2024年5月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
876241

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ニューキノロン系注射用抗菌剤
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

剤　形	水性注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1キット中に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）を含有
一般名	和名：ラスクフロキサシン塩酸塩（ＪＡＮ） 洋名：Lascufloxacin Hydrochloride（ＪＡＮ）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日　：2020年11月27日 薬価基準収載年月日　：2021年2月18日 販売開始年月日　：2021年3月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本ＩＦは2024年5月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987060008906

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1

１． 開発の経緯 1
２． 製品の治療学的特性 1
３． 製品の製剤学的特性 2
４． 適正使用に関して周知すべき特性 2
５． 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項 2
６． ＲＭＰの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目 4

１． 販売名 4
(1)和名 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来 4
２． 一般名 4
(1)和名(命名法) 4
(2)洋名(命名法) 4
(3)ステム(stem) 4
３． 構造式又は示性式 4
４． 分子式及び分子量 4
５． 化学名(命名法)又は本質 4
６． 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5

１． 物理化学的性質 5
(1)外観・性状 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性 6
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 6
(5)酸塩基解離定数 6
(6)分配係数 6
(7)その他の主な示性値 6
２． 有効成分の各種条件下における安定性 6
３． 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7

１． 剤形 7
(1)剤形の区別 7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード 7
(4)製剤の物性 7
(5)その他 8
２． 製剤の組成 8
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 8
(2)電解質等の濃度 8
(3)熱量 8
３． 添付溶解液の組成及び容量 8
４． 力価 8
５． 混入する可能性のある夾雑物 8
６． 製剤の各種条件下における安定性 9
７． 調製法及び溶解後の安定性 9
８． 他剤との配合変化(物理化学的変化) 10
９． 溶出性 11
10． 容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2)包装 12
(3)予備容量 12
(4)容器の材質 13
11． 別途提供される資材類 13
12． その他 13

Ⅴ. 治療に関する項目 14

１． 効能又は効果 14
２． 効能又は効果に関連する注意 14
３． 用法及び用量 14
(1)用法及び用量の解説 14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 14
４． 用法及び用量に関連する注意 15
５． 臨床成績 16
(1)臨床データパッケージ 16
(2)臨床薬理試験 17
(3)用量反応探索試験 19
(4)検証的試験 23
(5)患者・病態別試験 29
(6)治療的使用 37
(7)その他 38

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 41

１． 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 41
２． 薬理作用 41
(1)作用部位・作用機序 41
(2)薬効を裏付ける試験成績 42
(3)作用発現時間・持続時間 56

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 57

１． 血中濃度の推移 57
(1)治療上有効な血中濃度 57
(2)臨床試験で確認された血中濃度 57
(3)中毒域 61
(4)食事・併用薬の影響 61
２． 薬物速度論的パラメータ 61
(1)解析方法 61
(2)吸収速度定数 62
(3)消失速度定数 62
(4)クリアランス 62
(5)分布容積 62
(6)その他 62
３． 母集団(ポピュレーション)解析 62
(1)解析方法 62
(2)パラメータ変動要因 62
４． 吸収 63
５． 分布 64
(1)血液−脳関門通過性 64

(2)血液−胎盤関門通過性 64
(3)乳汁への移行性............................64
(4)髄液への移行性............................65
(5)その他の組織への移行性 65
(6)血漿蛋白結合率............................67
6．代謝............................67
(1)代謝部位及び代謝経路............................67
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率............................67
(3)初回通過効果の有無及びその割合............................67
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率............................68
7．排泄............................68
8．トランスポーターに関する情報............................69
9．透析等による除去率 69
10．特定の背景を有する患者............................69
11．その他............................71

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 73

1．警告内容とその理由 73
2．禁忌内容とその理由 73
3．効能又は効果に関連する注意とその理由............................74
4．用法及び用量に関連する注意とその理由............................74
5．重要な基本的注意とその理由............................74
6．特定の背景を有する患者に関する注意 75
(1)合併症・既往歴等のある患者............................75
(2)腎機能障害患者............................76
(3)肝機能障害患者............................76
(4)生殖能を有する者............................77
(5)妊婦............................77
(6)授乳婦............................77
(7)小児等............................77
(8)高齢者............................77
7．相互作用............................78
(1)併用禁忌とその理由............................78
(2)併用注意とその理由............................78
8．副作用............................80
(1)重大な副作用と初期症状............................80
(2)その他の副作用............................86
9．臨床検査結果に及ぼす影響............................89
10．過量投与............................89
11．適用上の注意............................90
12．その他の注意............................91
(1)臨床使用に基づく情報............................91
(2)非臨床試験に基づく情報............................91

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 92

1．薬理試験............................92
(1)薬効薬理試験............................92
(2)安全性薬理試験............................92
(3)その他の薬理試験............................92
2．毒性試験............................93
(1)単回投与毒性試験............................93
(2)反復投与毒性試験............................93
(3)遺伝毒性試験............................94
(4)がん原性試験............................94
(5)生殖発生毒性試験............................94
(6)局所刺激性試験............................95
(7)その他の特殊毒性............................95

Ｘ. 管理的事項に関する項目 97

1．規制区分............................97
2．有効期間............................97
3．包装状態での貯法............................97
4．取扱い上の注意............................97
5．患者向け資材............................97
6．同一成分・同効薬............................98
7．国際誕生年月日............................98
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日............................98
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容............................98
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容............................98
11．再審査期間............................98
12．投薬期間制限に関する情報............................98
13．各種コード............................98
14．保険給付上の注意............................98

ＸⅠ．文献............................99

1．引用文献............................99
2．その他の参考文献............................101

ＸⅡ. 参考資料............................102

1．主な外国での発売状況............................102
2．海外における臨床支援情報............................102

ＸⅢ. 備考............................103

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報............................103
(1)粉砕............................103
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性............................103
2．その他の関連資料............................103

略　語　集

菌種	
Acinetobacter spp.	*Acinetobacter* species：アシネトバクター属
BLNAR	β-Lactamase negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* ：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
BLNAS	β-Lactamase negative, ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* ：β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌
BLPAR	Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* ：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
B. subtilis	*Bacillus subtilis*：枯草菌
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*：バクテロイデス・フラジリス
B. thetaiotaomicron	*Bacteroides thetaiotaomicron*：バクテロイデス・シータイオタオミクロン
B. vulgatus	*Bacteroides vulgatus*：バクテロイデス・ブルガータス
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*：バークホルデリア・セパシア
C. acnes	*Cutibacterium acnes*（旧名：*Propionibacterium acnes*）：アクネ菌
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*：肺炎クラミジア
C. freundii	*Citrobacter freundii*：サイトロバクター・フレウンディイ
C. koseri	*Citrobacter koseri*：サイトロバクター・コセリ
C. difficile	*Clostridioides difficile*（旧名：*Clostridium difficile*）：クロストリディオイデス・ディフィシル
C. perfringens	*Clostridium perfringens*：ウェルシュ菌
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*：エンテロバクター・クロアカ
Enterobacter spp.	*Enterobacter* species：エンテロバクター属
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*：エンテロコッカス・フェカーリス
E. faecium	*Enterococcus faecium*：エンテロコッカス・フェシウム
E. coli	*Escherichia coli*：大腸菌
E. limosum	*Eubacterium limosum*：ユウバクテリウム・リモサム
F. magna	*Finegoldia magna*（旧名：*Peptostreptococcus magnus*）：フィネゴルディア・マグナ
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*：フソバクテリウム・ネクロフォーラム
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*：フソバクテリウム・ヌクレアタム
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*：インフルエンザ菌
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*：肺炎桿菌
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*：レジオネラ・ニューモフィラ
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
M. luteus	*Micrococcus luteus*：ミクロコッカス・ルテウス
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*：モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス
M. morganii	*Morganella morganii*：モーガネラ・モーガニイ
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*：肺炎マイコプラズマ
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*：淋菌
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae* ：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン感受性肺炎球菌
P. micra	*Parvimonas micra*（旧名：*Peptostreptococcus micros, Micromonas micros*）：パルビモナス・ミクラ
P. asaccharolyticus	*Peptoniphilus asaccharolyticus*（旧名：*Peptostreptococcus asaccharolyticus*）：ペプトニフィラス・アサッカロリチカス
P. bivia	*Prevotella bivia*：プレボテラ・ビビア
P. intermedia	*Prevotella intermedia*：プレボテラ・インターメディア
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*：プレボテラ・メラニノジェニカ
P. vulgaris	*Proteus vulgaris*：プロテウス・ブルガリス
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*：緑膿菌
S. enteritidis	*Salmonella enteritidis*：サルモネラ・エンテリティディス
S. marcescens	*Serratia marcescens*：霊菌
S. sonnei	*Shigella sonnei*：ソンネイ（ソンネ）赤痢菌
S. aureus	*Staphylococcus aureus*：黄色ブドウ球菌
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*：表皮ブドウ球菌

菌種	
S. maltophilia	*Stenotrophomonas maltophilia*：ステノトロホモナス・マルトフィリア
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*：アガラクチア菌
S. anginosus	*Streptococcus anginosus*：ストレプトコッカス・アンギノーサス
S. constellatus	*Streptococcus constellatus*：ストレプトコッカス・コンステラタス
S. intermedius	*Streptococcus intermedius*：ストレプトコッカス・インターメディウス
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*：肺炎球菌
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*：化膿性レンサ球菌
V. parvula	*Veillonella parvula*：ベイロネラ・パルブーラ
Veillonella spp.	*Veillonella* species：ベイロネラ属
抗菌薬(日本化学療法学会の略語記載)	
ABK	アルベカシン(Arbekacin)
ABPC	アミノベンジルペニシリン、アンピシリン(Ampicillin)
AZM	アジスロマイシン(Azithromycin)
CAM	クラリスロマイシン(Clarithromycin)
CAZ	セフタジジム(Ceftazidime)
CFPN	セフカペン(Cefcapene)
CLDM	クリンダマイシン(Clindamycin)
CPFX	シプロフロキサシン(Ciprofloxacin)
CTRX	セフトリアキソン(Ceftriaxone)
DAP	ダプトマイシン(Daptomycin)
ENX	エノキサシン(Enoxacin)
GRNX	ガレノキサシン(Garenoxacin)
IPM	イミペネム(Imipenem)
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)
LZD	リネゾリド(Linezolid)
MEPM	メロペネム(Meropenem)
MFLX	モキシフロキサシン(Moxifloxacin)
MNZ	メトロニダゾール(Metronidazole)
MPIPC	オキサシリン(Oxacillin)
PCG	ベンジルペニシリン(Benzylpenicillin)
PIPC/TAZ	ピペラシリン/タゾバクタム(Piperacillin / Tazobactam)
PZFX	パズフロキサシン(Pazufloxacin)
STFX	シタフロキサシン(Sitafloxacin)
TEIC	テイコプラニン(Teicoplanin)
TFLX	トスフロキサシン(Tosufloxacin)
VCM	バンコマイシン(Vancomycin)
略語及び専門用語	用語の説明
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	Antimicrobial Resistance：薬剤耐性、抗微生物薬耐性
Asn	Asparagine：アスパラギン
Asp	Aspartic acid：アスパラギン酸
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から投与後 24 時間後までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity ：投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable drug 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における濃度まで用いて求めた血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve during a dosing interval(t) ：投与後 0 時間から投与間隔時間(t)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
C_{24}	投与 24 時間後の血漿中濃度
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL	Total body clearance：全身クリアランス

略語及び専門用語	用語の説明
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
C_{trough}	Trough plasma concentration：トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
Glu	Glutamic acid：グルタミン酸
Kel、K_{el}、k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
Leu	Leucine：ロイシン
Lys	Lysine：リシン
MBC	Minimum bactericidal concentration：最小殺菌濃度
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version ：ICH 国際医薬用語集日本語版
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%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
MPC_{90}	Mutant Prevention Concentration for 90% of isolates
MSW	Mutant Selection Window：耐性変異株選択濃度域
PAE	Post-Antibiotic Effect：抗菌作用持続効果
PaO_2	Partial pressure of arterial oxygen：動脈血酸素分圧
PD	Pharmacodynamics：薬力学
Phe	Phenylalanine：フェニルアラニン
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
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using the Bazzet formula ：Bazzet の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/2}$)
QTcF	QT interval corrected using the Fridericia formula ：Fridercia の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/3}$)
Ser	Serine：セリン
SpO_2	Oxygen saturation of peripheral artery：末梢動脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
T_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
Tyr	Tyrosine：チロシン
V	中心コンパートメントの分布容積(1-コンパートメントモデル)
Val	Valine：バリン
Vd	Volume of distribution：分布容積
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
ΔQTcF	QTcF(Fridericia の補正式で補正した QT 間隔)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

Ⅰ．概要に関する項目

１． 開発の経緯

ラスクフロキサシン塩酸塩は、杏林製薬株式会社が国内で創製した新規キノロン系抗菌薬である。ラスクフロキサシンは、細菌の DNA 複製に必要な酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV を阻害することで、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抗菌作用を示し、肺への組織移行が良好であることが確認されている。経口剤であるラスビック®錠 75mg は「咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎」を適応症として本邦において、2019 年 9 月に承認された。

一方、ラスビック®点滴静注キット 150mg は、杏林製薬株式会社が誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍等の難治性の下気道感染症に対して使用される注射剤として開発を行ったものである。国内において入院加療が必要な呼吸器感染症患者を対象に、経口剤よりも高用量の用法及び用量である「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」にて臨床試験を行い、その結果、有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は 2020 年 11 月に「肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染」を適応症として承認された。

２． 製品の治療学的特性

(1) 入院加療が必要な市中肺炎患者に対し、投与初日にラスクフロキサシン 300 mg、2 日目以降 150 mgを 1 日 1 回点滴静注した結果、投与終了 7 日後の治癒率は、95.2%[119/125 例]であった。
（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

(2) 入院加療が必要な呼吸器感染症（慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注1)]、肺化膿症・肺膿瘍[注2)]患者に対し、投与初日にラスクフロキサシン 300 mgを、投与 2 日目以降は 150 mgを 1 日 1 回点滴静注した時の臨床効果は、慢性呼吸器病変の二次感染：93.3%[42/45 例][注3)]、誤嚥性肺炎：100%[12/12 例][注4)]、肺化膿症・肺膿瘍：90.9%[10/11 例][注4)]であった。

注 1）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎として、適応症の肺炎に含まれる
注 2）適応症は肺膿瘍である
注 3）治癒判定時（投与終了 7 日後）の治癒率
注 4）治療終了時（投与終了時）の有効率

＜本剤の適応症＞肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
下線：ラスビック®錠 75 mgにはない適応症
注意：ラスビック®錠 75 mgの用法及び用量、適応症、適応菌種、使用上の注意等は、ラスビック®点滴静注キット 150 mgとは異なることから、最新の電子添文を確認すること。
（「Ⅴ．5．(5)患者・病態別試験」の項参照）

(3) 肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ等に加え、嫌気性菌ではプレボテラ属、フソバクテリウム属、ベイヨネラ属等に抗菌力を示した。(*in vitro*)

＜本剤の適応菌種＞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）
下線：ラスビック®錠 75 mgにはない適応菌種
注意：ラスビック®錠 75 mgの用法及び用量、適応症、適応菌種、使用上の注意等は、ラスビック®点滴静注キット 150 mgとは異なることから、最新の電子添文を確認すること。
（「Ⅴ．5．(7)その他」の項参照）

(4) 肝代謝型の薬剤である。
(「Ⅶ. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、白血球減少症、間質性肺炎（0.3%)、QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む)、低血糖、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、肝機能障害、横紋筋融解症、痙攣、錯乱、せん妄等の精神症状、重症筋無力症の悪化、大動脈瘤、大動脈解離が注意喚起されている。
(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

(6) 禁忌は以下のとおりである。

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］

下線：ラスビック®錠 75 ㎎には設定されていない禁忌
注意：ラスビック®錠 75 ㎎の用法及び用量、適応症、適応菌種、使用上の注意等は、ラスビック®点滴静注キット 150 ㎎とは異なることから、最新の電子添文を確認すること。
(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 薬液バイアルと専用希釈液からなるキット製剤（コンビネーション製品）であり、用時混合して用いる。
(「Ⅳ. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について (令和 3 年 2 月 17 日　保医発 0217 第 2 号) (「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024 年 5 月 7 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。
(「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月日：2024 年 1 月 19 日

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

有効性に関する検討事項
・国内臨床分離株の本剤に対する感受性（錠） ・国内臨床分離株の本剤に対する感受性（点滴静注キット）

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

（2024 年 5 月 7 日時点）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名
ラスビック®点滴静注キット 150mg

(2)洋名
Lasvic® Intravenous Drip Infusion Kit 150mg

(3)名称の由来
Lascufloxacin、visionary and conceptual quinoloneから命名
新しいビジョン(visionary)とコンセプト(conceptual)で開発されたキノロン系抗菌剤のラスクフロキサシン

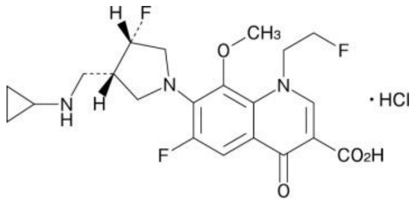
２．一般名

(1)和名(命名法)
ラスクフロキサシン塩酸塩（ＪＡＮ）

(2)洋名(命名法)
Lascufloxacin Hydrochloride（ＪＡＮ)、lascufloxacin（ＩＮＮ）

(3)ステム(stem)
ナリジクス酸系抗菌薬：-oxacin

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$･HCl
分子量：475.89　（ラスクフロキサシン $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$（フリー体）：439.43）

５．化学名(命名法)又は本質

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（ＩＵＰＡＣ）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号：LSFX
企業コード又は研究所コード：
　KRP-AM1977（ラスクフロキサシン）
　AM-2013（ラスクフロキサシン塩酸塩）
　KRP-AM1977Y（ラスクフロキサシン塩酸塩静注）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1． 物理化学的性質

(1)外観・性状

ラスクフロキサシン塩酸塩は白色～帯黄白色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。
味は苦い。

(2)溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

表 ラスクフロキサシン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
N,N-ジメチルホルムアミド	37.1	やや溶けやすい
水	21.7	やや溶けにくい
5%D-マンニトール溶液	19.8	やや溶けにくい
5%ブドウ糖溶液	19.7	やや溶けにくい
0.01mol/L 塩酸	17.7	やや溶けにくい
メタノール	16.6 ≤	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	2.36 ≤	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	2.08	溶けにくい
生理食塩液	1.00	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.361～0.828	極めて溶けにくい
1-オクタノール	0.0466	ほとんど溶けない

(25℃±2℃)

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

表 ラスクフロキサシン塩酸塩の各種 pH の緩衝液に対する溶解性

pH(McIlvaine の緩衝液)	溶解度(mg/mL)
3.0	8.58
4.0	1.37
5.0	0.686
6.0	0.680
7.0	0.532
8.0	0.650

(25℃±2℃)

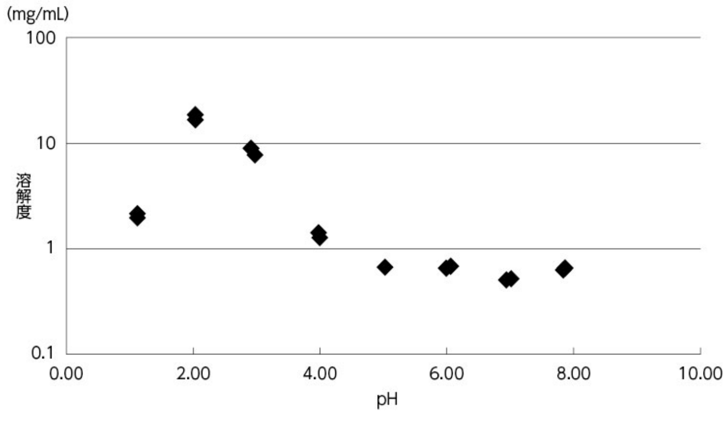


図 ラスクフロキサシン塩酸塩の溶解度曲線

(3) 吸湿性

25℃±2℃、75%RH、7 日間保存において、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

明確な融点は認められない。

［参考］

ラスクフロキサシン塩酸塩は示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)において 210.6℃に減量を伴う発熱ピークを示した（分解点)。

(5) 酸塩基解離定数

ラスクフロキサシン塩酸塩の解離定数（pKa）は 6.24 及び 7.99 であった。6.24 はカルボン酸、7.99 は 2 級アミンの解離に相当する。

(6) 分配係数

ラスクフロキサシン塩酸塩の 1-オクタノール/pH7.0 の緩衝液（25℃±2℃）の系における分配比は、6.40 であった。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2． 有効成分の各種条件下における安定性

ラスクフロキサシン塩酸塩

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃、60%RH</td><td>36 箇月</td><td>ポリエチレン袋
＋アルミニウム袋
＋ファイバードラム</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75%RH</td><td>6 箇月</td><td>ポリエチレン袋
＋アルミニウム袋
＋ファイバードラム</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60℃</td><td>3 箇月</td><td>褐色ガラス瓶(密栓)</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>30℃、75%RH</td><td>3 箇月</td><td>褐色ガラス瓶(開栓)</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td colspan="2" rowspan="2">25℃
総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上</td><td>曝光：
ガラス製シャーレに 3mm 以下の厚さになるように広げた。</td><td>総照度約 60 万 lx･hr で性状は規格外(ごく薄い黄色に変化)を認めたが、その他の項目は 120 万 lx･hr まで規格内</td></tr>
<tr><td>遮光：
ガラス製シャーレに 3mm 以下の厚さになるように広げ、アルミホイルで覆った。</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質)、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法

3． 有効成分の確認試験法、定量法

1） 確認試験法

塩化物：日局　定性反応（塩化物）

赤外吸収スペクトル：日局　赤外吸収スペクトル測定法　塩化カリウム錠剤法

2） 定量法

日局　液体クロマトグラフィーによる

Ⅳ. 製剤に関する項目

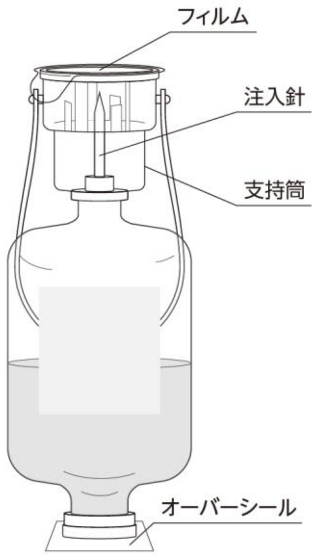
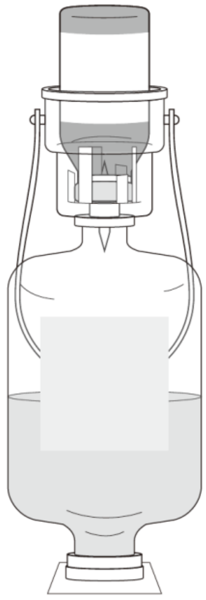
1． 剤形

(1)剤形の区別

水性注射剤

薬液の入ったバイアル及び専用希釈液が入った注入針入り支持筒付きプラスチック製容器（専用希釈液ボトル）からなる点滴静注キット（コンビネーション製品）である。使用時に薬液バイアルを専用希釈液ボトルに刺し、薬液と専用希釈液を混合してから投与する。

(2)製剤の外観及び性状

	薬液	専用希釈液	混合後
剤形	注射剤		
外観	バイアル	 容器（ボトル）	
性状 （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
液量	24mL	76mL	100mL

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

	薬液	専用希釈液	混合後
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

(5) その他

1) 薬液

薬液の入ったバイアル内は常圧であり、窒素置換している。また、無菌である。

2) 専用希釈液

専用希釈液の入った容器（ボトル）内は常圧である。また、無菌である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラスビック®点滴静注キット 150mg	
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

(2) 電解質等の濃度

混合液中（1 容器 100mL）の電解質の量は、以下のとおりである。

金属イオン	含量※
Na^{+}	15mEq
Mg^{2+}	0.5mEq 以下
Cl^{-}	16mEq

※：添加剤に由来するものを含む

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

販売名	ラスビック®点滴静注キット 150mg	
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

4. 力価

本剤の力価はラスクフロキサシンとしての重量を表す。
ラスビック®点滴静注キット 150mg は、ラスクフロキサシン 150mg を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

６．製剤の各種条件下における安定性

薬液（ラスビック®点滴静注キット 150mg）

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃、60%RH</td><td>遮光シュリンクフィルムで覆った無色ガラスバイアル＋ゴム栓＋紙箱</td><td>36 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75%RH</td><td>遮光シュリンクフィルムで覆った無色ガラスバイアル＋ゴム栓＋紙箱</td><td>6 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>温度、湿度</td><td>50℃、20%RH 暗所</td><td>遮光シュリンクフィルムで覆った無色ガラスバイアル＋ゴム栓</td><td>3 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">温湿度：成り行き
光源：オプション 1（D65)約2000lx</td><td>無色ガラスバイアル＋ゴム栓</td><td rowspan="2">総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外照射エネルギーとして 200W・hr/m^{2}以上</td><td>60 万 lx·hr 以上では純度試験（類縁物質）は規格外。その他の試験項目は、120 万 lx·hr まで規格内</td></tr>
<tr><td>遮光シュリンクフィルムで覆った無色ガラスバイアル＋ゴム栓</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量法　等

専用希釈液（ラスビック®点滴静注キット 150mg）

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃、60%RH</td><td>プラスチック容器＋ゴム栓＋内袋（酸素検知剤、脱酸素剤入り）＋紙箱</td><td>36 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75%RH</td><td>プラスチック容器＋ゴム栓＋内袋（酸素検知剤、脱酸素剤入り）＋紙箱</td><td>6 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>温度、湿度</td><td>50℃、20%RH 暗所</td><td>プラスチック容器＋ゴム栓</td><td>3 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>温湿度：成り行き
光源：オプション 1(D65)約 2000lx</td><td>プラスチック容器＋ゴム栓</td><td>総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外照射エネルギーとして 200W・hr/m^{2}以上</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験　等

７．調製法及び溶解後の安定性

1) 調製方法

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。

［解説］
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「ＸⅢ. 2. 1)調製方法」の項参照）

2) 混合後の安定性

ラスビック®点滴静注キット 150mg の薬液及び専用希釈液を混合し、室温及び湿度成り行き、散光下において 24 時間保存後の安定性を確認した結果、製剤由来の分解物の増加が認められたが、純度試験（類縁物質）を含めすべての試験項目で評価基準の範囲内であった。

保存条件：室温及び湿度成り行き、散光下
保存時間：24 時間
試験項目：性状　外観（色及び澄明性）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、定量法　等
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

８. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

1) 配合変化

14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

（全文は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照のこと）

［解説］
他剤及び輸液と配合した場合、配合変化を認められている。
ヘパリンナトリウムと配合した場合には、白濁しゲル状の沈殿が析出する。
配合変化試験の結果については、「ＸⅢ. 2. 2) 配合変化試験」の項に一覧表を掲載した。
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「ＸⅢ. 2. 2) 配合変化試験」の項参照）

2) pH 変動スケール

薬液及び専用希釈液を混合した液（混合液）10mL に、0.1mol/L 塩酸又は 0.1mol/L 水酸化ナトリウムを撹拌しながら添加し、持続的な外観変化が認められる pH（変化点 pH）を測定したところ、0.1mol/L 塩酸では 0.4mL の添加で結晶の析出が認められた（pH3.4）。また、0.1mol/L 水酸化ナトリウムでは 0.2mL の添加で結晶の析出が認められた（pH7.6）。

表　pH 変動試験

	添加前 pH	添加量(mL)	添加後 pH	移動指数※	変化所見
0.1mol/L HCl 添加	6.9	0.4	3.4	3.5	結晶析出
0.1mol/L NaOH 添加	6.9	0.2	7.6	0.7	結晶析出

※：移動指数：添加後 pH－添加前 pH

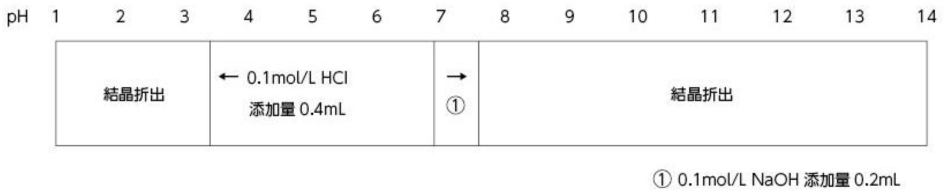


図　pH変動スケール

3) 溶解度曲線

（「Ⅲ．1．（2）2）各種 pH 溶媒に対する溶解度」の項参照）

4) キレート形成能

電位差滴定装置を用いて、ラスクフロキサシン塩酸塩のキレート能を測定した結果、Mg^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}は 0.25mmol/L 及び 0.75mmol/L の両金属イオン濃度でラスクフロキサシン塩酸塩とのキレート形成が確認された。Ca^{2+}は 0.25mmol/L ではキレートを形成せず、0.75mmol/L ではラスクフロキサシン塩酸塩とのキレートを形成したものの、形成能が弱く、安定度定数（β）を算出することができなかった。

キレート形成能の強さは $Fe^{2+} \fallingdotseq Zn^{2+} > Mg^{2+} \gg Ca^{2+}$ の順であった。

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

1) 容器及び包装に関する注意事項

- 薬液と専用希釈液は、「並列」にトレイに入れ、脱酸素剤と酸素検知剤と共に透明な袋（内袋）で包装し、個別に紙箱に梱包している。
- 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。
- 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。
- 薬液と専用希釈液の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。また、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こと。
- 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、ポンピングを行うこと。
- 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（コアリング）したり、排出口（ポート部）を傷つけ液漏れを起こすおそれがある。

（「Ⅷ．11．適用上の注意」及び「Ⅹ．4．取扱い上の注意」の項参照）

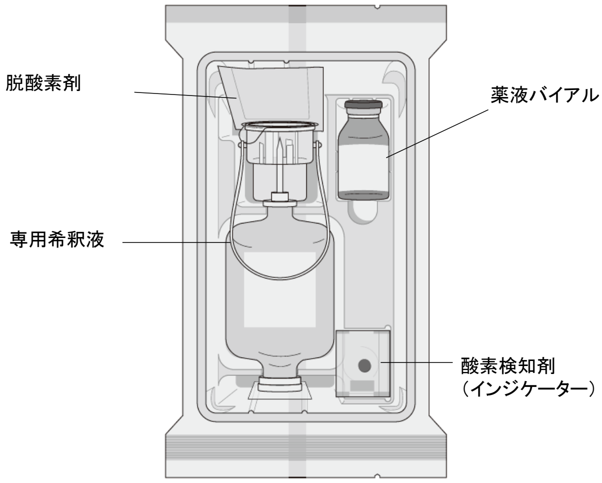


図　薬液バイアルと専用希釈液の内袋内での配置

2) 容器及び包装への注意事項の記載

専用希釈液のラベルには、専用希釈液のみが単独で投与されないように「専用希釈液」の文字を製品名よりも大きく強調し、視認性が高いラベルデザインとしている。

また、内袋の表面には、製品名と共に取扱い上の注意事項等が記載されている。

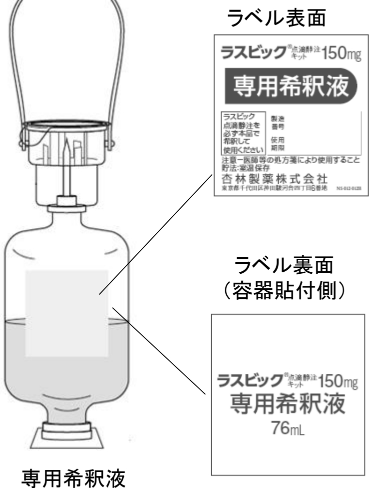


図　専用希釈液のラベル表示

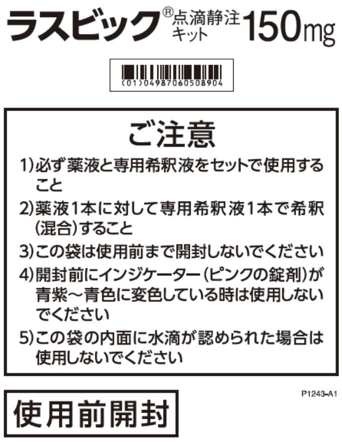


図　内袋の表示

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「Ｘ. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

(2) 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

(3) 予備容量

該当資料なし

(4)容器の材質

薬液バイアル	バイアル		無色ガラス
	ゴム栓		塩素化ブチルゴム
	キャップ	シール部	アルミニウム
		樹脂キャップ	ポリプロピレン
	遮光シュリンクフィルム		ポリエチレンテレフタレート
専用希釈液ボトル（注入針入り支持筒付きプラスチック製容器）	プラスチック容器		ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート
	栓体（排出口）：ゴム栓		エラストマー
内袋			ポリエステル、ナイロン
トレイ			ポリプロピレン
紙箱			紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

1) フィルターへの吸着

ラスビック®点滴静注キット 150mg の薬液と専用希釈液を混合し、孔径 0.2μm の輸液フィルターを通過させた輸液フィルター通過液及び通過させない対照液を作製し、両者を比較した結果、輸液フィルター通過液及び対照液の結果に大きな差異は認められず、いずれの項目も評価基準に適合した。

試験項目：性状、pH、定量法

試験方法：薬液バイアルを専用希釈液ボトルの両頭針部（注入針）に刺して混和し、輸液フィルターを装着し、室内散光下にて約1時間かけて滴下した。滴下した液は、アルミ箔で被覆した無色ガラス製容器に溜め、輸液フィルター通過液とした。対照液は、混和した輸液フィルター通過前液を用いた。

検討した輸液フィルター※

・ニプロフィルターセット：ニプロ株式会社、FG-20BYC P、型番 29-208、DEHP 可塑剤フリー、ポアーサイズ 0.2μm

※：2020年8月現在

2) 輸液セットとの適合性

ラスビック®点滴静注キット 150mg の薬液と専用希釈液を混合し、ポリ塩化ビニル（PVC）製（可塑剤としてフタル酸エステル：DEHP 不使用）及びポリブタジエン（BR）製の輸液セットを通過した混合液（通過液）について測定した結果、各々の通過液は、いずれの項目も評価基準に適合した。

また、輸液セット通過前の混合液（対照液）の結果と、各々の輸液セット通過液の結果は同等であり、差異は認められなかった。

試験項目：性状、pH、定量法

試験方法：薬液バイアルを専用希釈液ボトルの両頭針部（注入針）に刺して混和し、輸液セットを装着し、室内散光下にて約1時間かけて滴下した液を通過液とした。対照液は、輸液セット通液前の混合液を用いた。

検討した輸液セット※：

・ポリ塩化ビニル輸液セット：テルモ株式会社、テルフュージョン輸液セット(DEHPフリー)
全長125cm、コード番号TI-U350P

・ポリブタジエン輸液セット：テルモ株式会社、テルフュージョン輸液セット(PVCフリー)
全長125cm、コード番号TI-J350P

※：2018 年 7 月現在

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

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

［解説］

入院加療が必要な市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（AMY-I301）及び入院加療が必要な呼吸器感染症患者（慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注]、肺化膿症・肺膿瘍）を対象とした国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（AMY-I302）の結果から、本剤の適応菌種を「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）」とし、適応症を「肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染」と設定した。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎である。なお、「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）において細菌性肺炎は肺炎と記載するよう整理されているため、誤嚥性肺炎は肺炎の適応症に含まれることとなる。

2．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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 300 ㎎を、投与 2 日目以降は 150 ㎎を 1 日 1 回点滴静注する。

［解説］

本剤の用量については、投与初日に倍量投与するローディングドーズ（負荷投与量）を採用しているため、本剤の薬液と専用希釈液を全量混合し、混合液 1 本 100mL（ラスクフロキサシン 150 ㎎含有）を、初日は混合液 2 本、投与 2 日目以降は混合液 1 本を静脈内に 1 日 1 回点滴投与する。

点滴速度は、混合液 1 本 100mL（ラスクフロキサシン 150 ㎎含有）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）。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2)用法及び用量の設定経緯・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)]、有効性に最も関与する指標として AUC/MIC[3),4)]が、耐性菌発現抑制の指標として C_{max}/MIC[5)]が知られていることから、それらの指標を用いて本剤の用法を 1 日 1 回投与とした。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、投与初日は倍量を投与するローディングドーズ（負荷投与量）を採用した。

国内第Ⅱ相非盲検比較試験（AMY-I201）において、入院加療が必要な市中肺炎に対する本剤の投与初日 150mg、投与 2 日目以降 75mg の 1 日 1 回投与（以下、150/75mg 投与）及び投与初日 300mg、投与 2 日目以降 150mg の 1 日 1 回投与（以下、300/150mg 投与）の用量反応性及び安全性を検討した。150/75mg 投与及び 300/150mg 投与の治

癒判定時（投与終了 7 日後）の治癒率は、それぞれ 90.6%（29/32 例）及び 94.4%（34/36 例）と同等の有効性であり、早期有効率（治験薬投与開始 3 日目の臨床効果）は、150/75mg 投与で 75.8%（25/33 例）、300/150mg 投与で 92.3%（36/39 例）であったことから、300/150mg 投与は、治療早期から臨床効果が期待できると考えた。一方、安全性に関しては、有害事象の発現割合が 150/75mg 投与で 66.7%（28/42 例）、300/150mg 投与で 64.3%（27/42 例）であり、両投与群の有害事象発現割合はほぼ同様であり、大きな問題は認められなかった。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が期待できる用法及び用量が好ましいと考え、本剤 300/150mg の 1 日 1 回投与を臨床用法及び用量として選択し、実薬対照の第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施した。

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（AMY-I301）では、入院加療が必要な市中肺炎に対する本剤 300/150mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を、レボフロキサシン注射剤 500mg 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 500mg との非劣性が検証され、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 500mg とほぼ同様であり、大きな問題は認められなかった。

入院加療が必要な慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注)] 及び肺化膿症・肺膿瘍については、国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（AMY-I302）で本剤 300/150mg の 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、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注)] 及び肺化膿症・肺膿瘍に対しても本剤 300/150mg の 1 日 1 回投与は十分な効果が期待できると考えた。

本剤 300/150mg の 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[5)]及び C_{trough}>MPC[6)] 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 [7),8)]、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、適応菌種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、用法及び用量は「通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に 300 ㎎を、投与 2 日目以降は 150 ㎎を 1 日 1 回点滴静注する。」とした。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

４. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5． 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験区分	試験名	試験番号	試験デザイン	対象	評価資料/参考資料注1)
第Ｉ相	単回点滴静注	AMY-I101	ステップ 1～6： 群用量漸増 ステップ 1： 非盲検 非対照 ステップ 2～6： 無作為化 単盲検 プラセボ対照	日本人 健康成人男性：43 例	評価
	反復点滴静注	AMY-I102	無作為化 単盲検 プラセボ対照 群用量漸増	日本人 健康成人男性：24 例	評価
	単回・反復点滴静注	AMY-I103	無作為化 非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：18 例	評価
第Ⅱ相	国内第Ⅱ相非盲検比較試験（静注）	AMY-I201	無作為化 非盲検 並行群間比較	日本人 市中肺炎患者：84 例	評価
第Ⅲ相	国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（静注）	AMY-I301	無作為化 二重盲検 並行群間比較	日本人 市中肺炎患者：289 例	評価
	国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（静注）	AMY-I302	非盲検 非対照	日本人呼吸器感染症患者（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、その他 1 例）	評価
臨床薬理	QT/QTc 評価試験（経口）	KRPAM1977X-T111	無作為化 二重盲検（陽性対照薬は非盲検下） プラセボ対照、陽性対照 5 群 5 期クロスオーバー	日本人 健康成人男性：60 例	評価

注 1）参考資料として提出された試験はない

注 2）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験

①150mg 及び 300mg 単回点滴静注 [9)]

健康成人 12 例（各投与群 6 例）にラスクフロキサシン（静注）を 150mg は 1 時間かけて、300mg は 2 時間かけて単回点滴静注したとき、有害事象は認められなかった。(AMY-I103)

②50 mg、100mg、200mg、400mg 及び 800 mg単回点滴静注 [10)]

健康成人男性に、ラスクフロキサシン（静注）を 50 mg、100mg、200mg 及び 400mg は 1 時間かけて、600mg は 1.5 時間かけて、800mg は 2 時間かけて単回点滴静注したとき、発現した有害事象の投与群別の内訳は、ラスクフロキサシン（静注）50mg 投与群で 3 例中 1 例 3 件、100mg 投与群で 6 例中 3 例 6 件、200mg 投与群で 6 例中 4 例 8 件、400mg 投与群で 6 例中 2 例 4 件、600mg 投与群で 6 例中 4 例 10 件、800mg 投与群で 6 例中 5 例 16 件、プラセボ投与群で 10 例中 3 例 3 件であった。

いずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象は、200 及び 400mg 投与群で尿中 β_2 ミクログロブリン増加が各 2 例、100 及び 600mg 投与群でフィブリン D ダイマー増加が各 2 例、並びに 200mg 投与群でエタノールゲル化試験（症例報告書記載名：フィブリンモノマー複合体増加）が 2 例にそれぞれ認められた。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

副作用の投与群別の内訳は、50mg 投与群で 1 例 1 件、100mg 投与群で 3 例 3 件、200mg 投与群で 3 例 3 件、400mg 投与群で 1 例 2 件、600mg 投与群で 3 例 7 件、800mg 投与群で 4 例 11 件であった。プラセボ投与群では、副作用は発現しなかった。

いずれかの投与群で 2 例以上発現した副作用は、100 及び 600mg 投与群のフィブリン D ダイマー増加の各 2 例、並びに 200mg 投与群のエタノールゲル化試験の 2 例であった。

臨床検査に関して、異常値が散見されたが臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

身体検査（体重）に関して、臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

眼科検査及びバイタルサインに関して、異常所見又は異常値が散見されたが臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。QT、QTcB、QTcF パラメータの測定値及びベースラインからの変化量に、各投与群及び各検査時期で特記すべき傾向はみられなかった。（AMY-I101）

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 反復投与試験

①150mg(投与初日 300mg)7 日間反復点滴静注 [9)]

健康成人 6 例にラスクフロキサシン（静注）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有害事象は、蕁麻疹の 1 例 1 件であった。

蕁麻疹は、因果関係ありと判断され、治験薬の投与は中止された。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。(AMY-I103)

②200 mg、400 mg及び 400mg(投与初日は 1 日 2 回 800mg) 7 日間反復点滴静注 [10)]

健康成人男性6例にラスクフロキサシン（静注）200mg及び400mgを1時間かけて1日1回7日間反復点滴静注したとき、並びに1日目は400mgを1時間かけて1日2回（10時間間隔）で計800mgを、2日目以降は400mgを1時間かけて1日1回6日間反復点滴静注したとき（以下、800/400mg投与）に発現した有害事象は、200mg投与群が6例中6例12件、400mg投与群が6例中4例17件、800/400mg投与群が6例中6例26件、プラセボ投与群が6例中4例8件であった。いずれかの投与群で2例以上発現した有害事象は、200mg投与群で血管穿刺部位血栓が5例、400mg投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が3例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2例、血中クレアチニン増加が2例、800/400mg投与群で血中クレアチニン増加が6例、凝固時間延長が6例、体位性めまいが3例、プラセボ投与群で血管穿刺部位血栓が2例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、200mg投与群が2例4件、400mg投与群が3例3件、800/400mg投与群が6例19件であった。プラセボ投与群では認められなかった。
いずれかの投与群で2例以上発現した副作用は、400mg投与群で血中クレアチニン増加2例、800/400mg投与群で血中クレアチニン増加6例、凝固時間延長6例、体位性めまい3例であった。(AMY-I102)
(「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

注) 承認された用法及び用量は「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。」である。

3) QT/QT_c評価試験 [11)]

〈経口投与〉

健康成人男性のベ 172 例を対象とした無作為化二重盲検(陽性対照薬であるモキシフロキサシンは非盲検下)、プラセボ対照、陽性対照、5 群 5 期クロスオーバー試験において、ラスクフロキサシン(錠)として 225mg[注)]、450mg[注)]、750mg[注)]、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与時の QT/QTc 延長を QTcF 法による心拍数補正 QT を用いて評価した。
ラスクフロキサシン(錠)225mg 投与群[注)]では、ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値がすべての時点で 10ms 未満であり、QTcF の延長は陰性と判定された。また、ラスクフロキサシン(錠)450mg 投与群[注)]以上で陽性と判定された。

表　QT 間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)及び薬物動態パラメータ

薬剤	例数	投与後経過時間♯ (hr)	ΔΔQTcF 最小二乗平均 (ms)	片側 95%信頼区間の上限 (ms)	薬物動態パラメータ	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)
ラスクフロキサシン 225mg	57	3	5.1	7.3	1.91±0.604	23.9±4.14
ラスクフロキサシン 450mg	57	3	8.2	10.4	3.44±0.649	51.6±8.00
ラスクフロキサシン 750mg	58	3	12.6	14.8	5.45±1.31	84.4±12.7
モキシフロキサシン 400mg	58	2	14.7	11.9†	−	−

♯:評価時点の中で QT 間隔のベースラインからの変化量の 90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点
†:片側 98.33%信頼区間の下限
ΔΔQTcF:各測定時点での各投与群の最小二乗平均−同測定時点でのプラセボ投与群の最小二乗平均
ΔQTcF を目的変数とし、投与群、投与順序、時期、測定時点、投与群×測定時点を固定効果、各期の投与前値を共変量、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。
複数の薬剤間の多重性の調整方法は閉手順を用い、多時点の多重性の調整方法は Intersection-Union test を用いた。

有害事象は、ラスクフロキサシン(錠)750mg 投与群で 1 例 2 件(心電図 QT 延長、蕁麻疹)、プラセボ投与群で 2 例 3 件(胃腸炎、鼻咽頭炎、ばら色粃糠疹)、モキシフロキサシン 400mg 投与群で 3 例 3 件(発熱、腎結石症、接触性皮膚炎)であった。
副作用はラスクフロキサシン(錠)750mg 投与群の心電図 QT 延長 1 例 1 件及び蕁麻疹 1 例 1 件であった。
重篤な有害事象は発現しなかった。(KRPAM1977X-T111)
なお、健康成人にラスクフロキサシン(錠)450mg 経口投与時の C_{max}(3.44±0.65μg/mL)は、呼吸器感染症患者にラスクフロキサシン(静注)を承認された用法及び用量にて点滴静注した際の PPK 解析の 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。
(「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

注) 承認された用法及び用量は「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。」である。

(3)用量反応探索試験

国内第Ⅱ相非盲検比較試験（AMY-I201）[12)]

市中肺炎患者を対象として、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150 mg）（以下、150/75mg）又は 150mg（投与初日 300 mg）（以下、300/150mg）を点滴静脈内投与した時の投与終了 7 日後の治癒率は、いずれの用量でも 90%以上であった。投与 3 日後の早期有効率は 150/75mg 群で 75.8%、300/150mg 群で 92.3%であり、300/150mg 群の方が高いことが確認された。

また、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* 並びに非定型菌である *M. pneumoniae* を含めた菌種に対して有効性が確認された。

安全性及び心電図パラメータについては、両群共に大きな問題は認められなかった。

目的	軽症から重症の市中肺炎患者を対象として、ラスクフロキサシン(静注) 75mg 及び 150mg(各用量とも投与初日は倍量投与)点滴静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	無作為化非盲検並行群間比較試験
対象	日本人市中肺炎患者　84 例
主な登録基準	(1) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 (2) 肺炎発症前 2 週間以内に、入院歴、長期療養施設入所歴及び介護施設入所歴がない患者で急性に発症し、治験責任医師等が入院加療を必要と判断した患者 (3) 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者 (4) 下記の 2 項目を満たす患者 1) 下記の項目から 1 項目以上を満たす ・咳 ・膿性痰、若しくは喀痰の膿性度の悪化 ・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) ・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つ若しくはすべてが悪化 ・発熱 37℃以上(腋窩計測) 2) 下記の項目中 1 項目以上を満たす ・CRP 陽性 ・白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)、又は桿状核球 > 15%、又は白血球減少(白血球 < 4,500/mm^3) ・低酸素血症(PaO_2 < 60Torr 又は SpO_2 < 90%)
主な除外基準	以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。 ・キノロン系抗菌剤に対して過敏症又は重篤な副作用の既往がある患者 ・てんかんなどの痙攣性疾患の合併症又はその既往歴を有する患者 ・妊娠している女性、妊娠している可能性がある女性、治験薬投与期間中に妊娠を希望している女性、母乳育児をしている女性。又は、治験期間中に有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性 ・薬物に対する過敏症の既往を有する患者 ・肝臓、腎臓又は心臓に重篤な機能障害を有している患者（重篤の基準は薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード 3 程度とする。） ・重度又は進行性の基礎疾患・合併症を有する患者〔コントロール不良の糖尿病患者［HbA1c（JDS 値）が 8.0%以上又は HbA1c（国際標準値）が 8.4%以上、空腹時血糖値が 160mg/dL 以上、食後 2 時間血糖値が 220mg/dL 以上のいずれかを満たす糖尿病患者］、下気道に対する侵襲的治療をした患者、全身性の免疫疾患を有する患者、抗癌化学療法を実施している癌患者、手術を要する進行癌患者等〕 ・集中治療室管理又は人工呼吸器装着を必要とする重篤な患者 ・通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療）を受けている患者

(AMY-I201)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

主な 除外基準 つづき	・気管支閉塞のある患者、又は閉塞性肺炎の既往のある患者（ただし、COPD の患者は除外しない） ・原発性肺がんの患者、又は悪性腫瘍の肺転移を認める患者 ・間質性肺炎、嚢胞性線維症、AIDS、ニューモシスチス肺炎（疑い例も含む）、活動性肺結核（疑い例も含む）及び明らかな誤嚥性肺炎の患者 ・活動性 B 型又は C 型肝炎の患者 ・今回の感染エピソードにおいて、治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌剤（全身投与）を投与されている患者。ただし、3 日間以上の投与により明らかに無効と判断された患者、若しくは 3 日間未満の投与であっても原因菌の判明等により治験薬投与直前の抗菌剤の効果が期待できないと判断された患者はこの限りではない。 ・今回の感染エピソードにおいて、治験薬投与直前 7 日間以内にキノロン系抗菌薬又はアジスロマイシン（少量長期投与は除く）を投与された患者 ・治験期間中に併用禁止治療を必要とする患者、又は治験薬投与開始前 14 日間以内に新たにマクロライド少量長期投与を開始した患者 ・治験薬の効果が期待しがたい病原体（抗酸菌、真菌、ウイルス等）による感染症患者
試験方法	投与期間：7 日間～14 日間 用法及び用量： ラスクフロキサシン(静注)75mg 及び 150 mg(投与薬液濃度：0.75mg/mL 及び 1.50mg/mL)を、100mL あたり約 1 時間かけて(約 30 分以内の点滴は避けた)1 日 1 回 7 日間点滴静注した。ただし、7 日間投与により改善傾向がみられ治験薬が有効に作用しつつあり、継続投与すべきと治験責任医師等が判断する場合には、最長 14 日間まで治験薬の投与を可能とした。 〈投与量〉 -ラスクフロキサシン 75mg(投与初日 150mg)：150/75mg 群 　投与初日：ラスクフロキサシン 150mg/日(投与薬液量：200mL) 　投与 2 日目以降：ラスクフロキサシン 75mg/日(投与薬液量：100mL) -ラスクフロキサシン 150mg(投与初日 300mg)：300/150mg 群 　投与初日：ラスクフロキサシン 300mg/日(投与薬液量：200mL) 　投与 2 日目以降：ラスクフロキサシン 150mg/日(投与薬液量：100mL) 被験者は 150/75mg 群又は 300/150mg 群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り当てられた。また、各群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び肺炎の重症度を割付因子として動的割付を行った。 本試験は各群で投与薬液の調製方法や投与薬液量が異なり、盲検性を確保することが困難であることから、非盲検試験として実施した。このため、治験責任医師等に割付け結果が明らかになり、効果判定にバイアスがかかる可能性があることから、本試験では第三者から構成された評価判定委員会を設置し、PROBE 法により盲検化されたデータを用いて臨床効果及び微生物学的効果を評価した。
評価項目	〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> 評価判定委員会による治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の臨床効果 <u>副次評価項目</u> 1）評価判定委員会による投与 3 日後の臨床効果(早期薬効評価) 2）評価判定委員会による投与終了時の臨床効果 3）評価判定委員会による微生物学的効果 4）症状・検査値の推移 〈安全性〉 有害事象 　自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査 心電図パラメータ： 　各規定日における心電図パラメータ

(AMY-I201)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

解析方法	有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 主要評価項目 治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率(%)及び、その両側 95%信頼区間を算出した。 副次評価項目 投与 3 日後の早期有効率(%)及び投与終了時の有効率(%)及び、それぞれについて両側 95%信頼区間を算出した。 微生物学的効果は、BPPS 及び MFAS を解析対象集団として、原因菌別の菌消失率(%)及び被験者別の菌消失率(%)及びそれぞれについて両側 95%信頼区間を算出した。

結果

〈解析対象集団〉

安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬が投与された 84 例（150/75mg 群 42 例、300/150mg 群 42 例）

FAS：安全性解析対象集団のうち本試験の対象疾患（市中肺炎）ではないとされた 6 例を除く 78 例 150/75mg 群 38 例、300/150mg 群 40 例）

PPS：FAS のうち 6 例（併用禁止薬の使用 5 例、除外基準に該当 1 例）を除く 72 例（150/75mg 群 33 例、300/150mg 群 39 例）

MFAS：FAS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外した 150/75mg 群 18 例及び 300/150mg 群 24 例

BPPS：PPS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外した 150/75mg 群 15 例及び 300/150mg 群 23 例

〈投薬期間〉（安全性解析対象集団）

投与日数	150/75mg 群	300/150mg 群	投与日数	150/75mg 群	300/150mg 群
1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	8 日	1 (2.4)	0 (0.0)
2 日	0 (0.0)	1 (2.4)	9 日	2 (4.8)	3 (7.1)
3 日	1 (2.4)	0 (0.0)	10 日	5 (11.9)	5 (11.9)
4 日	0 (0.0)	2 (4.8)	11 日	4 (9.5)	1 (2.4)
5 日	0 (0.0)	1 (2.4)	12 日	3 (7.1)	1 (2.4)
6 日	0 (0.0)	0 (0.0)	13 日	1 (2.4)	0 (0.0)
7 日	23 (54.8)	28 (66.7)	14 日	2 (4.8)	0 (0.0)
全症例	42	42			
平均値±標準偏差	8.6±2.4	7.4±1.8			

該当被験者数（%：投与群内での割合）

〈有効性〉

主要評価項目

臨床効果(PPS)

・治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率

ラスクフロキサシン	被験者数	臨床効果			治癒率* [95%信頼区間]
		治癒	治癒せず	判定不能	
150/75mg 群	33	29	3	1	90.6%[29/32 例(75.0%～98.0%)]
300/150mg 群	39	34	2	3	94.4%[34/36 例(81.3%～99.3%)]

＊：治癒率(%)=(各投与群の「治癒」と判定された被験者数÷各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・投与 3 日後の早期有効率

ラスクフロキサシン	被験者数	臨床効果			早期有効率* [95%信頼区間]
		早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能	
150/75mg 群	33	25	8	0	75.8%[25/33 例(57.7%～88.9%)]
300/150mg 群	39	36	3	0	92.3%[36/39 例(79.1%～98.4%)]

＊：早期有効率(%)=(各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数÷各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数)×100

(AMY-I201)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

結果

・投与終了時の有効率

ラスクフロキサシン	被験者数	臨床効果			有効率* [95%信頼区間]
		有効	無効	判定不能	
150/75mg 群	33	32	1	0	97.0%[32/33 例(84.2%～99.9%)]
300/150mg 群	39	38	1	0	97.4%[38/39 例(86.5%～99.9%)]

＊：有効率(%)=(各投与群の「有効」と判定された被験者数÷各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100

微生物学的効果（BPPS）

・被験者別の微生物学的効果（菌消失率）

ラスクフロキサシン	被験者数*1	微生物学的効果								菌消失率*2 [95%信頼区間]
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	重複感染	再燃	判定不能	
150/75mg 群	15	5	8	0	0	0	0	0	2	100.0%(13/13 例) [75.3%～100.0%]
300/150mg 群	23	2	13	0	1	0	0	0	7	93.8%(15/16 例) [69.8%～99.8%]

*1：データの取扱基準に抵触した症例を除いた解析対象被験者数

*2：菌消失率(%)=(各投与群の「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数÷各投与群の「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」、「推定存続」、「重複感染」又は「再燃」と判定された被験者数)×100

・原因菌別の微生物学的効果（菌消失率）

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌が各群共に 100.0%(150/75mg 群：7/7 株、300/150mg 群：8/8 株)、グラム陰性菌が 150/75mg 群で 100.0%(7/7 株)、300/150mg 群で 88.9%(8/9 株)であった。

症状及び検査値の推移（PPS）

各群共に、体温及び白血球数の平均値は投与 3 日後、プロカルシトニンの平均値は投与 7 日後には基準値内に低下した。また、白血球数及び CRP の投与 3 日後の平均値は、300/150mg 群の方が 150/75mg 群より低値を示した。

臨床症状及び所見(定性)の多くの測定項目で、投与 3 日後又は投与 7 日後までにスコアが低下した。

〈安全性〉

・有害事象

有害事象の発現割合は 150/75mg 群で 66.7%(28/42 例)、300/150mg 群で 64.3%(27/42 例)であった。

2 例以上発現した有害事象は、150/75mg 群では 42 例中、便秘、頭痛が各 3 例、上腹部痛、下痢、軟便、注射部位疼痛、注射部位腫脹、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位紅斑、肺炎、血中クレアチニン増加、紅斑が各 2 例であった。300/150mg 群では 42 例中、便秘が 4 例、注射部位腫脹、不眠症が各 3 例、注射部位紅斑、注射部位疼痛、穿刺部位疼痛が各 2 例であった。

重篤な有害事象は、150/75mg 群で 4 例(肺炎、第 7 脳神経麻痺及び心膜炎が各 1 例、肺炎・慢性心不全・出血性脳梗塞が 1 例)、300/150mg 群で 1 例（肛門膿瘍)に認められた。

試験中止に至った有害事象は、150/75mg 群の第 7 脳神経麻痺、肝障害の各 1 例、300/150mg 群の好中球数減少、蕁麻疹の各 1 例であった。

死亡例は認められなかった。

副作用の発現割合は 150/75mg 群で 33.3%(14/42 例)、300/150mg 群で 28.6%(12/42 例)であった。

2 例以上発現した副作用は、150/75mg 群では、軟便、注射部位疼痛、血中クレアチニン増加が各 2 例であった。300/150mg 群では、注射部位腫脹が 3 例、注射部位疼痛が 2 例であった。

重篤な副作用は認められなかった。

試験中止に至った副作用は、150/75mg 群の肝障害 1 例、300/150mg 群の好中球数減少、蕁麻疹の各 1 例であった。

(AMY-I201)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

結果	・臨床検査値 臨床検査項目に関して、異常値が散見されたものの、臨床的に特記すべき顕著な変化は認められなかった。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に特記すべき顕著な変化は認められなかった。 ・心電図パラメータ 150/75mg 群の心電図パラメータ解析対象集団 41 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 36 例であった。QTcF が治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に 480ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTcF のベースラインからの変化量が 60ms を超えた被験者は認められなかった。 300/150mg 群の心電図パラメータ解析対象集団 42 例のうち心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 37 例であった。QTcF が治験薬投与期間中に 480ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTcF のベースラインからの変化量が 60ms を超えた被験者は認められなかった。 （「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

(AMY-I201)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（AMY-I301）[13),14)]

目的:市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン注射剤 500mg 1 日 1 回投与に対するラスクフロキサシン（静注）150mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300mg)の治癒率の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	日本人市中肺炎患者 289 例
主な登録基準	(1)同意取得時の年齢が 16 歳以上 79 歳以下の患者 (2)肺炎発症前 2 週間以内に、入院歴、長期療養施設入所歴及び介護施設入所歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者 (3)治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者 (4)下記の 1)、2)の両方を満たす患者 1)下記の項目から 1 項目以上を満たす ・咳嗽 ・膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化 ・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) ・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか 1 つあるいはすべてが悪化 ・発熱 37℃以上(腋窩計測) 2)下記の項目中 1 項目以上を満たす ・CRP 陽性 ・白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球 > 15% ・低酸素血症(PaO_2 < 60Torr 又は SpO_2 < 90%)

(AMY-I301)

主な 除外基準	投与開始日において、以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としない。 ・キノロン系抗菌薬に対する過敏症又は重篤な副作用の既往がある患者 ・てんかん等の痙攣性疾患の合併症又はその既往歴を有する患者 ・妊娠している女性、妊娠している可能性がある女性、治験期間中に妊娠を希望している女性、母乳育児をしている女性、又は治験期間中に効果の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性 ・肝臓、腎臓又は心臓に重篤な機能障害を有している患者(重篤の基準は薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード 3 程度とする) ・実施医療機関で測定した推定 Ccr*が 50mL/min 未満に該当し治験組み入れが妥当でないと治験責任医師等が判断した患者 ・重度又は進行性の基礎疾患・合併症を有する患者(コントロール不良の糖尿病患者、今回の肺炎エピソードにおいて下気道に対する侵襲的治療をした患者、抗がん剤治療を実施している癌患者、手術を要する進行癌患者等) ・実施医療機関で測定した白血球数が 2,000/mm^3 未満の患者、又は好中球数が 1,000/mm^3 未満の患者 ・投与開始日に規定した 12 誘導心電図検査において、QTcF 間隔が 500ms を超える患者 ・集中治療室管理、又は人工呼吸補助を必要とする患者 ・継続的に血管内治療(透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療)を受けている患者 ・気管支閉塞のある患者、又は閉塞性肺炎の既往のある患者(ただし、COPD の患者は除外しない) ・原発性肺がんの患者、又は悪性腫瘍の肺転移を認める患者 ・好酸球性肺炎、間質性肺炎、嚢胞性線維症、ニューモシスチス肺炎(疑い例も含む)、活動性肺結核(疑い例も含む)、又は明らかな誤嚥性肺炎の患者 ・治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌薬を全身投与されている患者(抗炎症作用を目的としたマクロライド長期投与は除く)。ただし、キノロン系又はアジスロマイシン以外の抗菌薬を使用している患者については、原因菌の判明により効果が期待できないことが明確であった場合又は 3 日間以上投薬し明らかに無効と判断された場合は組み入れ可とする。 ・治験期間中に併用禁止治療を必要とする患者、又は治験薬投与直前 14 日間以内に新たに抗炎症作用を目的としたマクロライド長期投与を開始した患者 ・治験薬の効果が期待しがたい病原体(抗酸菌、真菌、ウイルス等)による呼吸器感染症患者 ・活動性 B 型肝炎、活動性 C 型肝炎又は AIDS 患者 *推定Ccrは下記のCockcroft-Gault式を用いて算出する。 ・男性:推定Ccr(mL/min)=[(140−年齢)×体重]/[(72×血清Cr(mg/dL))] ・女性:推定 Ccr(mL/min)=0.85×{[(140−年齢)×体重]/[(72×血清 Cr(mg/dL))]}
試験方法	被験者は、ラスクフロキサシン群又はレボフロキサシン群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。また、各群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び体重を調整因子とする動的割付けを行った。 ラスクフロキサシン群の被験者にはラスクフロキサシン(静注)150mg(投与初日は 300mg)を 1 日 1 回、約 1 時間(投与初日は約 2 時間)かけて点滴静注した。レボフロキサシン群の被験者にはレボフロキサシン注射剤 500mg を 1 日 1 回、約 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は 7 日間とした。ただし、7 日間の治験薬の投与により改善傾向がみられ治験薬が有効に作用しつつあり、治療上継続投与すべきと治験責任医師等が判断した場合には、最長 14 日間まで治験薬の投与を可能とした。
主要 評価項目	治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合)
副次 評価項目	1) 投与 3 日後の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)(早期薬効評価) 2) 治療終了時(投与終了時)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合) 3) 微生物学的効果 被験者別の微生物学的効果 原因菌別の微生物学的効果 4) 症状・検査値の推移

(AMY-I301)

解析方法	有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。また、BPPS 及び MFAS を対象として、投与群別に、原因菌別の臨床効果を解析した。 主要評価項目 治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した治癒率の差(ラスクフロキサシン群 − レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。治験薬投与終了 7 日後の治癒率の差の信頼区間の下限が−10%を下回らない場合、ラスクフロキサシン（静注）150mg の非劣性が検証されたと判定した。 副次評価項目 ・投与 3 日後の早期有効率 投与 3 日後の早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した早期有効率の差(ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。 ・治療終了時(投与終了時)の有効率 治療終了時の有効率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の差(ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。 微生物学的効果は、BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。 ・被験者別の微生物学的効果 培養検査により原因菌が特定された被験者を対象として、被験者別の菌消失率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 ・原因菌別の微生物学的効果 原因菌別の菌消失率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。
結果	〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団:無作為化された 289 例のうち治験薬が投与されなかった 3 例を除く 286 例（ラスクフロキサシン群 143 例及びレボフロキサシン群 143 例） FAS：治験薬が投与された 286 例のうち対象疾患(市中肺炎)でなかった 5 例を除く 281 例（ラスクフロキサシン群 139 例、レボフロキサシン群 142 例） PPS：FAS のうち 14 例（治験薬の投与量不足※9 例、併用禁止薬使用 2 例、市中肺炎の薬効評価に不適切な合併症を有した 2 例、治験手順不遵守 1 例）を除く 267 例（ラスクフロキサシン群 133 例、レボフロキサシン群 134 例） MFAS：FAS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外したラスクフロキサシン投与群 87 例及びレボフロキサシン投与群 87 例 BPPS：PPS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外したラスクフロキサシン投与群 83 例及びレボフロキサシン投与群 82 例 ※:投与開始日から投与 2 日後までの投与量が規定された投与量の 75%未満、又は規定された投与回数の 75%未満

(AMY-I301)

結果

〈患者背景〉（安全性解析対象集団）

投与群		ラスクフロキサシン群	レボフロキサシン群
被験者数		143	143
年齢(歳)*1	＜ 65	71 (49.7)	73 (51.0)
	65 ≦	72 (50.3)	70 (49.0)
	平均値(標準偏差)	57.4±17.9	57.1±18.2
	範囲	16-79	16-79
性別	男	89 (62.2)	81 (56.6)
	女	54 (37.8)	62 (43.4)
体重 (kg)*2	＜ 40	5 (3.5)	7 (4.9)
	40 ≦，＜ 60	80 (55.9)	80 (55.9)
	60 ≦，＜ 80	55 (38.5)	51 (35.7)
	80 ≦	3 (2.1)	5 (3.5)
	平均値(範囲)	56.84 (34.1-146.6)	57.72 (31.0-109.9)
感染症 診断名	細菌性肺炎	92 (64.3)	104 (72.7)
	マイコプラズマ肺炎	34 (23.8)	26 (18.2)
	クラミジア肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
	レジオネラ肺炎	2 (1.4)	1 (0.7)
	非定型肺炎*3	6 (4.2)	6 (4.2)
	細菌性肺炎＋マイコプラズマ肺炎	4 (2.8)	5 (3.5)
	細菌性肺炎＋肺感染症	1 (0.7)	0 (0.0)
	その他	4 (2.8)	1 (0.7)
肺炎の 重症度*4、5	軽度	129 (92.8)	129 (90.8)
	中等度	10 (7.2)	13 (9.2)
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)
投与開始 7 日前からの抗菌薬の使用	なし	122 (85.3)	112 (78.3)
	あり	21 (14.7)	31 (21.7)
合併症の有無	なし	35 (24.5)	33 (23.1)
	あり	108 (75.5)	110 (76.9)

*1：同意取得時　　　　　　　　　　　　　　　　該当被験者数(%:背景因子内での割合)
*2：投与開始時
*3：原因微生物を特定できなかったもの
*4：市中肺炎でなかった症例 5 例（ラスクフロキサシ群 4 例、レボフロキサシン群 1 例）を除く
*5：PORT スコアによる分類：PORT スコア 1～3 を軽度、PORT スコア 4 を中等度、PORT スコア 5 を重症

〈投薬期間〉（安全性解析対象集団）

投与日数	ラスクフロキサシン群	レボフロキサシン群	投与日数	ラスクフロキサシン群	レボフロキサシン群
1 日	2 (1.4)	5 (3.5)	8 日	3 (2.1)	1 (0.7)
2 日	2 (1.4)	0 (0.0)	9 日	6 (4.2)	2 (1.4)
3 日	2 (1.4)	4 (2.8)	10 日	3 (2.1)	7 (4.9)
4 日	1 (0.7)	6 (4.2)	11 日	5 (3.5)	8 (5.6)
5 日	6 (4.2)	4 (2.8)	12 日	3 (2.1)	3 (2.1)
6 日	6 (4.2)	2 (1.4)	13 日	0 (0.0)	0 (0.0)
7 日	98 (68.5)	94 (65.7)	14 日	6 (4.2)	7 (4.9)
全症例	143	143			
平均値±標準偏差	7.3±2.2	7.3±2.5			

該当被験者数（%：投与群内での割合）

〈有効性〉

<u>主要評価項目</u>

臨床効果(PPS)

・治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率(PPS)

治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率は、ラスクフロキサシン群で 95.2%[119/125 例(95%信頼区間：89.9%～97.8%)]、レボフロキサシン群で 90.0%[108/120 例(95%信頼区間：83.3%～94.2%)]であり、両群で高い治癒率を示した。

治癒率の群間差(ラスクフロキサシン群-レボフロキサシン群)は 5.3%(95%信頼区間：-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、レボフロキサシン群に対するラスクフロキサシン群の非劣性が検証された。

（AMY-I301）

結果

投与群	被験者数*1	臨床効果			治癒率*2 [95%信頼区間]
		治癒	治癒せず	判定不能	
ラスクフロキサシン群	133	119	6	8	95.2% (119/125 例) [89.9%～97.8%]
レボフロキサシン群	132	108	12	12	90.0% (108/120 例) [83.3%～94.2%)]
治癒率の群間差[95%信頼区間]*3 (ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)					5.3% [−1.7%～12.4%]

*1：データの取扱基準に抵触した症例を除いた解析対象被験者数
*2：治癒率(%)=(各投与群の「治癒」と判定された被験者数÷各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100
*3：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した治癒率の群間差(ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・投与 3 日後の早期有効率

投与群	被験者数*1	臨床効果			早期有効率*2 [95%信頼区間]
		早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能	
ラスクフロキサシン群	133	124	9	0	93.2%(124/133 例)[87.6%～96.4%]
レボフロキサシン群	134	125	8	1	94.0%(125/133 例)[88.6%～96.9%]
早期有効率の群間差[95%信頼区間]*3 (ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)					−0.7% [−7.1%～5.5%]

*1：データの取扱基準に抵触した症例を除いた解析対象被験者数
*2：早期有効率(%)=各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数÷各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数)×100
*3：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)

・治療終了時(投与終了時)の有効率

投与群	被験者数*1	臨床効果			有効率*2 [95%信頼区間]
		有効	無効	判定不能	
ラスクフロキサシン群	133	128	4	1	97.0%(128/132 例) [92.5%～98.8%]
レボフロキサシン群	134	120	8	6	93.8%(120/128 例) [88.2%～96.8%]
有効率の群間差[95%信頼区間]*3 (ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)					3.3% [−2.8%～9.2%]

*1：データの取扱基準に抵触した症例を除いた解析対象被験者数
*2：有効率(%)=(各投与群の「有効」と判定された被験者数÷各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
*3：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(ラスクフロキサシン群−レボフロキサシン群)

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果（菌消失率）

投与群	被験者数*1	微生物学的効果					菌消失率*2 [95%信頼区間]
		消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	
ラスクフロキサシン群	42	8	33	0	1	0	97.6%(41/42 例) [87.7～99.6]
レボフロキサシン群	48	10	34	4	0	0	91.7%(44/48 例) [80.4～96.7]

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者からデータの取扱基準に抵触した症例を除いた解析対象被験者数
*2：菌消失率(%)=(各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数÷各投与群の「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数)×100

・原因菌別の微生物学的効果（菌消失率）

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、原因菌がグラム陽性菌ではラスクフロキサシン群で 100.0%(25/25 株)、レボフロキサシン群で 84.0%(21/25 株)であり、グラム陰性菌ではラスクフロキサシン群で 89.5%(17/19 株)、レボフロキサシン群で 95.2%(20/21 株)であった。原因菌が非定型菌ではラスクフロキサシン群で 100.0%(3/3 株)、レボフロキサシン群で 100.0%(6/6 株)であった。

(AMY-I301)

結果	症状及び検査値の推移（PPS） 両群共に、症状及び検査値の平均値又は定性値は、すべての項目で投与3日後から低下又は改善し、投与終了7日後/中止7日後まで低下又は改善が維持された。 両群共に、体温及び白血球数の平均値は投与3日後には基準値範囲内に低下し、投与終了7日後/中止7日後まで同程度の値を推移した。また、両群共に、CRP及びプロカルシトニンの平均値は投与3日後から低下し、投与終了7日後/中止7日後までには基準値範囲内に推移した。 〈安全性〉 ・有害事象 有害事象の発現割合はラスクフロキサシン群で 53.8%(77/143 例)、レボフロキサシン群で 55.2%(79/143 例)であった。2 例以上発現した有害事象は、ラスクフロキサシン群では便秘が 8.4%(12/143 例)、下痢が 6.3%(9/143 例)、注射部位紅斑が 4.2%(6/143 例)、注射部位静脈炎、好中球数減少が各 3.5%(5/143 例)、注射部位疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.8%(4/143 例)、悪心、肝機能異常、頭痛、不眠症が各 2.1%(3/143 例)、嘔吐、注射部位反応、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加、好酸球数増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、背部痛、浮動性めまい、頭痛、腎機能障害、鼻出血、気胸、接触性皮膚炎、発疹、蕁麻疹が各 1.4% (2/143 例)であった。レボフロキサシン群では注射部位紅斑、注射部位静脈炎が 7.0%(10/143 例)、便秘が 6.3%(9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.9%(7/143 例)、不眠症が 4.2%(6/143 例)、注射部位そう痒感、静脈炎が各 2.8%(4/143 例)、悪心、嘔吐、投与部位反応、注射部位疼痛が各 2.1%(3/143 例)、鼻咽頭炎、鼻出血、基質化肺炎、接触性皮膚炎、紅斑が各 1.4%(2/143 例)であった。 死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は、ラスクフロキサシン群で 2 例（上気道の炎症、気胸の各 1 例）、レボフロキサシン群で 3 例（誤嚥性肺炎、胆管結石、低ナトリウム血症の各 1 例）であった。 中止に至った有害事象は、ラスクフロキサシン群で 6 例（肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、気胸、湿疹及び器質化肺炎各 1 例）、レボフロキサシン群で 11 例（静脈炎 3 例、紅斑 2 例、注射部位静脈炎、肝機能異常、注射部位紅斑、感染性皮膚嚢腫及び器質化肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例）であった。 副作用の発現割合は、ラスクフロキサシン群で 25.9%(37/143 例)、レボフロキサシン群で 36.4%(52/143 例)であった。 2 例以上発現した副作用は、ラスクフロキサシン群で下痢が 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)、悪心、注射部位疼痛、注射部位反応、好酸球数増加、腎機能障害、発疹 1.4%(2/143 例)であった。レボフロキサシン群で、注射部位静脈炎が 7.0%(10/143 例)、注射部位紅斑が 6.3%(9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.2%(6/143 例)、便秘が 3.5%(5/143 例)、静脈炎 2.8%(4/143 例)、悪心、投与部位反応、注射部位そう痒感が各 2.1%(3/143 例)、紅斑 1.4%(2/143 例)であった。 重篤な副作用は、ラスクフロキサシン群では認められなかった。レボフロキサシン群では 1 例（低ナトリウム血症 1 例）であった。 中止に至った副作用は、ラスクフロキサシン群で 4 例（肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹の各 1 例）、レボフロキサシン群で 8 例（静脈炎 3 例、紅斑 2 例、注射部位静脈炎、肝機能異常、注射部位紅斑各 1 例）であった。 ・臨床検査値 両投与群共に、腎機能、肝機能及び糖代謝機能に関連する臨床検査項目、並びに白血球数を含めて、試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は認められなかった。臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図 検査試験期間を通して、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

(AMY-I301)

結果	・心電図パラメータ ラスクフロキサシン群の心電図パラメータ解析対象集団 142 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 136 例であった。治験薬投与期間中に QTcF が 500ms を超えた被験者は 1 例（517ms）であった。治験薬投与期間中の QTcF のベースラインからの変化量が 60ms を超えた被験者は 2 例（88ms、66ms）であった。 レボフロキサシン群の心電図パラメータ解析対象集団 140 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 125 例であった。治験薬投与期間中に QTcF が 500ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTcF のベースラインからの変化量が 60ms を超えた被験者は 2 例（71ms、67ms）であった。なお、治験薬投与期間中に QTcF が 500ms を超えた 1 例（ラスクフロキサシン群）及び QTcF のベースラインからの変化量が 60ms を超えた 4 例（ラスクフロキサシン群 2 例、レボフロキサシン群 2 例）はいずれも、12 誘導心電図検査では試験期間を通して臨床上問題のある異常所見は認められず、心疾患系の有害事象も発現しなかった。また、心疾患系の合併症はなかった。 （「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
結論	市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン注射剤 500mg 1 日 1 回投与に対するラスクフロキサシン（静注）150mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300 mg）の治癒率の非劣性を検証した。 治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の治癒率は、ラスクフロキサシン群で 95.2%、レボフロキサシン群で 90.0%であった。治癒率の群間差の両側 95%信頼区間（-1.7%～12.4%）の下限が-10%以上であったことから、レボフロキサシン注射剤 500mg 1 日 1 回投与に対するラスクフロキサシン（静注）150mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300 mg）の非劣性が検証された。また、副次評価項目でもラスクフロキサシン（静注）150mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300 mg）は、レボフロキサシン注射剤 500mg 1 日 1 回投与と同程度に臨床的に意義のある有効性を示した。 本試験では、レボフロキサシン注射剤 500mg 1 日 1 回投与と比べ、ラスクフロキサシン（静注）150mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300 mg）の安全性及び心電図パラメータに臨床上大きな問題は認められなかった。

（AMY-I301）

2） 安全性試験

本剤は新医薬品の臨床評価に関するガイドライン等で長期投与試験及び薬物依存性試験を要する医薬品に該当しない。

(5) 患者・病態別試験

〈慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注)]、肺化膿症・肺膿瘍〉

国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（AMY-I302）[15)]

目的：呼吸器感染症患者〈慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注)]、肺化膿症・肺膿瘍〉を対象として、ラスクフロキサシン（静注）150 mg 1 日 1 回投与（投与初日は 300mg）の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

試験 デザイン	非盲検非対照試験
対象	日本人呼吸器感染症患者 (慢性呼吸器病変の二次感染 49 例、誤嚥性肺炎 17 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例、その他 1 例)
主な 登録基準	投与開始日に以下のすべての条件を満たす日本人患者を対象とした。 慢性呼吸器病変の二次感染 ・同意取得時の年齢が 16 歳以上である ・COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺線維症又は陳旧性肺結核と診断されている ・病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像等により肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されており、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者。ただし、CT 画像上で明確な浸潤影が認められない場合は、肺炎とはせず組み入れ可とする 誤嚥性肺炎 ・同意取得時の年齢が 16 歳以上である ・肺炎発症前 2 週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者 ・治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者 ・吸引痰*等の原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている(ただし、喀出痰は除く) ・下記の a)、b)のいずれか 1 項目以上を満たす誤嚥背景のある患者 a) 明らかな誤嚥が確認されている [例：気道より誤嚥内容物(食物、吐物)が気管支鏡や吸引で確認された等] b) 下記の項目から 1 項目以上を満たす 食事及び睡眠中のむせを反復して認める 嚥下機能評価試験で嚥下機能障害が示唆されている(過去の試験結果も含む) 嚥下機能障害の可能性をもつ疾患(例：脳血管障害、パーキンソン病等)を有している又はその既往歴がある ・下記の a)、b)の両方を満たす患者 a) 下記の項目から 1 項目以上を満たす 咳嗽 膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化 聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか 1 つあるいはすべてが悪化 発熱 37.0℃以上(腋窩計測) b) 下記の項目中 1 項目以上を満たす CRP 陽性 白血球増加(白血球 ＞ 10,000/mm^3)又は桿状核球 ＞ 15% 低酸素血症(PaO_2 ＜ 60Torr 又は SpO_2 ＜ 90%) 肺化膿症・肺膿瘍 ・同意取得時の年齢が 16 歳以上である ・今回の感染エピソード発現前 2 週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者 ・治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、塊状影又は内部に空洞を伴う陰影(結節影、腫瘤影)を認める患者。なお、膿の貯留による鏡面像の有無は問わない ・穿刺吸引物若しくは吸引痰等の原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている(ただし、喀出痰は除く)

(AMY-I302)

主な 登録基準 つづき	・下記の a)、b)の両方を満たす患者 a) 下記の項目から 1 項目以上を満たす 咳嗽 膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか 1 つあるいはすべてが悪化 発熱 37.0℃以上(腋窩計測) b) 下記の項目中 1 項目以上を満たす CRP 陽性 白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球 > 15% 低酸素血症(PaO_2 < 60Torr又はSpO_2 < 90%) *:気管支鏡下吸引痰又は吸引用カテーテルを用いた吸引痰とする。
主な 除外基準	投与開始日に以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としない。 ・キノロン系抗菌薬に対する過敏症又は重篤な副作用の既往がある患者 ・てんかん等の痙攣性疾患の合併症又はその既往歴を有する患者 ・妊娠している女性、妊娠している可能性がある女性、治験期間中に妊娠を希望している女性、母乳育児をしている女性、又は治験期間中に医学的に認められた効果の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性 ・肝臓、腎臓又は心臓に重篤な機能障害を有している患者(重篤の基準は薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード3程度とする) ・重度又は進行性の基礎疾患・合併症を有する患者(コントロール不良の糖尿病患者、今回の感染エピソードにおいて下気道に対する侵襲的治療をした患者、抗がん剤治療を実施している癌患者、手術を要する進行癌患者等) ・実施医療機関で測定した白血球数が2,000/mm^3未満の患者、又は好中球数が1,000/mm^3未満の患者 ・投与開始日に規定した12誘導心電図検査でQTcF間隔が500msを超える患者 ・集中治療室管理、又は人工呼吸補助を必要とする患者 ・継続的に血管内治療(透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療)を受けている患者 ・認知症と診断されている患者。ただし、同意能力に問題なく、自覚症状の確認等を含む意思疎通が可能であると治験責任医師等が判断した場合*には組み入れ可とする ・全身状態がPS4**に該当する患者 ・嚢胞性線維症、活動性肺結核の患者(疑い例も含む) ・原発性肺がんの患者、又は悪性腫瘍の肺転移を認める患者 ・下記の基準に該当する患者 <u>慢性呼吸器病変の二次感染</u> - 非結核性抗酸菌症(疑い例も含む)、うっ血性心不全、又は気胸を合併している患者 <u>誤嚥性肺炎</u> - 好酸球性肺炎、間質性肺炎、又はメンデルソン症候群の患者 - 気管支閉塞のある患者、又は閉塞性肺炎の既往のある患者(ただし、COPDの患者は除外しない) - 胃瘻を造設している患者、経鼻胃管又は気管カニューレを挿入している患者 - 治験薬投与開始前3箇月以内に肺炎の罹患歴がある患者 <u>肺化膿症・肺膿瘍</u> - 好酸球性肺炎、間質性肺炎、又はメンデルソン症候群の患者 - 気管支閉塞のある患者、又は閉塞性肺炎の既往のある患者(ただし、COPDの患者は除外しない) - 胃瘻を造設している患者、経鼻胃管又は気管カニューレを挿入している患者 - 続発性肺化膿症・肺膿瘍***の患者、又は症状が重篤で予後不良と考えられる患者(例:膿胸を合併している患者又は呼吸不全による$PaCO_2$上昇等) ・治験薬投与直前7日間以内に他の抗菌薬を全身投与されている患者(抗炎症作用を目的としたマクロライド長期投与は除く)。ただし、キノロン系又はアジスロマイシン以外の抗菌薬を使用している患者については、原因菌の判明により効果が期待できないことが明確であった場合又は3日間以上投薬し明らかに無効と判断された場合は組み入れ可とする

(AMY-I302)

主な 除外基準 つづき	・治験期間中に併用禁止治療を必要とする患者、又は治験薬投与直前14日間以内に新たに抗炎症作用を目的としたマクロライド長期投与を開始した患者 ・治験薬の効果が期待しがたい病原体(抗酸菌、真菌、ウイルス等)による呼吸器感染症患者 ・活動性B型肝炎、活動性C型肝炎又はAIDS患者 *: 認知症と診断されている場合、FAST(Functional Assessment Staging of Alzheimer’s Disease)の評価基準を参考にステージ4(軽度)までとする。 **:全身状態(Performance Status)を指す指標のこと。PS4とは、「全く動けない、自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。」を目安とする。 ***:肺癌や胸部手術による気管支閉塞により気道分泌物などの排出が阻害される場合や、肝膿瘍、横隔膜下腫瘍などの近隣臓器の化膿巣からの直接浸潤に伴い二次的に起こるものをいう。
試験方法	ラスクフロキサシ（静注）150mg(投与初日は300mg)を 1 日 1 回、約 1 時間(投与初日は約 2 時間)かけて点滴静注した。投与期間は 7 日間とした。ただし、7 日間の治験薬投与により症状の改善傾向が認められるものの、治験責任医師等が治療上投与を継続すべきと判断する場合には、最長 14 日間まで治験薬の投与を可能とすることとした。 評価日は投与開始日、投与 3 日後、投与終了時又は中止時、投与終了 7 日後又は中止 7 日後とした。
評価項目	〈有効性〉 慢性呼吸器病変の二次感染 主要評価項目 治癒判定時（投与終了 7 日後）の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合) 副次評価項目 1)投与 3 日後の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)(早期薬効評価) 2)治療終了時(投与終了時)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合) 3)微生物学的効果 4)症状・検査値の推移 誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍 主要評価項目 治療終了時(投与終了時)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合) 副次評価項目 1)投与 3 日後の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)（早期薬効評価) 2)微生物学的効果 3)症状・検査値の推移 〈安全性〉 有害事象： 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査 心電図パラメータ： 各評価日における心電図パラメータ
解析方法	有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。微生物学的効果の解析対象集団は BPPS 及び MFAS とした。 臨床効果 1)治癒判定時（投与終了 7 日後）の治癒率 慢性呼吸器病変の二次感染について、治癒率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2)投与 3 日後の早期有効率 対象疾患別に、早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 3)治療終了時(投与終了時)の有効率 対象疾患別に、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 微生物学的効果 1)被験者別の微生物学的効果 培養検査により原因菌が特定された被験者を対象として、対象疾患別に、菌消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2)原因菌別の微生物学的効果 対象疾患別に、原因菌[培養検査により特定された原因菌]別の微生物学的効果について、菌消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

(AMY-I302)

結果

〈解析対象集団〉

安全性解析対象集団：治験薬が投与された 78 例（慢性呼吸器病変の二次感染 49 例、誤嚥性肺炎 17 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例、対象外疾患 1 例）

FAS：対象外疾患の 1 例を除く 77 例

PPS：FAS のうち 7 例（併用制限薬※1 の使用状況の変更 1 例、併用制限薬の使用状況の変更及び併用禁止治療※2 の実施 2 例、対象疾患の薬効評価に不適な合併症を有した 2 例、選択基準を満たさない 1 例、併用禁止治療の実施及び治験薬の投与量不足※3 1 例）を除く 70 例（慢性呼吸器病変の二次感染 46 例、誤嚥性肺炎 13 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例）

※1：治験薬投与開始前 14 日以前から観察終了までの間に同一用法及び用量で投与を継続することを条件に併用が可能と設定された医薬品

※2：併用禁止治療：併用禁止療法（気管切開、胸腔ドレナージ等）又は併用禁止薬。

※3：投与開始日から投与 2 日後までの投与量が規定された投与量の 75%未満、投与開始日から投与 2 日後までの投与回数が 3 回未満

MFAS：FAS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外した 56 例（慢性呼吸器病変の二次感染 28 例、誤嚥性肺炎 17 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例）

BPPS：PPS 採用症例から原因菌を特定できなかった症例を除外した 50 例（慢性呼吸器病変の二次感染 26 例、誤嚥性肺炎 13 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例）

〈患者背景〉（安全解析対象集団）

対象疾患		全体	慢性呼吸器病変の二次感染	誤嚥性肺炎	肺化膿症・肺膿瘍	その他（対象外疾患）
被験者数		78	49	17	11	1
年齢(歳)*1	＜ 65	6 (7.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
	65 ≦	72 (92.3)	45 (91.8)	17 (100.0)	9 (81.8)	1 (100.0)
	平均値(標準偏差) 範囲	77.1 (8.9) 45-91	77.0 (8.1) 56-91	80.8 (6.3) 70-90	71.9 (13.4) 45-86	―
性別	男	61 (78.2)	40 (81.6)	13 (76.5)	7 (63.6)	1 (100.0)
	女	17 (21.8)	9 (18.4)	4 (23.5)	4 (36.4)	0 (0.0)
体重(kg)*2	＜ 40	7 (9.0)	4 (8.2)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 ≦, ＜ 60	54 (69.2)	37 (75.5)	10 (58.8)	7 (63.6)	0 (0.0)
	60 ≦, ＜ 80	16 (20.5)	8 (16.3)	4 (23.5)	3 (27.3)	1 (100.0)
	80 ≦	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	平均値 (範囲)	52.85 31.4-85.5	52.44 31.4-78.7	49.59 35.0-68.0	59.04 50.3-85.5	―
投与開始 7 日前からの抗菌薬の使用	なし	67 (85.9)	45 (91.8)	12 (70.6)	9 (81.8)	1 (100.0)
	あり	11 (14.1)	4 (8.2)	5 (29.4)	2 (18.2)	0 (0.0)
合併症の有無	なし	2 (2.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	あり	76 (97.4)	48 (98.0)	17 (100.0)	10 (90.9)	1 (100.0)

*1：同意取得時
*2：投与開始時

該当被験者数(%:背景因子内での割合)

〈投与日数〉（安全性解析対象集団）

投与日数	全体	投与日数	全体
1 日	1 (1.3)	8 日	1 (1.3)
2 日	0 (0.0)	9 日	3 (3.8)
3 日	1 (1.3)	10 日	6 (7.7)
4 日	1 (1.3)	11 日	2 (2.6)
5 日	1 (1.3)	12 日	3 (3.8)
6 日	1 (1.3)	13 日	1 (1.3)
7 日	46 (59.0)	14 日	11 (14.1)
全症例		78	
平均値±標準偏差		8.5±2.9	

例数 (%)

(AMY-I302)

結果	〈有効性〉

慢性呼吸器病変の二次感染

主要評価項目

臨床効果(PPS)

・治癒判定時（投与終了 7 日後）の治癒率

被験者数	臨床効果			治癒率* [95%信頼区間]
	治癒	治癒せず	判定不能	
45	42	3	0	93.3%（42/45 例）[82.1%～97.7%]

＊：治癒率(%)=(「治癒」と判定された被験者数÷「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・投与 3 日後の早期有効率

被験者数	臨床効果			早期有効率* [95%信頼区間]
	早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能	
46	40	6	0	87.0%(40/46 例)[74.3%～93.9%]

＊：早期有効率(%)=(「早期治療効果あり」と判定された被験者数÷「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数)×100

・治療終了時(投与終了時)の有効率

被験者数	臨床効果			有効率* [95%信頼区間]
	有効	無効	判定不能	
46	45	1	0	97.8%(45/46 例)[88.7%～99.6%]

＊：有効率(%)=(「有効」と判定された被験者数÷「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果(菌消失率)

被験者数*1	微生物学的効果					菌消失率*2 [95%信頼区間]
	消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	
25	8	12	1	0	4	95.2%(20/21 例)[77.3%～99.2%]

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数

*2：菌消失率(%) ＝（「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数）× 100

・原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌が 93.3%(14/15 株)であった。

症状及び検査値の推移(PPS)

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でも投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後に基準値上限付近に至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了時には基準値範囲内に至った。

誤嚥性肺炎

主要評価項目

臨床効果(PPS)

・治療終了時(投与終了時)の有効率

被験者数	臨床効果			有効率*[95%信頼区間]
	有効	無効	判定不能	
13	12	0	1	100.0%(12/12 例)[75.8%～100.0%]

＊：有効率(%) ＝（「有効」と判定された被験者数 ÷「有効」又は「無効」と判定された被験者数）× 100

(AMY-I302)

結果

・投与 3 日後の早期有効率

被験者数	臨床効果			早期有効率* [95%信頼区間]
	早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能	
13	12	1	0	92.3% (12/13 例) [66.7%～98.6%]

*：早期有効率(%) = (「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷ 「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果(菌消失率)

被験者数*1	微生物学的効果					菌消失率*2 [95%信頼区間]
	消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	
12	0	11	1	0	0	91.7% (11/12 例) [64.6%～98.5%]

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数

*2：菌消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷ 「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100

・原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(13/13 株)、好気性グラム陰性菌が 100.0%(9/9 株)、嫌気性菌が 89.5%(17/19 株)であった。

症状及び検査値の推移(PPS)

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でもおおむね投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後には基準値範囲内に至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後には基準値上限付近まで低下した。

<u>肺化膿症・肺膿瘍</u>

<u>主要評価項目</u>

臨床効果(PPS)

・治療終了時(投与終了時)の有効率

被験者数	臨床効果			有効率* [95%信頼区間]
	有効	無効	判定不能	
11	10	1	0	90.9% (10/11 例) [62.3%～98.4%]

*：有効率(%)=(「有効」と判定された被験者数÷「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100

<u>副次評価項目</u>

臨床効果(PPS)

・投与 3 日後の早期有効率

被験者数	臨床効果			早期有効率* [95%信頼区間]
	早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能	
11	9	2	0	81.8% (9/11 例) [52.3%～94.9%]

*：早期有効率(%) = (「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷ 「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果(菌消失率)

被験者数*1	微生物学的効果					菌消失率*2 [95%信頼区間]
	消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	
11	0	10	0	1	0	90.9% (10/11 例) [62.3%～98.4%]

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数

*2：菌消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷ 「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100

(AMY-I302)

結果	・原因菌別の微生物学的効果(菌消失率) 原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌が 100.0%(2/2 株)、嫌気性菌が 93.8%(15/16 株)であった。 症状及び検査値の推移(PPS) 臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でもおおむね投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。 白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値上限付近まで低下し、投与 7 日後及び投与終了時には基準値範囲内を維持した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から投与終了時にかけて低下した。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与 7 日後及び投与終了時には基準値付近まで低下した。肺化膿症・肺膿瘍では投与終了 7 日後又は中止 7 日後の臨床検査値が PPS 採用であった被験者は 11 例中 3 例であったものの、いずれの被験者も白血球数、CRP 及びプロカルシトニンは基準値範囲内であった。 〈安全性〉 ・有害事象 有害事象の発現割合は 64.1%(50/78 例)であった。 2 例以上発現した有害事象は、便秘、注射部位紅斑が各 7.7%(6/78 例)、下痢、好酸球数増加、譫妄が各 5.1%(4/78 例)、悪心が 3.8%(3/78 例)、嘔吐、注射部位疼痛、注射部位腫脹、肺炎、頭痛、不眠症、発疹、静脈炎が各 2.6%(2/78 例)であった。 本試験では死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は 6 例[肺炎(2 例)、アルコール中毒、気胸、肺障害、喘息(各 1 例)]であった。 副作用の発現割合は 33.3%(26/78 例)であった。 2 例以上発現した副作用は、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。 重篤な副作用は、肺障害の 1 例であった。 症例詳細は、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項を参照のこと。 ・臨床検査値 試験期間を通して、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、Cr、UA、シスタチン C)及び肝機能に関連する臨床検査項目(AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP)の平均値はいずれも基準値範囲内又は基準値上限付近を推移し、治験薬投与前値から大きな変化は認められなかった。血糖(すべての検査値、絶食下での検査値)の平均値は、治験薬投与前値が基準値上限より高値を示したが、投与 3 日後以降では共に基準値範囲内を推移した。インスリン(すべての検査値、絶食下での検査値)の平均値は共に、試験期間を通して基準値範囲内を推移した。白血球数の平均値は、治験薬投与前値が基準値上限より高値を示したが、投与 3 日後以降では基準値範囲内を推移した。好中球数の平均値は、投与 3 日後では治験薬投与前値と比べて低く、投与 3 日後以降同程度の値を推移した。CRP、プロカルシトニン及び尿定性項目(尿糖、尿たん白、尿ケトン体、尿潜血)はいずれも治験薬投与 3 日後以降では治験薬投与前と比べて「正常」と判定された被験者数の割合が増加する傾向が認められた。その他の臨床検査値(定量)の平均値の変動は試験期間を通して小さく、顕著な変化は認められなかった。 腎機能、肝機能及び糖代謝関連の臨床検査値並びに白血球数及び好中球数を含め、臨床検査値について、治験薬投与後に異常値が認められた被験者が散見されたものの、臨床的に特記すべき変化は認められなかった。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 バイタルサインに関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 試験開始前には臨床上問題となる 12 誘導心電図所見は認められず、治験薬投与後に初めて臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は 76 例中 2 例であった。そのうち 1 例は治験責任医師等により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された(非伝導性房室期外収縮及びウェンケバッハ型 2 度房室ブロック)。本有害事象の重症度は共に軽度であり、いずれも無処置で回復した。試験開始前に臨床上問題となる 12 誘導心電図所見が認められなかった他の被験者では、試験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

(AMY-I302)

結果	・心電図パラメータ 心電図パラメータ解析対象集団73例のうち、心電図パラメータのベースライン(投与開始日)及び投与後の値が共に得られた被験者は66例であった。 治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)にQTcF最大値が500msを超えた被験者は認められなかった。 治験薬投与期間中にQTcFのベースラインからの最大変化量が60msを超えた被験者は認められなかった。 (「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
結論	呼吸器感染症患者(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、ラスクフロキサシン(静注) 150mg 1日1回(投与初日は300mg)点滴静脈内投与による有効性及び安全性を検討した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である治癒判定時(投与終了7日後)の治癒率は93.3%、また、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では、主要評価項目である治療終了時(投与終了時)の有効率はそれぞれ100.0%及び90.9%であった。ラスクフロキサシン(静注)150mg 1日1回投与(投与初日は300mg)による臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。

(AMY-I302)

(6)治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査(使用実態下における安全性)(実施中)

目　的	使用実態下における安全性の確認
調査方式	中央登録方式
対象患者	本剤の効能又は効果である呼吸器感染症患者のうち、本剤を新規に投与した患者
調査期間	販売開始6カ月後から3年間(予定)
予定症例数	300例
主な調査項目	患者背景、前治療薬、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、安全性(有害事象、臨床検査結果、心電図検査等)、微生物学的検査

②特定使用成績調査(白血球減少症、中等度の肝機能障害のある患者への投与時の安全性)(実施予定)

目　的	中等度の肝機能障害のある患者への投与時における安全性の確認
調査方式	中央登録方式
対象患者	中等度の肝機能障害があり、本剤を新規に投与した呼吸器感染症患者
調査期間	販売開始10カ月後から4年6か月間(予定)
予定症例数	53例
主な調査項目	患者背景、前治療薬、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、安全性(有害事象、臨床検査結果、心電図検査等)、微生物学的検査

③特定使用成績調査(MICに関する調査)(実施予定)

目　的	国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移の確認
調査期間	1回目:販売開始1年後から1年間菌株を収集 2回目:販売開始4年後から1年間菌株を収集
目標収集菌株数	調査単位期間(1年間)あたり、腸球菌属、大腸菌(各30株)、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属(可能な限り)を収集予定。
主な調査項目	各菌種に対する本剤のMIC

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1） 臨床分離株の菌属・菌種別の微生物学的効果

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（AMY-I301、AMY-I302）におけるラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は300mg）1日1回投与時の原因菌別の菌消失率は以下のとおりであった。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

表 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	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)
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

2）統合解析：原因菌別微生物学的効果[16)]

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Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）におけるラスクフロキサシン150mg（投与初日は300mg）1日1回投与時の原因菌別の菌消失率は以下のとおりであった。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

表　原因菌別微生物学的効果(BPPS[a)])

菌種・菌属	消失株数/評価株数	菌消失率(%)
ブドウ球菌属	10/10	100
レンサ球菌属	23/23	100
肺炎球菌	32/32	100
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌[b)]	4/4	－
ペニシリン耐性肺炎球菌[c)]	6/6	100
マクロライド耐性肺炎球菌[d)]	27/27	100
腸球菌属	1/1	－
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	9/9	100
大腸菌	4/4	－
クレブシエラ属	6/7	85.7
インフルエンザ菌	27/28	96.4
BLNAR[e)]	9/10	90.0
BLPAR[f)]	2/2	－
ベイヨネラ属	7/9	77.8
ペプトストレプトコッカス属	3/3	－
バクテロイデス属	3/3	－
プレボテラ属	11/12	91.7
ポルフィロモナス属	1/1	－
フソバクテリウム属	5/5	100
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)	4/4	－

%：5株以上で算出
－：分離されず
a）PPS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）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
e）アンピシリンに対してMIC≧2μg/mLを示したβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
f）アンピシリンに対してMIC≧2μg/mLを示したβ-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

3）統合解析：背景因子別臨床効果

市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注1)]及び肺化膿症・肺膿瘍を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）におけるラスクフロキサシン150mg（投与初日は300mg）1日1回投与時の背景因子別の奏効率[注2)]は以下のとおりであった。

注 1）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

注 2）対象疾患により主要評価項目の評価時期が異なることから、市中肺炎の治癒判定時の治癒例又は治癒せず例と、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の投与終了時の有効例又は無効例を併合した値を奏効例（率）又は非奏効例（率）とした。

表　背景因子別の奏効率（PPS）

疾患名			市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	誤嚥性肺炎[e]	肺化膿症・肺膿瘍	合計
症例数			172	46	13	11	242
項目			n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)
性別	男		86/93 (92.5)	34/37 (91.9)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	135/145 (93.1)
	女		67/68 (98.5)	8/8 (100.0)	4/4 (-)	3/4 (-)	82/84 (97.6)
年齢（歳）[a]	＜65		78/80 (97.5)	4/4 (-)	0/0 (-)	2/2 (-)	84/86 (97.7)
	65≦		75/81 (92.6)	38/41 (92.7)	12/12 (100.0)	8/9 (88.9)	133/143 (93.0)
体重（kg）[b]	＜40		8/8 (100.0)	4/4 (-)	2/2 (-)	0/0 (-)	14/14 (100.0)
	40≦＜60		86/92 (93.5)	31/33 (93.9)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	132/140 (94.3)
	60≦＜80		55/57 (96.5)	7/8 (87.5)	2/2 (-)	2/3 (-)	66/70 (94.3)
	80≦		4/4 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)	5/5 (100.0)
肺炎の重症度	PORT スコア[c]	1 軽症	34/34 (100)	―	―	―	34/34 (100)
		2 軽症	73/76 (96.1)	―	―	―	73/76 (96.1)
		3 軽症	37/41 (90.2)	―	―	―	37/41 (90.2)
		4 中等症	9/10 (90.0)	―	―	―	9/10 (90.0)
		5 重症	0/0 (-)	―	―	―	0/0 (-)
	A-DROP システム[d]	軽症	100/102 (98.0)	―	1/1 (-)	3/3 (-)	104/106 (98.1)
		中等症	52/58 (89.7)	―	9/9 (100.0)	7/8 (87.5)	68/75 (90.7)
		重症	1/1 (-)	―	1/1 (-)	0/0 (-)	2/2 (-)
		超重症	0/0 (-)	―	1/1 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)
治験薬投与直前 7 日間以内の抗菌薬治療の有無	なし		130/138 (94.2)	39/42 (92.9)	8/8 (100.0)	8/9 (88.9)	185/197 (93.9)
	あり		23/23 (100.0)	3/3 (-)	4/4 (-)	2/2 (-)	32/32 (100.0)
肝機能低下	なし		91/97 (93.8)	32/34 (94.1)	6/6 (100.0)	9/10 (90.0)	138/147 (93.9)
	軽度		54/56 (96.4)	10/11 (90.9)	5/5 (100.0)	1/1 (-)	70/73 (95.9)
	中等度		8/8 (100.0)	0/0 (-)	1/1 (-)	0/0 (-)	9/9 (100.0)
	高度		0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
腎機能低下	なし		117/123 (95.1)	24/26 (92.3)	4/4 (-)	4/4 (-)	149/157 (94.9)
	軽度		31/33 (93.9)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	5/6 (83.3)	58/62 (93.5)
	中等度		5/5 (100.0)	0/0 (-)	2/2 (-)	1/1 (-)	8/8 (100.0)
	高度		0/0 (-)	1/1 (-)	1/1 (-)	0/0 (-)	2/2 (-)

奏効率(%)＝(奏功被験者数：n÷各背景因子の被験者数：N)×100

a：同意取得時

b：投与開始時

c：本剤の臨床試験において、PORT スコア 1～3 を軽症、PORT スコア 4 を中等症、PORT スコア 5 を重症とした。

d：A-DROP システムに基づく評価。なお、肺炎と同じ臨床効果判定基準を用いて評価を行った誤嚥性肺炎と肺化膿症・肺膿瘍についても「A-DROP システム」を用いて、軽症、中等症、重症及び超重症を定義した。

e：誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系

キノロン系抗菌剤
一般名：オフロキサシン（OFLX）、メシル酸ガレノキサシン水和物（GRNX）、シタフロキサシン水和物（STFX）、シプロフロキサシン塩酸塩（CPFX）、トスフロキサシントシル酸塩水和物（TFLX）、ノルフロキサシン（NFLX）、パズフロキサシンメシル酸塩（PZFX）、プルリフロキサシン（PUFX）、モキシフロキサシン塩酸塩（MFLX）、レボフロキサシン水和物（LVFX）、塩酸ロメフロキサシン（LFLX）　等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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）、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[16),17),18)]。

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レースIVを阻害し、殺菌的に作用する[17)]。

①DNAジャイレース及びトポイソメレースⅣに対する阻害作用[19)]

各菌株由来のDNAジャイレース及びトポイソメレースⅣに対する各種抗菌薬の阻害作用（IC_{50}）を測定した結果を以下に示す。

表　各菌株由来のDNAジャイレース及びトポイソメレースⅣに対するIC_{50}

由来株	検討酵素	IC_{50}（μg/mL）			
		LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
S. aureus［黄色ブドウ球菌］	DNA ジャイレース	1.7	16	11	25
	トポイソメレースⅣ	0.73	2.8	1.9	1.8
S. aureus［黄色ブドウ球菌］（キノロン低感受性株）	DNA ジャイレース［GyrA 変異(S84L)］	17	1,300	420	>1,200
	トポイソメレースⅣ［GrlA 変異(S80F)］	2.8	86	27	69
S. pneumoniae［肺炎球菌］	DNA ジャイレース	6.0	160	36	－
	トポイソメレースⅣ	1.3	11	2.2	－
E. coli［大腸菌］	DNA ジャイレース	0.70	0.43	0.23	0.22
	トポイソメレースⅣ	3.2	4.5	1.5	2.9

－：未検討　平均値(n=3)
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

②ヒト由来のトポイソメレースⅡに対する阻害活性[19)]

ヒト由来のトポイソメレースⅡに対する各種抗菌薬の阻害作用（IC_{50}）を検討した結果、ラスクフロキサシンのIC_{50}は >2,400μg/mLであり、LVFX、GRNX及びCPFXでは、それぞれ1,400、750及び >1,100μg/mLであった。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 標準株に対する *in vitro* 抗菌力[19)]

①好気性菌

菌株		MIC（μg/mL）			
		LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
グラム陽性菌	*Enterococcus faecalis* ATCC29212	0.06	1	0.125	1
	Enterococcus faecalis RIMD3116001	0.125	1	0.25	2
	Enterococcus faecium GIFU8355	0.5	8	8	8
	Streptococcus pyogenes IID689	0.03	0.5	0.06	0.25
	Bacillus subtilis ATCC6633※	0.015	0.06	0.015	0.03
	Staphylococcus aureus Smith	0.008	0.125	0.015	0.06
	Staphylococcus aureus IID671	0.008	0.125	0.015	0.125
	Staphylococcus aureus IID1677	0.008	0.125	0.008	0.25
	Staphylococcus aureus ATCC29213	0.008	0.125	0.015	0.25
	Staphylococcus epidermidis IID866	0.015	0.125	0.015	0.06
	Micrococcus luteus ATCC9341※	0.125	1	0.5	1
	Streptococcus pneumoniae IID553 [a]	0.06	1	0.06	1
	Streptococcus pneumoniae IID554 [a]	0.06	1	0.125	2
	Streptococcus pneumoniae ATCC49619 [a]	0.06	1	0.06	1
グラム陰性菌	*Neisseria gonorrhoeae* IID835※	0.015	0.125	0.03	0.125
	Neisseria gonorrhoeae ATCC49226※	0.008	0.008	0.008	0.002
	Escherichia coli ATCC8739	0.125	0.03	0.06	0.008
	Escherichia coli ATCC25922	0.06	0.015	0.03	0.008
	Citrobacter freundii IID976※	0.125	0.03	0.06	0.004
	Salmonella enteritidis IID604※	0.25	0.06	0.125	0.015
	Shigella sonnei IID969※	0.06	0.015	0.015	0.008
	Klebsiella pneumoniae IID5209	0.125	0.015	0.125	0.008
	Enterobacter cloacae IID977	0.25	0.06	0.125	0.015
	Serratia marcescens IID5218※	0.5	0.06	0.5	0.06
	Proteus vulgaris IID874※	0.125	0.015	0.25	0.008
	Morganella morganii IID602※	0.25	0.06	0.5	0.015
	Pseudomonas aeruginosa PAO1※	4	0.25	0.5	0.125
	Pseudomonas aeruginosa ATCC9027※	4	0.5	1	0.125
	Pseudomonas aeruginosa ATCC27853※	8	1	1	0.25
	Stenotrophomonas maltophilia GIFU2491※	0.5	0.25	0.25	0.25
	Burkholderia cepacia GIFU518※	2	0.5	1	0.25
	Moraxella catarrhalis ATCC25238	0.06	0.03	0.015	0.015
	Haemophilus influenzae IID983 [a]	0.015	0.015	0.008	0.008
	Haemophilus influenzae ATCC49247 [a]	0.03	0.015	0.008	0.015

a：*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は微量液体希釈法で測定、それ以外は CLSI 寒天平板希釈法で測定
※：ラスビック点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

②嫌気性菌

菌株		MIC（μg/mL）			
		LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
グラム陽性菌	*Clostridioides difficile* KZ616※	0.25	4	0.5	8
	Clostridium perfringens KZ210※	0.125	0.5	0.25	0.5
	Finegoldia magna GAI0664	0.125	1	0.125	8
	Cutibacterium acnes GAI5419※	0.5	0.25	0.25	0.5
	Eubacterium limosum GAI5456※	4	1	1	1
グラム陰性菌	*Bacteroides fragilis* GAI5560	0.25	1	0.06	2
	Bacteroides thetaiotaomicron GAI0659	0.5	4	0.25	16
	Bacteroides vulgatus GAI0673	0.125	1	0.125	8
	Veillonella parvula GAI5417	0.5	0.25	0.125	0.125

CLSI 寒天平板希釈法で測定
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

③非定型菌

菌株		MIC（μg/mL）			
		LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
非定型菌	*Mycoplasma pneumoniae* ATCC15492	0.25	0.5	0.015	0.5
	Mycoplasma pneumoniae ATCC29342	0.25	0.5	0.03	0.5
	Legionella pneumophila GIFU2522	0.03	0.015	0.008	0.015
	Chlamydophila pneumoniae ATCC VR-1360※	0.125	0.5	0.015	1

M. pneumoniae に対する MIC は尾形ら及び Yamaguchi らの方法を一部改変した微量液体希釈法で、*L. pneumophila* に対しては猿渡らの方法を一部改変した微量液体希釈法で、*C. pneumoniae* に対しては日本化学療法学会標準法に準じた方法で測定
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

2) 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力[19)]

①グラム陽性好気性菌（2013～2015 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
MSSA［メチシリン感受性黄色ブドウ球菌］30 菌株	LSFX	≦0.008 ～ 0.015	0.015	0.015
	LVFX	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	GRNX	≦0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	AZM	1 ～ >64	2	>64
	CTRX	2 ～ 4	2	4
	CFPN	1 ～ 2	1	2
	MEPM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	≦0.06
	MPIPC	0.12 ～ 1	0.25	0.5
MRSA※［メチシリン耐性黄色ブドウ球菌］100 菌株	LSFX	0.03 ～ 2	0.5	2
	LVFX	0.25 ～ >128	64	>128
	GRNX	0.06 ～ 64	8	64
	CPFX	0.5 ～ >128	128	>128
	CAZ	16 ～ >128	>128	>128
	IPM	0.06 ～ >128	32	128
	VCM	0.5 ～ 2	1	1
	TEIC	0.5 ～ 8	1	4
	MPIPC	16 ～ >128	>128	>128
	ABK	0.25 ～ 8	1	2
	DAP	0.25 ～ 1	0.5	0.5
	LZD	1 ～ 4	2	2
Staphylococcus epidermidis［表皮ブドウ球菌］30 菌株	LSFX	0.015 ～ 0.12	0.03	0.12
	LVFX	0.12 ～ 8	0.25	4
	GRNX	0.03 ～ 1	0.06	1
	AZM	0.25 ～ >64	0.5	>64
	CTRX	1 ～ >128	4	32
	CFPN	0.12 ～ >128	0.5	8
	MEPM	≦0.06 ～ 32	0.5	4
	MPIPC	≦0.06 ～ >128	1	32
Enterococcus faecalis［エンテロコッカス・フェカーリス］30 菌株	LSFX	0.06 ～ 0.5	0.06	0.12
	LVFX	1 ～ >16	1	2
	GRNX	0.12 ～ 2	0.12	0.25
	AZM	4 ～ >64	>64	>64
	CTRX	64 ～ >128	>128	>128
	CFPN	64 ～ >128	>128	>128
	MEPM	2 ～ 8	4	8
Streptococcus pyogenes［化膿性レンサ球菌］30 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	0.5	1
	GRNX	0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	AZM	0.12 ～ >16	0.12	16
	CTRX	0.015	0.015	0.015
	CFPN	≦0.008	≦0.008	≦0.008
	MEPM	≦0.008	≦0.008	≦0.008

①グラム陽性好気性菌(2013～2015 年分離)つづき

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
Streptococcus agalactiae [アガラクチア菌] 30 菌株	LSFX	0.06 ～ 1	0.06	0.5
	LVFX	0.5 ～ >16	1	>16
	GRNX	0.06 ～ 4	0.06	4
	AZM	0.06 ～ >16	0.06	>16
	CTRX	0.06 ～ 0.25	0.06	0.12
	CFPN	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	MEPM	0.03 ～ 0.06	0.03	0.06
PSSP [ペニシリン感受性肺炎球菌] 30 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	AZM	0.03 ～ >16	>16	>16
	CTRX	0.015 ～ 0.25	0.12	0.25
	CFPN	≦0.008 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≦0.008 ～ 0.015	≦0.008	0.015
	PCG	0.015 ～ 0.06	0.03	0.06
PRSP ＃ [ペニシリン耐性肺炎球菌] 30 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	AZM	1 ～ >16	>16	>16
	CTRX	0.5 ～ 4	1	2
	CFPN	0.5 ～ 4	1	2
	MEPM	0.25 ～ 1	0.5	1
	PCG	2 ～ 4	2	4

CLSI 微量液体希釈法で測定
＃：PCG MIC ≧ 2μg/mL
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
(本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること)

②グラム陰性好気性菌(2015 年分離)

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
Escherichia coli [大腸菌] 30 菌株	LSFX	0.06 ～ >16	0.25	>16
	LVFX	0.015 ～ >16	0.06	16
	GRNX	0.015 ～ >16	0.12	>16
	AZM	4 ～ 64	8	64
	CTRX	≦0.06 ～ >128	≦0.06	>128
	CFPN	0.25 ～ >128	0.5	128
	MEPM	≦0.06	≦0.06	≦0.06
Enterobacter spp. [エンテロバクター属] 30 菌株	LSFX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	GRNX	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	AZM	8 ～ 32	16	16
	CTRX	≦0.06 ～ 32	0.12	16
	CFPN	0.5 ～ 32	0.5	32
	MEPM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	≦0.06
Klebsiella pneumoniae [肺炎桿菌] 30 菌株	LSFX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	0.03 ～ 0.12	0.06	0.06
	GRNX	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	AZM	8 ～ 16	16	16
	CTRX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	CFPN	0.25 ～ 1	0.5	1
	MEPM	≦0.06	≦0.06	≦0.06

②グラム陰性好気性菌(2015 年分離)つづき

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
Acinetobacter spp.※ [アシネトバクター属] 30 菌株	LSFX	0.06 ～ 16	0.25	0.5
	LVFX	0.03 ～ 8	0.06	0.25
	GRNX	0.015 ～ 8	0.03	0.12
	AZM	0.5 ～ >64	1	64
	CTRX	2 ～ >128	8	16
	CFPN	4 ～ 128	16	16
	MEPM	0.12 ～ 2	0.25	0.5
Pseudomonas aeruginosa ※ [緑膿菌] 30 菌株	LSFX	1 ～ >16	4	>16
	LVFX	0.25 ～ >16	0.5	>16
	GRNX	0.5 ～ >16	1	>16
	AZM	8 ～ >64	64	>64
	CTRX	8 ～ >128	32	>128
	CFPN	16 ～ >128	32	>128
	MEPM	0.12 ～ 64	0.25	8
Moraxella catarrhalis [モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス] 30 菌株	LSFX	0.06 ～ 0.12	0.06	0.06
	LVFX	0.03	0.03	0.03
	GRNX	≦0.008 ～ 0.015	≦0.008	0.015
	AZM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	≦0.06
	CTRX	≦0.06 ～ 1	0.5	1
	CFPN	≦0.06 ～ 1	0.5	1
	MEPM	≦0.06	≦0.06	≦0.06
BLNAS [βラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌] 30 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.06	0.03	0.06
	LVFX	0.015 ～ 0.03	0.015	0.03
	GRNX	≦0.004 ～ 0.015	0.008	0.015
	AZM	0.5 ～ 4	1	2
	CTRX	≦0.008 ～ 0.25	≦0.008	0.25
	CFPN	≦0.008 ～ 2	0.015	1
	MEPM	0.015 ～ 0.06	0.03	0.06
	ABPC	0.12 ～ 1	0.5	1
BLNAR [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] 30 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.015 ～ 0.06	0.015	0.03
	GRNX	≦0.004 ～ 0.03	0.008	0.015
	AZM	0.5 ～ 4	1	2
	CTRX	0.03 ～ 0.25	0.25	0.25
	CFPN	0.12 ～ 2	2	2
	MEPM	0.03 ～ 0.5	0.25	0.25
	ABPC	2 ～ 8	4	4

CLSI 微量液体希釈法で測定
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
(本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること)

③グラム陽性嫌気性菌(2012～2014 年分離)

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
Clostridioides difficile ※ [クロストリディオイデス・ディフィシル] 49 菌株	LSFX	0.06 ～ 16	1	2
	LVFX	0.5 ～ >64	16	>64
	GRNX	0.25 ～ 32	1	32
	MFLX	0.25 ～ 64	4	16
	MEPM	0.06 ～ 2	1	2
	PIPC / TAZ	0.12/4 ～ 16/4	4/4	16/4
	CLDM	0.06 ～ >64	64	>64
	MNZ	≦0.03 ～ >64	0.25	1

③グラム陽性嫌気性菌(2012～2014 年分離)つづき

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
Streptococcus anginosus [ストレプトコッカス・アンギノーサス] 20 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 1	0.06	0.25
	LVFX	0.5 ～ 4	2	2
	GRNX	≦0.03 ～ 1	0.25	1
	MFLX	0.12 ～ 2	0.5	1
	MEPM	≦0.03 ～ 0.25	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 0.5/4	0.12/4	0.25/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	0.12	>64
	MNZ	32 ～ >64	>64	>64
Streptococcus constellatus [ストレプトコッカス・コンステラタス] 20 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 0.25	0.06	0.06
	LVFX	1 ～ 64	1	2
	GRNX	0.06 ～ 1	0.12	0.25
	MFLX	0.25 ～ 8	0.5	0.5
	MEPM	0.06 ～ 2	0.12	0.25
	PIPC / TAZ	0.12/4 ～ 1/4	0.5/4	0.5/4
	CLDM	0.12 ～ >64	0.25	16
	MNZ	64 ～ >64	>64	>64
Streptococcus intermedius [ストレプトコッカス・インターメディウス] 20 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 0.5	0.06	0.12
	LVFX	0.5 ～ 2	1	2
	GRNX	≦0.03 ～ 0.5	0.06	0.25
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≦0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 0.5/4	0.12/4	0.25/4
	CLDM	0.06 ～ 0.5	0.12	0.25
	MNZ	64 ～ >64	>64	>64
Finegoldia magna [フィネゴルディア・マグナ] 23 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 8	1	4
	LVFX	0.25 ～ 64	32	64
	GRNX	≦0.03 ～ >64	32	>64
	MFLX	0.06 ～ 64	8	32
	MEPM	≦0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 0.25/4	0.06/4	0.12/4
	CLDM	0.06 ～ >64	0.25	>64
	MNZ	0.25 ～ 2	0.5	2
Peptoniphilus asaccharolyticus [ペプトニフィラス・アサッカロリチカ] 19 菌株	LSFX	0.06 ～ 4	0.25	2
	LVFX	2 ～ 64	4	64
	GRNX	≦0.03 ～ 16	0.12	16
	MFLX	0.12 ～ 16	0.25	16
	MEPM	≦0.03 ～ ≦0.03	≦0.03	≦0.03
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ ≦0.03/4	≦0.03/4	≦0.03/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	0.25	>64
	MNZ	0.25 ～ 2	0.5	2
Parvimonas micra [パルビモナス・ミクラ] 23 菌株	LSFX	0.25 ～ 16	0.25	2
	LVFX	0.12 ～ 8	0.25	2
	GRNX	≦0.03 ～ 1	0.12	0.5
	MFLX	0.25 ～ 8	0.25	1
	MEPM	≦0.03 ～ 0.5	≦0.03	0.06
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 0.5/4	≦0.03/4	0.25/4
	CLDM	≦0.03 ～ 0.5	0.06	0.25
	MNZ	≦0.03 ～ >64	0.25	>64
Cutibacterium acnes ※ [アクネ菌] 30 菌株	LSFX	0.5 ～ 1	1	1
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.5 ～ 1	1	1
	AZM	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	CTRX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	CFPN	0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	MEPM	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	CLDM	0.06 ～ 0.5	0.12	0.5

CLSI 微量液体希釈法で測定
※：ラスビック®点滴静注キット 150 ㎎の適応外菌種
(本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること)

④グラム陽性嫌気性菌（歯性感染症由来菌株）（2010～2015 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
Streptococcus anginosus [ストレプトコッカス・アンギノーサス] 30 菌株	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	1	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	MEPM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
	CLDM	≦0.06 ～ >128	0.12	0.25
	MNZ	>128	>128	>128
Streptococcus constellatus [ストレプトコッカス・コンステラタス] 30 菌株	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	LVFX	0.25 ～ 1	0.5	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	≦0.06
	MFLX	≦0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≦0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	CLDM	≦0.06 ～ >128	≦0.06	0.25
	MNZ	>128	>128	>128
Streptococcus intermedius [ストレプトコッカス・インターメディウス] 30 菌株	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
	MFLX	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
	CLDM	≦0.06 ～ >128	≦0.06	0.12
	MNZ	>128	>128	>128
Parvimonas micra [パルビモナス・ミクラ] 30 菌株	LSFX	1 ～ 4	1	1
	LVFX	1 ～ 8	1	2
	GRNX	0.12 ～ 1	0.25	0.25
	MFLX	0.25 ～ 2	0.5	0.5
	PIPC / TAZ	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	MEPM	≦0.06 ～ 0.5	0.12	0.25
	CLDM	≦0.06 ～ >128	0.5	4
	MNZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25

CLSI 寒天平板希釈法で測定
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

⑤グラム陰性嫌気性菌（2009～2014 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
Bacteroides fragilis [バクテロイデス・フラジリス] 50 菌株	LSFX	0.12 ～ 8	1	4
	LVFX	1 ～ 64	2	32
	GRNX	0.12 ～ 16	0.5	4
	MFLX	0.25 ～ 8	1	8
	MEPM	0.06 ～ >64	0.25	4
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 64/4	0.25/4	1/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	>64	>64
	MNZ	0.25 ～ 8	1	2
Bacteroides thetaiotaomicron [バクテロイデス・シータイオタオミクロン] 40 菌株	LSFX	0.25 ～ 16	1	4
	LVFX	1 ～ >64	8	>64
	GRNX	0.06 ～ 64	1	8
	MFLX	0.5 ～ >64	4	64
	MEPM	0.06 ～ 8	0.25	4
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ >64/4	8/4	16/4
	CLDM	0.06 ～ >64	4	>64
	MNZ	0.06 ～ >64	1	4

⑤グラム陰性嫌気性菌（2009～2014 年分離）つづき

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
Fusobacterium nucleatum ［フソバクテリウム・ヌクレアタム］ 16 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 2	0.06	1
	LVFX	≦0.06 ～ 32	1	16
	GRNX	≦0.03 ～ 4	0.5	2
	MFLX	≦0.03 ～ 8	0.25	4
	MEPM	≦0.03 ～ 0.06	≦0.03	≦0.03
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 4/4	≦0.03/4	≦0.03/4
	CLDM	≦0.03 ～ 1	0.06	0.12
	MNZ	≦0.03 ～ 0.12	≦0.03	≦0.03
Fusobacterium necrophorum ［フソバクテリウム・ネクロフォーラム］ 5 菌株	LSFX	0.06 ～ 2	n.d. #	n.d. #
	LVFX	0.25 ～ >64	n.d. #	n.d. #
	GRNX	0.12 ～ 64	n.d. #	n.d. #
	MFLX	0.12 ～ 64	n.d. #	n.d. #
	MEPM	≦0.03 ～ ≦0.03	n.d. #	n.d. #
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ ≦0.03/4	n.d. #	n.d. #
	CLDM	≦0.03 ～ 0.06	n.d. #	n.d. #
	MNZ	≦0.03 ～ 0.25	n.d. #	n.d. #
Prevotella bivia ［プレボテラ・ビビア］ 47 菌株	LSFX	0.12 ～ 4	1	2
	LVFX	0.5 ～ >64	4	8
	GRNX	0.12 ～ 16	2	4
	MFLX	0.5 ～ 64	4	8
	MEPM	≦0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ ≦0.03/4	≦0.03/4	≦0.03/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	≦0.03/4	>64
	MNZ	0.06 ～ 8	1	4
Prevotella melaninogenica ［プレボテラ・メラニノジェニカ］ 21 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 2	0.25	0.5
	LVFX	≦0.06 ～ 32	0.5	16
	GRNX	≦0.03 ～ 8	0.06	1
	MFLX	≦0.03 ～ 16	0.5	8
	MEPM	≦0.03 ～ 0.06	≦0.03	≦0.03
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ ≦0.03/4	≦0.03/4	≦0.03/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	≦0.03	64
	MNZ	≦0.03 ～ 1	0.25	1
Prevotella intermedia ［プレボテラ・インターメディア］ 39 菌株	LSFX	≦0.03 ～ 1	0.12	0.5
	LVFX	≦0.06 ～ 8	0.5	2
	GRNX	≦0.03 ～ 1	0.12	0.5
	MFLX	≦0.03 ～ 16	0.25	4
	MEPM	≦0.03 ～ 0.06	≦0.03	0.06
	PIPC / TAZ	≦0.03/4 ～ 0.06/4	≦0.03/4	0.06/4
	CLDM	≦0.03 ～ >64	≦0.03	0.06
	MNZ	≦0.03 ～ >64	0.25	1
Veillonella spp. ［ベイロネラ属］ 20 菌株	LSFX	0.25 ～ 16	2	8
	LVFX	0.25 ～ 16	4	8
	GRNX	0.06 ～ 16	2	8
	MFLX	0.06 ～ 16	2	8
	MEPM	≦0.03 ～ 0.06	≦0.03	≦0.03
	PIPC / TAZ	0.06/4 ～ >64/4	4/4	16/4
	CLDM	≦0.03 ～ 64	0.06	0.12
	MNZ	0.5 ～ 16	1	4

CLSI 微量液体希釈法で測定
＃：菌株数が 10 未満のため、MIC_{50}及びMIC_{90}を求めなかった。
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

⑥グラム陰性嫌気性菌（歯性感染症由来菌株）（2010～2015 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
Fusobacterium nucleatum［フソバクテリウム・ネクロフォーラム］ 30 菌株	LSFX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	1 ～ 2	2	2
	GRNX	0.25 ～ 1	0.5	1
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	PIPC / TAZ	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	MEPM	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
	CLDM	≦0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	MNZ	≦0.06 ～ 0.25	≦0.06	≦0.06

CLSI 寒天平板希釈法で測定
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

⑦*Legionella pneumophila*（1994～2014 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
Legionella pneumophila［レジオネラ・ニューモフィラ］ 85 菌株	LSFX	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.004 ～ 0.03	0.015	0.015
	GRNX	0.004 ～ 0.06	0.008	0.008
	CPFX	0.015 ～ 0.06	0.03	0.03
	STFX	0.002 ～ 0.015	0.002	0.004
	PZFX	0.008 ～ 0.06	0.03	0.03
	CAM	≦0.001 ～ 0.06	0.015	0.03
	AZM	0.008 ～ 0.5	0.03	0.25

微量液体希釈法で測定
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

⑧*Mycoplasma pneumoniae*（2013 年分離）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
Mycoplasma pneumoniae［肺炎マイコプラズマ］ 50 菌株	LSFX	0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	LVFX	0.25 ～ 0.5	0.5	0.5
	GRNX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	STFX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	TFLX	0.06 ～ 0. 5	0.25	0.25
	CAM	≦0.001 ～ >16	>16	>16
	AZM	≦0.001 ～ 16	8	16

Yamaguchi らの方法に準じた微量液体希釈法で測定
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

3）キノロン耐性株及び親株に対するラスクフロキサシンの *in vitro* 抗菌力[19)]

①*S. pneumoniae*［肺炎球菌］

菌株	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC（μg/mL）			
		gyrA	*parC*	LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
S. pneumoniae IID553	親株	None	None	0.06	1	0.06	1
S. pneumoniae NF9884	*parC* 変異株	None	Ser79Tyr	0.125	2	0.125	2
S. pneumoniae CF9842	*parC* 変異株	None	Asp83Asn	0.06	2	0.125	2
S. pneumoniae SF9863	*gyrA* 変異株	Ser81Phe	None	0.06	2	0.25	2
S. pneumoniae GF9821	*gyrA* 変異株	Ser81Tyr	None	0.125	2	0.25	2
S. pneumoniae ST9941	*gyrA*, *parC* 二重変異株	Ser81Phe	Ser79Phe	0.5	16	2	64
S. pneumoniae SN9981	*gyrA*, *parC* 二重変異株	Ser81Phe	Asp83Tyr	0.25	16	1	32

CLSI 微量液体希釈法で測定

②*S. aureus*［黄色ブドウ球菌］

菌株 *S. aureus*	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC（μg/mL）			
		gyrA	*grlA*	LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
MS5935	親株	None	None	0.015	0.125	0.015	0.25
gyrA mutant	*gyrA* 変異株	Ser84Leu	None	0.03	0.25	0.06	0.25
MS5935 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Phe	0.03	0.5	0.03	2
MS5935 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Ser80Phe	0.125	8	2	16
MS5935 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Ser80Phe, Glu84Lys	0.5	32	8	32
MS5935 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Ser84Leu Glu88Val	Ser80Phe, Glu84Lys	2	128	32	32
MS5952	親株	None	None	0.015	0.125	0.03	0.25
MS5952 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Tyr	0.03	0.5	0.06	2
MS5952 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Ser80Tyr	0.06	2	1	8
MS5952 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Ser80Tyr, Ala116Val	0.25	16	0.5	32
MR5867	親株	None	None	0.015	0.125	0.015	0.25
MR5867 1st	*grlA* 変異株	None	Glu84Lys	0.03	0.5	0.03	2
MR5867 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Glu84Lys	0.125	8	0.5	16
MR5867 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Glu84Lys, Ser80Phe	0.5	16	4	32
MR5867 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Ser84Leu Glu88Lys	Glu84Lys, Ser80Phe	2	128	32	32
MR6009	親株	None	None	0.008	0.125	0.015	0.25
MR6009 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Tyr	0.03	0.5	0.03	2
MR6009 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Glu88Lys	Ser80Tyr	0.125	4	0.25	8
MR6009 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Glu88Lys	Ser80Tyr, Glu84Lys	0.25	8	0.25	32
MR6009 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Glu88Lys Ser84Leu	Ser80Tyr, Glu84Lys	2	128	64	32

CLSI 寒天平板希釈法で測定

③*E. coli*［大腸菌］

菌株	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC（μg/mL）			
		gyrA	*parC*	LSFX	LVFX	GRNX	CPFX
E. coli KL-16	親株	None	None	0.125	0.03	0.03	0.008
E. coli GF4-3	*gyrA* 変異株	Asp87Tyr	None	0.5	0.125	0.125	0.125
E. coli CP4-1	*gyrA* 変異株	Asp87Asn	None	0.5	0.25	0.125	0.125
E. coli SP4-1	*gyrA* 変異株	Ser83Leu	None	0.5	0.25	0.25	0.125

CLSI 寒天平板希釈法で測定
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

4) 殺菌作用 [19]

① MBC（*in vitro*）

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* に対するラスクフロキサシンの MIC はそれぞれ 0.06、0.015 及び 0.06μg/mL、MBC はそれぞれ 0.06、0.03 及び 0.06μg/mL であった。いずれの菌種でも、ラスクフロキサシンの MBC は MIC の 2 倍以内であった。

表 *S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対するラスクフロキサシンの MIC 及び MBC

菌株	LSFX		LVFX	
	MIC（μg/mL）	MBC（μg/mL）	MIC（μg/mL）	MBC（μg/mL）
S. pneumoniae ATCC49619 ［肺炎球菌］	0.06	0.06	1	1
S. aureus ATCC29213 ［黄色ブドウ球菌］	0.015	0.03	0.25	0.25
E. coli ATCC25922［大腸菌］	0.06	0.06	0.015	0.03

MIC は CLSI 微量液体希釈法で測定

測定方法：*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対するラスクフロキサシン及び LVFX の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠し測定した後、各濃度の薬物含有培地中の菌数を測定し（n=1）、MIC 測定時接種菌量の 99.9%以上の殺菌作用を示す最小濃度を *in vitro* MBC とした。

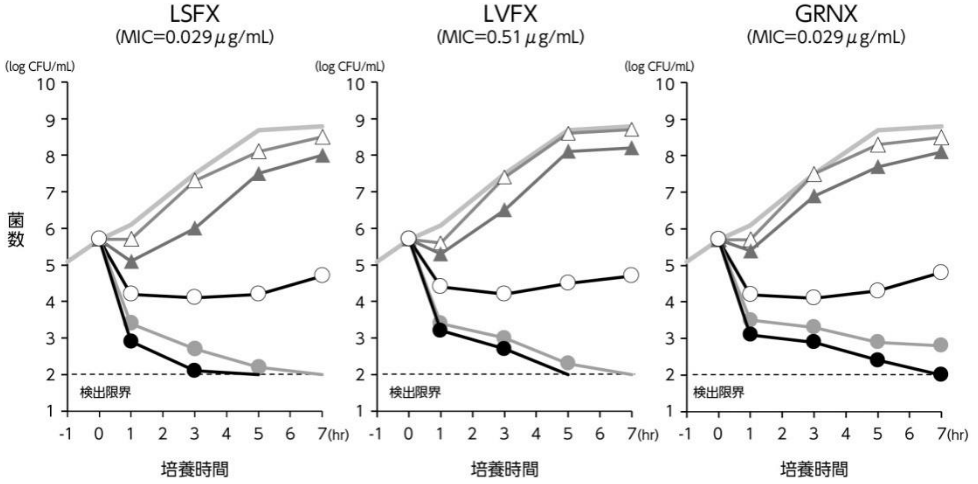
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

② 増殖曲線に及ぼす影響

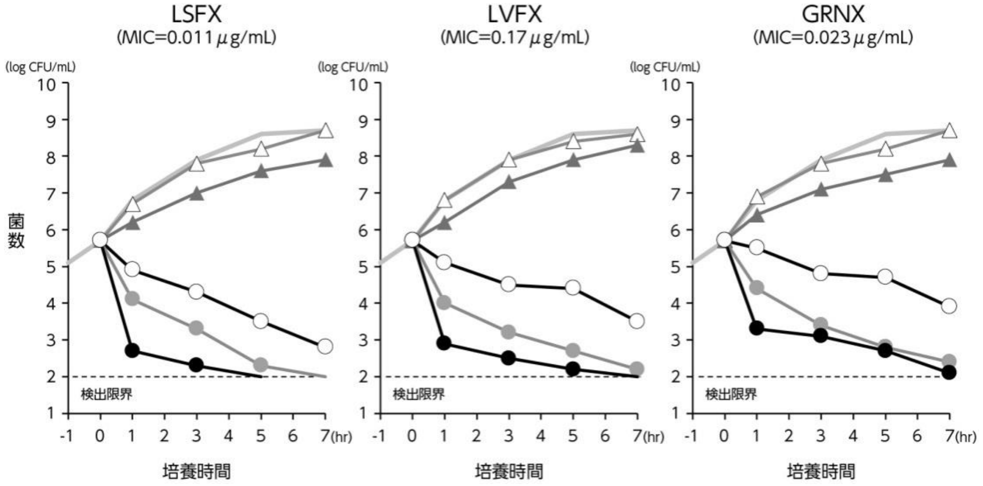
S. pneumoniae、MSSA、MRSA※及び *E. coli* の増殖曲線に及ぼすラスクフロキサシンの影響を検討した。ラスクフロキサシンは *S. pneumoniae*、MSSA、MRSA※及び *E. coli* に対して MIC 又は MIC の 2 倍以上の濃度で濃度依存的

な殺菌作用を示した。

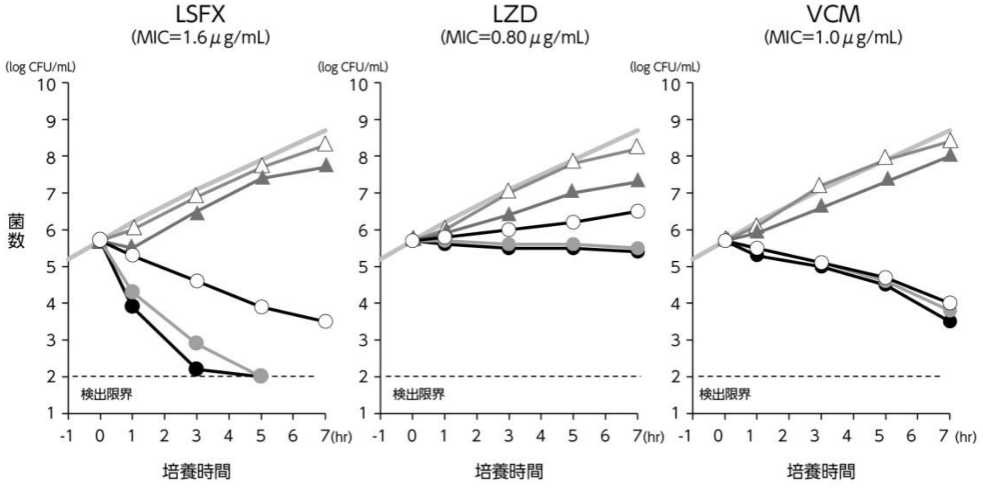
・*S. pneumoniae*［肺炎球菌］



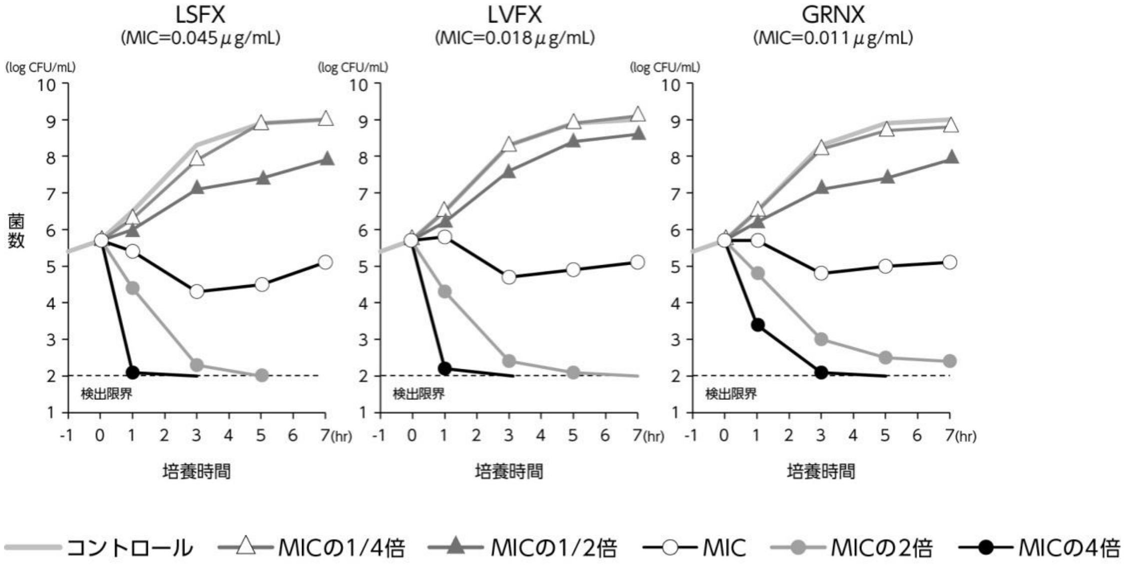
・MSSA［メチシリン感受性黄色ブドウ球菌］



・MRSA※［メチシリン耐性黄色ブドウ球菌］



・*E. coli*　[大腸菌]



測定方法：MIC の 1/4、1/2、1、2 及び 4 倍の濃度になるよう薬物を培地中に添加し、1、3、5 及び 7 時間後の菌数を測定した（n=1）。

図　ラスクフロキサシンの *S. pneumoniae*、MSSA、MRSA※及び *E. coli* に対する殺菌曲線

※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

5）抗菌作用持続効果（PAE）[19]

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* に対するラスクフロキサシン及び LVFX の PAE を測定した。
菌種間でラスクフロキサシンの PAE に大きな違いは認められず、ラスクフロキサシンはグラム陽性菌及び陰性菌の両方に対して 1hr 以上の PAE を有することが示唆された。

表　*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対するラスクフロキサシンの PAE

菌株	PAE（hr）#	
	LSFX	LVFX
S. pneumoniae IID553　[肺炎球菌]	1.7	1.4
S. aureus IID671　[黄色ブドウ球菌]	1.2	1.3
E. coli ATCC25922　[大腸菌]	1.2	1.1

PAE=Post Antibiotic Effect
PAE(hr)=［被験薬に 0.5 時間曝露後の菌が、薬剤非含有の新鮮培地中で 1 log CFU/mL 増殖するまでの時間］－［被験薬非曝露の菌が、薬剤非含有の新鮮培地中で 1 log CFU/mL 増殖するまでの時間］
＃：平均値、n=3

測定方法：MIC の 4 倍濃度の薬物を各菌株に 0.50 時間作用させた後、新鮮培地にて希釈し培養した。

（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

6）耐性菌出現に関する検討（*in vitro*）[19]

①耐性菌出現阻止濃度（MPC）

・MSSA 及び MRSA※臨床分離株

MSSA 及び MRSA※に対するラスクフロキサシンの MPC_{90} はそれぞれ 0.06 及び 8μg/mL であった。LVFX の MSSA に対する MPC_{90} は 1μg/mL であった。MSSA に対するラスクフロキサシンの MIC_{90} と MPC_{90} の間の濃度域（MSW）は、ラスクフロキサシンで 0.015～0.06μg/mL、LVFX で 0.25～1μg/mL であり、両薬物とも MIC_{90} と MPC_{90} の間に 4 倍の濃度差があった。また、ラスクフロキサシンの MRSA※に対する MSW は 2～8μg/mL であり、MSSA と同様に MIC_{90} と MPC_{90} の間に 4 倍の濃度差があった。

表　臨床分離 MSSA 及び MRSA※に対するラスクフロキサシンの MIC_{90} 及び MPC_{90}

薬物	MSSA ［メチシリン感受性黄色ブドウ球菌］（26 菌株）		MRSA※ ［メチシリン耐性黄色ブドウ球菌］（25 菌株）	
	MIC_{90}（μg/mL）	MPC_{90}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MPC_{90}（μg/mL）
LSFX	0.015	0.06	2	8
LVFX	0.25	1	>128	－[a]

a：未測定

測定方法：薬物含有寒天培地にて 1×10^{10}CFU 以上の MSSA 及び MRSA※の臨床分離株を 68～71 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度を MPC とした（n=1）。MSSA 及び MRSA※の臨床分離株それぞれ 26 及び 25 菌株の MPC から MPC_{90} を算出した。
※：ラスビック®点滴静注キット 150 mgの適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

・*S. pneumoniae* 標準細菌株及び臨床分離株

MIC と MPC の間の濃度域（MSW）は、ラスクフロキサシンで 0.06～0.125μg/mL、LVFX で 1～2μg/mL であり、両薬物とも MIC と MPC の間に 2 倍の濃度差があった。

表　*S. pneumoniae* に対するラスクフロキサシンの MIC 及び MPC

薬物	*S. pneumoniae* ［肺炎球菌］					
	ATCC49619		DPSSP29		DPSSP32	
	MIC（μg/mL）	MPC（μg/mL）	MIC（μg/mL）	MPC（μg/mL）	MIC（μg/mL）	MPC（μg/mL）
LSFX	0.06	0.125	0.06	0.125	0.06	0.125
LVFX	1	2	1	2	1	2

測定方法：薬物含有寒天培地にて 1×10^{10}CFU 以上の *S. pneumoniae* （標準細菌株及び臨床分離株、計 3 株）を 68.0～68.5 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度を MPC とした（それぞれ 1 回ずつ測定）。
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

② 耐性菌出現頻度

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* のラスクフロキサシン及び類薬（LVFX、GRNX 及び CPFX）に対する耐性菌の出現頻度を測定した結果、ラスクフロキサシンの耐性菌は 3 菌株（*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*）全てで認められなかった（耐性菌出現頻度：1.9×10^{-9} 未満～1.1×10^{-8} 未満）。

表　ラスクフロキサシンに対する *S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* の耐性菌出現頻度

菌株	薬物	MIC（μg/mL）	耐性菌出現頻度# 4×MIC	8×MIC	16×MIC
S. pneumoniae ATCC49619 ［肺炎球菌］	LSFX	0.06	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$
	LVFX	1	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$
	GRNX	0.06	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$
	CPFX	1	1.1×10^{-8}	$<1.1\times10^{-8}$	$<1.1\times10^{-8}$
S. aureus ATCC29213 ［黄色ブドウ球菌］	LSFX	0.008	$<2.1\times10^{-9}$	$<2.1\times10^{-9}$	$<2.1\times10^{-9}$
	LVFX	0.125	$<2.1\times10^{-9}$	$<2.1\times10^{-9}$	$<2.1\times10^{-9}$
	GRNX	0.015	8.2×10^{-9}	$<2.1\times10^{-9}$	$<2.1\times10^{-9}$
	CPFX	0.25	6.2×10^{-9}	3.1×10^{-9}	$<2.1\times10^{-9}$
E. coli ATCC25922 ［大腸菌］	LSFX	0.06	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$
	LVFX	0.015	3.9×10^{-9}	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$
	GRNX	0.03	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$
	CPFX	0.008	1.2×10^{-8}	$<1.9\times10^{-9}$	$<1.9\times10^{-9}$

MIC は CLSI 寒天平板希釈法又は CLSI 微量液体希釈法で測定
#：平均値、n=2

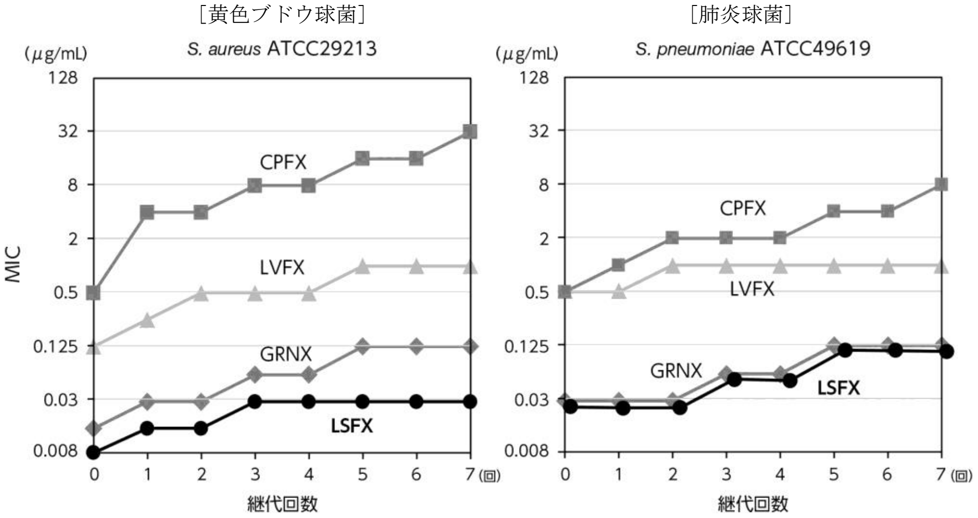
測定方法：各菌株に対する MIC の 4、8、16 倍濃度の薬物存在下で、約 70 時間培養した際の耐性菌出現頻度をそれぞれ 2 回ずつ測定し、平均値を算出した。
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

③耐性獲得試験

S. pneumoniae 及び *S. aureus* のラスクフロキサシン及び類薬（LVFX、GRNX 及び CPFX）に対する耐性獲得能を検討した。

S. pneumoniae では、ラスクフロキサシンの MIC が 0.03μg/mL から 0.125μg/mL に 4 倍上昇した。ラスクフロキサシンの継代培養終了時の MIC は、低い MIC に留まった。

S. aureus では、ラスクフロキサシンの MIC が 0.008μg/mL から 0.03μg/mL に 4 倍上昇した。ラスクフロキサシンの継代培養終了時の MIC は、最も低い MIC に留まった。



測定方法：それぞれの薬物含有液体培地中で培養して MIC を測定した後、目視にて菌株の発育が認められた濃度範囲における最高薬物濃度の培養液から菌株を継代培養し、再び薬物含有培地中で培養する、という操作を 7 回繰返し、この間の MIC を測定（n=1）。

図　*S. aureus* 及び *S. pneumoniae* のラスクフロキサシンに対する耐性獲得

（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

7）細胞内移行性[19)]

ラスクフロキサシン及び類薬（LVFX 及び GRNX）のヒト末梢血好中球に対する移行性を測定した結果、ラスクフロキサシンの I/E ratio は 15.9 であった。

表　ラスクフロキサシンのヒト末梢血好中球に対する細胞内移行性

薬物	I/E ratio#
LSFX	15.9 ± 1.00
LVFX	4.20 ± 1.11
GRNX	11.0 ± 3.52

＃：細胞内薬物濃度(I)/細胞外薬物濃度(E)により比を算出(平均値±標準偏差、n=3)

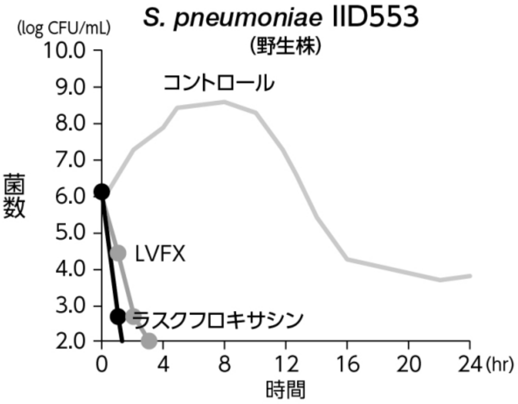
測定方法：5.0×10^5cells/mL のヒト末梢血好中球に 25μg/mL の薬物を加え、37℃にて 30 分間作用させた。高速液体クロマトグラフィーを用いて細胞外薬物濃度（E）及び細胞内薬物濃度（I）を測定し、細胞内移行率（I/E ratio）を算出した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

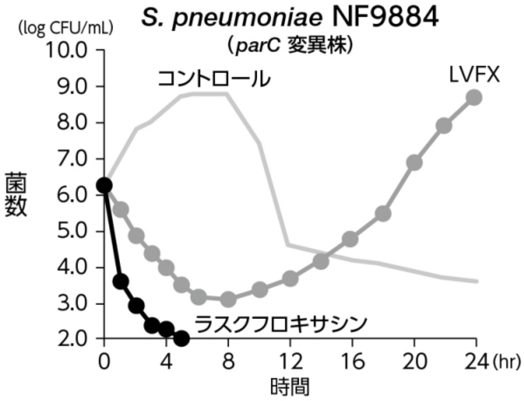
8）シミュレーションモデルによる殺菌作用（*in vitro*）[20)]

ラスクフロキサシン（LSFX）は 300mg 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、*S. pneumoniae*［肺炎球菌］野生株（IID553）、*parC* 変異株（NF9884）及び *gyrA* 変異株（SF9863）に対して、高い殺菌効果を示した。また、ラスクフロキサシン（LSFX）は 300mg 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 2 時間後には 3Log CFU/mL 以上減少

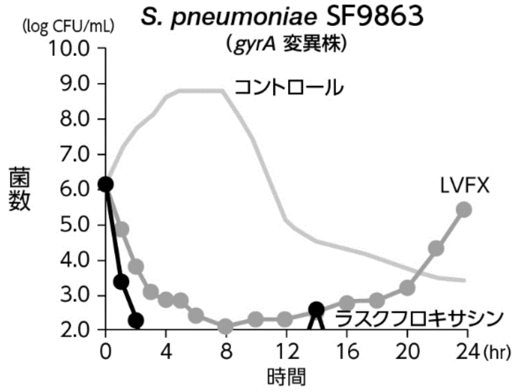
し、24 時間後まで再増殖は認められなかった。



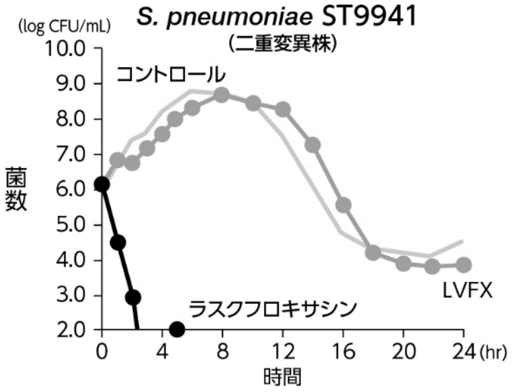
MIC:LSFX (0.06μg/mL)、LVFX (1μg/mL)



MIC:LSFX (0.125μg/mL)、LVFX (2μg/mL)



MIC:LSFX (0.06μg/mL)、LVFX (2μg/mL)



MIC:LSFX (0.5μg/mL)、LVFX (16μg/mL)

測定方法:ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルを用いて、肺炎球菌に対するラスクフロキサシン (LSFX) 300mg とレボフロキサシン (LVFX) 500mg の単回静脈内投与時の殺菌効果を比較した。

図　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける
S. pneumoniae **に対するラスクフロキサシン静脈内投与時の殺菌力**

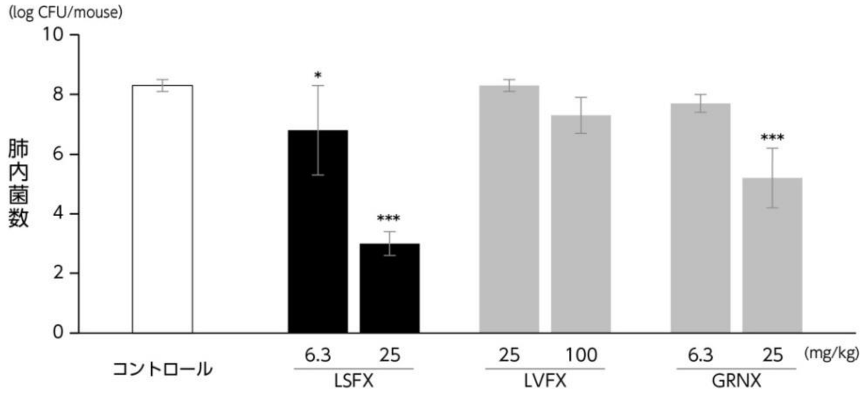
(本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること)

9) 実験的感染モデルに対する治療効果(*in vivo*)[19)]

①*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルに対する治療効果

S. pneumoniae KY-9 [肺炎球菌]によるマウス肺感染モデルに対するラスクフロキサシン及び類薬(LVFX、GRNX)の治療効果を検討した。

ラスクフロキサシン (6.3 及び 25mg/kg) は経口投与で用量依存的で有意な肺内菌数の減少を示した。



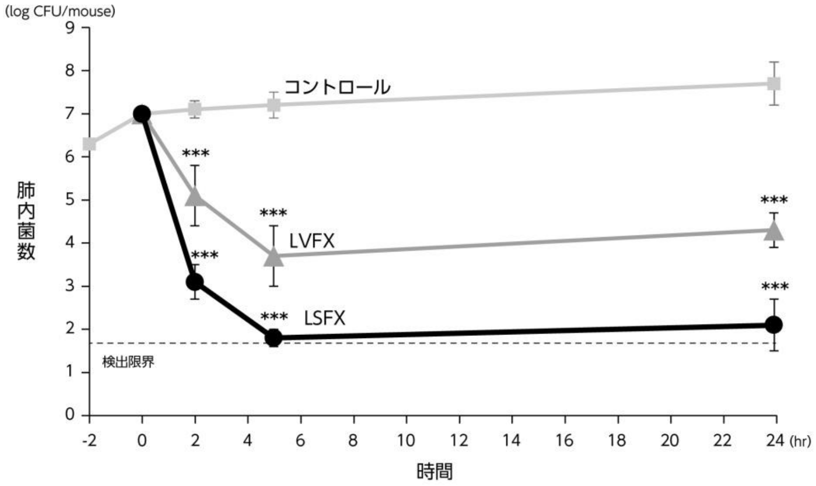
動物：感染4日前にCyclophosphamide 125mg/kgを腹腔内投与したICR系マウス、雌性、感染時6週齢、各群5匹。
菌株：*S. pneumoniae* KY-9を7.4×10^5 CFU/mouse肺内に経気道的に接種。
MIC：LSFX 0.06μg/mL、LVFX 1μg/mL、GRNX 0.03μg/mL
治療：菌液接種の2.9～3.1時間後、17.3～19.1時間後及び24.4～26.1時間後に計3回、経口投与した。
評価：最終投与翌日（16.5～17.0時間後）の肺内菌数を測定し、平均値±標準偏差を算出。*及び***は、溶媒投与群に対してそれぞれp<0.05及びp<0.001で有意差が認められた群を示す（Dunnett型の多重比較検定、パラメトリック）。

図　*S. pneumoniae* KY-9によるマウス肺感染モデルに対するラスクフロキサシンの治療効果

（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

②*S. pneumoniae* KY-9によるマウス肺感染モデルにおける肺内菌数の経時変化

S. pneumoniae KY-9［肺炎球菌］によるマウス肺感染モデルを用いて、肺内菌数に対する薬物の効果を経時的に検討した。溶媒投与群の肺内菌数は、投与後0、2、5及び24時間でそれぞれ7.0、7.1、7.2及び7.7log CFU/mouseと経時的に増加し、投与後24時間で最大となった。ラスクフロキサシン投与群の肺内菌数は、投与後2、5及び24時間でそれぞれ3.1、1.8及び2.1 log CFU/mouseと溶媒投与群に比べて有意に減少した。投与後5時間にはほぼ検出限界に達し、その効果は投与後24時間まで持続した。



動物：感染4日前にCyclophosphamide 200mg/kgを腹腔内投与したICR系マウス、雌性、感染時5週齢、各群6匹。
菌株：*S. pneumoniae* KY-9を1.8×10^6 CFU/mouse肺内に接種。
MIC：LSFX 0.06μg/mL、LVFX 1μg/mL
治療：菌液接種の2時間後に薬物（LSFX 43mg/kg又はLVFX 260mg/kg：承認用量であるLSFX 1日1回75mg、LVFX 1日1回500mgを投与した際のヒトAUCとマウスAUCが同程度となる投与量）又は溶媒を皮下投与した。
評価：投与から経時的に肺内菌数を測定し、平均値±標準偏差を算出した。***は、各時間にて溶媒投与群に対してp<0.001で有意差が認められた群を示す（Dunnett型の多重比較検定、パラメトリック）。

図　*S. pneumoniae* KY-9によるマウス肺感染モデルを用いたラスクフロキサシンの肺内菌数に対する経時的効果

（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 薬物動態に関する項目

1． 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

原因菌の感受性と感染部位への移行性により異なる。

（「Ⅵ. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」及び「Ⅷ. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照）

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1） 単回投与

・150mg及び300mg単回点滴静注[21)]

健康成人男性 12 例（各投与群 6 例）にラスクフロキサシン（静注）を 150mg は 1 時間かけて、300mg は 2 時間かけて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以下のとおりであった。(AMY-I103)

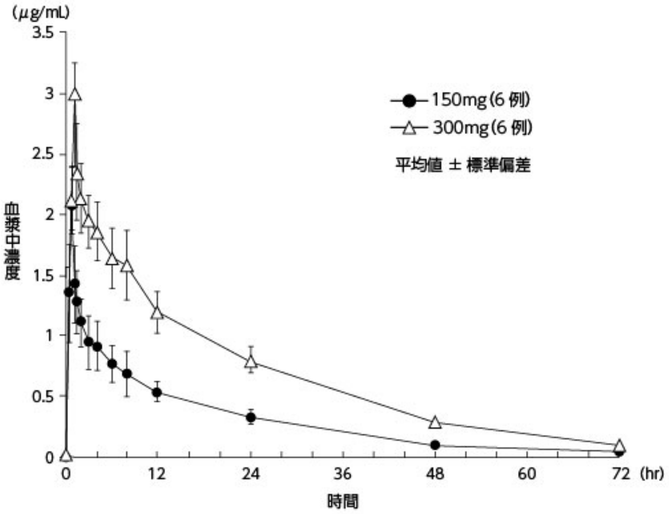


図 健康成人にラスクフロキサシン150mg及び300mgを単回点滴静注後の血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表 健康成人にラスクフロキサシン150mg及び300mgを単回点滴静注後の
ラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	AUC_{last} (μg·hr/mL)
150	6	2.10±0.594	1.00±0.00	15.4±1.55	23.3±4.87	22.4±4.52
300	6	2.99±0.273	2.00±0.00	15.9±0.948	51.7±6.74	49.4±6.30

（平均値±標準偏差）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

［参考］

・150 mg単回経口投与[22)]

〈経口投与〉

健康成人男性 6 例にラスクフロキサシン（錠）150mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(KRPAM1977X-T103 ステップ 1)

表　健康成人にラスクフロキサシン 150 mgを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(mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg･hr/mL)	AUC_{last} (μg･hr/mL)
150mg[a)]	6	1.36±0.217	1.08±0.204	17.0±2.18	22.3±4.65	21.2±4.11

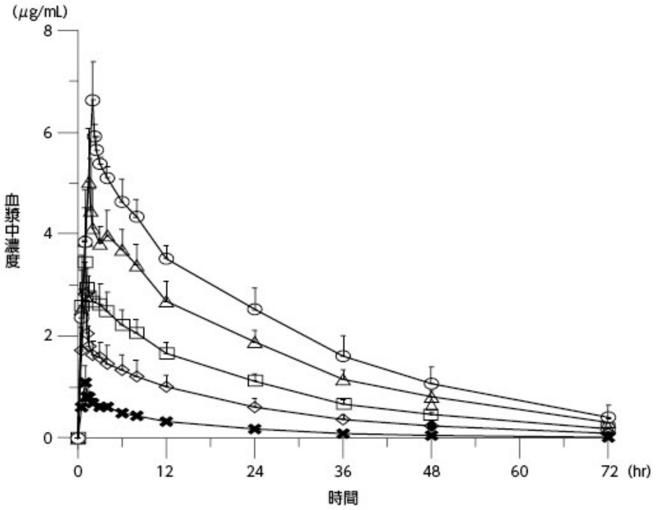
（平均値±標準偏差）

a）150mg 単回経口投与は未承認である。

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

・100mg、200mg 及び 400mg 単回点滴静注 [21)]

健康成人男性（各投与群 6 例）にラスクフロキサシン（静注）を 100、200 及び 400mg は 1 時間かけて、600mg は 1.5 時間かけて、800mg は 2 時間かけて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以下のとおりであった。（AMY-I101）



×：100 mg(n=6)、◇：200mg（n=6)、□：400mg（n=5)、△：600mg（n=6)、○：800mg（n=6)
平均値±標準偏差

図　健康成人にラスクフロキサシン 100mg、200mg、400mg、600mg 及び 800mg を
単回点滴静注後の血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表　健康成人にラスクフロキサシン100mg、200mg、400mg、600mg及び800mgを
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)	例数	点滴時間(hr)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg･hr/mL)
100	6	1 時間	1.09 ± 0.325	0.950 ± 0.00	15.7 ± 0.956	13.2 ± 1.08
200	6	1 時間	2.91 ± 0.705	1.00 ± 0.122	18.0 ± 1.49	42.4 ± 10.7
400	5	1 時間	3.45 ± 0.545	0.860 ± 0.201	19.2 ± 2.21	74.1 ± 9.63
600	6	1.5 時間	5.07 ± 1.03	1.51 ± 0.121	18.7 ± 0.955	121 ± 17.3
800	6	2 時間	6.64 ± 0.729	2.00 ± 0.122	18.3 ± 3.85	160 ± 32.3

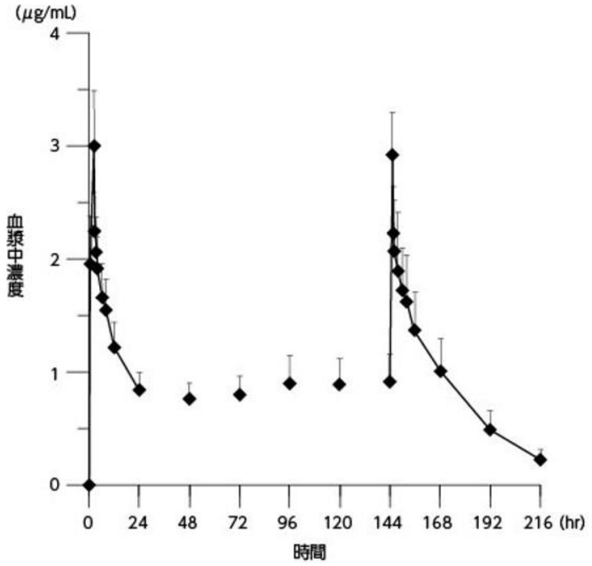
（平均値±標準偏差）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 反復投与

・150mg(投与初日300mg)7日間反復点滴静注[21)]

健康成人男性6例にラスクフロキサシン（静注）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血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(AMY-I103)



◆：1日目(n=6)、2日目～10日目(n=5)

平均値±標準偏差

図　健康成人にラスクフロキサシン150mg(投与初日300mg)7日間反復点滴静注後の血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表　健康成人にラスクフロキサシン150mg(投与初日300mg)7日間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

投与日	投与量(mg)	例数	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_t(μg･hr/mL)
1日目	300	6	3.00±0.496	2.00±0.00	－	32.5±5.35
7日目	150	5	2.92±0.383	1.00±0.00	22.0±2.63	35.4±8.28
比（7日目/1日目）			0.943±0.0786	－	－	1.04±0.0948

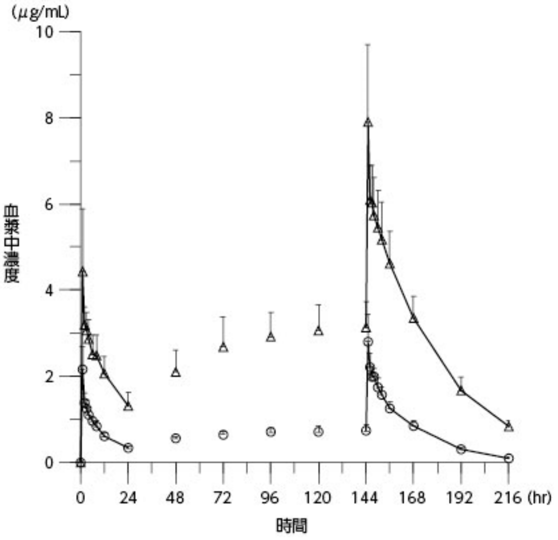
(平均値±標準偏差)

－：未算出

[参考]

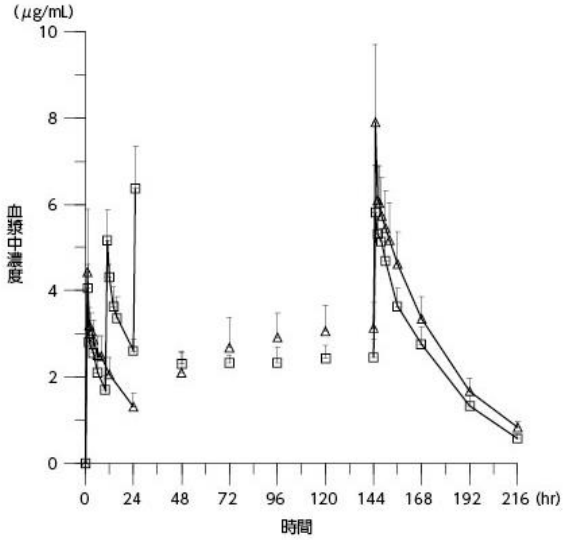
・200 mg、400 mg及び400mg(投与初日は1日2回800mg)7日間反復点滴静注[21)]

健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）200及び400mgを1時間かけて、1日1回7日間反復点滴静注した。また、健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）400mgを1時間かけて、1日目は1日2回（10時間間隔)、2日目以降は1日1回6日間、反復点滴静注（400mg投与（投与初日800mg）したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(AMY-I102)



○：200mg（n=5）、△：400mg（n=6）
平均値±標準偏差

図　健康成人にラスクフロキサシン 200mg 及び 400mg を反復点滴静注後の
血漿中ラスクフロキサシン濃度推移



△：400mg（n=6）、□：400mg(投与初日 800mg)（n=5）
平均値±標準偏差

図　健康成人にラスクフロキサシン 400 mg及び 400mg(投与初日 800mg)を反復点滴静注後の
血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表　健康成人にラスクフロキサシン 200mg、400mg 及び 400mg(投与初日 800mg)を反復点滴静注後の
ラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与日	投与量	例数	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_t(μg･hr/mL)
1 日目	200mg	5	2.16 ± 0.526	0.950 ± 0.00	12.5 ± 1.36	17.8 ± 2.14
7 日目		5	2.80 ± 0.645	0.950 ± 0.00	15.7 ± 1.38	33.8 ± 3.72
1 日目	400mg	6	4.44 ± 1.45	1.13 ± 0.429	17.3 ± 2.30	51.6 ± 10.0
7 日目		6	7.93 ± 1.76	1.13 ± 0.429	24.1 ± 1.14	114 ± 17.7
1 日目	800mg*	5	5.32 ± 0.797	0.970 ± 0.0447	−	70.1 ± 7.99
7 日目	400mg	5	5.95 ± 0.941	1.37 ± 0.575	21.8 ± 1.39	93.4 ± 9.64

(平均値±標準偏差)
点滴時間：1 時間、−：未算出
*：1 回 400mg、1 日 2 回（10 時間間隔）投与

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1） 食事の影響

該当しない

2） 併用薬の影響 [23)]

〈経口投与〉

①イトラコナゾール(CYP3A4 阻害薬) との併用

健康成人男性 5 例にイトラコナゾール 200mg とラスクフロキサシン（錠）75mg を経口併用投与したとき、ラスクフロキサシン（錠）75mg 単独投与時（Day1）に対するイトラコナゾール 200mg 併用投与時（Day12）の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.16 倍［0.71～1.64］及び 1.46 倍［1.08～1.87］に増加した。(KRPAM1977X-T108)

②フェロジピン(CYP3A4 基質)との併用

健康成人男性 12 例にフェロジピン 2.5mg とラスクフロキサシン（カプセル）200mg を経口併用投与したとき、ラスクフロキサシン（錠）併用投与時のフェロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} のフェロジピン単独投与時に対する幾何平均比[90%信頼区間]は、それぞれ 1.15 倍[0.96～1.37]及び 1.62 倍[1.35～1.96]に増加した。(KRPAM1977X-C103)

③テオフィリンとの併用

健康成人男性 6 例にテオフィリン 200mg とラスクフロキサシン（錠）150mg を経口併用投与したとき、テオフィリン単独投与時に対するラスクフロキサシン併用投与時のテオフィリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ の幾何平均比[90%信頼区間］は、11 日目で 1.17 倍［1.01～1.35］及び 1.18 倍［1.02～1.37］に増加した。(KRPAM1977X-T104)
（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

④モンテルカスト（CYP2C8 基質）との併用

健康成人男性 10 例にモンテルカスト 5mg とラスクフロキサシン（錠）150mg を経口併用投与したとき、モンテルカスト単独投与時に対するラスクフロキサシン併用投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.41 倍［1.31～1.51］及び 1.94 倍［1.83～2.05］に増加した。(KRPAM1977X-T109)
（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

⑤メトホルミン（MATE1 及び MATE2-K の基質）との併用

健康成人男性 8 例に、メトホルミン 250mg とラスクフロキサシン（錠）150mg を経口併用投与したとき、メトホルミン 250mg 単独投与時（1 日目）に対するラスクフロキサシン（錠）150mg 併用投与時（8 日目）のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.11 倍［1.02～1.22］及び 1.12 倍［1.03～1.21］であり、変化はなかった。(KRPAM1977X-T110)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ラスクフロキサシンの薬物動態については、いずれも non-compartment モデル解析によって評価した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

健康成人12例（各投与群6例）にラスクフロキサシン（静注）150及び300mgを単回点滴静注したときの消失速度定数：K_{el}（平均値±標準偏差）は、0.0454±0.00489及び0.0436±0.00256hr^{-1}であった[21]。（AMY-I103）

また、健康成人6例にラスクフロキサシン（静注）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7日目の消失速度定数：K_{el}（平均値±標準偏差）は、0.0320±0.00413hr^{-1}であった[21]。(AMY-I103)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) クリアランス

健康成人12例（各投与群6例）にラスクフロキサシン（静注）150及び300mgを単回点滴静注したときの全身クリアランス：CL（平均値±標準偏差）は、6.67±1.32及び5.89±0.768L/hrであった[21]。（AMY-I103）

また、健康成人6例にラスクフロキサシン（静注）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1日目の腎クリアランス：CLr（平均値±標準偏差）は、0.903±0.162L/hr、7日目は0.794±0.180L/hrであった[21]。(AMY-I103)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(5) 分布容積

健康成人12例（各投与群6例）にラスクフロキサシン（静注）150及び300mgを単回点滴静注したときの分布容積：Vd（平均値±標準偏差）は、146±18.1及び135±14.0Lであった[21]。（AMY-I103）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1次吸収過程を伴う1コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

ラスクフロキサシンの経口剤及び注射剤が用いられた臨床試験15試験[注]から得られた血漿中PKデータ（969例、4,633測定点）を用いて、PPK解析（使用ソフトウェア：Phoenix NLME 8.0）を実施した[21]。969例の性別は男性593例、女性376例であり、年齢は16歳から91歳であった。

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（CL）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（KRPAM1977X-T106の対象被験者であるChild-Pugh分類が軽度及び中等度）が、分布容積（V）に対する体重及び年齢がそれぞれ検出された。最終モデルでの薬物動態パラメータの推定値（95%CI）は、Vが78.9L（76.7～81.2）、固有クリアランス（CL_{int}）が20.4L/hr（19.6～21.2）、バイオアベイラビリティが0.797（0.769～0.826）、Mechanism-based inactivation（MBI）を受ける代謝経路の比率が0.429（0.376～0.483）、吸収速度定数（ka）が2.66hr^{-1}（1.68～3.64）であった。

注）健康成人を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T103、KRPAM1977X-T112、AMY-I101、AMY-I102及びAMY-I103）、腎機能低下者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T105）、肝機能障害患者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T106）、市中肺炎患者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T201、KRPAM1977X-T301、AMY-I201及びAMY-I301）、呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T302及びAMY-I302）、副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T303）及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験（KRPAM1977X-T304）

1）呼吸器感染症患者での PK パラメータの予測値 [24)]

最終モデルを用いて推定された、入院加療が必要な呼吸器感染症患者(AMY-I201、AMY-I301、AMY-I302)に 1 日目にラスクフロキサシン 300mg、2～7 日目にラスクフロキサシン 150mg を 1 日 1 回反復点滴静注したときの PK パラメータは、表のとおりであった。

表　最終モデルを用いて推定された呼吸器感染症患者におけるラスクフロキサシンの PK パラメータ

疾患名	投与日数	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	C_{trough} [a)] (μg/mL)
呼吸器感染症	投与 1 日目	251	4.185±1.107	65.00±18.55	0.970±0.414
	投与 7 日目 [b)]		3.192±0.929	46.67±15.21	

（平均値±標準偏差）

－：未算出

a）投与 2 日目以降の最低濃度推定値

b）最終投与日

2）血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響 [24)]

最終モデルを用いて 1 日目にラスクフロキサシン 300mg、2～7 日目にラスクフロキサシン 150mg を 1 日 1 回反復点滴静注したときのラスクフロキサシンの平均血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響の予測各共変量の影響を検討した結果、体重の減少に伴い血漿中濃度は上昇した。年齢、Ccr、肝障害（Child-Pugh 分類の軽度及び中等度）有りの血漿中濃度の変化に及ぼす影響は小さかった。

4．吸収

1）バイオアベイラビリティ

該当しない

［参考］

〈経口投与〉

健康成人に対してラスクフロキサシン（錠）150mg を単回経口投与した試験（KRPAM1977X-T103）及びラスクフロキサシン（静注）150mg を単回静脈内投与した時（AMY-I103）の AUC_{last} は 21.2 及び 22.4μg･hr/mL であり、AUC_{last} から算出したラスクフロキサシン（錠）のバイオアベイラビリティは 95%であった [25)]。

（「Ⅶ. 1.（2）1）単回投与」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2）吸収部位、吸収率

該当しない

3）腸肝循環

ヒトでの該当資料なし

［参考］

[^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に回収された総放射能は投与量の 60.7%であった。回収した胆汁をラットに十二指腸内投与したとき、投与 48 時間後までに尿、糞及び胆汁中に 7.7、61.7 及び 28.7%が排泄された。投与した胆汁中の総放射能量の 38%が再吸収され、腸肝循環することが確認された [26)]。

5. 分布

(1) 血液−脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与した時、脳への移行が認められた[27)]。

(「Ⅶ. 5. (5) 4)組織移行(ラット)」の項参照)

(2) 血液−胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与したとき、母体及び胎児の組織中総放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示し、ラスクフロキサシン及びその由来成分は速やかに胎児へ移行した。母体の卵巣、子宮、胎盤及び胎膜中の濃度も血漿より高い値であり、胎児の血液中濃度は母体と同レベルであった。また、胎児の主要臓器は、母体に比べ低濃度であった。母体及び胎児の組織へ分布したラスクフロキサシン及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった[27)]。

表 [^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を妊娠ラットに経口投与したときの母体及び胎児の組織中の総放射能濃度

	組織	組織中総放射能濃度 (μg eq. of ラスクフロキサシン/mL or g)		
		1hr	6hr	24hr
母体	血液	0.696 [0.39]	0.315 [0.17]	ND
	血漿	0.862 [0.26]	0.382 [0.12]	ND
	脳	0.145 [0.01]	0.0790 [0.00]	ND
	心臓	2.78 [0.07]	1.40 [0.04]	0.0278 [0.00]
	肺	4.03 [0.12]	1.97 [0.06]	0.0343 [0.00]
	肝臓	5.68 [2.46]	2.98 [1.19]	0.160 [0.06]
	腎臓	5.05 [0.29]	2.61 [0.15]	0.0781 [0.00]
	乳腺	1.68	0.849	0.0277
	卵巣	1.88 [0.01]	0.846 [0.01]	0.0327 [0.00]
	子宮	1.51 [0.19]	0.831 [0.08]	0.0184 [0.00]
	胎盤	2.24 [0.03]	1.17 [0.01]	0.0313 [0.00]
	羊水	0.446	0.322	0.00763
	胎膜	4.06	2.35	0.104
胎児	全身	1.23 [0.05]♯	0.587 [0.02]♯	0.0234 [0.00]♯
	血液	0.593	0.301	ND
	脳	1.18 [0.00]♯	0.559 [0.00]♯	0.00660 [0.00]♯
	心臓	1.42 [0.00]♯	0.674 [0.00]♯	ND
	肺	1.38 [0.00]♯	0.689 [0.00]♯	0.0147 [0.00]♯
	肝臓	2.35 [0.01]♯	1.37 [0.01]♯	0.0554 [0.00]♯
	腎臓	1.27 [0.00]♯	0.691 [0.00]♯	ND

(平均値、n=3)

[ ]: 投与量に対する組織中総放射能量(% of dose)

♯: 胎児 1 匹あたりの分布率を算出

ND: Not detected

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を授乳ラットに経口投与したとき、ラスクフロキサシン及びその由来成分の一部は乳汁中へ移行し、血漿中濃度と並行して減少し、排泄された。血漿及び乳汁中の総放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示し、乳汁中の総放射濃度は血漿中より 4〜11 倍高い推移を示した[27)]。

表　$[^{14}C]$ラスクフロキサシン 10mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの
血漿及び乳汁中の総放射能濃度

時間 (hr)	総放射能濃度 （μg eq. of ラスクフロキサシン/mL）		乳汁/血漿　濃度比
	血漿	乳汁	
1	1.08	4.37	4.046
2	0.572	2.79	4.878
4	0.297	2.10	7.071
8	0.158	1.75	11.076
24	0.0246	0.227	9.228

（平均値、n=3）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 肺胞上皮被覆液、肺胞マクロファージ[22)]

<経口投与>

健康成人男性 30 例（各時間 6 例）にラスクフロキサシン（錠）75mg を単回経口投与後 1～24 時間での対血漿濃度比は、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[28)]。(KRPAM1977X-T102)

表　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の
ラスクフロキサシンの肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージへの移行性

	時間(hr)				
	1	2	4	6	24
血漿(μg/mL)	0.576±0.145	0.501±0.0876	0.443±0.0419	0.387±0.0119	0.176±0.0545
肺胞上皮被覆液(μg/mL)	12.3±3.74	9.22±3.45	7.15±3.21	5.84±1.72	2.65±0.880
肺胞マクロファージ(μg/mL)	19.9±16.5	9.13±5.76	9.68±3.04	21.8±17.2	6.03±2.88
肺胞上皮被覆液/血漿濃度比	22.4±9.05	18.4±5.68	16.5±7.56	15.2±4.74	15.0±2.38
肺胞マクロファージ/血漿濃度比	31.9±20.3	18.5±12.0	21.9±6.75	56.4±43.7	38.0±22.6

（平均値±標準偏差、n=6）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 喀痰[22)]

<経口投与>

呼吸器感染症患者 36 例にラスクフロキサシン（錠）75mg を反復経口投与後 1～3 時間での対血漿濃度比は喀痰で 0.613±0.289（平均値±標準偏差）であった。(KRPAM1977X-T302)

表　ラスクフロキサシンの喀痰への移行性

	採取時間(hr)♯	濃度♯	血漿中濃度に対する 喀痰中濃度の比†
血漿(μg/mL)	1.00-2.75	0.439-1.69	―
喀痰(μg/g)	1.00-2.67	0.167-2.01	0.613±0.289

♯：最小値－最大値、n=36
†：平均値±標準偏差、n=36

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

3) 血球移行 [29)]

ラスクフロキサシンのヒト血漿/血球分配比は 0.1、1.0 及び 10.0μg/mL において、それぞれ 54.0、52.7 及び 53.0%であった。

4) 組織移行 [27)]

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 1 時間で最高濃度を示した。組織内の総放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高濃度に達した。この時点では、肝臓及びハーダー腺で最も高い濃度が認められ、大脳、小脳及び延髄を除く多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、肝臓、骨、副腎、皮膚、大腸、白色脂肪及び腎臓を除く全ての組織で総放射能濃度が検出限界未満となった。

表 [^{14}C]ラスクフロキサシン 10mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したときの臓器・組織中総放射能濃度

臓器・組織	組織中総放射能濃度(μg eq. of ラスクフロキサシン/mL or g)					
	1hr	6hr	24hr	48hr	72hr	168hr
血漿	2.79 [1.000]	0.815 [1.000]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
血液	2.91 [1.038]	0.789 [0.969]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
大脳	0.422 [0.152]	0.133 [0.163]	ND	ND	ND	ND
小脳	0.416 [0.151]	0.158 [0.193]	ND	ND	ND	ND
延髄	0.447 [0.163]	0.148 [0.180]	ND	ND	ND	ND
下垂体	9.75 [3.587]	2.04 [2.499]	ND	ND	ND	ND
眼球	1.36 [0.487]	0.439 [0.539]	0.0316 [1.074]	ND	ND	ND
ハーダー腺	17.1 [6.110]	5.84 [7.239]	0.131 [4.524]	0.0119 [NC]	ND	ND
顎下腺	13.0 [4.825]	2.90 [3.580]	0.0612 [2.097]	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	6.43 [2.326]	1.62 [1.987]	0.0434 [1.492]	ND	ND	ND
甲状腺	5.29 [1.886]	1.68 [2.064]	0.203 [10.803]	ND	ND	ND
気管	4.79 [1.726]	1.28 [1.572]	0.0532 [1.827]	ND	ND	ND
胸腺	5.96 [2.144]	1.63 [1.995]	0.0287 [0.988]	ND	ND	ND
心臓	7.01 [2.535]	1.99 [2.444]	0.0471 [1.610]	ND	ND	ND
肺	10.3 [3.698]	2.44 [2.975]	0.0541 [1.870]	ND	ND	ND
肝臓	18.1 [6.509]	5.07 [6.226]	0.311 [10.685]	0.143 [NC]	0.119 [NC]	0.0407 [NC]
副腎	11.0 [3.954]	3.06 [3.742]	0.128 [4.353]	0.0883 [NC]	0.0934 [NC]	0.0336 [NC]
腎臓	12.8 [4.584]	4.21 [5.194]	0.185 [6.351]	0.0558 [NC]	0.0364 [NC]	0.0157 [NC]
脾臓	8.17 [2.934]	2.19 [2.687]	0.0691 [2.329]	0.0152 [NC]	ND	ND
膵臓	10.9 [3.996]	2.58 [3.142]	0.0633 [2.185]	ND	ND	ND
前立腺	6.69 [2.417]	1.70 [2.073]	0.0575 [1.992]	ND	ND	ND
精巣	1.90 [0.678]	1.27 [1.555]	0.0619 [2.136]	ND	ND	ND
精巣上体	3.92 [1.394]	1.48 [1.823]	0.0321 [1.103]	ND	ND	ND
精嚢	4.12 [1.470]	1.10 [1.354]	0.0198 [0.675]	ND	ND	ND
動脈	2.15 [0.775]	0.533 [0.652]	ND	ND	ND	ND
皮膚	4.06 [1.437]	1.90 [2.317]	0.130 [4.587]	0.0357 [NC]	0.0366 [NC]	0.0290 [NC]
骨格筋	5.54 [1.984]	1.63 [2.001]	0.0283 [0.967]	ND	ND	ND
骨	2.46 [0.900]	0.962 [1.178]	0.147 [5.046]	0.0985 [NC]	0.113 [NC]	0.0785 [NC]
骨髄	6.87 [2.460]	1.64 [1.992]	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	0.814 [0.292]	0.235 [0.289]	ND	ND	ND	0.0265 [NC]
褐色脂肪	4.84 [1.770]	1.69 [2.064]	0.0445 [1.524]	ND	ND	ND
膀胱	4.57 [1.631]	1.06 [1.330]	0.0250 [1.290]	ND	ND	ND
胃	59.8 [22.534]	2.59 [3.237]	0.0677 [2.312]	ND	ND	ND
小腸	20.0 [7.325]	10.1 [12.628]	0.263 [9.224]	0.0159 [NC]	ND	ND
盲腸	5.31 [1.878]	16.5 [20.318]	1.02 [35.495]	0.0827 [NC]	ND	ND
大腸	5.83 [2.095]	3.58 [4.401]	0.701 [24.455]	0.0614 [NC]	0.0363 [NC]	ND
アキレス腱	2.68 [0.979]	1.18 [1.441]	0.0274 [1.371]	ND	ND	ND

(平均値、n=3)
ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

(6)血漿蛋白結合率

ラスクフロキサシン 1.0 及び 10.0μg/mL の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 74.0 及び 71.2%であった[29)]。

６. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

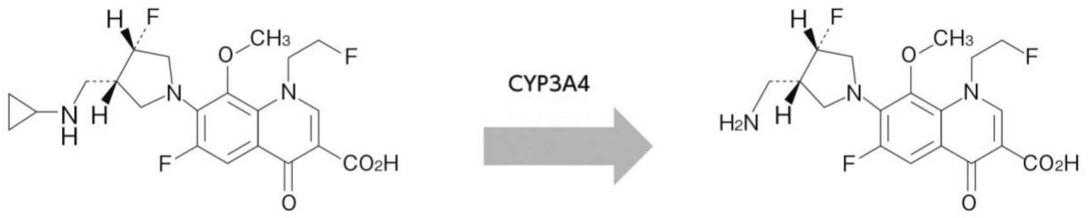
代謝経路：健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）を 150 及び 300mg の用量で単回点滴静注したとき、ヒト血漿中ではラスクフロキサシンが主で、その他に脱シクロプロピル体が検出された[25)]。(AMY-I103)

（「Ⅷ. 6. (4)2) 代謝物の比率」の項参照）

<経口投与>

健康成人男性にラスクフロキサシン（錠）75 及び 150mg 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[22)]。(KRPAM1977X-T103)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。



ラスクフロキサシン　　　　脱シクロプロピル体

図　ラスクフロキサシンのヒトにおける代謝経路

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ラスクフロキサシンは主として CYP3A4 で代謝され、CYP2C8 及び CYP3A4 に対し時間依存的な阻害作用を示す。（ラスクフロキサシンは、CYP3A4 の基質である。）

1) CYP 阻害作用（*in vitro*）[29)]

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）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。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

2) CYP 誘導作用（*in vitro*）[29)]

ヒト凍結肝細胞を用いて 3 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対するラスクフロキサシンの CYP 誘導能を評価したところ、ラスクフロキサシンは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導能を有していることが示唆された。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無[19]

各種細菌株に対するラスクフロキサシンのヒト主要代謝物である脱シクロプロピル体の MIC を CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法に準拠して測定した。結果、脱シクロプロピル体はラスクフロキサシンと同様に、グラム陽性菌から陰性菌まで広域な抗菌スペクトルを有していたが、その活性はラスクフロキサシンと同程度又は 2～8 倍劣っていた。特に、キノロン耐性化の進んだ *S. aureus* に対する活性は低く、標的酵素（DNA gyrase 及び Topoisomerase IV）に複数の変異を有するキノロン耐性株に対する MIC はラスクフロキサシンと比較して 8 倍劣っていた。

2) 代謝物の比率[25]

健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）を 150 及び 300mg の用量で単回点滴静注したとき、また、150 mg（投与初日 300 mg）を 1 日 1 回 7 日間静注したときの脱シクロプロピル体の血漿中の存在割合は以下のとおりであった。(AMY-I103)

表 ラスクフロキサシン 150mg、300 mg を単回、又は 150 mg（投与初日 300 mg）を
1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときの脱シクロプロピル体存在割合

投与方法	投与日数	投与量	例数	脱シクロプロピル体存在割合(%)#
単回点滴静注	1 日目	150mg	6	13.0 ± 2.67
単回点滴静注	1 日目	300mg	6	9.96 ± 0.618
反復点滴静注	1 日目	300mg	6	8.60 ± 1.38
	7 日目	150mg	5	7.35 ± 1.51

(平均値±標準偏差)

#：脱シクロプロピル体存在割合=(脱シクロプロピル体の AUC_t/399.36)/(ラスクフロキサシンの AUC_t/439.43+脱シクロプロピル体の AUC_t/399.36)×100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれラスクフロキサシン及び脱シクロプロピル体の分子量を示す)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

7. 排泄

健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）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[25]。(AMY-I103)

健康成人男性にラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は 300mg）を 7 日間反復点滴静注したとき、150mg（投与初日は 300mg）投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は 17.5%、脱シクロプロピル体の尿中排泄率は 27.4%、その合計の尿中排泄率 44.9%であった[25]。(AMY-I103)

表 ラスクフロキサシン 150mg、300 mg を単回、又は 150 mg（投与初日 300 mg）を
1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときのラスクフロキサシン及び脱シクロプロピル体の尿中排泄率

投与期間及び投与方法	投与量	蓄尿期間	例数	尿中排泄率(% of total dose)		
				ラスクフロキサシン(未変化体)	脱シクロプロピル体	合計
単回点滴静注	150mg	72 時間	6	12.2 ± 2.03	34.3 ± 3.35	46.4 ± 1.61
単回点滴静注	300mg	72 時間	6	14.2 ± 1.30	28.3 ± 2.22	42.5 ± 1.75
7 日間反復点滴静注	投与初日：300 mg 2 日目以降：150mg	9 日間	5	17.5 ± 1.83	27.4 ± 2.97	44.9 ± 1.45

(平均値±標準偏差)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

〈経口投与〉

健康成人男性 6 例にラスクフロキサシン（錠）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 [22)]。(KRPAM1977X-T103)

表　ラスクフロキサシン 75mg を単回経口投与後の ラスクフロキサシン及び脱シクロプロピル体の尿糞中排泄

排泄率 (% of total dose)	ラスクフロキサシン (未変化体)	脱シクロプロピル体	合計
尿中	8.38±1.50	31.6±8.74	39.9±9.50
糞中	16.0±4.25	8.89±1.05	24.9±3.84
合計	24.4±3.63	40.5±9.57	64.8±8.59

（平均値±標準偏差、n=6）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

８．トランスポーターに関する情報

各種トランスポーター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り、BCRP の弱い基質である一方で、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とはならないことが示唆された [22)]。

また、ラスクフロキサシンの各種トランスポーターに対する阻害効果を検討したところ、MATE1 及び MATE2-K に対して、ラスクフロキサシンは臨床血中濃度付近で阻害（IC_{50}：1.34 及び 2.27μmol/L）を、OCT2 に対して弱い阻害（IC_{50}：90.8μmol/L）をそれぞれ示した。MATE1 及び MATE2-K に対しては、脱シクロプロピル体も同様に阻害（IC_{50}：0.668 及び 5.91μmol/L）を示した [22)]。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

1）肝機能障害者 [30)]

〈経口投与〉

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（錠）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以下のとおりであった。(KRPAM1977X-T106)

表 肝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	1.03 (0.734, 1.32)	0.999 (0.967, 1.03)	21.5 (19.6, 23.4)	18.8 (12.4, 25.3)

♯：平均値±標準偏差
†：平均値(個別値)

（「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

［参考］

〈経口投与〉

健康成人にラスクフロキサシン（錠）75mg 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を以下に示す[22)]。（KRPAM1977X-T103 ステップ 1）

表 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）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{inf}（μg・hr/mL）
正常	6	0.569±0.177	0.833±0.408	15.5±1.83	8.24±0.828

（平均値±標準偏差）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2）腎機能障害者[30)]

〈経口投与〉

腎機能障害が軽度から重度の被験者及び正常な被験者にラスクフロキサシン（錠）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以下のとおりであった。また、腎機能正常者に対する腎機能障害者の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比は以下のとおりであった。（KRPAM1977X-T105）

表 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（Ccr:mL/min）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{inf}（μg・hr/mL）	C_{max} 比＃	AUC_{last} 比＃
正常（90≦Ccr）	6	0.868±0.209	1.17±0.408	16.8±2.54	14.7±2.65	－	－
軽度（60≦Ccr<90）	6	0.918±0.178	1.17±0.408	16.0±2.26	16.8±2.22	1.07［0.873-1.31］	1.16［1.00-1.34］
中等度（30≦Ccr<60）	4	0.615±0.117	2.25±1.26	17.2±1.84	12.3±2.03	0.717［0.572-0.898］	0.844［0.716-0.995］
高度（15≦Ccr<30）	6	0.615±0.0681	1.00±0	17.9±2.64	11.8±1.61	0.723［0.591-0.885］	0.798［0.688-0.925］

（平均値±標準偏差）

＃：幾何平均比の点推定値（軽度、中等度、高度の腎機能障害者／腎機能正常者）［90%信頼区間］

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

3) 高齢者[30)]

<経口投与>

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（カプセル）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以下のとおりであった。（KRPAM1977X-C101、KRPAM1977X-C102）

表　高齢者にラスクフロキサシン200mgを単回経口投与したとき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）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

11. その他

1) PK/PDターゲット値(AUC_{0-24}/MIC)[31)]

AUC_{0-24}/MICごとの菌消失率は以下の表のとおりであった。AUC_{0-24}/MICが15を上回る場合に、80%以上の菌消失率が得られることが示唆されたことから、ラスクフロキサシン（静注)のPK/PDターゲット値はAUC_{0-24}/MIC＞15と推定した。

表　AUC_{0-24}/MICごとの菌消失率(%)[a)]

AUC_{0-24}/MIC[b)]	菌消失率(%)
≦15	66.7（6/9）
15＜, ≦100	83.3（10/12）
100＜, ≦200	100（13/13）
200＜, ≦300	100（20/20）
300＜	98.1（103/105）

%（菌株数）

a）投与最終日における菌消失率

b）AUC_{0-24}は、投与最終日における投与後0～24時間の濃度（推定値）から算出

方法：国内第Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）において、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日は150mg）又は150mg（投与初日は300mg）が投与され、PKパラメータが算出され薬剤感受性が測定された呼吸器感染症患者のデータを用いて、PPKモデルに基づき推定された血漿中薬物濃度及び原因菌に対するラスクフロキサシンのMICを用いて、AUC_{0-24}/MICを算出した。

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 肺炎球菌に対する C_{max}/MIC 及び C_{trough}[31)]

ラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は300mg）を1日1回投与した呼吸器感染症患者で肺炎球菌が検出された32例全例において、C_{max}/MIC が5を上回った。またモンテカルロシミュレーションを用いた検討から、投与初日に C_{max}/MIC が5を上回る確率は100.0%であった。

さらに、上記と同様の投与した呼吸器感染症患者で肺炎球菌が検出された 33 例全例において、C_{trough} が 0.12μg/mL を上回った。またモンテカルロシミュレーションを用いた検討から、投与初日に C_{trough} が肺炎球菌の MPC 0.12μg/mL を上回る確率は100.0%であった。

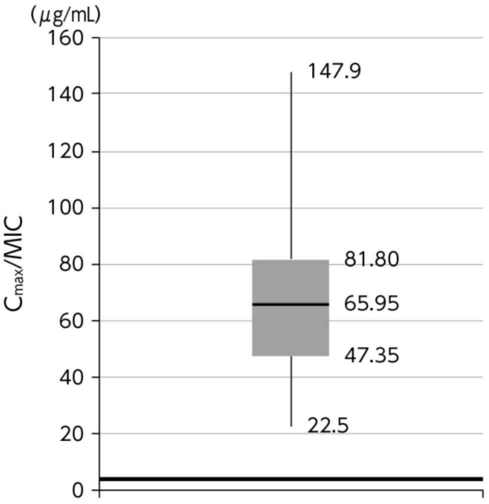


図　肺炎球菌に対する C_{max}/MIC

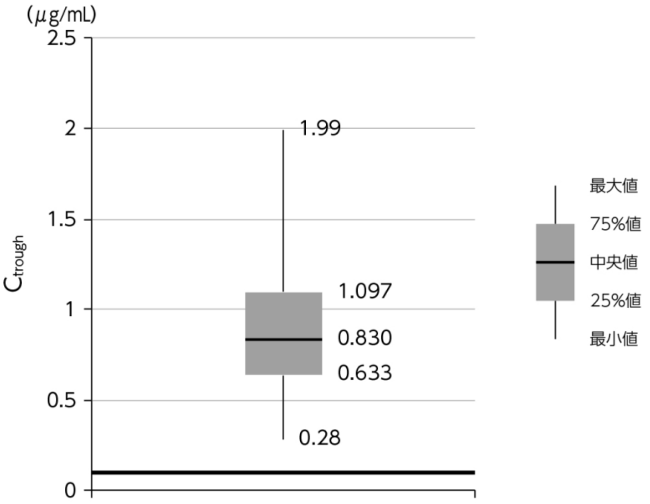


図　肺炎球菌に対する C_{trough}

方法：国内第Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）においてラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は300 mg）を1日1回投与した呼吸器感染症患者で、肺炎球菌が検出され、MIC が測定された32例における C_{max}/MIC を PPK モデルで算出した。また、呼吸器感染症患者で肺炎球菌が検出された33例で、C_{trough} が非臨床試験で確認した肺炎球菌に対する MPC 0.12μg/mL を上回る患者の割合を評価した。
次に PPK モデルを用いて、呼吸器感染症患者 10,000 例を発生させたモンテカルロシミュレーションにより本剤を7日間反復点滴静注投与時の血漿中濃度推移を算出した。
PPK モデルの共変量データは、呼吸器感染症の患者データと同様の分布となるように作成した。また、PPK パラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた肺炎球菌の MIC 分布を用いて患者 10,000 例分の C_{max}/MIC 仮想データを作成し、本剤投与時の C_{max}/MIC が5を上回る確率及び C_{trough} が肺炎球菌の MPC 0.12μg/mL を上回る確率を推定した。

3) C_{max}/MIC＞8 を満たす菌株の割合[31)]

①*S. pneumoniae*

国内第Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）においてラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は300mg）を1日1回投与した呼吸器感染症患者で、肺炎球菌が検出された32例のうち、C_{max}/MIC＞8 を満たした菌株の割合は、投与初日及び投与最終日でいずれも100%であった。

②適応菌種全体

国内第Ⅱ相臨床試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相臨床試験（AMY-I301、AMY-I302）においてラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日は300mg）を1日1回投与した呼吸器感染症患者で、適応菌種が検出され C_{max}/MIC が算出された98例148株のうち、C_{max}/MIC＞8 を満たした菌株の割合は、投与初日では87.8%（130/148株）、投与最終日では89.2%（132/148株）であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

［解説］

2.1：本剤の成分（有効成分：ラスクフロキサシン塩酸塩及び添加剤注)）又は他のキノロン系抗菌剤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。
注）塩化マグネシウム、トロメタモール、塩化ナトリウム、pH 調整剤
（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

2.2：ラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日 300mg）1 日 1 回投与した場合のラスクフロキサシンの曝露量（C_{max}）は、QT/QTc 評価試験（KRPAM1977X-T111）においてΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10ms を上回った（QTcF の延長が陽性）ときの C_{max} と同程度となること、本剤の承認までの感染症被験者を対象とした国内臨床試験（75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復静脈投与）の安全性評価対象例 305 例において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec を超えた症例及び QTcF 間隔の絶対値が 500msec を超えた症例が認められている。
QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）では、本剤投与により心室頻拍（Torsade 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。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc 評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

2.3：ラスクフロキサシン（錠）の国内での QT/QTc 評価試験（KRPAM1977X-T111）において、本剤の用法及び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。また、本剤の承認までの感染症被験者を対象とした国内臨床試験において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec を超えた症例及び QTcF 間隔の絶対値が 500msec を超えた症例が認められている（2.2 の解説参照）。
低カリウム血症のある患者では、催不整脈リスクが高くなるため、本剤投与により心室頻拍（Torsade 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。
（「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc 評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

2.4：ラスクフロキサシン（錠）の国内での QT/QTc 評価試験（KRPAM1977X-T111）において、本剤の用法及び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。また、本剤の承認までの感染症被験者を対象とした国内臨床試験において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec を超えた症例及び QTcF 間隔の絶対値が 500msec を超えた症例が認められている（2.2 の解説参照）。
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（Torsade 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。

（「Ⅷ. 7. (1)併用禁忌とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc 評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

2.5：ラスクフロキサシン（錠）の国内での QT/QTc 評価試験（KRPAM1977X-T111）において、本剤の用法及び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。また、本剤の承認までの感染症被験者を対象とした国内臨床試験において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec を超えた症例及び QTcF 間隔の絶対値が 500msec を超えた症例が認められている（2.2 の解説参照）。

承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はないが、ラスクフロキサシンは主に CYP3A4 により代謝されること、また、肝機能障害者にラスクフロキサシンの経口剤を投与した場合（KRPAM1977X-T106、KRPAM1977X-T103 ステップ 1）、肝機能障害の程度に伴いラスクフロキサシンの PK パラメータ（C_{max}及び AUC）が上昇する傾向が認められていたこと、肝機能障害の程度の悪化と共にラスクフロキサシンの血漿中曝露量が増加する可能性が否定できないことから、重度の肝機能障害のある患者を禁忌と設定した。

（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅶ. 10. 1)肝機能障害者」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

2.6：承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験はないが、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。

（「Ⅷ. 6. (5)妊婦」、「Ⅶ. 5. (2)血液-胎盤関門通過性」及び「Ⅸ. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

2.7：承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、小児等への使用経験はないが、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。

（「Ⅷ. 6. (7)小児等」、「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」及び「Ⅸ. 2. (7) 2)関節毒性試験」の項参照）

３. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

５. 重要な基本的注意とその理由

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］

［解説］

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、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」に基づき設定した。

当時、MRSAによる院内感染問題で、厚生省は院内感染、耐性菌発現を招いた抗生物質の乱用に歯止めをかけるために、すべての抗生物質と抗菌剤について注意事項を追加記載することになった。

なお、薬剤耐性（AMR）に関する最新情報については、AMR臨床リファレンスセンターのホームページに掲載されている。

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ー対策のガイドライン（2004年版）」に基づき設定した。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3：ラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日300mg）1日1回投与した場合のラスクフロキサシンの曝露量（C_{max}）は、QT/QTc評価試験（KRPAM1977X-T111）においてΔΔQTcFの最小二乗平均の片側95%信頼区間の上限が10msを上回った（QTcFの延長が陽性）ときのC_{max}と同程度となる。また、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日150mg）又は150mg（投与初日300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例305例において、QTcF間隔の絶対値が500msを超えた症例又はQTcF間隔のベースラインからの変化量が60msを超えた症例が一定数認められていることから、本剤投与により心室頻拍（Torsade 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。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

8.4：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）薬生安発0110第2号『「使用上の注意」の改訂について』に従い、抗菌剤の適正使用がなされるよう設定した。

フルオロキノロン系抗菌剤と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究[32-35]及び非臨床試験[36]の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られている。

なお、承認までのラスクフロキサシン（静注）の国内臨床試験において、大動脈瘤及び大動脈解離の報告はない。

（「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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（Torsade 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］

［解説］

9.1.1：フルオロキノロン系抗菌剤は、前臨床試験において、GABA神経系の抑制、あるいはNMDA神経系の刺激により、神経興奮を促進することが報告されており、痙攣、錯乱、せん妄などの中枢神経系副作用が惹起されることが知られている[37]。承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、てんかん等の痙攣性疾患は報告されていないが、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。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

9.1.2：ラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日300mg）1日1回投与した場合のラスクフロキサシンの曝露量（C_{max}）は、QT/QTc評価試験（KRPAM1977X-T111）においてΔΔQTcFの最小二乗平均の片側95%信頼区間の上限が10msを上回った（QTcFの延長が陽性）ときのC_{max}と同程度となる。また、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日150mg）又は150mg（投与初日300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例305例において、QTcF間隔の絶対値が500msを超えた症例又はQTcF間隔のベースラインからの変化量が60msを超えた症例が一定数認められている。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（Torsade 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。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

9.1.3：フルオロキノロン系抗菌剤では重症筋無力症を悪化させる可能性が報告されており[37),38)]、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
なお、承認までの国内臨床試験(錠剤及び注射剤)において、重症筋無力症の悪化は報告されていない。
2010年に米国FDAは、すべてのフルオロキノロン系抗菌剤に対し、添付文書の重症筋無力症の悪化に関する記載の変更を求めている。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

9.1.4：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）薬生安発0110第2号『「使用上の注意」の改訂について』に従い設定した。
通知では、フルオロキノロン系抗菌剤と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究[32-35)]及び非臨床試験[36)]の文献が報告され、それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られている。
なお、承認までの国内臨床試験(錠剤及び注射剤)において、大動脈瘤及び大動脈解離の報告はないが、大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者又はこれらの疾患の既往歴・家族歴を有する患者、もしくはリスク因子（マルファン症候群、血管型エーラスダンロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、アテローム性動脈硬化症等[39)]）を有する患者には慎重に投与すること。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

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]

［解説］

9.3.1：ラスクフロキサシンは主にCYP3A4により代謝されること、また、肝機能障害者にラスクフロキサシン（錠）を投与した場合（KRPAM1977X-T106、KRPAM1977X-T103ステップ1）、肝機能障害の程度に伴いラスクフロキサシンのPKパラメータ（C_{max}及びAUC）が上昇する傾向が認められている。承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において重度の肝機能障害患者での使用経験はないが、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又は代謝速度の遅延により、ラスクフロキサシンの血漿中濃度が著しく上昇する可能性があることから、重度の肝機能障害のある患者には投与しないことと設定した。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

9.3.2：ラスクフロキサシンは主にCYP3A4により代謝されること、また、肝機能障害者にラスクフロキサシン（錠）を投与した場合（KRPAM1977X-T106、KRPAM1977X-T103ステップ1）、肝機能障害の程度に伴いラスクフロキサシンのPKパラメータ（C_{max}及びAUC）が上昇する傾向が認められている。承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において中等度の肝機能障害患者での使用経験は少なく、肝機能障害によりラスクフロキサシンの血漿中曝露量が増加する可能性が否定できないことから、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。
（「Ⅶ. 10. 1)肝機能障害者」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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]

［解説］

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。妊婦又は妊娠している可能性のある女性での本剤の使用経験はなく、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。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅶ. 5. (2)血液-胎盤関門通過性」及び「Ⅸ. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6)授乳婦

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。

［解説］

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。授乳婦での本剤の使用経験はなく、授乳婦への投与について注意喚起するために設定した。
（「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照）

(7)小児等

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]

［解説］

動物実験（若齢イヌ）で関節軟骨障害が認められている。小児等での本剤の使用経験はなく、小児等への投与について注意喚起するために設定した。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」及び「Ⅸ. 2. (7) 2)関節毒性試験」の項参照）

(8)高齢者

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。

［解説］

9.8.1：フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビュー[40)]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。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

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。
なお、承認までのラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満が 27.8%(30/108 例)、65 歳以上が 29.9%（59/197 例）であり、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なかった。
（「Ⅶ. 10. 3）高齢者」及び「Ⅷ. 8. (2) 2)患者背景別副作用発現頻度(抜粋)」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

7. 相互作用

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]

[解説]
（「Ⅶ. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」、「Ⅶ. 6. (2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率」及び「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

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（Torsade 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。

[解説]
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（Torsade 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。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc 評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

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（Torsade 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。

［解説］

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（Torsade 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。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

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、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。

［解説］

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との報告があることから設定した。なお、痙攣発症の機序として中枢神経における$GABA_A$受容体への結合阻害が増強されると考えられている。

（「Ⅸ. 1. (3)その他の薬理試験」の項参照）

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
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。

［解説］

臨床における薬物相互作用試験は実施していないが、ラスクフロキサシンの代謝に関与する主なCYP分子種はCYP3A4であり、CYP3A4誘導剤との併用で本剤の曝露量低下が予想されることから設定した。

（「Ⅶ. 6. (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率」の項参照）

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
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。

［解説］

ラスクフロキサシン（錠）150mgとテオフィリン200mgとの経口投与時の相互作用試験（KRPAM1977X-T104）において、テオフィリンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.2倍に上昇したことから設定した。

なお、ラスクフロキサシン（静注）を150 mg（投与初日300 mg）投与した時のラスクフロキサシンの血中濃度は、ラスクフロキサシン（錠）の150mg/day投与時のラスクフロキサシンの血中濃度と同程度以上になることが確認されている。

（「Ⅶ. 1. (4) 2)併用薬の影響」及び「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

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
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。

［解説］

ラスクフロキサシン（錠）の 150mg と CYP2C8 により主に代謝されるモンテルカスト 5mg を用いた相互作用試験(KRPAM1977X-T109)において、モンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} に 1.4 倍及び 1.94 倍の上昇が認められた。このため、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、レパグリニドの副作用が発現するおそれがあることから設定した。

なお、ラスクフロキサシン（静注）を 150 mg（投与初日 300 mg）投与した時のラスクフロキサシンの血中濃度は、ラスクフロキサシン（錠）の 150mg/day 投与時のラスクフロキサシンの血中濃度と同程度以上になることが確認されている。

（「Ⅶ. 1.（4）2)併用薬の影響」及び「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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
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

［解説］

フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビュー[40]において、機序は不明であるが、コルチコステロイド併用群では対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されたことから設定した。

８．副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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］

［解説］

医薬品の一般的注意事項として設定した。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

11.1.2 **白血球減少症**（頻度不明）

［解説］

ラスクフロキサシン（錠）の 75 又は 150mg 反復経口投与の感染症患者を対象とした承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、重篤な副作用(白血球減少症)が 150mg 投与群で 1 例(0.2%)(KRPAM1977X-T201）報告されていることから設定した。

なお、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、重篤な白血球減少症の報告はなかった。

（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

重大な副作用詳細（錠）

副作用名：白血球減少症

患者 性・年齢	使用理由 〔合併症〕	1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
60 歳代 男性	細菌性肺炎 〔良性前立腺肥大症〕	ラスクフロキサシン（錠） 150mg （7 日間）	投与開始日	投与開始前：白血球数 10,700/μL 細菌性肺炎と診断、投与開始
			投与開始 7 日目 投与終了日	歩行困難な程の体力低下
			投与開始 8 日目 投与終了 1 日後	胸部 X 線検査では肺炎による浸潤陰影の改善を認めるも、発熱及び眩暈があり、また白血球数 1,200/μL 及び好中球 47.0%と減少 白血球減少症と診断、入院、試験を中止
			投与終了 3 日後	白血球数 900/μL 及び好中球 29.0%と改善が認められなかったため、フィルグラスチムの投与が開始
			投与終了 5 日後	フィルグラスチム投与中止
			投与終了 6 日後	白血球数 5,800/μL 及び好中球 55.0%まで改善 回復と判断。退院
			投与終了 8 日後	白血球数 3,400/μL 臨床的に問題とならない程度であると判断し、本事象の追跡を終了
併用薬	アセトアミノフェン、ジヒドロコデインリン酸塩（1%以下)、桜皮エキス、単シロップ、ツロブテロール			

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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。

［解説］

ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、重篤な副作用として、肺障害が 1 例（0.3%）(AMY-I302）に認められていることから設定した。

また、ラスクフロキサシン（錠）の 75 又は 150mg 反復経口投与の承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、重篤な副作用（器質化肺炎）が 75mg 投与群において 1 例（0.2%）(KRPAM1977X-T301）報告されている。

（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

重大な副作用詳細（静注）

副作用名：肺障害

<table>
<tr><th>患者
性・年齢</th><th>使用理由
〔合併症〕</th><th>1日投与量
投与期間</th><th colspan="2">経過及び処置・転帰</th></tr>
<tr><td rowspan="8">70歳代
男性</td><td rowspan="8">誤嚥性肺炎[注）]［パーキンソン病、双極性障害、白内障］</td><td rowspan="8">ラスクフロキサシン（静注）投与初日 300 mg、2日目以降 150 mg 1日1回
（6日間）</td><td>投与開始日</td><td>誤嚥性肺炎と診断、治験薬投与を開始
CRP 2.91mg/dL、白血球数 21,000/μL、好中球数 20,260/μL</td></tr>
<tr><td>投与開始6日目
（最終投与日）</td><td>CRP 20.19mg/dL と上昇を認めるが投与開始日と比べて解熱傾向であり、酸素化も徐々に改善
白血球数 11,500/μL、好中球数 10,140/μL</td></tr>
<tr><td>投与中止日
（投与開始7日目）</td><td>深夜、39℃台の発熱及び酸素化の低下
インフルエンザ迅速検査は陰性
皮疹、肝機能障害及び呼吸不全が発現、CRP 15.95mg/dL と低下するが、白血球数 24,700/μL と上昇傾向
胸部画像上で両側上葉に新規病変を認めたため、薬剤性の肺障害を疑い、当日の治験薬投与は中止
新規の肺病変に対して抗菌剤（タゾバクタム/ピペラシリン配合剤及びアジスロマイシン）投与並びにステロイドパルス療法を開始</td></tr>
<tr><td>投与中止1日後</td><td>酸素 2L にて酸素飽和度 94%、体温は 37℃台に低下</td></tr>
<tr><td>投与中止4日後</td><td>右下肺野に浸潤影は認められるが、両側上肺野の陰影及び酸素化は改善傾向、喀痰も減少
アジスロマイシン投与終了</td></tr>
<tr><td>投与中止6日後</td><td>ステロイドパルス療法終了</td></tr>
<tr><td>投与中止7日後</td><td>右下肺野に浸潤影があるが、両側上肺野の陰影の改善
体温は上昇はみられるが、白血球数 11,300/μL と低下及び CRP 0.7mg/dL と改善
タゾバクタム/ピペラシリン配合剤投与終了</td></tr>
<tr><td>投与中止8日後</td><td>体温 37℃台、両側上肺野の陰影はほぼ改善
その他の症状も改善、本事象は回復したと判断</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">アセトアミノフェン、レボドパ・カルビドパ水和物、炭酸リチウム、レバミピド、クエチアピンフマル酸、ビサコジル、レボドパ、維持液 10%糖加、リン酸チアミンジスルフィド・B_6・B_{12}、ハロペリドール</td></tr>
</table>

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

重大な副作用詳細（錠）

副作用名：器質化肺炎

<table>
<tr><th>患者
性・年齢</th><th>使用理由
〔合併症〕</th><th>1日投与量
投与期間</th><th colspan="2">経過及び処置・転帰</th></tr>
<tr><td rowspan="7">60歳代
男性</td><td rowspan="7">細菌性肺炎
〔なし〕</td><td rowspan="7">ラスクフロキサシン（錠）75mg
（4日間）</td><td>投与開始日</td><td>投与開始前：細菌性肺炎と診断
投与開始</td></tr>
<tr><td>投与開始4日目
投与中止日</td><td>グラム染色法による検査では菌は消失し、CRP は低下していたが、症状及び発熱が持続していたため、症状の悪化又は不変と判断し試験を中止</td></tr>
<tr><td>投与中止1日後</td><td>リンパ球の著増が認められたことから、器質化肺炎と診断し、注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムによる治療を終了し、ステロイド点滴による治療を開始</td></tr>
<tr><td>投与中止5日後</td><td>症状が軽快傾向のため、ステロイド内服薬による治療に切り替え</td></tr>
<tr><td>投与中止12日後</td><td>ステロイドによる治療開始以降は、呼吸状態も安定し、治療薬の投与量も徐々に低減し、酸素療法も終了</td></tr>
<tr><td>投与中止16日後</td><td>症状が安定したため退院</td></tr>
<tr><td>投与中止61日後</td><td>ステロイド内服薬による治療を終了し、本事象が回復したと判断</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">サルブタモール硫酸塩、カルボシステイン、アンブロキソール塩酸塩徐放 OD、アセトアミノフェン</td></tr>
</table>

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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

［解説］
ラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日 300mg）1 日 1 回投与した場合のラスクフロキサシンの曝露量（C_{max}）は、QT/QTc 評価試験（KRPAM1977X-T111）においてΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10ms を上回った（QTcF の延長が陽性）ときの C_{max} と同程度となる。本剤投与により心室頻拍（Torsade 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。
なお、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた症例又は QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60ms を超えた症例が一定数認められている。

表　国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のラスクフロキサシン静脈内投与例において QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者

試験番号	性別	年齢	投与量(mg) 初日/2 日目以降	QTcF 値 (投与開始時)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF のベースラインからの変化量(ms)
AMY-I301	男	60 代	300/150	485	投与 1 日目 (投与後)	517	32

表　国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のラスクフロキサシン静脈内投与例において QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者

試験番号	性別	年齢	投与量(mg) 初日/2 日目以降	QTcF 値 (投与開始時)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF のベースラインからの変化量(ms)
AMY-I301	男	40 代	300/150	390	投与開始後 3 日	478	88
AMY-I301	男	30 代	300/150	387	投与開始後 7 日	453	66

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅴ. 5. (2) 3)QT/QTc 評価試験」及び「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

11.1.5 低血糖（頻度不明）

［解説］
承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）低血糖は報告されていないものの、フルオロキノロン抗菌薬において、低血糖の発現が知られている[37)]。本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
なお、ラスクフロキサシン（錠）の 75 又は 150mg 反復経口投与の承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、非重篤な副作用として血中ブドウ糖増加 1 例（0.2%）、血中インスリン増加 2 例（0.4%）、インスリン C ペプチド増加 1 例（0.2%）が報告されている。ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、関連する副作用は認められていない。
（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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。

［解説］

承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、偽膜性大腸炎は報告されていないものの、ラスクフロキサシンの経口剤による腸内細菌叢に対する影響を検討した国内臨床試験（KRPAM1977X-C101）において、ラスクフロキサシン(カプセル)400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときに腸内細菌数の減少が認められた。また、*C.difficile* が検出され、*C.difficile* Toxin 陽性の症例が認められたことから設定した。

（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

［参考］

<u>腸内細菌叢に対する影響（経口投与）</u>

健康成人男性 6 例を対象にラスクフロキサシン（カプセル）400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与前後で、腸内細菌叢に対する影響を検討した。

被験者 6 例中 2 例の糞便検体において、総菌数が 1/10 以下に低下した。これらの被験者では、嫌気性菌の *Bacteroides*、*Bifidobacterium* 及び *Peptostreptococcus* の減少が認められたものの、投与終了後 3 週間までに、いずれの菌種でも投与前の菌数にほぼ回復した。その他の被験者では、反復投与期間中及び反復投与期間後に総菌数の大きな変動は認められなかった。

一方、6 例中 4 例以上の被験者において、好気性菌の *Enterobacteriaceae*、*Streptococcus*、*Enterococcus*、嫌気性菌の *Fusobacterium*、*Clostridium*、*Bifidobacterium*、*Peptostreptcoccus* の菌数が、投与前に比べ 1/1000 以下となるなど、検査対象とした多くの菌種で菌数の減少が認められた。また、被験者 1 例において、投与終了後 3 週間に *C.difficile* が検出され、*C.difficile* Toxin は陽性であった。

下痢等の消化器症状は認められなかった。(KRPAM1977X-C101 ステップ 8)

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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］

［解説］

承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）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、キノロン系抗菌剤と腱障害の関係に着目した観察研究についての系統的文献レビューの報告があり [40)]、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。

なお、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、非重篤な副作用として関節痛 1 例（0.3%）が報告されている。また、ラスクフロキサシン(錠)の 75 又は 150mg 反復経口投与の承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、筋骨格系および結合組織障害の非重篤な副作用として頚部痛 1 例(0.2%)、四肢痛 1 例(0.2%)、腱痛 1 例(0.2%)が報告されている。

動物実験（若齢イヌ）で関節軟骨障害が認められている。

（「Ⅷ．6. (8)高齢者」、「Ⅸ．2. (2)反復投与毒性試験」、「Ⅸ．2. (7) 2)関節毒性試験」及び「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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。

［解説］

承認まで国内臨床試験（錠剤及び注射剤）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、フルオロキノロン系抗菌薬により、肝酵素の上昇が惹起され、肝機能障害、黄疸等が現れることが知られてい

ることから、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
なお、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、非重篤な副作用として肝機能異常 2 例（0.7%）、肝障害 1 例（0.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（1.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例（1.6%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（0.3%）が報告されている。また、ラスクフロキサシン（錠）の 75 又は 150mg 反復経口投与の承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、非重篤な副作用としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（0.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例（0.9%）、肝機能検査異常 1 例（0.2%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（0.6%）が報告されている。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

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。

［解説］
承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）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、フルオロキノロン系抗菌薬により横紋筋融解症が現れることが知られていることから、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
なお、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした承認までの国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、非重篤な副作用として関節痛 1 例（0.3%）が報告されている。また、ラスクフロキサシン（錠）の 75 又は 150mg 反復経口投与の承認までの国内臨床試験の安全性評価対象例 531 例において、非重篤な副作用として頚部痛 1 例（0.2%）、四肢痛 1 例（0.2%）、腱痛 1 例（0.2%）が報告されている。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

11.1.10 痙攣（頻度不明） ［9.1.1参照］

［解説］
フルオロキノロン系抗菌薬は、前臨床試験において、GABA 神経系の抑制、あるいは NMDA 神経系の刺激により、神経興奮を促進することが報告されており [37]、痙攣などの中枢神経系副作用が惹起されることが知られている。承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、てんかん等の痙攣性疾患は報告されていない。また、関連する副作用の報告は無いが、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
（「Ⅷ．6．(1)合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

11.1.11 錯乱、せん妄等の精神症状（頻度不明）

［解説］
フルオロキノロン系抗菌薬は、前臨床試験において、GABA 神経系の抑制、あるいは NMDA 神経系の刺激により、神経興奮を促進することが報告されており [37]、錯乱、せん妄などの中枢神経系副作用が惹起されることが知られている。承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、錯乱、せん妄等の精神症状は報告されていない。また、関連する副作用の報告はないが、本剤による発現の可能性が否定できないことから設定した。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

11.1.12 重症筋無力症の悪化（頻度不明） ［9.1.3参照］

［解説］

承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）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、フルオロキノロン系抗菌薬は、重筋無力症を悪化させる可能性が報告されいていることから、本剤による発現の可能性は否定できないため設定した。

2010年に米国FDAは、すべてのフルオロキノロン系抗菌剤に対し、添付文書の重症筋無力症の悪化に関する記載の変更を求めている。また、米FDA（2016年）、EMA・PRAC、ANSM等の外国規制当局は、他の治療オプションがある副鼻腔炎、気管支炎、単純性尿路感染の患者において、キノロン系抗菌剤に関連した重篤な副作用はベネフィットを上回ることについて通知している。その副作用には、重症筋無力症の悪化が含まれている。

（「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

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］

［解説］

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）薬生安発0110第2号『「使用上の注意」の改訂について』に従い設定した。

フルオロキノロン系抗菌剤と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究[32-35]及び非臨床試験[36]の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られている。

なお、承認までの国内臨床試験（錠剤及び注射剤）において、大動脈瘤及び大動脈解離は報告されていない。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) その他の副作用

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

［解説］

承認までのラスクフロキサシン（静注）150mg（投与初日300mg）反復投与の感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(AMY-I301、AMY-I302)において、本剤を投与した被験者に発現した副作用のうちMedDRA ver18.1の基本語で、2例以上発現した副作用を「5～10%未満」「1～5%未満」及び「1%未満」の項に記載した。

1) 副作用の種類別発現頻度

承認までのラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日150mg）又は150mg（投与初日300mg）反復投与の感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例305例において、発現した副作用とその発現率は以下のとおりであった。

表　副作用の種類別発現頻度一覧

試験名	国内第Ⅲ相 二重盲検 比較試験	国内第Ⅲ相 非盲検 非対照試験	第Ⅲ相 合計	国内第Ⅱ相 非盲検比較試験		第Ⅱ相 第Ⅲ相合計
試験番号	AMY-I301	AMY-I302		AMY-I201		
ラスクフロキサシン投与量 (投与初日/2日目以降の1日投与量)	300/150mg	300/150mg	300/150mg	150/75mg	300/150mg	150/75mg、 300/150mg
被験者数	143	78	221	42	42	305
発現被験者数	37	26	63	14	12	89

副作用名	発現例数/発現件数(発現率(%))					
合計	37/52(25.9)	26/40(33.3)	63/92(28.5)	14/26(33.3)	12/18(28.6)	89/136(29.2)
血液およびリンパ系障害	1/1(0.7)	1/1(1.3)	2/2(0.9)	―	―	2/2(0.7)
貧血	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
好酸球増加症	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
心臓障害	―	1/2(1.3)	1/2(0.5)	―	―	1/2(0.3)
第二度房室ブロック	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
上室性期外収縮	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
耳および迷路障害	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
回転性めまい	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
胃腸障害	11/11(7.7)	5/6(6.4)	16/17(7.2)	5/6(11.9)	2/2(4.8)	23/25(7.5)
上腹部痛	―	―	―	1/1(2.4)	―	1/1(0.3)
便秘	1/1(0.7)	1/1(1.3)	2/2(0.9)	1/1(2.4)	―	3/3(1.0)
下痢	7/7(4.9)	3/3(3.8)	10/10(4.5)	1/2(2.4)	―	11/12(3.6)
悪心	2/2(1.4)	―	2/2(0.9)	―	―	2/2(0.7)
口内炎	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	1/1(2.4)	2/2(0.7)
嘔吐	1/1(0.7)	1/1(1.3)	2/2(0.9)	―	―	2/2(0.7)
軟便	―	―	―	2/2(4.8)	1/1(2.4)	3/3(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17/21(11.9)	10/11(12.8)	27/32(12.2)	4/7(9.5)	6/10(14.3)	37/49(12.1)
注射部位紅斑	4/5(2.8)	6/6(7.7)	10/11(4.5)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	12/13(3.9)
注射部位硬結	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	3/3(1.0)
注射部位疼痛	2/2(1.4)	―	2/2(0.9)	2/2(4.8)	2/2(4.8)	6/6(2.0)
注射部位静脈炎	5/6(3.5)	1/1(1.3)	6/7(2.7)	―	―	6/7(2.0)
注射部位そう痒感	―	―	―	―	1/1(2.4)	1/1(0.3)
注射部位反応	2/2(1.4)	1/1(1.3)	3/3(1.4)	―	―	3/3(1.0)
注射部位腫脹	1/1(0.7)	1/1(1.3)	2/2(0.9)	1/1(2.4)	3/3(7.1)	6/6(2.0)
注入部位硬結	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
注入部位疼痛	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
穿刺部位反応	―	―	―	―	1/1(2.4)	1/1(0.3)
穿刺部位疼痛	―	―	―	―	1/1(2.4)	1/1(0.3)
血管穿刺部位疼痛	―	―	―	1/2(2.4)	―	1/2(0.3)
穿刺部位紅斑	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
投与部位紅斑	1/2(0.7)	1/1(1.3)	2/3(0.9)	―	―	2/3(0.7)
肝胆道系障害	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	2/2(4.8)	―	3/3(1.0)
肝機能異常	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	1/1(2.4)	―	2/2(0.7)
肝障害	―	―	―	1/1(2.4)	―	1/1(0.3)
臨床検査	7/8(4.9)	10/11(12.8)	17/19(7.7)	5/8(11.9)	2/3(4.8)	24/30(7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3/3(2.1)	1/1(1.3)	4/4(1.8)	―	1/1(2.4)	5/5(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	3/3(1.0)
血中カルシウム減少	―	―	―	1/1(2.4)	―	1/1(0.3)
血中クレアチニン増加	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	2/2(4.8)	―	3/3(1.0)
血中カリウム増加	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	1/1(2.4)	―	2/2(0.7)
血中尿素増加	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	1/1(2.4)	―	2/2(0.7)
血中尿酸増加	―	―	―	1/1(2.4)	―	1/1(0.3)
好酸球数増加	2/2(1.4)	3/3(3.8)	5/5(2.3)	―	―	5/5(1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
好中球数減少	1/1(0.7)	1/1(1.3)	2/2(0.9)	―	1/1(2.4)	3/3(1.0)
白血球数減少	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
血中リン減少	―	―	―	1/1(2.4)	―	1/1(0.3)
好酸球百分率増加	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	―	1/1(1.3)	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
関節痛	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
神経系障害	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
浮動性めまい	1/1(0.7)	―	1/1(0.5)	―	―	1/1(0.3)
精神障害	―	―	―	―	1/1(2.4)	1/1(0.3)
不眠症	―	―	―	―	1/1(2.4)	1/1(0.3)

表　副作用の種類別発現頻度一覧 つづき

試験名	国内第Ⅲ相 二重盲検 比較試験	国内第Ⅲ相 非盲検 非対照試験	第Ⅲ相 合計	国内第Ⅱ相 非盲検比較試験		第Ⅱ相 第Ⅲ相合計
試験番号	AMY-I301	AMY-I302		AMY-I201		
ラスクフロキサシン投与量 (投与初日/2日目以降の1日投与量)	300/150mg	300/150mg	300/150mg	150/75mg	300/150mg	150/75mg、300/150mg
被験者数	143	78	221	42	42	305

副作用名	発現例数/発現件数(発現率(%))					
腎および尿路障害	2/2(1.4)	—	2/2(0.9)	—	—	2/2(0.7)
腎機能障害	2/2(1.4)	—	2/2(0.9)	—	—	2/2(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1/1(1.3)	1/1(0.5)	1/1(2.4)	—	2/2(0.7)
肺障害	—	1/1(1.3)	1/1(0.5)	—	—	1/1(0.3)
胸膜炎	—	—	—	1/1(2.4)	—	1/1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	6/6(4.2)	3/3(3.8)	9/9(4.1)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	11/11(3.6)
薬疹	—	1/1(1.3)	1/1(0.5)	—	—	1/1(0.3)
湿疹	1/1(0.7)	—	1/1(0.5)	—	—	1/1(0.3)
紅斑	—	—	—	1/1(2.4)	—	1/1(0.3)
発疹	2/2(1.4)	2/2(2.6)	4/4(1.8)	—	—	4/4(1.3)
そう痒性皮疹	1/1(0.7)	—	1/1(0.5)	—	—	1/1(0.3)
蕁麻疹	1/1(0.7)	—	1/1(0.5)	—	1/1(2.4)	2/2(0.7)
皮膚腫瘤	1/1(0.7)	—	1/1(0.5)	—	—	1/1(0.3)
血管障害	—	2/4(2.6)	2/4(0.9)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	4/6(1.3)
静脈炎	—	2/4(2.6)	2/4(0.9)	1/1(2.4)	1/1(2.4)	4/6(1.3)

MedDRA 基本語による集計(MedDRA/J V20.1)
承認時社内集計(承認時評価資料)

発現率(%)＝(発現被験者数÷各群の被験者数)×100
－：発現せず
注 1) 承認された用法及び用量は「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。」である。
注 2) 同一症例で複数の副作用が発現している。

2) 患者背景別副作用発現頻度(抜粋)

承認までのラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150mg）又は 150mg（投与初日 300mg）反復投与の感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301、AMY-I302）の安全性評価対象例 305 例において、背景因子別副作用発現頻度は以下のとおりであった。

表　背景因子別副作用発現頻度

背景因子		全投与被験者♯	
		発現被験者数/各分類の被験者数	発現率(%)
性別	男	59/202	29.2
	女	30/103	29.1
年齢	65 歳未満	30/108	27.8
	65 歳以上	59/197	29.9
体重	40kg 未満	6/17	35.3
	40kg 以上 60kg 未満	55/184	29.9
	60kg 以上 80kg 未満	27/96	28.1
	80kg 以上	1/8	12.5
糖尿病	合併なし	83/274	30.3
	合併あり	6/31	19.4
心疾患	合併なし	74/262	28.2
	合併あり	15/43	34.9
腎機能低下	なし	55/199	27.6
	軽度	31/93	33.3
	中等度以上	3/13	23.1
肝機能低下	なし	62/208	29.8
	軽度	21/79	26.6
	中等度以上	6/18	33.3

発現率(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100

♯：承認までの感染症患者を対象とした国内臨床試験(AMY-I201、AMY-I301、AMY-I302)において、ラスクフロキサシン（静注）75mg（投与初日 150 mg）もしくは 150mg（投与初日 300 mg）反復静脈内投与された被験者

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

[参考]

健康成人男性 6 例に、ラスクフロキサシン（静注）800mg を 2 時間かけて単回点滴静注したとき、臨床上問題となる有害事象は報告されなかった。(AMY-I101)

健康成人男性 6 例にラスクフロキサシン（静注）400mg を 1 時間かけて、1 日目は 1 日 2 回計 800 mg、2 日目以降は 1 日 1 回 400 mg 6 日間、反復点滴静注したとき、臨床上問題となる有害事象は報告されなかった。(AMY-I102)

（「Ｖ．5．(2)臨床薬理試験」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

11. 適用上の注意

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。

［解説］

14.1.1：本剤の薬液は、浸透圧が 0.1 以下であり、専用希釈液と混合することで 1 付近の浸透圧となる。また、pH は 2.9～3.2 であり、専用希釈液と混合することで、中性の pH（6.5～7.4）となり、ラスクフロキサシンの溶解度が担保できるように設計されている。そのため、必ず専用希釈液と混合する必要がある。

（「Ⅲ. 1.(2)溶解性」、「Ⅳ. 1.(2)製剤の外観及び性状」及び「Ⅳ. 1.(4)製剤の物性」の項参照）

14.1.2：(1)～(7)キット製剤であるため、操作方法及び注意事項を記載した。

(6) 医療機関内での保管条件が様々であることが想定されることから、薬液と専用希釈液の混合後の安定性試験結果や無菌性等を鑑み、混合した後は室温（1～30℃）で保管し、24 時間以内に使用することと設定した。

（「Ⅳ. 7. 調製法及び溶解後の安定性」、「Ⅳ. 10.(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」及び「ＸⅢ. 2. 1) 調製方法」の項参照）

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。

［解説］

14.2.1：本剤 150mg 投与時の点滴時間は、国内第Ⅰ相臨床薬理試験（AMY-I103）では 150mg/100mL あたり 60 分と規定した上で投与を行った。国内第Ⅱ相試験（AMY-I201）及び国内第Ⅲ相試験（AMY-I301 及び AMY-I302）では、150mg/100mL 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規定して投与を行った。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なかったことか

ら、投与時間は「本剤 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）」とした。
なお、薬液と専用希釈液を混合後の全液量は、100mL である。
（「Ｖ．5．(2)臨床薬理試験」、「Ｖ．5．(3)用量反応探索試験」、「Ｖ．5．(4)検証的試験」及び「Ｖ．5．(5)患者・病態別試験」の項参照）

注）承認された用法及び用量は「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。」である。

14.2.2：他剤及び輸液と配合した場合、配合変化が認められているため、他剤及び輸液と配合せず、単剤で使用すること。また、点滴ライン中での結晶析出等を避けるため、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。本剤を他剤及び輸液と配合して投与した臨床試験は実施していない。
（「ＸⅢ．2．2）配合変化試験」の項参照）

14.2.3：ヘパリンナトリウムと本剤を配合した場合、白濁し、ゲル状の沈殿が析出することから、ヘパリンナトリウムロックを行った前後に投与する場合は、必ず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。
（「ＸⅢ．2．2）配合変化試験」の項参照）

14.2.4：他剤と配合した場合、配合変化が認められているため、同一の輸液チューブにより連続注入した場合には点滴ライン中で結晶析出等が生じることがある。このため、止むを得ず本剤と他剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤の投与前後に生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を輸液チューブ内に流すこと。
（「ＸⅢ．2．2）配合変化試験」の項参照）

14.2.5：汚染防止のため、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：安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残液は破棄し、再使用や保存を避けること。薬液と専用希釈液を混合した液の長期間の安定性は確認していない。
（「Ⅳ．7．2）混合後の安定性」の項参照）

14.2.7：通気針を使用し無くても、点滴が可能である。

14.2.8：専用希釈液ボトルの目盛り線は、目安であり、正確な内容量を示すものではない。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用の検討[41)]

評価対象となる組織	試験項目	動物種/系統	投与経路	投与量	性別及び例数	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状 (Irwin変法)	ラット(SD)	経口	250、500、1,000mg/kg 単回投与	雄、各群N=6	影響なし
	一般症状 (FOB法)		静脈内	50、100、200mg/kg 単回投与	雄、各群N=6	50mg/kg 以上： 運動量の低下、閉眼 100mg/kg 以上： 不規則呼吸、腹ばい歩行 (100mg/kg群のみ) 200mg/kg： 腹臥位、運動量の消失、瞳孔径の増加、体温低下、瞳孔反射の消失
心血管系	カリウム電流 (IKr)	hERG (HEK293細胞)	*in vitro*	30、100、300μmol/L	各群N=5	IC_{50}=241μmol/L
	血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ (ビーグル)	静脈内	12.5、25、50mg/kg 単回投与	雄、各群N=4 (漸増法)	50mg/kgでQTc延長
呼吸系	呼吸数・ 血液ガス			12.5、25、50mg/kg 単回投与		影響なし

(3) その他の薬理試験

痙攣誘発作用、受容体親和性及び酵素活性阻害の検討[41)]

試験項目	動物種/系統	投与経路	投与量		性別及び例数	特記すべき所見
痙攣誘発作用 (抗炎症薬との併用作用)	ラット(SD)	経口[♯]	LSFX： 1,000mg/kg	生理食塩液 (媒体、皮下[♯])	雄、各群 N=6	誘発なし
				4-ビフェニル酢酸 (100mg/kg、皮下[♯])		誘発なし
				フルルビプロフェンアキセチル (200mg/kg、皮下[♯])		誘発なし
受容体親和性及び酵素活性阻害	マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ブタ、ウシ、ヒト由来の受容体/酵素	*in vitro*	30μmol/L		N=2 109種類	M_3受容体：59%抑制、アセチルコリンエステラーゼ：69%抑制、その他：50%未満
			1、3、10、30、100μmol/L		N=2 2種類	M_3受容体：IC_{50}=16.2μmol/L アセチルコリンエステラーゼ：IC_{50}=10.8μmol/L

♯：単回投与

2． 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

イヌにおける単回投与毒性試験[42)]

動物種/系統	投与経路	投与量♯ (mg/kg)	性別及び例数	概略の致死量† (mg/kg)	主な所見
イヌ (ビーグル)	静脈内	25、50、75	雄 2 例/群	>75	≧25：よろめき歩行 ≧50：流涎、嘔吐、運動性低下及び舌なめずり 75：吐き気及び一過性強直性痙攣

♯：被験物質はラスクフロキサシン塩酸塩を使用し、表中にはラスクフロキサシンとしての投与量を記載した。
†：LD_{50}

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験[43)]

動物種/系統	投与経路	投与量♯ (mg/kg/日)	性別及び例数	投与期間 (回復期間)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (SD)	経口	20 80 300	雌雄 10 例/群 (回復： 6 例/群†)	4 週間 (4 週間)	20	≧20：盲腸腫大及び重量高値(雌雄) ≧80：脾臓白脾髄胚中心形成(雌雄) 300：体重増加抑制、リン脂質、総コレステロール及び遊離コレステロール高値、尿中 Na/K 比低値(雄)、ALT 高値(雌) 回復性あり
	静脈内	10 30 100	雌雄 10 例/群 (回復： 6 例/群†)	4 週間 (4 週間)	30	≧10：着色尿(淡赤色)、盲腸重量増加(雌雄) 100：不規則呼吸、運動性低下、半眼(雌雄)、体重増加抑制、摂餌量減少(雄)、尾部の変色・硬化・先端部欠落、血管壁傷害、血塊、血管周囲炎症、皮膚炎(雌) 回復性あり
イヌ‡ (ビーグル)	経口	10 30 100	雌雄 3 例/群 (回復： 2 例/群†)	4 週間 (4 週間)	雄：30 雌：10	≧30：QTc 間隔延長(雌) 100：摂餌量減少、大腿骨膝関節表面陥凹、大腿骨関節軟骨ブリスター(雌雄)、QTc 間隔延長、嘔吐、体重増加抑制(雄)、体重減少、(雌) 骨異常所見以外は回復性あり
	静脈内	12.5 30 75	雌雄 3 例/群 (回復： 2 例/群†)	4 週間 (4 週間)	12.5	≧30：嘔吐及び嘔吐物、投与部位前肢静脈血栓形成(雌雄)、流涎(雌) 75：半眼、運動性低下、よろめき歩行、摂餌量減少、心拍数増加、QTc 間隔延長、白血球数、好中球数・比率及び網状赤血球数・比率低値、総コレステロール及び遊離コレステロール高値、大腿骨頭、膝関節又は上腕骨滑車陥凹、大腿骨、上腕骨及び膝蓋骨ブリスター(雌雄)、流涎、間代性痙攣、横臥位、単球数・比率低値(雄)、PR 間隔短縮、好酸球数・比低値(雌)骨異常所見以外は回復性あり
カニクイザル	経口	7.5 15 30	雌雄 3 例/群 (回復： 2 例/群†)	4 週間 (4 週間)	15	30：QTc 間隔延長 回復性あり

♯：被験物質はラスクフロキサシン塩酸塩を使用し、表中にはラスクフロキサシンしての投与量を記載した。
†：高用量群のみ
‡：若齢イヌ（投与開始時 6 箇月齢）

(3)遺伝毒性試験

ラスクフロキサシンの *in vitro* 試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験はいずれも陽性であった。一方、ラットを用いた *in vivo* 試験では、小核試験、不定期 DNA 合成試験及び遺伝子突然変異試験、いずれも陰性であった。ラットで小核誘発作用が見られなかった 100mg/kg を単回静脈内投与したときの C_{max} 及び *gpt* delta ラットで遺伝子突然変異誘発作用が見られなかった 300mg/kg を 4 週間反復経口投与したときの C_{max} は、それぞれ臨床推奨用量における C_{max} (3.00μg/mL)の 13 及び 4.8 倍であった[44]。

(4)がん原性試験

雌雄 rasH2 マウスにラスクフロキサシンを 26 週間反復経口投与し、がん原性を評価した。雌雄ともにいずれの組織・器官に対してもがん原性は認められなかった。がん原性が認められなかった雌雄の高用量(雄:200mg/kg/日、雌:300mg/kg/日)における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雄で 5.80μg/mL 及び 35.8μg･hr/mL、雌で 5.32μg/mL 及び 50.8μg･hr/mL であり、それぞれ臨床の 1.9 及び 1.1 倍、並びに 1.8 及び 1.6 倍であった[45]。

(5)生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[46),47)]

動物種/系統	投与経路	投与量♯(mg/kg)	性別及び例数	投与期間	無毒性量(mg/kg/日)[臨床血漿中濃度の AUC†との比]	主な毒性所見
ラット(SD)	経口	20 80 300	雌雄 20 例/群	雄:交配前 14 日間～雌剖検後 雌:交配前 14 日間～妊娠 7 日	雄:80 [2.4] 雌:20 未満 [<0.3] 生殖機能:300 [5.2] 初期胚発生:300 [5.2]	親動物 ≧20:盲腸腫大(雌雄)、体重増加抑制、摂餌量減少(雌) 300:死亡(1/20 例、雌)、運動性低下、摂餌量減少、低体温、下腹部の汚れ、排便減少(死亡例)、体重増加抑制、摂餌量減少、排便減少又は無便(雄)

♯:被験物質はラスクフロキサシン塩酸塩を使用し、表中にはラスクフロキサシンとしての投与量を記載した。
†:ラスクフロキサシン(静注)150mg/日(投与初日は 300mg/日)を健康成人男性に 7 日間反復静脈内投与したとき、投与 1 日目における AUC_t (32.5μg･hr/mL) (AMY-I103)

胚・胎児発生に関する試験[46),47)]

動物種/系統	投与経路	投与量♯(mg/kg)	性別及び例数	投与期間	無毒性量(mg/kg/日)[臨床血漿中濃度の AUC†との比]	主な毒性所見
ラット(SD)	経口	3 30 300	雌 20 例/群	妊娠 7～17 日 帝王切開:妊娠 20 日	母動物:3 [<0.1] 胚・胎児:30 [0.7] 催奇形性:30 [0.7]	母動物 ≧30:盲腸腫大、体重増加抑制、摂餌量減少 胚･胎児 300:生存胎児体重低値、胎盤重量低値、胸腺索、肋骨短小、骨格変異(頸部短小過剰肋骨・腰椎減少)、骨化遅延(仙尾椎数及び胸骨分節数の低値)
ウサギ(JW)	経口	1 5 30	雌 21 例/群	妊娠 6～18 日 帝王切開:妊娠 29 日	母動物:1 [<0.1] 胚・胎児:5 [0.2] 催奇形性:30 [0.8]	母動物 5:流産 ≧5:摂餌量減少 30:死亡(5/21 例)、間代性痙攣、横臥位、呼吸深大(死亡例)、体重増加抑制 胚･胎児 30:着床前死亡率高値、生存胎児数低値

♯:被験物質はラスクフロキサシン塩酸塩を使用し、表中にはラスクフロキサシンとしての投与量を記載した。
†:ラスクフロキサシン(静注)150mg/日(投与初日は 300mg/日)を健康成人男性に 7 日間反復静脈内投与したとき、投与 1 日目における AUC_t (32.5μg･hr/mL) (AMY-I103)

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 46),47)

動物種/系統	投与経路	投与量♯ (mg/kg)	性別及び例数	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日) ［臨床血漿中濃度の AUC†との比］	主な毒性所見
ラット (SD)	経口	3 30 300	雌 22 例/群	妊娠 7 日～分娩後 20 日	母動物：3［<0.1］ 生殖機能:300［5.0］ 出生児：30［0.7］	母動物 ≧30：体重増加抑制、摂餌量減少、盲腸腫大 出生児 300：4 日生存率低値、出生児及び離乳後体重低値、発育分化遅延（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）

♯：被験物質はラスクフロキサシン塩酸塩を使用し、表中にはラスクフロキサシンとしての投与量を記載した。
†：ラスクフロキサシン（静注）150mg/日（投与初日は 300mg/日）を健康成人男性に 7 日間反復静脈内投与したとき、投与 1 日目における AUC_t（32.5μg·hr/mL）（AMY-I103）

(6) 局所刺激性試験

ウサギにおける局所刺激性試験 48)

0.2w/v%及び 0.4w/v%ラスクフロキサシンの各 1mL を 15 週齢の雄性 JW 系ウサギの外側広筋に単回筋肉内投与し、投与 2 及び 14 日後に肉眼的及び組織学的観察を行い、局所刺激性を評価した結果、いずれの濃度も刺激性を有した。

表　局所刺激性試験（ウサギ）

試験系	試験方法	主な所見
雄ウサギ (JW)	ラスクフロキサシン 0.2w/v%又は 0.4w/v%液 1mL を外側広筋に単回投与	刺激性スコア 0.2w/v%：グレード 2 [a] 0.4w/v%：グレード 3 [b] 回復性あり

a：投与 2 日後及び 14 日後の局所刺激性の判定結果がいずれも 0.425w/v%酢酸と比較して弱いが、いずれかの判定結果が生理食塩液と比較して強い。
b：投与 2 日後及び 14 日後の局所刺激性の判定結果がいずれも 1.7w/v%酢酸と比較して弱いが、いずれかの判定結果が 0.425w/v%酢酸と比較して、同じか強い。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 49)

雄有色ラット（Long-Evans）にラスクフロキサシン 100 及び 1000mg/kg を単回経口投与後、投与 3 時間後より長波長紫外線（UVA）約 10J/cm^2 を 120 分間照射し、照射 0.5、24、48 及び 72 時間後に耳介及び背部皮膚を観察した。照射 72 時間後に眼科的検査及び眼球の病理組織学的検査を実施した結果、耳介及び背部の皮膚反応、耳介厚、眼科的検査及び眼球の病理組織学的検査に異常はなく、光毒性反応は認められなかった。

2) 関節毒性試験 50)

ラット及びサルの反復投与毒性試験では関節への影響は認められなかったが、若齢イヌ（投与開始時 6 箇月齢）の 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験において、大腿骨又は上腕骨の関節軟骨にブリスターや関節腔の滑液増加が観察された。
このため、成熟イヌ（投与開始 16 箇月齢）にラスクフロキサシン 30、75mg/kg を 2 週間反復静脈内投与して関節への影響を検討した結果、ラスクフロキサシン 150mg/日（投与初日は 300mg/日）を健康成人男性に 7 日間反復静脈内投与したときの投与 1 日目における C_{max} 及び AUC_{0-24} のそれぞれ 19 倍、7.3 倍に相当する用量（75mg/kg）まで肩、肘、手根、股、膝及び足根関節に影響は見られなかった。

表　イヌにおける関節毒性の無毒性量におけるラスクフロキサシン血中濃度と臨床血中濃度との比較

試験系	月齢 性別	期間	関節毒性の 無毒性量 (mg/kg/日)	C_{max} [a] (μg/mL)	AUC_{0-24} [a] (μg･hr/mL)	臨床血中濃度[b]との比	
						C_{max}	AUC
若齢イヌ （ビーグル）[c]	6 雌雄	2週間	30	19.8	67.5	6.6	2.1
		4週間	30	14.6	61.7	4.9	1.9
成熟イヌ （ビーグル）[c]	16 雄	2週間	75	57.8	236	19	7.3

a：平均値、ただし雌雄の場合は両性を合わせた平均値(投与期間2週間の試験は投与14日目、同4週間の試験は投与28日目の値より算出)

b：ラスクフロキサシン（静注）150mg/日(投与初日は300mg/日)を健康成人男性に7日間反復静脈内投与したとき、投与1日目における C_{max}(3.00μg/mL)及び AUC_t（32.5μg･hr/mL）(AMY-I103)

c：静脈内投与

（「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照）

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ラスビック®点滴静注キット 150mg
　　　　　劇薬
　　　　　処方箋医薬品[注)]　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラスクフロキサシン塩酸塩　劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

［解説］

20.1：酸素検知剤（インジケーター）は、直射日光に曝されると正常に作動しなくなるため、直射日光にさらさないこと。

20.2：内袋に包装し、外気を遮断した状態で安定性が担保されているため、内袋は使用するときまで開封しないこと。また、本剤は必ず薬液と専用希釈液を混合して使用する必要があり、誤使用や誤投与防止のため、内袋開封後は直ちに薬液と専用希釈液を混合し、速やかに使用すること。

20.3：内袋のピンホール確認のため、酸素検知剤（インジケーター）が封入されている。
酸素検知剤（インジケーター）は、酸素の無い状態で、ピンクの錠剤であるが、酸素の存在下で、青紫～青色に変色する。

20.4：汚染等の可能性があるため、フィルムが万一はがれている時は、使用しないこと。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」、「Ⅳ. 10. (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同 一 成 分 薬：ラスビック®錠 75 mg
同　効　薬：
　シプロフロキサシン塩酸塩水和物：シプロキサン注 200mg、同 400mg（バイエル薬品株式会社）
　パズフロキサシンメシル酸塩：パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg（富士フイルム富山化学株式会社）、
　　パズクロス点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg（田辺三菱製薬株式会社）
　レボフロキサシン水和物：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（第一三共株式会社）

7. 国際誕生年月日

2019 年 9 月 20 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販　売　名	製造販売承認年月日	承　認　番　号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラスビック®点滴静注キット 150mg	2020 年 11 月 27 日	30200AMX00957000	2021 年 2 月 18 日	2021 年 3 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6 年 10 ヵ月：2020 年 11 月 27 日～2027 年 9 月 19 日（満了日はラスビック®錠 75 mgの再審査期間満了日と同日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ラスビック®点滴静注キット 150mg	6241403G1029	6241403G1029	128428701	622842801

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 3 年 2 月 17 日　保医発 0217 第 2 号）抜粋
本製剤の重要な基本的注意において、「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

ＸⅠ. 文献

１. 引用文献

1) Blaser, J. et al. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31(7): 1054-1060 (PMID:3116917)
2) Preston, SL. et al. JAMA. 1998; 279(2): 125-129 (PMID:9440662)
3) Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-134
4) Jacobs,M.R. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596 (PMID:11737083)
5) Madaras-Kelly, KJ. et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37(4): 253-260 (PMID:10974576)
6) Firsov, AA. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003 ; 47(5): 1604-1613 (PMID:12709329)
7) Craig, WA. Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7 (PMID:11524724)
8) Drusano, GL. et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37(3): 483-90 (PMID:8384815)
9) 第Ⅰ相臨床薬理試験（AMY-I103 試験）（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
10) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMY-I101 試験）（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
11) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T111 試験）（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
12) 第Ⅱ相探索的試験(AMY-I201 試験)（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
13) 第Ⅲ相検証試験(AMY-I301 試験)（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
14) 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.4.1）
15) 第Ⅲ相一般臨床試験(AMY-I302 試験)（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
16) 申請適応菌種（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.5.4.4）
17) Kishii, R. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(6): e00120-17 (PMID:28320717)
18) Yamagishi, Y. et al. Anaerobe. 2018; 54: 61-64 (PMID:30114441)
19) 効力を裏付ける試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.2.2）
20) 効力を裏付ける試験（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）
21) 薬物動態試験（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.2）
22) 薬物動態試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.7.2.2）
23) 外因性要因が薬物動態に及ぼす影響（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.7.2.2）
24) 母集団薬物動態解析（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.2）
25) ラスビック錠の臨床試験成績から KRP-AM1977Y の薬物動態を評価することの妥当性（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.3）
26) 吸収（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.4.3）
27) 分布（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.4.4）
28) Furuie, H.et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62(4): e02169-17 (PMID:29339391)
29) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 （2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.7.2.2）
30) 内因性要因が薬物動態に及ぼす影響（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.7.2.2）
31) PK/PD パラメータ解析（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.3.3）
32) Lee, CC. et al. JAMA Intern Med. 2015; 175(11): 1839-1847 (PMID:26436523)
33) Daneman, N. et al. BMJ Open. 2015; 5: e010077 (PMID:26582407)
34) Pasternak, B. et al. BMJ. 2018; 360: k678 (PMID:29519881)
35) Lee, CC. et al. J Am Coll cardiol. 2018; 72(12): 1369-1378 (PMID:30213330)
36) LeMaire, SA. et al. JAMA Surg. 2018; 153(9): e181804 (PMID:30046809)
37) 堀誠治：化学療法の領域 2007 ; 23(1): 133-140
38) Sieb,J.P. Neurology. 1998; 50: 804-807 (PMID:9521283)
39) PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 Sep 2018; PRAC
40) Stephenson, AL. et al. Drug Saf. 2013; 36: 709-721 (PMID:23888427)
41) 安全性薬理試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.2.4）
42) 単回投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.2）
43) 反復投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.3）
44) 遺伝毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.4）

45） がん原性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.5）
46） 生殖発生毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.6）
47） 生殖発生毒性試験（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.4.4.5）
48） 局所刺激性試験（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）
49） その他の毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、ラスビック錠 75 ㎎ CTD2.6.6.8）
50） 関節毒性試験（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.4.4.8）

２. その他の参考文献

該当しない

［参考］

ラスビック®錠 75 ㎎の臨床試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2）

試験番号：試験名

KRPAM1977X-C101：単回及び反復経口投与(腸内細菌叢に対する影響等)
KRPAM1977X-T103：単回及び反復経口投与
KRPAM1977X-T102：肺組織移行性
KRPAM1977X-C102：高齢者
KRPAM1977X-T105：腎機能障害者
KRPAM1977X-T106：肝機能障害者
KRPAM1977X-T108：薬物相互作用試験(イトラコナゾール併用)
KRPAM1977X-C103：薬物相互作用試験(フェロジピン併用)
KRPAM1977X-T104：薬物相互作用試験(テオフィリン併用)
KRPAM1977X-T109：薬物相互作用試験(モンテルカスト併用)
KRPAM1977X-T110：薬物相互作用試験(メトホルミン併用)
KRPAM1977X-T112：最終製剤を用いた食事の影響
KRPAM1977X-T201：市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験(用量設定試験)
KRPAM1977X-T301：市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験
KRPAM1977X-T302：呼吸器感染症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験(喀痰移行性を含む)
KRPAM1977X-T303：副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験
KRPAM1977X-T304：耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験

ＸⅡ. 参考資料

１. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。（2024 年 4 月時点）

２. 海外における臨床支援情報

該当しない

ＸⅢ. 備考

１. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

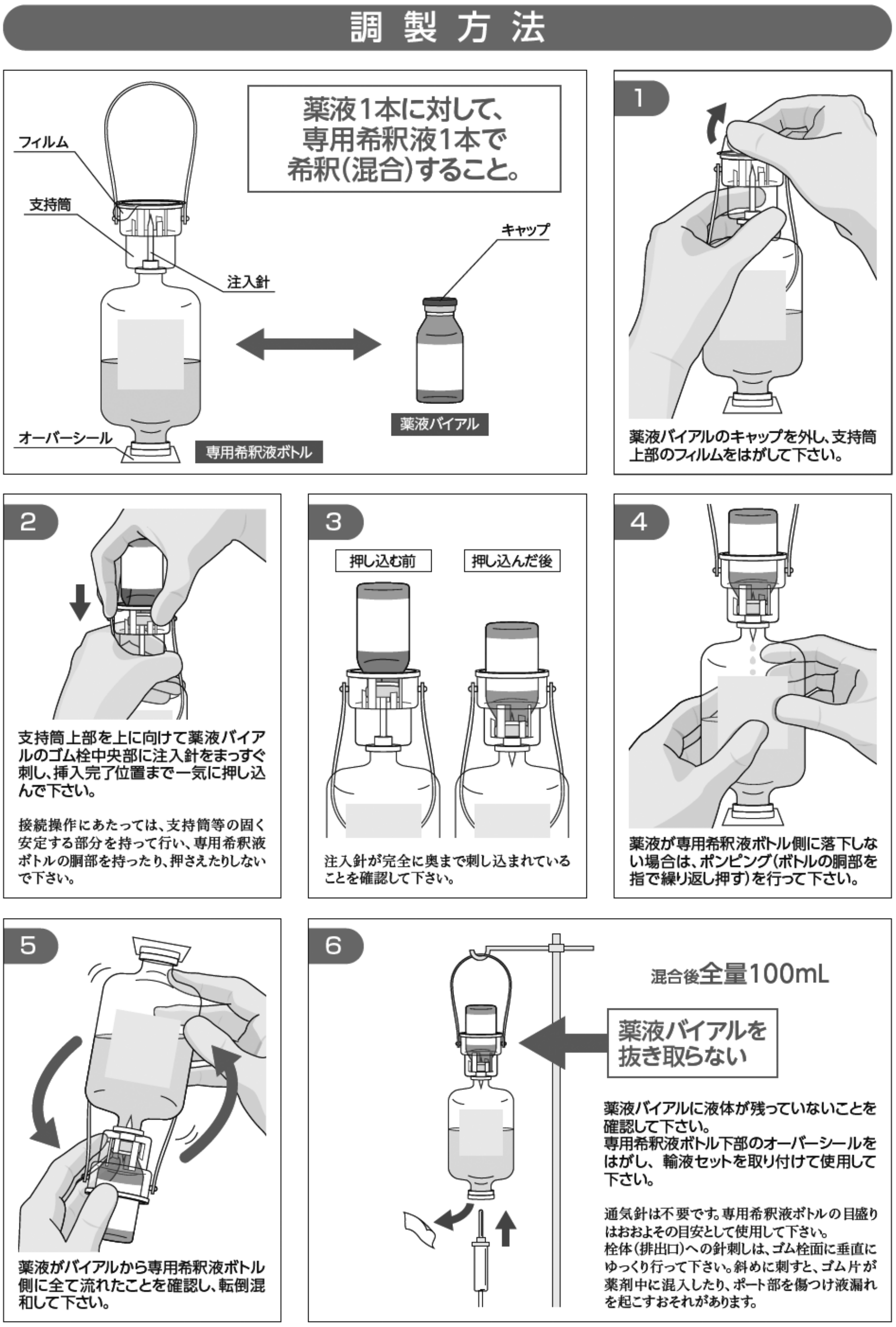
該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２. その他の関連資料

1) 調製方法



（「Ｘ．４．取扱い上の注意」の項参照）

2）配合変化試験

ラスビック®点滴静注キット 150 ㎎との配合変化試験

14.適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）

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。

（全文は「Ⅷ. 11.「適用上の注意」の項参照のこと）

〈試験方法〉

配合方法

・注射液は、各薬剤の全量と混合後のラスビック®点滴静注キット 150mg の 100mL を混合した

・粉末又は凍結乾燥品の薬剤は、各薬剤の規定の方法で溶解した溶解液の全量と混合後のラスビック®点滴静注キット 150mg の 100mL を混合、又は溶解液 50mL と混合後のラスビック®点滴静注キット 150mg の 50mL を混合した

・輸液は、各輸液 50mL と混合後のラスビック®点滴静注キット 150mg の 50mL を混合した

保存形態：専用希釈液ボトル

保存条件：室温、成り行き湿度及び散乱光下（照度：約 1000 lx）

試験項目：性状、pH、浸透圧比、定量法

測定回数：測定時期（調製直後、24 時間後）ごとに 1 回

〈ラスビック®点滴静注キット 150 ㎎の薬液と専用希釈液の混合後（混合液）の物性〉

色調：微黄色澄明～淡黄色澄明の液

pH：6.5～7.4

浸透圧比：0.8～1.2

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

表　ラスビック®点滴静注キット 150㎎ 混合液と各薬剤との配合変化の結果

薬効分類	薬剤名・販売名*1 一般名*2 製造販売会社名*1	単剤の性状・pH（電子添文より）		溶解方法*3	配合容量*4	測定時期*5	配合結果				
		性状	pH				性状	pH	浸透圧比	含量(%)*6	変化量*7
催眠鎮静剤、抗不安剤	ドルミカム注射液 10mg **ミダゾラム** アステラス製薬(株)	無色澄明の液	2.8～3.8	－	2mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	102.7	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	103.2	0.5
鎮けい剤	ブスコパン注 20mg **ブチルスコポラミン臭化物** サノフィ(株)	無色注射液	3.7～5.5	－	1mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	102.3	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	102.1	-0.2
強心剤	ネオフィリン注 250mg **アミノフィリン水和物** エーザイ(株)	無色澄明な液	8.0～10.0	－	10mL＋100mL	0hr	白濁、ゲル状の沈殿	8.4	－	－	
						24hr	－	－	－	－	－
	イノバン注 100mg **ドパミン塩酸塩** 協和発酵キリン(株)	無色澄明	3.0～5.0	－	5mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	102.8	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	102.6	-0.2
利尿剤	ラシックス注 20mg **フロセミド** サノフィ(株)	無色澄明な液体	8.6～9.6	－	2mL＋100mL	0hr	白濁、ゲル状の沈殿	6.8	－	－	
						24hr	－	－	－	－	－
血管拡張剤	ハンプ注射用 1000 **カルペリチド(遺伝子組換え)** 第一三共(株)	白色の粉末又は塊	4.5～6.5	注射用水 5mL	5mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	101.1	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.3	2.2
去たん剤	ビソルボン注 4mg **ブロムヘキシン塩酸塩** サノフィ(株)	無色注射液	2.2～3.2	－	2mL＋100mL	0hr	わずかに濁った淡黄色の液	6.7	1.0	101.8	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	101.2	-0.6

薬効分類	薬剤名・販売名[*1] 一般名[*2] 製造販売会社名[*1]	単剤の性状・pH（電子添文より）性状	単剤の性状・pH（電子添文より）pH	溶解方法[*3]	配合容量[*4]	測定時期[*5]	配合結果 性状	配合結果 pH	配合結果 浸透圧比	配合結果 含量(%)[*6]	配合結果 変化量[*7]
消化性潰瘍用剤	ガスター注射液 20mg **ファモチジン** アステラス製薬(株)	無色～淡黄色澄明の液	5.8～6.2	－	2mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.3	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	102.5	-0.8
その他の消化器官用薬	プリンペラン注射液 10mg **塩酸メトクロプラミド** アステラス製薬(株)	無色～わずかに黄色を帯びた澄明な液	2.5～4.5	－	2mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	102.4	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	100.9	-1.5
副腎ホルモン剤※	ノルアドリナリン注 1mg **ノルアドレナリン** 第一三共(株)	無色澄明の液で、空気又は光によって徐々に微赤色となる	2.3～5.0	－	1mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	101.6	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	101.7	0.1
	ソル・コーテフ注射用 100mg **ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム** ファイザー(株)	白色の粉末又は塊	7.0～8.0	－	2mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	1.0	99.9	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.0	101.5	1.6
	リンデロン注 4mg(0.4%) **ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム** 塩野義製薬(株)	無色澄明の液	7.0～8.0	－	1mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	101.9	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	102.1	0.2
	水溶性プレドニン 50mg **プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム** 塩野義製薬(株)	白色の粉末又は多孔質の軽い塊	6.5～7.2	生理食塩液 5mL	5mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	101.8	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	102.7	0.9
ビタミンB剤（ビタミンB_1剤を除く）	フラビタン注射液 20mg **フラビンアデニンジヌクレオチド** トーアエイヨー(株)	黄色～だいだい黄色澄明な水性注射液	5.1～6.1	－	2mL＋100mL	0hr	澄明の液	6.8	1.0	100.1	
						24hr	澄明の液	6.5	1.0	80.8	-19.3
ビタミンC剤	ビタシミン注射液 500mg **アスコルビン酸** 武田テバ薬品(株)	無色澄明の液	5.6～7.4	－	2mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.2	102.6	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.2	101.9	-0.7
混合ビタミン剤（ビタミンA・D 混合製剤を除く）	ビタメジン静注用 **リン酸チアミンジスルフィド、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン** 第一三共(株)	淡紅色の粉末又は塊	約 4.5	生理食塩液 20mL	20mL＋100mL	0hr	澄明の液	5.5	1.1	102.1	
						24hr	澄明の液	5.5	1.1	101.6	-0.5
カルシウム剤	カルチコール注射液 8.5% 5mL **グルコン酸カルシウム水和物** 日医工(株)	無色澄明の液	6.0～8.2	－	5mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.5	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	104.1	0.6
無機質製剤	フェジン静注 40mg **含糖酸化鉄** 日医工(株)	暗褐色、粘性の水溶液	9.0～10.0	－	2mL＋100mL	0hr	濁った	7.1	―	―	
						24hr	―	―	―	―	―
	アスパラカリウム注 10mEq **L-アスパラギン酸カリウム** ニプロ ES ファーマ(株)	無色澄明の液	6.5～7.5	生理食塩液 250mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	1.1	101.9	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.1	103.2	1.3
糖類剤	大塚糖液 5% (500mL) **精製ブドウ糖** (株)大塚製薬工場	無色澄明	3.5～6.5	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	100.9	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.3	2.4
たん白アミノ酸製剤	アミカリック輸液 テルモ(株)	無色～微黄色澄明の液	4.6～5.6	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.4	2.0	102.7	
						24hr	澄明の液	5.4	2.0	102.3	-0.4
	アミノレバン点滴静注 (株)大塚製薬工場	無色澄明の注射液	約 5.9	-	50mL＋50mL	0hr	淡黄色澄明の液	6.1	1.9	103.5	
						24hr	淡黄色澄明の液	6.1	1.9	104.0	0.5
	アミパレン輸液 (株)大塚製薬工場	無色澄明の注射液	約 6.9	-	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	2.1	102.6	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	2.1	103.7	1.1
	エルネオパ NF 1 号輸液 (株)大塚製薬工場	上室液 ：無色澄明 小室Ⅴ液：黄褐色澄明 小室Ｔ液：赤褐色澄明 下室液：無色澄明	3.5～4.5 6.0～8.0 4.5～5.5 6.5～7.5	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.3	2.4	101.9	
						24hr	澄明の液	5.3	2.4	98.4	-3.5

※：併用注意

本剤を、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。本剤を他剤及び輸液と配合して投与した臨床試験は実施していない。

薬効分類	薬剤名・販売名[*1] 一般名[*2] 製造販売会社名[*1]	単剤の性状・pH（電子添文より） 性状	pH	溶解方法[*3]	配合容量[*4]	測定時期[*5]	配合結果 性状	pH	浸透圧比	含量(%)[*6]	変化量[*7]
たん白アミノ酸製剤	エルネオパNF 2号輸液 (株)大塚製薬工場	上室液：無色澄明 小室Ⅴ液：黄褐色澄明 小室Ｔ液：赤褐色澄明 下室液：無色澄明	3.5～4.5 6.0～8.0 4.5～5.5 6.4～7.4	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.5	3.2	102.5	
						24hr	澄明の液	5.5	3.2	99.0	-3.5
	キドミン輸液 (株)大塚製薬工場	無色澄明の注射液	約7.0	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	1.6	100.5	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.6	101.9	1.4
	ツインパル輸液 エイワイファーマ(株)	Ⅰ層液：無色澄明 Ⅱ層液：無色澄明	約5.1 約7.2	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.9	103.2	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	2.0	102.6	-0.6
	ネオアミユー輸液 エイワイファーマ(株)	無色澄明の液	6.6～7.6	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.2	1.4	101.3	
						24hr	微黄色澄明の液	7.2	1.4	103.1	1.8
	ネオパレン1号輸液 (株)大塚製薬工場	上室液：無色澄明 小室液：黄褐色澄明 下室液：無色澄明	6.5～7.5 5.5～6.5 3.8～4.8	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.8	2.4	103.0	
						24hr	澄明の液	5.8	2.4	97.1	-5.9
	ネオパレン2号輸液 (株)大塚製薬工場	上室液：無色澄明 小室液：黄褐色澄明 下室液：無色澄明	6.5～7.5 5.5～6.5 3.8～4.8	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.5	3.2	102.3	
						24hr	澄明の液	5.5	3.2	99.1	-3.2
	パレセーフ輸液 エイワイファーマ(株)	大室液：無色澄明の液 小室液：無色澄明の液	4.2～5.2 6.7～7.7	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.9	103.7	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.9	103.7	0.0
	ピーエヌツイン-1号輸液 エイワイファーマ(株)	Ⅰ層：無色澄明 Ⅱ層：無色澄明	4.0～5.0 5.5～6.5	－	50mL＋50mL	0hr	淡黄色澄明の液	5.1	2.4	102.5	
						24hr	淡黄色澄明の液	5.1	2.4	102.6	0.1
	ピーエヌツイン-2号輸液 エイワイファーマ(株)	Ⅰ層：無色～微黄色澄明 Ⅱ層：無色澄明	4.0～5.0 5.5～6.5	－	50mL＋50mL	0hr	淡黄色澄明の液	5.3	3.0	103.0	
						24hr	淡黄色澄明の液	5.3	3.0	104.4	1.4
	ビーフリード輸液 (株)大塚製薬工場	上室液：無色澄明 下室液：無色澄明	約6.8 約4.0	－	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.9	102.1	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.9	101.2	-0.9
	プラスアミノ輸液 (株)大塚製薬工場	無色～微黄色澄明の注射液	約4.6	－	50mL＋50mL	0hr	淡黄色澄明の液	4.7	1.9	103.9	
						24hr	淡黄色澄明の液	4.7	1.9	103.4	-0.5
	フルカリック1号輸液 テルモ(株)	大室液：無色澄明の液 中室液：黄色澄明の液 小室液：淡黄色澄明の液	4.0～5.0 6.0～7.0 5.5～6.5	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.2	2.6	102.2	
						24hr	澄明の液	5.2	2.6	98.3	-3.9
	フルカリック2号輸液 テルモ(株)	大室液：無色澄明の液 中室液：黄色澄明の液 小室液：淡黄色澄明の液	4.0～5.0 6.0～7.0 5.5～6.5	－	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	5.4	3.2	102.5	
						24hr	澄明の液	5.4	3.2	98.9	-3.6

薬効分類	薬剤名・販売名*1 一般名*2 製造販売会社名*1	単剤の性状・pH (電子添文より) 性状	pH	溶解 方法*3	配合 容量*4	測定 時期*5	配合結果 性状	pH	浸透 圧比	含量 (%)*6	変化 量*7
たん白アミノ酸製剤	フルカリック3号輸液 テルモ(株)	大室液： 無色澄明の液 中室液： 黄色澄明の液 小室液： 淡黄色澄明の液	4.0～5.0 6.0～7.0 5.5～6.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	澄明の液	5.6	3.9	103.1	
						24hr	澄明の液	5.6	3.9	99.1	-4.0
その他の滋養強壮薬	イントラリポス輸液20% **精製大豆油** (株)大塚製薬工場	白色の乳濁した液で、わずかに粘性がある	6.5～ 8.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	沈殿無	6.6	1.1	97.8	
						24hr	沈殿無	7.0	1.1	104.1	6.3
血液代用剤	KN1号輸液 (株)大塚製薬工場	無色～微黄色 澄明の注射液	約4.9	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	102.1	
						24hr	微黄色澄明の液	7.1	1.0	102.6	0.5
	KN3号輸液 (株)大塚製薬工場	無色～微黄色 澄明の注射液	約5.4	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.6	1.0	100.9	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	104.0	3.1
	KNMG3号輸液 (株)大塚製薬工場	無色～微黄色 澄明の注射液	約4.9	－	50mL＋ 50mL	0hr	淡黄色澄明の液	6.1	1.8	103.7	
						24hr	淡黄色澄明の液	6.1	1.8	103.9	0.2
	ヴィーンD輸液 扶桑薬品工業(株)	無色～微黄色 澄明の液	4.0～ 6.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	淡黄色澄明の液	5.8	1.5	103.0	
						24hr	淡黄色澄明の液	5.8	1.5	104.4	1.4
	ヴィーンF輸液 扶桑薬品工業(株)	無色澄明の液	6.5～ 7.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	0.9	102.1	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.0	103.4	1.3
	大塚生食注 (株)大塚製薬工場	無色澄明の 注射液	4.5～ 8.0	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	100.7	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.0	102.3	1.6
	ソリタ-T1号輸液 エイワイファーマ(株)	無色～微黄色 澄明の液	3.5～ 6.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	101.7	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.1	102.8	1.1
	ソリタ-T3号輸液 エイワイファーマ(株)	無色～微黄色 澄明の液	3.5～ 6.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.1	100.6	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.1	104.2	3.6
	ソルアセトF輸液 テルモ(株)	無色澄明の 水溶液	6.5～ 7.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	0.9	101.8	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.0	1.2
	ソルデム1輸液 テルモ(株)	無色澄明の液	4.5～ 7.0	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.1	102.4	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.1	103.1	0.7
	ソルデム3A輸液 テルモ(株)	無色澄明の液	5.0～ 6.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	1.1	102.6	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.1	103.7	1.1
	ソルラクト輸液 テルモ(株)	無色澄明の液	6.0～ 7.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.8	0.9	102.0	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	103.7	1.7
	ビカーボン輸液 エイワイファーマ(株)	無色澄明の液	6.8～ 7.8	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.1	1.0	102.8	
						24hr	微黄色澄明の液	7.6	1.0	102.9	0.1
	フィジオ140輸液 (株)大塚製薬工場	無色澄明の 注射液	約6.1	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.5	1.1	102.0	
						24hr	微黄色澄明の液	6.6	1.1	103.0	1.0
	ポタコールR輸液 (株)大塚製薬工場	無色澄明の 注射液	約4.9	－	50mL＋ 50mL	0hr	淡黄色澄明の液	5.8	1.2	103.7	
						24hr	淡黄色澄明の液	5.8	1.2	103.6	-0.1
	ラクテック注 (株)大塚製薬工場	無色澄明の 注射液	6.0～ 7.5	－	50mL＋ 50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	102.1	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.0	102.8	0.7
止血剤	アドナ注(静脈用)50mg **カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物** ニプロESファーマ(株)	橙黄色澄明の液	5.5～ 6.2	－	10mL＋ 100mL	0hr	澄明の液	6.7	1.1	102.1	
						24hr	澄明の液	6.7	1.1	102.6	0.5
	トランサミン注10% **トラネキサム酸** 第一三共(株)	無色澄明の液	7.0～ 8.0	－	10mL＋ 100mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	1.1	103.2	
						24hr	微黄色澄明の液	7.0	1.1	103.6	0.4
血液凝固阻止剤	ヘパリンNaロック用100単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL **ヘパリンナトリウム** (株)大塚製薬工場	無色澄明の液	6.0～ 7.5	－	10mL＋ 100mL	0hr	わずかに白濁 ゲル状の沈殿	6.9	－	－	
						24hr	－	－	－	－	－
	ヘパリンナトリウム注N 5千単位/5mL「AY」 **ヘパリンナトリウム** エイワイファーマ(株)	無色～淡黄色 澄明の液	5.5～ 8.0	－	5mL＋ 100mL	0hr	白濁 ゲル状の沈殿	6.9	－	－	
						24hr	－	－	－	－	－

本剤を、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。本剤を他剤及び輸液と配合して投与した臨床試験は実施していない。

薬効分類	薬剤名・販売名*1 一般名*2 製造販売会社名*1	単剤の性状・pH（電子添文より）性状	単剤の性状・pH（電子添文より）pH	溶解方法*3	配合容量*4	測定時期*5	配合結果 性状	配合結果 pH	配合結果 浸透圧比	配合結果 含量(%)*6	配合結果 変化量*7
主としてグラム陽性菌に作用するもの	バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.5g「MEEK」 **バンコマイシン塩酸塩** 小林化工(株)	白色の塊又は粉末	2.5～4.5	生理食塩液 100mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	101.7	
						24hr	微黄色澄明の液	6.8	1.0	100.6	-1.1
	ダラシン S 注射液 600mg **クリンダマイシンリン酸エステル** ファイザー(株)	無色～淡黄色澄明の水性注射液	6.0～7.0	-	4mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	6.7	1.1	102.0	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.1	102.4	0.4
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ユナシン-S 静注用 1.5g **アンピシリンナトリウム･スルバクタムナトリウム** ファイザー(株)	白色～帯黄白色の粉末	8.0～10.0	生理食塩液 10mL	10mL＋100mL	0hr	白濁	8.1	―	―	
						24hr	―	―	―	―	―
	注射用マキシピーム 1g **セフェピム塩酸塩水和物** ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)	白色～微黄色の粉末	4.0～6.0	生理食塩液 20mL	20mL＋100mL	0hr	澄明の液	6.6	1.2	101.7	
						24hr	澄明の液	6.5	1.3	101.8	0.1
	ロセフィン静注用 1g **セフトリアキソンナトリウム水和物** 中外製薬(株)	バイアル：白色～淡黄白色の結晶性の粉末	6.0～8.0	生理食塩液 10mL	10mL＋100mL	0hr	濁った	7.1	―	―	
		バッグ：白色～淡黄白色の結晶性の粉末	6.3～6.9			24hr	―	―	―	―	―
	スルペラゾンキット静注用 1g **セフォペラゾンナトリウム･スルバクタムナトリウム** ファイザー(株)	白色～帯黄白色の塊又は粉末	4.5～6.5	生理食塩液*8 100mL	50mL＋50mL	0hr	白濁	6.8	―	―	
						24hr	―	―	―	―	―
	ファーストシン静注用 1g **セフォゾプラン塩酸塩** 武田テバ薬品(株)	白色～淡黄色の粉末又は塊	7.5～9.0	生理食塩液 20mL	20mL＋100mL	0hr	わずかに濁った	7.2	―	―	
						24hr	―	―	―	―	―
	ゾシン静注用 4.5 **タゾバクタム･ピペラシリン水和物** 大鵬薬品工業(株)	白色～微黄白色の塊又は粉末	5.7～6.0	生理食塩液 20mL	20mL＋100mL	0hr	淡黄色澄明の液	6.6	1.4	101.6	
						24hr	淡黄色澄明の液	6.2	1.5	100.7	-0.9
	メロペン点滴用バイアル 0.5g **メロペネム水和物** 大日本住友製薬(株) 2g/100mL	白色～淡黄色の結晶性の粉末	6.7～8.7	生理食塩液 100mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.8	1.2	101.1	
						24hr	微黄色澄明の液	7.7	1.2	101.6	0.5
	1g/100mL	白色～淡黄色の結晶性の粉末	6.7～8.7	生理食塩液 100mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	7.8	1.1	101.9	
						24hr	微黄色澄明の液	7.7	1.1	102.4	0.5
	フィニバックス点滴静注用 0.25g **ドリペネム水和物** 塩野義製薬(株)	白色～微黄褐白色の結晶性の粉末	4.5～6.0	生理食塩液 100mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	100.7	
						24hr	微黄色澄明の液	6.7	1.0	103.2	2.5
	オメガシン点滴用 0.3g **ビアペネム** Meiji Seika ファルマ(株)	結晶性の粉末 白色～微黄白色	4.5～5.8	生理食塩液 100mL	50mL＋50mL	0hr	微黄色澄明の液	6.9	1.0	101.3	
						24hr	微黄色澄明の液	6.6	1.0	101.6	0.3
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	チエナム点滴静注用キット 0.5g **イミペネム水和物･シラスタチンナトリウム** MSD(株)	白色～淡黄白色の粉末	6.5～8.0	生理食塩液*8 100mL	50mL＋50mL	0hr	澄明の液	7.1	1.1	100.0	
						24hr	澄明の液	6.7	1.1	99.5	-0.5
溶解剤	大塚蒸留水 **注射用水** (株)大塚製薬工場			-	20mL＋100mL	0hr	微黄色澄明の液	7.0	0.5	100.5	
						24hr	微黄色澄明の液	6.9	0.5	101.8	1.3

－：測定せず
*1：2018 年 6 月時点の名称
*2：輸液以外について記載
*3：配合する薬剤が粉末又は凍結乾燥品の場合、全量をとり、記載の溶媒を用いて、記載の液量で溶解。
それ以外には「-」
*4：「配合する薬剤の容量」＋「薬液を専用希釈液に混合後のラスビック®点滴静注キット 150mg の容量」
*5：［0hr］調製直後、［24hr］調製の 24 時間後
*6：ラスビック点滴静注キット 150mg のラスクフロキサシン表示量に対するラスクフロキサシンの量(%)

*7 :「24 時間後のラスクフロキサシン含量(%)」－「調製直後のラスクフロキサシン含量(%)」
*8 : 添付の溶解液（生理食塩液）に溶解

本剤を、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。本剤を他剤及び輸液と配合して投与した臨床試験は実施していない。

(「Ⅳ. 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)」及び「Ⅷ. 11.「適用上の注意」の項参照)

3) 弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト(電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等)
https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

製造販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区大手町一丁目3番7号