2024 年 5 月改訂（第 7 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

ニューキノロン系経口抗菌剤
ラスクフロキサシン塩酸塩錠

ラスビック®錠75mg
Lasvic® Tablets 75mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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錠中にラスクフロキサシン塩酸塩 81.23mg（ラスクフロキサシンとして 75mg）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　：2019 年 9 月 20 日 薬価基準収載年月日　：2019 年 11 月 19 日 販売開始年月日　：2020 年 1 月 8 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)14987060008661

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 5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 5
(5)酸塩基解離定数..5
(6)分配係数 5
(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 7
2．製剤の組成 7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.......7
(2)電解質等の濃度..7
(3)熱量 7
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..............8
7．調製法及び溶解後の安定性 8
8．他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
9．溶出性 8
10. 容器・包装.. 9
(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 9
(2)包装 9
(3)予備容量.. 9
(4)容器の材質 9
11. 別途提供される資材類.............................. 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目 10

1．効能又は効果 10
2．効能又は効果に関連する注意 10
3．用法及び用量 11
(1)用法及び用量の解説..................................11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4．用法及び用量に関連する注意 11
5．臨床成績.. 12
(1)臨床データパッケージ 12
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量反応探索試験 16
(4)検証的試験 21
(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 44

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 44
2．薬理作用.. 44
(1)作用部位・作用機序................................ 44
(2)薬効を裏付ける試験成績 45
(3)作用発現時間・持続時間 58

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 59

1．血中濃度の推移.. 59
(1)治療上有効な血中濃度 59
(2)臨床試験で確認された血中濃度 59
(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 63
(1)解析方法.. 63
(2)吸収速度定数 63
(3)消失速度定数 63
(4)クリアランス 63
(5)分布容積.. 63
(6)その他 63
3．母集団(ポピュレーション)解析................ 63
(1)解析方法.. 63
(2)パラメータ変動要因................................ 63
4．吸収 64
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 65
(4)髄液への移行性 66
(5)その他の組織への移行性 66
(6)血漿蛋白結合率 68
6．代謝 68
(1)代謝部位及び代謝経路 68
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率 68
(3)初回通過効果の有無及びその割合 68
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 68
7．排泄 69
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 70
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 73
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 73
5．重要な基本的注意とその理由 73
6．特定の背景を有する患者に関する注意 74
(1)合併症・既往歴等のある患者 74
(2)腎機能障害患者 75
(3)肝機能障害患者 75
(4)生殖能を有する者 75
(5)妊婦 75
(6)授乳婦 76
(7)小児等 76
(8)高齢者 76
7．相互作用 77
(1)併用禁忌とその理由 77
(2)併用注意とその理由 77
8．副作用 79
(1)重大な副作用と初期症状 79
(2)その他の副作用 83
9．臨床検査結果に及ぼす影響 85
10. 過量投与 85
11. 適用上の注意 86
12. その他の注意 86
(1)臨床使用に基づく情報 86
(2)非臨床試験に基づく情報 86

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 87

1．薬理試験 87
(1)薬効薬理試験 87
(2)安全性薬理試験 87
(3)その他の薬理試験 87
2．毒性試験 88
(1)単回投与毒性試験 88
(2)反復投与毒性試験 88
(3)遺伝毒性試験 89
(4)がん原性試験 89
(5)生殖発生毒性試験 89
(6)局所刺激性試験 90
(7)その他の特殊毒性 90

Ｘ. 管理的事項に関する項目 91

1．規制区分 91
2．有効期間 91
3．包装状態での貯法 91
4．取扱い上の注意 91
5．患者向け資材 91
6．同一成分・同効薬 91
7．国際誕生年月日 91
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 91
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 91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 92
11. 再審査期間 92
12. 投薬期間制限に関する情報 92
13. 各種コード 92
14. 保険給付上の注意 92

ＸⅠ. 文献 93

1．引用文献 93
2．その他の参考文献 94

ＸⅡ. 参考資料 95

1．主な外国での発売状況 95
2．海外における臨床支援情報 95

ＸⅢ. 備考 96

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 96
(1)粉砕 96
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 96
2．その他の関連資料 97

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. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*：肺炎クラミジア
C. freundii	*Citrobacter freundii*：サイトロバクター・フレウンディィ
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

菌種	
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*：プレボテラ・メラニノジェニカ
P. acnes	*Propionibacterium acnes* （新名：*Cutibacterium acnes*)：アクネ菌
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
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)
CFPN	セフカペン(Cefcapene)
CPFX	シプロフロキサシン(Ciprofloxacin)
DAP	ダプトマイシン(Daptomycin)
GRNX	ガレノキサシン(Garenoxacin)
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)
LZD	リネゾリド(Linezolid)
MFLX	モキシフロキサシン(Moxifloxacin)
PCG	ベンジルペニシリン(Benzylpenicillin)
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
CL/F	Apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
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}	Through 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 ：Fridericia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

ラスビック®錠 75mg（一般名：ラスクフロキサシン塩酸塩）の活性本体であるラスクフロキサシンは杏林製薬株式会社が国内で創製した新しいキノロン系抗菌薬である。
肺炎等の治療に優れた効果を示すと同時にキノロンの安全性面での課題を軽減することを目的として探索を行い、血中濃度を抑えても高い治療効果を示すことが可能な薬剤として、ラスクフロキサシン塩酸塩を見出した。
国内において杏林製薬株式会社が、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床試験を進め、その結果、有効性、安全性及び忍容性が確認されたことから、2017 年 6 月に承認申請を行い、ラスビック®錠 75mg は、2019 年 9 月に「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、世界で初めて、本邦で承認された。
なお、2020 年 11 月に本剤と有効成分が同一であるラスビック®点滴静注キット 150mg[注)] が承認された。

注）ラスビック®点滴静注キット 150 ㎎の適応症、適応菌種、用法及び用量、使用上の注意等は、ラスビック®錠 75 ㎎とは異なることから、最新の電子添文を参照すること。

2． 製品の治療学的特性

(1) 呼吸器感染症[注 1)] 及び耳鼻咽喉科領域感染症[注 1)] に対し、75mg1 日 1 回投与で臨床効果[注 2)] を示した。
（「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 1）＜適応症＞　咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎
注 2）＜効能又は効果に関連する注意＞　咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[参考文献 1)] を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

(2) 呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌[注 3)] に抗菌活性を示すと共に、臨床分離株（2013～2015 年分離）を含めて既存標準治療薬の耐性株[注 4)] や低感受性株[注 4)] に対しても抗菌活性を示した。
（「Ⅴ．5．(7)その他」及び「Ⅵ．2．(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

注 3）＜適応菌種＞　本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）
注 4）PISP、PRSP、BLNAR、BLPAR 等

(3) 肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージの対血漿濃度比は 15.0～22.4 及び 18.5～56.4、また、副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び口蓋扁桃組織の対血漿濃度比は、2.12、2.04 及び 2.76 であり、肺組織や耳鼻咽喉組織に対して薬物移行性を示した。
（「Ⅶ．5．(5)その他の組織への移行性」の項参照）

(4) 肝代謝型の薬剤である。また、高度から軽度の腎機能低下者の腎機能正常者に対する AUC_{last} 比は 0.798～1.16 であった。
（「Ⅶ．6．(1)代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅶ．10．2)腎機能障害患者」の項参照）

(5) 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。
（「Ⅵ．2．(1) 2)作用機序」の項参照）

(6) *in vitro* において、耐性変異株の出現を来し難い結果が得られている。
（「Ⅵ．2．(2) 6)耐性菌出現に関する検討(*in vitro*)」及び「Ⅶ．11．その他」の項参照）

(7) 重大な副作用として、白血球減少症（0.2%）、間質性肺炎（0.2%）、ショック、アナフィラキシー、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」及び「Ⅷ．8．(2)その他の副作用」の項参照）

３． 製品の製剤学的特性

(1) 即放性の淡黄色のフィルムコーティング錠である。
（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別」及び「Ⅳ．1．(2)製剤の外観及び性状」の項参照）

(2) 錠剤の大きさは、直径 7.8㎜×厚さ 3.8㎜ である。
（「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 （令和元年 11 月 18 日　保医発 1118 第 1 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®錠 75mg

(2) 洋名
Lasvic® Tablets 75mg

(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

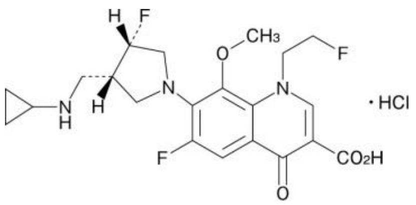
2. 一般名

(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-AM1977X（ラスクフロキサシン塩酸塩錠)

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
0.01 mol/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
0.1 mol/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℃)

(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/pH 7.0 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

［参考］

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+} ≒ Zn^{2+} > Mg^{2+} ≫ Ca^{2+}の順であった。

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 rowspan="2">オプション 1
(D65)
約 2000 lx
25℃</td><td rowspan="2">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　等

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

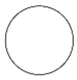
1． 剤形

(1) 剤形の区別

即放性の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

原薬の光安定性試験において、総照度約 60 万 lx･hr で性状（色調：ごく薄い黄色）の変化が認められたため、外観変化の抑制の観点から淡黄色のフィルムコーティング錠とした。
（「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」の項参照）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外　形			質　量	色　調
	表　面	裏　面	側　面		
ラスビック®錠 75mg	 直径：7.8mm		 厚さ：3.8mm	約 196mg	淡黄色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

含量均一性試験：日局の判定基準に適合した。

(5) その他

該当しない

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®錠 75mg
成分・含量 (1 錠中)	1 錠中にラスクフロキサシン塩酸塩 81.23mg (ラスクフロキサシンとして 75mg)
添加剤	アルギン酸、クエン酸二水素ナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

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®錠 75mg 1 錠は、ラスクフロキサシン 75mg 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

ラスビック®錠 75mg

<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>PTP 包装＋紙箱</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>PTP 包装＋紙箱</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td>温度</td><td>50℃</td><td>3 箇月</td><td>褐色ガラス瓶（密栓）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td rowspan="2">30℃、75%RH</td><td rowspan="2">3 箇月</td><td>無包装（シャーレ、蓋なし）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">オプション 1
（D65）
約 2000lx
25℃</td><td rowspan="2">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/m^2 以上</td><td>無包装（シャーレ、蓋なし）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、純度試験、溶出性、定量法等
PTP 包装：片面ポリプロピレンフィルム＋片面アルミニウム箔

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局　溶出試験法　パドル法による

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
該当しない

(2) 包装
ラスビック®錠 75mg ：PTP 包装：50 錠（10 錠×5）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP 包装：ポリプロピレンフィルム／アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ） ＜適応症＞ 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎

［解説］

市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AMX-T201）及び国内第Ⅲ相試験（AMX-T301）、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T302）、副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T303）、並びに中耳炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T304）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、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）」とし、適応症を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する使用上の注意 ＜咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、副鼻腔炎＞ 「抗微生物薬適正使用の手引き」[参考文献 1)] を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

［解説］

抗菌薬の適正使用がなされるよう注意喚起するために平成 30 年 3 月 27 日付 薬生安発 0327 第 1 号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に従い設定した。

抗微生物薬適正使用の手引き[参考文献1)]において、基礎疾患のない下記感染症の患者について病状によっては抗菌薬投与を行わないことが推奨されている。

・急性鼻副鼻腔炎 ［関連する本剤の適応症：副鼻腔炎］

定義：発熱の有無を問わず、くしゃみ、鼻汁、鼻閉を主症状とする病態を有する急性気道感染症

成人では、軽症の急性鼻副鼻腔炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

成人では、中等症又は重症の急性鼻副鼻腔炎に対してのみ、以下の抗菌薬投与を検討することを推奨する。

（成人における基本）アモキシシリン水和物内服 5～7 日間

・急性咽頭炎 ［関連する本剤の適応症：咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）］

定義：喉の痛みを主症状とする病態を有する急性気道感染症

迅速抗原検査又は培養検査で A 群 β 溶血性連鎖球菌(GAS)が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された急性咽頭炎に対して抗菌薬を投与する場合には、以下の抗菌薬投与を検討することを推奨する。

（成人における基本）アモキシシリン水和物内服 10 日間

・急性気管支炎 ［関連する本剤の適応症：急性気管支炎］

定義：発熱や痰の有無を問わず、咳を主症状とする病態を有する急性気道感染症

慢性呼吸器疾患等の基礎疾患や合併症のない成人の急性気管支炎(百日咳を除く)に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

３． 用法及び用量

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1回75mgを1日1回経口投与する。

(1)用法及び用量の解説

食事の影響を受けないため、服用時間の規定はない。
（「Ⅶ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項を参照）

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

キノロン系抗菌剤は、C_{max}が大きいほど耐性菌の発現を抑制することができるとされており、その指標としてC_{max}/MICが知られていること[1-3]、また、患者の服薬コンプライアンスも考慮し、投与回数を分割せず1回投与量を大きくする方が望ましいと考えたため、1日1回投与とした。
第Ⅱ相二重盲検比較試験（AMX-T201ステップB）において、本剤75mg及び150mg 1日1回投与の用量反応性を検討したところ、臨床効果及び微生物学的効果は両投与群共に 90%以上の治癒率を示した。安全性については、75mg投与群と比較して、150mg投与群で副作用の発現割合が高く、また因果関係が否定できない重篤な有害事象（白血球減少症）が150mg群で1例に認められた。以上を踏まえ、どちらの用量においても十分な有効性が得られると考えられたことから75mg 1日1回投与を選択し、第Ⅲ相試験を実施した。
第Ⅲ相試験において、市中肺炎及び副鼻腔炎に対する本剤75mg 1日1回投与で有効性が認められ、安全性に関しても、大きな問題は認められなかった。
呼吸器感染症で実施したPK/PD解析の結果では、AUC_{0-24}/MICが15を上回る被験者で90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られており、本剤75mg 1日1回投与によって95%以上の被験者がこのPK/PDターゲット値を上回ることが確認された。さらに、PK/PD解析に基づく耐性化リスクの評価では、*S. pneumoniae*が原因菌として検出された全症例で、耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしており、他の菌種についても*H. influenzae*検出症例の90%以上でC_{max}/MICが8を上回っていたことから、主要原因菌の本剤75mg 1日1回投与による耐性化リスクは低いことが示唆された。
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1回75mgを1日1回経口投与する。」とした。

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
第Ⅰ相	単回及び反復経口投与 (腸内細菌叢に対する影響等)	AMX-C101	ステップ1及び2： 非盲検、非対照 ステップ3～8： 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：54例	評価
	単回及び反復経口投与	AMX-T103	ステップ1(単回投与)： 非盲検、非対照 ステップ2(反復投与)： 非盲検、非対照	日本人 健康成人男性：15例	評価
	点滴静注による単回投与	AMY-I101	ステップ1～6： 群用量漸増 ステップ1：非盲検 ステップ2～6： プラセボ対照 単盲検	日本人 健康成人男性：43例	参考
	点滴静注による反復投与時	AMY-I102	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	参考
第Ⅱ相	市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験(用量設定試験)	AMX-T201	ステップA： 非盲検、非対照 ステップB： 無作為化、二重盲検 並行群間比較	日本人 市中肺炎患者 ステップA：20例 ステップB：109例	評価
	点滴静注による市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験	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	参考
第Ⅲ相	市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験	AMX-T301	無作為化 二重盲検 並行群間比較	日本人 市中肺炎患者 LSFX投与群：140例 LVFX投与群：137例	評価
	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)	AMX-T302	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：38例 急性気管支炎：13例 その他：2例	評価
	副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験	AMX-T303	無作為化 二重盲検 並行群間比較	日本人 副鼻腔炎患者 LSFX投与群：140例 LVFX投与群：139例	評価
	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	AMX-T304	非盲検 非対照	日本人 耳鼻咽喉科領域感染症患者 中耳炎：16例 扁桃炎：28例 咽頭・喉頭炎：26例	評価

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
臨床薬理	肺組織移行性	AMX-T102	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：31 例	評価
	耳鼻咽喉科組織移行性	AMX-T107	非盲検 非対照	日本人 入院を伴う手術により副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)、中耳粘膜又は口蓋扁桃組織の摘出が治療上必要な患者：15 例	評価
	高齢者	AMX-C102	非盲検 非対照	日本人 健康高齢者男性：6 例	評価
	腎機能障害者	AMX-T105	非盲検 非対照	日本人 腎機能低下者(軽度、中等度、重度)及び腎機能正常者：23 例	評価
	肝機能障害者	AMX-T106	非盲検 非対照	日本人 肝機能障害患者(軽度及び中等度)：13 例	評価
	薬物相互作用試験 (制酸剤又はファモチジン併用)	AMX-T101	無作為化、非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー	日本人 健康成人男性：9 例	評価
	薬物相互作用試験 (イトラコナゾール併用)	AMX-T108	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：6 例	評価
	薬物相互作用試験 (フェロジピン併用)	AMX-C103	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：12 例	評価
	薬物相互作用試験 (テオフィリン併用)	AMX-T104	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：6 例	評価
	薬物相互作用試験 (モンテルカスト併用)	AMX-T109	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：10 例	評価
	薬物相互作用試験 (メトホルミン併用)	AMX-T110	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性：8 例	評価
	QT/QTc 評価試験	AMX-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
	最終製剤を用いた食事の影響	AMX-T112	無作為化、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	日本人 健康成人男性：24 例	評価

注： 試験番号「AMX-C101、AMX-C102、AMX-C103」についてはカプセル剤を、試験番号「AMY-I101、AMY-I102、AMY-I201」については注射剤を用いて試験を実施した。これら以外の試験番号については錠剤を用いて試験を実施した。

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験[4)]

①最終製剤を用いた食事の影響

健康成人 24 例にラスクフロキサシン（錠）75mg を空腹時及び食後に単回経口投与したところ、有害事象は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(AMX-T112)

②100～800 ㎎単回経口投与[5)]

健康成人各群 6 例にラスクフロキサシン（カプセル）100、200、400 及び 800mg を空腹時に単回経口投与したところ、有害事象は、100mg 投与群では 6 例中 3 例 3 件（鼻咽頭炎 2 例 2 件及びγ―グルタミントランスフェラーゼ増加 1 例 1 件)、200mg 投与群では 6 例中 1 例 2 件（血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び血中トリグリセリド増加 1 例 1 件)、400mg 投与群では 6 例中 2 例 2 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件)、800mg 投与では 6 例中 2 例 2 件（血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び白血球数減少 1 例 1 件）であった。

副作用は、100mg 及び 400mg 投与群では発現しなかった。200mg 投与群では 6 例中 1 例 1 件（血中クレアチニン増加 1 例 1 件)、800mg 投与では 6 例中 2 例 2 件（血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び白血球数減少 1 例 1 件）であった。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

試験期間を通して、臨床検査値の異常が散見されたが、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(AMX-C101 ステップ 3～6)

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

2) 反復投与試験

①75 ㎎及び 150 ㎎反復経口 7 日間投与[6)]

健康成人各群 6 例にラスクフロキサシン（錠）75mg 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したところ、有害事象は、75mg 投与群で 6 例中 4 例 5 件、150mg 投与群で 6 例中 6 例 10 件であった。

2 件以上発現した有害事象は、血中インスリン増加(150mg 投与群で 2 例 2 件)であった。

副作用は 150mg 投与群のβ－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 1 例 1 件であった。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

また、臨床検査値の異常が散見されたが、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(AMX-T103 ステップ 2)

②200 ㎎及び 400 ㎎反復経口 7 日間投与(腸内細菌叢に対する影響等)[5)]

健康成人各群 6 例を対象にラスクフロキサシン（カプセル）200 及び 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、有害事象は、200mg 投与群では 6 例中 2 例 3 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件、血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び白血球数減少 1 例 1 件)、400mg 投与群では 6 例中 5 例 20 件（血中クレアチニン増加が 5 例 5 件、咽頭炎及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 2 例 2 件、頻脈、悪心、尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、頭痛、尿路結石、接触性皮膚炎及び紅色汗疹がそれぞれ 1 例 1 件）であった。

副作用は、200mg 投与群では 6 例中 2 例 2 件（血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び白血球数減少 1 例 1 件)、400mg 投与群では 6 例中 5 例 7 件（血中クレアチニン増加 5 例 5 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件及び血中尿素増加 1 例 1 件）であった。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

また、臨床検査値の異常が散見されたが、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

(AMX-C101 ステップ 7～8)

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

3) QT/QT_C評価試験[7)]

健康成人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（Fridericia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、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)

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)
ラスクフロキサシン225mg	57	3	5.1	7.3
ラスクフロキサシン450mg	57	3	8.2	10.4
ラスクフロキサシン750mg	58	3	12.6	14.8
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。

(AMX-T111)

注）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」である。

(3)用量反応探索試験

市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（AMX-T201）[8)]

市中肺炎患者を対象として、ステップ A でラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回 7 日間経口投与したところ、安全性に問題がなかったことからステップ B に移行した。ステップ B で有効性を確認した結果、市中肺炎患者を対象としてラスクフロキサシン 75mg 又は 150mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した時の治癒率はいずれの用量でも 90%以上であり、150mg 投与群では 75mg 投与群より高かった。臨床効果はいずれの用量でも治療の早期から確認された。また、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する臨床効果が期待された。75mg 投与群では安全性に大きな問題は認められなかった。150mg 投与群では、因果関係が否定できない重篤な有害事象として白血球減少症が 1 件発現した。

目的	市中肺炎患者に対するラスクフロキサシンの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	ステップ A：非盲検非対照試験 ステップ B：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　ステップ A：20 例　ステップ B：109 例
主な登録基準	・20 歳以上 75 歳未満の日本人患者 (入院・外来は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者) ・肺炎発症前 2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がない患者で急性に発症したもの ・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 ・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、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、いずれか一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%、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	・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 ・その他の薬物に対する、過敏症の既往を有する患者 ・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 ・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〕 ・重症感染症患者 ・医療・介護関連肺炎(NHCAP：nursing and healthcare-associated pneumonia)の患者〔長期療養型病床若しくは介護施設に入所している患者、90 日以内に病院を退院した患者、介護を必要とする高齢者及び障害者、又は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〕 ・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、慢性閉塞性肺疾患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)、誤嚥性肺炎及び活動性肺結核(疑い例も含む)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、あるいは 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

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(AMX-T201)

主な 除外基準 つづき	・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 ・治験薬の効果が期待しがたい病原体による感染症患者
試験方法	用法・用量： ステップ A ラスクフロキサシン(錠)75mg を 1 日 1 回朝(食事の有無にかかわらない)、7 日間経口投与 ステップ B ラスクフロキサシン(錠)75mg 又は 150mg を 1 日 1 回朝(食事の有無にかかわらない)、二重盲検下で 7 日間経口投与 本試験はステップ A のデータを基に、安全性及び有効性に問題がなく移行が可能と判断した後に、ステップ B に移行した。 ステップ B は、ラスクフロキサシン(錠)75mg 投与群又は 150mg 投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。
評価項目	ステップ A 主要評価項目[参考文献 2)、参考文献 3)] 安全性評価：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 副次評価項目[参考文献 2)、参考文献 3)] 1)治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の臨床効果(治癒率) 2)投与終了時の臨床効果(有効率) 3)投与 3 日後の臨床効果(早期有効率) 4)微生物学的効果 5)症状・検査値の推移 ステップ B 主要評価項目[参考文献 2)、参考文献 3)] 治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の臨床効果(治癒率) 副次評価項目[参考文献 2)、参考文献 3)] 1)投与終了時の臨床効果(有効率) 2)投与 3 日後の臨床効果(早期有効率) 3)微生物学的効果 4)症状・検査値の推移
解析方法	有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。 ステップ B：投与終了 7 日後の治癒率、投与終了時の有効率、投与終了 7 日後の菌消失率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。
結果	〈解析対象集団〉 ステップ A 安全性解析対象集団：治験薬が投与された 20 例 FAS、PPS：本試験の対象疾患(市中肺炎)でないとされた 3 例を除く 17 例 MFAS：FAS 採用被験者から原因菌を特定できなかった 6 例を除く 11 例 BPPS：PPS 採用被験者から原因菌を特定できなかった 6 例を除く 11 例 ステップ B 安全性解析対象集団：治験薬が投与された 109 例(ラスクフロキサシン 75mg 投与群 54 例及びラスクフロキサシン 150mg 投与群 55 例)のうち、治験薬投与後に検査が一度も実施されなかった 1 例を除いた 108 例(75mg 投与群 54 例及び 150mg 投与群 54 例) FAS：安全性解析対象集団のうち、対象疾患(市中肺炎)でないとされた 6 例を除く 102 例(75mg 投与群 52 例及び 150mg 投与群 50 例) PPS：FAS のうち 4 例(治験薬投与前の胸部画像検査未実施 1 例及び除外基準に該当 3 例)を除く 98 例(75mg 投与群 51 例及び 150mg 投与群 47 例) MFAS：FAS 採用被験者から原因菌を特定できなかった 47 例を除く 55 例(75mg 投与群 30 例及び 150mg 投与群 25 例) BPPS：PPS 採用被験者から原因菌を特定できなかった 44 例を除く 54 例(75mg 投与群 30 例及び 150mg 投与群 24 例)

(AMX-T201)

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果	〈服薬遵守期間〉(FAS) ステップA 7日間すべて服薬した被験者の割合は、100.0%(17/17例) ステップB 7日間すべて服薬した被験者の割合は、ラスクフロキサシン75mg投与群で94.2%(49/52例)、ラスクフロキサシン150mg投与群で98.0%(49/50例)であった。 その他の服薬継続日数は、ステップBの75mg投与群では3日:1例、4日:1例、6日:1例、150mg投与群では、3日:1例であった。

〈有効性〉

ステップA

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・治癒判定時

被験者数	臨床効果			治癒率[*1][95%信頼区間]
	治癒	治癒せず	判定不能	
17	13	1	3	92.9%(13/14例)[66.1%～99.8%]

・投与終了時

被験者数	臨床効果			有効率[*2][95%信頼区間]
	有効	無効	判定不能	
17	17	0	0	100.0%(17/17例)[80.5%～100.0%]

・投与3日後

被験者数	臨床効果			早期有効率[*3][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	
17	14	3	0	82.4%(14/17例)[56.6%～96.2%]

＊1: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
＊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: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

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果

被験者数	微生物学的効果						菌消失[*1](例)
	消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能	
11	1	5	0	0	0	5	6/6

＊1:菌消失(例)=(「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数)÷(「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数)

・原因菌別の微生物学的効果

原因菌がグラム陽性菌の3検体、グラム陰性菌の4検体のいずれもが、微生物学的効果が判定可能であり、「消失」又は「推定消失」と判定された。

症状・検査値の推移(PPS)

体温、白血球数の平均値は投与3日後までに低下し、また、呼吸数、CRP、プロカルシトニン及び各臨床症状スコアのうち、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、胸痛及び胸部ラ音の平均値はいずれも投与7日後までに低下し、その後投与終了7日後まで維持されていた。

(AMX-T201)

注)本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」である。

結果

ステップB

主要評価項目

臨床効果(PPS)

・治癒判定時

ラスクフロキサシン	被験者数	臨床効果			治癒率*1[95%信頼区間]
		治癒	治癒せず	判定不能	
75mg 投与群	51	45	5	1	90.0% (45/50 例)[78.2%～96.7%]
150mg 投与群	47	44	1	2	97.8% (44/45 例)[88.2%～99.9%]

＊1：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)

・投与終了時

ラスクフロキサシン	被験者数	臨床効果			有効率*1[95%信頼区間]
		有効	無効	判定不能	
75mg 投与群	51	49	2	0	96.1%(49/51 例) [86.5%～99.5%]
150mg 投与群	47	46	1	0	97.9%(46/47 例) [88.7%～99.9%]

・投与 3 日後

ラスクフロキサシン	被験者数	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	
75mg 投与群	51	40	11	0	78.4%(40/51 例) [64.7%～88.7%]
150mg 投与群	47	41	6	0	87.2%(41/47 例) [74.3%～95.2%]

＊1：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

＊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

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果

ラスクフロキサシン	被験者数	微生物学的効果						消失率*1
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能	
75mg 投与群	30	4	20	0	1	0	5	96.0%(24/25 例)
150mg 投与群	24	1	15	0	0	0	8	100.0%(16/16 例)

＊1：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」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

原因菌別の菌消失率は、グラム陽性菌がラスクフロキサシン 75mg 投与群で 90.9%(10/11 株)、ラスクフロキサシン 150mg 投与群で 100.0%(6/6 株)であった。また、グラム陰性菌では 75mg 投与群及び 150mg 投与群のいずれも 100.0%(17/17 株及び 10/10 株)であった。そのうち *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する微生物学的効果は、75mg 投与群、150mg 投与群共に 100.0%(*S. pneumoniae*：75mg 投与群 10/10 株、150mg 投与群 6/6 株、*H. influenzae*：75mg 投与群 14/14 株、150mg 投与群 7/7 株)であった。

症状・検査値の推移

ラスクフロキサシン 75mg 投与群、ラスクフロキサシン 150mg 投与群共に、体温、白血球数の平均値は投与 3 日後までに低下し、また、呼吸数、CRP、プロカルシトニン及び各臨床症状スコアのうち、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、胸痛及び胸部ラ音の平均値はいずれも投与 7 日後までに低下し、その後投与終了 7 日後まで維持されていた。

〈安全性〉

ステップA

・有害事象

有害事象の発現割合は 35.0%(7/20 例)であった。内訳は、便秘、気管支炎、感染性腸炎、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、喘息、喀血、口腔咽頭痛及びそう痒症が各 5.0%(1/20 例)であった。

副作用はそう痒症の 5.0%(1/20 例)であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象も認められなかった。

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(AMX-T201)

結果	・臨床検査値 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)についても顕著な変化は認められなかった。 試験期間を通して、腎機能に関連する臨床検査項目である血中クレアチニン、BUN 及びシスタチン C が上昇する傾向は認められなかった。また、尿 NAG、尿 β_2マイクログロブリン、尿アルブミン、尿 L-FABP 及び尿 KIM-1 については、被験者間のばらつきが大きかったものの、治験薬投与開始前には高値であった。これら臨床検査値が治験薬投与後に低下する傾向が認められた。 試験期間を通して、肝機能に関連する臨床検査項目である AST、ALT、ALP、LDH 及びγ-GTP の平均値の変動は小さく、基準値内若しくは基準値上限付近を推移していた。 試験期間を通して、糖代謝機能に関連する検査項目である血糖、インスリン及び C-ペプタイドの平均値の変動は小さく、基準値内を推移していた。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者(18 例)のうち、治験薬投与開始後に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者は、1 例(66ms)認められた。 (「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照) ステップ B ・有害事象 有害事象の発現割合はラスクフロキサシン 75mg 投与群で 29.6%(16/54 例)、ラスクフロキサシン 150mg 投与群で 37.0%(20/54 例)であった。75mg 投与群で最も多く発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 5.6%(3/54 例)、次いで、血中ブドウ糖増加、不眠症、そう痒症が各 3.7%(2/54 例)であった。一方、150mg 投与群で多く発現した有害事象は、便秘、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、蕁麻疹の各 3.7%(2/54 例)であった。 副作用の発現割合は、ラスクフロキサシン 75mg 投与群で 11.1%(6/54 例)、ラスクフロキサシン 150mg 投与群で 20.4%(11/54 例)であった。75mg 投与群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 5.6%(3/54 例)、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性及び腱痛の各 1.9%(1/54 例)であった。150mg 群では白血球減少症、耳不快感、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中インスリン増加、血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加、インスリンＣペプチド増加、血小板数増加、頭痛及び紅斑の各 1.9%(1/54 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 150mg 投与群で好酸球性肺炎及び白血球減少症が各 1.9%(1/54 例)発現した。いずれも試験中止に至っており、入院加療により回復した。 重篤な副作用は、ラスクフロキサシン 150mg 投与群での白血球減少症の 1.9%(1/54 例)であった。白血球減少症の症例詳細は、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項を参照のこと。 投与中止に至った副作用は、ラスクフロキサシン 75mg 投与群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1.9%(1/54 例)、ラスクフロキサシン 150mg 投与群で白血球減少症の 1.9%(1/54 例)であった。 ・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値である血中クレアチニン、BUN 及びシスタチン C が上昇する傾向は認められなかった。また、尿 NAG、尿 β_2マイクログロブリン、尿アルブミン、尿 L-FABP 及び尿 KIM-1 については、被験者間のばらつきが大きかったものの、治験薬投与開始前には高値であった。これら臨床検査値が治験薬投与後に低下する傾向が認められた。 試験期間を通して、肝機能に関連する臨床検査値である AST、ALT、ALP、LDH 及びγ-GTP の平均値の変動は小さく、基準値内若しくは基準値上限付近を推移していた。 試験期間を通して、糖代謝機能に関連する検査項目である血糖、インスリン及び C-ペプタイドの平均値の変動は小さく、基準値内を推移していた。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者 104 例(ラスクフロキサシン 75mg 投与群：53 例、ラスクフロキサシン 150mg 投与群：51 例)のうち、治験薬投与開始後に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者は、75mg 投与群で 2 例(72ms、62ms)、150mg 投与群で 1 例(63ms)認められた。 (「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(AMX-T201)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①呼吸器感染症[9)]

市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（AMX-T301）

目的：市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン 500mg 1 日 1 回投与に対するラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与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 277 例
主な登録基準	・16 歳以上 80 歳未満の患者 （入院・外来は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者） ・肺炎発症前 2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がなく、急性に発症した患者 ・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 ・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、いずれか一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%)
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。) ・推定 Ccr が 50mL/min 未満に該当し治験組み入れが妥当でない患者、又は腎機能障害に伴う既往歴、通院歴及び合併症より腎機能低下が疑われる患者 ・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、下気道に対する侵襲的治療をした患者、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) ・白血球数測定結果が 2,000/mm^3 未満の患者 ・注射用抗菌薬による治療、又は人工呼吸補助を必要とする重症感染症患者 ・医療・介護関連肺炎(NHCAP：nursing and healthcare-associated pneumonia)の患者〔長期療養型病床若しくは介護施設に入所している患者、90 日以内に病院を退院した患者、介護を必要とする高齢者若しくは障害者、又は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〕 ・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、慢性閉塞性肺疾患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(マクロライド少量長期投与は除く)。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この限りではない。 ・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)による呼吸器感染症患者 ・活動性 B 型又は C 型肝炎患者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者

(AMX-T301)

試験方法

被験者は、ラスクフロキサシン投与群又はレボフロキサシン投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。ラスクフロキサシン投与群の被験者にはラスクフロキサシン(錠)75mg、レボフロキサシン投与群の被験者にはレボフロキサシン(錠)500mg を二重盲検下で 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

主要評価項目

主要評価項目[参考文献2)、参考文献3)]
治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の治癒率

副次評価項目

副次評価項目[参考文献2)、参考文献3)]
1)投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率
2)投与終了時の有効率
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

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］非劣性マージンを 10%と設定し、投与終了 7 日後の治癒率の群間差の 95%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投与群の非劣性が検証されたと判定した。
［副次評価項目］投与終了時の有効率、投与終了 7 日後の菌消失率を算出し、その両側 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 277 例(ラスクフロキサシン投与群 140 例及びレボフロキサシン投与群 137 例)
FAS：治験薬が投与された患者のうち対象疾患(市中肺炎)でなかった 20 例を除く 257 例(ラスクフロキサシン投与群 131 例及びレボフロキサシン投与群 126 例)
PPS：FAS のうち 9 例(治験薬服薬 3 日未満 4 例、服薬率 75%未満 2 例、併用禁止薬の使用 3 例及び除外基準に該当 1 例)を除外した 248 例(ラスクフロキサシン投与群 128 例及びレボフロキサシン投与群 120 例)
MFAS：FAS 採用症例から原因菌を特定できなかった 120 例を除外した 137 例(ラスクフロキサシン投与群 68 例及びレボフロキサシン投与群 69 例)
BPPS：PPS 採用症例から原因菌を特定できなかった 116 例を除外した 132 例(ラスクフロキサシン投与群 67 例及びレボフロキサシン投与群 65 例)

〈患者背景〉(FAS)

投与群		ラスクフロキサシン投与群	レボフロキサシン投与群
被験者数		131	126
年齢(歳)*1	＜ 65	83 (63.4)	80 (63.5)
	65 ≦	48 (36.6)	46 (36.5)
	平均値(標準偏差)	53.9(15.8)	54.2(17.4)
	範囲	16-76	16-79
性別	男	67 (51.1)	65 (51.6)
	女	64 (48.9)	61 (48.4)
体重(kg)*2	＜ 40	2 (1.5)	4 (3.2)
	40 ≦，＜ 60	74 (56.5)	67 (53.2)
	60 ≦，＜ 80	49 (37.4)	48 (38.1)
	80 ≦	6 (4.6)	7 (5.6)
	平均値(範囲)	58.94(39.0-98.0)	58.57(28.7-116.0)
入院/外来	入院	18 (13.7)	27 (21.4)
	外来	113 (86.3)	99 (78.6)
感染症診断名	細菌性肺炎	85 (64.9)	83 (65.9)
	マイコプラズマ肺炎	38 (29.0)	28 (22.2)
	クラミジア肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
	レジオネラ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
	非定型肺炎*3	7 (5.3)	9 (7.1)
	細菌性肺炎＋マイコプラズマ肺炎	1 (0.8)	6 (4.8)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎の重症度*4	軽度	129 (98.5)	120 (96.0)
	中等度	2 (1.5)	5 (4.0)
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)

*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：判定不能であった 1 例（レボフロキサシン投与群）を除く

(AMX-T301)

結果	〈服薬遵守期間〉(FAS) 7 日間すべて服薬した被験者の割合は、ラスクフロキサシン投与群で 94.7%(124/131 例)、レボフロキサシン投与群で 92.1%(116/126 例)であった。その他の服薬継続日数は、ラスクフロキサシン投与群では 1 日：2 例、4 日：3 例、6 日：2 例、レボフロキサシン群では、1 日：2 例、3 日：3 例、4 日：2 例、5 日：1 例、6 日：2 例であった。

〈有効性〉

主要評価項目

臨床効果(PPS)

治癒判定時の治癒率は、ラスクフロキサシン投与群で 92.8%[116/125 例(95%信頼区間：86.9%～96.2%)]、レボフロキサシン投与群で 92.3%[108/117 例(95%信頼区間：86.0%～95.9%)]であり、両投与群で高い治癒率を示した。

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 500mg 1 日 1 回投与に対するラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された。

・治癒判定時

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	127	116	9	2	92.8%(116/125 例)[86.9%～96.2%]
レボフロキサシン	120	108	9	3	92.3%(108/117 例)[86.0%～95.9%]
治癒率の群間差[95%信頼区間]*3 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)					0.3% [−6.7%～7.4%]

*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：年齢及び体重を層別因子とする Mantel-Haenszel 法により調整された治癒率の差、信頼区間は Stratified Newcombe 法により算出

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・投与終了時

投与群	被験者数	臨床効果			有効率*1[95%信頼区間]
		有効	無効	判定不能	
ラスクフロキサシン	128	121	5	2	96.0%(121/126 例)[91.0%～98.3%]
レボフロキサシン	120	115	5	0	95.8%(115/120 例)[90.6%～98.2%]
投与終了時の有効率の群間差[95%信頼区間]*2 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)					0.2% [−5.3%～6.1%]

・投与 3 日後

投与群	被験者数*3	臨床効果			早期有効率*4 [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	127	107	18	2	85.6%(107/125 例)[78.4%～90.7%]
レボフロキサシン	120	107	13	0	89.2%(107/120 例)[82.3%～93.6%]
早期有効率の群間差[95%信頼区間]*2 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)					−3.7% [−12.1%～4.8%]

*1：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

*2：年齢及び体重を層別因子とする Mantel-Haenszel 法により調整された治癒率の差、信頼区間は Stratified Newcombe 法により算出

*3：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

*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

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果

投与群	被験者数*1	微生物学的効果					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	65	7	19	1	0	38	96.3%(26/27 例) [81.7%～99.3%]
レボフロキサシン	63	4	29	0	0	30	100.0%(33/33 例) [89.6%～100.0%]

*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：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

(AMX-T301)

結果	・原因菌別の微生物学的効果 原因菌別の菌消失率は、原因菌がグラム陽性菌であった被験者ではラスクフロキサシン投与群で100.0%(10/10 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 株)であり、グラム陰性菌であった被験者ではラスクフロキサシン投与群で 94.1%(16/17 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(20/20株)であり、嫌気性菌であった被験者ではレボフロキサシン投与群で 100.0%(1/1 株)、ラスクフロキサシン投与群では該当する被験者はいなかった。原因菌が非定型菌であった被験者ではラスクフロキサシン投与群で 100.0%(2/2 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(4/4 株)であった。 症状・検査値の推移 症状及び検査値の平均値又は定性値は、両投与群ともに、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 日後まで低下又は改善が維持された。 体温及び白血球数の平均値は、両投与群ともに、投与 3 日後には基準値範囲内に低下し、投与終了7 日後まで同程度の値を推移した。 CRP 及びプロカルシトニンの平均値は、両投与群ともに、投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後までには基準値範囲内を推移した。 〈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投与群で 31.4%(44/140 例)、レボフロキサシン投与群で35.8%(49/137 例)であった。 2%以上の被験者に発現した有害事象は、ラスクフロキサシン投与群では好酸球数増加、白血球数減少の各 3.6%(5/140 例)、次いで下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 2.1%(3/140 例)であった。レボフロキサシン投与群では悪心が 5.8%(8/137 例)、次いで下痢が 2.9%(4/137 例)、腹部不快感、便秘、口腔ヘルペス、好酸球数増加、頭痛、発疹の各 2.2%(3/137 例)であった。 副作用の発現割合はラスクフロキサシン投与群で 17.9%(25/140 例)、レボフロキサシン投与群で19.0%(26/137 例)であった。 ラスクフロキサシン投与群の 2 例以上発現した副作用は、好酸球数増加、白血球数減少の各2.1%(3/140 例)であり、下痢、悪心、発疹の各 1.4%(2/140 例)であった。レボフロキサシン投与群の 2 例以上発現した副作用は、悪心が 4.4%(6/137 例)、下痢が 2.9%(4/137 例)であり、便秘、好酸球数増加、頭痛、発疹の各 1.5%(2/137 例)であった。 投与中止に至った副作用は、ラスクフロキサシン投与群では、認められなかった。レボフロキサシン投与群の腎機能検査異常、白血球数減少及び蕁麻疹の各 0.7%(1/137 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投与群で器質化肺炎及び回転性めまいの各 0.7%(1/140例)、レボフロキサシン投与群で肺炎 1.5%(2/137 例)、脱水、器質化肺炎 各 0.7%(1/137 例)に認められた。 重篤な副作用は、ラスクフロキサシン投与群の器質化肺炎、回転性めまいの各 0.7%(1/140 例)であり、レボフロキサシン投与群では認められなかった。 詳細症例 回転性めまい：マイコプラズマ肺炎と診断された 60 歳代女性にラスクフロキサシン 75mg1 日 1 回6 日間投与した。投与終了後に浮動性めまいと嘔気を認め救急外来を受診し、回転性めまいと診断された。経過観察のため、入院し、翌日症状消失にて退院した。治験総括医師は過去にも同様の症状を認めているが、治験薬投与期間中に生じた事象であり、治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。 器質化肺炎：「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照 ・臨床検査項目 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、両投与群ともに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。 ・バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 両投与群共に試験期間を通して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者(ラスクフロキサシン投与群 132 例、レボフロキサシン投与群 131 例)のうち、治験薬投与期間中に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は両投与群ともに認められなかった。治験薬投与期間中に QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者は、ラスクフロキサシン投与群には認められなかったが、レボフロキサシン投与群に 1 例(71ms)認められた。 (「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

(AMX-T301)

結論	市中肺炎患者を対象に、治癒判定時の治癒率(治験薬投与終了7日後)を主要評価項目として、レボフロキサシン500mg 1日1回投与に対するラスクフロキサシン75mg 1日1回投与の非劣性を検証した。治癒判定時の治癒率は、ラスクフロキサシン投与群で92.8%、レボフロキサシン投与群で92.3%と両投与群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差(ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)の両側95%信頼区間(−6.7%～7.4%)の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン500mgに対するラスクフロキサシン75mgの非劣性が検証された。 ラスクフロキサシン75mg 1日1回投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

(AMX-T301)

②耳鼻咽喉科領域感染症 [10)]

副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（AMX-T303）

目的：副鼻腔炎患者を対象として、レボフロキサシン500mg 1日1回投与に対するラスクフロキサシン 75mg 1日1回投与の有効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	日本人副鼻腔炎患者(急性又は慢性の急性増悪)279例
主な登録基準	・16歳以上80歳未満の患者 ・投与開始日に下記症状・所見基準をすべて満たし、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者 1)鼻粘膜に発赤を認める 2)鼻漏又は後鼻漏が膿性又は粘膿性を示す 3)X線検査又はCT検査で副鼻腔に病的陰影を認める
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、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。) ・腎機能障害に伴う既往歴、通院歴及び合併症から腎機能低下が疑われる患者 ・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、悪性腫瘍を合併している患者等) ・白血球数測定結果が2,000/mm^{3}未満の患者 ・外科的治療又は注射用抗菌薬による治療が必要となる症状を有している患者 ・治験薬の安全性及び有効性の判定が困難な疾患を有している患者(結核性副鼻腔炎、急性乳様突起炎、顔面神経麻痺、細菌性髄膜炎、脳腫瘍、高度の鼻中隔弯曲症、鼻中隔穿孔、顎顔面形成不全等の先天性疾患等) ・副鼻腔根本手術を実施した患者又は90日以内に内視鏡下副鼻腔手術等を実施した患者 ・真菌性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎、血管運動性鼻炎又はアレルギー性鼻炎(季節性のアレルギー性鼻炎については治験期間に症状が発現しないことが明確な症例は組み入れ可とする)と診断された患者 ・治験薬投与直前7日間以内にアレルギー治療薬の投与を受けた患者 ・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。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患者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 ・免疫抑制療法を受けている患者 ・活動性B型又はC型肝炎の患者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者
試験方法	ラスクフロキサシン投与群又はレボフロキサシン投与群のいずれかに1:1の比で無作為に割り付け、ラスクフロキサシン投与群ではラスクフロキサシン(錠)75mg、レボフロキサシン投与群ではレボフロキサシン(錠)500mgを、二重盲検下1日1回7日間経口投与した。

(AMX-T303)

評価項目	〈有効性〉 主要評価項目[参考文献4)、参考文献5)] 投与終了時の有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合) 副次評価項目[参考文献4)、参考文献5)] 1)投与3日後(早期薬効評価)の早期有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合) 2)投与終了7日後の再燃率(「やや有効」又は「無効」と判定された被験者の割合) 再燃率対象症例：投与終了時の臨床効果より、「著効」及び「有効」と判定された被験者 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 原因菌別・MIC別の菌消失率 4)症状・検査値の推移
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］ 非劣性マージンを10%と設定し、投与終了時の有効率の群間差の95%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投与群の非劣性が検証されたと判定した。 ［副次評価項目］投与終了7日後の再燃率、投与終了時の菌消失率を算出し、その両側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279例(ラスクフロキサシン投与群140例及びレボフロキサシン投与群139例) FAS：治験薬が投与された患者のうち有効性データ欠損1例を除く278例(ラスクフロキサシン投与群140例及びレボフロキサシン投与群138例) PPS：FASのうち10例(治験薬服薬3日未満3例、治験薬服薬率75%未満1例、併用禁止薬使用4例及び除外基準に該当2例)を除く268例(ラスクフロキサシン投与群138例及びレボフロキサシン投与群130例) MFAS：FAS採用症例から原因菌を特定できなかった139例を除く139例(ラスクフロキサシン投与群68例及びレボフロキサシン投与群71例) BPPS：PPS採用症例から原因菌を特定できなかった130例を除く138例(ラスクフロキサシン投与群68例及びレボフロキサシン投与群70例)

〈患者背景〉(FAS)

投与群		ラスクフロキサシン投与群	レボフロキサシン投与群
被験者数		140	138
年齢(歳)*1	＜ 65	131 (93.6)	126 (91.3)
	65 ≦	9 (6.4)	12 (8.7)
	平均値(標準偏差) 範囲	38.2 (14.0) (16-77)	40.2 (13.7) (16-75)
性別	男	56 (40.0)	58 (42.0)
	女	84 (60.0)	80 (58.0)
体重(kg)*2	＜ 40	1 (0.7)	3 (2.2)
	40 ≦, ＜ 60	71 (50.7)	71 (51.4)
	60 ≦, ＜ 80	55 (39.3)	47 (34.1)
	80 ≦	13 (9.3)	17 (12.3)
	平均値(範囲)	60.80 (38.3-98.0)	61.07 (36.0-96.0)
感染症診断名	急性副鼻腔炎	124 (88.6)	122 (88.4)
	慢性副鼻腔炎の急性増悪	16 (11.4)	16 (11.6)
感染部位	上顎洞	124 (88.6)	119 (86.2)
	篩骨洞	66 (47.1)	76 (55.1)
	前頭洞	14 (10.0)	18 (13.0)
	蝶形骨洞	3 (2.1)	2 (1.4)
感染症の重症度	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	83 (59.3)	68 (49.3)
	重症	57 (40.7)	70 (50.7)

該当被験者数(%:背景因子内での割合)

*1：同意取得時
*2：投与開始時

(AMX-T303)

結果

〈服薬遵守期間〉(FAS)

7 日間すべて服薬した被験者の割合は、ラスクフロキサシン投与群で 97.1%(136/140 例)、レボフロキサシン投与群で 94.2%(130/138 例)であった。その他の服薬継続日数は、ラスクフロキサシン投与群では 3 日:1 例、4 日:1 例、5 日:2 例、レボフロキサシン群では、1 日:1 例、2 日:2 例、3 日:2 例、4 日:3 例であった。

〈有効性〉

主要評価項目

臨床効果(PPS)

有効率の群間差(ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)は−0.1%(95%信頼区間:−8.8%〜8.6%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500mg に対するラスクフロキサシン 75mg の非劣性が検証された。

・投与終了時

投与群	被験者数	臨床効果					有効率*1[95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
ラスクフロキサシン	138	40	77	18	3	0	84.8%(117/138 例)[77.9〜89.8%]
レボフロキサシン	130	33	77	16	4	0	84.6%(110/130 例)[77.4〜89.8%]
有効率の群間差[95%信頼区間]*2 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)							−0.1%[−8.8%〜8.6%]

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

*2:自覚症状・他覚所見及び体重を層別因子とする Mantel-Haenszel 法により算出された有効率の差、信頼区間は Stratified Newcombe 法により算出

副次評価項目

臨床効果(PPS)

・投与 3 日後

投与群	被験者数	臨床効果					早期有効率*1[95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
ラスクフロキサシン	138	6	51	59	22	0	41.3%(57/138 例)[33.4〜49.6%]
レボフロキサシン	130	10	63	44	12	1	56.6%(73/129 例)[48.0〜64.8%]
早期有効率の群間差[95%信頼区間]*2 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)							−15.4% [−26.8〜 −3.4%]

・投与終了 7 日後の再燃率

投与群	被験者数*3	臨床効果					投与終了 7 日後の再燃率*4、*5[95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
ラスクフロキサシン	112	66	41	3	2	0	4.5%(5/112 例)[1.9〜10.0%]
レボフロキサシン	108	65	36	5	1	1	5.6%(6/107 例)[2.6〜11.7%]
再燃率の群間差[95%信頼区間]*2 (ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)							−1.1% [−7.7〜5.2%]

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

*2:自覚症状・他覚所見及び体重を層別因子とするMantel-Haenszel 法により算出された有効率の差、信頼区間はStratified Newcombe 法により算出

*3: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

*4:再燃率の解析対象は投与終了時の臨床効果が著効又は有効であった症例

*5:再燃率(%)=(各投与群の「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数÷各投与群の「著効」、「有効」、「やや有効」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

投与群	被験者数	微生物学的効果						消失率*[95%信頼区間]
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能	
ラスクフロキサシン	68	11	49	0	5	0	3	92.3%(60/65 例)[83.2%〜96.7%]
レボフロキサシン	70	21	40	3	3	0	3	95.5%(64/67 例)[87.6%〜98.5%]

*: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」又は「推定存続」と判定された被験者数)×100

(AMX-T303)

結果	・原因菌別の微生物学的効果 原因菌別の菌消失率は、グラム陽性菌がラスクフロキサシン投与群で100.0%(37/37株)、レボフロキサシン投与群で 97.2%(35/36 株)であり、グラム陰性菌がラスクフロキサシン投与群で91.4%(32/35株)、レボフロキサシン投与群で93.8%(30/32株)であり、嫌気性菌がラスクフロキサシン投与群で83.3%(15/18株)、レボフロキサシン投与群で100.0%(21/21株)であった。 症状・検査値の推移 自覚症状・他覚所見スコアの平均値は、両投与群ともに、すべての項目で投与3日後から低下し、投与終了7日後まで低下が維持された。 白血球数の平均値は、両投与群ともに、ベースラインから投与終了7日後まで基準値範囲内を推移していたが、ベースラインの白血球数が高値を示す被験者が多く、白血球数の平均値は投与 3 日後に低下し、投与終了7日後まで同程度の値を推移した。CRPの平均値は、両投与群ともに、投与3日後から低下し、投与終了時には基準値範囲内に低下した。 〈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投与群で20.0%(28/140例)、レボフロキサシン投与群で22.3%(31/139例)であった。2%以上発現した有害事象は、ラスクフロキサシン投与群では咽頭炎、好酸球数増加、尿中ケトン体陽性の各2.1%(3/140例)であった。レボフロキサシン投与群では腹部不快感、嘔吐、咽頭炎、頭痛の各2.2%(3/139例)であった。 死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。 副作用の発現割合はラスクフロキサシン投与群で 5.7%(8/140 例)、レボフロキサシン投与群で10.1%(14/139例)であった。 ラスクフロキサシン投与群で 2 例以上発現した副作用は、好酸球数増加の 2.1%(3/140 例)であった。 レボフロキサシン投与群で2例以上発現した副作用は、腹部不快感、嘔吐の各2.2%(3/139例)、頭痛の1.4%(2/139例)であった。 投与中止に至った副作用は、ラスクフロキサシン投与群で、喘息及び白血球数減少の各0.7%(1/140例)であった。レボフロキサシン投与群で、全身性皮疹、頭痛、嘔吐の各0.7%(1/139例)であった。 ・臨床検査項目 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、両投与群ともに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。 ・バイタルサイン 両投与群ともに試験期間を通して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 ・12誘導心電図検査 ラスクフロキサシン投与群では、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。レボフロキサシン投与群の1例において、投与後に臨床上問題となる異常所見(陰性T波)が認められたが、追跡調査で回復が確認された。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者(ラスクフロキサシン投与群 140 例、レボフロキサシン投与群 135 例)のうち、治験薬投与期間中に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は、ラスクフロキサシン投与群に 1 例(505ms)認められたが、レボフロキサシン投与群では認められなかった。治験薬投与期間中にQTcF間隔の変化量が60msを超えた被験者は、両投与群ともに認められなかった。なお、治験薬投与終了後にQTcF間隔の変化量が60msを超えた被験者は、ラスクフロキサシン投与群で1例(61ms)認められた。 (「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
結論	副鼻腔炎患者を対象に、投与終了時の有効率を主要評価項目としてレボフロキサシン500mg 1日1回投与に対するラスクフロキサシン75mg 1日1回投与の非劣性を検証した。投与終了時の有効率は、ラスクフロキサシン投与群で 84.8%、レボフロキサシン投与群で 84.6%と両投与群で高い有効率を示した。また、群間差(ラスクフロキサシン投与群−レボフロキサシン投与群)の両側95%信頼区間(−8.8%～8.6%)の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500mg に対するラスクフロキサシン75mgの非劣性が検証された。 ラスクフロキサシン75mg 1日1回投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

(AMX-T303)

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

1) 呼吸器感染症

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（AMX-T302）[11)]

目的：呼吸器感染症患者を対象として、ラスクフロキサシン錠75mg 1日1回投与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。

試験デザイン	非盲検非対照試験
対象	日本人の慢性呼吸器病変の二次感染又は急性気管支炎患者53例
主な登録基準	16歳以上の患者（入院・外来は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者） 慢性呼吸器病変の二次感染 1)慢性閉塞性肺疾患（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 2)病歴や治験薬投与前48時間以内に撮影された胸部X線画像等により急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されている 3)咳嗽若しくは喀痰の新たな出現、又は喀痰量の増加や膿性度の悪化 4)CRP増加（≥0.7mg/dL、又は施設基準値を超えるもの） 5)下記のうち1項目以上を満たす ・膿性又は膿粘性痰が得られている ・発熱37.0℃以上（腋窩計測） ・白血球増加（≥8,000/mm³） ・呼吸困難の悪化又は全身倦怠感 急性気管支炎 1)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や慢性呼吸器病変の二次感染を除外し、急性気管支炎と診断されている 2)膿性又は膿粘性痰が得られている 3)下記のうち1項目以上を満たす ・発熱38.0℃以上（腋窩計測） ・感染症迅速検査陽性（肺炎球菌又はマイコプラズマ） ・グラム染色による喀痰塗抹鏡検検査にて、下記のうち1項目以上を満たす 原因菌と思われる細菌が観察されている 好中球による貪食像又は好中球優位の細胞浸潤が認められている 4)下記のうち1項目以上を満たす ・白血球増加（≥8,000/mm³） ・CRP増加（≥0.7mg/dL、又は施設基準値を超えるもの）
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、又は治験期間中に医学的に認められた効果の高い避妊法を使用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、下気道に対する侵襲的治療をした患者、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） ・白血球数測定結果が2,000/mm³未満の患者 ・注射用抗菌薬による治療又は人工呼吸補助を必要とする重症感染症患者 ・嚢胞性線維症、活動性肺結核又は非結核性抗酸菌症の患者（疑い例も含む） ・治験薬の効果の解釈が複雑となる可能性がある肺悪性腫瘍、うっ血性心不全、気胸等の合併症を有する患者 ・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（マクロライド少量長期投与は除く）。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（真菌、ウイルス等）による呼吸器感染症患者 ・免疫抑制療法を受けている患者 ・活動性B型又はC型肝炎患者及びAIDS患者

（AMX-T302）

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>ラスクフロキサシン(錠)75mg 1 回 1 錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>慢性呼吸器病変の二次感染</u>
<u>主要評価項目</u>[参考文献3)、参考文献6)]
治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の治癒率
<u>副次評価項目</u>[参考文献3)、参考文献6)]
1)投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率
2)投与終了時の有効率
3)微生物学的効果
4)症状・検査値の推移
<u>急性気管支炎</u>
<u>主要評価項目</u>[参考文献3)、参考文献6)]
投与終了時の有効率
<u>副次評価項目</u>[参考文献3)、参考文献6)]
1)投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率
2)治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の治癒率
3)微生物学的効果
4)症状・検査値の推移</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。
投与終了 7 日後の治癒率、投与終了時の有効率、投与終了 7 日後の菌消失率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〈解析対象集団〉
安全性解析対象集団:治験薬が投与された 53 例(慢性呼吸器病変の二次感染 38 例、急性気管支炎 13 例及びその他 2 例)
FAS 及び PPS:治験薬が投与された患者のうち対象疾患でなかった 2 例を除く 51 例(慢性呼吸器病変の二次感染 38 例及び急性気管支炎 13 例)
MFAS 及び BPPS:FAS 採用症例又は PPS 採用症例から原因菌を特定できなかった 11 例を除外した 40 例(慢性呼吸器病変の二次感染 30 例及び急性気管支炎 10 例)

〈患者背景〉(FAS)
<table>
<tr><th colspan="2">対象疾患</th><th>慢性呼吸器病変の
二次感染</th><th>急性気管支炎</th><th>全体</th></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数</td><td>38</td><td>13</td><td>51</td></tr>
<tr><td rowspan="3">年齢
(歳)*1</td><td>＜ 65</td><td>5 (13.2)</td><td>8 (61.5)</td><td>13 (25.5)</td></tr>
<tr><td>65 ≦</td><td>33 (86.8)</td><td>5 (38.5)</td><td>38 (74.5)</td></tr>
<tr><td>平均値(標準偏差)
範囲</td><td>74.2(8.2)
(53-88)</td><td>52.5(20.6)
(22-78)</td><td>68.7(15.6)
(22-88)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">性別</td><td>男</td><td>30 (78.9)</td><td>6 (46.2)</td><td>36 (70.6)</td></tr>
<tr><td>女</td><td>8 (21.1)</td><td>7 (53.8)</td><td>15 (29.4)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">体重
(kg)*2</td><td>＜ 40</td><td>3 (7.9)</td><td>0 (0.0)</td><td>3 (5.9)</td></tr>
<tr><td>40 ≦,＜ 60</td><td>20 (52.6)</td><td>6 (46.2)</td><td>26 (51.0)</td></tr>
<tr><td>60 ≦,＜ 80</td><td>15 (39.5)</td><td>6 (46.2)</td><td>21 (41.2)</td></tr>
<tr><td>80 ≦</td><td>0 (0.0)</td><td>1 (7.7)</td><td>1 (2.0)</td></tr>
<tr><td>平均値
(範囲)</td><td>54.80
(31.5-71.7)</td><td>63.62
(43.0-89.8)</td><td>57.05
(31.5-89.8)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">入院/外来</td><td>入院</td><td>6 (15.8)</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (11.8)</td></tr>
<tr><td>外来</td><td>32 (84.2)</td><td>13 (100.0)</td><td>45 (88.2)</td></tr>
</table>
*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

〈服薬遵守期間〉(FAS)
7 日間すべて服薬した被験者の割合は、慢性呼吸器病変の二次感染で 89.5%(34/38 例)、急性気管支炎で 100.0%(13/13 例)であった。その他の服薬継続日数は、慢性呼吸器病変の二次感染で 3 日:1 例、6 日 3 例であった。</td></tr>
</table>

(AMX-T302)

結果

〈有効性〉

主要評価項目

臨床効果(PPS)

慢性呼吸器病変の二次感染

・治癒判定時

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	
38	33	5	0	86.8%(33/38 例)[72.7%～94.2%]

*：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

急性気管支炎

・投与終了時

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	1	0	92.3%(12/13 例)[66.7%～98.6%]

*：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

副次評価項目

臨床効果(PPS)

慢性呼吸器病変の二次感染

・投与 3 日後

被験者数	臨床効果			早期有効率*1[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	
38	33	5	0	86.8%(33/38 例)[72.7%～94.2%]

・投与終了時

被験者数	臨床効果			有効率*2[95%信頼区間]
	有効	無効	判定不能	
38	35	3	0	92.1%(35/38 例)[79.2%～97.3%]

*1：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

*2：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

急性気管支炎

・投与 3 日後

被験者数	臨床効果			早期有効率*1[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	9	4	0	69.2%(9/13 例)[42.4%～87.3%]

・治癒判定時

被験者数	臨床効果			治癒率*2[95%信頼区間]
	治癒	治癒せず	判定不能	
13	12	1	0	92.3%(12/13 例)[66.7～98.6%]

*1：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

*2：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

微生物学的効果(BPPS)

・被験者別の微生物学的効果

対象疾患	被験者数*1	微生物学的効果					消失率*2
		消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	
慢性呼吸器病変の二次感染	26	10	11	4	0	1	84.0%(21/25 例)
急性気管支炎	10	0	6	2	0	2	75.0%(6/8 例)

*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：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

(AMX-T302)

結果	・原因菌別の微生物学的効果 慢性呼吸器病変の二次感染 原因菌別の菌消失率は、グラム陽性菌が 100.0%(7/7 株)、グラム陰性菌が 85.7%(18/21 株)、嫌気性菌が 0.0%(0/1 株)であった。 急性気管支炎 原因菌別の菌消失率は、グラム陰性菌が 80.0%(8/10 株)であった。 症状及び検査値の推移 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。 白血球数は、ベースラインで高値を示す被験者が多く、平均値は基準値の上限を超えていたが、投与 3 日後から基準値内に低下し、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。慢性呼吸器病変の二次感染では、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 日後に基準値範囲近くに至った。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。急性気管支炎では、CRP 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。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後に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。 〈安全性〉 有害事象の発現割合は 30.2%(16/53 例)であった。 2%以上発現した有害事象は、悪心、好酸球数増加及び背部痛の各 3.8%(2/53 例)であった。 死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。 副作用の発現割合は 9.4%(5/53)例であり、腹部膨満、下痢、倦怠感、好酸球数増加、尿中血陽性が各 1.9%(1/53 例)であった。 ・臨床検査項目 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。 ・バイタルサイン 臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 ・12 誘導心電図検査 合併症として心房細動を有する 1 例の被験者で試験期間を通して心房細動が認められたが、それ以外には臨床上問題となる異常所見は認められなかった。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者 49 例のうち、治験薬投与開始後に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は、1 例(501ms)認められた。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者は、1 例(70ms)認められた。 （「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
結論	慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎の患者を対象に、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回 7 日間経口投与の有効性を検討した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目とした治癒判定時の治癒率は 86.8%、また急性気管支炎では、主要評価項目とした投与終了時の有効率は 92.3%であり、いずれの対象疾患でも高い有効性を示した。 ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

(AMX-T302)

2) 耳鼻咽喉科領域感染症

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検臨床試験（AMX-T304）[12)]

目的：耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象として、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態を検討する。

試験デザイン	非盲検非対照試験
対象	日本人の中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎患者 70 例
主な登録基準	・16 歳以上の患者 ・治験薬投与開始日に下記症状・所見基準をすべて満たし、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者（対象疾患別に確認した） 中耳炎 耳漏、鼓膜の発赤又は膨隆（貯留分泌物）を認める 扁桃炎（扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む） 扁桃炎では、扁桃の発赤及び膿苔又は膿栓を認める 扁桃周囲炎では、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤を認める（膿苔・膿栓の有無は問わない） 扁桃周囲膿瘍では、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤及び膿汁を伴う膿苔又は膿栓を認める 咽頭・喉頭炎（咽頭炎のみも含む） 咽頭痛（嚥下痛を含む）を認める 咽頭の発赤又は腫脹を認める 咽頭の膿汁、膿苔、膿栓のいずれかを認める 咽頭・喉頭炎では、上記の基準に加え、嗄声を認める
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、悪性腫瘍を合併している患者等） ・白血球数測定結果が 2,000/mm^3 未満の患者 ・外科的治療（微生物学的検査を目的とした鼓膜切開等は除く）又は注射用抗菌薬による治療が必要となる症状を有している患者 ・治験薬の安全性及び有効性の判定が困難な疾患を有している患者（急性乳様突起炎、顔面神経麻痺、細菌性髄膜炎、脳腫瘍、顎顔面形成不全等の先天性疾患等） ・滲出性中耳炎、真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎と診断された患者及び鼓室粘膜が保存されていない手術を実施した患者（対象疾患が中耳炎の患者のみ） ・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。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患者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 ・免疫抑制療法を受けている患者 ・活動性 B 型又は C 型肝炎の患者及び後天性免疫不全症候群（AIDS）患者
解析方法	有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。 投与終了時の有効率、投与終了 7 日後の有効率、投与終了時の菌消失率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。
試験方法	ラスクフロキサシン錠 75mg 1 回 1 錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。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 7 日間（全体の投与期間として最長 14 日間）まで治験薬の投与延長を可能とした。

（AMX-T304）

評価項目

〈有効性〉

主要評価項目[参考文献5)、参考文献7)]

投与終了時の有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合)

副次評価項目[参考文献5)、参考文献7)]

1)投与3日後(早期薬効評価)の改善率(「著明改善」又は「改善」と判定された被験者の割合)
2)投与終了7日後の有効率(「著効」又は「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
原因菌別・MIC別の菌消失率
4)症状・検査値の推移

結果

〈解析対象集団〉

安全性解析対象集団及びFAS:治験薬が投与された70例(中耳炎16例、扁桃炎28例(うち扁桃周囲炎1例及び扁桃周囲膿瘍1例)及び咽頭・喉頭炎26例)

PPS:治験薬が投与された70例(FAS)のうち4例(併用禁止薬使用2例及び治験薬服薬3日未満2例)を除く66例(中耳炎14例、扁桃炎 28例及び咽頭・喉頭炎24例)

MFAS:FAS採用症例から原因菌を特定できなかった12例を除いた58例(中耳炎8例、扁桃炎26例及び咽頭・喉頭炎24例)

BPPS:PPS採用症例から原因菌を特定できなかった10例を除いた56例(中耳炎8例、扁桃炎 26例及び咽頭・喉頭炎22例)

〈患者背景〉(FAS)

投与群		中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	全体
被験者数		16	28	26	70
年齢(歳)*1	< 65	12 (75.0)	28 (100.0)	22 (84.6)	62 (88.6)
	65 ≦	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	8 (11.4)
	平均値(標準偏差) 範囲	42.1 (22.4) 17-71	35.0 (10.9) 20-63	45.4 (15.0) 21-69	40.5 (16.1) 17-71
性別	男	7 (43.8)	14 (50.0)	9 (34.6)	30 (42.9)
	女	9 (56.3)	14 (50.0)	17 (65.4)	40 (57.1)
体重 (kg)*2	< 40	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	40 ≦, < 60	8 (50.0)	15 (53.6)	15 (57.7)	38 (54.3)
	60 ≦, < 80	6 (37.5)	10 (35.7)	10 (38.5)	26 (37.1)
	80 ≦	1 (6.3)	3 (10.7)	1 (3.8)	5 (7.1)
	平均値 (範囲)	57.79 (36.8-89.7)	60.25 (40.9-85.0)	57.73 (43.1- 86.8)	58.75 (36.8-89.7)
感染症の 重症度	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	7 (43.8)	23 (82.1)	26 (100.0)	56 (80.0)
	重症	9 (56.3)	5 (17.9)	0 (0.0)	14 (20.0)

*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

〈服薬遵守期間〉(FAS)

対象疾患		中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	全体
被験者数		16	28	26	70
服薬継続日数	1日	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (2.9)
	2日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3日	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.4)
	4日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.4)
	5日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6日	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.4)
	7日	7 (43.8)	19 (67.9)	20 (76.9)	46 (65.7)
	8日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9日	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	10日	1 (6.3)	2 (7.1)	1 (3.8)	4 (5.7)
	11日	3 (18.8)	1 (3.6)	2 (7.7)	6 (8.6)
	12日	2 (12.5)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (4.3)
	13日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	14日	1 (6.3)	3 (10.7)	1 (3.8)	5 (7.1)

該当被験者数(%:投与群内での割合)

(AMX-T304)

結果

〈有効性〉

主要評価項目

臨床効果(PPS)

・投与終了時の有効率

対象疾患	被験者数	臨床効果					投与終了時の有効率* [95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
中耳炎	14	8	5	1	0	0	92.9%(13/14 例)[68.5%～98.7%]
急性中耳炎	12	6	5	1	0	0	91.7%(11/12 例)[64.6%～98.5%]
慢性中耳炎の急性増悪	2	2	0	0	0	0	100.0%(2/2 例)[34.2%～100.0%]
扁桃炎	28	18	7	2	1	0	89.3%(25/28 例)[72.8%～96.3%]
咽頭・喉頭炎	24	12	10	2	0	0	91.7%(22/24 例)[74.2%～97.7%]

*：有効率(%)=(「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」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

対象疾患	被験者数	臨床効果					投与 3 日後の改善率* [95%信頼区間]
		著明改善	改善	やや改善	改善せず	判定不能	
中耳炎	14	0	2	10	2	0	14.3%(2/14 例)[4.0%～39.9%]
急性中耳炎	12	0	2	9	1	0	16.7%(2/12 例)[4.7%～44.8%]
慢性中耳炎の急性増悪	2	0	0	1	1	0	0.0%(0/2 例)[0.0%～65.8%]
扁桃炎	28	1	6	19	2	0	25.0%(7/28 例)[12.7%～43.4%]
咽頭・喉頭炎	24	0	5	17	2	0	20.8%(5/24 例)[9.2%～40.5%]

*：改善率(%)=(「著明改善」又は「改善」と判定された被験者数÷「著明改善」、「改善」、「やや改善」又は「改善せず」と判定された被験者数)×100

・投与終了 7 日後の有効率

対象疾患	被験者数*1	臨床効果					投与終了 7 日後の有効率*2 [95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
中耳炎	13	11	2	0	0	0	100.0%(13/13 例)[77.2%～100.0%]
急性中耳炎	11	9	2	0	0	0	100.0%(11/11 例)[74.1%～100.0%]
慢性中耳炎の急性増悪	2	2	0	0	0	0	100.0%(2/2 例)[34.2%～100.0%]
扁桃炎	26	18	4	4	0	0	84.6%(22/26 例)[66.5%～93.8%]
咽頭・喉頭炎	22	13	8	1	0	0	95.5%(21/22 例)[78.2%～99.2%]

*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(%)=(「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷「著効」、「有効」、「やや有効」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

対象疾患	被験者数	微生物学的効果						消失率* [95%信頼区間]
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能	
中耳炎	8	3	4	0	0	0	1	100.0%(7/7 例) [64.6%～100.0%]
急性中耳炎	7	3	3	0	0	0	1	100.0%(6/6 例) [61.0%～100.0%]
慢性中耳炎の急性増悪	1	0	1	0	0	0	0	100.0%(1/1 例) [20.7%～100.0%]
扁桃炎	26	0	25	0	1	0	0	96.2%(25/26 例) [81.1%～99.3%]
咽頭・喉頭炎	22	1	20	0	0	0	1	100.0%(21/21 例) [84.5%～100.0%]

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

(AMX-T304)

結果	・原因菌別の微生物学的効果 原因菌別の菌消失率は、グラム陽性菌ではいずれの対象疾患でも 100.0%(全体：42/42 株、中耳炎：5/5 株､扁桃炎:24/24 株､咽頭･喉頭炎:13/13 株)､グラム陰性菌ではいずれの対象疾患でも 100.0%(全体：25/25 株、中耳炎：3/3 株、扁桃炎：11/11 株、咽頭・喉頭炎：11/11 株)、嫌気性菌では全体で 97.1%(34/35 株)、中耳炎で 100.0%(1/1 株)、扁桃炎で 96.0%(24/25 株)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(9/9 株)であった。 症状及び検査値の推移 自覚症状・他覚所見スコアの平均値は、いずれの対象疾患でも、すべての項目で投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後まで低下が維持された。 白血球数の平均値は、いずれの対象疾患でも、投与開始日に基準値上限付近の高値であったが、投与 3 日後には基準値範囲内の中央付近まで低下し、投与終了 7 日後まで同程度の値を推移した。 CRP の平均値は、急性中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎では投与開始日に基準値を超えていたが、いずれの対象疾患でも投与 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。 〈安全性〉 ・有害事象 有害事象の発現割合は 24.3%(17/70 例)であった。 2%以上発現した有害事象は、下痢、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性の各 2.9%(2/70 例)であった。 副作用の発現割合は 8.6%(6/70 例)であった。 下痢が 2.9%(2/70 例)であり、異常感、真菌性耳感染、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加が各 1.4%(1/70 例)であった。 投与中止に至った副作用は、異常感 1.4%(1/70 例)であった。 死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。 ・臨床検査項目 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。 ・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、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 ・心電図パラメータ ベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 69 例であった。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた被験者は、1 例(505ms)認められた。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の変化量が 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)
結論	耳鼻咽喉科領域感染症(中耳炎、扁桃炎又は咽頭・喉頭炎)患者を対象に、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回経口投与の有効性を検討した。投与終了時の有効率は、全体で 90.9%、中耳炎で 92.9%、扁桃炎で 89.3%、咽頭・喉頭炎で 91.7%であり、いずれの対象疾患でも高い有効率を示した。 ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

(AMX-T304)

(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特定使用成績調査（白血球減少症、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）（実施中）

中等度以上の肝機能障害のある感染症患者における安全性を確認する。

目　的	中等度以上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	中等度以上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及び耳鼻咽喉科領域感染症患者
調査期間	販売開始 6 カ月後から 6 年間（予定）
予定症例数	45 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、有害事象、臨床検査値

②特定使用成績調査（MIC に関する調査）（実施中）

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 年間菌株を収集し、その後 1 カ月で MIC 測定、2 回目：販売開始 5 年後から 1 年間菌株を収集し、その後 1 カ月で MIC 測定
目標収集菌株数	調査単位期間（1 年間）あたり、レジオネラ・ニューモフィラ及び肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）については可能な限り収集予定、その他適応菌種各 30 株
主な調査項目	各菌種に対する本剤の MIC、採取菌情報

※ 承認時、国内臨床分離株におけるラスクフロキサシンに対する感受性の経年変化について、好気性菌では明らかな変化は認められていない。一方、嫌気性菌及び非定型菌では収集された各臨床分離株の分離年が限られており、十分に検討できていないため。

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) 有効性のまとめ(解析対象集団：PPS 及び BPPS、FAS 及び MFAS)

国内第Ⅲ相試験

呼吸器感染症患者を対象に、ラスクフロキサシン（錠）75mg 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン（錠 500mg 1 日 1 回 7 日間経口）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（AMX-T301）及び非盲検非対照試験（AMX-T302）を実施した。臨床効果は以下のとおりであった。

表　呼吸器感染症　臨床効果(PPS)

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

%(例数)
a) 治癒判定時(治験薬投与終了7日後)に「治癒」と判定された被験者の割合
b) 投与終了時に「有効」と判定された被験者の割合

表　呼吸器感染症　臨床効果(FAS)

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

%(例数)
a) 治癒判定時(治験薬投与終了7日後)に「治癒」と判定された被験者の割合
b) 投与終了時に「有効」と判定された被験者の割合

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象に、ラスクフロキサシン（錠）75mg 1 日 1 回 7 日間経口投与（非盲検非対照試験は 7～14 日間経口投与）したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン（錠 500mg 1 日 1 回 7 日間経口投与）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（AMX-T303）及び非盲検非対照試験（AMX-T304）を実施した。臨床効果は以下のとおりであった。

表　耳鼻咽喉科領域感染症　臨床効果(PPS)

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

%(例数)
a) 投与終了時に「著効」、「有効」と判定された被験者の割合

表　耳鼻咽喉科領域感染症　臨床効果(FAS)

		臨床効果[a]	
		本剤群	LVFX群
二重盲検比較試験	副鼻腔炎	85.0 (119/140)	83.3 (115/138)
	群間差[95%信頼区間]	1.5[-7.2～10.2]%	
非盲検非対照試験	中耳炎	87.5 (14/16)	—
	扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	89.3 (25/28)	
	咽頭・喉頭炎	88.5 (23/26)	

%(例数)
a) 投与終了時に「著効」、「有効」と判定された被験者の割合

また、各試験の臨床分離株の菌属／菌種別の微生物学的効果を以下に示す。(AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験、AMX-T304 試験)

表　臨床分離株の菌属／菌種別の微生物学的効果(BPPS) a)

菌属／菌種	呼吸器感染症			耳鼻咽喉科領域感染症	
	肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	副鼻腔炎	中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎
Staphylococcus 属 [ブドウ球菌属]	−	1/1	−	100(16/16)	100(23/23)
Streptococcus 属 [レンサ球菌属]	1/1	−	−	2/2	100(15/15)
S.pneumoniae [肺炎球菌]	100(9/9)	100(4/4)	−	100(14/14)	1/1
PISP[b]	100(5/5)	−	−	2/2	1/1
PRSP[c]	1/1	−	−	2/2	−
M.catarrhalis [モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス]	100(4/4)	87.5(7/8)	75.0(3/4)	100(10/10)	100(3/3)
Klebsiella 属 [クレブシエラ属]	2/2	1/1	−	1/1	−
Enterobacter 属 [エンテロバクター属]	1/1	1/1	−	2/2	−
H.influenzae [インフルエンザ菌]	90.0(9/10)	87.5(7/8)	100(3/3)	100(12/12)	100(17/17)
BLNAR[d]	100(3/3)	2/2	1/1	100(4/4)	2/2
BLPAR[e]	1/1	1/1	−	1/1	100(3/3)
L.pneumophila [レジオネラ・ニューモフィラ]	−	−	−	−	−
Prevotella 属 [プレボテラ属]	−	0/1	−	83.3(5/6)	100(21/21)
M.pneumoniae [肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)]	2/2	−	−	−	−

%(株数)
−：分離されず
菌消失率(%)=(各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された株数)÷(各投与群の株数−「判定不能」と判定された株数)×100
a)PPS のうち原因菌が特定された集団
b)ペニシリン G に対して 0.12≦MIC≦1μg/mL を示したペニシリン中等度耐性肺炎球菌
c)ペニシリン G に対して MIC≧2μg/mL を示したペニシリン耐性肺炎球菌
d)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
e)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

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	呼吸器感染症			耳鼻咽喉科領域感染症	
	肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	副鼻腔炎	中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎
Staphylococcus 属［ブドウ球菌属］	－	1/2	－	100(16/16)	100(24/24)
Streptococcus 属［レンサ球菌属］	1/1	－	－	2/2	100(16/16)
S.pneumoniae［肺炎球菌］	100(9/9)	100(4/4)	－	100(14/14)	1/1
PISP[b)]	100(5/5)	－	－	2/2	1/1
PRSP[c)]	1/1	－	－	2/2	－
M.catarrhalis［モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス］	100(4/4)	77.8(7/9)	75.0(3/4)	100(10/10)	100(3/3)
Klebsiella 属［クレブシエラ属］	2/2	1/1	－	1/1	－
Enterobacter 属［エンテロバクター属］	1/1	1/1	－	2/2	－
H.influenzae［インフルエンザ菌］	90.0(9/10)	87.5(7/8)	100(3/3)	100(12/12)	100(17/17)
BLNAR[d)]	100(3/3)	2/2	1/1	100(4/4)	2/2
BLPAR[e)]	1/1	1/1	－	1/1	100(3/3)
L.pneumophila［レジオネラ・ニューモフィラ］	－	－	－	－	－
Prevotella 属［プレボテラ属］	－	0/1	－	83.3(5/6)	100(22/22)
M.pneumoniae［肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）］	2/2	－	－	－	－

%(株数)
－：分離されず
菌消失率(%)=(各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された株数)÷各投与群の株数×100
a)FAS のうち原因菌が特定された集団
b)ペニシリン G に対して 0.12≦MIC≦1μg/mL を示したペニシリン中等度耐性肺炎球菌
c)ペニシリン G に対して MIC≧2μg/mL を示したペニシリン耐性肺炎球菌
d)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
e)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

2) 統合解析

①疾患別臨床効果(PPS)

呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験#において、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与による疾患別の臨床効果は以下のとおりであった。

表　疾患別臨床効果(PPS)

疾患名	投与終了時		投与終了7日後	
	有効例数/評価対象例数	有効率(%)	有効又は治癒例数/評価対象例数	有効率又は治癒率(%)
咽頭・喉頭炎	22/24	91.7	21/22	95.5
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	25/28	89.3	22/26	84.6
急性気管支炎	12/13	92.3	12/13	92.3
市中肺炎	187/194	96.4	174/189	92.1
細菌性肺炎	137/142	96.5	127/139	91.4
非定型肺炎	50/52	96.2	47/50	94.0
マイコプラズマ肺炎	37/39	94.9	35/38	92.1
レジオネラ肺炎	2/2	－	2/2	－
非定型肺炎†	9/9	100.0	9/9	100.0
細菌＋マイコプラズマ肺炎	2/2	－	1/1	－
慢性呼吸器病変の二次感染	35/38	92.1	33/38	86.8
中耳炎	13/14	92.9	13/13	100.0
副鼻腔炎	117/138	84.8	－	－

†：原因微生物を特定できなかったもの

②菌種別菌消失率

呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験#において、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与による原因菌別の菌消失率は以下のとおりであった。

表　微生物学的効果(BPPS)

菌種・菌属		消失株数/評価株数	菌消失率(%)
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	40/40	100.0
	レンサ球菌属	18/19	94.7
	肺炎球菌	41/41	100.0
	PISP[a)]	8/8	100.0
	PRSP[b)]	5/5	100.0
	マクロライド耐性肺炎球菌[c)]	37/37	100.0
グラム陰性菌	モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	30/32	93.8
	クレブシエラ属	5/5	100.0
	エンテロバクター属	5/5	100.0
	インフルエンザ菌	63/65	96.9
	BLNAR[d)]	22/22	100.0
	BLPAR[e)]	7/7	100.0
嫌気性菌	プレボテラ属	26/28	92.9
非定型菌	肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)	2/2	—

菌消失率(%)=(各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された株数)÷(各投与群の株数-「判定不能」と判定された株数)×100
a)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
b)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
c)クラリスロマイシンに対して MIC≧1μg/mL 又は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
d)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
e)アンピシリンに対して MIC≧2μg/mL を示した β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

#：市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験(用量設定試験)AMX-T201、市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 AMX-T301、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 AMX-T302、副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 AMX-T303、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 AMX-T304

③背景因子別臨床効果（呼吸器感染症）

呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験[#]において、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与による被験者背景別の臨床効果は以下のとおりであった。

表　背景因子別の治癒率（呼吸器感染症）（PPS）

疾患群		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
症例数		189	38	13	280
項目		n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)
性別	男	95/104 (91.3)	26/30 (86.7)	6/6 (100.0)	127/140 (90.7)
	女	79/85 (92.9)	7/8 (87.5)	6/7 (85.7)	92/100 (92.0)
年齢（歳）[a]	＜65	115/124 (92.7)	5/5 (100.0)	7/8 (87.5)	127/137 (92.7)
	65≦	59/65 (90.8)	28/33 (84.8)	5/5 (100.0)	92/103 (89.3)
体重（kg）[b]	＜40	2/4 (-)	3/3 (-)	0/0 (-)	5/7 (71.4)
	40≦＜60	98/104 (94.2)	17/20 (85.0)	5/6 (83.3)	120/130 (92.3)
	60≦＜80	65/71 (91.5)	13/15 (86.7)	6/6 (100.0)	84/92 (91.3)
	80≦	9/10 (90.0)	0/0 (-)	1/1 (-)	10/11 (90.9)
重症度	軽度	174/188 (92.6)	－	－	178/188 (92.6)
	中等度	0/1 (-)	－	－	0/1 (-)
	重度	0/0 (-)	－	－	0/0 (-)
PORT スコア	1	59/61 (96.7)	－	－	59/61 (96.7)
	2	94/104 (90.4)	－	－	94/104 (90.4)
	3	21/23 (91.3)	－	－	21/23 (91.3)
	4	0/1 (-)	－	－	0/1 (-)
	5	0/0 (-)	－	－	0/0 (-)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	136/149 (91.3)	33/38 (86.8)	9/9 (100.0)	178/196 (90.8)
	あり	38/40 (95.0)	0/0 (-)	3/4 (-)	41/44 (93.2)
肝機能低下	なし	125/134 (93.3)	29/34 (85.3)	9/10 (90.0)	163/178 (91.6)
	軽度	42/48 (87.5)	3/3 (-)	3/3 (-)	48/54 (88.9)
	中等度	7/7 (100.0)	1/1 (-)	0/0 (-)	8/8 (100.0)
	高度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
腎機能低下	なし	147/158 (93.0)	20/21 (95.2)	10/10 (100.0)	177/189 (93.7)
	軽度	26/29 (89.7)	10/13 (76.9)	2/3 (-)	38/45 (84.4)
	中等度	1/2 (-)	3/4 (-)	0/0 (-)	4/6 (66.7)
	高度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)

a：同意取得時
b：投与開始時
＃：市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験(用量設定試験)AMX-T201、市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 AMX-T301、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 AMX-T302

④背景因子別臨床効果（耳鼻咽喉科領域感染症）

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験#において、ラスクフロキサシン 75mg 1 日 1 回投与による被験者背景別の臨床効果は以下のとおりであった。

表　背景因子別の有効率（耳鼻咽喉科領域感染症）（PPS）

疾患群		副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
症例数		138	14	28	24	204
項目		n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)
性別	男	45/55 (81.8)	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)	7/8 (87.5)	70/83 (84.3)
	女	72/83 (86.7)	8/8 (100.0)	12/14 (85.7)	15/16 (93.8)	107/121 (88.4)
年齢（歳）[a]	＜65	110/129 (85.3)	9/10 (90.0)	25/28 (89.3)	19/20 (95.0)	163/187 (87.2)
	65≦	7/9 (77.8)	4/4 (-)	0/0 (-)	3/4 (-)	14/17 (82.4)
体重（kg）[b]	＜40	0/1 (-)	1/1 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/2 (-)
	40≦＜60	63/70 (90.0)	6/6 (100.0)	14/15 (93.3)	13/14 (92.9)	96/105 (91.4)
	60≦＜80	43/54 (79.6)	6/6 (100.0)	9/10 (90.0)	8/9 (88.9)	66/79 (83.5)
	80≦	11/13 (84.6)	0/1 (-)	2/3 (-)	1/1 (-)	14/18 (77.8)
重症度	軽度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
	中等度	67/83 (80.7)	6/6 (100.0)	20/23 (87.0)	22/24 (91.7)	115/136 (84.6)
	重度	50/55 (90.9)	7/8 (87.5)	5/5 (100.0)	0/0 (-)	62/68 (91.2)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	116/136 (85.3)	12/13 (92.3)	21/23 (91.3)	21/23 (91.3)	170/195 (87.2)
	あり	1/2 (-)	1/1 (-)	4/5 (80.0)	1/1 (-)	7/9 (77.8)
肝機能低下	なし	100/120 (83.3)	12/13 (92.3)	22/24 (91.7)	18/20 (90.0)	152/177 (85.9)
	軽度	17/18 (94.4)	1/1 (-)	3/4 (-)	3/3 (-)	24/26 (92.3)
	中等度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)	1/1 (-)
	高度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
腎機能低下	なし	111/128 (86.7)	11/12 (91.7)	23/26 (88.5)	19/21 (90.5)	164/187 (87.7)
	軽度	6/9 (66.7)	2/2 (-)	2/2 (-)	3/3 (-)	13/16 (81.3)
	中等度	0/1 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/1 (-)
	高度	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)

a：同意取得時
b：投与開始時
#：副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 AMX-T303、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 AMX-T304

3) 腸内細菌叢に対する影響[5)]

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。　(AMX-C101 ステップ 8)

（「Ⅴ. 5. (2)臨床薬理試験」の項参照）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

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)、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌（BLNAR 及び BLPAR を含む)、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に対して抗菌活性を示した[4)]。

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[13)]。

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[14)]

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)

※：ラスビック錠 75mg 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ヒト由来のトポイソメレースⅡに対する阻害活性[14)]

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[14)]

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
※：ラスビック錠 75mg 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
※：ラスビック錠 75mg 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
※：ラスビック錠 75mg 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[14)]

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）	MIC50（μg/mL）	MIC90（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
	CFPN	1 ～ 2	1	2
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
	VCM	0.5 ～ 2	1	1
	TEIC	0.5 ～ 8	1	4
	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
	CFPN	0.12 ～ >128	0.5	8
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
	CFPN	64 ～ >128	>128	>128
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
	CFPN	≦0.008	≦0.008	≦0.008
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
	CFPN	0.03 ～ 0.12	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
	CFPN	≦0.008 ～ 0.5	0.25	0.5

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)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
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
	CFPN	0.5 ～ 4	1	2
	PCG	2 ～ 4	2	4

CLSI 微量液体希釈法で測定
♯：PCG MIC ≧ 2μg/mL
※：ラスビック錠 75mg 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)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (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
	CFPN	0.25 ～ >128	0.5	128
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
	CFPN	0.5 ～ 32	0.5	32
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
	CFPN	0.25 ～ 1	0.5	1
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
	CFPN	4 ～ 128	16	16
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
	CFPN	16 ～ >128	32	>128
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
	CFPN	≦0.06 ～ 1	0.5	1
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
	CFPN	≦0.008 ～ 2	0.015	1
	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
	CFPN	0.12 ～ 2	2	2
	ABPC	2 ～ 8	4	4

CLSI 微量液体希釈法で測定
※：ラスビック錠 75mg 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)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Clostridioides difficile ※	LSFX	0.06 ～ 16	1	2
[クロストリディオイデス・ディフィシル]	LVFX	0.5 ～ >64	16	>64
	GRNX	0.25 ～ 32	1	32
49 菌株	MFLX	0.25 ～ 64	4	16
Streptococcus anginosus	LSFX	≦0.03 ～ 1	0.06	0.25
[ストレプトコッカス・アンギノーサス]	LVFX	0.5 ～ 4	2	2
	GRNX	≦0.03 ～ 1	0.25	1
20 菌株	MFLX	0.12 ～ 2	0.5	1
Streptococcus constellatus	LSFX	≦0.03 ～ 0.25	0.06	0.06
[ストレプトコッカス・コンステラタス]	LVFX	1 ～ 64	1	2
	GRNX	0.06 ～ 1	0.12	0.25
20 菌株	MFLX	0.25 ～ 8	0.5	0.5
Streptococcus intermedius	LSFX	≦0.03 ～ 0.5	0.06	0.12
[ストレプトコッカス・インターメディウス]	LVFX	0.5 ～ 2	1	2
	GRNX	≦0.03 ～ 0.5	0.06	0.25
20 菌株	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
Finegoldia magna ※	LSFX	≦0.03 ～ 8	1	4
[フィネゴルディア・マグナ]	LVFX	0.25 ～ 64	32	64
	GRNX	≦0.03 ～ >64	32	>64
23 菌株	MFLX	0.06 ～ 64	8	32
Peptoniphilus asaccharolyticus ※	LSFX	0.06 ～ 4	0.25	2
[ペプトニフィラス・アサッカロリチカス]	LVFX	2 ～ 64	4	64
	GRNX	≦0.03 ～ 16	0.12	16
19 菌株	MFLX	0.12 ～ 16	0.25	16
Parvimonas micra ※	LSFX	0.25 ～ 16	0.25	2
[パルビモナス・ミクラ]	LVFX	0.12 ～ 8	0.25	2
	GRNX	≦0.03 ～ 1	0.12	0.5
23 菌株	MFLX	0.25 ～ 8	0.25	1
Cutibacterium acnes ※	LSFX	0.5 ～ 1	1	1
[アクネ菌]	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.5 ～ 1	1	1
30 菌株	AZM	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12

CLSI 微量液体希釈法で測定
※：ラスビック錠 75mg 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)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Streptococcus anginosus	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
[ストレプトコッカス・アンギノーサス]	LVFX	0.5 ～ 2	1	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
30 菌株	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
Streptococcus constellatus	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
[ストレプトコッカス・コンステラタス]	LVFX	0.25 ～ 1	0.5	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	≦0.06
30 菌株	MFLX	≦0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
Streptococcus intermedius	LSFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
[ストレプトコッカス・インターメディウス]	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	≦0.06 ～ 0.12	≦0.06	0.12
30 菌株	MFLX	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25

④グラム陽性嫌気性菌（歯性感染症由来菌株）（2008～2015 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）
Parvimonas micra ※	LSFX	1 ～ 4	1	1
［パルビモナス・ミクラ］	LVFX	1 ～ 8	1	2
	GRNX	0.12 ～ 1	0.25	0.25
30 菌株	MFLX	0.25 ～ 2	0.5	0.5

CLSI 寒天平板希釈法で測定
※：ラスビック錠 75mg 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）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
Bacteroides fragilis ※	LSFX	0.12 ～ 8	1	4
［バクテロイデス・フラジリス］	LVFX	1 ～ 64	2	32
	GRNX	0.12 ～ 16	0.5	4
50 菌株	MFLX	0.25 ～ 8	1	8
Bacteroides thetaiotaomicron ※	LSFX	0.25 ～ 16	1	4
［バクテロイデス・シータイオタオミクロン］	LVFX	1 ～ >64	8	>64
	GRNX	0.06 ～ 64	1	8
40 菌株	MFLX	0.5 ～ >64	4	64
Fusobacterium nucleatum ※	LSFX	≤0.03 ～ 2	0.06	1
［フソバクテリウム・ヌクレアタム］	LVFX	≤0.06 ～ 32	1	16
	GRNX	≤0.03 ～ 4	0.5	2
16 菌株	MFLX	≤0.03 ～ 8	0.25	4
Fusobacterium necrophorum ※	LSFX	0.06 ～ 2	n.d. ♯	n.d. ♯
［フソバクテリウム・ネクロフォーラム］	LVFX	0.25 ～ >64	n.d. ♯	n.d. ♯
	GRNX	0.12 ～ 64	n.d. ♯	n.d. ♯
5 菌株	MFLX	0.12 ～ 64	n.d. ♯	n.d. ♯
Prevotella bivia	LSFX	0.12 ～ 4	1	2
［プレボテラ・ビビア］	LVFX	0.5 ～ >64	4	8
	GRNX	0.12 ～ 16	2	4
47 菌株	MFLX	0.5 ～ 64	4	8
Prevotella melaninogenica	LSFX	≤0.03 ～ 2	0.25	0.5
［プレボテラ・メラニノジェニカ］	LVFX	≤0.06 ～ 32	0.5	16
	GRNX	≤0.03 ～ 8	0.06	1
21 菌株	MFLX	≤0.03 ～ 16	0.5	8
Prevotella intermedia	LSFX	≤0.03 ～ 1	0.12	0.5
［プレボテラ・インターメディア］	LVFX	≤0.06 ～ 8	0.5	2
	GRNX	≤0.03 ～ 1	0.12	0.5
39 菌株	MFLX	≤0.03 ～ 16	0.25	4
Veillonella spp.※	LSFX	0.25 ～ 16	2	8
［ベイロネラ属］	LVFX	0.25 ～ 16	4	8
	GRNX	0.06 ～ 16	2	8
20 菌株	MFLX	0.06 ～ 16	2	8

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。
※：ラスビック錠 75mg 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)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (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

CLSI 寒天平板希釈法で測定
※：ラスビック錠 75mg 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)

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

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (μg/mL)
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

CLSI 微量液体希釈法で測定
※：ラスビック錠 75mg 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)

⑧*Mycoplasma pneumoniae* (2013 年分離)

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC50 (μg/mL)	MIC90 (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[14)]

①*S. pneumoniae* [肺炎球菌]

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

4) 殺菌作用[14)]

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

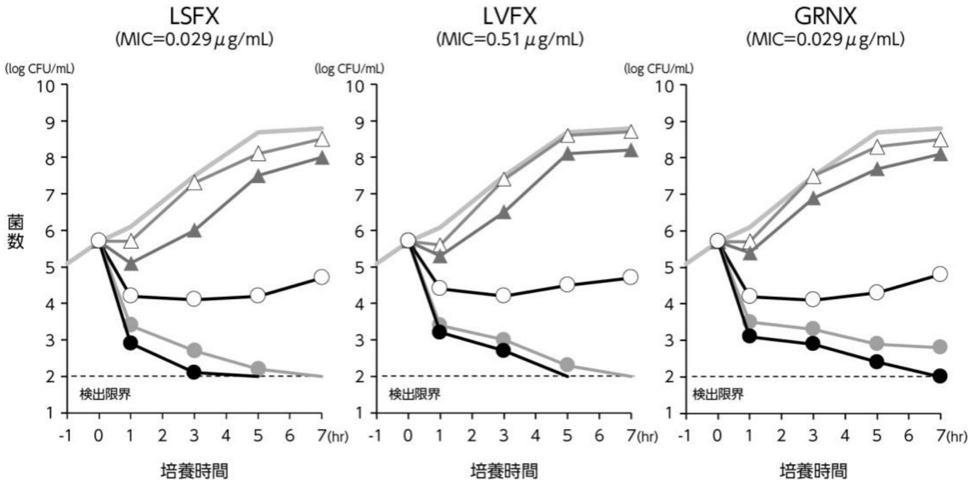
測定方法：*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*※に対するラスクフロキサシン及び LVFX の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠し測定した後、各濃度の薬物含有培地中の菌数を測定し（n=1）、MIC 測定時接種菌量の 99.9%以上の殺菌作用を示す最小濃度を *in vitro* MBC とした。

※：ラスビック錠 75mg 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）

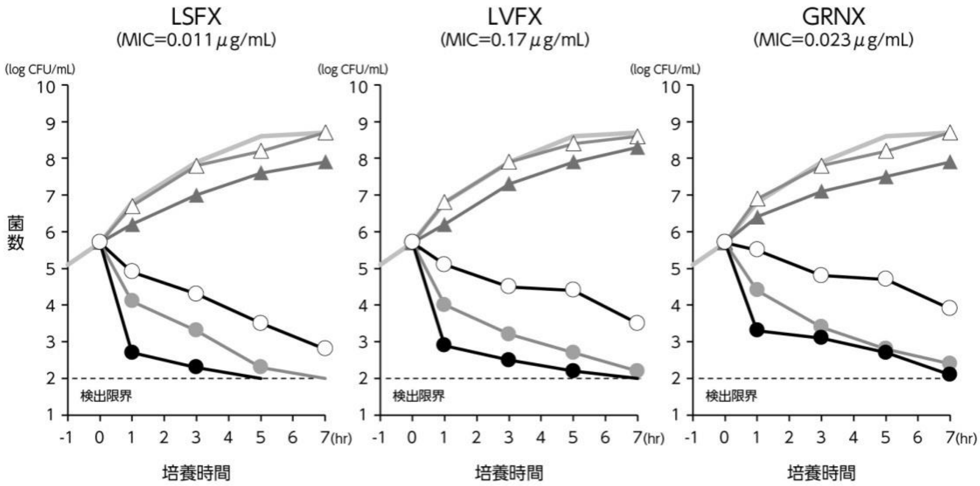
② 増殖曲線に及ぼす影響

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。

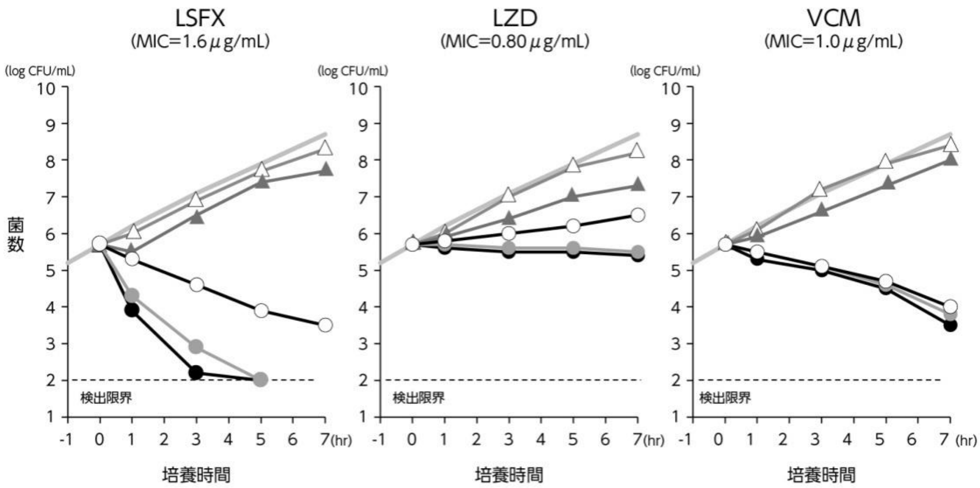
・*S. pneumoniae*　［肺炎球菌］



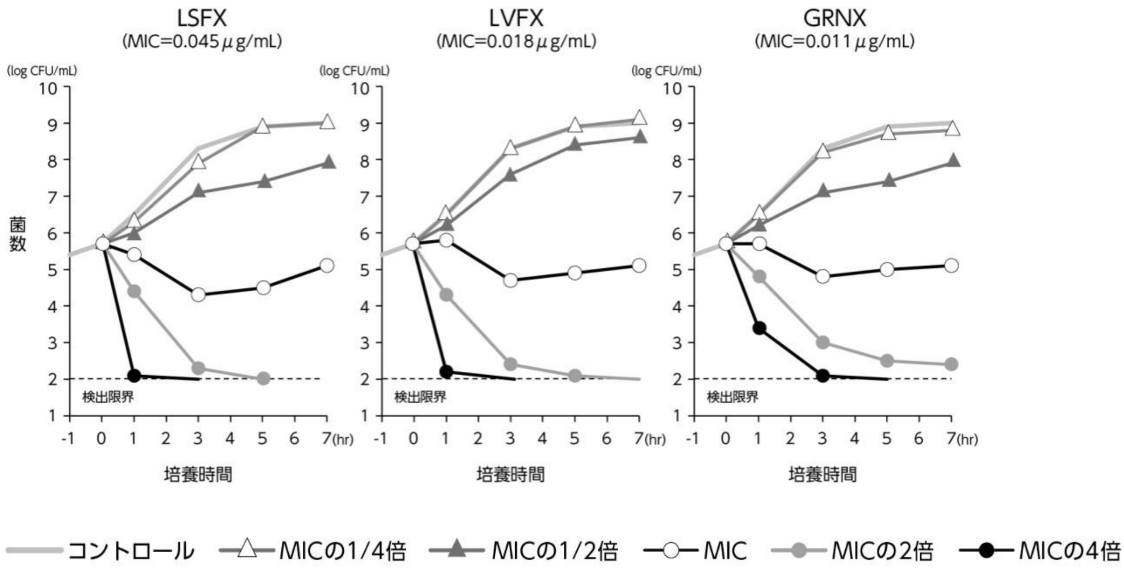
・MSSA　［メチシリン感受性黄色ブドウ球菌］



・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(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

※：ラスビック錠 75mg 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)[14)]

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。

※：ラスビック錠 75mg 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) 耐性菌出現に関する検討（*in vitro*）[14)]

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。

・*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）。

※：ラスビック錠 75mg 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 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 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}
	LVFX	1	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}
	GRNX	0.06	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}
	CPFX	1	1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}	<1.1 × 10^{-8}
S. aureus ATCC29213 [黄色ブドウ球菌]	LSFX	0.008	<2.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}
	LVFX	0.125	<2.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}
	GRNX	0.015	8.2 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}
	CPFX	0.25	6.2 × 10^{-9}	3.1 × 10^{-9}	<2.1 × 10^{-9}
E. coli ATCC25922※ [大腸菌]	LSFX	0.06	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}
	LVFX	0.015	3.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}
	GRNX	0.03	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}
	CPFX	0.008	1.2 × 10^{-8}	<1.9 × 10^{-9}	<1.9 × 10^{-9}

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。

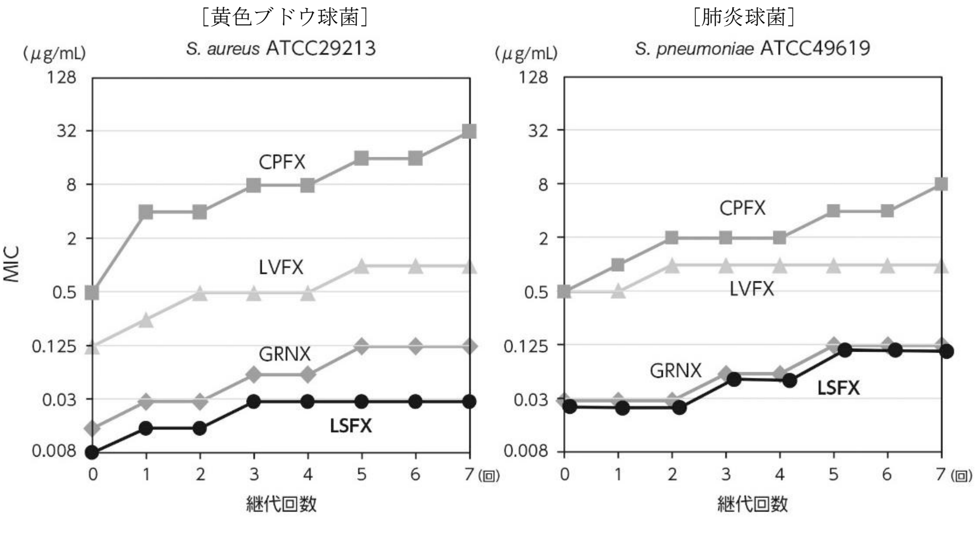
※：ラスビック錠 75mg の適応外菌種
（本剤以外の適応菌種については、最新の電子添文を参照すること）

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

7）細胞内移行性[14)]

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

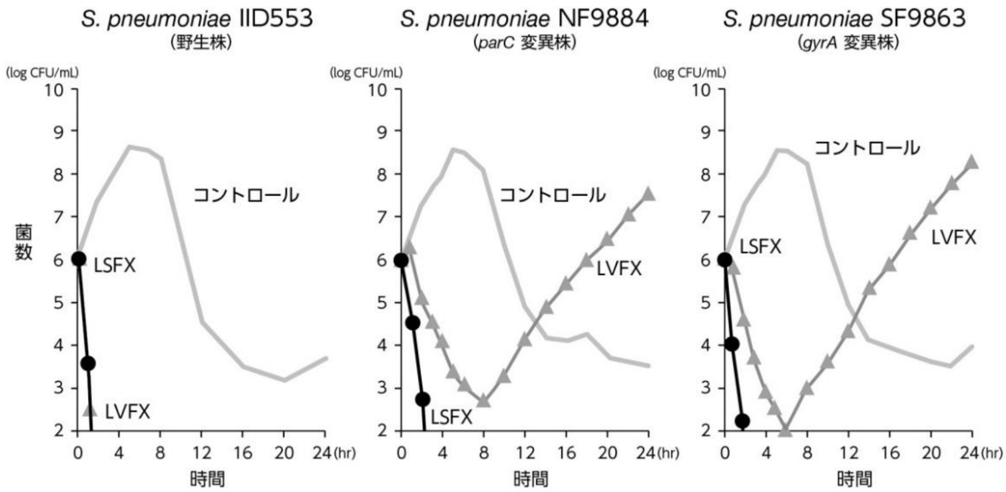
＃：細胞内薬物濃度(I)/細胞外薬物濃度(E)により比を算出(平均値±標準偏差、n=3)

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。

8）シミュレーションモデルによる殺菌作用（*in vitro*）[14)]

ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルを用いて、*S. pneumoniae*［肺炎球菌]に対するラスクフロキサシン（錠）75mg 単回経口投与時の殺菌効果を LVFX 500mg 単回経口投与時の殺菌効果と比較した。

ラスクフロキサシンは、野生株（IID553）及びキノロン耐性変異株（NF9884（*parC* 変異株）及び SF9863（*gyrA* 変異株））に対して高い殺菌効果を示した。菌はシミュレーション開始 3 時間後までに検出限界以下に殺菌され、24 時間後まで殺菌効果は持続した。



MIC

	IID553	NF9884	SF9863
LSFX	0.06μg/mL	0.125μg/mL	0.06μg/mL
LVFX	1μg/mL	2μg/mL	2μg/mL

測定方法：シミュレーション開始 24 時間後に菌の増殖が認められた場合、得られた菌株の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠して、それぞれ 1 回ずつ測定。

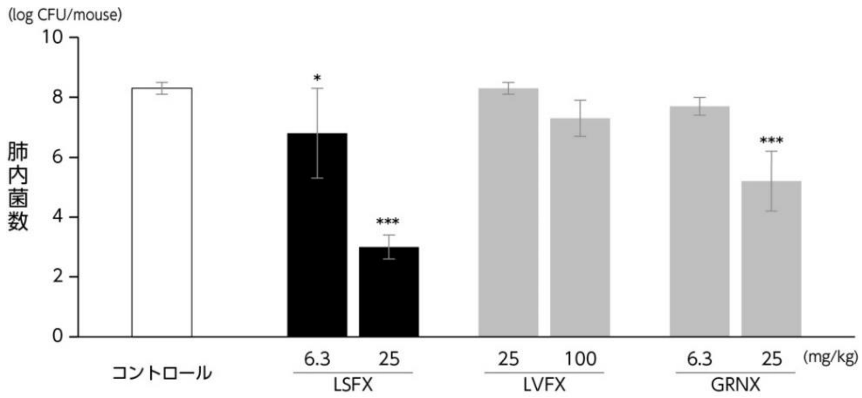
図　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対するラスクフロキサシンの殺菌力

9) 実験的感染モデルに対する治療効果（*in vivo*）[14)]

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。

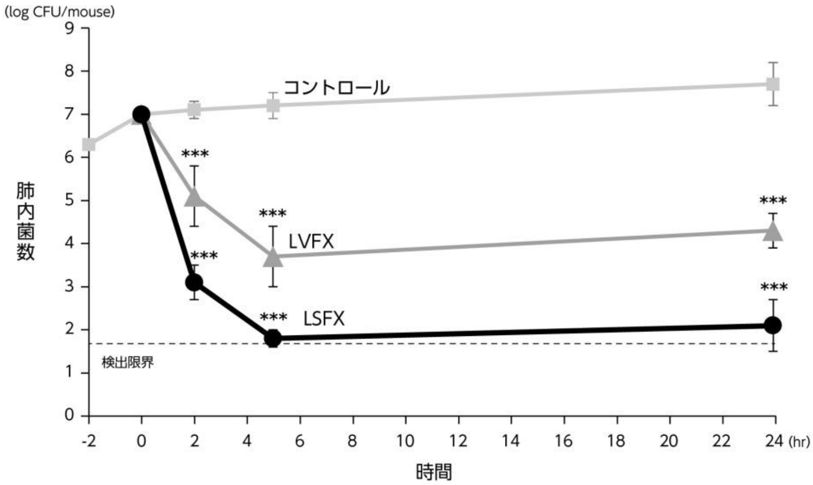
評価：最終投与翌日（16.5～17.0 時間後）の肺内菌数を測定し、平均値±標準偏差を算出。*及び***は、溶媒投与群に対してそれぞれ $p<0.05$ 及び $p<0.001$ で有意差が認められた群を示す（Dunnett 型の多重比較検定、パラメトリック）。

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

Ⅶ. 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」、「Ⅶ. 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[15)]

健康成人男性 24 例にラスクフロキサシン（錠）75mg を空腹時単回経口投与したときの、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(AMX-T112)

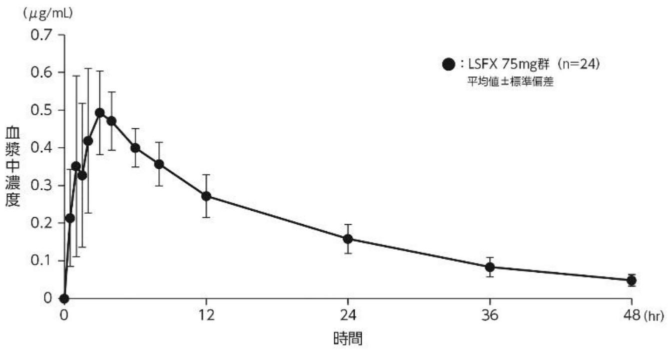


図 健康成人にラスクフロキサシン 75mg を単回経口投与したときの血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表 健康成人にラスクフロキサシン 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

投与量	例数	C_{max}(μg/mL)	C_{24}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_{inf}(μg･hr/mL)
75mg	24	0.592±0.162	0.158±0.0385	2.48±1.09	13.9±1.35	10.2±2.02

(平均値±標準偏差)

［参考］

健康成人男性 6 例に、ラスクフロキサシン（カプセル）100mg、200mg、400mg 及び 800mg を空腹時経口投与したときの、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。100～800mg の用量範囲でラスクフロキサシンの血漿中濃度は、用量にほぼ比例して上昇した。(AMX-C101)

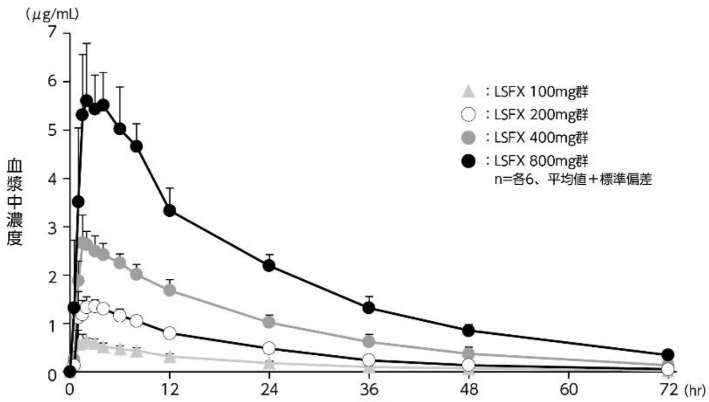


図 健康成人にラスクフロキサシン 100mg、200mg、400mg 及び 800mg を空腹時単回経口投与したときの
血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表　健康成人にラスクフロキサシン 100mg、200mg、400mg 及び 800mg を空腹時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

投与量	例数	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_{inf}(μg･hr/mL)
100mg	6	0.732±0.114	1.50±0.447	16.1±1.00	12.7±2.24
200mg	6	1.50±0.247	2.50±1.05	15.6±2.39	30.2±4.23
400mg	6	2.88±0.360	1.76±0.280	15.8±2.28	65.5±11.5
800mg	6	6.00±0.844	2.58±1.11	18.2±2.10	144±18.2

（平均値±標準偏差）

注）ラスクフロキサシン（カプセル）について、絶対的バイオアベイラビリティの算出を目的とした試験は実施していないが、AMX-C101 試験及び AMY-I101 試験ではカプセル剤と注射剤が同用量で投与されていることから、AUC_{inf}を用いて絶対的バイオアベイラビリティを算出した結果、絶対的バイオアベイラビリティは 100～800mg の用量範囲で 71%～96%となり、本カプセルは良好な経口吸収性を示すことが確認されている。

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

2）反復投与[15]

健康成人男性 6 例にラスクフロキサシン（錠）75mg 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラスクフロキサシンの血漿中濃度は投与開始 7 日目までに定常状態となった。(AMX-T103 ステップ 2)

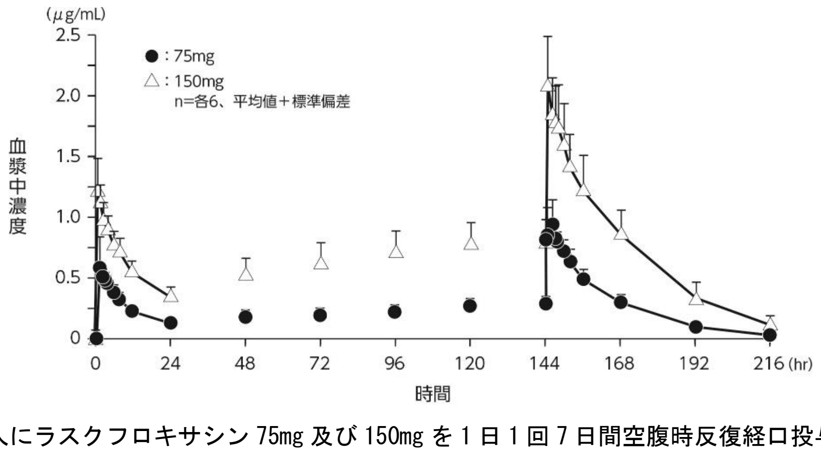


図　健康成人にラスクフロキサシン 75mg 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したときの
血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

表　健康成人にラスクフロキサシン 75mg 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復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

投与量	投与日	例数	C_{max} (μg/mL)	C_{24} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_t (μg･hr/mL)
75mg	1 日目	6	0.609±0.125	0.130±0.0139	1.67±1.21	11.3±0.993	6.63±0.560
	7 日目	6	0.998±0.174	－	1.50±0.548	16.2±1.02	13.0±1.73
	累積係数 (7 日目/1 日目)	－	1.65±0.0629	－	－	－	1.96±0.115
150mg	1 日目	6	1.28±0.189	0.346±0.0824	1.50±0.548	14.8±1.46	14.7±2.32
	7 日目	6	2.15±0.410	－	1.50±1.22	17.7±2.34	30.9±6.54
	累積係数 (7 日目/1 日目)	－	1.68±0.0894	－	－	－	2.09±0.177

（平均値±標準偏差）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

［参考］

健康成人男性 6 例に、ラスクフロキサシン（カプセル）200mg 及び 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復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。（AMX-C101）

表　健康成人にラスクフロキサシン 200mg 及び 400mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復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

投与量	投与日	例数	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_t(μg･hr/mL)
200mg	1 日目	6	1.54±0.359	2.50±1.87	14.5±1.88	20.8±3.12
	7 日目	6	2.61±0.427	2.50±1.38	22.8±3.51	46.3±7.08
400mg	1 日目	6	3.22±0.376	2.17±0.408	16.4±2.26	45.6±5.20
	7 日目	6	6.55±0.424	2.50±1.05	24.2±4.60	113±13.1

（平均値±標準偏差）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

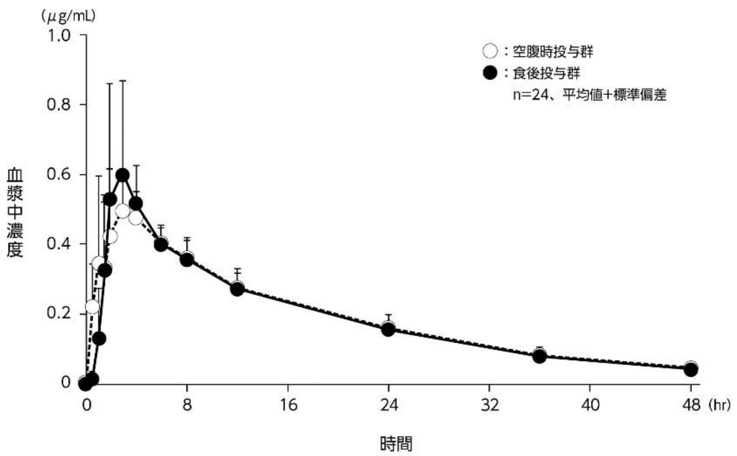
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1） 食事の影響[16)]

健康成人男性 24 例に、ラスクフロキサシン（錠）75 mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、血漿中ラスクフロキサシン濃度推移及び薬物動態パラメータ並びに空腹時に対する食後の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比は以下のとおりであった。（AMX-T112）



○：空腹時投与群、●：食後投与群、平均値±標準偏差、n=24

図　健康成人にラスクフロキサシン 75mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ラスクフロキサシン濃度

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薬物動態に及ぼす食事の影響

	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_{inf} (μg･hr/mL)	AUC_{last} (μg･hr/mL)
空腹時	24	0.592±0.162	2.48±1.09	13.9±1.35	10.2±2.02	9.19±1.69
食後		0.765±0.247	2.54±0.871	14.2±1.89	10.2±1.79	9.14±1.44
比較[#]（食後／空腹時）		1.28 [1.12～1.47]	－	－	－	1.00[†] [0.95～1.05]

（平均値±標準偏差）

＃ 幾何平均比[90%信頼区間]

2）併用薬の影響[17)]

①制酸剤との併用

健康成人男性 9 例に乾燥水酸化アルミニウムゲル（1075.2mg）・水酸化マグネシウム（960mg）の配合剤とラスクフロキサシン（錠）75mg を経口併用投与したとき、ラスクフロキサシンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0.513 倍［幾何平均比の 90%信頼区間(以下同様)：0.446～0.591］及び 0.681 倍［0.627～0.739］に減少した。(AMX-T101)

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

②ファモチジン（胃内 pH を変化させる薬物）

健康成人男性 9 例に、ファモチジン 20mg 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の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0.975 倍［0.846～1.12］及び 0.976 倍［0.899～1.06］であり、変化はなかった。（AMX-T101）

③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。(AMX-T108)

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

④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。(AMX-C103)

⑤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_{0-10} 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。(AMX-T104)

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

⑥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。(AMX-T109)

⑦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。（AMX-T110）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」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
該当資料なし

(3)消失速度定数
健康成人男性 24 例に、ラスクフロキサシン(錠)75mg を単回経口投与したときの見かけの消失速度定数：Kel(平均値±標準偏差)は、0.0504±0.00515(1/hr)であった[15]。(AMX-T112)

(4)クリアランス
健康成人男性 24 例に、ラスクフロキサシン(錠)75mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス：CL/F(平均値±標準偏差)は、7.63±1.40L/hr であった[15]。(AMX-T112)
また、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の腎クリアランス：CLr(平均値±標準偏差)は、0.784±0.0808L/hr であった[15]。(AMX-T103)

(5)分布容積
健康成人男性 24 例に、ラスクフロキサシン(錠)75mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積：Vd/F(平均値±標準偏差)は、151±24.7L であった[15]。(AMX-T112)

(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錠剤及びラスクフロキサシンの注射剤が用いられた健康被験者、肝機能障害者、腎機能障害者及び呼吸器感染症等の感染症罹患患者と対象とした臨床試験 12 試験[注)]から得られた血漿中ラスクフロキサシン濃度(734 例(男性 428 例、女性 306 例)、3444 測定点)を用いて、PPK 解析(使用ソフトウェア：Phoenix NLME 1.3)を実施した。
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に対する体重、推定クレアニチンクリアランス(Ccr)及び肝機能障害の有無(AMX-T106 試験の対象被験者である Child-Pugh 分類が軽度及び中等度)が、分布容積に対する体重及び年齢がそれぞれ検出された。

1) 感染症患者での PK パラメータの予測値[18)]
最終モデルを用いて推定された、呼吸器感染症患者(AMX-T201、AMX-T301 及び AMX-T302)及び耳鼻咽喉科領域感染症患者(AMX-T303 及び AMX-T304)にラスクフロキサシン(錠)75mg を反復投与したときの PK パラメータは、以下のとおりであった。

表　最終モデルを用いて推定された定常状態におけるラスクフロキサシン(錠)の PK パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

2) 血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響[18)]

最終モデルを用いてラスクフロキサシン 75mg を 1 日 1 回反復経口投与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の上昇が認められた。一方、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。

注）健康被験者を対象とした試験（AMX-T103、AMX-T105、AMX-T106、AMX-T112、AMY-I101 及び AMY-I102）、市中肺炎患者を対象とした試験（AMX-T201、AMX-T301 及び AMY-I201）、呼吸器感染症患者を対象とした試験（AMX-T302）、副鼻腔炎患者を対象とした試験（AMX-T303）、並びに耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした試験（AMX-T304）

４．吸収

1）バイオアベイラビリティ[19)]

健康成人男性 24 例に、ラスクフロキサシン（錠）75mg を単回経口投与したときの AUC_{inf} 及び、健康成人男性 9 例に、ラスクフロキサシン（注射）100mg を静脈内投与したとき投与量補正した AUC_{inf} を用いて算出した絶対的バイオアベイラビリティは 103%であった。（AMY-T112、AMY-I101）

2）吸収部位、吸収率

①吸収部位

ヒトでの該当資料なし

②吸収率

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 48 時間までに尿、糞及び胆汁中へ排泄された総放射能はそれぞれ投与量の 7.0、16.4 及び 62.4%であり、吸収率は 69%以上と考えられた[20)]。

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[20)]。

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[21)]。

（「Ⅶ. 5.（5）5)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[21)]。

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[21)]。

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[15)]
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[22)]。(AMX-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)

2) 喀痰[15)]
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。(AMX-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

3) 副鼻腔粘膜、中耳粘膜、口蓋扁桃組織[15)]
耳鼻咽喉組織摘出術施行患者（各組織 5 例）にラスクフロキサシン（錠）75mg を単回経口投与後 1～2 時間での対血漿濃度比（平均値±標準偏差）は、副鼻腔粘膜 2.12±1.11、中耳粘膜 2.04±1.83、口蓋扁桃組織 2.76±0.784 であった。(AMX-T107)

表 ラスクフロキサシンの摘出組織への移行性

組織	血漿		組織		血漿中濃度に対する組織中濃度の比†
	採取時間(hr)＃	濃度(ng/mL)†	採取時間(hr)＃	濃度(ng/g)†	
副鼻腔粘膜	1.08-1.78	98.6±110	1.08-1.73	265±322	2.12±1.11
中耳粘膜	1.45-1.50	343±403	1.45-1.50	530±392	2.04±1.83
口蓋扁桃組織	1.00-1.47	246±174	1.00-1.47	609±427	2.76±0.784

＃：最小値－最大値、n=5
†：平均値±標準偏差、n=5

4) 血球移行[23)]
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。

5) 組織移行 [21)]

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[23)]。

6． 代謝

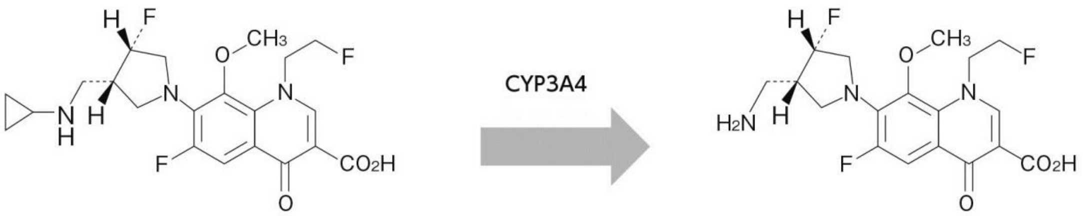
(1) 代謝部位及び代謝経路

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（錠）75mg 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[15)]。(AMX-T103)

（「Ⅷ. 6. (4)2) 代謝物の比率」の項参照）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」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

(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*）[23)]

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。

2) CYP 誘導作用（*in vitro*）[23)]

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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[14)]

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[15)]

健康成人男性にラスクフロキサシン（錠）75 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の脱シクロプロピル体の存在割合は以下のとおりであった。（AMX-T103）

表　ラスクフロキサシン 75mg 及び 150mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの脱シクロプロピル体存在割合

投与量 / 投与日	脱シクロプロピル体存在割合(%)＃	
	ラスクフロキサシン 75mg	ラスクフロキサシン 150mg
1 日目	14.3±0.941	13.4±2.95
7 日目	9.43±1.04	8.24±2.09

（平均値±標準偏差、n=6）

＃：脱シクロプロピル体 Ratio=(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）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

7．排泄

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[15)]。(AMX-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）

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。

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[15)]。

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[24)]

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。(AMX-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)

［参考］
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。(AMX-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 分類スコア)	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)

2) 腎機能障害者[24)]

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及び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。(AMX-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］

3) 高齢者[24)]

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。(AMX-C101、AMX-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）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」である。

11. その他

1) PK/PDターゲット値(AUC_{0-24}/MIC)[25)]

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、90%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（錠）75mg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(%)

AUC_{0-24}/MIC	呼吸器感染症	耳鼻咽喉科領域感染症
≦15	50.0(2/4)	71.4(15/21)
15＜,≦30	100.0(4/4)	90.9(10/11)
30＜,≦100	93.3(14/15)	100.0(38/38)
100＜,≦200	94.7(36/38)	100.0(35/35)
200＜,≦300	100.0(13/13)	100.0(15/15)
300＜	100.0(38/38)	100.0(53/53)

%（菌株数）

方法：AMX-T201試験、AMX-T301試験及びAMX-T302試験において、ラスクフロキサシン（錠）75mgが投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された呼吸器感染症患者（102例、112株）から得られたデータ並びにAMX-T303試験及びAMX-T304試験において、ラスクフロキサシン（錠）75mgが投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された耳鼻咽喉科領域感染症患者（116例、173株）から得られたデータを用いて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。

2) 呼吸器感染症PK/PDターゲット値達成確率[25)]

AUC_{0-24}/MIC仮想データを作成し、ラスクフロキサシン（錠）75mg投与時のPK/PDターゲット値達成確率を推定した結果、AUC_{0-24}/MIC 15を達成する確率は、投与初日が91.3%、投与後7日目が92.3%であった。

方法：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ラスクフロキサシン（錠）75mg 7日間反復経口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（AMX-T201試験、AMX-T301試験及びAMX-T302試験）の被験者データと同様の分布となるように作成した。PPKパラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた臨床分離株のMIC分布を用いて被験者10,000例分のAUC_{0-24}/MIC仮想データを作成し、ラスクフロキサシン（錠）75mg投与時のPK/PDターゲット値達成確率を推定した。

3） 耳鼻咽喉科領域感染症 PK/PD ターゲット値達成確率

ラスクフロキサシン（錠）75mg 1 日 1 回投与したとき、PK/PD ターゲット値 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15 を満たす菌株の割合は 87.9%（152/173 株）であった。

4） 肺炎球菌に対する C_{max}/MIC 及び C_{trough}[25)]

ラスクフロキサシン（錠）75mg を 1 日 1 回経口投与した呼吸器感染症患者で肺炎球菌が検出された 27 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 95.4%であった。

さらに、上記と同様の肺炎球菌が検出された 27 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、C_{trough} が肺炎球菌の MPC 0.12μg/mL を上回る確率は、投与初日が 85.9%、投与後 7 日目が 98.6%であった。

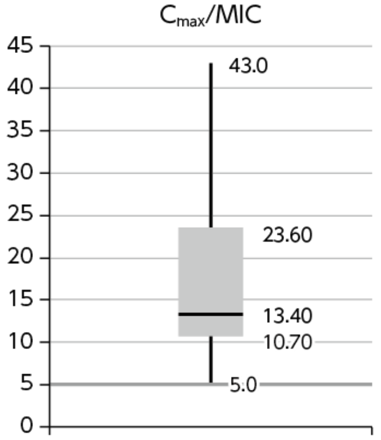


図　肺炎球菌に対する C_{max}/MIC

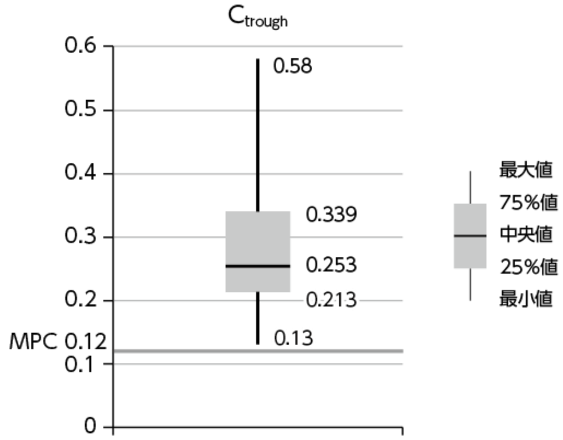


図　肺炎球菌に対する C_{trough}

方法：ラスクフロキサシン（錠）75mg 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 27 例における C_{max}/MIC を PPK モデルで算出した。また 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ラスクフロキサシン錠 75mg 7 日間反復経口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ラスクフロキサシン錠 75mg 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、ラスクフロキサシン（錠）75mg 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。

5） C_{max}/MIC＞8 を満たす菌株の割合

①*H. influenzae* [25)]

ラスクフロキサシン（錠）75mg の臨床試験で *H. influenzae* が検出された症例について、PPK モデルを用いて C_{max}/MIC を算出した。C_{max}/MIC の平均値は 30.90 であり、90%以上の被験者で C_{max}/MIC が 8 を上回っていた。

②呼吸器感染症 [25)]

呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験（AMX-T201 試験、AMX-T301 試験）において本剤の適応菌種が検出された被験者（82 例 90 株）で、C_{max}/MIC＞8 を満たす菌株の割合は 74.4%（67/90 株）であった。

③耳鼻咽喉科領域感染症

耳鼻咽喉科領域感染症を対象疾患とした臨床試験（AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験）において本剤の適応菌種が検出された被験者（104 例 131 株）において、C_{max}/MIC＞8 を満たす菌株の割合は 71.0%（93/131 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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3 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）アルギン酸、クエン酸二水素ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

（「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照）

2.2：承認までの国内臨床試験において、妊娠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）

2.3：承認までの国内臨床試験において、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。

［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 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］

8.2：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[26-29]及び非臨床試験[30]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）

［解説］

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[31]。承認までの国内臨床試験において、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が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 重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者 QT 延長を起こすおそれがある。［11.1.4 参照］

［解説］

健康成人における QT/QTc 評価試験（AMX-T111）において、ラスクフロキサシン 225mg 投与群では QTcF の延長は陰性と判定された。一方、450mg 投与群、750mg 投与群では陽性と判定された。
感染症患者を対象として実施した第Ⅱ相試験（AMX-T201）及び第Ⅲ相試験（AMX-T301、AMX-T302、AMX-T303 及び AMX-T304）のラスクフロキサシン投与群において QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた症例又は QTcF 間隔の変化量が 60ms を超えた症例が一定数認められている。
重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者では、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. 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）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

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］

［解説］

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[31]、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、電子添文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 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。[8.2、11.1.13 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。

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[26-29]及び非臨床試験[30]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[33]）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）

(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 中等度以上の肝機能障害のある患者 血漿中濃度上昇のおそれがある。[16.6.2 参照]

［解説］

臨床薬理試験（AMX-T106）の肝機能障害者において、空腹時にラスクフロキサシン（錠）75mg を単回経口投与したときの中等度の肝機能障害を有する被験者におけるラスクフロキサシンの C_{max} 及び AUC_{last} は 2 例のデータしか得られていないが、第Ⅰ相臨床試験（AMX-T103 ステップ 1）の肝機能正常被験者よりも高値を示し、そのうち 1 例では 2 倍以上高値であった。国内第Ⅱ相試験（AMX-T201）において、ラスクフロキサシン 75mg 投与群と比較して、ラスクフロキサシン 150mg 投与群で有害事象及び副作用の発現率が高い傾向が認められたこと、承認までの国内臨床試験において中等度の肝機能障害を有する被験者へのラスクフロキサシン（錠）の投与経験は非常に限られていること、外来治療で使用されることの多い経口抗菌薬では、安全性上のリスク回避が特に重要と考えること、重度肝機能障害者に本剤を投与した経験はなく、ラスクフロキサシンは主に CYP3A4 により代謝されるため、中等度肝機能障害者と比較して重度肝機能障害者においてラスクフロキサシンの血漿中曝露量がさらに上昇すると想定されること等から、中等度及び重度の肝機能障害のある患者に対して注意喚起を行うことが適切と判断し、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。[2.2 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］

動物試験（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。［2.3 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（65～88 歳）において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者（16～64 歳）と同様であった。

［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[34)]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、承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン 75 又は 150mg 反復経口投与）の安全性評価対象例 531 例において、年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満が 29.3%（111/379 例）、65 歳以上が 24.3%（37/152 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）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

7．相互作用

10. 相互作用 ラスクフロキサシンはCYP3A4の基質である。［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

設定されていない

(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
アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤 制酸剤 ミネラル入りビタミン剤等 ［16.7.2参照］	本剤の効果が減弱されるおそれがあるので、本剤と同時に服用させないこと。	これらの金属イオンを含む薬剤と難溶性のキレートを形成し、本剤の吸収が阻害されると考えられている。

［解説］

ラスクフロキサシンと乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムの配合剤との経口投与時の相互作用試験（AMX-T101）において、本剤の吸収が低下したことから設定した。

（「Ⅶ. 1. (4) 2)併用薬の影響」及び「Ⅲ. 1. (7)その他の主な示性値」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、キノロン系抗菌剤とフェニル酢酸系、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とテオフィリンとの経口投与時の相互作用試験(AMX-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。

（「Ⅶ. 1. (4) 2)併用薬の影響」の項を参照）

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

[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、本剤との併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがあるため設定した。

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[34)]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。

［解説］
医薬品の一般的注意事項として設定した。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

11.1.2 白血球減少症（0.2%）

［解説］
承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン 75 又は 150mg 反復経口投与）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%）（AMX-T201）報告されていることから設定した。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

重大な副作用詳細
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）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

11.1.3 間質性肺炎（0.2%）
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］
承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン 75 又は 150mg 反復経口投与）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%）(AMX-T301）報告されていることから設定した。
（「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照）

重大な副作用詳細
副作用名：器質化肺炎

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 〔なし〕	ラスクフロキサシン(錠) 75mg (4 日間)	投与開始日	投与開始前：細菌性肺炎と診断 投与開始
			投与開始 4 日目 投与中止日	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
			投与中止 1 日後	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
			投与中止 5 日後	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
			投与中止 12 日後	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
			投与中止 16 日後	症状が安定したため退院
			投与中止 61 日後	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
併用薬	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			

注)本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」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）
［9.1.2 参照］

［解説］
健康成人における QT/QTc 評価試験（AMX-T111）において、ラスクフロキサシン 225mg 投与群では QTcF の延長は陰性と判定された。一方、450mg 投与群、750mg 投与群では陽性と判定された。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。
感染症患者を対象として実施した第Ⅱ相試験（AMX-T201）及び第Ⅲ相試験（AMX-T301、AMX-T302、AMX-T303 及び AMX-T304）のラスクフロキサシン投与群において 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。
なお、承認までの臨床試験において臨床上問題となる心電図異常所見や心電図に関する有害事象は認められなかった。
（「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）

表　第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤投与例において 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)	QTcF 値 (投与開始時)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF 変化量 (ms)
AMX-T302	男	70 代	75	468	投与開始後 14 日	501	33
AMX-T303	女	30 代	75	464	投与開始後 3 日	505	41
AMX-T304	女	20 代	75	463	投与終了時	505	42

表　第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤投与例において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)	QTcF値(投与開始時)	発現時期	QTcF絶対値(ms)	QTcF変化量(ms)
AMX-T201A	男	60代	75	390	投与開始後3日	456	66
AMX-T201B	女	30代	75	414	投与開始後7日	486	72
AMX-T201B	女	60代	75	416	投与開始後14日	478	62
AMX-T201B	女	50代	150	398	中止時	461	63
AMX-T302	男	20代	75	352	投与開始後3日	422	70
AMX-T303	女	50代	75	385	投与開始後14日	446	61

注）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」である。

11.1.5 低血糖（頻度不明）

[解説]

承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン75又は150mg反復経口投与）の安全性評価対象例531例において低血糖は報告されていないが、フルオロキノロン抗菌薬による低血糖の発現が知られている[31)]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、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。

（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）

注）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」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]

腸内細菌叢に対する影響を検討した臨床試験（AMX-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。

なお、承認までの国内臨床試験において、偽膜性大腸炎は報告されていない。

（「Ⅴ．5. (7) 3)腸内細菌叢に対する影響」及び「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）

注）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」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]

承認までの本剤の国内臨床試験において、筋骨格および結合組織障害関連の重篤症例は報告されていないものの、キノロン系抗菌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[34)]、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、承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン75又は150mg反復経口投与）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。また、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）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」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］
承認まで本剤の国内臨床試験において、肝機能障害関連の重篤症例は報告されていないものの、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ため設定した。
なお、承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン75又は150mg反復経口投与）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）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」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］
承認までの本剤の国内臨床試験において、筋骨格および結合組織障害関連の重篤症例は報告されていないものの、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、承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン75又は150mg反復経口投与）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）本剤の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1回75mgを1日1回経口投与する。」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[31)]、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。承認までの本剤の国内臨床試験において、痙攣に関連する副作用の報告はなかったが、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[31)]、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。承認までの本剤の国内臨床試験において、錯乱、せん妄等の精神症状に関連する副作用の報告はなかったが、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］

承認までの本剤の国内臨床試験において、重症筋無力症の悪化の報告はなかったが、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。

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、電子添文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） ［8.2、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[26～29]及び非臨床試験[30]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

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

［解説］

承認までの感染症患者（呼吸器科領域感染症又は耳鼻咽喉科領域感染症）を対象とした第Ⅱ相試験（AMX-T201）及び第Ⅲ相試験（AMX-T301、AMX-T302、AMX-T303 及び AMX-T304）において、ラスクフロキサシン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記載した。

1) 副作用の種類別発現頻度

承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン 75 又は 150mg 反復経口投与）の安全性評価対象例 531 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

試験番号	AMX-T301	AMX-T303	AMX-T302	AMX-T304	第Ⅲ相合計	AMX-T201 ステップA	AMX-T201 ステップB		第Ⅱ相、Ⅲ相合計
ラスクフロキサシ1回投与量	75mg	75mg	75mg	75mg	75mg	75mg		150mg	75、150mg
被験者数	140	140	53	70	403	20	54	54	531
発現被験者数	25	8	5	6	44	1	6	11	62

副作用名	発現件数(発現率(%))								
合計	28(17.9)	9(5.7)	5(9.4)	6(8.6)	48(10.9)	1(5.0)	7(10.8)	14(20.4)	70(11.7)
血液およびリンパ系障害								1(1.9)	1 (0.2)
白血球減少症								1(1.9)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1(0.7)				1(0.2)			1(1.9)	2 (0.4)
回転性めまい	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
耳不快感								1(1.9)	1 (0.2)
胃腸障害	10(6.4)	1(0.7)	2(3.8)	2(2.9)	13(3.2)			1(1.9)	15 (2.6)
腹部不快感	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
腹部膨満			1(1.9)		1(0.2)				1 (0.2)
上腹部痛	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
便秘	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
下痢	2(1.4)	1(0.7)	1(1.9)	2(2.9)	6(1.5)			1(1.9)	7 (1.3)
消化不良	2(1.4)				1(0.2)				2 (0.2)
悪心	2(1.4)				2(0.5)				2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			1(1.9)	1(1.4)	2(0.5)				2 (0.4)
異常感				1(1.4)	1(0.2)				1 (0.2)
倦怠感			1(1.9)		1(0.2)				1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2(1.4)			1(1.4)	3(0.7)				3 (0.6)
口角口唇炎	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
口腔ヘルペス	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
真菌性耳感染				1(1.4)	1(0.2)				1 (0.2)
臨床検査	9(6.4)	7(4.3)	2(3.8)	2(2.9)	19(4.7)		6(9.3)	9(11.1)	35(5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.7)				1(0.2)		3(5.6)	1(1.9)	5 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1(1.9)	1(1.9)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加				1(1.4)	1(0.2)				1 (0.2)
血中クレアチニン増加								1(1.9)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加				1(1.4)	1(0.2)				1 (0.2)
血中インスリン増加		1(0.7)			1(0.2)			1(1.9)	2 (0.4)
血中カリウム増加								1(1.9)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加								1(1.9)	1 (0.2)
好酸球数増加	3(2.1)	3(2.1)	1(1.9)		7(1.7)				7 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1(0.7)			1(0.2)		1(1.9)	1(1.9)	3 (0.6)
尿中血陽性			1(1.9)		1(0.2)				1 (0.2)
インスリンCペプチド増加								1(1.9)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
白血球数減少	3(2.1)	1(0.7)			4(1.0)				4 (0.8)
血小板数増加								1(1.9)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1(0.7)				1(0.2)		1(1.9)	1(1.9)	2 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加		1(0.7)			1(0.2)				1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2(1.4)				2(0.5)		1(1.9)	1(1.9)	3 (0.6)
頚部痛	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
四肢痛	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
腱痛							1(1.9)		1 (0.2)
神経系障害	1(0.7)				1(0.2)			1(1.9)	2 (0.4)
頭痛	1(0.7)				1(0.2)			1(1.9)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.7)	1(0.7)			2(0.5)				2 (0.4)
喘息		1(0.7)			1(0.2)				1 (0.2)
器質化肺炎	1(0.7)				1(0.2)				1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3(2.1)				3(0.7)	1(5.0)		1(1.9)	5 (0.9)
紅斑								1(1.9)	1 (0.2)
そう痒症	1(0.7)				1(0.2)	1(5.0)			2 (0.4)
発疹	2(1.4)				2(0.5)				2 (0.4)

MedDRA 基本語による集計(MedDRA/J V18.1)
承認時社内集計(承認時評価資料)

発現率(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100

注 1)本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」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)

承認までの感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験（ラスクフロキサシン 75 又は 150mg 反復経口投与）の安全性評価対象例 531 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	全投与被験者♯ 発現率(%)
性別	男	27/266	10.2
	女	35/265	13.2
年齢	65 歳未満	50/379	13.2
	65 歳以上	12/152	7.9
体重	40kg 未満	2/12	16.7
	40kg 以上 60kg 未満	35/289	12.1
	60kg 以上 80kg 未満	21/198	10.6
	80kg 以上	4/32	12.5
糖尿病	合併なし	62/505	12.3
	合併あり	0/26	0.0
心疾患	合併なし	59/510	11.6
	合併あり	3/21	14.3
腎機能低下	なし	40/419	9.5
	軽度	17/98	17.3
	中等度	5/14	35.7
肝機能低下	なし	49/446	11.0
	軽度	12/77	15.6
	中等度	1/8	12.5

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(AMX-T201、AMX-T301、AMX-T302、AMX-T303、AMX-T304)において、ラスクフロキサシン 150mg もしくは 75mg を投与された被験者

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」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]

健康成人被験者にラスクフロキサシン（カプセル）800mg を単回経口投与、400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、安全性に問題は認められなかった（AMX-C101）。また、健康成人被験者にラスクフロキサシン（錠）750mg を単回経口投与したところ、安全性に問題は認められなかった。(AMX-T111)

一方、市中肺炎患者にラスクフロキサシン（錠）75mg 又は 150mg を 1 日 1 回 7 日間投与したところ、75mg 投与群と比較して 150mg 投与群で有害事象及び副作用の発現割合は高かった。また、150mg 投与群において重篤な副作用として白血球減少症が認められている。(AMX-T201)

（「Ⅴ．5．(2)臨床薬理試験」及び「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

［解説］

本剤の最終包装形態が PTP 包装であることから、平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号「PTP の誤飲対策について(改訂)」に従い設定した。

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[35)]

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 単回投与	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[35)]

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[36)]

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[37)]

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認められなかった100mg/kgを単回静脈内投与したときの平均C_{max}[外挿値]は、ラスクフロキサシン75mg/日を健康成人男性に7日間反復経口投与したときの投与7日目のC_{max}（0.998μg/mL）と比較して約38倍高かった。また、*gpt* deltaラットで遺伝子突然変異誘発作用が認められなかった300mg/kgを反復経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24}は、ラスクフロキサシン75mg/日を健康成人男性に7日間反復経口投与したときの投与7日目のC_{max}（0.998μg/mL）及びAUC_t（13.0μg·hr/mL）のそれぞれ15及び11倍であった[38]。

(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が認められなかった。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_{0-24}は、それぞれラスクフロキサシン75mg/日を健康成人男性に7日間反復経口投与したときの投与7日目のC_{max}（0.998μg/mL）及びAUC_t（13.0μg·hr/mL）の5.8及び2.8倍（雄）、並びに5.3及び3.9倍（雌）であった[39]。

(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[40]

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［6.1］ 雌：20未満［<0.8］ 生殖機能：300 初期胚発生：300［13］	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。
†：日本人健康被験者にラスクフロキサシン（錠）75mg 1日1回7日間反復経口投与したときの投与7日目のAUC_t；13.0μg・hr/mL（AMX-T103）

胚・胎児発生に関する試験[40]

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［1.8］ 催奇形性：30［1.8］	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［0.4］ 催奇形性：30［1.9］	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。
†：日本人健康被験者にラスクフロキサシン（錠）75mg 1日1回7日間反復経口投与したときの投与7日目のAUC_t；13.0μg・hr/mL（AMX-T103）

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[40)]

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［12］ 出生児：30［1.8］	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。
†：日本人健康被験者にラスクフロキサシン（錠）75mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の AUC_t；13.0μg・hr/mL (AMX-T103)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験[41)]

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[41)]

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、各関節に異常は観察されず、成熟イヌの関節に対する無毒性量は 75mg/kg と判断した。
（「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®錠 75mg　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

該当しない

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：ラスビック点滴静注キット 150 mg
同　効　薬：
オフロキサシン：タリビッド
メシル酸ガレノキサシン水和物：ジェニナック
シタフロキサシン水和物：グレースビット
シプロフロキサシン塩酸塩水和物：シプロキサン
トスフロキサシントシル酸塩水和物：オゼックス/トスキサシン
ノルフロキサシン：バクシダール
レボフロキサシン水和物：クラビット
プルリフロキサシン：スオード
モキシフロキサシン塩酸塩：アベロックス
塩酸ロメフロキサシン：バレオン　等

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®錠 75mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00242000	2019 年 11 月 19 日	2020 年 1 月 8 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

8 年：2019 年 9 月 20 日～2027 年 9 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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®錠 75mg	6241019F1021	6241019F1021	126960401	622696001

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（令和元年 11 月 18 日　保医発 1118 第 1 号）抜粋
本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意において、「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。」[注] 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。

注：新記載要領に基づく電子添文への改訂に伴い、本記載は「用法・用量に関連する使用上の注意」から「8. 重要な基本的注意」に移行されている。

ＸⅠ． 文献

１． 引用文献

1) Madaras-Kelly, KJ. et al.: Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37(4): 253-260 (PMID:10974576)
2) Craig, WA. Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-237 (PMID:11524724)
3) Drusano, GL. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37(3): 483-490 (PMID:8384815)
4) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T112 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
5) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-C101 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
6) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T103 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
7) 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T111 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
8) 第Ⅱ相探索的試験(AMX-T201 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
9) 第Ⅲ相検証試験(AMX-T301 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
10)第Ⅲ相検証試験(AMX-T303 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
11)第Ⅲ相一般臨床試験(AMX-T302 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
12)第Ⅲ相一般臨床試験(AMX-T304 試験) (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2)
13)Kishii, R. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(6): e00120-17 (PMID:28320717)
14)効力を裏付ける試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.2.2)
15)薬物動態試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
16)食事の影響に関する試験(AMX-T112) (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.7.1.2)
17)外因性要因が薬物動態に及ぼす影響 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
18)母集団薬物動態解析 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
19)絶対的バイオアベイラビリティに関する試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.7.1.2)
20)吸収 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.3)
21)分布 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4)
22)Furuie, H. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(4):e02169-17 (PMID:29339391)
23)ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
24)内因性要因が薬物動態に及ぼす影響 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
25)部分集団における結果の比較 (2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.3A.3)
26)Lee, CC. et al.: JAMA Intern Med. 2015; 175(11): 1839-1847 (PMID: 26436523)
27)Daneman, N. et al.: BMJ Open. 2015; 5: e010077 (PMID:26582407)
28)Pasternak, B. et al.: BMJ. 2018; 360: k678 (PMID:29519881)
29)Lee, CC. et al.: J Am Coll cardiol. 2018; 72(12): 1369-1378 (PMID:30213330)
30)LeMaire, SA. et al.: JAMA Surg. 2018 ; 153(9): e181804 (PMID:30046809)
31)堀誠治：化学療法の領域 2007 ; 23(1): 133-140
32)Sieb,J.P. Neurology. 1998; 50: 804-807 (PMID:9521283)
33)PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 Sep 2018; PRAC
34)Stephenson, AL. et al.: Drug Saf. 2013; 36: 709-721 (PMID:23888427)
35)安全性薬理試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.2.4)
36)単回投与毒性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.2)
37)反復投与毒性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.3)
38)遺伝毒性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.4)
39)がん原性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.5)
40)生殖発生毒性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.6)
41)その他の毒性試験 (2019 年 09 月 20 日承認、CTD2.6.6.8)

２．その他の参考文献

「Ｖ．2．効能又は効果に関連する注意」に関する資料
＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞抗菌薬の投与方法
参考文献 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編．抗微生物薬適正使用の手引き　第三版(2023 年 11 月 17 日)

「Ｖ．5．(3)用量反応探索試験」に関する資料
市中肺炎患者を対象とした第Ⅱ相試験(AMX-T201)の評価基準

「Ｖ．5．(4)．1)①呼吸器感染症」に関する資料
市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(AMX-T301)の評価基準
参考文献 2) 申請資料概要(CTD 2.7.6.2.16.1 試験方法)
参考文献 3) 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)
日本化学療法学会呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会．日化療会誌. 2012；60(1)：30-45.

「Ｖ．5．(4)．1)②耳鼻咽喉科領域感染症」に関する資料
副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(AMX-T303)の評価基準
参考文献 4) 申請資料概要(CTD 2.7.6.2.19.1 試験方法)
参考文献 5) 馬場　駿吉．Ⅷ.疾患別臨床薬効評価 C.耳鼻咽喉科疾患．臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患．情報開発研究所．1987；320-32.

「Ｖ．5．(5)．1)呼吸器感染症」に関する資料
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(AMX-T302)の評価基準
参考文献 6) 申請資料概要(CTD 2.7.6.2.18.1 試験方法)
参考文献 3) 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)
日本化学療法学会呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会．日化療会誌. 2012；60(1)：30-45.

「Ｖ．5．(5)．2) 耳鼻咽喉科領域感染症」に関する資料
耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検臨床試験(AMX-T304)の評価基準
参考文献 7) 申請資料概要(CTD 2.7.6.2.20.1 試験方法)
参考文献 5) 馬場　駿吉．Ⅷ.疾患別臨床薬効評価 C.耳鼻咽喉科疾患．臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患．情報開発研究所．1987；320-32.

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

本項の情報に関する注意： 本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」
令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1)粉砕

表　ラスビック錠75mg粉砕物※の安定性試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温室内散光下	無包装♯	1 箇月	規格内（1 箇月保存時に、規格内であるが、性状：微黄白色に変化）
室温室内遮光下	遮光下†	1 箇月	規格内

♯：粉砕物約 1g を透明ガラス製秤量瓶に厚さ 1cm 以下となるように広げ、栓をずらして開栓状態とした。
†：粉砕物約 1g を褐色ガラス製秤量瓶に厚さ 1cm 以下となるように広げ、栓をずらして開栓状態とした。
試験項目：性状（色及び形状、流動性）、純度試験（類縁物質）、定量法
※粉砕方法:ラスビック錠 75mg 100 錠を、粉砕器を用いて 10 秒間粉砕した。

本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、本剤を粉砕した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉砕投与は推奨しない。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ラスビック錠75mg 1錠をペンチでつぶした後、注射器内で約55℃に加温した精製水20mLで5分間放置後、90度15往復横転したところ、崩壊・懸濁した。
（つぶさずそのまま又は乳棒により数回たたくことによりコーティングを破壊させた1錠を、注射器内で約55℃に加温した精製水20mLで5分又は10分間放置後、90度15往復横転してもいずれも崩壊しない）
水懸濁液のpHの平均値は3.73であった。
水懸濁液は、室温室内散光下4時間まで安定であった。
（試験項目：性状（色及び形状）、ラスクフロキサシンの平均含量）

ラスビック錠75mg 1錠をペンチでつぶした後、注射器内で約55℃に加温した精製水20mLで崩壊懸濁した水懸濁液は、経管チューブサイズ12Fr 120cmでは、通過可能であった。なお、水（約55℃）20mLで、1回洗浄が必要である。
（8Fr 120cmでは水懸濁液が詰まり（ゲル状）通過しない）
（試験項目：目視、ラスクフロキサシンの回収量）

使用した注射器及びチューブ
注射器：Exacta-Med オーラルディスペンサー（自立式チップキャップ付）20mL　バクスター株式会社
経鼻胃チューブ：JMS 栄養カテーテル（8Fr 及び 12Fr、120cm、ポリ塩化ビニル製）株式会社ジェイ・エム・エス

本剤の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 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。

２. その他の関連資料

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