

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 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製剤

プルリフロキサシン錠

スオード[®]錠100

SWORD[®] TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 プルリフロキサシン132.1mg（活性本体として100mg）
一般名	和名：プルリフロキサシン（JAN） 洋名：Prulifloxacin（JAN）、prulifloxacin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2002 年 10 月 8 日 薬価基準収載年月日：2002 年 12 月 6 日 販売開始年月日：2002 年 12 月 6 日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 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―

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、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、IFの使用にあ

たっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	8
(1) 承認条件	2	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	8
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	8
1. 販売名	3	12. その他	8
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	9
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	19
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	28
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	28
(2) 溶解性	4	(7) その他	29
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	32
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	32
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	32
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	42
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	42
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	42
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	42
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	42
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	43
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	44
(5) その他	6	(1) 解析方法	44
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	44
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	6	(3) 消失速度定数	44
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	45
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	45
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	45
		(2) パラメータ変動要因	45

4. 吸収	45	2. 毒性試験.....	65
5. 分布	45	(1) 単回投与毒性試験.....	65
(1) 血液－脳関門通過性	45	(2) 反復投与毒性試験.....	65
(2) 血液－胎盤関門通過性	46	(3) 遺伝毒性試験.....	65
(3) 乳汁への移行性	47	(4) がん原性試験.....	66
(4) 髄液への移行性	47	(5) 生殖発生毒性試験.....	66
(5) その他の組織への移行性.....	47	(6) 局所刺激性試験.....	66
(6) 血漿蛋白結合率	47	(7) その他の特殊毒性.....	66
6. 代謝	48	X. 管理的事項に関する項目.....	68
(1) 代謝部位及び代謝経路	48	1. 規制区分.....	68
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分		2. 有効期間.....	68
子種、寄与率	49	3. 包装状態での貯法.....	68
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	49	4. 取扱い上の注意.....	68
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材.....	68
在比率	50	6. 同一成分・同効薬.....	68
7. 排泄	50	7. 国際誕生年月日.....	68
8. トランスポーターに関する情報.....	51	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
9. 透析等による除去率	51	準収載年月日、販売開始年月日.....	68
10. 特定の背景を有する患者.....	52	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他	52	等の年月日及びその内容.....	68
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目... 53		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
1. 警告内容とその理由	53	の内容.....	68
2. 禁忌内容とその理由	53	11. 再審査期間.....	68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	53	12. 投薬期間制限に関する情報.....	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	53	13. 各種コード.....	69
5. 重要な基本的注意とその理由.....	53	14. 保険給付上の注意.....	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 53		XI. 文献.....	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	53	1. 引用文献.....	70
(2) 腎機能障害患者	54	2. その他の参考文献.....	71
(3) 肝機能障害患者	54	XII. 参考資料.....	72
(4) 生殖能を有する者	54	1. 主な外国での発売状況.....	72
(5) 妊婦	54	2. 海外における臨床支援情報.....	72
(6) 授乳婦	54	XIII. 備考	73
(7) 小児等	54	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	54	あたっての参考情報.....	73
7. 相互作用	55	(1) 粉碎.....	73
(1) 併用禁忌とその理由	55	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	55	の通過性.....	73
8. 副作用	57	2. その他の関連資料.....	73
(1) 重大な副作用と初期症状.....	57		
(2) その他の副作用	58		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59		
10. 過量投与	61		
11. 適用上の注意	61		
12. その他の注意	61		
(1) 臨床使用に基づく情報	61		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	61		
IX. 非臨床試験に関する項目	62		
1. 薬理試験	62		
(1) 薬効薬理試験	62		
(2) 安全性薬理試験	62		
(3) その他の薬理試験	63		

略語表

略語	略語内容
ALT	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AST	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
BSP 試験	Bromsulphalein test
CL/F	経口クリアランス
CNS	coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
CPFX	Ciprofloxacin : シプロフロキサシン
CFU	Colony Forming Unit (細菌検査の結果に用いられる単位)
Cmax	最高血漿中濃度
ED ₅₀	50%有効用量
GFLX	Gatifloxacin : ガチフロキサシン
GST-P	グルタチオン S-トランスフェラーゼ P
hpf	high power field (尿沈渣検査の結果に用いられる単位)
ICG 試験	インドシアニングリーン試験
LAP	leucine aminopeptidase : ロイシンアミノペプチターゼ
LVFX	Levofloxacin : レボフロキサシン
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
NP-GNR	glucose-nonfermentative gram-negative rods : ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌
OCT	Ornithine Carbamyltransferase : オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
OFLX	Ofloxacin : オフロキサシン
PUFX	Prulifloxacin : プルリフロキサシン
T _{1/2}	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
UFX	Ulifloxacin
UTI	urinary tract infection : 尿路感染症
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 臨床試験において、呼吸器感染症、尿路感染症、感染性腸炎、胆嚢炎、胆管炎及びその他の感染症に対し良好な有効率(承認時：87.0%、2,003/2,303 例、使用成績調査時：94.9%、2,729/2,877 例)を示す（「V. 5. (7) その他」の項参照）。
- (2) 胆嚢組織及び胆汁への良好な移行性を示した。（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）
- (3) グラム陽性菌及び緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有す。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) 呼吸器感染・尿路感染等の緑膿菌等感染マウスモデルにおいて良好な治療効果を示した。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 使用成績調査における主な副作用(臨床検査値異常を含む)は、下痢、悪心、発疹等であった(再審査終了時)。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、大動脈瘤、大動脈解離、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、せん妄、記憶障害等の精神症状、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害等の重篤な腎障害、肝機能障害、黄疸、心室頻拍（Torsade 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、痙攣、血管炎、重症筋無力症の悪化があらわれることがある。（「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

該当資料なし

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、 最適使用推進ガイドライン等	有無
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
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022 年 10 月 28 日現在)

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

スオード[®]錠 100

(2) 洋名

SWORD[®] TABLETS

(以下、販売名の「[®]」は省略する。)

(3) 名称の由来

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

2．一般名

(1) 和名 (命名法)

プルリフロキサシン

(2) 洋名 (命名法)

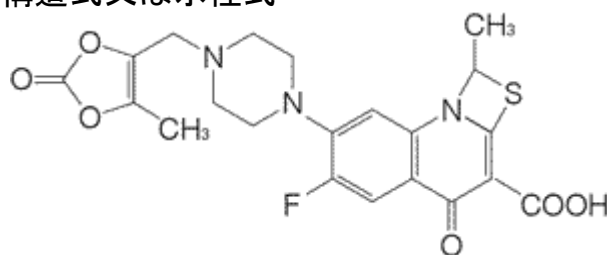
Prulifloxacin (JAN)

prulifloxacin (INN)

(3) ステム (stem)

antibacterials, nalidixic acid derivatives: -oxacin ¹⁾

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式: $C_{21}H_{20}FN_3O_6S$

分子量: 461.46

5．化学名 (命名法) 又は本質

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

略号: PUFX

開発番号: NM441

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

(2) 溶解性

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

表Ⅲ-1 PUFXの各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

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

表Ⅲ-2 PUFXの各pHの緩衝液に対する溶解度 (20℃)

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 220℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.24

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層／水層、20℃)

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

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性はない。（ラセミ体）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	ガラス瓶(密栓)	0.5、1、2、3 箇月	規格内。 また、類縁物質の増加（2 箇月目より）が認められた。
					開放シャーレ		微黄色から淡黄色に外観の変化及び溶状の変化（0.5 箇月目より）、水分の増加及び含量の低下（3 箇月目より）が認められ、規格外となった。また、類縁物質の増加（3 箇月目より）が認められた。
	湿度	40℃	50%RH	暗所	開放シャーレ	0.5、1、2、3 箇月	含量の低下（50%RH:3 箇月目、75%RH 及び 90%RH：0.5 箇月目より）が認められ、規格外となり、高湿度ほど含量の低下が認められた。90%RH 条件下では、水分の増加（0.5 箇月目より）が認められ、規格外となった。 また、全条件下で類縁物質の増加（0.5 箇月目より）が認められた。
			75%RH				
			90%RH				
	光	室温	—	白色蛍光灯（800 ルクス）	開放シャーレ ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	微黄色から黄色に外観の変化（0.5 箇月目より）、溶状の変化（2 箇月目より）、含量の低下（3 箇月目より）が認められ、規格外となった。また、類縁物質の増加（3 箇月目より）が認められた。
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	乾燥剤入り ポリ瓶(密栓)	3、6、9、12、18、24、 30、36、42 箇月	規格内。 また、類縁物質の増加が認められた（24 箇月目より）。

試験項目：性状、結晶形、確認試験、純度試験 溶状、水分、含量、純度試験 類縁物質（参考値）

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
スオード錠100	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			8.1	4.1	197.1

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：meiji S-07

(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	有効成分（1錠中）	添加剤
スオード錠100	ブルリフロキサシン 132.1mg （活性本体※として100mg）	乳糖水和物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄、香料、バニリン

※活性本体：ulifloxacin

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

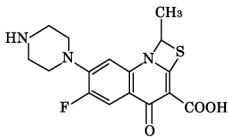
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

ulifloxacin		活性本体
-------------	---	------

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	開放 ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	2 箇月目より特異臭が認められ、規格外となった。	
					最終包装形態 ^{b)}		2 箇月目より特異臭が、3 箇月目に含量の低下が認められ、規格外となった。また、0.5 箇月目より類縁物質の増加が認められた。	
	湿度	40℃	50%RH	暗所	開放 ^{a)}	0.5、1、2、3 箇月	3 箇月目に特異臭及び含量の低下が認められ、規格外となった。また、1 箇月目より類縁物質の増加が認められた。	
			75%RH				1 箇月目より含量の低下、2 箇月目より特異臭、3 箇月目に外観の変化が認められ、規格外となった。また、0.5 箇月目より類縁物質の増加が認められた。	
		25℃	91%RH				0.5 箇月目より外観の変化、1 箇月目より溶出率及び含量の低下が認められ、規格外となった。また、0.5 箇月目より類縁物質の増加が認められた。	
	光	室温	—	近紫外線 ケミカルランプ	開放 ^{a)}	24 時間	規格内。	
				直射日光		6 時間		
		25℃	—	白色蛍光灯 (1000 ルクス)		7、14、25、35、50 日		
	長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	最終包装形態 ^{c)}	3、6、9、12、18、24、30、36、42 箇月	規格内。
	加速試験		40℃	75%RH	暗所	最終包装形態 ^{c)}	1、2、3、6 箇月	規格内。

試験項目；性状、確認試験、溶出試験、含量、純度試験 縁物質（参考値）

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

b) ポリプロピレンフィルム及びアルミ箔の PTP 包装を乾燥剤入りのアルミ袋に封入したもの。

c) 環状オレフィンのコポリマーフィルム及びアルミ箔の PTP 包装を乾燥剤入りのアルミ袋に封入したもの。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転、試験液 日局崩壊試験法第1液

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

(最小値 94.9%、最大値 100.1%)

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

PTP 包装 (乾燥剤入) 100 錠 (10 錠×10)

500 錠 (10 錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：環状オレフィンのコポリマーフィルム、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、アルミ箔

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〉

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

〈適応症〉

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」²⁾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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回 264.2mg（活性本体として 200mg）を1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1回用量は 396.3mg（活性本体として 300mg）を上限とする。

肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染には、プルリフロキサシンとして1回 396.3mg（活性本体として 300mg）を1日2回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年4月以前の承認品目）

(2) 臨床薬理試験

① 忍容性試験（単回、反復投与試験）

健康成人を対象に、下記の通り単回及び反復投与試験を実施した。

ステップ		投与量※・投与方法		被験者数
単回投与	1	26.4mg	空腹時経口投与	2
	2	66.1mg	空腹時経口投与	2
	3	132.1mg	空腹時経口投与	6
	4a	264.2mg	空腹時経口投与	6
	4b		食後経口投与	6
	5	528.4mg	空腹時経口投与	6
反復投与	6	396.3mg	1日2回7日間（13回）、朝夕食後経口投与	6
単回投与	7	792.6mg	空腹時経口投与	6
反復投与	8	528.4mg	1日2回7日間（13回）、朝夕食後経口投与	6

※プルリフロキサシンとしての1回投与量

単回投与において、ステップ3（132.1mg）の1例に頭痛、ステップ4a（264.2mg）の1例に頭重感が認められたが、いずれも軽度かつ一過性の症状であった。なお、ステップ1、2、4b、5及び7では自覚症状・他覚初見及び理学的所見に異常は認められなかった。

反復投与において、ステップ6（396.3mg）の1例にAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇が認められたが、その他検査等から入院拘束時のカロリー摂取と消費とのアンバランスによるものと考えられた。また別の1例に総（間接）ビリルビン上昇が認められたが、自他覚的異常は認められず、その後の検査等から本剤との因果関係は薄いと考えられた。ステップ8（528.4mg）の1例に因果関係があるかもしれないとされた下痢と眩暈が認められたが、いずれも非重篤で軽度であり、処置を行うことなく消失した。

また、いずれのステップにおいても、平衡機能検査、脳波等の中枢神経系への影響に異常は認められなかった。

注）：本剤の承認用法及び用量は、「通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回264.2mg（活性本体として200mg）を1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1回用量は396.3mg（活性本体として300mg）を上限とする。肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染には、プルリフロキサシンとして1回396.3mg（活性本体として300mg）を1日2回経口投与する。」である。

② ヒト糞便内細菌叢に及ぼす影響試験

健康成人男子7名を対象として、PUFXを1回264.2mg1日2回8日間投与し、ヒト糞便内細菌叢に及ぼす影響及び安全性を検討した結果、好気性菌数においては減少が認められ、嫌気性菌数においては大きな変動はなかった。

(3) 用量反応探索試験

後期臨床第Ⅱ相試験（臨床用量検討試験）

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

1) 慢性気道感染症に対する臨床用量検討試験^{3, 4)}

目的	PUFX の慢性気道感染症に対する臨床至適用量を検討する。
試験デザイン	無作為割り付けによる多施設共同群間比較試験
対象	慢性気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染（びまん性汎細気管支炎の感染性増悪及び気管支拡張症（感染時）を除く） 有効性解析症例数：82 例（PUFX-400 群 26 例、PUFX-600 群 28 例、OFLX 群 28 例） 副作用解析症例数：86 例（PUFX-400 群 28 例、PUFX-600 群 29 例、OFLX 群 29 例） 概括安全度解析症例数：86 例（PUFX-400 群 28 例、PUFX-600 群 29 例、OFLX 群 29 例） 有用性解析症例数：84 例（PUFX-400 群 27 例、PUFX-600 群 29 例、OFLX 群 28 例）
登録基準	1) 原則として 20 歳以上 80 歳未満の患者 2) 性別及び入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者 3) 細菌感染症として症状、所見の明確な患者 4) 軽症ないし中等症の感染症患者
除外基準	1) 本試験開始直前に PUFX または OFLX が投与された症例 2) 試験薬剤投与前の他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例 3) 起炎菌が UFX あるいは OFLX に耐性を示すことが明らかな症例 4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例 5) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例 6) 薬物アレルギー既往歴のある症例 7) キノロン薬にアレルギー既往のある症例 8) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例 9) 80 歳未満であっても老化などの症状が高度で、薬効評価に不適と考えられる症例 10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の症例 11) その他治験担当医師が不適当と判断した症例
試験方法	PUFX-400 群：PUFX 1 回 264.2mg 1 日 2 回 （PUFX 132.1mg 錠×2+PUFX プラセボ錠×1）/1 包 PUFX-600 群：PUFX 1 回 396.3mg 1 日 2 回（PUFX 132.1mg 錠×3）/1 包 OFLX 群：OFLX 1 回 200mg 1 日 3 回（OFLX 100mg 錠×2）/1 包 PUFX-400 群と PUFX-600 群の間は開箱後も識別不能性を確保し、3 群とも外観上識別不能な箱に収めて厳封。
投与期間	原則として 14 日間連続投与
主な評価項目	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の分類で判定する。 1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能 2) 細菌学的効果 推定起炎菌の消長をもとに次の分類で判断する。 1. 消失： 起炎菌が消失したもの、または試験終了時の症状が著明に改善し、検体の採取が不可能となったもの 2. 減少または部分消失： 起炎菌が明確に減少したもの、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失したもの 3. 菌交代： 治療開始時の起炎菌がすべて消失し、新たな起炎菌が出現したもの 4. 不変： 起炎菌の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの 5. 判定不能： 起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの ii. 安全性の評価 1) 副作用発現率等 ①随伴症状 随伴症状が発現した場合はその程度を「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で評価し、PUFX との因果関係を 1. 明らかに関係あり 2. 多分関係あり 3. 関係あるかも知れない 4. 関係ないらしい 5. 関係なし の 5 段階で評価する。 1, 2, 3 と判定されたものを副作用として集計する。

	②臨床検査 異常変動が認められた場合は、随伴症状と同じ分類で因果関係を評価し、1, 2, 3 と判定されたものを臨床検査異常変動として集計する。 2) 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の種類、程度、経過などを総括し、試験薬安全性を次の分類で判定する。 1. 安全である： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められないもの 2. ほぼ安全である： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であり、特別な対症療法を必要としなかったもの、または治療期間 3 日以内(健胃酸など)のもの 3. やや問題がある： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であったもので、治療期間 4 日以上、抗ヒスタミン剤、制吐剤、止痢剤など対症療法を必要としたもの、または試験薬剤の投与を中止するも重篤なものではなく、投与中比後の比較的短期間に症状、所見、異常値の改善が認められたもの 4. 問題がある： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められ、試験薬剤の投与の継続または中止にかかわらず、その程度が生死にかかわる重篤なもの、または投与中止後も長期間にわたり症状、所見、異常値の改善が認められないもの 5. 判定不能 iii. 有用性の評価 臨床効果及び概括安全度をもとに次の分類で判断する。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし 5. 判定不能																																																																																								
統計解析	データの解析には Kruskal-Wallis 検定、χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率法などにより各投与群間の背景因子及び薬効の比較を行う。検定の有意水準は両側 5% とする。各薬剤群間の背景因子に有意確率 15% 以下の偏りが認められた場合には、その影響について検討し、偏りの補正を行う。																																																																																								
結果	i . 有効性の評価 1) 臨床効果 有効率は PUFX-400 群 84.6% (22/26)、PUFX-600 群 89.3% (25/28) 及び OFLX 群 96.4% (27/28) であった。 表 V-1 臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">薬剤群</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="4">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率 (%)</th></tr><tr><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th></tr><tr><td>PUFX-400 群</td><td>26</td><td>1</td><td>21</td><td>3</td><td>1</td><td>84.6</td></tr><tr><td>PUFX-600 群</td><td>28</td><td>1</td><td>24</td><td>2</td><td>1</td><td>89.3</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>28</td><td>5</td><td>22</td><td>0</td><td>1</td><td>96.4</td></tr></table> 有効率：(著効+有効) / 症例数 また、重症度別の有効率は軽症度では PUFX-400 群 100% (18/18)、PUFX-600 群 88.2% (15/17)、OFLX 群 94.1% (16/17)、中等度では PUFX-400 群 4/8、PUFX-600 群 90.9% (10/11)、OFLX 群 100% (11/11) であった。 表 V-2 重症度別臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">重症度</th><th rowspan="2">薬剤群</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="4">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率 (%)</th></tr><tr><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th></tr><tr><td rowspan="3">軽症</td><td>PUFX-400 群</td><td>18</td><td>0</td><td>18</td><td>0</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>PUFX-600 群</td><td>17</td><td>0</td><td>15</td><td>2</td><td>0</td><td>88.2</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>17</td><td>1</td><td>15</td><td>0</td><td>1</td><td>94.1</td></tr><tr><td rowspan="3">中等症</td><td>PUFX-400 群</td><td>8</td><td>1</td><td>3</td><td>3</td><td>1</td><td>4/8</td></tr><tr><td>PUFX-600 群</td><td>11</td><td>1</td><td>9</td><td>0</td><td>1</td><td>90.9</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>11</td><td>4</td><td>7</td><td>0</td><td>0</td><td>100</td></tr></table> 有効率：(著効+有効) / 症例数	薬剤群	症例数	臨床効果				有効率 (%)	著効	有効	やや有効	無効	PUFX-400 群	26	1	21	3	1	84.6	PUFX-600 群	28	1	24	2	1	89.3	OFLX 群	28	5	22	0	1	96.4	重症度	薬剤群	症例数	臨床効果				有効率 (%)	著効	有効	やや有効	無効	軽症	PUFX-400 群	18	0	18	0	0	100	PUFX-600 群	17	0	15	2	0	88.2	OFLX 群	17	1	15	0	1	94.1	中等症	PUFX-400 群	8	1	3	3	1	4/8	PUFX-600 群	11	1	9	0	1	90.9	OFLX 群	11	4	7	0	0	100
薬剤群	症例数			臨床効果					有効率 (%)																																																																																
		著効	有効	やや有効	無効																																																																																				
PUFX-400 群	26	1	21	3	1	84.6																																																																																			
PUFX-600 群	28	1	24	2	1	89.3																																																																																			
OFLX 群	28	5	22	0	1	96.4																																																																																			
重症度	薬剤群	症例数	臨床効果				有効率 (%)																																																																																		
			著効	有効	やや有効	無効																																																																																			
軽症	PUFX-400 群	18	0	18	0	0	100																																																																																		
	PUFX-600 群	17	0	15	2	0	88.2																																																																																		
	OFLX 群	17	1	15	0	1	94.1																																																																																		
中等症	PUFX-400 群	8	1	3	3	1	4/8																																																																																		
	PUFX-600 群	11	1	9	0	1	90.9																																																																																		
	OFLX 群	11	4	7	0	0	100																																																																																		

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明した 35 例の細菌学的効果(消失率)は、PUFX-400 群 81.8% (9/11)、PUFX-600 群 90.9% (10/11)、OFLX 群 100% (13/13) の消失率であった。

表 V-3 細菌学的効果

薬剤群	症例数	細菌学的効果				消失率 (%)
		消失	減少または部分消失	菌交代	不変	
PUFX-400 群	11	9	0	1	1	81.8
PUFX-600 群	11	10	1	0	0	90.9
OFLX 群	13	13	0	0	0	100

消失率：消失/症例数

表 V-4 起炎菌別菌の消長

分離菌		PUFX-400 群			PUFX-600 群			OFLX 群		
		株数	消失 (%)	存続	株数	消失 (%)	存続	株数	消失 (%)	存続
陽性菌	<i>S. aureus</i>	0	—	—	3	3	0	1	1	0
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2	0	1	1	0	1	1	0
	小計	2	2	0	4	4	0	2	2	0
グラム陰性菌	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	3	0	0	—	—	3	3	0
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0	—	—	1	1	0
	<i>K. oxytoca</i>	0	—	—	1	1	0	0	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0	—	—	0	—	—
	<i>E. aerogenes</i>	1	0	1	0	—	—	1	1	0
	<i>P. aeruginosa</i>	0	—	—	3	2	1	0	—	—
	<i>H. influenzae</i>	4	4	0	5	5	0	5	5	0
	<i>A. denitrificans</i>	0	—	—	0	—	—	1	1	0
	小計	10	9 (90.0)	1	9	8	1	11	11 (100)	0
計		12	11 (91.7)	1	13	12 (92.3)	1	13	13 (100)	0

消失率：消失株数/株数

ii. 安全性の評価

1) 副作用

副作用の発現率は、PUFX-400 群 3.57% (1/28)、PUFX-600 群 10.34% (3/29)、OFLX 群 0% (0/29) であった。発現した副作用は、PUFX-400 群で胃痛・胃のむかつき・食欲不振が 1 例、PUFX-600 群で発疹、胃重感、食欲低下が各 1 例であり、消化器症状が主なものであった。いずれの症状も投与継続中又は投与中止により消失した。

表 V-5 副作用の種類及び発現率

副作用の種類	程度	薬剤群		
		PUFX-400 群	PUFX-600 群	OFLX 群
発疹	中等度	0	1	0
胃重感	軽度	0	1	0
胃痛・胃のむかつき・食欲不振	中等度	1	0	0
食欲低下	中等度	0	1	0
発現症例/評価症例数 (発現率：%)		1/28 (3.57)	3/29 (10.34)	0/29 (0)

2) 概括安全度

概括安全度は、PUFX-400 群 82.1% (23/28)、PUFX-600 群 89.7% (26/29)、OFLX 群 86.2% (25/29) であった。

表 V-6 概括安全度

薬剤群	症例数	概括安全度				安全率 (%)
		安全である	ほぼ安全である	やや問題がある	問題がある	
PUFX-400 群	28	23	4	1	0	82.1
PUFX-600 群	29	26	1	2	0	89.7
OFLX 群	29	25	4	0	0	86.2

安全率：安全である/症例数

	iii. 有用性 有用性は PUFX-400 群 81.5% (22/27)、PUFX-600 群 82.8% (24/29)、OFLX 群 96.4% (27/28) であった。 重症度別に臨床効果をみると、軽症例では PUFX-400 群で十分な効果が認められたが、中等症例では PUFX-400 群 4/8、PUFX-600 群 90.9% (10/11) の有効率であった。 このことから、PUFX は 1 回 264.2mg 1 日 2 回投与では軽度の呼吸器感染症に対して十分な効果が期待されるものの、難治性要素が強く他の呼吸器感染症と比較して緑膿菌の検出頻度が高い慢性気道感染症に対しては、1 回 396.8mg 1 日 2 回投与が必要であると考えられた。以上の成績から、慢性下気道感染症に対する PUFX の臨床至適用量として 1 回 396.8mg 1 日 2 回投与を選択し、臨床第Ⅲ相試験において、その有効性及び安全性を検証することとした。
--	--

2) 複雑性尿路感染症に対する臨床用量検討試験^{5, 6)}

目的	PUFX の複雑性尿路感染症に対する臨床至適用量を検討する。
試験デザイン	無作為割り付けによる多施設共同群間比較試験
対象	「UTI 薬効評価基準（第3版）」（以下「UTI 基準」）に規定する複雑性尿路感染症のうち、カテーテル非留置症例。ただし、前立腺術後1箇月未満の症例を除く。 有効性解析症例数：93例（PUFX-200群32例、PUFX-400群30例、OFLX群31例） 副作用解析症例数：116例（PUFX-200群39例、PUFX-400群38例、OFLX群39例） 概括安全度解析症例数：103例（PUFX-200群35例、PUFX-400群34例、OFLX群34例） 有用性解析症例数：91例（PUFX-200群29例、PUFX-400群30例、OFLX群32例）
登録基準	「UTI 基準」規定の患者条件に合致すること。 1) 年齢・性：20歳以上80歳未満、性別不問 2) 膿尿：投与前 ≥ 5 コ/hpf 3) 菌数：投与前 $\geq 10^4$ CFU/mL 4) 入院・外来は問わない
除外基準	1) すでにキノロン薬の反復投与がなされ無効であり、試験薬剤の効果が期待できない症例 2) 試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例 3) 本試験開始直前にPUFX または OFLX が投与されていた症例 4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例 5) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例 6) 薬物アレルギー既往歴のある症例 7) キノロン薬にアレルギー既往歴を有する症例 8) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例 9) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の症例 10) その他治験担当医師が不適当と判断した症例
試験方法	PUFX-200群：PUFX 1回132.1mg 1日2回 （朝、夕PUFX 1回132.1mg錠 $\times$ 1+PUFX プラセボ錠 $\times$ 1、昼PUFX プラセボ錠 $\times$ 2） PUFX-400群：PUFX 1回264.2mg 1日2回 （朝、夕PUFX 1回132.1mg錠 $\times$ 2、昼PUFX プラセボ錠 $\times$ 2） OFLX群：OFLX 1回200mg 1日3回（OFLX 100mg錠 $\times$ 2） PUFX-200群とPUFX-400群の間は識別不能性を確保し、3群とも外観上識別不能な箱に収めて厳封。
投与期間	7日間連続投与
主な評価項目	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の分類で判定する。 1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能 2) 細菌学的効果 ii. 安全性の評価 1) 副作用発現率等 ①随伴症状 随伴症状が発現した場合はその程度を「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で評価し、PUFX との因果関係を1. 明らかに関係あり 2. 多分関係あり 3. 関係あるかもしれない 4. 関係ないらしい 5. 関係なし の5段階で評価する。 1, 2, 3と判定されたものを副作用として集計する。 ②臨床検査 異常変動が認められた場合は、随伴症状と同じ分類で因果関係を評価し、1, 2, 3と判定されたものを臨床検査値異常変動として集計する。 2) 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の種類、程度、経過などを総括し、試験薬剤の安全性を次の分類で判定する。 1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. やや問題がある 4. 問題がある 5. 判定不能 iii. 有用性の評価 臨床効果及び概括安全度を勘案して有用性を判定し、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示した下記アナログスケール（長さ10cm）上に「/」印を記載する。なお、判定不能とした場合にはその理由を記載する。

	【有用性判定スケール：記入例】 非常に満足
--	---

2) 細菌学的効果

有効性解析症例 93 例から 119 株が分離され、その内訳は PUFX-200 群で 38 株、PUFX-400 群で 43 株、OFLX 群で 38 株であった。

細菌学的効果（消失率）は、PUFX-200 群 81.6% (31/38)、PUFX-400 群 83.7% (36/43)、OFLX 群 92.1% (35/38) の消失率であった。

表 V-8 起炎菌別菌の消長

分 離 菌		PUFX-200 群			PUFX-400 群			OFLX 群		
		株数	消失 (%)	存続	株数	消失 (%)	存続	株数	消失 (%)	存続
グラム陽性菌	<i>S. epidermidis</i>	5	1	4	1	1	0	4	3	1
	<i>S. saprophyticus</i>	0	—	—	2	2	0	0	—	—
	CNS	3	3	0	4	3	1	0	—	—
	<i>S. agalactiae</i>	3	3	0	2	2	0	0	—	—
	<i>E. faecalis</i>	2	2	0	11	7 (63.6)	4	6	4	2
	<i>E. faecium</i>	1	1	0	0	—	—	0	—	—
	<i>E. avium</i>	0	—	—	1	1	0	0	—	—
	<i>Corynebacterium</i> sp.	0	—	—	1	1	0	0	—	—
小計		14	10 (71.4)	4	22	17 (77.3)	5	10	7 (70.0)	3
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	10	10 (100)	0	7	7	0	14	14 (100)	0
	<i>C. freundii</i>	0	—	—	1	1	0	0	—	—
	<i>K. oxytoca</i>	0	—	—	1	1	0	2	2	0
	<i>K. pneumoniae</i>	4	3	1	2	2	0	1	1	0
	<i>E. aerogenes</i>	1	1	0	1	1	0	2	2	0
	<i>E. cloacae</i>	1	1	0	1	1	0	2	2	0
	<i>S. marcescens</i>	2	2	0	0	—	—	3	3	0
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	2	2	0	1	1	0
	<i>M. morgani</i>	1	1	0	1	1	0	1	1	0
	<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2	4	2	2	0	—	—
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	0	0	—	—	1	1	0
	<i>A. calcoaceticus</i>	0	—	—	1	1	0	0	—	—
	NF-GNR	1	1	0	0	—	—	1	1	0
小計		24	21 (87.5)	3	21	19 (90.5)	2	28	28 (100)	0
計		38	31 (81.6)	7	43	36 (83.7)	7	38	35 (92.1)	3

消失率：消失株数/株数

ii. 安全性の評価

1) 副作用発現率

副作用の発現率は、PUFX-200 群 0% (0/39)、PUFX-400 群 5.26% (2/38)、OFLX 群 10.26% (4/39) であった。発現した副作用は、PUFX-400 群で上腹部不快感、胃部不快感・食欲不振が各 1 例、OFLX 群で悪心・下痢、全身掻痒、前胸部かゆみ、嘔気・食欲不振が各 1 例であった。いずれの症状も特に処置せずに消失した。

表 V-9 副作用の種類及び発現率

副作用の種類	程 度	薬 剤 群		
		PUFX-200 群	PUFX-400 群	OFLX 群
悪心・下痢	中等度	0	0	1
全身掻痒	軽 度	0	0	1
上腹部不快感	軽 度	0	1	0
前胸部かゆみ	軽 度	0	0	1
胃部不快感・食欲不振	中等度	0	1	0
嘔気・食欲不振	中等度	0	0	1
発現症例／評価症例数（発現率：%）		0/39 (0)	2/38 (5.26)	4/39 (10.26)

2) 概括安全度

概括安全度は、PUFX-200 群 91.4% (32/35)、PUFX-400 群 79.4% (27/34)、OFLX 群 82.4% (28/34) であった。

表 V-10 概括安全度

薬剤群	症例数	概括安全度				安全率 (%)
		安全である	ほぼ安全である	やや問題がある	問題がある	
PUFX-200 群	35	32	2	1	0	91.4
PUFX-400 群	34	27	6	0	1	79.4
OFLX 群	34	28	4	0	2	82.4

安全率：安全である/症例数

iii. 有用性

臨床効果と概括安全度を勘案して判定された有用性（左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示した 100mm のアナログスケール上の長さの平均）は、PUFX-200 群 78.6mm、PUFX-400 群 75.5mm、OFLX 群 86.4mm であった。

表 V-11 有用性

薬剤群	症例数	有 用 性 (mm)										平均値±S. D.
		100 ～ 91	90 ～ 81	80 ～ 71	70 ～ 61	60 ～ 51	50 ～ 41	40 ～ 31	30 ～ 21	20 ～ 11	10 ～ 0	
PUFX-200 群	29	15	4	3	1	1	0	1	3	0	1	78.6±26.8
PUFX-400 群	30	13	3	4	2	3	2	0	2	0	1	75.5±25.8
OFLX 群	32	18	5	3	3	2	1	0	0	0	0	86.4±15.7

以上の成績から、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床至適用量は、1 回 264.2mg 1 日 2 回投与であると判断され、臨床第Ⅲ相試験において、その有効性及び安全性を検証することとした。

注：本剤の承認用法及び用量は、「通常、成人に対して、ブルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg（活性本体として 200mg）を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg（活性本体として 300mg）を上限とする。肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染には、ブルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg（活性本体として 300mg）を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

臨床第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

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

①細菌性肺炎に対する二重盲検比較試験^{7, 8)}

目的	PUFX の細菌性肺炎に対する有効性、安全性及び有用性を OFLX を対照に非劣性を検証する。
試験デザイン	無作為割り付けによる多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	細菌性肺炎 有効性解析症例数：156 例（PUFX 群 85 例、OFLX 群 71 例） 副作用解析症例数：187 例（PUFX 群 97 例、OFLX 群 90 例） 概括安全度解析症例数：187 例（PUFX 群 97 例、OFLX 群 90 例） 有用性解析症例数：159 例（PUFX 群 86 例、OFLX 群 73 例）
登録基準	1) 原則として 20 歳以上患者 2) 性別及び入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者 3) 胸部レ線写真で明らかな陰影を呈し、細菌感染症として症状、所見の明確な患者 4) 軽症ないし中等症の感染症患者
除外基準	1) 本治験開始前に PUFX 又は OFLX が投与された症例 2) 試験薬剤投与前の他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例 3) 起炎菌が UFX あるいは OFLX に耐性を示すことが明らかな症例 4) 重篤又は進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例 5) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例 6) 薬物アレルギー既往歴のある症例 7) キノロン薬にアレルギー既往のある症例 8) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例 9) 老化などの症状が高度で、薬効評価に不適と考えられる症例 10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の症例 11) その他治験担当医師が不適当と判断した症例
試験方法	PUFX 群：PUFX 1 回 396.3mg 1 日 2 回 （朝、夕 PUFX 132.1mg 錠×3+OFLX プラセボ錠×2、昼 OFLX プラセボ錠×2） OFLX 群：OFLX 1 回 200mg 1 日 3 回 （朝、夕 OFLX 100mg 錠×2+PUFX プラセボ錠×3、昼 OFLX 100mg×2） PUFX 群と OFLX 群の間は識別不能性を確保し、両群とも外観上識別不能な箱に収めて厳封。両薬剤群とも 1 回 1 包 1 日 3 回投与とする。ただし、投与開始日の第 1 回目は、「初回投与用」の表示のある分包を投与する。
投与期間	原則として 14 日間連続投与
主な評価項目	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の分類で判定する。 1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能 2) 細菌学的効果 ①起炎菌を推定し、その消長をもとに次の分類で判定する。 1. 消失： 起炎菌が消失したもの、または投与終了（中止）時の症状が著明に改善し、検体の採取が不能となったもの 2. 減少または部分消失： 起炎菌が明確に減少したもの、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失したもの 3. 不変： 起炎菌の減少が不確実なもの、減少しなかったものおよび増加したもの 4. 判定不能： 起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの

	②投与後出現菌を推定し、試験薬剤の気道細菌叢に及ぼす影響を次の分類で判定する。 1. 投与後出現菌なし 2. 投与後出現菌あり (1) 菌交代現象：投与後出現菌による感染症を伴わない場合 (2) 菌交代症：投与後出現菌による感染症を伴う場合 ii. 安全性の評価 1) 副作用発現率等 ①随伴症状 随伴症状が発現した場合はその程度を「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で評価しPUFXとの因果関係を1. 明らかに関係あり 2. 多分関係あり 3. 関係あるかもしれない 4. 関係ないらしい 5. 関係なしの5段階で評価する。 1, 2, 3と判定されたものを副作用として集計する。 ②臨床検査 異常変動が認められた場合は、随伴症状と同じ分類で因果関係を評価し、1, 2, 3と判定されたものを臨床検査異常変動として集計する。 2) 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の発現状況、程度などに基づき、試験薬剤の安全性を次の分類で判定する。 1. 安全である： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められない場合 2. ほぼ安全である： 軽度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 3. やや問題がある： 中等度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 4. 問題がある： 重度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 5. 判定不能 iii. 有用性の評価 臨床効果及び概括安全度をもとに、次の分類で判定する。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし 5. 判定不能																									
統計解析	データの特性に応じて Mann-Whitney の U 検定、χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法などを用いる。検定の有意水準は両側 5% とする。有効性に関する主要な評価項目として臨床効果を、またこれに準ずる評価項目として細菌学的効果を解析することとするが、その他データの特徴を明らかにするためにサブグループ（層別）解析を行う。さらに、安全性（副作用・臨床検査値異常変動の発現率及び概括安全度）及び有用性に関する解析も行う。臨床効果（有効率）に関し群間に有意差の認められなかった場合は、許容差を 10% として同等性（非劣性）の検定を行う。各薬剤群間の背景因子に有意確率 15% 以下の偏りが認められた場合には、その影響について検討し、偏りの補正を行う。																									
結果	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 有効率は PUFX 群 96.5%（82/85）、OFLX 群 93.0%（66/71）であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.470、Fisher の直接確率法）。両群間に有意差が認められなかったため、許容差を 10% として同等性（非劣性）検定を行ったところ p=0.000（Test for clinical equivalence）であることから、PUFX 群の OFLX 群に対する同等性（非劣性）が検証された。 表 V-12 臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">薬剤群</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="4">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率（%）</th></tr><tr><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th></tr><tr><td>PUFX 群</td><td>85</td><td>18</td><td>64</td><td>0</td><td>3</td><td>96.5</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>71</td><td>12</td><td>54</td><td>1</td><td>4</td><td>93.0</td></tr></table> 有効率：（著効+有効）/症例数	薬剤群	症例数	臨床効果				有効率（%）	著効	有効	やや有効	無効	PUFX 群	85	18	64	0	3	96.5	OFLX 群	71	12	54	1	4	93.0
薬剤群	症例数			臨床効果					有効率（%）																	
		著効	有効	やや有効	無効																					
PUFX 群	85	18	64	0	3	96.5																				
OFLX 群	71	12	54	1	4	93.0																				

2) 細菌学的効果

起炎菌の消失率は PUFX 群 90.3% (28/31)、OFLX 群 95.2% (20/21) であった。

表 V-13 細菌学的効果

薬剤群	症例数	細菌学的効果			消失率 (%)
		消 失	減少・部分消失	不 変	
PUFX 群	31	28	1	2	90.3
OFLX 群	21	20	0	1	95.2

消失率：消失/症例数

表 V-14 起炎菌別菌の消長

起 炎 菌		薬剤群	株数	消失	存続	消失率 (%)
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	PUFX 群	3	3	0	3/3
		OFLX 群	1	1	0	1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	PUFX 群	14	12	2	85.7
		OFLX 群	9	8	1	8/9
	<i>E. faecalis</i>	PUFX 群	0	—	—	—
		OFLX 群	1	1	0	1/1
グラム陰性菌	小計	PUFX 群	17	15	2	88.2
		OFLX 群	11	10	1	90.9
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX 群	3	3	0	3/3
		OFLX 群	1	1	0	1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	PUFX 群	6	6	0	6/6
		OFLX 群	1	1	0	1/1
合 計	<i>H. influenzae</i>	PUFX 群	8	7	1	7/8
		OFLX 群	11	11	0	100
	小計	PUFX 群	17	16	1	94.1
		OFLX 群	13	13	0	100
	合 計	PUFX 群	34	31	3	91.2
		OFLX 群	24	23	1	95.8

消失率：消失株数/株数

iii. 安全性の評価

1) 副作用

副作用の発現率は、PUFX 群で 2.06% (2/97) であり、発熱及び嘔吐・嘔気が各 1 例認められた。OFLX 群で 3.33% (3/90) であり、不眠・体のふらつき及び振戦、嘔気・食欲不振が各 1 例認められた。いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。

また、横紋筋融解症が疑われる急性腎不全による死亡例が 1 例発現し、PUFX との因果関係が否定できないと判断された。

2) 概括安全度

概括安全度は、PUFX 群 82.5% (80/97)、OFLX 群 82.2% (74/90) の安全率であった。

表 V-15 概括安全度

薬剤群	症例数	概括安全度				安全率 (%)
		安全である	ほぼ安全である	やや問題がある	問題がある	
PUFX 群	97	80	15	2	0	82.5
OFLX 群	90	74	13	3	0	82.2

安全率：安全である/症例数

iii. 有用性の評価

有用性は PUFX 94.2% (81/86)、OFLX 89.0% (65/73) の有用率であった。

②慢性下気道感染症に対する二重盲検比較試験^{9,10)}

目的	PUFX の慢性下気道感染症に対する有効性、安全性及び有用性を OFLX を対照に非劣性を検証する。
試験デザイン	無作為割り付けによる多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、びまん性汎細気管支炎の急性増悪、慢性呼吸器疾患に伴う下気道感染 有効性解析症例数：176 例（PUFX 群 88 例、OFLX 群 88 例） 副作用解析症例数：191 例（PUFX 群 94 例、OFLX 群 97 例） 概括安全度解析症例数：191 例（PUFX 群 94 例、OFLX 群 97 例） 有用性解析症例数：177 例（PUFX 群 88 例、OFLX 群 89 例）
登録基準	1) 原則として 20 歳以上の患者 2) 性別及び入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者 3) 細菌感染症として症状、所見の明確な患者 4) 軽症ないし中等症の感染症患者
除外基準	1) 本治験開始前に PUFX 又は OFLX が投与された症例 2) 試験薬剤投与前の他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例 3) 起炎菌が UFX あるいは OFLX に耐性を示すことが明らかな症例 4) 重篤又は進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例 5) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例 6) 薬物アレルギー既往歴のある症例 7) キノロン薬にアレルギー既往のある症例 8) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例 9) 老化などの症状が高度で、薬効評価に不適と考えられる症例 10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の症例 11) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例
試験方法	PUFX 群：PUFX 1 回 396.3mg 1 日 2 回 （朝、夕 PUFX132.1mg 錠×3+OFLX プラセボ錠×2、昼 OFLX プラセボ錠×2） OFLX 群：OFLX 1 回 200mg 1 日 3 回 （朝、夕 OFLX100mg 錠×2+PUFX プラセボ錠×3、昼 OFLX 100mg×2） PUFX 群と OFLX 群の間は識別不能性を確保し、両群とも外観上識別不能な箱に収めて厳封。両薬剤群とも 1 回 1 包 1 日 3 回投与とする。ただし、投与開始日の第 1 回目は、「初回投与用」の表示のある分包を投与する。
投与期間	原則として 14 日間連続投与
主な評価項目	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の分類で判定する。 1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能 2) 細菌学的効果 ①起炎菌を推定し、その消長をもとに次の分類で判定する。 1. 消失： 起炎菌が消失したもの、または投与終了（中止）時の症状が著明に改善し、検体の採取が不能となったもの 2. 減少又は部分消失： 起炎菌が明確に減少したもの、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失したもの 3. 不変： 起炎菌の減少が不確実なもの、減少しなかったものおよび増加したもの 4. 判定不能： 起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの ②投与後出現菌を推定し、試験薬剤の気道細菌叢に及ぼす影響を次の分類で判定する。 1. 投与後出現菌なし 2. 投与後出現菌あり： （1）菌交代現象：投与後出現菌による感染症を伴わない場合 （2）菌交代症：投与後出現菌による感染症を伴う場合

	ii . 安全性の評価 1) 副作用発現率等 ① 随伴症状 随伴症状が発現した場合はその程度を「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で評価し PUFX との因果関係を 1. 明らかに関係あり 2. 多分関係あり 3. 関係あるかもしれない 4. 関係ないらしい 5. 関係なしの 5 段階で評価する。1, 2, 3 と判定されたものを副作用として集計する。 ② 臨床検査 異常変動が認められた場合は、随伴症状と同じ分類で因果関係を評価し、1, 2, 3 と判定されたものを臨床検査異常変動として集計する。 2) 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の発現状況、程度などに基づき、試験薬剤の安全性を次の分類で判定する。 1. 安全である： 副作用や臨床検査値の異常変動が認められない場合 2. ほぼ安全である： 軽度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 3. やや問題がある： 中等度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 4. 問題がある： 重度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合 5. 判定不能 iii . 有用性の評価 臨床効果及び概括安全度をもとに、次の分類で判定する。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし 5. 判定不能																																														
統計解析	データの特性に応じて Mann-Whitney の U 検定、χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法などを用いる。検定の有意水準は両側 5% とする。有効性に関する主要な評価項目として臨床効果を、またこれに準ずる評価項目として細菌学的効果を解析することとするが、その他データの特徴を明らかにするためにサブグループ（層別）解析を行う。さらに、安全性（副作用・臨床検査値異常変動の発現率及び概括安全度）及び有用性に関する解析も行う。臨床効果（有効率）に関し群間に有意差の認められなかった場合は、許容差を 10% として同等性（非劣性）の検定を行う。各薬剤群間の背景因子に有意確率 15% 以下の偏りが認められた場合には、その影響について検討し、偏りの補正を行う。																																														
結果	i . 有効性の評価 1) 臨床効果 有効率は PUFX 群 94. 3%（83/88）、OFLX 群 96. 6%（85/88）であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0. 720、Fisher の直接確率法）。両群間に有意差が認められなかったため、許容差を 10% として同等性（非劣性）検定を行ったところ p=0. 006（Test for clinical equivalence）であることから、PUFX 群の OFLX 群に対する同等性（非劣性）が検証された。 表 V-16 臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">薬剤群</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="4">臨床効果</th><th rowspan="2">有効率（%）</th></tr><tr><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th></tr><tr><td>PUFX 群</td><td>88</td><td>13</td><td>70</td><td>0</td><td>5</td><td>94. 3</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>88</td><td>15</td><td>70</td><td>1</td><td>2</td><td>96. 6</td></tr></table> 有効率：（著効+有効）/ 症例数 2) 細菌学的効果 起炎菌の消失率は PUFX 群 77. 5%（31/40）、OFLX 群 82. 5%（33/40）であった。 表 V-17 細菌学的効果 <table><tr><th rowspan="2">薬剤群</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="3">細菌学的効果</th><th rowspan="2">消失率（%）</th></tr><tr><th>消 失</th><th>減少・部分消失</th><th>不 変</th></tr><tr><td>PUFX 群</td><td>40</td><td>31</td><td>2</td><td>7</td><td>77. 5</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>40</td><td>33</td><td>3</td><td>4</td><td>82. 5</td></tr></table> 消失率：消失/ 症例数	薬剤群	症例数	臨床効果				有効率（%）	著効	有効	やや有効	無効	PUFX 群	88	13	70	0	5	94. 3	OFLX 群	88	15	70	1	2	96. 6	薬剤群	症例数	細菌学的効果			消失率（%）	消 失	減少・部分消失	不 変	PUFX 群	40	31	2	7	77. 5	OFLX 群	40	33	3	4	82. 5
薬剤群	症例数			臨床効果					有効率（%）																																						
		著効	有効	やや有効	無効																																										
PUFX 群	88	13	70	0	5	94. 3																																									
OFLX 群	88	15	70	1	2	96. 6																																									
薬剤群	症例数	細菌学的効果			消失率（%）																																										
		消 失	減少・部分消失	不 変																																											
PUFX 群	40	31	2	7	77. 5																																										
OFLX 群	40	33	3	4	82. 5																																										

表 V-18 起炎菌別菌の消長

起 炎 菌		薬剤群	株数	消失	存続	消失率 (%)
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	PUFX 群	3	3	0	3/3
		OFLX 群	6	4	2	4/6
	<i>S. pneumonia</i>	PUFX 群	5	4	1	4/5
		OFLX 群	7	7	0	7/7
	<i>β-streptococcus</i>	PUFX 群	1	1	0	1/1
		OFLX 群	0	—	—	—
小計		PUFX 群	9	8	1	8/9
		OFLX 群	13	11	2	84.6
グラム陰性菌	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX 群	5	5	0	5/5
		OFLX 群	5	5	0	5/5
	<i>E. coli</i>	PUFX 群	0	—	—	—
		OFLX 群	1	1	0	1/1
	<i>K. oxytoca</i>	PUFX 群	2	2	0	2/2
		OFLX 群	1	1	0	1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	PUFX 群	3	2	1	2/3
		OFLX 群	3	3	0	3/3
	<i>E. cloacae</i>	PUFX 群	3	3	0	3/3
		OFLX 群	0	—	—	—
	<i>P. agglomerans</i>	PUFX 群	1	1	0	1/1
		OFLX 群	0	—	—	—
	<i>S. marcescens</i>	PUFX 群	3	3	0	3/3
		OFLX 群	0	—	—	—
	<i>P. mirabilis</i>	PUFX 群	0	—	—	—
		OFLX 群	1	1	0	1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	PUFX 群	9	3	6	3/9
		OFLX 群	7	2	5	2/7
	<i>H. influenzae</i>	PUFX 群	10	9	1	90.0
		OFLX 群	12	12	0	100
	<i>H. parainfluenzae</i>	PUFX 群	2	1	1	1/2
		OFLX 群	2	2	0	2/2
	<i>H. parahaemolyticus</i>	PUFX 群	1	1	0	1/1
		OFLX 群	1	1	0	1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	PUFX 群	0	—	—	—	
	OFLX 群	1	1	0	1/1	
<i>A. lwoffii</i>	PUFX 群	1	1	0	1/1	
	OFLX 群	0	—	—	—	
<i>A. xylosoxidans</i>	PUFX 群	1	1	0	1/1	
	OFLX 群	0	—	—	—	
小計		PUFX 群	41	32	9	78.1
		OFLX 群	34	29	5	85.3
合 計		PUFX 群	50	40	10	80.0
		OFLX 群	47	40	7	85.1

消失率：消失株数/株数

II. 安全性の評価

1) 副作用発現率

副作用の発現率は、PUFX 群で 1.06% (1/94) であり、下痢が 1 件認められた。OFLX 群で 5.15% (5/97) であり、焦燥感、ふわふわ感・嘔気、嘔気、腹部膨満感及び食欲不振・胃痛が各 1 例認められた。重篤な副作用は認められなかった。また投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。

2) 概括安全度

概括安全度は、PUFX 群 91.5% (86/94)、OFLX 群 88.7% (86/97) の安全率であった。

表 V-19 概括安全度

薬剤群	症例数	概括安全度				安全率 (%)
		安全である	ほぼ安全である	やや問題がある	問題がある	
PUFX 群	94	86	8	0	0	91.5
OFLX 群	97	86	9	2	0	88.7

安全率：安全である/症例数

iii. 有用性の評価

有用性は PUFX 94.3% (83/88)、OFLX 94.4% (84/89) の有用率であった。

③複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験¹¹⁾

目的	PUFX の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性及び有用性を OFLX を対照に非劣性を検証する。
試験デザイン	無作為割り付けによる多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	「UTI 薬効評価基準（第3版）」（以下「UTI 基準」）に規定する複雑性尿路感染症 有効性解析症例数：272 例（PUFX 群 134 例、OFLX 群 138 例） 副作用解析症例数：351 例（PUFX 群 174 例、OFLX 群 177 例） 概括安全度解析症例数：318 例（PUFX 群 160 例、OFLX 群 158 例） 有用性解析症例数：282 例（PUFX 群 137 例、OFLX 群 140 例）
登録基準	「UTI 基準」規定の患者条件に合致すること。 1) 年齢・性：原則として 20 歳以上 80 歳未満、性別不問 2) 膿尿：投与前 ≥ 5 コ/hpf 3) 菌数：投与前 $\geq 10^4$ CFU/mL 4) 入院・外来は問わない
除外基準	1) すでにキノロン薬の反復投与がなされ無効であり、試験薬剤の効果が期待できない症例 2) 試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例 3) 本試験開始直前に PUFX 又は OFLX が投与されていた症例 4) 試験薬剤非感受性菌（真菌等）によると思われる感染症例 5) 重篤又は進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例 6) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例 7) 薬物アレルギー既往歴のある症例 8) キノロン薬にアレルギー既往歴を有する症例 9) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例 10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の症例 11) その他治験担当医師が不適当と判断した症例
試験方法	PUFX 群：PUFX 1 回 264.2mg 1 日 2 回 （朝、夕 PUFX132.1mg 錠 $\times 2$ +OFLX プラセボ錠 $\times 2$ 、昼 OFLX プラセボ錠 $\times 2$ ） OFLX 群：OFLX 1 回 200mg 1 日 3 回 （朝、夕 OFLX 100mg 錠 $\times 2$ +PUFX プラセボ錠 $\times 2$ 、昼 OFLX 100mg $\times 2$ ） PUFX 群と OFLX 群の間は識別不能性を確保し、両群とも外観上識別不能な箱に収めて厳封。両群とも 1 回 1 包 1 日 3 回投与とし、PUFX 群の昼用 1 回分は OFLX プラセボ錠のみの投与。投与開始日は必ず「昼、夕用」の 2 包を投与する。
投与期間	7 日間連続投与
主な評価項目	i . 有効性の評価 1) 臨床効果 自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の分類で判定する。 1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能 2) 細菌学的効果 ii . 安全性の評価 1) 副作用発現率等 ①随伴症状 随伴症状が発現した場合はその程度を軽度、中等度、重度の 3 段階で評価し PUFX との因果関係を 1. 明らかに関係あり 2. 多分関係あり 3. 関係あるかもしれない 4. 関係ないらしい 5. 関係なしの 5 段階で評価する。1, 2, 3 と判定されたものを副作用として集計する。 ②臨床検査 異常変動が認められた場合は、随伴症状と同じ分類で因果関係を評価し、1, 2, 3 と判定されたものを臨床検査値異常変動として集計する。 2) 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の種類、程度、経過などを総括し、試験薬剤の安全性を次の分類で判定する。 1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. やや問題がある 4. 問題がある 5. 判定不能 iii . 有用性の評価 臨床効果及び概括安全度を勘案して有用性を判定し、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示した下記アナログスケール（長さ 10cm）上に「/」印を記載する。なお、判定不能とした場合にはその理由を記載する。

	【有用性判定スケール：記入例】 非常に満足 非常に不満																																																																																			
統計解析	1) 評価指標：有効性に関しては主要な評価指標として、総合臨床効果（委員会判定）を用い、これに準ずる指標として、細菌学的効果、臨床効果（主治医判定）を用いて解析する。その他データの特徴を明らかにするためにサブグループ（層別）解析を行う。また安全性に関しては、副作用・臨床検査値異常変動の発現率及び概括安全度判定を、有用性に関しては有用性判定を用いて解析を行う。 2) 群間の比較可能性：症例の採否、主な背景因子について、尺度の性質に応じてU検定及びχ^2検定により偏りの有無の検定を行う。有意水準 15%前後で有意となった項目についてその影響を検討し、偏りの補正を行う、 3) 薬効の比較：データの性質・尺度に応じてU検定、χ^2検定（又はFisherの直接確率法）を、また予め定めた有効率、安全率等についてχ^2検定（又はFisherの直接確率法）を用いて比較する。検定の有意水準は両側 5%とする。有効率に関し許容差を 10%（$\Delta=0.10$）として同等性（非劣性）の検討を行う。																																																																																			
結果	i. 有効性の評価 1) 臨床効果 有効率はPUFX 群 85.8%（115/134）、OFLX 群 82.6%（114/138）であり、許容差を 10%として同等性（非劣性）検定を行ったところ $p=0.001$（Test for clinical equivalence）であることから、PUFX 群の OFLX 群に対する同等性（非劣性）が検証された。 表 V-20 総合臨床効果 <table><tr><th rowspan="2">細菌尿に対する効果</th><th>膿尿に対する効果</th><th rowspan="2">正常化</th><th rowspan="2">改善</th><th rowspan="2">不変</th><th rowspan="2">細菌尿効果 (%)</th></tr><tr><th>薬剤群</th></tr><tr><td rowspan="2">陰性化</td><td>PUFX 群</td><td>71</td><td>12</td><td>15</td><td>98 (73.1)</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>83</td><td>13</td><td>14</td><td>110 (79.7)</td></tr><tr><td rowspan="2">減少</td><td>PUFX 群</td><td>4</td><td>0</td><td>1</td><td>5 (3.7)</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.7)</td></tr><tr><td rowspan="2">菌交代</td><td>PUFX 群</td><td>9</td><td>3</td><td>6</td><td>18 (13.4)</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>11 (8.0)</td></tr><tr><td rowspan="2">不変</td><td>PUFX 群</td><td>2</td><td>1</td><td>10</td><td>13 (9.7)</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>5</td><td>3</td><td>8</td><td>16 (11.6)</td></tr><tr><td>膿尿効果 (%)</td><td>PUFX 群</td><td>86 (64.2)</td><td>16 (11.9)</td><td>32 (23.9)</td><td rowspan="2">総症例数 134</td></tr><tr><td></td><td>OFLX 群</td><td>90 (65.2)</td><td>18 (13.0)</td><td>30 (21.7)</td><td>138</td></tr><tr><td>著効</td><td>PUFX 群</td><td>71 (53.0)</td><td colspan="3" rowspan="3">総合臨床効果 (%) PUFX 群 115/134 (85.8) OFLX 群 114/138 (82.6) 膿尿に対する効果 (%) PUFX 群 102/134 (76.1) OFLX 群 108/138 (78.3) 細菌尿に対する効果 (%) PUFX 群 116/134 (86.6) OFLX 群 121/138 (87.7)</td></tr><tr><td></td><td>OFLX 群</td><td>83 (60.1)</td></tr><tr><td>有効</td><td>PUFX 群</td><td>44 (32.8)</td></tr><tr><td></td><td>OFLX 群</td><td>31 (22.5)</td></tr><tr><td rowspan="2">無効</td><td>PUFX 群</td><td>19 (14.2)</td></tr><tr><td>OFLX 群</td><td>24 (17.4)</td></tr></table> 総合臨床効果：（著効+有効）/症例数 細菌尿に対する効果：（陰性化+菌交代）/症例数 膿尿に対する効果：（正常化+改善）/症例数	細菌尿に対する効果	膿尿に対する効果	正常化	改善	不変	細菌尿効果 (%)	薬剤群	陰性化	PUFX 群	71	12	15	98 (73.1)	OFLX 群	83	13	14	110 (79.7)	減少	PUFX 群	4	0	1	5 (3.7)	OFLX 群	1	0	0	1 (0.7)	菌交代	PUFX 群	9	3	6	18 (13.4)	OFLX 群	1	2	8	11 (8.0)	不変	PUFX 群	2	1	10	13 (9.7)	OFLX 群	5	3	8	16 (11.6)	膿尿効果 (%)	PUFX 群	86 (64.2)	16 (11.9)	32 (23.9)	総症例数 134		OFLX 群	90 (65.2)	18 (13.0)	30 (21.7)	138	著効	PUFX 群	71 (53.0)	総合臨床効果 (%) PUFX 群 115/134 (85.8) OFLX 群 114/138 (82.6) 膿尿に対する効果 (%) PUFX 群 102/134 (76.1) OFLX 群 108/138 (78.3) 細菌尿に対する効果 (%) PUFX 群 116/134 (86.6) OFLX 群 121/138 (87.7)				OFLX 群	83 (60.1)	有効	PUFX 群	44 (32.8)		OFLX 群	31 (22.5)	無効	PUFX 群	19 (14.2)	OFLX 群	24 (17.4)
細菌尿に対する効果	膿尿に対する効果		正常化					改善		不変	細菌尿効果 (%)																																																																									
	薬剤群																																																																																			
陰性化	PUFX 群	71	12	15	98 (73.1)																																																																															
	OFLX 群	83	13	14	110 (79.7)																																																																															
減少	PUFX 群	4	0	1	5 (3.7)																																																																															
	OFLX 群	1	0	0	1 (0.7)																																																																															
菌交代	PUFX 群	9	3	6	18 (13.4)																																																																															
	OFLX 群	1	2	8	11 (8.0)																																																																															
不変	PUFX 群	2	1	10	13 (9.7)																																																																															
	OFLX 群	5	3	8	16 (11.6)																																																																															
膿尿効果 (%)	PUFX 群	86 (64.2)	16 (11.9)	32 (23.9)	総症例数 134																																																																															
	OFLX 群	90 (65.2)	18 (13.0)	30 (21.7)		138																																																																														
著効	PUFX 群	71 (53.0)	総合臨床効果 (%) PUFX 群 115/134 (85.8) OFLX 群 114/138 (82.6) 膿尿に対する効果 (%) PUFX 群 102/134 (76.1) OFLX 群 108/138 (78.3) 細菌尿に対する効果 (%) PUFX 群 116/134 (86.6) OFLX 群 121/138 (87.7)																																																																																	
	OFLX 群	83 (60.1)																																																																																		
有効	PUFX 群	44 (32.8)																																																																																		
	OFLX 群	31 (22.5)																																																																																		
無効	PUFX 群	19 (14.2)																																																																																		
	OFLX 群	24 (17.4)																																																																																		

2) 細菌学的効果

分離菌の消失率は PUFX 群 89.6% (190/212)、OFLX 群 91.8% (214/233) であった。

表 V-21 起炎菌別菌の消長

分離菌		PUFX 群			OFLX 群		
		株数	消失 (%)	存続	株数	消失 (%)	存続
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	6	4	2	8	8	0
	<i>S. epidermidis</i>	24	20 (83.3)	4	21	15 (71.4)	6
	<i>S. saprophyticus</i>	2	2	0	2	2	0
	CNS	10	8 (80.0)	2	10	10 (100)	0
	<i>S. agalactiae</i>	7	7	0	7	7	0
	α - <i>Streptococcus</i>	3	3	0	5	5	0
	β - <i>Streptococcus</i>	1	1	0	0	—	—
	γ - <i>Streptococcus</i>	5	5	0	1	1	0
	<i>E. faecalis</i>	49	43 (87.8)	6	47	42 (89.4)	5
	<i>E. faecium</i>	1	1	0	2	2	0
	<i>E. avium</i>	1	1	0	3	3	0
	<i>E. durans</i>	0	—	—	1	1	0
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0	0	—	0
小計		110	96 (87.3)	14	107	96 (89.7)	11
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	42	42 (100)	0	65	63 (96.9)	2
	<i>C. diversus</i>	0	—	—	1	1	0
	<i>C. freundii</i>	4	4	0	4	3	1
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	0	0	—	—
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	9	9	0	16	14 (87.5)	2
	<i>E. aerogenes</i>	2	2	0	2	2	0
	<i>E. cloacae</i>	2	2	0	3	3	0
	<i>Enterobacter</i> sp.	0	—	—	1	1	0
	<i>S. marcescens</i>	7	5	2	3	3	0
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	3	3	0
	<i>P. mirabilis</i>	3	3	0	1	1	0
	<i>M. morgani</i>	5	5	0	6	6	0
	<i>P. rettgeri</i>	1	1	0	0	—	—
	<i>P. stuartii</i>	1	—	—	0	—	—
	<i>P. aeruginosa</i>	14	9 (64.3)	5	13	10 (76.9)	3
	<i>P. putida</i>	1	1	0	1	1	0
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1	0	1	1	0
	<i>S. (X.) maltophilia</i>	3	2	1	3	3	0
	<i>F. indologenes</i>	1	1	0	0	—	—
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	0	1	1	0
	<i>A. lwoffii</i>	0	—	—	1	1	0
	<i>H. alvei</i>	0	—	—	1	1	0
	NF-GNR	2	2	0	0	—	—
小計		102	94 (92.2)	8	126	118 (93.7)	8
合 計		212	190 (89.6)	22	233	214 (91.8)	19

消失率：消失株数/株数

ii. 安全性の評価

1) 副作用発現率

副作用の発現率は、PUFX 群で 5.75% (10/174) であり、下痢、軟便が各 2 例、筋攣縮、頭重感、発疹、食欲低下、水様性下痢、上腹部痛が各 1 例認められた。OFLX 群で 9.60% (17/177) であり、下痢が 3 例、手指のこわばり・不眠・動悸、手指のふるえ、フラフラ感、頭痛・嘔気、不眠、皮膚掻痒感・軟便、発疹、発赤・痛痒感（上肢、腹部、下肢）、軟便、食欲不振、食欲不振・嘔気、胃部不快感、胃のムカムカ・腹痛、全身熱感が各 1 例であった。重篤な副作用は認められなかった。また投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。

	2) 概括安全度 概括安全度は、PUFX 群 90.6% (145/160)、OFLX 群 84.2% (133/158) の安全率であった。											
	表 V-22 概括安全度											
	薬剤群	症例数	概括安全度								安全率 (%)	
			安全である	ほぼ安全である	やや問題がある	問題がある						
	PUFX 群	160	145	9	0	6					90.6	
	OFLX 群	158	133	17	4	4					84.2	
安全率：安全である/症例数												
iii. 有用性の評価 有用性（アナログスケール上の長さの平均）は PUFX 群 78.8mm、OFLX 群 78.9mm であった。												
表 V-23 有用性												
薬剤群	症例数	有用性 (mm)										
		100 ～ 91	90 ～ 81	80 ～ 71	70 ～ 61	60 ～ 51	50 ～ 41	40 ～ 31	30 ～ 21	20 ～ 11	10 ～ 0	
PUFX 群	137	67	16	21	8	6	3	6	4	2	4	78.8±25.1
OFLX 群	140	69	21	16	9	8	1	4	1	3	8	78.9±26.8

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

高齢者

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（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

使用成績調査（終了）¹²⁾

試験の目的	(1) 未知の有害事象、(2) 使用実態下での安全性、(3) 安全性・有効性に影響を与えられようとする要因について検討する。
調査方式	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数：4,034 例（目標症例数：3,000 例） 安全性解析対象症例数：3,076 例 有効性解析対象症例数：2,881 例
調査期間等	2004 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日（3 年間）
主な試験結果	＜安全性＞ 安全性解析対象症例 3,076 症例中、31 例（1.01%）に 35 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 主な副作用は、下痢 10 件（0.33%）、悪心および発疹各 3 件（0.10%）、倦怠感およびそう痒症が各 2 件（0.07%）であった。 なお、本調査における副作用発現率 1.01%（31/3,076 例）は、承認時までの試験の副作用発現率 9.20%（270/2,936 例）と比較すると低い結果であり、また、著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

安全性については「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」、感受性調査の結果については「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、疾患領域別及び使用理由別、適応菌種別の有効性の結果については「Ⅴ. 5. (7)

その他」の項参照。

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) 国内臨床試験

比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の概要は以下のとおりである。なお、呼吸器感染症（慢性呼吸器病変の二次感染、肺炎）及び複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）については二重盲検比較試験で有用性が確認されている。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

表V-24 疾患領域及び使用理由別有効率

疾患領域/使用理由		有効率 注)	
皮膚科領域感染症	表在性皮膚感染症		
	急性表在性毛包炎	90.9%	(30/ 33 例)
	伝染性膿痂疹	100.0%	(8/ 8 例)
	深在性皮膚感染症		
	蜂巣炎	92.9%	(13/ 14 例)
	丹毒		(2/ 2 例)
	せつ、せつ腫症、よう	92.1%	(35/ 38 例)
	化膿性爪囲炎	100.0%	(16/ 16 例)
	ひょう疽	100.0%	(12/ 12 例)
	慢性膿皮症		
	感染性粉瘤	95.7%	(90/ 94 例)
外科領域感染症	化膿性汗腺炎		(1/ 1 例)
	皮下膿瘍	100.0%	(11/ 11 例)
	その他の慢性膿皮症		(2/ 2 例)
	小計	95.2%	(220/ 231 例)
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	81.4%	(48/ 59 例)
	肛門周囲膿瘍	100.0%	(22/ 22 例)
	小計	86.4%	(70/ 81 例)
呼吸器感染症	急性上気道感染症群		
	咽頭・喉頭炎	93.5%	(43/ 46 例)
	扁桃炎	87.1%	(74/ 85 例)
	急性気管支炎	91.0%	(91/ 100 例)
	慢性呼吸器病変の二次感染		
	慢性気管支炎	86.3%	(157/ 182 例)
	気管支拡張症	85.1%	(86/ 101 例)
	その他の慢性呼吸器疾患の二次感染	88.4%	(130/ 147 例)
尿路感染症	肺炎	92.2%	(226/ 245 例)
	小計	89.1%	(807/ 906 例)
	腎盂腎炎	71.0%	(76/ 107 例)
	膀胱炎	82.8%	(510/ 616 例)
尿路感染症	前立腺炎（急性症、慢性症）	83.3%	(20/ 24 例)
	小計	81.1%	(606/ 747 例)
胆道感染症	胆嚢炎	92.3%	(12/ 13 例)
	胆管炎	88.2%	(15/ 17 例)
	小計	90.0%	(27/ 30 例)
感染性腸炎	感染性腸炎	100.0%	(23/ 23 例)
	細菌性赤痢	100.0%	(18/ 18 例)
	サルモネラ症		(8/ 9 例)
	コレラ		(4/ 4 例)
産婦人科領域感染症	小計	98.1%	(53/ 54 例)
	内性器感染症		
	子宮内感染	94.7%	(54/ 57 例)
	子宮付属器炎	100.0%	(26/ 26 例)
眼科領域感染症	小計	96.4%	(80/ 83 例)
	麦粒腫	93.3%	(28/ 30 例)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	70.0%	(42/ 60 例)
	副鼻腔炎	86.4%	(70/ 81 例)
	小計	79.4%	(112/ 141 例)
合 計		87.0%	(2, 003/2, 303 例)

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

2) 使用成績調査¹²⁾

表 V-25 疾患領域及び使用理由別有効率

疾患領域/使用理由	有効率 ^{注)}	
皮膚科領域感染症	93.2%	(262/ 281 例)
表在性皮膚感染症	92.0%	(46/ 50 例)
深在性皮膚感染症	92.2%	(118/ 128 例)
慢性膿皮症	95.1%	(98/ 103 例)
外科領域感染症	98.4%	(63/ 64 例)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	100.0%	(57/ 57 例)
肛門周囲膿瘍		(6/ 7 例)
呼吸器感染症	94.8%	(1,134/1,196 例)
咽頭・喉頭炎	95.5%	(316/ 331 例)
扁桃炎	95.8%	(184/ 192 例)
急性気管支炎	97.5%	(434/ 445 例)
肺炎	84.6%	(110/ 130 例)
慢性呼吸器病変の二次感染	91.9%	(91/ 99 例)
尿路感染症	94.3%	(658/ 689 例)
膀胱炎	93.9%	(510/ 543 例)
腎盂腎炎	96.9%	(62/ 64 例)
前立腺炎(急性症、慢性症)	94.5%	(86/ 91 例)
胆道感染症	100.0%	(12/ 12 例)
胆嚢炎		(7/ 7 例)
胆管炎		(5/ 5 例)
感染性腸炎	98.3%	(116/ 118 例)
感染性腸炎	98.3%	(116/ 118 例)
産婦人科領域感染症	100.0%	(21/ 21 例)
子宮内感染	100.0%	(18/ 18 例)
子宮付属器炎		(3/ 3 例)
耳鼻科領域感染症	95.1%	(466/ 490 例)
中耳炎	94.4%	(167/ 177 例)
副鼻腔炎	95.5%	(299/ 313 例)
合 計	94.9%	(2,733/2,881 例)

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

表 V-26 適応菌種別の有効率

適応菌種	有効率 ^{注)}	
ブドウ球菌属	93.5%	(116/ 124 例)
レンサ球菌属	96.3%	(78/ 81 例)
肺炎球菌	86.4%	(19/ 22 例)
腸球菌属	86.7%	(26/ 30 例)
ペプトストレプトコッカス属		(2/ 2 例)
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス		(7/ 8 例)
大腸菌	96.4%	(187/ 194 例)
サルモネラ属(チフス菌・パラチフス菌を除く)		(1/ 1 例)
シトロバクター属	94.1%	(16/ 17 例)
クレブシエラ属	100.0%	(29/ 29 例)
エンテロバクター属		(9/ 9 例)
セラチア属		(1/ 1 例)
プロテウス属	90.0%	(9/ 10 例)
インフルエンザ菌	100.0%	(17/ 17 例)
緑膿菌	86.8%	(33/ 38 例)
合 計	94.3%	(550/ 583 例)

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

表 V-27 適応菌種別の菌消失率

適応菌種	菌消失率 ^{注)}
ブドウ球菌属 (MRSA を除く)	76.5% (26/ 34 株)
黄色ブドウ球菌	92.9% (13/ 14 株)
レンサ球菌属	77.4% (24/ 31 株)
肺炎球菌	70.0% (7/ 10 株)
PRSP	(3/ 3 株)
腸球菌属	(4/ 6 株)
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	(3/ 3 株)
大腸菌	75.0% (60/ 80 株)
サルモネラ属 (チフス菌・パラチフス菌を除く)	(1/ 1 株)
シトロバクター属	(7/ 7 株)
クレブシエラ属	91.7% (11/ 12 株)
エンテロバクター属	(5/ 5 株)
プロテウス属	(4/ 5 株)
インフルエンザ菌	(2/ 3 株)
緑膿菌	76.5% (13/ 17 株)
ペプトストレプトコッカス属	(1/ 1 株)
合 計	78.5% (161/ 205 株)

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

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

ニューキノロン系抗菌薬：オフロキサシン (OFLX)、レボフロキサシン水和物 (LVFX)、シプロフロキサシン塩酸塩 (CPFX)、ノルフロキサシン (NFLX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX) 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プルリフロキサシンの活性本体である ulifloxacin は菌体内に高濃度に移行し DNA ジャイレース活性を阻害することにより抗菌力を示す^{13,14)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗菌作用

ulifloxacin はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、特に、緑膿菌、セラチア・マルセッセンス、エンテロバクター属等のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。ulifloxacin の MIC と MBC はほぼ等しく殺菌作用を有し、subMIC 領域においても殺菌的に作用する^{13~16)}。

①標準株に対する試験管内抗菌力

・好気性菌¹³⁾

グラム陽性菌及び陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを示した。

表 VI-1 標準株に対する試験管内抗菌力（好気性菌）

(接種菌量：10⁶ CFU/mL)

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

※適応外菌種（適応菌種に関しては各製剤の添付文書を参照してください。）

・嫌気性菌¹⁷⁾

グラム陽性及び陰性の嫌気性菌に対する抗菌力は、以下のとおりであった。

表VI-2 標準株に対する試験管内抗菌力（嫌気性菌）

（接種菌量：10⁶ CFU/mL）

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

※適応外菌種（適応菌種に関しては各製剤の添付文書を参照してください。）

②臨床分離株に対する試験管内抗菌力

標準菌株と同様、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示した。

表VI-3 臨床分離株に対する試験管内抗菌力

（接種菌量：10⁶ CFU/mL）

菌 種	薬剤	株数	MIC (μg/mL)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>S. aureus</i>	UFX	213	≤0.025 ~ >100	0.39	1.56
	OFLX	214	0.05 ~ >100	0.39	1.56
	CPFX	184	0.05 ~ >100	0.20	0.78
	TFLX	184	≤0.025 ~ >25	≤0.025	0.10
<i>S. epidermidis</i>	UFX	229	0.05 ~ 100	0.20	3.13
	OFLX	229	0.05 ~ >100	0.39	6.25
	CPFX	159	≤0.025 ~ 100	0.20	0.39
	TFLX	158	≤0.025 ~ >25	0.05	0.10
<i>Staphylococcus</i> 属	UFX	158	0.05 ~ >100	0.20	6.25
	OFLX	159	0.10 ~ 100	0.78	12.5
	CPFX	113	0.05 ~ >100	0.20	6.25
	TFLX	110	≤0.025 ~ >25	0.05	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	UFX	65	0.20 ~ 6.25	0.78	1.56
	OFLX	65	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	CPFX	38	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	TFLX	38	0.05 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>S. pyogenes</i>	UFX	25	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	OFLX	25	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	CPFX	24	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
	TFLX	24	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20
<i>Streptococcus</i> 属	UFX	142	0.05 ~ 25	0.39	1.56
	OFLX	142	0.20 ~ 100	1.56	3.13
	CPFX	97	0.20 ~ 50	0.78	1.56
	TFLX	97	0.05 ~ 12.5	0.20	0.39
<i>E. faecalis</i>	UFX	272	0.20 ~ >100	1.56	12.5
	OFLX	272	0.78 ~ >100	3.13	25
	CPFX	135	0.39 ~ 100	1.56	12.5
	TFLX	134	0.20 ~ >25	0.39	12.5

菌 種	薬剤	株数	MIC (μ g/mL)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>Enterococcus</i> 属	UFX	25	0.20 ~ 25	0.78	3.13
	OFLX	25	1.56 ~ >100	3.13	25
	CPFX	14	0.39 ~ 50	1.56	3.13
	TFLX	14	0.10 ~ 25	0.39	6.25
<i>E. coli</i>	UFX	473	$\leq 0.025 \sim 25$	≤ 0.025	0.05
	OFLX	473	$\leq 0.025 \sim 100$	0.05	0.10
	CPFX	321	$\leq 0.025 \sim 100$	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	320	$\leq 0.025 \sim >25$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>C. freundii</i>	UFX	28	$\leq 0.025 \sim 12.5$	≤ 0.025	0.20
	OFLX	28	$\leq 0.025 \sim 100$	0.20	1.56
	CPFX	17	$\leq 0.025 \sim 50$	≤ 0.025	0.20
	TFLX	17	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.10	0.39
<i>Enterobacter</i> 属	UFX	73	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.39
	OFLX	73	$\leq 0.025 \sim >100$	0.10	3.13
	CPFX	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	1.56
	TFLX	50	$\leq 0.025 \sim >12.5$	≤ 0.025	1.56
<i>Klebsiella</i> 属	UFX	128	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.05
	OFLX	128	$\leq 0.025 \sim >100$	0.10	0.20
	CPFX	69	$\leq 0.025 \sim >100$	≤ 0.025	0.05
	TFLX	66	$\leq 0.025 \sim >25$	≤ 0.025	0.05
<i>Salmonella</i> 属	UFX	18	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	OFLX	—	—	—	—
	CPFX	—	—	—	—
	TFLX	18	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
<i>Shigella</i> 属	UFX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	OFLX	32	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	CPFX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	32	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>V. cholerae</i> 01	UFX	6	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	OFLX	—	—	—	—
	CPFX	—	—	—	—
	TFLX	6	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Proteus</i> 属	UFX	35	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.10
	OFLX	35	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.10	0.39
	CPFX	22	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.10
	TFLX	22	$\leq 0.025 \sim >25$	0.10	0.20
<i>S. marcescens</i>	UFX	48	$\leq 0.025 \sim 100$	1.56	12.5
	OFLX	48	0.05 ~ >100	6.25	50
	CPFX	25	$\leq 0.025 \sim 50$	3.13	25
	TFLX	25	$\leq 0.025 \sim >25$	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i>	UFX	139	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	12.5
	OFLX	139	$\leq 0.025 \sim >100$	3.13	100
	CPFX	82	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	12.5
	TFLX	82	$\leq 0.025 \sim >25$	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	UFX	78	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.05
	OFLX	76	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	0.10
	CPFX	38	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	≤ 0.025
	TFLX	37	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	UFX	15	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	OFLX	—	—	—	—
	CPFX	—	—	—	—
	TFLX	7	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
<i>Peptostreptococcus</i> 属	UFX	44	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.20	0.78
	OFLX	44	0.05 ~ >100	0.78	6.25
	CPFX	44	$\leq 0.025 \sim 25$	0.39	3.13
	TFLX	44	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.20	0.39

③臨床分離株に対する試験管内抗菌力（感受性調査結果）¹⁸⁾

適応菌種における感受性の経年変化を 2004 年から隔年毎に 3 回、臨床分離株より調査し、グラム陽性菌から陰性菌に対して感受性の推移について検討した結果は以下のとおりであった。

表VI-4 菌種ごとの感受性結果

菌 名	調査回数	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	第 1 回	40	0.12 ~ 2	0.5	1
	第 2 回	63	0.12 ~ >64	0.25	2
	第 3 回	76	0.25 ~ >64	0.5	8
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i>	第 1 回	6	0.12	NA	NA
	第 2 回	40	0.06 ~ 16	0.12	8
	第 3 回	24	0.12 ~ 8	0.25	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	第 1 回	31	0.12 ~ 1	0.25	1
	第 2 回	38	0.12 ~ 1	0.25	1
	第 3 回	46	0.12 ~ 1	0.25	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	第 1 回	43	0.12 ~ 4	1	2
	第 2 回	60	0.5 ~ 4	1	2
	第 3 回	52	0.25 ~ 32	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	第 1 回	40	0.5 ~ >64	1	64
	第 2 回	62	0.5 ~ 64	1	64
	第 3 回	58	0.5 ~ >64	1	64
<i>Escherichia coli</i>	第 1 回	48	0.016 ~ 8	0.016	2
	第 2 回	63	≤ 0.008 ~ 16	0.03	4
	第 3 回	72	0.016 ~ 32	0.03	8
<i>Citrobacter freundii</i>	第 1 回	24	≤ 0.008 ~ 8	0.03	0.12
	第 2 回	36	0.016 ~ 16	0.06	1
	第 3 回	46	≤ 0.008 ~ 1	0.03	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	第 1 回	49	≤ 0.008 ~ 0.25	0.016	0.25
	第 2 回	52	0.016 ~ 1	0.03	0.12
	第 3 回	66	0.016 ~ 0.25	0.03	0.03
<i>Enterobacter cloacae</i>	第 1 回	32	≤ 0.008 ~ 8	0.016	0.25
	第 2 回	41	≤ 0.008 ~ 1	0.016	0.25
	第 3 回	51	0.016 ~ 0.5	0.03	0.12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	第 1 回	11	0.016 ~ 2	0.016	2
	第 2 回	41	0.016 ~ 0.25	0.03	0.03
	第 3 回	44	0.016 ~ 0.25	0.03	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	第 1 回	40	0.03 ~ 64	0.03	0.5
	第 2 回	50	0.03 ~ 16	0.06	0.5
	第 3 回	43	0.03 ~ 4	0.06	0.5
<i>Proteus vulgaris</i>	第 1 回	12	0.03 ~ 4	0.03	0.12
	第 2 回	31	0.03 ~ 0.25	0.03	0.06
	第 3 回	16	0.016 ~ 2	0.03	0.12
<i>Proteus mirabilis</i>	第 1 回	15	0.03 ~ 8	0.06	1
	第 2 回	46	0.03 ~ 16	0.06	8
	第 3 回	69	0.03 ~ 32	0.06	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	第 1 回	48	0.016 ~ 32	0.12	8
	第 2 回	65	0.06 ~ 16	0.12	1
	第 3 回	75	0.016 ~ 64	0.12	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	第 1 回	50	0.016 ~ 0.12	0.03	0.03
	第 2 回	58	0.016 ~ 0.06	0.03	0.06
	第 3 回	58	0.016 ~ 0.25	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	第 1 回	25	0.06 ~ 0.12	0.12	0.12
	第 2 回	34	0.06 ~ 0.12	0.06	0.12
	第 3 回	50	0.03 ~ 1	0.12	0.12

※承認時データは「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 ②臨床分離株に対する試験管内抗菌力」の項参照

2) 実験的感染症に対する治療効果

本薬はマウス全身感染モデルにおいて高い防御効果を示し、また呼吸器、尿路等の緑膿菌等感染モデルに対しても良好な治療効果を示した^{15, 16, 19, 20)}。

①マウス全身感染モデル²¹⁾

マウス全身感染モデルに対する ED₅₀ 値を指標とした感染防御効果は、以下のとおりであった。

表 VI-5 各種細菌によるマウス全身感染モデルにおける防御効果

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

—：算出できず

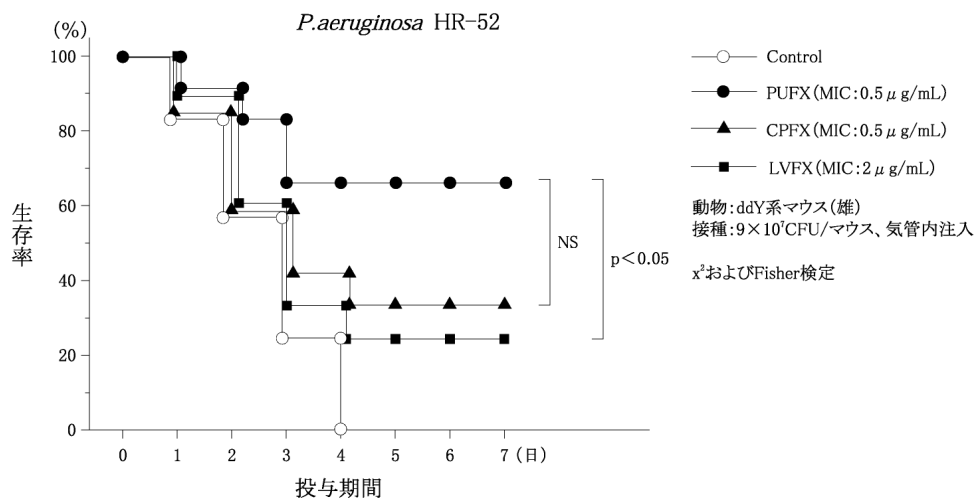
※適応外菌種（適応菌種に関しては添付文書を参照してください。）

PUFX の MIC は活性本体 ulifloxacin を用いて測定した結果で表示した。

PUFX の ED₅₀ 及び信頼限界は活性本体 ulifloxacin 換算量で記載した。

②マウス呼吸器感染モデル²²⁾

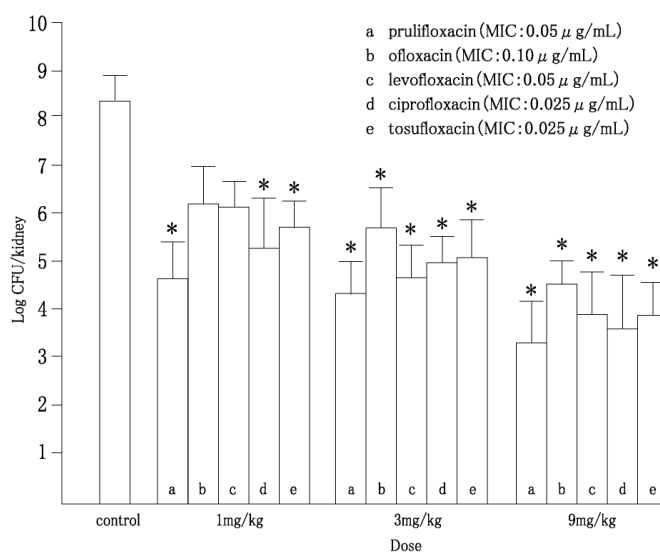
PUFX は、ulifloxacin 換算量で 5mg/kg (PUFX として 6.61mg/kg) の投与したところ、生存率は以下のとおりであった。



図VI-1 *P. aeruginosa* HR-52 による呼吸器感染モデルにおける治療効果

③マウス尿路感染モデル²⁰⁾

PUFX は未処置対照群と比べ腎臓内生菌数を有意に減少させた。



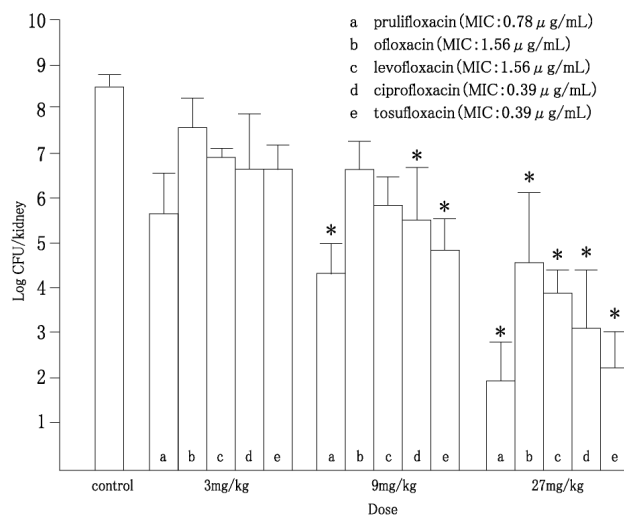
動物: ICR 系マウス (雌)

接種: 2.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

* ; $p < 0.05$ (対 control)、Scheffé 法

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

図VI-2 *E. coli* KC-14 によるマウス尿路感染モデルにおける治療効果



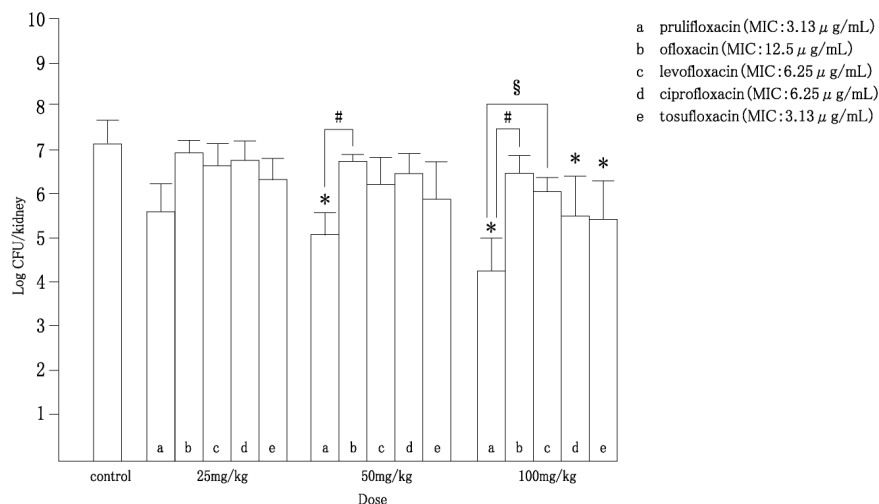
動物：ICR 系マウス (雌)

接種： 1.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

* ; $p < 0.05$ (対 control)、Scheffé 法

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

図VI-3 *P. aeruginosa* E-2 によるマウス尿路感染モデルにおける感染治療効果



動物：ICR 系マウス (雌)

接種： 5.0×10^4 CFU/マウス、経尿道接種

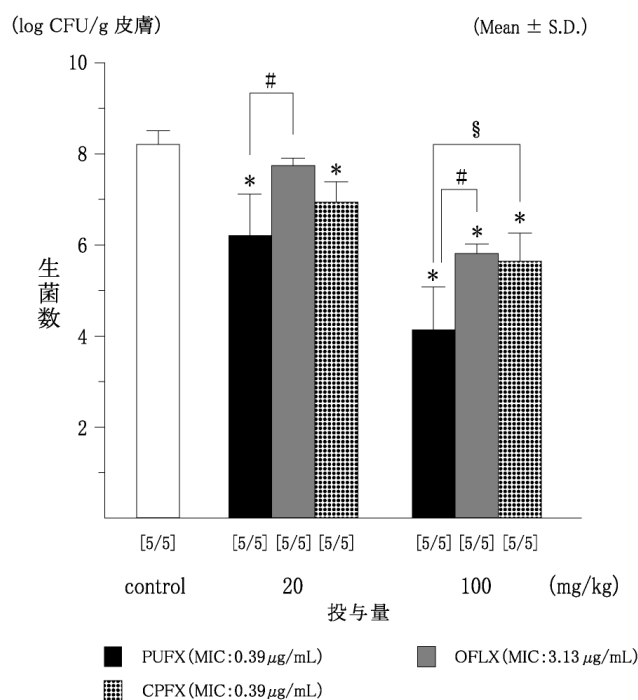
* ; $p < 0.05$ (対 control)、§ ; $p < 0.05$ (PUFX 対 LVFX)、# ; $p < 0.05$ (PUFX 対 OFLX)、Scheffé 法

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

図VI-4 *E. cloacae* S-001 によるマウス尿路感染モデルにおける治療効果

④マウス熱傷感染モデル¹⁶⁾

P. aeruginosa によるマウス熱傷感染モデルの生菌数の変化は、以下のとおりであった。



動物：ICR 系マウス (雄)

接種： 3.3×10^5 CFU/マウス、皮下接種

[] 内は [菌数測定に用いた動物数/試験に用いた動物数] を表す。

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

PUFX の投与量は活性本体 ulifloxacin 換算量で表示した。

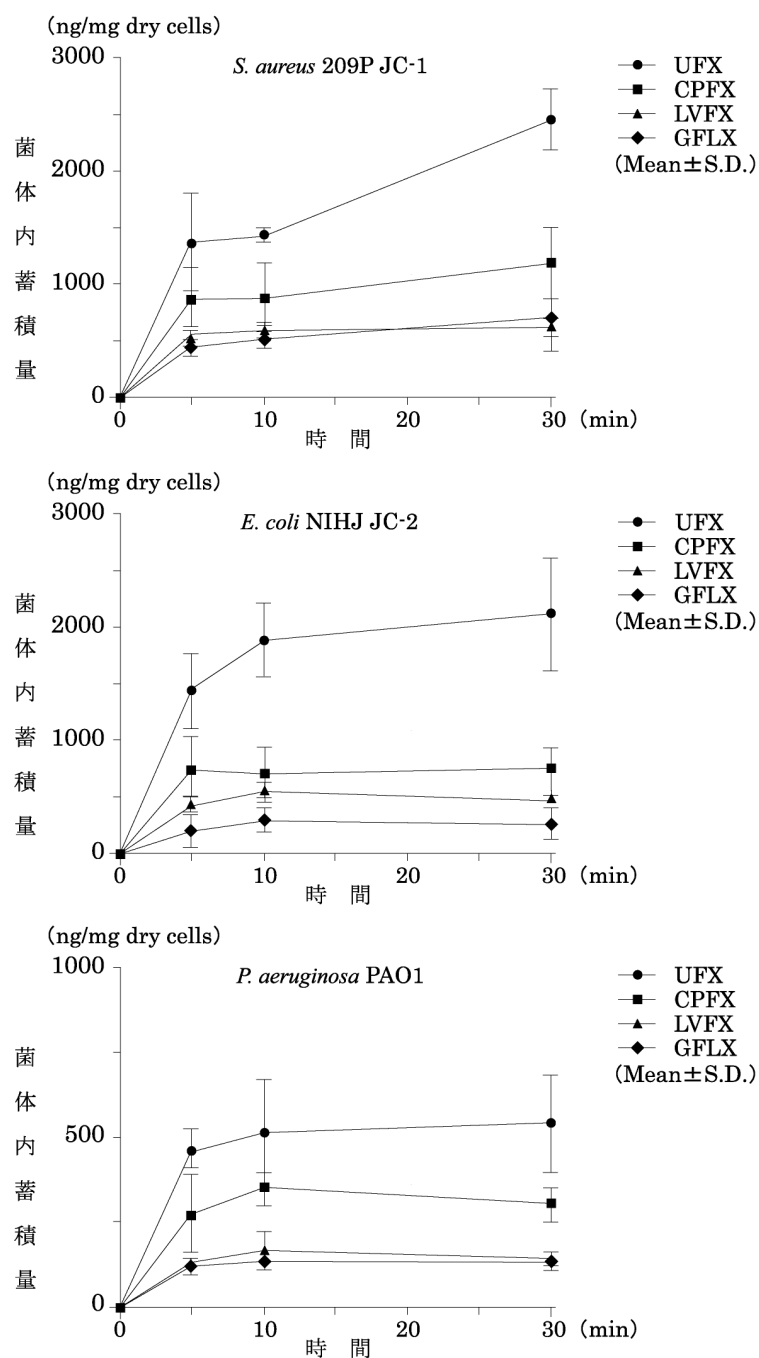
ulifloxacin 20mg/kg は PUFX 26.4mg/kg、ulifloxacin 100mg/kg は PUFX 132.1mg/kg に相当する。

図VI-5 *P. aeruginosa* PRC-208 によるマウス熱傷感染モデルにおける感染治療効果

3) 菌体内移行性 (*in vitro*)²³⁾

菌体内蓄積量

40 μ g/mL の薬剤を作用させ、菌体内に蓄積された薬剤量を蛍光法により測定した。



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

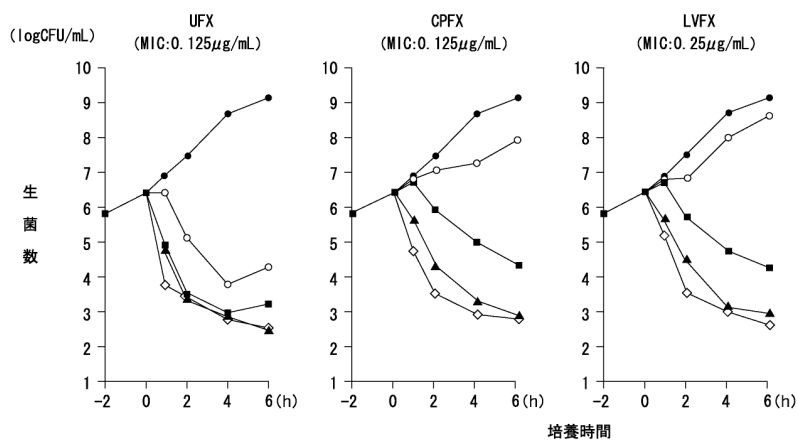
注) ガチフロキサシン (GFLX) は 2008 年 9 月 30 日販売中止となった。

図VI-6 菌体内移行性

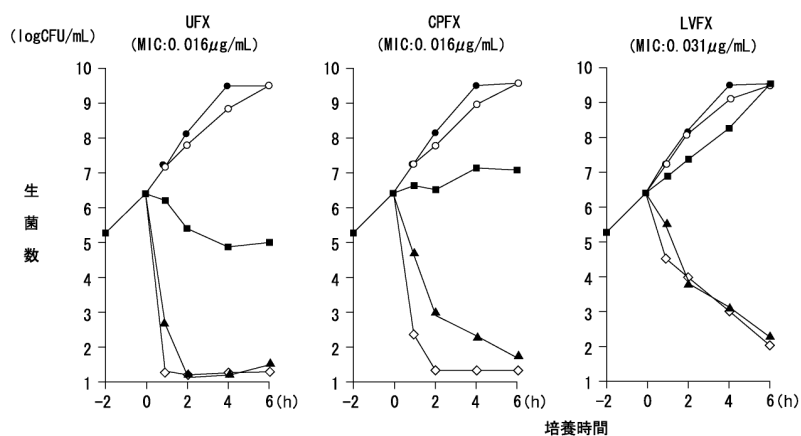
4) 増殖曲線に及ぼす影響 (*in vitro*)²³⁾

ulifloxacin は、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* に対して 1 MIC 以上の濃度で殺菌的に作用した。

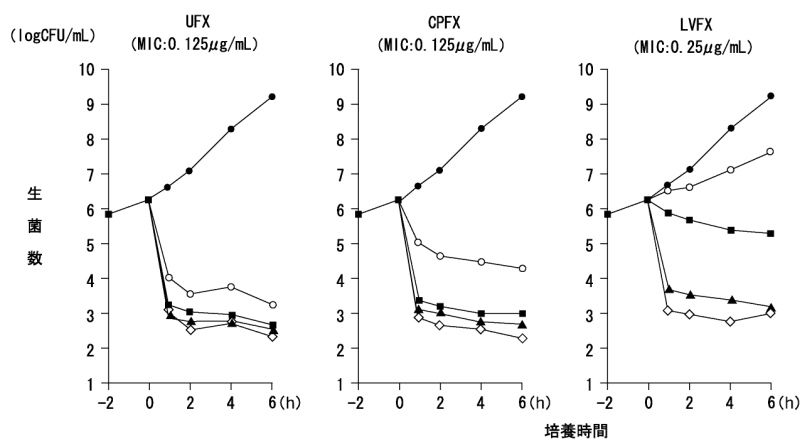
S. aureus 209P JC-1 ● control ○ 0.063 μ g/mL ■ 0.125 μ g/mL ▲ 0.25 μ g/mL ◇ 0.5 μ g/mL



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



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



図Ⅶ-7 増殖曲線に及ぼす影響

(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

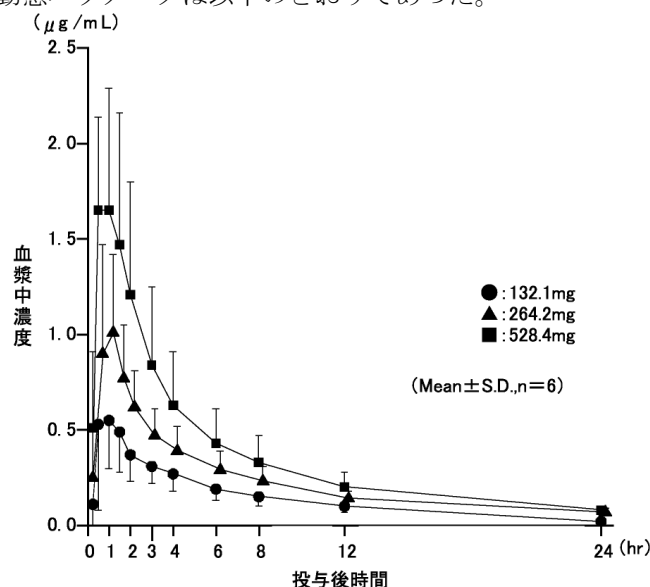
疾患、起炎菌により異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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

① 単回投与²⁴⁾

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



図VII-1 健康成人における PUFX 単回投与後の血漿中 UFX 濃度推移

表VII-1 健康成人における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

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

(Mean ± S. D.)

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② 反復投与^{24, 25)}

健康成人に本剤 264.2 及び 396.3mg を 1 日 2 回反復経口投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、蓄積性は認められなかった。

表VII-2 健康成人における PUFX 反復投与時の UFX の薬物動態パラメータ

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

(Mean ± S. D.)

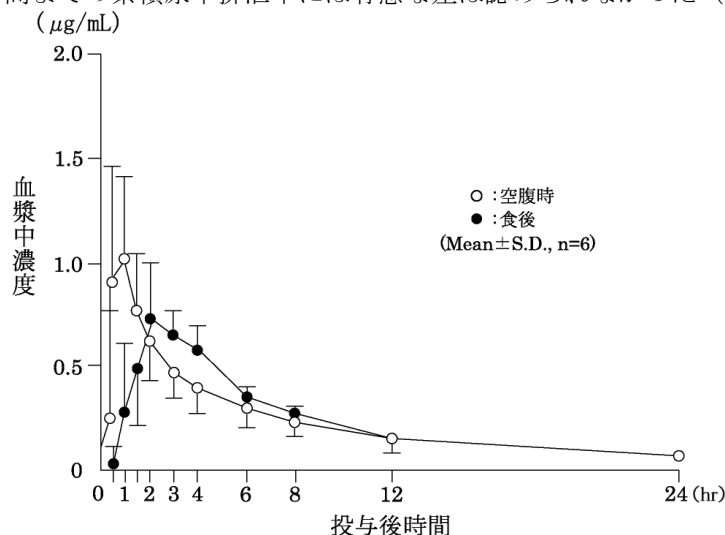
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁴⁾

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



図VII-2 空腹時及び食後に PUFx 単回投与後の血漿中 UFX 濃度推移

表VII-3 空腹時及び食後に PUFx 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

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

* : p<0.05 (t 検定, 対空腹時投与)

(Mean±S. D., n=6)

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

① テオフィリン、アミノフィリン等：

健康成人にテオフィリン 1 回 200mg を 1 日 2 回 4 日間反復投与し、その後本剤 1 回 264.2mg を 1 日 2 回 5 日間併用投与した後の血清中テオフィリン濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤併用投与 3 日目及び 5 日目のテオフィリン濃度は、Cmax でそれぞれ 20.8%及び 23.6%、AUC_{0-10h} で 17.3%及び 20.6%上昇した [表VII-4]²⁶⁾。血中テオフィリン濃度の上昇がみられており、テオフィリンはヒトでは CYP1A で主に代謝されることから、本剤の投与は軽度な CYP1A 阻害作用のあることが示唆された。なお、本剤の CYP1A に対する作用は直接検討していない。

表VII-4 本剤を併用投与した後のテオフィリンの薬物動態パラメータ

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

(Mean±S. D., n=5)

②アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤：

健康成人に本剤 264.2mg と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (Al) 1g、重質酸化マグネシウム細粒 (Mg) 500mg、硫酸鉄錠 (Fe) 50mg、沈降炭酸カルシウム末 (Ca) 1g を同時併用投与した後の薬物動態に及ぼす影響についてクロスオーバー法で検討した。その結果、Al、Mg、Fe、Ca と併用することにより本剤の吸収が阻害され、Cmax、AUC 及び累積尿中排泄率は低下した。これらの吸収低下は併用薬中の金属イオンとのキレート作成により溶解性が低下することによると考えられた [表VII-5]。

また、同時投与で影響の大きかった Al について時間差投与を行い、薬物動態を比較検討した。その結果、本剤投与 1 時間後又は 2 時間後に Al を投与すると、血清中濃度及び尿中排泄に及ぼす影響は軽減した [表VII-6]²⁷⁾。

表VII-5 Al、Mg、Fe、Ca を同時併用投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

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

(Mean $\pm$ S. D., n=6)

表VII-6 本剤投与 1 時間後又は 2 時間後に Al を投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

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

(Mean $\pm$ S. D., n=6)

③H₂-受容体拮抗剤；シメチジン等：

プロトンポンプ阻害剤；オメプラゾール等：

健康成人にシメチジン 200mg 錠投与 1 時間後に本剤 264.2mg を投与した後の薬物動態に及ぼす影響についてクロスオーバー法で検討した。その結果、シメチジンと併用することにより、Cmax、AUC 及び累積尿中排泄率が低下した [表VII-7]。これらは胃内 pH の上昇により本剤の溶解性が低下した結果、本剤の吸収が低下することによると考えられた²⁷⁾。

表VII-7 シメチジンを併用投与した後の本剤の薬物動態パラメータ

投与法	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	尿中排泄率(0-24hr) (% of dose)
本剤単独	1.1 $\pm$ 0.7	1.67 $\pm$ 0.38	6.6 $\pm$ 1.0	6.99 $\pm$ 1.35	45.0 $\pm$ 5.3
本剤+シメチジン	2.0 $\pm$ 1.2	0.55 $\pm$ 0.23	8.1 $\pm$ 1.2	4.16 $\pm$ 0.90	23.4 $\pm$ 5.7

(Mean $\pm$ S. D., n=6)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人に本剤 264.2mg を食後単回投与したときの血漿中薬物濃度推移について 2-コンパートメントモデルで解析を行った。

(2) 吸収速度定数

吸収速度定数 (ka) は 0.49hr⁻¹ であった。

(3) 消失速度定数

消失速度定数 (kel) は、0.09hr⁻¹ であった。

(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の $T_{1/2}$ を用いて、 $0.693/T_{1/2}$ より計算)

(4) クリアランス

見かけのクリアランス (CL_{tot}/F) は 32.6L/hr/man であった。

(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の AUC_{0-∞}を用いて、投与量 (ulifloxacin として)/AUC_{0-∞}より計算)

(5) 分布容積

見かけの分布容積 (V_d/F) は、362L/man であった。

(「VII. 2. (3) 消失速度定数 k_{el} 及び(4) クリアランス」CL_{tot}/F を用い、(CL_{tot}/F)/k_{el} より計算)

(6) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

4. 吸収

① 吸収部位

該当資料なし

<参考: ラット>²⁸⁾

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

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

② バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考: ラット>²⁹⁾

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

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 単回経口投与 (ラット)²⁸⁾

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

表 VII-8 ¹⁴C-PUF_X 26.4mg/kg を雄ラットに単回経口投与した後の組織内放射能濃度

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

(Mean±S.D., n=4, N.D.: 検出限界以下)

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) 胎児への移行性³⁰⁾

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

[#]：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

2) 胎仔への移行性（ラット）³¹⁾

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

表 VII-9 ¹⁴C-PUFX 26.4mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与した後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. of UFX/mL or g}$)		
	0.5hr	8hr	24hr
母動物			
血 漿	2.92 $\pm$ 0.34	0.16 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.00
血 液	2.30 $\pm$ 0.35	0.13 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01
小 脳	0.13 $\pm$ 0.05	N. D.	N. D.
大 脳	0.11 $\pm$ 0.03	N. D.	N. D.
心 臓	6.29 $\pm$ 1.04	0.24 $\pm$ 0.05	N. D.
肺	5.97 $\pm$ 0.93	0.42 $\pm$ 0.07	0.04 $\pm$ 0.01
肝 臓	47.70 $\pm$ 9.61	1.70 $\pm$ 0.17	0.15 $\pm$ 0.04
腎 臓	23.79 $\pm$ 4.20	0.92 $\pm$ 0.13	0.09 $\pm$ 0.03
皮 膚	2.39 $\pm$ 1.13	0.21 $\pm$ 0.08	0.05 $\pm$ 0.04
骨	1.30 $\pm$ 0.58	0.17 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01
子 宮	3.89 $\pm$ 1.85	0.41 $\pm$ 0.08	0.05 $\pm$ 0.01
卵 巢	3.46 $\pm$ 0.79	0.32 $\pm$ 0.08	0.10 $\pm$ 0.03
胎 盤	3.41 $\pm$ 0.50	0.62 $\pm$ 0.12	0.06 $\pm$ 0.01
羊 水	N. D.	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
羊 膜	0.65 $\pm$ 0.16	0.33 $\pm$ 0.07	0.10 $\pm$ 0.02
胎 仔*			
全 身	0.34 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01
血 液	0.19 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02
脳	0.04 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00
心 臓	0.44 $\pm$ 0.07	0.23 $\pm$ 0.02	N. D.
肺	0.44 $\pm$ 0.05	0.39 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.00
肝 臓	0.53 $\pm$ 0.09	0.42 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.02
腎 臓	0.56 $\pm$ 0.07	0.40 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.04

N. D. : 検出限界以下

* : 1 胎仔/1 母動物

(Mean $\pm$ S. D., n=4)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>単回経口投与（ラット）

¹⁴C-PUF_X 26.4mg/kg を哺育中の母ラットに単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、24 時間までのいずれの時点においても血漿中濃度より高く、投与後 6 時間に最高値 5.43 μg/mL に達し、その値は血漿中の C_{max} の 5 倍であった。その後、T_{1/2} 6.9 時間で減少し、投与後 24 及び 72 時間には最高濃度のそれぞれ 23 及び 0.2% に減少した³¹⁾。なお、¹⁴C-PUF_X を投与した後 8 時間までの乳汁中には、放射能の約 80% が ulifloxacin として存在していた。

(4) 髄液への移行性

単回経口投与³²⁾

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

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

(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰中濃度^{33～39)}

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

2) 前立腺液・前立腺組織内濃度⁴⁰⁾

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

3) 胆汁・胆嚢組織内濃度^{41, 42)}

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

胆嚢摘出術施行患者 12 例に術前[#]に本剤 1 回 264.2mg を 1 日 2 回 3 日間(計 5 回)反復投与した後の胆嚢胆汁、胆嚢組織及び血清中濃度を測定した。胆嚢胆汁中濃度は 0.15～42.2 μg/mL、移行比 0.88～130 (n=11)、胆嚢組織内濃度は 0.35～3.36 μg/g、移行比 1.44～12.9 (n=12) であった。T チューブ挿入あるいは経皮経肝胆管ドレナージを施行した患者 8 例に本剤 264.2mg を単回投与し、経時的に胆管胆汁中濃度を測定した。胆管胆汁中濃度は投与後 2～8 時間に最高値 1.31～45.6 μg/mL を示した。

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

4) 女性性器内濃度³⁰⁾

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

5) 皮膚組織及び浸出液濃度⁴³⁾

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

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

6) 耳鼻咽喉組織内濃度^{44～46)}

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

7) 眼組織内濃度^{47, 48)}

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

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

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1. 効能又は効果」「V.3. 用法及び用量」の項参照。

8) 涙液中濃度⁴⁹⁾

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

(6) 血漿蛋白結合率

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は、ulifloxacin 濃度 0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で 50.9～52.1%であった (*in vitro*)²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

Ulifloxacin の代謝物としては、血漿中及び尿中にピペラジニル基の修飾体及びグルクロン酸抱合体が認められた²⁴⁾。

<参考> (ラット)

プルリフロキサシンは腸管組織中、門脈血中及び肝臓中で主として ulifloxacin に代謝された²⁸⁾。

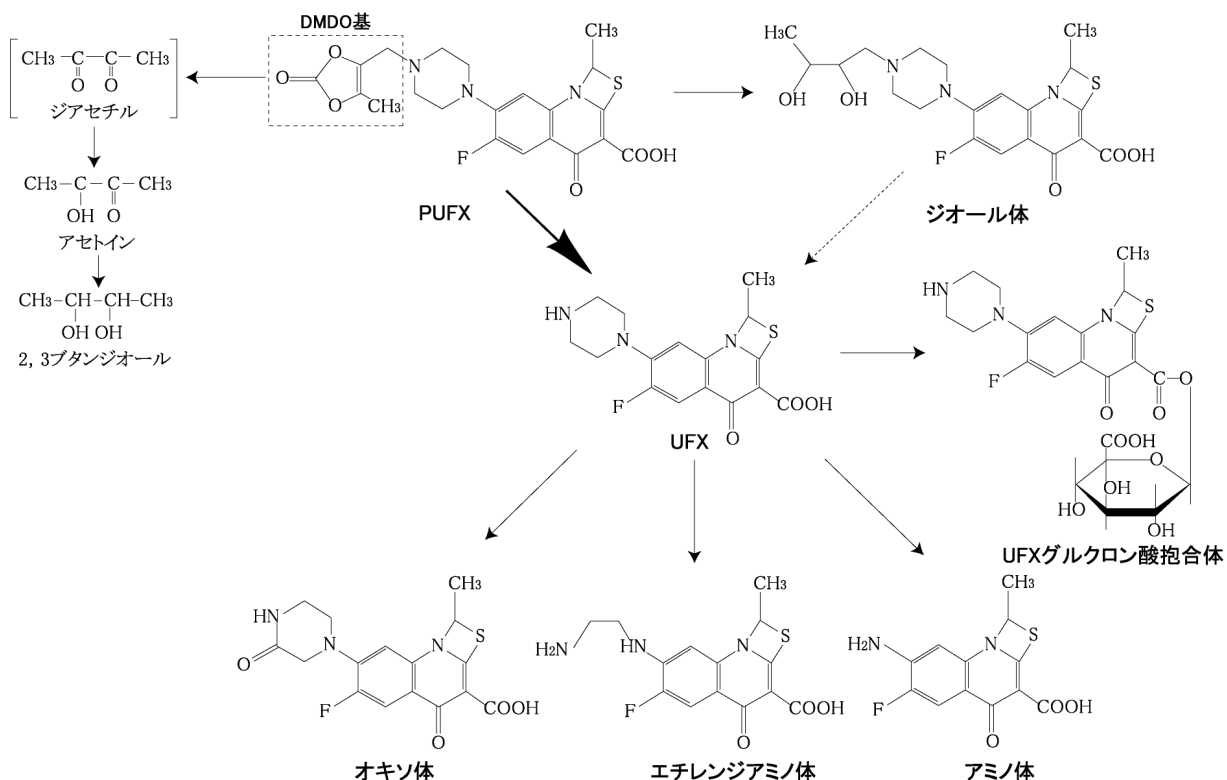
尿中代謝物²⁴⁾

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

#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

代謝経路 (ラット、イヌ、サル)⁵⁰⁾

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



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

表Ⅶ-10 代謝物の抗菌力 (接種菌量 : 10^6 CFU/mL)

菌 種	MIC (μ g/mL)		
	UFX	オキシ体	ジオール体
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.10	0.39	0.39
<i>S. aureus</i> Smith	0.10	0.20	0.39
<i>S. aureus</i> OWPH 1984 (MRSA)	0.39	0.39	1.56
<i>S. epidermidis</i> IF0 12993	0.20	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.78	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.025	1.56	1.56
<i>E. coli</i> KC-14	≤ 0.006	0.39	0.10
<i>E. coli</i> Kp	≤ 0.006	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> IF0 3512	0.012	0.10	0.10
<i>E. cloacae</i> IF0 13535	0.05	6.25	1.56
<i>S. marcescens</i> IF0 3736	0.10	6.25	6.25
<i>M. morgani</i> IF0 3848	0.05	0.78	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IF0 3445	0.20	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.20	12.5	12.5

7. 排泄

排泄部位

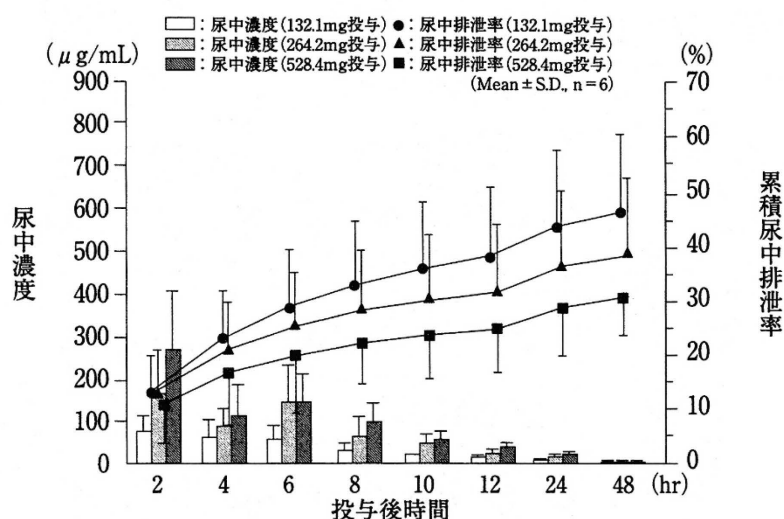
主として腎より排泄される。

排泄率²⁴⁾

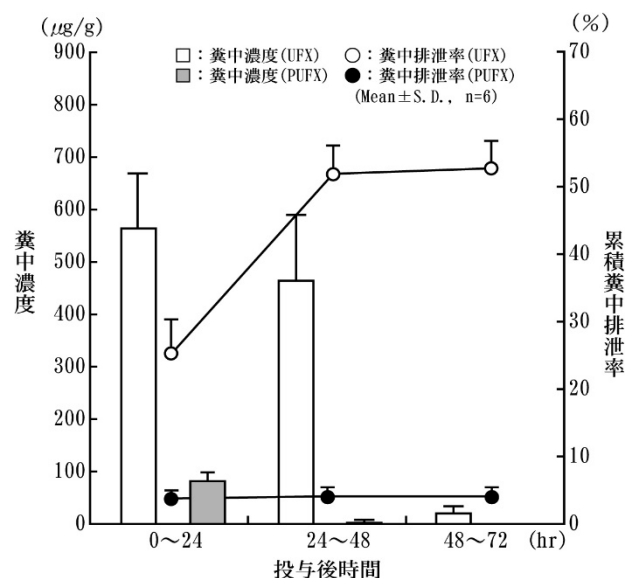
1) 単回投与

本剤 132.1[#]、264.2 及び 528.4[#]mg を健康成人に空腹時単回投与したとき尿中濃度は投与後 0～2 時間で最高値を示し、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は 43.1、36.2 及び 28.5%であった。本剤 528.4mg を健康成人に空腹時単回投与したとき投与後 72 時間までの糞中に、ulifloxacin は 52.9%、プルリフロキサシンは 4.2%排泄された。また、投与後 72 時間までの尿及び糞中のプルリフロキサシン、ulifloxacin 及びその他の代謝物を合計した回収率は約 95%であった。

#: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照。



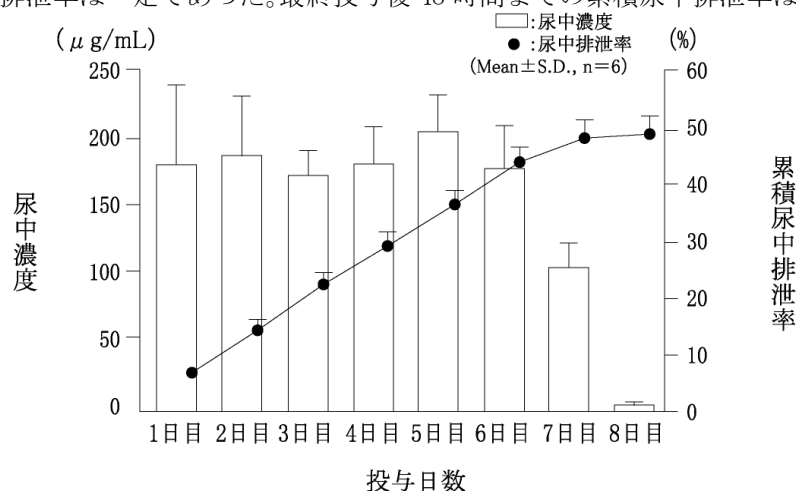
図Ⅶ-3 健康成人における PUFX 単回投与後の尿中排泄率



図VII-4 健康成人における PUFX 単回投与後の糞中排泄率

2) 反復投与

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



図VII-5 健康成人における PUFX 反復投与後の尿中排泄率

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

血液透析⁵¹⁾：血液透析 (HD) 療法を受けている腎不全患者 3 名に本剤 264.2mg を単回経口投与し、HD を血液流量 193±12mL/min とし、本剤投与 2 時間後から 4 時間施行した。このときの ulifloxacin のふるい係数は 0.17±0.06、ダイアライザーのクリアランスは 95.6±13.9mL/min であった (膜素材：polysulfone 及び cupra-ammonium rayon)。(「VII.10.2 血液透析患者における薬物動態」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者における薬物動態³³⁾

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

表Ⅶ-11 腎機能障害患者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr(mL/min)]	例数	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	24 時間累積 尿中排泄率(%)
40 ≤ Ccr < 70	3	9.5 ± 3.9	15.0 ± 6.2	30.8 ± 4.9
20 ≤ Ccr < 40	3	13.9 ± 2.3	18.8 ± 10.5	13.2 ± 8.5
Ccr < 20	1	33.7	42.8	2.6
透析患者	2	17.0	31.9	—

(Mean ± S. D.)

2) 血液透析患者における薬物動態⁵¹⁾

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

単回投与時 (3 例) の薬物動態パラメータを表に示した (血液流量 193 ± 12mL/min)。また、連日投与時 (5 例) における 3 日目の HD 施行前及び施行後の血中 ulifloxacin 濃度は、それぞれ 1.02 ± 0.74 μg/mL 及び 0.78 ± 0.45 μg/mL であった。 (「Ⅶ. 9. 透析等による除去率」の項参照)

表Ⅶ-12 血液透析患者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₅₀ (μg・hr/mL)	CL/F (L/hr)
10.7 ± 13.3	0.50 ± 0.16	15.4 ± 4.5	12.9 ± 6.7	16.5 ± 9.3

(Mean ± S. D., n=3)

3) 高齢者における薬物動態³³⁾

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

表Ⅶ-13 高齢者における PUFX 単回投与時の UFX の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr(mL/min)]	例数	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	24 時間累積 尿中排泄率(%)
65 歳以上で 50 ≤ Ccr	4	11.8 ± 2.5	14.5 ± 2.8	26.1 ± 5.1

(Mean ± S. D.)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 小児等 [9.7 参照]

2.4 フェンブフェン、フルルビプロフェン アキセチル、フルルビプロフェンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 再投与により再び過敏症を起こす危険性が高い。

2.2 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

2.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので投与しない。

2.4 キノロン系抗菌剤は痙攣を誘発する可能性のあることが知られており、更に、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりその作用が増強されることが知られている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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

設定されていない

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 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。

8.2 本剤の使用にあたっては、定められた用法・用量を守り、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 [15.2 参照]

8.3 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。 [9.1.3、11.1.6 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
痙攣を起こすおそれがある。 [10.2、11.1.14 参照]

9.1.2 重症筋無力症の患者

症状を悪化させることがある⁵²⁾。 [11.1.16 参照]

9.1.3 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。 [8.3、11.1.6

参照]

(解説)

9.1.1 これらの患者では痙攣を発現する可能性があると考えられる。

9.1.2 動物試験において、他のフルオロキノロン系抗菌剤[ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）]が神経筋伝達遮断作用を示すことが報告されている⁵⁰⁾。本剤による「重症筋無力症の悪化」に関連する国内外の副作用報告はないものの、類薬において関連性が否定できない「重症筋無力症の悪化」が報告されているため、注意喚起する。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。高い血中濃度が持続するおそれがある。
[10.2、16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 腎機能障害者の薬物動態試験において、本剤 264.2mg を食後単回経口投与後、腎機能障害が高度になるにつれて、血清中 ulifloxacin 濃度半減期の延長、AUC の増大及び尿中排泄率の低下が認められている。[腎障害患者における薬物動態パラメータは「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照]

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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。[2.2 参照]

(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）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

投与しないこと。動物実験（若齢ラット、若齢イヌ）で関節異常が認められている。小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.3 参照]

(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。[10.2、11.1.7 参照]

9.8.2 投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。高齢者での薬物動態試験で、半減期の延長が認められており、高い血中濃度が持続するおそれがある。[10.2、16.6.2 参照]

(解説)

9.8.2 「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

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
フェンブフェン フルルビプロフェン アキセチル (ロピオン) フルルビプロフェン (フロベン等) [2.4 参照]	痙攣を起こすおそれがある。	本剤の GABA _A 受容体結合阻害作用が増強され、痙攣が誘発されることが考えられる。

(解説)

10.1

①フェンブフェン⁵³⁾：

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

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

②フルルビプロフェン アキセチル(ロピオン)、フルルビプロフェン(フロベン等)：

類薬に準じ併用禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

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
テオフィリン アミノフィリン水和物等 [9.2.1、9.8.2 参照]	テオフィリンの血中濃度を上昇させ、その作用を増強させることがある。併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行う。	軽度な CYP1A 阻害作用によりテオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。 高齢者、腎障害のある患者では特に注意する。
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフェンブフェンは併用禁忌） ジクロフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフルルビプロフェン アキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌） ケトプロフェン等 [9.1.1、9.2.1、9.8.2、11.1.14 参照]	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	本剤の GABA _A 受容体結合阻害作用が増強され、痙攣が誘発されることが考えられる。 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、高齢者、腎障害のある患者では特に注意する。

アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤 酸化マグネシウム等 鉄剤 クエン酸第一鉄ナトリウム等 カルシウム含有製剤 沈降炭酸カルシウム、L-アスパラギン酸カルシウム水和物等	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤を投与する場合は、本剤投与後 2 時間以上あけるなど注意すること。	これらの薬剤の金属イオンとキレートを形成し、吸収を阻害すると考えられる。
H ₂ -受容体拮抗剤 シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤により胃内 pH が上昇し、本剤の溶解性が低下した結果、吸収が低下すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等 [9.8.1、11.1.7 参照]	臍障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

（解説）

10.2

①テオフィリン、アミノフィリン等：

「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

②フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフェンブフェンは併用禁忌）；ジクロフェナク等：

プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただしフルルビプロフェン アキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌）；ケトプロフェン等：

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

表Ⅷ-1 本薬 (200mg/kg) と非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) との併用による痙攣誘発作用への影響

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

③アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤：

「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

④H₂-受容体拮抗剤；シメチジン等：

「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、全身発赤、蕁麻疹、顔面の浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.3 横紋筋融解症（0.1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 低血糖（頻度不明）

意識レベル低下、痙攣、全身倦怠感等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であられやすい。

11.1.6 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）

[8.3、9.1.3 参照]

11.1.7 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）

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。[9.8.1、10.2 参照]

11.1.8 せん妄、記憶障害等の精神症状（頻度不明）

11.1.9 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.10 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

11.1.11 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.12 心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、QT 延長（いずれも頻度不明）

11.1.13 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、頻回の下痢等があらわれることがある。

11.1.14 痙攣（頻度不明）

[9.1.1、10.2 参照]

11.1.15 血管炎（頻度不明）

11.1.16 重症筋無力症の悪化（頻度不明）

[9.1.2 参照]

（解説）

11.1.2 国内において、本剤の因果関係を否定できない「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」及び「多形紅斑」の症例が報告されている。

11.1.4 国内において、本剤の因果関係を否定できない「間質性肺炎」の症例が報告されたので、「重大な副作用」の項に記載し、「重大な副作用（類薬）」の項から「間質性肺炎」を削除した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	湿疹、そう痒感、蕁麻疹	浮腫、光線過敏症
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、血尿		
肝臓	AST、ALT、A1-P、LDH、 γ -GTP、LAP、ビリルビンの上昇		
消化器	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振、消化不良、口内炎	便秘、口角炎	
血液	白血球減少、血小板減少、好酸球増多		
精神神経系	頭痛、めまい	不眠、眠気	
その他	胸痛、脱力感、CK 上昇	発熱、耳鳴、呼吸困難、動悸、筋肉痛、倦怠感、ほてり、結膜充血	

◆副作用発現状況一覧¹²⁾

表Ⅷ-2 副作用発現状況一覧表

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

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

注2)

--

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

--

 基本語 (PT) : 副作用発現件数, 副作用発現件数率 (%) = 副作用発現件数 / 調査症例数 × 100

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

表Ⅷ-2 副作用発現状況一覧表(つづき)

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

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

注2)

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

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

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

設定されていない

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中毒症状と処置法⁵⁴⁾

＜中毒症状＞

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

＜処置法＞

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

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

無酸症等著しい低胃酸状態が持続する患者では、胃内 pH の上昇により、本剤の溶解性が低下し、吸収が低下することが考えられる。

(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

動物実験(サル)で、長期(52週間)投与により、眼(脈絡膜・色素上皮)に ulifloxacin の蓄積が認められている。[8.2 参照]

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

1) 中枢神経系に対する作用 (*in vitro*、マウス、ウサギ)

プルリフロキサシン (PUFX) の活性本体 ulifloxacin (UFX) は、*in vitro* において GABA_A 受容体結合阻害作用を示し、その阻害作用はフェンブフェンの活性代謝物であるビフェニル酢酸存在下で増強された⁵³⁾。

PUFX 1000mg/kg の単独経口投与では、マウスにおける痙攣誘発やウサギの脳波に対する影響は認められなかったが、フェンブフェンあるいはテオフィリンとの併用投与で痙攣誘発が認められた⁵³⁾。その他、一般症状、協調運動、正常体温、自発運動量、条件回避反応、ヘキソバルビタール睡眠に影響を及ぼさず、筋弛緩作用、鎮痛作用、抗痙攣作用を示さなかった^{53, 55)}。

2) 末梢神経系に対する作用 (ネコ、ラット、モルモット、マウス)⁵⁵⁾

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

3) 呼吸・循環器系に対する作用 (イヌ、ネコ、*in vitro*)

麻酔非開胸イヌにおいて、PUFX 100mg/kg の十二指腸内投与で心拍数の軽度な増加が認められた。Ulifloxacin 1mg/kg の静脈内投与において大腿動脈血流量の増加傾向が、10mg/kg で大腿動脈血流量の減少及び呼吸数の増加が、1~10mg/kg で心電図上、P、R 及び T 波高の増減、T 及び P 波の逆転が、3~10mg/kg で投与直後より血圧下降がみられたが、これらの変化は可逆的であった。また、麻酔開胸イヌにおいて、ulifloxacin 3mg/kg の静脈内投与において大腿動脈血流量の増加が、3mg/kg 以上で血圧、左心室内圧及び左心室内圧拡張末期圧の下降が認められ、10mg/kg で心拍数、心拍出量及び dp/dt_{max} の減少が認められた⁵⁶⁾。

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

麻酔ネコにおいて、ulifloxacin 10mg/kg の静脈内投与で血圧下降とともにノルアドレナリン及び頸動脈閉塞による昇圧反応並びにアセチルコリンによる降圧反応に対する抑制ないし抑制傾向が認められた。Ulifloxacin を静脈内投与した場合には、ulifloxacin の血中濃度は急速かつ一時的に高濃度になるのに対して、PUFX を十二指腸内投与した場合には、腸管における吸収過程を経るために血中濃度の上昇が緩徐であり、呼吸・循環器系に対する影響が少ないものと考えられる⁵⁶⁾。

4) 平滑筋に対する作用 (*in vitro*)⁵⁵⁾

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

5) 消化器系に対する作用 (ラット) ⁵⁵⁾

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

6) 泌尿器系に対する作用 (ラット) ⁵⁶⁾

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

7) その他の作用 (ラット、*in vitro*) ⁵⁶⁾

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

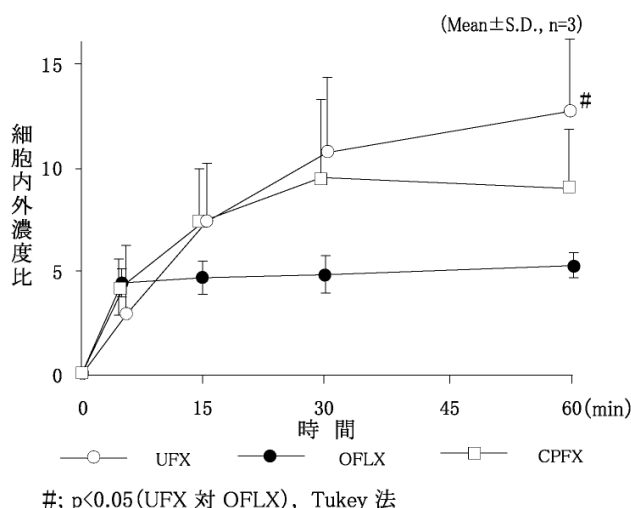
(3) その他の薬理試験

ヒト好中球内移行性、保持能及び殺菌作用 ⁵⁷⁾ <参考情報>

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

1) ヒト多形核白血球内への移行性

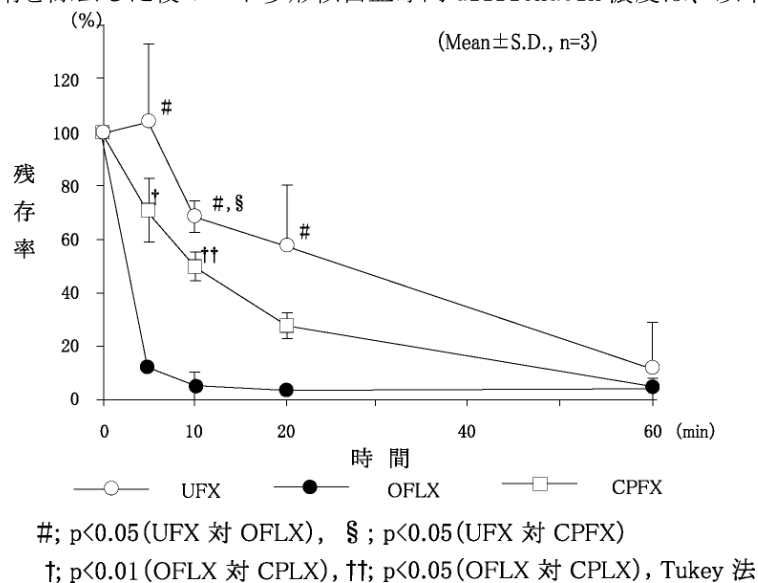
60 分後における I/E 比は約 12 であった。



図IX-1 ヒト多形核白血球内への移行性

2) ヒト多形核白血球内の薬剤保持能

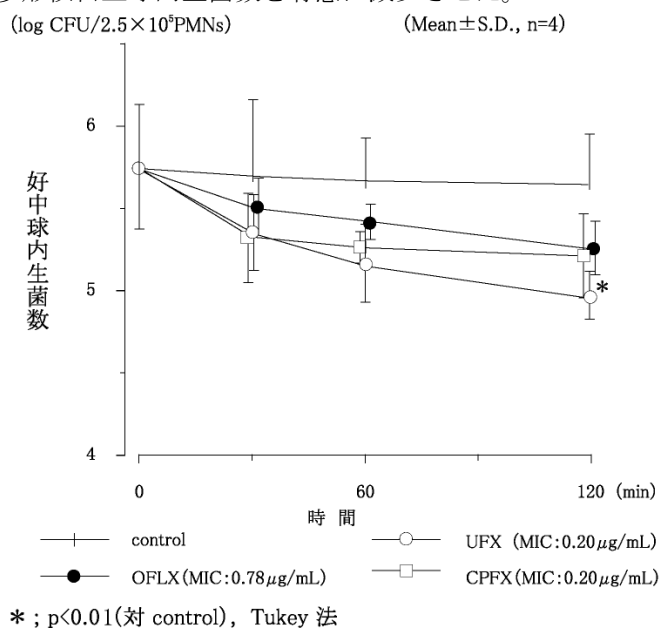
細胞外薬剤を除去した後のヒト多形核白血球内 ulifloxacin 濃度は、以下のとおりであった。



図IX-2 ヒト多形核白血球内の薬剤保持能

3) *P. aeruginosa* E-2 に対する細胞内殺菌作用

ヒト多形核白血球が貪食した *P. aeruginosa* に対する作用では、細胞外濃度を 1/2 MIC としたとき、ヒト多形核白血球内生菌数を有意に減少させた。



図IX-3 *P. aeruginosa* E-2 に対する細胞内殺菌作用

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）⁵⁸⁾

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

表 IX-1 LD₅₀ (mg/kg)

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

マウスは Probit 法、ラットは Weil 氏法により算出した。(n=5)

() 95%信頼限界

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

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

1) ラットを用いた 4 週間反復経口投与試験⁵⁹⁾ (30、300、3000mg/kg) 及び 13 週間反復経口投与試験⁶⁰⁾ (30、170、1000mg/kg) では、中用量以上において尿細管腔内に被験物質と考えられる結晶を伴う腎症(尿細管の拡張・変性等)及び関節軟骨に空隙等の変化が認められたが、いずれも回復性があるものと考えられた。無毒性量はいずれの試験においても 30mg/kg と推定された。

2) イヌを用いた 4 週間反復経口投与試験⁶¹⁾ (30、150、750mg/kg) 及び 13 週間反復経口投与試験⁶²⁾ (20、100、500mg/kg) でも、ラットの場合とほぼ同様の毒性が認められた。すなわち、4 週間反復経口投与試験の高用量では尿細管腔内に結晶物の析出を伴う腎毒性が認められ、4 週間及び 13 週間反復経口投与試験の中用量以上では関節への影響が認められたが、その他の変化については回復性があるものと考えられた。また、肝臓への影響として両試験におい ALT (GPT) の上昇が認められたがいずれも休薬により消失した。無毒性量は 4 週間反復経口投与試験では 30mg/kg、13 週間反復経口投与試験では 20mg/kg と推定された。

3) 活性本体の ulifloxacin についてラットを用いて 4 週間反復静脈内投与試験⁶³⁾ (3、10、30mg/kg) を行った結果、PUFX を経口投与した場合とほぼ同様の腎毒性及び関節毒性が認められ、無毒性量は 3mg/kg と推定された。

なお、ラット及びイヌのいずれにおいても、投与期間の延長により毒性が明らかに強くなることはなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)⁶⁴⁾

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

(4) がん原性試験

がん原性試験（ラット）

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

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットの胎仔器官形成期投与試験⁶⁵⁾ (Seg. II : 30、300、3000mg/kg 経口投与)では高用量で胎仔の発育抑制が、ウサギの胎仔器官形成期投与試験⁶⁶⁾ (Seg. II : 10、30、100mg/kg 経口投与)では高用量で早産例及び後期死胚仔数の増加が認められたが、いずれの試験においても催奇形作用はなかった。ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験⁶⁷⁾ (Seg. I : 30、170、1000mg/kg 経口投与)並びにラットの周産期及び授乳期投与試験⁶⁸⁾ (Seg. III : 30、100、300mg/kg 経口投与)では、親動物の生殖機能、次世代の発育・発達に影響は認められなかった。したがって、無毒性量は、Seg. I 試験では親動物の生殖機能及び胚・胎仔に対して1000mg/kg、ラット Seg. II 試験では母動物の生殖機能に対して3000mg/kg、胚・胎仔及び出生仔に対して300mg/kg、ウサギ Seg. II 試験では母動物の生殖機能及び胚・胎仔に対して30mg/kg、Seg. III 試験では母動物の生殖機能及び出生仔に対して300mg/kgと推定された。

(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、マウス）⁶⁹⁾

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

2) 光毒性（モルモット）⁷⁰⁾

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

3) 関節毒性（イヌ）

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

4) 腎毒性（ウサギ、ラット）

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

また、ラットに PUFX を 28 日間経口投与 (3000mg/kg) した結果、腎臓の尿細管腔内への結晶物の出現を初期病変とする腎症が投与 2 日目より認められ、尿沈渣には投与 1 日目より円形褐色結晶が多数認められ、一部の尿細管は結晶物により閉塞された⁷¹⁾。

5) 肝毒性 (イヌ)

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

6) 眼毒性 (サル)

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

7) 骨格筋に対する影響 (ウサギ、ラット、イヌ)

横紋筋融解症では、筋組織の障害の他、漏出したミオグロビンにより腎障害が発現することが知られている。そこで、ウサギに ulifloxacin (3 及び 10mg/kg) を 14 日間静脈内投与して骨格筋及び腎臓への影響について検討した結果、横紋筋融解症を示唆する所見は認められなかった。また、ラット及びイヌの単回並びに反復投与試験における骨格筋及び腎臓の特殊染色による病理組織学的検査においても、横紋筋融解症を示唆するような所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：スオード錠 100 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プルリフロキサシン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：オフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、ロメフロキサシン塩酸塩、トスフロキサシントシル酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、ノルフロキサシン 他

7. 国際誕生年月日

2002 年 10 月 8 日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スオード錠 100	2002 年 10 月 8 日	21400AMZ00620000	2002 年 12 月 6 日	2002 年 12 月 6 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

再審査結果通知年月日 2012 年 6 月 29 日

医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年：2002 年 10 月 8 日～2010 年 10 月 7 日（満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
スオード錠 100	6241015F1023	6241015F1023	115103901	610462041

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (World Health Organization)
- 2) 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
- 3) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：362-378
- 4) 慢性気道感染症に対する臨床用量検討試験（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト. 4. (1)）
- 5) 熊澤浄一ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：451-461
- 6) 複雑性尿路感染症に対する臨床用量検討試験（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト. 4. (2)）
- 7) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌. 1997；45(5)：271-293
- 8) 細菌性肺炎に対する二重盲検比較試験（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト. 5. (1)）
- 9) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌. 1997；45(5)：294-317
- 10) 慢性下気道感染症に対する二重盲検比較試験（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト. 5. (2)）
- 11) 複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト. 5. (3)）
- 12) 河野 仁ほか：日本化学療法学会雑誌. 2008；56(3)：317-329
- 13) 西野武志ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：56-69
- 14) 吉田卓史ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：8-18
- 15) 富井由文ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：74-89
- 16) 吉田卓史ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：90-96
- 17) 加藤直樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：50-55
- 18) 河合伸ほか：Jpn J Antibiot. 2010;63(3):242-254 (PMID：20976880)
- 19) 菅野理恵ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：26-41
- 20) Tomii Y., et al. : Arzneimittelforschung. 1996;46(II)12:1169-1173 (PMID:9006794)
- 21) マウス全身感染モデルにおける防御効果（スオード錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ. 3. (1)）
- 22) 田場秀樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(7)：493-498
- 23) 清水正樹ほか：Jpn J Antibiot. 2002；55(6):791-799 (PMID：12621733)
- 24) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：180-206
- 25) 本廣 孝ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：207-220
- 26) 中林美枝子ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：233-237
- 27) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：263-278
- 28) Okuyama Y., et al. : Arzneimittelforschung. 1997；47(3):276-284 (PMID：9105546)
- 29) 奥山義男ほか：日本化学療法学会雑誌. 44(S-1)：155-159、1996
- 30) 山元貴雄ほか：産婦人科の世界. 1996；48(7)7：671-689
- 31) Okuyama Y., et al. : Arzneimittelforschung. 1997；47(3):285-292 (PMID：9105547)
- 32) 後藤俊弘ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：444-450
- 33) 青木信樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：295-304
- 34) 大道光秀ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：243-248
- 35) 佐藤篤彦ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：305-312
- 36) 福田美穂ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：335-341
- 37) 力富直人ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：342-349
- 38) 那須 勝ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：350-355
- 39) 我謝道弘ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：356-361
- 40) 鈴木恵三ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：405-413
- 41) 村上浩一ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：462-470
- 42) 品川長夫ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：477-484
- 43) 荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：509-517
- 44) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床. 1997；43(3)：340-352
- 45) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床. 1997；43(3)：353-365
- 46) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床. 1997；43(3)：366-378
- 47) 鈴木明子：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：543-547
- 48) 原 二郎ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：551-553
- 49) 吉野 啓ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44(S-1)：548-550

- 50) Okuyama Y., et al. : *Arzneimittelforschung*. 1997 ; 47(3):293-298 (PMID : 9105548)
- 51) 市丸直嗣ほか : *日本透析医学会雑誌*. 2010 ; 43(12) : 983-987
- 52) Sieb, J.P. : *Neurology*. 1998 ; 50 (3) : 804-807 (PMID : 9521283)
- 53) 鵜飼洋司郎ほか : *日本化学療法学会雑誌*. 1996 ; 44(S-1) : 102-112
- 54) 森 博美他編 : *急性中毒情報ファイル*第4版. 2008 (廣川書店)
- 55) 倉 紘平ほか : *日本化学療法学会雑誌*. 1996 ; 44(S-1) : 113-128
- 56) 倉 紘平ほか : *日本化学療法学会雑誌*. 1996 ; 44(S-1) : 129-146
- 57) 尾崎正邦ほか : *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 ; 40(3):739-742 (PMID:8851603)
- 58) 島津 宏ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 33-44 (PMID : 8709168)
- 59) 西村信雄ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 45-70 (PMID : 8709169)
- 60) 石橋成太良ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 89-111 (PMID : 8709171)
- 61) 小田重人ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 71-88 (PMID : 8709170)
- 62) 吉田 勝ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 113-129 (PMID : 8709156)
- 63) 石田 茂ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 131-148 (PMID : 8709157)
- 64) 岩倉啓子ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 241-257 (PMID : 8709165)
- 65) 守永太賀彦ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 187-206 (PMID : 8709161)
- 66) 守永太賀彦ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 207-217 (PMID : 8709162)
- 67) 守永太賀彦ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 171-185 (PMID : 8709160)
- 68) 守永太賀彦ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 219-230 (PMID : 8709163)
- 69) 舘田智明ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 231-239 (PMID : 8709164)
- 70) 鎌田紘八ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 259-265 (PMID : 8709166)
- 71) 河南明孝ほか : *J Toxicol Sci*. 1996 ; 21(S-1) : 267-276 (PMID : 8709167)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2022 年 3 月現在)

製 品 名	会 社 名	国 名
DARFLOX	Thai Meiji	タイ

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当資料なし

(2) 小児等への投与に関する情報

該当資料なし

XIII. 備考

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

製造販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFSW009416