

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

広範囲経口抗菌製剤

スワード[®]錠100

SWORD[®] TABLETS100

プルリフロキサシン錠

剤形	フィルムコート錠
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 プルリフロキサシン 132.1 mg 含有 （活性本体として 100 mg）
一般名	和名：プルリフロキサシン（JAN） 洋名：Prulifloxacin（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：2002年10月8日 薬価基準収載年月日：2002年12月6日 発売年月日：2002年12月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2019年9月（第14版）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」

<https://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 判、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もあり、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. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 6
11. 力価 …………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 7
14. その他 …………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 8
2. 用法及び用量 …………… 8
3. 臨床成績 …………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 8
 - (2) 臨床効果 …………… 8
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 10
 - (4) 探索的試験 …………… 10
 - (5) 検証的試験 …………… 10
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 10
 - 2) 比較試験 …………… 11
 - 3) 安全性試験 …………… 11
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 11
 - (6) 治療的使用 …………… 11
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …………… 11
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …………… 13

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 14
2. 薬理作用 …………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 27

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 28
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 28
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 28
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 28
 - (4) 中毒域 …………… 29
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 30
 - (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 …… 30
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 30
 - (1) 解析方法 …………… 30
 - (2) 吸収速度定数 …………… 30
 - (3) バイオアベイラビリティ …………… 30
 - (4) 消失速度定数 …………… 30
 - (5) クリアランス …………… 31

(6) 分布容積	31
(7) 血漿蛋白結合率	31
3. 吸収	31
4. 分布	31
(1) 血液-脳関門通過性	31
(2) 血液-胎盤関門通過性	31
(3) 乳汁への移行性	32
(4) 髄液への移行性	32
(5) その他の組織への移行性	32
5. 代謝	34
(1) 代謝部位及び代謝経路	34
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	35
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	35
6. 排泄	35
(1) 排泄部位及び経路	35
(2) 排泄率	35
(3) 排泄速度	36
7. トランスポーターに関する情報	36
8. 透析等による除去率	36

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	37
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	37
5. 慎重投与内容とその理由	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	38
7. 相互作用	38
(1) 併用禁忌とその理由	38
(2) 併用注意とその理由	39
8. 副作用	41
(1) 副作用の概要	41
(2) 重大な副作用と初期症状	41
(3) その他の副作用	42
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	43
(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	45
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	45
9. 高齢者への投与	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	47

15. その他の注意	47
16. その他	47

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
(1) 薬効薬理試験	48
(2) 副次的薬理試験	48
(3) 安全性薬理試験	48
(4) その他の薬理試験	49
2. 毒性試験	49
(1) 単回投与毒性試験	49
(2) 反復投与毒性試験	49
(3) 生殖発生毒性試験	50
(4) その他の特殊毒性	50

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	52
(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)	52
(3) 調剤時の留意点について	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56

ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	57
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スオード[®]錠 100(プルリフロキサシン:PUFX)は日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型の新規なキノロン系合成抗菌薬である。

キノロン環の2位の置換基を1位の窒素との間で架橋した化合物の合成展開を行い、キノロン環にチアゼチジン環が縮合したチアゼトキノリン系誘導体に強い抗菌活性が認められた。中でも7位にピペラジニル基を有する化合物(以下 ulifloxacin (活性本体))がグラム陽性菌及びグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示した。

ulifloxacin は親水性を有することから、脳内への移行が低く、中枢神経系への影響も少ないことが期待されたが、動物において経口投与での吸収性が低かったことから、これを改善する為にプロドラッグ型誘導体を検討した。その結果、7位のピペラジニル基の4位にオキシジオキソレニルメチル基を結合した化合物(PUFX)が、最も吸収性が高まることが明らかになり PUFX を選定した。

また、PUFX は不斉炭素を有するが抗菌力は R 体がやや弱く、ラセミ体と S 体は同程度であり、薬物動態試験、急性毒性試験、一般薬理試験では R 体、S 体、ラセミ体間で差がなかったことからラセミ体として開発された。

2012年6月29日に本剤の再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない、との審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 臨床試験において、呼吸器感染症、尿路感染症、感染性腸炎及びその他の感染症に対し良好な有効率(承認時:87.0%、2,003/2,303例、再審査終了時:94.9%、2,729/2,877例)を示す(11頁参照)。
- (2) 胆嚢組織及び胆汁への良好な移行性により胆嚢炎、胆管炎に対し高い有効率(承認時:90.0%、27/30例、再審査終了時:100.0%、12/12例)を示す(12頁参照)。
- (3) グラム陽性菌及び緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有す(14~19頁参照)。
- (4) 緑膿菌に対する強い抗菌力により、マウスの呼吸器感染・尿路感染モデルにおいて良好な治療効果を示す(21~22頁参照)。
- (5) 菌体内移行性が高く、強い短時間殺菌力を示す(24~25頁参照)。
- (6) 国内の臨床試験における安全性評価対象症例2,936例中、131例(4.46%)、172件に副作用が認められた。主なものは、腹痛、下痢、嘔気等であった。臨床検査値の変動は2,584例中、148例(5.73%)、240件に認められ、主なものは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等であった。(承認時)
使用成績調査における安全性評価対象症例3,076例中、31例(1.01%)35件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、下痢10件(0.33%)、悪心3件(0.10%)、発疹3件(0.10%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、大動脈瘤、大動脈解離、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、せん妄、記憶障害等の精神症状があらわれることがある(41~42頁参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スオード®錠 100

(2) 洋名

SWORD® TABLETS100

(3) 名称の由来

「SWORD」は「剣・刀」の意味であり、「剣・刀」のもつイメージ(鋭さと切れ味)を表現した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プルリフロキサシン(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

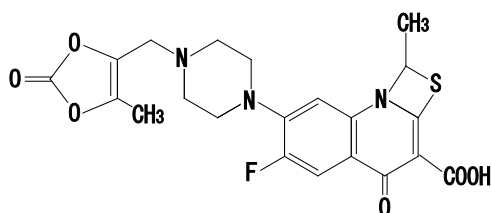
Prulifloxacin(JAN)

prulifloxacin(INN)

(3) ステム

ナリジクス酸系の抗菌薬：-oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₀FN₃O₆S

分子量：461.46

5. 化学名 (命名法)

(英名) (±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PUFX

開発番号：NM441

7. CAS 登録番号

123447-62-1 (PUFX)

112984-60-8 (ulifloxacin : UFX、活性本体)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微帯黄白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

(2) 溶解性

プルリフロキサシン(PUFX)は、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸(100)に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

PUFXの各種溶媒に対する溶解性(20°C)

溶媒	溶解性(mL/1g)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	40
ジメチルスルホキシド	54
酢酸(100)	200
アセトニトリル	370
エタノール(99.5)	7000
水	>10000
ジエチルエーテル	>10000

PUFXの各pHの緩衝液に対する溶解度(20°C)

緩衝液のpH	溶解度(μg/mL)
2.2	2930
3.0	330
4.0	23.2
5.0	6.17
6.0	4.48
7.0	15.8

(3) 吸湿性

PUFXをあらかじめ60°C、減圧下乾燥した後、25°C、相対湿度75、84及び93%の容器に保存し、経時的に質量を測定した。いずれの条件でも吸湿率は0.5%以下であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約220°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.24

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20°C)

pH1.2	pH3.0	pH5.0	pH6.8
-1.18	0.22	1.36	1.06

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性はない。(ラセミ体)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保湿状態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	ガラス瓶(密封)	0.5、1、2、3 箇月	変化を認めなかった。
					開放シャーレ		微黄色から淡黄色に変化し、3 箇月目に含量の低下が認められた。
	湿度	40℃	50%RH	暗所	開放シャーレ	0.5、1、2、3 箇月	高湿度ほど含量の低下が認められた。
			75%RH				
90%RH							
光	室温	—	白色蛍光灯(800ルクス)	開放シャーレ ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	微黄色から黄色に変化し、3 箇月目に含量の低下が認められた。	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	乾燥剤入り ポリ瓶(密栓)	3、6、9、12、18、24、 30、36、42 箇月	ほとんど変化を認めなかった。	

試験項目：性状、結晶形、確認試験、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、含量

a) 水分の浸入を防ぐため、シャーレ上部をポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った。

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

電位差滴定法による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：錠剤（フィルムコート錠）

外観及び性状：

色	外形			識別コードの 表示部位
	表	裏	側面	
淡黄色				PTP シート表 meiji S-07
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
	8.1	4.1	197.1	

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

MS S07

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、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 錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	プルリフロキサシン	132.1 mg (活性本体※として100 mg)
------	-----------	------------------------------

※活性本体：ulifloxacin

(1*RS*)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-4*H*-[1,3]thiazeto [3,2-*a*]quinoline-3-carboxylic acid

(2) 添加物

添加物	乳糖水和物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄 香料、バニリン
-----	--

(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	温度	湿度	光	保湿状態	保存期間	結果	
苛酷試験 ※	温度	60℃	—	暗所	開放 ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	経時的に特異臭が認められたが、その他の項目はほとんど変化を認めなかった。
		60℃	—	暗所	最終包装形態		
	湿度	40℃	50%RH	暗所	開放 ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	各湿度とも特異臭を認め、高湿度ほど含量の低下が認められた。
		40℃	75%RH				
		25℃	91%RH				
	光	室温	—	近紫外線 ケミカルランプ	開放 ^{a)}	24 時間	変化を認めなかった。
				直射日光	開放 ^{a)}	6 時間	
25℃		—	白色蛍光灯 (1000 ルクス)	開放 ^{a)}	7、14、25、35、50 日		
長期保存試験 ※※	25℃	60%RH	暗所	最終包装形態	3、6、9、12、18、24、30、36、42 箇月	変化を認めなかった。	

※：試験項目；性状、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量、水分、結晶形、崩壊試験

※※：試験項目；性状、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量、水分、結晶形

a) ガラス製シャーレ。ただし、直射日光に対する試験のときは塩化ビニリデン製フィルムで覆った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転、試験液 日局崩壊試験法第1液

（結果）5 ロットの 30 分間溶出率のロット毎の平均値は 96.1～99.2%

（最小値 94.9%、最大値 100.1%）

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（吸収の極大：279～283 nm、339～343 nm）

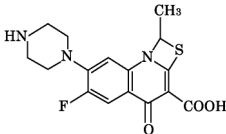
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）による。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

ulifloxacin	 <p>The chemical structure of ulifloxacin is shown. It features a central benzene ring with a piperazine ring attached at the 7-position, a fluorine atom at the 8-position, and a 4-methyl-5-thiazolidylquinoline-2-carboxylic acid moiety at the 6-position. The thiazolidine ring has a methyl group (CH₃) at the 4-position and a sulfur atom at the 5-position. The quinoline ring has a carbonyl group (C=O) at the 2-position and a carboxylic acid group (COOH) at the 3-position.</p>	活性本体
-------------	--	------

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>

本剤の活性本体 (ulifloxacin) に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属 (チフス菌、パラチフス菌を除く)、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、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、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、コレラ、子宮内感染、子宮付属器炎、麦粒腫、中耳炎、副鼻腔炎

効能・効果に関連する使用上の注意

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

2. 用法及び用量

通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回 264.2 mg (活性本体として 200 mg) を1日2回経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1回用量は 396.3 mg (活性本体として 300 mg) を上限とする。肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染には、プルリフロキサシンとして1回 396.3 mg (活性本体として 300 mg) を1日2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)本剤の使用にあたっては、定められた用法・用量を守り、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。[「その他の注意 2)」の項参照]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の概要は表の通りである。なお、呼吸器感染症 (慢性呼吸器病変の二次感染、肺炎) 及び複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎) については二重盲検比較試験で有用性が確認されている。

適応疾患別の臨床効果

疾 患 名		臨床効果 ()内は有効率%
皮膚科領域 感 染 症	表在性皮膚感染症	
	急性表在性毛包炎	30/33 (90.9)
	伝染性膿痂疹	8/8 (100)
	深在性皮膚感染症	
	蜂巣炎	13/14 (92.9)
	丹毒	2/2
	せつ、せつ腫症、よう	35/38 (92.1)
	化膿性爪囲炎	16/16 (100)
	ひょう疽	12/12 (100)
	慢性膿皮症	
	感染性粉瘤	90/94 (95.7)
	化膿性汗腺炎	1/1
	皮下膿瘍	11/11 (100)
	その他の慢性膿皮症	2/2
小 計	220/231 (95.2)	
外 科 領 域 感 染 症	肛門周囲膿瘍	22/22 (100)
	外傷・熱傷・手術創等の二次感染	48/59 (81.4)
	小 計	70/81 (86.4)
呼 吸 器 感 染 症	急性上気道感染症群	
	扁桃炎	74/85 (87.1)
	咽頭・喉頭炎	43/46 (93.5)
	急性気管支炎	91/100 (91.0)
	慢性呼吸器病変の二次感染	
	慢性気管支炎	157/182 (86.3)
	気管支拡張症	86/101 (85.1)
	その他の慢性呼吸器疾患の二次感染	130/147 (88.4)
	肺炎	226/245 (92.2)
小 計	807/906 (89.1)	
尿 路 感 染 症	腎盂腎炎	76/107 (71.0)
	膀胱炎	510/616 (82.8)
	前立腺炎（急性症、慢性症）	20/24 (83.3)
	小 計	606/747 (81.1)
胆 道 感 染 症	胆嚢炎	12/13 (92.3)
	胆管炎	15/17 (88.2)
	小 計	27/30 (90.0)
感 染 性 腸 炎	感染性腸炎	23/23 (100)
	細菌性赤痢	18/18 (100)
	サルモネラ症	8/9 (88.9)
	コレラ	4/4
	小 計	53/54 (98.1)
産婦人科領域 感 染 症	内性器感染症	
	子宮内感染	54/57 (94.7)
	子宮付属器炎	26/26 (100)
小 計	80/83 (96.4)	
眼 科 領 域 感 染 症	麦粒腫	28/30 (93.3)
耳 鼻 科 領 域 感 染 症	中耳炎	42/60 (70.0)
	副鼻腔炎	70/81 (86.4)
	小 計	112/141 (79.4)
合 計		2003/2303 (87.0)

(3) 臨床薬理試験

単回投与試験では、健常成人 28 名に対して、初回投与を 1 回プルリフロキサシンとして 26.4 mg 空腹時投与とし、66.1、132.1、264.2、528.4 及び 792.6 mg で検討した。反復投与試験では健康成人 6 名に対し 1 回 396.3 mg 及び別の 6 名に 1 回 528.4 mg を各々 1 日 2 回朝夕食後、7 日間(計 13 回)反復投与した。

132.1 mg、264.2 mg の単回投与群それぞれ 1 例に頭痛又は頭重感が認められたが、いずれも軽度かつ一過性の症状であった。396.3 mg 反復投与群では 1 例に AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇が認められたが、その他検査等から入院拘束時のカロリー摂取と消費とのアンバランスによるものと考えられた。別の 1 例に総(間接)ビリルビン上昇が認められたが自他覚的異常は認められず、その後の検査等から本剤との因果関係は薄いと考えられた。528.4 mg 反復投与群の 1 例に因果関係があるかもしれないとされた下痢と眩暈が認められたがいずれも非重篤で軽度であり、処置を行うことなく消失した。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

(4) 探索的試験

呼吸器感染症及び尿路感染症を対象に、1 回プルリフロキサシンとして 132.1、264.2 又は 396.3 mg を 1 日 2 回経口投与することを原則とした。その結果、呼吸器感染症では 1 回 264.2 又は 396.3 mg を 1 日 2 回投与することで、尿路感染症では 1 回 132.1 又は 264.2 mg を 1 日 2 回投与することで有効性を示すと推定された。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

本剤の臨床至適用量について検討するために、慢性気道感染症及び複雑性尿路感染症の 2 疾患を対象とし、オフロキサシン(OFLX)を比較参考のための対照薬として、無作為割り付けによる群間比較法による臨床用量検討試験を実施した。

① 慢性気道感染症²⁾

本剤は 1 回 264.2 mg 1 日 2 回投与(PUFX-400 群)、1 回 396.3 mg 1 日 2 回投与(PUFX-600 群)の 2 群とし、OFLX は 1 回 200 mg 1 日 3 回投与(OFLX 群)とした。

その結果、PUFX-400 群が 84.6% (22/26)、PUFX-600 群が 89.3% (25/28)、OFLX 群は 96.4% (27/28) の有効率であり、本剤の 2 用量間及び 3 群間に有意差は認められなかった。また、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率とも 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して 1 回 264.2 mg 1 日 2 回投与でも十分な効果が期待されるものの、対象をびまん性汎細気管支炎の感染性増悪及び気管支拡張症(感染時)など難治性要素の強い慢性気道感染症に拡大した場合の臨床至適用量は、1 回 396.3 mg 1 日 2 回投与であると判断された。

[小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：362-378、1996]

② 複雑性尿路感染症³⁾

本剤は 1 回 132.1 mg 1 日 2 回投与(PUFX-200 群)、1 回 264.2 mg 1 日 2 回投与(PUFX-400 群)の 2 群とし、OFLX は 1 回 200 mg 1 日 3 回投与(OFLX 群)とした。

その結果、UTI 判定における総合臨床効果は、PUFX-200 群が 75.0% (24/32)、PUFX-400 群が 73.3% (22/30)、OFLX 群は 90.3% (28/31) の有効率であり、本剤の 2 用量間及び 3 群間に有意差は認められなかった。なお、臨床効果に影響を及ぼすと考えられる背景因子の影響を統計的に補正した結果、それぞれの有効率の推定値は 74.0%、80.0%及び 87.0%であった。また、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率とも 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床至適用量は、1 回 264.2 mg 1 日 2 回投与であると判断された。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

[熊澤浄一ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：451-461、1996]

2) 比較試験

本剤の有効性及び安全性を客観的に評価するために、細菌性肺炎及び慢性下気道感染症並びに複雑性尿路感染症を対象として、OFLX を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

① 細菌性肺炎⁴⁾

本剤 1 回 396.3 mg 1 日 2 回投与で 96.5% (82/85)、OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与で 93.0% (66/71) の有効率であり、両薬剤群の有効率は同等である (10%以上劣らない) が確認された。また、副作用、臨床検査値異常変動の発現率とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

[小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、45(5)：271-293、1997]

② 慢性下気道感染症⁵⁾

本剤 1 回 396.3 mg 1 日 2 回投与で 94.3% (83/88)、OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与で 96.6% (85/88) の有効率であり、両薬剤群の有効率は同等である (10%以上劣らない) が確認された。また、副作用、臨床検査値異常変動の発現率とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

[小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、45(5)：294-317、1997]

③ 複雑性尿路感染症⁶⁾

本剤 1 回 264.2 mg 1 日 2 回投与で 84.9% (118/139)、OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与で 82.1% (115/140) の有効率であり、両薬剤群の有効率は同等である (10%以上劣らない) が確認された。また、副作用、臨床検査値異常変動の発現率とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

[熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科、59(4)：357-372、1997]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

高齢者

一般臨床試験、臨床用量検討試験、二重盲検比較試験の総症例 3073 例中、65 歳以上の高齢者に対しては 1146 症例に投与された。高齢者と非高齢者 (65 歳未満) に分けて検討した結果、いずれの疾患群においても非高齢者の症例とほぼ同程度の有効率が得られた。また、副作用発現率は非高齢者よりやや低く、副作用の種類も高齢者に特異的なものは認められなかった。

臨床検査値異常変動は非高齢者とほぼ同程度の発現率であり、臨床検査値異常変動の種類も高齢者に特異的なものは認められなかった。

(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)

本剤の使用成績調査結果⁷⁾

調査期間；2004 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日 (3 年間)

使用実態下での使用成績調査を実施した結果、有効率は 94.9% (2,729/2,877 例) であり、承認時の有効率 87.0% (2,003/2,303 例) と比較すると高い結果であった。また、副作用は 31 例 35 件に認められ、副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 1.01% (31/3,076 例) であった。承認時の副作用発現率 9.20% (270/2,936 例) に比較すると低い結果であり、また、著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

安全性については「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を、感受性調査の結果については「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照すること。

[河野 仁ほか：日本化学療法学会雑誌、56(3)：317-329、2008]

疾患領域及び使用理由別有効率

疾患領域/使用理由	有効率 ^{注)}	
	承認時	使用成績調査
皮膚科領域感染症	95.2% (220/231 例)	93.2% (261/280 例)
表在性皮膚感染症	92.7% (38/41 例)	91.8% (45/49 例)
深在性皮膚感染症	95.1% (78/82 例)	92.2% (118/128 例)
慢性膿皮症	96.3% (104/108 例)	95.1% (98/103 例)
外科領域感染症	86.4% (70/81 例)	98.4% (63/64 例)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	81.4% (48/59 例)	100.0% (57/57 例)
肛門周囲膿瘍	100.0% (22/22 例)	85.7% (6/7 例)
呼吸器感染症	89.1% (807/906 例)	94.8% (1,134/1,196 例)
咽頭・喉頭炎	93.5% (43/46 例)	95.5% (316/331 例)
扁桃炎	87.1% (74/85 例)	95.8% (184/192 例)
急性気管支炎	91.0% (91/100 例)	97.5% (433/444 例)
肺炎	92.2% (226/245 例)	84.6% (110/130 例)
慢性呼吸器病変の二次感染	86.7% (373/430 例)	91.9% (91/99 例)
尿路感染症	81.1% (606/747 例)	94.3% (658/698 例)
膀胱炎	82.8% (510/616 例)	93.9% (510/543 例)
腎盂腎炎	71.0% (76/107 例)	96.9% (62/64 例)
前立腺炎(急性症、慢性症)	83.3% (20/24 例)	94.5% (86/91 例)
胆道感染症	90.0% (27/30 例)	100.0% (12/12 例)
胆嚢炎	92.3% (12/13 例)	100.0% (7/7 例)
胆管炎	88.2% (15/17 例)	100.0% (5/5 例)
感染性腸炎	98.1% (53/54 例)	98.3% (116/118 例)
感染性腸炎	98.0% (49/50 例)	98.3% (116/118 例)
コレラ	100.0% (4/4 例)	— (0/0 例)
産婦人科領域感染症	96.4% (80/83 例)	100.0% (21/21 例)
子宮内感染	94.7% (54/57 例)	100.0% (18/18 例)
子宮付属器炎	100.0% (26/26 例)	100.0% (3/3 例)
眼科領域感染症(麦粒腫)	93.3% (28/30 例)	— (0/0 例)
耳鼻科領域感染症	79.4% (112/141 例)	95.1% (464/488 例)
中耳炎	70.0% (42/60 例)	94.4% (167/177 例)
副鼻腔炎	86.4% (70/81 例)	95.5% (297/311 例)
合計	87.0% (2,003/2,303 例)	94.9% (2,729/2,877 例)

注) 有効率=有効症例数/臨床効果解析対象症例数×100、()内は(有効症例数/臨床効果解析対象症例数)

適応菌種別の有効率

適応菌種	有効率 ^{注)}	
	承認時	使用成績調査
ブドウ球菌属	84.8% (462/545 例)	93.2% (109/117 例)
レンサ球菌属	86.1% (149/173 例)	95.8% (68/71 例)
肺炎球菌	89.0% (89/100 例)	86.4% (19/22 例)
腸球菌属	74.0% (148/200 例)	86.7% (26/30 例)
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	93.9% (31/33 例)	87.5% (7/8 例)
大腸菌	94.3% (350/371 例)	96.4% (187/194 例)
赤痢菌	100.0% (13/13 例)	— (0/0 例)
サルモネラ属(チフス菌・パラチフス菌を除く)	81.8% (9/11 例)	100.0% (1/1 例)
シトロバクター属	85.2% (23/27 例)	94.1% (16/17 例)
クレブシエラ属	80.6% (83/103 例)	100.0% (29/29 例)
エンテロバクター属	81.0% (51/63 例)	100.0% (9/9 例)
セラチア属	74.4% (29/39 例)	100.0% (1/1 例)
プロテウス属	85.7% (24/28 例)	90.0% (9/10 例)
コレラ菌	100.0% (3/3 例)	— (0/0 例)
インフルエンザ菌	98.5% (131/133 例)	100.0% (16/16 例)
緑膿菌	61.5% (83/135 例)	85.3% (29/34 例)
ペプトストレプトコッカス属	90.0% (45/50 例)	100.0% (2/2 例)
合計	85.0% (1,723/2,027 例)	94.5% (468/495 例)

注) 有効率=有効症例数/臨床効果解析対象症例数×100、()内は(有効症例数/臨床効果解析対象症例数)

適応菌種別の菌消失率

適応菌種	菌消失率 ^{注)}	
	承認時	使用成績調査
ブドウ球菌属	86.0% (416/484株)	77.8% (28/36株)
レンサ球菌属	93.7% (148/158株)	81.8% (18/22株)
肺炎球菌	84.8% (78/92株)	72.7% (8/11株)
腸球菌属	81.2% (160/197株)	66.7% (4/6株)
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	100.0% (30/30株)	100.0% (3/3株)
大腸菌	97.3% (362/372株)	75.0% (60/80株)
赤痢菌	100.0% (31/31株)	— (0/0株)
サルモネラ属 (チフス菌・パラチフス菌を除く)	76.5% (13/17株)	100.0% (1/1株)
シトロバクター属	100.0% (26/26株)	100.0% (7/7株)
クレブシエラ属	96.0% (97/101株)	91.7% (11/12株)
エンテロバクター属	91.8% (56/61株)	100.0% (5/5株)
セラチア属	86.8% (33/38株)	— (0/0株)
プロテウス属	100.0% (28/28株)	80.0% (4/5株)
コレラ菌	100.0% (6/6株)	— (0/0株)
インフルエンザ菌	96.1% (122/127株)	66.7% (2/3株)
緑膿菌	54.3% (69/127株)	80.0% (12/15株)
ペプトストレプトコッカス属	93.6% (44/47株)	100.0% (1/1株)
合 計	88.5% (1,719/1,942株)	79.2% (164/207株)

注) 菌消失率=消失株数/細菌学的効果解析対象株数×100、()内は(消失株数/細菌学的効果解析対象株数)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ニューキノロン系抗菌薬

オフロキサシン (OFLX)、レボフロキサシン水和物 (LVFX)、塩酸シプロフロキサシン (CPFV)、ノルフロキサシン (NFLX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX) 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8~11)}

ulifloxacin は菌体内に高濃度に移行し DNA ジャイレース活性を阻害することにより抗菌力を示す。ulifloxacin の MIC と MBC はほぼ等しく、速やかで強い殺菌作用を有し、subMIC 領域においても殺菌的に作用する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗菌作用^{8~10)}

ulifloxacin はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、特に、緑膿菌、セラチア・マルセッセンス、エンテロバクター属等のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

①標準株に対する試験管内抗菌力

- ・好気性菌⁸⁾

グラム陽性菌及び陰性菌に対し、類薬と同様、幅広い抗菌スペクトルを示した。

(接種菌量：10⁶ CFU/mL)

	菌 種	MIC (μg/mL)			
		UFV	OFLX	CPFV	TFLX
グ ラ ム 陽 性	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.10	0.39	0.10	0.10
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.20	0.20	0.20	0.025
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I	0.39	0.78	0.39	0.10
	<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.20	0.78	0.39	0.20
	<i>Enterococcus faecalis</i> KP-1	0.39	1.56	0.78	0.39
グ ラ ム 陰 性	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> KP-1	0.025	0.025	0.012	0.025
	<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.05	0.10	0.012	0.025
	<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.05	0.05	0.012	0.025
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-60	0.10	0.20	0.05	0.20
	<i>Salmonella enteritidis</i> KP-1	0.025	0.05	≤0.006	0.025
	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.025	0.05	0.012	0.025
	<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.025	0.05	≤0.006	0.012
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.025	0.05	0.012	0.025
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.10	0.10	0.025	0.05
	<i>Enterobacter aerogenes</i> KP-1	0.20	0.39	0.05	0.10
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.20	0.39	0.10	0.39
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.20	0.05	0.10	0.20
	<i>Proteus mirabilis</i> 181	0.10	0.20	0.025	0.20
	<i>Morganella morganii</i> Kono	0.20	0.20	0.025	0.10
	<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.20	0.05	0.10	0.10
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	0.20	0.78	0.20	0.20
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	0.39	0.78	0.20	0.39
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	1.56	0.39	0.78	0.20	

・嫌気性菌¹²⁾

グラム陽性及び陰性の嫌気性菌に対する抗菌力は、類薬と同程度であった。

(接種菌量：10⁶ CFU/mL)

	菌 種	MIC (μg/mL)			
		UFX	OFLX	CPFX	TFLX
グラム陽性	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.39	6.25	1.56	0.20
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.10	0.39	0.05	0.10
	<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.78	1.56	0.78	0.39
	<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	0.39	1.56	0.20	0.39
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.20	0.78	0.20	1.56
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> JMC 1255	1.56	6.25	0.39	0.78
	<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	1.56	3.13	3.13	3.13
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132	12.5	50	25	12.5
	<i>Lactobacillus fermentum</i> JCM 1173	6.25	12.5	25	1.56
	グラム陰性	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5562	3.13	1.56	3.13
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285		3.13	1.56	3.13	0.39
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573		0.20	0.78	0.39	0.39
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611		0.20	0.78	0.39	0.78
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277		0.10	0.20	0.10	0.10
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586		0.39	1.56	1.56	0.39
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959		0.39	0.20	0.10	0.39
<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749		0.10	0.10	≦0.025	0.05
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790		0.10	0.78	0.05	0.39

②臨床分離株に対する試験管内抗菌力

標準菌株と同様、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、特に腸内細菌科に属するグラム陰性菌に強い抗菌力を示した。

(接種菌量：10⁶ CFU/mL)

菌種	薬剤	株数	MIC(μg/mL)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>S. aureus</i>	UFX	213	≦0.025~>100	0.39	1.56
	OFLX	214	0.05 ~>100	0.39	1.56
	CPFx	184	0.05 ~>100	0.20	0.78
	TFLX	184	≦0.025~>25	≦0.025	0.10
<i>S. epidermidis</i>	UFX	229	0.05 ~>100	0.20	3.13
	OFLX	229	0.05 ~>100	0.39	6.25
	CPFx	159	≦0.025~ 100	0.20	0.39
	TFLX	158	≦0.025~>25	0.05	0.10
<i>Staphylococcus</i> 属	UFX	158	0.05 ~>100	0.20	6.25
	OFLX	159	0.10 ~ 100	0.78	12.5
	CPFx	113	0.05 ~>100	0.20	6.25
	TFLX	110	≦0.025~>25	0.05	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	UFX	65	0.20 ~ 6.25	0.78	1.56
	OFLX	65	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	CPFx	38	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	TFLX	38	0.05 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>S. pyogenes</i>	UFX	25	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	OFLX	25	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	CPFx	24	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
	TFLX	24	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20
<i>Streptococcus</i> 属	UFX	142	0.05 ~ 25	0.39	1.56
	OFLX	142	0.20 ~ 100	1.56	3.13
	CPFx	97	0.20 ~ 50	0.78	1.56
	TFLX	97	0.05 ~ 12.5	0.20	0.39
<i>E. faecalis</i>	UFX	272	0.20 ~>100	1.56	12.5
	OFLX	272	0.78 ~>100	3.13	25
	CPFx	135	0.39 ~ 100	1.56	12.5
	TFLX	134	0.20 ~>25	0.39	12.5
<i>Enterococcus</i> 属	UFX	25	0.20 ~ 25	0.78	3.13
	OFLX	25	1.56 ~>100	3.13	25
	CPFx	14	0.39 ~ 50	1.56	3.13
	TFLX	14	0.10 ~ 25	0.39	6.25
<i>Neisseria</i> 属	UFX	40	≦0.025~ 0.20	≦0.025	0.05
	OFLX	16	≦0.025~ 0.39	≦0.025	0.05
	CPFx	16	≦0.025~ 0.39	≦0.025	≦0.025
	TFLX	7	≦0.025~ 0.20	0.05	0.05
<i>E. coli</i>	UFX	473	≦0.025~ 25	≦0.025	0.05
	OFLX	473	≦0.025~ 100	0.05	0.10
	CPFx	321	≦0.025~ 100	≦0.025	≦0.025
	TFLX	320	≦0.025~>25	≦0.025	≦0.025
<i>C. freundii</i>	UFX	28	≦0.025~ 12.5	≦0.025	0.20
	OFLX	28	≦0.025~ 100	0.20	1.56
	CPFx	17	≦0.025~ 50	≦0.025	0.20
	TFLX	17	≦0.025~ 12.5	0.10	0.39
<i>Enterobacter</i> 属	UFX	73	≦0.025~ 50	0.05	0.39
	OFLX	73	≦0.025~>100	0.10	3.13
	CPFx	50	≦0.025~ 50	0.05	1.56
	TFLX	50	≦0.025~>12.5	≦0.025	1.56
<i>Klebsiella</i> 属	UFX	128	≦0.025~ 50	0.05	0.05
	OFLX	128	≦0.025~>100	0.10	0.20
	CPFx	69	≦0.025~>100	≦0.025	0.05
	TFLX	66	≦0.025~>25	≦0.025	0.05
<i>Salmonella</i> 属	UFX	18	≦0.025~ 0.05	≦0.025	0.05
	OFLX	18	≦0.025~ 0.20	0.10	0.10
	CPFx	18	≦0.025~ 0.05	≦0.025	≦0.025
	TFLX	18	≦0.025~ 0.05	≦0.025	0.05

菌種	薬剤	株数	MIC (μ g/mL)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>Shigella</i> 属	UFX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	OFLX	32	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	CPFEX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>V. cholerae</i> 01	UFX	6	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	OFLX	6	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.10
	CPFEX	6	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	6	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Proteus</i> 属	UFX	35	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.10
	OFLX	35	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.10	0.39
	CPFEX	22	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.10
	TFLX	22	$\leq 0.025 \sim >25$	0.10	0.20
<i>M. morgani</i>	UFX	30	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	0.39
	OFLX	30	$\leq 0.025 \sim >100$	0.20	1.56
	CPFEX	14	$\leq 0.025 \sim >100$	≤ 0.025	0.78
	TFLX	14	$\leq 0.025 \sim 25$	0.20	1.56
<i>Providencia</i> 属	UFX	6	$\leq 0.025 \sim 12.5$	≤ 0.025	3.13
	OFLX	6	0.05 ~ 100	0.20	25
	CPFEX	4	$\leq 0.025 \sim 12.5$	≤ 0.025	12.5
	TFLX	4	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	25
<i>S. marcescens</i>	UFX	48	$\leq 0.025 \sim 100$	1.56	12.5
	OFLX	48	0.05 ~ >100	6.25	50
	CPFEX	25	$\leq 0.025 \sim 50$	3.13	25
	TFLX	25	$\leq 0.025 \sim >25$	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i>	UFX	139	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	12.5
	OFLX	139	$\leq 0.025 \sim >100$	3.13	100
	CPFEX	82	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	12.5
	TFLX	82	$\leq 0.025 \sim >25$	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	UFX	78	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.05
	OFLX	76	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	0.10
	CPFEX	38	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	37	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Acinetobacter</i> 属	UFX	26	0.10 ~ 25	0.39	0.78
	OFLX	26	0.05 ~ 25	0.20	0.39
	CPFEX	19	0.05 ~ 0.78	0.20	0.20
	TFLX	18	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	0.05
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	UFX	15	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	OFLX	13	0.05 ~ 0.20	0.20	0.20
	CPFEX	7	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	TFLX	7	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
<i>Peptostreptococcus</i> 属	UFX	44	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.20	0.78
	OFLX	44	0.05 ~ >100	0.78	6.25
	CPFEX	44	$\leq 0.025 \sim 25$	0.39	3.13
	TFLX	44	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.20	0.39
<i>P. acnes</i>	UFX	14	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.20	0.20
	OFLX	14	0.10 ~ 0.78	0.39	0.39
	CPFEX	14	0.05 ~ 0.39	0.39	0.39
	TFLX	14	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>B. fragilis</i>	UFX	4	1.56 ~ 50	6.25	50
	OFLX	4	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	CPFEX	4	3.13 ~ 25	3.13	25
	TFLX	4	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Bacteroides</i> 属	UFX	8	$\leq 0.025 \sim 50$	0.10	3.13
	OFLX	8	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.39	3.13
	CPFEX	8	0.05 ~ 50	0.20	3.13
	TFLX	8	$\leq 0.025 \sim >25$	0.05	0.39
<i>Prevotella</i> 属	UFX	12	$\leq 0.025 \sim 25$	0.39	3.13
	OFLX	12	0.39 ~ 25	0.78	6.25
	CPFEX	12	0.20 ~ 25	0.78	12.5
	TFLX	12	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.20	0.78

③臨床分離株に対する試験管内抗菌力（感受性調査結果）¹³⁾

適応菌種における感受性の経年変化を2004年から隔年毎に3回、臨床分離株より調査し、感受性の推移について検討した結果、グラム陽性菌から陰性菌に対して依然として優れた抗菌活性を有していることが示された。

菌種ごとの感受性結果

菌名	調査回数	株数	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
			Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	承認時 ^{注1)}	213	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	1.56	12.5
	第1回	40	0.12 \sim 2	0.5	0.5	1
	第2回	63	0.12 \sim >64	0.25	0.5	2
	第3回	76	0.25 \sim >64	0.5	1	8
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i>	承認時 ^{注2)}	229	0.05 \sim 100	0.2	3.13	12.5
	第1回	6	0.12	0.12	0.12	0.12
	第2回	40	0.06 \sim 16	0.12	0.25	8
	第3回	24	0.12 \sim 8	0.25	0.25	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	承認時	25	0.10 \sim 1.56	0.2	0.39	0.39
	第1回	31	0.12 \sim 1	0.25	1	1
	第2回	38	0.12 \sim 1	0.25	0.5	1
	第3回	46	0.12 \sim 1	0.25	0.5	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	承認時	65	0.20 \sim 6.25	0.78	1.56	1.56
	第1回	43	0.12 \sim 4	1	1	2
	第2回	60	0.5 \sim 4	1	2	2
	第3回	52	0.25 \sim 32	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	承認時	272	0.20 \sim >100	1.56	12.5	50
	第1回	40	0.5 \sim >64	1	2	64
	第2回	62	0.5 \sim 64	1	64	64
	第3回	58	0.5 \sim >64	1	64	64
<i>Escherichia coli</i>	承認時	473	$\leq 0.025 \sim 25$	≤ 0.025	0.05	0.1
	第1回	48	0.016 \sim 8	0.016	0.06	2
	第2回	63	$\leq 0.008 \sim 16$	0.03	0.25	4
	第3回	72	0.016 \sim 32	0.03	2	8
<i>Shigella</i> spp.	承認時	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	第1回	1	0.016	NA	NA	NA
	第2回	2	$\leq 0.008 \sim 0.016$	NA	NA	NA
	第3回	2	0.03 \sim 0.03	NA	NA	NA
<i>Salmonella</i> spp.	承認時	18	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05	0.05
	第1回	11	0.016 \sim 0.06	0.03	0.03	0.03
	第2回	14	0.016 \sim 0.12	0.03	0.06	0.06
	第3回	11	0.03 \sim 0.12	0.03	0.12	0.12
<i>Citrobacter freundii</i>	承認時	28	$\leq 0.025 \sim 12.5$	≤ 0.025	0.2	3.13
	第1回	24	$\leq 0.008 \sim 8$	0.03	0.12	0.12
	第2回	36	0.016 \sim 16	0.06	0.12	1
	第3回	46	$\leq 0.008 \sim 1$	0.03	0.06	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	承認時 ^{注3)}	128	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.05	0.2
	第1回	49	$\leq 0.008 \sim 0.25$	0.016	0.03	0.25
	第2回	52	0.016 \sim 1	0.03	0.03	0.12
	第3回	66	0.016 \sim 0.25	0.03	0.03	0.03
<i>Enterobacter cloacae</i>	承認時 ^{注4)}	73	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.39	6.25
	第1回	32	$\leq 0.008 \sim 8$	0.016	0.12	0.25
	第2回	41	$\leq 0.008 \sim 1$	0.016	0.06	0.25
	第3回	51	0.016 \sim 0.5	0.03	0.06	0.12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	承認時 ^{注4)}	73	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.39	6.25
	第1回	11	0.016 \sim 2	0.016	0.03	2
	第2回	41	0.016 \sim 0.25	0.03	0.03	0.03
	第3回	44	0.016 \sim 0.25	0.03	0.03	0.06

菌名	調査回数	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
			Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Serratia marcescens</i>	承認時	48	$\leq 0.025 \sim 100$	1.56	12.5	25
	第1回	40	0.03 \sim 64	0.06	0.12	0.5
	第2回	50	0.03 \sim 16	0.06	0.25	0.5
	第3回	43	0.03 \sim 4	0.06	0.25	0.5
<i>Proteus vulgaris</i>	承認時 ^{注5)}	35	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.1	0.39
	第1回	12	0.016 \sim 2	0.03	0.06	0.12
	第2回	31	0.03 \sim 0.25	0.03	0.06	0.06
	第3回	16	0.016 \sim 2	0.03	0.06	0.12
<i>Proteus mirabilis</i>	承認時 ^{注5)}	35	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.1	0.39
	第1回	15	0.03 \sim 8	0.03	0.06	1
	第2回	46	0.03 \sim 16	0.06	0.12	8
	第3回	69	0.03 \sim 32	0.06	4	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	承認時	139	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	12.5	50
	第1回	48	0.016 \sim 32	0.12	1	8
	第2回	65	0.06 \sim 16	0.12	0.5	1
	第3回	75	0.016 \sim 64	0.12	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	承認時	78	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.05	0.2
	第1回	50	0.016 \sim 0.12	0.03	0.03	0.03
	第2回	58	0.016 \sim 0.06	0.03	0.06	0.06
	第3回	58	0.016 \sim 0.25	0.03	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	承認時	15	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.1	0.1	0.1
	第1回	25	0.06 \sim 0.12	0.12	0.12	0.12
	第2回	34	0.06 \sim 0.12	0.06	0.12	0.12
	第3回	50	0.03 \sim 1	0.12	0.12	0.12
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	承認時	44	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.2	0.78	1.56
	第1回	8	1 \sim 32	2	16	16
	第2回	9	0.25 \sim 16	2	16	16
	第3回	4	0.5 \sim 32	NA	NA	NA

注1) : *Staphylococcus aureus* での集計 注2) : *Staphylococcus epidermidis* での集計

注3) : *Klebsiella* 属での集計 注4) : *Enterobacter* 属での集計 注5) : *Proteus* 属での集計 NA : Not available

2) 実験的感染症に対する治療効果^{10、11、14、15)}

本薬はマウス全身感染モデルにおいて高い防御効果を示し、また呼吸器、尿路等の緑膿菌等感染モデルに対しても良好な治療効果を示した。

① マウス全身感染モデル^{8、10、14)}

マウス全身感染モデルに対する ED₅₀ 値を指標とした感染防御効果は、グラム陽性菌では概ね TFLX に次いで高い効果を示した。グラム陰性菌では、概ね CPFX と同程度の高い効果を示した。

各種細菌によるマウス全身感染モデルにおける防御効果

菌種	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC (μ g/mL)	ED ₅₀ (mg/kg)	95%信頼限界
<i>S. aureus</i> Smith	1.6×10^7	PUFX	0.125	7.94	5.39 ~ 11.7
		OFLX	0.25	12.6	9.41 ~ 16.9
		CPFEX	0.125	20.0	—
		TFLX	≤ 0.063	1.57	1.25 ~ 1.98
<i>S. pyogenes</i> C-203	1.4×10^2	PUFX	0.20	16.6	14.5 ~ 20.8
		OFLX	0.78	70.7	55.2 ~ 90.5
		CPFEX	0.39	128	106 ~ 144
<i>S. pneumoniae</i> Type I	1.5×10^3	PUFX	0.20	174	115 ~ 347
		OFLX	0.78	279	179 ~ 693
		CPFEX	0.39	214	155 ~ 328
		TFLX	0.10	67.2	36.8 ~ 279
		NFLX	1.56	>400	—
<i>S. pneumoniae</i> Type III	2.1×10^2	PUFX	0.39	23.1	15.1 ~ 36.7
		OFLX	0.78	48.8	34.4 ~ 74.4
		CPFEX	0.39	112	65.9 ~ 320
<i>E. coli</i> KC-14	4.3×10^4	PUFX	0.05	0.36	0.24 ~ 0.55
		OFLX	0.05	0.55	0.51 ~ 0.60
		CPFEX	0.012	0.45	0.33 ~ 0.62
<i>E. coli</i> N-ST 0110	3.0×10^5	PUFX	0.025	1.15	0.81 ~ 1.64
		OFLX	0.20	1.58	1.21 ~ 2.08
		CPFEX	0.025	0.70	0.50 ~ 0.98
		TFLX	0.025	0.44	0.30 ~ 0.61
		NFLX	0.10	5.30	3.79 ~ 7.65
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	5.6×10^3	PUFX	0.05	0.56	0.41 ~ 0.76
		OFLX	0.05	1.10	0.86 ~ 1.41
		CPFEX	0.012	1.18	0.91 ~ 1.54
<i>K. pneumoniae</i> B-54	2.4×10^3	PUFX	0.006	1.04	0.75 ~ 1.43
		OFLX	0.05	1.83	1.29 ~ 2.71
		CPFEX	0.012	1.30	1.00 ~ 1.69
		TFLX	0.05	1.60	1.25 ~ 2.04
		NFLX	0.025	7.61	5.82 ~ 10.0
<i>S. marcescens</i> T-55	4.6×10^6	PUFX	0.39	1.92	1.26 ~ 2.98
		OFLX	0.20	8.94	6.25 ~ 13.3
		CPFEX	0.10	5.54	3.28 ~ 13.5
<i>S. marcescens</i> No. 2	2.6×10^7	PUFX	0.063	5.00	3.31 ~ 7.56
		OFLX	0.25	5.00	3.31 ~ 7.56
		CPFEX	0.125	6.30	5.00 ~ 7.94
		TFLX	1.0	>20.0	—
<i>P. mirabilis</i> IF0 3849	2.6×10^6	PUFX	0.012	0.99	0.70 ~ 1.39
		OFLX	0.20	2.70	2.04 ~ 3.56
		CPFEX	0.05	1.66	1.23 ~ 2.25
		TFLX	0.20	2.31	1.66 ~ 3.21
		NFLX	0.025	4.24	2.73 ~ 6.19
<i>P. aeruginosa</i> E-2	3.9×10^6	PUFX	0.39	24.9	19.2 ~ 32.6
		OFLX	1.56	93.0	80.1 ~ 119
		CPFEX	0.39	46.0	40.0 ~ 59.5
<i>P. aeruginosa</i> N-ST 98	3.4×10^5	PUFX	0.10	6.59	3.91 ~ 8.68
		OFLX	0.78	21.8	18.2 ~ 26.2
		CPFEX	0.20	9.16	6.51 ~ 11.5
		TFLX	0.20	7.23	3.94 ~ 9.15
		NFLX	0.20	55.7	45.1 ~ 76.4

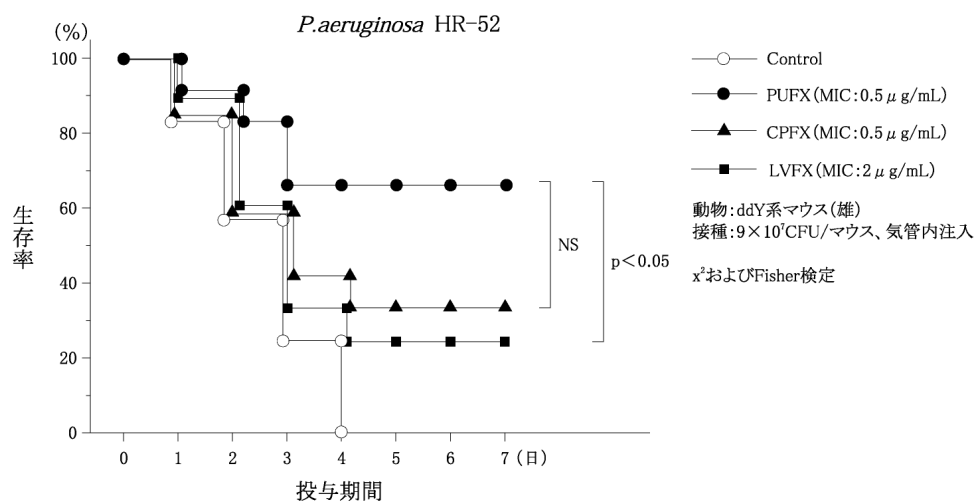
—：算出できず

PUFX の MIC は活性本体 ulifloxacin を用いて測定した結果で表示した。
PUFX の ED₅₀ 及び信頼限界は活性本体 ulifloxacin 換算量で記載した。

(表は申請概要資料より)

②マウス呼吸器感染モデル¹⁶⁾

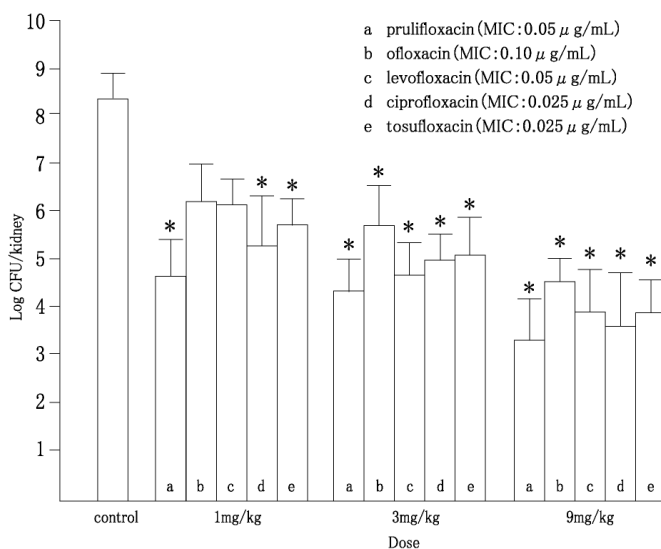
PUFXは、ulifloxacin換算量で5 mg/kg (PUFXとして6.61 mg/kg)の投与により、高い生存率を示した。



P. aeruginosa HR-52 による呼吸器感染モデルにおける治療効果

③マウス尿路感染モデル¹⁵⁾

いずれも比較類薬と同様、未処置対照群より腎臓内生菌数を有意に減少させた。



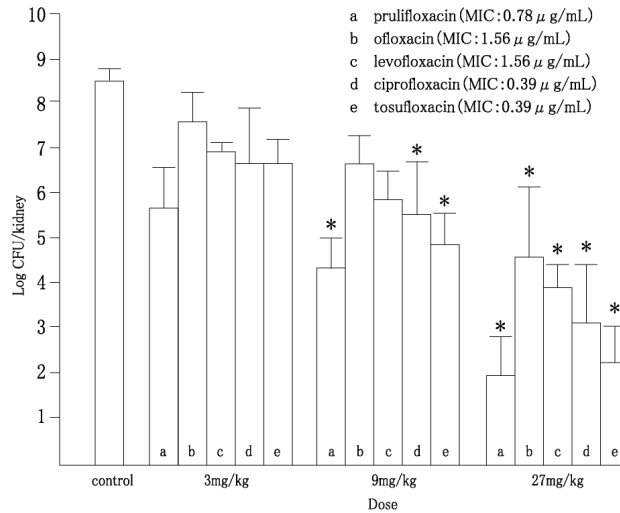
動物: ICR系マウス(雌)

接種: 2.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

* ; $p < 0.05$ (対 control)、Scheffé 法

PUFXの投与量は活性本体ulifloxacin換算量で表示した。ulifloxacin 1 mg/kgはPUFX 1.32 mg/kg、ulifloxacin 3 mg/kgはPUFX 3.96 mg/kg、ulifloxacin 9 mg/kgはPUFX 11.9 mg/kgに相当する。

E. coli KC-14 によるマウス尿路感染モデルにおける治療効果



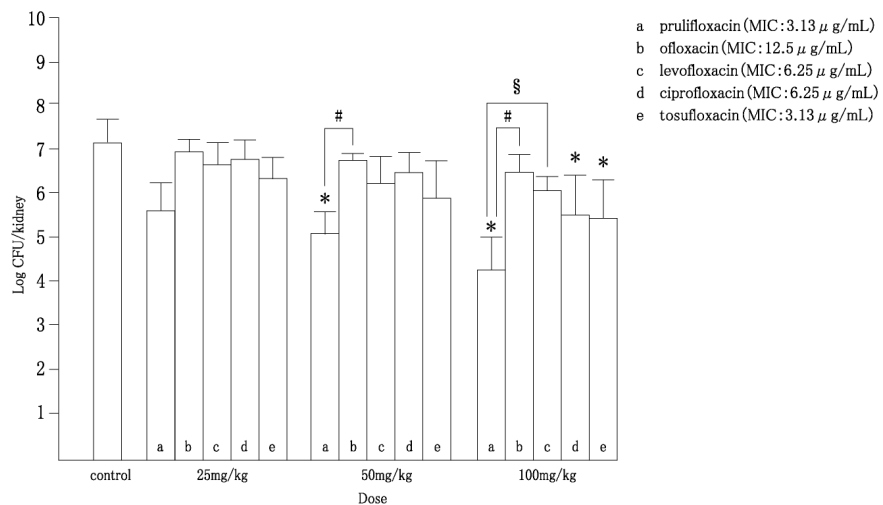
動物：ICR系マウス(雌)

接種： 1.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

* ; $p < 0.05$ (対 control)、Scheffé 法

PUFXの投与量は活性本体 ulifloxacin 換算量で表示した。ulifloxacin 3 mg/kg は PUFX 3.96 mg/kg、ulifloxacin 9 mg/kg は PUFX 11.9 mg/kg、ulifloxacin 27 mg/kg は PUFX 35.7 mg/kg に相当する。

P. aeruginosa E-2 によるマウス尿路感染モデルにおける感染治療効果



動物：ICR系マウス(雌)

接種： 5.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

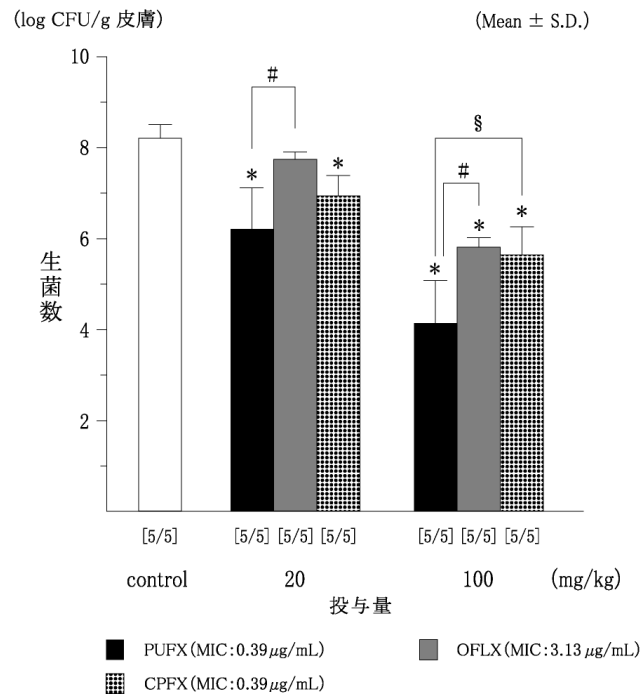
* ; $p < 0.05$ (対 control)、\$; $p < 0.05$ (PUFX 対 LVFX)、# ; $p < 0.05$ (PUFX 対 OFLX)、Scheffé 法

PUFXの投与量は活性本体 ulifloxacin 換算量で表示した。ulifloxacin 25 mg/kg は PUFX 33.0 mg/kg、ulifloxacin 50 mg/kg は PUFX 66.1 mg/kg、ulifloxacin 100 mg/kg は PUFX 132.1 mg/kg に相当する。

E. cloacae S-001 によるマウス尿路感染モデルにおける治療効果

④マウス熱傷感染モデル¹¹⁾

*P. aeruginosa*によるマウス熱傷感染モデルにおいて、本薬は比較した類薬より有意に皮膚内生菌数を減少させた。



動物：ICR系マウス(雄)

接種： 3.3×10^5 CFU/マウス、皮下接種

[]内は「菌数測定に用いた動物数/試験に用いた動物数」を表す。

* ; $p < 0.05$ (対 control)、# ; $p < 0.05$ (PUFX 対 OFLX)、§ ; $p < 0.05$ (PUFX 対 CPFX)、Student の t 検定、Bonferroni 法により適切な有意水準に調整した。

PUFX の投与量は活性本体 ulifloxacin 換算量で表示した。

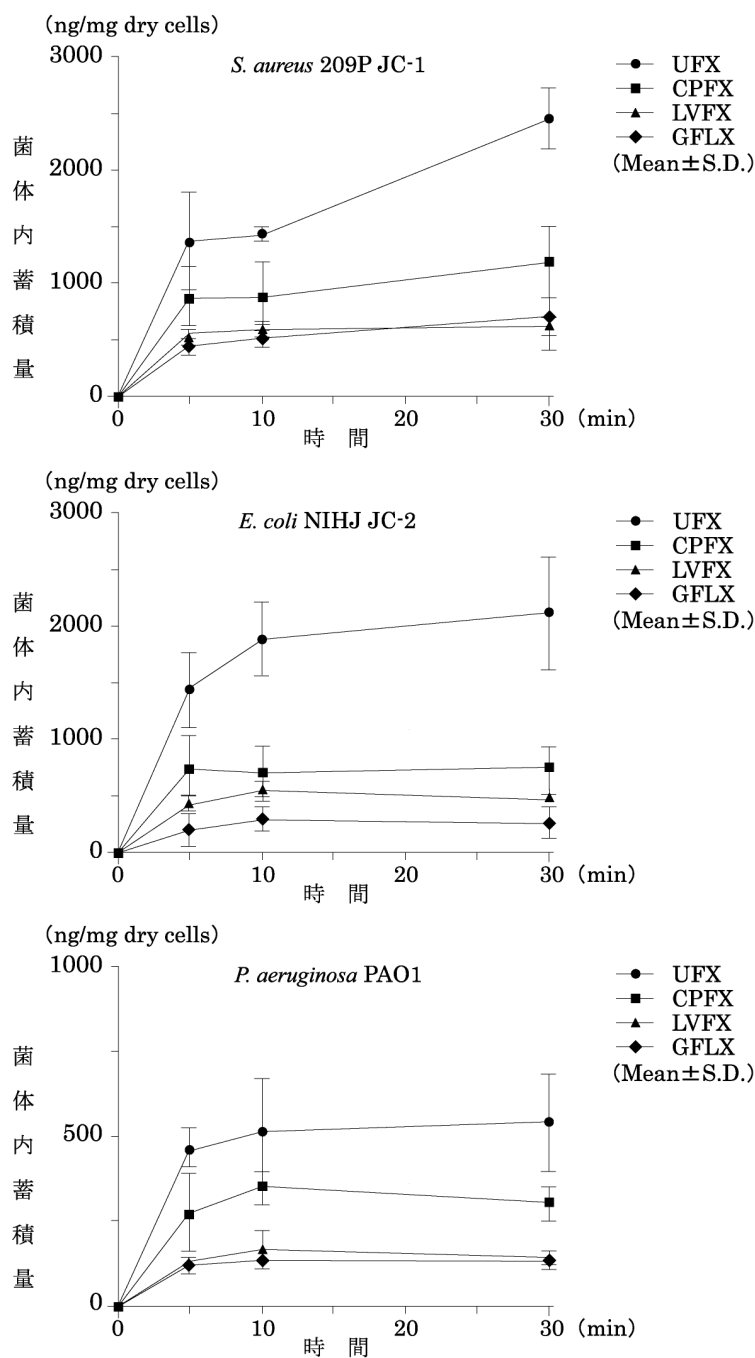
ulifloxacin 20 mg/kg は PUFX 26.4 mg/kg、ulifloxacin 100 mg/kg は PUFX 132.1 mg/kg に相当する。

P. aeruginosa PRC-208 によるマウス熱傷感染モデルにおける感染治療効果

3) 菌体内移行性¹⁷⁾

菌体内蓄積量

40 μg/mL の薬剤を作用させ、菌体内に蓄積された薬剤量を蛍光法により測定した。いずれの菌株においても ulifloxacin が最も高い菌体内蓄積量を示した。



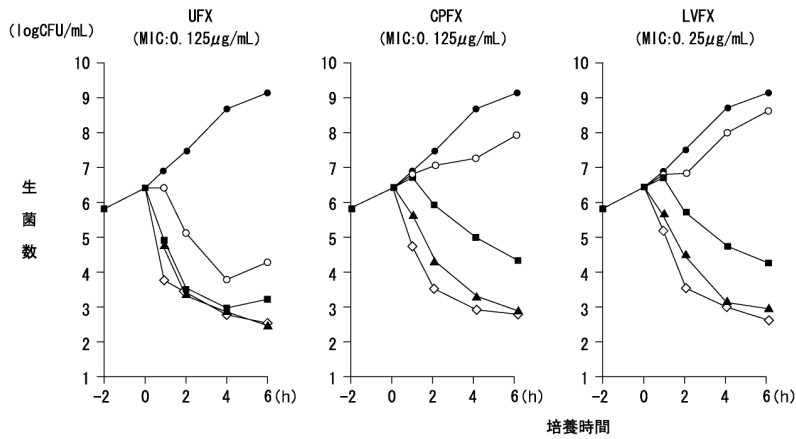
Organism	MIC (μg/mL)			
	UFX	CPFX	LVFX	GFLX
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.125	0.125	0.25	0.063
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.016	0.016	0.031	0.031
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0.125	0.125	0.25	0.5

注) ガチフロキサシン (GFLX) は 2008 年 9 月 30 日販売中止となった。

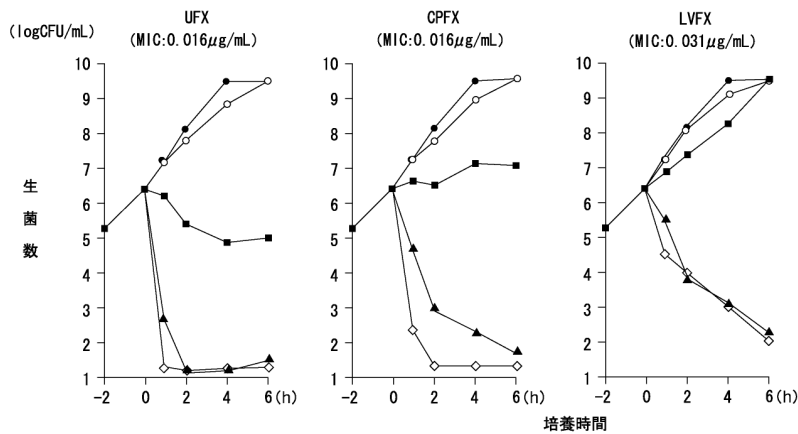
4) 増殖曲線に及ぼす影響¹⁷⁾

ulifloxacin は、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* に対して 1 MIC 以上の濃度で殺菌的に作用した。また、*S. aureus* では 1/2 MIC (subMIC) の濃度でも生菌数を減少させた。

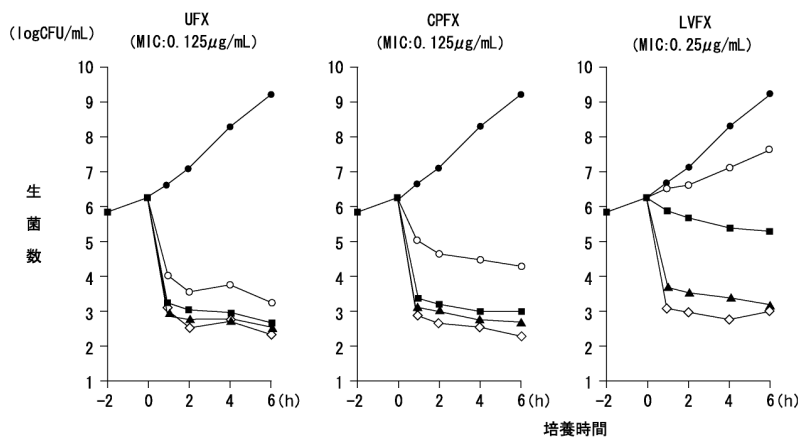
S. aureus 209P JC-1 ● control ○ 0.063 μ g/mL ■ 0.125 μ g/mL ▲ 0.25 μ g/mL ◇ 0.5 μ g/mL



E. coli NIHJ JC-2 ● control ○ 0.008 μ g/mL ■ 0.016 μ g/mL ▲ 0.031 μ g/mL ◇ 0.063 μ g/mL



P. aeruginosa PAO1 ● control ○ 0.125 μ g/mL ■ 0.25 μ g/mL ▲ 0.5 μ g/mL ◇ 1 μ g/mL



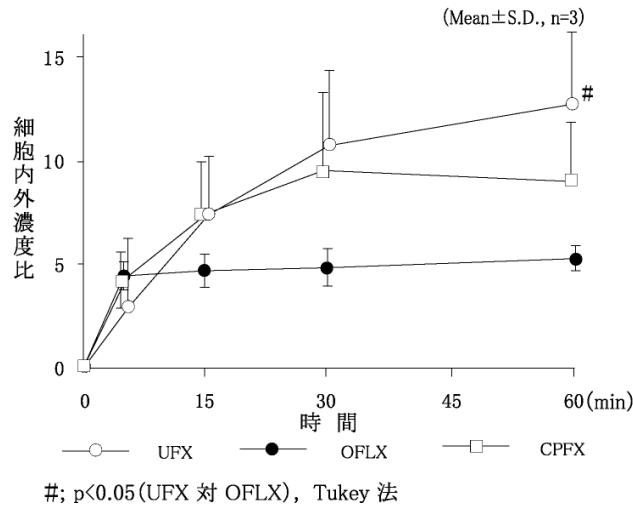
増殖曲線に及ぼす影響

5) ヒト好中球内移行性、保持能及び殺菌作用¹⁸⁾

ヒト多形核白血球に各薬剤を 20 μ g/mL で作用させ、細胞内濃度(I)と細胞外濃度(E)を測定し、I/E 比を算出した。

①ヒト多形核白血球内への移行性

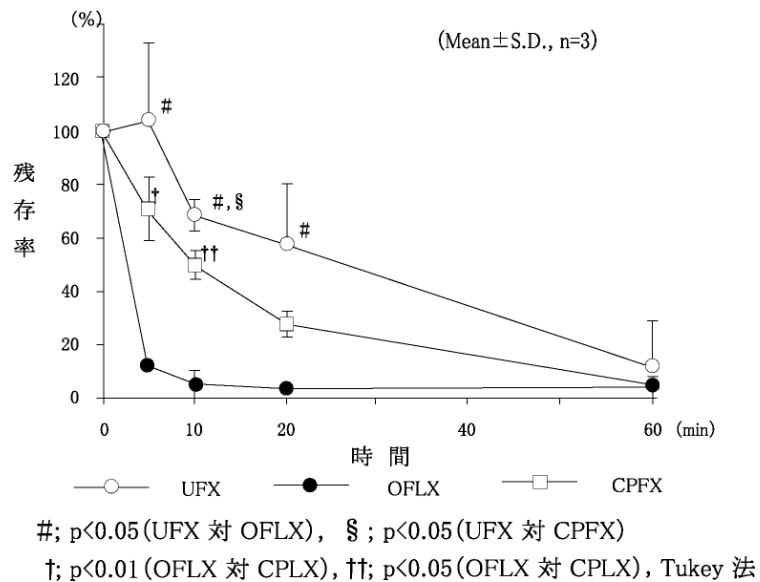
60 分後における I/E 比は ulifloxacin、OFLX 及び CPFX で、それぞれ約 12、5 及び 9 であり、OFLX より有意に高かった。



ヒト多形核白血球内への移行性

②ヒト多形核白血球内の薬剤保持能

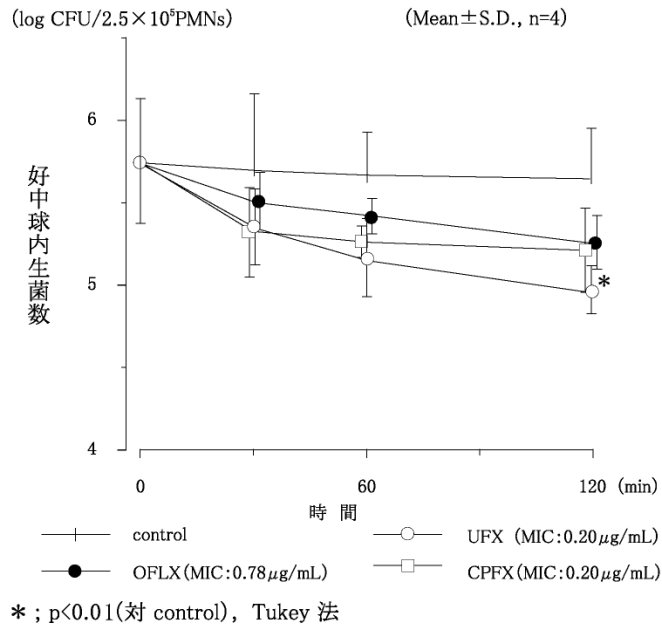
細胞外薬剤を除去した後のヒト多形核白血球内 ulifloxacin 濃度は、OFLX 及び CPFX より高く推移した。



ヒト多形核白血球内の薬剤保持能

③ *P. aeruginosa* E-2 に対する細胞内殺菌作用

ヒト多形核白血球が貪食した *P. aeruginosa* に対する作用では、細胞外濃度を 1/2 MIC としたとき、ulifloxacin のみが有意にヒト多形核白血球内生菌数を減少させ、細胞内殺菌作用を示した。



P. aeruginosa E-2 に対する細胞内殺菌作用

(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

疾患、起因菌により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁹⁾

投与量 (mg)	Tmax (hr)
132.1	1.3 ± 0.9
264.2	0.7 ± 0.3
528.4	0.7 ± 0.3

(Mean ± S. D., n=6)

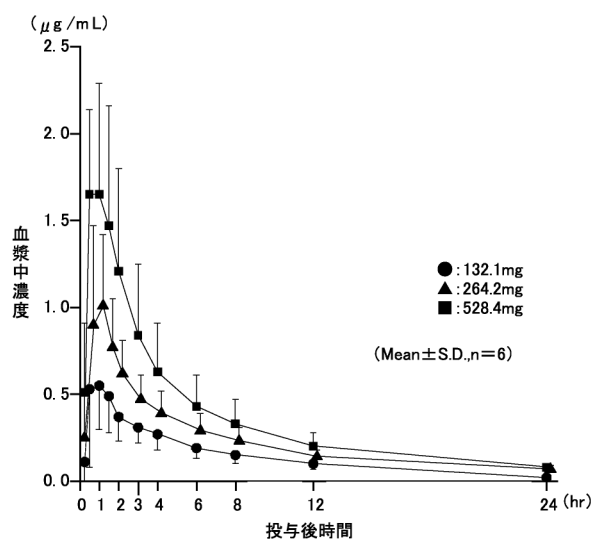
(注)本剤の承認されている1回用量は264.2~396.3 mgである。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

プルリフロキサシン(PUFX)は内服後小腸上部より吸収され、腸管組織中、門脈血中及び肝臓通過時に加水分解されて、活性本体である ulifloxacin(UFX)として全身に分布するプロドラッグ型の薬剤である。

①単回投与¹⁹⁾

健康成人に本剤132.1、264.2及び528.4 mgを空腹時単回経口投与した後の血漿中 ulifloxacin 濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



健康成人における PUFX 単回投与後の血漿中 UFX 濃度推移

健康成人における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
132.1	6	1.3 ± 0.9	0.68 ± 0.33	7.7 ± 2.0	3.99 ± 1.51
264.2	6	0.7 ± 0.3	1.09 ± 0.41	8.9 ± 1.6	6.41 ± 1.75
528.4	6	0.7 ± 0.3	1.88 ± 0.60	7.9 ± 1.6	9.72 ± 3.55

(Mean ± S. D.)

(注)本剤の承認されている1回用量は264.2~396.3 mgである。

②反復投与^{19)、20)}

健康成人に本剤 264.2 及び 396.3 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。蓄積性は認められなかった。

健康成人における PUFX 反復投与時の UFX の薬物動態パラメータ

投与量	例数	投与日数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
264.2 mg× 2 回/日	7	1 日目	2.1±1.1	0.95±0.17	—	4.14±0.67
		8 日目	2.3±1.0	1.14±0.18	6.6±1.42	5.52±0.51
396.3 mg× 2 回/日	6	1 日目	1.8±1.2	1.26±0.53	—	6.89±1.04
		4 日目	1.8±1.2	1.54±0.34	—	10.08±1.62
		7 日目	2.2±1.0	1.41±0.30	8.3±0.3	9.67±1.80

(Mean±S. D.)

③腎機能障害患者における薬物動態²¹⁾

腎機能障害患者に本剤 264.2 mg を食後単回経口投与した後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人と比較し、血清中 ulifloxacin 濃度半減期の延長、AUC の増大及び累積尿中 ulifloxacin 排泄率の低下が認められた。

腎機能障害患者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr (mL/min)]	例数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	24 時間累積 尿中排泄率 (%)
40≤Ccr<70	3	3.3±1.2	1.63±1.15	9.5±3.9	15.0±6.2	30.8±4.9
20≤Ccr<40	3	5.3±2.3	1.04±0.67	13.9±2.3	18.8±10.5	13.2±8.5
Ccr<20	1	4.0	0.79	33.7	42.8	2.6
透析患者	2	6.0	1.52	17.0	31.9	—

(Mean±S. D.)

④血液透析患者における薬物動態²²⁾

血液透析 (HD) 療法を受けている腎不全患者 8 名に本剤 264.2 mg を単回経口投与又は 24 時間間隔で 4 日連日投与したときの血中 ulifloxacin 濃度を測定した。HD は本剤投与 2 時間後から 4 時間施行し、血液流量は 180~290 mL/min とした。なお、連日投与時における HD は 1 日目と 3 日目に行った。

単回投与時 (3 例) の薬物動態パラメータを表に示した (血液流量 193±12 mL/min)。また、連日投与時 (5 例) における 3 日目の HD 施行前及び施行後の血中 ulifloxacin 濃度は、それぞれ 1.02±0.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.78±0.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(VII. 8. 透析等による除去率の項参照)

血液透析患者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL/F (L/hr)
10.7±13.3	0.50±0.16	15.4±4.5	12.9±6.7	16.5±9.3

(Mean±S. D., n=3)

⑤高齢者における薬物動態²¹⁾

高齢者に本剤 264.2 mg を食後単回経口投与した後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人と比較し、血清中 ulifloxacin 濃度半減期の延長、AUC の増大及び累積尿中 ulifloxacin 排泄率の低下が認められた。

高齢者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr (mL/min)]	例数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	24 時間累積 尿中排泄率 (%)
65 歳以上で 50≤Ccr	4	2.3±1.3	1.15±0.49	11.8±2.5	14.5±2.8	26.1±5.1

(Mean±S. D.)

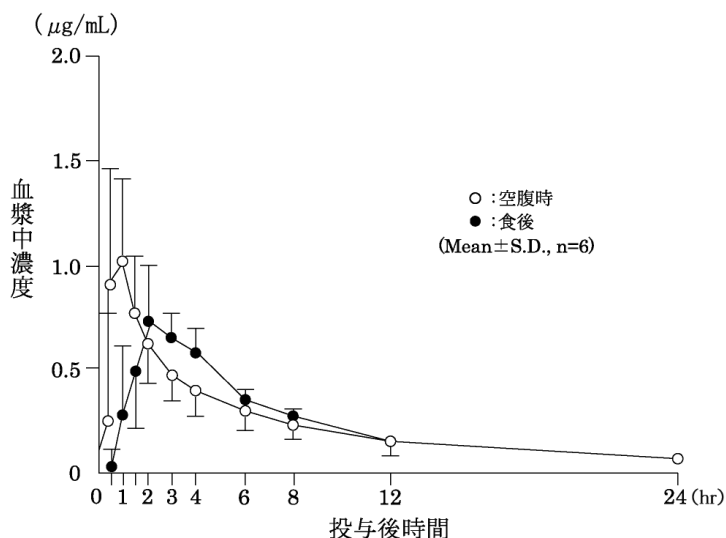
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響¹⁹⁾

本剤 264.2 mg を空腹時及び食後単回経口投与した後の血漿中 ulifloxacin 濃度についてクロスオーバー法で比較検討した。食後投与で、T_{max} は空腹時の 0.7 時間と比べて 2.1 時間と延長したが、C_{max} 及び AUC_{0-∞} に有意な差は認められなかった。尿中排泄は空腹時投与に比べて遅れたが、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率には有意な差は認められなかった。



空腹時及び食後に PUFX 単回投与後の血漿中 UFX 濃度推移

空腹時及び食後に PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	尿中排泄率 (0-48hr) (% of dose)
空腹時	0.7±0.3	1.09±0.41	8.9±1.6	6.41±1.75	38.3±14.1
食後	2.1±1.0*	0.81±0.21	7.4±0.6	6.13±0.90	39.0±7.0

* : p<0.05 (t 検定, 対空腹時投与)

(Mean±S. D., n=6)

(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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

食事の影響試験¹⁹⁾における血漿中薬物濃度推移について 2-コンパートメントモデルで解析を行った。(VII. 1. (5) 食事・併用薬の影響の項参照)

(2) 吸収速度定数

健康成人に本剤 264.2 mg を食後単回投与したときの吸収速度定数 (k_a) は 0.49 hr⁻¹であった。

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>²³⁾

生物学的利用率：ラット 38.9%、ウサギ 9.1%、イヌ 42.2%、サル 24.9%

(4) 消失速度定数

健康成人に本剤 264.2 mg を食後単回投与したときの最終相の消失速度定数 (k_{el}) は、0.09 hr⁻¹であった。(VII. 1. (5) 食事・併用薬の影響の T_{1/2} を用いて、0.693/T_{1/2} より計算)

(5) クリアランス

健康成人に本剤 264.2 mg を食後単回投与した時の見かけのクリアランス (CL_{tot}/F) は 32.6 L/hr/man であった。(VII. 1. (5) 食事・併用薬の影響の AUC_{0-∞}を用いて、投与量 (ulifloxacin として)/AUC_{0-∞}より計算)

(6) 分布容積

健康成人に本剤 264.2 mg を食後単回経口投与した時の見かけの分布容積 (V_d/F) は、362 L/man であった。(VII. 2. (4) 消失速度定数 k_{el} 及び(5)クリアランス CL_{tot}/F を用い、(CL_{tot}/F)/k_{el} より計算)

(7) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は、ulifloxacin 濃度 0.1~10 μg/mL の範囲で 50.9~52.1% であった (*in vitro*)。

3. 吸収

<参考>²⁴⁾

経口投与されたプルリフロキサシンは、主として小腸上部から吸収されるが、吸収過程 (腸管組織中) で一部代謝され、続いて門脈血中及び肝臓を通過時に代謝され、循環血中では主として ulifloxacin として存在した (ラット)。

腸肝循環：再吸収率は 13.4% (胆汁及び尿中排泄率の和) と低く、プルリフロキサシンの体内動態に及ぼす腸肝循環の寄与は少ないものと推察された (ラット)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>²⁴⁾

雄ラットに ¹⁴C-PUFX 26.4 mg/kg を単回経口投与した。小脳及び大脳への放射能の移行は極めて少なく、血漿中濃度の 4% 以下であった。

¹⁴C-PUFX 26.4 mg/kg を雄ラットに単回経口投与した後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μ geq. of UFX/mL or g)							
	0.25hr	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr
血漿	1.78±0.24	2.17±0.29	1.64±0.29	0.96±0.23	0.33±0.04	0.13±0.03	0.02±0.00	N.D.
血液	1.29±0.21	1.85±0.32	1.38±0.19	0.86±0.19	0.31±0.03	0.16±0.03	0.03±0.00	N.D.
小脳	0.05±0.02	0.07±0.01	0.06±0.01	0.05±0.01	0.03±0.02	N.D.	N.D.	N.D.
大脳	0.03±0.02	0.06±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	2.85±0.97	1.94±0.89	1.61±0.42	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

(Mean±S.D., n=4, N.D.: 検出限界以下)

(2) 血液-胎盤関門通過性

胎児への移行性²⁵⁾

単純子宮全摘出術施行患者 48 例に本剤 132.1 又は 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 73~555 分の各組織及び血清中濃度を測定した時の子宮動脈血の ulifloxacin 濃度は 0.09~1.16 μg/mL、移行比は 0.81~2.67 (n=36) であった。

(注) 本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

<参考>²⁶⁾

¹⁴C-PUFX 26.4 mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与した。投与後 0.5 時間では、胎仔の心臓、肺、肝臓及び腎臓における放射能濃度は母動物血漿中濃度の 15~19% で、胎仔の血液及び脳では同様に 7 及び 1% と低かった。投与後 24 時間では、胎仔の各組織内濃度は最高濃度の 23% 以下に低下し、放射能の残留性を示唆する組織は認められなかった。

¹⁴C-PUFX 26.4mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与した後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq. of UFX/mL or g)		
	0.5hr	8hr	24hr
母動物			
血漿	2.92 ± 0.34	0.16 ± 0.05	0.02 ± 0.00
血液	2.30 ± 0.35	0.13 ± 0.02	0.03 ± 0.01
小脳	0.13 ± 0.05	N. D.	N. D.
大脳	0.11 ± 0.03	N. D.	N. D.
心臓	6.29 ± 1.04	0.24 ± 0.05	N. D.
肺	5.97 ± 0.93	0.42 ± 0.07	0.04 ± 0.01
肝臓	47.70 ± 9.61	1.70 ± 0.17	0.15 ± 0.04
腎臓	23.79 ± 4.20	0.92 ± 0.13	0.09 ± 0.03
皮膚	2.39 ± 1.13	0.21 ± 0.08	0.05 ± 0.04
骨	1.30 ± 0.58	0.17 ± 0.04	0.05 ± 0.01
子宮	3.89 ± 1.85	0.41 ± 0.08	0.05 ± 0.01
卵巣	3.46 ± 0.79	0.32 ± 0.08	0.10 ± 0.03
胎盤	3.41 ± 0.50	0.62 ± 0.12	0.06 ± 0.01
羊水	N. D.	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00
羊膜	0.65 ± 0.16	0.33 ± 0.07	0.10 ± 0.02
胎仔*			
全身	0.34 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.07 ± 0.01
血液	0.19 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.02 ± 0.02
脳	0.04 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.03 ± 0.00
心臓	0.44 ± 0.07	0.23 ± 0.02	N. D.
肺	0.44 ± 0.05	0.39 ± 0.06	0.05 ± 0.00
肝臓	0.53 ± 0.09	0.42 ± 0.05	0.06 ± 0.02
腎臓	0.56 ± 0.07	0.40 ± 0.05	0.05 ± 0.04

N. D. : 検出限界以下

* : 1 胎仔/1 母動物

(Mean ± S. D., n=4)

(3) 乳汁への移行性

<参考>

¹⁴C-PUFX 26.4 mg/kg を哺育中の母ラットに単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、24 時間までのいずれの時点においても血漿中濃度より高く、投与後 6 時間に最高値 5.43 μg/mL に達し、その値は血漿中の C_{max} の 5 倍であった。その後、T_{1/2} 6.9 時間で減少し、投与後 24 及び 72 時間には最高濃度のそれぞれ 23 及び 0.2% に減少した²⁶⁾。なお、¹⁴C-PUFX を投与した後 8 時間までの乳汁中には、放射能の約 80% が ulifloxacin として存在していた。

(4) 髄液への移行性²⁷⁾

腰椎麻酔下手術施行患者 20 例において、本剤 264.2 mg 単回投与後 2 時間又は 1 日 2 回 3~5 日間反復投与後 2 時間の髄液及び血清中濃度を測定した。

単回投与後の髄液中濃度は 14 例とも検出限界 (0.05 μg/mL) 以下で、血清中濃度は平均 0.65 μg/mL であった。反復投与後の髄液中濃度は 0.11 μg/mL の 1 例を除き、5 例は検出限界以下であり、血清中濃度は平均 0.82 μg/mL であった。

(5) その他の組織への移行性

① 喀痰中濃度^{21)、28~33)}

呼吸器疾患患者 15 例に、本剤 132.1、264.2 又は 396.3 mg を単回又は 1 日 2 回 2~7 日間反復投与した後の喀痰及び血清中濃度を測定した。

単回投与後の喀痰中濃度は、投与後 4~12 時間に最高値 0.09~1.84 μg/mL を示し、最高血清中濃度に対する比は 0.18~1.98 (n=8) であった。反復投与時の最高喀痰中濃度は 0.11~7.49 μg/mL (n=7) であった。

(注) 本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

②前立腺液・前立腺組織内濃度³⁴⁾

前立腺炎などの患者 20 例に本剤 264.2 mg を単回投与し、投与後 1～4 時間の前立腺液中濃度を測定した。また、経尿道的前立腺切除術又は前立腺摘出術施行患者 24 例に、本剤 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 1～24 時間の前立腺組織内濃度を測定した。

前立腺液中濃度は 0.01～0.44 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度に対する移行比は 0.02～1.62 (n=10) であり、前立腺組織内濃度は 0.12～3.95 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.71～13.0 (n=24) であった。

③胆汁・胆嚢組織内濃度^{35、36)}

胆嚢摘出術施行患者 19 例に本剤 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 2～24 時間の開腹時の胆嚢胆汁及び胆嚢組織内濃度を測定した。胆嚢胆汁中濃度は 0.12～52.0 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度に対する移行比は 0.15～173 (n=15)、胆嚢組織内濃度は 0.35～2.88 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 1.60～48.6 (n=7) であった。

胆嚢摘出術施行患者 12 例に術前に本剤 1 回 264.2 mg を 1 日 2 回 3 日間 (計 5 回) 反復投与した後の胆嚢胆汁、胆嚢組織及び血清中濃度を測定した。胆嚢胆汁中濃度は 0.15～42.2 $\mu\text{g/mL}$ 、移行比 0.88～130 (n=11)、胆嚢組織内濃度は 0.35～3.36 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 1.44～12.9 (n=12) であった。

Tチューブ挿入あるいは経皮経肝胆管ドレナージを施行した患者 8 例に本剤 264.2 mg を単回投与し、経時的に胆管胆汁中濃度を測定した。胆管胆汁中濃度は投与後 2～8 時間に最高値 1.31～45.6 $\mu\text{g/mL}$ を示した。

④女性性器内濃度²⁵⁾

単純子宮全摘出術施行患者 48 例に本剤 132.1 又は 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 73～555 分の各組織及び血清中濃度を測定した。

各女性性器内濃度及び血清中濃度に対する移行比は、子宮動脈血：0.09～1.16 $\mu\text{g/mL}$ 、移行比 0.81～2.67 (n=36)、卵管：0.14～1.26 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.50～2.11 (n=29)、卵巣：0.14～1.60 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.24～3.33 (n=26)、子宮内膜：0.13～1.45 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.60～3.00 (n=35)、子宮筋層：0.14～1.43 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.65～2.86 (n=35)、子宮頸部：0.13～2.16 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.58～3.01 (n=36)、子宮腔部：0.13～1.44 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.49～2.63 (n=33) であった。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2～396.3 mg である。

⑤皮膚組織及び浸出液濃度³⁷⁾

皮膚手術患者又は浸出液採取が可能な患者 13 例に本剤 132.1 又は 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 50～240 分の皮膚組織、浸出液及び血清中濃度を測定した。

皮膚組織内濃度は 0.13～1.47 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度に対する移行比は 0.26～1.79 (n=9) であった。

また、浸出液中濃度は 0.59 $\mu\text{g/mL}$ 、移行比 1.05 (n=1) であった。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2～396.3 mg である。

⑥耳鼻咽喉組織内濃度^{38～40)}

耳鼻咽喉組織摘出術施行患者 108 例に本剤 132.1 又は 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 58～555 分の各組織及び血清中濃度を測定した。

各組織内濃度及び血清中濃度に対する移行比は、口蓋扁桃組織：0.13～1.79 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.50～4.37 (n=28)、中耳組織：0.13～8.25 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.52～58.2 (n=10)、上顎洞粘膜・篩骨洞粘膜等の副鼻腔粘膜組織：0.14～1.47 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.51～2.63 (n=22) 及び唾液腺組織：0.32～4.13 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.93～4.09 (n=12) であった。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2～396.3 mg である。

⑦眼組織内濃度^{41、42)}

水晶体摘出術又は眼組織摘出術施行患者 30 例に本剤 264.2 mg を術前に単回投与し、投与後 49～280 分の前房水、眼組織 (瞼板腺、結膜) 及び血清中濃度を測定した。

前房水中濃度は 0.002～0.099 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度に対する移行比は 0.02～0.51 (n=14) であった。

眼組織内濃度は 0.44～2.55 $\mu\text{g/g}$ 、移行比 0.62～6.54 (n=7) であった。

⑧涙液中濃度⁴³⁾

健康成人 9 例に本剤 264.2 mg を空腹時単回投与し、経時的に涙液及び血清中濃度を測定した。涙液中濃度は投与後 2 時間で最高値 0.20 μ g/mL を示し、血清中濃度に対する移行比は 0.12~0.29 (n=6~9) であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

プルリフロキサシンは腸管組織中、門脈血中及び肝臓中で主として ulifloxacin に代謝された²⁴⁾。ulifloxacin の代謝物としては、血漿中及び尿中にピペラジニル基の修飾体及びグルクロン酸抱合体が認められた。

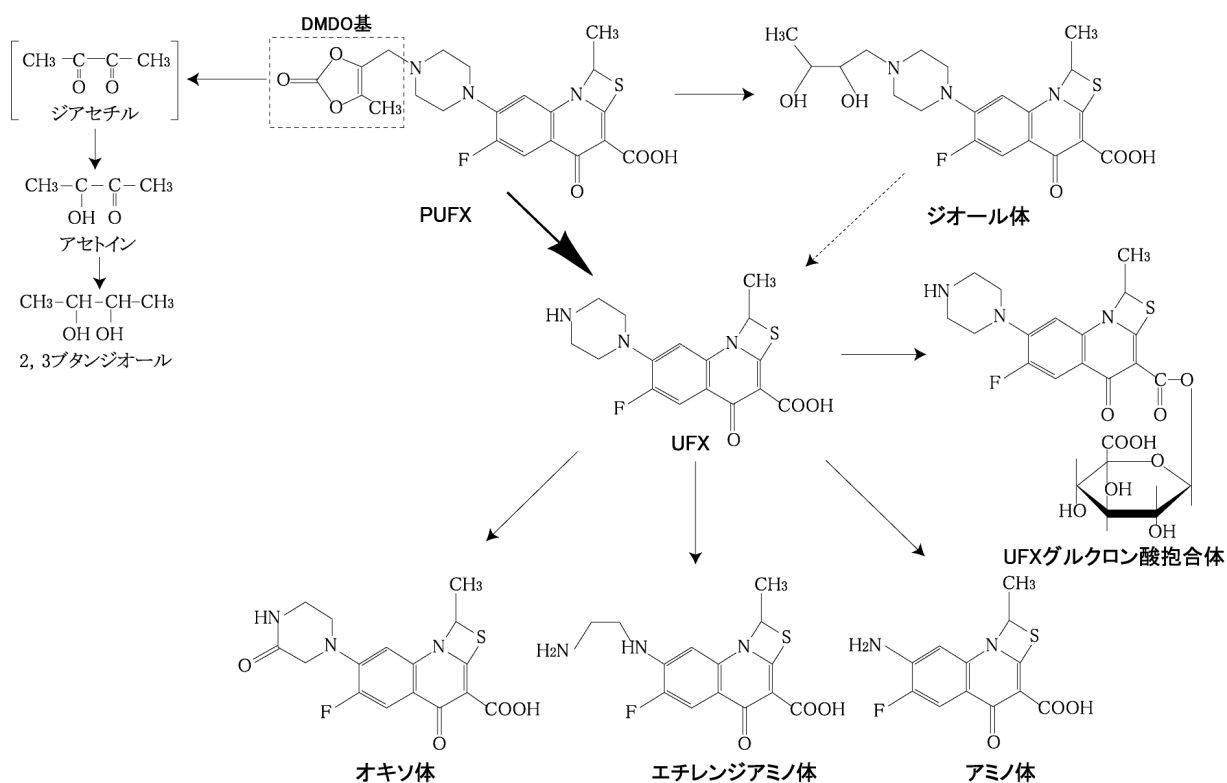
尿中代謝物¹⁹⁾

本剤 132.1、264.2 及び 528.4 mg を空腹時単回投与した。投与後 24 時間までの主代謝物は ulifloxacin で(排泄率: 約 30~40%)、次いで、オキソ体(約 5%)、ジオール体(約 2%)、エチレンジアミノ体(約 1%)、ulifloxacin グルクロン酸抱合体(1%以下)の順であった。アミノ体は検出限界以下であった。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。

<参考>⁴⁴⁾

ラット、イヌ及びサルに ¹⁴C-PUFX 又は PUFX を経口投与した後に得られた尿について代謝物を固定又は推定し、次の代謝経路を推定した。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

プルリフロキサシン及び ulifloxacin の代謝に関与する CYP450 分子種についての資料はない。テオフィリンの血漿中濃度を軽度上昇させることから、軽度な CYP1A 阻害作用を持つと推定された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の抗菌力(接種菌量: 10⁶ CFU/mL)

菌種	MIC(μg/mL)		
	UFX	オキソ体	ジオール体
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.10	0.39	0.39
<i>S. aureus</i> Smith	0.10	0.20	0.39
<i>S. aureus</i> OWPB 1984(MRSA)	0.39	0.39	1.56
<i>S. epidermidis</i> IFO 12993	0.20	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.78	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.025	1.56	1.56
<i>E. coli</i> KC-14	≦0.006	0.39	0.10
<i>E. coli</i> Kp	≦0.006	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.012	0.10	0.10
<i>E. cloacae</i> IFO 13535	0.05	6.25	1.56
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.10	6.25	6.25
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.05	0.78	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0.20	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.20	12.5	12.5

(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

主として腎より排泄される。

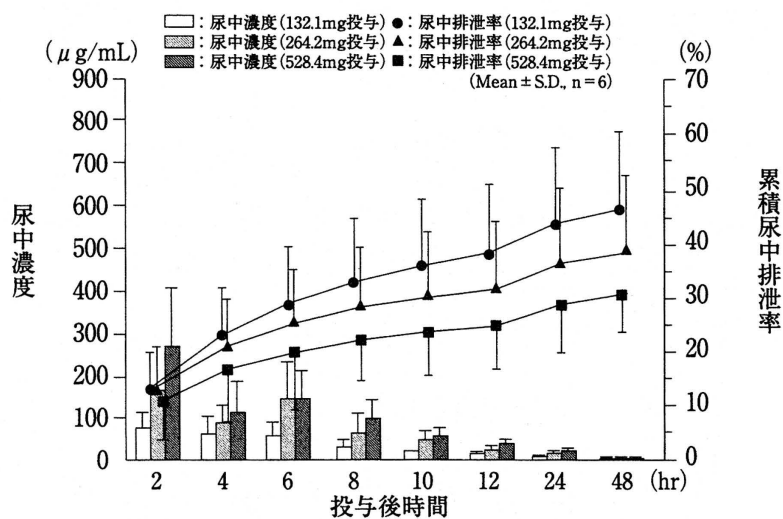
(2) 排泄率¹⁹⁾

①単回投与

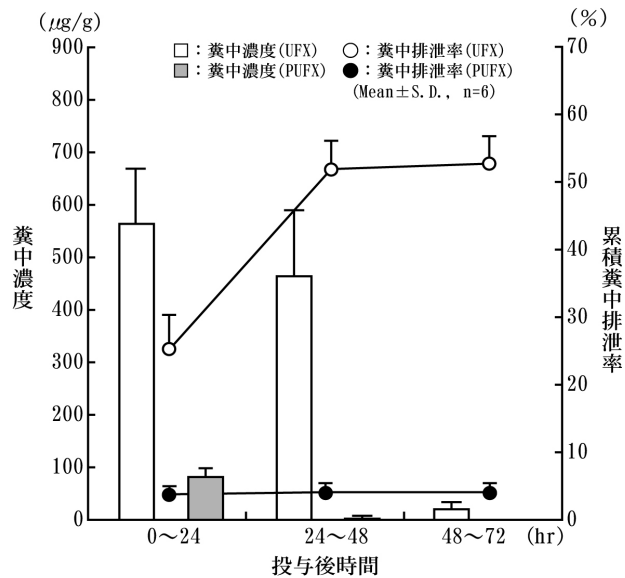
本剤 132.1、264.2 及び 528.4 mg を健康成人に空腹時単回投与したとき尿中濃度は投与後 0~2 時間で最高値を示し、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は 43.1、36.2 及び 28.5%であった。

本剤 528.4 mg を健康成人に空腹時単回投与したとき投与後 72 時間までの糞中に、ulifloxacin は 52.9%、プルリフロキサシンは 4.2% 排泄された。また、投与後 72 時間までの尿及び糞中のプルリフロキサシン、ulifloxacin 及びその他の代謝物を合計した回収率は約 95%であった。

(注)本剤の承認されている 1 回用量は 264.2~396.3 mg である。



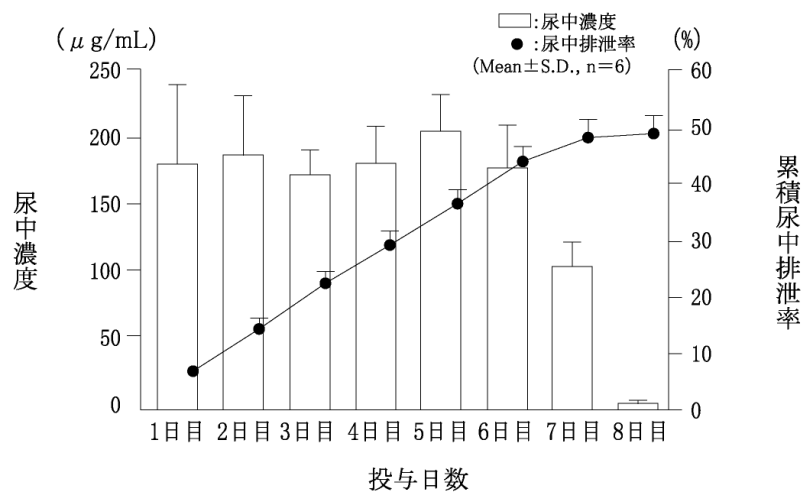
健康成人における PUFX 単回投与後の尿中排泄率



健康成人における PUFX 単回投与後の糞中排泄率

②反復投与

本剤 1 回 396.3 mg を 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回) 反復投与したときの尿中濃度及び累積投与量 (5151.9 mg) に対する累積尿中排泄率を以下に示す。尿中濃度は投与期間中ほぼ一定に保たれ、1 日あたりの尿中排泄率は一定であった。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 49.0% であった。



健康成人における PUFX 反復投与後の尿中排泄率

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 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

血液透析²²⁾：血液透析 (HD) 療法を受けている腎不全患者 3 名に本剤 264.2 mg を単回経口投与し、HD を血液流量 193 ± 12 mL/min とし、本剤投与 2 時間後から 4 時間施行した。このときの ulifloxacin のふるい係数は 0.17 ± 0.06 、ダイアライザーのクリアランスは 95.6 ± 13.9 mL/min であった (膜素材：polysulfone 及び cupra-ammonium rayon)。(VII. 1. (3)

④血液透析患者における薬物動態の項参照)

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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与1」の項参照〕
- (3) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
- (4) フェンブフェン、フルルビプロフェン アキセチル、フルルビプロフェンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(その理由)

- (1) 再投与により再び過敏症を起こす危険性が高い。
- (2) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
- (3) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので投与しないこと。
- (4) キノロン系抗菌剤は痙攣を誘発する可能性のあることが知られており、更に、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりその作用が増強されることが知られている。

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) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（【薬物動態】の項参照）〕
- 2) 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。〕
- 3) 重症筋無力症の患者〔類薬で症状を悪化させるとの報告がある⁴⁵⁾。〕
- 4) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者〔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日本が増加したとの報告がある。〕
- 5) 高齢者〔腱障害があらわれやすいとの報告がある。〕〔「高齢者への投与」の項参照〕

(その理由)

- 1) 腎機能障害者の薬物動態試験において、本剤 264.2 mg を食後単回経口投与後、腎機能障害が高度になるにつれて、血清中 ulifloxacin 濃度半減期の延長、AUC の増大及び尿中排泄率の低下が認められている。〔腎障害患者における薬物動態パラメータは「VII. 1. (3) ③腎機能障害患者における薬物動態」を参照〕
- 2) これらの患者では痙攣を発現する可能性があると考えられる。
- 3) 動物試験において、他のフルオロキノロン系抗菌剤〔ノルフロキサシン、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すことが報告されている⁴⁵⁾。本剤による「重症筋無力症の悪化」に関連する国内外の副作用報告はないものの、類薬において関連性が否定でき

ない「重症筋無力症の悪化」が報告されているため、重大な副作用(類薬)の記載で追記を行い、注意喚起する。

5)「VII. 1. (3)⑤高齢者における薬物動態」を参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

[併用禁忌] (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンブフェン フルルビプロフェン アキセチル (ロピオン) フルルビプロフェン (フロベン等)	痙攣を起こすおそれがある。 症状が認められた場合、両剤 の投与を中止するなど適切な 処置を行う。	本剤の GABA _A 受容体結合 阻害作用が増強され、痙 攣が誘発されると考えら れる。

<解説>

①フェンブフェン⁴⁶⁾: ヒトにおける非ステロイド性消炎鎮痛剤併用時の痙攣のリスクを評価するため、動物を用いて、本薬をフェンブフェンと併用した時の痙攣との関係について検討した。その結果、マウスでフェンブフェン 200 mg/kg と併用投与した場合には本薬 100 mg/kg 以上で、フェンブフェン 100 mg/kg と併用投与した場合には本薬 300 mg/kg 以上で痙攣が誘発され、本薬を単独でマウスに 1000 mg/kg 経口投与した場合には痙攣は誘発されなかった。

本薬の活性本体 ulifloxacin は他のキノロン系抗菌剤と同様 GABA_A 受容体結合阻害作用を示し、阻害作用はフェンブフェンの活性代謝物であるビフェニル酢酸 (10^{-4} mol/L) 存在下で増強された。このことから、本薬とフェンブフェン併用時の痙攣の発現及び ulifloxacin の痙攣脳波の誘発には、中枢神経系における抑制性伝達物質である GABA の GABA_A 受容体結合に対する ulifloxacin の阻害作用が関与しているものと考えられている。

②フルルビプロフェン アキセチル(ロピオン)、フルルビプロフェン(フロベン等): 類薬に準じ併用禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

【併用注意】（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物等	テオフィリンの血中濃度を上昇させ、その作用を増強させることがある。併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行う。	軽度なCYP1A阻害作用によりテオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。 高齢者、腎障害のある患者では特に注意する。
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフェンブフェンは併用禁忌） ジクロフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフルルビプロフェン アキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌） ケトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	本剤のGABA _A 受容体結合阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられる。 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、高齢者、腎障害のある患者では特に注意する。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤 鉄剤 カルシウム含有製剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤を投与する場合は、本剤投与後2時間以上あけるなど注意すること。	これらの薬剤の金属イオンとキレートを形成し、吸収を阻害すると考えられる。
H ₂ -受容体拮抗剤 シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤により胃内pHが上昇し、本剤の溶解性が低下した結果、吸収が低下すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） プレドニゾン 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>

①テオフィリン、アミノフィリン等：

健康成人にテオフィリン1回200mgを1日2回4日間反復投与し、その後本剤1回264.2mgを1日2回5日間併用投与した後の血清中テオフィリン濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤併用投与3日目及び5日目のテオフィリン濃度は、C_{max}でそれぞれ20.8%及び23.6%、AUC_{0-10h}で17.3%及び20.6%上昇した〔表〕⁴⁷⁾。血中テオフィリン濃度の上昇がみられており、テオフィリンはヒトではCYP1Aで主に代謝されることから、本剤の投与は軽度なCYP1A阻害作用のあることが示唆された。なお、本剤のCYP1Aに対する作用は直接検討していない。

本剤を併用投与した後のテオフィリンの薬物動態パラメータ

投与法	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-10h} (μg·hr/mL)	CL _{tot} (mL/min)
テオフィリン単独	4.2±1.8	7.70±1.38	71.5±13.1	40.4±7.2
テオフィリン+本剤(3日目)	6.2±2.0	9.30±2.33	83.9±22.7	35.7±9.1
テオフィリン+本剤(5日目)	6.4±0.9	9.52±2.31	86.3±20.0	33.9±6.5

(Mean±S.D., n=5)

②フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤(ただしフェンブフェンは併用禁忌)；ジクロフェナク等；プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤(ただしフルルビプロフェン アキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌)；ケトプロフェン等：

フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により痙攣が誘発されたとの報告はないが、作用機序から考えると痙攣を起こすおそれがある [VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由の項参照]。マウスを用いた動物実験では、フェンブフェン以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用時には痙攣を誘発しなかった [表]。

本薬(200 mg/kg)と非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)との併用による痙攣誘発作用への影響

NSAIDs	NSAIDsの用量 (mg/kg)	痙攣が誘発されたマウスの数		死亡
		間代性痙攣	強直性痙攣	
エトドラク	200	0/6	0/6	0/6
アンピロキシカム	27	0/6	0/6	0/6
メフェナム酸	250	0/6	0/6	0/6
アスピリン	500	0/6	0/6	0/6
インドメタシン	25	0/6	0/6	0/6
ロキソプロフェナンナトリウム	60	0/6	0/6	0/6
ジクロフェナクナトリウム	25	0/6	0/6	0/6
アンフェナクナトリウム	50	0/6	0/6	0/6
フェンブフェン	200	4/6	4/6	4/6

③アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤：

健康成人に本剤 264.2 mg と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (Al) 1 g、重質酸化マグネシウム細粒 (Mg) 500 mg、硫酸鉄錠 (Fe) 50 mg、沈降炭酸カルシウム末 (Ca) 1 g を同時併用投与した後の薬物動態に及ぼす影響についてクロスオーバー法で検討した。その結果、Al、Mg、Fe、Ca と併用することにより本剤の吸収が阻害され、Cmax、AUC 及び累積尿中排泄率は低下した。これらの吸収低下は併用薬中の金属イオンとのキレート作成により溶解性が低下することによると考えられた [表 1]。

また、同時投与で影響の大きかった Al について時間差投与を行い、薬物動態を比較検討した。

その結果、本剤投与 1 時間後又は 2 時間後に Al を投与すると、血清中濃度及び尿中排泄に及ぼす影響は軽減した [表 2]⁴⁸⁾。

表 1 Al、Mg、Fe、Ca を同時併用投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

投与法	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	尿中排泄率(0-24hr) (% of dose)
本剤単独	1.2±0.4	1.52±0.43	6.6±1.4	6.89±1.41	42.6±5.0
本剤+Al	1.8±1.2	0.10±0.06	8.6±3.9	1.02±0.49	3.0±1.1
本剤+Mg	1.2±0.6	0.60±0.21	5.5±1.4	2.95±1.53	18.4±9.7
本剤単独	1.0±0.3	1.63±0.49	6.0±0.9	7.29±1.83	44.7±10.4
本剤+Fe	0.8±0.3	0.24±0.09	7.4±3.8	1.83±1.14	8.9±2.6
本剤+Ca	1.2±0.5	0.66±0.29	5.4±1.7	3.25±1.61	22.8±12.4

(Mean±S. D., n=6)

表 2 本剤投与 1 時間後又は 2 時間後に Al を投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

投与法	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	尿中排泄率(0-24hr) (% of dose)
本剤単独	0.8±0.3	1.26±0.15	5.8±1.2	5.71±0.57	35.9±4.2
本剤+Al 1 時間後	0.8±0.3	1.33±0.28	5.6±0.4	4.99±0.82	31.4±5.6
本剤+Al 2 時間後	0.8±0.3	1.14±0.46	6.0±1.1	4.71±2.00	29.1±11.8

(Mean±S. D., n=6)

④H₂-受容体拮抗剤；シメチジン等：

プロトンポンプ阻害剤；オメプラゾール等：

健康成人にシメチジン 200 mg 錠投与 1 時間後に本剤 264.2 mg を投与した後の薬物動態に及ぼす影響についてクロスオーバー法で検討した。その結果、シメチジンと併用することにより、Cmax、AUC 及び累積尿中排泄率が低下した [表]。これらは胃内 pH の上昇により本剤の溶解性が低下した結果、本

剤の吸収が低下することによると考えられた⁴⁸⁾。

表 シメチジンを併用投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

投与方法	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24h} (μg·hr/mL)	尿中排泄率(0-24hr) (% of dose)
本剤単独	1.1±0.7	1.67±0.38	6.6±1.0	6.99±1.35	45.0±5.3
本剤+シメチジン	2.0±1.2	0.55±0.23	8.1±1.2	4.16±0.90	23.4±5.7

(Mean±S. D., n=6)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

国内の臨床試験における安全性評価対象症例 2,936 例中、131 例(4.46%)、172 件に副作用が認められた。主なものは、腹痛、下痢、嘔気等であった。臨床検査値の変動は 2,584 例中、148 例(5.73%)、240 件に認められ、主なものは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等であった。

再審査終了時

使用成績調査における安全性評価対象症例 3,076 例中、31 例(1.01%)35 件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、下痢 10 件(0.33%)、悪心 3 件(0.10%)、発疹 3 件(0.10%)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。自発報告において認められている副作用は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- ①ショック、アナフィラキシー(頻度不明)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、全身発赤、蕁麻疹、顔面の浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑(頻度不明)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(0.1%未満)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。
- ④間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤低血糖(0.1%未満)があらわれることがある(高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、意識レベル低下、痙攣、全身倦怠感等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥大動脈瘤、大動脈解離(頻度不明)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。
- ⑦アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明)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注意し、適切な処置を行うこと。
- ⑧せん妄、記憶障害等の精神症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

- ②国内において、本剤の因果関係を否定できない「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」及び「多形紅斑」の症例が報告されたので、「重大な副作用」の項に記載し、「重大な副作用（類薬）」の項から「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」、「中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）」を削除した。
- ④国内において、本剤の因果関係を否定できない「間質性肺炎」の症例が報告されたので、「重大な副作用」の項に記載し、「重大な副作用（類薬）」の項から「間質性肺炎」を削除した。

重大な副作用(類薬)

他のニューキノロン系抗菌剤で、下記の重大な副作用があらわれること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汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少
- ②急性腎障害等の重篤な腎障害
- ③肝機能障害、黄疸
- ④心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長
- ⑤偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎
(症状：腹痛、頻回の下痢等)
- ⑥痙攣
- ⑦血管炎
- ⑧重症筋無力症の悪化⁴⁵⁾

(3) その他の副作用

その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹	湿疹、痒痒感、蕁麻疹	浮腫、光線過敏症
腎 臓	BUN の上昇	クレアチニンの上昇、血尿	—
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 Al-P、LDH、 γ -GTP の上昇	LAP、ビリルビンの上昇	—
消 化 器	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、 食欲不振、消化不良	口内炎、便秘、口角炎	—
血 液	白血球減少、好酸球増多	血小板減少	—
精神神経系	頭痛、めまい	不眠、眠気	—
そ の 他	—	胸痛、脱力感、CK (CPK) 上 昇、発熱、耳鳴、呼吸困難、 動悸、筋肉痛、倦怠感、ほ てり、結膜充血	—

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査結果⁷⁾

副作用は31例35件に認められ、副作用発現率は1.01% (31/3,076例)であった。承認時の副作用発現率9.20% (270/2,936例)と比較すると低い結果であり、また、著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

副作用発現状況一覧表

時 期	承認時	使用成績調査
調査症例数	2,936	3,076
副作用等の発現症例数	270	31
副作用等の発現件数	412	35
副作用等の発現症例率	9.20 %	1.01 %
副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数又は件数 (率) ^{注2)}	
心臓障害	1 (0.03%)	—
動悸	1 (0.03%)	—
耳および迷路障害	2 (0.07%)	—
耳鳴	1 (0.03%)	—
* 耳不快感	1 (0.03%)	—
眼障害	1 (0.03%)	—
眼充血	1 (0.03%)	—
胃腸障害	85 (2.90%)	14 (0.46%)
腹部不快感	24 (0.82%)	—
腹痛	5 (0.17%)	—
上腹部痛	3 (0.10%)	1 (0.03%)
口唇炎	1 (0.03%)	—
便秘	2 (0.07%)	—
下痢	33 (1.12%)	10 (0.33%)
消化不良	2 (0.07%)	—
悪心	14 (0.48%)	3 (0.10%)
* 口腔内不快感	2 (0.07%)	—
口内炎	3 (0.10%)	—
* 舌水疱形成	1 (0.03%)	—
嘔吐	10 (0.34%)	—
心窩部不快感	1 (0.03%)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.24%)	2 (0.07%)
無力症	3 (0.10%)	—
胸部不快感	2 (0.07%)	—
胸痛	2 (0.07%)	—
倦怠感	1 (0.03%)	2 (0.07%)
発熱	2 (0.07%)	—
肝胆道系障害	—	1 (0.03%)
肝機能異常	—	1 (0.03%)
臨床検査	148 (5.04%)	2 (0.07%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	65 (2.21%)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (1.81%)	—
* 好塩基球数増加	1 (0.03%)	—
抱合ビリルビン増加	3 (0.10%)	—
血中ビリルビン増加	2 (0.07%)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.10%)	—
血中クレアチニン増加	4 (0.14%)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (0.31%)	1 (0.03%)
* 血中カリウム減少	2 (0.07%)	—
* 血中カリウム増加	1 (0.03%)	—
血中尿素増加	9 (0.31%)	1 (0.03%)

注1) 副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」 Ver. 13.1 を用いて集計

注2)

	器官別大分類 (SOC) : 副作用発現症例数, 副作用発現症例率(%) = 副作用発現症例数/調査症例数×100
	基本語 (PT) : 副作用発現件数, 副作用発現件数率(%) = 副作用発現件数/調査症例数×100

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数又は件数 (率) ^{注2)}	
臨床検査	148 (5.04%)	2 (0.07%)
*直接クームス試験陽性	2 (0.07%)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (0.44%)	—
*尿中ブドウ糖陽性	1 (0.03%)	—
顆粒球数減少	2 (0.07%)	—
尿中血陽性	1 (0.03%)	—
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	4 (0.14%)	—
*単球数増加	3 (0.10%)	—
血小板数減少	3 (0.10%)	—
白血球数減少	8 (0.27%)	—
*尿沈渣陽性	2 (0.07%)	—
*杆状核好中球数増加	1 (0.03%)	—
*血小板数増加	2 (0.07%)	—
好酸球百分率増加	31 (1.06%)	—
*尿中蛋白陽性	1 (0.03%)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (0.37%)	1 (0.03%)
*リンパ球形態異常	1 (0.03%)	—
*白血球形態異常	1 (0.03%)	—
*尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.03%)	—
代謝および栄養障害	7 (0.24%)	2 (0.07%)
低血糖症	—	1 (0.03%)
食欲減退	7 (0.24%)	1 (0.03%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.17%)	1 (0.03%)
*背部痛	1 (0.03%)	—
*筋攣縮	1 (0.03%)	—
筋肉痛	1 (0.03%)	1 (0.03%)
横紋筋融解	1 (0.03%)	—
*四肢不快感	1 (0.03%)	—
神経系障害	20 (0.68%)	3 (0.10%)
浮動性めまい	7 (0.24%)	1 (0.03%)
*味覚異常	—	1 (0.03%)
頭痛	12 (0.41%)	—
*感覚鈍麻	—	1 (0.03%)
*嗅覚錯誤	—	1 (0.03%)
傾眠	1 (0.03%)	—
精神障害	1 (0.03%)	—
不眠症	1 (0.03%)	—
腎および尿路障害	—	1 (0.03%)
*腎機能障害	—	1 (0.03%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.07%)	—
呼吸困難	2 (0.07%)	—
*低酸素症	1 (0.03%)	—
皮膚および皮下組織障害	19 (0.65%)	7 (0.23%)
*冷汗	1 (0.03%)	—
湿疹	1 (0.03%)	1 (0.03%)
そう痒症	2 (0.07%)	2 (0.07%)
発疹	13 (0.44%)	3 (0.10%)
そう痒性皮膚疹	1 (0.03%)	—
*皮膚剥脱	1 (0.03%)	—
蕁麻疹	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血管障害	1 (0.03%)	—
ほてり	1 (0.03%)	—

注1) 副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」 Ver. 13.1 を用いて集計

注2)

	器官別大分類 (SOC) : 副作用発現症例数, 副作用発現症例率 (%) = 副作用発現症例数 / 調査症例数 × 100
	基本語 (PT) : 副作用発現件数, 副作用発現件数率 (%) = 副作用発現件数 / 調査症例数 × 100

* : 「使用上の注意」 から予測できない副作用

(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

使用成績調査結果⁷⁾

要因	カテゴリー	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)	検定結果 (χ^2 検定)
合計		3,076	31	35	1.01	
重症度	軽症	1,391	10	13	0.72	p=0.3125
	中等症	1,567	20	21	1.28	
	重症	118	1	1	0.85	
合併症有無	無	1,702	15	17	0.88	p=0.5201
	有	1,348	15	17	1.11	
	不明	26	1	1	3.85	
合併症肝障害有無	無	3,001	29	33	0.97	p=0.4497
	有	49	1	1	2.04	
	不明	26	1	1	3.85	
合併症腎障害有無	無	3,024	29	33	0.96	p=0.1374
	有	26	1	1	3.85	
	不明	26	1	1	3.85	

(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)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

重大な副作用

① **ショック、アナフィラキシー** (頻度不明) 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、全身発赤、蕁麻疹、顔面の浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹	湿疹、痒痒感、蕁麻疹	浮腫、光線過敏症

9. 高齢者への投与

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

5) 高齢者 [臍障害があらわれやすいとの報告がある。] [「高齢者への投与」の項参照]

高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、半減期の延長が認められており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。[【薬物動態】の項参照]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)」の項参照]

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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (3) 小児等[「小児等への投与」の項参照]

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので投与しないこと。[「その他の注意 1)」の項参照]

その他の注意

- 1) 動物実験(若齢ラット、若齢イヌ)で関節異常が認められている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中毒症状と処置法⁴⁹⁾

<中毒症状>

悪心、嘔吐、胃痛、胸やけ、下痢、口渇、口内炎、ふらつき
めまい、頭痛、全身倦怠感、しびれ感、冷感、熱感、錐体外路症状
興奮、幻覚、痙攣、せん妄、小脳失調
頭蓋内圧上昇(頭痛、嘔吐、うっ血乳糖等の症状)
代謝性アシドーシス、血糖上昇
肝障害(AST・ALT・ALPの上昇)
白血球減少、好酸球増多、血小板減少、溶血性貧血、血尿
軟骨・関節に障害が現れることがある。
白内障、視力障害、色覚異常、複視、発疹、光線過敏症などの皮膚症状

ショック

<処置法>

- ① 胃洗浄
- ② 吸着剤 活性炭(40~60 g → 水 200 mL)
- ③ 下 剤 硫酸マグネシウム(30 g→水 200 mL)または、マクロゴールP(1包→水 200 mL)
- ④ 輸 液 (肝保護剤を与える)
代謝性アシドーシス・・・炭酸水素ナトリウム注など
尿のアルカリ化・・・・炭酸水素ナトリウム注(腎からの排泄を増加させる)
- ⑤ 強制利尿 フロセミド注を加える。
- ⑥ 対症療法 痙攣・・・ジアゼパムの静注を繰り返す。
- ⑦ 重症の場合 血液灌流(DHP)を行う。

14. 適用上の注意

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)

15. その他の注意

その他の注意

- 1) 動物実験(若齢ラット、若齢イヌ)で関節異常が認められている。
- 2) 動物実験(サル)で、長期(52週間)投与により、眼(脈絡膜・色素上皮)に ulifloxacin の蓄積が認められている。
- 3) 無酸症等著しい低胃酸状態が持続する患者では、胃内 pH の上昇により、本剤の溶解性が低下し、吸収が低下することが考えられる。

「Ⅸ. 2. (4) その他の特殊毒性」の項参照

16. その他

取扱い上の注意

開封後は、湿気を避けて保存すること。

Ⅷ. 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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

プルリフロキサシン（PUFX）の活性本体 ulifloxacin（UFX）は他のキノロン薬と同様、*in vitro*において GABA_A受容体結合阻害作用を示し、その阻害作用はフェンブフェンの活性代謝物であるピフェニル酢酸存在下で増強された⁴⁶⁾。

PUFX 1000 mg/kg の単独経口投与では、マウスにおける痙攣誘発やウサギの脳波に対する影響は認められなかったが、フェンブフェンあるいはテオフィリンとの併用投与で痙攣誘発が認められた⁴⁶⁾。その他、一般症状、協調運動、正常体温、自発運動量、条件回避反応、ヘキソバルビタール睡眠に影響を及ぼさず、筋弛緩作用、鎮痛作用、抗痙攣作用を示さなかった^{46、50)}。

2) 末梢神経系に対する作用⁵⁰⁾

ulifloxacin 3 mg/kg 以上の静脈内投与でネコにおいて血圧下降とともに頸部交感神経刺激による瞬膜収縮に対する抑制が認められた。しかし、ラットにおいて ulifloxacin 10⁻³ mol/L 及び PUFX 10⁻⁴ mol/L で神経・筋接合部に対する影響は認められず、モルモットにおいて ulifloxacin 1% 及び PUFX 0.3% の濃度で局所麻酔作用は認められなかった。また、マウスの PUFX 1000 mg/kg の経口投与で瞳孔径に対する影響も認められなかった。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔非開胸イヌにおいて、PUFX 100 mg/kg の十二指腸内投与で心拍数の軽度な増加以外に呼吸・循環器系に対する影響は認められなかった。ulifloxacin 1 mg/kg の静脈内投与において大腿動脈血流量の増加傾向が、10 mg/kg で大腿動脈血流量の減少及び呼吸数の増加が、1~10 mg/kg で心電図上、P、R 及び T 波高の増減、T 及び P 波の逆転が、3~10 mg/kg で投与直後より血圧下降がみられたが、これらの変化は可逆的であった。また、麻酔開胸イヌにおいて、ulifloxacin 3 mg/kg の静脈内投与において大腿動脈血流量の増加が、3 mg/kg 以上で血圧、左心室内圧及び左心室内圧拡張末期圧の下降が認められ、10 mg/kg で心拍数、心拍出量及び dP/dt_{max} の減少が認められた⁵¹⁾。

PUFX 150 mg/kg をイヌに 1 日 1 回 6 日間反復投与後、テレメトリー法による循環器への影響を検討した結果、血圧、心拍数及び心電図に影響はなく、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対しても、臨床における最高血中濃度の約 30 倍量 (45 µg/mL) で影響を及ぼさなかった。

麻酔ネコにおいて、ulifloxacin 10 mg/kg の静脈内投与で血圧下降とともにノルアドレナリン及び頸動脈閉塞による昇圧反応並びにアセチルコリンによる降圧反応に対する抑制ないし抑制傾向が認められた。ulifloxacin を静脈内投与した場合には、ulifloxacin の血中濃度は急速かつ一時的に高濃度になるのに対して、PUFX を十二指腸内投与した場合には、腸管における吸収過程を経るために血中濃度の上昇が緩徐であり、呼吸・循環器系に対する影響が少ないものと考えられる⁵¹⁾。

4) 平滑筋に対する作用⁵⁰⁾

PUFX 3×10⁻⁵ mol/L 以上でウサギ摘出回腸の自発収縮に対する抑制が認められ、10⁻⁴ mol/L でモルモット摘出気管筋の弛緩が認められた。

5) 消化器系に対する作用⁵⁰⁾

PUFX 1000 mg/kg の経口投与でラットの消化管輸送能に対する影響及び胃粘膜障害作用は認められなかった。また、1000 mg/kg の十二指腸内投与で胃液及び胃酸分泌に対する影響も認められなかった。

6) 泌尿器系に対する作用⁵¹⁾

PUFX 1000 mg/kg の経口投与でラットの水及び電解質代謝並びに腎機能に対する影響は認められなかった。

7) その他の作用⁵¹⁾

PUFX 1000 mg/kg の経口投与でカラゲニン浮腫に対する抑制作用が認められ、ulifloxacin 10^{-3} mol/L でウサギ血小板のコラーゲン凝集に対する抑制作用が認められた。

(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⁵²⁾

マウス、ラット及びイヌに経口投与した結果、5000 mg/kg においても死亡例は認められなかった。ラットでは自発運動の低下及び体重増加抑制が、イヌでは嘔吐、耳介内面及び腹部皮膚の発赤並びに軟便が認められた。腹腔内投与した場合、マウスでは 1500 mg/kg 以上、ラットでは 810 mg/kg 以上の用量で死亡が認められた。一方、ulifloxacin についてはラットを用いて静脈内投与により検討した結果、220 mg/kg 以上で間代性痙攣及び呼吸困難を起こし死亡する例が認められた。

		LD ₅₀ (mg/kg)		
動物種	性	PUFX		UFX
		p. o.	i. p.	i. v.
マウス	♂	>5000	1757 (1542~2020)	—
	♀	>5000	1652 (1380~1918)	—
ラット	♂	>5000	915 (708~1182)	226 (198~256)
	♀	>5000	1076 (915~1265)	238 (214~264)

マウスはProbit法、ラットはWeil氏法により算出した。(n=5)

() 95%信頼限界

イヌ (n=2)	p. o.	♂♀最小致死量(MLD値) > 5000 mg/kg
----------	-------	----------------------------

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットを用いた4週間反復経口投与試験⁵³⁾ (30、300、3000 mg/kg) 及び13週間反復経口投与試験⁵⁴⁾ (30、170、1000 mg/kg) では、中用量以上において尿細管腔内に被験物質と考えられる結晶を伴う腎症(尿細管の拡張・変性等)及び関節軟骨に空隙等の変化が認められたが、いずれも回復性があるものと考えられた。無毒性量はいずれの試験においても30 mg/kg と推定された。

2) イヌを用いた4週間反復経口投与試験⁵⁵⁾ (30、150、750 mg/kg) 及び13週間反復経口投与試験⁵⁶⁾ (20、100、500 mg/kg) でも、ラットの場合とほぼ同様の毒性が認められた。すなわち、4週間反復経口投与試験の高用量では尿細管腔内に結晶物の析出を伴う腎毒性が認められ、4週間及び13週間反復経口投与試験の中用量以上では関節への影響が認められたが、その他の変化については回復性があるものと考えられた。また、肝臓への影響として両試験においALT (GPT) の上昇が認められたがいずれも休薬により消失した。無毒性量が4週間反復経口投与試験では30 mg/kg、13週間反復経口投与試験では20 mg/kg と推定された。

- 3) 活性本体の ulifloxacin についてラットを用いて 4 週間反復静脈内投与試験⁵⁷⁾ (3、10、30 mg/kg) を行った結果、PUFX を経口投与した場合とほぼ同様の腎毒性及び関節毒性が認められ、無毒性量は 3 mg/kg と推定された。
- なお、ラット及びイヌのいずれにおいても、投与期間の延長により毒性が明らかに強くなることはなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの胎仔器官形成期投与試験⁵⁸⁾ (Seg. II : 30、300、3000 mg/kg 経口投与) では高用量で胎仔の発育抑制が、ウサギの胎仔器官形成期投与試験⁵⁹⁾ (Seg. II : 10、30、100 mg/kg 経口投与) では高用量で早産例及び後期死胚仔数の増加が認められたが、いずれの試験においても催奇形作用はなかった。ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験⁶⁰⁾ (Seg. I : 30、170、1000 mg/kg 経口投与) 並びにラットの周産期及び授乳期投与試験⁶¹⁾ (Seg. III : 30、100、300 mg/kg 経口投与) では、親動物の生殖機能、次世代の発育・発達に影響は認められなかった。したがって、無毒性量は、Seg. I 試験では親動物の生殖機能及び胚・胎仔に対して 1000 mg/kg、ラット Seg. II 試験では母動物の生殖機能に対して 3000 mg/kg、胚・胎仔及び出生仔に対して 300 mg/kg、ウサギ Seg. II 試験では母動物の生殖機能及び胚・胎仔に対して 30 mg/kg、Seg. III 試験では母動物の生殖機能及び出生仔に対して 300 mg/kg と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁶²⁾

モルモット及びマウスを用いて検討した結果、PUFX は免疫原性及び惹起原性を示さず抗原性はないものと考えられた。

2) 変異原性⁶³⁾

PUFX は *in vitro* の CHL 細胞を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常を示す細胞の出現頻度を増加させた。しかし、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験では、変異原性は認められなかった。

3) がん原性

ラットを用いた中期発癌性試験により検討した (0.15、0.5、1.5% 混餌)。PUFX は高用量で肝臓の GST-P 陽性細胞巢の発生をわずかに増加させたが、その発現用量及び程度を考慮すると非常に軽微な変化と考えられた。また、病理組織学的検査では腫瘍性病変は認められなかった。

4) 光毒性

モルモットに PUFX を経口投与後、皮膚に光照射を行うことにより、光毒性及び光感作性⁶⁴⁾ について検討した結果、PUFX の光毒性は弱く、光感作性は認められなかった。

5) 関節毒性

若齢イヌに PUFX (ulifloxacin として 20 及び 80 mg/kg) を 7 日間経口投与した結果、80 mg/kg 群の 1 例に手根関節の過伸展がみられたが歩行障害は認められなかった。剖検では、四肢関節部の軟骨に水疱形成がみられ、病理組織学的検査では、軟骨中間層に空隙の形成および軟骨基質の裂隙が認められた。主に体重負荷の大きい肩関節上腕骨及び股関節大腿骨等で高頻度に観察された。

6) 腎毒性

ウサギに PUFX (ulifloxacin として 150 及び 600 mg/kg) を 5 日間経口投与した結果、600 mg/kg 群で尿量の減少、尿中における NAG の増加傾向、電解質の減少及び上皮円柱の出現並びに血中クレアチニン値の増加が認められ、病理学的には腎臓の表面の一部隆起、尿細管の拡張等が認められたが、

150 mg/kg 群では腎臓にほとんど影響を与えなかった。

また、ラットに PUFX を 28 日間経口投与 (3000 mg/kg) した結果、腎臓の尿細管腔内への結晶物の出現を初期病変とする腎症が投与 2 日目より認められ、尿沈渣には投与 1 日目より円形褐色結晶が多数認められ、一部の尿細管は結晶物により閉塞された⁶⁵⁾。

7) 肝毒性

イヌに PUFX (ulifloxacin として 20 及び 100 mg/kg) を 4 週間反復経口投与した結果、100 mg/kg 投与群に ALT (GPT) の上昇及び OCT の上昇傾向が、また BSP 試験および ICG 試験における停滞率の上昇あるいは上昇傾向が認められ、肝機能障害が示唆された。しかし、 γ -GTP、Al-P、LAP 活性や血清総ビリルビンに変動は認められず、病理学的な変化は認められなかった。

8) 眼毒性

サルに PUFX (ulifloxacin として 20 及び 40 mg/kg) を 52 週間反復経口投与した場合、いずれの投与群においても眼の機能に異常は認められなかった。病理組織学的検査において、40 mg/kg 投与後の回復群の 1 例に、網膜色素上皮中にメラニン色素顆粒の減少等が認められたが、毒性学的には意義の低いものと考えられた。また、メラニンを含有する脈絡膜・色素上皮において ulifloxacin の蓄積性が認められた。

9) 骨格筋に対する影響

横紋筋融解症では、筋組織の障害の他、漏出したミオグロビンにより腎障害が発現することが知られている。そこで、ウサギに ulifloxacin (3 及び 10 mg/kg) を 14 日間静脈内投与して骨格筋及び腎臓への影響について検討した結果、横紋筋融解症を示唆する所見は認められなかった。

また、ラット及びイヌの単回並びに反復投与試験における骨格筋及び腎臓の特殊染色による病理組織学的検査においても、横紋筋融解症を示唆するような所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：外箱に最終年月表示

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

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

取扱い上の注意

開封後は、湿気を避けて保存すること。

(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」の項参照

くすりのしおり：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

患者向け資材：「XIII 備考」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1錠中 132.1 mg(活性本体として100 mg)含有

PTP包装 100錠(10錠×10シート)

500錠(10錠×50シート)

7. 容器の材質

PTP：環状オレフィンのコポリマーフィルム、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、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、エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩、トスフロキサシントシル酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、ノルフロキサシン 他

9. 国際誕生年月日

2002年10月8日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2002年10月8日

承認番号：21400AMZ00620000

11. 薬価基準収載年月日

2002年12月6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

2012年6月29日（再審査結果通知）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年：2002年10月8日～2010年10月7日（満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
スオード錠 100	115103901	6241015F1023	610462041

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：362-378、1996
- 3) 熊澤浄一ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：451-461、1996
- 4) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、45(5)：271-293、1997
- 5) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌、45(5)：294-317、1997
- 6) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科、59(4)：357-372、1997
- 7) 河野 仁ほか：日本化学療法学会雑誌、56(3)：317-329、2008
- 8) 西野武志ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：56-69、1996
- 9) 吉田卓史ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：8-18、1996
- 10) 富井由文ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：74-89、1996
- 11) 吉田卓史ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：90-96、1996
- 12) 加藤直樹ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：50-55、1996
- 13) 河合伸ほか：Jpn J Antibiot. 2010;63(3):242-254 (PMID : 20976880)
- 14) 菅野理恵ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：26-41、1996
- 15) Tomii Y., *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1996;46(12):1169-1173 (PMID:9006794)
- 16) 田場秀樹ほか：日本化学療法学会雑誌、44(7)：493-498、1996
- 17) 清水正樹ほか：Jpn J Antibiot. 2002;55(6):791-799 (PMID : 12621733)
- 18) 尾崎正邦ほか：Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(3):739-742 (PMID:8851603)
- 19) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：180-206、1996
- 20) 本廣 孝ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：207-220、1996
- 21) 青木信樹ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：295-304、1996
- 22) 市丸直嗣ほか：透析会誌、43(12)：983-987、2010
- 23) 奥山義男ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：155-159、1996
- 24) Okuyama Y., *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1997;47(3):276-284 (PMID : 9105546)
- 25) 山元貴雄ほか：産婦人科の世界、48(7)：671-689、1996
- 26) Okuyama Y., *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1997;47(3):285-292 (PMID : 9105547)
- 27) 後藤俊弘ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：444-450、1996
- 28) 大道光秀ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：243-248、1996
- 29) 佐藤篤彦ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：305-312、1996
- 30) 福田美穂ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：335-341、1996
- 31) 力富直人ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：342-349、1996
- 32) 那須 勝ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：350-355、1996
- 33) 我謝道弘ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：356-361、1996
- 34) 鈴木恵三ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：405-413、1996
- 35) 村上浩一ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：462-470、1996
- 36) 品川長夫ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：477-484、1996
- 37) 荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：509-517、1996
- 38) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床、43(3)：340-352、1997
- 39) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床、43(3)：353-365、1997
- 40) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床、43(3)：366-378、1997
- 41) 鈴木明子：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：543-547、1996
- 42) 原 二郎ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：551-553、1996
- 43) 吉野 啓ほか：日本化学療法学会雑誌、44(S-1)：548-550、1996
- 44) Okuyama Y., *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1997;47(3):293-298 (PMID : 9105548)

- 45) Sieb, J. P. : Neurology. 1998;50(3):804-807 (PMID : 9521283)
- 46) 鶴飼洋司郎ほか : 日本化学療法学会雑誌、44(S-1) : 102-112、1996
- 47) 中林美枝子ほか : 日本化学療法学会雑誌、44(S-1) : 233-237、1996
- 48) 柴 孝也ほか : 日本化学療法学会雑誌、44(S-1) : 263-278、1996
- 49) 森 博美他編 : 急性中毒情報ファイル第4版、廣川書店、2008
- 50) 倉 紘平ほか : 日本化学療法学会雑誌、44(S-1) : 113-128、1996
- 51) 倉 紘平ほか : 日本化学療法学会雑誌、44(S-1) : 129-146、1996
- 52) 島津 宏ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 33-44、1996
- 53) 西村信雄ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 45-70、1996
- 54) 石橋成太良ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 89-111、1996
- 55) 小田重人ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 71-88、1996
- 56) 吉田 勝ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 113-129、1996
- 57) 石田 茂ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 131-148、1996
- 58) 守永太賀彦ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 187-206、1996
- 59) 守永太賀彦ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 207-217、1996
- 60) 守永太賀彦ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 171-185、1996
- 61) 守永太賀彦ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 219-230、1996
- 62) 舘田智明ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 231-239、1996
- 63) 岩倉啓子ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 241-257、1996
- 64) 鎌田紘八ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 259-265、1996
- 65) 河南明孝ほか : The Journal of Toxicological Sciences, 21(Suppl. I) : 267-276、1996

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2019年3月現在)

製 品 名	会 社 名	国 名
DARFLOX	Thai Meiji	タイ

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当資料なし

(2) 小児等への投与に関する情報

該当資料なし


XIII. 備 考

その他の関連資料

<患者向け資材>

スオード錠 100 を服用する患者様へ（患者指導箋）

スオード[®]錠100を服用する患者様へ



このお薬には
若干香料が入っていますので、
においがありますが、
品質には問題ありません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

GN077202[®]
(GT)
改訂:2016.10

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFSW009415