

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

酸安定性・持続型
マクロライド系抗生剤
日本薬局方ロキシスロマイシン錠
ルリッド[®]150
Rulid[®]

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	1錠中に日局ロキシスロマイシン150mg(力価)含有
一般名	和名：ロキシスロマイシン 洋名：Roxithromycin
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：1991年(平成3年)1月18日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：1991年(平成3年)3月15日 発売年月日：1991年(平成3年)3月15日
開発・製造販売・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本I Fは2018年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	9. 力価	8
2. 製品の特徴及び有用性	1	10. 容器の材質	9
		11. その他	9
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	2	(1) 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	2	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	10
2. 一般名	2	3. 臨床成績	10
(1) 和名(命名法)	2	(1) 臨床効果	10
(2) 洋名(命名法)	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(4) 検証的試験	12
5. 化学名(命名法)	2	(5) 治療的使用	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	13
7. CAS登録番号	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	13
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	14
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	18
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	18
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 通常用量での血中濃度	18
4. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	20
5. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
IV. 製剤に関する項目		(1) 吸収速度定数	21
1. 剤形	7	(2) バイオアベイラビリティ	21
(1) 剤形の区別及び性状	7	(3) 消失速度定数	21
(2) 製剤の物性	7	(4) クリアランス	21
(3) 識別コード	7	(5) 分布容積	21
2. 製剤の組成	7	(6) 血漿蛋白結合率	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	3. 吸収	21
(2) 添加物	7	4. 分布	22
3. 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	22
4. 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) 胎児への移行性	22
5. 溶出試験	8	(3) 乳汁中への移行性	23
6. 生物学的試験法	8	(4) 髄液への移行性	23
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		
8. 製剤中の有効成分の定量法	8		

(5) その他の組織への移行性	23	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
5. 代謝	25	13. 過量投与	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	36
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	26	15. その他の注意	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	16. その他	37
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	IX. 非臨床試験に関する項目	
6. 排泄	28	1. 一般薬理	38
(1) 排泄部位	28	2. 毒性	39
(2) 排泄率	28	(1) 単回投与毒性試験	39
(3) 排泄速度	28	(2) 反復投与毒性試験	39
7. 透析等による除去率	29	(3) 生殖発生毒性試験	39
(1) 腹膜透析	29	(4) その他の特殊毒性	40
(2) 血液透析	29		
(3) 直接血液灌流	29	X. 取扱い上の注意等に関する項目	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		1. 有効期間又は使用期限	41
1. 警告内容とその理由	30	2. 貯法・保存条件	41
2. 禁忌内容とその理由	30	3. 薬剤取扱い上の注意点	41
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	30	4. 承認条件	41
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	30	5. 包装	41
5. 慎重投与内容とその理由	30	6. 同一成分・同効薬	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	30	7. 国際誕生年月日	41
7. 相互作用	31	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
(1) 併用禁忌とその理由	31	9. 薬価基準収載年月日	42
(2) 併用注意とその理由	31	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	42
8. 副作用	31	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
(1) 副作用の概要	31	12. 再審査期間	42
1) 重大な副作用と初期症状	31	13. 長期投与の可否	43
2) その他の副作用	32	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	32	15. 保険給付上の注意	43
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 術の有無等背景別の副作用発現頻 度	34	XI. 文 献	
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	35	1. 引用文献	44
9. 高齢者への投与	36	2. その他の参考文献	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36	XII. 参考資料	
11. 小児等への投与	36	主な外国での発売状況	45
		XIII. 備 考	
		その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルリッド錠150の有効成分であるロキシシロマイシンは、ルセル・ユクラフ社(現 サノフィ社)で研究開発された新規マクロライド系抗生剤で、エリスロマイシン A の誘導体である。従来のマクロライドにみられる酸に対する不安定性を改善し、酸安定性を高めたことから、経口吸収性、組織移行性に優れ、持続性の強い生体内抗菌力を示す。このことから、1回1錠(150mg)、1日2回投薬で十分な臨床効果を示し、ニューマクロライド系抗生剤として国内においては、1991年1月に承認を取得した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 高い血中濃度と優れた持続性を示す。
2. 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、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)、アクネ菌に優れた抗菌作用を示す(*in vitro*)。
3. 咽頭・喉頭炎、肺炎などの呼吸器感染症や副鼻腔炎などの耳鼻科領域感染症、表在性皮膚感染症や深在性皮膚感染症、歯周組織炎などの歯性感染症に対し優れた臨床効果を示す。
4. ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)に対し優れた臨床効果を示す。
5. 総症例8,903例中、202例(2.27%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)上昇42件(0.47%)、AST(GOT)上昇32件(0.36%)、好酸球増多24件(0.27%)、下痢14件(0.16%)、胃不快感13件(0.15%)であった。

(再審査終了時並びに効能・効果追加時)

重大な副作用として、**ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、間質性肺炎、血小板減少症、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)** があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルリット[®]錠150

(2) 洋名

Rulid[®]

(3) 名称の由来

(RU) (Macrolide)

ルセルのマクロライドより命名した。

2. 一般名

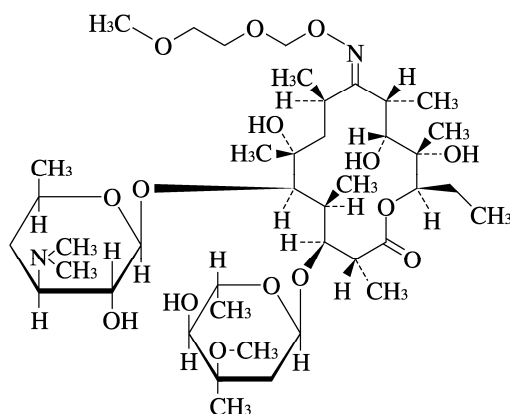
(1) 和名 (命名法)

ロキシスロマイシン

(2) 洋名 (命名法)

Roxithromycin(JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₄₁H₇₆N₂O₁₅

分子量 : 837.05

5. 化学名 (命名法)

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,9*E*, 10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-6,11,12-trihydroxy-9-(2-methoxyethoxy)methoxyimino-2,4,6,8,10,12-hexamethylpentadecan-13-olide

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RU28965

略号：RXM

7. CAS 登録番号

80214-83-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

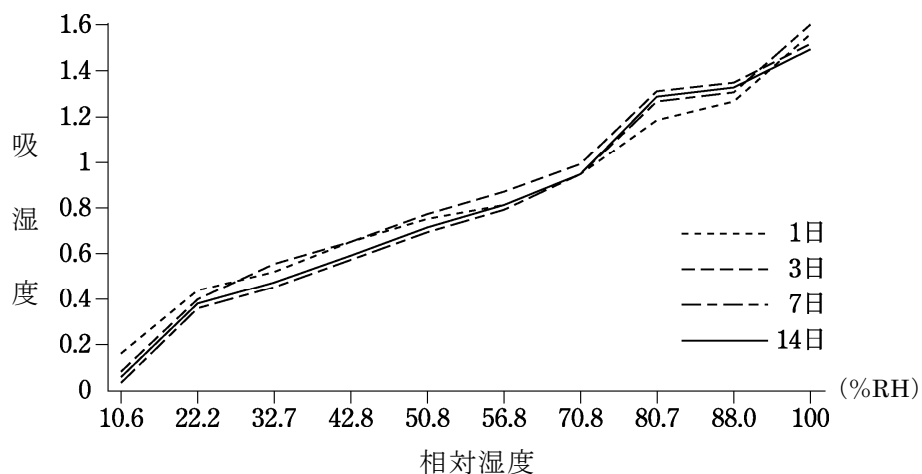
白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿度は相対湿度と比例関係にあり、相対湿度100%におけるロキシスロマイシン吸湿度は約1.5%であった。



図Ⅲ－1. ロキシスロマイシンの吸湿度と相対湿度の関係

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：122～126℃

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(5) 酸塩基解離定数

pKa：測定困難(酸性で分解するため)

(6) 分配係数

ロキシスロマイシンのオクタノール/リン酸塩緩衝液系での25℃における分配係数

表Ⅲ-1. ロキシスロマイシンの分配係数

緩衝液の pH	分配係数
4.5	3.1×10^{-1}
4.9	4.2×10^{-1}
6.0	1.4
7.0	3.0
8.0	3.3

(リン酸塩緩衝液：イオン強度 I=0.1)

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-93~-96°

(脱水物に換算したもの 0.5g、アセトン、50mL、100mm)

2. 吸光度：測定できず(極大吸収がない)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 各種条件下における安定性

ロキシスロマイシンを下記の各条件下に保存し、性状(外観及びにおい)、確認試験(塩酸・アセトンとの反応、薄層クロマトグラフィー、赤外吸収スペクトル)、比旋光度、含湿度、毒性物質試験、力価〔円筒平板法、液体クロマトグラフィー(絶対検量線法)〕、溶状及び分解物(薄層クロマトグラフィー)について試験を行った。

表Ⅲ-2

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	気密容器	42 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	気密容器	6 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃・75%RH	気密容器	6 ヶ月	変化なし
		40℃・75%RH	開放状態	6 ヶ月	変化なし
	光	室温 散光	気密容器	12 ヶ月	変化なし

以上の試験結果より、ロキシスロマイシンは温度、湿度及び光に対して安定であることが明らかとなった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 強制分解試験による主な反応生成物

ロキシスロマイシンの分解生成物を調べるため、各種条件下での安定性について検討した結果、次の結論を得た。

- (1)本品は固体状態で、加熱条件(80℃)、加熱加湿条件(80℃・90%RH)及び光照射条件(人工太陽光照射)のいずれの条件下においても、変化は認められず安定であった。
- (2)溶液状態では中性、アルカリ性及び光照射の条件下では安定であるが、酸性条件下では分解し、メタノール：1mol/L 塩酸混液(1：1)中で室温保存10分、20分及び60分後の残存率はそれぞれ51.0、27.5及び0.4%であった。
- (3)酸性分解は、エリスロマイシンの酸性分解と同様に、グリコシド結合の加水分解が主反応であり、生成した分解物は、クラディノース(C₈H₁₆O₄)の離脱したデスクラディノース体であった。

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ロキシスロマイシン」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方「ロキシスロマイシン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表IV-1

外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別 コード
	白色のフィルムコート錠	9.1	4.0	215	RU 164 D

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

RU 164 D

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中に日局ロキシシロマイシン150mg(力価)を含有する。

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、ヒプロメロース、ブドウ糖、プロピレングリコール、酸化チタン

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

本品を下記の各条件下に保存し、含湿度、力価〔円筒平板法、液体クロマトグラフィー(絶対検量線法)〕、性状(外観)、確認試験(塩酸・アセトンとの反応、薄層クロマトグラフィー)、崩壊試験、硬度、分解物(薄層クロマトグラフィー)及び平均重量について測定した。

表IV-2

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	PTP包装	42ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃遮光	PTP包装	6ヵ月	変化なし
		50℃遮光	PTP包装	6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃・75%RH	PTP包装	6ヵ月	変化なし
		40℃・75%RH	無包装	6ヵ月	変化なし
	光	室温 散光	PTP包装	12ヵ月	変化なし

以上の試験結果より、本剤は温度、湿度及び光に対して安定であることが明らかとなった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

エリスロマイシンオキシム(合成中間体)

5. 溶出試験

日本薬局方「ロキシスロマイシン錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

6. 生物学的試験法

該当しない

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「ロキシスロマイシン錠」の確認試験による。

8. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「ロキシスロマイシン錠」の確認試験による。

9. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器の材質

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

PTP バンド：ポリプロピレン

11. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 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、アクネ菌、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>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

(2) 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、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人にはロキシシロマイシンとして1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検比較試験〔呼吸器感染症(肺炎、扁桃炎)、中耳炎、皮膚軟部組織感染症、急性歯性感染症〕を含む臨床試験2039例の概要は次のとおりである。

1. 皮膚軟部組織感染症²⁾

ブドウ球菌属等による各種皮膚軟部組織感染症に対し、有効率80.0%(356/445)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

さらに、アクネ菌によるざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)に対し、有効率71.9%(41/57)であった。

2. 呼吸器感染症

(1)咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎³⁾

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等による咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎に対し、有効率84.1%(297/353)であった。また、扁桃炎に対する二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

V. 治療に関する項目

(2)肺炎⁴⁾

ブドウ球菌属、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)等による肺炎に対し、有効率81.6%(204/250)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

3. 耳鼻科領域感染症

(1)中耳炎⁵⁾

ブドウ球菌属等による中耳炎に対し、有効率55.5%(106/191)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

(2)副鼻腔炎⁶⁾

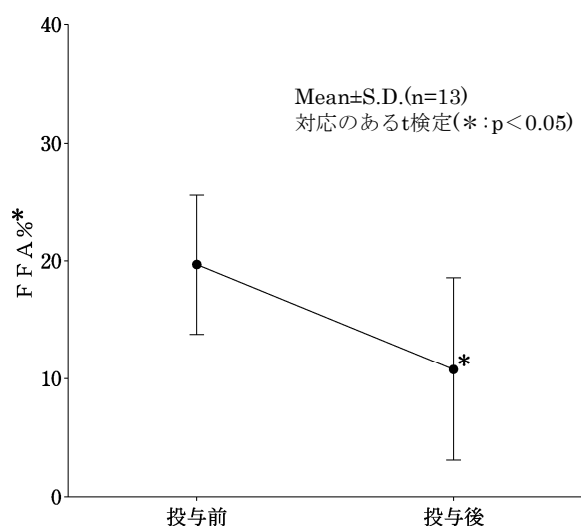
ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等による副鼻腔炎に対し、有効率87.8%(36/41)であった。

4. 急性菌性感染症(歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)⁷⁾

レンサ球菌属等による急性菌性感染症に対し、有効率82.9%(262/316)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

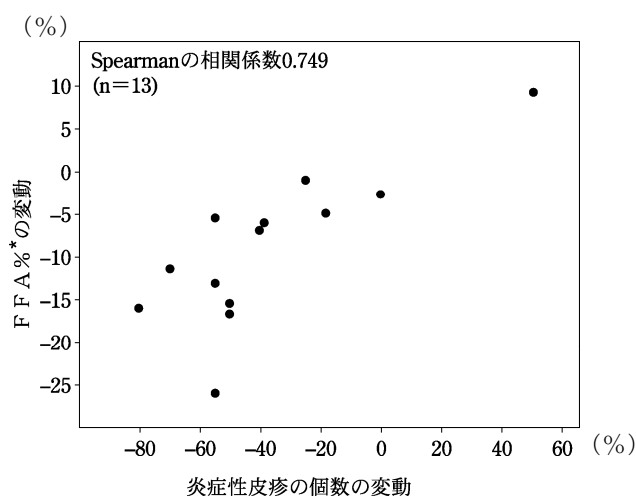
<参考>⁸⁾

ざ瘡の主な原因菌の産生するリパーゼの作用で生成される遊離脂肪酸(FFA)は、面疱形成と炎症惹起過程で重要な役割を果たすと考えられることから、膿疱性ざ瘡患者20例について、本剤150mg(力価)を1回1錠、1日2回朝・夕14日間経口投与し、投与前後における顔面の皮脂中の遊離脂肪酸量の推移と治療効果について検討した。評価対象13例でのグリセロールエステル量に対する遊離脂肪酸量の比率および炎症性皮疹の個数ともに、投与前と比較して投与後において有意な減少が認められ、両者には高い相関が認められた。



図V-1. 遊離脂肪酸比率(FFA%)の推移

* FFA% : (FFA/グリセロールエステル) × 100



図V-2. 遊離脂肪酸比率(FFA%)と炎症性皮疹の個数との相関

* FFA% : (FFA/グリセロールエステル) × 100

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験⁹⁾

1. 単回投与

(1)健康成人男子に対し本剤(力価)を100mg*(12例)、150mg(12例)、300mg*(12例)を空腹時単回経口投与した結果、臨床症状において、300mg*(力価)投与で下痢1例が見られ、臨床検査値において、100mg*(力価)投与でフィブリノーゲンの減少1例、300mg*(力価)投与で網赤血球増加1例が見られた。その他の例では、臨床症状、臨床検査値において異常は認められなかった。

(2)健康成人男子に対し本剤(力価)を300mg*(12例)、600mg*(12例)を空腹時単回経口投与した結果、300mg*(力価)投与では、臨床症状において軟便2例、臨床検査において網赤血球増加2例が見られた。600mg*(力価)投与では、臨床症状において下痢6例、軟便1例、臨床検査において網赤血球増加1例、活性化部分トロンボプラスチン増加1例であった。
*承認用量は1回150mg(力価)である。

2. 連続投与

(1)健康成人男子7例に対し、本剤150mg(力価)を連続7回(150mg(力価)錠/日、7日間)経口投与した結果、臨床症状では、下痢3例、頭痛1例が見られた。臨床検査値等その他に異常は認められなかった。

(2)実薬投与群として健康成人男子7例に本剤を連続29回(150mg(力価)2錠/日、15日間)にわたって12時間間隔で経口投与し、プラセボ投与群として、健康成人男子7例で同様に連続29回(プラセボ錠 2錠/日、15日間)経口投与した結果、実薬投与群では臨床症状・臨床検査等に異常は認められなかったが、プラセボ投与群においては、臨床症状で下痢2例、臨床検査値で尿中 α_1 -ミクログロブリンの上昇1例であった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

ロキシスロマイシンは、その薬動学的特性により外国での常用量(1日300mg を2回に分割して、経口投与する)から、本邦の第Ⅱ相臨床試験では、1日量200-400mg(力価)の経口投与について検討した。その結果、1日量200mg(分2)で有効率79.0%(132/167)、1日量300mg(分2)で有効率77.3%(778/1006)、1日量400mg(分2)で有効率75.4%(159/211)と用量依存は認められなかった。また、副作用発現率は、1日量200mg(分2)と1日量300mg(分2)とはほとんど差が認められなかった。さらに第二相臨床試験では、1日量200mg(分2)においては、重症症例に投与された症例がほとんどないことなどの結果から、1日量300mg(分2)の方が1日量200mg(分2)に比べてより確実に有用性が期待できると考えられた。

(4) 検証的試験

「V-3-(1) 臨床効果」10頁参照

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

マクロライド系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{*1)}

1. 作用部位

細菌のリボゾーム

2. 作用機序

他のマクロライド系薬剤同様、細菌のリボゾームに作用し、タンパク合成を阻害する。

ロキシシロマイシンは黄色ブドウ球菌、大腸菌^{*}のリボゾームと1対1の割合で結合することが認められた。また、大腸菌リボゾーム50Sサブユニットと特異的に結合するが30Sサブユニットには受容体部位を持たないことが認められ、ロキシシロマイシンの作用機序は従来のマクロライドと同様にリボゾームに対する結合、特に50Sリボゾームに作用することが確認された。

ロキシシロマイシンはブドウ球菌属、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、アクネ菌及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に抗菌作用を示し、細菌に対して静菌的又は一部殺菌的である。 *承認外菌種

(2) 薬効を裏付ける試験成績

感受性菌の種類及びMIC

1. 実験的感染症治療効果^{10)~14)}

黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌によるマウス全身感染症に対するロキシシロマイシン、エリスロマイシン、ジョサマイシンとの治療効果について検討した結果、ロキシシロマイシンは優れた治療効果(ED₅₀)を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-1. マウス全身感染症に対する治療効果

菌種	接種菌量 (cfu/mouse)	薬 剤	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
			10 ⁶	10 ⁸	
<i>S.aureus</i> SMITH	3.1 \times 10 ⁶	RU	0.20	0.39	0.20(0.13~0.30)
		EM	0.10	0.20	0.40(0.21~0.74)
		JM	0.39	0.78	1.98(1.21~3.26)
<i>S.aureus</i> TMS 27	1.9 \times 10 ⁸	RU	0.39	0.78	0.20(0.11~0.34)
		EM	0.20	0.39	0.50(0.28~0.87)
		JM	0.78	0.78	0.39(0.22~0.69)
<i>S.aureus</i> TMS 298	4.8 \times 10 ⁷	RU	25	>100	12.6(7.9~20.2)
		EM	3.12	>100	15.9(10.8~23.4)
		JM	0.39	1.56	10.0(10.0~10.0)
<i>S.aureus</i> TMS 299	1.6 \times 10 ⁷	RU	0.39	1.56	1.57(1.14~2.18)
		EM	0.20	0.39	7.94(6.30~10.0)
		JM	0.39	1.56	>20
<i>S.pyogenes</i> TMS 1	2.8 \times 10 ⁶	RU	0.10	0.78	0.20(0.16~0.25)
		EM	0.025	0.39	0.63(0.45~0.87)
		JM	0.20	0.78	2.50(1.80~3.47)
<i>S.pyogenes</i> TMS 22	5.8 \times 10 ⁷	RU	0.10	0.10	0.16(0.10~0.24)
		EM	0.025	0.39	0.63(0.39~1.01)
		JM	0.20	0.78	7.94(6.30~10.0)
<i>S.pneumoniae</i> TMS 43	5.0 \times 10 ⁸	RU	0.012	0.05	0.31(0.17~0.58)
		EM	0.012	0.025	1.97(1.16~3.33)
		JM	0.10	0.10	3.93(2.42~6.39)
<i>S.pneumoniae</i> TMS 51	2.7 \times 10 ⁶	RU	0.10	0.10	0.25(0.16~0.38)
		EM	0.025	0.05	0.63(0.63~0.63)
		JM	0.10	0.20	1.77(1.18~2.11)

投与方法：経口投与(腹腔内接種 1 時間後)

動物：ICR 系雄性マウス(6 匹/群)

ED₅₀：Van der Waerden 法

()：95%信頼限界

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 抗菌スペクトル

ロキシスロマイシンはエリスロマイシンと同様に、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを示した。

表VI-2. 好気性標準菌株に対する抗菌スペクトル

分類	接種菌量		分類	接種菌量			
	菌種			菌種			
		10 ⁸	10 ⁶		10 ⁸	10 ⁶	
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.20	0.10	グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E. coli</i> NIHJ JC-1*	100	100
	<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.20	0.20		<i>E. coli</i> K12 C600*	>100	100
	<i>S. aureus</i> MS 353	0.20	0.20		<i>E. coli</i> B*	50	25
	<i>S. aureus</i> SMITH	0.20	0.20		<i>K. pneumoniae</i> PC1-602*	25	12.5
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.39		<i>S. typhimurium</i> HD 971*	>100	100
	<i>S. aureus</i> NEUMANN	0.78	0.39		<i>S. typhi</i> 901*	>100	>100
	<i>S. aureus</i> E-46	0.78	0.39		<i>S. paratyphi</i> 1015*	100	100
	<i>S. aureus</i> No.50774	0.78	0.39		<i>S. schottmuelleri</i> 8006*	>100	>100
	<i>S. epidermidis</i> HD 866	0.20	0.10		<i>S. enteritidis</i> G14*	>100	100
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.20		<i>S. marcescens</i> IAM 1184*	>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> Cook	0.05	0.05		<i>P. morgani</i> IFO 3848*	>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> HD 689	0.05	0.05		<i>P. mirabilis</i> IFO 3848*	>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> S-23	0.20	0.10		<i>P. vulgaris</i> OX-19*	>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> C-203	0.10	0.10		<i>P. vulgaris</i> HX-19*	>100	>100
	Viridans group <i>Streptococcus</i>	0.20	0.20		<i>P. rettgeri</i> IFO 3850*	>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> I	0.05	0.05		<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048*	>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> II	0.10	0.10		<i>E. cloacae</i> IFO 963*	>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> III	0.05	0.05		<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445*	>100	>100
	<i>C. diphtheriae</i> *	≤0.025	≤0.025		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490*	>100	>100
	<i>E. faecalis</i> ATCC 8043*	0.05	0.05		<i>P. aeruginosa</i> PAO 1*	>100	>100
<i>M. luteus</i> ATCC 9341*	0.20	0.05					
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633*	0.20	0.10					

MIC(μg/mL)
* 承認外菌種

表VI-3. 嫌気性標準菌株に対する抗菌スペクトル

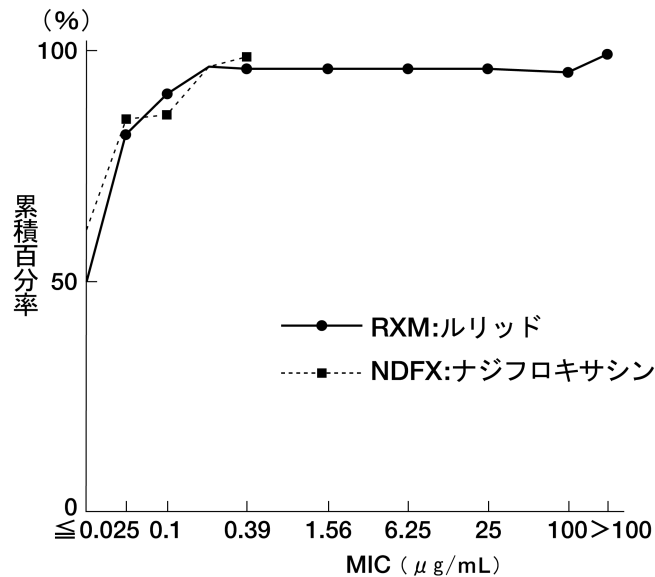
分類	接種菌量		分類	接種菌量			
	菌種			菌種			
		10 ⁸	10 ⁶		10 ⁸	10 ⁶	
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337*	0.20	0.10	グ ラ ム 陰 性 菌	<i>B. fragilis</i> GAI 5562*	6.25	3.13
	<i>P. magnus</i> ATCC 29328*	6.25	3.13		<i>B. fragilis</i> GAI 0558*	12.5	6.25
	<i>P. micros</i> VPI 5464-1*	0.78	≤0.025		<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327*	1.56	0.78
	<i>P. prevotii</i> ATCC 9321*	6.25	3.13		<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304*	50	25
	<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.20	0.10		<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926*	50	50
	<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	0.20		<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415*	0.10	≤0.025
	<i>S. asaceharolyticus</i> GAI 5520	3.13	≤0.025		<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413*	1.56	0.20
	<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.20	≤0.025		<i>B. bivius</i> ATCC 29303*	0.78	0.39
	<i>P. granulosum</i> GAI 7414*	0.20	0.05		<i>F. varium</i> GAI 5566*	>100	>100
	<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703*	0.10	0.05		<i>F. mortiferum</i> GAI 9817*	>100	>100
	<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986*	≤0.025	≤0.025		<i>V. parvula</i> ATCC 10790*	50	25
	<i>C. perfringens</i> GAI 5526*	3.13	1.56				
	<i>C. perfirjugens</i> ATCC 3624*	6.25	1.56				
	<i>C. septicum</i> ATCC 12464*	0.78	0.78				
<i>C. tertium</i> ATCC 19405*	3.13	3.13					

MIC(μg/mL)
* 承認外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 臨床分離株に対する抗菌作用^{8),15),16)}

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスに対する抗菌力は、ジョサマイシン、酢酸ミデカマイシンに比べ同等かそれ以上であった。また、アクネ菌、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、優れた抗菌力を示した。



図VI-1. アクネ菌(55株)に対する抗菌力(*in vitro*)

4. 耐性誘導能¹¹⁾

黄色ブドウ球菌のエリスロマイシン、オレアンドマイシンで耐性誘導されるB群耐性誘導株とエリスロマイシンのみで耐性誘導されるC群耐性誘導株を用いた耐性誘導実験では、ロキシスロマイシンはエリスロマイシンと同様に耐性誘導能を有していることが示され、耐性誘導後にみられる菌の増殖曲線はロキシスロマイシン、エリスロマイシン含有培地ともほとんど同じ曲線が得られた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

炎症巣移行時起炎菌の MIC 以上

(2) 最高血中濃度到達時間

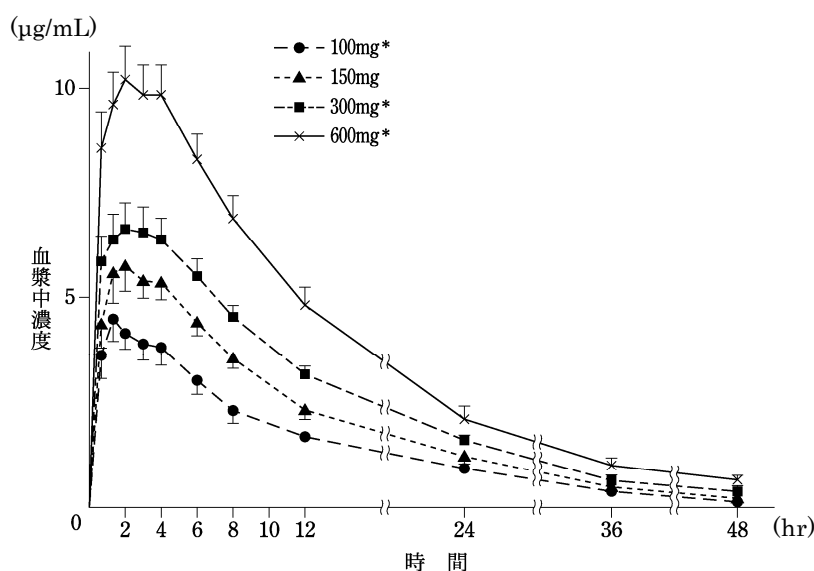
2.5時間後

(健康成人12名に本剤150mg(力価)を空腹時1回投与)

(3) 通常用量での血中濃度

1. 単回投与¹⁷⁾

健康成人に本剤(力価)100*、150、300*、600*mg を経口投与した際の投与2時間後の血漿中濃度は、それぞれ、3.71、5.78、7.23、10.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で用量依存性が認められ、AUC もほぼ投与量に依存して増加した。



図VII-1. ロキシスロマイシン経口投与後の血漿中濃度(Mean \pm S.E.)

表VII-1. ロキシスロマイシンの薬物動態パラメータ

投与量	例数	tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t1/2 (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
100mg*	12	1.8	4.4	6.99	49.54
150mg	12	2.5	6.8	6.23	75.31
300mg*	24	2.0	8.1	7.89	105.19
600mg*	12	2.2	10.8	9.07	155.90

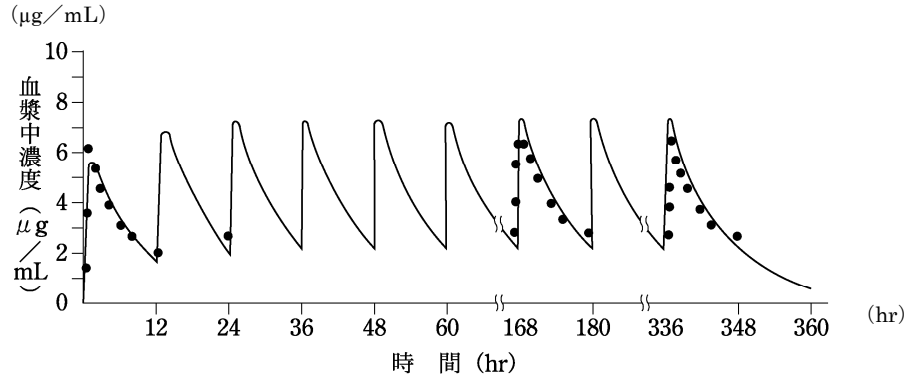
*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量 300mg を2回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 連続投与¹⁷⁾

健康成人に本剤150mg(力価)を1日2回、15日間連続投与した際、血漿中濃度及び尿中排泄の推移から蓄積性は認められていない。



図VII-2. ロキシシロマイシン150mg(力価)1日2回、15日間連続経口投与時の血漿中濃度

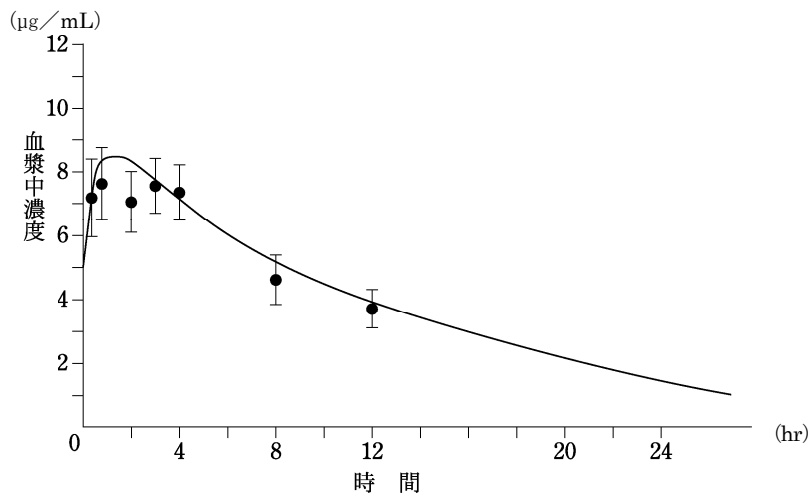
表VII-2. ロキシシロマイシン150mg(力価)1日2回、15日間連続経口投与後の薬動学的パラメータ

	Kab (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	TL (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
1日目	2.97 ±0.78	0.13 ±0.02	0.21 ±0.05	6.25 ±1.02	6.7 ±1.6	1.5 ±0.3	40.44 ±7.26
8日目	4.65 ±1.70	0.09 ±0.02	0.06 ±0.03	10.96 ±4.00	6.7 ±0.8	2.0 ±0.3	52.28 ±4.28
15日目	2.47 ±0.49	0.10 ±0.01	0.03 ±0.03	7.15 ±0.71	6.8 ±0.6	1.8 ±0.5	48.83 ±1.83

n=6, Mean±S.E.

3. 高齢者投与¹⁸⁾

高齢者7名(平均78.6歳^{*})に本剤150mg(力価)を経口投与した際の血中濃度は投与1.5時間後に C_{max}8.05µg/mLを示し、その消失半減期(t_{1/2})は10.09hrである。健康成人に比べ t_{1/2}の延長等がみられた。



図VII-3. ロキシシロマイシン150mg(力価)経口投与後の高齢者における血漿中濃度 (n=7, Mean±S.E.)

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-3. ロキシスロマイシン150mg(力価)経口投与後の高齢者における薬動力学的パラメータ

	Kab (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
Mean±S.E.	1.79±0.67	0.08±0.01	10.09±1.45	8.05±1.03	1.49±0.30	134.7±21.84

※高齢者での薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、慎重に投与すること。

4. 腎障害患者投与¹⁹⁾

クレアチニンクリアランスが4.4~71.7mL/分の慢性腎不全患者にてロキシスロマイシン150mg 単回経口投与時の体内薬物動態を検討し、健康成人のデータと比較した。ロキシスロマイシンの尿中排泄・腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの低下に伴って低下していた。血中濃度半減期は50%以上延長し、AUC は2倍以上に増大した。しかし、半減期・AUC とクレアチニンクリアランスの間には相関はなかった。これはロキシスロマイシンの総クリアランスに占める腎クリアランスの比率が低いためと考えられる。慢性腎不全患者へのロキシスロマイシン投与時には用量調節をする必要性はないと考えられた。

表VII-4. ロキシスロマイシン150mg(力価)経口投与後の慢性腎不全患者における薬動力学的パラメータ

	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	Cl ₀₋₇₂ (L/hr)
慢性腎不全患者	15.7±1.4	2.04±0.43	211±29	17.9±2.4	0.0346±0.0081
健康成人	7.90±0.66	1.93±0.51	81±10	10.5±1.4	0.218±0.026

n=12, Mean±S.E.M.

5. 肝障害患者投与²⁰⁾

アルコール性肝硬変患者にてロキシスロマイシン150mg 単回経口投与時の薬物動態を検討し、先に検討された健康成人のデータと比較した。アルコール性肝硬変患者では血漿中濃度半減期は2倍に延長していたが最高血漿中濃度・同到達時間には差はなかった。尿中ロキシスロマイシン排泄量・腎クリアランスは上昇する傾向を示したが肝クリアランスは低下しており相殺されていた。定常状態への到達は健康成人に比べ遅いと考えられるものの、アルコール性肝硬変患者へのロキシスロマイシン投与時には用量を変更する必要性はないと考えられた。

表VII-5. ロキシスロマイシン150mg(力価)経口投与後のアルコール性肝硬変患者における薬動力学的パラメータ

	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	Cl ₀₋₇₂ (L/hr)
アルコール性肝硬変患者	5.80±1.4	2.13±0.79	118±29	25.2±1.9	0.42 ±0.12

n=10, Mean±S.E.M.

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

3.53(hr⁻¹)

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.12(hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

表VII-6. ¹⁴C-ロキシシロマイシンのヒトにおける血漿蛋白結合率

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	血漿蛋白結合率(%)
0.1	94.3 \pm 2.9
1	98.4 \pm 0.4
5	98.3 \pm 0.1

限外濾過法

n = 3, Mean \pm S.E.

3. 吸収

ヒトにおけるロキシシロマイシンの吸収は動物に比較してやや速く、最高血中濃度到達時間(t_{max})は約2.5hrで、またC_{max}は150mg(力価)*投与において6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。更に、他のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、ジョサマイシン、酢酸ミデカマイシンに比較して、そのAUCは7.3~19.1倍を示し、t_{1/2}は2.1~6.6倍であった¹⁷⁾。

<参考>²¹⁾

ラット及びイヌにおけるt_{max}は、3~4時間を示し、イヌにおけるAUCはラットの5.5倍であった。ラットにおけるt_{1/2}は投与後12時間まで6.0hr、24時間から168時間まで91.1hrで消失した。又、イヌにおいては、投与後6時間から48時間までt_{1/2}=16.5hr、72時間から168時間までt_{1/2}=83.9hrで消失した。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²¹⁾

雄ラットに¹⁴C-ロキシスロマイシン5mg/kg を経口投与した際、中枢神経系の濃度は他の臓器の濃度に比して低かった。しかし、消失は他の臓器に比し緩慢であった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>²¹⁾

妊娠18日目のラットに¹⁴C-ロキシスロマイシン5mg/kg を経口投与した際の組織内濃度を示した。

母体組織においては投与後4時間に最高濃度を示した。胎児組織内濃度は投与後24時間に最高濃度に達したが、母体組織と近似した濃度であった。また、投与後48時間の胎児組織内濃度は母体組織内濃度に比較し、血液及び心臓では高く、腎及び肺は同程度であり、肝臓では低値を示した。胎児及び母体組織内濃度ともいずれの組織においても投与後24時間値の約50%に減少していた。

表VII-7. ¹⁴C-ロキシスロマイシン経口投与後の妊娠18日目ラットにおける組織内濃度

組 織	組織内濃度*($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)			
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血 液	2.29±0.11	1.27±0.05	0.63±0.12	0.20±0.02
血 漿	1.87±0.23	0.85±0.03	0.48±0.05	0.17±0.01
心 臓	1.24±0.15	0.50±0.04	0.27±0.03	0.19±0.01
肺	4.34±0.20	1.98±0.03	1.05±0.13	0.67±0.04
肝 臓	9.81±0.99	3.71±0.33	2.86±0.23	1.57±0.19
腎 臓	3.75±0.19	1.23±0.06	0.86±0.12	0.51±0.03
子 宮	1.97±0.06	1.22±0.07	0.93±0.13	0.42±0.01
卵 巢	1.65±0.10	0.94±0.01	0.80±0.10	0.49±0.02
胎 盤	2.02±0.10	1.77±0.32	0.97±0.16	0.50±0.03
羊 水	0.17±0.01	0.13±0.02	0.05±0.01	0.03±0.00
胎 児	0.58±0.03	0.52±0.03	0.72±0.11	0.40±0.02
胎 児 血 液	0.31±0.04	0.29±0.03	0.63±0.12	0.39±0.01
心 臓	0.65±0.03	0.62±0.04	0.95±0.10	0.50±0.04
肺	0.84±0.01	0.86±0.05	1.24±0.15	0.68±0.02
肝 臓	1.32±0.05	1.49±0.04	1.91±0.27	0.80±0.07
腎 臓	0.73±0.00	0.71±0.06	1.09±0.15	0.55±0.03

n = 3, Mean±S.E.

※ロキシスロマイシン当量

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>²¹⁾

哺育中のラットに¹⁴C-ロキシシロマイシン5mg/kg を経口投与した際の乳汁及び血液中濃度を示した。

乳汁中濃度は投与4時間後に最高濃度1.12µg/mL(ロキシシロマイシン換算)を示した後、12.1hr の半減期で消失した。同時に測定した血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度の15分～24時間値は血液中濃度の1.6～3.2倍を示したが、48時間では同程度の濃度に減少した。

表VII-8. ¹⁴C-ロキシシロマイシン経口投与後のラットにおける乳汁及び血液中濃度

時 間	濃度(ng ロキシシロマイシン当量/mL)	
	乳 汁	血 液
15 分	286±148	185± 77
2 時間	820± 93	347± 91
4	1117± 25	544±181
8	641± 81	203± 6
24	354± 94	185± 78
48	77± 17	74± 7

n=3, Mean±S.E.

(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

患者における喀痰、扁桃、上顎洞粘膜、皮膚、歯肉及び顎骨組織への移行性は良好である。

扁桃組織の採取時間は投与後50～240分で、血清中濃度0.4～15.4µg/mL に対して扁桃組織中濃度は、0.3～4.4µg/g の範囲であり、良好な扁桃組織への移行が認められた。

上顎洞粘膜の採取時間は60～240分で、血清中濃度0.3～3.1µg/mL に対して上顎洞粘膜中濃度は0.29～13.9µg/g の範囲であり、ロキシシロマイシンの上顎洞粘膜への良好な移行が観察された。

皮膚組織の採取時間は30～180分で、血清中最高濃度22.4µg/mL に対して皮膚内最高濃度は11.15µg/g であった。皮膚内濃度は0.37～11.15µg/g の範囲であり、皮膚への良好な移行が確認された。

歯肉組織の採取時間は30～480分で、血清中最高濃度11.3µg/mL に対して歯肉中最高濃度は13.4µg/g であり、血清中濃度とほぼ同程度の歯肉中への移行が認められた。

顎骨の採取時間は30～480分で、血清中最高濃度9.8µg/mL に対して顎骨中最高濃度は4.89µg/g であり、顎骨中へも移行することが認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-9. ロキシシロマイシンの各種組織中濃度

例数 (施設数)	検体名	投与量 (mg)	採取時間 (min)	組織中濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	採血時間 (min)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
12(2)	扁桃組織	150	50~240	0.31~4.4	50~240	0.4~15.4
9(3)	上顎洞粘膜	150	60~240	0.29~3.68	60~240	0.3~3.1
		200*	120~160	1.2~13.9	160	1.0
23(5)	皮膚	150	30~180	0.37~11.15	30~180	N.D.~22.4
62(4)	歯肉	150	30~480	N.D.~13.4	30~480	N.D.~11.3
38(4)	顎骨	150	30~480	N.D.~4.89	30~480	N.D.~9.8

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

喀痰

喀痰中最高濃度は100mg*(力価)で経口投与時0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、150mg(力価)で0.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200mg(力価)*で1.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、300mg(力価)*で0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与初期から長時間にわたり濃度が持続することが認められた。

表VII-10. ロキシシロマイシンの喀痰中最高濃度

投与量 (mg)	例数 (施設数)	採取時間 (時間)	喀痰中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	採血時間 (時間)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
100*	2(1)	1~4	0.08~0.12	2	3.5~4.1
150	3(1)	8~9	0.26~0.96	1	4.5~22.4
200*	8(3)	2~7	0.19~1.55	1~2	6.4~14.6
300*	1(1)	6	0.48	3	5.1

採取・採血時間は最高濃度時の値を示した。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

<参考>²¹⁾

体組織への分布

雄ラットに¹⁴C-ロキシシロマイシン5mg/kgを単回経口投与した際の組織内濃度を表に示した。

大部分の組織では、投与後30分から4時間にかけて最高濃度を示し、肝、下垂体、副腎、脾、腎、胃、肺、甲状腺、顎下腺及び膀胱で高く、中枢神経系及び眼球で低かった。

最高濃度の高い組織からの消失は比較的速やかであったが、最高濃度の低い中枢神経及び眼球等での消失は緩慢であった。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-11. 雄ラットにおける¹⁴C-ロキシシロマイシン単回経口投与後の組織内濃度

組 織	組織内濃度*($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)					
	0.5	4	8	24	72	168 時間
血 液	0.69±0.08	0.83±0.16	0.32±0.05	0.22±0.03	0.11±0.00	0.08±0.01
血 漿	0.81±0.09	1.00±0.10	0.49±0.02	0.22±0.04	0.08±0.01	0.03±0.01
大 脳	0.17±0.01	0.35±0.00	0.14±0.01	0.13±0.03	0.08±0.01	0.09±0.02
小 脳	0.18±0.01	0.34±0.00	0.15±0.01	0.11±0.01	0.08±0.01	0.09±0.02
下 垂 体	3.58±0.29	6.36±2.53	1.54±0.17	0.45±0.08	N. D.	N. D.
甲 状 腺	4.25±0.40	3.53±0.53	0.75±0.05	0.28±0.05	0.21±0.07	N. D.
眼 球	0.37±0.02	0.47±0.03	0.16±0.01	0.07±0.01	0.06±0.00	0.07±0.01
顎 下 線	4.08±0.21	3.94±0.52	0.81±0.03	0.25±0.02	0.21±0.03	0.11±0.02
胸 腺	0.88±0.07	1.78±0.05	0.98±0.05	0.41±0.03	0.30±0.04	0.17±0.02
心 臓	1.67±0.15	1.10±0.19	0.26±0.01	0.14±0.02	0.11±0.01	0.10±0.02
肺	4.01±0.23	4.42±0.57	1.11±0.04	0.35±0.06	0.28±0.04	0.16±0.02
肝 臓	10.90±1.08	7.07±0.48	2.06±0.07	0.82±0.09	0.44±0.07	0.24±0.04
腎 臓	4.71±0.21	4.01±0.68	0.93±0.06	0.40±0.07	0.28±0.03	0.14±0.03
脾 臓	5.28±0.48	4.50±0.36	1.28±0.04	0.44±0.06	0.26±0.03	0.14±0.02
膵 臓	3.28±0.16	3.10±0.32	0.59±0.05	0.23±0.03	0.17±0.02	0.17±0.07
副 腎	6.33±0.27	4.73±0.77	1.20±0.08	0.41±0.08	0.30±0.06	0.18±0.05
脂 肪	0.86±0.06	0.64±0.05	0.15±0.02	0.12±0.01	0.07±0.00	0.10±0.02
辜 丸	0.20±0.00	0.75±0.03	0.61±0.01	0.27±0.01	0.14±0.01	0.10±0.02
副 辜 丸	0.50±0.02	1.19±0.05	0.63±0.01	0.19±0.02	0.14±0.01	0.10±0.02
筋 肉	1.15±0.09	0.90±0.11	0.22±0.02	0.13±0.02	0.10±0.02	0.11±0.02
皮 膚	0.95±0.04	1.31±0.12	0.47±0.07	0.30±0.05	0.24±0.04	0.12±0.02
胃	4.68±0.50	3.68±0.56	0.96±0.02	0.50±0.11	0.23±0.02	0.16±0.04
小 腸	4.52±0.90	2.06±0.21	1.06±0.15	0.37±0.08	0.15±0.02	0.08±0.01
大 腸	1.44±0.12	2.20±0.49	2.41±0.61	0.26±0.02	0.13±0.01	0.08±0.02
膀 胱	3.81±0.27	1.84±0.38	0.69±0.24	0.16±0.05	0.15±0.02	0.11±0.01

n = 3, Mean±S.E.
※ロキシシロマイシン当量

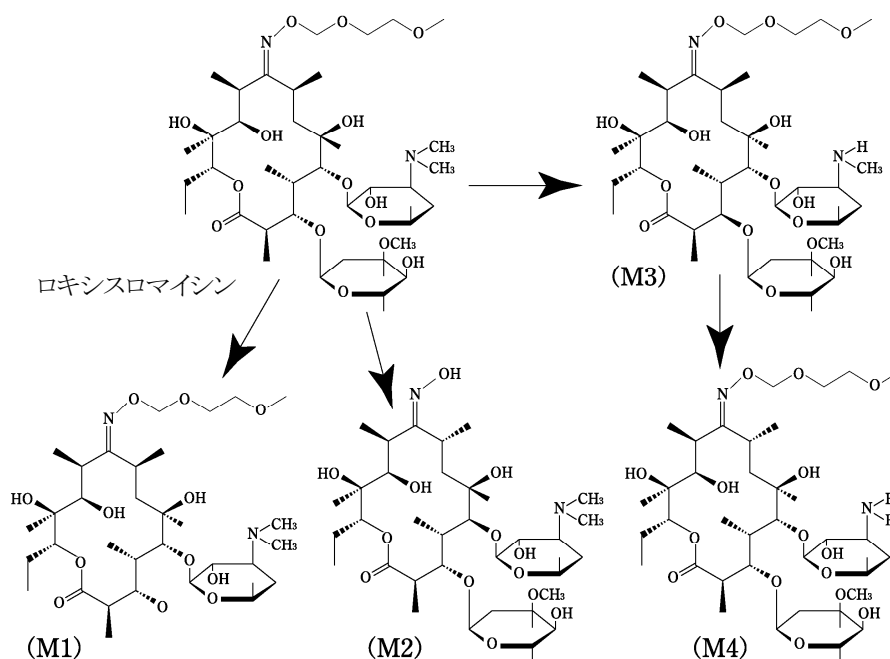
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

代謝

本剤は主として肝で代謝されるが、代謝される割合は少ない。代謝物としてデスクラディオース体(M1)、フリーオキシム体(M2)、*N*-モノ-デメチル体(M3)及び *N*-ジ-デメチル体(M4)が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-4. ロキシスロマイシンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種²²⁾

本剤はチトクローム P450のうち主に CYP3A4による代謝を受け、*N*-脱メチル化に関与している。

<参考> 29),30)

In vitro 試験において、本剤は CYP3A の弱い阻害作用を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及び CYP2D6は阻害しなかった。健康成人に、本剤と CYP3A の基質であるミダゾラムを併用した臨床薬理試験において、ミダゾラムの AUC が1.47倍増加した。

(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比率

血中・尿中代謝物¹⁷⁾

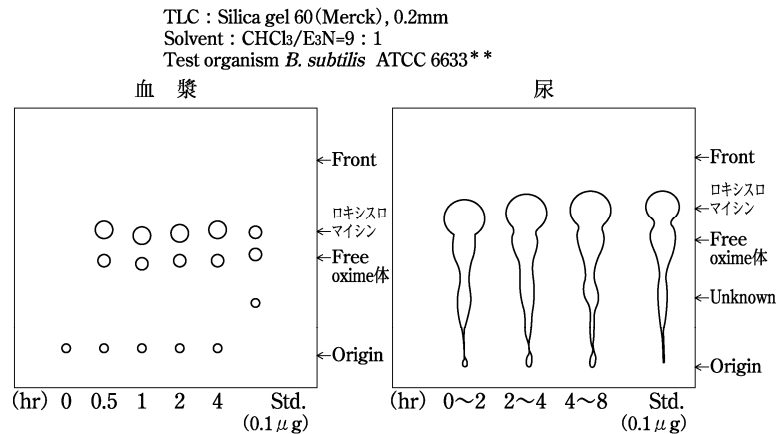
ヒト血中及び尿中の抗菌活性を有する代謝物を検出するため、ロキシスロマイシン300mg(力価)*空腹時経口投与時の血漿並びに尿を TLC、バイオオートグラフィーにより検討を行い、その結果を図に示した。

血漿中においては未変化体が主に認められ、その他抗菌活性を有するフリーオキシム体が微量認められた。なお、HPLC 法では未変化体以外の代謝物のピークは認められなかった。これはフリーオキシム体が検出限界(0.1µg/mL)以下であったためと考えられる。尿中におけるバイオオートグラフィーにおいても未変化体が主に認められ、その他フリーオキシム体及び構造未知の代謝物が認められた。また、尿中では HPLC 法によりロキシスロマイシン、フリーオキシム体、デスクラディノース体、モノデメチル体及びジデメチル体の存在が認められ、投与後48時間までの尿中排泄率は、それぞれ7.54、0.92、1.22、0.14及び0.06%であり、大部分が未変化体として排泄されることが示された。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-5. バイオオートグラフィーによるヒトの血漿中・尿中代謝物の検討

**承認外菌であるが標準検定株として使用されている当株が感度がよいため用いた。

<参考>21)

ラット及びイヌに¹⁴C-ロキシスロマイシン5mg/kg を静脈内投与した際の尿、糞及び胆汁中各代謝物総量を表VII-12に、ラットに¹⁴C-ロキシスロマイシン5mg/kg を経口投与した際の尿及び糞中代謝物を表VII-13に示した。

静脈内投与時における尿、糞及び胆汁中への排泄量は未変化体が最も多く、ラットで総排泄量の66.9%、イヌで72.5%を占めた。代謝物はモノーデメチル体が最も多く、ラットで16.5%、イヌで7.3%あった。ジエーデメチル体は少なく、ラットで1.5%、イヌで1.1%であり、デスクラディノース体はさらに少なかった。したがってロキシスロマイシンは生体内では代謝を受けにくいと考えられる。

表VII-12. ¹⁴C-ロキシスロマイシン静脈内投与後のラット及びイヌにおける尿、糞及び胆汁中各代謝物総量

代謝物	ラット	イヌ
ロキシスロマイシン	66.9 %	72.5 %
モノーデメチル体	16.5	7.3
ジエーデメチル体	1.5	1.1
その他	13.1	11.2
不明	2.0	7.9

ラット経口投与時における尿中排泄量は未変化体が66.7%と最も多く、以下デスクラディノース体、モノーデメチル体、ジエーデメチル体がそれぞれ11.4、5.2、1.0%排泄された。一方糞中へは未変化体、モノーデメチル体及びデスクラディノース体はほぼ同程度の排泄率であり、それぞれ22.1、20.5及び17.9%であった。また、ジエーデメチル体は7.7%と少なかった。

表VII-13. ¹⁴C-ロキシスロマイシン経口投与後のラットにおける尿及び糞中代謝物

	排泄量(% of radioactivity in sample)					Origin
	ロキシスロマイシン	デスクラディノース体	モノーデメチル体	ジエーデメチル体	その他	
尿	66.7 %	11.4 %	5.2 %	1.0 %	6.9 %	2.6 %
糞	22.1 %	17.9 %	20.5 %	7.7 %	24.4 %	2.7 %

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位²³⁾

健康成人男子4名にて、ロキシスロマイシンの体内薬物動態と代謝を検討した。ロキシスロマイシンは150mg 単回経口投与とした。投与するロキシスロマイシンは、メトキシエトキシメチルオキシム基のメチル1つを、¹⁴C で標識した放射性化合物を30.7 μ Ci 含有する。血液と呼気は投与96時間後まで、尿は投与168時間後まで、糞便は投与172時間後まで経時的に採取した。血漿中では、ロキシスロマイシンのみが検出された。投与24時間後までの尿中では、放射能の56%がロキシスロマイシンで、他に代謝物が検出された。糞中の放射能排泄の化合物毎の比率は、尿中の値と近似していたが、尿中では見出されなかった代謝物も含まれていた。呼気中、尿中、糞中の放射能回収率は、各々13.4%、7.4%、53.4%であり、投与放射能の74.2%が回収された。

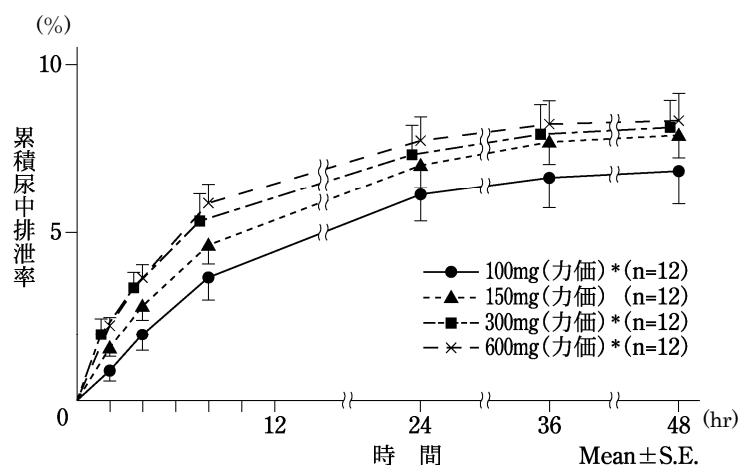
(2) 排泄率¹⁷⁾

健康成人にロキシスロマイシン(力価)100*、150、300*、600*mg を経口投与した際の尿中排泄率を図に示した。

投与後48時間までの尿中排泄率(% of dose)は各々6.76、7.79、7.88、8.21%であった。

*承認外用法・用量である。承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

(3) 排泄速度



図VII-6. ロキシスロマイシン経口投与後の尿中排泄

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>²¹⁾

動物により排泄経路はやや異なり、投与後120時間までにラットでは尿中に投与量の22%、糞中に67.2%が排泄され、糞中排泄が主体であった。一方、イヌでは尿中に39.9%、糞中に44.8%が排泄され、尿、糞ともほぼ同等の排泄率であった。

ラットにおける投与後48時間までの胆汁中排泄は投与量の21.9%で、この時尿中へは21.1%、糞中へは38.5%が排泄された。この結果と屍体中の残存率及び呼気中排泄率等を考慮するとロキシスロマイシンの吸収率は約60%と推測された。また、採取した胆汁を他のラットの十二指腸内に投与したところ、腸肝循環が認められたが再吸収は約10%と低かった。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁴⁾

持続的外来腹膜透析(CAPD)施行中の末期腎不全患者で、ロキシスロマイシンの体内動態を検討した。患者11人にロキシスロマイシン300mg*を経口投与した後、血液、透析液、尿を経時的に採取し、ロキシスロマイシンの濃度を微生物学的手法により測定した。Cmax は4.2±1.5mg/L、tmax は1.8±1.4hr であった。t_{1/2}は20.6±8.7hr で、健康成人の10~14hr に比べ延長していた。ロキシスロマイシンの血中からのクリアランスは70.8±30.1mL/min であった。11人中8人の透析液中にロキシスロマイシンが検出され、48時間の透析液から平均9.5mgのロキシスロマイシンが回収された。腹膜透析のクリアランスは1.6±0.4mL/min であった。排尿可能な10人の48時間蓄尿から平均3.0mgのロキシスロマイシンが回収された。CAPD 施行中の患者ではロキシスロマイシンの投与間隔を2倍にすることが妥当と考えられた。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤を投与中の患者 [「VIII-7. 相互作用」の項参照]

<解説>

- (1)本剤に対し、ショック、湿疹、癢痒等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝障害のある患者(血中濃度が持続するおそれがあるため、投与間隔をあけること。)
- (3)高齢者 [「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照]
- (4)QT 延長を起こすおそれのある患者(先天性 QT 延長症候群の患者、低カリウム血症等の電解質異常のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者) [QT 延長を起こすおそれがある。「VIII-8. 副作用」の項参照]

<解説>

- (1)過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。
- (2)血中濃度が持続するおそれがあるため、投与間隔をあけること。「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)を含有する製剤(クリアミン、ジヒデルゴット等)	エルゴタミンの作用を増強させ、四肢の虚血を起こすおそれがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、エルゴタミンの末梢血管収縮作用が増強すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

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	テオフィリンの血中濃度が上昇し、中毒症状(悪心、嘔吐等)を起こすことがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの作用を増強させ出血症状を起こすおそれがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、ワルファリン血中濃度が上昇すると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例8,903例中、202例(2.27%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、ALT(GPT)上昇42件(0.47%)、AST(GOT)上昇32件(0.36%)、好酸球増多24件(0.27%)、下痢14件(0.16%)、胃不快感13件(0.15%)であった。(再審査終了時並びに効能・効果追加時)

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明*)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明*)**…偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢、血便等があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎(頻度不明*)**…間質性肺炎(初期症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **血小板減少症(頻度不明*)**…血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 5) **肝機能障害、黄疸(頻度不明*)**…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明*)**…皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)(頻度不明*)**…QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<初期症状>

1. ショック、アナフィラキシーは、寒気、吐き気、顔色蒼白、冷や汗が出る、息苦しい等が認められることがある。
2. 血小板減少症は、出血しやすい、出血が止まりにくい等が認められることがある。

2) その他の副作用

	頻度不明※	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発熱、多形紅斑	発疹等	
精神神経系	眠気、錯乱		頭痛、浮動性めまい、舌のしびれ感、しびれ
血液		好酸球増多	白血球減少
肝臓	胆汁うっ滞等の肝機能障害	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P等の上昇	
消化器	胸やけ	胃部不快感、腹痛、下痢、嘔吐等	口渇、食欲不振、腹部膨満感
感覚器	味覚異常、嗅覚異常、難聴、耳鳴、回転性めまい、視力障害、霧視		
その他	全身倦怠感、脱力感、動悸、関節痛、鼻出血、月経異常		浮腫、菌交代症

注)症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※：自発報告又は海外での報告のため頻度不明

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1. 副作用発現状況

	承認時	使用成績調査の累計 ^{注)}	新効能承認時	合計
調査症例数	2,089	6,744	70	8,903
副作用発現症例数	137	55	10	202
副作用発現件数	182	64	14	260
副作用発現症例率	6.56%	0.82%	14.29%	2.27%
副作用の種類	副作用発現件数(%)			
〈皮膚・皮膚付随器障害〉	11(0.53%)	12(0.18%)	2(2.86%)	25(0.28%)
紅斑		1(0.01%)		1(0.01%)
蕁麻疹		2(0.03%)		2(0.02%)
かゆみ	1(0.05%)			1(0.01%)
痒痒感	1(0.05%)	1(0.01%)		2(0.02%)
眼瞼痒痒感		1(0.01%)		1(0.01%)
四肢痒痒感	1(0.05%)			1(0.01%)
発疹	10(0.48%)	2(0.03%)		12(0.14%)
皮疹		4(0.06%)	2(2.86%)	6(0.07%)
薬疹		1(0.01%)		1(0.01%)
〈中枢・末梢神経系障害〉	3(0.14%)	4(0.06%)	2(2.86%)	9(0.10%)
頭痛	3(0.14%)	1(0.01%)	1(1.43%)	5(0.06%)
舌しびれ		2(0.03%)	1(1.43%)	3(0.03%)
手足のしびれ感			1(1.43%)	1(0.01%)
ふらつき感		1(0.01%)		1(0.01%)
〈精神障害〉		1(0.01%)		1(0.01%)
浮遊感		1(0.01%)		1(0.01%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況（つづき）

	承認時	使用成績調査の累計 ^{注)}	新効能承認時	合計
〈消化管障害〉	42(2.01%)	26(0.39%)		68(0.77%)
胃炎		1(0.01%)		1(0.01%)
嘔気	3(0.14%)	4(0.06%)		7(0.08%)
悪心	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
吐き気		2(0.03%)		2(0.02%)
むかつき	2(0.10%)			2(0.02%)
嘔吐	2(0.10%)			2(0.02%)
口角炎	1(0.05%)			1(0.01%)
下痢	11(0.53%)	3(0.04%)		14(0.16%)
軟便	3(0.14%)	1(0.01%)		4(0.05%)
口渇	1(0.05%)			1(0.01%)
胃もたれ感		1(0.01%)		1(0.01%)
食欲不振	4(0.19%)	2(0.03%)		6(0.07%)
食思不振		1(0.01%)		1(0.01%)
食欲減退	1(0.05%)			1(0.01%)
黒毛舌		1(0.01%)		1(0.01%)
腹痛	1(0.05%)	3(0.04%)		4(0.05%)
胃不快感	7(0.34%)	6(0.09%)		13(0.15%)
胃痛	2(0.10%)	2(0.03%)		4(0.05%)
上腹部痛	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
腹部不快感	1(0.05%)			1(0.01%)
心窩部痛	1(0.05%)			1(0.01%)
便秘		1(0.01%)		1(0.01%)
腹部膨満感	3(0.14%)			3(0.03%)
出血性大腸炎		1(0.01%)		1(0.01%)
胃腸症状	1(0.05%)			1(0.01%)
〈肝臓・胆管系障害〉	46(2.20%)	7(0.10%)	4(5.71%)	57(0.64%)
肝機能異常		2(0.03%)		2(0.02%)
肝機能障害		2(0.03%)		2(0.02%)
肝障害		1(0.01%)		1(0.01%)
AST(GOT)上昇	29(1.39%)	1(0.01%)	2(2.86%)	32(0.36%)
ALT(GPT)上昇	38(1.82%)	2(0.03%)	2(2.86%)	42(0.47%)
ビリルビン値上昇	1(0.05%)		1(1.43%)	2(0.02%)
〈代謝・栄養障害〉	8(0.38%)	1(0.01%)	1(1.43%)	10(0.11%)
血清アルカリフォスファターゼ上昇	8(0.38%)	1(0.01%)		9(0.10%)
LDH 上昇			1(1.43%)	1(0.01%)
〈赤血球障害〉	6(0.29%)			6(0.07%)
直接クームス試験陽性	3(0.14%)			3(0.03%)
ヘマトクリット値減少	1(0.05%)			1(0.01%)
ヘモグロビン減少	2(0.10%)			2(0.02%)
間接クームス試験陽性	2(0.10%)			2(0.02%)
〈白血球・網内系障害〉	26(1.24%)	4(0.06%)	2(2.86%)	32(0.36%)
好中球減少(症)	1(0.05%)		1(1.43%)	2(0.02%)
好酸球増多(症)	20(0.96%)	3(0.04%)	1(1.43%)	24(0.27%)
白血球減少(症)	3(0.14%)	1(0.01%)	1(1.43%)	5(0.06%)
白血球増多(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
リンパ球増多(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
好塩基球増多(症)	2(0.10%)			2(0.02%)
〈血小板・出血凝血障害〉	1(0.05%)			1(0.01%)
血小板減少(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
プロトロンビン時間延長	1(0.05%)			1(0.01%)
〈泌尿器系障害〉	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
尿蛋白陽性	1(0.05%)			1(0.01%)
血中クレアチニン上昇		1(0.01%)		1(0.01%)
BUN 上昇	1(0.05%)	1(0.01%)		2(0.02%)
〈一般的全身障害〉	1(0.05%)			1(0.01%)
顔面浮腫	1(0.05%)			1(0.01%)
末梢性浮腫	1(0.05%)			1(0.01%)
〈抵抗機構障害〉		1(0.01%)		1(0.01%)
菌交代症		1(0.01%)		1(0.01%)

注)使用成績調査期間：1991年1月18日～1996年1月17日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査(調査期間：1991年1月18日～1996年1月17日)による6,744例の性別、年齢別、使用理由別、一日投与量別、投与期間別、併用薬の有無別、および合併症の有無別、アレルギー歴の有無別の副作用発現頻度は、以下に示す結果であった。

表Ⅷ－２．性別

対象 \ 性別	男	女	不明	合計
調査症例数	3,176	3,565	3	6,744
副作用発現症例数	28	27	0	55
副作用発現症例率	0.88%	0.76%	0.00%	0.82%

表Ⅷ－３．年齢別*

対象 \ 年齢(歳)	0～15	16～64	65～	不明	合計
調査症例数	323	5,088	1,332	1	6,744
副作用発現症例数	2	40	13	0	55
副作用発現症例率	0.62%	0.79%	0.98%	0.00%	0.82%

※：高齢者での体内薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、慎重に投与すること。また、低出生体重児、新生児、乳児・幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

表Ⅷ－４．使用理由別

対象 \ 使用理由	i	ii	iii	iv	v	合計
調査症例数	1,479	2,636	1,291	631	707	6,744
副作用発現症例数	7	24	10	6	8	55
副作用発現症例率	0.47%	0.91%	0.77%	0.95%	1.13%	0.82%

i 皮膚科領域感染症 ii 呼吸器感染症 iii 耳鼻科感染症
iv 歯科領域感染症 v その他(承認外効能・効果)

表Ⅷ－５．一日投与量別

対象 \ 一日投与量(mg)	300未満*	300	301以上*	不明	合計
調査症例数	182	6,340	216	6	6,744
副作用発現症例数	6	47	2	0	55
副作用発現症例率	3.30%	0.74%	0.93%	0.00%	0.82%

*承認外用量である。
承認用法・用量は「1日量300mgを2回に分割し、経口投与する」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－6. 投与期間別

対象 \ 投与期間(日)	1～3	4～7	8～14	15～	不明	合計
調査症例数	342	2,834	1,915	1,647	6	6,744
副作用発現症例数	23	11	11	6	0	55
副作用発現症例率	6.73%	0.39%	0.57%	0.36%	0.00%	0.82%

表Ⅷ－7. 併用薬の有無別

対象 \ 併用薬	無	有	不明	合計
調査症例数	1,971	4,773	0	6,744
副作用発現症例数	7	48	0	55
副作用発現症例率	0.36%	1.01%	0.00%	0.82%

表Ⅷ－8. 合併症の有無別

対象 \ 合併症	無	有	不明	合計
調査症例数	4,873	1,869	2	6,744
副作用発現症例数	35	20	0	55
副作用発現症例率	0.72%	1.07%	0.00%	0.82%

表Ⅷ－9. アレルギー歴の有無別

対象 \ アレルギー歴	無	有	不明	合計
調査症例数	6,049	522	173	6,744
副作用発現症例数	46	7	2	55
副作用発現症例率	0.76%	1.34%	1.15%	0.82%

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

過敏症の既往歴のある患者

3. 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. その他の副作用

過敏症（頻度不明）：発熱、多形紅斑

（0.1～5%未満）：発疹等

症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められている
[「VII. 薬物動態」の項参照] ので、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)において臨床用量の約80倍で胎児の外表異常及び骨格異常の発現頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。]
(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。
[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

<解説>

これまでに小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1)服用時：健康成人において天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下したとの報告がある。
(2)薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

<解説>²⁵⁾

(1)健康成人男子6名を対象として、天然ケイ酸アルミニウムを併用した場合のロキシスロマイシンの吸収に及ぼす影響を検討した。その結果、ロキシスロマイシンの吸収の低下並びに C_{max} 、AUC 値の低下が認められた。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-10. 天然ケイ酸アルミニウム併用時のロキシスロマイシンの薬物動態パラメータ

	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (hr)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
単独	8.27±3.32	2±1.26	48.04±19.96
併用	4.79±1.96	1.33±0.82	23.65±8.27

n=6, Mean±S.D.

(2)PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1. 中枢神経に対する作用^{12),26),27)}

本薬の300mg/kg 胃内投与でのマウスの自発運動が抑制される傾向を示した。しかし、この効果は一過性であったこと及びクロルプロマジン10mg/kg 胃内投与による抑制効果よりもはるかに弱いことから特異的効果とは考えられない。またヘキソバルビタール睡眠を300mg/kg 経口投与で延長する傾向がみられるが、300mg/kg 腹腔内投与で、ラット自発脳波や脊髄反射に影響を及ぼさず、抗痙攣作用にも影響を及ぼさなかったことより、本薬に特異的な中枢神経作用はないものと考えられる。

2. 呼吸・循環器系に対する作用^{26),27)}

本薬の300mg/kg 胃内投与で無麻酔ラットの血圧や心拍数に影響を及ぼさず、また麻酔イヌの血圧、心拍数、収縮力及び呼吸量にも影響が認められないことから、本薬には、呼吸・循環器系に対する特異的作用はないものと考えられる。

3. 消化器系に対する作用^{26)~28)}

本薬の30~300mg/kg の胃内あるいは腹腔内投与で、ラットの胃液分泌、胆汁分泌には影響を及ぼさなかったが、胃液の pH の上昇がみられた。また、14員環マクロライド系抗生物質には、消化管収縮運動を亢進せしめ、嘔気、嘔吐、腹痛及び下痢等の副作用の出現が懸念されている。そこで、消化管収縮運動刺激作用をエリスロマイシンと同一薬効発現用量で比較したところ、ロキシスロマイシンの刺激作用はエリスロマイシンの約1/2であった。

4. 自律神経系・平滑筋に対する作用^{26),27)}

ラット及びモルモットからの摘出平滑筋臓器に本薬の 10^{-4} M を適用してもそれぞれの標本のトーンスはほとんど変化せず、また、アセチルコリンなどの自律神経作用薬などにも影響を及ぼさなかった。これらのことから本薬には平滑筋に対する直接作用及び自律神経作用薬との相互作用もないものと考えられる。

5. 血液系に対する作用^{26),27)}

ウサギの血液を用いた *in vitro* 系の実験において、本薬は0.3ないし12.0 μ g/mL で凝固・線溶系及び血小板凝集能に影響を及ぼさず、また0.6ないし12.0 μ g/mL でも溶血性は見られなかった。また、本薬の300mg/kg の経口投与で、軽度の一過性の低血糖が見られた。

6. その他の一般薬理作用^{26),27)}

本薬の0.1あるいは1.0%溶液は、局所麻酔作用を発現しなかった。また、ラットにおける尿量及び尿電解質排泄には影響を及ぼさなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ロキシシロマイシンの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。

表Ⅹ-1. LD₅₀(mg/kg)

動物	経口投与		腹腔内投与	
	雄	雌	雄	雌
マウス	665	843	149	148
ラット	1,059	1,712	171	168
イヌ	>2,000	>2,000	—実施していない—	

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性

ラットに25、100、400mg/kg/日を30日間反復経口投与したところ、100mg/kg 以上で摂餌量の減少、5'-ヌクレオチダーゼの上昇及び精囊の小型化がみられたが、肝臓の組織変化は認められなかった。また、イヌに20、60、180mg/kg/日を30日間連続経口投与したところ、60mg/kg 以上で ALT(GPT)上昇及び肝臓の組織の変化がみられたが、20mg/kg では対照群との差は認められなかった。

2. 慢性毒性

ラットに5、25、125mg/kg/日を6ヵ月間反復経口投与したところ、125mg/kg で死亡、体重増加抑制、ALT(GPT)上昇及び膵臓の空胞化がみられたが、肝臓の組織変化は認められなかった。また、イヌに4、20、100mg/kg/日を6ヵ月間連続経口投与したところ、100mg/kg で体重・摂餌量の減少、ALT(GPT)、Al-P の上昇、肝及び胆管組織の線維化、胆管増生、精巣・前立腺の萎縮が認められたが、20mg/kg では特記すべき変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前・妊娠期・授乳期投与試験

ラットに20、60、180mg/kg/日を経口投与したところ、180mg/kg で着床数の減少がみられたが、親の生殖能、胎児及び新生児の発育、分化、生殖能等に影響は認められなかった。

2. 器官形成期投与試験

ラットに25、100、400mg/kg/日を経口投与したところ、400mg/kg で胎児に死亡児数の増加、発育遅延、外表異常及び骨格異常がみられ、出生児においては産期死亡児数の増加、体重低値、外表異常がみられたが、過量投与による親の一般状態悪化等に起因すると考えられ、新生児の生後発育・分化・生殖能等には影響は認められなかった。

3. 周産期・授乳期投与試験

ラットに30、100、300mg/kg/日を経口投与したところ、300mg/kg で妊娠期間の延長、出生児数の減少及び生後の体重低値がみられたが、親の死亡をきたした過量投与が原因と考えられ、生後の分化・生殖能等に影響はみられず、新生児に外表異常の増加も認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 変異原性

エームス試験(サルモネラ菌、大腸菌)、細胞突然変異試験(マウスリンパ腫 L5178Y 細胞)、染色体異常試験(ヒトリンパ球)、不定期 DNA 合成試験(培養ヒト類上皮細胞)、小核試験(マウス)で、変異原性は認められなかった。

2. 抗原性

全身性アナフィラキシー反応(モルモット)、受身皮膚アナフィラキシー反応(モルモット→モルモット、マウス→ラット)、Mediator 遊離試験(モルモット)、Schultz-Dale 反応(モルモット)、遅延型皮膚反応(モルモット)で、抗原性は認められなかった。

3. 聴器毒性

モルモットに50mg/kg/日を4週間連続経口投与したところ、聴器に対する毒性は認められなかった。

4. 癌原性試験

ロキシシロマイシンの化学構造は既存の発癌物質が有する化学構造に類似しない。また、動物を用いた長期の毒性試験においても発癌性を示唆する所見はみられず、変異原性試験においても変異原性は認められていない。よって、癌原性試験は実施しなかった。

5. 依存性試験

動物を用いた単回大量投与及び反復投与による毒性試験並びに一般薬理試験において、本薬の直接作用と思われる明らかな急性中枢神経作用はみられなかった。よって、薬物依存性試験は実施しなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロキシスロマイシン錠150mg「サワイ」、ロキシスロマイシン錠150mg「サンド」、
ロキシスロマイシン錠150mg「トーワ」、ロキシスロマイシン錠150mg「日医工」、
ロキシスロマイシン錠150mg「ファイザー」、ロキシスロマイシン錠150mg「JG」

同効薬：マクロライド系抗生剤

一般名	商品名	会社名
エリスロマイシンステアリン酸塩	エリスロシン	マイラン EPD
ジョサマイシン	ジョサマイシン	アステラス
アジスロマイシン水和物	ジスロマック	ファイザー
クラリスロマイシン	クラリシッド	マイラン EPD
〃	クラリス	大正製薬－大正富山

等

7. 国際誕生年月日

1986年8月4日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1991年(平成3年)1月18日

承認番号：20300AMZ00036000

9. 薬価基準収載年月日

1991年(平成3年)3月15日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1999年(平成11年)3月9日：効能又は効果の追加

プロピオニバクテリウム・アクネス、ざ瘡(炎症を伴うもの)

2005年(平成17年)1月12日：再評価結果により効能又は効果の変更

<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、アクネ菌、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>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年(平成10年)3月12日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量の変更なし

再評価結果通知年月日：2004年(平成16年)9月30日

再評価結果の内容：承認事項の一部変更承認申請を行なうこと(薬食発090006号)

12. 再審査期間

6年間：1991年(平成3年)1月18日～1997年(平成9年)1月17日（終了）

X. 取扱い上の注意等に関する項目

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

ただし、使用上の注意には以下の記載がある。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6149002F1029

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 野原 望 他：感染症学雑誌 **63**(3)：203-227, 1989 [RLD0005]
- 3) 河村正三 他：耳鼻と臨床 **35**(2)：285-307, 1989 [RLD0001]
- 4) 副島林造 他：感染症学雑誌 **63**(5)：501-529, 1989 [RLD0002]
- 5) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床 **35**(2)：314-340, 1989 [RLD0003]
- 6) 河村正三 他：耳鼻と臨床 **35**(1)：103-112, 1989 [RLD0004]
- 7) 佐々木次郎：Jpn. J. Antibiot. **42**(5)：1233-1255, 1989 [RLD0006]
- 8) 赤松浩彦 他：西日本皮膚科 **59**(3)：451-455, 1997 [RLD0007]
- 9) 小山 優 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S-4)：202-215, 1988 [RLD0008]
- 10) 横田 健 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：35-52, 1988 [RLD0009]
- 11) 坪井 靖 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：1-17, 1988 [RLD0010]
- 12) 村岡宏昭 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：18-34, 1988 [RLD0011]
- 13) 加藤直樹 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：65-75, 1988 [RLD0012]
- 14) 眞崎美矢子 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：421-437, 1988 [RLD0013]
- 15) 荒田次郎 他：西日本皮膚科 **59**(3)：444-450, 1997 [RLD0014]
- 16) 小栗豊子 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：53-64, 1988 [RLD0015]
- 17) 小山 優 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：164-183, 1988 [RLD0016]
- 18) 稲松孝思 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：184-190, 1988 [RLD0017]
- 19) Tremblay D., et al. : Br. J. Clin. Pract. **42**(S.55)：61, 1988 [RLD0253]
- 20) Lebec D., et al. : Br. J. Clin. Pract. **42**(S.55)：63, 1988 [RLD0254]
- 21) 江角凱夫 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：148-163, 1988 [RLD0018]
- 22) Yamazaki H., et al. : Xenobiotica **26**(11)：1143-1153, 1996 [RLD0185]
- 23) McLean A., et al. : Br. J. Clin. Pract. **42**(S.55)：52-53, 1988 [RLD0345]
- 24) Lam. Y. W. F., et al. : J. Antimicrob. Chemother. **36**(1)：157-163, 1995 [RLD0346]
- 25) 高橋腎成 他：臨床薬理 **26**(1)：149-150, 1995 [RLD0338]
- 26) 飯塚宏美 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：116-129, 1988 [RLD0020]
- 27) 第35回日本化学療法学会 会議報告書：12-13, 1987 [RLD0021]
- 28) 伊藤 漸 他：日本化学療法学会雑誌 **36**(S. 4)：104-115, 1988 [RLD0022]
- 29) Obach, R. S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **316**(1): 336-348, 2006 [RLD0528]
- 30) Backman, J.T., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **46**(6): 551-555, 1994 [RLD0529]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

フランス、ドイツ、イタリア、オーストラリア、韓国等、世界103カ国で発売されている。

表XII-1. ルリッド錠の主要国における承認及び発売状況

国名	承認年月	発売年月
フランス	1986年8月	1987年10月
イタリア	1989年4月	1989年9月
ドイツ	1990年11月	1990年11月
ベルギー	1988年5月	1989年9月
デンマーク	1988年10月	1989年3月
韓国	1988年11月	1990年2月
ハンガリー	1989年3月	1989年10月
香港	1989年10月	1996年1月
スウェーデン	1990年4月	1990年9月
フィンランド	1990年6月	1990年9月
ニュージーランド	1991年4月	1992年5月
オーストラリア	1992年6月	1992年7月
ロシア	1993年8月	1994年12月

(1998年9月現在)

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- * 1) Goffic F. LE. : Study of the interactions of RU 28 965 with E. coli Ribosomes and their ribosomal subunits and with S. aureus Ribosomes, 1985

