

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ニューキノロン系経口抗菌剤
モキシフロキサシン塩酸塩錠**アベロックス[®]錠400mg**

Avelox tablets 400mg

剤形	錠剤（割線入りフィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中モキシフロキサシン400mg含有（モキシフロキサシン塩酸塩として436.8mg）
一般名	和名：モキシフロキサシン塩酸塩（JAN） 洋名：Moxifloxacin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2005 年 10 月 11 日 薬価基準収載年月日：2005 年 12 月 09 日 販売開始年月日：2005 年 12 月 09 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2022 年 11 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	14
1) 有効性検証試験	14
2) 安全性試験	18
(5) 患者・病態別試験	19
(6) 治療的使用	19
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	19
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	20
(7) その他	20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績	27
(3) 作用発現時間・持続時間	30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	31
(1) 治療上有効な血中濃度	31
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
(3) 中毒域	32
(4) 食事・併用薬の影響	32
2. 薬物速度論的パラメータ	33
(1) 解析方法	33
(2) 吸収速度定数	33
(3) 消失速度定数	33

目 次

(4) クリアランス	33
(5) 分布容積	33
(6) その他	33
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
(1) 解析方法	34
(2) パラメータ変動要因	34
4. 吸収	34
5. 分布	34
(1) 血液－脳関門通過性	34
(2) 血液－胎盤関門通過性	34
(3) 乳汁への移行性	35
(4) 髄液への移行性	35
(5) その他の組織への移行性	35
(6) 血漿蛋白結合率	38
6. 代謝	38
(1) 代謝部位及び代謝経路	38
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	39
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	40
11. その他	43

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	44
2. 禁忌内容とその理由	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46
(2) 腎機能障害患者	47
(3) 肝機能障害患者	47
(4) 生殖能を有する者	47
(5) 妊婦	47
(6) 授乳婦	48
(7) 小児等	48
(8) 高齢者	49
7. 相互作用	50
(1) 併用禁忌とその理由	50
(2) 併用注意とその理由	50
8. 副作用	52
(1) 重大な副作用と初期症状	52
(2) その他の副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
10. 過量投与	69
11. 適用上の注意	70
12. その他の注意	70

(1) 臨床使用に基づく情報	70
(2) 非臨床試験に基づく情報	70

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	71
(1) 薬効薬理試験	71
(2) 安全性薬理試験	71
(3) その他の薬理試験	72
2. 毒性試験	72
(1) 単回投与毒性試験	72
(2) 反復投与毒性試験	72
(3) 遺伝毒性試験	74
(4) がん原性試験	74
(5) 生殖発生毒性試験	75
(6) 局所刺激性試験	75
(7) その他の特殊毒性	75

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	78
2. 有効期間	78
3. 包装状態での貯法	78
4. 取扱い上の注意	78
5. 患者向け資材	78
6. 同一成分・同効薬	78
7. 国際誕生年月日	78
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	78
9. 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	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	78
11. 再審査期間	79
12. 投薬期間制限に関する情報	79
13. 各種コード	79
14. 保険給付上の注意	79

XI. 文献

1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	82

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	86

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	89
(1) 粉碎	89
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	90
2. その他の関連資料	90

略号表

略語	略語内容
^{14}C	^{14}C で標識した
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスフェラーゼ）
ANOVA	分散分析
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	濃度－時間曲線下面積
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$	投与0から24時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$\text{AUC}_{0-\infty}$	投与0から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CAS	Chemical Abstracts Service
CK (CPK)	クレアチニンキナーゼ
C_{max}	最高血中濃度
CRP	C反応性蛋白
CPFX	シプロフロキサシン
CYP	Cytochrome P450
DLST	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
FT_3	遊離トリヨードサイロニン
FT_4	遊離サイロキシシン
γ -GTP	ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
hERG	Human ether-a go-go related gene
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
INR	国際標準比
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LVFX	レボフロキサシン
MBC	最小殺菌濃度
MedDRA	国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MFLX	モキシフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
PD	薬力学
PK	薬物動態
pKa	酸解離定数
PT	プロトロンビン時間
PTP	Press Through Pack
QTcF	Fridericia法による補正QT時間
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SPFX	スパルフロキサシン
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシシン

略号表

略語	略語内容
TBC	サイロキシン結合能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

これらの臨床試験の成績に基づいて2005年10月に、バイエル薬品株式会社が〈適応症〉「表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎」の承認を取得、同年12月に塩野義製薬より販売、その後、2010年7月からバイエル薬品より販売、2012年9月からは富士フイルムファーマ株式会社より販売、2018年10月からはバイエル薬品が販売している。

6,077例の使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018年3月29日にカテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- ・ 呼吸器感染症において1日1回投与で臨床効果を示すレスピラトリーキノロンである
呼吸器感染症に対し咽頭・喉頭炎100%（22例/22例）、扁桃炎7例/8例、急性気管支炎100%（25例/25例）、肺炎95.1%（136例/143例）の有効率を示した。（「V. 5. (7) 1）疾患別臨床成績」の項参照）
- ・ 薬剤感受性試験で呼吸器感染症の主要原因菌とされるグラム陽性菌である肺炎球菌、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラに対し強い抗菌力を示した〔*in vitro*〕。（「VI. 2. (1) 2）抗菌スペクトル（*in vitro*）」の項参照）
- ・ 高い血中濃度と長い半減期により1日1回投与で大きなAUCが得られ、呼吸器組織への移行にもすぐれる
経口投与後速やかに吸収され、血中濃度半減期が約14時間と長く、大きなAUC（血中濃度時間曲線下面積）が得られる。また、肺胞マクロファージ、気管支粘膜、気道分泌液、副鼻腔各組織への移行は良好であり、1日1回投与で効果が期待できる。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）
- ・ キノロン系薬として日本で初めてPK・PDの概念*に基づき開発され、臨床効果と相関するパラメータであるAUC/MICは呼吸器感染症の主要原因菌で高い値を示した〔*in vitro*〕。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
*：PK（薬物動態）とPD（薬力学）を合わせ、生体内での実際の効果を予測する考え方。
キノロン系薬ではAUC/MICが効果と高い相関性を示す。
- ・ 自然耐性菌出現頻度は低く、また継代培養による耐性獲得試験で耐性化は来しにくかった〔*in vitro*〕。（「VI. 2. (2) 2）耐性菌の出現に対する影響（*in vitro*）」の項参照）
- ・ 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー（血管浮腫等）、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、アキレス腱炎、腱断

I. 概要に関する項目

裂等の腱障害、痙攣、錯乱、幻覚等の精神症状、失神、意識消失、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、劇症肝炎、肝炎（主に胆汁うっ滞性）、肝機能障害、黄疸、低血糖、重症筋無力症の悪化、横紋筋融解症、大動脈瘤、大動脈解離、間質性肺炎、急性腎障害、過敏性血管炎が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アベロックス®錠400mg

(2) 洋名

Avelox tablets 400mg

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

モキシフロキサシン塩酸塩 (JAN)

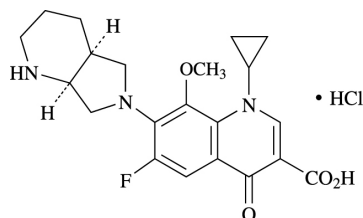
(2) 洋名 (命名法)

Moxifloxacin Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

ニューキノロン系抗菌剤：-floxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₄FN₃O₄·HCl

分子量：437.89

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MFLX

治験成分記号：BAY 12-8039

CAS登録番号：186826-86-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は淡黄色～黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度25℃)

溶媒	溶質1gを溶かすに要する溶媒量 (mL)
メタノール	38
水	42
エタノール (99.5)	400

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 6.38$ (カルボキシル基)

$pK_a = 9.53$ (オクタヒドロピロロピリジン環の第2級アミン)

[電位差滴定法]

(6) 分配係数

$\log P = -1.87$ [1-オクタノール/水]

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

(7) その他の主な示性値

・旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -130.1°

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

・pH : 4.35 (0.1g/水、50mL)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

（苛酷試験は1ロット、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績）

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

*：内面ポリアミド・外面ポリエチレンの2層袋

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 定性反応

定量法

液体クロマトグラフィー

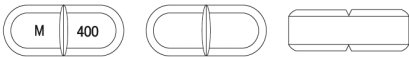
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	アベロックス錠400mg
剤形	割線入りフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アベロックス錠400mg
剤形	割線入りフィルムコーティング錠
色調	淡灰赤色
外形	
長径	17mm
短径	7mm
厚さ	5.7mm
質量	699.8mg

(3) 識別コード

識別コード	M 400
表示部位	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アベロックス錠400mg
有効成分	1錠中モキシフロキサシン400mg含有（モキシフロキサシン塩酸塩として436.8mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000EP、三二酸化鉄、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-1 混入する可能性のある類縁物質

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

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2 製剤の安定性

(苛酷試験は1ロット、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績)

試験区分		保存条件	包装形態	保存期間又は 積算照度	試験結果
苛酷試験	温度	60℃	気密容器 (褐色ガラス瓶)	2、4、6週間	いずれの試験項目においても変化は認められなかった。
		50℃		1、2、3ヵ月	
	湿度	40℃・75%RH	開放容器 (褐色ガラス瓶)	2、4、6ヵ月	水分が増加し、40℃・75%RHで5.2%、30℃・60%RHで4.6%付近で平衡に達したが、溶出は変化せず、その他の試験項目においても変化は認められなかった。
		30℃・60%RH			
	光	キセノンライト (約3万lx)	シャーレ	20時間 (60万lx・hr) 40時間 (120万lx・hr)	顕著な変化は認められなかった。ただし、開放状態で保存したため、約1%の水分増加が認められた。
長期保存試験		25℃・60%RH	気密容器*	3、6、9、12、 18、24、36、 48ヵ月	水分の増加が認められたものの規格範囲内であり、その他の試験項目では変化は認められなかった。
加速試験		40℃・75%RH	気密容器*	2、4、6、9ヵ月	水分が2～3%増加し、最大5.5%まで達したが、溶出は変化せず、その他の試験項目においても変化は認められなかった。

*：ポリプロピレン製PTP包装

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」で試験、試験液：0.1mol/L塩酸試液

表IV-3 溶出試験

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

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

50錠 [5錠 (PTP) ×10]

100錠 [5錠 (PTP) ×20]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：表面 ポリプロピレン、裏面 アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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〉

モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染〉

5.1 一次選択薬としての使用は避けること。

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎〉

5.2 「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）

5.1 国内臨床試験における皮膚科領域感染症に対して、本剤は77～81%の有効率を示したが、その有効率は呼吸器感染症に比べると劣っている。皮膚科領域感染症においては、本剤以外にも治療に有効な薬剤が多数あることから、本剤を第一選択薬として使用することは避けること。

5.2 2017年6月に抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が発出され、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎又は副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬について、本手引きに基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うこととした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

アベロックス錠開発当時、欧米では抗菌力と薬物動態から求めたPK/PDパラメータにより至適臨床用量を推定することが一般的になっていた。ニューキノロン系抗菌薬は、濃度依存的に殺菌作用を示すことから、 $C_{\max}/MIC$ 及びAUC/MICが有効性を予測する上で重要なPK/PDパラメータであり、最適な治療のためには $C_{\max}/MIC$ が8～10を、AUC/MICが125を超えることが望ましいとされている²⁾。

国外においてPK/PDパラメータにより至適臨床用量を1回400mg 1日1回と推定し、第Ⅲ相臨床試験において市中肺炎及び慢性気管支炎の急性増悪を対象に1回200mg及び400mg 1日1回投与による用量確認試験2試験が実施された。いずれの試験とも1回200mg及び400mg 1日1回投与は対照薬と同等（非劣性）であり、本薬200mg投与の400mg投与に対する同等性（非劣性）が実証された。また、安全性についても、両投与量間で有害事象及び副作用の種類と発現率に大きな差異はなく、対照薬と同様の成績であった。更に、急性副鼻腔炎を含む呼吸器感染症を対象としたすべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験成績のメタアナリシスを実施した結果、細菌学的効

V. 治療に関する項目

果において1回400mg投与例では200mg投与例に比し菌消失率が高く、呼吸器感染症患者の治療における本薬の臨床推奨用量が1回400mg 1日1回投与であることを支持する成績が得られた。これらの成績を勘案して国外では、より確実な効果を期待し得るとともに耐性菌の増加を抑制するという観点からも1回400mg 1日1回投与が臨床推奨用量として望ましいと結論された。

国内第Ⅰ相臨床試験から得られた日本人における薬物動態を外国人と比較したところ、薬物動態学的パラメータに臨床問題となる人種差は認められず、体重による用量調節の必要もないと考えられた。更に、本邦における臨床分離株に対する本薬の抗菌力と日本人における薬物動態学的パラメータから求めた C_{max}/MIC 及び AUC/MIC についても国外と類似していることが確認されたことから、国外臨床試験成績の日本人への外挿可能性は高いと判断し、本邦における用量検討・確認試験は行わず、臨床推奨用量を国外と同様、1回400mg 1日1回と設定し、市中肺炎を対象としたブリッジング第Ⅲ相臨床試験として対照薬との二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効性の主要評価項目である総合臨床効果において、本剤の対照薬に対する非劣性の実証された。

更に、国内で呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験及び皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験が同一用法・同一用量を用いて実施され、高い臨床効果が確認された。

一方、安全性については国内ブリッジング試験・国外ブリッジング対象試験とも忍容性に問題ないと考えられたことにより、本薬の用法・用量が設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。
- 7.2 体重が40kg未満の患者では、低用量（200mg）を用いるなど慎重に投与すること。
[9.8.2参照]

（解説）

- 7.1 平成5年1月19日付薬安第5号「施設内感染総合対策」に基づき、適正な使用を図り、耐性菌の発現を防止するために記載している。
- 7.2 国内臨床試験では、体重の軽い患者において副作用発現率が高くなる傾向がみられた。したがって、体重が40kgを下回るような低体重の患者では、低用量（200mg※）を用いるなど慎重に投与する。また、高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられ、注意が必要である。特に体重が40kg未満の高齢者では副作用が発現しやすい可能性があるため、投与の際には低用量を用いるなど慎重に投与する。なお、海外臨床試験においては、体重の違いによる副作用発現率に差は認められず、また、低体重の患者で高い発現率を示すような副作用もなかった。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

V. 治療に関する項目

7. 用法及び用量に関連する注意

〈表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染〉

7.3 本剤の投与期間は、原則として7日間以内とすること。

〈肺炎、副鼻腔炎〉

7.4 本剤の投与期間は、原則として10日間以内とすること。

(解説)

効果がみられない患者に対して本剤が継続された場合、耐性菌の発現を助長する可能性があるため、本剤の不必要な投与を避けるため、投与期間の目安を記載している。

各適応疾患における本剤の投与期間は、国内外の臨床試験において各適応疾患における本剤の有効性と安全性が確認された期間から設定している。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は2009年4月以前の承認品目であるため、該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

健康成人男子18例^注に対して本薬100[※]、200[※]、400、600mg[※]を空腹時単回経口投与した結果、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は600mg[※]投与時にプロトロンビン時間延長3例、めまい感、嘔気及びリパーゼ上昇が各1例に認められた。いずれも軽度かつ一過性で無処置にて消失した³⁾。

また、健康成人男子6例に1回400mg 1日1回7日間反復投与した結果、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は泥状便、頭痛、嘔気、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、GLDH上昇が各1例に認められた。いずれも軽度かつ一過性で無処置にて消失した。本薬400mgを健康成人男子に1日1回7日間反復投与したときの忍容性は良好であった⁴⁾。

注：100mg及び200mg；6例、400mg；6例、600mg；6例

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

1) 単回投与試験（外国人データ）

① 50[※]、100[※]、200[※]、400、600mg[※]単回投与

本薬50mg[※]（ $n = 6$ ）又はプラセボ（ $n = 2$ ）、100mg[※]（ $n = 6$ ）又はプラセボ（ $n = 2$ ）、200mg[※]（ $n = 6$ ）又はプラセボ（ $n = 2$ ）、400mg及びプラセボ（ $n = 7$ ）、600mg[※]及びプラセボ（ $n = 7$ ）をクロスオーバーにて健康成人男子38例で安全性を検討した結果、38例中8例に9件の有害事象が認められた。内訳は50mg[※]投与例に頭痛、下痢が各1件、100mg[※]投与例にかぜ症候群及び耳の障害が各1件、600mg[※]投与例に頭痛が1件であった。臨床検査値に関して400mg投与例の1例にAl-Pの高値が認められたが、本薬剤投与前より認められており、プラセボ投与時にも同様の高値であったため、因果関係は否定された。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬600mg[※]までの単回投与時における忍容性は良好であった⁵⁾。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

V. 治療に関する項目

②800mg^{*}単回投与

本薬800mg^{*}を健康成人男子7例にプラセボを対照としてクロスオーバーにて安全性を検討した結果、7例中4例に5件、プラセボ投与群では7例中5例に9件の有害事象が認められた。内訳は倦怠感2件、かぜ症候群、ざ瘡及び単純疱疹が各1件で、プラセボ投与時にかぜ症候群3件、頭痛、倦怠感、鼓腸放屁、咳、音声変調及びざ瘡が各1件であった。認められた有害事象は、いずれも軽度で、単純疱疹を除き無処置で消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬800mg^{*}単回投与時の忍容性は良好であった⁵⁾。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 反復投与試験（外国人データ）

①100mg^{*}又は200mg^{*} 1日2回^{*} 5日間反復投与

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

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

②400mg 1日1回5日間反復投与

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

③400mg 1日1回10日間反復投与

健康成人男子10例、健康成人女性5例に、本薬400mg（n=10）又はプラセボ（n=5）を1日1回10日間反復投与をした結果、有害事象は15例中12例に27件認められ、プラセボ投与例で5例中4例に7件、実薬投与例で10例中8例に20件であった。その内訳は本薬投与例で下痢、嘔気、鼻炎が各3件、頭痛、口渇が各2件、腹痛、腕痛、消化不良、鼓腸放屁、歯痛、めまい、ざ瘡が各1件で、プラセボ投与例で下痢2件、腹痛、頭痛、嘔気、めまいが各1件であった。

V. 治療に関する項目

本薬投与例に認められた頭痛2件及び中等度の腹痛1件を除いて、いずれも無処置にて消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、臨床的に重要な所見及び異常変動は認められなかった。本薬400mg 1日1回10日間反復投与時の忍容性は良好であった⁵⁾。

④600mg※ 1日1回10日間反復投与

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

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験（外国人データ）

市中肺炎患者を対象とし、本剤200mg※あるいは400mgの1日1回10日間経口投与の有効性と安全性を標準薬であるクラリスロマイシン500mgの1日2回10日間経口投与と比較した。モキシフロキサシン200mg※投与群とクラリスロマイシン投与群及びモキシフロキサシン400mg投与群とクラリスロマイシン投与群の治癒率の差に対する95%信頼区間の下限値はそれぞれ－5.2%及び－6.7%と－15%上回っており、モキシフロキサシン200mg※投与群及び400mg投与群のクラリスロマイシン投与群に対する同等性（非劣性）が実証された。また、モキシフロキサシン200mg※投与群の400mg投与群に対する同等性（非劣性）も実証された。更に、モキシフロキサシン1回200mg※投与と400mg投与における有害事象に臨床的に有意な差異は認められなかった⁶⁾。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

②比較試験

i) 市中肺炎を対象とした比較試験（ブリッジング試験）⁷⁾

国内第Ⅲ相試験として、市中肺炎患者に対するモキシフロキサシン1回400mg 1日1回投与とレボフロキサシン1回100mg 1日3回投与※の有効性及び安全性を無作為化二重盲検群間比較試験により検討した。主要評価項目である総合臨床評価においてモキシフロキサシンのレボフロキサシンに対する非劣性が証明された。

安全性については、モキシフロキサシン群の副作用発現率は16.8%（25/149例）であった。死亡例は肺腺癌の1例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は薬剤性腎障害・血清クレアチニン値の上昇及びBOOP（器質化肺炎に伴う閉塞性細気管支炎）の2例であった。副作用のため投与を中止した症例は9例であり、内訳はGOT・GPTの上昇2例並びに肝機能障害、下痢・嘔吐、下痢、薬剤性腎障害・血清クレアチニン値の上昇、BOOP、薬剤性肺臓炎及び顔面湿疹が各1例であった。

V. 治療に関する項目

レボフロキサシン群の副作用発現率は11.1%（17/153例）であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は末梢神経障害の悪化及び右下葉無気肺の2例であった。有害事象のため投与を中止した症例は4例であった。

※：レボフロキサシンの現在の国内における用法・用量とは異なる。

③一般臨床試験

i) 呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験⁸⁾

目的：呼吸器感染症に対する本剤1回400mg 1日1回投与の有効性及び安全性をオープンラベルにて検討する。

試験デザイン	多施設オープン試験																																					
対 象	軽症及び中等度の下記呼吸器感染症 Ⅰ群： 細菌性あるいは非細菌性（マイコプラズマ、クラミジア）急性上気道感染症（急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎） Ⅱ群： Ⅱ-1 非細菌性（マイコプラズマ、クラミジア）肺炎 Ⅱ-2 慢性呼吸器疾患の二次感染（あるいは急性増悪） （慢性気管支炎、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、陳旧性肺結核、肺線維症等の感染性増悪）																																					
主な選択基準	・入院・外来不問の20歳以上の患者 ・治験薬投与開始日又はその前日に所定の症状・所見を満たす患者																																					
主な除外基準	・治験薬投与前7日以内に他の抗菌薬（全身投与）を24時間以上されている患者（3日以上投与により明らかに無効と判断された患者、あるいは3日未満の投与であっても原因菌の判明等により治療薬投与直前の抗菌薬の効果が期待できないと判断された患者はこの限りではない） ・治験薬投与前7日間以内にキノロン系抗菌薬を投与された患者 等																																					
試験方法	本剤400mg 1回1錠を1日1回朝に経口投与した。投与期間は7日間（7回）の連日投与とした（治療目的が達成された・投与中止の場合はこの限りではない）																																					
評価項目	<主要評価項目> ・投与終了時（中止時）の臨床効果<有効、無効、判定不能> <副次的評価項目> ・投与終了時（中止時）の細菌学的効果、投与開始3日後の臨床効果、細菌学的効果 他 <安全性> 有害事象、副作用発現率																																					
結 果	<有効性> 主要評価項目：投与終了時（中止時）の疾患別臨床効果 有効性解析対象は149例であった。 投与終了時（中止時）の疾患別臨床効果は、下表のとおりで急性上気道感染症に対する有効率は98.3%（57/58例）であり、慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率は87.7%（57/65例）であった。 投与終了時（中止時）の疾患別臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">疾患名</th><th rowspan="2">例 数</th><th colspan="2">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率</th></tr><tr><th>有 効</th><th>無 効</th></tr><tr><td>Ⅰ群：急性上気道感染症</td><td>58</td><td>57</td><td>1</td><td>57/58 （98.3%）</td></tr><tr><td>急性扁桃炎</td><td>8</td><td>7</td><td>1</td><td>7/8</td></tr><tr><td>急性咽頭炎</td><td>9</td><td>9</td><td></td><td>9/9</td></tr><tr><td>急性咽喉頭炎</td><td>13</td><td>13</td><td></td><td>13/13 （100%）</td></tr><tr><td>急性気管支炎</td><td>25</td><td>25</td><td></td><td>25/25 （100%）</td></tr><tr><td>細菌性上気道感染症</td><td>3</td><td>3</td><td></td><td>3/3</td></tr></table>	疾患名	例 数	臨床効果		有効率	有 効	無 効	Ⅰ群：急性上気道感染症	58	57	1	57/58 （98.3%）	急性扁桃炎	8	7	1	7/8	急性咽頭炎	9	9		9/9	急性咽喉頭炎	13	13		13/13 （100%）	急性気管支炎	25	25		25/25 （100%）	細菌性上気道感染症	3	3		3/3
疾患名	例 数			臨床効果			有効率																															
		有 効	無 効																																			
Ⅰ群：急性上気道感染症	58	57	1	57/58 （98.3%）																																		
急性扁桃炎	8	7	1	7/8																																		
急性咽頭炎	9	9		9/9																																		
急性咽喉頭炎	13	13		13/13 （100%）																																		
急性気管支炎	25	25		25/25 （100%）																																		
細菌性上気道感染症	3	3		3/3																																		

V. 治療に関する項目

結 果 (続き)	疾患名	例 数	臨床効果		有効率
			有 効	無 効	
	Ⅱ-1 群：非細菌性肺炎	26	26		26/26 (100%)
	マイコプラズマ肺炎	12	12		12/12 (100%)
	クラミジア肺炎	2	2		2/2
	非細菌性肺炎	12	12		12/12 (100%)
	Ⅱ-2 群：慢性呼吸器疾患の二次感染	65	57	8	57/65 (87.7%)
	慢性気管支炎	12	12		12/12 (100%)
	気管支拡張症	21	17	4	17/21 (81.0%)
	肺気腫	11	10	1	10/11 (90.9%)
	肺線維症	1		1	0/1
	気管支喘息	9	9		9/9
	陳旧性肺結核	9	7	2	7/9
	肺分画症	1	1		1/1
	肺気腫＋気管支喘息	1	1		1/1
	計	149	140	9	140/149 (94.0%)

副次評価項目：細菌学的効果

投与開始3日後における菌消失率は、急性上気道感染症及び慢性呼吸器疾患の二次感染症でそれぞれ95.5% (21/22例) 及び77.1% (27/35例) であり、投与終了時 (中止時) では、それぞれ100% (24/24例) 及び86.1% (31/36例) であった。

<安全性>

本試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は32.5% (65/200例) であった。肝機能検査異常が8.5% (17/200例) と最も多く、次いで下痢の5.5% (11/200例) であった。

投与中止例は8例で、内訳は嘔気、嘔吐、心窩部痛 (胃痛)、下痢、ふらつき・思考の混乱・体のほてり・不眠、嘔気・頭重・あぶら汗・倦怠感、GPT・γ-GTP・ALPの上昇及び薬疹の各1例であった。

重篤な副作用を発現した症例は下痢の1例で、投与を中止された。本剤との因果関係が否定できない死亡例はなかった。

V. 治療に関する項目

ii) 皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験⁹⁾

目的：皮膚科領域感染症に対する本剤1回400mg 1日1回投与の有効性及び安全性をオープンラベルにて検討する。

試験デザイン	多施設オープン試験																																																																																																																																																																					
対 象	一般細菌による（又は推定される）下記皮膚科領域感染症 ・第Ⅰ群〔表在性皮膚感染症〕 （a）毛包・汗器官感染症、（b）びまん性表在性感染症 ・第Ⅱ群〔深在性皮膚感染症〕 （a）毛包・汗器官・爪囲感染症 （b）びまん性深在性感染症																																																																																																																																																																					
主な選択基準	・入院・外来不問の20歳以上の患者 ・治験薬投与開始日又はその前日に、診断名ごとの所定の観察項目を有し、原因菌が検出されているか原因菌同定のための検体採取が可能な患者																																																																																																																																																																					
主な除外基準	・治験薬投与前7日以内に他の抗菌薬（全身投与又は対象疾患部位への外用）を24時間以上投与されている患者（ただし3日以上投与により明らかに無効と判断された患者はこの限りではない） ・治験薬投与前7日間以内にキノロン系抗菌薬を投与された患者 等																																																																																																																																																																					
試験方法	本剤400mg 1回1錠を1日1回朝に経口投与した。投与期間は7日間（7回）の連日投与とした（治療目的が達成された・投与中止の場合はこの限りではない）																																																																																																																																																																					
評価項目	<主要評価項目> ・投与終了後（中止時）の臨床効果<著効、有効、やや有効、無効、判定不能> <副次的評価項目> ・投与終了後（中止時）の細菌学的効果 他																																																																																																																																																																					
結 果	<有効性> 主要評価項目：投与終了後（中止時）の臨床効果 有効性解析対象は第Ⅰ群44例、第Ⅱ群68例であった。 投与終了後（中止時）の疾患別臨床効果は下表のとおりで、第Ⅰ群の表在性皮膚感染症に対する有効率は84.1%（37/44例）、第Ⅱ群の深在性皮膚感染症では77.9%（53/68例）であった。 投与終了後（中止時）の疾患別臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">疾患名</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="4">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率 （有効以上）</th></tr><tr><th>著 効</th><th>有 効</th><th>やや有効</th><th>無 効</th></tr><tr><td>第Ⅰ群：表在性皮膚感染症</td><td>44</td><td>18</td><td>19</td><td>3</td><td>4</td><td>37/44 （84.1%）</td></tr><tr><td>（a）毛包・汗器官感染症</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>急性表在性毛包炎</td><td>28</td><td>8</td><td>14</td><td>3</td><td>3</td><td>22/28 （78.6%）</td></tr><tr><td>（b）びまん性表在性感染症</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>伝染性膿痂疹</td><td>16</td><td>10</td><td>5</td><td></td><td>1</td><td>15/16 （93.8%）</td></tr><tr><td>尋常性膿瘡</td><td>3</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td>3/3</td></tr><tr><td>浅在性二次感染</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td>1/1</td></tr><tr><td></td><td>12</td><td>8</td><td>3</td><td></td><td>1</td><td>11/12 （91.7%）</td></tr><tr><td>第Ⅱ群：深在性皮膚感染症</td><td>68</td><td>24</td><td>29</td><td>12</td><td>3</td><td>53/68 （77.9%）</td></tr><tr><td>（a）毛包・汗器官・爪囲感染症</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>せつ</td><td>56</td><td>19</td><td>22</td><td>12</td><td>3</td><td>41/56 （73.2%）</td></tr><tr><td>せつ腫症</td><td>30</td><td>11</td><td>9</td><td>9</td><td>1</td><td>20/30 （66.7%）</td></tr><tr><td>よう</td><td>4</td><td>1</td><td>3</td><td></td><td></td><td>4/4</td></tr><tr><td>尋常性毛瘡</td><td>1</td><td></td><td>1</td><td></td><td></td><td>1/1</td></tr><tr><td>急性化膿性爪囲炎</td><td>2</td><td></td><td>2</td><td></td><td></td><td>2/2</td></tr><tr><td>ひょう疽</td><td>13</td><td>6</td><td>5</td><td>1</td><td>1</td><td>11/13 （84.6%）</td></tr><tr><td></td><td>6</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>3/6</td></tr><tr><td>（b）びまん性深在性感染症</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>丹毒</td><td>12</td><td>5</td><td>7</td><td></td><td></td><td>12/12 （100%）</td></tr><tr><td>蜂巣炎</td><td>4</td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td>4/4</td></tr><tr><td>深在性二次感染</td><td>5</td><td>2</td><td>3</td><td></td><td></td><td>5/5</td></tr><tr><td></td><td>3</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td>3/3</td></tr></table>	疾患名	例数	臨床効果				有効率 （有効以上）	著 効	有 効	やや有効	無 効	第Ⅰ群：表在性皮膚感染症	44	18	19	3	4	37/44 （84.1%）	（a）毛包・汗器官感染症							急性表在性毛包炎	28	8	14	3	3	22/28 （78.6%）	（b）びまん性表在性感染症							伝染性膿痂疹	16	10	5		1	15/16 （93.8%）	尋常性膿瘡	3	1	2			3/3	浅在性二次感染	1	1				1/1		12	8	3		1	11/12 （91.7%）	第Ⅱ群：深在性皮膚感染症	68	24	29	12	3	53/68 （77.9%）	（a）毛包・汗器官・爪囲感染症							せつ	56	19	22	12	3	41/56 （73.2%）	せつ腫症	30	11	9	9	1	20/30 （66.7%）	よう	4	1	3			4/4	尋常性毛瘡	1		1			1/1	急性化膿性爪囲炎	2		2			2/2	ひょう疽	13	6	5	1	1	11/13 （84.6%）		6	1	2	2	1	3/6	（b）びまん性深在性感染症							丹毒	12	5	7			12/12 （100%）	蜂巣炎	4	2	2			4/4	深在性二次感染	5	2	3			5/5		3	1	2			3/3
疾患名	例数			臨床効果					有効率 （有効以上）																																																																																																																																																													
		著 効	有 効	やや有効	無 効																																																																																																																																																																	
第Ⅰ群：表在性皮膚感染症	44	18	19	3	4	37/44 （84.1%）																																																																																																																																																																
（a）毛包・汗器官感染症																																																																																																																																																																						
急性表在性毛包炎	28	8	14	3	3	22/28 （78.6%）																																																																																																																																																																
（b）びまん性表在性感染症																																																																																																																																																																						
伝染性膿痂疹	16	10	5		1	15/16 （93.8%）																																																																																																																																																																
尋常性膿瘡	3	1	2			3/3																																																																																																																																																																
浅在性二次感染	1	1				1/1																																																																																																																																																																
	12	8	3		1	11/12 （91.7%）																																																																																																																																																																
第Ⅱ群：深在性皮膚感染症	68	24	29	12	3	53/68 （77.9%）																																																																																																																																																																
（a）毛包・汗器官・爪囲感染症																																																																																																																																																																						
せつ	56	19	22	12	3	41/56 （73.2%）																																																																																																																																																																
せつ腫症	30	11	9	9	1	20/30 （66.7%）																																																																																																																																																																
よう	4	1	3			4/4																																																																																																																																																																
尋常性毛瘡	1		1			1/1																																																																																																																																																																
急性化膿性爪囲炎	2		2			2/2																																																																																																																																																																
ひょう疽	13	6	5	1	1	11/13 （84.6%）																																																																																																																																																																
	6	1	2	2	1	3/6																																																																																																																																																																
（b）びまん性深在性感染症																																																																																																																																																																						
丹毒	12	5	7			12/12 （100%）																																																																																																																																																																
蜂巣炎	4	2	2			4/4																																																																																																																																																																
深在性二次感染	5	2	3			5/5																																																																																																																																																																
	3	1	2			3/3																																																																																																																																																																

V. 治療に関する項目

結 果 (続き)	副次的評価項目：投与終了後（中止時）の細菌学的効果 表在性皮膚感染症及び深在性皮膚感染症では85%以上の菌消失率を示した。 <安全性> 本試験における副作用の発現率は25.6%（40/156例）であった。主な副作用は嘔気（5.8%）、下痢（5.1%）、消化不良（5.1%）等の消化管障害であった。 重篤な副作用を発現した症例及び死亡例は認められなかった。投与中止した副作用例は6例で内訳は下痢・嘔気、嘔気、発疹、無力症、傾眠及び眼球出血であった。
-------------	---

2) 安全性試験

① 光線過敏症に対する検討（外国人データ）

健康成人を対象にモキシフロキサシン400mg（ $n = 8$ ）、プラセボ（ $n = 8$ ）及び陽性対照としてロメフロキサシン400mg[#]（ $n = 7$ ）を1日1回7日間反復経口投与しフォトテストを行った。フォトテストでは、被験者の背部に各波長の光照射を行い、紅斑を誘発する最小照射量（MED^注）を求め、投与後の変化率を算出した。モキシフロキサシンはプラセボ投与群と比較してMED変化率の有意な減少は認められなかった^{10,11}。

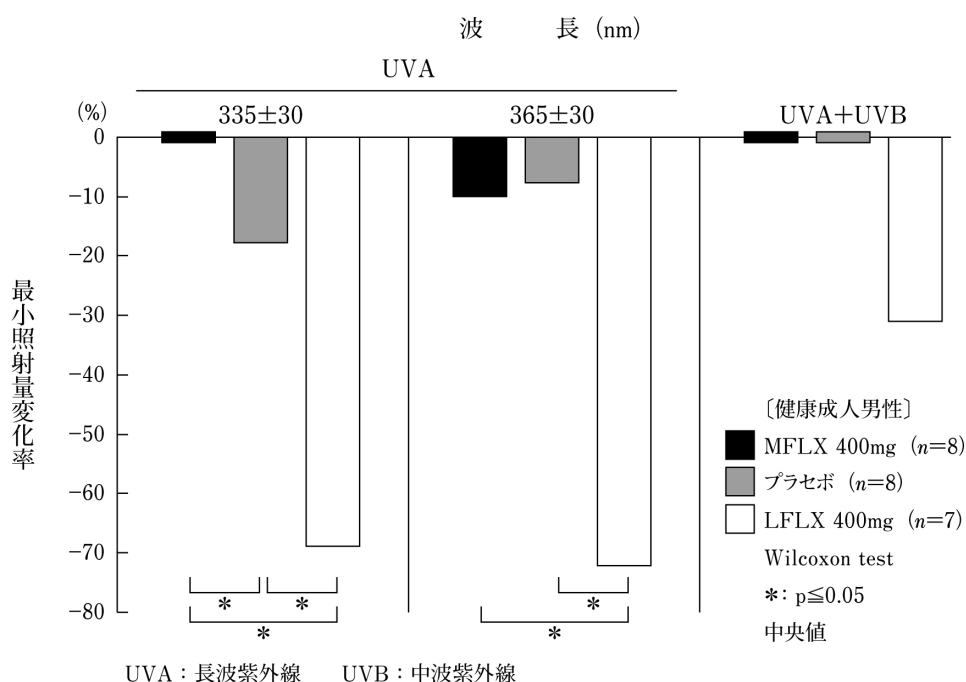


図 V-1 紅斑を誘発する最小照射量の投与前に対する変化率 (%)

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

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

V. 治療に関する項目

②QT延長に対する検討¹²⁾

ア. 健康成人における検討

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

表 V-1 QTc延長に対するアウトライヤー解析

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

注：CPMPガイドラインに準拠して定めたカテゴリー

*1：QTcF（Fridericia式で補正したQTc）

*2：△QTcF；C_{max}時点におけるQTcF値の投与前値（ベースライン値）からの変化量

イ. 臨床試験における検討（外国人データ）¹³⁾

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

表 V-2 心電図解析

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

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

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査（終了）¹⁴⁾

調査期間：2005年12月から2007年12月

使用実態下における安全性、有効性を確認するために前向き連続登録調査方式にて全6,102例を収集し、6,607例を安全性解析対象とした。その結果は「Ⅷ. 8. 副作用一覧表 2) 使用成績調査」表Ⅷ-2に記載した。

呼吸器感染症に対しては5,682例が有効性解析対象とされた。臨床効果は主治医により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」で判定された。また、細菌学的効果は「消失」、

V. 治療に関する項目

「減少」、「不変」、「不明」で判定され、「著効」及び「有効」の割合（以下、「有効率」）は87.3%（4,955/5,678例、臨床効果未記載4例を除く）、細菌学的効果である消失率は74.8%（104/139例、検査未実施例及び「不明」と判定された症例5,543例を除く）であった。

皮膚科領域感染症に対しては351例が有効性解析対象とされた。有効率は84.5%（294/348例、臨床効果未記載3例を除く）、細菌学的効果における消失率は85.7%（18/21例、検査未実施例及び「不明」と判定された症例330例を除く）であった。

②特定使用成績調査Ⅰ（レジオネラ肺炎患者を対象とした調査：終了）¹⁴⁾

調査期間：2006年12月から2009年9月

レジオネラ肺炎に対する使用実態下の有効性及び安全性を検討することを目的とし、後向き登録調査方式にて3例を収集し、安全性及び有効性解析対象とした。いずれの症例においても副作用は認められなかった。臨床効果は「有効」2例、「判定不能」1例であった。

③特定使用成績調査Ⅱ（慢性呼吸器病変の二次感染症患者を対象とした調査：終了）¹⁴⁾

調査期間：2008年1月から2010年6月

慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性及び安全性を検討することを目的とし、前向き連続登録調査方式にて495例を収集し、484例を安全性解析対象とした。副作用は4.1%（20/284例、24件）に認められた。主な副作用及びその発現件数は、下痢、悪心及び肝機能異常各3件であり、重篤な副作用並びにQT延長及びアナフィラキシーに関連する副作用は認められなかった。

448例が有効性解析対象とされた。投与終了時の有効率は92.7%（382/412例）であった。

④特定使用成績調査Ⅲ（臨床分離株の感受性に関する調査：終了）¹⁴⁾

本剤承認時並びに承認後4及び7年目における一般細菌及び非定型菌におけるモキシフロキサシンに対する感受性の変化の検討を目的とし、一般細菌及び非定型菌の臨床分離株に対する本剤の感受性について調査した。一般細菌は3回（1回目：2005年7月～2006年2月、2回目：2008年7月～2009年2月、3回目：2011年7月～2012年2月）に収集されたそれぞれ1,400、1,400及び1,450株、非定型菌は3回（1回目：2005年7月～2008年12月、2回目：2009年5月～2011年11月、3回目：2011年7月～2013年1月）に収集されたそれぞれ36、14及び4株が解析対象とされた。

その結果、本剤に対する適応菌種の感受性には特段の変化は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 疾患別臨床成績

呼吸器感染症、皮膚科領域感染症及び副鼻腔炎患者を対象とした、モキシフロキサシン1日1回400mg投与による国内外第Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験を含む）における疾患別の有効率は下表のとおりである^{6-9,15-21)}。

V. 治療に関する項目

表 V-3 臨床成績

疾患名	国内3試験 ^{7,9,15-17)}		国外15試験 ^{6,18-21)}	
	「有効」又は「著効＋有効」例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)	「有効」又は「著効＋有効」例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
咽頭・喉頭炎	22/22	100	— ^{注)}	—
扁桃炎	7/8	—	— ^{注)}	—
急性気管支炎	25/25	100	— ^{注)}	—
肺炎	136/143	95.1	695/744	93.4
慢性呼吸器病変の二次感染	57/65	87.7	900/998	90.2
慢性気管支炎*	12/12	100	900/998	90.2
気管支拡張症	17/21	81.0	—	—
肺気腫	10/11	90.9	—	—
肺線維症	0/1	—	—	—
気管支喘息	9/9	—	—	—
その他の慢性呼吸器疾患の二次感染	9/11	81.8	—	—
表在性皮膚感染症	26/32	81.3	37/42	88.1
急性表在性毛包炎	22/28	78.6	3/3	—
伝染性膿痂疹	3/3	—	34/39	87.2
尋常性膿瘡	1/1	—	—	—
深在性皮膚感染症	50/65	76.9	138/152	90.8
蜂巣炎	5/5	—	93/104	89.4
丹毒	4/4	—	17/19	89.5
せつ	20/30	66.7	22/23	95.7
せつ腫症	4/4	—	—	—
よう	1/1	—	—	—
尋常性毛瘡	2/2	—	—	—
化膿性爪囲炎	11/13	84.6	6/6	—
ひょう疽	3/6	—	—	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	14/15	93.3	103/107	96.3
熱傷	1/1	—	—	—
手術創	—	—	19/19	100
外傷	3/3	—	83/87	95.4
その他の皮膚二次感染（明記なしを含む）	10/11	90.9	1/1	—
急性副鼻腔炎	— ^{注)}	—	1330/1528	87.0

*：国外；慢性気管支炎の急性増悪

有効率 (%) = 有効例数/有効性評価対象例数 × 100

注：本疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

V. 治療に関する項目

2) 分離菌別細菌学的効果

表 V-4 細菌学的効果

菌 種	国内 ^{7-9,15-17)}		国外 ^{6,18-21)}	
	消失株数/ 評価対象株数	菌消失率 (%)	消失株数/ 評価対象株数	菌消失率 (%)
ブドウ球菌属	84/101	83.2	210/220	95.5
レンサ球菌属	17/17	100	52/55	94.5
肺炎球菌	24/25	96.0	306/333	91.9
モラクセラ（ブランハメラ）・ カタラーリス	12/13	92.3	138/156	88.5
大腸菌	2/2	—	16/19	84.2
クレブシエラ属	4/6	—	65/74	87.8
エンテロバクター属	—	—	33/33	100
プロテウス属	1/1	—	16/17	94.1
インフルエンザ菌	36/36	100	269/292	92.1
アクネ菌	19/24	79.2	—	—
肺炎クラミジア	—	—	103/114	90.4
肺炎マイコプラズマ	—	—	50/53	94.3

菌消失率 (%) = 消失株数/評価対象株数×100

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ニューキノロン系経口抗菌剤

一般名：ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、塩酸ロメフロキサシン、レボフロキサシン水和物、プルリフロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物、ラスクフロキサシン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はグラム陰性菌ではDNAジャイレース、グラム陽性菌ではトポイソメラーⅣに対して阻害活性を示し、殺菌的に作用する^{22,23)}。

1) 殺菌作用 (*in vitro*)

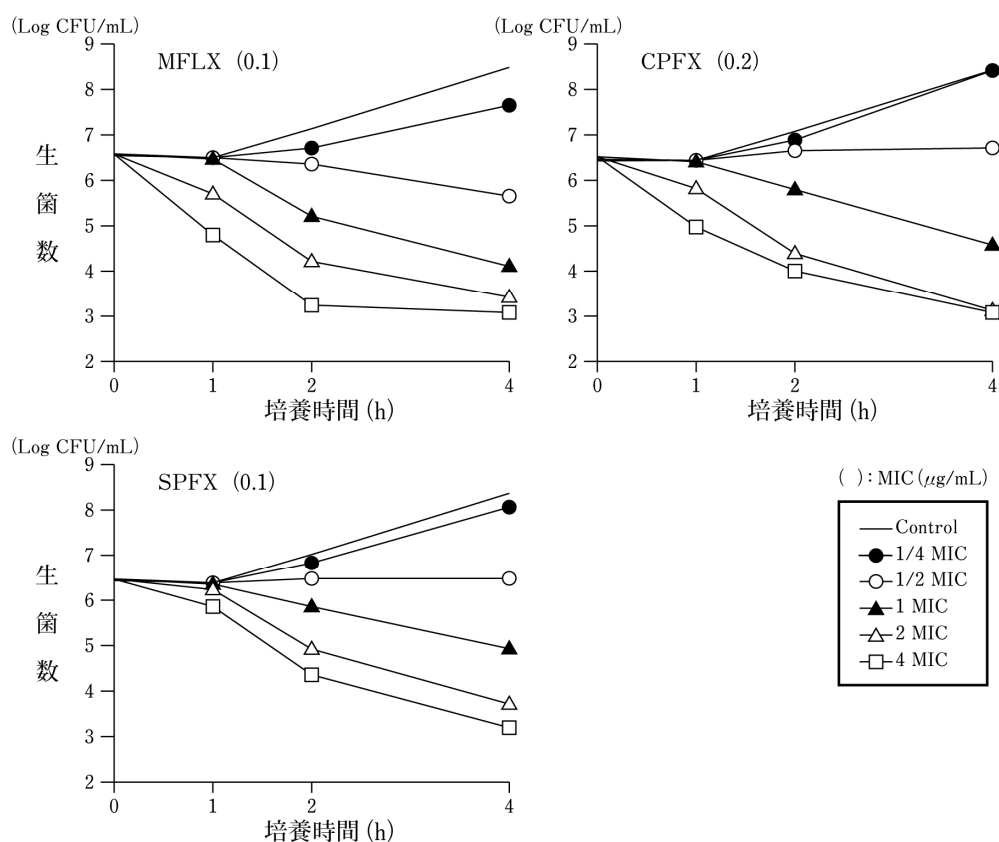
① 増殖曲線に及ぼす影響

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

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

4MIC濃度で4時間作用させたときの生菌数は約 $1/10^3$ まで減少した²⁴⁾。

培地：trypto-soya液体培地



図VI-1 増殖曲線に及ぼす影響 (*S. aureus* Smith)

VI. 薬効薬理に関する項目

②MICとMBC

モキシフロキサシンのMICとMBC*はほぼ同等の値を示した²⁵⁾。

表VI-1 MICとMBC

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

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

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

③Postantibiotic effect（PAE）

モキシフロキサシンは4MIC及び10MICで1時間以上のPAE*を示した²⁶⁾。

表VI-2 Postantibiotic effect（PAE）

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

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗菌スペクトル (*in vitro*)

① 好気性菌²⁴⁾

表VI-3 抗菌スペクトル (好気性菌)

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

MIC：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により測定（接種菌量：10⁶個/mL）

*：承認外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

②嫌気性菌²⁷⁾

表VI-4 抗菌スペクトル（嫌気性菌）

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

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

※：承認外菌種

③その他²⁸⁾

表VI-5 抗菌スペクトル（その他）

菌株	MIC (μ g/mL)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> TW-183	0.063
<i>Chlamydia trachomatis</i> L2/434/Bu [※]	0.063
<i>Chlamydia psittaci</i> Budgerigar 1 [※]	0.063

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

※：承認外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的呼吸器感染症に対する効果（マウス）²⁴⁾

動物：マウス（ddY系）、雄、n = 5

感染方法：*S. pneumoniae* KR-1を経鼻感染

投与方法：感染3、24及び48時間後に計3回経口投与

判定：感染10日後の生存率からプロビット法によりED₅₀（95%信頼区間）を算出

表VI-6 マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

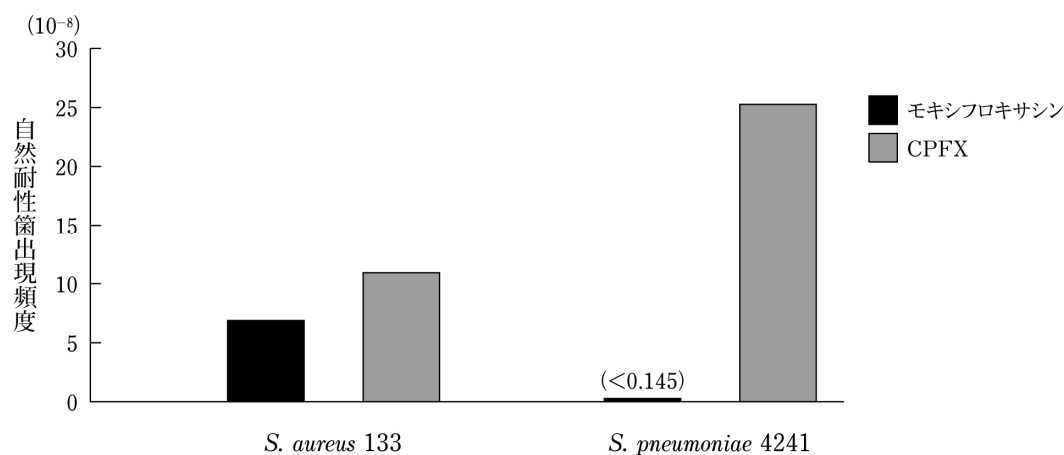
試験菌株	接種菌量 (CFU/マウス)	薬剤名	MIC (μ g/mL)	ED ₅₀ (mg/マウス)	95%信頼区間
<i>S. pneumoniae</i> KR-1	1.3×10^7	MFLX	0.2	0.728	0.347 ~ 1.57
		CPFX	1.56	> 4.0	—
		SPFX	0.39	0.521	0.220 ~ 0.960
		LVFX	0.78	> 2.0	—

ED₅₀：50%有効量

2) 耐性菌の出現に対する影響（*in vitro*）

① 自然耐性菌出現頻度

S. aureus 133及び*S. pneumoniae* 4241に対するMICの4倍濃度を添加した寒天平板培地（培地：Iso-sensitest寒天培地）に、菌液（ $10^9 \sim 10^{10}$ 個/mL）を塗布し一夜培養した。出現した自然耐性菌のコロニー数から算出した両菌株の耐性菌出現頻度はそれぞれ 7.06×10^{-8} 及び 1.45×10^{-9} 未満であった²²⁾。



図VI-2 自然耐性菌出現頻度

表VI-7 自然耐性菌出現頻度（4MIC）

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

VI. 薬効薬理に関する項目

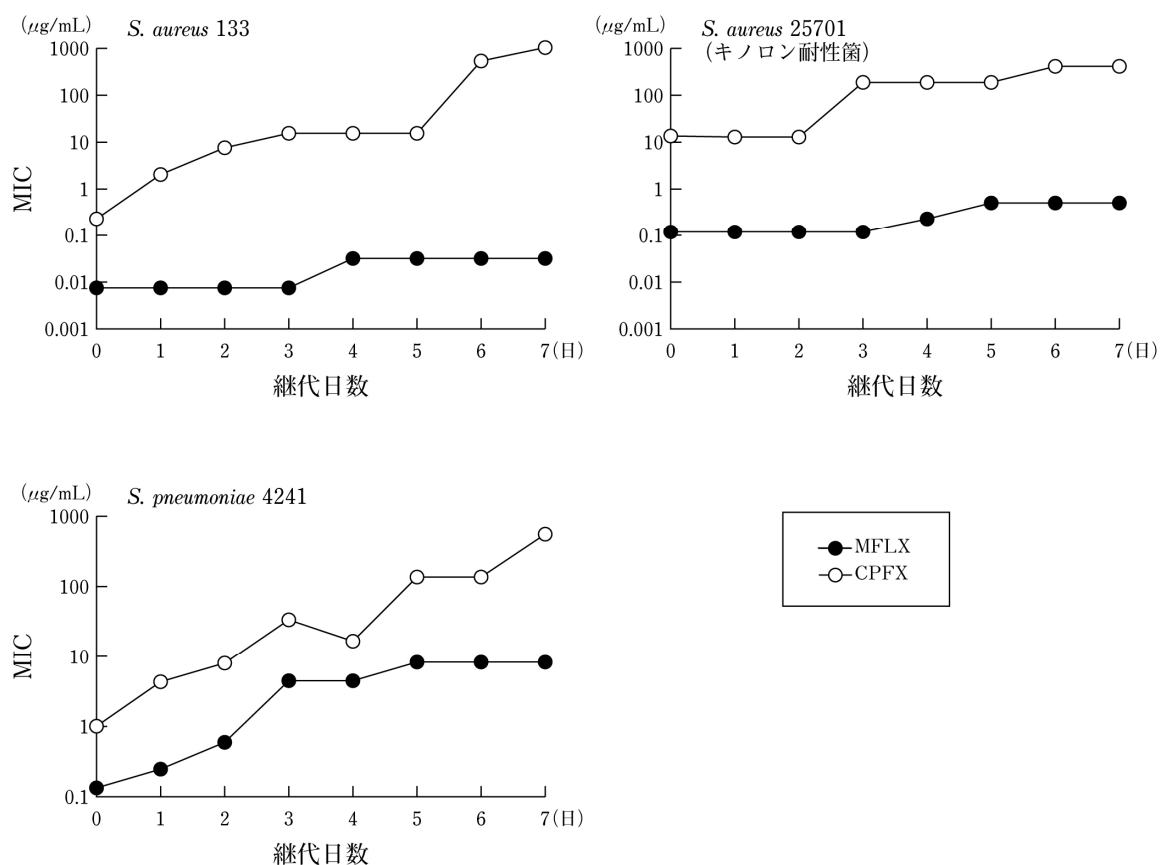
②継代培養による耐性獲得試験

3種の標準菌株に対する耐性獲得試験の結果を表VI-8及び図VI-3に示す²²⁾。

表VI-8 継代培養による耐性獲得試験〔MIC ($\mu\text{g/mL}$) の実測値〕

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

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



図VI-3 継代培養による耐性獲得試験

VI. 薬効薬理に関する項目

3) PK-PDパラメータ

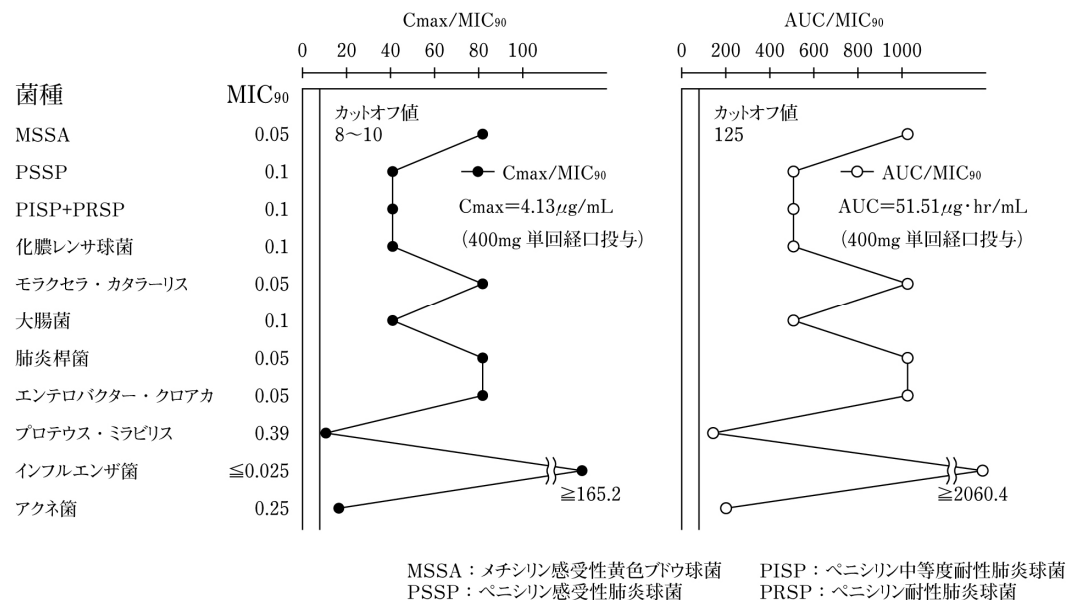
国内臨床分離株に対するMFLXのMIC₉₀値及び健康成人男子6例に400mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}：4.13 μg/mL及びAUC：51.5 μg・hr/mL）から算出したPK-PDパラメータ（C_{max}/MIC₉₀及びAUC/MIC₉₀）を表VI-9及び図VI-4に示す^{29,30}。

表VI-9 PK-PDパラメータ

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

MSSA：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

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



図VI-4 PK-PDパラメータ

(PK-PD)

抗菌力を示すMIC（PDパラメータ）と薬物動態を示すC_{max}やAUC（PKパラメータ）を合わせることで、至適臨床用量を推定できる。ニューキノロン系抗菌剤では濃度依存的に殺菌作用を示すことから、効果とAUC/MICが最も相関する。最適な治療のためにはAUC/MICはグラム陽性菌感染症治療 ≥ 40、グラム陰性菌感染症治療 ≥ 125、耐性菌の出現抑制 ≥ 100が望ましいとされている²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

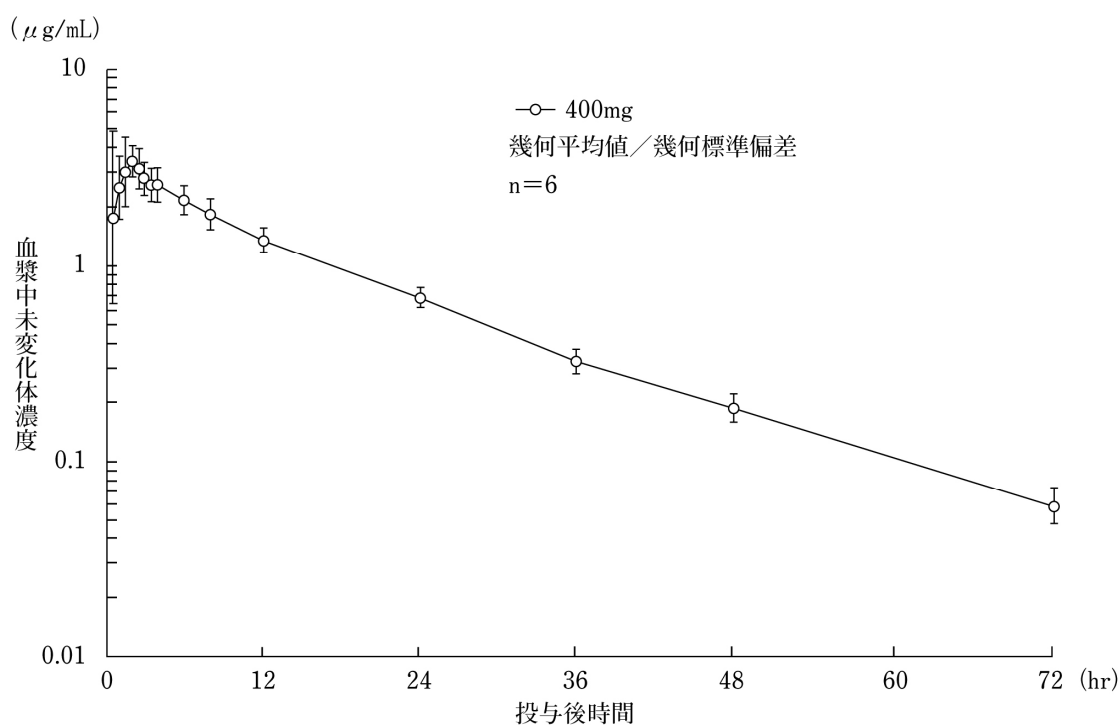
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回経口投与

① 空腹時単回経口投与

健康成人男子6例にモキシフロキサシン400mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-1及び表VII-1に示す³¹⁾。



図VII-1 単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人男子）

表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人男子）

投与量 (mg)	<i>n</i>	<i>C</i> _{max} (μg/mL)	<i>T</i> _{max} (hr)	<i>T</i> _{1/2} (hr)	<i>AUC</i> _{0-∞} (μg・hr/mL)
400	6	4.13 (1.31)	1.75 (0.5 ~ 2.5)	13.9 (1.10)	51.5 (1.10)

*C*_{max}、*T*_{1/2}、*AUC*は幾何平均値（幾何標準偏差）、*T*_{max}は中央値（範囲）

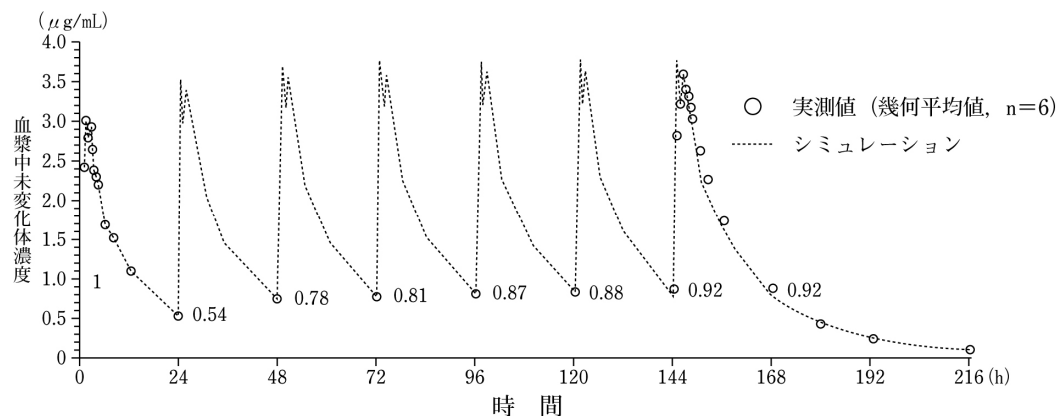
最高血中濃度到達時間

健康成人男子6例に本剤400mgを単回経口投与した時の最高血漿中濃度到達時間の中央値は1.75時間であった³¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人反復経口投与

健康成人男子6例にモキシフロキサシン400mgを1日1回7日間反復経口投与した場合の定常状態における C_{max} 、 AUC_{0-24hr} は、それぞれ $4.08 \mu g/mL$ 、 $46.7 \mu g \cdot hr/mL$ であった³¹⁾。



図VII-2 反復投与時の血漿中濃度推移におけるシミュレーションカーブと実測値との比較（400mg 1日1回7日間）

表VII-2 反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ（健康成人）

投与日	n	C_{max} ($\mu g/mL$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot hr/mL$)	AUC_{τ} ($\mu g \cdot hr/mL$)	$T_{1/2}$ (hr)	Ae_{ur}^* (% of dose)
1日目	6	4.06	1.00	40.90	32.4	10.7	17.1 (± 1.9)
7日目		4.08	1.75	—	46.7	14.0	23.6 (± 3.9)

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

*：投与後0～72時間 AUC_{τ} ：投与間隔での AUC 、 Ae_{ur} ：尿中排泄率

(3) 中毒域

該当資料なし

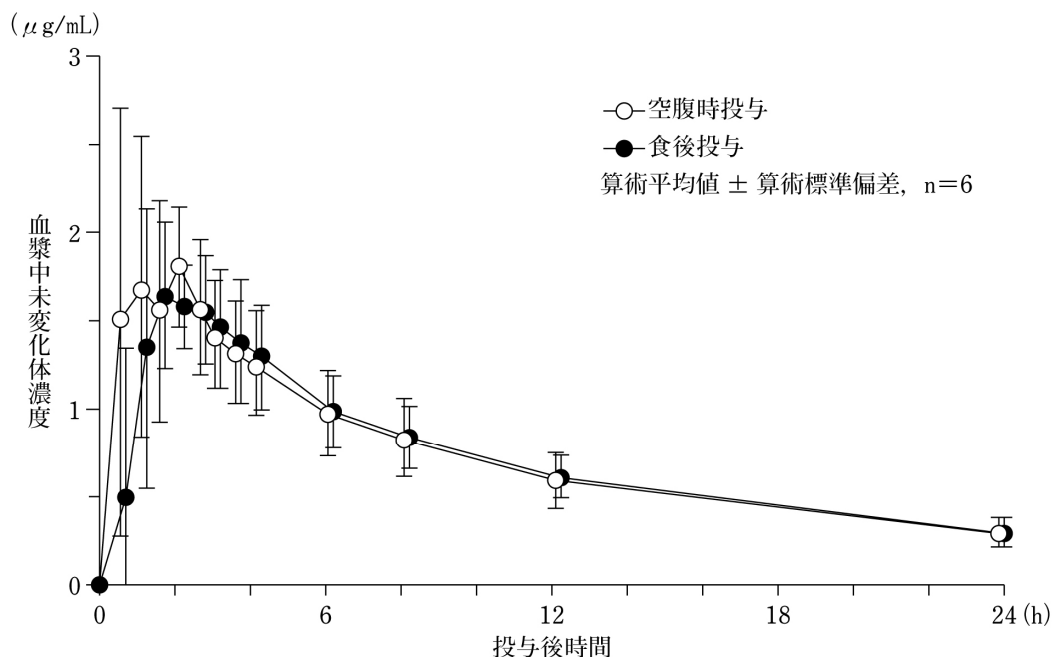
(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人男子6例にモキシフロキサシン200mg[※]をクロスオーバー法により空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-3及び表VII-3に示す³¹⁾。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3 空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人男子）

表VII-3 空腹時及び食後単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ（健康成人男子）

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

全身クリアランス (CL/F) : 8.05L/hr (400mg単回経口投与時、 $n = 12$ 、幾何平均値)³²⁾

腎クリアランス : 1.89L/hr (400mg単回経口投与時、 $n = 12$ 、幾何平均値)³²⁾

(5) 分布容積

分布容積 (Vd/F) : 2.58L/kg (400mg単回経口投与時、 $n = 12$ 、幾何平均値)³²⁾

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

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

4. 吸収

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

日本人健康成人12例を対象として非盲検クロスオーバー試験によりモキシフロキサシン400mgを注射剤及び錠剤にて空腹時に単回投与した場合のAUCから算出した絶対的バイオアベイラビリティは87.1%（幾何平均値）であった³²⁾。

[参 考]

静脈内投与時のAUCから算出した経口投与時のバイオアベイラビリティは77.8%であり、結腸内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが53.4%であることから、本薬は消化管下部からも吸収されるものと考えられる（ラット）³³⁾。

わずかであるが腸肝循環により軽度に再吸収を受ける（ラット）³⁴⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

[参 考]

雄性ラット（Wistar系）に ^{14}C -モキシフロキサシン4.6mg/kgを単回経口投与したときの脳組織内放射能濃度は、T/P（組織内放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する比）値が0.24以下と血漿中に比べて明らかに低く、未変化体及び放射能性代謝物は、血液—脳関門をほとんど通過しないと考えられた³⁵⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

[参 考]

妊娠ラット（Wistar系）に ^{14}C -モキシフロキサシン5mg/kgを経口投与したときの母動物及び胎児臓器・組織内濃度及び全身オートラジオグラムから、胎盤通過性が示唆された。胎児への放射能の移行量は、投与放射能の0.06%以下であった³⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考]

哺育中の雌性ラット（Wistar系）に ^{14}C -モキシフロキサシン4.6mg/kgを単回経口投与したとき、投与8時間後まで血漿中放射能濃度の約1/3 ～ 3/4に相当する放射能が乳汁中に認められ、そのAUCは血漿の約46%であった。乳汁中放射能の消失は血漿よりも速く、投与24時間後には定量限界未満に低下した³⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

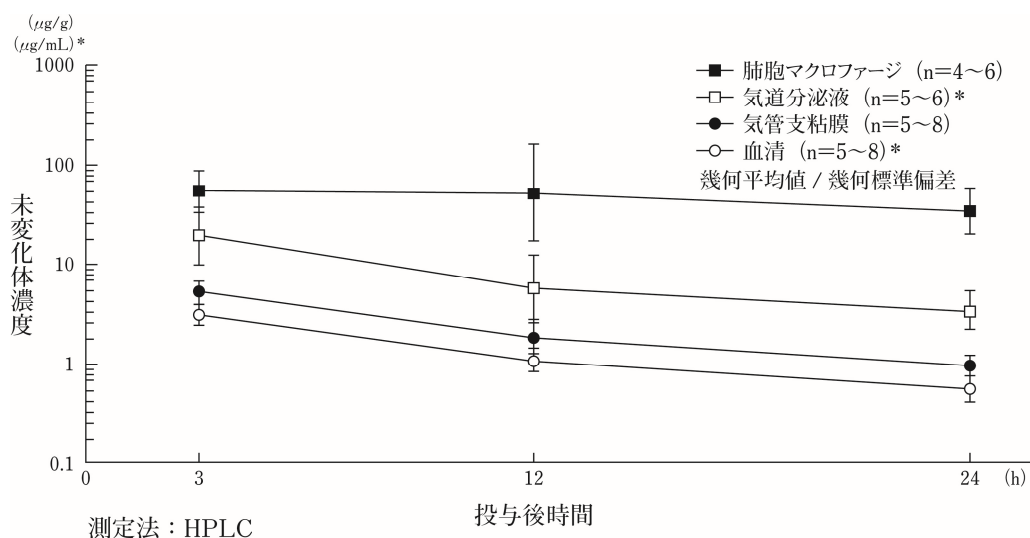
(5) その他の組織への移行性

1) 肺及び気道組織中濃度（外国人データ）

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

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

気管支粘膜及び気道分泌液における薬物濃度は投与3時間後にそれぞれ $5.36\ \mu\text{g/g}$ 及び $20.7\ \mu\text{g/mL}$ に達した後、血清中濃度の消失と共に低下したが、投与24時間後においてもそれぞれ $1.06\ \mu\text{g/g}$ 及び $3.57\ \mu\text{g/mL}$ と比較的高濃度が維持されていた^{38,39)}。



図VII-4 肺組織中及び血清中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4 肺組織中及び血清中濃度の比較

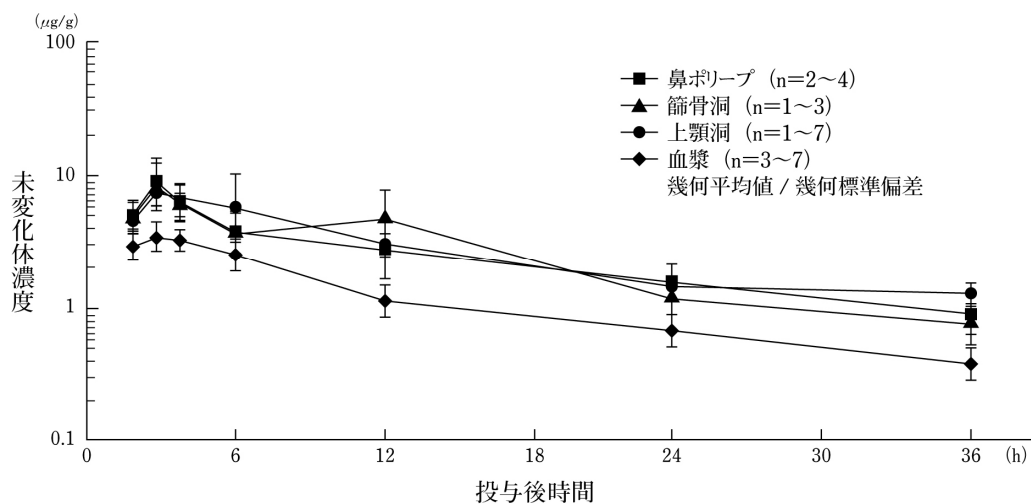
投与後経過時間		3時間	12時間	24時間
血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		3.22 (8)	1.14 (5)	0.51 (6)
気道組織中濃度	気管支粘膜 ($\mu\text{g/g}$)	5.36 (8)	1.97 (5)	1.06 (6)
	肺胞マクロファージ ($\mu\text{g/g}$)	56.7 (5)	54.1 (4)	35.9 (6)
	気道分泌液 ($\mu\text{g/mL}$)	20.7 (5)	5.90 (5)	3.57 (6)
血清中濃度に対する比	気管支粘膜	1.67 (8)	1.74 (5)	2.07 (6)
	肺胞マクロファージ	18.59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

幾何平均値、(被験者数)

2) 副鼻腔組織中濃度 (外国人データ)

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

いずれの組織においても血漿中濃度より高く推移しており、副鼻腔組織への移行は速やかかつ良好であった⁴⁰⁾。



図VII-5 各副鼻腔組織中未変化体濃度推移と血漿中濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5 定常状態における副鼻腔組織中及び血漿中濃度の比較

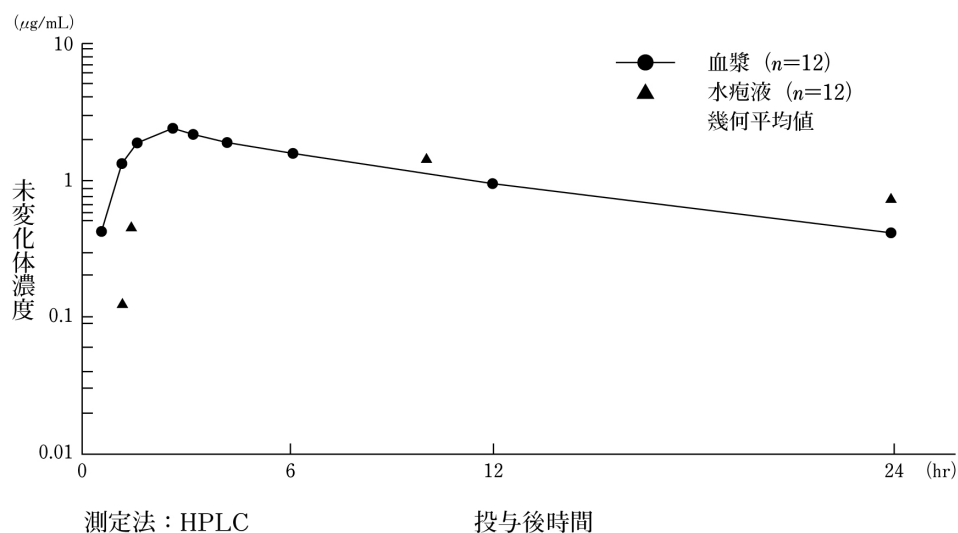
投与後経過時間		2時間	3時間	4時間	6時間	12時間	24時間	36時間
血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		2.76 (3)	3.58 (5)	3.37 (7)	2.62 (5)	1.13 (4)	0.68 (5)	0.38 (6)
副鼻腔組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	上顎洞	4.56 (1)	7.48 (4)	6.50 (7)	5.73 (3)	2.81 (3)	1.47 (3)	1.25 (6)
	篩骨洞	4.98 (1)	8.19 (3)	7.05 (3)	4.09 (2)	4.75 (1)	1.20 (2)	0.77 (2)
	鼻ポリープ	5.10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

幾何平均値、(被験者数)

3) 水疱液中濃度 (外国人データ)

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

水疱液中濃度は投与24時間後においても比較的高い濃度が維持されていた⁴¹⁾。



図VII-6 水疱液中未変化体濃度推移と血漿中濃度推移

表VII-6 水疱液中及び血漿中濃度の比較

組織名	n	平均最高濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	血漿中濃度に対する比
血漿	12	3.2	—
水疱液	12	1.6	0.1 ~ 1.7

幾何平均値

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法にて測定した血漿蛋白結合率は約50% (*in vitro*) であった⁴²⁾。

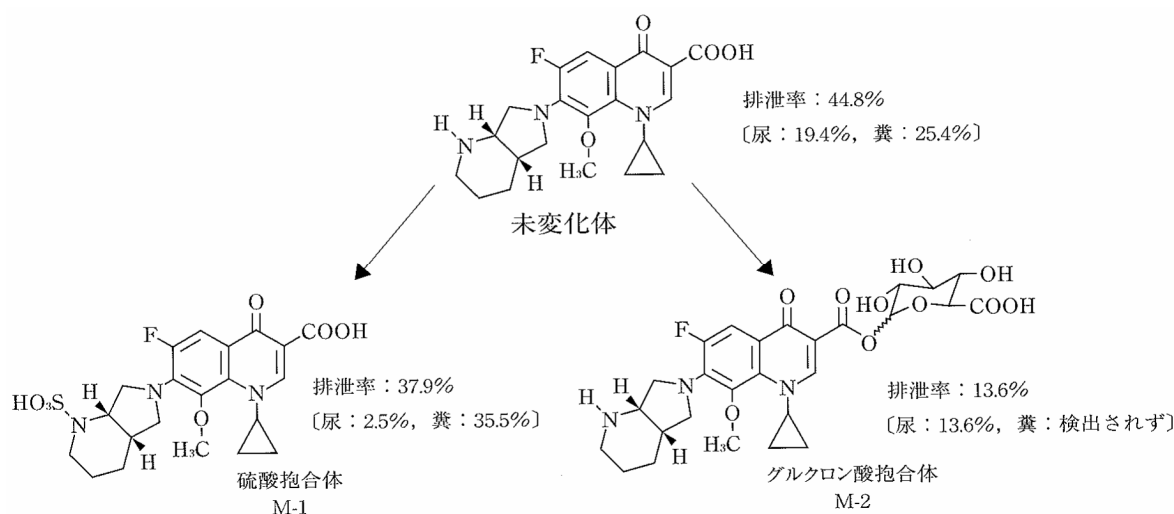
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

主たる代謝部位は肝臓であると考えられる。

血漿中及び尿中代謝物として、硫酸抱合体 (M-1) 及びグルクロン酸抱合体 (M-2) が確認された⁴³⁾。



図VII-7 代謝及び排泄経路

(2) 代謝に關する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

(外国人データ)

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験の結果、チトクロームP450 (CYP) 系を介した代謝物は生成されなかった⁴⁴⁾。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*阻害試験の結果、3A4、2D6、2C9、2C19、1A2の各CYP分子種に対しても阻害作用を示さなかった⁴⁵⁾。 (*in vitro*)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

絶対的バイオアベイラビリティが87.1%³²⁾と高いことから、初回通過効果を受けにくいと考えられる。モキシフロキサシン400mgを空腹時単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの検討試験の薬物速度論的パラメータを表VII-7に示す。

表VII-7 薬物速度論的パラメータ

C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	バイオアベイラビリティ (%)
4.21 (1.42)	1.5 (0.50-4.00)	49.69 (1.12)	13.7 (1.14)	87.1 (1.06)

幾何平均値 (幾何標準偏差)、T_{max}は中央値

(測定法：HPLC) (n = 12)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（外国人データ）

健康成人男子12例にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与したときの血漿未変化体及び代謝物濃度を検討した。血漿中における主要代謝物はグルクロン酸抱合体（M-2）であり、未変化体濃度の約1/3 ～ 1/4に達した。この他に硫酸抱合体（M-1）が血漿中に認められたが、M-2よりも低濃度であった。硫酸抱合体（M-1）及びグルクロン酸抱合体（M-2）はいずれも薬理学的に不活性である^{43,46}。

[外国人データ]

健康成人男子8例にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与したときの代謝物〔硫酸抱合体（M-1）、グルクロン酸抱合体（M-2）〕の薬物速度論的パラメータを表VII-8に示す⁴³。

表VII-8 代謝物の薬物速度論的パラメータ（400mg単回経口投与時）

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

幾何平均値、 $T_{\max}$ は中央値

(測定法：HPLC)

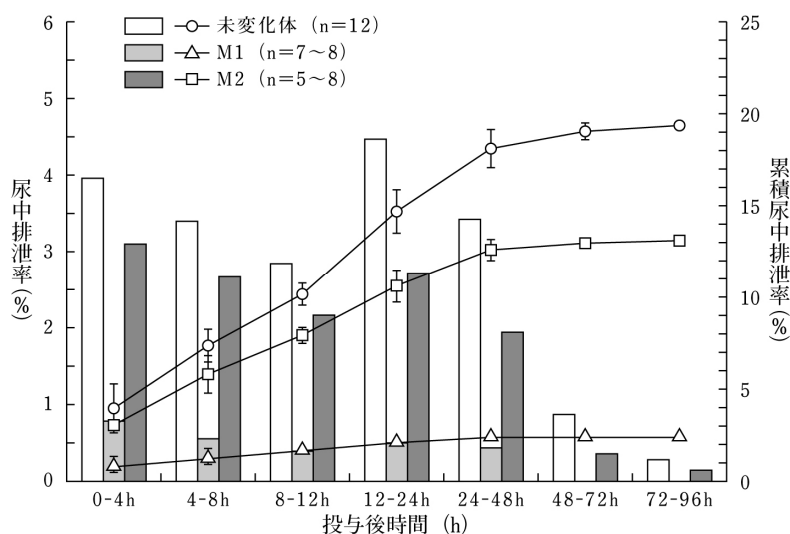
7. 排泄

排泄部位及び経路（外国人データ）

体内でその一部が代謝を受け、未変化体若しくは代謝物として肝・胆道系及び腎を介して排泄される⁴³。

排泄率（外国人データ）

健康成人男子6例にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与した結果、投与後96時間までに投与量の約35%（未変化体：約19%、硫酸抱合体：約3%、グルクロン酸抱合体：約14%）が尿中に、約61%（未変化体：約25%、硫酸抱合体：約36%）が糞中に排泄された⁴³。



図VII-8 尿中排泄率及び累積尿中排泄率

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-9 糞中及び尿中排泄率

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

投与量に対する割合 (%)、算術平均値 (算術標準偏差)

(測定法 : HPLC)

排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析及び血液透析 (外国人データ)

血液透析患者及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 患者各8例にモキシフロキサシン400mgを1日1回7日間反復経口投与した場合にも、全身クリアランスの低下はみられず、定常状態と初回投与時で未変化体の血漿中濃度推移に変化はなく蓄積性も認められなかった。透析による除去率は、血液透析 (5時間) で約9%、CAPDで約3%と低かった⁴⁷⁾。

直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢者

健康成人男子及び女性 (年齢20 ~ 71歳) 59例にモキシフロキサシン400mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、年齢で層別した未変化体の血漿中濃度に差は認められなかった⁴⁸⁾。

表VII-10 年齢層別薬物速度論的パラメータ (健康成人)

対象	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg · hr/mL)
若年 (20 ~ 39歳)	19	5.06	2.03	11.5	59.1
中年 (40 ~ 59歳)	20	4.50	2.03	11.2	53.7
高齢 (60歳以上)	20	4.95	1.05	11.7	57.9

T_{max}は中央値、C_{max}、T_{1/2}、AUCは幾何平均値

(測定法 : HPLC)

VII. 薬物動態に関する項目

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

表VII-11 国内臨床試験における体重群別副作用発現率

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」参照

「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照

肝障害患者（外国人データ）

軽度の肝障害患者（Child-Pugh Class A、男性）6例、中等度の肝障害患者（Child-Pugh Class B、男性）10例並びに健康成人男子18例にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与した。肝障害患者ではM-1（硫酸抱合体）の血漿中濃度が著しく上昇したが、臨床的に重要な未変化体の血漿中濃度及び尿中排泄率については、健康成人男子との間に相違は認められなかった^{49,50)}。

表VII-12 薬物速度論的パラメータ（健康成人、肝障害患者）

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

表VII-13 肝機能障害の診断基準（Child-Pugh Class）⁵¹⁾

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

合計ポイント 5 ～ 6点：Class A

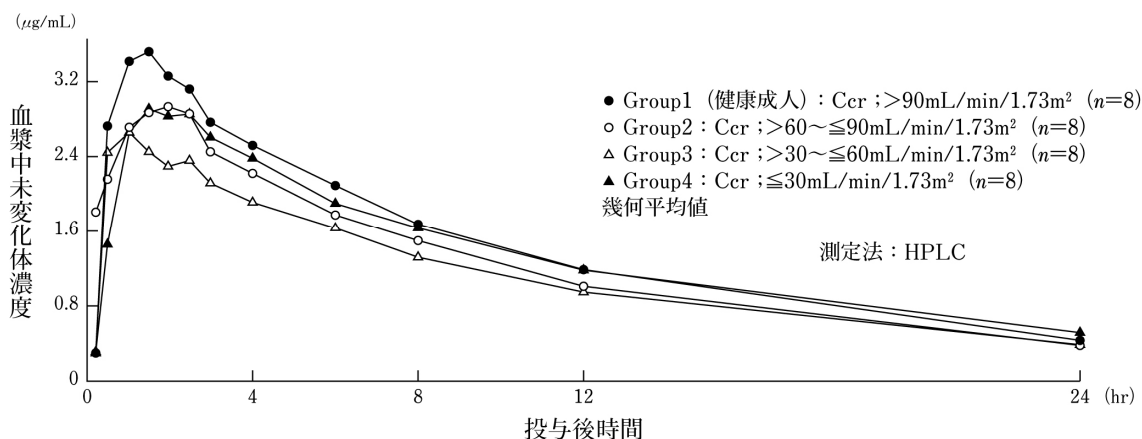
7 ～ 9点：Class B

10 ～ 15点：Class C

VII. 薬物動態に関する項目

腎障害患者（外国人データ）

健康成人8例及び腎障害患者24例にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与したところ、腎機能の低下に伴い未変化体の尿中排泄率及び腎クリアランスは低下したが、血漿中濃度に差は認められなかった⁵²⁾。



図VII-9 血漿中未変化体濃度（健康成人、腎障害患者）

表VII-14 薬物速度論的パラメータ（健康成人、腎障害患者）⁵²⁾

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

幾何平均値（幾何標準偏差）、T_{max}は中央値（範囲）

CL_R (mL/min/1.73m²) : Group 1 ; > 90mL/min/1.73m²、Group 2 ; > 60 ~ ≤ 90mL/min/1.73m²、

Group 3 ; > 30 ~ ≤ 60mL/min/1.73m²、Group 4 ; ≤ 30mL/min/1.73m²

Ccr : クレアチニンクリアランス

CL_R : 腎クリアランス

A_{eur} : 尿中排泄率

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-15 血液透析患者における薬物速度論的パラメータ⁴⁷⁾

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

幾何平均値（幾何標準偏差）、T_{max}は中央値（範囲）、Ae_{ur}は算術平均値（算術標準偏差）

n = 8 (a : n = 6, b : n = 7) * : 0 ~ 24時間

表VII-16 連続携行式腹膜透析患者における薬物速度論的パラメータ⁴⁷⁾

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

幾何平均値（幾何標準偏差）、T_{max}は中央値（範囲）、Ae_{ur}は算術平均値（算術標準偏差）

n = 8 * : 0 ~ 24時間

CL/f : 見掛けの全身クリアランス、CL_R : 腎クリアランス、Ae_{ur} : 尿中排泄率

11. その他

該当しない

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 重度の肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.2参照]

（解説）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等） [8.2、9.1.2、11.1.2参照]

（解説）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 低カリウム血症のある患者 [9.1.2、11.1.2参照]

（解説）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.5 クラスIA（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者 [10.1参照]

（解説）

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

「VIII. 7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

（解説）

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

「VIII. 6. (5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項参照

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.7 小児等 [9.7参照]

（解説）

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

「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、事前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。 [11.1.1参照]

（解説）

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

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」参照

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。 [2.3、9.1.2、11.1.2参照]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

- 8.3 失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。投与にあたっては、これらの副作用が発現する場合があることを患者等に十分に説明すること。[11.1.7参照]

(解説)

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7」参照

8. 重要な基本的注意

- 8.4 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.4、11.1.13参照]

(解説)

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.4」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を起こすことがある。[11.1.5参照]

(解説)

キノロン系抗菌剤は抑制性神経伝達物質であるGABA（ γ -アミノ酪酸）のGABA_A受容体結合を阻害することにより、中枢神経系に対し興奮作用を示すことがある。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者では、中枢神経系の興奮性が上昇している可能性があり、本剤投与により、痙攣が発現する可能性があると考えられるので、慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.2 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者
心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。[2.3、2.4、8.2、11.1.2参照]

(解説)

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

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」参照

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.3 重症筋無力症の患者
症状を悪化させることがある。[11.1.11参照]

(解説)

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.11」参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 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

必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。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。[8.4、11.1.13参照]

（解説）

大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴もしくはリスク因子（マルファン症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、エーラス・ダンロス症候群等）を有する患者において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの海外の疫学研究の報告がある⁵³⁻⁵⁷⁾。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない（「VII. 10. (3) 腎障害患者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。臨床試験では除外されている。[2.2、16.6.2参照]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.2、VII. 10. (2) 肝障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（サル、経口）で流産が報告されている。[2.6参照]

（解説）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）

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

(7) 小児等

9.7 小児等

投与しないこと。動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節部の軟骨障害が認められている^{58,59)}。また、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.7参照]

（解説）

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

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

（参考）

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。 [11.1.4参照]

（解説）

海外において、アキレス腱炎及び腱断裂に関するフルオロキノロン系抗菌薬に共通の添付文書改訂が行われた。また、年齢及びコルチコステロイドとの併用について、フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスクは、当該因子なしの人と比べて当該因子ありの人で高いという海外の報告（ケースコントロールスタディ、コホートスタディ）がある⁶⁰⁾。この海外の措置及び海外の報告を踏まえて、日本の当局においても安全対策を検討した結果、フルオロキノロン系抗菌薬に共通の注意喚起が必要と判断して設定した。

9.8 高齢者

9.8.2 患者の一般状態に注意して慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績では、高齢者において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。特に、体重が40kg未満の高齢者では血中・組織内濃度が高くなるおそれがあり、副作用が発現しやすい。 [7.2、11.1.2、11.1.10参照]

（解説）

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

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」参照

※：「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
クラスIA抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド（アミサリン） ジソピラミド（リスモダン） シベンゾリン（シベノール） ピルメノール（ピメノール） クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール） 等 [2.5参照]	本剤を併用した場合、相加的なQT延長がみられるおそれがあり、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。	これらの抗不整脈薬は単独投与でもQT延長作用がみられている。

（解説）

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

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
チアジド系利尿剤 ループ系利尿剤 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。	これらの薬剤が有するカリウム排泄作用により、低カリウム血症を発現することがある。

（解説）

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

10.2 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
エリスロマイシン 抗精神病薬 三環系抗うつ薬	本剤を併用した場合、相加的なQT延長がみられるおそれがある。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告がある。

（解説）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10.2 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
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等 鉄剤	本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけるなど注意すること。	多価の金属イオン含有製剤を併用した場合、難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収を減少させ、血中濃度を低下させるためと考えられている。

（解説）

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

10.2 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
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又はタンパク結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

（解説）

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

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

10.2 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
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン等	本剤を併用した場合、痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経系におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。

（解説）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10.2 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
副腎皮質ホルモン剤 （経口剤、注射剤） プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

（解説）

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（血管浮腫等）（頻度不明）

意識消失、咽頭浮腫、顔面浮腫、呼吸困難、じん麻疹等があらわれた場合には投与を中止すること。ショックがあらわれた場合には直ちにアドレナリン等の投与により血圧の維持を図り、必要に応じて気道の確保、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔8.1参照〕

（解説）

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

以下にアナフィラキシー反応が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

症例の概要（外国症例）ーアナフィラキシー反応

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.2 心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）（頻度不明）、QT延長（0.1%未満）

不整脈の兆候がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。女性及び高齢者ではQT間隔が延長しやすい。[2.3、2.4、8.2、9.1.2、9.8.2参照]

（解説）

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

症例の概要（外国症例）－Torsades de pointes

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

また、海外文献において、キノロン剤を含む抗生剤を投与された患者のうち、女性及び高齢者でTorsades de pointesの発現頻度が高いとの報告がある⁶¹⁾。また、海外における本剤市販後の自発報告においても、Torsades de pointes発現症例に占める女性及び高齢者の割合が高かったことから、女性及び高齢者におけるQT 間隔延長の発現に注意を促す記載がCCDS*に追記された。国内では、これまでに本剤投与による「重篤な心疾患事象（QT延長関連）」症例が13例報告されているが、うち10例が女性及び65歳以上の高齢者であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.3 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

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

以下に偽膜性大腸炎が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

症例の概要（外国症例）－偽膜性大腸炎1

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

症例の概要（外国症例）－偽膜性大腸炎2

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.4 アキレス腱炎、腱断裂（いずれも頻度不明）等の腱障害

腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、外国において、投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。[9.8.1参照]

（解説）

キノロン系抗菌剤による治療において、まれにアキレス腱炎や腱断裂が発現することがある。リスクファクターとしては、高齢や副腎皮質ステロイド剤との併用療法等が知られている⁶⁰⁾。発現機序は不明であるが、キノロン系抗菌剤の直接作用やサイトカインを介した腱中コラーゲン分泌細胞への作用等が考えられる。

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

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

以下に腱炎や腱断裂が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

症例の概要（外国症例）－腱炎や腱断裂

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

*1：「国内承認外効能・効果」である。

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

*3：併用禁忌

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.5 痙攣（頻度不明）

[9.1.1参照]

（解説）

キノロン系抗菌薬は抑制性神経伝達物質であるGABA（ γ -アミノ酪酸）のGABA_A受容体結合を阻害することにより、中枢神経系に対し興奮作用を示すことがある。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者では、中枢神経系の興奮性が上昇している可能性があり、本剤投与により痙攣が発現する可能性があると考えられるので慎重に投与すること。

以下に痙攣が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

症例の概要（外国症例）－痙攣

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

*：併用禁忌

11.1 重大な副作用

11.1.6 錯乱、幻覚（いずれも0.1%未満）等の精神症状

（解説）

本剤投与により錯乱、幻覚等の精神症状が発現することがある。

以下に錯乱が認められた症例の概要（外国症例）を示す。

症例の概要（外国症例）－錯乱

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

*：日本未発売

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.7 失神、意識消失（いずれも頻度不明）

失神、意識消失、意識レベルの低下等があらわれることがある。〔8.3参照〕

（解説）

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

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

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

症例の概要（外国症例）－失神

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

症例の概要（国内症例）－意識消失1

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例の概要（国内症例）－意識消失2

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

11.1 重大な副作用

11.1.8 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）（いずれも頻度不明）

（解説）

・「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）」

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

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

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

症例の概要（外国症例）－Stevens-Johnson症候群

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

以下に中毒性表皮壊死融解症が認められた症例の概要（国内症例）を示す。

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.9 劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（主に胆汁うっ滞性）（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）

劇症肝炎、肝炎（主に胆汁うっ滞性）、AST、ALT等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

（解説）

国内において、本剤との因果関係が否定できない「劇症肝炎」の症例が報告され、また本剤のCCDSにおいて「劇症肝炎」の記載があることから、「重大な副作用」の項に追記するとともに、副作用の症状も追記し、注意喚起を図ることにした。

以下に劇症肝炎が認められた症例の概要（国内症例）を示す。

症例の概要（国内症例） - 劇症肝炎

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
男 70歳代	胸膜炎（脂肪塞栓症、慢性腎不全、慢性心不全、僧帽弁逸脱、心房細動、高血圧、高脂血症、大動脈瘤）	200mg 3日	投与1日目 (投与開始日)	胸痛のため来院。胸膜炎疑いにて本剤の投与開始。	未回復
			投与3日目 (投与中止日)	透析病院の臨床検査にてAST：7,000、ALT：5,000と肝機能異常を認める。本剤、アルプロスタジルの投与中止。アルプロスタジルと本剤に対してDLST検査を実施した結果、両剤とも陰性。	
			中止1日後	6：00、意識障害、shock vitalにて、当院救急搬送。意識障害の原因は恐らくコレステロール塞栓症の悪化によるアシドーシスの為の循環障害と考えられた。AST：2,972、ALT：3,565。その後、AST、ALTは改善傾向であった。	
			中止2日後	肝機能異常の再増悪。意識障害（肝性昏睡Ⅱ度以上）及びPT低下（＜40%）が認められ、劇症肝炎の診断の下、血漿交換施行。 なお、腹部CT（実施日不明）では肝臓右葉が著明に委縮。	
			中止3日後	血漿交換施行。 以後、肝機能異常は改善傾向であった。	
			中止13日後	合併症（脂肪塞栓症）による循環不全の為、永眠。	

臨床検査値						
	投与1日目	投与3日目 (中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止12日後
AST (IU/L)	18	7,000	2,972	5,220	785	35
ALT (IU/L)	20	5,000	3,565	3,804	1,122	62
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	-	1.3	3.1	2.6	1.8
LDH (IU/L)	-	-	3,018	7,950	1,074	467
アルブミン (g/dL)	3.7	-	3.2	2.9	2.9	1.9
PT (%)	-	-	44	23	64	69
PT (INR)	-	-	1.88	2.56	1.59	1.25

併用薬	アルプロスタジル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾロン、酪酸菌配合剤、ベラパミル塩酸塩、クラリスロマイシン、ロスバスタチンカルシウム、沈降炭酸カルシウム、センノシド、人血小板濃厚液、人赤血球濃厚液
-----	--

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.10 低血糖（頻度不明）

重篤な低血糖があらわれることがある。高齢者、糖尿病患者であらわれやすい。
[9.8.2参照]

（解説）

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

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

症例の概要（国内症例）－低血糖

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

11.1 重大な副作用

11.1.11 重症筋無力症の悪化（頻度不明）

[9.1.3参照]

（解説）

動物試験において、他のフルオロキノロン系抗菌剤〔ノルフロキサシン、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し、試験結果からその他のフルオロキノロン系抗菌剤でも同様の作用を有する可能性があることが報告されている⁶²⁾。また、海外において、本剤投与後に重症筋無力症患者の症状が悪化した症例が7例報告されたことから、本剤のCCDSが改訂され、重症筋無力症患者に対し本剤を投与する際は注意する旨の記載が追記された。国内においては重症筋無力症の悪化の報告例はないが、上記の文献及び海外における副作用報告状況を踏まえ、注意喚起を図る必要があると判断し、「重大な副作用」の項に「重症筋無力症の悪化」を追記した。（2009年7月追記）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.12 横紋筋融解症（頻度不明）

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

（解説）

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

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
男性 80歳代	細菌性肺炎 (慢性心不全、慢性腎臓病、心不全、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、間質性肺疾患)	400mg/日 3日	投与開始約1年6ヵ月前	肺炎に対し、ガレノキサシン初回投与。	回復
			投与開始約1年5ヵ月前	再度肺炎発症し、ガレノキサシン2回目投与。多臓器不全のため緊急入院となった。ガレノキサシンのDLSTは陰性であり、低心機能および大動脈弁逆流があることから心原性と考えられた。CHDFを施行、全身状態改善し、心不全治療目的に転院。	
			投与開始約1年3ヵ月前	本剤初回投与。	
			投与開始約9ヵ月前	本剤2回目投与。	
			投与開始日	感冒症状あり、呼吸器内科受診。本剤（400mg/日）の3回目投与開始。腎機能障害あり。	
			投与開始3日目	全身倦怠感、体動困難出現。本剤の投与中止。	
			投与開始4日目（発現日）	朝起床できず、救急搬送。血液検査で多臓器不全指摘され、全身管理および透析目的に入院。尿所見では潜血（3+）の割には赤血球少数であり、ミオグロビン尿、横紋筋融解が疑われた。意識障害は無く、ビリルビンもそれほど上がっていない。同日ICU管理とし、CHDFを開始。DLST：本剤陰性。	
			投与開始5日目	肝・腎機能は改善傾向であったが、CK：71290IU/Lまで上昇したため、横紋筋融解による多臓器不全と診断した。CK分画では、CK-MMが90%以上、LDH分画では筋由来のLDH 4、5が上昇、Mb：19000ng/mL。アルドラーゼ：189U/L（基準：2.7-7.5）であった。同日より、自尿流出良好となる。	
			投与開始6日目	第3病日までCHDFを継続し、CK：3432IU/Lまで改善、一般病棟へ転棟した。以後、リハビリを行い、全身状態の改善を待つ。	
			投与開始14日目	横紋筋融解、多臓器不全は回復。	

臨床検査値

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

- 11.1.13 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）
[8.4、9.1.4参照]

（解説）

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照

11.1 重大な副作用

- 11.1.14 間質性肺炎（頻度不明）
11.1.15 急性腎障害（頻度不明）
11.1.16 過敏性血管炎（頻度不明）

（解説）

他のニューキノロン系抗菌剤の投与によりこれらの重大な副作用が発現したとする症例が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

※：基礎疾患として重度の不整脈を有する患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現頻度一覧表

1) 承認時

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

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

表Ⅷ-1 副作用の発現状況（承認時）

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

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

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

（調査期間：2000年1月～2002年3月）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 使用成績調査

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

表Ⅷ-2 副作用の種類別発現状況

調査施設数 ^{注1)}	805
収集症例数	6077
副作用発現症例数	156
副作用発現件数	196
副作用発現症例率	2.57%

副作用等の種類 ^{注2)}	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)	副作用等の種類 ^{注2)}	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.02)	胃腸障害	80 (1.32)
貧血	1 (0.02)	腹部不快感	8 (0.13)
代謝および栄養障害	1 (0.02)	腹痛	3 (0.05)
食欲減退	1 (0.02)	上腹部痛	11 (0.18)
精神障害	4 (0.07)	便秘	2 (0.03)
初期不眠症	1 (0.02)	下痢	23 (0.38)
不眠症	2 (0.03)	口内乾燥	1 (0.02)
落ち着きのなさ	1 (0.02)	消化不良	1 (0.02)
神経系障害	29 (0.48)	悪心	29 (0.48)
意識変容状態	1 (0.02)	口内炎	2 (0.03)
意識レベルの低下	1 (0.02)	嘔吐	12 (0.20)
注意力障害	1 (0.02)	口の感覚鈍麻	1 (0.02)
浮動性めまい	13 (0.21)	胃腸音異常	1 (0.02)
味覚異常	1 (0.02)	肝胆道系障害	11 (0.18)
錐体外路障害	1 (0.02)	肝機能異常	9 (0.15)
頭痛	1 (0.02)	肝障害	2 (0.03)
感覚鈍麻	4 (0.07)	皮膚および皮下組織障害	18 (0.30)
傾眠	3 (0.05)	薬疹	4 (0.07)
会話障害	1 (0.02)	多形紅斑	1 (0.02)
振戦	5 (0.08)	そう痒症	1 (0.02)
眼障害	2 (0.03)	発疹	6 (0.10)
眼瞼浮腫	1 (0.02)	蕁麻疹	4 (0.07)
視力障害	1 (0.02)	全身紅斑	1 (0.02)
耳および迷路障害	1 (0.02)	中毒性皮疹	1 (0.02)
回転性めまい	1 (0.02)	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.03)
心臓障害	4 (0.07)	関節炎	1 (0.02)
不整脈	1 (0.02)	筋痙攣	1 (0.02)
動悸	3 (0.05)	腎および尿路障害	3 (0.05)
上室性期外収縮	1 (0.02)	排尿困難	1 (0.02)
心室性期外収縮	1 (0.02)	血尿	1 (0.02)
		尿閉	1 (0.02)
		腎機能障害	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 ^{注2)}	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)	副作用等の種類 ^{注2)}	副作用等の種類別 発現件数 (発現率%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (0.20)	臨床検査	6 (0.10)
無力症	1 (0.02)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.02)
胸部不快感	2 (0.03)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.02)
異常感	3 (0.05)	白血球数減少	2 (0.03)
熱感	1 (0.02)	血小板数増加	1 (0.02)
倦怠感	3 (0.05)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.02)
末梢性浮腫	1 (0.02)	肝酵素上昇	1 (0.02)
口渇	2 (0.03)		

MedDRA/J Version 16.0

注1) 調査施設数は契約単位（診療科別）毎に集計した。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-3 主な患者背景因子別の副作用発現状況

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

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

^{注2)} 投与期間：休薬期間を除いて算出

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 特定使用成績調査Ⅱ（慢性呼吸器病変の二次感染に対する検討）

2008年1月から2010年6月までに500例（解析対象症例）を収集目標として調査を実施した。
以下に安全性解析対象症例484例から収集した副作用の副作用発現状況を示す。

表Ⅶ-4 副作用の種類別発現状況

調査施設数 ^{注1)}	148
収集症例数	484
副作用発現症例数	20
副作用発現件数	24
副作用発現症例率	4.13%
副作用等の種類 ^{注2)}	副作用等の種類別発現件数 (発現率%)
代謝および栄養障害	2 (0.41)
食欲減退	2 (0.41)
精神障害	1 (0.21)
不眠症	1 (0.21)
神経系障害	2 (0.41)
頭痛	1 (0.21)
傾眠	1 (0.21)
心臓障害	1 (0.21)
動悸	1 (0.21)
血管障害	1 (0.21)
ほてり	1 (0.21)
胃腸障害	9 (1.86)
上腹部痛	1 (0.21)
下痢	3 (0.62)
排便回数増加	1 (0.21)
悪心	3 (0.62)
口腔内不快感	1 (0.21)
肝胆道系障害	3 (0.62)
肝機能異常	3 (0.62)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.83)
そう痒症	1 (0.21)
発疹	2 (0.41)
そう痒性皮疹	1 (0.21)
腎および尿路障害	1 (0.21)
腎機能障害	1 (0.21)

MedDRA/J Version 16.0

注1) 調査施設数は契約単位（診療科別）毎に集計した。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-5 主な患者背景因子別の副作用発現状況

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

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

^{注2)} 投与期間: 休薬期間を除いて算出

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

誤飲等による過量投与によってQT延長を起こすことがある。

13.2 処置

心電図検査を行うことが望ましい。透析による除去率は低い。 [16. 6. 1参照]

<参考>

外国において、1日投与量が400mgを超えて投与された16例のうち、2例 (投与量: 1200mg/日及び2400mg/日) ※にQT延長が認められている。過量投与によってQT延長に関連する副作用の発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤を過量投与した場合には、催吐、胃洗浄、本剤の吸収を阻害する活性炭を投与するとともに、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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

※: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTPの誤飲対策について（平成8年3月27日付日薬連発第240号）」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

（解説）

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

また、ラットにおける反復投与毒性試験において、本剤（20、100、500mg/kg/日）を6ヵ月間経口投与した結果、500mg/kg/日群で甲状腺の濾胞上皮肥大、コロイド変性及び小濾胞の増加が観察された。

これら甲状腺病変の発現機序を調べるため、甲状腺ホルモンの代謝に重要なUDP-グルクロニルトランスフェラーゼを含む肝薬物代謝酵素活性及び甲状腺ホルモン合成への影響を検討したが、甲状腺ホルモンの代謝亢進及び合成阻害は認められず、発現機序は不明である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

（解説）

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

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理⁶⁷⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 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

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験⁶⁸⁾

動物種 (系統)	性、 n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/回)	試験成績	
マウス (NMRI系)	雌雄 各5/群	静脈内	雄：63、100、160 雌：100、125、160	LD ₅₀ (mg/kg)	雄：105 雌：130
ラット (WU系)	雌雄 各5/群	静脈内	雄：63、100、160、200 雌：100、160、200		雄：約112 雌：約146
マウス (NMRI系)	雌雄 各5/群	経口	125、500、2000		雄：約435 雌：758
ラット (WU系)	雌雄 各2/群	経口	500、2000		雄：約1320 雌：約1320
カニクイザル	雄2/群	経口	222.5、667.5、1335	概略の致死量 (mg/kg)	雄：約1335

(2) 反復投与毒性試験⁶⁹⁾

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験 (1)

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

注1：4週間回復性試験を実施

注2：13又は23週間回復性試験を実施

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験（2）

動物種 (系統)	性、 n/群	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
アカゲザル	雌雄 各3/群	4週	経口	10、50、 250/150 ^注 追加試験： 100、150	250/150mg/kg/日：死亡、体重の減少、消瘦、嘔吐、流涎、反応遅延、協調運動の異常、横臥位、痙攣、血漿中AST(GOT)、ALT(GPT)、及びGLDH活性の上昇、心拍数の減少、肝細胞の空胞化及び単細胞壊死、骨髄の細胞数減少及び充血 追加試験： 100mg/kg/日以上；嘔吐、流涎、摂餌量及び心拍数の減少 150mg/kg/日；体重減少、消瘦及び部分トロンププラスチン時間の延長 回復性試験： 4週間；回復性が認められた。 無毒性量：50mg/kg/日
	雌雄 各4/群	13週	経口	15、45、 135	135mg/kg/日：嘔吐、流涎、痙攣運動、横臥位、活動性低下、閉眼、無関心、消瘦、体重増加抑制、血漿中GLDH活性の上昇及び尿中蛋白の増加 無毒性量：45mg/kg/日
	雌雄 各4/群	6ヵ月	経口	15、45、 135	45mg/kg/日以上：血漿中ALT（GPT）及びGLDH活性の上昇 135mg/kg/日：死亡（切迫屠殺）、嘔吐、流涎、横臥位、痙攣、呼吸促迫、無関心、消瘦、体重増加抑制、摂餌量の減少、血漿中AST（GOT）活性、総ビリルビンの上昇、拡張期血圧の低下、心拍数の減少、肝重量増加、小葉周辺性肝細胞の細胞質内にグリコーゲン封入体 無毒性量：15mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	雌雄 各4/群	4週	経口	10、30、 90	10mg/kg/日以上：前肢手根間関節の屈曲 30mg/kg/日以上：関節軟骨の変化 90mg/kg/日：死亡（切迫屠殺）、活動性低下、消瘦、反射消失、血漿中ALT（GPT）及びGLDH活性の上昇、水晶体の被膜下皮質空胞化、肝薬物代謝酵素（CYP1A1）活性の亢進及びQT間隔の延長傾向等 無毒性量：10mg/kg/日未満
	雌雄 各4/群	13週	経口	60	流涎、甲状腺関連パラメータの増加、肝薬物代謝酵素活性の亢進、甲状腺の重量増加、濾胞上皮肥大、コロイド空胞化の増加、関節軟骨の変化 肝臓に対する無毒性量：60mg/kg/日以上

注：投与23日目から投与量を150mg/kg/日に減量

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

表Ⅸ-4 遺伝毒性⁷⁰⁾

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

(4) がん原性試験

ラット〔(WI) BR系、*n* = 雌雄各28/群〕を用いた二段階発がん性試験（459mg/kg/日）では、がん原性を示唆する所見は認められなかった⁷¹⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-5 生殖発生毒性試験⁷²⁾

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性（モルモット等）

モルモット（Hartley系、*n*＝雄6～12/群）及びマウス（BALB/cAnNCrj系、*n*＝雄6/群）を用いた抗原性試験において、抗原性は認められなかった⁷³⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 中枢神経系への影響（サル）

アカゲザル（ n ＝雌雄各2/群）を用いた脳波検査（150mg/kg/日、4週間経口投与）では、 β 波の増加、 δ 、 θ 及び α 1波の減少がみられ、投与前からスパイク複合波が観察されていた（痙攣閾値の低さが示唆された）動物に痙攣が認められた⁷⁴⁾。

3) 光毒性（*in vitro*、モルモット、マウス）⁷⁵⁾

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

4) 光感作性（ラット）

ラット（有色ラットFB30を含むWistar系、 n ＝雌5～6/群）を用いた光感作試験（UV-LNA）では、光感作性は認められなかった⁷⁶⁾。

5) 光遺伝毒性（*in vitro*）⁷⁷⁾

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

6) 関節・腱毒性

表Ⅸ-6 関節・腱毒性⁷⁸⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

7) 眼毒性 (イヌ)

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

8) 肝毒性 (*in vitro*)

ラット及びイヌの初代培養肝細胞を用いた*in vitro*肝細胞毒性試験では、検討した最高濃度の100 μ g/mLまで肝細胞への影響は認められなかった⁷⁹⁾。

9) 心機能に対する作用 (イヌ等、*in vitro*) ⁸⁰⁾

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

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

10) 非ステロイド性抗炎症剤との相互作用 (マウス、*in vitro*) ⁸¹⁾

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

マウス (ddY、 $n =$ 雄5/群) において、本薬単独又はフェンブフェン^注の活性代謝物ビフェニル酢酸との併用投与において20 μ g/匹で痙攣を誘発しなかった。また、GABA受容体結合への阻害作用 (50%阻害濃度 : IC₅₀値) は、本薬単独では10⁻³mol/L以上、ビフェニル酢酸併用時でも1 $\times$ 10⁻³mol/Lであった。 (*in vitro*)

注 : フェンブフェンは販売中止

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アベロックス錠 400mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モキシフロキサシン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：48ヵ月（外箱等に表示）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1999 年 6 月 21 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

アベロックス錠 400mg

製造販売承認年月日：2005 年 10 月 11 日

承認番号：21700AMY00241000

薬価基準収載年月日：2005 年 12 月 9 日

販売開始年月日：2005 年 12 月 9 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：2018 年 3 月 29 日

内容：「効能・効果、用法・用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

再審査期間：2005年10月11日～2013年10月10日

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
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 第二版 (https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf) (2022/7/19 アクセス)	—	—
2)	Schentag, J. J. et al. : <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 32 (S1), S39-46 (2001)	11249828	B059425
3)	バイエル薬品社内資料 [国内第Ⅰ相臨床試験 (単回投与試験) における安全 性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ト.1.1.1)]	—	B153835
4)	バイエル薬品社内資料 [国内第Ⅰ相臨床試験 (反復投与試験) における安全 性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ト.1.1.3)]	—	B153836
5)	バイエル薬品社内資料 [国外第Ⅰ相臨床試験 (2005年10月11日承認、申請 資料概要ト.1.2)]	—	B153837
6)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅲ相試験／市中肺炎 (2005年10月11日承 認、申請資料概要ト.1.5.1)]	—	B153883
7)	バイエル薬品社内資料 [市中肺炎を対象とした二重盲検比較試験／ブリッ ジング試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ト.1.6.1)]	—	B153838
8)	バイエル薬品社内資料 [呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験 (2005年 10月11日承認、申請資料概要ト.1.6.2)]	—	B153839
9)	バイエル薬品社内資料 [皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ト.1.6.3)]	—	B153840
10)	バイエル薬品社内資料 [第Ⅰ相臨床試験・光過敏症に対する検討 (2005年 10月11日承認、申請資料概要ト.1.3.5.1)]	—	B153841
11)	Man, I. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 43 (S-B), 77 (1999)	10382879	B059529
12)	バイエル薬品社内資料 [日本人を対象としたQTc延長 (2005年10月11日承 認、申請資料概要ト.1.3.4)]	—	B153842
13)	バイエル薬品社内資料 [国外第Ⅲ相臨床試験におけるQTc延長 (2005年10 月11日承認、申請資料概要ト.4.3.1)]	—	B153844
14)	再審査報告書 (2018年3月29日) (https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180320001/630004000_21700AMY00241000_A100_1.pdf) (2022/8/22アクセス)	—	—
15)	小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, 53 (S-3), 27-46 (2005)	—	B059458
16)	小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, 53 (S-3), 47-59 (2005)	—	B059459
17)	荒田次郎他：日本化学療法学会雑誌, 53 (S-3), 60-73 (2005)	—	B059460
18)	Patel, T. et al. : <i>Respiratory Medicine</i> , 94 (2), 97-105 (2000)	10714413	B059528
19)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅲ相試験／慢性気管支炎の急性増悪 (2005 年10月11日承認、申請資料概要ト.1.5.2)]	—	B153884
20)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅲ相試験／単純性皮膚及び皮膚組織感染症 (2005年10月11日承認、申請資料概要ト.1.5.3)]	—	B153885
21)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅲ相試験／急性副鼻腔炎 (2005年10月11日 承認、申請資料概要ト.1.5.4)]	—	B153886
22)	Dalhoff, A. et al. : <i>Chemotherapy</i> , 42 (6), 410-425 (1996)	8957575	B059445
23)	Schedletzky, H. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 43 (S-B), 31-37 (1999)	10382873	B059457
24)	西野武志他：日本化学療法学会雑誌, 53 (S-3), 1-15 (2005)	—	B059446
25)	Woodcock, J. M. et al. : <i>Antimicrob. Agents. Chemother.</i> , 41 (1), 101-106 (1997)	8980763	B059530
26)	バイエル薬品社内資料 [Postantibiotic effect (PAE) (2005年10月11日承 認、申請資料概要ホ.1.1.5)]	—	B153845
27)	田中香お里他：日本化学療法学会雑誌, 53 (S-3), 21-26 (2005)	—	B059327
28)	バイエル薬品社内資料 [標準菌株に対する抗菌活性 (2005年10月11日承 認、申請資料概要ホ.1.1.1)]	—	B153846

XI. 文 献

- | | | |
|--|----------|---------|
| 29) バイエル薬品社内資料 [国内第 I 相臨床試験PKパラメータ (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.1.1)] | — | B153847 |
| 30) バイエル薬品社内資料 [国内のPK/PD パラメータ (Cmax/MIC及びAUC/MIC) の用量比較 (2005年10月11日承認、申請資料概要効能・効果2表16)] | — | B153848 |
| 31) 大西明弘他：薬理と治療, 33 (10), 1029-1045 (2005) | — | B059456 |
| 32) バイエル薬品社内資料 [臨床薬理試験／絶対的バイオアベイラビリティ (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.2.4)] | — | B153849 |
| 33) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける単回投与時の血漿中濃度 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.1.1.1.2)] | — | B153850 |
| 34) バイエル薬品社内資料 [雄性ラットにおける腸肝循環の検討 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.4.3)] | — | B153851 |
| 35) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける単回経口投与時の臓器・組織分布 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.2.1)] | — | B153852 |
| 36) バイエル薬品社内資料 [妊娠ラットにおける胎盤・胎児への移行 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.2.3)] | — | B153853 |
| 37) バイエル薬品社内資料 [授乳中ラットに単回経口投与した時の乳汁中への移行 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.4.4)] | — | B153854 |
| 38) バイエル薬品社内資料 [肺組織への移行 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.2.5)] | — | B153855 |
| 39) Soman, A. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 44 (6), 835-838 (1999) | 10590288 | B059406 |
| 40) Gehanno, P. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 49 (5), 821-826 (2002) | 12003977 | B059421 |
| 41) Muller, M. et al. : <i>Antimicrob. Agents. Chemother.</i> , 43 (10), 2345-2349 (1999) | 10508004 | B059420 |
| 42) Siefert, H. M. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 43 (S-B), 69-76 (1999) | 10382878 | B059442 |
| 43) Stass, H. et al. : <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 43 (S-B), 83-90 (1999) | 10382880 | B059422 |
| 44) バイエル薬品社内資料 [ラット、サル及びヒトの肝ミクロゾーム分画における代謝 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.3.2)] | — | B153856 |
| 45) バイエル薬品社内資料 [CYP分子種に対する阻害能 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.2.3.3)] | — | B153857 |
| 46) バイエル薬品社内資料 [MFLXの硫酸抱合代謝物の <i>in vitro</i> 抗菌活性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ホ.1.4)] | — | B153858 |
| 47) バイエル薬品社内資料 [透析患者における薬物動態 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.2.7.4)] | — | B153859 |
| 48) バイエル薬品社内資料 [臨床薬理試験／QTc延長に対する検討 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.1.5)] | — | B153843 |
| 49) バイエル薬品社内資料 [軽～中等度の肝障害患者における薬物動態 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.2.7.1)] | — | B153860 |
| 50) バイエル薬品社内資料 [中等度の肝障害患者における薬物動態 (2005年10月11日承認、申請資料概要へ.3.2.7.1)] | — | B153861 |
| 51) Pugh, R. N. et al. : <i>Br. J. Surg.</i> , 60 (8), 646-649 (1973) | 4541913 | B059630 |
| 52) Stass, H. et al. : <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 53 (3), 232-237 (2002) | 11874385 | B059419 |
| 53) Daneman N et al. : <i>BMJ Open</i> 5 (11), e010077 (2015) | 26582407 | B127909 |
| 54) Lee CC et al. : <i>JAMA Intern Med</i> 175 (11), 1839-1847 (2015) | 26436523 | B127910 |
| 55) Pasternak B et al. : <i>BMJ</i> , 360 K678 (2018) | 29519881 | B127911 |
| 56) LeMaire SA et al. : <i>JAMA Surg</i> 153 (9), e181804 (2018) | 30046809 | B127908 |
| 57) Lee CC et al. : <i>J Am Coll Cardiol</i> 72 (12), 1369-1378 (2018) | 30213330 | B125978 |
| 58) バイエル薬品社内資料 [幼若イヌにおける亜急性毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.7.1)] | — | B153862 |
| 59) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける関節毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.7.3)] | — | B153863 |

XI. 文 献

60)	Stephenson AL et al. : <i>Drug Saf</i> 36 (9), 709-721 (2013)	23888427	B132367
61)	Justo, D. et al. : <i>Eur. J. Int. Med.</i> , 17(4), 254-259 (2006)	16762774	B059544
62)	Sieb, J. P. : <i>Neurology</i> , 50(3), 804-807 (1998)	9521283	B059631
63)	バイエル薬品社内資料 [イヌにおける亜慢性毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.2.6)]	—	B153864
64)	バイエル薬品社内資料 [ラットにおける慢性毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.2.7)]	—	B153865
65)	バイエル薬品社内資料 [イヌにおける亜急性毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.2.3)]	—	B153866
66)	バイエル薬品社内資料 [イヌにおける眼毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.8)]	—	B153867
67)	バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ホ.2.1)]	—	B153868
68)	バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験 (マウス・ラット、サル) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.1)]	—	B153869
69)	バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験 (ラット、サル、イヌ) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.2)]	—	B153870
70)	バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.4)]	—	B153871
71)	バイエル薬品社内資料 [ラットを用いた二段階発がん性試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.5)]	—	B153872
72)	バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 (ラット、サル) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.3)]	—	B153888
73)	バイエル薬品社内資料 [抗原性試験 (モルモット・マウス) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.2)]	—	B153873
74)	バイエル薬品社内資料 [サルを用いた中枢神経毒性試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.3.1)]	—	B153887
75)	バイエル薬品社内資料 [光毒性試験 (<i>in vitro</i> 、モルモット、ヘアレスマウス) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.4)]	—	B153874
76)	バイエル薬品社内資料 [ラットにおける光感作性試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.5.1)]	—	B153875
77)	バイエル薬品社内資料 [光遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>) (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.6)]	—	B153876
78)	バイエル薬品社内資料 [幼若イヌ、イヌ・サル・ヒト初代培養軟骨細胞 (<i>in vitro</i>)、幼若ラット、成熟ラットにおける関節・腱毒性 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.7)]	—	B153877
79)	バイエル薬品社内資料 [ラット、イヌ及びヒトの初代培養肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 肝毒性試験 (2005年10月11日承認、申請資料概要ニ.6.9)]	—	B153878
80)	バイエル薬品社内資料 [心機能に及ぼす影響 (イヌ等、 <i>in vitro</i>) (2005年10月11日承認、申請資料概要ホ.2.3)]	—	B153879
81)	バイエル薬品社内資料 [非ステロイド性抗炎症剤との相互作用 (マウス、 <i>in vitro</i>) (2005年10月11日承認、申請資料概要ホ.2.2)]	—	B153880
82)	バイエル薬品社内資料 [アベロックス錠の粉碎後安定性試験]	—	B155120
83)	Burkhardt O et al. : <i>Clin Pharmacokinet</i> , 44(9), 969-76 (2005)	16122283	B059465

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

〔効能又は効果〕

〈適応菌種〉

モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎

〔効能又は効果に関連する注意〕

〈表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染〉

5.1 一次選択薬としての使用は避けること。

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎〉

5.2 「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。

〔用法及び用量〕

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

〔用法及び用量に関連する注意〕

〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 体重が40kg未満の患者では、低用量（200mg）を用いるなど慎重に投与すること。〔9.8.2 参照〕

〈表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染〉

7.3 本剤の投与期間は、原則として7日間以内とすること。

〈肺炎、副鼻腔炎〉

7.4 本剤の投与期間は、原則として10日間以内とすること。

XII. 参考資料

表XII-1 外国での発売状況

国名	アメリカ																								
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.																								
販売名	Avelox																								
剤形・規格	錠剤・400mg																								
承認年月日	1999年12月10日																								
効能又は効果	成人（18歳以上）における本剤感受性菌による下記感染症の治療が適応である。 ・肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、クレブシエラ・ニューモニエ、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエによる市中肺炎 ・メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌による単純性皮膚及び皮膚組織感染症 ・メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター・クロアカによる複雑性皮膚及び皮膚組織感染症 ・大腸菌、バクテロイデス・フラジリス※、ストレプトコッカス・アンギノサス、ストレプトコッカス・コンステラータス、腸球菌※、プロテウス・ミラビリス、クロストリジウム・パーフリンゲンス※、バクテロイデス・テタイオタオミクロン※、ペプトストレプトコッカス属※による膿瘍のような複数菌感染による複雑性腹腔内感染症※ ・ペスト菌によるペスト※ ・肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスによる急性細菌性副鼻腔炎 ・肺炎球菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌※、クレブシエラ・ニューモニエ、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、モラクセラ・カタラーリスによる慢性気管支炎の急性細菌性増悪																								
用法及び用量	1回400mgを24時間ごとに経口投与する。投与期間は、感染症に応じて次のとおりとする。 <table><tr><td>感染症注</td><td>1日用量</td><td>投与期間</td></tr><tr><td>市中肺炎</td><td>400mg</td><td>7～14※※日間</td></tr><tr><td>単純性皮膚及び皮膚組織感染症</td><td>400mg</td><td>7日間</td></tr><tr><td>複雑性皮膚及び皮膚組織感染症</td><td>400mg</td><td>7～21※※日間</td></tr><tr><td>複雑性腹腔内感染症※</td><td>400mg</td><td>5～14※※日間</td></tr><tr><td>ペスト※</td><td>400mg</td><td>10～14※※日間</td></tr><tr><td>急性細菌性副鼻腔炎</td><td>400mg</td><td>10日間</td></tr><tr><td>慢性気管支炎の急性細菌性増悪</td><td>400mg</td><td>5日間</td></tr></table> 注：効能・効果に示した原因菌によるもの マグネシウム、アルミニウム、鉄、又は亜鉛を含む製品（制酸剤、スクラルファート、マルチビタミン、ジダノシン懸濁錠・小児用細粒を含む）と併用する場合には、本剤を少なくともこれら薬剤の服用4時間前又は8時間後以降に服用すること。服用を忘れた場合には、次回服用予定の8時間以上前であればその時点で服用すること。次回服用の8時間以内の場合は、服用せずに次のスケジュールに規定どおりの用量を服用し、2回分を服用しないこと。	感染症注	1日用量	投与期間	市中肺炎	400mg	7～14※※日間	単純性皮膚及び皮膚組織感染症	400mg	7日間	複雑性皮膚及び皮膚組織感染症	400mg	7～21※※日間	複雑性腹腔内感染症※	400mg	5～14※※日間	ペスト※	400mg	10～14※※日間	急性細菌性副鼻腔炎	400mg	10日間	慢性気管支炎の急性細菌性増悪	400mg	5日間
感染症注	1日用量	投与期間																							
市中肺炎	400mg	7～14※※日間																							
単純性皮膚及び皮膚組織感染症	400mg	7日間																							
複雑性皮膚及び皮膚組織感染症	400mg	7～21※※日間																							
複雑性腹腔内感染症※	400mg	5～14※※日間																							
ペスト※	400mg	10～14※※日間																							
急性細菌性副鼻腔炎	400mg	10日間																							
慢性気管支炎の急性細菌性増悪	400mg	5日間																							

※：国内承認外効能又は効果（「V. 1. 効能又は効果」項参照）

（2022年8月時点）

※※：国内承認外用法及び用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」項参照）

XII. 参考資料

国名	イギリス
会社名	Bayer plc
販売名	Avelox
剤形・規格	錠剤・400mg
承認年月日	2003年3月13日
効能又は効果	適応は、本剤感受性菌による下記感染症に限られる。 以下の適応症では、感染症の初期治療に一般的に推奨される他の抗菌剤を使用することが不適切であると考えられる場合にのみ使用するべきである。 ・急性細菌性副鼻腔炎 ・慢性気管支炎の急性増悪 以下の適応症では、感染症の初期治療に一般的に推奨される抗菌剤を使用することが不適切であると考えられる場合、またはそれらが失敗した場合にのみ使用するべきである。 ・市中肺炎（重症例は除く） ・軽症～中等症骨盤内感染※ 以下の適応症でモキシフロキサシンの静脈内投与（国内未承認）による初期治療中に改善がみられた場合に使用できる。 ・市中肺炎 ・複雑性皮膚軟部組織感染症 皮膚・皮膚組織感染症および重症市中肺炎の初期治療に使用するべきではない。抗菌薬の適正使用に関するガイダンスを考慮して使用すること。
用法及び用量	用量：1回1錠を1日1回投与。 用法：十分量の液体とともに服用すること。食事の有無に関わらず服用可能である。 投与期間：投与期間は以下のとおりとすること。 ・慢性気管支炎の急性増悪：5～10※※日間 ・市中肺炎：10日間 ・急性細菌性副鼻腔炎：7日間 ・軽症～中等症骨盤内感染※：14※※日間 臨床試験では、最長14日間までの検討が行われている。 推奨用量（1日1回400mg）及び投与期間を超えて投与しないこと。

※：国内承認外効能又は効果（「V. 1. 効能又は効果」項参照）

（2022年8月時点）

※※：国内承認外用法及び用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」項参照）

上記を含み、2022年5月現在、世界97ヵ国で承認、91ヵ国で販売されている。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項等への記載は以下のとおりであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【2. 禁忌】

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（サル、経口）で流産が報告されている。 [2.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available human data establishing a drug associated risk with the use of moxifloxacin. Based on animal studies with moxifloxacin, Avelox may cause fetal harm. Moxifloxacin was not teratogenic when administered to pregnant rats (IV and oral), rabbits (IV), and monkeys (oral) at exposures that were 0.25-2.5 times of those at the human clinical dose (400mg/day Avelox). However, when moxifloxacin was administered to rats and rabbits during pregnancy and throughout lactation (rats only) at doses associated with maternal toxicity, decreased neonatal body weights, increased incidence of skeletal variations (rib and vertebra combined), and increased fetal loss were observed (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Animal reproductive and development studies were done in rats, rabbits and cynomolgus macaques. Moxifloxacin did not cause fetal malformations when administered to pregnant rats during organogenesis (gestation days 6 to 17) at oral doses as high as 500 mg/kg/day or 0.24 times the maximum recommended human dose based on systemic exposure (AUC), but decreased fetal body weights and slightly delayed fetal skeletal development were observed. Intravenous administration of 80 mg/kg/day (approximately 2 times the maximum recommended human dose based on
----------------	---

	body surface area) to pregnant rats resulted in maternal toxicity and a marginal effect on fetal and placental weights and the appearance of the placenta (Gestation days 6 to 17). Fetal malformations were not observed at intravenous doses as high as 80 mg/kg/day (approximately 2 times the maximum recommended human dose based on body surface area) in litters of pregnant rats that received moxifloxacin during organogenesis (Gestation days 6 to 17). Intravenous administration of 20 mg/kg/day (approximately equal to the maximum recommended human oral dose based upon systemic exposure) to pregnant rabbits during organogenesis (gestation days 6 to 20) resulted in decreased fetal body weights and delayed fetal skeletal ossification. When rib and vertebral malformations were combined, there was an increased fetal and litter incidence of these effects in rabbits. Signs of maternal toxicity in rabbits at this dose included mortality, abortions, marked reduction of food consumption, decreased water intake, body weight loss and hypoactivity. Fetal malformations were not observed when pregnant cynomolgus macaques were given oral doses as high as 100 mg/kg/day (2.5 times the maximum recommended human dose based upon systemic exposure) during organogenesis (gestation days 20 to 50). An increased incidence of smaller fetuses was observed at 100 mg/kg/day in macaques. In a pre- and postnatal development study conducted in rats given oral doses from Gestation day 6, throughout gestation and rearing to Postpartum day 21, effects observed at 500 mg/kg/day (0.24 times the maximum recommended human dose based on systemic exposure (AUC)) included slight increases in duration of pregnancy and prenatal loss, reduced pup birth weight and decreased neonatal survival. Treatment-related maternal mortality occurred during gestation at 500 mg/kg/day in this study. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known if moxifloxacin is present in human milk. Based on animal studies in rats, moxifloxacin may be excreted in human milk (<i>see Data</i>). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AVELOX and any potential adverse effects on the breastfed child from AVELOX or from the underlying maternal condition. <u>Data</u> In lactating rats given a single oral dose of 4.59 mg/kg moxifloxacin (approximately 9 times less than the recommended human dose based on body surface area) 8 days postpartum, there was very low excretion of substance-related radioactivity into the milk, amounting to approximately 0.03% of the dose. (2020年5月)
--	---

XII. 参考資料

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2022年8月)
---	--------------

参考：分類の概要

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

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

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

小児等に対する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項等への記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

【2. 禁忌】

2.7 小児等 [9.7参照]

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

投与しないこと。動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節部の軟骨障害が認められている^{58,59)}。また、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [2.7参照]

出典	記載内容
米国の添付文書（2020年5月）	Pediatric Use Effectiveness in pediatric patients and adolescents less than 18 years of age has not been established. AVELOX causes arthropathy in juvenile animals. Limited information on the safety of AVELOX in 301 pediatric patients is available from the cIAI trial.
欧州のSPC（2020年11月9日）	Moxifloxacin is contraindicated in children and adolescents (< 18 years). Efficacy and safety of moxifloxacin in children and adolescents have not been established. Due to adverse effects on the cartilage in juvenile animals the use of moxifloxacin in children and adolescents < 18 years is contraindicated.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉砕⁸²⁾

①アベロックス錠400mgの粉砕物の安定性

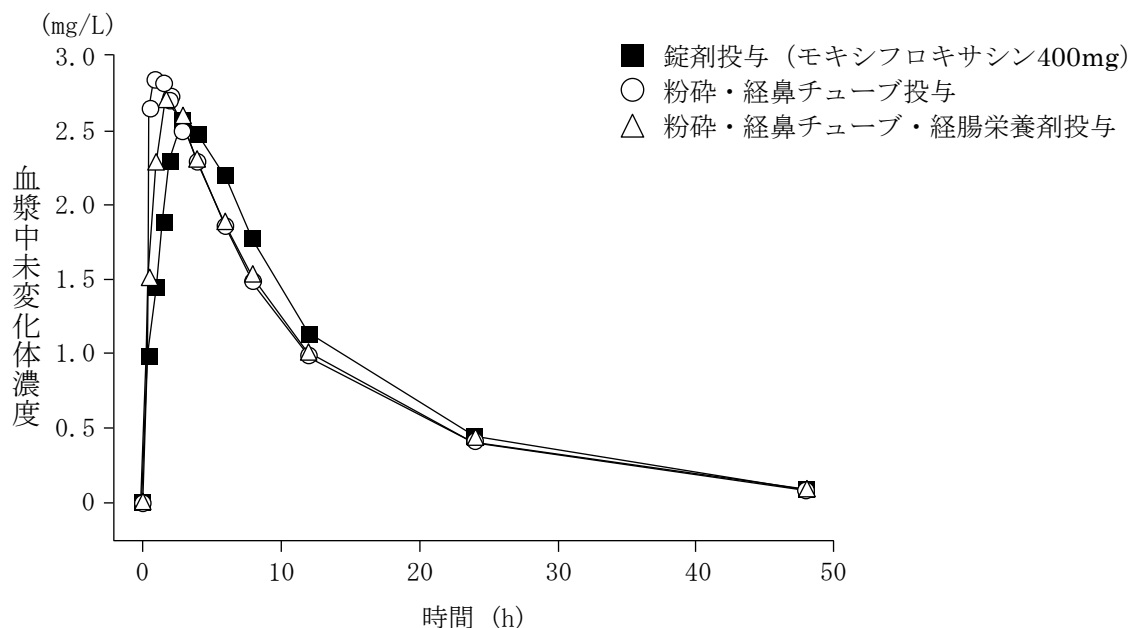
アベロックス錠400mgの粉砕物を25℃/60%RH、照度 1000Lux/hrの保存条件下で①開放容器
②アルミ袋（遮光気密5×5cm袋）にて0週（保存開始時）、1週間、2週間、4週間保存した場合の水分増加率、モキシフロキサシン塩酸塩残存率、性状は以下のとおりであった。

保存条件	保存期間	保存形態	結果（保存開始時との比較）
25℃60%RH 蛍光灯1000ルクス/hr	1週間、 2週間、 4週間	開放容器	水分増加量：1.5%程度 残 存 率：変化なし 性 状：表面のみ褐色に変化
25℃60%RH 蛍光灯1000ルクス/hr	1週間、 2週間、 4週間	アルミ袋 （遮光・気密）	水分増加量：変化なし 残 存 率：変化なし 性 状：変化なし

測定項目：水分増加量、モキシフロキサシン塩酸塩残存率、性状

②錠剤粉砕及び経鼻栄養チューブ投与時の薬物動態（外国人データ）⁸³⁾

健康成人（n=12）にクロスオーバーで錠剤、粉砕後水に懸濁して経鼻チューブで投与、粉砕後経鼻チューブで経腸栄養剤とともに投与の体内動態を検討した。主要なパラメータであるAUC_∞とC_{max}を比較した結果、錠剤投与と比較し、粉砕後水に懸濁して経鼻チューブで投与、粉砕後経鼻チューブで経腸栄養剤とともに投与それぞれ生物学的同等性に同等であった（解析方法：ANOVA）。



XIII. 備 考

パラメータ	錠剤投与 (n=12)	粉砕・経鼻チューブ投与 (n=12)	粉砕・経鼻チューブ・ 経腸栄養剤投与 (n=12)
AUC_{∞} (mg・h/L)	39.6 (1.13)	36.1 (1.16)	36.1 (1.12)
$C_{\max}$ (mg/L)	3.20 (1.12)	3.05 (1.19)	2.83 (1.15)
$t_{\max}$ (h)	1.75 (0.50-4.00)	1.00 (0.50-2.00)	1.75 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ (h)	9.86 (1.10)	9.96 (1.16)	9.91 (1.14)

幾何平均値 (SD)、 $t_{\max}$ は中央値 (範囲)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

特になし

専用アプリ「添文ナビ[®]」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アベロックス錠 添付文書



「添文ナビ[®]」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1.jp/org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元〔文献請求先及び問い合わせ先〕

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

〔コンタクトセンター〕

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-AVE-JP-0015-17-10

資材記号

AVE220401