

## 使用上の注意改訂のお知らせ

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

広範囲経口抗菌剤

**バクシダール<sup>®</sup>錠100mg**

**バクシダール<sup>®</sup>錠200mg**

**小児用バクシダール<sup>®</sup>錠50mg**

(ノルフロキサシン錠)

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

2010年8月

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社のバクシダール錠100mg・バクシダール錠200mg、小児用バクシダール錠50mgについて、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

### 1. 改訂内容（下線部改訂箇所）

\_\_\_\_\_ : 事務連絡（平成22年8月10日付）

----- : 自主改訂

改訂後	改訂前
◎バクシダール錠100mg・200mg	
<b>【使用上の注意】</b> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態4.」の項参照）。] (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。] (3) 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させることがある。] (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	<b>【使用上の注意】</b> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態4.」の項参照）。] (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。] (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
◎小児用バクシダール錠50mg	
<b>【使用上の注意】</b> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること。] (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。] (3) 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させることがある。] (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	<b>【使用上の注意】</b> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること。] (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。] (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 2. 改訂理由

事務連絡（平成22年8月10日付）に基づき、慎重投与に「重症筋無力症の患者」を追記しました。動物実験において、ノルフロキサシンは神経筋伝達遮断作用を示すとの報告<sup>1)</sup>があります。重症筋無力症の患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあることから、慎重投与に追記し、注意喚起することとしました。

1) : Sieb, J. P., Neurology, 50, 804(1998).

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.192」（2010年9月送付予定）に掲載されます。

バクシダール錠100mg・200mgの改訂後の使用上の注意は以下の通りです。  
（下線部改訂箇所）

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）  
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
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。  
なお、長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分行うこと。
2. 腸チフス、パラチフスにおける用量では、他の感染症に対する用量と比較して国内投与経験が少ないため、頻回に臨床検査を行う等患者の状態を十分に観察すること。
3. 炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター(CDC)が、60日間の投与を推奨している。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の腎障害のある患者  
[高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態4.」の項参照）。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
[痙攣を起こすことがある。]
- (3) 重症筋無力症の患者  
[症状を悪化させることがある。]
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 2. 相互作用

### (1)【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンブフェン フルルビプロフェンアキセチル ロピオン	痙攣を起こすことがある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。
フルルビプロフェン フロベン等	フルルビプロフェンの類似化合物（フルルビプロフェンアキセチル）との併用で痙攣を起こすことがあるとの報告がある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	

### (2)【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 （ただし、フェンブフェンは併用禁忌） シクロフェナク アンフェナク等 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 ロキソプロフェン ブロプロフェン ザルトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンの作用が増強するので、テオフィリンを減量するなど慎重に投与する。	肝薬物代謝酵素の競合により、テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度を上昇させることが報告されている。（参考：成人でのクリアランスで14.9%程度の低下がみられたとの報告がある。）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度を上昇させることが報告されているので、シクロスポリンを減量するなど慎重に投与する。	シクロスポリンの肝薬物代謝酵素活性を抑制すると考えられている。(参考:シクロスポリンの代謝に関与するヒト肝ミクロソーム酵素を、 <i>in vitro</i> で64%抑制したとの報告がある。)
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれるので、ワルファリンを減量するなど慎重に投与する。	
アルミニウム又はマグネシウムを含有する製剤(制酸剤等) ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート水和物等 鉄剤 カルシウムを含有する製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。 本剤を服用後、2時間以上間隔をあけて制酸剤等を服用する等注意する。	金属イオンとキレートを形成し、吸収が阻害される。
チザニジン塩酸塩	チザニジン塩酸塩の血中濃度が上昇し、チザニジン塩酸塩の副作用が増強されるおそれがある。	チザニジン塩酸塩の主要代謝酵素であるCYP1A2を阻害し、チザニジン塩酸塩の血中濃度を上昇させる可能性がある。

### 3. 副作用

総症例17,345例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは317例(1.83%)であった。主な副作用症状は、嘔気38例(0.22%)、胃部不快感34例(0.20%)等の消化器症状及び発疹24例(0.14%)等の過敏症状であった。また、主な臨床検査値の変動は、AST(GOT)上昇19例(0.11%)、ALT(GPT)上昇35例(0.20%)等であった。

(再審査終了時)

以下の副作用は、小児用バクシダール錠50mg及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、胸内苦悶等)
- 2) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎
- 3) 急性腎不全
- 4) 痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪
- 5) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害
- 6) 血管炎、溶血性貧血  
上記1)～6)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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎  
偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症  
筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 9) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部×線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 10) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用(類薬)

##### 低血糖

他のニューキノロン系抗菌剤で、重篤な低血糖があらわれる(高齢者、特に腎障害患者であられやすい)との報告があるので、慎重に投与すること。

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	浮腫、発赤、痒痒感、発熱 等	光線過敏症
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇 等		
消化器	嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢	消化不良、腹部膨満感、便秘、口内炎、口唇炎、口角炎 等	
血液 <sup>注)</sup>	白血球減少、好酸球増多、血小板減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少	
精神神経系	めまい	頭痛、不眠、眠気、しびれ感	意識障害
その他		全身倦怠感、冷感、熱感、心悸亢進	胸痛

自発報告によるものについては頻度不明  
注)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こと。

#### 4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること(「薬物動態4.」の項参照)。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

[妊婦又は妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することは避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

チモール混濁反応を用いる検査値に影響を及ぼすことがある(見かけ上の低値)。

#### 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 9. その他の注意

(1) 動物実験(幼若犬)で関節異常が認められている。

(2) 動物実験(イヌ、ラット)で大量投与により、イヌの精巣及び精巣上体の萎縮、ラットの精細管の萎縮が認められている。

## 小児用バクシダール錠50mgの改訂後の使用上の注意は以下の通りです。(下線部改訂箇所)

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)  
フェンブフェン、フルルピプロフェンアキセチル、フルルピプロフェン等のフェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。  
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
4. 乳児等(「小児等への投与」の項参照)

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。  
なお、長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分行うこと。
2. 腸チフス、パラチフスの場合には、本剤が50mg錠であることから、下記の表を目安とすること。

体重	投与量
15~22kg	1回2錠
23~31kg	1回3錠
32~40kg	1回4錠
41~49kg	1回5錠

3. 炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター(CDC)が、60日間の投与を推奨している。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高度の腎障害のある患者  
[高い血中濃度が持続するので、投与量を減するか、投与間隔をあけて投与すること。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
[痙攣を起こすことがある。]
- (3) 重症筋無力症の患者  
[症状を悪化させることがある。]
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

#### 2. 相互作用

##### (1) [併用禁忌](併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フェンブフェン等	痙攣を起こすことがある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。
プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フルルピプロフェンアキセチル ロピオン フルルピプロフェン等 フロベン		

##### (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	テオフィリンの作用が増強するので、テオフィリンを減量するなど慎重に投与する。	肝薬物代謝酵素の競合により、テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度を上昇させることが報告されている。 (参考:成人でのクリアランスで14.9%程度の低下がみられたとの報告がある。)
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度を上昇させることが報告されているので、シクロスポリンを減量するなど慎重に投与する。	シクロスポリンの肝薬物代謝酵素活性を抑制すると考えられている。 (参考:シクロスポリンの代謝に関与するヒト肝ミクロソーム酵素を、in vitroで64%抑制したとの報告がある。)
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれるので、ワルファリンを減量するなど慎重に投与する。	
アルミニウム又はマグネシウムを含有する製剤(制酸剤等) ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート水和物等 鉄剤 カルシウムを含有する製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤を服用後、2時間以上間隔をあけて制酸剤等を服用する等注意する。	金属イオンとキレートを形成し、吸収が阻害される。
チザニジン塩酸塩	チザニジン塩酸塩の血中濃度が上昇し、チザニジン塩酸塩の副作用が増強されるおそれがある。	チザニジン塩酸塩の主要代謝酵素であるCYP1A2を阻害し、チザニジン塩酸塩の血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### 3. 副作用

総症例3,789例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは33例(0.87%)であった。主な副作用症状は、発疹8例(0.21%)等の過敏症状及び下痢4例(0.11%)等の消化器症状であった。

また、主な臨床検査値の変動は、AST(GOT)上昇6例(0.16%)、ALT(GPT)上昇6例(0.16%)等であった。  
(再審査終了時)

以下の副作用は、バクシダール錠100mg・200mg及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

##### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、胸内苦悶等)
- 2) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎
- 3) 急性腎不全
- 4) 痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪
- 5) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害
- 6) 血管炎、溶血性貧血

上記1)~6)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し、適切な処置を行うこと。

#### 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 8) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 9) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 10) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用 (類薬)

##### 低血糖

他のニューキノロン系抗菌剤で、重篤な低血糖があらわれる (高齢者、特に腎障害患者であらわれやすい) との報告があるので、慎重に投与すること。

#### (3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹	浮腫、発赤、痒感、発熱等	光線過敏症
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇等		
消化器	嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢	消化不良、腹部膨満感、便秘、口内炎、口唇炎、口角炎等	
血液 <sup>注1)</sup>	白血球減少、好酸球増多、血小板減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少	
精神神経系	めまい	頭痛、不眠、眠気、しびれ感	意識障害
その他		全身倦怠感、冷感、熱感、心悸亢進	胸痛

自発報告によるものについては頻度不明

注1)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こと。

#### 4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

[妊婦又は妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することは避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### 6. 小児等への投与

(1) 5才未満の幼児には錠剤が服用可能なことを確認して、慎重に投与すること。

(2) 乳児等には投与しないこと。

[乳児等への安全性は確立していない。]

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

チモール混濁反応を用いる検査値に影響を及ぼすことがある (見かけ上の低値)。

#### 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 9. その他の注意

(1) 動物実験 (幼若犬) で関節異常が認められている。

(2) 動物実験 (イヌ、ラット) で大量投与により、イヌの精巣及び精巣上体の萎縮、ラットの精細管の萎縮が認められている。

(3) 海外において類薬で高用量を投与した場合、一過性の重症関節炎、精神錯乱がみられたとの報告がある。