


## 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 2008 に準拠して作成

ニューキノロン系経口抗菌剤  
モキシフロキサシン塩酸塩錠

**アベロックス<sup>®</sup>錠400mg**  
**Avelox<sup>®</sup>**

<sup>®</sup>：バイエルグループの登録商標

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬，処方箋医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 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，モキシフロキサシン 400mg (モキシフロキサシン塩酸塩として 436.8mg) 含有
一 般 名	和 名：モキシフロキサシン塩酸塩 (JAN) 洋 名：Moxifloxacin Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2005年10月11日 薬価基準収載年月日：2005年12月09日 発 売 年 月 日：2005年12月09日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製 造 販 売 元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日，弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2019 年 9 月改訂（第 14 版）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，PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - (1) 和 名…………… 3
  - (2) 洋 名…………… 3
  - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名
  - (1) 和 名 (命名法)…………… 3
  - (2) 洋 名 (命名法)…………… 3
  - (3) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名 (命名法)…………… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 4
7. CAS 登録番号…………… 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
  - (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…………… 5
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…………… 6
4. 有効成分の定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 剤形の区別, 規格及び性状…………… 7
  - (2) 製剤の物性…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 7
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 7
  - (2) 添加物…………… 7
  - (3) その他…………… 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 8
7. 溶出性…………… 8

8. 生物学的試験法…………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
11. 力 価…………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
  - (2) 臨床効果…………… 12
  - (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験…………… 14
  - (4) 探索的試験: 用量反応探索試験 (海外データ)…………… 15
  - (5) 検証的試験…………… 16
  - (6) 治療的使用…………… 18

## 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…………… 20
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 24

## 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…………… 27
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 27
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 27
  - (4) 中毒域…………… 32
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 32
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 32
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) コンパートメントモデル…………… 32
  - (2) 吸収速度定数…………… 32
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 33
  - (4) 消失速度定数…………… 33
  - (5) クリアランス…………… 33
  - (6) 分布容積…………… 33
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 33
3. 吸 収…………… 33
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性…………… 33

(2) 血液-胎盤関門通過性	33
(3) 乳汁への移行性	34
(4) 髄液への移行性	34
(5) その他の組織への移行性 (海外データ)	34
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路 (海外データ)	38
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (海外データ)	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 (海外データ)	38
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	39
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路 (海外データ)	39
(2) 排泄率 (海外データ)	39
(3) 排泄速度	40
7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	40
(2) 血液透析	40
(3) 直接血液灌流	40

## 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	41
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	41
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	42
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	42
5. 慎重投与内容とその理由	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	43
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	44
(2) 併用注意とその理由	44
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	46
(2) 重大な副作用と初期症状	46
(3) その他の副作用	59
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	60
(5) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	66
9. 高齢者への投与	66
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	67
11. 小児等への投与	67
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	67

13. 過量投与	67
14. 適用上の注意	68
15. その他の注意	68
16. その他	69

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	70
(2) 副次的薬理試験	70
(3) 安全性薬理試験	70
2. 毒性	
(1) 単回投与毒性試験	71
(2) 反復投与毒性試験	71
(3) 生殖発生毒性試験	73
(4) その他の特殊毒性	74

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 規制区分	78
2. 有効期間又は使用期限	78
3. 貯法・保存条件	78
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱いについて	78
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	78
5. 承認条件等	78
6. 包装	78
7. 容器の材質	78
8. 同一成分・同効薬	78
9. 国際誕生年月日	78
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	79
11. 薬価基準収載年月日	79
12. 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	79
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容	79
14. 再審査期間	79
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	79
16. 各種コード	79
17. 保険給付上の注意	79

## XI. 文献

1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	84

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	85
2. 海外における臨床支援情報	88

## XIII. 備考

	90
--	----

略号一覧表

略号	一般名
MFLX	モキシフロキサシン
CPFX	シプロフロキサシン
LFLX	ロメフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
SPFX	スパルフロキサシン
TFLX	トスフロキサシン

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

アベロックス錠（成分名：モキシフロキサシン塩酸塩）は有効性の高い呼吸器感染症治療薬を目指し、グラム陽性菌に対する抗菌力増強、体内動態、組織移行性の改善を図るべくドイツ・バイエル社により開発された新規のニューキノロン系抗菌剤である。

ドイツでは市中肺炎（重症例は除く）、慢性気管支炎の急性増悪、急性細菌性副鼻腔炎を適応疾患として1999年6月に承認された。

本邦においては、1996年7月より第I相臨床試験を実施し、至適臨床用量を推定するにあたっては日本で初めてPK-PDパラメータを使用した。更に、市中肺炎を対象としたブリッジング試験並びに呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験を第III相臨床試験として実施した。

これらの臨床試験の成績に基づいて2005年10月に、バイエル薬品株式会社が承認を取得、同年12月に塩野義製薬より販売、その後、2010年7月からバイエル薬品より販売、2012年9月からは富士フィルムファーマ株式会社より販売、2018年10月からはバイエル薬品が販売している。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1) 呼吸器感染症において1日1回投与で高い臨床効果を示すレスピラトリーキノロンである

咽頭・喉頭炎100% (22例/22例)、扁桃炎7例/8例、急性気管支炎100% (25例/25例)、肺炎95.1% (136例/143例)と呼吸器感染症に高い有効率を示した。(V.3. (2) 臨床効果)

#### (2) 呼吸器感染症の主要原因菌に対して強い抗菌力を有している

呼吸器感染症の主要原因菌とされる肺炎球菌等のグラム陽性菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属等のグラム陰性菌、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、レジオネラ、ニューモフィラ等の非定型菌に対し強い抗菌力を有している〔*in vitro*〕。(VI.2. (1) 2) 抗菌スペクトル (*in vitro*)

#### (3) 高い血中濃度と長い半減期により1日1回投与で大きなAUCが得られ、呼吸器組織への移行にもすぐれる

経口投与後速やかに吸収され、血中濃度半減期が約14時間と長く、大きなAUC（血中濃度時間曲線下面積）が得られる。また、肺胞マクロファージ、気管支粘膜、気道分泌液、副鼻腔各組織への移行は良好であり、1日1回投与で効果が期待できる。(VII.1 血中濃度の推移・測定法, VII.4 分布)

#### (4) キノロン系薬として日本で初めてPK-PDの概念\*に基づき開発され、臨床効果と相関するパラメータであるAUC/MICは呼吸器感染症の主要原因菌で高い値を示す〔*in vitro*〕。(VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績)

\* : PK（薬物動態）とPD（薬力学）を合わせ、生体内での実際の効果を予測する考え方。キノロン系薬ではAUC/MICが効果と高い相関性を示す。

#### (5) 自然耐性菌出現頻度は低く、また継代培養による耐性化は来しにくい〔*in vitro*〕。(VI.2. (2) 2) 耐性菌の出現に対する影響 (*in vitro*)

#### (6) 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は本邦承認時における安全性評価対象例数505例中130例（25.7%）に認められた

主な副作用は、下痢24例（4.8%）、肝機能検査異常22例（4.4%）、悪心18例（3.6%）、消化不

## I. 概要に関する項目

---

良 14 例 (2.8%), 腹痛 12 例 (2.4%) 等であった。(VIII. 8. (1) 副作用の概要)

また, 国外臨床試験では, 9,225 例中 2,314 例 (25.1%) に副作用が認められた。主な副作用は, 悪心 653 例 (7.1%), 下痢 461 例 (5.0%), 浮動性めまい 233 例 (2.5%) 等であった。(VIII. 8. (1) 副作用の概要)

- (7) 重大な副作用: ショック, アナフィラキシー (血管浮腫等), 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む), QT 延長, 偽膜性大腸炎, アキレス腱炎・腱断裂等の腱障害, 痙攣, 錯乱・幻覚等の精神症状, 失神, 意識消失, 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), 劇症肝炎, 肝炎 (主に胆汁うっ滞性), 黄疸, 肝機能障害, 低血糖, 重症筋無力症の悪化, 横紋筋融解症, 大動脈瘤, 大動脈解離があらわれることがある。
- 重大な副作用 (類薬): 他のニューキノロン系抗菌剤で間質性肺炎, 急性腎障害, 過敏性血管炎が報告されている。(VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状)



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アベロックス<sup>®</sup>錠 400mg

#### (2) 洋名

Avelox<sup>®</sup>

#### (3) 名称の由来

velocity (速さ, スピード, fast on action) に由来し, 語頭の A は, アルファベット順に並べたときに上位にリストされるように付けられた. また, velocity そのままでは一般名詞と混同される可能性があるため, 語尾に X をつけた.

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

モキシフロキサシン塩酸塩 (JAN)

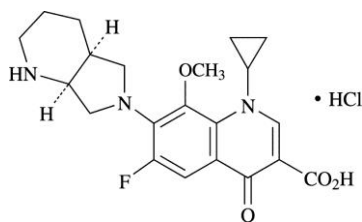
#### (2) 洋名 (命名法)

Moxifloxacin Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

ニューキノロン系抗菌剤: -floxacin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$

分子量: 437.89

### 5. 化学名 (命名法)

1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4a*S*, 7a*S*)-octahydropyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : MFLX

治験成分記号 : BAY 12-8039

### 7. CAS 登録番号

186826-86-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は淡黄色～黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 25℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)
メタノール	38
水	42
エタノール (95)	400

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 6.38$  (カルボキシル基)

$pK_a = 9.53$  (オクタヒドロピロロピリジン環の第2級アミン)

[電位差滴定法]

(6) 分配係数

$\log P = -1.87$  [1-オクタノール/水]

$\log P = -0.61$  [1-オクタノール/リン酸塩緩衝液 (pH 7)]

(7) その他の主な示性値

・旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-130.1^\circ$

[脱水物換算, 0.5 g, アセトニトリル/水混液 (1:1), 50 mL, 100 mm]

・pH : 4.35 (0.1 g/水, 50 mL)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状，水分，類縁物質，エナンチオマー純度，含量（液体クロマトグラフィーにて測定）

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

（苛酷試験は1ロット，長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績）

試験区分		保存条件	包装形態	保存期間又は積算照度	試験結果
苛酷試験	温度	60℃	気密容器 (褐色ガラス瓶)	3, 6 ヶ月	変化は認められず安定であった。
	湿度	40℃・75%RH	開放容器 (褐色ガラス瓶)	3, 6 ヶ月	変化は認められず安定であった。
	光	キセノンライト (15 万 lx)	石英セル (内径 2 mm)	6 時間 (90 万 lx・hr) 24 時間 (360 万 lx・hr)	90 万 lx・hr 照射したところ，性状が黄色の粉末から黄褐色の粉末に，360 万 lx・hr 照射では褐色の粉末に変化した。類縁物質及び含量については，360 万 lx・hr まで変化は認められなかった。
長期保存試験	25℃・60%RH	気密容器*	3, 6, 9, 12, 24, 36 ヶ月	変化は認められず安定であった。	
加速試験	40℃・75%RH	気密容器*	3, 6, 9, 12 ヶ月	顕著な変化は認められず安定であった。	

\*：内面ポリアミド・外面ポリエチレンの2層袋

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 定性反応

#### 4. 有効成分の定量法

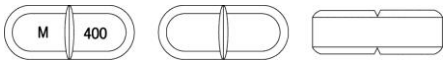
液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	アベロックス錠 400mg
成分・含量	1錠中, モキシフロキサシン 400mg (モキシフロキサシン塩酸塩として 436.8mg) 含有
添加物	結晶セルロース, 乳糖水和物, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 4000EP, 三二酸化鉄, 酸化チタン
色・剤形	淡灰赤色の割線入りフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
長径 (mm)	17
短径 (mm)	7
厚さ (mm)	5.7
重さ (mg)	699.8

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状，類縁物質，水分，溶出試験，含量（液体クロマトグラフィーにて測定）

表IV-2 製剤の安定性

（苛酷試験は1ロット，長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績）

試験区分	保存条件	包装形態	保存期間又は積算照度	試験結果
苛酷試験	温度	気密容器 (褐色ガラス瓶)	2, 4, 6 週間	いずれの試験項目においても変化は認められなかった。
			1, 2, 3 ヶ月	
	湿度	開放容器 (褐色ガラス瓶)	2, 4, 6 ヶ月	水分が増加し，40℃・75%RH で5.2%，30℃・60%RH で4.6%付近で平衡に達したが，溶出は変化せず，その他の試験項目においても変化は認められなかった。
光	キセノンライト (約3万lx)	シャーレ	20 時間 (60 万 lx・hr) 40 時間 (120 万 lx・hr)	顕著な変化は認められなかった。ただし，開放状態で保存したため，約1%の水分増加が認められた。
長期保存試験	25℃・60%RH	気密容器*	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 ヶ月	水分の増加が認められたものの規格範囲内であり，その他の試験項目では変化は認められなかった。
加速試験	40℃・75%RH	気密容器*	2, 4, 6, 9 ヶ月	水分が2~3%増加し，最大5.5%まで達したが，溶出は変化せず，その他の試験項目においても変化は認められなかった。

\*：ポリプロピレン製PTP包装

##### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 7. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」で試験，試験液：0.1 mol/L 塩酸試液

表IV-4 溶出試験

ロット番号	溶出率 (%)		
	最小値	最大値	平均値
B-1	91.3	102.9	97.8
B-2	94.1	102.6	97.3
B-3	98.8	103.1	100.4

#### IV. 製剤に関する項目

---

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-3 混入する可能性のある類縁物質

略号	化学名	化学構造式
6, 8-ジフルオロ体	1-Cyclopropyl-6, 8-difluoro-7- [(4a <i>S</i> , 7a <i>S</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	
6, 8-ジメトキシ体	1-Cyclopropyl-6, 8-dimethoxy-7- [(4a <i>S</i> , 7a <i>S</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	
8-エトキシ体	1-Cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-7- [(4a <i>S</i> , 7a <i>S</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	
8-フルオロ 6-メトキシ体	1-Cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-7- [(4a <i>S</i> , 7a <i>S</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	
8-ヒドロキシ体	1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-hydroxy-7- [(4a <i>S</i> , 7a <i>S</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	
エナンチオマー	1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7- [(4a <i>R</i> , 7a <i>R</i> )-octahydropyrrolo[3, 4- <i>b</i> ] pyridin-6-yl]-4-oxo-1, 4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride	

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <適応菌種>

モキシフロキサシン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，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，プロテウス属，インフルエンザ菌，レジオネラ・ニューモフィラ，アクネ菌，肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ），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，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，副鼻腔炎

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 皮膚科領域感染症に対して本剤を投与する場合には，一次選択薬としての使用は避けること。
- (2) 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」<sup>144)</sup>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)

- (1) 国内臨床試験における皮膚科領域感染症に対して，本剤は 77～81%の有効率を示したが，その有効率は呼吸器感染症に比べると劣っている。皮膚科領域感染症においては，本剤以外にも治療に有効な薬剤が多数あることから，本剤を第一選択薬として使用することは避けること。
- (2) 2017年6月に抗微生物薬の適正使用の推進を目的として，厚生労働省健康局結核感染症課より，「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が発出され，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，感染性腸炎又は副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬について，本手引きに基づき，抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うこととした。

### 2. 用法及び用量

通常，成人にはモキシフロキサシンとして，1回 400 mg を 1日 1回経口投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。更に，本剤の投与期間は，原則として皮膚科領域感染症，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対しては 7 日間以内，肺炎及び副鼻腔炎に対しては 10 日間以内とすること。
2. 体重が 40 kg 未満の患者では，低用量（200 mg）を用いるなど慎重に投与すること。特に高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられることから注意すること。  
[「高齢者への投与」の項参照]

#### (解 説)

- (1) 平成 5 年 1 月 19 日付薬安第 5 号「施設内感染総合対策」に基づき，適正な使用を図り，耐性菌の発現を防止するために記載している。  
効果がみられない患者に対して本剤が継続された場合，耐性菌の発現を助長する可能性があるため，本剤の不必要な投与を避けるため，投与期間の目安を記載している。  
各適応疾患における本剤の投与期間は，国内外の臨床試験において各適応疾患における本剤の有効

## V. 治療に関する項目

性と安全性が確認された期間から設定している。

- (2) 国内臨床試験では、体重の軽い患者において副作用発現率が高くなる傾向がみられた。したがって、体重が 40 kg を下回るような低体重の患者では、低用量（200 mg<sup>\*</sup>）を用いるなど慎重に投与する。また、高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられ、注意が必要である。特に体重が 40 kg 未満の高齢者では副作用が発現しやすい可能性があるため、投与の際には低用量を用いるなど慎重に投与する。なお、海外臨床試験においては、体重の違いによる副作用発現率に差は認められず、また、低体重の患者で高い発現率を示すような副作用もなかった。

※：承認外用量（V. 「2. 用法及び用量」の項参照）

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

本剤は 2009 年 4 月以前の承認品目であるため、該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) 疾患別臨床成績

呼吸器感染症、皮膚科領域感染症及び副鼻腔炎患者を対象とした、モキシフロキサシン 1 日 1 回 400 mg 投与による国内外第Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験を含む）における疾患別の有効率は下表のとおりである<sup>1-3, 4-18)</sup>。

表 V-1 臨床成績

疾患名	国内 3 試験 <sup>1-3)</sup>		国外 15 試験 <sup>4-18)</sup>	
	「有効」又は「著効＋有効」例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)	「有効」又は「著効＋有効」例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
咽頭・喉頭炎	22/22	100	—注)	—
扁桃炎	7/8	—	—注)	—
急性気管支炎	25/25	100	—注)	—
肺炎	136/143	95.1	695/744	93.4
慢性呼吸器病変の二次感染	57/65	87.7	900/998	90.2
慢性気管支炎*	12/12	100	900/998	90.2
気管支拡張症	17/21	81.0	—	—
肺気腫	10/11	90.9	—	—
肺線維症	0/1	—	—	—
気管支喘息	9/9	—	—	—
その他の慢性呼吸器疾患の二次感染	9/11	81.8	—	—
表在性皮膚感染症	26/32	81.3	37/42	88.1
急性表在性毛包炎	22/28	78.6	3/3	—
伝染性膿痂疹	3/3	—	34/39	87.2
尋常性膿瘡	1/1	—	—	—

## V. 治療に関する項目

疾患名	国内 3 試験 <sup>1-3)</sup>		国外 15 試験 <sup>4-18)</sup>	
	「有効」又は 「著効+有効」例数/ 有効性評価対象例数	有効率 (%)	「有効」又は 「著効+有効」例数/ 有効性評価対象例数	有効率 (%)
深在性皮膚感染症	50/65	76.9	138/152	90.8
蜂巣炎	5/5	—	93/104	89.4
丹毒	4/4	—	17/19	89.5
せつ	20/30	66.7	22/23	95.7
せつ腫症	4/4	—	—	—
よう	1/1	—	—	—
尋常性毛瘡	2/2	—	—	—
化膿性爪囲炎	11/13	84.6	6/6	—
ひょう疽	3/6	—	—	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	14/15	93.3	103/107	96.3
浅在性熱傷	1/1	—	—	—
術創	—	—	19/19	100
外傷	3/3	—	83/87	95.4
その他の皮膚二次感染（明記なしを含む）	10/11	90.9	1/1	—
急性副鼻腔炎	—注	—	1330/1528	87.0

\*：国外；慢性気管支炎の急性増悪

有効率（%）＝有効例数/有効性評価対象例数×100

注：本疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

試験条件：1日投与量はモキシフロキサシン1回400mgとした。投与期間は7日又は10日としたが、治療目的が達成された場合、あるいは投与中止を余儀なくされた場合は投与を中止した。

評価基準：総合臨床効果（主要評価項目）の評価基準を設定して判定した。臨床効果は自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移に基づき、呼吸器感染症は、3段階評価（有効、無効、判定不能）で、皮膚科領域感染症は5段階評価（著効、有効、やや有効、無効、判定不能）で判定し、「有効」あるいは「著効+有効」で有効率（%）を算出した。

## V. 治療に関する項目

### 2) 分離菌別細菌学的効果

表V-2 細菌学的効果

菌種	国内 <sup>1-3)</sup>		国外 <sup>4-18)</sup>	
	消失株数/ 評価対象株数	菌消失率 (%)	消失株数/ 評価対象株数	菌消失率 (%)
ブドウ球菌属	84/101	83.2	210/220	95.5
レンサ球菌属	17/17	100	52/55	94.5
肺炎球菌	24/25	96.0	306/333	91.9
モラクセラ (ブランハメラ)・ カタラーリス	12/13	92.3	138/156	88.5
大腸菌	2/2	—	16/19	84.2
クレブシエラ属	4/6	—	65/74	87.8
エンテロバクター属	—	—	33/33	100
プロテウス属	1/1	—	16/17	94.1
インフルエンザ菌	36/36	100	269/292	92.1
アクネ菌	19/24	79.2	—	—
肺炎クラミジア	—	—	103/114	90.4
肺炎マイコプラズマ	—	—	50/53	94.3

菌消失率 (%) = 消失株数/評価対象株数×100

試験条件：1日投与量は400 mgで投与回数は1回とした。投与期間は7日又は10日（国外は10日）としたが、治療目的が達成された場合、あるいは投与中止を余儀なくされた場合は投与を中止した。

評価基準：細菌学的効果は原因菌の消長によって、国内は4段階評価（消失、存続、菌交代、判定不能）、国外は5段階評価（消失、推定消失、存続、菌交代、判定不能）で判定し、国内は「消失」で、国外は「消失+推定消失」で消失率 (%) を算出した。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子18例<sup>18)</sup>に対して本薬100<sup>\*</sup>、200<sup>\*</sup>、400、600 mg<sup>\*\*</sup>を空腹時単回経口投与した結果、600 mg<sup>\*\*</sup>投与時にプロトロンビン時間延長3例、めまい感、嘔気及びリパーゼ上昇が各1例に認められたがいずれも軽度かつ一過性で無処置にて消失した。本薬は安全かつ忍容性が良好であった<sup>19)</sup>。

また、健康成人男子6例に1回400 mg 1日1回7日間反復投与した結果、泥状便、頭痛、嘔気、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、GLDH上昇が各1例に認められた。しかしながら、いずれも軽度かつ一過性で無処置にて消失した。本薬400 mgを健康成人男子に1日1回7日間反復投与したときの忍容性は良好であった<sup>20)</sup>。

注：100 mg及び200 mg；計6例，400 mg；6例，600 mg；6例

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験（海外データ）

#### 1) 単回投与試験

##### ① 50<sup>mg</sup>、100<sup>mg</sup>、200<sup>mg</sup>、400、600 mg<sup>錠</sup>単回投与

本薬 50 mg<sup>錠</sup> ( $n = 6$ ) 又はプラセボ ( $n = 2$ )、100 mg<sup>錠</sup> ( $n = 6$ ) 又はプラセボ ( $n = 2$ )、200 mg<sup>錠</sup> ( $n = 6$ ) 又はプラセボ ( $n = 2$ )、400 mg 及びプラセボ ( $n = 7$ )、600 mg<sup>錠</sup> 及びプラセボ ( $n = 7$ ) をクロスオーバーにて健康成人男子 38 例で安全性を検討した結果、38 例中 8 例に 9 件の有害事象が認められた。内訳は 50 mg<sup>錠</sup>投与例に頭痛、下痢が各 1 件、100 mg<sup>錠</sup>投与例にかぜ症候群及び耳の障害が各 1 件、600 mg<sup>錠</sup>投与例に頭痛が 1 件であった。臨床検査値に関して 400 mg 投与例の 1 例に Al-P の高値が認められたが、本薬剤投与前より認められており、プラセボ投与時にも同様の高値であったため、因果関係は否定された。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 600 mg<sup>錠</sup>までの単回投与時における忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

##### ② 800 mg<sup>錠</sup>単回投与

本薬 800 mg<sup>錠</sup>を健康成人男子 7 例にプラセボを対照として安全性を検討した結果、7 例中 4 例に 5 件の有害事象が認められた。内訳は倦怠感 2 件、かぜ症候群、ざ瘡及び単純疱疹が各 1 件で、プラセボ投与時にかぜ症候群 3 件、頭痛、倦怠感、鼓腸放屁、咳、音声変調及びざ瘡が各 1 件であった。認められた有害事象は、いずれも軽度で、単純疱疹を除き無処置で消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 800 mg<sup>錠</sup>単回投与時の忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

#### 2) 反復投与試験

##### ① 100 mg<sup>錠</sup>又は 200 mg<sup>錠</sup> 1 日 2 回<sup>錠</sup> 5 日間反復投与

健康成人男子 16 例に、本薬 100 mg<sup>錠</sup>又は 200 mg<sup>錠</sup> 1 日 2 回<sup>錠</sup> 5 日間反復投与（1 日目は 1 回投与）した結果、有害事象は 16 例中 12 例（延べ 18 例）に 38 件認められ、うち 100 mg<sup>錠</sup>投与例で 8 例中 6 例に 12 件、200 mg<sup>錠</sup>投与例には 8 例中 3 例に 12 件、プラセボ投与例の 16 例中 9 例に 14 件認められた。主なものは、100 mg<sup>錠</sup>投与例が頭痛 4 件、鼓腸放屁 3 件、頭部熱感、潮紅、かぜ症候群が各 1 件、200 mg<sup>錠</sup>投与例が頭痛 2 件、疲労、潮紅、顔色不良、腹痛、熱感、嘔気、膨満感、めまい、ラ音及び発汗が各 1 件、プラセボ投与例が頭痛 4 件、かぜ症候群 2 件、胸痛、鼓腸放屁、歯痛、リンパ節症及び発汗が各 1 件であった。又、因果関係が否定されなかった臨床検査値の異常変動として、100 mg<sup>錠</sup>投与例に ALT (GPT) の上昇が 1 件に認められた。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 100 mg<sup>錠</sup>及び 200 mg<sup>錠</sup> 1 日 2 回<sup>錠</sup> 5 日間反復投与時の忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

##### ② 400 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与

健康成人男子 8 例に、本薬 400 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与をプラセボを対照に投与した結果、

## V. 治療に関する項目

有害事象は延べ16例中4例に11件認められ、プラセボ投与例で8例中1例に4件、実薬投与例で7例中3例に7件であった。その内訳は実薬投与例で、鼓腸放屁及び斑状丘疹性皮疹が各2件、血管障害、傾眠及びそう痒が各1件、プラセボ投与例で、かぜ症候群、無力症、鼓腸放屁及び羞明が各1件であった。有害事象はいずれも軽度で、プラセボ投与例に認められたかぜ症候群を除いて、いずれも無処置にて消失した。臨床検査値の異常では、1例にALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇及びGLDH 上昇が各1件認められた。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 400 mg 1日1回5日間反復投与時の忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

### ③ 400 mg 1日1回10日間反復投与

健康成人男子10例、健康成人女性5例に、本薬 400 mg 1日1回10日間反復投与をプラセボを対照に投与した結果、有害事象は15例中12例に27件認められ、プラセボ投与例で5例中4例に7件、実薬投与例で10例中8例に20件であった。その内訳は実薬投与例で下痢、嘔気、鼻炎が各3件、頭痛、口渇が各2件、腹痛、腕痛、消化不良、鼓腸放屁、歯痛、めまい、ざ瘡が各1件で、プラセボ投与例で下痢2件、腹痛、頭痛、嘔気、めまいが各1件であった。実薬投与例に認められた頭痛2件及び中等度の腹痛1件を除いて、いずれも無処置にて消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 400 mg 1日1回10日間反復投与時の忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

### ④ 600 mg<sup>※</sup> 1日1回10日間反復投与

健康成人男子10例に、本薬 600 mg<sup>※</sup> 1日1回10日間反復投与をプラセボを対照に投与した結果、有害事象は実薬投与例で7例中5例に14件認められ、内訳は下痢が4件、頭痛、腹痛及び嘔気が各2件、めまい、無力症、発汗及び鼓腸放屁が各1件であった。また、プラセボ投与例で3例中1例に4件認められ、内訳は呼吸困難、頭痛、無力症及び下痢が各1件であった。有害事象はいずれも軽度で無処置にて消失した。臨床検査値の異常変動は、7例中4例に認められた。AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇及びGLDH 上昇が1例に認められそれぞれ基準範囲上限の1.2、1.7及び6.8倍まで上昇した。いずれも追跡検査時(投与終了後9日目)にはすべて正常に復した。このほか、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬 600 mg<sup>※</sup> 1日1回10日間反復投与時の忍容性は良好であった<sup>21)</sup>。

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験（海外データ）

市中肺炎患者を対象とし、本剤 200 mg<sup>※</sup>あるいは400 mg の1日1回10日間経口投与の有効性と安全性を標準薬であるクラリスロマイシン 500 mg の1日2回10日間経口投与と比較した。モキシフロキサシン 200 mg<sup>※</sup>投与群とクラリスロマイシン投与群及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群とクラリスロマイシン投与群の治癒率の差に対する 95%信頼区間の下限値はそれぞれ-5.2%及び-6.7%と-15%上回っており、モキシフロキサシン 200 mg<sup>※</sup>投与群及び400 mg 投与群のクラリスロマイシン投与群に対する同等性（非劣性）が実証された。また、モキシフロキサシン 200 mg<sup>※</sup>投与群の400 mg 投与群に対する同等性（非劣性）も実証された。更に、モキシフロキサシン1回200 mg

## V. 治療に関する項目

\*投与と 400 mg 投与における有害事象に臨床的に有意な差異は認められなかった<sup>4)</sup>。

※：承認外用量（V.「2. 用法及び用量」の項参照）

### 2) 比較試験

クラリスロマイシン投与群に対する非劣性を検証し、同等であることが確認された（上項「無作為化並行用量反応試験（海外データ）」参照）。

### 3) 安全性試験

#### ① 光線過敏症に対する検討（海外データ）

健康成人を対象にモキシフロキサシン 400 mg ( $n = 8$ )、プラセボ ( $n = 8$ ) 及び陽性対照としてロメフロキサシン 400 mg<sup>#</sup> ( $n = 7$ ) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与しフォトテストを行った。フォトテストでは、被験者の背部に各波長の光照射を行い、紅斑を誘発する最小照射量 (MED<sup>注</sup>) を求め、投与後の変化率を算出した。モキシフロキサシンはプラセボ投与群と比較して MED 変化率の有意な減少は認められなかった<sup>22, 23)</sup>。

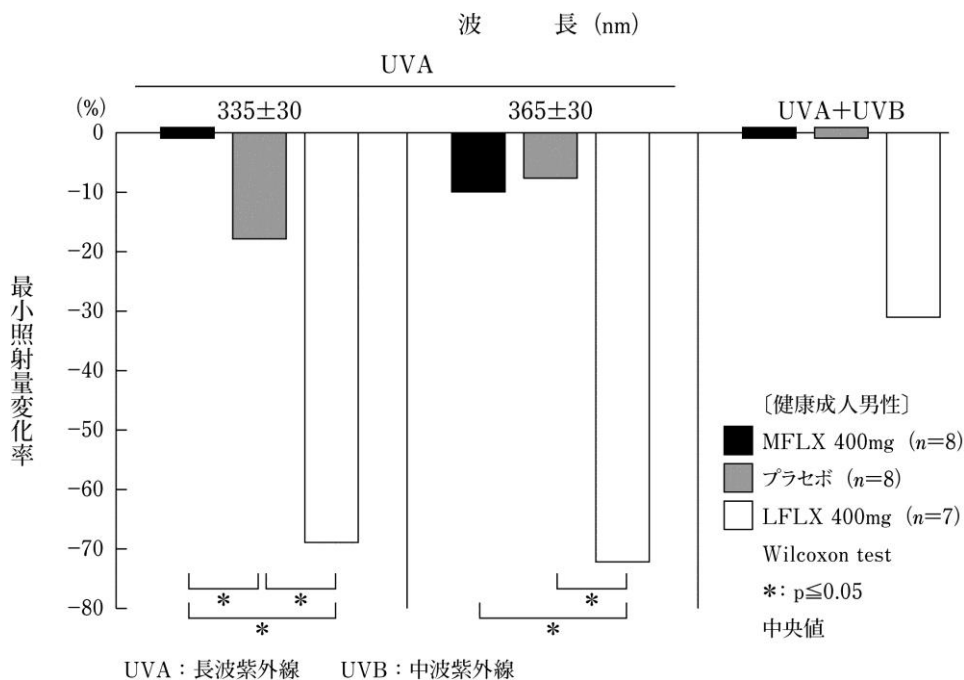


図 V-1 紅斑を誘発する最小照射量の投与前に対する変化率 (%)

注：MED (Minimal Erythema Dose)；光照射 24 時間後に紅斑を来すのに必要な最小の照射量であり、MED の低下は光線過敏症を示唆する。

#：海外の臨床試験での投与量・投与方法は国内の承認「用法・用量」とは異なる。ロメフロキサシンの国内承認用法・用量は「通常、成人にはロメフロキサシンとして 1 回 100 ～ 200 mg を 1 日 2 ～ 3 回経口投与する」

## V. 治療に関する項目

### ② QT 延長に対する検討<sup>24, 25)</sup>

#### ア. 健康成人における検討

健康成人男子及び女性（年齢 20 ～ 71 歳）59 例にモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの心電図解析を行ったところ、CPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products：欧州医薬品委員会）ガイドラインに準拠して定めた QTc 延長が認められた症例は 59 例中 2 例（3.4%）であった。QTcF<sup>\*1</sup>が 500 msec 以上あるいは $\Delta$ QTcF<sup>\*2</sup>が 60 msec 以上と著明な延長を示す被験者はいなかった。

表 V-3 QTc 延長に対するアウトライヤー解析

カテゴリー <sup>注</sup>	発現例数
QTcF $\geq$ 500 msec	0/59
$\Delta$ QTcF $\geq$ 60 msec	0/59
$\Delta$ QTcF $\geq$ 30 msec かつ 男性では QTcF $\geq$ 450 msec 女性では QTcF $\geq$ 470 msec	2/59 (3.4%)
投与前値（ベースライン値）の QTc と 比較して 15%以上の延長	0/59
上記のいずれかに該当	2/59 (3.4%)

注：CPMP ガイドラインに準拠して定めたカテゴリー

\*1：QTcF（Fridericia 式で補正した QTc）

\*2： $\Delta$ QTcF；C<sub>max</sub> 時点における QTcF 値の投与前値（ベースライン値）からの変化量

#### イ. 臨床試験における検討（海外データ）<sup>26)</sup>

海外臨床試験において、モキシフロキサシン 400 mg を投与した 787 例の心電図解析を行ったところ、本剤投与例で QTc 延長がみられたのは 2.7%であった。

表 V-4 心電図解析

	モキシフロキサシン (400 mg 投与例)
心電図解析例数	787 例
QTc 延長の発現例数*	21 例 (2.7%)

\*：CPMP ガイドラインに準拠して定めた「QTc 延長を発現した症例」とした。

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

##### ① 使用成績調査

2005 年 12 月から 2007 年 12 月まで調査を実施し、全 6,102 例を収集し、本剤の安全性を解析した。その結果は「VIII.8. (4) 2) 使用成績調査」表 VIII-2 に記載した。



## V. 治療に関する項目

---

- 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

ニューキノロン系経口抗菌剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はグラム陰性菌ではDNA ジャイレーズ, グラム陽性菌ではトポイソメラーズIVに対して阻害活性を示し, 殺菌的に作用する<sup>27, 28)</sup>.

#### 1) 殺菌作用 (*in vitro*)

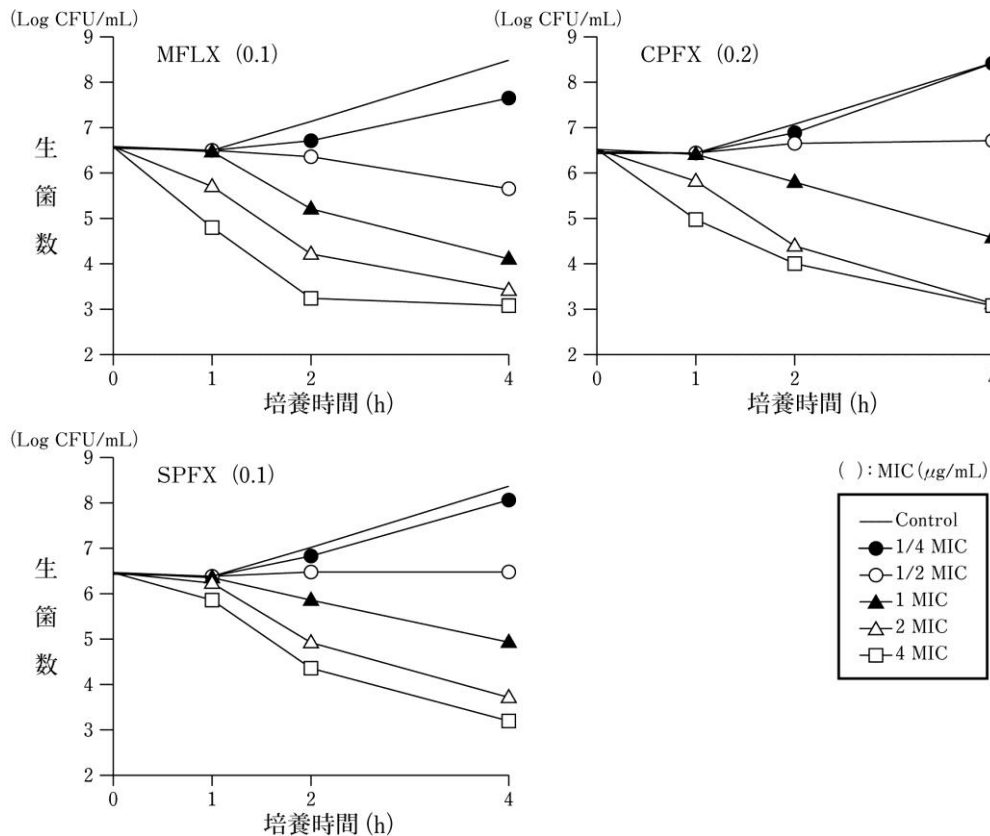
##### ① 増殖曲線に及ぼす影響

*S. aureus* Smith を試験菌として増殖曲線に及ぼす影響を検討した.

モキシフロキサシンはMIC以上の濃度で殺菌的に作用し, その作用は濃度依存的であった.

4 MIC濃度で4時間作用させたときの生菌数は約 $1/10^3$ まで減少した<sup>29)</sup>.

培地: trypto-soya 液体培地



図VI-1 増殖曲線に及ぼす影響 (*S. aureus* Smith)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② MIC と MBC

モキシフロキサシンの MIC と MBC\* はほぼ同等の値を示した<sup>30)</sup>.

表VI-1 MIC と MBC

菌種	株数	ヒト血清無添加		ヒト血清 20%		ヒト血清 70%	
		MIC ( $\mu$ g/mL)	MBC ( $\mu$ g/mL)	MIC ( $\mu$ g/mL)	MBC ( $\mu$ g/mL)	MIC ( $\mu$ g/mL)	MBC ( $\mu$ g/mL)
<i>S. aureus</i>	2	0.03	0.06	0.06	0.12	0.06	0.12
		0.03	0.06	0.06	0.12	0.06	0.12
A群 <i>Streptococcus</i>	2	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	1
		0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
<i>S. pneumoniae</i>	2	0.25	0.25	0.12	0.12	0.12	0.5
		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
<i>M(B). catarrhalis</i>	2	0.06	0.12	0.03	0.12	N. D.	0.25
		0.06	0.12	N. D.	0.12	0.03	0.25
<i>E. coli</i>	2	0.03	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03
		0.03	0.03	0.015	0.03	0.03	0.03
<i>K. pneumoniae</i>	2	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
		0.06	0.06	0.03	0.06	0.03	0.06

測定法：微量液体希釈法（培地：Iso-sensitest 液体培地，接種菌量： $10^5$ 個/mL）を用いて MIC，MBC を測定した。

\*：MBC (Minimum Bactericidal Concentration；最小殺菌濃度)

### ③ Postantibiotic effect (PAE)

モキシフロキサシンは 4 MIC 及び 10 MIC で 1 時間以上の PAE\* を示した<sup>31)</sup>。

表VI-2 Postantibiotic effect (PAE)

菌株	MIC ( $\mu$ g/mL)	PAE (hr)		
		1 MIC	4 MIC	10 MIC
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.12	0.9	1.4	2.1
<i>S. aureus</i> F551	0.12	0.9	1.8	3.3
<i>S. aureus</i> F104	0.12	1.8	2.7	2.8
<i>S. pneumoniae</i> NCTC 7465	0.25	0.3	1.2	2.0
<i>S. pneumoniae</i> P591	0.25	0.6	2.2	2.7
<i>S. pneumoniae</i> P416	0.25	1.2	1.4	2.9
<i>H. influenzae</i> NCTC 10479	0.03	0.0	1.2	3.1
<i>H. influenzae</i> A40	0.03	0.5	2.0	1.4
<i>H. influenzae</i> A330	0.03	0.7	3.1	2.0

測定法：微量液体希釈法（培地：Iso-sensitest 液体培地，接種菌量： $10^5$ 個/mL）

\*：PAE = (薬物作用時に菌が 1 log 個/mL 増殖した時間) - (薬物無作用時に菌が 1 log 個/mL 増殖した時間)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗菌スペクトル (*in vitro*)

① 好気性菌<sup>29)</sup>

表VI-3 抗菌スペクトル (好気性菌)

菌株		MIC ( $\mu$ g/mL)
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P-JC	0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78
	<i>Micrococcus lysodeikticus</i> 2665 <sup>**</sup>	0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.05
	Viridans group <i>Streptococcus</i>	0.39
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 <sup>**</sup>	0.2
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 <sup>**</sup>	$\leq 0.006$
	<i>Bacillus anthracis</i> <sup>**</sup>	0.025
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.025
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.39
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.025
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.2
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736 <sup>**</sup>	0.78
	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.1
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.1
	<i>Providencia stuartii</i> 57 <sup>**</sup>	0.025
	<i>Morganella morganii</i> KONO <sup>**</sup>	0.2
	<i>Salmonella typhi</i> 0-901 <sup>**</sup>	$\leq 0.006$
	<i>Salmonella enteritidis</i> <sup>**</sup>	0.1
	<i>Shigella flexneri</i> 2aEW-10 <sup>**</sup>	0.025
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619 <sup>**</sup>	1.56
	<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC 25416 <sup>**</sup>	0.2
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NCTC 13637 <sup>**</sup>	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NCTC 7844 <sup>**</sup>	0.2	

MIC：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により測定（接種菌量： $10^6$ 個/mL）

\*：承認外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

② 嫌気性菌<sup>32)</sup>

表VI-4 抗菌スペクトル（嫌気性菌）

菌株	MIC ( $\mu$ g/mL)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337 <sup>*</sup>	0.125
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218 <sup>*</sup>	0.5
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 29328 <sup>*</sup>	0.06
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	0.25
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.25
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824 <sup>*</sup>	0.25
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.25
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 25559 <sup>*</sup>	0.25
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029 <sup>*</sup>	1
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124 <sup>*</sup>	0.25
<i>Actinomyces odontolyticus</i> GAI 91002 <sup>*</sup>	1
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303 <sup>*</sup>	2
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611 <sup>*</sup>	0.25
<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490 <sup>*</sup>	0.5
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 <sup>*</sup>	$\leq$ 0.03
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586 <sup>*</sup>	0.25
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790 <sup>*</sup>	0.125
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 <sup>*</sup>	0.125
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482 <sup>*</sup>	0.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 <sup>*</sup>	1
<i>Campylobacter (B.) gracilis</i> JCM 8538 <sup>*</sup>	$\leq$ 0.03
<i>Sutterella wadsworthensis</i> ATCC 51579 <sup>*</sup>	0.25

MIC: CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute; 米国臨床検査標準化協会, 旧 NCCLS) に準じた寒天平板希釈法により測定 (接種菌量:  $10^7$  個/mL)

※: 承認外菌種

③ その他<sup>33)</sup>

表VI-5 抗菌スペクトル（その他）

菌株	MIC ( $\mu$ g/mL)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> TW-183	0.063
<i>Chlamydia trachomatis</i> L2/434/Bu <sup>*</sup>	0.063
<i>Chlamydia psittaci</i> Budgerigar 1 <sup>*</sup>	0.063

MIC: 日本化学療法学会標準法に準じた液体培地希釈法により測定 (接種菌量:  $10^4$  封入体単位/Well)

※: 承認外菌種

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 実験的呼吸器感染症に対する効果 (マウス)<sup>29)</sup>

動物：マウス (ddY系), 雄, n = 5

感染方法：*S. pneumoniae* KR-1 を経鼻感染

投与方法：感染 3, 24 及び 48 時間後に計 3 回経口投与

判定：感染 10 日後の生存率からプロビット法により ED<sub>50</sub> (95%信頼区間) を算出

表VI-6 マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

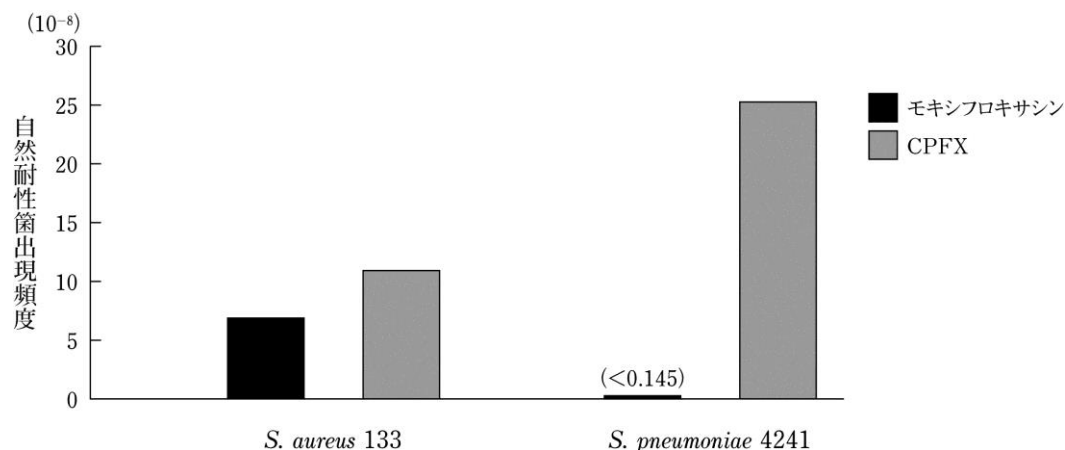
試験菌株	接種菌量 (CFU/マウス)	薬剤名	MIC ( $\mu$ g/mL)	ED <sub>50</sub> (mg/マウス)	95%信頼区間
<i>S. pneumoniae</i> KR-1	$1.3 \times 10^7$	MFLX	0.2	0.728	0.347 ~ 1.57
		CPFEX	1.56	> 4.0	—
		SPFX	0.39	0.521	0.220 ~ 0.960
		LVFX	0.78	> 2.0	—

ED<sub>50</sub> : 50%有効量

#### 2) 耐性菌の出現に対する影響 (*in vitro*)

##### ① 自然耐性菌出現頻度

*S. aureus* 133 及び *S. pneumoniae* 4241 に対する MIC の 4 倍濃度を添加した寒天平板培地 (培地 : Iso-sensitest 寒天培地) に, 菌液 ( $10^9 \sim 10^{10}$  個/mL) を塗布し一夜培養した. 出現した自然耐性菌のコロニー数から算出した両菌株の耐性菌出現頻度はそれぞれ  $7.06 \times 10^{-8}$  及び  $1.45 \times 10^{-9}$  未満であった<sup>27)</sup>.



図VI-2 自然耐性菌出現頻度

表VI-7 自然耐性菌出現頻度 (4MIC)

菌株	MFLX	CPFEX
<i>S. aureus</i> 133	$7.06 \times 10^{-8}$	$1.11 \times 10^{-7}$
<i>S. pneumoniae</i> 4241	$< 1.45 \times 10^{-9}$	$2.54 \times 10^{-7}$

VI. 薬効薬理に関する項目

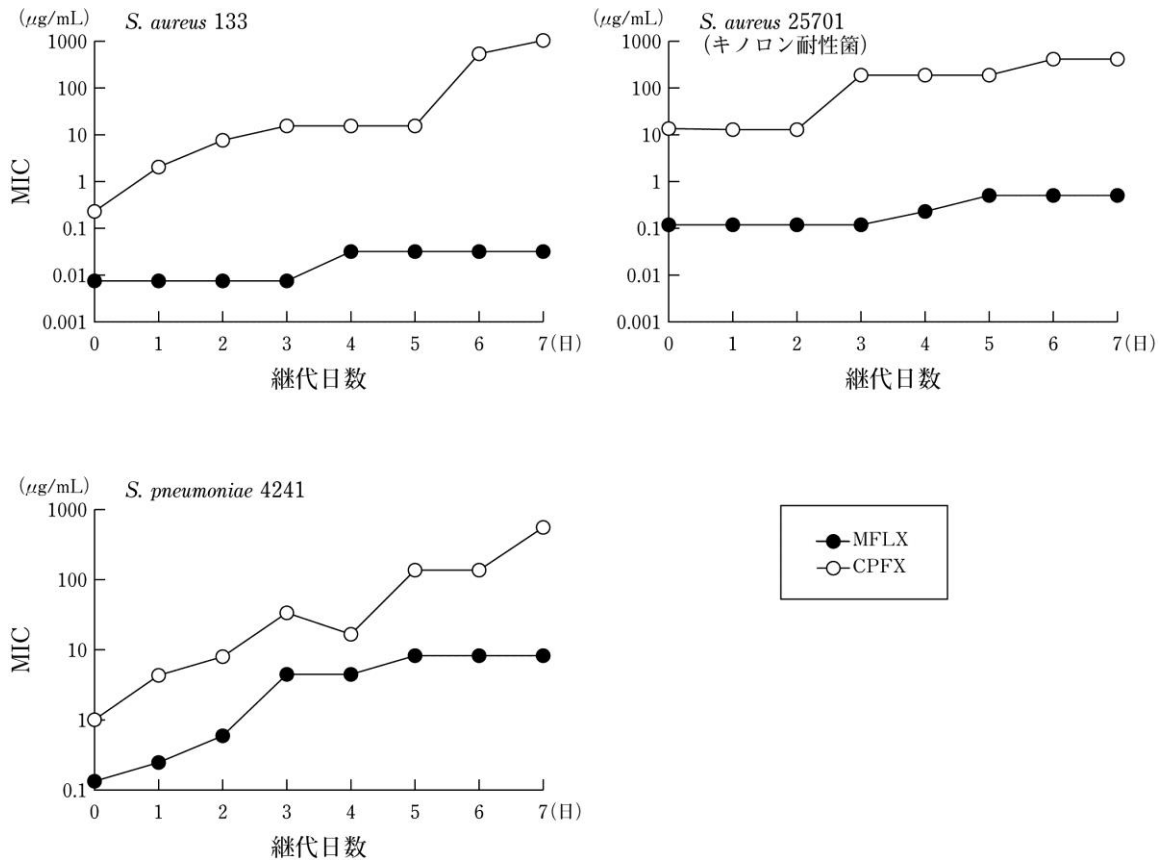
② 継代培養による耐性獲得試験

3種の標準菌株に対する耐性獲得試験の結果を表VI-8及び図VI-3に示す<sup>27)</sup>。

表VI-8 継代培養による耐性獲得試験〔MIC (μg/mL) の実測値〕

菌株	試験薬剤	継代日数 (日)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
<i>S. aureus</i> 133	MFLX	0.008	0.008	0.008	0.008	0.03	0.03	0.03	0.03
	CPFX	0.25	2	8	16	16	16	512	1024
<i>S. aureus</i> 25701 QRSA	MFLX	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.5	0.5	0.5
	CPFX	16	16	16	256	256	256	512	512
<i>S. pneumoniae</i> 4241	MFLX	0.12	0.25	0.5	4	4	8	8	8
	CPFX	1	4	8	32	16	128	128	512

液体培地希釈法 (培地: Brain heart infusion 液体培地)



図VI-3 継代培養による耐性獲得試験

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) PK-PD パラメータ

国内臨床分離株に対する MFLX の MIC<sub>90</sub> 値及び健康成人男子 6 例に 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>: 4.13 μg/mL 及び AUC: 51.5 μg・hr/mL) から算出した PK-PD パラメータ (C<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub> 及び AUC/MIC<sub>90</sub>) を表 VI-9 及び図 VI-4 に示す<sup>34, 35)</sup>。

表 VI-9 PK-PD パラメータ

菌種	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	C <sub>max</sub> /MIC <sub>90</sub>	AUC/MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.05 ~ 0.2	20.7 ~ 82.6	257.6 ~ 1030.2
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	0.1 ~ 0.5	8.3 ~ 41.3	103.0 ~ 515.1
<i>S. pneumoniae</i> (PISP+PRSP)	0.1 ~ 0.39	10.6 ~ 41.3	132.1 ~ 515.1
<i>S. pyogenes</i>	0.1 ~ 0.5	8.3 ~ 41.3	103.0 ~ 515.1
<i>M. catarrhalis</i>	0.012 ~ 0.06	68.8 ~ 344.2	858.5 ~ 4292.5
<i>E. coli</i>	0.1	41.3	515.1
<i>K. pneumoniae</i>	0.05 ~ 0.1	41.3 ~ 82.6	515.1 ~ 1030.2
<i>E. cloacae</i>	0.05	82.6	1030.2
<i>P. mirabilis</i>	0.39	10.6	132.1
<i>H. influenzae</i>	0.012 ~ 0.05	82.6 ~ 344.2	1030.2 ~ 4292.5
<i>P. acnes</i>	0.25	16.5	206.0

MSSA : メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

PSSP : ペニシリン感受性肺炎球菌, PISP : ペニシリン中等度耐性肺炎球菌, PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌

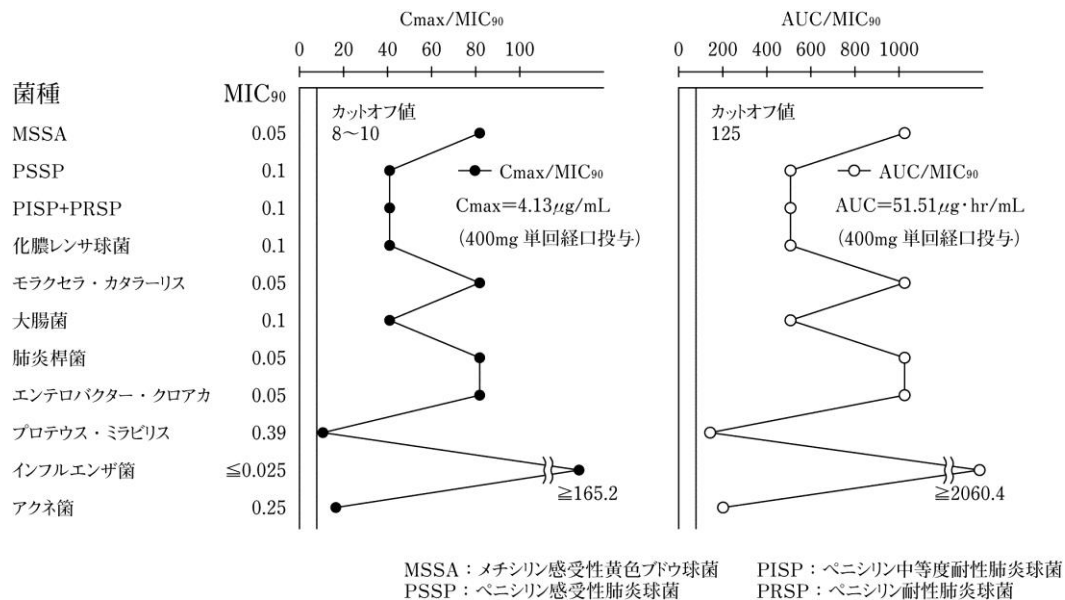


図 VI-4 PK-PD パラメータ

(PK-PD)

抗菌力を示す MIC (PD パラメータ) と薬物動態を示す C<sub>max</sub> や AUC (PK パラメータ) を合わせることで、至適臨床用量を推定できる。ニューキノロン系抗菌剤では濃度依存的に殺菌作用を示すことから、効果と AUC/MIC が最も相関する。最適な治療のためには AUC/MIC はグラム陽性菌感染症治療 ≥ 40, グラム陰性菌感染症治療 ≥ 125, 耐性菌の出現抑制 ≥ 100 が望ましいとされている<sup>36)</sup>。



## 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

#### (2) 最高血中濃度到達時間

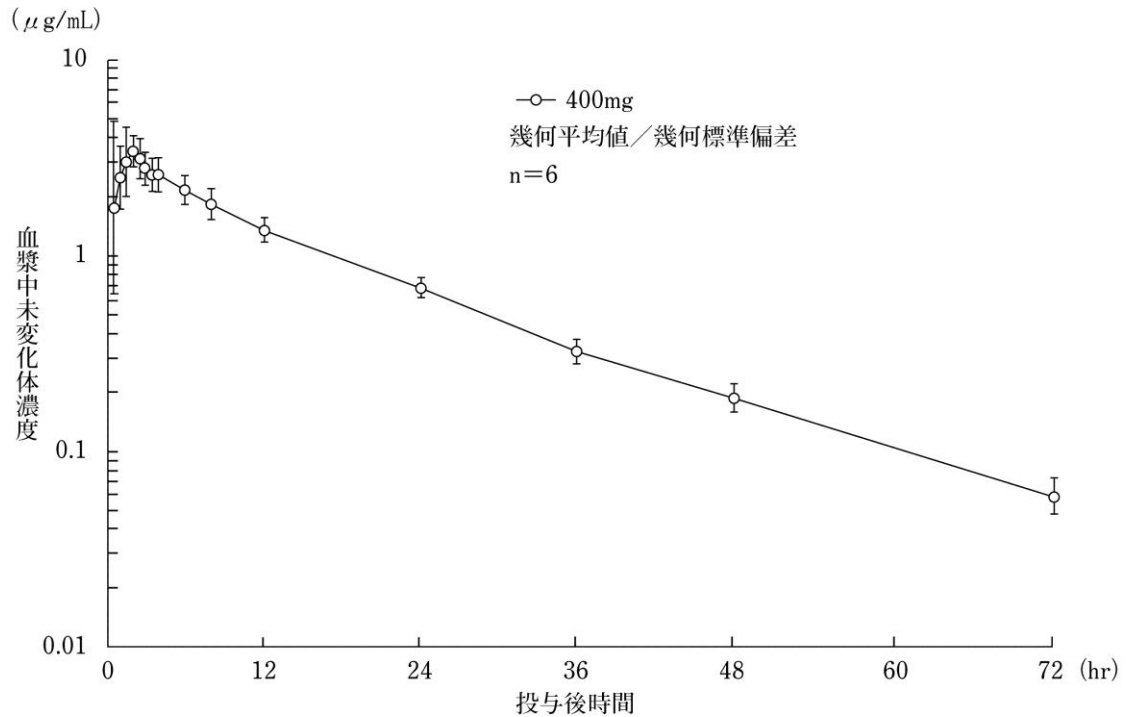
健康成人男子 6 例に本剤 400 mg を単回経口投与した時の最高血漿中濃度到達時間の中央値は 1.75 時間であった<sup>37)</sup>.

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人単回経口投与

##### ① 空腹時単回経口投与

健康成人男子 6 例にモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-1 及び表VII-1 に示す<sup>37)</sup>.



図VII-1 単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人男子）

表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人男子）

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)
400	6	4.13 (1.31)	1.75 (0.5 ~ 2.5)	13.9 (1.10)	51.51 (1.10)

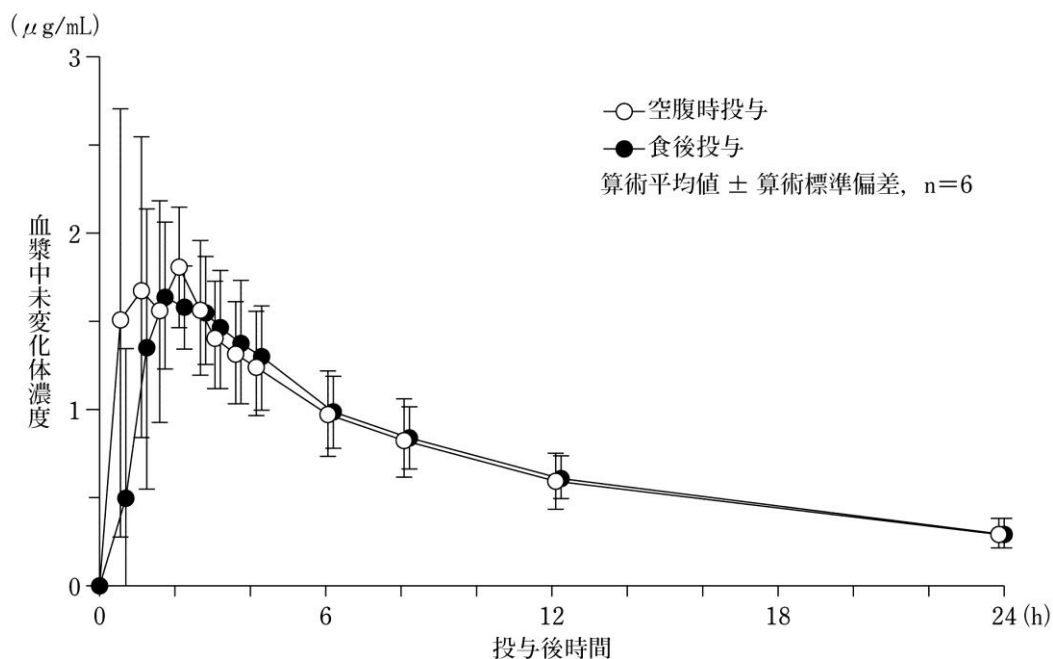
C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC は幾何平均値（幾何標準偏差），T<sub>max</sub> は中央値（範囲）

## VII. 薬物動態に関する項目

### ② 食事の影響

健康成人男子 6 例にモキシフロキサシン 200 mg<sup>\*</sup>をクロスオーバー法により空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-2 及び表VII-2 に示す<sup>37)</sup>.

※：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）



図VII-2 空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人男子）

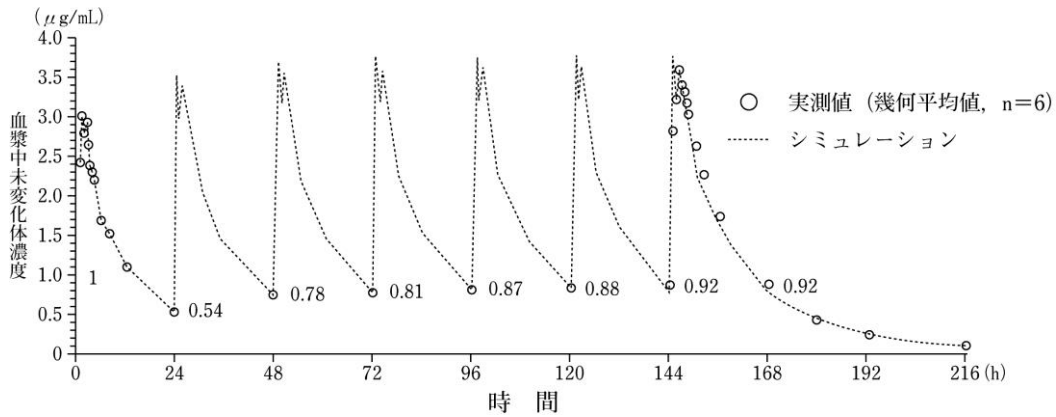
表VII-2 空腹時及び食後単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ（健康成人男子）

投与方法	<i>n</i>	$C_{\max}$ (μg/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (μg·hr/mL)
空腹時	6	2.37	1.50	15.3	22.33
食後		2.07	1.50	15.4	21.90

VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人反復経口投与

健康成人男子 6 例にモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合の定常状態における  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$  は、それぞれ 4.08  $\mu\text{g/mL}$ , 46.67  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった<sup>37)</sup>.



図VII-3 反復投与時の血漿中濃度推移におけるシミュレーションカーブと実測値との比較 (400mg 1日1回7日間)

表VII-3 反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ (健康成人)

投与日	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	$Ae_{ur}^*$ (% of dose)
1日目	6	4.06	1.00	40.90	32.35	10.7	17.1 ( $\pm$ 1.9)
7日目		4.08	1.75	—	46.67	14.0	23.6 ( $\pm$ 3.9)

$C_{max}$ ,  $AUC$ ,  $AUC_{\tau}$ ,  $T_{1/2}$  は幾何平均値,  $T_{max}$  は中央値,  $Ae_{ur}$  は算術平均値 (算術標準偏差)

\* : 投与後 0 ~ 72 時間  $AUC_{\tau}$  : 投与間隔での  $AUC$ ,  $Ae_{ur}$  : 尿中排泄率

3) 高齢者

健康成人男子及び女性 (年齢 20 ~ 71 歳) 59 例にモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合, 年齢で層別した未変化体の血漿中濃度に差は認められなかった<sup>24, 25)</sup>.

表VII-4 年齢層別薬物速度論的パラメータ (健康成人)

対象	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24 \text{ hr}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
若年 (20 ~ 39 歳)	19	5.06	2.03	11.5	59.1
中年 (40 ~ 59 歳)	20	4.50	2.03	11.2	53.7
高齢 (60 歳以上)	20	4.95	1.05	11.7	59.7

$T_{max}$  は中央値,  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $AUC$  は幾何平均値

(測定法: HPLC)

## VII. 薬物動態に関する項目

一方、国内臨床試験では、体重の軽い症例ほど副作用の発現率が高いという傾向が認められ、体重 40 kg 未満の患者において副作用が認められた 4 例中 3 例は高齢者であった。国内では海外に比べて低体重の患者が多いことを勘案すると、特に高齢で体重が 40 kg 未満の患者に本剤を投与する際には、低用量（200 mg<sup>\*</sup>）を用いるなど慎重に投与する必要があると考えられる。

表VII-5 国内臨床試験における体重群別副作用発現率

体重 (kg)	30 ~ < 40	40 ~ < 50	50 ~ < 60	60 ~ < 70	70 ~ < 80	≥ 80
安全性解析対象例数	10	127	176	112	52	27
副作用発現例数 (%)	4 (40.0)	38 (29.9)	47 (26.7)	25 (22.3)	11 (21.2)	5 (18.5)

※：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意> 2.」参照

「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)」参照

「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照

### 4) 肝障害患者（海外データ）

軽度の肝障害患者（Child-Pugh Class A, 男性）6 例，中等度の肝障害患者（Child-Pugh Class B, 男性）10 例並びに健康成人男子 18 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。肝障害患者では M-1（硫酸抱合体）の血漿中濃度が著しく上昇したが，臨床的に重要な未変化体の血漿中濃度及び尿中排泄率については，健康成人男子との間に相違は認められなかった<sup>38, 39)</sup>。

表VII-6 薬物速度論的パラメータ（健康成人，肝障害患者）

対象	n	未変化体			硫酸抱合体			グルクロン酸抱合体		
		C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人 男性	18	3.13 (1.36)	31.9 (1.29)	12.6 (1.21)	0.200 (1.71)	1.11 (1.70)	6.94 (1.41)	0.97 (2.20)	11.8 (1.84)	12.6 (1.53)
軽度肝障害 患者	6	2.47 (1.22)	24.9 (1.35)	11.3 (1.30)	0.639 (1.64)	4.33 (1.59)	10.6 (1.24)	1.51 (1.44)	17.6 (1.66)	9.21 (1.30)
中等度肝障害 患者	10	2.62 (1.34)	32.6 (1.27)	13.4 (1.34)	0.572 (1.45)	6.30 (1.62)	13.2 (1.49)	1.27 (1.75)	17.8 (1.93)	11.3 (1.48)

幾何平均値（幾何標準偏差）

表VII-7 肝機能障害の診断基準（Child-Pugh Class）<sup>40)</sup>

スコア	1 点	2 点	3 点
脳症 (grade)	(-)	1 度・2 度	3 度・4 度
腹水	(-)	軽度	中等度
ビリルビン (mg/dL)	1 ~ 2	2 ~ 3	3 以上
アルブミン (g/dL)	3.5 以上	3.5 ~ 2.8	2.8 以下
プロトロンビン時間 (sec)	1 ~ 4 sec 延長	4 ~ 6 sec 延長	6 sec 以上延長

合計ポイント 5 ~ 6 点 : Class A

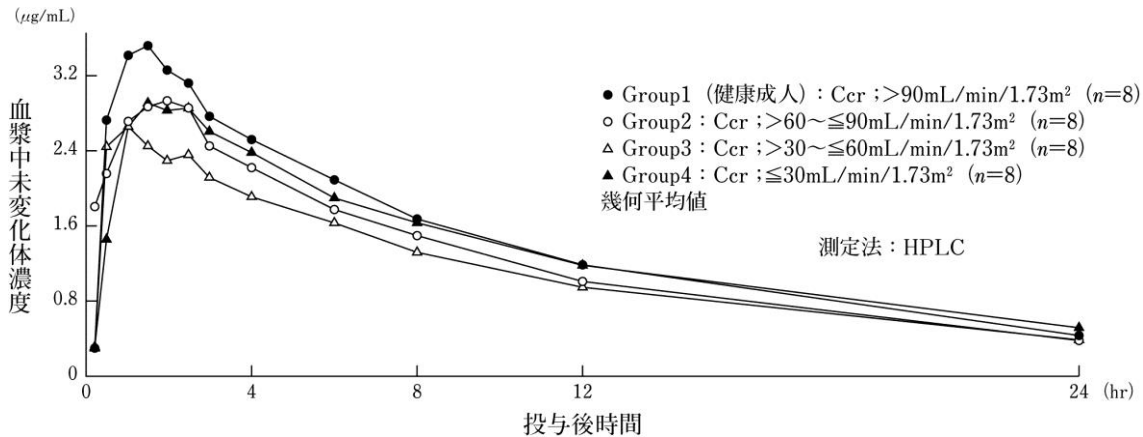
7 ~ 9 点 : Class B

10 ~ 15 点 : Class C

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 腎障害患者 (海外データ)

健康成人 8 例及び腎障害患者 24 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したところ、腎機能の低下に伴い未変化体の尿中排泄率及び腎クリアランスは低下したが、血漿中濃度に差は認められなかった<sup>41)</sup>。



図Ⅶ-4 血漿中未変化体濃度 (健康成人, 腎障害患者)

表Ⅶ-8 薬物速度論的パラメータ (健康成人, 腎障害患者)<sup>41)</sup>

		対象	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24 hr</sub> (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)	Ae <sub>ur</sub> (% of dose)	
未変化体	健康成人	Group 1	8	4.38 (1.4)	0.77 (0.5-1.5)	43.40 (1.4)	14.9 (1.5)	2.3 (1.3)	24.2 (1.4)	
		Group 2	8	4.92 (1.4)	0.25 (0.25-2.5)	40.08 (1.3)	15.2 (1.2)	2.0 (1.3)	19.5 (1.3)	
	腎障害患者	Group 3	8	3.45 (1.5)	0.75 (0.5-2.5)	35.77 (1.4)	16.2 (1.2)	1.9 (1.5)	16.4 (1.7)	
		Group 4	8	3.16 (1.2)	1.50 (0.5-2.52)	43.95 (1.3)	14.5 (1.2)	0.9 (1.4)	9.5 (1.6)	
代謝物	硫酸 抱合体	健康成人	Group 1	8	0.28 (1.7)	1.00 (0.50-1.50)	1.71 (1.8)	9.7 (1.6)	11.3 (1.4)	4.0 (1.6)
			Group 2	8	0.26 (1.3)	0.50 (0.25-2.00)	1.32 (1.4)	7.7 (1.3)	9.9 (1.2)	2.7 (1.3)
		腎障害患者	Group 3	8	0.23 (1.5)	1.00 (0.50-2.50)	1.41 (1.8)	7.7 (1.6)	8.6 (2.0)	2.5 (1.6)
			Group 4	8	0.28 (1.7)	1.00 (0.50-1.50)	2.61 (2.1)	9.8 (1.8)	1.8 (2.9)	1.0 (4.5)
	グルク ロン酸 抱合体	健康成人	Group 1	8	0.89 (2.2)	1.50 (1.50-6.02)	8.75 (1.8)	8.4 (1.3)	8.7 (2.1)	11.9 (1.7)
			Group 2	8	1.54 (1.3)	1.00 (0.25-2.50)	13.6 (1.6)	9.9 (2.2)	5.7 (1.6)	12.3 (1.2)
		腎障害患者	Group 3	8	1.18 (1.8)	1.25 (1.00-6.00)	12.7 (1.8)	10.7 (1.4)	5.1 (1.7)	10.9 (1.3)
			Group 4	8	1.25 (1.5)	2.51 (1.50-8.00)	21.7 (1.4)	12.7 (1.3)	1.5 (1.8)	5.5 (1.7)

幾何平均値 (幾何標準偏差), T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

CL<sub>R</sub> (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): Group 1; > 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Group 2; > 60 ~ ≤ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Group 3; > 30 ~ ≤ 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Group 4; ≤ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Ccr : クレアチニンクリアランス

CL<sub>R</sub> : 腎クリアランス

Ae<sub>ur</sub> : 尿中排泄率

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-9 血液透析患者における薬物速度論的パラメータ<sup>42)</sup>

測定時期	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-24 hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/f (L/hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)	Ae <sub>ur</sub> * (%)
単回投与時	36.97 (1.27)	28.05 (1.23)	2.466 (1.21)	1.17 (1.00-4.05)	14.12 (1.23)	10.82 (1.27)	0.129 (2.27) <sup>b</sup>	1.189 ( $\pm 1.07$ ) <sup>b</sup>
反復投与 1日目	33.96 (1.37)	25.83 (1.21)	2.600 (1.24)	1.99 (1.00-4.03)	11.63 (1.57)	11.78 (1.37)	0.195 (2.43) <sup>a</sup>	1.727 ( $\pm 1.24$ ) <sup>a</sup>
反復投与 7日目	—	40.36 (1.33)	3.155 (1.26)	3.04 (1.00-4.02)	18.70 (1.28)	9.91 (1.33)	0.196 (2.49) <sup>a</sup>	2.452 ( $\pm 1.52$ ) <sup>a</sup>

幾何平均値（幾何標準偏差），T<sub>max</sub>は中央値（範囲），Ae<sub>ur</sub>は算術平均値（算術標準偏差）  
 $n = 8$  (a :  $n = 6$ , b :  $n = 7$ ) \* : 0 ~ 24時間

表VII-10 連続携行式腹膜透析患者における薬物速度論的パラメータ<sup>42)</sup>

測定時期	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-24 hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/f (L/hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)	Ae <sub>ur</sub> * (%)
単回投与時	43.02 (1.53)	33.53 (1.49)	2.917 (1.43)	2.02 (0.97-6.00)	10.49 (1.27)	9.298 (1.53)	0.1748 (1.92)	1.599 ( $\pm 0.72$ )
反復投与 7日目	—	49.58 (1.28)	3.957 (1.19)	2.50 (0.92-4.17)	11.44 (1.25)	8.067 (1.28)	0.1757 (2.05)	2.651 ( $\pm 1.99$ )

幾何平均値（幾何標準偏差），T<sub>max</sub>は中央値（範囲），Ae<sub>ur</sub>は算術平均値（算術標準偏差）  
 $n = 8$  \* : 0 ~ 24時間  
 CL/f : 見掛けの全身クリアランス，CL<sub>R</sub> : 腎クリアランス，Ae<sub>ur</sub> : 尿中排泄率

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子7例に本剤200 mgを1週間の休薬期間において食後及び空腹時に単回経口投与した。食後投与時には、空腹時投与時と比較して若干のT<sub>max</sub>遅延及びC<sub>max</sub>低下が認められたが、血漿中濃度推移全体に変動はなく、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床使用上特に考慮する必要はないと考えられた。

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

国内外の臨床第I相試験及び臨床薬理試験31試験の被験者429例のデータを用い、AUC及びT<sub>1/2</sub>について母集団解析を行い、本剤の薬物動態に影響を及ぼす変動要因を調べた。その結果、AUC及びT<sub>1/2</sub>に臨床上で考慮すべき影響を及ぼす変動要因はなかった。

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) バイオアベイラビリティ

87.1% (400 mg 単回経口投与時,  $n = 12$ , 幾何平均値)<sup>43)</sup>

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

全身クリアランス : 8.05 L/hr (400 mg 単回経口投与時,  $n = 12$ , 幾何平均値)<sup>43)</sup>

腎クリアランス : 1.89 L/hr (400 mg 単回経口投与時,  $n = 12$ , 幾何平均値)<sup>43)</sup>

### (6) 分布容積

2.58 L/kg (400 mg 単回経口投与時,  $n = 12$ , 幾何平均値)<sup>43)</sup>

### (7) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法にて測定した血漿蛋白結合率は約 50% (*in vitro*) であった<sup>44)</sup>.

## 3. 吸 収

該当資料なし

### [参 考]

静脈内投与時の AUC から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティは 77.8% であり, 結腸内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが 53.4% であることから, 本薬は消化管下部からも吸収されるものと考えられる。(ラット)<sup>45)</sup>

わずかであるが腸肝循環により軽度に再吸収を受ける。(ラット)<sup>46)</sup>

## 4. 分 布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### [参 考]

雄性ラット (Wistar 系) に <sup>14</sup>C-モキシフロキサシン 4.6 mg/kg を単回経口投与したときの脳組織内放射能濃度は, T/P (組織内放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する比) 値が 0.24 以下と血漿中に比べて明らかに低く, 未変化体及び放射能性代謝物は, 血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた<sup>47)</sup>.

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### [参 考]

妊娠ラット (Wistar 系) に <sup>14</sup>C-モキシフロキサシン 5 mg/kg を経口投与したときの母動物及び胎児臓器・組織内濃度及び全身オートラジオグラムから, 胎盤通過性が示唆された。胎児への放射能の移行量は, 投与放射能の 0.06% 以下であった<sup>48, 49)</sup>.

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### [参 考]

哺育中の雌性ラット (Wistar 系) に  $^{14}\text{C}$ -モキシフロキサシン 4.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後まで血漿中放射能濃度の約 1/3 ~ 3/4 に相当する放射能が乳汁中に認められ、その AUC は血漿の約 46%であった。乳汁中放射能の消失は血漿よりも速く、投与 24 時間後には定量限界未満に低下した<sup>50)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

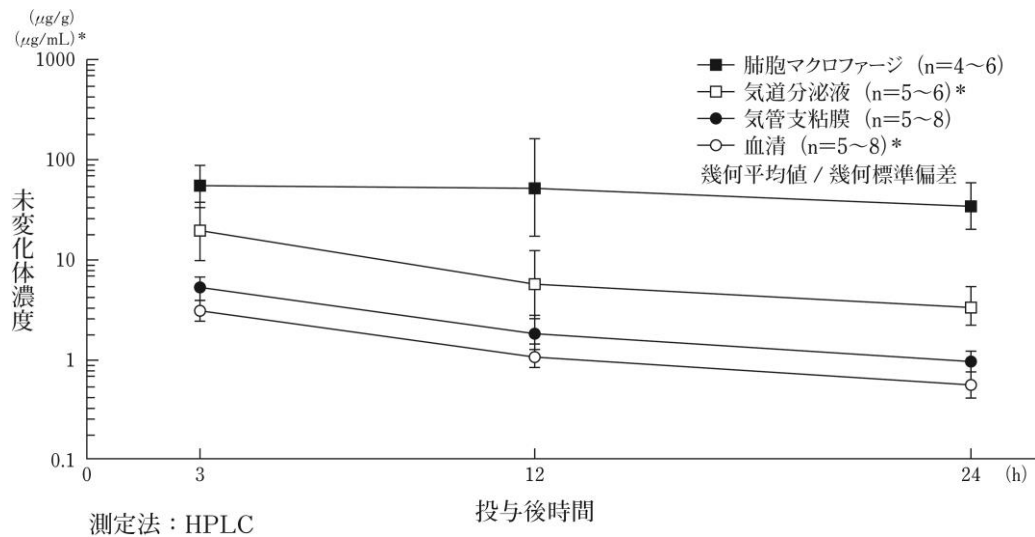
### (5) その他の組織への移行性 (海外データ)

#### 1) 肺及び気道組織中濃度 (海外データ)

気道感染症患者 19 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、投与 3, 12, 24 時間後の血清、肺胞マクロファージ、気管支粘膜及び気道分泌液中濃度を測定した。

投与 3 時間後、肺胞マクロファージでは血清中濃度の約 19 倍に相当する 56.7  $\mu\text{g/g}$  と高い薬物濃度が認められ、投与 24 時間後においても 35.9  $\mu\text{g/g}$  と高い濃度が維持されていた。

気管支粘膜及び気道分泌液における薬物濃度は投与 3 時間後にそれぞれ 5.36  $\mu\text{g/g}$  及び 20.7  $\mu\text{g/mL}$  に達した後、血清中濃度の消失と共に低下したが、投与 24 時間後においてもそれぞれ 1.06  $\mu\text{g/g}$  及び 3.57  $\mu\text{g/mL}$  と比較的高濃度が維持されていた<sup>51, 52)</sup>。



図VII-5 肺組織中及び血清中濃度



VII. 薬物動態に関する項目

表VII-11 肺組織中及び血清中濃度の比較

投与後経過時間		3 時間	12 時間	24 時間
血清中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )		3.22 (8)	1.14 (5)	0.51 (6)
気道組織中 濃度	気管支粘膜 ( $\mu\text{g/g}$ )	5.36 (8)	1.97 (5)	1.06 (6)
	肺胞マクロファージ ( $\mu\text{g/g}$ )	56.7 (5)	54.1 (4)	35.9 (6)
	気道分泌液 ( $\mu\text{g/mL}$ )	20.7 (5)	5.90 (5)	3.57 (6)
血清中濃度に 対する比	気管支粘膜	1.67 (8)	1.74 (5)	2.07 (6)
	肺胞マクロファージ	18.59 (5)	44.61 (4)	70.04 (6)
	気道分泌液	6.78 (5)	5.19 (5)	6.95 (6)

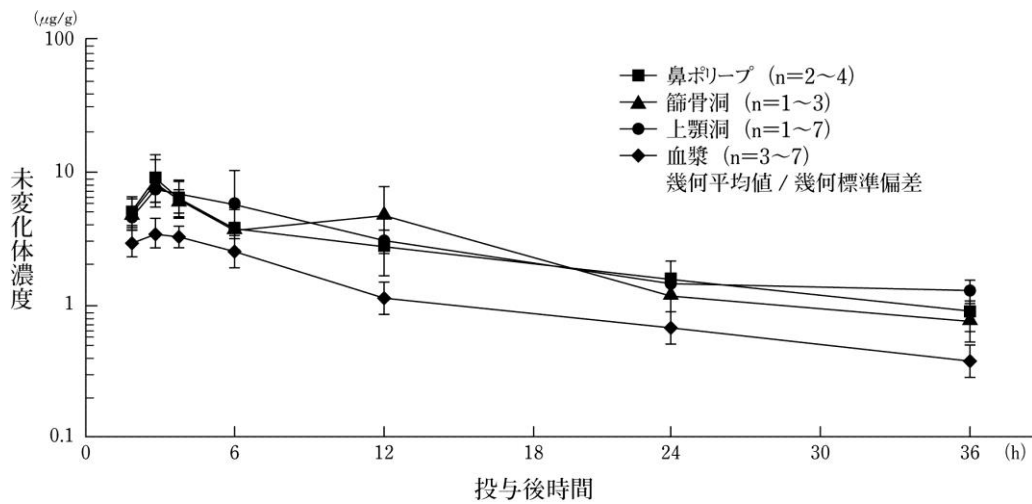
幾何平均値, (被験者数)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 副鼻腔組織中濃度 (海外データ)

副鼻腔炎患者 48 例にモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、定常状態における血漿及び副鼻腔組織中濃度を測定した。

いずれの組織においても血漿中濃度より高く推移しており、副鼻腔組織への移行は速やかかつ良好であった<sup>53)</sup>。



図VII-6 各副鼻腔組織中未変化体濃度推移と血漿中濃度推移

表VII-12 定常状態における副鼻腔組織中及び血漿中濃度の比較

投与後経過時間		2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	12 時間	24 時間	36 時間
血漿中濃度 (µg/mL)		2.76 (3)	3.58 (5)	3.37 (7)	2.62 (5)	1.13 (4)	0.68 (5)	0.38 (6)
副鼻腔組織 中濃度 (µg/g)	上顎洞	4.56 (1)	7.48 (4)	6.50 (7)	5.73 (3)	2.81 (3)	1.47 (3)	1.25 (6)
	篩骨洞	4.98 (1)	8.19 (3)	7.05 (3)	4.09 (2)	4.75 (1)	1.20 (2)	0.77 (2)
	鼻ポリープ	5.10 (3)	9.09 (4)	6.19 (3)	3.97 (4)	2.52 (3)	1.57 (4)	0.93 (2)
血清中濃度 に対する比	上顎洞	1.97 (1)	1.97 (4)	1.93 (7)	2.10 (3)	2.53 (3)	2.50 (3)	3.34 (6)
	篩骨洞	2.15 (1)	2.14 (3)	2.36 (3)	1.71 (2)	3.58 (1)	1.92 (2)	2.14 (2)
	鼻ポリープ	1.84 (3)	2.56 (4)	2.07 (3)	1.67 (4)	1.95 (3)	2.22 (4)	2.36 (2)

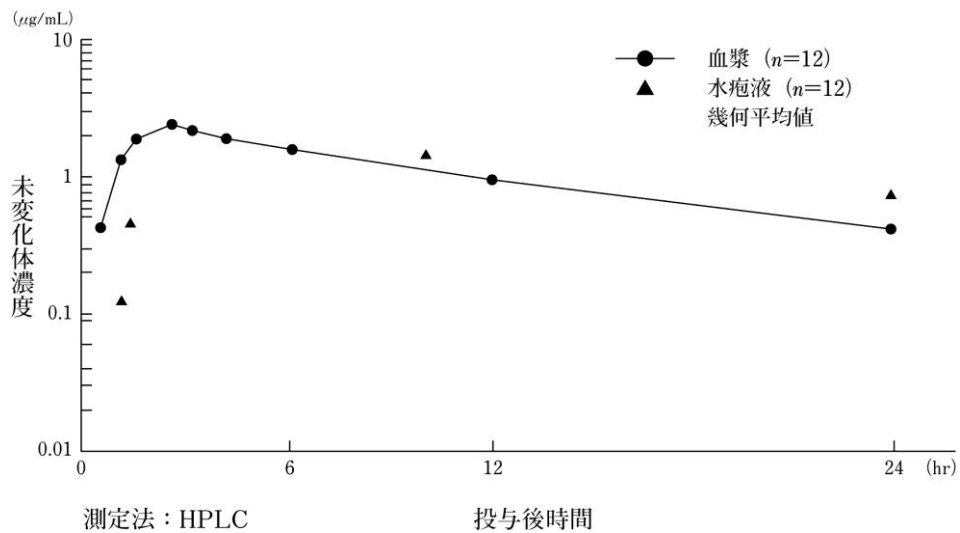
幾何平均値, (被験者数)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 水疱液中濃度（海外データ）

健康成人男子 12 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの血漿及び水疱液中濃度を測定した。

水疱液中濃度は投与 24 時間後においても比較的高い濃度が維持されていた<sup>54)</sup>。



図VII-7 水疱液中未変化体濃度推移と血漿中濃度推移

表VII-13 水疱液中及び血漿中濃度の比較

組織名	n	平均最高濃度 (μg/mL)	血漿中濃度に対する比
血漿	12	3.2	—
水疱液	12	1.6	0.1 ~ 1.7

幾何平均値

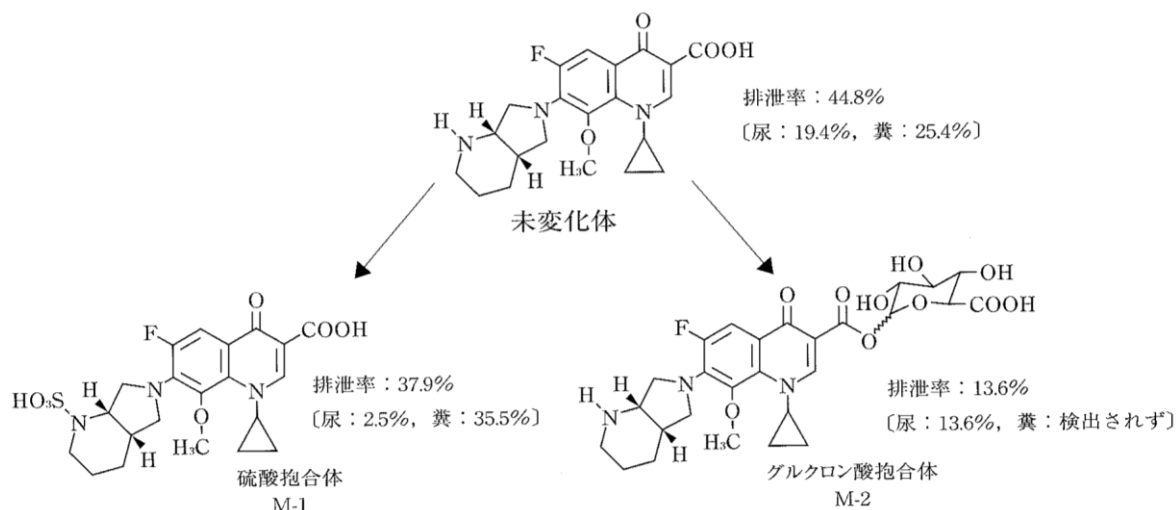
## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路（海外データ）

主たる代謝部位は肝臓であると考えられる。

血漿中及び尿中代謝物として、硫酸抱合体（M-1）及びグルクロン酸抱合体（M-2）が確認された<sup>55)</sup>。



図VII-8 代謝及び排泄経路

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種（海外データ）

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、チトクローム P450 (CYP) 系を介した代謝物は生成されなかった<sup>56)</sup>。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害試験の結果、3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 の各 CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった<sup>57)</sup>。 (*in vitro*)

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

絶対的バイオアベイラビリティが 87.1%<sup>43)</sup> と高いことから、初回通過効果を受けにくいと考えられる。モキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの検討試験の薬物速度論的パラメータを表VII-14 に示す。

表VII-14 薬物速度論的パラメータ

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	バイオアベイラビリティ (%)
4.21 (1.42)	1.5 (0.50-4.00)	49.69 (1.12)	13.7 (1.14)	87.1 (1.06)

幾何平均値（幾何標準偏差）， $T_{max}$  は中央値

（測定法：HPLC）（ $n = 12$ ）

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率（海外データ）

健康成人男子 12 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの血漿未変化体及び代謝物濃度を検討した。血漿中における主要代謝物はグルクロン酸抱合体（M-2）であり、未変化体濃度の約 1/3 ~ 1/4 に達した。この他に硫酸抱合体（M-1）が血漿中に認められたが、M-2 よりも低濃度であった。硫酸抱合体（M-1）及びグルクロン酸抱合体（M-2）はいずれも薬理的に不活性であ

## VII. 薬物動態に関する項目

る<sup>55), 58)</sup>.

[海外データ]

健康成人男子 8 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの代謝物〔硫酸抱合体 (M-1), グルクロン酸抱合体 (M-2)] の薬物速度論的パラメータを表VII-15 に示す<sup>55)</sup>.

表VII-15 代謝物の薬物速度論的パラメータ (400 mg 単回経口投与時)

代謝物	<i>n</i>	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
硫酸抱合体 (M-1)	8	0.15	1.75	7.3	0.91
グルクロン酸抱合体 (M-2)	8	1.07	2.5	9.0	8.45

幾何平均値,  $T_{max}$  は中央値

(測定法: HPLC)

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない (活性代謝物が存在しない)

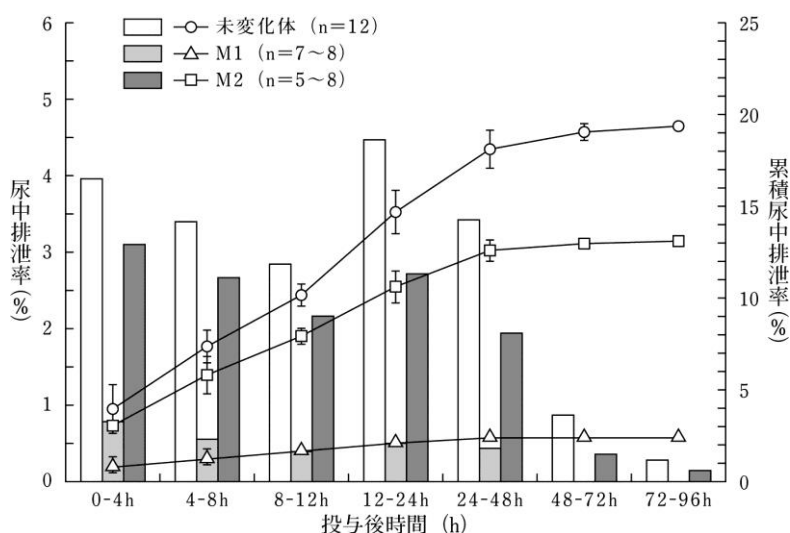
## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路 (海外データ)

体内でその一部が代謝を受け, 未変化体若しくは代謝物として肝・胆道系及び腎を介して排泄される<sup>55)</sup>.

### (2) 排泄率 (海外データ)

健康成人男子 6 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した結果, 投与後 96 時間までに投与量の約 35% (未変化体: 約 19%, 硫酸抱合体: 約 3%, グルクロン酸抱合体: 約 14%) が尿中に, 約 61% (未変化体: 約 25%, 硫酸抱合体: 約 36%) が糞中に排泄された<sup>55)</sup>.



図VII-8 尿中排泄率及び累積尿中排泄率

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-16 糞中及び尿中排泄率

	未変化体	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体	合計
尿中	19.4 (± 1.2)	2.5 (± 0.6)	13.6 (± 2.8)	35.4 (± 1.8)
糞中	25.4 (± 3.1)	35.5 (± 3.2)	—	60.9 (± 5.1)
合計 (n = 6)	44.8 (± 3.3)	37.9 (± 3.6)	13.6 (± 2.8)	96.3 (± 4.3)

投与量に対する割合 (%), 算術平均値 (算術標準偏差)

(測定法: HPLC)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析 及び (2) 血液透析

血液透析患者及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 患者各 8 例にモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合にも, 全身クリアランスの低下はみられず, 定常状態と初回投与時で未変化体の血漿中濃度推移に変化はなく蓄積性も認められなかった. 透析による除去率は, 血液透析 (5 時間) で約 9%, CAPD で約 3% と低かった<sup>42)</sup>.

### (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

添付文書に該当する記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

#### 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

（解説）

本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対して過敏症の既往歴がある患者では、アナフィラキシー反応等を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。

#### 2. 重度の肝障害のある患者 [重度の肝障害患者に対する安全性は確立していない.]

（解説）

肝の代謝機能がほぼ完全に損なわれているような重度の肝障害患者に本剤を連続投与すると、代謝障害あるいは代謝速度の遅延により未変化体の血漿中濃度が著しく上昇する可能性がある。本剤の重度の肝障害患者に対する安全性は確立していないことから、重度の肝障害患者には本剤を投与しないこと。

#### 3. QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等） [心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長の増悪を起こすことがある.]

（解説）

一般に、キノロン系抗菌剤は QT 間隔に影響を及ぼすことが知られている。既に QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）では、本剤の投与により QT 延長作用が増強される可能性があり、Torsades de pointes を含む心室性頻拍や QT 延長の発現リスクが増大するおそれがあるため、これらの患者には本剤を投与しないこと。

#### 4. 低カリウム血症のある患者 [心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすことがある.]

（解説）

低カリウム血症の患者では、心筋興奮後の再分極が遅れる可能性があり、QT 延長が発現しやすくなることが知られている。そのため、本剤による QT 延長作用が増強されるおそれがあり、Torsades de pointes を含む心室性頻拍や QT 延長の発現リスクが増大する可能性が考えられるため、これら患者には本剤を投与しないこと。

#### 5. クラス IA（キノジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者 [「相互作用 (1)」の項参照]

（解説）

QT 延長作用を有することが知られているクラス IA（キノジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者では、本剤投与により QT 延長作用が増強されるおそれがあり、Torsades de pointes を含む心室性頻拍や QT 延長を発現するリスクが高いと考えられるため、これらの薬剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと。

「VIII. 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

（解 説）

サルにおける胚・胎児発生に関する試験において、本剤 30 mg/kg/日以上用量で流産が認められている。ヒトにおいては妊産婦を対照とした臨床試験は行なっておらず、ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。

「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### 7. 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

（解 説）

動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で、キノロン系抗菌剤に特徴的な関節部の軟骨障害が認められている。ヒトにおいては小児等（低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした臨床試験は行なっておらず、安全性は確立されていないことから、小児等には本剤を投与をしないこと。

「VIII. 11. 小児等への投与」の項参照

### 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・効果に関連する使用上の注意」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・用量に関連する使用上の注意」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

(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〔痙攣を起こすことがある。〕

（解 説）

キノロン系抗菌剤は抑制性神経伝達物質である GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) の GABA<sub>A</sub> 受容体結合を阻害することにより、中枢神経系に対し興奮作用を示すことがある。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では、中枢神経系の興奮性が上昇している可能性があり、本剤投与により、痙攣が発現する可能性があると考えられるので、慎重に投与すること。

(2) 高齢者〔腱障害があらわれやすいとの報告がある。（「高齢者への投与」の項参照）〕

（解 説）

海外において、アキレス腱炎及び腱断裂に関するフルオロキノロン系抗菌薬に共通の添付文書改訂が行われた。また、年齢及びコルチコステロイドとの併用について、フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスクは、当該因子なしの人と比べて当該因子ありの人で高いという海外の報告（ケースコントロールスタディ、コホートスタディ）がある<sup>150)</sup>。この海外の措置及び海外の報告を踏まえて、日本の当局においても安全対策を検討した結果、フルオロキノロン系抗菌薬に共通の注意喚起が必要と判断して設定した。

「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 重度の徐脈等の不整脈, 急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者〔心室性頻拍 (Torsades de pointes) を含む〕, QT 延長を起こすことがある. (「副作用」の項参照)

(解 説)

QT 延長作用が増強されるリスクが高い患者 (既に QT 延長のある患者, 低カリウム血症のある患者及びクラス I A 又はクラス III の抗不整脈薬を投与中の患者) への本剤の投与は禁忌としている. そのほか, 不整脈を起こしやすい状態にある徐脈や急性心筋虚血等を有する患者においても, 本剤投与により Torsades de pointes を含む心室性頻拍及び QT 延長の発現リスクが増大するおそれがあるので, これらの患者には慎重に投与すること.

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1) 2)」参照

(4) 重症筋無力症の患者〔症状を悪化させることがある.〕

(解 説)

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1) 11)」参照

(5) 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, 家族歴もしくはリスク因子 (マルファン症候群等) を有する患者〔海外の疫学研究において, フルオロキノロン系抗菌薬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. (「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)〕

(解 説)

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, 家族歴もしくはリスク因子 (マルファン症候群, 高血圧, アテローム性動脈硬化症, エーラス・ダンロス症候群等) を有する患者において, フルオロキノロン系抗菌薬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海外の疫学研究の報告がある<sup>145~149)</sup>.

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) ショック, アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので, 事前にアレルギー既往歴, 薬物過敏症等について十分な問診を行うこと.

(解 説)

ショック, アナフィラキシーはアレルギーや薬剤過敏症の既往歴のある患者で起きやすいことが知られている. 本剤の使用にあたっては, 事前にアレルギー既往歴, 薬物過敏症等について十分な問診を行うこと.

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1) 1)」参照

(2) 本剤投与により QT 延長がみられていることから, 心血管系障害を有する患者に対しては, 本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと.

(解 説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 禁忌 3.」, 上記「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (3)」, 「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1) 2)」参照

(3) 失神, 意識消失, めまい等があらわれることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること. 投与にあたっては, これらの副作用が発現する可能性があることを患者等に十分に説明すること. (「副作用」の項参照)

(解 説)

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1) 7)」参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。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、家族歴もしくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

(解説)

「VIII.5. 慎重投与内容とその理由 (5)」の項参照

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

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	本剤を併用した場合、相加的な QT 延長がみられるおそれがあり、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT 延長を起こすことがある。	これらの抗不整脈薬は単独投与でも QT 延長作用がみられている。

(解説)

クラス IA (キニジン、プロカインアミド等) 及びクラス III (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬は、QT 延長作用を有することが知られている。これらの薬剤を投与中の患者に本剤を併用することにより QT 延長作用が相加的に増強されるおそれがあり、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT 延長を起こすことがあるため、これらの薬剤と本剤との併用を禁忌とした。

#### (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 ループ系利尿剤 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT 延長を起こすことがある。	これらの薬剤が有するカリウム排泄作用により、低カリウム血症を発現することがある。

(解説)

チアジド系利尿剤、ループ系利尿剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH、グリチルリチン製剤は、カリウム排泄作用を有しており、低カリウム血症を発現することがある。低カリウム血症のある患者では、心筋興奮後の再分極が遅延する可能性があり、QT 延長が発現しやすくなることが知られているので、これらの薬剤と本剤を併用する際は、十分に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン 抗精神病薬 三環系抗うつ薬	本剤を併用した場合、相加的な QT 延長がみられるおそれがある。	これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。

(解説)

エリスロマイシン、抗精神病薬 (フェノチアジン系、ブチロフェノン系等)、三環系抗うつ薬は、QT 延長作用を有することが知られている。これらの薬剤を投与中の患者では、本剤の服用により相加的な QT 延長が発現するおそれがあることから、これらの薬剤と本剤を併用する際は、十分に注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等 鉄剤	本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけるなど注意すること。	多価の金属イオン含有製剤を併用した場合、難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収を減少させ、血中濃度を低下させるためと考えられている。

（解 説）

本剤をアルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤や鉄剤と同時に投与した際に、本剤の血漿中濃度の減少が認められた。これは、多価の金属イオンと本剤が難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収が低下するためと考えられる。したがって、本剤とアルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等や鉄剤を併用する際は、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤との同時投与を避け、本剤投与後2時間以上間隔をあけてこれらの製剤を服用するなど注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比 (INR) 値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

（解 説）

他のキノロン系抗菌剤で、ワルファリンとの併用時にワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。作用機序としては、① ワルファリンの肝代謝を抑制するためワルファリンの血漿中濃度が上昇する、② 血漿蛋白に結合しているワルファリンと置換し、遊離ワルファリンが増加するなどが考えられる。

なお、国外臨床試験において本剤とワルファリンとの相互作用を検討したが、本剤との併用投与によるワルファリンの薬物動態 ( $C_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$ ) への影響は認められなかった。また、プロトロンビン及び各種凝固因子についても、併用投与による有意な影響は認められなかった。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン等	本剤を併用した場合、痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経系における GABA <sub>A</sub> 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）

キノロン系抗菌剤は、抑制性神経伝達物質である GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) の GABA<sub>A</sub> 受容体結合を阻害することによる中枢興奮作用を有しており、その GABA<sub>A</sub> 受容体結合阻害は、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。また、他のキノロン系抗菌剤で、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、痙攣を起こすことがあるとの報告がある。なお、マウス ( $n=10$ /群) において、イブプロフェン (120 mg/kg)、ジクロフェナク (75 mg/kg) の経口投与 1 時間後に本剤 (300 mg/kg) を投与した結果、併用投与による痙攣誘発作用は認められなかった。

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 <sup>150)</sup> 。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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

承認時までの国内臨床試験では、505 例中 130 例（25.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 24 例（4.8%）、肝機能検査異常 22 例（4.4%）、悪心 18 例（3.6%）、消化不良 14 例（2.8%）、腹痛 12 例（2.4%）等であった。

また、国外臨床試験では、9,225 例中 2,314 例（25.1%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心 653 例（7.1%）、下痢 461 例（5.0%）、浮動性めまい 233 例（2.5%）等であった。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

以下の重大な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し、適切な処置を行うこと。

- 1) **ショック**（0.01%未満）、**アナフィラキシー（血管浮腫等）**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、意識消失、咽頭浮腫、顔面浮腫、呼吸困難、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止すること。ショックがあらわれた場合には直ちにアドレナリン等の投与により血圧の維持を図り、必要に応じて気道の確保、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### （解説）

アナフィラキシーは全身性のアレルギー反応で、初回投与時にもあらわれることがある。また、生命を脅かすショックにまで進行する場合がある。初期症状としては、全身、特に顔面や上半身の紅潮・熱感、そう痒感、しびれ感、喘鳴等がみられ、進行症状として血圧低下、チアノーゼ、呼吸困難等がみられる。本剤の使用にあたっては、事前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。アレルギー反応が発現した場合は本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。更に、ショックが発現した場合には直ちにアドレナリン等の投与により血圧の維持を図り、必要に応じて気道の確保、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

以下にアナフィラキシー反応が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

#### 症例の概要（外国症例）－アナフィラキシー反応

患者		1 日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
男性 40 歳代	上気道感染 (高コレステロール血症)	400 mg 1 日間		薬物アレルギーの既往歴なし。 モキシフロキサシンの投与経験あり（投与開始約 1 年前）。	回復
			投与開始日	上気道感染に対し、本剤を投与。	
			投与約 30 分後	頻脈（100 拍/分）、結膜炎、全身そう痒性発疹が認められた。	
			投与約 40 分後	呼吸窮迫を来した。血圧：90/50 mmHg。 アドレナリン筋注及びメチルプレドニゾン静注にて治療。	
			投与約 50 分後	回復。	
		翌日	全身そう痒性発疹は消失。		
併用薬	なし				

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) (0.01%未満), QT 延長 (1%未満) : 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む), QT 延長 (女性及び高齢者では QT 間隔が延長しやすい) があらわれることがあるので, 不整脈の兆候がみ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)

国内外の臨床試験において, 本剤が QT 間隔に影響する可能性が示された。本剤の投与により, QT 延長や心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) を起こすことがある。QT 延長のある患者 (先天性 QT 延長症候群等) や, QT 延長のリスクファクターのある患者 [低カリウム血症のある患者や低カリウム血症を発現する可能性のある薬剤 (チアジド系利尿剤, ループ系利尿剤, 糖質副腎皮質ホルモン剤, ACTH, グリチルリチン製剤) を投与中の患者, クラス I A (キニジン, プロカインアミド等) 又はクラス III (アミオダロン, ソタロール等) の抗不整脈薬を投与中の患者, QT 延長を起こす可能性のある薬剤 (エリスロマイシン, 抗精神病薬, 三環系抗うつ薬) を投与中の患者] においては, 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) や QT 延長が発現しやすいことが考えられる。特に, 心血管系障害を有する患者に対しては, 本剤の投与を開始する前に心血管系の状態や併用薬に注意して投与すること。不整脈の兆候 (動悸, めまい, 胸部違和感等) がみられた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

Torsades de pointes が認められた症例の概要 (外国症例) を示す。

### 症例の概要 (外国症例) - Torsades de pointes

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 80歳代	肺炎, 気管支重複感染 (狭心症, 異脂肪血症, 胃食道逆流, 骨粗鬆症, 緑内障, 無症候性頸動脈狭窄, 発作性心房細動, 慢性閉塞性肺疾患, 高血圧, 白内障, 自律神経異常を伴う痴呆, 心筋梗塞)	400 mg 4日間	投与開始日	肺炎, 気管支重複感染に対し, 本剤を投与。	回復
			投与開始4日目	意識喪失 (自発的に回復), 原因不明の胸痛が発現し, 救急室に入室。 本剤と塩酸パロキセチンの投与を中止。 胸痛に対し, アスピリンとニトログリセリンの投与を開始したが, Torsades de pointes と診断されたため中止。	
				心電図所見より QT は 500 msec で, 心室性頻拍を伴っていた。 血液検査結果により, 低カリウム血症 (3.6 mmol/L) がみられ, KCl 10 Meq 注入によって正常化。	
				救急室に入室 1 時間後, 繰り返し起こる意識喪失を伴う Torsades de pointes をコントロールするため, イソプロテレノール, 硫酸マグネシウムを投与開始。	
				Torsades de pointes は継続して発現。 一時的 VVIR 型ペースメーカ挿入 (心拍数 87 bpm), イソプロテレノール, 硫酸マグネシウムの投与を中止。 ペースメーカ挿入にも関わらず, 心室性頻拍が 3 回発現。 心室性頻拍をコントロールするためアミオダロンを投与。	
併用薬			その後, Torsades de pointes 及び心室性頻拍の増悪, 再発現はなかった。		
塩酸パロキセチン, アスピリン, ベシル酸アムロジピン, ワルファリンカリウム, 硝酸イソソルビド, ニトログリセリン, シンバスタチン, オメプラゾール, 乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム, ビタミン D, 炭酸カルシウム, サケカルシトニン, ロラゼパム, 塩酸ドルゾラミド					

また, 海外文献において, キノロン剤を含む抗生剤を投与された患者のうち, 女性及び高齢者で Torsades de pointes の発現頻度が高いとの報告がある<sup>59)</sup>。また, 海外における本剤市販後の自発報告においても, Torsades de pointes 発現症例に占める女性及び高齢者の割合が高かったことから, 女性及び高齢者における QT 間隔延長の発現に注意を促す記載が CCDS\*に追記された。国内では, こ

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

れまでに本剤投与による「重篤な心疾患事象（QT 延長関連）」症例が 13 例報告されているが、うち 10 例が女性及び 65 歳以上の高齢者であった。

以上の文献及び副作用報告状況を踏まえ、国内においても女性及び高齢者における QT 間隔延長の発現に関する注意を記載する必要があると判断し、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項に追加した。（2009 年 7 月追記）

\*：CCDS（Company Core Data Sheet；企業中核データシート）

医薬品市販承認取得者（本剤ではバイエルヘルスケア社）が作成している各国の添付文書を作成する際に基準となる文書で、安全性情報、効能・効果、用法・用量等の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われている。

3) 偽膜性大腸炎（0.1%未満）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解 説）

本剤を含む広域スペクトルの抗菌剤での治療により腸内細菌叢が乱され、クロストリジウム・ディフィシルが大腸粘膜に異常増殖し、この菌が産生する毒素（エンテロトキシン）によって偽膜形成を示す大腸炎が発症することがある。腹痛、頻回の下痢等がみられた場合には、本剤の投与を直ちに中止すること。治療としては、バンコマイシン塩酸塩散の経口投与が有効である。市販直後調査においては、偽膜性大腸炎の発現は認められていない。

以下に偽膜性大腸炎が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

### 症例の概要（外国症例）－偽膜性大腸炎 1

患者		1 日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 80 歳代	慢性閉塞性 気道疾患増悪 (大腿骨骨折、胃腸出血、高血圧、 星細胞腫)	400 mg 7 日間	投与開始日	慢性閉塞性気道疾患増悪に対し、本剤を投与。	回復
			投与開始 3 日目	胃腸出血のため内視鏡検査を実施し、十二指腸にフィブリンで覆われた潰瘍が 5 つ認められた。 プロトンポンプ阻害薬を投与。 ヘリコバクター・ピロリ菌は検出されなかった。	
			投与開始 7 日目	血便を伴う重度の下痢が発現。 S 状結腸鏡検査によりクロストリジウム性大腸炎と診断され、本剤の投与を中止し、メトロニダゾールにて治療。 直腸生検において、軽度の炎症、フィブリンで覆われた上皮の欠損が認められた。異型細胞やコラーゲン結合組織の増殖はなかった。	
			投与中止 10 日後	回復。	
併用薬	なし				

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 症例の概要（外国症例）－偽膜性大腸炎 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男性 30歳代	急性副鼻腔 炎 (なし)	400 mg 8日間	投与開始日	急性副鼻腔炎に対し、本剤を投与。	回復
			投与開始7日目	水様性下痢及び腹痛が発現し、入院。 赤痢菌及びサルモネラ菌は陰性。クロストリジウム・ディフィシル菌毒素が検出された。 <i>Saccharomyces boulardii</i> (酵母) と電解質輸液投与により治療。	
			投与開始8日目	本剤の投与を中止。白血球数：9400。	
			投与中止3日後	回復。	
併用薬	なし				

4) **アキレス腱炎 (0.1%未満)、腱断裂 (0.01%未満) 等の腱障害**：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、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。なお、外国において、投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。

#### (解説)

キノロン系抗菌剤による治療において、まれにアキレス腱炎や腱断裂が発現することがある。リスクファクターとしては、高齢や副腎皮質ステロイド剤との併用療法等が知られている<sup>150)</sup>。発現機序は不明であるが、キノロン系抗菌剤の直接作用やサイトカインを介した腱中コラーゲン分泌細胞への作用等が考えられる。

アキレス腱炎や腱断裂の症状としては、膝、足の関節の痛みや腱周囲に浮腫、発赤、腫脹、肥厚、そう痒感、結節性紅斑を伴う疼痛がみられる。腱の疼痛や炎症がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

市販直後調査においては、アキレス腱炎や腱断裂等の腱障害の発現は認められていない。

以下に腱炎や腱断裂が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

### 症例の概要（外国症例）－腱炎や腱断裂

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男性 不明	肘滑液囊炎*1 (軽度腎障害)	800 mg*2 3日間	投与開始日	肘滑液囊炎に対し、本剤を投与。	回復
			投与開始2日目	本剤投与後6時間以内に、アキレス腱の痛み及びふくらはぎの筋肉に腫れと痛みが認められた。	
				本剤の投与を中止。	
			投与中止2日後	筋炎には緩徐な改善がみられた。CK値は8000以上。	
			不明	アキレス腱の症状は悪化し、歩行困難となった。	
不明	左アキレス腱は治癒したが、右アキレス腱は悪化し断裂。				
	投与中止約1ヵ月後	外科手術により完治。			
併用薬	アトルバスタチンカルシウム、塩酸アミオダロン*3、ワルファリンカリウム				

\*1：「国内承認外効能・効果」である。

\*2：本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。」である。

\*3：併用禁忌

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5) 痙攣（0.1%未満）

（解 説）

キノロン系抗菌薬は抑制性神経伝達物質である GABA（ $\gamma$ -アミノ酪酸）の GABA<sub>A</sub> 受容体結合を阻害することにより、中枢神経系に対し興奮作用を示すことがある。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では、中枢神経系の興奮性が上昇している可能性があり、本剤投与により痙攣が発現する可能性があると考えられるので慎重に投与すること。

以下に痙攣が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

#### 症例の概要（外国症例）－痙攣

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男性 80歳代	肺感染 (膀胱新生物, 糖尿病, 片麻痺, 心不全, 肺疾患)	400 mg 10日間		CRP 100, 脱水症状あり.	回復	
			投与開始日	肺感染に対し, 本剤を投与.		
			投与開始 10 日目	右上肢及び顔面の右中央部に広範囲の麻痺(運動機能障害)を伴う痙攣が認められ, 入院. 本剤の投与を中止し, セフトリアキソンナトリウムに変更. クロナゼパム 5 滴/日を投与.		
			投与中止 1 日後	痙攣及び運動機能障害は回復.		
既往歴			投与中止 4 日後	クロナゼパムの投与終了.		
心筋梗塞, 脳血管発作						
併用薬	アセチルシステイン, ヘパリンカルシウム, フロセミド, 塩酸アミオダロン*, ニコランジル					

\* : 併用禁忌

### 6) 錯乱（1%未満）、幻覚（0.1%未満）等の精神症状

（解 説）

本剤投与により錯乱, 幻覚等の精神症状が発現することがある。

以下に錯乱が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

#### 症例の概要（外国症例）－錯乱

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 90歳代	呼吸器重複 感染 (なし)	400 mg 1ヵ月以内	投与開始日	呼吸器重複感染に対し, 本剤を投与.	回復
			不明 (投与開始から 4 ~ 5 日後)	時間的, 空間的失見当識及び行動障害を伴う錯乱状態及び回 転性眩暈が発現. 関節痛, 筋痛, 胸痛及び知覚過敏が発現し, 入院. 入院時の 心電図では異常所見は認められなかった. 心拍数: 72 拍/分, 血圧: 140/80 mmHg. 炎症マーカー異常や白血球増加症は認められなかった. 本剤 の投与を中止.	
			中止 8 日後	回復.	
既往歴					
静脈炎					
併用薬	アセトアミノフェン, 葉酸, 塩酸フェンスピリド*, キニーネ・チアミン*				

\* : 日本未発売



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7) 失神、意識消失（0.1%未満）：失神、意識消失、意識レベルの低下等があらわれることがあるので、このような場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

（解 説）

承認時より、本剤による失神、めまいについては、「重大な副作用」の項に「失神」、「その他の副作用」の項に「浮動性めまい」を記載し、注意喚起を図ってきた。しかし、市販直後調査において、本剤との因果関係が否定できない重篤な失神、意識消失、意識レベルの低下の症例が8例、重篤なめまいの症例が3例報告されたことから、2006年9月に「使用上の注意」の改訂を行い、安全対策の徹底を図ることとなった。

市販直後調査終了時点では本剤を投与した症例において自動車の運転を含め機械操作時の事故の報告はないが、CCDSの記載内容について評価・検討した結果、国内の添付文書においても注意喚起を図る必要があると判断し、「重要な基本的注意」の項に自動車の運転等危険を伴う機械操作に関する注意事項を追記、更に、「重大な副作用」の項の「失神」に「意識消失」を追記するとともに、これらの副作用が認められた場合の措置を記載し、一層の注意喚起を図ることとなった。

以下に失神が認められた症例の概要（外国症例）及び意識消失が認められた症例の概要（国内症例）を示す。

### 症例の概要（外国症例）－失神

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 60歳代	気管支炎 (鉄欠乏性 貧血、人工 膝関節挿 入、胸やけ)	400 mg 5日間	投与開始日	気管支炎に対し、本剤を投与。	回復
			投与開始5日目	悪寒が発現。本剤の投与を中止。	
			投与中止1日後	失神、倦怠感、悪心、蒼白のため、入院。 胃鏡検査、腹部エコー、心電図及び頭部CTスキャンが実施されたが、病理所見は認められなかった。 輸液及び電解質投与にて治療。	
			投与中止8日後	回復し、退院。	
併用薬	塩酸アンブロキシロール、アミノフィリン、アスピリン				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例の概要（国内症例）－意識消失 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性 30歳代	急性気管支炎 (急性胃炎)	400 mg 3日間	投与開始日	夕食後、急性気管支炎に対して、本剤、カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン投与 約20分後、意識消失が発現 20分程で回復、その後は普通に生活
			2日目	朝、昼、カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン投与するも問題なし 夕食後、本剤、カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン投与 約20分後、意識消失が発現 20分程で回復、その後は普通に生活
			3日目	朝、昼、カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン投与するも問題なし 夕食後、本剤、カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン投与 約20分後、意識消失が発現 20分程で回復、その後は普通に生活 本剤投与中止
既往歴				
なし				
併用薬	カルボシステイン、プロナーゼ、ソファルコン			

症例の概要（国内症例）－意識消失 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 70歳代	気管支炎 (胃潰瘍)	400 mg 1日間	投与開始日	3, 4日前より感冒、悪寒あり、当院来院 来院時、呼吸時少しラ音を聴取。白血球数 7110/mm <sup>3</sup> , CRP 6.5 昼食時、気管支炎に対して、本剤投与 夕食後、家族と雑談中、急に意識消失が発現 血圧低下、頸動脈触知可。救急車到着時、意識清明 他院へ搬送。諸検査において、白血球数 12600/mm <sup>3</sup> , CRP 8.6, その他異常なし
			中止 5日後	回復
既往歴				
なし				
併用薬	ファモチジン、トロキシピド			

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.01%未満) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群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.

(解説)

・「皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)」

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) は, 重症型多形滲出性紅斑と同義語とされている. 発熱, 関節背面を中心に左右対称的に紅斑が出現し, 急速に紅斑の数を増し, 重症化するにつれ水疱, びらんを生じる疾患で, 多くは眼, 口腔粘膜, 外陰部等の粘膜疹を伴う.

単純疱疹ウイルス, 肺炎マイコプラズマ, 細菌, 真菌等の種々のウイルスや細菌による感染症, 医薬品, 食物, 内分泌異常, 悪性腫瘍, 物理的刺激等によって起こるアレルギー性の皮膚反応 (Ⅲ型アレルギー) と考えられているが, これら皮膚疾患の発症機序の詳細は明らかではない. 治療には, 副腎皮質ホルモン剤の全身投与, あるいは血漿交換療法, ビタミン類の投与, 皮膚面に対しては外用抗生物質製剤, 外用副腎皮質ホルモン製剤が用いられる.

以下に Stevens-Johnson 症候群が認められた症例の概要 (外国症例) を示す.

症例の概要 (外国症例) - Stevens-Johnson 症候群

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 50歳代	大葉性肺炎 (なし)	400 mg 10日間	投与開始日	非喫煙者で, 薬物アレルギーの既往歴なし.	軽快
			投与開始10日目	大葉性肺炎に対し, 本剤を投与.	
			投与開始10日目	本剤の最終投与直後に結膜炎, 口腔内潰瘍, 発疹, 全身性皮疹等の Stevens-Johnson 症候群の徴候及び症状が認められた. プレドニゾロン 30 mg を 10 日間, クラリスロマイシン 500 mg を 8 日間, セチリジン 10 mg を 10 日間経口投与及びネオマイシン・デキサメタゾン を 2 時間ごと点眼による治療を行い, その後軽快.	
併用薬	なし				

・「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」

本剤の承認時までの臨床試験では, 「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」の報告はなかったが, 類薬である他のフルオロキノロン系抗菌剤の「使用上の注意」に本副作用が記載されていることより, 本剤でも発現する可能性を考慮し, 発売当初より「重大な副作用 (類薬)」の項に記載し注意喚起を図っていた. 発売開始後, 国内において 4 例の「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」が報告された. これらは本剤との因果関係が明らかではなく, また, 診断が確定されていない症例も含まれているが, 本剤との因果関係が完全には否定できないこと, CCDS にも記載されていることを踏まえて, 「重大な副作用」の項の「皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)」に「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」を追記して国内においても更に注意喚起を強化することとした. これに伴い, 「重大な副作用 (類薬)」の項の「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」を削除した. (2009 年 7 月追記)

以下に中毒性表皮壊死融解症が認められた症例の概要 (国内症例) を示す.

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例の概要（国内症例）－中毒性表皮壊死融解症（TEN with spots）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性 90歳代	肺炎 (高血圧, 骨粗鬆症, 肺気腫, 胃炎, 狭心症, 心不全, 高尿酸血症)	400 mg 10日間	(投与約1ヵ月前)	肺炎にて発熱
			投与開始日	肺炎のため近医にて本剤投与開始
			4日目	本剤投与後に熱発あり
			12日目(発現日)	体幹部を中心に全身にそう痒感を伴う皮疹発現
			13日目	フルオシノニド軟膏処方
			14日目	皮疹更に悪化 グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム, フェキソフェナジン塩酸塩投与
			15日目(投与中止日)	皮疹更に悪化し, 本剤投与中止 当院皮膚科へ紹介入院 虹彩様の紅斑を混じた地図状のあるいは不整で大小(500円玉大から直径3, 4cm)の強い浸潤性紅斑が体幹部に多く, また四肢, 胸部にも認められた. 頬部は両側性の地図状の大きな浸潤性紅斑が認められ, 頬部粘膜にも浮腫性紅斑が認められた. また, 口唇にもびらんを認めた. 病変部の熱感, 全身倦怠感あり 熱傷様の水疱及びニコルスキー反応はなし 経験的にステイブンス・ジョンソン症候群進展型中毒性表皮壊死症(TEN with spots)という重症型の初期変化と判断し, 治療開始 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000 mg 投与(3日間), 体幹・四肢にクロバタゾールプロピオン酸エステル軟膏, 顔にジフルプレドナート軟膏処方
			投与中止1日後	夕方, そう痒感軽快
			3日後	皮疹はほぼ色素沈着化 経口プレドニゾロン 60 mg/日投与開始(以後, 10日間かけて5 mg/日まで漸減) 本人希望にて退院
			12日後	皮疹ほぼ消失 TEN with spots 回復
既往歴		13日後	経口プレドニゾロン 5 mg/日投与終了	
併用薬	カンデサルタンシレキセチル, カルシトリオール, カルボシステイン, テプレノン, アスピリン, フロセミド, アロプリノール, イソソルビド硝酸エステル, ツロブテロール, グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム, フェキソフェナジン塩酸塩			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9) 劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（主に胆汁うっ滞性）（0.1%未満）、肝機能障害（1%未満）、黄疸（0.1%未満）：劇症肝炎、肝炎（主に胆汁うっ滞性）、AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、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。

（解 説）

国内において、本剤との因果関係が否定できない「劇症肝炎」の症例が報告され、また本剤のCCDSにおいて「劇症肝炎」の記載があることから、「重大な副作用」の項に追記するとともに、副作用の症状および発現時の処置方法等の記載も追記し、注意喚起を図ることとした。また、肝機能障害と黄疸の記載順序を整備した。

今回新たに追記する「劇症肝炎」について、以下に今回報告された症例概要（国内症例）を示す。

症例の概要（国内症例） - 劇症肝炎

患者		1日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰		
男 70歳代	胸膜炎(脂肪塞栓症、慢性腎不全、慢性心不全、僧帽弁逸脱、心房細動、高血圧、高脂血症、大動脈瘤)	200mg 3日	投与1日目 (投与開始日)	胸痛のため来院。胸膜炎疑いにて本剤の投与開始。	未回復		
			投与3日目 (投与中止日)	透析病院の臨床検査にてAST：7,000、ALT：5,000と肝機能異常を認める。本剤、アルプロスタジルの投与中止。アルプロスタジルと本剤に対してDLST検査を実施した結果、両剤とも陰性。			
			中止1日後	6：00、意識障害、shock vitalにて、当院救急搬送。意識障害の原因は恐らくコレステロール塞栓症の悪化によるアシドーシスの為の循環障害と考えられた。AST：2,972、ALT：3,565。 その後、AST、ALTは改善傾向であった。			
			中止2日後	肝機能異常の再増悪。意識障害（肝性昏睡Ⅱ度以上）及びPT低下（<40%）が認められ、劇症肝炎の診断の下、血漿交換施行。 なお、腹部CT（実施日不明）では肝臓右葉が著明に委縮。			
			中止3日後	血漿交換施行。 以後、肝機能異常は改善傾向であった。			
			中止13日後	合併症（脂肪塞栓症）による循環不全の為、永眠。			
臨床検査値							
		投与1日目	投与3日目 (中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止12日後
AST (IU/L)		18	7,000	2,972	5,220	785	35
ALT (IU/L)		20	5,000	3,565	3,804	1,122	62
総ビリルビン (mg/dL)		0.4	-	1.3	3.1	2.6	1.8
LDH (IU/L)		-	-	3,018	7,950	1,074	467
アルブミン(g/dL)		3.7	-	3.2	2.9	2.9	1.9
PT (%)		-	-	44	23	64	69
PT (INR)		-	-	1.88	2.56	1.59	1.25
併用薬	アルプロスタジル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾロン、酪酸菌配合剤、ベラパミル塩酸塩、クラリスロマイシン、ロスバスタチンカルシウム、沈降炭酸カルシウム、センノシド、人血小板濃厚液、人赤血球濃厚液						

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10) **低血糖**（頻度不明）：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者、糖尿病患者であらわれやすい）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。

（解説）

本剤の承認時において「低血糖」の報告はなかったが、他のニューキノロン系抗菌剤で報告があったため「重大な副作用（類薬）」の項に「低血糖」を記載していた。

低血糖は、本剤の販売開始以降、国内において、「重篤」と判断された症例が5例、「非重篤」と判断された症例が2例報告され、「重篤」と判断された5例のうち、65歳以上の高齢者が4例、糖尿病合併例が3例であった。ほとんどの症例で本剤以外の要因（特に、食事摂取量の減少又は糖尿病治療薬の投与）が関与した可能性が高いと考えられたが、本剤との因果関係を完全には否定できないため、「重大な副作用」の項に「低血糖」を追記して、注意喚起を図ることとなった。これに伴い「重大な副作用（類薬）」の項の「低血糖」を削除した。（2008年2月追記）

以下に低血糖が認められた症例の概要（国内症例）を示す。

### 症例の概要（国内症例）－低血糖

性・年齢	患者 使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用	
			経過及び処置	
女性 80歳代	気管支拡張症 (糖尿病, うつ病, 骨粗鬆症, 脊椎圧迫骨折, 高血圧)	400 mg 2日間	投与開始日	発熱及び咳・痰の悪化を認めたため、本剤の投与開始
			2日目	8時, 朝食(副/主食: 80%/50%)を摂取 8時30分, 本剤を投与 12時, 昼食(副/主食: 80%/50%)を摂取 18時, 夕食(副/主食: 50%/50%)を摂取 体温: 37.6℃, 処置等なし
			3日目 (投与中止日)	前日まで意識レベル等に問題はなかった。同日朝から会話は可能だが、軽度意識レベル低下を認めた。6時の血糖値は31 mg/dLと低値で、11時に再検したが21 mg/dLと低血糖を認めた。50%ブドウ糖注射で意識レベルは改善し、血糖も上昇 同日, 朝食後の塩酸ピオグリタゾン及びグリメピリドは服用していない。本剤による低血糖と考えたが、胸部X線で右肺に浸潤影を認め、肺炎の合併症あり。抗生剤はセフトジジムに変更した。 体温: 37.6℃, 処置等なし 血液培養は未実施。敗血症及び副腎不全の併発の可能性はなし。
既往歴				
なし				
併用薬	塩酸ピオグリタゾン, グリメピリド, テオフィリン, 塩酸アムプロキシール, 塩酸マプロチリン, ベシル酸アムロジピン, ロルノキシカム, レバミピド, 塩酸ラロキシフェン			

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11) **重症筋無力症の悪化**（頻度不明）：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。

（解 説）

動物試験において、他のフルオロキノロン系抗菌剤〔ノフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）〕が神経筋伝達遮断作用を示し、試験結果からその他のフルオロキノロン系抗菌剤でも同様の作用を有する可能性があることが報告されている<sup>60</sup>。また、海外において、本剤投与後に重症筋無力症患者の症状が悪化した症例が7例報告されたことから、本剤のCCDSが改訂され、重症筋無力症患者に対し本剤を投与する際は注意する旨の記載が追記された。国内においては重症筋無力症の悪化の報告例はないが、上記の文献及び海外における副作用報告状況を踏まえ、注意喚起を図る必要があると判断し、「慎重投与」の項に「重症筋無力症の患者」、「重大な副作用」の項に「重症筋無力症の悪化」を追記した。（2009年7月追記）

12) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

（解 説）

他のニューキノロン系抗菌剤の投与により横紋筋融解症が発現したとする症例が報告されていることから、本剤の承認時より「重大な副作用（類薬）」の項に「横紋筋融解症」を記載し注意喚起してきた。その後、国内で本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症の症例が集積されたため、「重大な副作用（類薬）」の項から「重大な副作用」の項に移項することとした。

症例の概要（国内症例）-横紋筋融解症

患 者		1日投与量 投与期間	副 作 用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経 過 及 び 処 置		転帰
男性 80歳代	細菌性肺炎 (慢性心不全, 慢性腎臓病, 心不全, 大動脈弁閉鎖不全症, 大動脈弁狭窄, 間質性肺疾患)	400mg/日 3日	投与開始約1年6カ月前	肺炎に対し, ガレノキサシン初回投与.	回復
			投与開始約1年5カ月前	再度肺炎発症し, ガレノキサシン2回目投与. 多臓器不全のため緊急入院となった. ガレノキサシンのDLSTは陰性であり, 低心機能および大動脈弁逆流があることから心原性と考えられた. CHDFを施行, 全身状態改善し, 心不全治療目的に転院.	
			投与開始約1年3カ月前	本剤初回投与.	
			投与開始約9カ月前	本剤2回目投与.	
			投与開始日	感冒症状あり, 呼吸器内科受診. 本剤(400mg/日)の3回目投与開始. 腎機能障害あり.	
			投与開始3日目	全身倦怠感, 体動困難出現. 本剤の投与中止.	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

			投与開始 4 日目 (発現日)	朝起床できず、救急搬送。血液検査で多臓器不全指摘され、全身管理および透析目的に入院。 尿所見では潜血(3+)の割には赤血球少数であり、ミオグロビン尿、横紋筋融解が疑われた。意識障害は無く、ビリルビンもそれほど上がっていない。同日 ICU 管理とし、CHDF を開始。 DLST:本剤陰性。
			投与開始 5 日目	肝・腎機能は改善傾向であったが、CK:71290IU/Lまで上昇したため、横紋筋融解による多臓器不全と診断した。CK 分画では、CK-MM が 90%以上、LDH 分画では筋由来の LDH 4、5 が上昇、Mb:19000 ng/mL。アルドラーゼ:189U/L(基準:2.7-7.5)であった。同日より、自尿流出良好となる。
			投与開始 6 日目	第 3 病日まで CHDF を継続し、CK:3432IU/L まで改善、一般病棟へ転棟した。以後、リハビリを行い、全身状態の改善を待つ。
			投与開始 14 日目	横紋筋融解、多臓器不全は回復。

臨床検査値

項目	基準値	投与開始日	投与開始 4 日目 (発現日)	投与開始 5 日目	投与開始 6 日目	投与開始 14 日目	
クレアチナーゼ	IU/L	59-248	91	4197	7129	3432	24
血中ミオグロビン	ng/mL	0-60		19000			
LDH	IU/L	124-222	226	9496	5552	799	193
AST	IU/L	13-30	22	7104	4335	1161	21
ALT	IU/L	10-42	9	2216	2055	1286	66

併用薬:フロセミド, ビソプロロールフマル酸塩, ランソプラゾール(処方されたものの 3 剤とも内服なし)

13) **大動脈瘤、大動脈解離** (頻度不明): 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項参照]

(解 説)

「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (5)」の項参照

(2) **重大な副作用 (類薬)**

他のニューキノロン系抗菌剤で以下の重大な副作用が報告されているので、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。

- 1) 間質性肺炎
- 2) 急性腎障害
- 3) 過敏性血管炎



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 種類	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未 満	0.01%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応、発疹、蕁麻疹			
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	錯感覚、睡眠障害、振戦、傾眠、不安、精神運動亢進	感覚鈍麻、異常な夢、協調運動障害、注意力障害、会話障害、健忘、情動不安定、うつ病	離人症、精神病性反応、知覚過敏	多発ニューロパシー
循環器		動悸、不整脈	心室性頻脈性不整脈、高血圧、低血圧、血管拡張	心停止 <sup>注1</sup>	頻脈
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	食欲不振、便秘、消化不良、鼓腸、胃腸炎	嚥下障害		口渇、口内炎
肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	ビリルビン上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, ALP 上昇			
腎臓		脱水	腎機能障害		
血液		貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、血小板増加、好酸球増多	APTT 延長, INR 増加	INR 減少	
感覚器		回転性めまい、味覚障害、視覚障害	嗅覚障害、耳鳴		一時的な視力喪失、聴覚障害
その他	カンジダ症	発汗、そう痒、無力症、疼痛、アミラーゼ上昇、高脂血症、関節痛、筋痛、呼吸困難	高血糖、高尿酸血症、末梢性浮腫、筋痙攣	関節炎、歩行障害	筋力低下

注1：基礎疾患として重度の不整脈を有する患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時

承認時までの国内臨床試験では、505 例中 130 例 (25.7%) に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は、下痢 24 例 (4.8%)、肝機能検査異常 22 例 (4.4%)、悪心 18 例 (3.6%)、消化不良 14 例 (2.8%)、腹痛 12 例 (2.4%) 等であった。

また、国外臨床試験では、9225 例中 2314 例 (25.1%) に副作用が認められた。主な副作用は悪心 653 例 (7.1%)、下痢 461 例 (5.0%)、浮動性めまい 233 例 (2.5%) 等であった。

表VIII-1 副作用の発現状況（承認時）

安全性評価対象例数	505 例
副作用発現例数	130 例
副作用発現率	25.7%

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
一般的全身障害	23	4.6
腹痛	12	2.4
頭痛	8	1.6
背(部)痛	2	0.4
無力症	1	0.2
倦怠(感)	1	0.2
臨床検査値異常	1	0.2
心臓・血管系障害	6	1.2
血管拡張	3	0.6
心悸亢進	1	0.2
頻脈	1	0.2
低血圧	1	0.2
出血	1	0.2
消化管障害	79	15.6
下痢	24	4.8
肝機能検査異常	22	4.4
悪心	18	3.6
消化不良	14	2.8
嘔吐	8	1.6
口内炎	3	0.6
口内乾燥	3	0.6
γ-GTP 上昇	3	0.6
便秘	1	0.2
血液障害	9	1.8
好酸球増多(症)	6	1.2
白血球減少(症)	3	0.6
代謝・栄養系障害	13	2.6
CK (CPK) 上昇	5	1.0
アミラーゼ上昇	4	0.8
ビリルビン血症	3	0.6
乳酸脱水素酵素活性上昇	1	0.2
ケトース	1	0.2

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
筋・骨格系障害	1	0.2
関節痛	1	0.2
精神・神経系障害	12	2.4
めまい	7	1.4
傾眠	3	0.6
感情鈍麻	1	0.2
不眠	1	0.2
思考異常	1	0.2
感覚鈍麻	1	0.2
呼吸器系障害	5	1.0
細気管支炎	1	0.2
肺炎	1	0.2
好酸球性肺炎	1	0.2
鼻出血	1	0.2
呼吸困難	1	0.2
皮膚・皮膚付属器障害	13	2.6
発疹	7	1.4
そう痒(症)	2	0.4
蕁麻疹	2	0.4
湿疹	1	0.2
発汗	1	0.2
特殊感覚器系障害	2	0.4
味覚倒錯	1	0.2
眼球出血	1	0.2
泌尿・生殖器系障害	4	0.8
血尿	2	0.4
尿中アルブミン増加	2	0.4
腎機能異常	1	0.2
尿路障害	1	0.2

(調査期間：2000年1月～2002年3月)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 使用成績調査

使用成績調査は、2005年12月から2007年12月までに6,000例（解析対象症例）を収集目標として調査を実施した。以下に安全性解析対象症例6,077から収集した副作用の副作用発現状況を示す。

表Ⅷ-2 副作用の種類別発現状況

調査施設数 <sup>注1)</sup>	805
収集症例数	6077
副作用発現症例数	156
副作用発現件数	196
副作用発現症例率	2.57%

副作用等の種類 <sup>注2)</sup>	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
血液およびリンパ系障害	1 ( 0.02 )
貧血	1 ( 0.02 )
代謝および栄養障害	1 ( 0.02 )
食欲減退	1 ( 0.02 )
精神障害	4 ( 0.07 )
初期不眠症	1 ( 0.02 )
不眠症	2 ( 0.03 )
落ち着きのなさ	1 ( 0.02 )
神経系障害	29 ( 0.48 )
意識変容状態	1 ( 0.02 )
意識レベルの低下	1 ( 0.02 )
注意力障害	1 ( 0.02 )
浮動性めまい	13 ( 0.21 )
味覚異常	1 ( 0.02 )
錐体外路障害	1 ( 0.02 )
頭痛	1 ( 0.02 )
感覚鈍麻	4 ( 0.07 )
傾眠	3 ( 0.05 )
会話障害	1 ( 0.02 )
振戦	5 ( 0.08 )
眼障害	2 ( 0.03 )
眼瞼浮腫	1 ( 0.02 )
視力障害	1 ( 0.02 )
耳および迷路障害	1 ( 0.02 )
回転性めまい	1 ( 0.02 )
心臓障害	4 ( 0.07 )
不整脈	1 ( 0.02 )
動悸	3 ( 0.05 )
上室性期外収縮	1 ( 0.02 )
心室性期外収縮	1 ( 0.02 )

副作用等の種類 <sup>注2)</sup>	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
胃腸障害	80 ( 1.32 )
腹部不快感	8 ( 0.13 )
腹痛	3 ( 0.05 )
上腹部痛	11 ( 0.18 )
便秘	2 ( 0.03 )
下痢	23 ( 0.38 )
口内乾燥	1 ( 0.02 )
消化不良	1 ( 0.02 )
悪心	29 ( 0.48 )
口内炎	2 ( 0.03 )
嘔吐	12 ( 0.20 )
口の感覚鈍麻	1 ( 0.02 )
胃腸音異常	1 ( 0.02 )
肝胆道系障害	11 ( 0.18 )
肝機能異常	9 ( 0.15 )
肝障害	2 ( 0.03 )
皮膚および皮下組織障害	18 ( 0.30 )
薬疹	4 ( 0.07 )
多形紅斑	1 ( 0.02 )
そう痒症	1 ( 0.02 )
発疹	6 ( 0.10 )
蕁麻疹	4 ( 0.07 )
全身紅斑	1 ( 0.02 )
中毒性皮疹	1 ( 0.02 )
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 0.03 )
関節炎	1 ( 0.02 )
筋痙縮	1 ( 0.02 )
腎および尿路障害	3 ( 0.05 )
排尿困難	1 ( 0.02 )
血尿	1 ( 0.02 )
尿閉	1 ( 0.02 )
腎機能障害	1 ( 0.02 )

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 <sup>注2)</sup>	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 ( 0.20 )
無力症	1 ( 0.02 )
胸部不快感	2 ( 0.03 )
異常感	3 ( 0.05 )
熱感	1 ( 0.02 )
倦怠感	3 ( 0.05 )
末梢性浮腫	1 ( 0.02 )
口渇	2 ( 0.03 )

副作用等の種類 <sup>注2)</sup>	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
臨床検査	6 ( 0.10 )
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.02 )
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.02 )
白血球数減少	2 ( 0.03 )
血小板数増加	1 ( 0.02 )
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 0.02 )
肝酵素上昇	1 ( 0.02 )

MEDDRA/J VERSION 16.0

注1) 調査施設数は契約単位（診療科別）毎に集計した

注2) 副作用等の種類は「Primary SOC」毎に分類し、PTで記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-3 主な患者背景因子別の副作用発現状況

患者背景		安全性解析 対象症例	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率 (%)	95%信頼区間	検定結果 <sup>注1)</sup>	
総症例数		6,077	156	2.57			
年齢 (歳)	15未満	18	0	0.00	0.00 ~ 18.53	n. s. 1.000	
	15以上65未満	4,066	105	2.58	2.12 ~ 3.12		
	65以上	1,987	51	2.57	1.92 ~ 3.36		
	不明	6	0	0.00	0.00 ~ 45.93		
	平均値±標準偏差	52.84±19.37					
最小値~最大値		10~101					
性別	男	2,919	44	1.51	1.10 ~ 2.02	***<0.001	
	女	3,158	112	3.55	2.93 ~ 4.25		
体重 (kg)	40未満	132	9	6.82	3.16 ~ 12.55	**0.010	
	40以上	3,662	95	2.59	2.10 ~ 3.16		
	未測定	2,283	52	2.28	1.71 ~ 2.98		
感染症重症度	軽症	2,327	58	2.49	1.90 ~ 3.21	n. s. 0.544	
	中等症	3,452	93	2.69	2.18 ~ 3.29		
	重症	298	5	1.68	0.55 ~ 3.87		
前治療薬 (抗菌薬)	なし	4,553	98	2.15	1.75 ~ 2.62	***<0.001	
	あり	1,524	58	3.81	2.90 ~ 4.89		
臓器機能障害	腎機能障害	なし	5,897	148	2.51	2.13 ~ 2.94	n. s. 0.090
		あり	138	7	5.07	2.06 ~ 10.17	
		不明	42	1	2.38	0.06 ~ 12.57	
	肝機能障害	なし	5,801	141	2.43	2.05 ~ 2.86	***<0.001
		あり	234	14	5.98	3.31 ~ 9.83	
		不明	42	1	2.38	0.06 ~ 12.57	
	心機能障害	なし	5,716	144	2.52	2.13 ~ 2.96	n. s. 0.298
		あり	317	11	3.47	1.74 ~ 6.12	
		不明	44	1	2.27	0.06 ~ 12.02	
合併症	なし	3,754	90	2.40	1.93 ~ 2.94	n. s. 0.288	
	主な合併症	あり	2,323	66	2.84		2.20 ~ 3.60
		血管障害	934	24	2.57		
		呼吸器縦隔疾患	877	28	3.19		
		代謝, 内分泌疾患	711	13	1.83		
		消化器疾患	309	10	3.24		
		肝胆道疾患	168	8	4.76		
		尿路疾患	82	4	4.88		
		腎疾患	72	3	4.17		
		3未満	64	44	68.75		55.94 ~ 79.76
3以上5未満	1,324	40	3.02	2.17 ~ 4.09			
5以上7未満	3,008	36	1.20	0.84 ~ 1.65			
7以上10未満	1,262	23	1.82	1.16 ~ 2.72			
10以上	419	13	3.10	1.66 ~ 5.25			
平均値±標準偏差	5.80±2.87						
最小値~最大値	1~86						
1日平均投与量 (mg)	400未満	79	5	6.33	2.09 ~ 14.16	n. s. 0.076	
	400	5,997	151	2.52	2.14 ~ 2.95		
	400超	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50		
	平均値±標準偏差	397.59±24.50					
最小値~最大値		200~1,200					
併用薬	なし	637	9	1.41	0.65 ~ 2.67	n. s. 0.052	
	主な内訳	あり	5,440	147	2.70		2.29 ~ 3.17
		クラスIA抗不整脈薬(キニジン, プロカインアミド等)	8	1	12.50		
		クラスIII抗不整脈薬(アミオダロン, ソタロール等)	1	0	0.00		
		チアジド系利尿剤, ループ系利尿剤, 糖質副腎皮質ホルモン剤, ACTH, グリチルリチン製剤	96	1	1.04		
		エリスロマイシン, 抗精神病薬, 三環系抗うつ薬	23	2	8.70		
		アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等, 鉄剤	87	5	5.75		
		ワルファリン	22	0	0.00		
		フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤等	810	26	3.21		

注1)  $\chi^2$ 検定 (期待度数が5未満のセルがある場合はFisherの正確検定) 検定結果…n. s. : 有意差なし, \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$

注2) 投与期間: 休業期間を除いて算出

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 3) 特定使用成績調査（慢性呼吸器病変の二次感染に対する検討）

2008年1月から2010年6月までに500例（解析対象症例）を収集目標として調査を実施した。

以下に安全性解析対象症例148例から収集した副作用の副作用発現状況を示す。

表VIII-4 副作用の種類別発現状況

調査施設数 <sup>注1)</sup>	148
収集症例数	484
副作用発現症例数	20
副作用発現件数	24
副作用発現症例率	4.13%

副作用等の種類 <sup>注2)</sup>	副作用等の種類別発現件数 (発現率%)
代謝および栄養障害	2 ( 0.41 )
食欲減退	2 ( 0.41 )
精神障害	1 ( 0.21 )
不眠症	1 ( 0.21 )
神経系障害	2 ( 0.41 )
頭痛	1 ( 0.21 )
傾眠	1 ( 0.21 )
心臓障害	1 ( 0.21 )
動悸	1 ( 0.21 )
血管障害	1 ( 0.21 )
ほてり	1 ( 0.21 )
胃腸障害	9 ( 1.86 )
上腹部痛	1 ( 0.21 )
下痢	3 ( 0.62 )
排便回数増加	1 ( 0.21 )
悪心	3 ( 0.62 )
口腔内不快感	1 ( 0.21 )
肝胆道系障害	3 ( 0.62 )
肝機能異常	3 ( 0.62 )
皮膚および皮下組織障害	4 ( 0.83 )
そう痒症	1 ( 0.21 )
発疹	2 ( 0.41 )
そう痒性皮疹	1 ( 0.21 )
腎および尿路障害	1 ( 0.21 )
腎機能障害	1 ( 0.21 )

MEDDRA/J VERSION 16.0

注1) 調査施設数は契約単位（診療科別）毎に集計した

注2) 副作用等の種類は「Primary SOC」毎に分類し、PTで記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-5 主な患者背景因子別の副作用発現状況

患者背景		安全性解析対象症例	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	95%信頼区間	検定結果 <sup>注1)</sup>	
総症例数		484	20	4.13			
年齢 (歳)	15以上65未満	166	10	6.02	2.93~10.80	n. s. 0.131	
	65以上	318	10	3.14	1.52~5.71		
性別	男	291	13	4.47	2.40~7.52	n. s. 0.649	
	女	193	7	3.63	1.47~7.33		
体重 (kg)	40未満	26	1	3.85	0.10~19.64	n. s. 1.000	
	40以上	321	13	4.05	2.17~6.83		
	未測定	137	6	4.38			
感染症重症度	軽症	272	13	4.78	2.57~8.03	n. s. 0.370	
	中等症	193	6	3.11	1.15~6.64		
	不明	19	1	5.26			
前治療薬 (抗菌薬)	なし	446	18	4.04	2.41~6.30	n. s. 0.655	
	あり	36	2	5.56	0.68~18.66		
	不明	2	0	0.00			
合併症	なし	195	3	1.54	0.32~4.43	* 0.019	
	あり	289	17	5.88	3.46~9.25		
	主な合併症	血管障害	109	4	3.67		
		代謝および栄養障害	79	8	10.13		
		胃腸障害	61	5	8.20		
		心臓障害	48	1	2.08		
		筋骨格系および結合組織障害	44	3	6.82		
		良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	38	1	2.63		
		精神障害	37	1	2.70		
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	2	8.33		
	投与期間 (日) <sup>注2)</sup>	3未満	3	1	33.33	0.84~90.57	* 0.023
3以上5未満		36	4	11.11	3.11~26.06		
5以上7未満		114	2	1.75	0.21~6.19		
7以上10未満		258	9	3.49	1.61~6.52		
10以上		73	4	5.48	1.51~13.44		
1日平均投与量 (mg)	400未満	7	0	0.00	0.00~40.96	n. s. 1.000	
	400	477	20	4.19	2.58~6.40		
	400以上	0	0	-	-		
併用薬	なし	29	0	0.00	0.00~11.94	n. s. 0.623	
	あり	455	20	4.40	2.71~6.71		
	主な内訳	クラスIA抗不整脈薬 (キニジン、プロカインアミド等)	1	0	0.00		
		チアジド系利尿剤、ループ系利尿剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH、グリチルリチン製剤	206	10	4.85		
		エリスロマイシン、抗精神病薬、三環系抗うつ薬	21	1	4.76		
		アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等、鉄剤	18	1	5.56		
		ワルファリン	7	0	0.00		
		フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	23	2	8.70		

注1)  $\chi^2$ 検定 (期待度数が5未満のセルがある場合はFisherの正確検定) 検定結果…n. s. : 有意差なし, \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$

注2) 投与期間 : 休薬期間を除いて算出

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (5) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

#### 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

##### 重要な基本的注意

(1) ショック，アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので，事前にアレルギー既往歴，薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

##### 副作用

#### (1) 重大な副作用

以下の重大な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し，適切な処置を行うこと。

1) ショック（0.01%未満），アナフィラキシー（血管浮腫等）（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，意識消失，咽頭浮腫，顔面浮腫，呼吸困難，蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止すること。ショックがあらわれた場合には直ちにアドレナリン等の投与により血圧の維持を図り，必要に応じて気道の確保，副腎皮質ホルモン剤，抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用（類薬）

他のニューキノロン系抗菌剤で以下の重大な副作用が報告されているので，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。

4) 過敏性血管炎

#### (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 種類	1～ 10%未満	0.1～1%未満	0.01～ 0.1%未満	0.01%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応， 発疹，蕁麻疹			

## 9. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績では，高齢者において認められた副作用の種類及びその発現率は，非高齢者と同様であったが，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，患者の一般状態に注意して慎重に投与すること。特に，体重が40 kg未満の高齢者では血中・組織内濃度が高くなるおそれがあり，副作用が発生しやすいので，低用量（200 mg）を用いるなど慎重に投与すること。また，高齢者ではQT間隔が延長しやすい傾向が認められている。

### （解説）

健康成人（年齢20～71歳）59例に本剤400 mgを1日1回7日間反復投与した際の血漿中濃度を年齢で層別解析した結果では，年齢間で $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24\text{hr}}$ には差は認められていない。また，国内外の臨床試験における副作用の発現率も，高齢者及び非高齢者の間で差は認められていない。以上の結果から，高齢者における本剤投与時の副作用のリスクは非高齢者と変わらないと考えられる。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，慎重に投与すること。また，国内臨床試験における副作用発現率を体重群別に層別解析すると，体重の軽い患者において副作用発現率が高くなる傾向がみられた。特に，体重40 kg未満の患者10例においては，副作用が認められた4例のうち3例は高齢者であったことから，体重が40 kg未満の高齢者では，副作用が発現しやすい可能性がある。高齢で体重が40 kg未満の患者に本剤を投与する際には，低用量（200 mg<sup>\*</sup>）を用いるなど慎重に投与すること。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

「VIII. 8. (2) 1) 重大な副作用と初期症状 (1) 2)」参照

※：「V. 2. 用法及び用量」の項参照

### 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投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（サル，経口）で流産が報告されている。〕

（解 説）

サルに，本剤（10，30 及び 100 mg/kg/日）を妊娠 20 ～ 50 日まで経口投与し，母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した結果，30 mg/kg/日以上で流産が認められた。ヒトにおいては妊産婦を対象とした臨床試験は行っておらず，ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないことから，妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する投与は禁忌とした。なお，催奇形性については，検討したいずれの動物（ラット及びサル）においても最高用量（ラット：500 mg/kg/日，サル：100 mg/kg/日）まで認められなかった。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

（解 説）

哺育中の雌ラットに，本剤の <sup>14</sup>C-放射能ラベル体 4.6 mg/kg を単回経口投与した場合，投与後 8 時間までの乳汁中には，血漿中放射能濃度の約 1/3 ～ 3/4 に相当する放射能が認められ，本剤の乳汁中の AUC は血漿中の AUC の約 46%であった。ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはないが，動物実験と同様にヒトにおいても母乳に移行する可能性があるため，授乳中の婦人への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳させないこと。

### 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ので，投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕

（解 説）

成長が盛んな幼若動物（イヌ及びラット）において，本剤の関節毒性が確認されている。ヒトにおいては小児等（低体重出生児，新生児，乳児，幼児又は小児）を対象とした臨床試験は行っておらず，小児等における安全性は確立されていないことから，小児等に対する投与は禁忌とした。

なお，若齢以上のラット及びサルにおいては，最長 6 ヶ月間投与しても関節に何ら影響は認められず，また，*in vitro* 関節毒性試験において，ヒト及びサルの軟骨細胞は，イヌの軟骨細胞よりも本剤の影響を受けにくいことが示唆された。

「VIII. 15. その他の注意 (1)」参照

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

### 13. 過量投与

誤飲等による過量投与によって QT 延長を起こすことがあるので，過量投与に対しては催吐，胃洗浄，活性炭の投与を行うとともに，心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解 説）

外国において，1 日投与量が 400 mg を超えて投与された 16 例のうち，2 例（投与量：1200 mg/日及び

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2400 mg/日）※に QT 延長が認められている。過量投与によって QT 延長に関連する副作用の発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤を過量投与した場合には、催吐、胃洗浄、本剤の吸収を阻害する活性炭を投与するとともに、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

なお、本剤 400 mg を活性炭と同時に経口投与した外国における臨床試験では、活性炭の吸収阻害作用によって、本剤の吸収が約 85%低下したと報告されており、過量投与の際に活性炭の投与を行うことは、本剤の吸収を抑えるために有効と考えられる。

※：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

### 14. 適用上の注意

**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へ刺入し、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報告されている。）

（解 説）

「PTP の誤飲対策について（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）」に基づき設定している。患者が PTP シートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加していることから、それに対応するための業界の自主申し合わせ事項に基づき上記内容を記載している。

### 15. その他の注意

(1) 動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節部の軟骨障害が認められている<sup>61, 62</sup>。

（解 説）

幼若イヌにおいて、本剤（10, 30 及び 90 mg/kg/日）を 4 週間経口投与した結果、30 mg/kg/日以上でキノロン系抗菌剤に特徴的な関節軟骨の変化（水疱形成及び再生軟骨細胞塊を伴う変性等）が観察され、90 mg/kg/日群では手根関節又は足根関節の屈曲が認められた。

幼若ラットにおいて、本剤（100, 300 及び 900 mg/kg/日）を単回経口投与した結果、300 mg/kg/日以上において、関節軟骨の変性巣が認められたが、その程度は陽性対照であるオフロキサシン及びペフロキサシンと比較して弱いものであった。一方、成熟ラットにおいて、本剤 900 mg/kg/日を単回投与した結果、関節・腱毒性は認められなかった。

(2) 動物実験（イヌ、ラット）で高用量・長期投与により甲状腺機能亢進が認められている<sup>63, 64</sup>。

（解 説）

イヌにおける反復投与毒性試験において、本剤（60 mg/kg/日）を 13 週間経口投与した結果、血液化学的検査における甲状腺パラメータ（T3, T4, FT3, FT4, TBC 及び TSH）の上昇及び甲状腺重量のわずかな増加がみられ、甲状腺の濾胞上皮肥大及び濾胞上皮の高度なコロイド空胞化が観察された。

また、ラットにおける反復投与毒性試験において、本剤（20, 100, 500 mg/kg/日）を 6 ヶ月間経口投与した結果、500 mg/kg/日群で甲状腺の濾胞上皮肥大、コロイド変性及び小濾胞の増加が観察された。これら甲状腺病変の発現機序を調べるため、甲状腺ホルモンの代謝に重要な UDP-グルクロニルトランスフェラーゼを含む肝薬物代謝酵素活性及び甲状腺ホルモン合成への影響を検討したが、甲状腺ホルモンの代謝亢進及び合成阻害は認められず、発現機序は不明である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

(3) 動物実験（イヌ）で高用量投与により眼毒性（水晶体の被膜下皮質の空胞化，網膜萎縮等）が認められている<sup>65, 66</sup>。

（解 説）

イヌにおける反復投与毒性試験において，本剤（10, 30, 90 mg/kg/日）を4週間経口投与した結果，90 mg/kg/日群で水晶体の被膜下皮質の空胞化が観察された。また，本剤（30, 60, 90 mg/kg/日）を2週間経口投与し，眼に対する影響をより詳細に検討した眼毒性試験では，60 mg/kg/日以上で網膜電位図におけるa波及びb波の電位並びに頂点潜時の減少，網膜の超微細形態の変化（杆体錐体細胞の壊死，外節の萎縮等）が観察され，90 mg/kg/日群では網膜萎縮（杆体錐体層，外顆粒層，外網状層の萎縮等）が認められた。眼毒性の発現機序については不明である。

なお，イヌよりも眼の構造がヒトに近いと考えられるサルでは，最長6ヵ月のすべての反復投与毒性試験において最高用量まで眼に対する影響は認められなかった。

### 16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

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」を参照（「2. 薬理作用」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表IX-1 一般薬理

試験項目	動物種（系統） 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献	
一般症状及び行動 中枢神経系 体性神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwinの多次元観察法)	ラット (Wistar系) 雄 6/群	経口	10, 30, 100	100 mg/kg : 一過性の鎮痛作用	67)
	自発運動量に対する作用 (Open field法)	ラット (Wistar系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	100 mg/kg : 立ち上がり回数の軽 度減少	
	麻酔増強作用 (ヘキシバルビタール麻酔)	マウス (NMRI系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
	抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール痙攣) (電撃痙攣)	マウス (NMRI系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	100 mg/kg : 痙攣閾値の上昇	
					作用なし	
	鎮痛作用 (Hot plate法)	マウス (NMRI系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
	正常体温に対する作用 (胃内温度測定)	ラット (Wistar系) 雄 6/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
	協調運動能に対する作用 (平衡棒法)	マウス (NMRI系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
	カタレプシー作用	ラット (Wistar系) 雄 5/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
	筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス (NMRI系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	100 mg/kg : 懸垂能の低下	
自律神経系 及び平滑筋	摘出回腸に対する作用 (アセチルコリン, ヒスタミン, セロトニン, 塩化バリウム収 縮)	モルモット (DH系) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 µg/mL	作用なし	68)
呼吸・ 循環器系	循環器系に対する作用 (血圧, 心拍数, 心電図)	麻酔イス (ビーグル) 雌雄 各 3/群	十二指 腸内	10, 31.5, 100	10 mg/kg以上 : 一過性の心拍数 増加 100 mg/kg : 血圧上昇, 軽度アシ ドシス, 血漿中K上昇	69)
	呼吸・循環器系に対する作用 (呼吸, 血圧, 血流量, 心拍数, 心電図)	麻酔サル (カニクイザル) 雄 3/群	十二指 腸内	10, 31.5, 100	31.5 mg/kg以上 : 血圧低下 100 mg/kg : 血圧, 心拍数及び血 流量減少	70)
	呼吸系に対する作用 (肺粘性抵抗, 動的肺コンプライ アンス, 呼吸数)	麻酔モルモット (DH系) 雄 5 ~ 6/群	経口	10, 30, 100	作用なし	71)
消化器系	腸管内輸送能に対する作用 (炭末法)	ラット (SD系) 雄 5/群	経口	10, 30, 100	作用なし	72)
	胃酸分泌に対する作用 (基礎分泌) (ヒスタミン刺激)	ラット (SD系) 雌 8/群	十二指 腸内	10, 30, 100	作用なし	
					作用なし	
	胃潰瘍に対する作用 (無処置) (インドメタシン誘発)	ラット (SD系) 雄 15/群	経口	10, 30, 100	作用なし	
					作用なし	
水及び 電解質代謝	水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量, 尿中Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )	ラット (WU系) 雄 10/群	経口	10, 30, 100	作用なし	74)
その他	血液系に及ぼす影響 (白血球・赤血球・血小板数, Hb, Ht, TT, TPT, 血小板凝集阻害)	ラット (WU系) 雄 5/群	経口	10, 30, 100	作用なし	75)
	血糖, 脂質に及ぼす影響 (血糖, トリグリセリド, 耐糖能 試験)	ラット (WU系) 雄 6/群	経口	10, 30, 100	100 mg/kg : トリグリセリド低下 (絶食時), 糖負荷ラットに 対し一過性の血糖上昇	76)

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 2. 毒性

## (1) 単回投与毒性試験

表IX-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/回)	試験成績	引用 文献
マウス (NMRI系)	雌雄 各5/群	静脈内	雄: 63, 100, 160 雌: 100, 125, 160	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	77)
ラット (WU系)	雌雄 各5/群	静脈内	雄: 63, 100, 160, 200 雌: 100, 160, 200		
マウス (NMRI系)	雌雄 各5/群	経口	125, 500, 2000		
ラット (WU系)	雌雄 各2/群	経口	500, 2000		
カニクイザル	雄2/群	経口	222.5, 667.5, 1335	概略の致死量 (mg/kg)	雄: 約1335 78)

## (2) 反復投与毒性試験

表IX-3 反復投与毒性試験 (1)

動物種 (系統)	性, n/群	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
ラット (WU系)	雌雄 各10/群	4週	経口	20, 100, 500	100 mg/kg/日以上: 軟便, 体重増加抑制, 摂餌量の増加又は肝薬物代謝酵素活性 の低下 無毒性量: 100 mg/kg/日	79) ~ 82)
	雌雄 各15/群	13週 <sup>注1</sup>	経口	20, 100, 500, 750	500 mg/kg/日以上: 流涎, 立毛, 体重増加 抑制, 血小板数の減少, 血漿中 ALT (GPT), AST (GOT) 及び LDH 活性の上昇 750 mg/kg/日: ヘモグロビン量及びヘマト クリット値の減少, 脾臓重量の減少, 脾 臓造血巣の増加, 腸間膜リンパ節の洞組 織球症の増加, 骨髓脂肪細胞の減少	83) ~ 85)
	雄10/群	13週 <sup>注2</sup>		500, 750	回復性試験: 4週間; 血漿中 ALT (GPT), AST (GOT) 及び LDH 活性の上昇 13又は23週間; 回復性が認められた. 無毒性量: 100 mg/kg/日	
	雌雄 各20/群	6ヵ月	経口	20, 100, 500	100 mg/kg/日以上: 血漿中 ALT (GPT), AST (GOT), Al-P 活性の上昇, 肝薬物 代謝酵素活性の低下 500 mg/kg/日: 流涎, 体重増加抑制, 血漿 中 LDH 活性及び総ビリルビンの上昇, 肝 細胞の変性及び単細胞壊死並びに甲状 腺の濾胞上皮肥大及びコロイド変性等 無毒性量: 雄; 20 mg/kg/日, 雌; 100 mg/kg/日	64), 86)

注1: 4週間回復性試験を実施

注2: 13又は23週間回復性試験を実施

## IX. 非臨床試験に関する項目

表IX-3 反復投与毒性試験 (2)

動物種 (系統)	性, n/群	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
アカゲザル	雌雄 各 3/群	4 週	経口	10, 50, 250/150 <sup>注</sup> 追加試験： 100, 150	250/150 mg/kg/日：死亡，体重の減少， 削瘦，嘔吐，流涎，反応遅延，協調運 動の異常，横臥位，痙攣，血漿中 AST (GOT)，ALT (GPT)，及び GLDH 活性 の上昇，心拍数の減少，肝細胞の空胞 化及び単細胞壊死，骨髄の細胞数減少 及び充血 追加試験： 100 mg/kg/日以上；嘔吐，流涎，摂餌 量及び心拍数の減少 150 mg/kg/日；体重減少，削瘦及び部 分トロンボプラスチン時間の 延長 回復性試験： 4 週間；回復性が認められた。 無毒性量：50 mg/kg/日	87) ～ 92)
	雌雄 各 4/群	13 週	経口	15, 45, 135	135 mg/kg/日：嘔吐，流涎，痙攣運動， 横臥位，活動性低下，閉眼，無関心， 削瘦，体重増加抑制，血漿中 GLDH 活性 の上昇及び尿中蛋白の増加 無毒性量：45 mg/kg/日	93), 94)
	雌雄 各 4/群	6 ヶ月	経口	15, 45, 135	45 mg/kg/日以上：血漿中 ALT (GPT) 及び GLDH 活性の上昇 135 mg/kg/日：死亡 (切迫屠殺)，嘔吐， 流涎，横臥位，痙攣，呼吸促迫，無関 心，削瘦，体重増加抑制，摂餌量の減 少，血漿中 AST (GOT) 活性，総ビリル ピンの上昇，拡張期血圧の低下，心拍 数の減少，肝重量増加，小葉周辺性肝 細胞の細胞質内にグリコーゲン封入体 無毒性量：15 mg/kg/日	95), 96)
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 4/群	4 週	経口	10, 30, 90	10 mg/kg/日以上：前肢手根間関節の屈曲 30 mg/kg/日以上：関節軟骨の変化 90 mg/kg/日：死亡 (切迫屠殺)，活動性 低下，削瘦，反射消失，血漿中 ALT (GPT) 及び GLDH 活性の上昇，水晶体の被膜下 皮質空胞化，肝薬物代謝酵素活性の亢 進及び QT 間隔の延長傾向 無毒性量：10 mg/kg/日未満	65), 97)
	雌雄 各 4/群	13 週	経口	60	流涎，甲状腺関連パラメータの増加，肝 薬物代謝酵素活性の亢進，甲状腺の重 量増加，濾胞上皮肥大，コロイド空胞 化の増加，関節軟骨の変化 肝臓に対する無毒性量：60 mg/kg/日以上	63), 98)

注：投与 23 日目から投与量を 150 mg/kg/日に減量

## IX. 非臨床試験に関する項目

## (3) 生殖発生毒性試験

表IX-4 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (WU系)	雌雄 各27/群	経口	20, 100, 500	雄親動物：100 mg/kg/日以上；糞食，体重増加抑制及び摂餌量減少，500 mg/kg/日；流涎，体重減少，肝重量の減少及び精子奇形率の増加 雌親動物：500 mg/kg/日；糞食，流涎，体重減少及び発情回数減少 無毒性量（親動物）：一般毒性；20 mg/kg/日，生殖能；100 mg/kg/日 無毒性量（初期胚）：500 mg/kg/日以上	99)
胚・胎児発生に関する試験	ラット (WIST系)	雌24/群	経口	20, 100, 500	母動物：100 mg/kg/日以上；摂餌量減少，500 mg/kg/日；体重増加抑制 胎児：500 mg/kg/日；体重の低値，異常骨化及び未骨化 無毒性量（母動物）：一般毒性；20 mg/kg/日，生殖毒性；500 mg/kg/日以上 無毒性量（胚・胎児）：100 mg/kg/日	100), 101)
	カニクイザル	雌16/群	経口	10, 30, 100	母動物：30 mg/kg/日以上；流産，嘔吐，軟便及び下痢 胎児：流産した母動物の子宮内で死亡，100 mg/kg/日；体重及び臓器重量の減少傾向並びに体長の短縮 無毒性量（母動物）：一般毒性及び生殖毒性；10 mg/kg/日 無毒性量（胚・胎児）：10 mg/kg/日	102), 103)
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	ラット (WU系)	雌28/群	経口	20, 100, 500	母動物：100 mg/kg/日以上；糞食，流涎及び摂餌量減少，500 mg/kg/日；死亡，体重増加抑制，胃腸管の赤色化，妊娠期間の延長及び胚・胎児死亡数の増加 F1 出生児：500 mg/kg/日；出生時及び生後4日の生存率の低下，出生時体重の低下，運動活性の亢進 F2 出生児：影響を示唆する所見は認められない。 無毒性量（母動物）：一般毒性；20 mg/kg/日，生殖毒性；100 mg/kg/日 無毒性量（出生児）：100 mg/kg/日，F1世代の生殖能を含む遅発的影響に関する無毒性量は500 mg/kg/日	104)

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性

表Ⅸ-5 遺伝毒性

試験項目	動物種等	投与量又は処置濃度等	試験結果	引用文献
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	ネズミチフス菌	0.01 ~ 0.16 $\mu$ g/プレート	陽性 (TA 102 株のみ)	105)
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズ・ ハムスターV79 細胞	10 ~ 900 $\mu$ g/mL	陽性 (300 $\mu$ g/mL 以上)	106)
小核試験	マウス (NMRI 系) 雌雄各 5/群	500, 1000, 2000 mg/kg/日 単回経口投与	陰性	107)
前進突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズ・ ハムスターV79 細胞	50 ~ 1250 $\mu$ g/mL	不確か	108)
	チャイニーズ・ ハムスターCHO 細胞	62.5 ~ 1250 $\mu$ g/mL	陰性	109)
不定期 DNA 合成試験 ( <i>in vitro</i> )	ラット初代培養肝細胞	25 ~ 400 $\mu$ g/mL	陰性	110)
優性致死試験	マウス (NMRI 系) 雄 50/群	800, 1200 mg/kg/日 単回経口投与	陰性	111)

#### 2) がん原性 (ラット)

ラット [(WI) BR 系,  $n$  = 雌雄各 28/群] を用いた二段階発がん性試験 (459 mg/kg/日) では, がん原性を示唆する所見は認められなかった<sup>112, 113)</sup>.

#### 3) 抗原性 (モルモット等)

モルモット (Hartley 系,  $n$  = 雄 6 ~ 12/群) 及びマウス (BALB/cAnNCrj 系,  $n$  = 雄 6/群) を用いた抗原性試験において, 抗原性は認められなかった<sup>114)</sup>.

#### 4) 中枢神経系への影響 (サル)

アカゲザル ( $n$  = 雌雄各 2/群) を用いた脳波検査 (150 mg/kg/日, 4 週間経口投与) では,  $\beta$  波の増加,  $\delta$ ,  $\theta$  及び  $\alpha 1$  波の減少がみられ, 投与前からスパイク複合波が観察されていた (痙攣閾値の低さが示唆された) 動物に痙攣が認められた<sup>115, 116)</sup>.

#### 5) 光毒性 (*in vitro*, モルモット, マウス)

マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験では, 100  $\mu$ g/mL まで光毒性は認められなかった<sup>117)</sup>. モルモット (DH 系,  $n$  = 雌 2 ~ 5/群) を用いた光毒性試験 (87.1, 261, 436 mg/kg 単回経口投与及び 87.1, 261, 436 mg/kg/日 7 日間反復経口投与) では, 436 mg/kg 単回投与で陰性であった. 7 日間反復投与では 261 mg/kg/日以上で耳翼皮膚に紅斑が認められたが, 背部皮膚では 436 mg/kg/日まで影響がみられなかった<sup>118-120)</sup>. ヘアレスマウス (BALB/cAnNCrj-nu/nu 系,  $n$  = 雌雄各 6/群) を用いた光毒性試験 (30, 100, 300 mg/kg 単回経口投与及び 10, 30, 100 mg/kg/日 7 日間反復経口投与) では, いずれも光毒性は認められなかった<sup>121)</sup>.



## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 6) 光感作性 (ラット, モルモット)

ラット (有色ラット FB30 を含む Wistar 系,  $n =$ 雌 5 ~ 6/群) を用いた光感作試験 (UV-LNA) では, 光感作性は認められなかった<sup>122)</sup>.

### 7) 光遺伝毒性 (*in vitro*)

仔ウシ胸腺 DNA を用いた DNA 酸化損傷試験及びプラスミド pBR322 を用いた DNA 一本鎖切断試験では, DNA 酸化損傷及び DNA 一本鎖切断作用はほとんどみられず<sup>123)</sup>, チャイニーズ・ハムスター V79 細胞株を用いた光遺伝子突然変異試験では, 光遺伝毒性は有しないと判断した<sup>124)</sup>.

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 8) 関節・腱毒性

表IX-6 関節・腱毒性

動物種等	投与（処置）経路等 投与量又は処置濃度	試験成績	引用 文献
幼若イヌ （ビーグル） 雌雄各 2/群	4 週間経口投与 10, 30, 90 mg/kg/日	30 mg/kg/日以上：関節軟骨の変化 90 mg/kg/日：死亡（切迫屠殺），手根・足根間関節の屈曲，骨端板軟骨の多巣性変化の発生頻度及び程度の増加，骨髄の細胞数減少，体重増加抑制及びチトクローム P450 の増加 無毒性量：関節；10 mg/kg/日	61), 125)
イヌ，サル，ヒト 初代培養軟骨細胞 （ <i>in vitro</i> ）	1 ~ 100 $\mu$ g/mL	陽性（細胞毒性：30 $\mu$ g/mL 以上）	117)
幼若ラット 〔CD (SD) 系〕 雄 5/群	単回又は 2 週間経口投与 100, 300, 900 mg/kg/日	単回投与：300 mg/kg 以上；関節病変，900 mg/kg までアキレス腱には変化は認められない。 2 週間投与：900 mg/kg/日まで関節及びアキレス腱に病変は認められない。 無毒性量： 関節；100 mg/kg/日，アキレス腱；900 mg/kg/日以上	62)
成熟ラット 〔CD (SD) 系〕 雄 5/群	単回経口投与 900 mg/kg/日	関節及びアキレス腱に病変は認められない。 無毒性量：関節及びアキレス腱；900 mg/kg/日以上	62)

### 9) 眼毒性（イヌ）

イヌ（ビーグル， $n$  = 雄 4/群）を用いた眼毒性試験（30, 60 及び 90 mg/kg/日，2 週間経口投与）では，60 mg/kg/日以上で ERG（網膜電位図）における a 及び b 波の電位及び頂点潜時の減少，網膜の杆状体錐状体細胞の壊死及び外節の萎縮等が認められた<sup>66, 126)</sup>。

### 10) 肝毒性（*in vitro*）

ラット及びイヌの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 肝細胞毒性試験では，検討した最高濃度の 100  $\mu$ g/mL まで肝細胞への影響は認められなかった<sup>127)</sup>。

### 11) 心機能に対する作用（イヌ等，*in vitro*）

麻酔イヌにおける静脈内投与により QT 又は QTc 延長作用が認められ，その作用は投与速度に依存しており，最高血漿中薬物濃度に関連していることが示唆された<sup>128-130)</sup>。低カリウム血症には QTc 延長作用に影響がみられなかった<sup>131)</sup> が，ソタロールとの併用では QTc 延長の相加的増加がみられた<sup>132)</sup>。麻酔イヌに漸増過量投与したとき，心室性不整脈及び Torsades de pointes がみられ，無作用量はそれぞれ 211  $\mu$ g/mL 及び 230  $\mu$ g/mL であった（血漿中濃度）<sup>133)</sup>。またウサギ不整脈モデルではスパルフロキサシンと比較して催不整脈作用は弱かった<sup>134)</sup>。

QT 延長作用の機序は，HERG チャネル遮断に伴う  $I_{Kr}$  抑制作用により，心筋再分極過程における活動電位持続時間の延長によるものと推察された<sup>135-140)</sup>。（*in vitro*）

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 12) 非ステロイド性抗炎症剤との併用投与による作用 (マウス, *in vitro*)

マウス (Hsd WIN:NMRI 系,  $n$  = 雌雄各 5/群) において, 非ステロイド性抗炎症剤 (ジクロフェナク, イブプロフェン及びフェンブフェン<sup>注</sup>)との併用投与による痙攣誘発作用は認められなかった<sup>141)</sup>.

マウス (ddY,  $n$  = 雄 5/群) において, 本薬単独又はフェンブフェン<sup>注</sup>の活性代謝物ビフェニル酢酸との併用投与において 20  $\mu$ g/匹で痙攣を誘発しなかった<sup>142)</sup>. また, GABA 受容体結合への阻害作用 (50% 阻害濃度: IC<sub>50</sub> 値) は, 本薬単独では  $10^{-3}$  mol/L 以上, ビフェニル酢酸併用時でも  $1 \times 10^{-3}$  mol/L であった<sup>143)</sup>. (*in vitro*)

注: フェンブフェンは販売中止

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アベロックス錠 400mg 劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モキシフロキサシン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間4年）

（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

注意－医師等の処方箋により使用すること

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

アベロックス錠 400 mg：PTP 50錠（5錠×10），

PTP 100錠（5錠×20）

### 7. 容器の材質

該当しない

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：メシル酸ガレノキサシン水和物，レボフロキサシン水和物，スパルフロキサシン，トスフロキサシントシル酸塩水和物，シプロフロキサシン塩酸塩，シタフロキサシン水和物等

### 9. 国際誕生年月日

1999年6月21日

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	2005年10月11日
承認番号	21700AMY00241000

### 11. 薬価基準収載年月日

2005年12月9日

### 12. 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

該当しない

### 13. 再審査結果, 再評価結果

再審査結果通知: 2018年3月29日

内容: 「効能・効果、用法・用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」

### 14. 再審査期間

再審査期間: 2005年10月11日～2013年10月10日

### 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 16. 各種コード

製品名	包装形態	包装単位	HOT (13桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
アベロックス錠400mg	PTP	5錠/10シート	1170948020201	6241016F1028	620003125
	PTP	5錠/20シート	1170948020202		

### 17. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **53** (S-3), 27 (2005) B059458
- 2) 小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **53** (S-3), 47 (2005) B059459
- 3) 荒田次郎他：日本化学療法学会雑誌, **53** (S-3), 60 (2005) B059460
- 4) バイエル薬品社内資料 [市中肺炎患者の治療における BAY12-8039 錠の有効性] (1998) B066446
- 5) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・市中肺炎での CAM との比較試験] (1998) B066387
- 6) バイエル薬品社内資料 [肺炎球菌性の疑いのある市中肺炎成人患者の治療] (1998) B066450
- 7) Patel, T. et al. : *Respiratory Medicine*, **94**, 97 (2000) B059528
- 8) バイエル薬品社内資料 [慢性気管支炎の急性増悪患者の治療 (200 mg 又は 400 mg)] (1998) B066472
- 9) バイエル薬品社内資料 [慢性気管支炎の急性増悪患者の治療 (400 mg)] (1998) B066473
- 10) バイエル薬品社内資料 [慢性気管支炎の急性増悪患者の治療におけるクラリスロマイシンとの二重盲検比較試験] (1998) B066447
- 11) バイエル薬品社内資料 [軽症から中等症の単純性皮膚及び浅在性皮膚組織感染症患者の治療] (1998) B066449
- 12) バイエル薬品社内資料 [軽症から中等症の単純性皮膚及び軟部組織感染症の治療] (1998) B066448
- 13) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での CXM-AX との比較試験] (1998) B066412
- 14) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での CXM-AX との比較試験] (1998) B066413
- 15) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での CXM-AX との比較試験] (1998) B066414
- 16) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での CXM-AX との比較試験] (1998) B066415
- 17) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での試験 (7 日間投与)] (1998) B066416
- 18) バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相臨床比較試験・副鼻腔炎での試験 (10 日間投与)] (2000) B066417
- 19) バイエル薬品社内資料 [第Ⅰ相臨床試験 (単回投与試験)] (2000) B066379
- 20) バイエル薬品社内資料 [第Ⅰ相臨床試験 (反復投与試験)] (2000) B066531
- 21) バイエル薬品社内資料 [第Ⅱ相臨床試験 (探索的試験)] (1996) B066525
- 22) バイエル薬品社内資料 [第Ⅰ相臨床試験・光過敏症に対する検討] (1997) B066435
- 23) Man, I. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **43** (S-B), 77 (1999) B059529
- 24) バイエル薬品社内資料 [非高齢者における薬物動態] (2005) B066519
- 25) バイエル薬品社内資料 [高齢者における薬物動態] (2005) B066520
- 26) バイエル薬品社内資料 [QTc 延長] (2005) B066524
- 27) Dalhoff, A. et al. : *Chemotherapy*, **42**, 410 (1996) B059445
- 28) Schedletzky, H. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **43** (S-B), 31 (1999) B059457
- 29) 西野武志他：日本化学療法学会雑誌, **53** (S-3), 1 (2005) B059446
- 30) Woodcock, J. M. et al. : *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **41** (1), 101 (1997) B059530
- 31) バイエル薬品社内資料 [Time-kill kinetics 及び Postantibiotic effect] (1996) B066479
- 32) 田中香お里他：日本化学療法学会雑誌, **53** (S-3), 21 (2005) B059327
- 33) バイエル薬品社内資料 [クラミジアにおける抗菌力] (2000) B066441
- 34) バイエル薬品社内資料 [PK-PD パラメータ] (2005) B067784
- 35) バイエル薬品社内資料 [グラム陽性/陰性菌 (国内臨床分離株) に対する抗菌活性] (2005) B067786
- 36) Schentag, J. J. et al. : *Clin. Infect. Dis.*, **32** (S1), S39 (2001) B059425
- 37) 大西明弘他：薬理と治療, **33** (10), 1029 (2005) B059456
- 38) バイエル薬品社内資料 [軽～中等度の肝障害患者における薬物動態] (1997) B066437

## X I . 文 献

- 39) バイエル薬品社内資料 [中等度の肝障害患者における薬物動態] (1999) B066438
- 40) Pugh, R. N. et al. : *Br. J. Surg.*, **60** (8), 646 (1973) B059630
- 41) Stass, H. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **53**, 232 (2002) B059419
- 42) バイエル薬品社内資料 [透析患者における薬物動態] (2002) B066523
- 43) バイエル薬品社内資料 [臨床薬理試験/絶対的バイオアベイラビリティ] (2002) B066382
- 44) Siefert, H. M. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **43** (S-B), 69 (1999) B059442
- 45) バイエル薬品社内資料 [Wistar 系ラットにおける単回結腸内投与時の未変化体の薬物動態] (1997) B066471
- 46) バイエル薬品社内資料 [雄性ラットにおける腸肝循環の検討] (1998) B066476
- 47) バイエル薬品社内資料 [Wistar 系ラットにおける単回経口投与時の臓器・組織分布] (1998) B066470
- 48) バイエル薬品社内資料 [妊娠 Wistar 系ラットにおける単回経口投与時の放射能分布] (1998) B066469
- 49) バイエル薬品社内資料 [妊娠 Wistar 系ラットにおける単回静脈内投与及び経口投与] (1998) B067785
- 50) バイエル薬品社内資料 [授乳中ラットに単回経口投与した時の乳汁中への放射能分布] (1998) B066474
- 51) バイエル薬品社内資料 [肺組織への移行] (1998) B066383
- 52) Soman, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **44**, 835 (1999) B059406
- 53) Gehanno, P. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **49**, 821 (2002) B059421
- 54) Muller, M. et al. : *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **43** (10), 2345 (1999) B059420
- 55) Stass, H. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **43** (S-B), 83 (1999) B059422
- 56) バイエル薬品社内資料 [ラット, サル及びヒトの肝マイクロゾーム分画における代謝] (1998) B066521
- 57) バイエル薬品社内資料 [CYP 分子種に対する阻害能] (1998) B066475
- 58) バイエル薬品社内資料 [MFLX の硫酸抱合代謝物の *in vitro* 抗菌活性評価] (1998) B066480
- 59) Justo, D. et al. : *Eur. J. Int. Med.*, **17**, 254 (2006) B059544
- 60) Sieb, J. P. : *Neurology*, **50**, 804 (1998) B059631
- 61) バイエル薬品社内資料 [幼若イヌにおける亜急性毒性] (1997) B066495
- 62) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける関節毒性] (1998) B066522
- 63) バイエル薬品社内資料 [イヌにおける亜慢性毒性] (1998) B066358
- 64) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける慢性毒性] (1998) B066356
- 65) バイエル薬品社内資料 [イヌにおける亜急性毒性] (1998) B066396
- 66) バイエル薬品社内資料 [イヌにおける眼毒性] (1998) B066463
- 67) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験・単回経口投与時の中枢神経系に対して] (1995) B066375
- 68) バイエル薬品社内資料 [摘出回腸に及ぼす影響 (モルモット)] (1997) B066374
- 69) バイエル薬品社内資料 [十二指腸内投与後の血行動態, 心収縮力及び心電図に及ぼす影響] (1995) B066373
- 70) バイエル薬品社内資料 [呼吸器・循環器系に及ぼす影響 (カニクイザル)] (1997) B066372
- 71) バイエル薬品社内資料 [麻酔下自発呼吸モルモットにおける気管支運動に及ぼす影響] (1995) B066371
- 72) バイエル薬品社内資料 [腸管炭末輸送, 胃忍容性及び基底胃酸分泌量に及ぼす影響] (1995) B066370
- 73) バイエル薬品社内資料 [アセチルコリン誘発回腸収縮, ヒスタミン刺激胃酸分泌及びインドメタシン誘発潰瘍に及ぼす影響 (ラット)] (1995) B066369
- 74) バイエル薬品社内資料 [腎機能に及ぼす影響 (ラット)] (1995) B066368

## X I . 文 献

75) バイエル薬品社内資料 [血液薬理学的作用 (ラット)] (1995)	B066367
76) バイエル薬品社内資料 [血糖値及び血清トリグリセリド値に及ぼす影響 (ラット)] (1995)	B066366
77) バイエル薬品社内資料 [マウス及びラットにおける経口及び静脈内投与による急性毒性試験] (1995)	B066491
78) バイエル薬品社内資料 [カニクイザルにおける単回経口投与毒性試験] (1995)	B066485
79) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・約 4 週間経口投与試験 (ラット)] (1995)	B066401
80) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・経口投与時の血漿中濃度 (ラット)] (1995)	B066400
81) バイエル薬品社内資料 [血漿中濃度 (16 日間反復投与, ラット)] (1998)	B066399
82) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・約 4 週間経口投与試験 (ラット)], 1995	B066398
83) バイエル薬品社内資料 [亜慢性毒性試験・13 週間強制経口投与及び約 4 週間回復性試験 (ラット)] (1997)	B066406
84) バイエル薬品社内資料 [13 週毒性試験・経口投与時の血漿中濃度 (ラット)] (1996)	B066405
85) バイエル薬品社内資料 [トランスアミラーゼ活性の検討 (13 週間強制経口投与及び 23 週間回復性試験・ラット)] (2000)	B066404
86) バイエル薬品社内資料 [慢性毒性試験・血漿中濃度 (ラット)] (1998)	B066355
87) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・4 週間強制経口投与試験 (アカゲザル)] (1995)	B066376
88) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・4 週間強制経口投与試験 (アカゲザル)] (1995)	B066377
89) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・反復投与時の血漿中濃度 (アカゲザル)] (1995)	B066378
90) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・4 週間強制経口投与 4 週間回復性試験 (アカゲザル)] (1999)	B066393
91) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・100 及び 150mg/kg 経口投与時の血漿中濃度 (アカゲザル)] (1995)	B066394
92) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・経口投与時の血漿中濃度 (アカゲザル)] (1998)	B066395
93) バイエル薬品社内資料 [亜慢性毒性試験・13 週間強制経口投与試験 (アカゲザル)] (1996)	B066403
94) バイエル薬品社内資料 [亜慢性毒性試験・経口投与時の血漿中濃度 (アカゲザル)] (1996)	B066402
95) バイエル薬品社内資料 [慢性毒性試験・26 週間強制経口投与試験 (アカゲザル)] (1998)	B066407
96) バイエル薬品社内資料 [慢性毒性試験・血漿中濃度 (アカゲザル)] (1998)	B066365
97) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験・経口投与時の血漿中濃度 (ビーグル)] (1998)	B066397
98) バイエル薬品社内資料 [亜慢性毒性試験・血漿中濃度 (ビーグル)] (1999)	B066357
99) バイエル薬品社内資料 [受胎能及び初期胚発生に関する試験 (ラット)] (1996)	B066364
100) バイエル薬品社内資料 [胚・胎児発生毒性試験 (ラット)] (1996)	B066363
101) バイエル薬品社内資料 [胎児毒性試験・血漿中濃度及び胎児組織内濃度 (ラット)] (1996)	B066362
102) バイエル薬品社内資料 [胚・胎児発生経口投与毒性試験 (カニクイザル)] (1998)	B066360
103) バイエル薬品社内資料 [胚・胎児発生試験・血漿中濃度 (カニクイザル)] (1998)	B066359
104) バイエル薬品社内資料 [出生前及び出生後の発生に関する試験 (ラット)] (1998)	B066361
105) バイエル薬品社内資料 [Salmonella/マイクロソーム試験] (1996)	B066456
106) バイエル薬品社内資料 [哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (チャイニーズハムスターV79 細胞)] (1996)	B066455
107) バイエル薬品社内資料 [マウスを用いる小核試験] (1995)	B066454
108) バイエル薬品社内資料 [ <i>in vitro</i> 前進突然変異試験 (V79-HPRT)] (1997)	B066453
109) バイエル薬品社内資料 [ <i>in vitro</i> 前進突然変異 (CHO-HPRT) 試験] (1997)	B066492
110) バイエル薬品社内資料 [ラット初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験] (1996)	B066452
111) バイエル薬品社内資料 [雄性マウスを用いる優性致死試験] (1997)	B066467



## X I . 文 献

---

- 112) バイエル薬品社内資料 [二段階発がん性試験 (ラット)] (1998) B066386
- 113) バイエル薬品社内資料 [短期がん原性試験・血漿中濃度 (ラット)] (1998) B066388
- 114) バイエル薬品社内資料 [抗原性試験 (モルモット・マウス・ラット)] (1996) B066389
- 115) バイエル薬品社内資料 [EEG 測定のためアカゲザルでの経口摂取での毒性試験] (1995) B066512
- 116) バイエル薬品社内資料 [アカゲザルで EEG 測定での亜急性毒性試験] (1995) B066511
- 117) バイエル薬品社内資料 [軟骨細胞毒性及び光毒性] (1995) B066513
- 118) バイエル薬品社内資料 [モルモットにおける光毒性試験] (1997) B066466
- 119) バイエル薬品社内資料 [モルモットにおける光毒性試験 7 日間投与] (1997) B066465
- 120) バイエル薬品社内資料 [光毒性 2 試験においてモルモットに単回経口投与した時の血漿中濃度] (1998) B066461
- 121) バイエル薬品社内資料 [経口投与によるヘアレスマウスを用いる光毒性試験] (1997) B066464
- 122) バイエル薬品社内資料 [ラットとモルモットでの光毒性の可能性] (1995) B066510
- 123) バイエル薬品社内資料 [光安定性の研究とモキシフロキサシンの光遺伝毒性] (1998) B066509
- 124) バイエル薬品社内資料 [他のフルオロキノロンとの比較におけるモキシフロキサシンの光変異原性] (1998) B066508
- 125) バイエル薬品社内資料 [亜急性毒性試験においてビーグル幼若犬に経口投与した時の血漿中濃度] (1997) B066490
- 126) バイエル薬品社内資料 [ビーグルにおける血漿中薬物濃度測定] (1998) B066462
- 127) バイエル薬品社内資料 [ラット, イヌ, ヒトの主要な肝細胞カルチャーにおける様々なフルオロキノロンの細胞毒性] (2000) B066507
- 128) バイエル薬品社内資料 [麻酔イヌにおける血行動態, 心収縮及び心電図に及ぼす影響] (1996) B066481
- 129) バイエル薬品社内資料 [持続静脈内投与後の麻酔イヌにおける血行動態及び心電図に及ぼす影響] (1997) B066483
- 130) バイエル薬品社内資料 [麻酔イヌにおける血行動態及び心電図に及ぼす影響] (1998) B066484
- 131) バイエル薬品社内資料 [正常又は低カリウム血症下の麻酔イヌにおける血行動態及び心電図に及ぼす影響] (1998) B066460
- 132) バイエル薬品社内資料 [ $\beta$  アドレナリン遮断薬 d, l-ソタロール併用時の持続静脈内投与後の麻酔イヌにおける血行動態及び心電図に及ぼす影響] (1998) B066459
- 133) バイエル薬品社内資料 [過量持続静脈内投与後の麻酔イヌにおける血行動態及び心電図に及ぼす影響] (1998) B066458
- 134) バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける MFLX 又は SPFX 投与時の QT 延長及び不整脈] (1999) B066482
- 135) バイエル薬品社内資料 [MFLX 及び SPFX の心筋活動電位及び K 電流に及ぼす影響] (1998) B066457
- 136) バイエル薬品社内資料 [活動電位に及ぼす影響] (1998) B066498
- 137) バイエル薬品社内資料 [イヌ摘出プルキンエ線維における MFLX, CPFX の活動電位パラメータに及ぼす影響] (2000) B066504
- 138) バイエル薬品社内資料 [KvLQT1 及び mink 導入した安定発現細胞における KvLQT1 を介する k 電流 I<sub>ks</sub> に対する影響] (1998) B066503
- 139) バイエル薬品社内資料 [BAY12-8039 及び Sparfloxacin の K チャネル遮断作用] (1998) B066497
- 140) バイエル薬品社内資料 [HEK293 細胞において安定発現している hERG チャネルに対する作用] (2000) B066451

## X I . 文 献

---

- |  |         |
|--|---------|
| 141) バイエル薬品社内資料 [非ステロイド性抗炎症薬の併用投与によるマウス経口投与急性毒性試験] (1995)        | B066500 |
| 142) バイエル薬品社内資料 [BPAA 併用投与における痙攣誘発作用] (2003)                     | B066392 |
| 143) バイエル薬品社内資料 [GABA 受容体結合能に対する作用] (1997)                       | B066391 |
| 144) 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                               | B123479 |
| 145) Daneman N et al.:BMJ Open <b>5</b> (11), e010077 (2015)     | B127909 |
| 146) Lee CC et al.:JAMA Intern Med <b>175</b> (11), 1839 (2015)  | B127910 |
| 147) Pasternak B et al.:BMJ, <b>360</b> (2018)                   | B127911 |
| 148) LeMaire SA et al.:JAMA Surg <b>153</b> (9), e181804 (2018)  | B127908 |
| 149) Lee CC et al.:J Am Coll Cardiol <b>72</b> (12), 1369 (2018) | B125978 |
| 150) Stephenson AL et al.:Drug Saf <b>36</b> (9), 709-721 (2013) | B132367 |

### 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕

<適応菌種>

モキシフロキサシン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，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，プロテウス属，インフルエンザ菌，レジオネラ・ニューモフィラ，アクネ菌，肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ），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，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，副鼻腔炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 皮膚科領域感染症に対して本剤を投与する場合には，一次選択薬としての使用は避けること。
- (2) 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」<sup>144)</sup>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。

〔用法・用量〕

通常，成人にはモキシフロキサシンとして，1回400 mgを1日1回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。更に，本剤の投与期間は，原則として皮膚科領域感染症，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対しては7日間以内，肺炎及び副鼻腔炎に対しては10日間以内とすること。
2. 体重が40 kg未満の患者では，低用量（200 mg）を用いるなど慎重に投与すること。特に高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられることから注意すること。〔VIII. 9. 高齢者への投与〕の項参照]

## X II. 参考資料

表 X II-1 外国での発売状況

国名	アメリカ																									
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.																									
販売名	Avelox																									
剤形・規格	錠剤・400 mg																									
承認年月日	1999年12月10日																									
効能・効果	<p>成人（18歳以上）における本剤感受性菌による下記感染症の治療が適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリス，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌，クレブシエラ・ニューモニエ，マイコプラズマ・ニューモニエ，クラミジア・ニューモニエによる市中肺炎</li> <li>メチシリン感受性黄色ブドウ球菌，化膿レンサ球菌による単純性皮膚及び皮膚組織感染症</li> <li>メチシリン感受性黄色ブドウ球菌，大腸菌，肺炎桿菌，エンテロバクター・クロアカによる複雑性皮膚及び皮膚組織感染症</li> <li>大腸菌，バクテロイデス・フラジリス<sup>※</sup>，ストレプトコッカス・アンギノサス，ストレプトコッカス・コンステラータス，腸球菌<sup>※</sup>，プロテウス・ミラビリス，クロストリジウム・パーフリングENS<sup>※</sup>，バクテロイデス・テタイオタオミクロン<sup>※</sup>，ペプトストレプトコッカス属<sup>※</sup>による膿瘍のような複数菌感染による複雑性腹腔内感染症<sup>※</sup></li> <li>ペスト菌によるペスト<sup>※</sup></li> <li>肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリスによる急性細菌性副鼻腔炎</li> <li>肺炎球菌，インフルエンザ菌，パラインフルエンザ菌<sup>※</sup>，クレブシエラ・ニューモニエ，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌，モラクセラ・カタラーリスによる慢性気管支炎の急性細菌性増悪</li> </ul>																									
用法・用量	<p>1回400 mgを24時間ごとに経口投与する。投与期間は、感染症に応じて次のとおりとする。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>感染症<sup>注</sup></th> <th>1日用量</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>市中肺炎</td> <td>400 mg</td> <td>7～14<sup>※※</sup>日間</td> </tr> <tr> <td>単純性皮膚及び皮膚組織感染症</td> <td>400 mg</td> <td>7日間</td> </tr> <tr> <td>複雑性皮膚及び皮膚組織感染症</td> <td>400 mg</td> <td>7～21<sup>※※</sup>日間</td> </tr> <tr> <td>複雑性腹腔内感染症<sup>※</sup></td> <td>400 mg</td> <td>5～14<sup>※※</sup>日間</td> </tr> <tr> <td>ペスト<sup>※</sup></td> <td>400 mg</td> <td>10～14<sup>※※</sup>日間</td> </tr> <tr> <td>急性細菌性副鼻腔炎</td> <td>400 mg</td> <td>10日間</td> </tr> <tr> <td>慢性気管支炎の急性細菌性増悪</td> <td>400 mg</td> <td>5日間</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：効能・効果に示した原因菌によるもの</p> <p>マグネシウム又はアルミニウムを含有する制酸剤，スクラルファート，鉄等の陽イオン，亜鉛を含む複合ビタミン剤，ジダノシン錠・ドライシロップと併用する場合には、本剤を少なくともこれら薬剤の服用4時間前又は8時間後以降に服用すること。</p>		感染症 <sup>注</sup>	1日用量	投与期間	市中肺炎	400 mg	7～14 <sup>※※</sup> 日間	単純性皮膚及び皮膚組織感染症	400 mg	7日間	複雑性皮膚及び皮膚組織感染症	400 mg	7～21 <sup>※※</sup> 日間	複雑性腹腔内感染症 <sup>※</sup>	400 mg	5～14 <sup>※※</sup> 日間	ペスト <sup>※</sup>	400 mg	10～14 <sup>※※</sup> 日間	急性細菌性副鼻腔炎	400 mg	10日間	慢性気管支炎の急性細菌性増悪	400 mg	5日間
感染症 <sup>注</sup>	1日用量	投与期間																								
市中肺炎	400 mg	7～14 <sup>※※</sup> 日間																								
単純性皮膚及び皮膚組織感染症	400 mg	7日間																								
複雑性皮膚及び皮膚組織感染症	400 mg	7～21 <sup>※※</sup> 日間																								
複雑性腹腔内感染症 <sup>※</sup>	400 mg	5～14 <sup>※※</sup> 日間																								
ペスト <sup>※</sup>	400 mg	10～14 <sup>※※</sup> 日間																								
急性細菌性副鼻腔炎	400 mg	10日間																								
慢性気管支炎の急性細菌性増悪	400 mg	5日間																								

※：国内承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」項参照）

（2019年8月現在）

※※：国内承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」項参照）

## XII. 参考資料

国名	イギリス
会社名	Bayer plc
販売名	Avelox
剤形・規格	錠剤・400 mg
承認年月日	2003年3月13日
効能・効果	<p>下記細菌感染症の治療が適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性気管支炎の急性増悪（適切な診断に基づく）</li> <li>市中肺炎（重症例は除く）</li> <li>急性細菌性副鼻腔炎（適切な診断に基づく）</li> <li>軽症～中等症骨盤内感染※</li> </ul> <p>適応は、本剤感受性菌による上記感染症に限られる。 抗菌薬の適正使用に関するガイドランスを考慮して使用すること。</p>
用法・用量	<p>用量：1回1錠を1日1回投与。</p> <p>用法：十分量の液体とともに服用すること。食事の有無に関わらず服用可能である。</p> <p>投与期間：投与期間は以下のとおりとすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性気管支炎の急性増悪：5～10※※日間</li> <li>市中肺炎：10日間</li> <li>急性細菌性副鼻腔炎：7日間</li> <li>軽症～中等症骨盤内感染※：14日間</li> </ul> <p>臨床試験では、最長14日間までの検討が行われている。</p> <p>推奨用量（400 mgの1日1回）及び投与期間を超えて投与しないこと。</p>

※：国内承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」項参照）

（2019年8月現在）

※※：国内承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」項参照）

上記を含み、2019年5月現在、世界114ヵ国で承認、109ヵ国で販売されている。

## X II. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦などへの投与」の項の記載は以下の通りであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【禁忌】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

#### 【使用上の注意】「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投与しないこと。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（サル、経口）で流産が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
FDA:Pregnancy Risk Summary	<p>There are no available human data establishing a drug associated risk with the use of moxifloxacin.</p> <p>Based on animal studies with moxifloxacin, Avelox may cause fetal harm. Moxifloxacin was not teratogenic when administered to pregnant rats (IV and oral), rabbits (IV), and monkeys (oral) at exposures that were 0.25-2.5 times of those at the human clinical dose (400 mg/day Avelox). However, when moxifloxacin was administered to rats and rabbits during pregnancy and throughout lactation (rats only) at doses associated with maternal toxicity, decreased neonatal body weights, increased incidence of skeletal variations (rib and vertebra combined), and increased fetal loss were observed (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p>(2019年5月)</p>
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2019年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## XII. 参考資料

---

### 小児等に対する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項等への記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

#### 【禁忌】

小児等 [「小児等への投与」の項参照]

#### 【使用上の注意】 「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ので、投与しないこと。 [「その他の注意」の項参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	Pediatric Use Effectiveness in pediatric patients and adolescents less than 18 years of age has not been established. AVELOX causes arthropathy in juvenile animals. Limited information on the safety of AVELOX in 301 pediatric patients is available from the cIAI trial.
欧州のSPC (2019年4月13日)	Moxifloxacin is contraindicated in children and adolescents (< 18 years). Efficacy and safety of moxifloxacin in children and adolescents have not been established. Due to adverse effects on the cartilage in juvenile animals the use of moxifloxacin in children and adolescents < 18 years is contraindicated.

### **XⅢ. 備考**

その他の関連資料

特になし











製造販売元 [資料請求先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)