

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（1998年9月）に準拠して作成

処方箋医薬品 ^{注)}	ニューキノロン系経口抗菌製剤 バレオン[®]カプセル100mg 〈塩酸ロメフロキサシンカプセル〉
処方箋医薬品 ^{注)}	バレオン[®]錠200mg 〈塩酸ロメフロキサシン錠〉

剤形	硬カプセル剤	錠剤 (フィルムコーティング錠)
規格・含量	1カプセル中 ロメフロキサシンとして100mg (塩酸ロメフロキサシン110.4mg)	1錠中 ロメフロキサシンとして200mg (塩酸ロメフロキサシン220.8mg)
一般名	和名:塩酸ロメフロキサシン 洋名:Lomefloxacin hydrochloride	
製造輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日: 1990年4月20日 発売年月日: 1990年4月20日	薬価基準収載年月日: 1995年12月1日 発売年月日: 1995年12月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: マイランEPD合同会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

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。

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の作成の経緯

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

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関する情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴および有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式または示性式	2
4. 分子式および分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法および溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 混入する可能性のある夾雑物	8
8. 溶出試験	9
9. 生物学的試験法	9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	10
12. 力価	10
13. 容器の材質	10
14. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能・効果	11
2. 用法・用量	11
3. 臨床成績	12

VI. 薬効・薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群	14
2. 薬理作用	14
3. 薬理学的特徴	26
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中薬物濃度の推移・測定法	27
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 吸収	30
4. 分布	31
5. 代謝	33
6. 排泄	33
7. 透析等による除去率	34
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	35
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	35
5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法	37
7. 相互作用	37
8. 副作用	38
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦，産婦，授乳婦への投与	43
11. 小児等への投与	44
12. 臨床検査値に及ぼす影響	44
13. 過量投与	44
14. 適用上の注意	44
15. その他の注意	44
16. その他	44
IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 一般薬理	45
2. 毒性	45
3. 動物での体内動態	48
X. 取扱い上の注意，包装，承認等に関する注意	51
1. 有効期間または使用期限	51
2. 貯法・保存条件	51
3. 薬剤取扱い上の注意	51

4. 承認条件.....	51
5. 包装.....	51
6. 同一成分・同効薬.....	51
7. 国際誕生年月日.....	52
8. 製造販売承認年月日および承認番号.....	52
9. 薬価基準収載年月日.....	52
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日およびその内容.....	52
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日およびその内容.....	52
12. 再審査期間.....	52
13. 長期投与の可否.....	52
14. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード.....	52
XI. 文献.....	53
1. 引用文献.....	53
XII. 参考資料.....	55
主な外国での発売状況.....	55
XIII. 備考.....	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バレオンカプセル 100mg, バレオン錠 200mg は, マイラン EPD 合同会社で創製された塩酸ロメフロキサシン(略号 LFLX)を主成分とした新キノロン系の広範囲経口抗菌剤である. 本剤は化学構造上 2 個のフッ素原子を導入した新規のキノロン系抗菌剤で, キノリン環の 6 位および 8 位へのフッ素, 7 位への 3-メチルピペラジニル基の側鎖導入により抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強ならびに良好な体液・組織移行性が認められている.

2. 製品の特徴および有用性

- ・グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌および一部の嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し, その作用は殺菌的である.
- ・アンピシリン耐性インフルエンザ菌, ナリジクス酸耐性大腸菌等の他剤耐性菌に対して優れた抗菌力を示す.
- ・動物感染モデルにおける *in vivo* 抗菌力は, ノルフロキサシン, エノキサシンより優れ, オフロキサシンと同程度もしくはそれ以上である.
- ・経口吸収は良好であり, 血中消失半減期は 7~8 時間と長い.
- ・組織移行は良好で, 多くの体液・組織で血中濃度以上の濃度が得られる.
- ・ほとんど代謝を受けず, 大部分が未変化体として尿中へ排泄される.
- ・各科領域感染症に対して, 優れた臨床効果, 細菌学的効果を示す.
- ・1 回 200mg, 1 日 2 回の投与でも優れた臨床効果を示す.
- ・ペニシリン系, セフェム系薬剤等他剤無効例に対して優れた臨床効果を示す.

・副作用

承認時における安全性評価対象例 4,640 例中, 副作用は 157 例(3.38%)に認められた. また, 臨床検査値の異常変動は検査を実施した安全性評価対象例 3,142 例中 166 例(5.28%)に認められた. 再審査終了時における安全性評価対象例 111,810 例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は 830 例(0.74%)に認められた.

重大な副作用として

ショック, アナフィラキシー, 急性腎障害, 偽膜性大腸炎, 低血糖, 横紋筋融解症※, 痙攣, 口蓋弓腫脹, アキレス腱炎※, 腱断裂等の腱障害※, 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)※, QT 延長※, 心室頻拍(Torsades de pointes を含む)※, 大動脈瘤※, 大動脈解離※, 精神症状※があらわれると報告されている.(※は頻度不明, ※以外は 0.1%未満)

類薬で間質性肺炎, 重症筋無力症の悪化が報告されている.

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バレオン®カプセル 100mg

バレオン®錠 200mg

(2) 洋名

Bareon® Capsule 100mg

Bareon® Tablet 200mg

(3) 名称の由来

「最良の吸収と著明な効果を有する新キノロン系経口抗菌剤」

すなわち、Best Absorption and Remarkable Efficacy, shown by Oral New quinolone を表現した。

2. 一般名

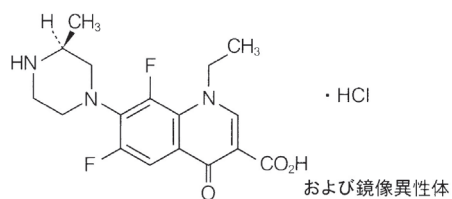
(1) 和名 (命名法)

塩酸ロメフロキサシン(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Lomefloxacin hydrochloride(JAN) lomefloxacin(INN)

3. 構造式または示性式



4. 分子式および分子量

分子式: $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

分子量: 387.81

5. 化学名 (命名法)

(*RS*)-1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号:LFLX(日本化学療法学会制定略号)

記号番号:バレオンカプセル NY-198(治験番号)

バレオン錠 NY-198T(治験番号)

7. CAS登録番号

98079-52-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない。

(製剤:処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること)

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

測定温度 20±5℃

溶 媒	塩酸ロメフロキサシン 1g を溶かすのに要した溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
水	172	溶けにくい
メタノール	1429	極めて溶けにくい
アセトニトリル	10000 以上	ほとんど溶けない
氷酢酸	10000 以上	ほとんど溶けない
エタノール	10000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
イソプロパノール	10000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	6.0	溶ける

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点) , 沸点, 凝固点

融点: 約 310℃ (分解, 乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=6.0 (カルボキシル基), pKa₂=9.0 (2級アミノ基)

(6) 分配係数

塩酸ロメフロキサシンのオクタノール-緩衝液系での分配係数を吸光度法により測定した結果を示す。

pH	オクタノール層/水層
2	0.00
4	0.01
6	0.12
8	0.15
10	0.06
12	0.05

(7) その他の主な示性値

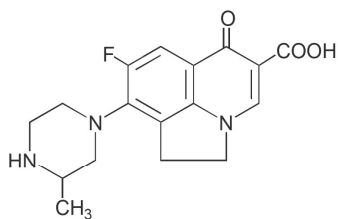
水溶液 (0.5%) の pH: 約 4

水酸化ナトリウム試液溶液 (1→40) は旋光性を示さない。

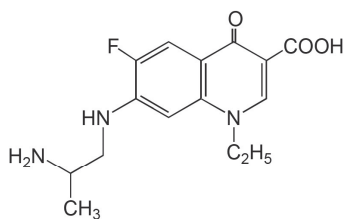
3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温		3年間	ブリキ製缶 (低密度ポリエチレン製内袋)	3年間変化は認められず安定であった。
苛酷試験	粉末状態	蛍光灯下 5000ルクス 終日照射	50日間	褐色ガラス瓶 (密栓)	50日間変化は認められず安定であった。
		50℃	6ヵ月間	無色ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月間変化は認められず安定であった。
		40℃ 75%RH	6ヵ月間	ガラスシャーレ (ふた開放)	6ヵ月間変化は認められず安定であった。
	水溶液 0.5mg/mL	蛍光灯下 5000ルクス	16時間	無色アンプル	光分解物 I ~ IV を生成した。
		50℃	1週間	無色アンプル	1週間変化は認められず安定であった。
	0.1N 水酸化ナトリウム溶液 0.5mg/mL	50℃	1週間	無色アンプル	1週間変化は認められず安定であった。
	0.1N 塩酸溶液 0.5mg/mL	50℃	1週間	無色アンプル	1週間変化は認められず安定であった。

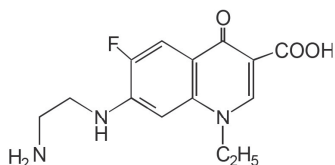
苛酷試験により認められた分解生成物



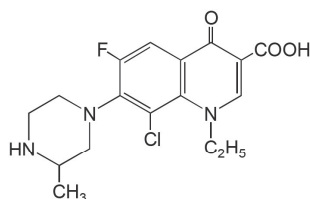
光分解物 I (2.2%)



光分解物 II (0.6%)



光分解物 III (0.5%)



光分解物 (4.3%)

() : 生成率

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 塩化第二鉄による呈色反応
- (2) ライネッケ塩による沈殿反応
- (3) フッ化物の定性反応
- (4) 紫外吸収スペクトル
(極大吸収波長: 281~285nm, 325~329nm)
- (5) 赤外吸収スペクトル
- (6) 塩化物の定性反応

5. 有効成分の定量法

非水滴定法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

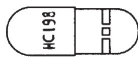



(1) 剤形の区別, 規格および性状

1) 剤形

バレオンカプセル: 硬カプセル剤

バ レ オ ン 錠: 割線入りフィルムコーティング錠

2) 性状

商品名	外 形(実物大)			外観・色調
バレオン カプセル 100mg				白色 (キャップ, ボディ) 不透明
	カプセル号数: 3 号			重量: 約 0.22g
	内 容 物			
	色		味	におい
	白色~微黄白色の粉末又は粒		苦い	なし
バレオン錠 200mg	表面	裏面	側面	外観・色調
				白色
	直径: 約 9.1mm		厚さ: 約 4.3mm	重量: 約 0.28g

(2) 製剤の物性

バレオンカプセル: 日局崩壊試験法操作法(4)に適合する.

バレオン錠: 日局崩壊試験法操作法(2)に適合する. ただし, 補助盤は用いない.

(3) 識別コード

バレオンカプセル: HC198

バレオン錠: HC197

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

バレオンカプセル: 1 カプセル中ロメフロキサシンとして 100mg (塩酸ロメフロキサシン 110.4mg) を含有する.

バ レ オ ン 錠: 1 錠中ロメフロキサシンとして 200mg (塩酸ロメフロキサシン 220.8mg) を含有する.

(2) 添加物

バレオンカプセル:乳糖水和物, カルメロースカルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸ポリオキシド 40, ステアリン酸マグネシウム
カプセル本体にゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム含有

バレオン錠:乳糖水和物, カルメロースカルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン, ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート, カルナウバロウ

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

(1) 長期保存試験

剤形	保存条件	保存期間	保存形態	結果
カプセル	室温	3年間	PTP+紙箱	変化は認められず安定であった。
錠	25°C, 75%RH	2年間	PTP+ピロー包装	

(2) 苛酷試験

剤形	保存条件	保存期間	保存形態	結果
カプセル	蛍光灯下 5000ルクス 終日照射	50日間	未包装	変化は認められず安定であった。
	50°C	6ヵ月		
	40°C RH75%	6ヵ月		カプセルの軟化, 癒着がみられたが, 内容物に変化は認められなかった。
錠	蛍光灯下 5000ルクス 終日照射	15日間	未包装	変化は認められず安定であった。
	60°C	30日間		
	25°C, RH90%	30日間		

5. 調製法および溶解後の安定性

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. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

8. 溶出試験

バレオンカプセル, バレオン錠:

日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う時, 20分以内にほぼ100%溶出する.

条件: 回転数 100rpm

試験液 日局崩壊試験法第1液

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

有効成分の確認試験(1)に準ずる.

(2) 沈殿反応

有効成分の確認試験(2)に準ずる.

(3) 紫外吸収スペクトル

有効成分の確認試験(4)に準ずる.

(4) 薄層クロマトグラフ法による.

バレオンカプセル

〈条件〉

薄 層 板: 薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)

展 開 溶 媒: ジオキササン・強アンモニア水・酢酸ナトリウム溶液(3→20)混液(7:2:1)

スポット量: $5\mu\text{l}$ (塩酸ロメフロキサシンとして $50\mu\text{g}$)

展 開 距 離: 約 10cm

検 出 法: 紫外線(主波長 254nm)照射

バレオン錠

〈条件〉

薄 層 板: 薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)

展 開 溶 媒: 第二ブタノール・ジエチルアミン・水混液(7:2:1)

スポット量: $5\mu\text{l}$ (塩酸ロメフロキサシンとして $50\mu\text{g}$)

展 開 距 離: 約 10cm

検 出 法: 紫外線(主波長 254nm)照射

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

〈条件〉

充 填 剤:オクタデシルシリル化シリカゲル(5 μ m)

移 動 層:1-ペンタンスルホン酸ナトリウム含有リン酸塩緩衝液(pH2.5)・メタノール混液(3:2)

カ ラ ム:ステンレス管(内径約4mm,長さ約15cm)

検 出 器:紫外吸光光度計(測定波長:280nm)

12. 力価

ロメフロキサシンとして表示

13. 容器の材質

PTP:ポリ塩化ビニル(PVC), アルミ箔

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

<適応菌種>

ロメフロキサシンに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，淋菌，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，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，モルガネラ・モルガニー，プロビデンスシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，カンピロバクター属，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，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症
- 外傷・熱傷および手術創等の二次感染，乳腺炎，肛門周囲膿瘍
- 骨髄炎，関節炎
- 急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，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)，尿道炎
- 感染性腸炎
- バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎
- 眼瞼膿瘍，涙囊炎，麦粒腫，瞼板腺炎，角膜炎(角膜潰瘍を含む)
- 中耳炎，副鼻腔炎
- 歯周組織炎，歯冠周囲炎，顎炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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・用量

用法・用量

通常，成人にはロメフロキサシンとして1回100～200mgを1日2～3回経口投与する。なお，感染症の種類および症状により適宜増減する。

<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。

3. 臨床成績

(1) 一般臨床試験

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 2,609 例あり, 有効率は 78.4%(2,046 例)であった。

疾患名	有効率(有効例数/有効性評価対象例数)
皮膚科領域感染症	79.8%(206/258 例)
外科領域感染症	84.5%(87/103 例)
整形外科領域感染症	67.2%(43/ 64 例)
呼吸器感染症	78.0%(411/527 例)
尿路感染症	80.8%(796/985 例)
感染性腸炎	91.1%(72/ 79 例)
産婦人科領域感染症	77.1%(108/140 例)
眼科領域感染症	83.6%(102/122 例)
耳鼻咽喉科領域感染症	60.4%(87/144 例)
歯科・口腔外科領域感染症	71.7%(134/187 例)

原因菌別細菌学的効果

原因菌名	承認時		使用成績調査		
	評価対象株数	消失率(%)	評価対象例数	消失率(%)	症状改善率(%)
ブドウ球菌属	513	84.6	276	89.4	86.5
レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)	171	82.5	85	88.2	88.2
肺炎球菌	48	70.8	23	95.6	95.6
腸球菌属	150	83.3	57	75.4	66.6
ペプトストレプトコッカス属	72	87.5	2	100.0	100.0
淋菌	170	95.9	22	95.4	100.0
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	20	100.0	7	85.7	71.4
大腸菌	412	97.1	628	98.7	97.2
シトロバクター属	33	84.8	18	88.8	88.8
サルモネラ属	17	70.6	2	100.0	100.0
赤痢菌	29	100.0	6	100.0	100.0
クレブシエラ属	104	87.5	68	98.5	91.1
エンテロバクター属	54	90.7	17	88.2	88.2
セラチア属	72	62.5	16	75.0	62.5
プロテウス属	42	95.2	32	87.5	90.6
モルガネラ・モルガニー	11	90.9	6	100.0	83.3
プロビデンシア属	18	88.9	5	80.0	40.0
緑膿菌	207	43.5	80	63.7	72.5
インフルエンザ菌	98	94.9	42	88.0	92.8
アシネトバクター属	28	89.3	11	100.0	81.8
カンピロバクター属	10	80.0	1	0.0	100.0
その他グラム陰性菌	104	79.8	20	80.0	80.0
その他グラム陽性菌	28	92.9	22	77.2	86.3
クラミジア属	56	83.9	10	80.0	90.0
その他	61	86.9	102	87.2	82.3
合計	2528	84.1	1558	90.0	89.6

他剤無効例に対する臨床効果(承認時)

		評価対象 例数	有効率* (%)
他剤無効例		311	62.4
内 訳 (の べ 例 数)	ペニシリン系	45	73.3
	セフェム系	141	70.2
	キノロン系	82	47.6
	アミノグリコシド系	7	85.7
	テトラサイクリン系	14	57.1
	マクロライド系	9	44.4
	ST合剤	11	27.3
その他	16	68.8	

* 著効+有効

用量設定比較試験の成績は下表の通りである。

疾患名	400mg 投与群 (200mg×2回/日)	600mg 投与群 (200mg×3回/日)
呼吸器感染症 ²⁾	72.9%(35/48)	69.6%(32/46)
尿路感染症 ³⁾	61.5%(32/52)	67.3%(33/49)
歯科・口腔外科領域感染症 ⁴⁾	81.0%(47/58)	80.3%(49/61)

(著効+有効例数/評価例数)

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

他剤を対照薬(下表)とした7種の比較試験において本剤の有効性が確認されている。

対象疾患	対照薬剤	対象疾患	対照薬剤
皮膚科領域感染症	NFLX	感染性腸炎	PPA
呼吸器感染症	CCL	産婦人科領域感染症	BAPC
尿路感染症(2試験)	NFLX	耳鼻咽喉科領域感染症	PPA

(3) 治療的治療

1. 1回 200mg 1日 2回投与でも優れた有効性が期待できる。
2. ペニシリン系、セフェム系薬剤等他剤無効例に対しても有効性が期待できる。

VI. 薬効・薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群

ノルフロキサシン (NFLX)

オフロキサシン (OFLX)

シプロフロキサシン (CPFX)

トスフロキサシン (TFLX)

レボフロキサシン (LVFX)

プルリフロキサシン (PUFX)

パズフロキサシン (PZFX)

モキシフロキサシン (MFLX)

ガレノキサシン (GRNX)

シタフロキサシン (STFX)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

細菌に特有の DNA ジャイレーズに作用して、DNA 合成を阻害することにより、殺菌的抗菌作用を示す。

(2) 効力を裏付ける試験成績⁶⁻⁸⁾

1) 抗菌スペクトルおよび抗菌力

・ 抗菌スペクトル

好気性菌

菌株		MIC (μ g/mL)
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> 209-PJC	0.78
	<i>S. aureus</i> Smith	0.39
	<i>S. aureus</i> Terajima	0.78
	<i>S. aureus</i> E-46	0.78
	<i>S. aureus</i> No. 80	0.78
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0.78
	<i>S. pneumoniae</i> I	3.13
	<i>S. pneumoniae</i> II	6.25
	<i>S. pneumoniae</i> III	6.25
	<i>S. pyogenes</i> C-203	6.25
	<i>S. pyogenes</i> S-23	6.25
	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	3.13
	<i>C. diphtheriae</i> Toronto	3.13
	<i>M. luteus</i> ATCC 9341	12.5
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.20
	<i>B. anthracis</i>	0.20
	グラム陰性菌	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2
<i>E. coli</i> NIH		0.05
<i>E. coli</i> K-12		0.10
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68		0.20
<i>S. typhi</i> T-287		0.10
<i>S. typhi</i> 0-901		0.025
<i>S. paratyphi</i> A		0.10
<i>S. paratyphi</i> B		0.10
<i>S. enteritidis</i>		0.10
<i>S. dysenteriae</i> EW-7		0.20
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10		0.20
<i>S. boydii</i> EW-28		0.10
<i>S. sonnei</i> EW-33		0.10
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632		0.10
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394		0.20
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006		0.20
<i>H. alvei</i> NCTC9540		0.10

グラム陰性菌	<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.78
	<i>P. mirabilis</i> 1287	0.10
	<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.10
	<i>P. inconstans</i> NIH 118	0.20
	<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.05
	<i>M. morgani</i> Kono	0.39
	<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	0.20
	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13
	<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.56
	<i>B. cepacia</i> NCTC 10743	0.39
	<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	0.20
	<i>A. calcoaceticus</i> Ac54	0.78
	<i>A. faecalis</i> IFO 1311	1.56

* 接種菌量: 10⁶CFU/mL

嫌気性菌

菌株	MIC (μ g/mL)
<i>P. magnus</i> GAI-6026	1.56
<i>P. anaerobius</i> GAI-5980	1.56
<i>C. perfringens</i> PB6K	1.56
<i>B. fragilis</i> GM7000	6.25
<i>B. fragilis</i> GAI-5524	12.5
<i>B. fragilis</i> GAI-5942	6.25
<i>B. fragilis</i> GAI-5943	6.25
<i>B. fragilis</i> GAI-5944	12.5
<i>B. fragilis</i> 1010	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> GAI-6060	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> GAI-6061	6.25
<i>B. vulgatus</i> GAI-6169	6.25
<i>B. distasonis</i> GAI-6872	6.25

* 接種菌量: 10⁶CFU/mL

・臨床分離株に対する抗菌力

グラム陽性菌

菌種	薬剤	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			範囲	50%	80%
<i>S. aureus</i>	LFLX	1060	0.10~100<	0.78	1.56
	NFLX	980	\leq 0.05~100<	1.56	3.13
	OFLX	1026	0.10~100<	0.39	0.78
	ENX	471	0.20~100<	1.56	3.13
	PPA	513	3.13~100<	50	50
	CCL	144	0.78~100<	6.25	100
	BAPC	31	0.39~100<	100<	100<
	<i>S. epidermidis</i>	LFLX	504	0.39~ 50	0.78
NFLX		388	0.10~100	0.78	1.56
OFLX		504	0.10~ 12.5	0.39	0.78
ENX		188	0.20~ 50	0.78	6.25
PPA		368	3.13~100<	25	100
BAPC		20	0.20~100	25	50
<i>S. pneumoniae</i>		LFLX	169	0.20~ 25	6.25
	NFLX	147	0.20~ 25	6.25	12.5
	OFLX	147	0.20~ 6.25	1.56	3.13
	ENX	76	0.10~ 25	3.13	6.25
	PPA	48	100 ~100<	100<	100<
	CCL	111	0.20~ 50	0.78	0.78
	Streptococcus 属 (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	LFLX	243	0.10~100	6.25
NFLX		243	\leq 0.05~100	3.13	6.25
OFLX		243	0.20~100	1.56	1.56
ENX		80	1.56~100	12.5	25
PPA		187	100 ~100<	100<	100<
CCL		61	\leq 0.05~ 6.25	0.10	1.56
<i>E. faecalis</i>		LFLX	540	0.39~100	6.25
	NFLX	539	0.20~100<	6.25	12.5
	OFLX	540	0.20~100	3.13	3.13
	ENX	342	\leq 0.05~100<	6.25	12.5
	PPA	318	12.5 ~100<	100<	100<
	BAPC	20	1.56~ 6.25	3.13	6.25
	<i>E. avium</i>	LFLX	56	1.56~ 12.5	3.13
NFLX		56	0.39~ 12.5	3.13	3.13
OFLX		56	0.10~ 12.5	1.56	3.13
ENX		56	1.56~ 12.5	6.25	12.5
Peptostreptococcus 属	NFLX	151	0.78~ 50	6.25	12.5
	OFLX	77	0.78~ 12.5	3.13	6.25
	ENX	151	0.20~ 25	0.78	6.25
	PPA	77	50 ~100<	100	100<

*接種菌量:10⁶CFU/mL

グラム陰性菌(その1)

菌種	薬剤	菌株数	MIC (μ g/mL)		
			範囲	50%	80%
<i>N. gonorrhoeae</i>	LFLX	84	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	≤ 0.05
	NFLX	84	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	≤ 0.05
	OFLX	84	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ENX	67	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	≤ 0.05
	PPA	17	0.78 ~ 25	0.78	1.56
<i>B. catarrhalis</i>	LFLX	47	0.20 ~ 3.13	0.39	0.39
	NFLX	47	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
	OFLX	47	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
	CCL	47	0.39 ~ 50	6.25	12.5
<i>E. coli</i>	LFLX	1181	$\leq 0.05 \sim 50$	0.20	0.20
	NFLX	802	$\leq 0.05 \sim 50$	0.10	0.20
	OFLX	1105	$\leq 0.05 \sim 25$	0.10	0.20
	ENX	451	$\leq 0.05 \sim 100$	0.20	0.20
	PPA	500	0.39 ~ 100 <	1.56	6.25
	CCL	20	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	BAPC	20	3.13 ~ 100 <	12.5	100 <
<i>Citrobacter</i> 属	LFLX	267	$\leq 0.05 \sim 50$	0.78	1.56
	NFLX	260	$\leq 0.05 \sim 25$	0.20	0.78
	OFLX	260	$\leq 0.05 \sim 50$	0.20	0.78
	ENX	164	$\leq 0.05 \sim 25$	0.39	0.78
	PPA	141	0.78 ~ 100 <	3.13	50
	CCL	20	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	BAPC	20	100 <	100 <	100 <
<i>Salmonella</i> 属	LFLX	182	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	NFLX	157	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.10	0.20
	OFLX	157	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	0.20
	ENX	75	0.10 ~ 3.13	0.20	0.20
	PPA	157	0.78 ~ 100 <	3.13	3.13
<i>Shigella</i> 属	LFLX	246	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.20	0.39
	NFLX	147	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	0.20
	OFLX	147	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	0.20
	ENX	139	0.10 ~ 3.13	0.10	0.20
	PPA	147	0.78 ~ 100 <	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	LFLX	536	$\leq 0.05 \sim 50$	0.20	0.39
	NFLX	513	$\leq 0.05 \sim 100$	0.20	0.39
	OFLX	513	$\leq 0.05 \sim 25$	0.20	0.20
	ENX	230	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	0.78
	PPA	291	0.78 ~ 100 <	3.13	12.5
	CCL	70	0.10 ~ 100 <	0.78	3.13
	BAPC	20	100 ~ 100 <	100 <	100 <
<i>K. oxytoca</i>	LFLX	56	0.10 ~ 1.56	0.20	0.20
	NFLX	56	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.10	0.10
	OFLX	56	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.10	0.20
	PPA	56	0.78 ~ 25	1.56	1.56
<i>Enterobacter</i> 属	LFLX	551	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	0.78
	NFLX	526	$\leq 0.05 \sim 100 <$	0.20	0.78
	OFLX	526	$\leq 0.05 \sim 25$	0.20	0.39
	ENX	224	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	0.78
	PPA	373	0.78 ~ 100 <	3.13	25

(続く)

グラム陰性菌(その2)

菌種	薬剤	菌株数	MIC (μ g/mL)		
			範囲	50%	80%
<i>Serratia</i> 属	LFLX	665	0.10~100<	1.56	6.25
	NFLX	665	\leq 0.05~100<	1.56	12.5
	OFLX	665	0.10~100<	1.56	6.25
	ENX	318	\leq 0.05~100<	0.78	25
	PPA	427	0.78~100<	50	100<
	CCL	69	50 ~100<	100<	100<
<i>P. vulgaris</i>	LFLX	315	\leq 0.05~12.5	0.39	0.39
	NFLX	315	\leq 0.05~6.25	0.10	0.39
	OFLX	315	\leq 0.05~3.13	0.10	0.20
	ENX	120	\leq 0.05~12.5	0.20	0.39
	PPA	223	1.56~100<	3.13	25
	CCL	65	50 ~100<	100<	100<
<i>P. mirabilis</i>	LFLX	554	0.10~50	0.39	0.78
	NFLX	540	\leq 0.05~100	0.10	0.20
	OFLX	540	\leq 0.05~12.5	0.20	0.39
	ENX	222	\leq 0.05~100	0.39	0.39
	PPA	317	0.78~100<	3.13	6.25
<i>M. morgani</i>	LFLX	266	\leq 0.05~100<	0.20	0.78
	NFLX	266	\leq 0.05~100<	0.10	0.20
	OFLX	266	\leq 0.05~100	0.10	0.20
	ENX	119	\leq 0.05~100<	0.20	0.39
	PPA	133	\leq 0.05~100<	1.56	3.13
<i>Providencia</i> 属	LFLX	284	\leq 0.05~100<	0.39	1.56
	NFLX	284	\leq 0.05~12.5	0.20	0.78
	OFLX	284	\leq 0.05~12.5	0.39	0.78
	ENX	141	\leq 0.05~12.5	0.39	1.56
	PPA	173	1.56~100<	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	LFLX	1249	0.10~100<	3.13	6.25
	NFLX	858	\leq 0.05~100<	1.56	3.13
	OFLX	935	\leq 0.05~100<	1.56	6.25
	ENX	367	0.10~100<	1.56	6.25
	PPA	562	1.56~100<	25	100
	CCL	77	50 ~100<	100<	100<
<i>H. influenzae</i>	LFLX	194	\leq 0.05~0.78	0.10	0.20
	NFLX	194	\leq 0.05~0.20	\leq 0.05	0.10
	OFLX	194	\leq 0.05~0.20	\leq 0.05	\leq 0.05
	ENX	32	\leq 0.05~0.39	0.20	0.20
	PPA	93	\leq 0.05~6.25	3.13	3.13
	CCL	58	0.39~3.13	1.56	1.56
	BAPC	10	0.39~1.56	0.78	0.78
<i>Acinetobacter</i> 属	LFLX	350	\leq 0.05~100<	0.78	1.56
	NFLX	350	\leq 0.05~100<	3.13	12.5
	OFLX	350	\leq 0.05~25	0.39	0.78
	ENX	173	\leq 0.05~100<	1.56	12.5
	PPA	192	1.56~100<	50	100<
<i>Campylobacter</i> 属	LFLX	34	0.20~25	0.78	1.56
	NFLX	17	0.39~50	0.78	1.56
	OFLX	18	0.20~12.5	0.39	0.78
	ENX	34	0.20~25	0.78	1.56
	PPA	8	6.25~100	6.25	12.5

*接種菌量:10⁶CFU/mL

・耐性菌に対する抗菌力

菌種	薬剤	菌株数	MIC (μ g/mL)		
			範囲	50%	80%
<i>S. aureus</i> (MRSA)	LFLX	376	0.39~ 50	1.56	3.13
	NFLX	351	0.39~100<	3.13	6.25
	OFLX	351	\leq 0.05~ 12.5	0.39	0.78
	ENX	110	0.20~ 12.5	1.56	3.13
	PPA	113	12.5 ~100<	100	100<
	CCL	63	0.78~100<	100	100<
	BAPC	20	0.39~100<	100<	100<
	DMPPC	129	6.25~100<	50	100<
<i>H. influenzae</i> (ABPC ^r) ^{a)}	LFLX	91	\leq 0.05~ 0.20	0.10	0.10
	NFLX	91	\leq 0.05~ 0.10	\leq 0.05	0.10
	OFLX	91	\leq 0.05~ 0.10	\leq 0.05	\leq 0.05
	PPA	91	\leq 0.05~ 6.25	3.13	3.13
	CCL	25	0.39~ 25	3.13	6.25
<i>E. coli</i> (NA ^r) ^{b)}	LFLX	17	0.39~ 25	1.56	3.13
	NFLX	17	0.10~ 25	0.78	3.13
	PPA	17	12.5 ~100<	25	100<
<i>N. gonorrhoeae</i> (PPNG)	LFLX	55	\leq 0.05~ 0.20	\leq 0.05	\leq 0.05
	NFLX	39	\leq 0.05~ 0.39	\leq 0.05	0.10
	OFLX	55	\leq 0.05~ 0.10	\leq 0.05	\leq 0.05
	ENX	39	\leq 0.05~ 0.10	\leq 0.05	0.10
	CCL	16	0.20~ 3.13	0.87	1.56
	MINO	16	0.20~ 1.56	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (GM ^r)	LFLX	80	1.56~ 25	6.25	12.5
	NFLX	81	0.78~ 12.5	1.56	3.13
	OFLX	80	1.56~ 12.5	3.13	6.25
	ENX	35	1.56~ 12.5	3.13	6.25
	PPA	45	12.5 ~100	25	50
	GM	45	25 ~100<	100<	100<

a) ABPC の MIC 値が 3.13μ g/mL 以上の菌株

*接種菌量: 10^6 CFU/mL

b) NA の MIC 値が 100μ g/mL 以上の菌株

・自然耐性菌出現頻度⁵⁾

本剤に対する自然耐性菌の出現頻度は低く、 10^{-8} ~ 10^{-9} 以下であった。

・臨床分離株に対する LFLX の感受性分布

(1990年データと1994(1995)年のデータの比較)

ブドウ球菌属のうち、MRSA, *S. epidermidis*に耐性化が認められたが MSSA に対する感受性は高く、また、臨床の間では MSSA の出現頻度が高く、使用成績調査での菌消失率は約 90%と高い結果であり、問題ないとする。

*Neisseria gonorrhoeae*で耐性化が認められたが、使用成績調査での菌消失率は 95.4%で症状改善率も 100%と高い結果であり、問題はないとする。

Providencia spp. でも耐性化が進んでいたが、使用成績調査での菌消失率は 80.0%と高い結果であった。使用成績調査での症状改善率は 40.0%と低い結果であったが、全例 65 歳以上の高齢者であり、かつ不変または悪化と判定された症例は各 1 例ずつでともに神経因性膀胱を合併していることが原因ではないかと考える。

P. aeruginosa で高度耐性菌の出現頻度の上昇が認められたが、MIC₅₀ および MIC₈₀ での感受性の低下は僅かであり、使用成績調査での菌消失率も 63.8%と承認時と同様の結果であり、臨床の間では問題はないと考える。

その他の菌種については承認時と同様か若しくは感受性の上昇が認められた。

以上のことから、ロメフロキサシンの承認の適応菌種の妥当性が確認できた。

臨床分離株に対する LFLX の感受性分布

菌種	測定年	株数	MIC (μg/mL)			
			50%	80%	90%	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> (メチシリン感性)	1990	1060	0.78	1.56	3.13
		1994	117	0.78	1.56	1.56
	<i>S. aureus</i> (メチシリン耐性)	1990	376	1.56	3.13	3.13
		1994	119	100	>100	>100
	<i>S. epidermidis</i>	1990	504	0.78	1.56	3.13
		1994	122	25	100	>100
	<i>S. pneumoniae</i>	1990	169	6.25	12.5	12.5
		1994	53	6.25	12.5	12.5
	他の <i>Streptococcus</i> 属	1990	243	6.25	12.5	25
		1994	161	6.25	12.5	12.5
<i>E. faecalis</i>	1990	540	6.25	12.5	12.5	
	1994	114	6.25	12.5	>100	
<i>E. avium</i>	1990	56	3.13	6.25	6.25	
	1994	8	12.5	25	25	
<i>Peptostreptococcus</i> 属	1990	151	6.25	12.5	25	
	1994	28	6.25	12.5	25	
グラム陰性菌	<i>N. gonorrhoeae</i>	1990	84	≤0.05	≤0.05	0.1
		1994	25	0.78	3.13	6.25
	<i>B. catarrhalis</i>	1990	47	0.39	0.39	1.56
		1994	29	0.2	0.2	0.2
	<i>E. coli</i>	1990	1181	0.2	0.2	0.39
		1994	167	0.2	0.2	0.78
	<i>Citrobacter</i> 属	1990	267	0.78	1.56	3.13
		1994	62	0.39	0.78	3.13
	<i>Salmonella</i> 属	1990	182	0.2	0.39	0.39
		1994	50	0.1	0.2	0.2
	<i>Shigella</i> 属	1990	246	0.2	0.39	0.39
		1994	20	0.2	0.2	0.2
	<i>K. pneumoniae</i>	1990	536	0.2	0.39	1.56
1994		89	0.2	0.39	0.39	
<i>K. oxytoca</i>	1990	56	0.2	0.2	0.39	
	1994	51	0.2	0.2	0.2	

臨床分離株に対する LFLX の感受性分布

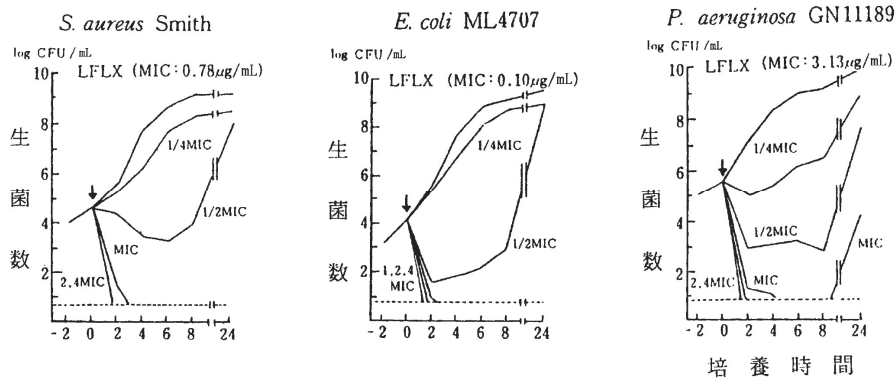
	菌種	測定年	株数	MIC (μ g/mL)		
				50%	80%	90%
グラム 陰 性 菌	<i>Enterobacter</i> 属	1990	551	0.39	0.78	1.56
		1994	134	0.2	0.39	3.13
	<i>Serratia</i> 属	1990	665	1.56	6.25	25
		1994	81	0.39	6.25	25
	<i>P. vulgaris</i>	1990	315	0.3	0.39	0.78
		1994	40	0.2	0.2	0.2
	<i>P. mirabilis</i>	1990	554	0.39	0.78	0.78
		1994	41	0.2	0.39	0.78
	<i>M. morgani</i>	1990	266	0.2	0.78	0.78
		1994	63	0.1	0.2	0.39
	<i>Providencia</i> 属	1990	284	0.39	1.56	3.13
		1994	29	6.25	100	>100
	<i>P. aeruginosa</i>	1990	1249	3.13	6.25	12.5
		1994	122	3.13	12.5	>100
<i>H. influenzae</i>	1990	194	0.1	0.2	0.39	
	1994	57	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	
<i>Acinetobacter</i> 属	1990	350	0.78	1.56	3.13	
	1994	53	0.78	1.56	1.56	
<i>Campylobacter</i> 属	1990	34	0.78	1.56	1.56	
	1995	15	1.56	1.56	1.56	

*測定年:測定年 1990 は感受性分布測定年を, 1994, 1995 は使用臨床株分離年を示す.

・MIC と MBC⁹⁾

菌 株		MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.78	0.78
	<i>S. aureus</i> Terajima	0.20	0.20
	<i>S. aureus</i> MS 353	3.13	3.13
	<i>S. pyogenes</i> Cook	1.56	3.13
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.20
	<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25	6.25
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.20
	<i>E. coli</i> K12 C600	0.10	0.20
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.05	0.05
	<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.20	0.20
	<i>S. typhi</i> 901	0.10	0.10
	<i>S. paratyphi</i> 1015	0.10	0.10
	<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.20	0.20
	<i>S. enteritidis</i> G 14	0.05	0.10
	<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.10	0.10
	<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.78
	<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.10	0.10
	<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.05
	<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.39	0.78
	<i>E. aerogenes</i> ATCC 13408	0.39	0.39
	<i>E. cloacae</i> 963	0.39	0.39
	<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.39
	<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	3.13	
<i>P. aeruginosa</i> PA01	0.78	1.56	

・増殖曲線に及ぼす影響



3) 各種実験感染に対する効果

・ *in vivo* 抗菌力^{5, 10-12)}

マウス全身感染(その1)

試験菌株	ムチン	感染菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC ^{a)} (μ g/mL)	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)
<i>S. aureus</i> Smith ^{b)}	+	6.0×10^5	LFLX	0.78	4.424 [3.241-6.039]
			NFLX	0.78	27.709 [19.419-39.309]
			OFLX	0.39	3.935 [2.717-5.709]
			PPA	12.5	308.397 [220.435-432.014]
<i>S. aureus</i> Smith ^{c)}	+	2.2×10^7	LFLX	0.78	6.66 [5.26-8.38]
			NFLX	0.39	13.4 [9.95-17.0]
			OFLX	0.20	7.07 [5.80-8.60]
			PPA	12.5	142.1 [112-180]
<i>S. aureus</i> Smith ^{d)}	+	4×10^6	LFLX	0.39	4.61 [3.37-6.25]
			NFLX	0.39	13.0 [9.51-17.7]
			OFLX	0.39	5.12 [3.73-7.19]
			ENX	0.39	9.22 [6.74-12.5]
<i>S. aureus</i> SR2030 ^{d)}	+	2×10^7	LFLX	0.78	9.22 [6.74-12.5]
			NFLX	1.56	15.2 [9.42-23.0]
			OFLX	0.39	6.55 [4.48-9.74]
			ENX	1.56	14.2 [9.85-21.1]
<i>S. aureus</i> SR3637 ^{d)}	+	1×10^7	LFLX	1.56	14.0 [12.4-15.6]
			NFLX	1.56	113 [82.2-155]
			OFLX	0.78	16.5 [11.7-18.8]
			ENX	1.56	43.0 [30.8-64.8]
<i>S. epidermidis</i> SR4266 ^{d)}	+	1×10^8	LFLX	0.78	15.4 [13.5-17.6]
			NFLX	0.78	161 [123-243]
			OFLX	0.39	16.8 [12.2-22.6]
			ENX	0.78	21.6 [16.0-31.2]
<i>S. pyogenes</i> C-203 ^{d)}	-	1×10^2	LFLX	3.13	97.9 [85.3-116]
			NFLX	1.56	>500
			OFLX	0.78	41.0 [30.5~49.6]
			ENX	6.25	>500
<i>S. pneumoniae</i> Type I	-	1×10^3	LFLX	3.13	161 [105-240]
			NFLX	1.56	>500
			OFLX	0.78	146 [57.9-273]
			ENX	3.13	>500
<i>E. faecalis</i> SR700 ^{d)}	+	2×10^7	LFLX	6.25	48.0 [22.9-87.9]
			NFLX	6.25	200 [112-427]
			OFLX	3.13	14.7 [7.46-27.2]
			ENX	25	159 [83.4-540]
<i>E. coli</i> 444 ^{b)}	+	1.3×10^6	LFLX	0.025	0.641 [0.437-0.939]
			NFLX	0.05	7.703 [5.506-10.791]
			OFLX	0.025	0.835 [0.592-1.180]
			PPA	1.56	32.630 [22.628-46.892]
<i>E. coli</i> ML4707 ^{c)}	-	6.0×10^7	LFLX	0.20	1.45 [1.18-1.84]
			NFLX	0.05	3.91 [2.84-5.35]
			OFLX	0.05	1.38 [1.10-1.74]
			PPA	1.56	29.3 [20.1-42.6]
<i>E. coli</i> EC-14 ^{d)}	+	1×10^5	LFLX	0.20	0.54 [0.39-0.81]
			NFLX	0.20	2.60 [1.90-3.55]
			OFLX	0.10	0.60 [0.44-0.81]
			ENX	0.20	0.92 [0.67-1.25]

(続く)

マウス全身感染(その2)

試験菌株	ムチン	感染菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC ^{a)} (μ g/mL)	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)
<i>K. pneumoniae</i> KC-1 ^{b)}	+	1.1×10^6	LFLX	0.20	1.103 [0.861-1.413]
			NFLX	0.20	4.124 [3.154-5.408]
			OFLX	0.20	1.028 [0.786-1.349]
			PPA	3.13	45.995 [34.358-61.775]
<i>K. pneumoniae</i> GN6445 ^{c)}	-	3.4×10^7	LFLX	0.20	1.78 [1.48-2.13]
			NFLX	0.10	6.25 [4.78-8.47]
			OFLX	0.05	3.06 [2.42-3.88]
			PPA	1.56	22.3 [18.0-27.7]
<i>K. pneumoniae</i> B-54 ^{d)}	-	7×10^4	LFLX	0.10	2.97 [2.06-4.29]
			NFLX	0.10	11.3 [7.58-20.4]
			OFLX	0.10	1.95 [1.43-2.66]
			ENX	0.20	5.96 [4.42-8.11]
<i>E. cloacae</i> SR113 ^{d)}	+	4×10^6	LFLX	0.20	1.77 [1.43-2.16]
			NFLX	0.10	4.56 [3.16-6.60]
			OFLX	0.10	1.49 [1.10-2.03]
			ENX	0.20	4.56 [3.16-6.60]
<i>S. marcescens</i> T-55 ^{b)}	+	6.5×10^5	LFLX	0.39	1.152 [0.650-1.919]
			NFLX	0.39	4.138 [2.621-6.496]
			OFLX	0.39	1.872 [1.323-2.641]
			PPA	6.25	11.589 [7.950-16.876]
<i>S. marcescens</i> GN7577 ^{c)}	+	1×10^6	LFLX	3.13	14.4 [11.6-17.8]
			NFLX	1.56	46.6 [35.3-63.4]
			OFLX	1.56	30.2 [23.1-41.5]
			PPA	50	>200
<i>P. vulgaris</i> CN-329 ^{d)}	+	4×10^5	LFLX	0.78	0.79 [0.59-1.08]
			NFLX	0.39	4.78 [3.92-5.75]
			OFLX	0.20	1.05 [0.77-1.41]
			ENX	0.78	5.76 [4.63-8.36]
<i>P. mirabilis</i> GN4754 ^{c)}	+	7.8×10^6	LFLX	0.39	1.39 [1.11-1.73]
			NFLX	0.39	3.81 [2.64-5.01]
			OFLX	0.20	1.91 [1.49-2.45]
			PPA	12.5	32.5 [23.0-42.1]
<i>P. mirabilis</i> SR434 ^{d)}	+	1×10^6	LFLX	0.78	1.29 [1.08-1.55]
			NFLX	0.20	2.60 [2.12-3.18]
			OFLX	0.39	1.15 [0.93-1.67]
			ENX	1.56	4.61 [3.70-6.69]
<i>P. aeruginosa</i> E-2 ^{b)}	+	7.0×10^5	LFLX	3.13	20.148 [14.860-27.404]
			NFLX	0.78	57.976 [43.406-77.281]
			OFLX	1.56	26.051 [19.370-35.388]
			PPA	25	303.875 [231.635-397.252]
<i>P. aeruginosa</i> GN11189 ^{c)}	+	6.4×10^6	LFLX	3.13	32.2 [26.0-39.8]
			NFLX	1.56	57.7 [44.0-76.5]
			OFLX	1.56	47.1 [38.4-57.7]
			PPA	25	>200
<i>P. aeruginosa</i> SR-24 ^{d)}	+	2×10^4	LFLX	1.56	7.38 [5.39-10.0]
			NFLX	1.56	12.4 [8.98-17.1]
			OFLX	1.56	6.94 [4.59-10.8]
			ENX	1.56	9.86 [8.23-13.3]

(続く)

マウス全身感染(その3)

試験菌株	ムチン	感染菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC ^{a)} (μ g/mL)	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)
<i>H. influenzae</i> 88562 ^{d)}	+	3×10^6	LFLX	0.10	0.38 [0.29-0.52]
			NFLX	0.05	2.22 [1.79-2.77]
			OFLX	0.05	0.29 [0.23-0.38]
			ENX	0.10	0.99 [0.71-1.45]
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54 ^{b)}	+	5.0×10^6	LFLX	0.78	4.043 [2.925-5.604]
			NFLX	3.13	322.396 [237.782-438.508]
			OFLX	0.39	8.242 [6.306-10.812]
			PPA	100	>500

a) 接種菌量: 10^6 CFU/mL

b) 薬剤は感染2時間後に1回経口投与した.

c) 薬剤は感染直後に1回経口投与した.

d) 薬剤は感染1および5時間後の2回経口投与した.

マウス呼吸器感染

試験菌株	感染菌量 (CFU/マウス)	薬剤 ^{a)}	MIC ^{b)} (μ g/mL)	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)
<i>K. pneumoniae</i> 3K 25	5×10^7	LFLX	0.20	0.12 [0.07-0.20]
		NFLX	0.10	2.53 [2.01-3.20]
		OFLX	0.10	0.15 [0.10-0.23]
		ENX	0.20	0.15 [0.09-0.27]

a) 薬剤は感染6時間後に1回経口投与した.

b) 接種菌量: 10^6 CFU/mL

ラット尿路感染

試験菌株	薬剤 ^{a)}	MIC ^{b)} (μ g/mL)	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)
<i>P. aeruginosa</i> SR24	LFLX	1.56	0.10 [0.03-0.23]
	NFLX	1.56	1.81 [1.13-2.90]
	OFLX	1.56	0.26 [0.09-0.62]
	ENX	1.56	0.51 [0.20-0.98]
<i>P. mirabilis</i> SR434	LFLX	0.78	0.18 [0.13-0.24]
	NFLX	0.20	1.20 [0.72-2.00]
	OFLX	0.39	0.18 [0.13-0.24]
	ENX	1.56	0.87 [0.44-1.49]

a) 薬剤は感染6時間後および翌日から1日2回3日間経口投与した.

b) 接種菌量: 10^6 CFU/mL

3. 薬理学的特徴

1. マウス全身感染，マウス呼吸器感染およびラット尿路感染モデルにおける本剤の *in vivo* 抗菌力は，ノルフロキサシン，エノキサシン，ピペミド酸より明らかに優れ，オフロキサシンと同等もしくはそれ以上である。
2. 本剤はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌および一部の嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し，その作用は殺菌的である。
3. 臨床分離菌株に対する抗菌力は，ノルフロキサシン，エノキサシンと同等もしくはそれ以上であり，ピペミド酸より明らかに優れている。
4. アンピシリン耐性インフルエンザ菌，ナリジクス酸耐性大腸菌等の他剤耐性菌に対して優れた抗菌作用を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中薬物濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

疾患，起炎菌により異なる。

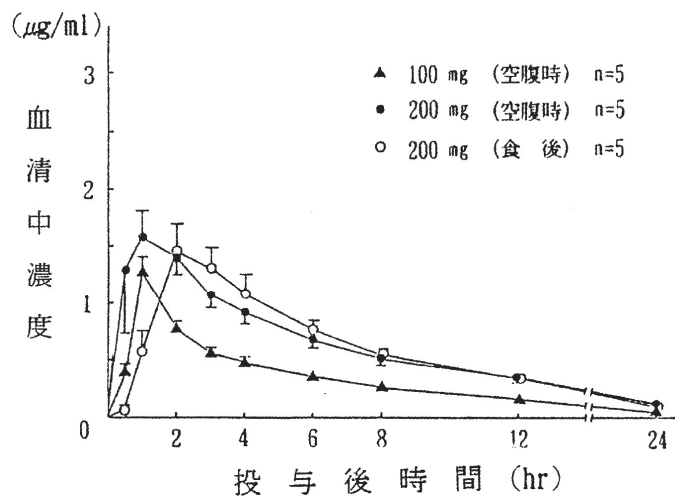
(2) 最高血中濃度到達時間¹³⁾

T_{max}: 0.94hr (100mg), 0.90hr (200mg)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与¹³⁾

健康成人に LFLX を空腹時 100, 200mg 単回経口投与した時，血清中濃度はいずれの投与群とも 1 時間で C_{max} に達した後二相性に減衰し，β相の T_{1/2} は 7~8 時間であった。また，血清中濃度は投与量に比例して増加し，100~200mg の範囲で体内動態は線形であった。一方，LFLX 200mg 食後投与では空腹時投与と比較し，T_{max} の遅れが認められたが C_{max}，AUC にはほとんど変化がなかった。

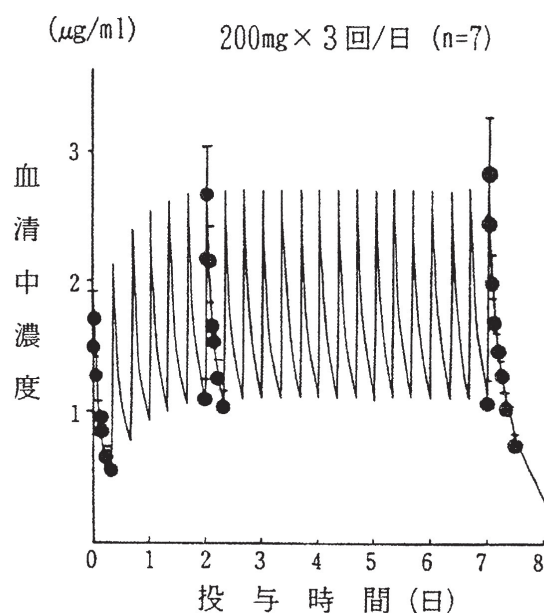


LFLX 100, 200mgを単回経口投与した時の平均血清中濃度
(HPLC法，平均値±標準誤差)

2) 連続投与¹⁴⁾

健康成人に LFLX 200mg を 1 日 3 回連続経口投与した時の血清中濃度は，投与後 3 日目以降ほぼ定常状態に達した。また，その推移はシミュレーション曲線とよく一致し，連続投与による消失の遅延，濃度の上昇は認められなかった。

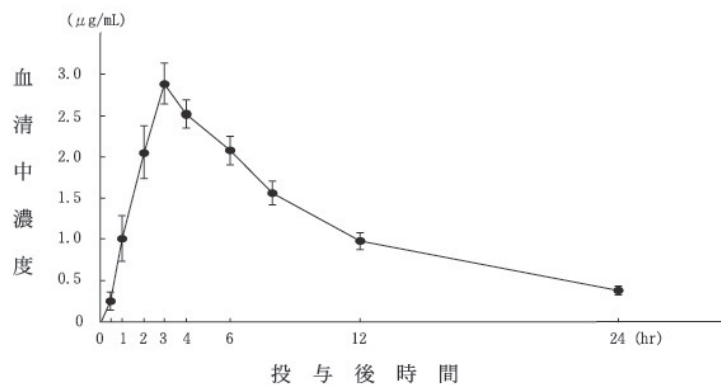
また，最終回投与後の最高濃度は 2.84 μg/mL であった。



LFLX 200mgを連続経口投与した時の平均血清中濃度 (Bioassay法, 平均値 \pm 標準誤差)

3) 高齢者¹⁵⁾

重篤な肝機能障害及び腎機能障害のない高齢の患者 (平均年齢 75.9 歳) に 200mg を食後単回経口投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す. C_{\max} , AUC は増加し, $T_{1/2}$ は延長した.



経口投与時の血清中濃度推移 (高齢者, 食後, mean \pm S. E.)

経口投与時の薬物動態パラメータ

n	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2\beta}$ (hr)
19 例	2.49 \pm 0.60	3.38 \pm 0.82	28.56 \pm 6.93	13.08 \pm 3.17

mean \pm S. E.

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹³⁾

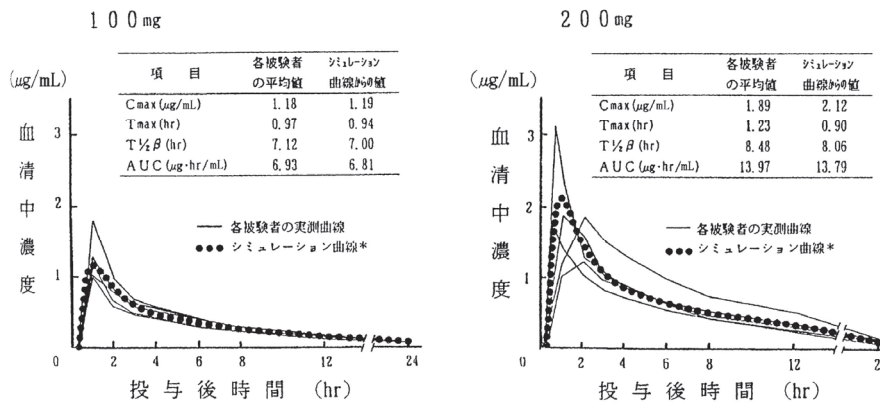
(1) Two compartment open model で解析した時の LFLX の薬物速度論的パラメータ (健康成人, 単回経口投与)

パラメータ	100mg (空腹時) n=5	200mg (空腹時) n=5	200mg (食後) n=5
吸収速度定数 (hr ⁻¹)	4.82	3.69	1.49
消失速度定数 (α相) (hr ⁻¹)	0.73	0.92	0.59
(β相) (hr ⁻¹)	0.099	0.086	0.086
分布容積 (l/kg)	2.60	2.78	3.01
血清蛋白結合率* (%)	—	21.4	—
全身クリアランス (mL/min)	243.4	248.7	270.6

* *in vitro*: 20.6 ± 0.93% (0.1 ~ 400.0 μg/mL)

(2) バイオアベイラビリティ

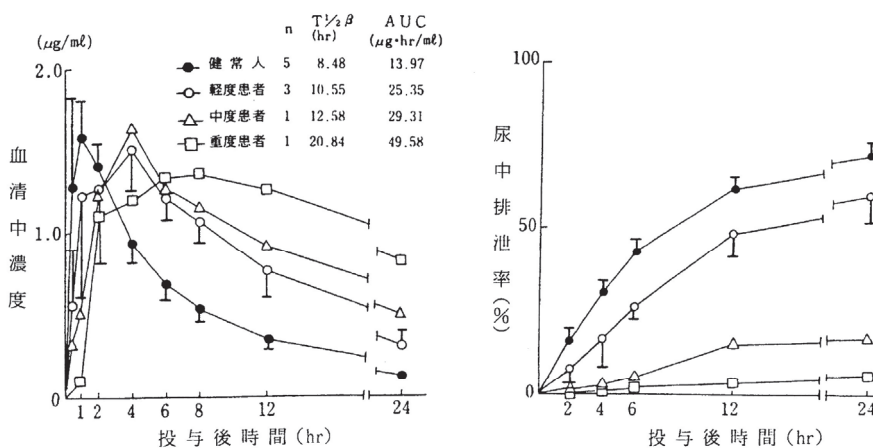
LFLX 100, 200mg を単回経口投与した時の各被験者の血清中濃度 (HPLC 法) * 各被験者のパラメータの平均値よりシミュレーションした。



LFLX 100, 200mg を単回経口投与した時の各被験者の血清中濃度 (HPLC法)
* 各被験者のパラメータの平均値よりシミュレーションした。

(3) 腎クリアランス¹⁶⁾

腎障害患者に LFLX 200mg を単回経口投与した時, 血清中濃度推移において Cmax は健常人と比較して差はみられなかったが, 障害の程度に伴い血中からの消失並びに尿中への排泄の遅延が認められた。



腎障害患者におけるLFLXの血清中濃度および尿中排泄率（HPLC法，平均値±標準誤差）

腎障害患者におけるLFLXの腎クリアランス

腎機能 [クレアチニンクリアランス] (mL/min)	健常人 [>72.8]	軽度患者 [58.8~72.8]	中等度患者 [30]	重度患者 [9.8]
腎クリアランス (mL/min)	207.0	106.9	25.4	7.5

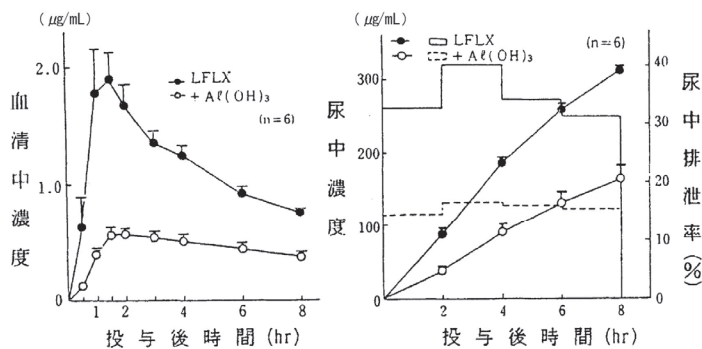
3. 吸収

吸収部位¹⁷⁾:主として小腸上部(動物実験より推定)

吸収率:1)約90%(健常成人の投与後72時間までの尿中排泄率より推定)

2)アルミニウムゲルとの併用¹⁸⁾

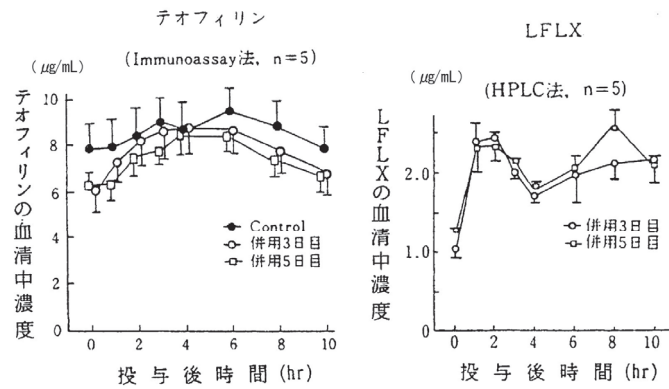
健康成人にLFLX 200mgとアルミニウムゲル1gとを併用投与した時，本剤の吸収率の低下が認められた。



アルミニウムゲルとの併用時におけるLFLXの血清中濃度および尿中排泄率（Bioassay法，平均値±標準誤差）

3)テオフィリンとの併用¹⁹⁾

健康成人における持続性テオフィリン製剤200mgの1日2回9日間連続経口投与試験において，投与後5日目よりLFLX 200mgを1日3回併用した時，本剤およびテオフィリンの血清中濃度推移にほとんど変化は認められなかった。



テオフィリンとLFLX併用時の血清中濃度 (平均値±標準誤差)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²⁰⁻³³⁾

各種感染症患者に LFLX 200mg を単回経口投与した時の体液および組織内濃度

体液, 組織	例数	時間 (hr)	体液, 組織内濃度 (μ g/mL or g)	血清中濃度 (μ g/mL)	血清比 ^{b)}
皮膚	4	4	2.64	1.59	1.58
骨髓血	10	2	1.56	1.62	0.96
関節液	3	3	1.47	1.61	0.88
喀痰	5	4	1.55	1.33	1.26
扁桃	4	2	3.61	1.53	2.69
前立腺液*	4	1	0.91	1.01	0.88
前立腺組織	6	4	2.07	1.11	1.83
胆嚢組織	7	4	2.40	1.33	1.55
胆嚢胆汁	7	4	15.50	1.33	10.13
胆汁	4	1~3	5.98	—	—
女性性器組織 ^{a)}	3	2.5~5	2.43~4.04	1.32~2.40	1.01~2.51
涙液*	5	2	0.98	1.25	0.78
耳漏	3	2	1.89	2.29	0.83
上顎洞粘膜	4	2	2.11	0.86	2.83
唾液*	5	1	1.01	1.37	0.79
歯肉	3	2	1.22	0.71	1.75

(HPLC 法もしくは Bioassay 法)

a) 子宮動脈血清, 卵管, 卵巣, 膣部, 子宮筋層, 子宮頸管, 子宮内膜

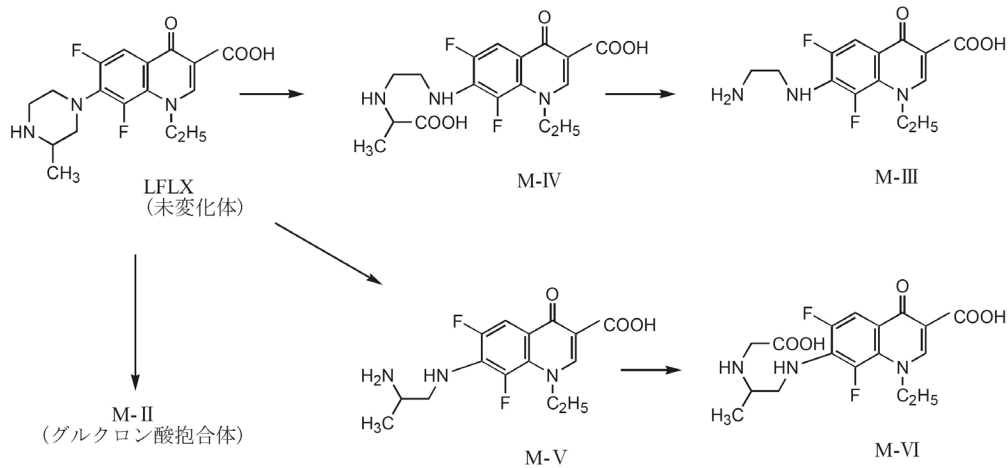
b) 体液, 組織内濃度/血清中濃度

*: 健常人

5. 代謝

(1) 代謝部位および代謝経路^{13, 34)}

LFLX の代謝経路および代謝物の構成比



試料	投与量 (mg)	例数	代謝物の構成比(%)					
			LFLX	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI
尿	200	5	93.9	5.8	0.1	0.0	0.1	0.1
胆汁	200×3回/日	3	47.7	51.4	0.5	0.1	0.2	0.2

(HPLC 法)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無およびその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無および比率

In vitro 試験において、代謝物は LFLX 以上の抗菌力を示さない。

6. 排泄

(1) 排泄部位

大部分が未変化体として腎より排泄される。

腎排泄機構:LFLX は糸球体ろ過および尿細管分泌の両方の経路により排泄される。

プロベネシド併用時^{a)}の LFLX の腎クリアランス³⁵⁾

プロベネシド併用	無	有
腎クリアランス (mL/min)	241.6	106.1

(2) 排泄率, 排泄速度¹³⁾

1) 単回経口投与

健康成人に LFLX を単回経口投与した時の尿中排泄

投与量 (mg)	濃度 (μ g/mL)								累積排泄率 (投与量に対する%)	
	0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-12h	12-24h	24-48h	48-72h	0-48h	0-72h
100 (空腹時)	67.3	53.1	59.5	48.7	28.6	29.6	4.0	1.1	79.6	80.9
200 (空腹時)	226.6	188.6	238.7	137.6	107.3	48.6	10.2	2.3	79.5	80.6
200 (食後)	170.4	109.7	147.1	133.3	87.3	61.2	11.0	2.2	81.0	82.2

(HPLC 法)

健康成人に LFLX を単回投与した時の糞中排泄

投与量 (mg)	累積排泄率(投与量に対する%)		
	0-24h	0-48h	0-72h
200	3.8	8.6	9.4

(HPLC 法)

2) 連続経口投与

健康成人に LFLX を連続経口投与した時の尿中排泄

投与量	累積排泄率(投与量に対する%)									
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目
200mg×2/日 7日間	8.2	18.7	30.0	41.4	53.3	64.6	72.4	73.2	73.4	73.4
300mg×3/日 7日間	7.6	18.4	29.4	41.4	53.5	65.4	72.1	73.3	73.5	73.6

(HPLC 法)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. フルルビプロフェンアキセチル又はフルルビプロフェンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]
4. 小児[「小児等への投与」の項参照]

(解説)

2.
 - ・フルルビプロフェンアキセチルとの併用により痙攣を起こすおそれがある，との報告がある³⁶⁾。
 - ・フルルビプロフェンアキセチルとの併用により，痙攣を起こすおそれがある，との報告があるためフルルビプロフェンアキセチルとの併用についても併用禁忌とした。
3. 4.
 - ・1993年薬発第999号に基づき，「禁忌」の項へ重複記載した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

(解説)

2017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，「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となる．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のために<効能・効果に関連する使用上の注意>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。)

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

<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少限の期間の投与にとどめること。

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[血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて使用すること。(「副作用」及び「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[痙攣を起こすことがある。]
- (3) 類似化合物(キノロン系抗菌剤)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 高齢者[腱障害があらわれやすいとの報告がある。(「副作用」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)]
- (5) 重症筋無力症の患者[類薬で症状を悪化させるとの報告³⁷⁾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。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]

(解説)

- (1) 本剤の腎障害患者(高齢者)の投与により、低血糖を起こすことが報告されている。また本剤は主として糸球体ろ過および尿細管分泌により腎臓から排泄される。腎障害患者へ投与した際のLFLXの血清中濃度推移から、Cmaxに影響はないものの、障害の程度に伴い血中からの消失並びに尿中への排泄の遅延が認められている。従って、高度の腎機能障害のある患者には慎重に投与することとした。
- (2) 本剤の投与により痙攣を起こすことが報告されているので、てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある患者には慎重に投与することとした。
- (3) 本剤は構造類似化合物(キノロン系抗菌剤)との間に免疫学的交差反応性^{38,39)}が認められるので、類似化合物(キノロン系抗菌剤)に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与することとした。
- (4) 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるため慎重に投与することとした。
- (5) 動物実験においてノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン(国内未承認)の神経筋伝達遮断作用が示されており、他のフルオロキノロン系抗菌剤においても同様の作用が発現する可能性があることが報告されているため³⁷⁾、また、他のフルオロキノロン系抗菌剤においては実際に「重症筋無力症の悪化」が報告されているため。
- (6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(平成31年1月10日付)に基づき追記した。フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究⁴⁰⁻⁴³⁾及び非臨床試験⁴⁴⁾の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから、添付文書による注意喚起が必要と判断し、追記した。
なお、承認日から2018年10月において、国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い。

6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法

重要な基本的注意

(1) **光線過敏症**，全身発疹等の皮膚症状があらわれることがあるので，投与にあたっては，事前に患者に対し以下の点について指導すること。

- 1) **日光曝露**をできるだけ避けること。
- 2) 発疹等があらわれた場合には服薬を中止すること。

また，このような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。[「臨床成績」の項参照]

(2) **大動脈瘤**，**大動脈解離**を引き起こすことがあるので，観察を十分に行うとともに，腹部，胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。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。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(解説)

(1) 本剤投与による光線過敏症が報告されている。日光曝露をできるだけ避け，発疹等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うよう，重要な基本的注意とした。

(2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）に基づき追記した。フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究⁴⁰⁻⁴³及び非臨床試験⁴⁴の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから，添付文書による注意喚起が必要と判断し，追記した。

なお，承認日から2018年10月において，国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い。

7. 相互作用

(1) 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
フルルビプロフェンアキセチル [ロピオン]	臨床症状:痙攣を起こすおそれがある ³⁶⁾ 。	機序:ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が，非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され，痙攣が誘発されと考えられている。
フルルビプロフェン [フロベン等]	臨床症状:フルルビプロフェンアキセチルとの併用により，痙攣を起こすおそれがあるとの報告がある。	危険因子: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，腎障害のある患者

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク アンフェナク 等	臨床症状:痙攣を起こすおそれがある。	機序:ニューキノロン系抗菌剤の GABA 受容体結合阻害作用が, 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され, 痙攣が誘発されると考えられている。 危険因子: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, 腎障害のある患者
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, フルルビプロフェンは併用禁忌) ロキソプロフェン ザルトプロフェン プラノプロフェン 等		
アルミニウム又はマグネシウム含有製剤(制酸剤等) 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム(配合剤) 乾燥水酸化アルミニウムゲル スクラルファート 等	臨床症状:本剤の吸収が低下し, 効果が減弱されるおそれがある。 措置方法:本剤服用後, 2 時間以上間隔をあけて制酸剤等を服用するなど注意すること。	機序:アルミニウムイオン, マグネシウムイオンと不溶性のキレートを形成するため, 本剤の消化管からの吸収が阻害され, 血中濃度が低下すると考えられている。
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	臍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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 4,640 例中, 副作用は 157 例(3.38%)に認められた。また, 臨床検査値の異常変動は検査を実施した安全評価対象例 3,142 例中 166 例(5.28%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 111,810 例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は 830 例(0.74%)に認められた⁴⁵⁾。

[光線過敏症に関する市販後調査(特別調査)については「臨床成績」の項参照]

光線過敏症に関する市販後調査^{46,47)}

全国 100 施設で 2 年間にわたり, 光線過敏症に注目した市販後調査では, 収集した 4,276 例中, 副作用は 101 例(2.36%)で, 主なものは光線過敏症, 発疹等の過敏症状 56 例(1.31%)であった。そのうち光線過敏症は 44 例(1.03%)であり, 大部分は軽度～中等度で, 投与中止後軽快又は正常化した。光線過敏症の発症しやすい治療要因としては, 投与日数 30 日以上, 総投与量 20g 以上, キノロン服用歴ありであった。また, 光線過敏症の発現を防止する目的で, 過度の日光曝露を避けるよう指導し, 投与方法を原則として 1 回 200mg, 1 日 2 回(朝・夕食後), 14 日以内投与とし, 更に継続投与が必要な場合には 1 日 200mg 就寝前 1 回投与に減量し, 総投与量 20g 以下とした結果, 光線過敏症は 324 例中 1 例(0.31%)であった。

(1) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック, アナフィラキシー (0.1%未満): ショック, アナフィラキシー(呼吸困難, 潮紅, 浮腫等)を起こすことがあるので, 観察を十分に行い, 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) 急性腎障害 (0.1%未満): 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, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.
- 3) 偽膜性大腸炎 (0.1%未満): 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある. 腹痛, 頻回の下痢が現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.
- 4) 低血糖 (0.1%未満): 重篤な低血糖があらわれることがある. (高齢者, 特に腎障害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.
- 5) 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可能性があるため注意すること.
- 6) 痙攣, 口蓋弓腫脹 (0.1%未満): 痙攣や口蓋弓腫脹があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 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): 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.
- 8) 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) (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような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.
- 9) QT 延長, 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) (頻度不明): QT 延長, 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.
- 10) 大動脈瘤, 大動脈解離 (頻度不明): 大動脈瘤, 大動脈解離を引き起こすことがあるので, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと. (「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 11) 精神症状 (頻度不明): 幻覚, せん妄等の精神症状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.

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 間質性肺炎: 他のニューキノロン系抗菌剤で発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線異常, 好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれたとの報告があるので, 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.
- 2) 重症筋無力症の悪化: 他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化が報告³⁷⁾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.

(3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹	蕁麻疹, そう痒感, 発赤, 浮腫, 光線過敏症, 結膜充血
血液 ^{注)}		白血球減少, 血小板減少, 好酸球増多, 赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少
腎臓		BUN 上昇, クレアチニン上昇
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, 総ビリルビン上昇
消化器	軟便・下痢	食欲不振, 胃不快感, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 口内炎, 口角炎, 口内乾燥, 胸やけ, 腹部膨満感, 胃腸障害, 便秘
精神神経系		頭痛, めまい, 不眠, 眠気, 振戦
その他		倦怠感, 熱感, リンパ節腫脹, 心悸亢進

注) 症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること.

(2) 項目別副作用出現率および臨床検査値異常

副作用の種類	発現件数(%)	
	承認時までの調査 (4,640例)	使用成績調査 (111,810例)
皮膚・皮膚付属器障害	28(0.60)	268(0.23)
光線過敏性反応	1(0.02)	56(0.05)
紅斑	0	10(0.01)
湿疹	0	6(0.01)
蕁麻疹	4(0.09)	25(0.02)
痒痒感	5(0.11)	31(0.03)
脱毛(症)	0	1(0.00)
発赤	1(0.02)	9(0.01)
発疹	18(0.39)	146(0.13)
固定(薬)疹	0	1(0.00)
筋・骨格系障害	1(0.02)	1(0.00)
関節痛	1(0.02)	1(0.00)
中枢・末梢神経系障害	26(0.56)	79(0.07)
痙攣	0	1(0.00)
てんかん様発作	0	1(0.00)
感覚異常[四肢]	0	1(0.00)
失見当識	0	1(0.00)
手指振戦	1(0.02)	5(0.00)
頭痛	4(0.09)	14(0.01)
頭重(感)	2(0.04)	6(0.01)
口唇しびれ(感)	0	1(0.00)
しびれ	1(0.02)	3(0.00)
めまい	11(0.24)	36(0.03)
ふらつき(感)	9(0.20)	17(0.01)
自律神経系障害	3(0.07)	13(0.01)
高血圧[発作性]	0	1(0.00)
心悸亢進	1(0.02)	8(0.01)
寝汗	0	1(0.00)
発汗	0	1(0.00)
冷汗	2(0.04)	3(0.00)
視覚障害	0	2(0.00)
眼球結膜充血	0	1(0.00)
眼球充血	0	1(0.00)
聴覚・前庭障害	1(0.02)	4(0.00)
耳鳴り	1(0.02)	4(0.00)
難聴	1(0.02)	1(0.00)
その他の特殊感覚障害	1(0.02)	3(0.00)
無嗅覚	0	1(0.00)
味覚異常	1(0.02)	2(0.00)

副作用の種類	発現件数(%)	
	承認時までの調査 (4,640例)	使用成績調査 (111,810例)
精神障害	7(0.15)	22(0.02)
眠気	2(0.04)	8(0.01)
幻覚	1(0.02)	1(0.00)
いらいら感	1(0.02)	2(0.00)
譫妄	0	1(0.00)
不眠(症)	4(0.09)	11(0.01)
消化管障害	98(2.11)	466(0.40)
消化管出血	1(0.02)	2(0.00)
嘔気	19(0.41)	84(0.07)
嘔吐	12(0.26)	31(0.03)
口角炎	3(0.06)	5(0.00)
偽膜性大腸炎	0	1(0.00)
下痢	19(0.41)	113(0.10)
軟便	3(0.06)	10(0.01)
口唇糜爛	0	1(0.00)
口内炎	3(0.06)	7(0.01)
口腔粘膜疼痛	0	1(0.00)
口内乾燥	2(0.04)	6(0.01)
胃重感	1(0.02)	7(0.01)
胃もたれ感	0	2(0.00)
胸やけ	2(0.04)	11(0.01)
食欲不振	10(0.22)	41(0.04)
舌炎	0	1(0.00)
舌荒れ	0	2(0.00)
腹痛	13(0.28)	81(0.07)
胃重圧感	1(0.02)	2(0.00)
胃不快感	18(0.39)	87(0.07)
腹部不快感	1(0.02)	2(0.00)
便秘	2(0.04)	15(0.01)
腹部膨満感	2(0.04)	3(0.00)
口唇浮腫	0	1(0.00)
胃腸障害	2(0.04)	11(0.01)
一般的全身障害	12(0.26)	51(0.04)
アナフィラキシー・ショック	0	1(0.00)
胸内苦悶感	0	1(0.00)
ショック症状	0	2(0.00)
低体温	0	1(0.00)
四肢疼痛	0	2(0.00)
発熱	1(0.02)	3(0.00)
倦怠感	4(0.09)	13(0.01)
浮腫	2(0.04)	19(0.02)
ほてり(顔の)	1(0.02)	2(0.00)
熱感	3(0.06)	6(0.01)
全身脱力感	1(0.02)	2(0.00)
抵抗機能障害	0	2(0.00)
菌交代症	0	2(0.00)

項目別検査値異常

	発現件数(%)	
	承認時までの調査 (4,640 例)	使用成績調査 (111,810 例)
肝臓・胆管系障害	0	90 (0.08)
肝機能異常	0	43 (0.04)
AST (GOT) 異常	0	31 (0.03)
ALT (GPT) 異常	0	36 (0.03)
ビリルビン値上昇[血清]	0	5 (0.00)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.00)
γ-GTP 上昇	0	1 (0.00)
代謝・栄養障害	0	16 (0.01)
ALP 上昇	0	14 (0.01)
LDH 上昇	0	2 (0.00)
呼吸器系障害	2 (0.04)	5 (0.00)
呼吸困難	1 (0.02)	4 (0.00)
鼻汁	0	1 (0.00)
口蓋弓腫脹	1 (0.02)	1 (0.00)
赤血球障害	0	10 (0.01)
貧血	0	7 (0.01)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.00)
赤血球減少	0	2 (0.00)
白血球・網内系障害	1 (0.02)	22 (0.02)
好中球減少	0	1 (0.00)
好酸球増多(症)	0	12 (0.01)
白血球減少(症)	0	10 (0.01)
リンパ節腫脹	1 (0.02)	1 (0.00)
血小板・出血凝血障害	0	6 (0.01)
血小板増加	0	2 (0.00)
血小板減少(症)	0	4 (0.00)
泌尿器系障害	1	18 (0.02)
クレアチニン上昇[血中]	0	5 (0.00)
腎機能異常	0	2 (0.00)
尿閉	0	1 (0.00)
尿中 WBC 増加	0	1 (0.00)
BUN 上昇	0	9 (0.01)
頻尿	0	2 (0.00)
乏尿	1 (0.02)	1 (0.00)
女性生殖(器)障害	1 (0.02)	1 (0.00)
月経異常	1 (0.02)	1 (0.00)

(3) 基礎疾患，合併症，重症度および手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意および試験法

■ 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

重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，潮紅，浮腫等）を起こすことがあるので，観察を十分に行い，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。

その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	蕁麻疹，そう痒感，発赤，浮腫，光線過敏症，結膜充血

注）症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。

その他「2. 禁忌内容とその理由」及び「8. 副作用」の項目を参照。

試験法については該当資料なし。

9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため，高い血中濃度が持続するおそれがあり，副作用が発現しやすいので，用量並びに投与間隔に留意し，慎重に投与すること。[「副作用」及び「薬物動態」の項参照]

（解説）

重篤な肝機能障害および腎機能障害のない高齢の患者（平均年齢75.9歳）に200mgを食後単回経口投与したとき，C_{max}，AUCは増加し，T_{1/2}延長した。

10. 妊婦，産婦，授乳婦への投与

(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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]

（解説）

(1) 臨床試験において使用経験がないため。

(2) 乳汁中への移行が認められているため。

11. 小児等への投与

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

(解説)

臨床試験において使用経験がないため。

12. 臨床検査値に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること (PTP シートの誤飲により,硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し,更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

15. その他の注意

(1)動物実験(幼若イヌ,幼若ラット)で関節異常が認められている。

(2)Skh-1 雌マウスに対し,紫外線照射とともに本剤を経口投与する反復試験を 52 週間実施したところ,16 週目に最初の皮膚腫瘍を認め,22 週目では半数に腫瘍が認められた。また,試験終了時には全例に腫瘍が認められた⁴⁸⁾。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理⁴⁹⁻⁵¹⁾

	試験項目	動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	一般症状	マウス	p. o.	30～ 1,000	30mg/kg で影響なし 100mg/kg 以上で自発運動の低下, 呼吸不整 300mg/kg 以上で眼瞼下垂, 体温下降
	鎮痛作用 (酢酸ライジング法)	マウス	p. o.	30～ 1,000	100mg/kg まで影響なし 300mg/kg 以上でライジング数の減少
	正常体温	ウサギ	p. o.	100～ 1,000	100mg/kg まで影響なし 300mg/kg 以上で, 体温下降
	痙攣誘発作用 (フェンブフェンとの併用)	マウス	p. o.	50～200	50mg/kg で影響なし 100mg/kg 以上で痙攣
	脳波 (慢性植え込み電極法)	イヌ	p. o.	10～100	30mg/kg で影響なし 100mg/kg 以上で限局性の痙攣波と全般性大発作発射の出現, 徐波睡眠と速波睡眠の抑制
循環器系 呼吸器系	血圧・心拍数	ラット	p. o.	100～ 1,000	100mg/kg まで影響なし 300mg/kg 以上で心拍数増加(用量依存性なし)
	呼吸・血圧・心拍数・大腿 動脈血流量・心電図	麻酔 イヌ	i. v.	1～30	1mg/kg で影響なし 3mg/kg 以上で血圧下降, 大腿動脈血流量増加 10mg/kg 以上で呼吸数増加, 心拍数減少または増加, 心電図 R 波と T 波の変化
自律神経系	腸管輸送能	マウス	p. o.	100～ 1,000	100mg/kg 以上で影響なし 300mg/kg 以上で抑制
その他	腎機能	ラット	p. o.	100～ 1,000	1,000mg/kg まで排尿量, pH, Na ⁺ , Cl ⁻ 排泄量に影響なし 300mg/kg のみに K ⁺ 排泄量増加
	血液凝固能 (プロトロンビン時間)	ラット	p. o.	100～ 1,000	1,000mg/kg まで影響なし
	溶血作用 (赤血球)	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.01～ 0.25%	0.25%まで影響なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾

動物系統	投与経路	LD50 値[95%信頼限界] (mg/kg)	
		雄	雌
マウス ICR	経口	1746[1497-2037]	1608[1440-1797]
	静脈内	253[221-288]	272[256-289]
	皮下	1535[1408-1674]	1248[1112-1400]
ラット SD	経口	2133[1874-2427]	2323[1957-2758]
	静脈内	338[320-356]	328[313-344]
	皮下	>2000	1637[1427-1878]
イヌ ビーグル	経口	50-200	

主な毒性症状は自発運動の低下, 腹臥, 呼吸抑制, 振戦および痙攣であり, 剖検では実質臓器に対する障害は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

1. ラット⁵³⁾

30, 100, 300 および 1,000mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果, 100mg/kg/日以上で盲腸の肥大と血清 γ -グロブリンの低下がみられたが, いずれも休薬により回復またはその傾向を示す可逆性の変化であった. また, 100mg/kg/日以上で関節軟骨の変化が見られた.

(最大無影響量: 30mg/kg/日)

2. イヌ⁵⁴⁾

12.5, 25 および 50mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果, 25mg/kg/日以上で嘔吐, 振戦などの症状, 50mg/kg/日群で GPT の上昇と血清脂質の低下が認められたが, いずれも休薬により回復する可逆性の変化であった.

また, 25mg/kg/日以上で関節軟骨の変化が見られた.

(最大無影響量: 12.5mg/kg/日)

3. サル⁵⁵⁾

25, 50 および 100mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果 100mg/kg/日群の少数例に体重減少がみられたが, 休薬により回復した.

(最大無影響量: 50mg/kg/日)

2) 慢性毒性

1. ラット⁵⁶⁾

5, 10, 30 および 100mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果, 30mg/kg/日以上で, 亜急性毒性試験と同様に, 血清 γ -グロブリンの低下および関節軟骨の変化, 100mg/kg/日群で盲腸重量の増加が認められた.

(最大無影響量: 10mg/kg/日)

2. サル⁵⁷⁾

25, 50 および 100mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果, 亜急性毒性試験と同様に, 100mg/kg/日群の少数例に嘔吐および一過性の体重減少がみられた.

(最大無影響量: 50mg/kg/日)

(3) 生殖試験

1. 妊娠前および妊娠初期投与試験⁵⁸⁾

ラットに 30, 100 および 300mg/kg/日を経口投与した結果, 親動物の交尾能および受胎能への影響はいずれの用量でも認められなかった. また, 胎児の生存性および発育に対しても何ら影響は認められなかった.

2. 胎仔の器官形成期投与試験^{59, 60)}

ラットに 30, 100 および 300mg/kg/日を経口投与した結果, 300mg/kg/日群で F₁ 胎児の体重減少とこれに伴う化骨遅延が認められた. しかし, いずれの用量でも催奇形性は認められず, F₁ 出

生仔の生存性、発育、発達および生殖能に異常は認められなかった。

ウサギに 6.25, 12.5, 25, 50 および 100mg/kg/日を経口投与した結果、母体では腸内細菌叢への影響に伴うと考えられる摂餌量の減少および衰弱が著しかったが、胎児の催奇形性は認められなかった。

3. 周産期および授乳期投与試験⁶¹⁾

ラットに 30, 100 および 300mg/kg/日を経口投与した結果、100mg/kg/日以上で妊娠期間の軽度な延長が認められたが、分娩に以上はなかった。F₁ 出生仔の生存性、発育、発達および生殖能にも何ら影響は認められなかった。また F₂ 胎児の発育、発達にも何ら影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

(1) 抗原性^{38,39)}

モルモット、マウスおよびウサギを用いて検討した結果、ハプテンとして異種蛋白質と結合させた LFLX に抗原性が認められ、他のキノロンハプテンとの間に免疫学的交差反応性も認められたが、LFLX それ自体には抗原性(免疫原性および過敏症誘発原性)はなかった。また、ヒト赤血球直接クームス反応を陽性化させる作用も認められなかった。

(2) 変異原性⁶²⁻⁶⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、誘発突然変異頻度試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験およびマウスを用いた小核試験(*in vivo*)ではいずれも陰性であった。

(3) 腎毒性⁶⁵⁾

日本白色種雄ウサギに対して、50 および 200mg/kg/日(経口)ならびに 12.5 および 50mg/kg/日(静注)を、それぞれ 7 日間連続投与した結果、いずれの投与群でも、本剤の腎臓に対する悪影響は認められなかった。

(4) 関節毒性⁶⁶⁾

幼若、若齢および成熟のラット(30, 100, 200, 300 あるいは 1,000mg/kg/日)またはイヌ(2.5, 5, 10, 20 あるいは 40mg/kg/日)に 7 日間連続経口投与した結果、ラットおよびイヌとも類似のキノロン系抗菌剤と同様、関節軟骨障害(関節軟骨に水泡)が認められたが、その変化は加齢に伴い明らかに減弱し、成熟ラットでは認められなかった。

(5) 紫外線照射試験

モルモットに経口投与後、剃毛皮膚に紫外線を照射すると、軽度な紅斑が認められた。

3. 動物での体内動態

(1) 吸収⁶⁷⁻⁶⁹⁾

LFLX 20mg/kg を単回投与した時の薬物速度論的パラメータ

動物	投与経路	例数	パラメータ			
			Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)
マウス ^{a)}	p. o.	6	0.25	5.30	2.90	19.1
ラット ^{a)}	p. o.	5	0.25	9.73	1.79	24.9
	i. v.		—	—	1.99	30.1
イヌ ^{b)}	p. o.	5	1.0	8.95	7.09	101.2
サル ^{b)}	p. o.	4	2.0	4.49	2.86	33.1

^{a)}Bioassay 法 ^{b)}HPLC 法

(2) 分布¹⁷⁾

1. 単回投与

ラットに¹⁴C-LFLX 20mg/kg を単回経口投与した時の組織内濃度

組織	組織内濃度(μ g eq./g or mL, n=3)					
	0.5hr	1hr	2hr	6hr	12hr	24hr
血液	2.80	2.69	1.56	0.55	0.28	0.03
血清	3.59	3.47	1.98	0.65	0.33	0.03
脳	0.22	0.29	0.21	0.09	0.05	0.01
下垂体	3.12	3.26	2.24	0.70	0.43	N. D.
眼球	0.26	0.23	0.26	0.19	0.15	N. D.
リンパ腺	3.71	3.87	2.04	0.93	0.40	N. D.
顎下腺	3.88	4.67	2.86	0.90	0.59	0.02
胸腺	2.46	3.31	2.14	0.85	0.42	0.01
甲状腺	2.18	2.43	1.70	0.41	0.34	N. D.
気管	3.60	3.96	2.50	1.06	0.57	0.05
脊髄	0.43	0.51	0.43	0.16	0.09	N. D.
心	3.10	3.37	2.04	0.80	0.35	0.02
肺	3.01	3.00	1.80	0.67	0.32	0.02
肝	9.61	6.98	4.61	1.72	1.10	0.06
脾	4.01	4.64	2.73	1.08	0.53	0.03
膵	5.07	4.24	4.43	1.11	0.58	0.02
副腎	3.03	3.32	1.98	0.72	0.38	N. D.
腎	10.13	11.13	6.85	2.74	1.58	0.10
膀胱	2.69	3.73	2.04	1.29	0.58	N. D.
坐骨神経	1.38	1.28	1.01	0.66	0.27	N. D.
貯精囊	1.89	2.12	1.54	1.57	0.25	0.02
前立腺	1.85	3.50	2.16	0.85	0.42	0.03
睪丸	0.79	1.20	1.57	1.18	0.56	0.03
軟骨	3.55	3.89	2.94	1.47	0.84	N. D.
筋肉	2.97	3.83	2.71	1.06	0.44	0.01
脂肪	0.39	0.41	0.22	0.09	0.05	0.02
皮膚	1.83	2.26	1.76	0.59	0.28	0.04

N. D. : 検出限界以下

〈ラジオアイソトープ法〉

2. 連続投与

ラットに ^{14}C -LFLX 20mg/kg を 21 日間連続経口投与した時の組織内濃度

組織	組織内濃度 ($\mu\text{g eq. / g or mL, n=3$)			
	1hr	6hr	24hr	168hr
血液	3.60	0.80	0.20	0.02
血清	4.30	1.01	0.23	0.01
脳	0.37	0.11	0.03	0.01
下垂体	5.15	1.07	0.19	N. D.
眼球	0.52	0.21	0.13	N. D.
リンパ腺	5.39	1.68	0.37	N. D.
顎下腺	7.25	1.80	0.26	0.03
胸腺	4.72	1.25	0.23	0.02
甲状腺	3.79	1.13	0.30	N. D.
気管	4.52	2.05	0.94	0.47
脊髄	0.92	0.22	0.07	N. D.
心	4.82	1.23	0.21	0.03
肺	4.38	1.10	0.20	0.03
肝	10.22	2.90	0.53	0.04
脾	6.19	1.75	0.30	0.03
膵	8.00	2.06	0.32	0.02
副腎	4.01	1.10	0.34	N. D.
腎	16.47	3.72	0.74	0.10
膀胱	5.45	1.96	0.25	0.07
坐骨神経	1.60	0.58	0.28	N. D.
貯精囊	2.36	0.78	0.11	0.02
前立腺	3.61	1.55	0.19	0.02
睾丸	1.75	1.61	0.18	0.02
軟骨	4.63	1.24	0.57	0.15
筋肉	4.05	1.43	0.16	0.02
脂肪	0.56	0.31	0.13	0.08
皮膚	3.35	0.78	0.50	0.31

N. D. : 検出限界以下

〈ラジオアイソトープ法〉

(3) 代謝⁷⁰⁾

動物	投与量 (mg/kg) (投与経路)	例数	試料 ^{a)}	代謝物の構成比				
				LFLX (未変化体)	M-II (グルクロン酸抱合体)	M-III	M-IV, V	M-VI
ラット ^{b)}	20 (p. o.)	4	血清	81.9	12.9	1.8	0.5	1.4
			尿	91.8	5.7	0.7	0.7	1.1
			糞	95.1	1.0	0.8	1.4	1.7
			胆汁	21.9	63.1	3.1	3.7	4.9
イヌ ^{b)}	20 (p. o.)	4	血清	95.7	1.2	N. D.	1.1	1.5
			尿	92.4	2.1	0.6	2.7	1.5
			糞	74.0	2.6	1.8	15.5	3.9
サル ^{c)}	20 (p. o.)	4	尿	96.1	1.8	0.1	1.3	0.6
			糞	80.9	9.0	3.5	2.9	3.8

^{a)}採取時間:血清は 1hr (Tmax), 他は 0-24hr

^{b)}ラジオアイソトープ法

^{c)}HPLC 法

N. D. : 検出限界 (0.05%) 以下

(4) 排泄

LFLX を単回投与した時の尿糞中排泄率

動物	投与量 (mg/kg) (投与経路)	例数	排泄率* (投与量に対する%)		
			尿	糞	総計
ラット ^{a)}	20(p. o.)	6	75.8	22.5	98.2
	20(i. v.)	3	76.5	21.2	97.7
イヌ ^{a)}	20(p. o.)	3	64.1	29.2	93.3
	5(p. o.)	3	65.3	29.6	94.9
	5(i. v.)	3	66.3	31.7	98.0
サル ^{b)}	20(p. o.)	4	63.4	5.6	68.9

^{a)}ラジオアイソトープ法 ^{b)}HPLC 法

*採取時間:ラット, イヌは 0-168hr, サルは 0-96hr

(5) その他

該当資料なし

X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する注意

1. 有効期間または使用期限

バレオンカプセル

使用期限: 製造後 3 年 (外箱に表示)

バレオン錠

使用期限: 製造後 3 年 (外箱に表示)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意

処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

バレオンカプセル 100mg

PTP: 100 カプセル (10 カプセル×10), 500 カプセル (10 カプセル×50)

バレオン錠 200mg

PTP: 100 錠 (10 錠×10)

6. 同一成分・同効薬

(同一成分薬) 該当なし

(同 効 薬) ノルフロキサシン (杏林製薬ほか)

オフロキサシン (第一三共ほか)

シプロフロキサシン塩酸塩 (バイエル薬品ほか)

トスフロキサシントシル酸塩水和物 (マイラン EPD 合同会社, 大正富山医薬品ほか)

レボフロキサシン水和物 (第一三共ほか)

プルリフロキサシン (Meiji Seika ファルマ)

パズフロキサシンメシル酸塩 (大正富山医薬品, 田辺三菱製薬)

モキシフロキサシン塩酸塩 (バイエル)

メシル酸ガレノキサシン水和物 (大正富山医薬品, アステラス製薬)

シタフロキサシン水和物 (第一三共)

7. 国際誕生年月日

1989年6月2日

8. 製造販売承認年月日および承認番号

バレオンカプセル 100mg

承認年月日:1990年1月23日

[承認番号:20200AMZ00099000]

バレオン錠 200mg

承認年月日:1995年8月1日

[承認番号:20700AMZ00577000]

9. 薬価基準収載年月日

バレオンカプセル 100mg:1990年4月20日

バレオン錠 200mg:1995年12月1日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日およびその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日およびその内容

[再審査結果]

1998年3月12日付厚生省医薬安全局長通知により, 薬事法第14条第2項各号(承認拒否自由)のいずれにも該当しない旨を通知された。

[再評価結果]

2004年9月30日付厚生労働省医薬食品局長通知により改められた。

12. 再審査期間

1990年1月23日～1996年1月22日(終了)

13. 長期投与の可否

本剤は平成20年3月19日付厚生労働省告示第97号, 第10.2「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

「V-2. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照

14. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード

バレオンカプセル 100mg:6241009M1027

バレオン錠 200mg:6241009F1028

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) 副島林造・他：Chemotherapy, **37**(6), 776-795(1989)
- 3) 熊澤浄一・他：西日本泌尿器科, **50**(6), 2173-2190(1988)
- 4) 佐々木次郎・他：歯科薬物療法, **7**(2), 92-111(1988)
- 5) 廣瀬 徹・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1-24(1988)
- 6) 横田 健・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 25(1988)
- 7) 後藤延一・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 93(1988)
- 8) 加藤直樹・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 75(1988)
- 9) 桶崎英一・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 99-111(1988)
- 10) 西野武志・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 57-74(1988)
- 11) 三和秀明・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 112-119(1988)
- 12) 五島磋智子・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 36-56(1988)
- 13) 中島光好・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 201-239(1988)
- 14) 高橋 悟・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 240-250(1988)
- 15) 片山直之・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 647(1988)
- 16) 恒川 琢司・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 803-825(1988)
- 17) 永田 治・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 151-173(1988)
- 18) 宍戸春美・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 256-264(1988)
- 19) 二木芳人・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 251-255(1988)
- 20) 富澤尊儀・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1239-1250(1988)
- 21) 松岡 明・他：基礎と臨床, **22**(8), 2421~2425(1988)
- 22) 浅田莞爾・他：基礎と臨床, **22**(18), 6481~6484(1988)
- 23) 道津安正・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 745-762(1988)
- 24) 那須 勝・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 774-783(1988)
- 25) 二木 隆・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1280-1288(1988)
- 26) 小林武弘・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1296-1302(1988)
- 27) 那須良次・他：泌尿器科紀要, **35**, 551~556(1988)
- 28) 谷村 弘・他：日本外科宝函, **57**(5), 381~399(1988)
- 29) 張 南薰・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1092-1098(1988)
- 30) 曾山嘉夫・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1099-1103(1988)
- 31) 矢田浩二・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1336-1340(1988)
- 32) 森島 丘・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1388-1401(1988)
- 33) 山根伸夫・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 1365-1370(1988)
- 34) 斉藤 玲・他：Chemotherapy, **36**(S-2), 195-200(1988)

- 35) 加地正伸・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 513-526(1988)
- 36) 厚生労働省薬務局安全課:医薬品副作用情報(No. 120) (1993)
- 37) Sieb, J. P. :Neurology, **50** (3), 804-807(1998)
- 38) 沼田弘明・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 411-421(1988)
- 39) 沼田弘明・他:実中研・前臨床研究報, **14** (1), 41-49(1988)
- 40) Lee, C. -C. *et al.* :JAMA Intern. Med. , 175(11), 1839-1847(2015)
- 41) Daneman, N. *et al.* :BMJ Open, 5(11), e010077(2015)
- 42) Pasternak, B. *et al.* :BMJ, 360, k678(2018)
- 43) Lee, C. -C. *et al.* :J. Am. Coll. Cardiol. , 72(12), 1369-1378(2018)
- 44) LeMaire, S.A. *et al.* :JAMA Surg. , 153(9), e181804(2018)
- 45) 厚生省医薬安全局 : 医薬品研究, **29** (12), 924(1998)
- 46) 副島林造・他:日本化学療法学会雑誌, **43** (12), 1110(1995)
- 47) 戸澤啓一・他:日本化学療法学会雑誌, **44** (1), 15(1996)
- 48) Klecak, G. *et al.* :J. Photochem. Photobiol. B. , **37** (3), 174(1997)
- 49) 森川宏二・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 265-283(1988)
- 50) 斉藤 玲・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 284-299(1988)
- 51) 山本研一・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 300-324(1988)
- 52) 猪俣哲行・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 338-342(1988)
- 53) 野村岳之・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 343-370(1988)
- 54) Robert J. Harling *et al.* :薬理と治療, **16** (8), 3139~3166(1988)
- 55) 野村岳之・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 371-390(1988)
- 56) 野村岳之・他:実中研・前臨床研究報, **14** (1), 1-21(1988)
- 57) 野村岳之・他:実中研・前臨床研究報, **14** (1), 23-39(1988)
- 58) J. M. Tesh *et al.* :The Japanese Journal of Antibiotics, **41** (10), 1341~1351(1988)
- 59) J. M. Tesh *et al.* :The Japanese Journal of Antibiotics, **41** (10), 1352~1369(1988)
- 60) 梅村健夫・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 391-410(1988)
- 61) J. M. Tesh *et al.* :The Japanese Journal of Antibiotics, **41** (10), 1370~1384(1988)
- 62) 桶崎英一・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 422-427(1988)
- 63) 脇阪義治・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 428-432(1988)
- 64) 田中憲穂・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 433-438(1988)
- 65) 小林文彦・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 449-460(1988)
- 66) 下 武男・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 439-448(1988)
- 67) 桶崎英一・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 138-143(1988)
- 68) 永田 治・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 144-150(1988)
- 69) 桶崎英一・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 132-137(1988)
- 70) 永田 治・他:Chemotherapy, **36** (S-2), 174-187(1988)

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名
イタリア	Maxaquin

(2015年10月現在)

XIII. 備考

特になし

文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

