

日本標準商品分類番号

876241

2019年9月改訂(第24版)

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2013に準拠して作成

キノロン系経口抗菌剤

ジェニナック錠[®]200mgGeninax[®] Tablets 200mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にメシル酸ガレノキサシン水和物 253.53mg(ガレノキサシンとして200mg)を含有する。
一般名	和名:メシル酸ガレノキサシン水和物 (JAN) 洋名: Garenoxacin Mesilate Hydrate (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:2007年7月31日 薬価基準収載年月日:2007年9月21日 発売年月日:2007年10月5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売:アステラス製薬株式会社 販売提携:大正製薬株式会社 製造販売元:富士フィルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/ 大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-591-818 9:00~17:30(土・日・祝日、当社休日除く) 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2019年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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。この際に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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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、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。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	33
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	39
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	40
1. 販売名	2	4. 分布	40
2. 一般名	2	5. 代謝	43
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	44
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	45
5. 化学名（命名法）	2	8. 透析等による除去率	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
7. CAS登録番号	2	1. 警告内容とその理由	46
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	46
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	46
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 慎重投与内容とその理由	46
4. 有効成分の定量法	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	47
IV. 製剤に関する項目	5	7. 相互作用	48
1. 剤形	5	8. 副作用	51
2. 製剤の組成	5	9. 高齢者への投与	65
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	65
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	11. 小児等への投与	66
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	13. 過量投与	66
7. 溶出性	6	14. 適用上の注意	66
8. 生物学的試験法	6	15. その他の注意	67
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	16. その他	67
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	68
11. 力価	6	1. 薬理試験	68
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	2. 毒性試験	69
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6	X. 管理的事項に関する項目	73
14. その他	6	1. 規制区分	73
V. 治療に関する項目	7	2. 有効期間又は使用期限	73
1. 効能又は効果	7	3. 貯法・保存条件	73
2. 用法及び用量	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	73
3. 臨床成績	9	5. 承認条件等	73
VI. 薬効薬理に関する項目	19	6. 包装	73
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	7. 容器の材質	73
2. 薬理作用	19	8. 同一成分・同効薬	73

目 次

9.	国際誕生年月日	73
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	74
11.	薬価基準収載年月日	74
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	74
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	74
14.	再審査期間	74
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	74
16.	各種コード	74
17.	保険給付上の注意	74
X I .	文献	75
1.	引用文献	75
2.	その他の参考文献	76
X II .	参考資料	77
1.	主な外国での発売状況	77
2.	海外における臨床支援情報	77
X III .	備考	78
	その他の関連資料	78

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェニナック錠 200mg(一般名:メシル酸ガレノキサシン水和物)の活性本体であるガレノキサシンは、1996年に富山化学工業株式会社(現:富士フィルム富山化学株式会社)において創製されたキノロン系抗菌剤である。本剤は、従来のフルオロキノロン系抗菌剤の抗菌活性に必須とされてきたキノロン母核の6位にフッ素原子がない特徴的な化学構造を有し、細菌のDNA複製に関与するDNAジャイレース及びDNAトポイソメラーゼIVを阻害することで、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌に優れた抗菌活性を有し、多剤耐性肺炎球菌にも強い抗菌活性を示す薬剤である。また、薬物動態面でも、大きいAUCと良好な組織移行性を有するという特性も有している。

本剤は、1998年より Bristol-Myers Squibb Company で海外臨床開発が先行し、日本においては、富山化学工業株式会社が1999年からブリストル製薬(現:ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)と、2004年からは大正製薬株式会社と共同開発を行った。こうして得られた臨床試験の結果より、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、中耳炎、副鼻腔炎に対する有効性、安全性が認められ、2007年7月製造販売承認を取得した。

また、服用性の向上を目的として2013年5月に従来の八角形錠から円形錠への一部変更承認を取得した。同時に、錠剤に製品名をカタカナで印字して識別性の向上を図った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌に適した抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有する(*in vitro*)。

(「VI. 2. (2)1)標準株に対する抗菌力」及び「VI. 2. (2)2)臨床分離株に対する抗菌力①」の項参照)

(2)多剤耐性肺炎球菌にも優れた抗菌活性を示す(*in vitro*)。

(「VI. 2. (2)2)臨床分離株に対する抗菌力②」の項参照)

(3)1日1回投与で大きなAUC(血中濃度曲線下面積)が得られ、体液・組織へも良好な移行性を示す。

(「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII. 4. (5)その他の組織への移行性」の項参照)

(4)呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症に1日1回投与で優れた臨床効果を示す。

(「V. 3. (2)臨床効果」、「V. 3. (3)臨床薬理試験」、「V. 3. (4)探索的試験」及び「V. 3. (5)検証的試験」の項参照)

(5)肺炎球菌及び黄色ブドウ球菌において、耐性変異株の出現を来し難い(*in vitro*)。

(「VI. 2. (2)5)耐性菌出現頻度」の項参照)

(6)承認時までに国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例702例中132例(18.80%)に副作用が認められ、211例(30.06%)に臨床検査値異常が認められた。主な副作用は、下痢23例(3.28%)、頭痛12例(1.71%)、軟便10例(1.42%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)増加10.40%(72/692)、AST(GOT)増加8.38%(58/692)、血中アミラーゼ増加4.23%(29/685)等であった。

国内で実施された製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)で、安全性評価対象症例7,283例中291例(4.00%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢35例(0.48%)、肝機能異常35例(0.48%)、発疹27例(0.37%)等であった。

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、徐脈、洞停止、房室ブロック、QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、劇症肝炎、肝機能障害、低血糖、偽膜性大腸炎(クロストリジウム性大腸炎)、無顆粒球症、血小板減少、横紋筋融解症、幻覚、せん妄等の精神症状、痙攣、間質性肺炎、好酸球性肺炎、重症筋無力症の悪化、急性腎障害、末梢神経障害、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェニナック錠 200mg

(2) 洋名

Geninax Tablets 200mg

(3) 名称の由来

一般名：GARENOXACINの下線部の文字から「Geninax」と命名した。また、全世界における統一製品名(商標名)であるため、日本国内においても採用した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

メシル酸ガレノキサシン水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

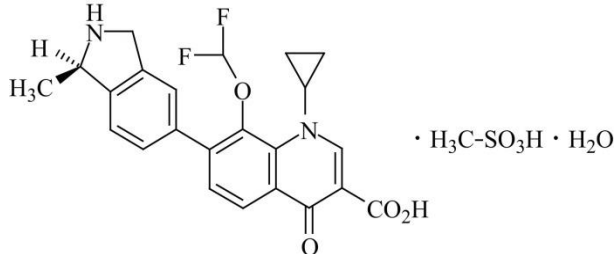
Garenoxacin Mesilate Hydrate (JAN)

garenoxacin (INN)

(3) ステム

ナリジクス酸系抗菌剤：-oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₀F₂N₂O₄ · CH₄O₃S · H₂O

分子量：540.53

5. 化学名(命名法)

1-Cyclopropyl-8-(difluoromethoxy)-7-[(1*R*)-1-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monomethanesulfonate monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：GRNX(日本化学療法学会制定)

開発番号：T-3811ME(メシル酸ガレノキサシン水和物)

BMS-284756、SCH745737

7. CAS登録番号

223652-90-2(メシル酸ガレノキサシン水和物)

194804-75-6(ガレノキサシン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、アセトニトリル及びエタノール(95)に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくい。

メシル酸ガレノキサシン水和物の各種溶媒に対する溶解性(20°C±5°C)

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要した溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	8	溶けやすい
メタノール	26	やや溶けやすい
水	61	やや溶けにくい
アセトニトリル	758	溶けにくい
エタノール(95)	214	溶けにくい
2-プロパノール	2,129	極めて溶けにくい

メシル酸ガレノキサシン水和物の各種 pH 水溶液に対する溶解性(20°C±5°C)

pH	溶解度 (mg/mL)	本品 1g を溶かすのに 要した溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
2.0	19.0	53	やや溶けにくい
2.9	18.3	55	やや溶けにくい
3.8	5.6	179	溶けにくい
4.8	1.6	608	溶けにくい
5.1	0.39	2,597	極めて溶けにくい
6.6	0.09	11,111	ほとんど溶けない
7.4	0.09	11,765	ほとんど溶けない
8.5	0.10	9,901	極めて溶けにくい
9.3	0.19	5,263	極めて溶けにくい
9.6	0.34	2,941	極めて溶けにくい
10.0	1.4	693	溶けにくい
11.2	15.0	67	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

相対湿度 100%で質量変化を認めたが、相対湿度 22~93%ではメシル酸ガレノキサシン水和物の吸湿性を認めなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 277°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.6(カルボキシル基)、pKa=9.4(イソインドリニル基)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

メシル酸ガレノキサシン水和物の各種 pH における分配比
(1-オクタノール層/水層)

pH	分配比($\times 10^{-1}$)
2.1	0.17
3.1	0.69
4.0	1.43
5.0	6.23
6.0	6.66
6.8	5.88
7.7	6.78
8.8	6.46
9.6	3.95
10.2	3.48
11.8	3.90

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +12.2° [脱水物換算、*N,N*-ジメチルホルムアミド、 $c=1.0$]

pH : メシル酸ガレノキサシン水和物 10mg/mL 水溶液の pH は 3.83 であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	ポリエチレン袋(二重) /ファイバードラム	0、3、6、9、12、 18、24、36、48 箇月	変化を認めず安定であった。	
加速試験	40°C、75%RH (暗所)	ポリエチレン袋(二重) /ファイバードラム	0、1、3、6 箇月	変化を認めず安定であった。	
苛酷試験	熱	50°C (暗所)	ポリエチレン袋(二重) /ファイバードラム	0、1、3 箇月	水分が約 1.5%減少したが、 その他の測定項目は、変化を 認めず安定であった。
	湿度	40°C、75%RH (暗所)	ポリエチレン袋(開放) /ファイバードラム	0、1、3、6 箇月	変化を認めず安定であった。
	光	D65 ランプ (2,000lx)	無色ガラス製シャーレ ^{a)} (開放) 無色ガラス製シャーレ ^{a)} (遮光)	0、120 万、 420 万 lx・hr	変化を認めず安定であった。

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、定量法、溶状、pH、異性体化、カウンターイオン含量、熱分析、粉末 X 線解析
(3 ロットの試験)

a)ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー

3. 有効成分の確認試験法

- (1)紫外可視吸光度測定法
- (2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

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、外観及び性状

販売名	ジェニナック錠 200mg
剤形	フィルムコーティング錠
色	淡橙色
外形	
大きさ	直径：約 8.6mm、厚さ：約 4.7mm、重量：約 306mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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

1 錠中にメシル酸ガレノキサシン水和物 253.53mg(ガレノキサシンとして 200mg)を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃、65%RH (暗所)	PTP シート	0、3、6、9、12、18、24、36 箇月	変化を認めず安定であった。
加速試験	40℃、75%RH (暗所)	PTP シート	0、2、4、6 箇月	変化を認めず安定であった。

試験項目：性状、溶出性、含量、類縁物質、水分

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm、30 分間

試 験 液：日局 溶出試験第 1 液

規格値：30 分間の Q 値は 80%

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

紫外可視吸光度測定法

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

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、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>

咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎

- ・肺炎球菌には多剤耐性肺炎球菌を含む。
- ・耐性菌を含む適応菌種の詳細は、「臨床成績」、「薬効薬理」の項を参照すること。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

(解説)

「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共通の注意事項である。平成 29 年 6 月 1 日に、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」¹⁾が発出されたことを受け、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ために記載した(2018 年 3 月 27 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0327 第 1 号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に基づく)。

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量

通常、成人においてガレノキサシンとして、1回400mg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。
- (2)低体重(40kg未満)の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害(Ccr 30mL/min未満)の患者への投与は、低用量(200mg)を用いることが望ましい。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

- (1)感染症治療における抗菌剤の選択にあたっては、起炎菌に感受性を示すことが原則である。抗菌剤の不適正な使用による耐性菌の増加が社会問題化していることから、耐性菌対策の一つとして、抗菌剤の適正な使用を促すために全ての抗菌剤に記載されている(平成5年1月19日付厚生省薬務局安全課通知 薬安第5号「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について」に基づく)。
- (2)本剤の曝露量(AUC)は体重の影響を受け、低体重者で曝露量が大きくなること、PPK(母集団薬物動態：population pharmacokinetics)解析で確認されている²⁾。低体重(40kg未満)患者では相対的に曝露量(AUC)の増大が認められたが、体重と有害事象の発現率及び程度との間に関連性はみられなかった²⁾。また、透析を受けていない重度の腎障害患者(Ccr 30mL/min未満)ではAUCが約51%増加したが、安全性及び忍容性は通常の患者の範囲を超えるものではなかった³⁾。一方、これらを併せもつ日本人の低体重かつ高度の腎機能障害患者(total AUCが200 μ g \cdot hr/mLを超えると推定)における有害事象は軽度であり、特異的なものはないが、有害事象の発現率(4/5例)は全試験における低体重患者やCcrが30mL/min以下の患者に比べると高い傾向にある。AUC/MICの解析から200mgに減量しても、400mg投与時と同様に有効性が期待できることより、低体重かつ透析等を受けていない高度の腎機能障害患者に対して200mgへの減量は可能である²⁾。なお、本剤の臨床試験において、低体重(40kg未満)の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害(Ccr 30mL/min未満)の患者に本剤200mgを投与した症例はないため、血中濃度の実測値はない。(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	日 本			海 外	
	試験概要	資料分類 (評価/参考)	海外試験 の利用	試験概要	資料分類 (評価/参考)
第 I 相 試験	単回投与時の薬物動態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、単 回投与、漸増法 対象：健康成人	評価	—	(米国) 単回投与時の薬物動態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、単 回投与、漸増法 対象：健康成人	参考
	反復投与時の薬物動態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、反 復投与、漸増法 対象：健康成人	評価	—	(米国) 反復投与時(14 日間)の薬物動 態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、反 復投与、漸増法 対象：健康成人	参考
臨床薬理 試験	/			(米国) ¹⁴ C-ガレノキサシンによる単 回投与時の薬物動態及び代謝 の検討 試験デザイン：非ランダム化、 オープンラベル、単回投与 対象：健康成人	評価
				(米国) 治験薬・商用錠剤の BE 試験デザイン：ランダム化、 オープンラベル、4 群 4 期ク ロスオーバー 対象：健康成人	参考
				(米国) 懸濁液・食事の影響 試験デザイン：ランダム化、 オープンラベル、2 群 2 期ク ロスオーバー 対象：健康成人	参考
				(米国) 反復投与時の光毒性の可能性 と薬物動態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ及び陽性 対照、並行群間、反復投与 対象：健康成人	評価
				(米国) 反復投与時(28 日間)の薬物動 態の検討 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、反 復投与、漸増法 対象：健康成人	評価
				(北米・欧州・その他) 患者対象薬物動態(PPK 解析) 対象：呼吸器感染症患者	評価
母集団 薬物動態	患者対象薬物動態(PK-PD 解析) 対象：健康成人、呼吸器感染 症患者	評価	—	(北米・欧州・その他) 患者対象薬物動態(PPK 解析) 対象：呼吸器感染症患者	評価

V. 治療に関する項目

試験区分	日 本			海 外	
	試験概要	資料分類 (評価/参考)	海外試験 の利用	試験概要	資料分類 (評価/参考)
第Ⅱ相 試験	用量探索、有効性・安全性の 検討 試験デザイン：オープンラベ ル、多施設共同、非対照 対象：肺炎及び慢性呼吸器疾 患の二次感染患者	評価	-	(北米・欧州・その他) 用量確認、有効性・安全性の 検討、薬物動態 PK 解析 試験デザイン：ランダム化、 多施設共同、二重盲検 対象：慢性気管支炎の急性(細 菌性)増悪患者	評価 (ブリッジ ング対象 試験①)
				(北米・欧州) 用量確認、有効性・安全性の 検討、薬物動態 PK 解析 試験デザイン：オープンラベ ル、多施設共同、非対照 対象：市中肺炎患者	評価
				(北米・欧州・その他) 有効性・安全性の検討、薬物 動態 PK 解析 試験デザイン：オープンラベ ル、多施設共同、非対照 対象：急性細菌性副鼻腔炎患者	評価
第Ⅲ相 試験	有効性・安全性の検討 (LVFX との比較) ブリッジング試験(海外試験 成績との比較) 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、多施設共同、並行 群間比較 対象：細菌性肺炎患者	評価	欧州・そ 他の第Ⅲ 相試験(ブ リッジン グ対象試 験②)	(欧州・その他) 有効性・安全性の検討 (LVFX との比較) 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、多施設共同、群間 比較 対象：市中肺炎患者	評価 (ブリッジ ング対象 試験②)
	用量設定、有効性・安全性の 検討、薬物動態 PK 解析、ブ リッジング試験(海外試験成 績との比較) 試験デザイン：オープンラベ ル、多施設共同、非対照 対象：慢性呼吸器疾患の二次 感染患者	評価	北米・欧 州・そ 他の第Ⅱ 相試験(ブ リッジン グ対象試 験①)	(北米・その他) 有効性・安全性の検討 (CAM との比較) 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、多施設共同、群間 比較 対象：市中肺炎患者(軽症～中 等症)	評価
	有効性・安全性の検討 試験デザイン：非ランダム化、 オープンラベル、反復投与 対象：慢性呼吸器疾患の二次 感染患者	評価	-	(欧州・その他) 有効性・安全性の検討 (AMPC/CVA との比較) 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、多施設共同、群間 比較 対象：市中肺炎患者(軽症～中 等症)	評価
	有効性・安全性の検討 試験デザイン：オープンラベ ル、多施設共同、非対照 対象：マイコプラズマ肺炎、 クラミジア肺炎、レジオネラ 肺炎及び急性気管支炎を含む 下気道感染症患者	評価	-	(北米・その他) 有効性・安全性の検討 (CAM との比較) 試験デザイン：ランダム化、 二重盲検、多施設共同、群間 比較 対象：市中肺炎患者	評価

V. 治療に関する項目

試験区分	日 本			海 外	
	試験概要	資料分類 (評価/参考)	海外試験 の利用	試験概要	資料分類 (評価/参考)
第Ⅲ相 試験	有効性・安全性の検討 試験デザイン：オープンラベル、多施設共同、非対照 対象：副鼻腔炎、咽喉頭炎、扁桃炎、扁桃周囲炎(膿瘍)の患者	評価	—	(北米・その他) 有効性・安全性の検討 (AZM との比較) 試験デザイン：ランダム化、二重盲検、多施設共同、群間比較 対象：慢性気管支炎の急性増悪患者	評価
	有効性・安全性の検討(特に耐性肺炎球菌) 試験デザイン：オープンラベル、多施設共同、非対照 対象：肺炎球菌が起炎菌と推定される市中肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、急性気管支炎患者	評価	—	(北米・その他) 有効性・安全性の検討 (AMPC/CVA との比較) 試験デザイン：ランダム化、二重盲検、多施設共同、群間比較 対象：慢性気管支炎の急性増悪患者	評価
	有効性・安全性の検討 試験デザイン：オープンラベル、多施設共同、非対照 対象：中耳炎患者	評価	—	(北米・欧州・その他) 有効性・安全性の検討 (AMPC/CVA との比較) 試験デザイン：ランダム化、二重盲検、多施設共同、群間比較 対象：急性副鼻腔炎患者	評価

(2) 臨床効果

1) 疾患別有効率⁴⁾

呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした、1日1回400mg投与による国内外の第Ⅱ相及び第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った。

疾患名	国内		外国(参考)		
	有効例数/ 有効性評価対象例数	有効率 ^{注4)} (%)	有効例数/ 有効性評価対象例数	有効率 ^{注5)} (%)	
咽頭・喉頭炎	17/20	85.0	— ^{注6)}	— ^{注6)}	
扁桃炎 ^{注1)}	20/21	95.2			
急性気管支炎 ^{注2)}	21/22	95.5			
肺炎	細菌性肺炎	227/234	97.0	467/506	92.3
	マイコプラズマ肺炎	22/22	100	53/54	98.1
	クラミジア肺炎	12/13	92.3	79/83	95.2
	レジオネラ肺炎	0	—	6/8	75.0
慢性呼吸器病変の二次感染 ^{注3)}	139/158	88.0	699/804	86.9	
中耳炎	41/47	87.2	— ^{注6)}	— ^{注6)}	
副鼻腔炎	23/25	92.0	831/911	91.2	

注1) 扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む。

注2) クラミジア急性気管支炎1例を含む。

注3) 国内：慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺炎腫、陳旧性肺結核、肺線維症等
外国：慢性気管支炎

注4) 投与終了時の評価

注5) 投与終了7日後の評価

注6) 本疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

[富山化学集計]

V. 治療に関する項目

2) 菌種別菌消失率⁴⁾

国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象)より収集された、各菌種の菌消失率は下表のとおりであった。本剤の適応菌種に含まれるブドウ球菌属の MRSA[※]については国内で 66.7%(2/3)、外国で 87.5%(14/16)、ペニシリン耐性肺炎球菌については国内で 100%(27/27)、外国で 85.7%(12/14)、多剤耐性肺炎球菌については国内で 100%(81/81)、外国で 91.4%(32/35)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスの β-ラクタマーゼ産生菌については国内で 100%(29/29)、外国で 93.3%(125/134)、インフルエンザ菌の BLNAR^{※※}については国内で 100%(49/49)であった。

※：MRSA(メチシリン耐性 *S. aureus*)

※※：BLNAR(β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae*)

菌種・菌属	国内		外国(参考)	
	消失株数/ 菌消失率評価株数	菌消失率 ^{注1)} (%)	消失株数/ 菌消失率評価株数	菌消失率 ^{注2)} (%)
ブドウ球菌属	53/56	94.6	226/247	91.5
MRSA	2/3	66.7	14/16	87.5
レンサ球菌属	20/20	100	84/95	88.4
肺炎球菌	122/122	100	304/322	94.4
ペニシリン耐性肺炎球菌	27/27	100	12/14	85.7
多剤耐性肺炎球菌 ^{注3)}	81/81	100	32/35	91.4
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	32/32	100	140/150	93.3
β-ラクタマーゼ産生菌	29/29	100	125/134	93.3
大腸菌	0/0	—	40/45	88.9
クレブシエラ属	9/11	81.8	61/67	91.0
エンテロバクター属	2/2	100	35/37	94.6
インフルエンザ菌	111/112	99.1	234/249	94.0
BLNAR	49/49	100	—	—
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)	8/8	100	0/0	—

注1) 投与終了時の菌消失率

注2) 投与終了7日後の菌消失率

注3) 多剤耐性肺炎球菌：キノロン耐性(レボフロキサシン：MIC \geq 8 μ g/mL)、β-ラクタム耐性(セフトロキム：MIC \geq 2 μ g/mL)、マクロライド耐性(エリスロマイシン：MIC \geq 1 μ g/mL)、テトラサイクリン耐性(MIC \geq 8 μ g/mL)、トリメトプリム/スルファメトキサゾール耐性(MIC \geq 4/76 μ g/mL)のうち2剤以上に耐性

[富山化学集計]

(3) 臨床薬理試験

国内臨床試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験⁵⁾

健康成人男性 32 例(本剤 24 例、プラセボ 8 例)を対象に、空腹時に本剤 100[※]、200[※]、400、600[※]mg を単回経口投与し、安全性及び忍容性を確認した。重篤な有害事象は認められず、600mg までの忍容性が確認された。

[内田 英二：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：95-115, 2007]

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

2) 第Ⅰ相反復投与試験⁵⁾

健康成人男性 16 例(本剤 12 例、プラセボ 4 例)を対象に、空腹時に本剤 200mg[※] を 1 日 1 回 7 日間又は 400mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、安全性及び忍容性を確認した。重篤な有害事象は認められず、安全性が確認された。

[内田 英二：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：95-115, 2007]

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

国内臨床試験

第Ⅱ相試験⁶⁾

軽症～中等症の肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染(あるいは急性増悪)患者 62 例を対象に、本剤 200mg^{*}又は 400mg を 1 日 1 回 7～14 日間投与し、安全性及び有効性について探索的に検討した。200mg 及び 400mg 投与における安全性が確認され、有効率は 200mg 群が 96.0%(24/25)、400mg 群が 87.5%(21/24)であった。

[小林 宏行 他：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：116-126, 2007]

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

参考：外国臨床試験

経口薬第Ⅱ相試験

慢性気管支炎の急性増悪患者 294 例を対象に、本剤 400mg を 5 日間又は 10 日間投与した比較試験において、5 日間投与 88%(122/139)と 10 日間投与 94%(133/141)は類似した有効率であった⁷⁾。

市中肺炎患者 208 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 10 日間投与するオープンラベル試験において、市中肺炎に対する本剤の有効率は 91%(161/176)であった⁸⁾。

急性副鼻腔炎患者 543 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間又は 10 日間投与するオープンラベル試験において、5 日間投与 93%(236/253)と 10 日間投与 91%(243/266)は類似した成績を示した⁹⁾。

[社内報告書]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

PK-PD(Pharmacokinetics-Pharmacodynamics)試験²⁾

対象	2003～2004 年に本試験に参画した 47 施設を受診し、慢性呼吸器病変の二次感染と診断され、本試験の実施に先立ち、試験の目的及び方法、予想される効果及び危険性などについて説明文書を手渡し十分説明したうえで、自由意思による同意を文書で得た 18 歳以上の患者 136 例
主な登録基準	臨床症状・検査所見はジェニナック投与開始前 48 時間以内に以下①～④を満たす慢性呼吸器病変の二次感染患者 ①膿性又は膿粘性(P 又は PM)痰の喀出 ②CRP \geq 0.7mg/dL ③咳嗽あるいは喀痰量の増加、喀痰の膿性度の悪化、呼吸困難の増強などの症状・所見のうち 2 つ以上を認めること ④発熱 $>$ 37°C(腋窩)、白血球数増多 \geq 8,000/mm ³ の 2 項目のうち 1 項目以上を満たすこと
主な除外基準	過去にキノロン系抗菌薬に過敏反応のあった患者、痙攣又はてんかんの既往のある患者、抗てんかん薬を服用中の患者、重大な肝疾患を合併している患者、高度の腎機能・心機能障害を有する患者、収縮期血圧が 90mmHg 以下の患者又は収縮期血圧を 90mmHg 以上に維持するために昇圧薬を必要とする患者、肺炎と診断された患者、重症感染症患者、免疫機能が低下した患者、胃腸障害患者及びジェニナック投与前に他の抗菌薬投与を受け症状が改善しつつある患者
試験方法	ジェニナック 200mg 錠を 1 回 2 錠、400mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 10 日間とした。ただし治療目的が達成され投与を終了する場合でも少なくとも 5 日間は投与し、また無効の判定は最低 3 日間以上の投与例について実施した。なお、有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合はこの限りではないとした。
主要評価項目	臨床効果
副次評価項目	背景因子別臨床効果 起炎菌別臨床効果 細菌学的効果 PK/PD 解析 副作用

V. 治療に関する項目

結果	<p>主要評価項目</p> <p>臨床効果 投与 3 日後、投与終了時及び投与終了 7 日後の有効率は、それぞれ 57.3%(71/124)、87.8%(108/123)、及び 83.7%(103/123)。</p> <p>副次評価項目</p> <p>背景因子別臨床効果 投与終了時の基礎疾患別の有効率は、気管支拡張症 76.7%(23/30)、肺線維症 6/7 及び陈旧性肺結核 85.7%(12/14)であったが、これらを除いた他の疾患での有効率は 90%以上 [慢性気管支炎 91.3%(21/23)、肺気腫 92.9%(26/28)、気管支喘息 93.8%(15/16)] であった。気管支拡張症の二次感染の無効 7 例のうち 3 例の起炎菌は <i>Pseudomonas aeruginosa</i> であった。</p> <p>起炎菌別臨床効果 投与終了時の起炎菌別有効率は、グラム陽性菌の単独菌感染 94.4%(17/18)、グラム陰性菌の単独菌感染 89.1%(41/46)であったが、<i>P. aeruginosa</i> 感染例では 2/6 であった。複数菌感染 5 例についてはすべて有効であった。</p> <p>細菌学的効果 投与終了時の細菌学的効果(菌消失率)は 89.6%(60/67)、投与終了 7 日後の菌消失率は 85.1%(57/67)であった。投与終了時には「存続」7 例及び「判定不能」3 例であり、投与終了 7 日後では「一部消失」1 例、「存続」あるいは再検出 9 例、「判定不能」3 例であった。</p> <p>PK-PD 解析 PK-PD 解析を実施し、AUC/MIC の分布と有効率との関係について、本剤の外国臨床試験成績との類似性を検討した。外国における検討で目標値とされた free AUC/MIC が 50 を超える症例の占有率は 90.9%(60/66)を占め、有効率は 91.7%(55/60)であった。Free AUC/MIC が 50 以下の症例の有効率は 50.0%(3/6)であった。これらの結果は、外国臨床試験と同様な成績であったため、外国において臨床推奨用量と設定された、投与量 400mg の選択は国内においても妥当と判断した。</p> <p>副作用 安全性解析対象集団 136 例のうち、ジェニナックとの因果関係が否定できない副作用は 19 例 26 件発現し、その発現率は 14.0%(19/136)であった。主な内容は下痢 2.9%(4/136)、軟便 2.2%(3/136)、悪心 2.2%(3/136)であり、これらの症状は類薬ですでに報告されているものと同様であり、ジェニナックに特有なものはみられなかった。本試験中で 2 例の死亡例が発現し、そのうち 1 例はすでに高血圧を有し、その他に左中大脳動脈狭窄症、うっ血性心不全、頻拍性不整脈などを併発しており、そのうえに急性心筋梗塞を発生、ジェニナック投与終了 17 日後に死亡した症例であった。他の 1 例は肺炎を契機として CO₂ナルコーシスが発生し、急性心不全、心肺停止状態になったものであった。いずれもジェニナックとの因果関係は「関係なし」と判断された。重篤な有害事象が 8 例 8 件発現した。その内訳は放線菌症、CO₂ナルコーシス、気胸、肺線維症、心房細動、血圧低下、不安及び急性心不全が各 1 例にみられたが、いずれもジェニナックとの因果関係は否定された。</p>
----	---

[小林 宏行 他：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：144-161, 2007]

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

国内臨床試験

細菌性肺炎に対する第Ⅲ相二重盲検化比較試験¹⁰⁾

対象	2002～2004年にかけて全国100施設を受診し、細菌性肺炎(院内肺炎、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎及びクラミジア肺炎を除く)と診断され、本試験の実施に先立ち、試験の目的及び方法、予想される効果及び危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加に関して自由意思による同意を文書で得た18歳以上79歳以下の患者253例
主な登録基準	臨床症状、検査所見は治験薬投与開始前に以下の基準を満たすものとした。 ①胸部X線所見で新しく出現した浸潤性陰影が認められること ②CRP増加(1.0mg/dL以上) ③発熱>37.5℃(腋窩)、白血球数増多>10,000/mm ³ 、桿状核球>15%の左方移動のうち1項目以上を満たすこと ④咳嗽、喀痰〔膿性又は膿粘性(P又はPM)痰〕、胸痛、呼吸困難、湿性ラ音のうち1項目以上を満たすこと
主な除外基準	キノロン系抗菌薬に過敏反応の既往を有する患者、既往に痙攣又はてんかんのある患者、あるいは抗てんかん薬を服用している患者、重大な肝疾患を合併している患者、高度の腎機能・心機能障害を有する患者、収縮期血圧が90mmHg以下又は収縮期血圧90mmHg以上を維持するため昇圧薬使用中の患者、好中球数1,000/mm ³ 以下など特筆すべき生体防御機能低下がみられる患者及び治験薬投与前に他の抗菌薬投与を受け症状が改善しつつある患者
試験方法	治験薬割付責任者が置換ブロック法を用いた無作為割付により、ジェニナック400mgを1日1回(GRNX群)、levofloxacin 100mgを1日3回(LVFX群)とし、いずれも10日間投与とした。ただし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には投与中止も可能とした。
主要評価項目	臨床効果
副次評価項目	起炎菌別臨床効果 細菌学的効果 副作用
結果	<p>主要評価項目 臨床効果 有効性解析対象集団における投与終了時の有効率は、GRNX群99.1%(111/112例)、LVFX群94.3%(82/87例)であり、GRNX群はLVFX群に比し高値であった。有効率の差の95%信頼区間は-0.3～10.0%であり、下限値が-10%を下回らなかったことからGRNX群のLVFX群に対する非劣性が検証された。 投与終了7日後の有効率は、GRNX群94.9%(94/99例)、LVFX群92.8%(77/83例)であった。</p> <p>副次評価項目 起炎菌別臨床効果 有効性解析対象集団における単独菌感染例のうち、グラム陽性菌感染例は54例(GRNX群29例、LVFX群25例)、グラム陰性菌感染例は39例(GRNX群27例、LVFX群12例)であった。このうちグラム陽性菌単独感染に対する投与終了時の有効率はGRNX群100%(29/29例)、LVFX群96.0%(24/25例)で無効の1例はmethicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>(MSSA)感染例であった。グラム陰性菌単独感染に対する投与終了時の有効率は、GRNX群96.3%(26/27例)、LVFX群100%(12/12例)であった。GRNX群の無効例は、<i>Pseudomonas aeruginosa</i>感染例で、<i>P. aeruginosa</i>に対するGRNXのMICは1.56μg/mLであり、細菌学的効果は「消失」であった。また、複数菌感染例は6例(GRNX群、LVFX群とも各3例)であった。これらに対する投与終了時の臨床効果はGRNX群及びLVFX群の各3例はともに有効であった。</p>

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>細菌学的効果 有効性解析対象集団のうち細菌学的評価可能例での投与終了時の菌消失率は GRNX 群、LVFX 群ともに 100%(GRNX 群 59/59 例、LVFX 群 40/40 例)であった。投与終了 7 日後の菌消失率は GRNX 群で 100%(50/50 例)であったが、LVFX 群では 86.8%(33/38 例)であり 5 例において再検出されていた。GRNX 群と LVFX 群の菌消失率の差の 95%信頼区間は 2.4~23.9%であり GRNX 群は LVFX 群に比べ有意に高い値であった。</p> <p>副作用 有害事象は 173 例、403 件(GRNX 群 90 例、199 件、LVFX 群 83 例、204 件)発現した。発現率は GRNX 群 66.7%(90/135 例)、LVFX 群 70.3%(83/118 例)であり、両群間で差はみられなかった。このうち死亡例はそれぞれ GRNX 群 2 例(急性心筋梗塞、肺の悪性新生物)、LVFX 群 2 例〔閉塞性気道障害(喀痰による窒息)、肺の悪性新生物〕がみられたが、治験薬との因果関係はいずれも「関係なし」と判定された。その他の重篤な有害事象は GRNX 群で 3 例、3 件、LVFX 群で 6 例、9 件であった。GRNX 群で因果関係「多分関係あり」と判定されたものは好中球数減少 1 件で、その他は「関係なし」であった。LVFX 群で「関係ないらしい」と判定されたものは胸痛 1 件で、その他は「関係なし」であった。</p>
---------------------	--

[小林 宏行 他：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：127-143, 2007]

参考：外国臨床試験

経口薬第Ⅲ相試験

市中肺炎患者を対象に 4 試験が実施された。軽症～中等症の市中肺炎患者 310 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間投与とクラリスロマイシン(CAM)500mg を 1 日 2 回 7～10 日間投与との比較試験¹¹⁾、軽症～中等症の市中肺炎患者 360 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間投与とアモキシシリン/クラバン酸(AMPC/CVA)500/125mg を 1 日 3 回 7～10 日間投与との比較試験¹²⁾、市中肺炎患者 270 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 7～10 日間投与と LVFX 500mg を 1 日 1 回 7～10 日間投与との比較試験¹³⁾、市中肺炎患者 315 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 7～10 日間投与と CAM 500mg を 1 日 2 回 7～10 日間投与との比較試験¹⁴⁾が実施され、いずれも本剤の対照薬に対する非劣性が確認された。

慢性気管支炎の急性増悪患者を対象に、2 試験が実施された。慢性気管支炎の急性増悪患者 786 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間投与とアジスロマイシン(AZM)1 日目 500mg、2～5 日目 250mg を 1 日 1 回投与との比較試験¹⁵⁾、慢性気管支炎の急性増悪患者 445 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間投与と AMPC/CVA 500/125mg を 1 日 3 回 7～10 日間投与との比較試験¹⁶⁾が実施され、いずれも本剤の対照薬に対する非劣性が確認された。

急性副鼻腔炎患者 722 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 1 回 5 日間又は 10 日間投与と AMPC/CVA 500/125mg を 1 日 3 回 10 日間投与との比較試験¹⁷⁾が実施され、本剤の対照薬に対する非劣性が確認された。

[社内報告書]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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）

本剤の製造販売後調査では以下の調査を実施した。

① 使用成績調査

目的	使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査対象	本剤の適応症である咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎及び副鼻腔炎に対し、本剤が投薬された15歳以上の患者 <適応菌種> ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、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)
収集症例数	6,915例
調査期間	2008年5月～2010年3月
調査結果	安全性解析対象症例の副作用発現率は3.45%(221/6,413例)であった。主な副作用は、下痢0.44%(28件)、肝機能異常0.37%(24件)、発疹0.28%(18件)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.14%(9件)、肝障害及び白血球数減少各0.11%(7件)であった。重篤な副作用は、低血糖症及び腎障害各2件、心房細動、心不全、アレルギー性胞隔炎、胸水、慢性好酸球性肺炎、ステイブンス・ジョンソン症候群、筋力低下、白血球数減少及び筋酵素上昇各1件であった。 有効性解析対象症例の有効率(判定不能除く)は95.8%(5,712/5,965例)であった。感染症診断名別の有効率は、咽頭・喉頭炎97.4%(965/991例)、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)96.8%(639/660例)、急性気管支炎97.3%(1,279/1,315例)、肺炎93.0%(1,284/1,380例)、慢性呼吸器病変の二次感染95.8%(498/520例)、中耳炎90.3%(223/247例)、副鼻腔炎96.7%(824/852例)であった。細菌学的効果解析対象症例の消失率は96.9%(125/129例)であった。単数菌感染症例の消失率は97.4%(113/116例)であり、 <i>S. pneumoniae</i> 98.1%(51/52例)、 <i>S. pneumoniae</i> を除く <i>Streptococcus</i> spp. 4/6例で、他の原因菌(<i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>M. (B.) catarrhalis</i> 、 <i>Klebsiella</i> spp.、 <i>Enterobacter</i> spp.及び <i>H. influenzae</i>)ではすべての症例が消失・推定消失であった。複数菌感染症例の消失率は92.3%(12/13例)であり、すべて2菌種感染であった。感染症診断名別の消失率は、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)4/4例、急性気管支炎100%(20/20例)、肺炎93.0%(53/57例)、慢性呼吸器病変の二次感染100%(13/13例)、中耳炎100%(12/12例)、副鼻腔炎100%(23/23例)であった。 上記結果のとおり、有効性及び安全性に問題は認められなかった。

副作用の詳細については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

② 特定使用成績調査

i) レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討

目的	使用実態下でのレジオネラ肺炎に対する有効性及び安全性の確認
調査対象	レジオネラ肺炎
収集症例数	38例
調査期間	2008年5月～2012年4月
調査結果	安全性解析対象症例の副作用発現率は19.44%(7/36例)であった。発現した副作用は、肝機能異常8.33%(3件)、貧血、舌苔、肝障害、薬疹、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、プロトロンビン時間延長及び白血球数減少各2.78%(1件)であり、いずれも非重篤であった。 有効性解析対象症例の有効率は、治療及び再燃予防に対する効果判定でいずれも100%(18/18例、14/14例)であった。投与開始時に原因菌として <i>L. pneumophila</i> を検出した症例が2例あり、いずれも有効と判定された。 上記結果のとおり、レジオネラ肺炎に対する有効性及び安全性に問題は認められなかった。

V. 治療に関する項目

ii) 細菌性肺炎に対する有効性及び安全性の検討

目的	使用実態下での細菌性肺炎に対する有効性及び安全性の確認 適応菌種のうち、開発時に十分な症例数が収集できなかったレンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、レジオネラ・ニューモフィラをあわせて補足
調査対象	細菌性肺炎(市中肺炎)
収集症例数	739 例
調査期間	2009 年 10 月～2011 年 3 月
調査結果	<p>安全性解析対象症例の副作用発現率は 7.95%(58/730 例)であった。主な副作用は、肝機能異常 1.10%(8 件)、発疹 0.96%(7 件)、白血球数減少 0.82%(6 件)、下痢及び肝障害各 0.68%(5 件)であった。重篤な副作用は心房細動、好酸球性肺炎、呼吸困難及び血圧低下各 1 件であった。</p> <p>有効性解析対象症例の有効率(判定不能を除く)は 92.8%(479/516 例)であった。</p> <p>原因菌検出症例の有効率は 96.5%(191/198 例)であった。単数菌感染症例では 96.2%(179/186 例)であり、<i>S. pneumoniae</i> が 97.9%(93/95 例)、<i>H. influenzae</i> が 97.1%(67/69 例)、<i>M. (B.) catarrhalis</i> が 100%(10/10 例)であった。複数菌感染症例では 100%(12/12 例)であり、2 菌種感染(11 例)、3 菌種感染(1 例)とも全例有効であった。</p> <p>細菌学的効果解析対象症例の消失率は 98.6%(138/140 例)であった。単数菌感染症例では 98.5%(133/135 例)であり、<i>S. pneumoniae</i> 98.4%(62/63 例)、<i>H. influenzae</i> 100%(60/60 例)、<i>M. (B.) catarrhalis</i> 6/6 例であった。複数菌感染症例では 5/5 例であり、全例が消失・推定消失であった。適応菌種別の消失率は、<i>Staphylococcus</i> spp. 2/3 例、<i>S. pneumoniae</i> を除く <i>Streptococcus</i> spp. 2/2 例、<i>S. pneumoniae</i> 98.4 % (62/63 例)、<i>M. (B.) catarrhalis</i> 6/6 例、<i>Enterobacter</i> spp. 1/1 例、<i>H. influenzae</i> 100%(60/60 例)であった。</p> <p>上記結果のとおり、細菌性肺炎に対する有効性及び安全性に問題は認められなかった。</p>

iii) 非定型肺炎に対する有効性及び安全性の検討

目的	使用実態下での非定型肺炎に対する有効性及び安全性の確認
調査対象	非定型肺炎(マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎)
収集症例数	105 例
調査期間	2009 年 10 月～2011 年 7 月
調査結果	<p>安全性解析対象症例の副作用発現率は 4.76%(5/105 例)であった。発現した副作用は、下痢 1.90%(2 件)、頭痛、上腹部痛、腸炎、嘔吐及び発疹各 0.95%(1 件)であり、いずれも非重篤であった。</p> <p>有効性解析対象症例の有効率(判定不能を除く)は 94.8%(55/58 例)であった。</p> <p>原因菌検出症例の有効率は 94.4%(17/18 例)であった。適応菌種のうち、非定型肺炎の原因菌検出例の有効率は単数菌感染症例では <i>C. pneumoniae</i> 3/3 例、<i>M. pneumoniae</i> 8/8 例であった。複数菌感染症例では <i>K. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i> 1/1 例、<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i> 0/1 例であった。その他の適応菌種検出例の有効率は、単数菌感染症例で <i>S. pneumoniae</i> 2/2 例、<i>H. influenzae</i> 3/3 例であった。</p> <p>上記結果のとおり、非定型肺炎に対する有効性及び安全性に問題は認められなかった。</p>

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

経口フルオロキノロン系抗菌剤：

ノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、エノキサシン(ENX：本邦販売中止)、シプロフロキサシン(CPFX)、トスフロキサシン(TFLX)、ロメフロキサシン(LFLX)、スパルフロキサシン(SPFX：本邦販売中止)、レボフロキサシン(LVFX)、ガチフロキサシン(GFLX：本邦販売中止)、プルリフロキサシン(PUFX)、モキシフロキサシン(MFLX)、シタフロキサシン(STFX)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ガレノキサシン(GRNX)は細菌由来のⅡ型トポイソメラーゼ(DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ)を阻害し、殺菌的に作用する¹⁸⁾。

作用機序

GRNX は細菌(*S. aureus* ATCC 25923、*S. pneumoniae* R6)由来の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対し、阻害活性を示した。

S. aureus ATCC 25923 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する阻害活性

薬物	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀ [95%信頼限界] ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	
		DNA ジャイレース	トポイソメラーゼⅣ
GRNX	0.025	14.3 ^{b)} [11.0-19.1]	1.48 ^{c)} [1.12-1.95]
LVFX	0.1	168 ^{b)} [122-256]	3.76 ^{c)} [3.04-4.52]
GFLX	0.1	26.2 ^{b)} [19.7-34.9]	2.60 ^{c)} [2.15-3.14]

S. pneumoniae R6 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する阻害活性

薬物	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀ [95%信頼限界] ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	
		DNA ジャイレース	トポイソメラーゼⅣ
GRNX	0.0625	10.6 ^{b)} [9.52-11.7]	0.815 ^{c)} [0.734-0.905]
LVFX	1	84.4 ^{b)} [72.4-98.6]	4.30 ^{c)} [3.97-4.67]
GFLX	0.25	28.1 ^{b)} [23.7-33.2]	1.81 ^{c)} [1.65-2.00]
CPFX	1	136 ^{b)} [111-169]	2.26 ^{c)} [1.98-2.58]

a)3 回の試験結果より算出した。計算には SAS release 8.2(SAS インスティテュートジャパン)の Dx 計算(ロジスティック曲線のあてはめ)を用いた。

b)DNA ジャイレースの supercoiling 活性を 50%阻害する濃度

c)トポイソメラーゼⅣの decatenation 活性を 50%阻害する濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準株に対する抗菌力¹⁸⁾

GRNX は、*Staphylococcus* spp.、*Streptococcus* spp.、*Enterococci* などの好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌、*Enterobacteriaceae*、*P. aeruginosa* 等ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌(GNF-GNR)を含む好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌並びに偏性嫌気性菌、さらには *C. pneumoniae*、*C. psittaci*、*C. trachomatis*、*M. pneumoniae* 及び *Legionella* spp.に対する幅広い抗菌スペクトルを示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル [好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌]

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.025	0.2	0.1	0.05	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.05	0.2	0.1	0.05	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM 2414	0.1	0.78	0.2	0.1	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.05	0.78	0.2	0.1	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12344	0.05	0.39	0.2	0.1	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.2 ^{**}	0.78	0.78	0.2 ^{**}	1.56
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC 13712	0.05 ^{**}	0.39	0.2	0.1 ^{**}	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05 ^{**}	0.05 ^{**}	0.025 ^{**}	0.025 ^{**}	0.05 ^{**}
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC 27010	0.025 ^{**}	0.1 ^{**}	0.05 ^{**}	0.05 ^{**}	0.05 ^{**}
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC 373	0.05 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.2 ^{**}	0.39 ^{**}
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.78 ^{**}	1.56 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	1.56 ^{**}

接種菌量： 10^6 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

※適応外菌種

抗菌スペクトル [好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌]

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.00625	0.0125	0.00625	0.0125	0.00625
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	0.025	0.05	0.05	0.05	0.05 ^{**}
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.025	0.025	0.025	0.025	0.0125
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhimurium JCM 1652	0.05 ^{**}	0.025	0.025 ^{**}	0.05 ^{**}	0.0125 ^{**}
<i>Salmonella paratyphi</i> IID 605	0.05 ^{**}	0.05	0.025 ^{**}	0.05 ^{**}	0.025 ^{**}
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC 12681	0.05 ^{**}	0.025	0.025	0.05 ^{**}	0.00625
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	0.2	0.05	0.05	0.1	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.00313	0.00625	0.00625	0.00625	0.00625
<i>Serratia marcescens</i> IID 5218	0.39 ^{**}	0.1	0.2	0.2 ^{**}	0.05
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.2 ^{**}	0.05	0.05	0.2	0.025
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	0.2 ^{**}	0.025	0.1	0.1	0.0125
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC 13501	0.1 ^{**}	0.0125	0.0125	0.025 ^{**}	0.00625
<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.39 ^{**}	0.05	0.1	0.1 ^{**}	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1.56 ^{**}	1.56	1.56	3.13 ^{**}	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13275	0.78 ^{**}	0.78	0.78	0.78 ^{**}	0.1
<i>Burkholderia cepacia</i> NBRC 14074	6.25 ^{**}	3.13 ^{**}	3.13	1.56 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC 13692	3.13 ^{**}	1.56 ^{**}	0.78	0.39 ^{**}	3.13 ^{**}
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC 12552	0.2 ^{**}	0.39	0.1	0.1 ^{**}	0.39
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC 13111	12.5 ^{**}	0.78 ^{**}	1.56 ^{**}	1.56 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC 14018	0.39 ^{**}	0.78 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424	0.00313 ^{**}	0.00625	0.00313	0.00625	0.00625

接種菌量： 10^6 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル [偏性嫌気性グラム陽性菌]

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.1 ^{**}	3.13	0.39	0.39 ^{**}	1.56
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 15794	0.39 ^{**}	0.78 ^{**}	0.2 ^{**}	0.2 ^{**}	0.78 ^{**}
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6425	0.39 ^{**}	0.39	0.2	0.39	0.78 ^{**}
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6473	0.1 ^{**}	0.78	0.39	0.05	1.56 ^{**}
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM 5829	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.2 ^{**}	0.78 ^{**}
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM 5830	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.2 ^{**}	0.78 ^{**}
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM 6437	0.78 ^{**}	0.78 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0.78 ^{**}	1.56 ^{**}	0.78 ^{**}	0.78 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	3.13 ^{**}	6.25 ^{**}	1.56 ^{**}	0.78 ^{**}	12.5 ^{**}
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697	3.13 ^{**}	3.13 ^{**}	1.56 ^{**}	0.78 ^{**}	3.13 ^{**}
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	3.13 ^{**}	3.13 ^{**}	1.56 ^{**}	0.78 ^{**}	6.25 ^{**}
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO 14293	0.78 ^{**}	6.25 ^{**}	0.78 ^{**}	0.78 ^{**}	6.25 ^{**}
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.39 ^{**}	0.2 ^{**}	0.39 ^{**}	0.78 ^{**}	0.78 ^{**}

接種菌量： 10^8 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

※適応外菌種

抗菌スペクトル [偏性嫌気性グラム陰性菌]

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	0.05 ^{**}	0.025 ^{**}	0.025 ^{**}	0.05 ^{**}	0.025 ^{**}
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	0.78 ^{**}
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	0.2 ^{**}	0.78 ^{**}	0.39 ^{**}	0.39 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.2 ^{**}	0.78 ^{**}	0.2	0.1 ^{**}	1.56 ^{**}
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	0.39 ^{**}	3.13 ^{**}	0.78	0.78 ^{**}	12.5 ^{**}
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	0.78 ^{**}	3.13 ^{**}	0.78	0.78 ^{**}	12.5 ^{**}
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	0.78 ^{**}	0.78 ^{**}	0.39 ^{**}	0.2 ^{**}	6.25 ^{**}

接種菌量： 10^8 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

※適応外菌種

Chlamydia spp. に対する抗菌活性

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)			
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX
<i>C. pneumoniae</i> TW-183	0.008	0.5 ^{**}	0.125	0.063
<i>C. psittaci</i> Budgerigar-1	0.002 ^{**}	0.063 ^{**}	0.016	— ^{**}
<i>C. trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.016 ^{**}	0.5	0.125	0.063 ^{**}

宿主細胞：*C. pneumoniae*；HEp-2 1.5×10^5 cells/mL/well

C. psittaci；HeLa229 2.5×10^4 cells/mL/well

C. trachomatis；HeLa229 2×10^5 cells/mL/well

接種菌量： 10^4 IFU/well

測定法：クラミジア MIC 測定法(日本化学療法学会標準法)

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

Mycoplasma pneumoniae に対する抗菌活性

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>M. pneumoniae</i> IID 813	0.0313	0.5	0.125	0.0625	1*
<i>M. pneumoniae</i> IID 814	0.0313	0.5	0.125	0.125	1*
<i>M. pneumoniae</i> IID 815	0.0313	0.5	0.125	0.125	1*
<i>M. pneumoniae</i> IID 817	0.0313	0.5	0.125	0.0625	1*
<i>M. pneumoniae</i> IID 995	0.0313	0.5	0.125	0.125	1*

測定法：微量液体希釈法(フェノールレッド法)

培地：30%Mycoplasma Supplements S、0.5%ブドウ糖及び0.002%フェノールレッド加 PPLO 液体培地

Legionella spp. に対する抗菌活性

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	0.0078	0.0156	0.0078	0.0156	0.0313
<i>L. bozemanii</i> ATCC 33217	0.0039**	0.0078	0.0078	0.0078**	0.0078
<i>L. micdadei</i> ATCC 33218	0.0039**	0.0078	0.0078	0.0156**	0.0156
<i>L. dumoffii</i> ATCC 33279	0.0313**	0.0313	0.0313	0.0313**	0.0313
<i>L. longbeachae</i> ATCC 33462	0.0078**	0.0156	0.0156	0.0156**	0.0156
<i>L. jordanis</i> ATCC 33623	0.0078**	0.0156	0.0156	0.0313**	0.0156

測定法：微量液体希釈法(日本化学療法学会標準法を参考)

培地：BSYE 液体培地

※適応外菌種

2) 臨床分離株に対する抗菌力¹⁸⁾

- ① 好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌の各種新鮮臨床分離株に対する GRNX の MIC₉₀ は 0.05～50 $\mu\text{g/mL}$ であり、メチシリン感受性 *S. aureus*(MSSA)、ペニシリン感受性 *S. pneumoniae*(PSSP)、ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae*(PISP)、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*(PRSP)、*S. pyogenes*、*S. agalactiae* では対照薬の LVFX、GFLX、MFLX 及び CPFX よりも MIC₉₀ は低かった。好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌の各種新鮮臨床分離株に対する GRNX の MIC₉₀ は 0.025～50 $\mu\text{g/mL}$ であった。このうち、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌として認められる *E. coli*、*E. cloacae*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* の MIC₉₀ は 0.025～12.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、比較したニューキノロン系抗菌剤の 1/2～4 倍であった。*C. pneumoniae* に対する GRNX の MIC は 0.002～0.008 $\mu\text{g/mL}$ であり、対照薬に比べて低かった。*M. pneumoniae* に対する GRNX の MIC₉₀ は GFLX 及び MFLX より低かった。*L. pneumophila* に対する GRNX の MIC₉₀ は、GFLX と同値であり、他のニューキノロン系抗菌剤の 1/4 であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

各種臨床分離株に対する抗菌活性

試験菌株	株数	薬剤	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible ^{a)} <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	90	GRNX	0.0125	—	1.56	0.05	0.05
		LVFX	0.05	—	12.5	0.2	0.78
		GFLX	0.05	—	6.25	0.1	0.2
		MFLX	0.0125	—	1.56	0.05	0.1
		CPFEX	0.1	—	50	0.39	1.56
Levofloxacin-susceptible and-intermediate ^{b)} methicillin-resistant ^{c)} <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-susceptible and- intermediate MRSA)	45	GRNX	0.0125	—	1.56	0.39	1.56
		LVFX	0.1	—	6.25	3.13	6.25
		GFLX	0.05	—	3.13	1.56	3.13
		MFLX	0.05	—	1.56	1.56	1.56
		CPFEX	0.2	—	50	12.5	25
Levofloxacin-resistant ^{d)} methicillin-resistant ^{e)} <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-resistant MRSA)	41	GRNX	0.39	—	100	6.25	50
		LVFX	12.5	—	>100	50	>100
		GFLX	3.13	—	>100	12.5	50
		MFLX	1.56	—	100	6.25	50
		CPFEX	25	—	>100	>100	>100
Methicillin-susceptible ^{e)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	15	GRNX	0.025	—	0.1	0.05	0.1
		LVFX	0.1	—	0.39	0.2	0.2
		GFLX	0.05	—	0.2	0.1	0.1
		MFLX	0.05	—	0.1	0.05	0.1
		CPFEX	0.1	—	0.39	0.2	0.2
Methicillin-resistant ^{d)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	15	GRNX	0.05	—	1.56	0.39	1.56
		LVFX	0.2	—	3.13	1.56	3.13
		GFLX	0.1	—	1.56	0.78	1.56
		MFLX	0.05	—	0.78	0.39	0.78
		CPFEX	0.1	—	3.13	1.56	3.13
Coagulase negative staphylococci	17	GRNX	0.025	—	3.13	0.1	1.56
		LVFX	0.1	—	12.5	0.2	3.13
		GFLX	0.05	—	3.13	0.1	1.56
		MFLX	0.025	—	3.13	0.1	0.78
		CPFEX	0.05	—	50	0.2	3.13
Penicillin-susceptible ^{g)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	76	GRNX	0.025	—	0.78	0.1	0.1
		LVFX	0.39	—	25	0.78	1.56
		GFLX	0.2	—	6.25	0.39	0.39
		MFLX	0.05	—	3.13	0.2	0.2
		CPFEX	0.39	—	50	1.56	1.56
Penicillin-intermediate ^{h)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	25	GRNX	0.0125	—	0.39	0.05	0.1
		LVFX	0.2	—	12.5	0.78	1.56
		GFLX	0.2	—	3.13	0.39	0.39
		MFLX	0.05	—	3.13	0.2	0.2
		CPFEX	0.39	—	12.5	0.78	1.56
Penicillin-resistant ⁱ⁾ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	35	GRNX	0.05	—	0.1	0.1	0.1
		LVFX	0.39	—	1.56	0.78	1.56
		GFLX	0.2	—	0.39	0.39	0.39
		MFLX	0.1	—	0.2	0.2	0.2
		CPFEX	0.78	—	3.13	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	64	GRNX	0.025	—	0.2	0.05	0.1
		LVFX	0.1	—	1.56	0.39	1.56
		GFLX	0.1	—	0.39	0.2	0.39
		MFLX	0.05	—	0.39	0.1	0.39
		CPFEX	0.1	—	1.56	0.2	0.78
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	GRNX	0.05	—	0.39	0.05	0.1
		LVFX	0.39	—	25	0.39	0.78
		GFLX	0.2	—	3.13	0.2	0.39
		MFLX	0.1	—	1.56	0.1	0.2
		CPFEX	0.2	—	25	0.2	0.39

VI. 薬効薬理に関する項目

試験菌株	株数	薬剤	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i>	115	GRNX	0.00313	—	0.39	0.0125	0.05
		LVFX	0.00313	—	0.39	0.025	0.025
		GFLX	0.00313	—	0.39	0.0125	0.025
		MFLX	0.00625	—	0.78	0.025	0.05
		CPFX	0.00625	—	0.78	0.0125	0.025
β -lactamase negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) ^{d)}	69	GRNX	\leq 0.002	—	0.0625	0.0078	0.0313
		LVFX	0.0078	—	0.25	0.0156	0.0313
		GFLX	0.0039	—	0.125	0.0078	0.0156
		MFLX	0.0078	—	0.125	0.0156	0.0625
		CPFX	0.0039	—	0.25	0.0078	0.0156
<i>Moraxella catarrhalis</i>	90	GRNX	0.00156	—	0.05	0.025	0.025
		LVFX	0.025	—	0.05	0.05	0.05
		GFLX	0.0125	—	0.05	0.025	0.05
		MFLX	0.025	—	0.1	0.05	0.05
<i>Escherichia coli</i>	112	GRNX	0.00625	—	100	0.05	12.5
		LVFX	0.0125	—	100	0.05	12.5
		GFLX	0.00313	—	50	0.05	6.25
		MFLX	0.0125	—	100	0.05	12.5
		CPFX	0.00313	—	100	0.0125	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	31	GRNX	0.025	—	25	0.05	0.1
		LVFX	0.025	—	50	0.025	0.05
		GFLX	0.0125	—	25	0.025	0.05
		MFLX	0.025	—	50	0.05	0.1
		CPFX	0.00313	—	100	0.0125	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	GRNX	0.0125	—	6.25	0.2	1.56
		LVFX	0.025	—	3.13	0.1	0.39
		GFLX	0.0125	—	3.13	0.1	0.78
		MFLX	0.025	—	3.13	0.1	0.78
		CPFX	0.00625	—	3.13	0.05	0.39
Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing <i>K. pneumoniae</i>	13	GRNX	0.1	—	6.25	0.2	0.78
		LVFX	0.05	—	1.56	0.05	0.39
		GFLX	0.05	—	1.56	0.05	0.39
		MFLX	0.05	—	3.13	0.1	0.39
		CPFX	0.025	—	1.56	0.025	0.39
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	8	GRNX	0.002	—	0.008	—	—
		GFLX	0.031	—	0.125	—	—
		CAM	0.008	—	0.016	—	—
		MINO	0.031	—	0.063	—	—
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	50	GRNX	0.0156	—	0.0625	0.0313	0.0313
		GFLX	0.0625	—	0.25	0.125	0.125
		MFLX	0.0625	—	0.125	0.125	0.125
<i>Legionella pneumophila</i>	21	GRNX	0.002	—	0.0078	0.0039	0.0039
		LVFX	0.0078	—	0.0156	0.0156	0.0156
		GFLX	0.002	—	0.0078	0.0039	0.0039
		MFLX	0.0039	—	0.0156	0.0156	0.0156
		CPFX	0.0078	—	0.0156	0.0156	0.0156

a)Oxacillin MIC : \leq 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ b)LVFX MIC : \leq 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ c)Oxacillin MIC : \geq 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ d)LVFX MIC : \geq 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
e)Oxacillin MIC : \leq 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ f)Oxacillin MIC : \geq 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ g)PenicillinG(PCG) MIC : \leq 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$
h)PenicillinG(PCG) MIC : 0.1~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ i)PenicillinG(PCG) MIC : \geq 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ j)Ampicillin(ABPC) MIC : \geq 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$

② 多剤耐性 *S. pneumoniae* に対する抗菌活性

国内臨床試験で分離された多剤耐性 *S. pneumoniae* に対する GRNX の MIC₉₀ は 0.0625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、LVFX、GFLX 及び MFLX のそれぞれ 1/16、1/8 及び 1/4 であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

多剤耐性 *S. pneumoniae* に対する抗菌活性

菌株	菌株数	薬剤	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
EM-, CXM- and TC-resistant PRSP ^{a)}	25	GRNX	0.0156–0.0625	0.0313	0.0625
		LVFX	0.5–1	1	1
		GFLX	0.125–0.5	0.25	0.5
		MFLX	0.0625–0.25	0.125	0.25

a) Erythromycin(EM ; MIC $\geq 1\mu\text{g}/\text{mL}$)、Cefroxime(CXM ; MIC $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$)、PenicillinG(PCG ; MIC $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$)、Tetracycline(TC ; MIC $\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$)に耐性

③ キノロン耐性菌に対する抗菌活性

(i) キノロン中等度耐性 MRSA

臨床分離のキノロン中等度耐性(LVFX の MIC : $6.25\mu\text{g}/\text{mL}$)メチシリン耐性 *S. aureus*(MRSA)に対する GRNX 及び他の抗菌剤の MIC を測定した。その結果、GRNX の MIC は $0.39\sim 1.56\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、LVFX の $1/16\sim 1/4$ 、GFLX の $1/8\sim 1/2$ 、MFLX の $1/4\sim$ 同値であった。

キノロン中等度耐性 MRSA に対する抗菌活性

菌株	アミノ酸置換		MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	GyrA ^{a)} 変異	GrlA ^{b)} 変異	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX
F-3310	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.39	6.25	1.56	0.78
F-3325	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.39	6.25	1.56	0.78
F-3428	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.39	6.25	3.13	1.56
F-3471	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.39	6.25	1.56	0.78
F-3441	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.78	6.25	1.56	1.56
F-3319	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	1.56	6.25	3.13	3.13
F-3321	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	1.56	6.25	3.13	3.13
F-3327	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	1.56	6.25	3.13	1.56
F-3328	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	1.56	6.25	3.13	1.56
F-3332	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.78	6.25	3.13	1.56
F-3331	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Tyr	0.78	6.25	3.13	1.56
F-3465	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.78	6.25	3.13	1.56
F-3467	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.78	6.25	3.13	1.56
F-3472	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.78	6.25	3.13	1.56
F-3314	⁸⁴ Ser→Leu ⁸⁸ Glu→Gly	⁸⁰ Ser→Tyr	1.56	6.25	3.13	1.56
ATCC 29213	—	—	0.025	0.2	0.1	0.05

接種菌量 : 10^6 CFU/mL

測定法 : 寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

a) GyrA : DNA ジャイレース サブユニット A b) GrlA : トポイソメラーゼIV サブユニット A

(ii) キノロン耐性 *S. pneumoniae*

臨床分離のキノロン耐性 *S. pneumoniae*(LVFX の MIC : $\geq 6.25\mu\text{g}/\text{mL}$)に対する GRNX 及び他の抗菌剤の MIC を測定した。その結果、GRNX の MIC は $0.2\sim 0.78\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、LVFX の $1/64\sim 1/16$ 、GFLX の $1/16\sim 1/4$ 及び MFLX の $1/8\sim 1/2$ であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

キノロン耐性 *S. pneumoniae* に対する抗菌活性

菌株	アミノ酸置換		MIC($\mu\text{g/mL}$)			
	GyrA ^{a)} 変異	ParC ^{b)} 変異	GRNX	LVFX	GFLX	MFLX
D-3813	⁶⁷ Ile→Met ⁸¹ Ser→Phe	None	0.2	12.5	3.13	1.56
D-3650	⁸¹ Ser→Phe	⁷⁹ Ser→Ala	0.78	12.5	6.25	3.13
D-3668	⁸¹ Ser→Phe	⁷⁹ Ser→Phe	0.78	25	12.5	6.25
D-4230	⁸¹ Ser→Tyr	⁷⁹ Ser→Tyr	0.78	25	6.25	3.13
D-4227	⁸¹ Ser→Phe	⁷⁹ Ser→Phe ¹³⁷ Lys→Asn	0.78	12.5	6.25	3.13
ATCC 49619	—	—	0.05	0.78	0.2	0.1

接種菌量： 10^6 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

a)GyrA：DNA ジャイレース サブユニット A b)ParC：トポイソメラーゼIV サブユニット A

3) 殺菌作用¹⁸⁾

① 標準菌株に対する MIC 及び MBC

S. aureus、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* に対する GRNX 及び他の抗菌剤の MIC と MBC(最小殺菌濃度)を測定した。その結果、GRNX の MIC と MBC は LVFX 及び GFLX と同様に一致し、その作用は殺菌的であった。

MIC 及び MBC

薬剤	菌 株			
	<i>S. aureus</i> IFO 12732 ^{a)}	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 ^{b)}	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031 ^{a)}	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 ^{a)}
GRNX	0.0313/0.0313	0.0313/0.0313	0.0078/0.0078	1/1 ^{**}
LVFX	0.25/0.25	0.5/0.5	0.0156/0.0156	1/1
GFLX	0.125/0.125	0.125/0.125	0.0078/0.0078	1/1
MFLX	0.0625/0.0625	0.0625/0.125	0.0078/0.0156	2/2 ^{**}

成績：MIC($\mu\text{g/mL}$)/MBC($\mu\text{g/mL}$)を示す。

接種菌量：*S. aureus* IFO 12732 1.04×10^7 CFU/mL

S. pneumoniae ATCC 49619 7.8×10^6 CFU/mL

K. pneumoniae ATCC 10031 9.8×10^6 CFU/mL

P. aeruginosa ATCC 27853 1.1×10^7 CFU/mL

a)MIC 測定培地：カチオン調整ミューラーヒントン液体培地(CAMHB)

MBC 測定培地：ミューラーヒントン寒天培地(MHA)

b)MIC 測定培地：5%馬溶血液加 CAMHB

MBC 測定培地：5%綿羊脱繊維血液加 MHA

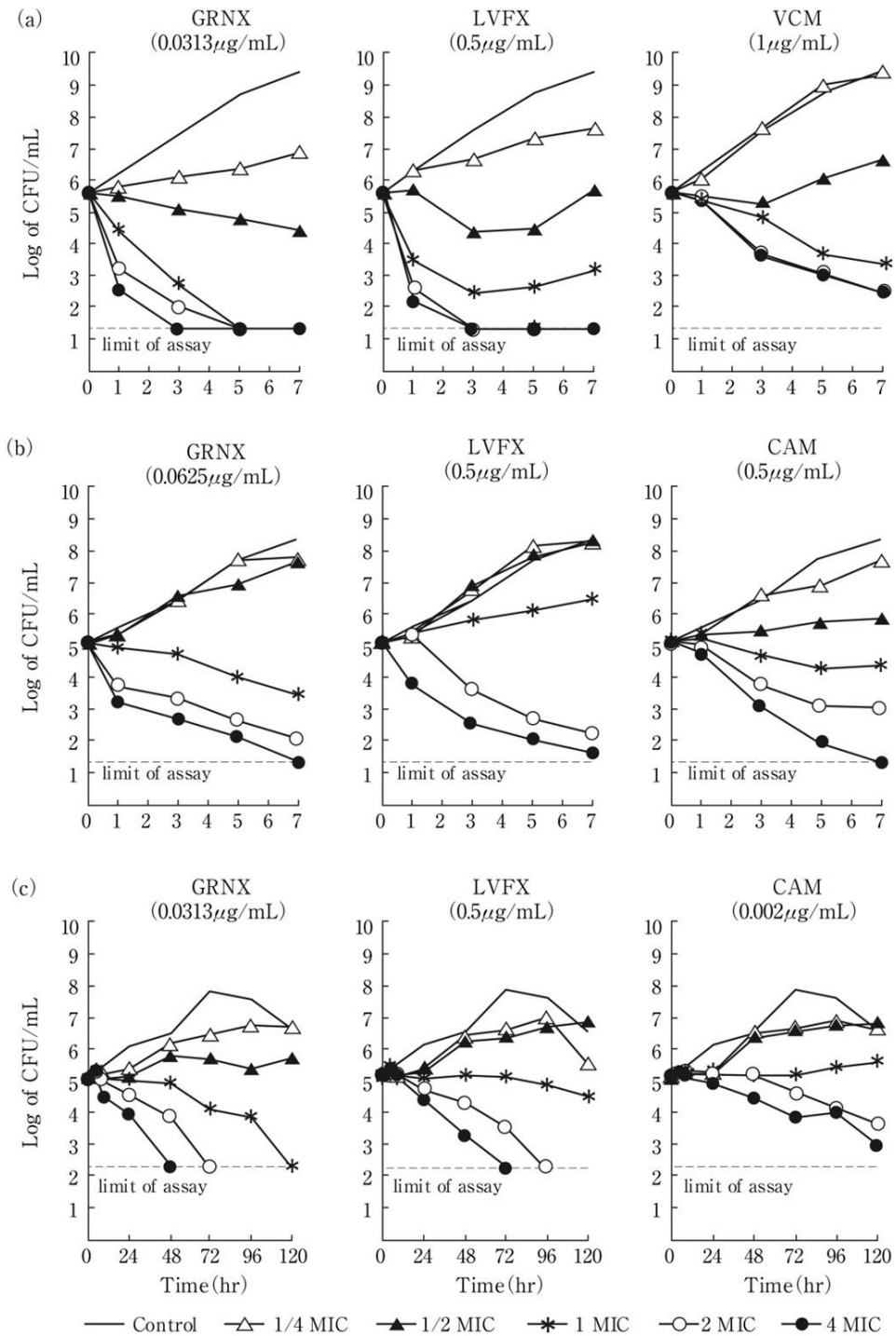
※適応外菌種

② 生育曲線に及ぼす影響

メチシリン耐性 *S. aureus* F-1479 及びペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-1714 及び *M. pneumoniae* FH に GRNX 及び他の抗菌剤の各種濃度(1/4、1/2、1、2、4MIC)を作用させ経時的に生菌数を測定した。その結果、GRNX は他の抗菌剤と同様に殺菌性を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

GRNX 及び他の抗菌剤の生育曲線に及ぼす影響



(a)メチシリン耐性 *S. aureus* F-1479、(b)ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-1714、(c)*M. pneumoniae* FH

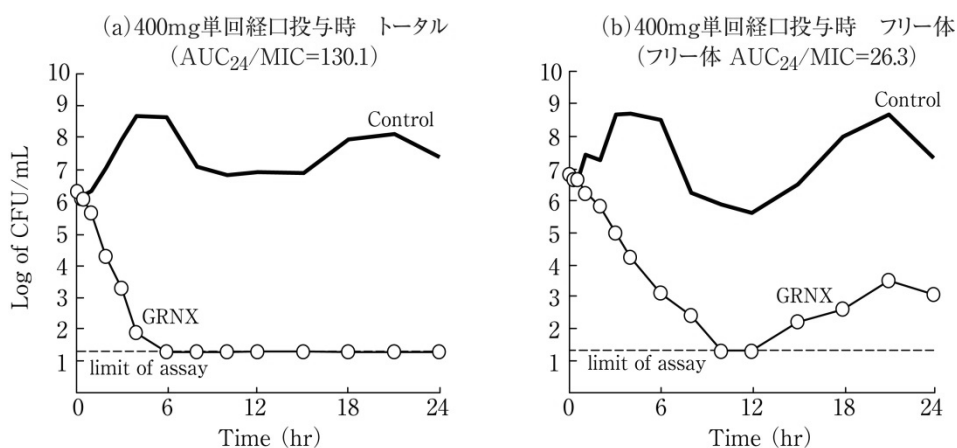
- ③ *In vitro* pharmacokinetic model (*in vitro* PK モデル)における *S. pneumoniae* D-1687 に対する殺菌効果
 国内での GRNX 400mg 単回経口投与時に相当する血清中濃度推移を *in vitro* で再現した *in vitro* PK モデルにおいて、経時的に生菌数を測定してキノロン耐性 *S. pneumoniae* D-1687 に対する殺菌効果を検討した。その結果、GRNX 400mg 単回経口投与時のフリー体 AUC₂₄/MIC が 26.3 以上の場合、殺菌力は十分であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

S. pneumoniae D-1687 に対する GRNX の薬力学的パラメータ

パラメータ	GRNX 400mg	
	トータル	フリー体
タンパク結合率(%)	79.8%	
MIC($\mu\text{g/mL}$)	0.628	
$C_{\text{max}}/\text{MIC}$	11.8	2.39
$\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$	130.1	26.3
最大殺菌減少(ΔLog_{10} CFU/mL)	-5.12	-5.65
最大殺菌時間(hr)	5.37	10.9
殺菌曲線上面積 (ΔLog_{10} CFU \cdot hr/mL)	>110	>90.1
99.9%殺菌時間(hr)	2.90	4.75
-3Log 殺菌維持時間(hr)	>21.1	>19.4

In vitro PK モデルにおける *S. pneumoniae* D-1687 に対する殺菌効果



4) 実験的感染モデルに対する治療効果¹⁹⁾

① 実験的全身感染モデルに対する治療効果(マウス)

メチシリン耐性 *S. aureus* F-1479、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-979、及び *E. coli* TK-16 の菌液をマウス腹腔内に接種し、感染 1 時間後に GRNX 及び他の抗菌剤を経口投与(0.2mL/マウス)。感染 7 日後の生存数から Probit 法により 50%有効用量(ED_{50} 値)を算出した。メチシリン耐性 *S. aureus* F-1479 に対する GRNX 群の ED_{50} 値は 0.00593mg/マウスであり、LVFX 群及び GFLX 群より低く、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-979 では 0.555mg/マウスで、GFLX 群と同程度で、LVFX 群より低かった。*E. coli* TK-16 に対しては 0.0111mg/マウスであり、LVFX 群及び GFLX 群と同程度であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

マウス実験的全身感染に対する治療効果

感染菌 [感染量]	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ED ₅₀ (mg/マウス)	95%信頼限界値 (mg/マウス)
<i>S. aureus</i> F-1479 [9.2×10^7 CFU/マウス]	GRNX	0.025	0.00593	0.00297-0.0107
	LVFX	0.39	0.117	0.0716-0.194
	GFLX	0.2	0.0208	0.00158-0.125
<i>S. pneumoniae</i> D-979 [3.1×10^3 CFU/マウス]	GRNX	0.05	0.555	0.473-0.633
	LVFX	0.78	1.91	0.202-2.60
	GFLX	0.2	0.557	0.456-0.654
<i>E. coli</i> TK-16 [5.7×10^5 CFU/マウス]	GRNX	0.00313	0.0111	0.00908-0.0130
	LVFX	0.00625	0.0121	0.00989-0.0145
	GFLX	0.00313	0.0112	0.00918-0.0131

動物：ICR マウス、雄性、4 週齢、10 匹/群

評価：感染 7 日後の生存匹数より Probit 法を用いて ED₅₀ 値及び 95%信頼限界値を算出した。計算には SAS release 8.2(SAS インスティテュートジャパン)を用いた。

② 実験的肺炎モデルに対する治療効果(マウス)

ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-979 をマウスに経鼻的に接種し、感染 18 時間後より GRNX 及び他の抗菌剤 5mg/kg を 1 日 3 回(4 時間間隔)、2 日間経口投与。最終投与の 18 時間後に死亡率及び肺での生菌数を測定した。その結果、コントロール群の死亡率 70%に対し、GRNX 群の死亡率は 0%で LVFX 群及び GFLX 群と同様であった。GRNX 群における肺内生菌数は $<2.68 \pm 0.83 \text{Log}_{10}$ CFU/g of lung であり、LVFX 群及び GFLX 群に比べて有意に少なかった(それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.05$)。

ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-979 によるマウス実験的肺炎に対する治療効果

群	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	致死率 (%)	肺内生菌数 (Log_{10} CFU/g of lung)
コントロール	—	70	$5.11 \pm 0.95^*$
GRNX	0.05	0	$<2.68 \pm 0.83$
LVFX	0.78	0	$5.30 \pm 0.88^{***}$
GFLX	0.2	0	$4.15 \pm 0.74^*$

動物：ICR マウス、雄性、4.5 週齢、10 匹/群

感染：ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* D-979 6.0×10^6 CFU/20 μL /マウス経鼻感染
平均値 \pm S.D.

* : $p < 0.05$ 、*** : $p < 0.001$ (vs GRNX 群、Dunnett 検定)

③ クラミジア実験的肺炎モデルに対する治療効果(マウス)

感染 4 日前にシクロホスファミド(250mg/kg)を腹腔内投与したマウスに *C. pneumoniae* TW-183 を経気道的に接種し、感染翌日より GRNX 及び他の抗菌剤を 1 日 2 回(8 時間間隔)、3 日間経口投与。最終投与の 14 日後の生存匹数より 1 回あたりの投与量として ED₅₀ 値を算出した。その結果、GRNX 群の ED₅₀ 値は 0.0286mg/マウスであり、LVFX 群及び AZM 群より有意に低かった($p < 0.05$)。

C. pneumoniae TW-183 によるマウス実験的肺炎モデルに対する治療効果

群	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ED ₅₀ [95%信頼限界値] ^{a)} (mg/マウス)
GRNX	0.008	0.0286[0.00206-0.0497]
LVFX	0.25	0.435*[0.327-0.555]
AZM	0.125	0.114*[0.00449-0.248]

a)Probit 法

動物：ICR マウス、雄性、4 週齢、10 匹/群

感染：*C. pneumoniae* TW-183 1.94×10^7 IFU/マウス気道内接種

* : $p < 0.05$ (vs GRNX 群、Probit 法)

VI. 薬効薬理に関する項目

④ マイコプラズマ実験的肺炎モデルに対する治療効果(ハムスター)

ハムスターの気道内に *M. pneumoniae* FH の菌液(0.1mL)を接種し、感染 7 日後より GRNX 及び他の抗菌剤を 1 日 1 回(10、20、40mg/kg)、2 日又は 5 日間経口投与。最終投与翌日の気管支肺胞洗浄液(BALF)より生菌数を測定した。その結果、GRNX 10mg/kg 投与群における感染 12 日後の BALF 中生菌数は $4.95 \pm 0.40 \text{Log}_{10}$ CFU/mL で、コントロール群に比べて有意に少なく($p < 0.01$)、LVFX 群及び CAM 群より少なかった。GRNX 20mg/kg 投与群及び 40mg/kg 投与群における感染 12 日後の BALF 中生菌数はそれぞれ、 $< 2.90 \pm 0.71$ 及び $< 2.30 \text{Log}_{10}$ CFU/mL であり、コントロール群及び LVFX 群に比べて有意に少なく、CAM 群より少なかった。

M. pneumoniae FH によるハムスター実験的肺炎に対する治療効果

群	用量 (mg/kg/日)	BALF 中生菌数(Log ₁₀ CFU/mL)	
		感染 9 日後 (2 日間投与終了翌日)	感染 12 日後 (5 日間投与終了翌日)
コントロール	—	5.48 ± 0.24	5.51 ± 0.11
GRNX	10	5.04 ± 0.34	4.95 ± 0.40 ^{a)}
LVFX		5.19 ± 0.28	5.26 ± 0.17
CAM		5.12 ± 0.38	5.26 ± 0.29
コントロール	—	5.58 ± 0.25	5.07 ± 0.40
GRNX	20	4.11 ± 0.32	< 2.90 ± 0.71 ^{b), c)}
LVFX		5.29 ± 0.24	5.16 ± 0.41
CAM		5.34 ± 0.38	4.42 ± 0.68
コントロール	—	5.54 ± 0.25	5.52 ± 0.12
GRNX	40	3.76 ± 0.28	< 2.30 ^{d), e)}
LVFX		5.18 ± 0.24	5.37 ± 0.19
CAM		4.61 ± 0.66	4.20 ± 1.15

動物：Syrian ハムスター、雄性、5 週齢、5~8 匹/群

感染：*M. pneumoniae* FH 1.76×10^8 CFU/mL、0.1mL/ハムスター気道内接種
 平均値 ± S.D.

a) $p < 0.01$ (vs コントロール群、パラメトリック Tukey-Kramer 検定)

b) $p < 0.05$ (vs コントロール群、ノンパラメトリック Tukey 検定)

c) $p < 0.01$ (vs LVFX 群、ノンパラメトリック Tukey 検定)

d) $p < 0.001$ (vs コントロール群、ノンパラメトリック Tukey 検定)

e) $p < 0.05$ (vs LVFX 群、ノンパラメトリック Tukey 検定)

MIC：GRNX(0.0313 µg/mL)、LVFX(0.5 µg/mL)、CAM(0.002 µg/mL)

⑤ レジオネラ肺炎モデルに対する治療効果(モルモット)

モルモットの気道内に *L. pneumophila* ATCC 33152 の菌液(0.3mL)を接種し、感染 24 時間後より GRNX 及び他の抗菌剤を 5mg/kg を 1 日 1 回、2 日又は 7 日間経口投与。最終投与 24 時間後の肺での生菌数を測定した。その結果、GRNX 群の感染 3 日後における肺内生菌数は $8.03 \pm 0.930 \text{Log}_{10}$ CFU/lung であり、コントロール群と比べて有意に少なく($p < 0.05$)、CAM 群と同程度であった。GRNX 群の感染 8 日後における肺内生菌数は $2.84 \pm 0.135 \text{Log}_{10}$ CFU/lung であり、コントロール群と比べて有意に少なく($p < 0.05$)、CPFX 群及び CAM 群より少なく、RFP と同程度であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

L. pneumophila ATCC 33152 によるモルモット実験的肺炎に対する治療効果

群	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	用量 (mg/kg/日)	肺内生菌数(Log_{10} CFU/lung)		
			感染 1 日後	感染 3 日後 (2 日間投与)	感染 8 日後 (7 日間投与)
コントロール	—	—	9.20 \pm 0.159	10.3 \pm 0.273	10.3 ^{a)}
GRNX	0.0078	5	—	8.03 \pm 0.930 ^{b)}	2.84 \pm 0.135 ^{c)}
LVFX	0.0156	5	—	5.01 \pm 0.474 ^{d)}	< 2.60 ^{c)}
CPFX	0.0313	5	—	6.84 \pm 1.28 ^{e)}	5.53 \pm 0.969
RFP*	0.000125	5	—	6.26 \pm 0.391 ^{d)}	3.60 \pm 0.991 ^{c)}
CAM	0.0078	5	—	8.03 \pm 1.03 ^{b)}	7.56 \pm 3.79 ^{b)}

動物：Hartley モルモット、雄性、3.5 週齢、4~5 匹/群

感染：*L. pneumophila* ATCC 33152 3.2×10^7 CFU/mL、0.3mL/モルモット気道内接種

平均値 \pm S.D.

a)感染 6 日後までに全例死亡したため、感染 3 日後におけるコントロール群の平均肺内生菌数(10.3 Log_{10} CFU/lung)をあてはめた。

b) $p < 0.05$ (vs コントロール群、LVFX 群及び RFP 群、パラメトリック Tukey-Kramer 検定)

c) $p < 0.05$ (vs コントロール群、ノンパラメトリック Tukey 検定)

d) $p < 0.05$ (vs コントロール群、GRNX 群、CPFX 群、CAM 群、パラメトリック Tukey-Kramer 検定)

e) $p < 0.05$ (vs コントロール群、LVFX 群、パラメトリック Tukey-Kramer 検定)

f) $p < 0.05$ (vs コントロール群、GRNX 群、CAM 群、パラメトリック Tukey-Kramer 検定)

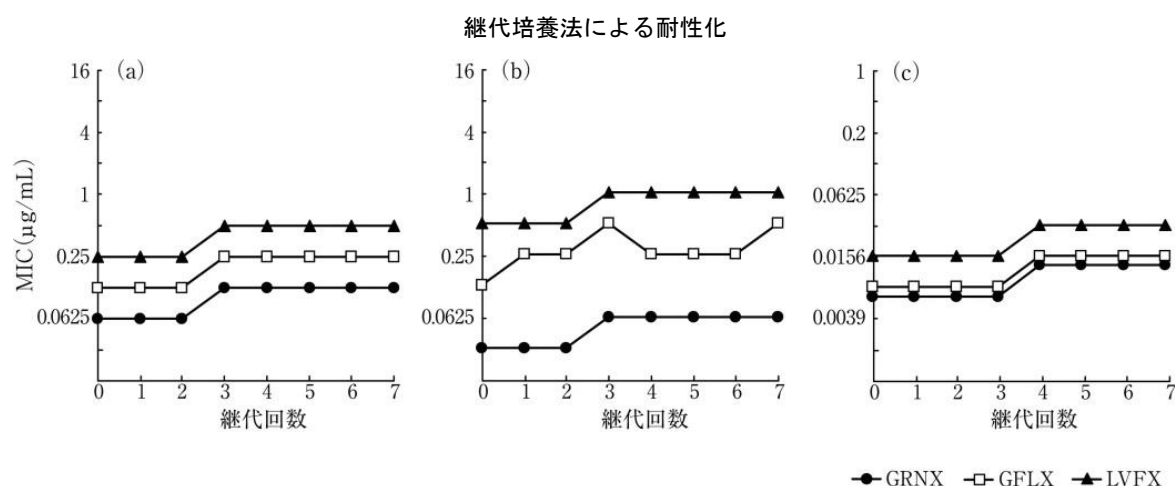
g)5 例中 3 例が途中死亡したため、途中死亡した 3 例には感染 3 日後におけるコントロール群の平均肺内生菌数(10.3 Log_{10} CFU/lung)をあてはめた。

※適応外菌種

5) 耐性菌出現頻度¹⁸⁾

① 試験管内耐性獲得

GRNX 及び比較薬剤の希釈系列液中で 7 回継代培養後の菌に対する GRNX の MIC は、*S. aureus* IFO 12732、*S. pneumoniae* ATCC 49619、*K. pneumoniae* ATCC 10031 では 2 倍の上昇であり、LVFX 及び GFLX の 2~4 倍と同程度であった。各種菌株に対する GRNX の試験管内耐性獲得の程度は LVFX 及び GFLX と同程度であった。



(a)*S. aureus* IFO 12732、(b)*S. pneumoniae* ATCC 49619、(c)*K. pneumoniae* ATCC 10031

感受性測定用培地：*S. aureus*、*K. pneumoniae*：カチオン調整ミューラーヒントン液体培地(CAMHB)、

S. pneumoniae：5%馬溶血液加 CAMHB

② Mutant prevention concentration (MPC)

DNA ジャイレース若しくはトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域(Quinolone resistance determining region ; QRDR)に変異を有するキノロン低感受性 *S. aureus* 及びキノロン低感受性 *S. pneumoniae* 並びにこれらの変異のないキノロン感受性 *S. aureus* 及び *S. pneumoniae* に対する GRNX の MPC は、*S. aureus* が 0.1~1 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. pneumoniae* が 0.08~1 $\mu\text{g/mL}$ であり、いずれも LVFX 及び GFLX より低かった。

VI. 薬効薬理に関する項目

S. aureus 及び *S. pneumoniae* に対する MPC

菌株	アミノ酸置換		MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)/MPC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	GyrA 変異	GrlA/ParC 変異	GRNX	LVFX	GFLX
<i>S. aureus</i> CR-3	None	⁸⁰ Ser→Phe	0.02/1	0.3/4	0.2/3
<i>S. aureus</i> F-1659	⁸⁸ Glu→Gly	⁸⁰ Ser→Tyr	0.2/1	2/8	0.5/3
<i>S. aureus</i> IFO 12732	None	None	0.03/0.2	0.2/0.7	0.06/0.3
<i>S. aureus</i> SA113	None	None	0.01/0.1	0.1/0.7	0.03/0.3
<i>S. pneumoniae</i> CR-1	None	⁷⁹ Ser→Tyr	0.1/1	2/30	0.4/5
<i>S. pneumoniae</i> D-3197	None	⁷⁹ Ser→Phe	0.2/1	2/30	0.6/7
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	None	None	0.04/0.08	0.5/0.5	0.2/0.4

接種菌量：MIC；*S. aureus* $3.2\sim 4.6\times 10^6$ CFU/mL

S. pneumoniae $1.0\sim 1.8\times 10^6$ CFU/mL

MPC；*S. aureus* $1.38\sim 2.63\times 10^{10}$ CFU/plate

S. pneumoniae $1.07\sim 1.95\times 10^{10}$ CFU/plate

MIC 測定法：寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)

感受性測定用培地：*S. aureus*；ミューラーヒントン寒天培地(MHA)

S. pneumoniae；5%綿羊脱繊維血液加 MHA

6) PK-PD (*in vitro*)^{18, 20)}

本剤 400mg 単回投与時の AUC は $118.1\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、各種臨床分離株に対する AUC/MIC₉₀ は下表のとおりであった。

菌種	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC/MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.05	2,362
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP、PISP、PRSP)	0.1	1,181
<i>H. influenzae</i>	0.05	2,362
<i>M. catarrhalis</i>	0.025	4,724

<参考>キノロン系抗菌剤における AUC/MIC の目安

30～40 以上：グラム陽性菌(肺炎球菌)に対する治療で必要とされる数値

100～125 以上：グラム陰性菌に対する治療で必要とされる数値

7) 腸内細菌叢に及ぼす影響⁵⁾

健康成人 6 例に GRNX 400mg を 1 日 1 回、14 日間空腹時反復経口投与し、腸内細菌叢への影響を検討した結果、被験者の糞便中から好気性菌 14 菌種、嫌気性菌 11 菌種が検出されたが、抗菌剤投与による下痢発現時に報告されている特異な菌種(*Candida* spp.、*K. oxytoca*)はみられなかった。また、GRNX 投与により、好気性菌群及び嫌気性菌群の一部(*E. faecalis*、*E. coli*)で細菌数の減少がみられたが、投与 28 日後には投与前の状態に回復した。また、軟便が 1 例発現したが、他の被験者の細菌数の変動と大きな相違はなく、投与 7 日後、14 日後の *Bifidobacterium* spp.、*Bacteroides* spp.の細菌数は正常であり、投与 2 日前と比べて大きな差はなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

起炎菌に対する抗菌力と感染部位への移行性により異なる。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」及び「4. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人に本剤400mgを単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は1.58時間であった²⁰⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

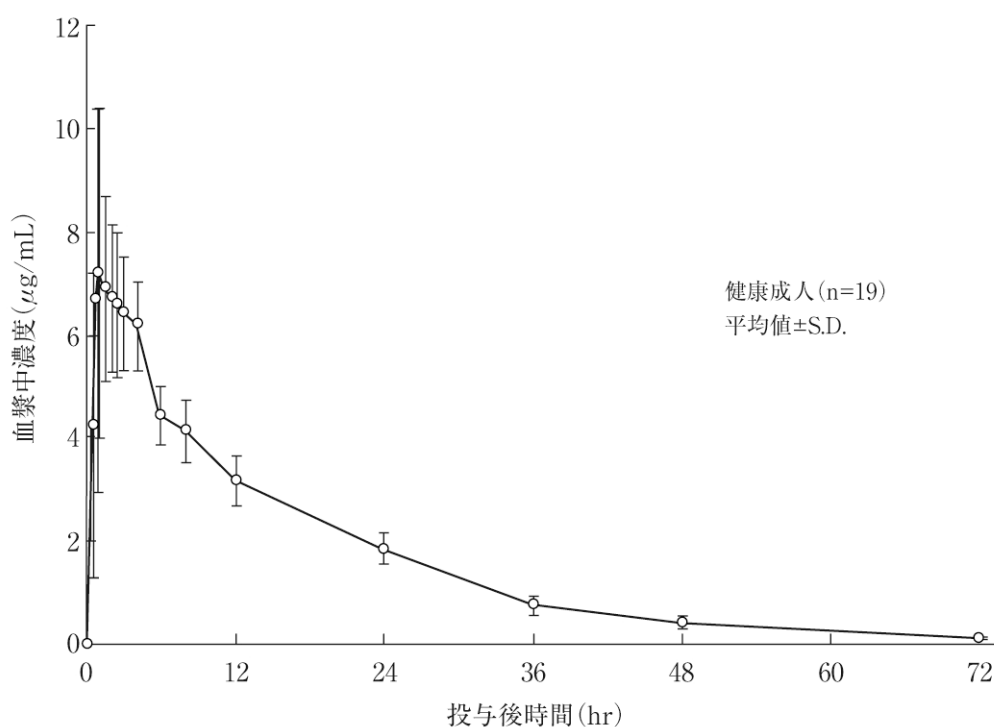
① 単回投与时²⁰⁾

健康成人 19 例に本剤(円形錠)を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。

投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
400mg	19	8.86 ± 2.36	1.58 ± 0.97	118.1 ± 17.6	12.4 ± 1.1

平均値 \pm S.D.

血漿中濃度推移(円形錠)



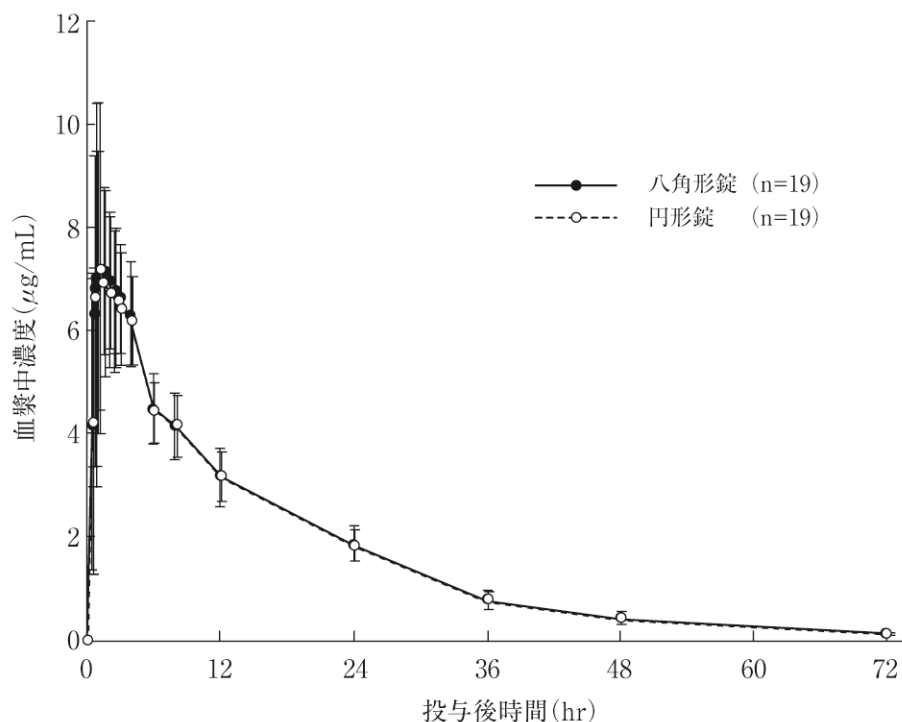
VII. 薬物動態に関する項目

<参考：八角形錠^{a)}と円形錠の血漿中濃度推移(生物学的同等性)>²⁰⁾

健康成人 19 例に本剤八角形錠^{a)}400mg 又は本剤円形錠 400mg を 2 群 2 時期のクロスオーバー法により単回経口投与し、生物学的同等性を検討した。両剤とも、血漿中濃度は最高値を示した後、同様に推移しながら低下し、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} などの薬物動態パラメータはほぼ同様であった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} の比はいずれも生物学的同等性判断基準の範囲内であったことから、本剤八角形錠と円形錠の生物学的同等性が認められた。

a) 「I.1. 開発の経緯」の項参照

八角形錠^{a)}及び円形錠の血漿中濃度推移



製剤	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
八角形錠 ^{a)}	8.73 ± 1.83	117.5 ± 18.0	119.5 ± 18.4	1.47 ± 1.01	12.6 ± 1.3
円形錠	8.86 ± 2.36	116.1 ± 17.1	118.1 ± 17.6	1.58 ± 0.97	12.4 ± 1.1

a) 「I.1. 開発の経緯」の項参照

平均値 \pm S.D.

<参考：カプセル剤>⁵⁾

健康成人 6 例にカプセル剤 400mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータは、錠剤 400mg と同様の体内動態を示した。

投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
400mg	6	7.43 ± 1.42	2.46 ± 1.54	100.7 ± 16.4	12.36 ± 2.21

平均値 \pm S.D.

VII. 薬物動態に関する項目

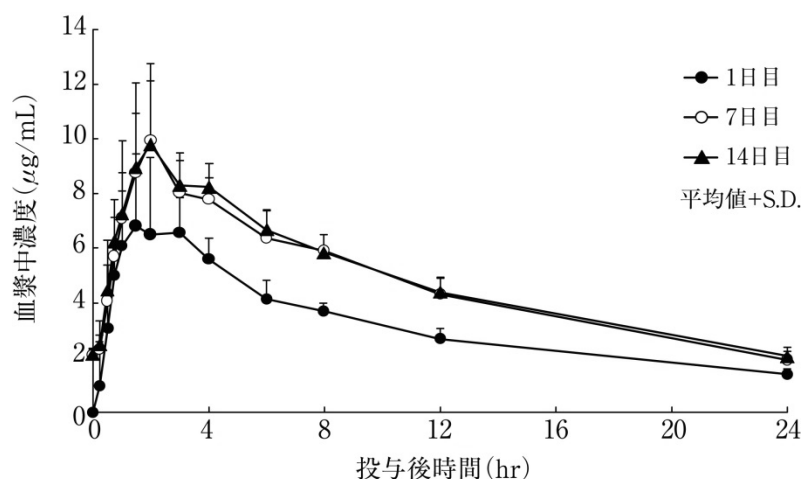
② 反復投与時⁵⁾

＜参考：カプセル剤＞

健康成人 6 例にカプセル剤 400mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与し、血漿中濃度の推移を検討した。血漿中濃度は、投与 7 日目までに定常状態に到達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。また、投与 1 日目に対する投与 7 日目及び 14 日目のトラフ値の比は、それぞれ 1.39 ± 0.13 及び 1.49 ± 0.12 であることから、投与 7 日目までに定常状態に到達しているものと考えられた。最高血漿中濃度到達時間(T_{max})及び半減期($t_{1/2}$)は投与期間中ほぼ一定の値を示し、経時的な変化は認められなかった。

投与量	例数	投与日	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
400mg	6	1 日目	8.36 ± 1.64	2.08 ± 0.80	75.3 ± 9.2	11.66 ± 1.55
		7 日目	11.06 ± 1.81	2.25 ± 0.88	110.9 ± 9.8	9.76 ± 0.60
		14 日目	10.90 ± 2.08	2.33 ± 0.98	114.9 ± 11.2	10.67 ± 0.55

平均値±S.D.



2) 感染症患者²⁾

慢性呼吸器病変の二次感染患者 136 例(PK 解析対象例数：133 例)に本剤 400mg を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与し、母集団 PK 解析を行い、健康成人 6 例に本剤 400mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した試験のデータ(7 日目)と比較した。

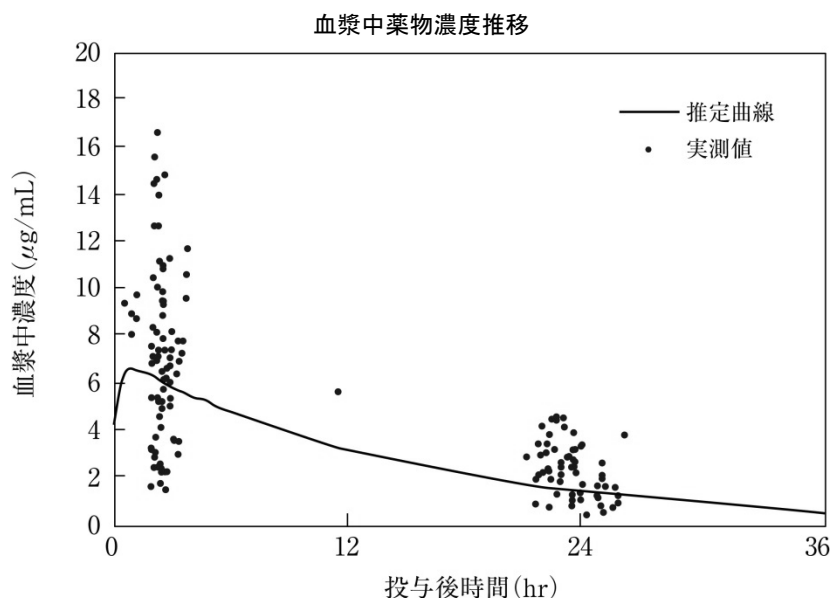
感染症患者における最高血漿中濃度(C_{max})は $9.21 \pm 2.28 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-24} は $122.2 \pm 34.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。健康成人に反復経口投与した試験のデータと比較して、薬物動態パラメータに大きな差はみられなかった。

	例数	PK 解析対象例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
感染症患者	136	133	9.21 ± 2.28	122.2 ± 34.2
健康成人 ^{a)}	6	—	11.06 ± 1.81	110.9 ± 9.8

a)健康成人にカプセル剤 400mg を 1 日 1 回、14 日間空腹時反復経口投与した試験のデータ(7 日目)

平均値±S.D.

VII. 薬物動態に関する項目



3) 腎機能障害患者³⁾

<参考：外国人データ>

腎機能正常者、透析を必要としない重度の腎機能障害患者、血液透析(HD)施行患者及び持続式携帯腹膜透析(CAPD)施行患者に本剤 600mg^{*}を単回経口投与したとき、 C_{max} は腎機能正常者と比較し、重度の腎機能障害患者で 20～52%減少した。また、AUC は透析を必要としない重度の腎機能障害患者で 51%増加し、HD 又は CAPD 管理の重度の腎機能障害患者で 1.2～21%増加した。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回 400mg を 1日 1回経口投与する。」である。

腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)	例数	C_{max} ^{注1)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{注1)} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ ^{注2)} (hr)	T_{max} ^{注3)} (hr)
正常 (Ccr > 80)	6	12.6 [30.3]	136.4 [20.1]	14.4 ± 3.3	1.00 [0.50, 1.50]
透析を必要としない重度の 腎機能障害患者(Ccr < 30)	6	10.1 [37.0]	205.4 [36.4]	26.5 ± 6.9	1.50 [0.50, 2.05]
血液透析(HD)施行患者	7 ^{注4)}	6.0 [23.6]	138.0 [37.4]	32.7 ± 4.5	1.50 [0.75, 3.00]
	6 ^{注5)}	9.2 [24.0]	156.5 [34.6]	24.5 ± 5.0	0.88 [0.50, 2.00]
持続式携帯腹膜透析(CAPD) 施行患者	6	7.1 [26.7]	165.0 [27.7]	28.5 ± 6.5	2.00 [0.75, 4.00]

注1)幾何平均値 [CV%]

注2)平均値±S.D.

注3)中央値 [min, max]

注4)600mg 投与3時間後から HD 実施(4時間)。

注5)HD 完了直後に 600mg を投与し、投与 68時間後から HD 実施(4時間)。

<参考：低体重患者>²⁾

低体重(40kg 未満)の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害(Ccr 30mL/min 未満)の患者に、本剤 400mg を反復投与したときの AUC_{0-24} の平均は $219\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ (計算値)であり、これらの患者に投与するときは、低用量(200mg)を用いることが望ましい。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 肝機能障害患者²¹⁾

＜参考：外国人データ＞

肝機能正常者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A、B 又は C)に本剤 600mg[※]を単回経口投与したとき、C_{max} は肝機能正常者と比較した場合、中等度又は重度の肝機能障害患者でやや低下したが、軽度の肝機能障害患者では低下がみられなかった。また、AUC は肝機能正常者と比較した場合、軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者で有意な変化はなかった。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

肝機能障害の程度	例数	C _{max} ^{注1)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{注1)} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} ^{注2)} (hr)	T _{max} ^{注3)} (hr)
正常	6	11.0 [29.0]	113.0 [25.8]	11.8±1.5	1.13 [0.50, 3.00]
軽度 (Child-Pugh A)	6	9.9 [18.9]	131.3 [45.7]	17.4±5.8	1.17 [0.75, 3.00]
中等度 (Child-Pugh B)	6	8.3 [17.5]	108.6 [14.1]	20.2±6.8	1.25 [0.50, 2.00]
重度 (Child-Pugh C)	2	7.0 [1.4]	113.9 [37.1]	16.3±2.6	0.63 [0.50, 0.75]

注1)幾何平均値 [CV%]

注2)平均値±S.D.

注3)中央値 [min, max]

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 14 例に本剤 400mg を 2 群 2 時期のクロスオーバー法により空腹時又は食事 30 分後に単回経口投与し、血漿中濃度の推移を検討した。空腹時投与と食後投与の幾何平均比の 90%信頼区間は、最高血漿中濃度(C_{max})が 0.807~0.952、AUC が 0.881~1.04 であり、FDA ドラフトガイダンスの基準(C_{max} : 0.70~1.43 及び AUC : 0.80~1.25)において食事の影響がないと判断する範囲内であった。また、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は空腹時投与で 1.96 時間、食後投与で 2.14 時間、半減期(t_{1/2})は空腹時投与で 11.0 時間、食後投与で 11.2 時間であり、空腹時投与と食後投与で差はみられなかった。したがって、本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、食事の影響を受けないと考えられた。

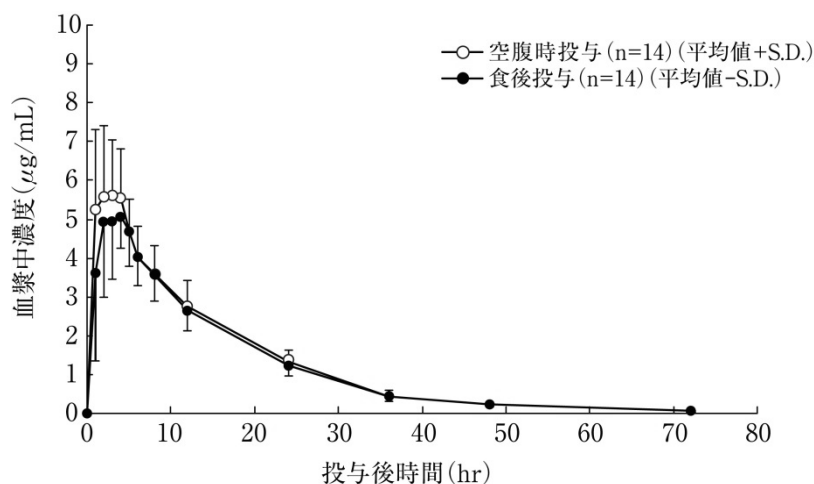
条件	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	14	7.19±1.66	1.96±1.58	89.8±17.4	11.0±0.795
食後投与	14	6.27±1.00	2.14±1.08	83.9±13.0	11.2±1.53
食後投与/ 空腹時投与 ^{a)}	14	0.876 0.807-0.952	—	0.925 0.881-1.04	—

— : 検討せず

平均値±S.D.

a)上段は幾何平均比、下段は 90%信頼区間

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



2) 併用薬の影響

① オメプラゾールとの併用

健康成人 14 例を対象とした外国の臨床薬理試験において、ガレノキサシン 600mg^{*}を単独経口投与及びオメプラゾール 40mg と併用投与(いずれも経口投与)したところ、血漿中ガレノキサシン濃度(C_{max} 及び AUC)の比(併用投与時/単独投与時)の 90%信頼区間は、ガレノキサシンの薬物動態に影響しないことを示す基準の範囲(C_{max} : 0.70~1.43、AUC : 0.80~1.25)に含まれていた。よって、ガレノキサシンのバイオアベイラビリティに及ぼすオメプラゾール併用の影響はないと判断した。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

② モルヒネとの併用

健康成人 24 例を対象とした外国の臨床薬理試験において、ガレノキサシン 600mg^{*}を単独経口投与、モルヒネ 0.10mg/kg を 10 分間静脈内投与、ガレノキサシン 600mg(経口投与)とモルヒネ 0.10mg/kg(10 分間静脈内投与)を同時投与、ガレノキサシン 600mg 経口投与の 2 時間後にモルヒネ 0.10mg/kg を 10 分間静脈内投与の 4 群クロスオーバー試験にて投与し影響を検討した。その結果、同時投与時におけるガレノキサシンの AUC は血漿中ガレノキサシン濃度の比(併用投与時/単独投与時)の 90%信頼区間においてあらかじめ定めたガレノキサシンの体内動態に影響を及ぼさないと判断した基準の範囲(0.80~1.25)に含まれていたものの、ガレノキサシンの C_{max} は 23.3%の減少を示した。しかしながらこの C_{max} の減少は、ガレノキサシンの有効性の指標が AUC/MIC に基づくことなどから、臨床上有用ではないと考えた。また、ガレノキサシン投与 2 時間後にモルヒネを投与した場合には影響は認められなかった。

さらに、血漿中モルヒネ及び 6 β -モルヒネグルクロナイド(モルヒネの活性代謝物)濃度(C_{max} 及び AUC)は単独投与、ガレノキサシンと同時投与、ガレノキサシンの 2 時間後投与でいずれも大きな違いはなく、それぞれの比(併用投与時/単独投与時)の 90%信頼区間もモルヒネ及び 6 β -モルヒネグルクロナイドの体内動態に影響を及ぼさないと判断した基準の範囲に含まれていた。

これらの結果から、ガレノキサシンはモルヒネ及び 6 β -モルヒネグルクロナイドの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認できた。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

③ ジゴキシンの併用

健康成人 16 例を対象とした外国の臨床薬理試験において、ガレノキサシン 600mg^{*}を 1 日 1 回 7 日間単独経口投与、ジゴキシシン 0.25mg を初日のみ 1 日 4 回、2~7 日目は 1 日 1 回単独経口投与、ガレノキサシン 600mg とジゴキシシン 0.25mg を 7 日間併用投与(いずれも 1 日 1 回同時経口投与)したところ、投与 7 日目の血漿中ガレノキサシン濃度(C_{max} 及び AUC)の比(併用投与時/単独投与時)の 90%信頼区間は、いずれもジゴキシシンがガレノキサシンの体内動態に影響を及ぼさないと判断した基準の範囲(C_{max} : 0.70~1.43、AUC : 0.80~1.25)に含まれていたことにより、ジゴキシシンの影響はないと考えた。

また、ジゴキシシンの AUC は併用時でも特に影響を受けなかったが、 C_{max} はやや高値を示し、 C_{max} の比(併用 7 日目/単独投与 7 日目)の 90%信頼区間の上限は 1.284 と、ガレノキサシンがジゴキシシンの体内動態

VII. 薬物動態に関する項目

に影響を及ぼさないと判断した基準の範囲(0.80~1.25)をわずかに逸脱した。しかしながら、ジゴキシンの血清中トラフ濃度の幾何平均値は、ジゴキシ単独投与時とガレノキサシン併用時と同程度であったため、ガレノキサシンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えた。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。」である。

④ 制酸剤（水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムを含有）、テオフィリンとの併用 「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

(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

感染症患者におけるポピュレーション解析の結果、 AUC_{0-24} 及び C_{max} で、女性患者の方が男性患者に比べて、それぞれ1.07倍及び1.20倍高かった。また、低体重及び C_{cr} の低下した患者で血漿中ガレノキサシン濃度が高いことが明らかとなった。さらに、高齢者では低体重及び C_{cr} の低下した患者が多く、血漿中ガレノキサシン濃度も非高齢者に比べて高くなる傾向が認められた¹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

$2.14 \pm 0.223(1/\text{hr})^{22)}$

国内第I相、第II相、第III相試験のうち、単回及び反復経口投与下での血中濃度の測定を行った237例を対象に解析した。被験者の年齢分布は第I相(健康者49例)及び第II相試験(55例)合計104例で 40.0 ± 29.7 、男女比は男性74%(77例)であった。また第III相試験の患者の年齢分布は 66.3 ± 14.8 、男女比は男性65%(87例)であった。

(3) バイオアベイラビリティ

<参考：外国人データ>²³⁾

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約92%であった(健康成人、600mg^{*}単回経口投与時)。

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。」である。

投与量 (例数)	投与 経路	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC^a)$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	バイオアベイラビリティ ^{a)}	$t_{1/2}^b)$ (hr)	$T_{max}^c)$ (hr)
600mg (n=14)	p.o.	11.4 [30.9]	146.7 [26.2]	0.92 [9.8]	12.0 (1.2)	1.5 [0.51, 4.00]
	i.v.	15.4 [16.5]	159.8 [26.6]	—	11.8 (1.2)	1.0 [0.67, 3.00]

a)幾何平均値 [CV%]

b)算術平均値(S.D.)

c)中央値 [min, max]

(4) 消失速度定数

$0.0515 \sim 0.0577(1/\text{hr})$ (健康成人、100mg^{*}、200mg^{*}、400mg、600mg^{*}カプセル剤単回経口投与時、n=24、平均値)

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。」である。

	投与量(例数)			
	100mg(n=6)	200mg(n=6)	400mg(n=6)	600mg(n=6)
ke(hr)	0.0515 ± 0.0178	0.0560 ± 0.0096	0.0577 ± 0.0108	0.0565 ± 0.0060

ke：消失速度定数

平均値±S.D.

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

第Ⅰ相臨床試験で400mg 単回経口投与を受けた健康成人被験者6例の年齢分布は 22.2 ± 2.1 であり、そのクリアランスは $67.8 \pm 11.2 \text{ mL/min}$ であった⁵⁾。

(6) 分布容積

第Ⅰ相臨床試験で400mg 単回経口投与を受けた健康成人被験者6例の分布容積は $71.1 \pm 9.5 \text{ L}$ であった⁵⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

健康成人14例に本剤400mgを空腹時単回経口投与し、投与後3時間後及び12時間後、経時的に測定した結果、血清蛋白結合率は79～80%であった⁵⁾(*ex vivo*)。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット²⁴⁾

絶食下のラットに¹⁴C-ガレノキサシン(5mg/kg)を単回経口投与した組織内放射能濃度は投与後15分で最高濃度に達した。大脳及び脊髄の放射能濃度は他の組織及び器官より低く、血漿中濃度の0.02～0.04倍であった。投与後24時間まで、各組織及び器官中濃度推移はほぼ血漿中濃度と平行に推移した。投与後24時間以降、各組織及び器官からの放射能の消失は血漿からの消失より遅かった。

ラットに¹⁴C-ガレノキサシンを単回経口投与したときの組織内濃度

組織	組織内放射能濃度(ng eq.ガレノキサシン/g or mL)				
	15分	2時間	6時間	24時間	72時間
血漿	2466±521	982±461	294±81	8.2±8.7	0.6±0.3
全血	1847±368	782±366	219±61	7.3±7.1	1.6±0.4
大脳	56.2±12.5	35.9±21.6	9.6±1.9	0.7±0.6	0.3±0.2

ラット：Wistar/ST、雄性、8週齢

平均値±S.D.(n=3)

投与量：5mg/kg、投与；0.5%メチルセルロース水溶液

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット²⁴⁾

器官形成期(妊娠13日目)及び妊娠末期(妊娠19日目)のラットに¹⁴C-ガレノキサシン(5mg/kg)を単回経口投与した後の胎児への移行性を検討した。投与後30分の母獣の血漿中放射能濃度は、妊娠13日目及び19日目でそれぞれ282及び242ng eq.ガレノキサシン/mLであり、ほぼ同程度であった。投与後30分の胎児中放射能濃度は、妊娠13日目及び19日目でそれぞれ76.5及び76.2ng eq.ガレノキサシン/gであり、放射能は胎盤を通過し胎児に移行した。母獣の血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は、妊娠13日目で0.27～0.47、妊娠19日目で0.32～2.18であった。

VII. 薬物動態に関する項目

器官形成期(妊娠 13 日目)のラットに ^{14}C -ガレノキサシンを 単回経口投与したときの胎児及び母獣中組織内濃度

組織	組織内放射能濃度(ng eq.ガレノキサシン/g or mL)		
	0.5 時間	6 時間	24 時間
血漿	282±80.7	23.6±12.4	N.D.
全血	223±67.8	18.8±11.6	N.D.
胎盤	258±81.4	35.5±13.6	1.0±0.6
胎児全身	76.5±32.5	10.4±3.6	N.D.

ラット：SD、雌性

平均値±S.D.(n=3)

投与量：5mg/kg、投与；0.5%メチルセルロース水溶液

妊娠末期(妊娠 19 日目)のラットに ^{14}C -ガレノキサシンを 単回経口投与したときの胎児及び母獣中組織内濃度

組織		組織内放射能濃度(ng eq.ガレノキサシン/g or mL)		
		0.5 時間	6 時間	24 時間
母獣	血漿	242±52.8	41.3±7.6	1.1±0.3
	全血	203±34.6	38.9±10.6	1.1±1.0
	胎盤	212±49.1	59.2±17.9	9.7±12.1
胎児	胎児全身	76.2±14.9	23.5±5.2	2.3±0.4
	全血	46.3±11.2	13.5±2.9	1.4±0.4

ラット：SD、雌性

平均値±S.D.(n=3)

投与量：5mg/kg、投与；0.5%メチルセルロース水溶液

(3) 乳汁への移行性

<参考：外国人データ>²⁵⁾

授乳婦 6 例に本剤 600mg^{*}を単回経口投与し、血漿中及び乳汁中薬物濃度の推移から、乳汁中への移行性を検討したところ、乳汁中に分泌されることが確認された。乳汁中ガレノキサシン濃度は、投与 0~6 時間後に最高値(約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)に達した。その後、乳汁中ガレノキサシン濃度は時間の経過とともに減少し、投与後 120 時間では 1 例を除き検出されなかった。投与後 24 時間までの乳汁中移行比は 0.35~0.44 の範囲で一定であった。投与量 600mg のうち、120 時間後までに乳汁中へ分泌された量は約 0.435mg(約 0.07%)であり、ガレノキサシンの移行量は高いものではなかった。

*承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

授乳婦におけるガレノキサシン 600mg 単回経口投与後の乳汁中薬物移行比

採取時間 (hr)	乳汁中濃度(S.D.) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	血漿中濃度(S.D.) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	乳汁/血漿中濃度比 (S.D.)
0-6	3.0(0.6)	8.9(2.7)	0.36(0.1)
6-12	1.8(0.7)	4.1(0.9)	0.44(0.1)
12-24	0.8(0.4)	2.1(0.3)	0.35(0.2)

(n=6)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

臨床試験において、本剤 400mg を単回経口投与したときの各組織及び体液への移行は下表のとおりであった^{5,26,27)}。

組織・体液 (採取時間)	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	組織・体液中濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)	血漿中濃度に対する比
副鼻腔粘膜 ^{注1)} (2.65-3.00hr) ²⁶⁾	6.120 \pm 1.799	6.006 \pm 1.954	1.028 \pm 0.386
口蓋扁桃組織 ^{注1)} (2.75-3.33hr) ²⁶⁾	5.862 \pm 0.202	9.438 \pm 1.706	1.605 \pm 0.244
中耳粘膜 ^{注1)} (2.68-3.28hr) ²⁶⁾	5.798 \pm 2.572	5.890 \pm 3.279	1.038 \pm 0.381
唾液 ^{注2)} (2hr) ⁵⁾	5.60 \pm 1.82	1.63 \pm 0.508	0.29 \pm 0.04
喀痰 ^{注1)} (3hr) ²⁷⁾	7.34 \pm 2.75	3.50 \pm 1.17	0.536 \pm 0.273

注1)n=5、注2)n=14

平均値 \pm S.D.

<その他>

細胞内移行性(*in vitro*)²⁸⁾

ヒト好中球又は培養細胞 HeLa229 に GRNX 及び他の抗菌剤を 0.5 $\mu\text{g/mL}$ になるように添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間作用後の細胞外濃度(E)及び細胞内濃度(C)を算出し、その比(C/E)から細胞内移行性を検討した結果、GRNX の比(C/E)は、ヒト好中球では 9.39 \pm 1.20、HeLa229 では 11.2 \pm 0.964 であり、良好な細胞内移行性を示した。

ヒト好中球及び HeLa229 細胞内への移行性

薬剤	C/E 比	
	ヒト好中球	HeLa229
GRNX	9.39 \pm 1.20*	11.2 \pm 0.964*
LVFX	4.96 \pm 0.267	4.35 \pm 0.388
GFLX	6.32 \pm 0.952	6.12 \pm 0.288

細胞：ヒト好中球、HeLa229

評価：細胞内濃度/細胞外濃度(C/E)を算出した。

測定値：平均値 \pm S.D.、n=4

*：p<0.05(vs LVFX 群及び GFLX 群、Dunnett 検定)

<参考：外国人データ>^{29,30)}

本剤 600mg^{*}を単回経口投与したときの各組織及び体液への移行は下表のとおりであった。

^{*}承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回 400mg を 1日 1回経口投与する。」である。

組織・体液 (採取時間)	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	組織・体液中濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)	血漿中濃度に対する比
肺実質 ^{注1)} (4-6hr)	6.43 \pm 2.42	15.16 \pm 8.93	2.57 \pm 1.81
気管支粘膜(2-4hr)	7.43 \pm 2.95 ^{注2)}	6.10 \pm 1.05 ^{注3)}	0.99 \pm 0.19 ^{注3)}
肺胞マクロファージ ^{注2)} (2.5-3.5hr)	10.0 \pm 2.8	106.1 \pm 60.3	11.15 \pm 8.16
肺胞上皮被覆液 ^{注2)} (2.5-3.5hr)	10.0 \pm 2.8	9.2 \pm 3.6	0.95 \pm 0.41

注1)n=8、注2)n=6、注3)n=3

平均値 \pm S.D.

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

日本人及び外国人被験者を対象とした単回投与試験で採取した血漿及び尿を用いてガレノキサシン未変化体及びその代謝物(M1、M4 及び M5)を測定した結果、血漿及び尿中ともに大部分が未変化体として存在し、代謝物として M1(硫酸抱合体)は微量で、M1/未変化体濃度比は 2.2~5.0%であった。酸化的代謝物(M4 及び M5)は M1 に比べてごくわずかに検出されたに過ぎなかった⁵⁾。したがって、日本人及び外国人被験者ともにガレノキサシンの主代謝物は硫酸抱合体であると推定した。

日本人及び外国人健康被験者におけるガレノキサシン単回投与時の
血漿中の代謝物/未変化体濃度比

	投与量	M1/未変化体	M4/未変化体	M5/未変化体
日本人 (n=6)	400mg	0.0504±0.0253	N.C.	N.C.
	600mg ^{**}	0.0421±0.0102	0.00095±0.00063	N.C.
外国人 (n=6)	400mg	0.0408±0.00587	N.C.	N.C.
	800mg ^{**}	0.0417±0.00823	0.00076±0.00061	N.C.

N.C. : 未算出

平均値±S.D

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回 400mg を 1日 1回経口投与する。」である。

日本人及び外国人健康被験者におけるガレノキサシン単回投与時の
尿中の代謝物/未変化体排泄モル量比

	投与量	M1/未変化体	M4/未変化体	M5/未変化体
日本人 (n=6)	400mg	0.0336±0.0191	0.00051±0.00019	0.00058±0.00014
	600mg ^{**}	0.0382±0.0226	0.00054±0.00014	0.00064±0.00007
外国人 (n=6)	400mg ^{a)}	0.0224±0.00485	0.00036±0.00011	0.00034±0.00008
	800mg ^{**}	0.0236±0.00672	0.00050±0.00012	0.00051±0.00035

a)n=5

平均値±S.D

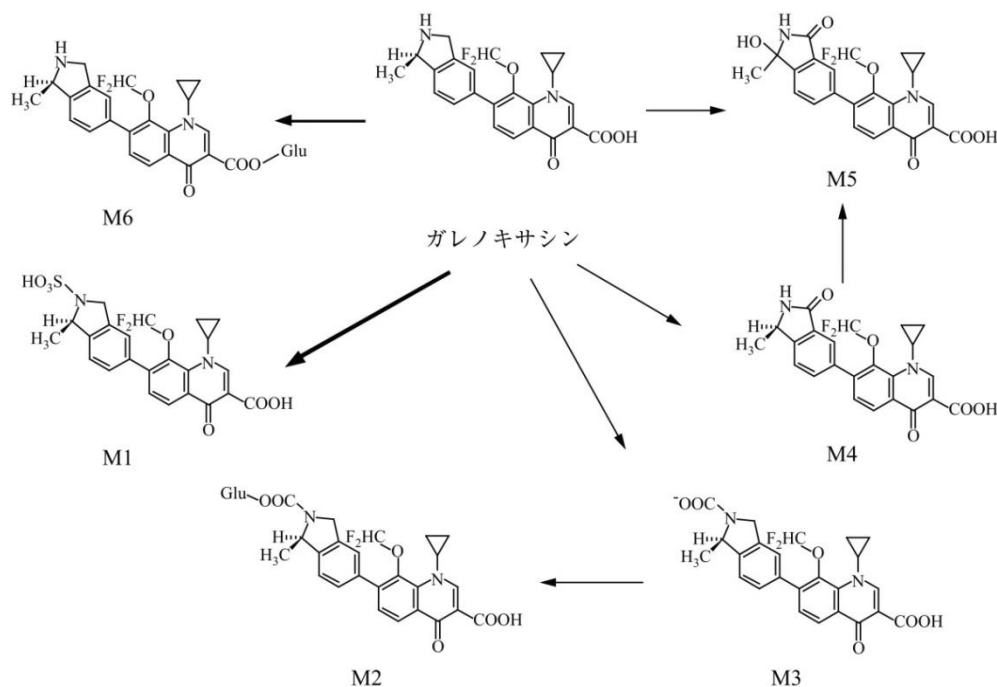
※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1回 400mg を 1日 1回経口投与する。」である。

<参考>ラット、イヌ、サル³¹⁾

ラット、イヌ及びサルにガレノキサシン及び¹⁴C-ガレノキサシンを経口、静脈内及び十二指腸内投与し、血漿、尿、胆汁及び糞中の代謝物について検討した結果、ガレノキサシンの代謝物として、硫酸抱合体(M1)、7位側鎖の酸化的代謝物(M4 及び M5)、グルクロン酸抱合体(M6)、炭酸付加体(M3)、M3のグルクロン酸抱合体(M2)が認められた。なお、ガレノキサシンを静脈内投与した後のラット及びイヌの尿及び胆汁中に光学異性体は確認されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

ガレノキサシンの代謝経路(推定)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

血漿中、尿中及び糞中の主代謝物は、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体で、チトクローム P-450(CYP) による酸化的代謝物はわずかであった³¹⁾。また、ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、200 μ mol/L(C_{max} の 7.7 倍)まで CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の代謝活性に対する阻害作用は弱かった³²⁾。ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の誘導は認められなかった³³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 92%と高い値を示した²³⁾ことより、初回通過効果の影響は少ないと考えられる。(「2. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ガレノキサシンの代謝物である硫酸抱合体(M1)、7位側鎖の酸化的代謝物(M4及びM5)は多くの菌種に対して抗菌活性が認められたが、その活性は GRNX の 1/4~1/4096 以下であった³⁴⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ガレノキサシンは、腎及び肝からバランスよく排泄される⁵⁾。(「(2)3) ¹⁴C 標識体の尿及び糞中排泄」の項参照)

(2) 排泄率

1) 単回投与時の尿中排泄率³⁵⁾

健康成人 19 例に本剤(円形錠)400mg を空腹時単回経口投与したときの尿中薬物濃度は、0~4 時間後に最高値 267.48 \pm 125.28 μ g/mL を示し、投与 24 及び 72 時間後までの累積尿中排泄率は 34.1 \pm 4.6%及び 49.6 \pm 5.7%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

円形錠の尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率

	統計量	採尿時期(hr)					
		0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72
尿中薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	平均	267.48	159.22	134.76	130.79	37.99	11.52
	標準偏差	125.28	84.53	67.86	74.16	14.70	5.35
累積尿中排泄率 (%)	平均	8.0	15.2	21.8	34.1	46.4	49.6
	標準偏差	1.7	2.7	3.5	4.6	5.6	5.7

n=19 ただし、0~4hr は n=18

2) 反復投与時の尿中排泄率⁵⁾

健康成人 6 例に本剤 400mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したとき、1 日目の 24 時間あたりの尿中排泄率は $35.2 \pm 5.97\%$ であり、2 日目以降も大きく変わらず、排泄率は $37.0 \sim 53.3\%$ の範囲内であった。

3) ^{14}C 標識体の尿及び糞中排泄³⁶⁾

<参考：外国人データ>

健康成人 8 例に ^{14}C -ガレノキサシンを 600mg^{*} 単回経口投与したとき、尿中及び糞中にはほぼ同程度の放射能回収率が得られ、投与後 7 日目までに尿中に $41.8 \pm 6.3\%$ 、糞中に $45.4 \pm 7.6\%$ の放射能が回収された。
^{*}承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(3) 排泄速度

「(2) 1) 単回投与時の尿中排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

<参考：外国人データ>³⁾

- ・持続式携帯腹膜透析(CAPD)施行被験者において、72 時間でガレノキサシンの投与量の約 3% が除去された。
- ・血液透析(HD：4 時間)によるガレノキサシン除去量は、ガレノキサシン投与 3 時間後に透析が行われたとき、投与量の約 11% であり、投与 68 時間後に HD が行われたとき、約 1.5% であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

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
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3)小児等（「7.小児等への投与」の項参照）

（解説）

- (1)動物実験ではガレノキサシンに抗原性は認められないが、承認時までの臨床試験で発疹等の過敏症状が報告され、市販後ではショック、アナフィラキシーを始めとした過敏症状が報告されている。本剤の成分で過敏症を起こした患者では、本剤の投与により再び過敏症を起こす危険性があるため、禁忌とした。また、類似の化学構造を有する他のキノロン系抗菌剤による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、交差過敏を起こす可能性があるため、これらの患者にも投与を避けること。（「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (2)臨床試験において安全性が確認されていないことから禁忌とした。（「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）また、妊娠ラットにおいて胎児への移行が認められている²⁴⁾。なお、ラットにおける生殖発生毒性試験で、受(授)胎能、生殖能力、胎児及び出生児への影響、並びに催奇形性は認められなかった³⁷⁾。また、ウサギでは母動物の摂餌量減少、栄養不良に起因すると思われる流産、早産、胎児体重減少等がみられたが、催奇形性は認められなかった³⁷⁾。
- (3)臨床試験において使用経験はなく、安全性が確認されていないことから禁忌とした。なお、非臨床試験では幼若イヌ(3ヵ月齢)の1週間反復経口投与及び静脈内投与関節毒性試験において、それぞれ50mg/kg及び60mg/kgの高用量で関節軟骨障害が認められている³⁸⁾。（「11.小児等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすおそれがある。〕
- (2)QT延長のある患者〔心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)、QT延長を悪化させるおそれがある。〕
- (3)糖尿病又は耐糖能異常のある患者〔血糖値の異常変動があらわれることがある。〕
- (4)収縮期血圧が90mmHg以下の患者〔血圧低下があらわれることがあり、低血圧を悪化させるおそれがある。〕
- (5)重症筋無力症の患者〔症状を悪化させることがある。〕
- (6)大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者〔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。（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」(1)重大な副作用の項参照)〕
- (7)高齢者〔腱障害があらわれやすいとの報告がある。〕

（解説）

- (1)市販後、本剤による「痙攣」の副作用症例が報告されているため、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には慎重に投与すること。
- (2)臨床試験において問題となるQT延長を示す症例は認められなかったが、*in vitro*試験において濃度に関連したhERG電流の阻害並びに心筋活動電位持続時間の延長、イヌ及びサル単回静脈内投与試験において高用量投与でQTcの延長が認められた³⁹⁾。また、QT延長は一部のフルオロキノロン系抗菌剤で知

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

られている事象であることから、慎重投与の項に記載した。既に QT 延長のある患者(先天性 QT 延長症候群等)では 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 延長を悪化させるおそれがある⁴⁰⁾。

- (3)国内の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない血糖低下が 682 例中 9 例(1.3%)、血糖上昇が 682 例中 12 例(1.8%)に認められた。また、外国の臨床試験において、血糖異常に関連する重篤な副作用は認められていないが、本剤投与後に発現した血糖値変動を糖尿病患者と非糖尿病患者で比較すると、糖尿病患者の血糖上昇の発現率が高い傾向がみられた。このため糖尿病又は耐糖能異常のある患者では、血糖値の異常変動があらわれるおそれがあることから、これらの患者には慎重に投与すること。

血糖値変動の発現率^{*}(外国臨床試験、空腹時)

	糖尿病患者 %(発現例数/対象例数)	非糖尿病患者 %(発現例数/対象例数)
血糖低下	1.0(3/301)	2.3(64/2,781)
血糖上昇	40.2(121/301)	8.6(238/2,781)

^{*}本剤との因果関係を問わず、すべての血糖値変動を含む。

- (4)外国の臨床試験(注射剤)で、対照薬(エリスロマイシン、LVFX、ピペラシリン/タゾバクタム)に比べて低血圧に関連する副作用が多くみられたことから、国内の第Ⅲ相臨床試験より収縮期血圧が 90mmHg 以下の患者を除外した。このため該当症例の検討が行われておらず、安全性が確認されていないため、慎重投与の項に記載した。
- (5)動物実験において、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、実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⁴¹⁾。
また、国内において本剤投与後に重症筋無力症の症状が悪化した症例が報告されていることから、追記した。
- (6)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^{54,55)}を踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬(経口剤、注射剤)に対して注意を追記することとなった。
- (7)高齢者では、フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害のリスクが増大するとの報告⁵⁶⁾があることから記載した。

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報告されているので、本剤の使用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)

- (1)本剤投与によるショック、アナフィラキシーを始めとした過敏症状が報告されている。(「8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

ショック、アナフィラキシーは、アレルギーや薬物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。これらの発現を予防するため、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。

特に、本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤で過敏症を起こした既往歴のある患者では、本剤の投与により再び過敏症を起こす危険性があるため禁忌とした。(「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)

(2)意識障害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する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

(解説)

- (2)本剤において意識障害等の副作用があらわれることがあるので、自動車運転等の機械操作に関する注意を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3)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、家族歴若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。（「1.慎重投与」、「4.副作用」(1) 重大な副作用の項参照）

(解説)

(3) 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^{54,55)}を踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬(経口剤、注射剤)に対して注意を追記することとなった。

7. 相互作用^{32,33)}

本剤はチトクローム P-450(CYP)による代謝をほとんど受けない。また、CYP の代謝活性を阻害せず、CYP アイソザイムを誘導しない。（「薬物動態」の項参照）

(解説)

本剤は、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、チトクローム P-450(CYP)による代謝をほとんど受けないこと、CYP の代謝活性を阻害しないこと、及び CYP アイソザイムを誘導しないことから、ヒトにおいて本剤とチトクローム P-450 の基質となる薬剤を併用した場合でも、本剤及び併用薬の曝露量はほとんど影響を受けないと考えられる。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	本剤の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。	金属イオンと難溶性のキレートを形成し、吸収が阻害されると考えられている ⁴²⁾ 。
ニトログリセリン 硝酸イソソルビド	外国での注射剤の臨床試験において、併用により血圧低下の発現頻度の増加傾向が認められている。	機序不明
クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de Pointes を含む)があらわれるおそれがある。	これらの抗不整脈薬では、単独投与で QT 延長作用がみられている。
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれることがある。	中枢神経系における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンの C _{max} 、AUC を約 20% 上昇させることが認められている ⁴³⁾ 。テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等)があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	機序不明

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。観察を十分に行い、血液凝固能検査を行うなど注意すること。	機序不明
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、利尿剤等)	併用により降圧作用を増強するおそれがある。	機序不明
血糖降下剤	併用により血糖降下作用を増強するおそれがある。	機序不明
副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

(解説)

アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤

健康成人(n=20)を対象とした外国の臨床薬理試験において、本剤を制酸剤(水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムを含有)と同時投与、制酸剤投与の2時間後投与、4時間後投与により、本剤の吸収(AUC)はそれぞれ58%、22%、15.5%低下した。制酸剤の4時間前投与では本剤の吸収に影響はなかったが、2時間前投与により本剤の吸収が11.6%低下した⁴²⁾。

したがって、カチオン(アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛)を含有する製剤と併用する場合は、本剤の効果が減弱されるおそれがあるため、本剤との同時投与を避け、本剤服用後2時間以上あけて投与するよう注意すること。

ニトログリセリン、硝酸イソソルビド

外国の臨床試験(経口剤)及び国内の臨床試験において、硝酸エステル系薬剤併用患者と非併用患者の血圧低下の発現率に差はなかった。

しかし、外国の注射剤の臨床試験において、硝酸エステル系薬剤併用患者では、非併用患者よりも血圧低下の発現率が高い(併用：17.2%(10/58例)、非併用：6.5%(60/929例))ことが報告されていることから記載した。

クラスIA抗不整脈薬、クラスIII抗不整脈薬

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、心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)があらわれるおそれがあることから記載した。

フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤

市販後、本剤と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が併用された症例で「痙攣」の副作用が報告されたことから記載した。

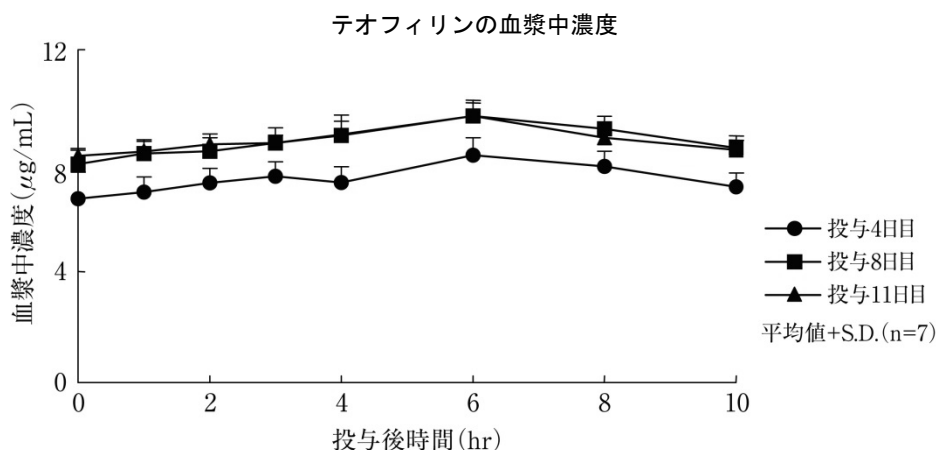
キノロン系抗菌剤ではGABA_A受容体への結合阻害作用による痙攣誘発作用の報告があり、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりこの作用が増強することが知られている。

なお、本剤は動物実験において、 γ -アミノ酪酸(GABA_A)受容体阻害作用を示さなかった⁴⁴⁾。

テオフィリン、アミノフィリン水和物

国内の臨床薬理試験において、健康成人(n=7)に徐放性テオフィリン400mg(分2)を4日間経口投与し、投与5日目から11日目までは本剤(ガレノキサシンとして400mg)を併用投与(いずれも経口投与)したところ、血漿中テオフィリン濃度(C_{max}及びAUC₀₋₁₀)は、投与4日目に比べて8日目(併用4日目)及び11日目(併用7日目)で約20%上昇が認められた。また、本試験において、本剤とテオフィリン併用時に発現した副作用は軽度の下痢2例、腹痛1例であり、併用による新たな副作用又は重篤な副作用は認められなかった⁴³⁾。しかし、本剤の主な適応症である呼吸器感染症においてテオフィリンは使用頻度が高く、本剤との併用が予想されることから記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



投与 4 日目：テオフィリン単独投与 4 日目
 投与 8 日目：テオフィリンと本剤併用 4 日目
 投与 11 日目：テオフィリンと本剤併用 7 日目

国内の健康成人におけるテオフィリン 400mg 単独投与(投与 4 日目)に対する
 本剤 400mg 併用時(投与 8 日目、11 日目)のテオフィリンの C_{max} 及び AUC の比

薬物動態パラメータ	投与日	幾何平均値	比の推定値 (90%信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	投与 4 日目	8.22	—
	投与 8 日目	9.68	1.18(1.02~1.36)
	投与 11 日目	9.73	1.18(1.02~1.37)
AUC ₀₋₁₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	投与 4 日目	73.6	—
	投与 8 日目	87.7	1.19(1.02~1.39)
	投与 11 日目	87.6	1.19(1.03~1.37)

(n=7)

降圧作用を有する薬剤（降圧剤、利尿剤等）

国内の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない血圧低下が 699 例中 6 例 (0.9%)に認められた(軽度：4 例、中等度：2 例)。国内及び外国の臨床試験において、本剤と降圧作用を有する薬剤(降圧剤、利尿剤等)との間に薬物相互作用は認められていないが、これら薬剤と併用したときに降圧作用が増強され、低血圧が発現する可能性は否定できないと考え記載した。

血糖降下剤

国内の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない血糖低下が 682 例中 9 例 (1.3%)に認められた。国内及び外国の臨床試験において、本剤と血糖降下剤との間に薬物相互作用は認められていないが、これら薬剤と併用したときに血糖降下作用が増強され、低血糖が発現する可能性は否定できないと考え記載した。

副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤）

副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン、ヒドロコルチゾン等）を併用している患者では、フルオロキノロン系抗菌剤による腱障害のリスクが増大するとの報告⁵⁶⁾があることから記載した。

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

承認時まで国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例 702 例中 132 例(18.80%)に副作用が認められ、211 例(30.06%)に臨床検査値異常が認められた。主な副作用は、下痢 23 例(3.28%)、頭痛 12 例(1.71%)、軟便 10 例(1.42%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)増加 10.40%(72/692)、AST(GOT)増加 8.38%(58/692)、血中アミラーゼ増加 4.23%(29/685)等であった。

国内で実施された製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)で、安全性評価対象症例 7,283 例中 291 例(4.00%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 35 例(0.48%)、肝機能異常 35 例(0.48%)、発疹 27 例(0.37%)等であった。

(解説)

承認時までの臨床試験及び製造販売後調査で認められた副作用については「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状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。
- 2) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(0.1%未満^{注1)})：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 3) **徐脈、洞停止、房室ブロック**(頻度不明)：徐脈、洞停止、房室ブロック(初期症状：嘔気、めまい、失神等)があらわれることがあるので、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) **QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動**(頻度不明)：QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動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。
- 5) **劇症肝炎、肝機能障害**(頻度不明)：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **低血糖**(0.1%未満^{注1)})：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。
- 7) **偽膜性大腸炎(クロストリジウム性大腸炎：0.5%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直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **無顆粒球症、血小板減少**(頻度不明)：無顆粒球症、血小板減少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。
- 9) **横紋筋融解症**(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。
- 10) **幻覚、せん妄等の精神症状**(頻度不明)：幻覚、せん妄等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。
- 11) **痙攣**(頻度不明)：痙攣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。
- 12) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**(いずれも 0.1%未満^{注1)})：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 13) **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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 14)急性腎障害 (0.1%未満^{注1)}) : 急性腎障害等の重篤な腎障害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。
- 15)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。(「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照)
- 16)末梢神経障害 (0.1%未満^{注1)}): 末梢神経障害があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下、痛み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。
- 17)アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 (頻度不明): 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。

注1) 製造販売後調査における頻度

(解説)

- 市販後、本剤による重篤な「ショック、アナフィラキシー」の副作用症例が報告されたことから記載した。呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)
- 市販後、本剤による「皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 市販後、本剤による重篤な「徐脈」の副作用症例が報告され、心電図上、「洞停止」、「房室ブロック」を呈した症例が認められたことから記載した。初期症状として、嘔気、めまい、失神等があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。
- 市販後、本剤による重篤な「QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 市販後、本剤による重篤な「劇症肝炎、肝機能障害」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 市販後、本剤による重篤な「低血糖」の副作用症例が報告されたことから記載した。発汗、空腹感、手の震え等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 国内臨床試験で偽膜性大腸炎(クロストリジウム性大腸炎)が1例報告され(下記参照)、本剤との関連性が高い副作用であることから記載した。腹痛、頻回の下痢などの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性 年齢	使用理由 (合併症) <既往歴>		経過及び処置		転帰
女性 70歳代	細菌性肺炎 (高血圧) (高脂血症) (慢性関節 リウマチ) <陳旧性肺 結核>	400mg 9日間	投与開始日 投与7日目 投与8日目 投与9日目 (投与中止日) 中止1日後 中止4日後 中止7日後	肺炎を発症し、本剤を投与。 朝、内服後嘔気出現するが、自然消失した。 腹鳴、腹満感あり、食欲低下ある。 午後、38.8℃の発熱あり、ロキソプロフェンナトリウム内服。 静脈血培養、尿培養施行。 夜間、軟便の排泄3回ある。 腹痛出現、食欲低下持続。体温 37℃台。便培養にてCDチェック提出し、CD toxin(+)を受け、血液検査施行。 電解質異常を認め、補液施行。 本剤内服中止し、バンコマイシン内服開始する。 発熱、下痢なし。食欲改善、軟便軽減。腹痛は排便時軽度となる。 臨床症状、検査結果ともに改善傾向のため退院とする。 発熱、下痢、腹痛なし。検査値と自覚症状から偽膜性大腸炎は回復と判断。	回復
併用薬：ニルバジピン、プラバスタチンナトリウム、ブシラミン、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、ザルトプロフェン					

- 市販後、本剤による重篤な「無顆粒球症、血小板減少」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 市販後、本剤による重篤な「横紋筋融解症」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 市販後、本剤による重篤な「幻覚、せん妄等の精神症状」の副作用症例が報告されたことから記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11)市販後、本剤による重篤な「痙攣」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 12)市販後、本剤による「間質性肺炎、好酸球性肺炎」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 13)市販後、本剤により重症筋無力症の症状が悪化した症例が報告されたことから記載した。
- 14)市販後、本剤による重篤な「急性腎障害」の副作用症例が報告されたことから記載した。
- 15)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^{54),55)}を踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬(経口剤、注射剤)に対して注意を追記することとなった。
- 16),17)フルオロキノロン系抗菌薬による「機能障害を引き起こし持続する可能性のある副作用（聴障害や神経系障害等）」について、海外において、欧州医薬品庁（EMA）が製品情報を改訂し、これらの副作用に関する注意を追記することを決定したことを踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬（経口剤、注射剤）に対して注意喚起することになった。

(2)重大な副作用（類薬）

他のキノロン系抗菌剤で次のような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)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)
- 2)間質性腎炎
- 3)高血糖
- 4)汎血球減少症
- 5)血管炎

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上又は頻度不明	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症	発疹、光線過敏症 ^{注2)}		湿疹、紅斑、皮膚炎、そう痒症、潮紅、眼瞼浮腫、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症
肝臓	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、ビリルビン増加		尿中ウロビリリン陽性
腎臓	尿中蛋白陽性、着色尿 ^{注2)}	血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性	頻尿、BUN 増加、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性、尿円柱
消化器	下痢、軟便、便秘、血中アマラーゼ増加	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振、腹部膨満、口渇、舌炎、口唇炎	胃・腹部不快感、消化不良、異常便、口内炎、舌苔
血液	好酸球数増加、白血球数減少、リンパ球形態異常	血小板数増加、ヘモグロビン減少、好中球数減少	赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、リンパ球数増加、リンパ球数減少、単球数増加
代謝異常	血中カリウム増加、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少		血中塩化物減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少
循環器		血圧低下、心電図 QT 延長	徐脈、心不全、心房細動、洞性不整脈、心室性二段脈、動悸、胸部不快感、胸痛、血圧上昇、心電図異常 P 波、心電図 ST-T 変化
精神神経系	頭痛	傾眠、不眠症、浮動性めまい	しびれ、振戦 ^{注3)}
筋・骨格		背部痛	関節痛、筋痛、筋痙攣、足底筋膜炎
呼吸器			喘息、血痰、鼻出血、鼻閉、鼻道刺激感、咽喉頭疼痛、気胸、鼻漏、上気道の炎症、鼻咽頭炎、咽喉頭炎

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他	血中 CK(CPK)増加、CRP 増加、寒冷凝集素陽性	味覚障害	倦怠感、熱感、異常感、結膜出血、眼痛、眼の充血、色覚異常、単純ヘルペス、発熱 ^{注3)} 、悪寒 ^{注3)}
-----	-----------------------------	------	--

注 2)頻度不明

注 3)製造販売後調査における頻度

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) 承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の副作用等発現頻度

	承認時までの臨床試験	製造販売後調査
安全性評価対象例数	702 例	7,283 例
副作用等発現例数	292 例	291 例
副作用等発現件数	572 件	366 件
副作用等発現症例率	41.60%	4.00%

副作用等の種類	副作用等発現例数(%)	
	承認時までの臨床試験 ^{注1)}	製造販売後調査
感染症および寄生虫症		
クロストリジウム菌性胃腸炎	-	1(0.01)
胃腸炎	-	1(0.01)
鼻咽頭炎	2(0.28)	-
咽頭炎	1(0.14)	-
ブドウ球菌性肺炎	-	1(0.01)
偽膜性大腸炎	1(0.14)	-
口腔ヘルペス	1(0.14)	-
血液およびリンパ系障害		
貧血	-	4(0.05)
好酸球増加症	-	1(0.01)
白血球減少症	-	4(0.05)
血小板減少症	-	1(0.01)
代謝および栄養障害		
脱水	-	1(0.01)
耐糖能障害	-	1(0.01)
高血糖	-	5(0.07)
低血糖症	-	3(0.04)
食欲減退	6(0.85)	3(0.04)
精神障害		
不眠症	4(0.57)	-
神経系障害		
味覚消失	-	1(0.01)
浮動性めまい	6(0.85)	3(0.04)
味覚異常	5(0.71)	2(0.03)
頭痛	12(1.71)	3(0.04)
感覚鈍麻	3(0.43)	1(0.01)
味覚減退	1(0.14)	-
傾眠	6(0.85)	4(0.05)
振戦	-	1(0.01)
視野欠損	-	1(0.01)
眼障害		
結膜出血	1(0.14)	-
アレルギー性結膜炎	1(0.14)	-
眼痛	1(0.14)	-
眼瞼浮腫	2(0.28)	-
眼充血	1(0.14)	-
眼そう痒症	1(0.14)	-
耳および迷路障害		
耳痛	-	1(0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現例数(%)	
	承認時までの臨床試験 ^{注1)}	製造販売後調査
心臓障害		
心房細動	1(0.14)	2(0.03)
徐脈	2(0.28)	1(0.01)
心不全	2(0.28)	1(0.01)
期外収縮	1(0.14)	-
動悸	1(0.14)	5(0.07)
洞性不整脈	1(0.14)	-
洞性徐脈	-	2(0.03)
上室性期外収縮	-	2(0.03)
心室性期外収縮	-	1(0.01)
血管障害		
高血圧	-	2(0.03)
低血圧	-	3(0.04)
ほてり	2(0.28)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性胸膜炎	-	1(0.01)
喘息	2(0.28)	-
呼吸困難	-	3(0.04)
好酸球性肺炎	-	1(0.01)
鼻出血	1(0.14)	-
喀血	2(0.28)	-
間質性肺疾患	-	1(0.01)
鼻閉	1(0.14)	-
胸水	-	1(0.01)
気胸	1(0.14)	-
鼻漏	1(0.14)	-
上気道の炎症	2(0.28)	-
鼻部不快感	1(0.14)	-
慢性好酸球性肺炎	-	1(0.01)
口腔咽頭痛	1(0.14)	-
胃腸障害		
腹部不快感	2(0.28)	5(0.07)
腹部膨満	4(0.57)	2(0.03)
腹痛	3(0.43)	3(0.04)
下腹部痛	1(0.14)	-
上腹部痛	2(0.28)	6(0.08)
異常便	1(0.14)	-
アフタ性口内炎	-	1(0.01)
口唇炎	3(0.43)	1(0.01)
便秘	8(1.14)	1(0.01)
下痢	23(3.28)	35(0.48)
口内乾燥	1(0.14)	-
消化不良	1(0.14)	-
腸炎	-	1(0.01)
舌炎	3(0.43)	2(0.03)
口唇浮腫	-	1(0.01)
口唇腫脹	-	1(0.01)
悪心	7(1.00)	5(0.07)
口腔粘膜疹	-	1(0.01)
口内炎	3(0.43)	2(0.03)
舌苔	1(0.14)	1(0.01)
舌変色	-	1(0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現例数(%)	
	承認時までの臨床試験 ^{注1)}	製造販売後調査
胃腸障害のつづき		
舌障害	2(0.28)	-
嘔吐	5(0.71)	4(0.05)
口唇のひび割れ	1(0.14)	-
心窩部不快感	1(0.14)	-
口の感覚鈍麻	-	1(0.01)
軟便	10(1.42)	3(0.04)
肝胆道系障害		
肝機能異常	-	35(0.48)
肝障害	-	13(0.18)
皮膚および皮下組織障害		
冷汗	-	1(0.01)
皮膚炎	1(0.14)	-
薬疹	-	9(0.12)
湿疹	3(0.43)	5(0.07)
紅斑	1(0.14)	2(0.03)
多形紅斑	-	1(0.01)
結節性紅斑	-	1(0.01)
丘疹	1(0.14)	-
そう痒症	3(0.43)	2(0.03)
発疹	7(1.00)	27(0.37)
スティーブンス・ジョンソン症候群	-	1(0.01)
顔面腫脹	-	2(0.03)
蕁麻疹	-	6(0.08)
全身性そう痒症	-	1(0.01)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5(0.71)	1(0.01)
筋痙縮	1(0.14)	1(0.01)
筋力低下	-	1(0.01)
筋骨格痛	1(0.14)	-
筋肉痛	1(0.14)	-
頸部痛	-	1(0.01)
足底筋膜炎	1(0.14)	-
腎および尿路障害		
排尿困難	-	1(0.01)
頻尿	1(0.14)	-
腎障害	-	3(0.04)
尿閉	-	1(0.01)
腎機能障害	-	4(0.05)
急性腎不全	-	1(0.01)
先天性、家族性および遺伝性障害		
色覚異常	1(0.14)	-
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸部不快感	1(0.14)	1(0.01)
胸痛	1(0.14)	-
悪寒	-	2(0.03)
顔面浮腫	-	1(0.01)
異常感	2(0.28)	1(0.01)
熱感	1(0.14)	1(0.01)
倦怠感	3(0.43)	5(0.07)
末梢性浮腫	-	2(0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現例数(%)	
	承認時までの臨床試験 ^{注1)}	製造販売後調査
一般・全身障害および投与部位の状態のつづき		
発熱	-	4(0.05)
口渇	5(0.71)	1(0.01)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	72/692(10.40)	12(0.16)
アミラーゼ増加	29/685(4.23)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58/692(8.38)	8(0.11)
抱合ビリルビン増加	5/680(0.74)	-
血中ビリルビン増加	8/690(1.16)	-
血中クロール減少	3/687(0.44)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8/683(1.17)	1(0.01)
血中クレアチニン増加	6/690(0.87)	2(0.03)
血中ブドウ糖減少	9/682(1.32)	3(0.04)
血中ブドウ糖増加	12/682(1.76)	5(0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	9/690(1.30)	2(0.03)
血中カリウム減少	2/688(0.29)	-
血中カリウム増加	13/688(1.89)	-
血圧低下	6/699(0.86)	7(0.10)
血圧上昇	1/699(0.14)	-
血中ナトリウム減少	1/688(0.15)	-
血中尿素増加	2/690(0.29)	3(0.04)
C-反応性蛋白増加	1/62(1.61)	-
寒冷凝集素陽性	1/56(1.79)	-
心電図 QT 延長	3/546(0.55)	3(0.04)
好酸球数増加	19/684(2.78)	5(0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24/689(3.48)	1(0.01)
尿中ブドウ糖陽性	4/682(0.59)	-
ヘマトクリット減少	3/689(0.44)	-
ヘモグロビン減少	4/689(0.58)	1(0.01)
肝機能検査異常	-	2(0.03)
リンパ球数減少	1/684(0.15)	-
リンパ球数増加	2/684(0.29)	-
単球数増加	1/683(0.15)	-
好中球数減少	4/348(1.15)	1(0.01)
血小板数減少	1/689(0.15)	2(0.03)
プロトロンビン時間延長	-	1(0.01)
赤血球数減少	1/689(0.15)	-
尿中赤血球陽性	1/547(0.18)	-
尿円柱	1/541(0.18)	-
白血球数減少	9/690(1.30)	14(0.19)
白血球数増加	-	1(0.01)
尿中白血球陽性	2/549(0.36)	-
心電図異常 P 波	1/546(0.18)	-
血小板数増加	6/689(0.87)	1(0.01)
好酸球百分率増加	-	1(0.01)
好中球百分率減少	1/340(0.29)	-
尿中蛋白陽性	14/679(2.06)	-
筋酵素上昇	-	2(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	19/690(2.75)	1(0.01)
肝酵素上昇	-	1(0.01)
心電図 ST-T 変化	1/546(0.18)	-
腎機能検査異常	-	1(0.01)
リンパ球形態異常	1/6(-) ^{注2)}	-
尿中ウロビリノーゲン増加	2/680(0.29)	-

MedDRA/J(Ver. 18.0)

注 1)臨床検査値異常の発現率は、発現症例数/測定症例数×100 で算出

注 2)母数(測定症例数)が 10 以下の場合には発現率を表示せず

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 外国臨床試験の副作用等発現頻度

安全性評価対象例数	2,792例
副作用等発現例数	561例
副作用等発現件数	910件
副作用等発現頻度	20.1%

副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)	副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)
感染症および寄生虫症		神経過敏	2(0.1)
気管支炎	1(0.0)	悪夢	4(0.1)
カンジダ症	4(0.1)	落ち着きのなさ	3(0.1)
蜂巣炎	1(0.0)	睡眠障害	1(0.0)
真菌感染	6(0.2)	涙ぐむ	1(0.0)
胃腸炎	1(0.0)	神経系障害	
性器カンジダ症	1(0.0)	味覚消失	1(0.0)
帯状疱疹	1(0.0)	注意力障害	1(0.0)
口腔カンジダ症	4(0.1)	浮動性めまい	49(1.8)
副鼻腔炎	1(0.0)	味覚異常	16(0.6)
足部白癬	1(0.0)	頭痛	49(1.8)
腔カンジダ症	3(0.1)	感覚減退	2(0.1)
腔真菌症	14(0.5)	味覚減退	1(0.0)
腔炎	12(0.4)	筋緊張低下	1(0.0)
感染性鼻炎	2(0.1)	片頭痛	2(0.1)
血液およびリンパ系障害		錯感覚	2(0.1)
好酸球増加症	1(0.0)	鎮静	2(0.1)
白血球減少症	1(0.0)	傾眠	17(0.6)
血小板血症	1(0.0)	失神	1(0.0)
免疫系障害		振戦	2(0.1)
薬物過敏症	1(0.0)	眼障害	
代謝および栄養障害		眼痛	1(0.0)
食欲不振	3(0.1)	羞明	1(0.0)
脱水	2(0.1)	霧視	2(0.1)
低血糖症	1(0.0)	耳および迷路障害	
低カリウム血症	1(0.0)	耳痛	1(0.0)
食欲亢進	1(0.0)	耳鳴	1(0.0)
食欲障害	1(0.0)	回転性眩暈	4(0.1)
食欲減退	2(0.1)	中耳滲出液	1(0.0)
精神障害		心臓障害	
異常な夢	3(0.1)	不整脈	1(0.0)
不安	2(0.1)	心房細動	1(0.0)
錯乱状態	1(0.0)	徐脈	1(0.0)
うつ病	2(0.1)	動悸	1(0.0)
失見当識	3(0.1)	洞性頻脈	1(0.0)
幻覚	1(0.0)	頻脈	1(0.0)
不眠症	13(0.5)	血管障害	
易刺激性	2(0.1)	潮紅	1(0.0)
リビドー亢進	1(0.0)	起立性低血圧	1(0.0)
		ほてり	3(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)	副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		口腔内痛	1(0.0)
呼吸音減弱	1(0.0)	歯周病	1(0.0)
咳嗽	5(0.2)	肛門周囲痛	2(0.1)
咽喉乾燥	1(0.0)	肛門周囲そう痒症	2(0.1)
呼吸困難	5(0.2)	口内炎	3(0.1)
鼻出血	2(0.1)	舌腫脹	1(0.0)
喀血	1(0.0)	舌苔	1(0.0)
鼻閉	2(0.1)	嘔吐	27(1.0)
鼻乾燥	1(0.0)	直腸しぶり	2(0.1)
咽喉頭疼痛	4(0.1)	口の感覚鈍麻	1(0.0)
胸水	1(0.0)	皮膚および皮下組織障害	
後鼻漏	1(0.0)	ざ瘡	1(0.0)
呼吸異常	2(0.1)	冷汗	2(0.1)
鼻漏	1(0.0)	皮膚炎	1(0.0)
低音性連続性ラ音	2(0.1)	皮膚乾燥	1(0.0)
副鼻腔うっ血	2(0.1)	紅斑	2(0.1)
喘鳴音	6(0.2)	多汗症	3(0.1)
羊鳴性気管支音	2(0.1)	眼窩周囲浮腫	1(0.0)
咽頭紅斑	1(0.0)	光線過敏性反応	1(0.0)
呼吸器振盪音	3(0.1)	そう痒症	15(0.5)
痰貯留	1(0.0)	紫斑	1(0.0)
胃腸障害		発疹	16(0.6)
腹部不快感	2(0.1)	斑状皮疹	1(0.0)
腹部膨満	10(0.4)	丘疹	1(0.0)
腹痛	22(0.8)	顔面腫脹	1(0.0)
上腹部痛	22(0.8)	蕁麻疹	5(0.2)
便秘	14(0.5)	皮膚灼熱感	1(0.0)
下痢	98(3.5)	筋骨格系および結合組織障害	
口内乾燥	16(0.6)	関節痛	1(0.0)
消化不良	25(0.9)	背部痛	3(0.1)
おくび	2(0.1)	顔面痛	2(0.1)
鼓腸	30(1.1)	側腹部痛	2(0.1)
排便回数増加	5(0.2)	筋萎縮	1(0.0)
胃炎	5(0.2)	筋痙攣	1(0.0)
胃食道逆流性疾患	1(0.0)	筋痛	6(0.2)
胃腸出血	1(0.0)	頸部痛	2(0.1)
消化器痛	1(0.0)	四肢痛	3(0.1)
消化器不調	1(0.0)	腱炎	2(0.1)
舌炎	2(0.1)	腎および尿路障害	
舌痛	2(0.1)	着色尿	1(0.0)
過酸症	1(0.0)	排尿困難	3(0.1)
口唇潰瘍	1(0.0)	尿意切迫	1(0.0)
軟便	27(1.0)	頻尿	2(0.1)
悪心	103(3.7)	腎臓痛	1(0.0)
口腔粘膜水疱形成	1(0.0)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)	副作用等の種類	副作用等発現件数 (%)
生殖系および乳房障害		臨床検査	
女性陰部そう痒症	3(0.1)	ALT 増加	6(0.2)
不正子宮出血	1(0.0)	AST 増加	4(0.1)
頻発月経	1(0.0)	血中アミラーゼ増加	1(0.0)
膣分泌物	1(0.0)	血中ブドウ糖増加	2(0.1)
勃起不全	1(0.0)	血便	2(0.1)
全身障害および投与局所様態		血中カリウム減少	1(0.0)
無力症	1(0.0)	心電図異常	1(0.0)
胸部不快感	2(0.1)	心拍数増加	1(0.0)
胸痛	2(0.1)	臨床検査異常	1(0.0)
疲労	9(0.3)	リパーゼ増加	1(0.0)
異常感	1(0.0)	肝機能検査値異常	4(0.1)
嗜眠	2(0.1)	血小板数増加	1(0.0)
倦怠感	3(0.1)	打診異常	4(0.1)
浮腫	1(0.0)	血中 ALP 増加	2(0.1)
末梢性浮腫	1(0.0)	傷害、中毒および処置合併症	
疼痛	2(0.1)	サンバーン	2(0.1)
発熱	2(0.1)	顔面損傷	1(0.0)
悪寒	1(0.0)	外科および内科処置	
口渇	4(0.1)	蓄膿ドレナージ	3(0.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 承認時までの臨床試験

患者背景	例数(例)	副作用発現例数(%)	臨床検査値異常発現例数(%)
合計	702	132(18.8)	211(30.1)
性別			
男	371	64(17.3)	122(32.9)
女	331	68(20.5)	89(26.9)
年齢			
65歳未満	451	82(18.2)	121(26.8)
65歳以上	251	50(19.9)	90(35.9)
[75歳以上]	86	22(25.6)	32(37.2)]
体重			
40kg 未満	34	7(20.6)	13(38.2)
40kg 以上 50kg 未満	218	40(18.3)	58(26.6)
50kg 以上 60kg 未満	224	48(21.4)	80(35.7)
60kg 以上 70kg 未満	132	23(17.4)	39(29.5)
70kg 以上	88	11(12.5)	20(22.7)
肝機能検査値			
正常	503	97(19.3)	129(25.6)
異常	199	35(17.6)	82(41.2)
腎機能検査値			
正常	531	102(19.2)	155(29.2)
異常	171	30(17.5)	56(32.7)
糖尿病			
なし	651	122(18.7)	192(29.5)
あり	51	10(19.6)	19(37.3)
慢性閉塞性肺疾患			
なし	696	130(18.7)	209(30.0)
あり	6	2(33.3)	2(33.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 使用成績調査結果

患者背景		症例数	副作用等発現	
			症例数(%)	件数
安全性解析対象症例		6413	221 (3.45)	277
性別	男	3200	110 (3.44)	136
	女	3213	111 (3.45)	141
	妊娠有	0	0 -	0
年齢	15歳未満	0	0 -	0
	15歳以上 65歳未満	4081	121 (2.96)	159
	65歳以上 80歳未満	1711	65 (3.80)	77
	80歳以上	620	35 (5.65)	41
	未記載	1	0 (0)	0
入院・外来の区分	入院	445	34 (7.64)	38
	外来	5968	187 (3.13)	239
体重	40kg未満	139	6 (4.32)	7
	40kg以上 50kg未満	655	24 (3.66)	31
	50kg以上 60kg未満	889	33 (3.71)	43
	60kg以上 70kg未満	594	20 (3.37)	25
	70kg以上 80kg未満	292	13 (4.45)	17
	80kg以上	166	7 (4.22)	8
	未記載	3678	118 (3.21)	146
感染症診断名	咽頭・喉頭炎	1073	21 (1.96)	32
	扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	712	15 (2.11)	16
	急性気管支炎	1389	24 (1.73)	30
	肺炎	1451	99 (6.82)	126
	慢性呼吸器病変の二次感染	551	23 (4.17)	27
	中耳炎	254	9 (3.54)	11
	副鼻腔炎	907	27 (2.98)	31
	その他	76	3 (3.95)	4
感染症重症度	軽症	2924	108 (3.69)	137
	中等症	3181	109 (3.43)	136
	重症	307	4 (1.30)	4
	未記載	1	0 (0)	0
基礎疾患・合併症	無	2998	66 (2.20)	87
	有	3415	155 (4.54)	190
糖尿病/耐糖能異常	無	5889	199 (3.38)	254
	有	524	22 (4.20)	23
高血圧症	無	5143	171 (3.32)	215
	有	1270	50 (3.94)	62
低血圧症	無	6402	220 (3.44)	275
	有	11	1 (9.09)	2
心臓障害	無	5928	188 (3.17)	237
	有	485	33 (6.80)	40
慢性閉塞性肺疾患	無	5943	197 (3.31)	244
	有	470	24 (5.11)	33

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景		症例数	副作用等発現	
			症例数(%)	件数
投薬前肝機能障害	無	4811	150 (3.12)	192
	有	508	43 (8.46)	51
	軽度異常	456	39 (8.55)	46
	中等度異常	50	4 (8.00)	5
	高度異常	2	0 (0)	0
	不明	1094	28 (2.56)	34
投薬前腎機能障害	無	5092	171 (3.36)	216
	有	214	20 (9.35)	23
	軽度異常	183	19 (10.38)	21
	中等度異常	24	1 (4.17)	2
	高度異常	7	0 (0)	0
	人工透析 無	3	0 (0)	0
	人工透析 有	4	0 (0)	0
	不明	1106	30 (2.71)	38
	未記載	1	0 (0)	0
クレアチニンクリアランスによる腎機能分類	正常腎機能 (CLcr 80 mL/min 超)	256	18 (7.03)	25
	軽度腎機能障害 (CLcr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満)	223	20 (8.97)	24
	中等度腎機能障害 (CLcr 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満)	129	9 (6.98)	10
	重度腎機能障害 (CLcr 30 mL/min 未満)	44	2 (4.55)	2
	計算不能	5761	172 (2.99)	216
特記すべき既往歴	無	5749	176 (3.06)	221
	有	581	40 (6.88)	50
	不明	81	5 (6.17)	6
	未記載	2	0 (0)	0
医薬品副作用歴・アレルギー歴(薬剤)	無	6114	191 (3.12)	237
	有	203	27 (13.30)	36
	不明	94	3 (3.19)	4
	未記載	2	0 (0)	0
医薬品副作用歴・アレルギー歴(その他)	無	5807	194 (3.34)	240
	有	471	23 (4.88)	32
	不明	132	4 (3.03)	5
	未記載	3	0 (0)	0
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	5171	140 (2.71)	174
	有	1191	79 (6.63)	101
	不明	51	2 (3.92)	2
最大 1 日投薬量	200mg 未満	0	0 -	0
	200mg	214	10 (4.67)	11
	200mg 超 400mg 未満	0	0 -	0
	400mg	6197	210 (3.39)	265
	400mg 超	2	1 (50.00)	1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景		症例数	副作用等発現		
			症例数(%)	件数	
投薬期間	3日未満	62	25 (40.32)	30	
	1日	21	11 (52.38)	13	
	2日	41	14 (34.15)	17	
	3日以上7日以下	4750	126 (2.65)	155	
	8日以上14日以下	1427	64 (4.48)	83	
	15日以上	174	6 (3.45)	9	
総投薬量	1200mg 未満	154	30 (19.48)	35	
	1200mg 以上 3200mg 未満	4714	126 (2.67)	157	
	3200mg 以上 6000mg 未満	1381	61 (4.42)	78	
	6000mg 以上	164	4 (2.44)	7	
本剤の服薬状況	処方どおりに服薬した	6188	186 (3.01)	234	
	処方どおりに服薬しなかった	89	35 (39.33)	43	
	服薬しない日があった	46	10 (21.74)	13	
	1回量を減量又は増量した	6	4 (66.67)	5	
	その他	37	21 (56.76)	25	
	未記載	136	0 (0)	0	
併用薬剤	無	607	11 (1.81)	13	
	有	5806	210 (3.62)	264	
	制酸剤	無	6244	210 (3.36)	266
		有	169	11 (6.51)	11
	ニトログリセリン、硝酸イソソルビド	無	6338	217 (3.42)	272
		有	75	4 (5.33)	5
	クラスⅠA抗不整脈薬、クラスⅢ抗不整脈薬	無	6397	221 (3.45)	277
		有	16	0 (0)	0
	フェニル酢酸系、プロピオン酸系 非ステロイド性消炎鎮痛剤	無	5435	183 (3.37)	227
		有	978	38 (3.89)	50
	テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン	無	6011	203 (3.38)	253
		有	402	18 (4.48)	24
	降圧作用を有する薬剤(降圧剤、利尿剤等)	無	5275	170 (3.22)	216
		有	1138	51 (4.48)	61
	血糖降下剤	無	6111	207 (3.39)	263
		有	302	14 (4.64)	14
	ワルファリン	無	6354	216 (3.40)	272
		有	59	5 (8.47)	5
	抗ヒスタミン剤	無	5746	200 (3.48)	249
		有	667	21 (3.15)	28

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 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)】

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

ショック、アナフィラキシーが報告されているので、本剤の使用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

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状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)

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

9. 高齢者への投与²⁾

本剤の臨床試験成績では、高齢者(65～94歳)において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者(18～64歳)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ため、患者の一般状態に注意して投与すること。

(解説)

国内臨床試験における副作用の発現率は、高齢者及び非高齢者の間で差は認められていない²⁾。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、高齢者に本剤を投与する場合は一般状態に留意して投与するよう注意を記載した。

高齢者における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度(承認時までの臨床試験)

	例数(例)	副作用発現例数(%)	臨床検査値異常発現例数(%)
合計	702	132(18.8)	211(30.1)
年齢(歳)			
< 65	451	82(18.2)	121(26.8)
65 ≤	251	50(19.9)	90(35.9)
[75 ≤	86	22(25.6)	32(37.2)]

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。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが認められている²⁵⁾。]

(解説)

(1) 国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に本剤を投与した経験はなく、安全性は確認されていない。また、器官形成期(妊娠13日目)及び妊娠末期(妊娠19日目)のラットに¹⁴C-ガレノキサシン5mg/kgを単回経口投与した結果、投与30分後の胎児中放射能濃度は、13日目が76.5ng eq.ガレノキサシン/g、19日目が76.2ng eq.ガレノキサシン/gであり、本剤が胎盤を通過して胎児に移行することが認められている²⁴⁾。(「VII. 4. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照)

なお、ラットにおける生殖発生毒性試験で、受(授)胎能、生殖能力、胎児及び出生児への影響、並びに催奇形性は認められなかった³⁷⁾。また、ウサギでは母動物の摂餌量減少、栄養不良に起因すると思われる流産、早産、胎児体重減少等がみられたが、催奇形性は認められなかった³⁷⁾。(「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)国内臨床試験では、授乳中の患者に本剤を投与した経験はないが、外国では授乳婦を対象に乳汁中への移行性を検討した試験を実施し(600mg^{*}経口投与)、母乳中へ移行することが認められている²⁵⁾ため記載した。

本剤投与後の乳汁中薬物濃度推移は投与 0～6 時間後に最高値(約 3 μ g/mL)に達し、その後血漿中濃度推移とほぼ同じ速さで減衰した。乳汁中薬物移行比は特に高いものではなく 0.35～0.44 であった²⁵⁾。「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

※承認された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。（「10.その他の注意」の項参照）

(解説)

臨床試験において、小児の患者に本剤を投与した経験はなく、安全性が確認されていないため記載した。

なお、非臨床試験では、幼若イヌ(3 ヶ月齢)の 1 週間反復経口投与及び静脈内投与関節毒性試験において、それぞれ 50mg/kg 及び 60mg/kg の高用量で関節軟骨障害が認められている³⁸⁾。（「VIII. 15. その他の注意」、「IX. 2. (4)4関節毒性」の項参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与に対しては催吐、胃洗浄により胃内薬物を除去すること。症状があらわれた場合には、適切な支持療法及び対症療法を行い、水分を十分に補給すること。なお、本剤は血液透析、腹膜透析では効率よく除去できない。[ガレノキサシン除去率：血液透析(4 時間)では投与量の約 11%、持続式携帯腹膜透析(72 時間)では投与量の約 3%³⁾。]

(解説)

本剤は、血液透析又は持続式携帯腹膜透析により効率よく体内から除去されない可能性がある。ガレノキサシンの除去率は、投与 3 時間後からの血液透析(4 時間)では約 11%、持続式携帯腹膜透析(CAPD、72 時間)では約 3%である³⁾。

したがって、経口での過量投与に対しては、嘔吐誘発又は胃洗浄によって早急に胃内の本剤を除去し、体内への吸収を防ぐ処置が必要であると考えられる。また、十分な水分補給についても留意して、患者を注意深く観察し、症状があらわれた場合には、適切な支持療法及び対症療法を行うこと。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(解説)

本剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるため、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているため、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意 ^{38, 45-48)}

- (1)動物実験(幼若イヌ [3 ヶ月齢]、若齢イヌ [8~9 ヶ月齢]、ラット [6 週齢])において、関節軟骨障害が認められている。
- (2)動物実験(マウス、ラット、イヌ及びカニクイザル)において、赤紫又は紫色の可逆性着色が口腔粘膜、眼瞼結膜、皮膚、胃等の器官及び組織で認められている。

(解説)

- (1)ラット 1 ヶ月及び 3 ヶ月反復投与毒性試験、イヌ 1 ヶ月反復投与毒性試験、幼若イヌ(3 ヶ月齢)1 週間反復経口投与及び静脈内投与関節毒性試験において関節軟骨障害の発生を認めた ^{38,45-47)}。(「IX. 2. 毒性試験」の項参照)
- (2)マウス、ラット、イヌ及びカニクイザル反復投与試験において、赤紫又は紫色の可逆性着色が口腔粘膜、眼瞼結膜、皮膚、胃等の器官及び組織に認められた。いずれの動物でも着色に関連した器官及び組織の機能低下や病理組織学的変化はみられず、休薬により回復する変化であった ⁴⁸⁾。臨床試験では認められない事象であり、毒性学的な懸念はないと考えられるが、動物試験での事象として記載した。(「IX. 2. (4).9) 組織着色」の項参照)

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

中枢神経系への影響⁴⁴⁾

ガレノキサシンは 60mg/kg までの静脈内投与でマウスの正向反射及び協調運動能に影響を及ぼさなかった。マウス脳室内投与での痙攣発現用量(50 μ g/マウス)は、対照の NFLX(3.13 μ g/マウス)、CPF(12.5 μ g/マウス)、STFX(25 μ g/マウス)及びトロバフロキサシン^{*}(25 μ g/マウス)と比較して高かった。また、各種非ステロイド性消炎鎮痛剤及びビフェニル酢酸(フェンブフェンの活性代謝物)との併用で、60mg/kg までの静脈内投与で痙攣誘発作用を示さなかった。痙攣誘発の機序として知られている GABA_A 受容体結合阻害については、対照のフルオロキノロン系抗菌剤(ENX、NFLX、CPF 及びトロバフロキサシン)がビフェニル酢酸の共存下、10 μ mol/L で結合阻害を示したのに対し、ガレノキサシンは各種非ステロイド性消炎鎮痛剤並びにビフェニル酢酸の非共存下及び共存下で 100 μ mol/L まで阻害作用を示さなかった。

※国内未承認

(3) 安全性薬理試験

1) 一般薬理作用³⁹⁾

試験項目		動物種 /数、性	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢 神経 系	一般症状及び行動 (Irwin 多次元観察法)	ICR マウス 3M	静脈内	0、6、20、60	異常なし
	自発運動量	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	60mg/kg で減少
	ヘキソバルビタール 誘発睡眠	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	ヘキソバルビタール(80mg/kg 腹腔内投与) による睡眠時間に影響なし
	抗痙攣作用	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	電撃ショック及びペンチレンテトラゾール (150mg/kg 腹腔内投与)による痙攣に拮抗作 用なし
	痙攣協力作用	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	ペンチレンテトラゾール(75mg/kg 腹腔内投 与)による痙攣に協力作用なし
	痛覚反応 (テールピンチ法)	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	影響なし
	体温(直腸温)	SD ラット 8M	静脈内	0、6、20、60	影響なし
心血管系(血圧、心拍数、 血流量、心電図)	ビーグル イヌ(麻酔) 3M	静脈内	0、6、20、60	60mg/kg で平均血圧が約 30%低下(1 例)、大 腿動脈血流量が約 50%減少(1 例)。心拍数及 び心電図(PR、QRS、QTc)に対しては、投与 後 2 時間まで影響なし。	
呼吸系(呼吸数)	ビーグル イヌ(麻酔) 3M	静脈内	0、6、20、60	影響なし	
腎/泌尿器系(尿量及び 尿電解質排泄)	SD ラット 8M	静脈内	0、6、20、60	20mg/kg 以上で尿中カリウム排泄増加、ナト リウム/カリウム比低下。60mg/kg で尿中クレ アチニン排泄増加、浸透圧上昇、pH 低下。	
自律 神経 系	摘出回腸の自動運動	NZW ウサギ 5M	<i>in vitro</i>	0、1、10、 100 μ g/mL	100 μ g/mL で 35%抑制
	摘出回腸のアゴニ ストによる収縮	Hartley モルモット 5M	<i>in vitro</i>	0、1、10、 100 μ g/mL	アゴニスト(アセチルコリン、ヒスタミン、 バリウム及びセロトニン)による収縮に対 し、100 μ g/mL でそれぞれ 37%、5%、36% 及び 34%抑制
胃腸管系(腸管輸送能)	ICR マウス 10M	静脈内	0、6、20、60	炭素末移行率に影響なし	

IX. 非臨床試験に関する項目

2) その他の薬理作用

① 心電図 QT 間隔への影響³⁹⁾

ガレノキサシンは 30mg/kg 以上(覚醒イヌ)あるいは 75mg/kg 以上(覚醒サル)の静脈内投与で QTc 及び PR 間隔を延長させた。QTc 間隔延長の程度は、覚醒イヌへの 30mg/kg 投与で約 20msec、覚醒サルへの 75mg/kg 投与で約 30~40msec であった。In vitro 試験では、濃度に関連した hERG 電流の阻害(hERG 遺伝子発現 HEK293 細胞)並びに活動電位持続時間の延長(ウサギプルキンエ線維)がみられた。

② 血圧への影響³⁹⁾

ガレノキサシンは 200mg/kg の経口投与(覚醒イヌ)で血圧及び血漿中ヒスタミン濃度に影響を及ぼさなかった。一方、静脈内投与(覚醒イヌ)では、17.5 又は 30mg/kg 以上で一過性に血圧を低下させ、同時に血漿中ヒスタミン濃度を上昇させた。これらの血圧低下は、低速度での投与あるいは抗ヒスタミン薬の前投与で減弱したこと、また、繰り返し投与により減弱がみられたことから、既存のニューキノロン系抗菌剤と同様、静脈内投与によるヒスタミン遊離が関与していると推察した。その他、100 又は 300 μ mol/L でカルシウム電流の阻害、ラット摘出血管収縮の抑制並びにラット摘出心臓における心拍数減少がみられたが、各種受容体、イオンチャネル及び酵素に対して、血圧低下に関連する作用はみられなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量 (mg/kg)⁴⁹⁾

動物種	性	投与経路	
		経口	静脈内
マウス	雄	>2,000	200~250
	雌	>2,000	250
ラット	雄	>2,000	250~300
	雌	>2,000	250~300
イヌ	雄	>2,000	200~300

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等	
亜急性性	ラット	1 ヶ月	経口	♂25、50、100、200、400 ♀25、50、100、200、400、800	♂200 ♀400	♂400mg/kg で体重増加抑制、フィブリノゲン及びアルドラーゼの増加、肝細胞の脂肪滴沈着並びに関節軟骨障害。 ♀800mg/kg でフィブリノゲンの増加及び関節軟骨障害。関節軟骨の変化以外は、休薬により回復性を示した。	
		1 ヶ月	静脈内	♂♀10、30、100	♂♀30	100mg/kg で散瞳及び流涎(投与後 30 分までに消失)	
		3 ヶ月	経口	♂50、100、200、400 ♀100、200、400、800	♂50 ♀200	♂100mg/kg 以上で肝細胞の脂肪滴沈着、200mg/kg 以上で体重増加抑制、ALP 増加及び心臓重量の減少、400mg/kg で中性脂肪の減少、唾液腺重量の減少及び関節軟骨障害。 ♀400mg/kg 以上で ALP の増加、唾液腺重量の減少及び関節軟骨障害、800mg/kg で中性脂肪の減少、心臓重量の減少及び肝細胞の脂肪滴沈着。 関節軟骨の変化以外は、休薬により回復性を示した。	
		3 ヶ月	静脈内	♂♀10、30、100	♂♀30	100mg/kg で急速静脈内投与によると考えられる死亡例。散瞳、流涎及び腹臥位(投与後 1 時間までに消失)、関節軟骨障害(休薬期間終了時にもみられた)。	
	イヌ	1 ヶ月	経口	♂♀8、25、75	♂♀8	25mg/kg 以上で嘔吐、血小板数の減少、ALT の一過性の増加、骨髄細胞の過形成、器官及び組織の赤紫色着色、甲状腺の黒褐色変色。 75mg/kg で流涎、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、心電図 P 波の陰性化(心臓の病理組織学的検査に異常なし)、脾臓の腫大、関節軟骨及び骨端軟骨障害、肝臓の炎症性細胞浸潤並びに脾臓の髄外造血。上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
		1 ヶ月	静脈内	♂♀5、15、50	♂♀15	15mg/kg 以上で甲状腺の黒褐色変色。 50mg/kg で耳介及び口唇部の潮紅、耳介の浮腫、嘔吐、流涎、血小板数の減少、総コレステロール、中性脂肪及びリン脂質の減少、心電図 P 波の陰性化(心臓の病理組織学的検査に異常なし)、骨端軟骨障害、器官及び組織の赤紫色着色。 上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
	カニクイザル	1 ヶ月	経口	♂♀25、50、100	♂♀50	100mg/kg で嘔吐、流涎、赤血球数の減少及び網赤血球数の増加、器官及び組織の赤紫色着色、甲状腺の黒褐色変色。 上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
		1 ヶ月	静脈内	♂♀12、30、75	♂♀30	75mg/kg で切迫屠殺例。体重及び摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少並びに心電図 PR 間隔、QT 間隔又は QTc の軽度延長、器官及び組織の赤紫色着色、甲状腺の黒褐色変色。 上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
		3 ヶ月	経口	♂♀10、30、100	♂♀30	100mg/kg で嘔吐、流涎、及び胃底腺の萎縮(胃底腺の萎縮は大量のガレノキサシンを長期間投与したことによる胃粘膜に対する直接的な刺激に起因する変化と考えられた)、器官及び組織の赤紫色着色、甲状腺の黒褐色変色。 上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
		3 ヶ月	静脈内	♂♀8、20、50	♂♀50	20mg/kg 以上で器官及び組織の赤紫色着色。 50mg/kg で甲状腺の黒褐色変色。 上記の変化は、休薬により回復性を示した。	
	慢性	イヌ	6 ヶ月	経口	♂♀8、20、50	♂♀20	8mg/kg 以上で器官及び組織の紫色着色(甲状腺を含む)。 50mg/kg で流涎。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）³⁷⁾

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(経口投与：雄 25、100、400mg/kg；雌 60、250、1,000mg/kg)では、100 及び 400mg/kg の雄で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が、1,000mg/kg の雌で体重増加の抑制がみられた。精子検査、性周期検査、生殖能検査及び妊娠 15 日の子宮内観察で異常はみられず、また、親動物の生殖能力及び初期胚発生にガレノキサシン投与の影響はみられなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は雄 25mg/kg、雌 250mg/kg であり、生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に関する無毒性量は、いずれも雄 400mg/kg 及び雌 1,000mg/kg であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）³⁷⁾

①ラット胚・胎児発生に関する試験(経口投与：60、250、1,000mg/kg)では、1,000mg/kg の母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。母動物の妊娠の維持及び妊娠末期帝王切開所見に、ガレノキサシン投与の影響はみられなかった。また、胎児に及ぼす影響はみられず、催奇形性もなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 250mg/kg、生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 1,000mg/kg であった。

②ウサギ胚・胎児発生に関する試験(静脈内投与：6.25、12.5、25mg/kg)では、母動物の摂餌量減少が原因と考えられる流・早産がみられた。胎児に及ぼす影響として、25mg/kg では胎児体重の減少傾向及び内臓検査において胸腺頸部残留を示す胎児数の増加がみられたが、母動物の低体重に起因する胎児の発育遅延と考えられた。生存胎児数、胚・胎児死亡率、性比、外表検査及び骨格検査にガレノキサシン投与の影響はみられなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量はいずれも 6.25mg/kg 未満、次世代の発生に関する無毒性量は 12.5mg/kg であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）³⁷⁾

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験(経口投与：60、250、1,000mg/kg)では、250 及び 1,000mg/kg の母動物において妊娠期間中に体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられた。母動物の妊娠の維持、分娩及び哺育並びに出生児の発育・分化には、ガレノキサシン投与の影響はみられなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 60mg/kg、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 1,000mg/kg であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁵⁰⁾

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験、同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験及びマウスにおける IgE 抗体産生能試験の結果は、いずれも陰性であり、ガレノキサシンは抗原性を有しないと判断した。

2) 遺伝毒性⁵¹⁾

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で、高濃度の処理により染色体異常誘発作用が認められたが、マウス小核試験は陰性であり、*in vivo* において染色体異常誘発性は認められなかった。また、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる *hprt* 遺伝子突然変異試験及びラット肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験はいずれも陰性であった。これらの結果より、ガレノキサシンは生体内では遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた。

3) 光遺伝毒性⁵²⁾

細菌を用いる光復帰突然変異試験では紫外線照射による突然変異誘発作用の増強は認められなかった。哺乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験では紫外線照射による染色体異常誘発作用の増強が認められたが、ガレノキサシンの光染色体異常誘発作用は LFLX 及び CPFY より弱かった。

4) 関節毒性³⁸⁾

幼若イヌ(3 ヶ月齢)を用いた 1 週間反復経口投与関節毒性試験(50mg/kg)及び 1 週間反復静脈内投与関節毒性試験(30、60mg/kg)では、CPFY 及び NFLX と比較してガレノキサシンの関節軟骨障害は弱かった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

5) 光毒性⁵³⁾

ヘアレスマウスを用いた光毒性試験(2週間経口投与、5回投与/週)では、LFLXの200mg/kgに皮膚反応の増強がみられたが、ガレノキサシンの200、500及び1,000mg/kg(投与3日から800mg/kgに減量)で皮膚反応の増強はみられなかった。

モルモットを用いた光毒性試験では、100mg/kgの単回静脈内投与でLVFX及びCPFXに皮膚反応がみられたが、ガレノキサシンに皮膚反応はみられなかった。

6) 肝毒性^{45,48)}

ラット1ヵ月間(雄400mg/kg)及び3ヵ月間反復経口投与毒性試験(雄100mg/kg以上;雌800mg/kg)において肝細胞の脂肪滴沈着がみられたが、AST、ALT及び総ビリルビンに異常はみられなかった。イヌ1ヵ月間反復経口投与毒性試験において一過性のALT軽度増加(投与2週、25mg/kg以上、投与4週に回復)及び肝臓の中心静脈周囲の炎症性細胞浸潤(75mg/kg、雌雄各1例、軽度)がみられたが、投与を継続しても回復性のみられる変化であった。また、イヌ1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験では肝臓に対する影響はみられず、さらに、カニクイザル1ヵ月間及び3ヵ月間反復経口及び静脈内投与毒性試験でも肝臓に対する影響はみられなかった。

CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19又はCYP2D6を発現させた不死化ヒト肝細胞(Tc5)に対するガレノキサシンのIC₅₀値はいずれも158µg/mL以上であった。

7) 眼毒性^{45,48)}

ラット及びカニクイザルの3ヵ月までの反復投与毒性試験並びにイヌにおける6ヵ月までの反復投与毒性試験において、網膜電位図検査を含む眼科的検査並びに病理組織学的検査で眼毒性を示唆する所見はみられなかった。

8) 血糖値に対する作用^{45,48,49)}

イヌの単回投与毒性試験並びにラット、イヌ及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、ガレノキサシン投与に起因する血糖値に関する異常、膵臓の病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査で異常は認められなかった。

9) 組織着色⁴⁸⁾

イヌ及びカニクイザルの反復投与毒性試験において口腔粘膜、眼瞼結膜、胃大動脈などに赤紫色又は紫色の着色がみられた。マウス及びラット(1,000mg/kg、2週間反復経口投与)においても皮膚に赤紫色の着色がみられた。

着色の原因はガレノキサシンの代謝物の沈着と推定されており、いずれの試験においても、着色器官及び組織には着色に関連した機能低下や病理組織学的な変化はみられず、休薬により回復性を示した。

電子顕微鏡検査でも、着色したイヌの大動脈(1ヵ月間反復経口投与)に障害を示唆する変化はみられず、イヌ(6ヵ月間反復経口投与)及びカニクイザル(1ヵ月間及び3ヵ月間反復経口及び静脈内投与)の血清中甲状腺ホルモン(T₃、T₄、FT₃及びFT₄並びにTSH)の測定でも異常はみられなかった。

着色皮膚を用いたヘアレスマウスの皮膚小核試験(1,000mg/kg、2週間反復経口投与)の結果は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジェニナック錠 200mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：メシル酸ガレノキサシン水和物
劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)
「VIII. 14. 適用上の注意」及び「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

7. 容器の材質

PTPシート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ロメフロキサシン塩酸塩、プルリフロキサシン、レボフロキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、シタフロキサシン水和物

9. 国際誕生年月日

2007年7月31日(国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ジェニナック錠 200mg	2007年7月31日	21900AMX01088000	2007年9月21日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

2007年7月31日～2015年7月30日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「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。

ただし、使用上の注意には以下の記載がある。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ジェニナック錠 200mg	118173901	6241017F1022	620005822

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き [R-07700]
- 2) 小林 宏行 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：144-161, 2007 [GEN-00230]
- 3) Krishna G. et al. : *Curr. Med. Res. Opin.* 23(3) : 649-657, 2007 [GEN-00200]
- 4) 富山化学集計
- 5) 内田 英二：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：95-115, 2007 [GEN-00227]
- 6) 小林 宏行 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：116-126, 2007 [GEN-00228]
- 7) 社内報告書(DIR070042)
- 8) 社内報告書(DIR070043)
- 9) 社内報告書(DIR070044)
- 10) 小林 宏行 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：127-143, 2007 [GEN-00229]
- 11) 社内報告書(DIR070045)
- 12) 社内報告書(DIR070046)
- 13) 社内報告書(DIR070047)
- 14) 社内報告書(DIR070051)
- 15) 社内報告書(DIR070048)
- 16) 社内報告書(DIR070049)
- 17) 社内報告書(DIR070050)
- 18) 高畑 正裕 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：1-20, 2007 [GEN-00217]
- 19) 福田 淑子 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：21-27, 2007 [GEN-00218]
- 20) 内田 英二 ほか：新薬と臨牀 66：642-652, 2017 [GEN-00734]
- 21) 社内報告書(DIR070054)
- 22) Tanigawara Y. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68(1) : 39-53, 2012 [GEN-00510]
- 23) 社内報告書(DIR070053)
- 24) 加藤 寛 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：78-86, 2007 [GEN-00225]
- 25) Amsden G. W. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 44(2) : 188-192, 2004 [GEN-00135]
- 26) 馬場 駿吉 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：194-205, 2007 [GEN-00234]
- 27) 渡辺 彰 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：162-168, 2007 [GEN-00231]
- 28) 社内報告書(DIR070129)
- 29) 社内報告書(DIR150164)
- 30) Andrews J. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.* 51(3) : 727-730, 2003 [GEN-00102]
- 31) Hayakawa H. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 31(11) : 1409-1418, 2003 [GEN-00109]
- 32) 中村 哲朗 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：87-94, 2007 [GEN-00226]
- 33) 社内報告書(DIR080192)
- 34) 社内報告書(DIR070070)
- 35) 社内報告書(DIR130073)
- 36) 社内報告書(DIR070052)
- 37) 小崎 司 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：62-74, 2007 [GEN-00223]
- 38) Nagai A. et al. : *J. Toxicol. Sci.* 27(3) : 219-228, 2002 [GEN-00071]
- 39) 社内報告書(DIR070071)
- 40) 村川 裕二：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：214-221, 2007 [GEN-00236]
- 41) Sieb J. P. : *Neurology* 50(3) : 804-807, 1998 [R-05279]
- 42) Krishna G. et al. : *Pharmacotherapy* 27(7) : 963-969, 2007 [GEN-00212]
- 43) 二木 芳人 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：206-213, 2007 [GEN-00235]
- 44) Nakamura T. et al. : *J. Toxicol. Sci.* 28(1) : 35-45, 2003 [GEN-00111]
- 45) 長沢 峰子 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：34-41, 2007 [GEN-00220]
- 46) 社内報告書(DIR070076)
- 47) 社内報告書(DIR070077)

X I . 文献

- 48) 木澤 和夫 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：42-53, 2007 [GEN-00221]
- 49) 古坊 真一 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：28-33, 2007 [GEN-00219]
- 50) 社内報告書(DIR070136)
- 51) 守田 禎一 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：54-61, 2007 [GEN-00222]
- 52) 社内報告書(DIR070135)
- 53) 鬼頭 暢子 ほか：日本化学療法学会雑誌 55(S-1)：75-77, 2007 [GEN-00224]
- 54) Pasternak B. et al. : BMJ. 360 : k678, 2018
- 55) Daneman N. et al. : BMJ Open. 5 : e010077, 2015
- 56) Stephenson AL, et al. : Drug Safety. 36 : 709-721,2013

2. その他の参考文献

【PK-PD】

- a) Ambrose P. G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 45(10) : 2793-2797, 2001
- b) Wright D. H. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 46(5) : 669-683, 2000
- c) Forrest A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 37(5) : 1073-1081, 1993

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国で発売はしていない(2019年9月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売
提携  **大正製薬株式会社**
東京都豊島区高田3-24-1

製造 **富士フイルム 富山化学株式会社**
販売元 東京都中央区京橋二丁目14番1号