

## 医薬品インタビューフォーム

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

## ニューキノロン系経口抗菌剤

## ノルフロキサシン錠

小児用バクシダール<sup>®</sup>錠 50mgBACCIDAL<sup>®</sup> Tablets for Children 50mg

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中に日局ノルフロキサシン 50mg 含有
一般名	和名：ノルフロキサシン（日局、JAN） 洋名：Norfloxacin（日局、JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 1991年3月29日 薬価基準収載年月日 1991年5月24日 販売開始年月日 1991年6月5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/">https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/</a>

本 I F は 2024 年 5 月改訂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。



(01)14987060004113



## 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 (<https://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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。

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を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「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には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I Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
(1)承認条件 .....	2
(2)流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3
1. 販売名 .....	3
(1)和名 .....	3
(2)洋名 .....	3
(3)名称の由来 .....	3
2. 一般名 .....	3
(1)和名(命名法) .....	3
(2)洋名(命名法) .....	3
(3)ステム(stem) .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4
1. 物理化学的性質 .....	4
(1)外観・性状 .....	4
(2)溶解性 .....	4
(3)吸湿性 .....	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 .....	4
(5)酸塩基解離定数 .....	5
(6)分配係数 .....	5
(7)その他の主な示性値 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7
1. 剤形 .....	7
(1)剤形の区別 .....	7
(2)製剤の外観及び性状 .....	7
(3)識別コード .....	7
(4)製剤の物性 .....	7
(5)その他 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 .....	7
(2)電解質等の濃度 .....	7
(3)熱量 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	8
9. 溶出性 .....	8
10. 容器・包装 .....	8
(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
(2)包装 .....	8
(3)予備容量 .....	9
(4)容器の材質 .....	9
11. 別途提供される資材類 .....	9
12. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10
1. 効能又は効果 .....	10
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	11
(1)用法及び用量の解説 .....	11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	11
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	12
(1)臨床データパッケージ .....	12
(2)臨床薬理試験 .....	12
(3)用量反応探索試験 .....	12
(4)検証的試験 .....	12
(5)患者・病態別試験 .....	15
(6)治療的使用 .....	15
(7)その他 .....	17
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	18
2. 薬理作用 .....	18
(1)作用部位・作用機序 .....	18
(2)薬効を裏付ける試験成績 .....	18
(3)作用発現時間・持続時間 .....	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	22
1. 血中濃度の推移 .....	22
(1)治療上有効な血中濃度 .....	22
(2)臨床試験で確認された血中濃度 .....	22
(3)中毒域 .....	23
(4)食事・併用薬の影響 .....	23
2. 薬物速度論的パラメータ .....	23
(1)解析方法 .....	23
(2)吸収速度定数 .....	24
(3)消失速度定数 .....	24
(4)クリアランス .....	24
(5)分布容積 .....	24
(6)その他 .....	24
3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	24
(1)解析方法 .....	24
(2)パラメータ変動要因 .....	24
4. 吸収 .....	24
5. 分布 .....	24
(1)血液－脳関門通過性 .....	24
(2)血液－胎盤関門通過性 .....	24
(3)乳汁への移行性 .....	24
(4)髄液への移行性 .....	25
(5)その他の組織への移行性 .....	25

(6)血漿蛋白結合率.....	25
6. 代謝.....	26
(1)代謝部位及び代謝経路.....	26
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率.....	26
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	26
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	26
7. 排泄.....	27
8. トランスポーターに関する情報.....	27
9. 透析等による除去率.....	27
10. 特定の背景を有する患者.....	28
11. その他.....	28

#### VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....29

1. 警告内容とその理由.....	29
2. 禁忌内容とその理由.....	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	29
5. 重要な基本的注意とその理由.....	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	30
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	30
(2)腎機能障害患者.....	31
(3)肝機能障害患者.....	31
(4)生殖能を有する者.....	31
(5)妊婦.....	31
(6)授乳婦.....	31
(7)小児等.....	32
(8)高齢者.....	32
7. 相互作用.....	32
(1)併用禁忌とその理由.....	32
(2)併用注意とその理由.....	34
8. 副作用.....	35
(1)重大な副作用と初期症状.....	35
(2)その他の副作用.....	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
10. 過量投与.....	43
11. 適用上の注意.....	43
12. その他の注意.....	44
(1)臨床使用に基づく情報.....	44
(2)非臨床試験に基づく情報.....	44

#### IX. 非臨床試験に関する項目.....45

1. 薬理試験.....	45
(1)薬効薬理試験.....	45
(2)安全性薬理試験.....	45
(3)その他の薬理試験.....	45
2. 毒性試験.....	45
(1)単回投与毒性試験.....	45
(2)反復投与毒性試験.....	46
(3)遺伝毒性試験.....	46
(4)がん原性試験.....	46
(5)生殖発生毒性試験.....	46
(6)局所刺激性試験.....	46
(7)その他の特殊毒性.....	46

#### X. 管理的事項に関する項目..... 47

1. 規制区分.....	47
2. 有効期間.....	47
3. 包装状態での貯法.....	47
4. 取扱い上の注意.....	47
5. 患者向け資材.....	47
6. 同一成分・同効薬.....	47
7. 国際誕生年月日.....	47
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.....	47
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.....	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	50
11. 再審査期間.....	50
12. 投薬期間制限に関する情報.....	50
13. 各種コード.....	50
14. 保険給付上の注意.....	50

#### XI. 文献..... 51

1. 引用文献.....	51
2. その他の参考文献.....	52

#### XII. 参考資料..... 53

1. 主な外国での発売状況.....	53
2. 海外における臨床支援情報.....	55

#### XIII. 備考..... 57

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.....	57
(1)粉碎.....	57
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	57
2. その他の関連資料.....	57

# 略語集

なし（個別に各項目において解説する。）

### I. 概要に関する項目

#### 1. 開発の経緯

ノルフロキサシンはニューキノロン系の合成抗菌剤で、バクシダール錠 100 mg及び同 200 mgが成人の呼吸器感染症や尿路感染症等に繁用されていた。

一方、小児領域では、キノロン剤としてはナリジクス酸、ピロミド酸が尿路、腸管感染症の適応を取得していたが、キノロン剤に共通して幼若動物で関節障害がみられることから、ニューキノロン剤を小児に投与することは世界的に適応外とされてきた。

しかしながら、当時使用されていた抗生剤の多くに耐性を示す多剤耐性菌（特に MRSA や緑膿菌）が増加してきたこと、また、小児からの臨床分離株におけるノルフロキサシン耐性株は他剤に比べ非常に少なかったことから、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示すニューキノロン剤に対して、安全限界、有効性を確認した上での小児への適用について、医療現場の小児科感染症専門医から強い要請を受けた。

そこで、ニューキノロン剤の中では安全性が高く、文献的にも他のキノロン剤よりも関節障害を惹起しにくいと考えられるノルフロキサシンについて幼若動物での関節障害に関する試験が実施された。その結果、幼若動物で関節障害が惹起される時のノルフロキサシンの血中濃度は、小児に経口投与（成人の用法・用量を超えない）した際の血中濃度に比べ、はるかに高いことが予測された。

これらのことを勘案して、錠剤が服用可能な小児（主に 5 歳以上）を対象に臨床試験が実施され、副作用でも関節異常はみられず、小児領域において有効性と安全性が確認され、1991 年（平成 3 年）3 月 29 日に小児用バクシダール錠 50mg が承認された。

1995 年（平成 7 年）6 月 21 日の再審査申請について、1996 年（平成 8 年）12 月 12 日に薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

また、平成 10 年 10 月に制定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において、腸チフス・パラチフスに効能・効果を有する新たな治療薬が必要となったことに伴い、厚生省よりノルフロキサシンの腸チフス、パラチフスに対する効能・効果の追加要請を受けた。そこで、2001 年（平成 13 年）に、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日医薬審第 104 号）」に基づき申請を行い、腸チフス及びパラチフスの効能・効果、用法・用量の追加が、2001 年（平成 13 年）5 月 31 日に承認された。

さらに、2002 年（平成 14 年）3 月 6 日に上記通知に基づく、炭疽及び野兔病に対する効能・効果の追加が承認された。本申請はバイオテロに備え、健康危機管理の面から炭疽等に対する効能・効果又は用法・用量の追加等について、厚生労働省審査管理課からの検討依頼を受けたものであった。なお、この 2 種の疾患・病原体は CDC のバイオテロリズム対策に関する勧告<sup>1)</sup>において、カテゴリー A（最優先の病原体で、国家の安全保障に影響を及ぼす）に位置付けられている。

2003 年（平成 15 年）3 月 31 日に厚生省告示第 141 号にて再評価指定され、2003 年（平成 15 年）9 月 29 日の再評価申請について、2004 年（平成 16 年）9 月 30 日に薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

#### 2. 製品の治療学的特性

1. 世界で初めての小児用ニューキノロン剤である。
2. 広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示す。  
（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 重大な副作用には、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、胸内苦悶等）、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）、剥脱性皮膚炎、急性腎障害、痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、血管炎、溶血性貧血、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、横紋筋融解症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、大動脈瘤、大動脈解離、低血糖がある。  
（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## I. 概要に関する項目

<p>4. 効能又は効果 〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、野兔病菌、カンピロバクター属</p> <p>〈適応症〉 表在性皮膚感染症、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、炭疽、野兔病</p> <p>5. 効能又は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〉 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>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。</p>
--

### 3. 製品の製剤学的特性

1. フィルムコーティング錠である。  
(「IV. 1. (1)剤形の区別」の項参照)

### 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料、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料	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

(2024年5月7日時点)

### 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

小児用バクシダール®錠 50mg

(2) 洋名

BACCIDAL® Tablets for Children 50mg

(3) 名称の由来

Bactericidal Drug (殺菌的薬剤) → Baccidal

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ノルフロキサシン (日局、JAN)

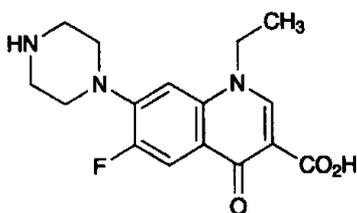
(2) 洋名(命名法)

Norfloxacin (日局、JAN)

(3) ステム(stem)

ナリジクス酸系の抗菌薬: -oxacin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 319.33

### 5. 化学名(命名法)又は本質

1-Ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: NFLX

開発番号: AM-715

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

本品は光によって徐々に着色する。

においはなく、味は苦い。

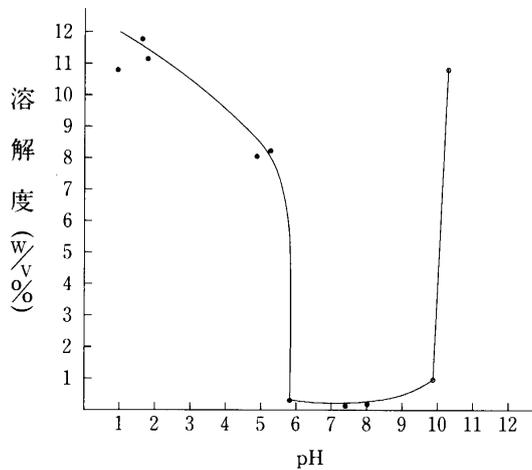
##### (2) 溶解性

本品は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

（参考）

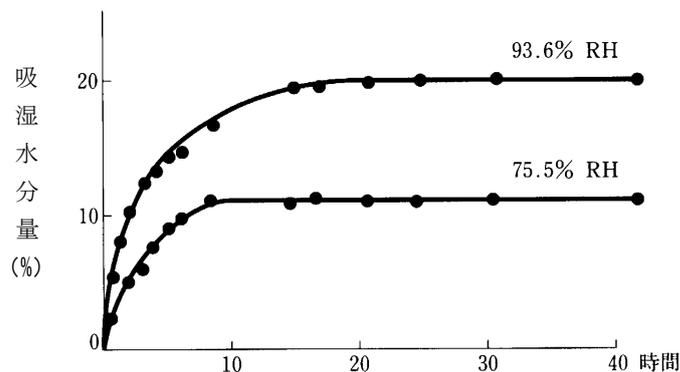
ノルフロキサシンの溶解度と pH の関係（25℃）



##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

ノルフロキサシンの吸湿速度曲線（40℃）



##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：220～224℃（日本薬局方では規定なし）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (5) 酸塩基解離定数

25℃における中和滴定法により求めた解離定数

pKa<sub>1</sub>=6.34

pKa<sub>2</sub>=8.75

#### (6) 分配係数

ノルフロキサシンの分配係数 (25℃)

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	水	0.46
クロロホルム	pH7.0 (0.1mol/L リン酸塩緩衝液)	1.94
1-オクタノール	pH7.0 (0.1mol/L リン酸塩緩衝液)	0.43

#### (7) その他の主な示性値

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (277nm) = 1310~1360 (乾燥後、1mg、0.05mol/L 塩酸試液、200mL)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### 1) 各種条件下における安定性試験

ノルフロキサシン

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	遮光 温度：11.5~31.5℃ 湿度：33~91%RH	36箇月	無色のガラス瓶に入れ密栓	規格内
苛酷試験	加温	遮光 温度40±1℃ 温度50±1℃ 温度60±1℃	24箇月 12箇月 12箇月	無色のガラス瓶に入れ密栓	規格内
	加温加湿	遮光 温度40±1℃、湿度75%RH 温度40±1℃、湿度96%RH 温度50±1℃、湿度75%RH 温度60±1℃、湿度75%RH	24箇月 12箇月 12箇月 12箇月	無色のガラス瓶に入れ開栓	3箇月目から乾燥減量が規格外。 その他の項目は規格内
	光線照射	直射日光下 蛍光灯下* <sup>1</sup>	30日間* <sup>2</sup>	無色のガラスアンプルに密封	30日後、外観が褐色に変化、また、定量値が2~3%低下し、規格外。 その他の項目は規格内 30日後、外観が黄色に変化し、規格外。その他の項目は規格内

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量

\*1: 蛍光灯 (40W) 下 40cm に保存 (照度は 4000~5000 ルクス)

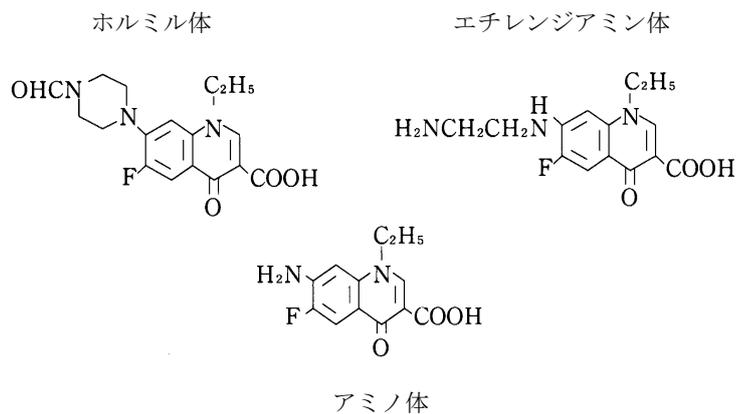
\*2: 直射日光及び蛍光灯照射 8 時間を 1 日として換算

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 2) 強制分解による生成物

直射日光下（無色のガラスアンプル）保存で生成した分解物は次の3種である。



### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 1) 確認試験法

日本薬局方ノルフロキサシンの確認試験による。

#### 2) 定量法

日本薬局方ノルフロキサシンの定量法による。

## 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	小児用バクシダール®錠 50mg
色 調	白色～微黄色
外 形	<div style="text-align: center;">  </div> <p>直径:5.6mm      厚さ:2.8mm 質量:約70mg</p>

#### (3) 識別コード

KP-111（本体、PTPシートに記載）

#### (4) 製剤の物性

項 目	物 性	試 験 方 法
硬 度	4kp以上	シュロイニゲル硬度計による。
崩 壊 性	5～13分	日局一般試験法に定める崩壊試験法の操作法(2)による。

#### (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	小児用バクシダール®錠 50mg
有効成分	1錠中 日局 ノルフロキサシン 50mg
添加剤	結晶セルロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 力価

本剤の力価はノルフロキサシンとしての重量を表す。  
本剤1錠はノルフロキサシン50mgを含有する。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

小児用バクシダール®錠50mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	36 箇月	PTP 包装* <sup>1</sup> +アルミニウム袋+紙箱	規格内
加速試験	40°C、75%RH	6 箇月	PTP 包装* <sup>1</sup> +アルミニウム袋+紙箱	規格内
苛酷試験	50°C、75%RH	6 箇月	PTP 包装* <sup>1</sup> +紙箱	規格内
			無包装* <sup>2</sup>	2 箇月目以降で崩壊時間の短縮（6～7分：規格内）が認められた以外は変化なし（規格内）
	蛍光灯下	30 日	PTP 包装* <sup>1</sup> +紙箱	変化なし
			ペトリ皿* <sup>3</sup>	10 日目以降で外観変化（黄色）が認められた（規格外）以外は規格内

測定項目（長期試験、加速試験）：性状、確認試験、質量偏差試験、溶出試験、定量

測定項目（苛酷試験）：性状、確認試験、崩壊試験、定量、分解物の検索

\*1：PTP 包装（だいたい色のポリ塩化ビニルフィルム+アルミ箔）

\*2：褐色のガラス瓶に入れ、開栓して保存

\*3：ペトリ皿に入れ、ふたをしないで保存

#### 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

日本薬局方外医薬品規格ノルフロキサシン50mg錠溶出試験による。

#### 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

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

#### IV. 製剤に関する項目

---

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、野兔病菌、カンピロバクター属

##### 〈適応症〉

表在性皮膚感染症、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、炭疽、野兔病

##### [解説]

小児でのノルフロキサシンの体内動態は成人とほぼ同じ結果であったが、小児での有効菌種及び適応症は小児科領域の臨床分離株の菌別有効率及び菌消失率並びに疾患別臨床効果に基づくとともに、ノルフロキサシンの成人の効能・効果から①小児に全くない疾患（前立腺炎）、②小児に稀な疾患（淋菌性尿道炎）、③小児での臨床試験で症例が全くない疾患（①、②及び毛嚢（包）炎、癰、よう、蜂巣炎、感染性粉瘤、胆のう炎、胆管炎、コレラ、中耳炎、副鼻腔炎）を削除した上で定めた。

##### 〈腸チフス、パラチフス〉

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日医薬審第 104 号）に基づき、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（平成 10 年 8 月 25 日医薬審第 743 号）における「臨床例が稀な菌種・菌属」の項を考慮した上で、感染性腸炎研究会で調査・情報収集された国内の臨床成績から判断した。

即ち、感染性腸炎研究会が報告した 1997～1999 年に国内で分離されたチフス菌 (*Salmonella Typhi*, 62 株) とパラチフス A 菌 (*S. Paratyphi A*, 37 株) に対するノルフロキサシンの *in vitro* 抗菌力 (MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>) はそれぞれ 0.072 及び 0.7 µg/mL 並びに 0.18 及び 0.42 µg/mL であり、腸チフス・パラチフスに効能・効果を有するクロラムフェニコールやスルファメトキサゾールトリメトプリムより 10 倍以上高い *in vitro* 抗菌力を示した。

本邦でノルフロキサシンが単独で投与された小児腸チフス (5 例)・パラチフス (2 例) の計 7 症例 (保菌者を含む) では、1 日 7.5～38mg/kg が投与され、12mg/kg 以下の症例を含むすべての症例で臨床効果あるいは細菌学的効果 (再排菌が認められない) が得られた。小児パラチフスの 2 症例では、同時期に治療が行われた腸チフス症例と同様の治療効果が得られた。パラチフスの疾患としての性質及びノルフロキサシンに対するパラチフス A 菌の感受性がチフス菌と類似していることを考え合わせると、臨床において腸チフス同様パラチフスに対してノルフロキサシンが有効であることが推察される。

以上のことから、効能・効果に本剤に感受性のチフス菌及びパラチフス A 菌 (既承認と合わせサルモネラ属) による腸チフス及びパラチフスを追加した。

なお、現在の抗菌薬臨床評価ガイドラインに合わせ、腸炎に対する本剤の効能を感染性腸炎と変更し、設定した。

##### 〈炭疽、野兔病〉

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日医薬審第 104 号）」に基づき、本薬の炭疽菌及び野兔病菌に対する抗菌力は MIC : 0.05～0.20 µg/mL と推定され、適用を得ている他の感染症起炎菌に対する抗菌力に比べて遜色はなく、臨床用量投与後の血中濃度及び組織濃度はこの MIC を凌駕する値が得られていること、皮膚軟部組織感染症及び腸管感染症に対する有効性及びこれらの起炎菌に対する抗菌力から、炭疽菌及び野兔病菌の経皮的あるいは経口的感染に対して本薬は有効性を示す可能性が高いと推察されること、臨床試験で主として呼吸器から分離された肺炎球菌とヘモフィルスに有効性が認められ、本薬の炭疽菌及び野兔病菌に対する抗菌力 (MIC : 0.05～0.20 µg/mL) と肺炎球菌 (MIC : 0.25 µg/mL) 及びインフルエンザ菌 (MIC : 0.10 µg/mL) に対する抗菌力を勘案すると、散布等により肺に炭疽菌及び野兔病菌が感染した恐れのある場合、感染早期に治療が開始されるならば、既承認の用法及び用量で肺炭疽に対しても発症を抑えることは可能と推察されたことから、設定した。

## V. 治療に関する項目

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

[解説]

薬生安発0327第1号「抗微生物薬の『使用上の注意』の改訂について」（平成30年3月27日付）に基づいて、設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外において類薬で小児に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ったことから「他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する」及び「投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。」と制限を加えることにより、重篤な副作用の発現を抑えることを目的として設定した。

小児感染症に対するノルフロキサシンの有用性を検討した臨床試験において、1日投与量別臨床効果を検討した。その結果、6～12mg/kg/日の著効率、有効率が高かったため、至適用量と推測し、「6～12mg/kg/日」を用量と設定した。

〈腸チフス・パラチフス〉

成人にノルフロキサシン1回400mg（腸チフス・パラチフスにおける成人申請用量（1回投与量：400mg））を経口投与した時に得られるAUC<sub>0-12</sub>は4.28±0.42μg・hr/mL（平均値±標準偏差）であり、小児で類似の値（4.17±1.52μg・hr/mL）が得られる1回投与量は5.1～6.1mg/kgであった。このため、成人と同様の有効性を期待する小児での1日投与量は15～18mg/kg（1日3回分割投与）になると考えられた。

本邦でノルフロキサシンが単独投与され臨床評価可能な小児腸チフス・パラチフスの7症例では1日7.5～36.4mg/kgが14日以上投与され、12mg/kg以下の症例を含め、すべての症例で臨床効果あるいは細菌学的効果が認められた。成人腸チフス・パラチフスの申請用法は14日間投与であり、小児の腸チフス・パラチフスにおいても成人と同様の効果を得るためには14日間の投与期間を要すると推測された。

本邦において他剤併用例も含め、ノルフロキサシンが1日15mg/kg以上かつ14日以上投与された小児腸チフス症例は9例あり、そのうち6例には1日30mg/kg以上が投与されていた。これらの症例中、臨床検査値異常変動が38.0mg/kg（好中球及び血小板の減少）及び38.6mg/kg（他剤併用、好中球の減少）を投与された2例に認められたことから、小児設定用量（1日投与量15～18mg/kg）の2倍を越すような高用量では、安全性が懸念された。

小児用バクシダール錠50mgの本邦における市販後使用に関する調査において、15歳未満の承認用量である1日12mg/kg以下の副作用発現率は0.81%（25例/3,083症例）であり、1日12mg/kgを超える症例の0.73%（1例/137症例）との間に有意差は認められず、また1日15mg/kg以上の42症例には副作用はみられなかった。

以上より、投与量1日15～18mg/kgは安全性の予測が可能な範囲であると考えられた。

腸チフス・パラチフスは不十分な治療では再発・再排菌や合併症を引き起こす可能性のある疾患であり、不適切な用量による治療は起炎菌の耐性化を招く可能性が考えられる。したがって、投与中に十分な観察が必要ではあるが、安全性の予測が可能な範囲の最高用量で治療することが必要と考えた。

## V. 治療に関する項目

以上のことから、小児における用法・用量を1日15～18mg/kgを3回に分けて14日間経口投与すると設定した。

なお、症状が改善された場合でも、除菌の完遂及び耐性菌を出現させないために本剤を減量すべきでないと考ええる。また、副作用が出現した場合は本剤を減量して使用し続けることなく、感受性試験に基づいた適切な治療薬に切り替えることが、耐性菌の出現を招かず、かつ患者の早期の治療につながると考えたことから、用量の増減は設定していない。

(「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈腸チフス、パラチフス〉

7.1 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

〈炭疽〉

7.2 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。

[解説]

- 7.1 厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成13年5月9日）で、感染症に対する国内危機管理の一環として新たに腸チフス、パラチフスの効能・効果が追認された。しかし、国内投与経験が少なく、忍容性に懸念が残ること、及び本剤が50mg錠であるため1回あたりの投与量に過不足が生じないように、目安として体重別に1回あたりに投与する錠剤数を記載した。
- 7.2 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ことから追加記載した。（2002年3月6日付け、効能・効果一変承認に基づく）

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

小児を対象とした臨床試験

・対象患者

原則として学童期以上の入院患者で、他の抗菌剤療法を受けていない又は他の抗菌剤が無効と判断された患者とした。

・投与方法

投与方法は、原則として、5～9歳の患者には1回100mg 1日(2)～3回、10～15歳の患者には1回100～200mg 1日(2)～3回をいずれも食後に経口投与し、1日投与量は成人量を超えないこととした。なお、年齢・体重により投与量を投与回数で調整できるように1日2回投与を設けた。

投与期間は主治医の判断としたが、5～7日を一応の目安とした。

## V. 治療に関する項目

### ・患者背景

総投与症例 406 例のうち 396 例における性別は男児 187 例、女児 209 例であった。また、年齢については、対象年齢を原則として 5 歳以上としていたが、主治医の判断で経口投与が可能であった 5 歳未満の患児 22 例が含まれた。1 日投与量は 6.1~12.0mg/kg が全体の 64.6%を占めており、投与回数は 1 日 3 回が全体の 92.4%を占めていた。

表 患者背景（総投与症例：406 例）

項目	背景因子	症例数
性	男	193
	女	213
入院・外来	外来	219
	入院	178
	入院→外来	9
病型	急性	390
	慢性	8
	慢性増悪	8
重症度	軽症	187
	中等症	210
	重症	9
基礎疾患又は合併症	無	310
	有	96
薬剤アレルギーの既往	無	400
	有	6
投与前の化学療法	無	316
	有	88
	不明	2
併用薬	無	354
	有	52

表 性別・年齢別分布表（396 例）

性別	年齢	2~4	5~6	7~9	10~11	12≦	合計
	男		11	51	57	24	44
女		11	53	60	33	52	209
合計		22	104	117	57	96	396

表 1 日投与量及び投与回数別症例数（396 例）

投与量 (mg/kg)	投与回数				合計
	2 回	3 回	4 回	途中変更	
≦6.0	6	24			30
6.1~9.0	2	104	3		109
9.1~12.0	9	131	4	3	147
12.1~16.0	1	76	1	1	79
16.1≦		31			31
合計	18	366	8	4	396

## V. 治療に関する項目

### ・結果（有効性）

小児対象臨床試験の総投与症例 406 例のうち 327 例における有効率は 95.7%（313/327 例）であった。疾患別の臨床効果の概要、起炎菌別細菌学的効果及び起炎菌別臨床効果は下表のとおりであった<sup>3)</sup>。なお、炭疽及び野兔病に対する臨床試験は実施していない。

表 小児での疾患別臨床効果（有効率）

群 別	疾 患 名	有 効 率
浅在性化膿性疾患	表在性皮膚感染症（伝染性膿痂疹）、慢性膿皮症（皮下膿瘍）	71.4% (5/7)
呼 吸 器 感 染 症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎	81.0% (34/42)
尿 路 感 染 症	膀胱炎、腎盂腎炎	98.3% (113/115)
腸 管 感 染 症	感染性腸炎	95.8% (23/24)
	細菌性赤痢	98.6% (70/71)
	カンピロバクター腸炎	100.0% (24/24)
	サルモネラ腸炎	100.0% (44/44)

表 小児での起炎菌別細菌学的効果

起炎菌		消失例数／検出例数	消失率 (%)
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i> 黄色ブドウ球菌	16/19	84.2
	<i>S. epidermidis</i> 表皮ブドウ球菌	6/6	100.0
	<i>S. pyogenes</i> 化膿レンサ球菌	6/10	60.0
	<i>S. pneumoniae</i> 肺炎球菌	6/7	85.7
	<i>Enterococcus</i> sp. 腸球菌属	6/6	100.0
	Other GPC その他のグラム陽性菌	3/3	100.0
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E. coli</i> 大腸菌	69/69	100.0
	<i>Salmonella</i> sp. サルモネラ属	28/31	90.3
	<i>S. sonnei</i> 赤痢菌	38/47	80.9
	<i>Klebsiella</i> sp. クレブシエラ属	10/10	100.0
	<i>P. aeruginosa</i> 緑膿菌	10/12	83.3
	<i>Haemophilus</i> sp. ヘモフィルス属	13/15	86.7
	<i>Campylobacter</i> sp. カンピロバクター属	48/74	64.9
	Other GNR その他のグラム陰性菌	15/16	93.8
計		274/325*	84.3

※：菌が分離された 334 株中治療後検索を欠くため判定不能となった 9 株を除く

表 小児での起炎菌別臨床効果

	起炎菌	有効例数／検出例数	有効率 (%)
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i> 黄色ブドウ球菌	16/19	84.2
	<i>S. epidermidis</i> 表皮ブドウ球菌	4/5	80.0
	<i>S. pyogenes</i> 化膿レンサ球菌	5/7	71.4
	<i>S. pneumoniae</i> 肺炎球菌	5/6	83.3
	<i>Enterococcus</i> sp. 腸球菌属	4/4	100.0
	Other GPC その他のグラム陽性菌	1/1	100.0
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E. coli</i> 大腸菌	66/67	98.5
	<i>Salmonella</i> sp. サルモネラ属	22/22	100.0
	<i>S. sonnei</i> 赤痢菌	22/23	95.7
	<i>Klebsiella</i> sp. クレブシエラ属	8/8	100.0
	<i>P. aeruginosa</i> 緑膿菌	8/8	100.0
	<i>Haemophilus</i> sp. ヘモフィルス属	14/15	93.3
	<i>Campylobacter</i> sp. カンピロバクター属	70/71	98.6
	Other GNR その他のグラム陰性菌	11/12	91.7
混合感染		10/14	71.4
計		266/282	94.3

※：判定不能の例数は除く

## V. 治療に関する項目

### ・結果（安全性）

副作用は406例で検討され、ふらつき2例（0.5%）、悪心、口渇、嘔吐、嘔吐・下痢の各1例（0.2%）の合計6例（1.5%）に認められた。いずれも服薬を継続できる程度の軽度なものであった。臨床検査値異常は309例のうち、好酸球増多が8例（2.6%）認められたが、いずれも一過性で軽度なものであった。

なお、関節痛等について注意深く観察したが、関節障害は全例で認められなかった。また、関節障害時に変動を示すと言われているカテプシンD活性、血清ムコ蛋白、尿中ムコ多糖、AL-P活性、AL-P電気泳動でも本剤によると思われる変化は認められなかった。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

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

##### 使用成績調査（終了）

##### ① 調査の実施に関する事項

###### (i) 調査の目的

本剤の呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚感染症、腸管感染症に対する市販後での有効性、安全性を確認するために実施。

###### (ii) 対象患者

下記疾患を有し、小児用バクシダールを投与した患者

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎
- ・腎盂腎炎、膀胱炎
- ・伝染性膿痂疹、皮下膿瘍
- ・細菌性赤痢、腸炎

調査対象患者の選択は担当医師に一任。

###### (iii) 用法・用量

本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常 1日体重1kg当たり6~12mgを3回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。

###### (iv) 調査項目

副作用の発現状況（種類、程度等）及び有効性（効果の程度、有用度、細菌学的効果等）と使用状況（用法・用量、使用期間、使用理由等）、患者の状態（年齢、性別、合併症、既往歴等）、併用薬及び併用療法について調査。

##### ② 安全性に関するまとめ

###### (i) 副作用発現状況

安全性評価症例3383例中、副作用発現症例数は27例（0.8%）、副作用発現件数は37件（1.1%）であり、承認時までの副作用発現症例率（1.5%）よりやや低い値であった。また重篤な副作用は認められなかった。

###### (ii) 患者背景別副作用発現状況

集計・解析したが、いずれの項目でも有意差は認められなかった。

###### (iii) 長期使用例における検討

用法・用量から、8日以上を長期使用例とした場合、使用期間の増加と副作用発現率に相関関係は認められなかった。発現副作用は頸部リンパ節腫脹、発熱、紅斑、関節痛、GOT上昇各1件であり、いずれも重篤ではなかった。

###### (iv) 5歳の幼児、1歳未満の乳児における検討

安全性評価症例3383例中5歳未満の幼児に対して、324例投与され、4例に副作用が発現したが、重篤な副作用は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

1歳未満の乳児に対しては、7例投与され、副作用は認められなかった。

(v) 高齢者、妊産婦における検討

いずれも該当症例はなかった。

### ③有効性に関するまとめ

(i) 疾患別改善率

有効性解析症例 3202 例につき疾患別改善率をみると、適応 9 疾患の改善率は 79.3～93.9%で器官分類別では 79.3～92.7%の範囲にあり、高い改善率を示した。

(ii) 承認時までの調査結果との比較

承認適応症の疾患別効果について、器官分類別に承認時までと使用成績調査の結果を比較すると呼吸器系、皮膚系では承認時を超える効果を示した。尿路系、腸管系では承認時より低下したが、尿路系 85.2%、腸管系 79.3%の効果を示し、特に問題となる低下とは考えられなかった。

(iii) 患者背景別改善率

- ・年齢別では、咽喉頭炎の改善率が低年齢ほど低かった。
- ・罹病期間別では、咽喉頭炎、腎盂腎炎、膀胱炎、腸炎に有意差が認められ、罹病期間が長い程改善率が低下し、これらの疾患で慢性化を助長する要因の存在が考えられた。
- ・1日平均投与量別では、咽喉頭炎、腎盂腎炎に有意差が認められた。常用量(6.0～12.0mg/kg/日)以上と未滿との間で再区分した場合、腎盂腎炎に有意差が認められ、常用量未滿(～5.9mg/kg/日)の改善率が低かった。
- ・年齢別1日平均投与量別では、腎盂腎炎(7～9歳)に有意差が認められ、常用量未滿(～5.9mg/kg/日)の改善率が低かった。
- ・総投与量別では、膀胱炎に有意差が認められ、高用量での改善率が低下した。
- ・年齢別総投与量別では、咽喉頭炎(5～6歳)、扁桃炎(7～9歳)、急性気管支炎(7～9歳)、皮下膿瘍(10～14歳)、腸炎(15歳～)に有意差が認められた。
- ・使用期間別では、咽喉頭炎、膀胱炎に有意差が認められ、長期使用群の改善率に低下が認められた。
- ・合併症の有無別では、膀胱炎の合併症なし群で改善率が高かった。
- ・投与前重症度別では、咽喉頭炎に有意差が認められたが、軽症群と中等症群との間に有意差は認められず、重症例は2例しかなく、特に意味はないと考えられた。

### ④臨床分離菌での有効性に関する事項

(i) 分離菌種別疾患別・細菌学的効果

単独菌感染症、単独菌・複数菌感染症とも全体的には80%を超す効果を示した。効果が80%未滿の適応菌種はレンサ球菌属(肺炎球菌を除く)、腸球菌、緑膿菌、カンピロバクター属であったが、いずれも少数例での結果であった。

(ii) 分離菌種別疾患別・臨床効果

単独菌感染症、単独菌・複数菌感染症とも全体的には90%を超す効果を示した。適応菌種別では単独菌感染症のモルガネラ・モルガニーを除いて80%以上の効果が得られた。

(iii) 承認時までの調査結果との比較

- ・細菌学的効果  
単独菌・複数菌感染症で、適応菌種別に、承認時までと使用成績調査結果を比較すると、全体的には承認時を上回った。菌種別にはブドウ球菌属、レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)、大腸菌、緑膿菌を除き、承認時と同等かそれを上回る効果を示した。
- ・臨床効果  
単独菌感染症で、適応菌種別に、承認時までと使用成績調査結果を比較すると、全体的には承認時までの調査よりやや低下した。菌種別にはサルモネラ属(チフス菌・パラチフス菌を除く)、クレブシエラ属、緑膿菌、カンピロバクター属を除き、承認時と同等かそれを上回る効果を示した。

## V. 治療に関する項目

### ⑤ 先行抗生剤無効症例に対する臨床効果・細菌学的効果

疾患別では皮下膿瘍を除いていずれも 80%を超える効果を示し、ノルフロキサシンの有効性が認められた。薬剤群別では、テトラサイクリン系を除くペニシリン系、セフェム系、マクロライド系など抗生剤無効症例に対しいずれも 80%を超える改善率が得られた。分離菌種別では、ブドウ球菌属、大腸菌、サルモネラ属(チフス菌・パラチフス菌を除く)、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、カンピロバクター属で 80%を超える消失率を示した。

### ⑥ 臨床分離菌の MIC 感受性分布

*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* は承認時に比べ MIC<sub>80</sub> が上昇していたが、それぞれの MIC<sub>80</sub> は、6.25、0.39、3.13 μg/mL であり、特に問題となる上昇とは考えられなかった。他の効能菌も *S. pneumoniae* を除き MIC<sub>80</sub> が 6.25 μg/mL 以下であり、特に問題にならない結果と考えられた。

### ⑦ 無効例に関する事項

有効性解析症例に対する無効例の割合は 2.7%であり、有効性に影響を与える症例数とは考えられなかった。

### ⑧ まとめ

#### (i) 安全性

患者背景別副作用発現状況では有意差が認められず、長期使用例、5歳未満の幼児、1歳未満の乳児における検討でも問題となる事項は認められなかった。

使用成績調査、自発報告で使用上の注意に記載のない副作用として「膨疹、蕁麻疹、頸部リンパ節腫脹、発熱、関節痛、紅斑、紫斑」が報告された。これらの副作用のうち、「発熱」は成人用、小児用バクシダール両剤で 4 件報告され、外国の添付文書(ノロキシシン)にも記載されており、使用上の注意\*の「4. 副作用(2)その他の副作用」1)過敏症」の項に追加記載する必要があると考えられた。

※：再審査申請時

#### (ii) 有効性

患者背景別改善率では、有意差がみられた項目があったものの明らかに効果が低下する変動要因は認められない解析結果であった。臨床分離菌での有効性、先行抗生剤無効症例での効果、無効例での効果に対する検討においてもノルフロキサシンの有効性が確認され、「用法・用量、効能・効果」は承認内容で問題ない結果と考えられた。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系抗菌剤

キノロン系抗菌剤の一般名

ピペミド酸水和物 (PPA)、オフロキサシン (OFLX)、シタフロキサシン水和物 (STFX)、シプロフロキサシン (CPFX)、塩酸ロメフロキサシン (LFLX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX)、レボフロキサシン水和物 (LVFX)、パズフロキサシンメシル酸塩 (PZFX)、プルリフロキサシン (PUFX)、モキシフロキサシン塩酸塩 (MFLX)、メシル酸ガレノキサシン水和物 (GRNX)、シタフロキサシン水和物 (STFX)、ラスクフロキサシン塩酸塩 (LSFX) 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

細菌の DNA の高次構造を変換する DNA gyrase に作用し、DNA 複製を阻害することにより、殺菌的に作用する<sup>4)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗菌作用

ナリジクス酸やピペミド酸では抗菌力を示さなかったブドウ球菌属及びレンサ球菌属等のグラム陽性菌にも強い抗菌力を示した<sup>3), 5), 6)</sup> (*in vitro*)。

大腸菌、緑膿菌、赤痢菌及びサルモネラ属等のグラム陰性菌に対しては、ナリジクス酸及びピペミド酸に比べ、一段と強い抗菌力を示した<sup>5)~8)</sup> (*in vitro*)。

ナリジクス酸耐性グラム陰性菌、ゲンタマイシン耐性緑膿菌、アンピシリン耐性黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びβ-ラクタマーゼ産生淋菌に対しても強い抗菌力を示した<sup>5), 9)~11)</sup> (*in vitro*)。

##### 2) 耐性獲得

R プラスミド上からは本剤の耐性遺伝子はみつかっていない。

継代培養による耐性獲得実験においてナリジクス酸及びピペミド酸に比べ耐性が獲得されにくい<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

##### 3) 抗菌スペクトラム

ノルフロキサシンの標準菌株に対する MIC 値はグラム陽性菌に対して 0.10~3.13 μg/mL、グラム陰性菌に対して 0.025~1.56 μg/mL を示した<sup>13)</sup>。

表 ノルフロキサシンの抗菌スペクトラム (グラム陽性菌)

	標準菌株	MIC (μg/mL) *1
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.20
	<i>S. aureus</i> Smith	0.39
	<i>S. aureus</i> Terajima	0.39
	<i>S. aureus</i> Neumann	0.78
	<i>S. epidermidis</i>	3.13
	<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	1.56
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.78
	<i>S. pyogenes</i> S-23	1.56
	<i>E. faecalis</i>	1.56
	<i>S. pneumoniae</i> type I	0.78
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.10
	*2 <i>Peptococcus variabilis</i> ATCC 14955	6.25

\*1:測定法；日本化学療法学会標準法（接種菌量：10<sup>6</sup> cells/mL）

\*2:嫌気性菌

VI. 薬効薬理に関する項目

表 ノルフロキサシンの抗菌スペクトラム（グラム陰性菌）

	標準菌株	MIC ( $\mu$ g/mL) *1
グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.025
	<i>N. meningitidis</i>	0.025
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05
	<i>E. coli</i> NIH	0.025
	<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.025
	<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05
	<i>S. typhi</i> 901	0.025
	<i>S. paratyphi</i> 1015	0.025
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.05
	<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.10
	<i>S. boydii</i> EW-28	0.05
	<i>S. sonnei</i> EW-33	0.05
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.05
	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05
	<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.10
	<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.20
	<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	0.10
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.05
	<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.20
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0.20
	<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.05
	<i>Morganella morganii</i> IFO3848	0.05
	<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.025
	<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.56
	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78
	<i>P. aeruginosa</i> PA01	0.39
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.10	
<i>Haemophilus influenzae</i> IID 986	$\leq$ 0.025	
*2 <i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	25	

\*1:測定法；日本化学療法学会標準法（接種菌量： $10^6$  cells/mL）

\*2:嫌気性菌

4) 臨床分離株に対する抗菌活性

表 小児臨床分離株に対する抗菌活性

菌種	株数	ノルフロキサシン (NFLX)		
		ヒーク値	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>
<i>S. aureus</i>	45	0.78	1.56	3.13
<i>S. epidermidis</i>	20	0.39	0.39	1.56
<i>Enterococcus</i> sp.	32	3.13	3.13	6.25
<i>Other Gram Positive</i>	54	3.13	1.56	6.25
<i>E. coli</i>	64	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.10
<i>S. sonnei</i>	128	0.78	0.78	0.78
<i>Salmonella</i> sp.	19	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.10
<i>Klebsiella</i> sp.	20	$\leq$ 0.05	0.10	0.20
<i>P. aeruginosa</i>	30	0.39	0.39	1.56
<i>Campylobacter</i> sp.	41	0.20	0.20	0.39
<i>Other Gram Negative</i>	59	$\leq$ 0.05	0.10	0.78

接種菌量 ( $10^6$  cells/mL)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 5) 感染防御

マウス感染防御実験において、ノルフロキサシン (NFLX) は、ナリジクス酸 (NA) 及びピペミド酸 (PPA) よりも優れた治療効果を示した<sup>5), 12), 14)</sup>。

#### ①マウス全身感染モデル<sup>5)</sup>

試験菌	接種菌量 (CFU/body)	MIC* <sup>1</sup> (μg/mL)			ED <sub>50</sub> * <sup>2</sup> (mg/kg)			ED <sub>50</sub> 比	
		NFLX	PPA	NA	NFLX	PPA	NA	PPA/ NFLX	NA/ NFLX
<i>E. coli</i> ML4707	1.3×10 <sup>7</sup>	0.05	1.56	3.13	5.0	35.4	34.8	7.1	7.0
<i>K. pneumoniae</i> GN6445	1.4×10 <sup>7</sup>	0.05	1.56	3.13	4.6	29.1	28.4	6.3	6.2
<i>P. aeruginosa</i> GN11187	4.8×10 <sup>4</sup>	0.78	25	>100	27.1	200	364	7.4	13.4
<i>S. marcescens</i> GN7577	2.2×10 <sup>5</sup>	0.78	25	>100	44.9	435.7	>800	9.7	>17.8
<i>S. aureus</i> SMITH	3.0×10 <sup>5</sup>	0.78	12.5	25	30.6	183.4	503.6	6.0	16.5

\*1: 接種菌量(10<sup>6</sup> cells/mL)

\*2: 50% effective dose

#### [実験方法]

動物: ICR系雄マウス(1群15~30匹)

感染方法: 腹腔内接種

薬剤投与: *E. coli*、*K. pneumoniae*: 感染直後及び6時間後に経口投与

*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*S. aureus*: 感染直後及び4時間後に経口投与

判定: 感染7日後の生存率からLitchfield-Wilcoxon法によりED<sub>50</sub>を算出

#### ②マウス上行性腎感染—その1 (尿路感染モデル)<sup>12)</sup>

試験菌	接種菌量 (CFU/body)	MIC* <sup>1</sup> (μg/mL)			ED <sub>50</sub> * <sup>2</sup> (mg/kg)			ED <sub>50</sub> 比	
		NFLX	PPA	NA	NFLX	PPA	NA	PPA/ NFLX	NA/ NFLX
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.2×10 <sup>7</sup>	0.10	1.56	3.13	15.0	74.0	86.0	4.9	5.7

\*1: 接種菌量(10<sup>6</sup> cells/mL)

\*2: 50% effective dose

#### [実験方法]

動物: ddY系雌性マウス 1群15匹

感染方法: Tryptosoya broth (ニッスイ)0.04mLに*E. coli* NIHJ JC-2 3.2×10<sup>7</sup> Cellsを懸濁し、ゾンデにて尿道口より膀胱内に注入し、6時間固定。

薬物投与: 菌接種3時間後経口投与

判定: 固定後48時間後にマウスを屠殺し、両腎を摘出し2分割して切断面をDeoxycholate培地にスタンプリ、37℃、20時間培養後コロニー形成の有無を調べ、発育が認められない場合有効。検体の半数にコロニーが認められないときの投与量をED<sub>50</sub>とした。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③マウス上行性腎感染—その2（尿路感染モデル）<sup>14)</sup>

試験菌	接種菌量 (CFU/body)	MIC* <sup>1</sup> (μg/mL)			ED <sub>50</sub> * <sup>2</sup> (mg/kg)			ED <sub>50</sub> 比	
		NFLX	PPA	NA	NFLX	PPA	NA	PPA/ NFLX	NA/ NFLX
<i>E. coli</i> KU3	8×10 <sup>6</sup>	0.2	1.56	6.25	1.56	50	50	32.1	32.1
<i>K. pneumoniae</i> KU2	4×10 <sup>6</sup>	0.05	1.56	3.13	50	100	100	2.0	2.0
<i>P. aeruginosa</i> KU1	3×10 <sup>6</sup>	0.39	12.5	>100	6.25	50	50	8.0	8.0
<i>S. marcescens</i> KU21	2×10 <sup>8</sup>	0.05	1.56	1.56	25	200	100	8.0	4.0

\*1：接種菌量(10<sup>6</sup> cells/mL)

\*2：50% effective dose

#### [実験方法]

動物：ICR系雌性マウス 1群5匹

感染方法：上記マウス上行性腎感染—その1に準じた。

薬物投与：菌接種後、1日2回、3日間、薬剤を経口投与した。

判定：最終投与20時間後、腎臓を摘出、ホモジナイズし、腎内生菌数を測定した。腎内生菌数が無治療群の1%以下に減少させるために必要な最少投与量をED<sub>50</sub>とした。

### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

小児患者に小児用バクシダール錠 50mg (ノルフロキサシン 2.2~4.0mg/kg) を空腹時に単回経口投与したとき、血中濃度及び薬物速度論的パラメータは以下のとおりであった<sup>15)</sup>。

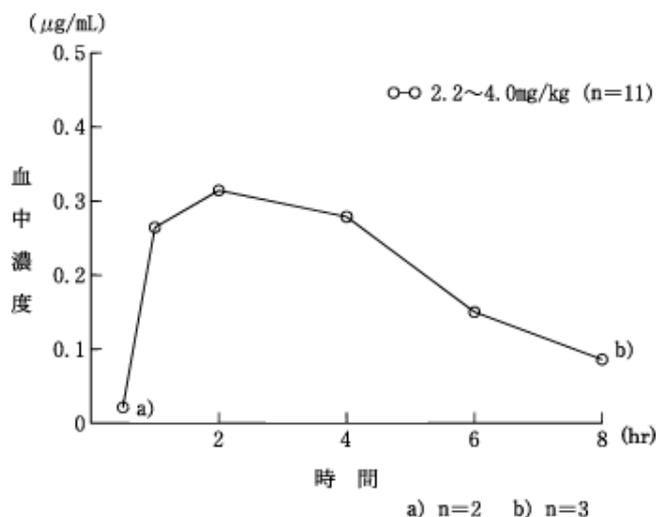


図 小児患者にノルフロキサシン 2.2~4.0mg/kg を空腹時単回経口投与した時のノルフロキサシンの血中濃度

表 小児患者にノルフロキサシン 2.2~4.0mg/kg を空腹時単回経口投与した時のノルフロキサシン薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)
2.2~4.0	11	2.3±1.4	0.42±0.17	2.3±0.6*	2.09±0.95*

平均値±標準偏差

\* : n=10

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 生物学的同等性

- 小児用バクシダール錠 50mg とバクシダール錠 100mg との生物学的同等性試験  
健康成人男性 20 例を対象として、小児用バクシダール錠 50mg 2 錠（ノルフロキサシンとして 100mg）とバクシダール錠 100mg 1 錠（ノルフロキサシンとして 100mg）の経口投与によるクロスオーバー法にて生物学的同等性試験を実施した。その結果、いずれのパラメータについても両製剤間で統計学的な有意差はなく、本剤 2 錠とバクシダール錠 100mg 1 錠は生物学的に同等であった<sup>16)</sup>。

表 健康成人に小児用バクシダール錠 50mg 2 錠又はバクシダール錠 100mg 1 錠を経口投与した時のノルフロキサシンの薬物動態パラメータ

製剤	投与量	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→12</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>0→∞</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>total</sub> (μg·hr/mL)
小児用バクシダール錠 50mg	100mg	20	1.2±0.5	0.478±0.177	5.2±0.9	1.92±0.47	2.36±0.59	2.15±0.48
バクシダール錠 100mg	100mg	20	1.2±0.5	0.525±0.160	5.3±0.9	2.10±0.46	2.59±0.56	2.33±0.48

平均値±標準偏差

### (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

健康成人男性 6 例に、小児用バクシダール錠 50mg 4 錠（ノルフロキサシンとして 200mg）を空腹時に水 200mL 又は牛乳 200mL とともに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り、AUC、C<sub>max</sub>、尿中回収率は、コントロール（水）群に対して、牛乳併用群はいずれも、60～70%程度まで、有意に低下した。また、T<sub>lag</sub> 及び V<sub>c/f</sub> は、有意に増加した。T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub>、β は、有意差は認められなかった<sup>17)</sup>。

表 健康成人に小児用バクシダール錠 50mg 4 錠（ノルフロキサシンとして 200mg）を水又は牛乳で経口投与した時のノルフロキサシンの薬物動態パラメータ

	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> 、β (hr)	AUC (μg·hr/mL)	k <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )
水	6	1.2±0.1	1.30±0.10	4.63±0.12	5.30±0.25	2.68±0.21
牛乳	6	1.4±0.0	0.77±0.05**	4.63±0.12	3.30±0.18**	1.76±0.11
	例数	T <sub>lag</sub> (hr)	V <sub>c/f</sub> (L/kg)	CL <sub>total</sub> (mL/min)	CL <sub>r</sub> (mL/min)	尿中回収率 (%)
水	6	0.41±0.01	1.51±0.13	659±32	297±11	45.8±1.1
牛乳	6	0.49±0.01*	2.64±0.27*	1080±64**	337±20	31.6±1.2**

平均値±標準偏差

\*\*：p<0.01、\*：p<0.05（水 200mL とともに経口投与した時との差）

（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

#### 2) 併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### 2) 吸収部位、吸収率

ヒトでの該当資料なし

<参考>

主に十二指腸、空腸、回腸から吸収される (ラット)<sup>18)</sup>。

### 3) 腸肝循環

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

妊婦にノルフロキサシン 200mg を経口投与した結果、分娩時の臍帯血、羊水中に移行が認められた<sup>19)</sup>。

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、 「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

授乳期の女性にノルフロキサシン 200mg を経口投与した結果、投与後 1~6 時間の乳汁中濃度は測定限界以下であった<sup>19)</sup>。

<参考>

分娩 6 日後の母ラットに <sup>14</sup>C-ノルフロキサシンを 50mg/kg 経口投与し、乳汁を介した乳児への移行量を測定した結果、投与後 3 及び 6 時間の乳汁中濃度は 0.79 及び 0.68  $\mu$ g/g であり、母体への投与量の 0.6%及び 0.4%が認められた<sup>18)</sup>。

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 髄液への移行性

表 ヒトにおける脳内（脳脊髄液）移行<sup>20)</sup>

	例数	髄液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	血清濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	移行率
ノフロキサシン 200mg 単回投与 3 時間後	11	0.047	0.770	7.2%
ノフロキサシン 600mg 分 3、3 日間連続投与	11	0.058	0.615	15.3%

移行率 = 髄液 / 血清 (%)

### (5) その他の組織への移行性

成人患者にノフロキサシン 200mg を経口投与した時の組織等におけるノフロキサシンの濃度は、以下のとおりであった。

表 成人患者にノフロキサシン 200mg を単回経口投与した時の組織等におけるノフロキサシンの濃度

組 織	症例数	投与後時間	濃 度
喀痰 <sup>21)</sup>	2	約 4 時間	0.77 $\mu\text{g/mL}$
扁桃 <sup>22)</sup>	6	2 時間	1.87 $\mu\text{g/g}$
上顎洞粘膜 <sup>23)</sup>	4	2 時間	0.72~2.03 $\mu\text{g/g}$
耳漏 <sup>23)</sup>	1	2 時間	1.93 $\mu\text{g/mL}$
胆嚢 <sup>24)</sup>	9	1~4.5 時間	1.39 $\mu\text{g/g}$
胆汁 <sup>24)</sup>	6	1~4.5 時間	10.4 $\mu\text{g/mL}$
前立腺液 <sup>25)</sup>	6	1 時間	0.16 $\mu\text{g/mL}$
尿道分泌物 <sup>9)</sup>	5	1 時間	0.51 $\mu\text{g/mL}$

表 成人患者にノフロキサシン 200mg を経口投与した時の組織等におけるノフロキサシンの濃度

組 織	症例数	投与量	平均濃度
中耳粘膜 <sup>23)</sup>	6	200mg × 1~17	2.36 $\mu\text{g/g}$
耳漏 <sup>23)</sup>	3	200mg × 1~17	4.46 $\mu\text{g/mL}$
上顎洞粘膜 <sup>23)</sup>	5	200mg × 1~4	1.23 $\mu\text{g/g}$
上顎洞貯留液 <sup>23)</sup>	3	200mg × 1~4	0.99 $\mu\text{g/mL}$
胆のう壁 <sup>26)</sup>	14	200mg × 3、3~6 日	1.24 $\mu\text{g/g}$
胆汁 <sup>26)</sup>	10	200mg × 3、3~6 日	11.6 $\mu\text{g/mL}$

#### <参考>

ラットにノフロキサシンを経口投与した場合、速やかに各組織へ移行し、膀胱、肝、腎、リンパ節、脾、副腎、顎下腺、脾、血漿の順に高値を示した<sup>18)</sup>。

その他、口蓋扁桃（ウサギ）<sup>27)</sup>、関節軟骨<sup>28)</sup>、皮膚（ウサギ）<sup>29)</sup>等への移行も認められた。

イヌ、有色ウサギにノフロキサシンを経口投与した場合、眼組織のうちメラニン色素を含む虹彩・毛様体、脈絡膜・網膜色素上皮には高度に分布し、長期間残留することが認められた。一方、色素上皮を除く網膜への移行はわずかであった<sup>30)</sup>。

また、幼若動物にノフロキサシンを投与した場合の関節軟骨への分布はラット（皮下注）で高く、サル（経口）はその約1/3と低く、ウサギ（皮下注）及びイヌ（経口）はその中間であった<sup>28)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

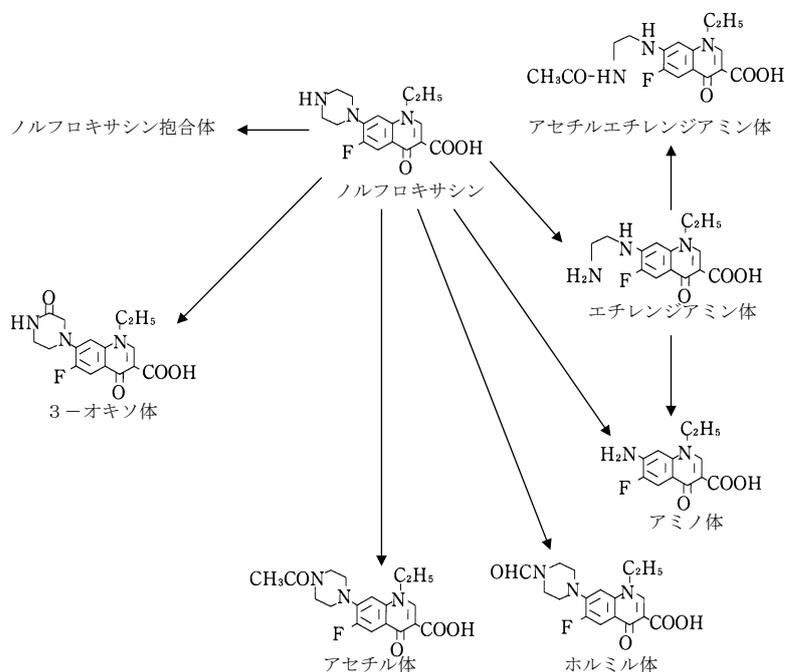
ヒト血清アルブミンとの結合率は 2.2~6.4%であった（測定法：平衡透析法）<sup>31)</sup>。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

小児患者にノルフロキサシン 2.2~4.0mg/kg を単回経口投与した結果、尿中排泄物の 85.4%は未変化体であり、その他に 4 種の代謝物が認められた<sup>15)</sup>。



(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 代謝物の抗菌力<sup>32)</sup>

細菌名	MIC( $\mu$ g/mL)		$10^8$ cells/mL			
	ノルフロキサシン	代謝物				
		M-1	M-2	M-3	M-4	M-5
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.10	0.78	6.25	25	0.20	6.25
<i>S. aureus</i> 209P	0.78	3.13	>100	>100	0.78	>100
<i>S. aureus</i> ATCC 14775	3.13	6.25	>100	>100	1.56	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.39	6.25	25	1.56	3.13
<i>E. coli</i> ATCC 10536	0.05	0.78	12.5	50	1.56	6.25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3167	0.05	0.78	6.25	6.25	0.39	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.10	0.10	12.5	25	<0.1	3.13
<i>P. aeruginosa</i> V-1	0.78	12.5	50	>100	25	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 12689	1.56	25	100	>100	25	>100

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

#### 1) 排泄部位及び経路

腎及び肝

#### 2) 排泄率

小児患者にノルフロキサシン 2.2~4.0mg/kg を単回経口投与した結果、尿中濃度は 2~4 時間尿に平均 101  $\mu$ g/mL のピークを示し、投与後 6 時間までの尿中回収率は 21.6%であった<sup>15)</sup>。

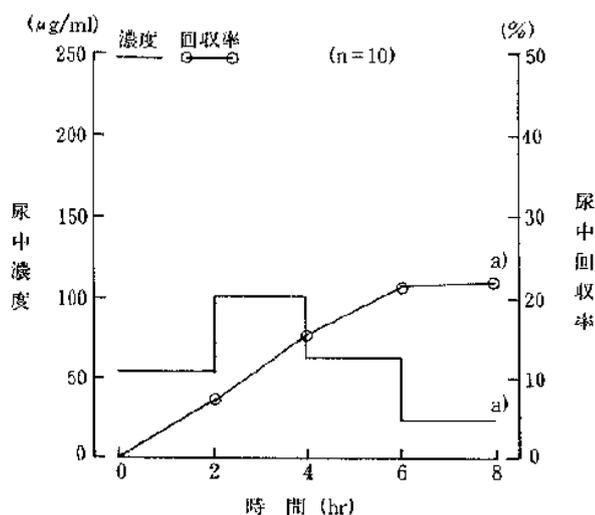


図 尿中濃度及び回収率

### 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

#### 1) 腹膜透析

該当資料なし

#### 2) 血液透析

腎不全患者（成人）にノルフロキサシン 200mg を経口投与し、血中濃度を測定した結果、透析時で 1.1  $\mu$ g/mL、非透析時で 1.3  $\mu$ g/mL のピーク値を示した。

また、生物学的半減期は透析時で 9 時間、非透析時で 7 時間であった<sup>33)</sup>。

#### 3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 高齢者

高齢者（65～78歳）にノルフロキサシン 200mg を空腹時単回経口投与したとき、血中半減期の延長が認められている<sup>34)</sup>。

表 健康成人又は高齢者にノルフロキサシン 200mg を空腹時単回経口投与した時の  
ノルフロキサシンの薬物動態パラメータ

	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu$ g·hr/mL)
健康成人	1.3±0.58	1.15±0.18	2.74±0.77	4.29±0.49
高齢者	1.7±0.67	1.35±0.30	3.22±0.27	6.42±1.75

（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

#### 2) 高度腎機能障害患者

クレアチニンクリアランスが 29mL/分以下の高度腎機能障害患者（成人）にノルフロキサシン 200mg を単回経口投与した結果、尿中排泄量が著明に減少した<sup>35)</sup>。

（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」、「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

### 11. その他

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

#### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[解説]

再投与により再び過敏症をおこす危険性が高いため設定した。発疹等の過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

##### 〈効能共通〉

#### 2.2 次の薬剤を投与中の患者

フェニル酢酸系（フェンブフェン等）又はプロピオン酸系（フルルビプロフェンアキセチル、フルルビプロフェン、エスフルルビプロフェン・ハッカ油等）の非ステロイド性消炎鎮痛剤 [10.1 参照]

[解説]

動物実験、臨床（成人）において、フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチルとの併用により痙攣発現が報告されており、またフルルビプロフェンはフルルビプロフェンアキセチルと類似化合物であるため、成人（バクシダール錠 100mg/錠 200mg）の電子添文において、上記薬剤を投与中の患者は禁忌に設定されている。しかし、小児では、より安全を期し、すべて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を投与中の患者を禁忌に設定した。

なお、フルルビプロフェンアキセチルは副作用報告に基づき追記され（1994年9月）、フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン）はフルルビプロフェン製剤の「禁忌」「相互作用」（併用禁忌）の項にノルフロキサシンの記載があるため追記され（1998年1月）、エスフルルビプロフェン・ハッカ油（ロコア）は、電子添文の新記載要領変更時に追記された（2022年10月）。

（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

##### 〈効能共通〉

#### 2.3 乳児等 [9.7.1 参照]

[解説]

乳児に対する使用経験がなく安全性は確立していないため設定した。

（「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照）

##### 〈炭疽、野兔病以外〉

#### 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1 参照]

[解説]

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、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として設定した。

（「VII. 5. (2) 血液—胎盤関門通過性」及び「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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。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。

[解説]

厚生省薬務局安全課長通知（薬安第5号：平成5年1月19日付）に基づき記載した。

MRSAによる院内感染問題で、厚生省は院内感染、耐性菌発現を招いた抗生物質の乱用に歯止めをかけるために、すべての抗生物質と抗菌剤について注意事項を追加記載することになった。

- 8.2 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.3、11.1.11参照]

[解説]

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）に基づき追記した。

フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究<sup>36)~39)</sup>及び非臨床試験<sup>40)</sup>の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから、電子添文による注意喚起が必要と判断し、追記した。なお、2018年12月現在、直近3年度の国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い。

（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.4参照]

[解説]

てんかん等の痙攣性疾患（又は既往歴）の患者に使用し、痙攣が発現した事例は報告されていない。しかし、本剤で痙攣が報告されており、これらの発作閾値を低下させるような病態や痙攣素因を背景に有する患者への投与は、痙攣の誘発が考えられるため設定した。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

##### 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。[11.1.4参照]

[解説]

事務連絡（平成22年8月10日付）に基づき追記した。

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>41)</sup>がある。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注意喚起することとした。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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剤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。[8.2、11.1.11 参照]

[解説]

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）に基づき追記した。

フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究<sup>36)~39)</sup>及び非臨床試験<sup>40)</sup>の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから、電子添文による注意喚起が必要と判断し、追記した。なお、2018年12月現在、直近3年度の国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い。

（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

高い血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて投与すること。[11.1.12 参照]

[解説]

高度の腎障害のあるヒトでの成績で、本剤の最高血中濃度の上昇、血中半減期の延長、AUCの増加、尿中排泄率の低下が認められている<sup>33), 35)</sup>ため設定した。

（「VII.10.2)高度腎機能障害患者」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」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

〈炭疽、野兔病以外〉

9.5.1 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。[2.4 参照]

〈炭疽、野兔病〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

[解説]

〈炭疽、野兔病以外〉

9.5.1：妊婦に経口投与した結果、分娩時の臍帯血、羊水中に移行が認められている<sup>19)</sup>。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

〈炭疽、野兔病〉

9.5.2：妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、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として設定した。

（「VII.5.(2)血液-胎盤関門通過性」、「VIII.2.禁忌内容とその理由」、「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

[解説]

授乳期の女性に本剤200mgを経口投与し6時間まで母乳中濃度を測定したところ、全例測定限界以下であった<sup>19)</sup>。

また、動物実験においては分娩6日後の母ラットに<sup>14</sup>C-ノルフロキサシンを50mg/kg経口投与し、乳汁を介した乳児への移行量を測定した結果、投与後3及び6時間の乳汁中濃度は0.79及び0.68 $\mu$ g/gであり、母体への投与量の0.6%及び0.4%が認められた<sup>18)</sup>。

従って乳汁への移行は否定できないため、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

（「VII.5.(3)乳汁への移行性」の項参照）

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (7) 小児等

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 乳児等 投与しないこと。乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.3 参照]</p> <p>9.7.2 幼児 5歳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。</p>
--

[解説]

- 9.7.1: 乳児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため設定した。  
(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- 9.7.2: 5歳未満の幼児では嚥下困難な場合があり、したがって、錠剤の服用が困難と思われる症例を対象から除くため、錠剤服用可能な小児とした。  
小児を対象とした臨床試験において、2~4歳児にも服用されているが、例数が22例と少ないため、5歳未満の幼児には、錠剤が服用可能なことを確認して、慎重に投与することとした。  
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

### (8) 高齢者

<p>9.8 高齢者</p> <p>9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.5 参照]</p> <p>9.8.2 用量に留意して慎重に投与すること。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。[11.1.12 参照]</p>
---

[解説]

- 9.8.1: フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビュー<sup>42)</sup>において、高齢者群では、対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されたことから追記した。(2019年9月24日)  
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 9.8.2: 一般に高齢者では肝・腎機能が低下していると考えられることから、高齢者への投与について、注意喚起するために設定した。なお、高齢者(65~78歳)に本剤200mgを空腹時単回経口投与したとき、血中半減期の延長が認められている。  
(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 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) エスフルルビプロフェン・ハッカ油(ロコア) 等 [2.2 参照]	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。

[解説]

成人では、動物実験及び臨床において、フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチルとの併用により痙攣の発現が報告されていることから、バクシダール錠100mg/錠200mgの電子添文においてフェンブフェン、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)及びエスフルルビプロフェン・ハッカ油(ロコア)については併用禁忌とされ、その他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については、併用注意とされている。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

しかしながら、小児では、より安全を期し、すべての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）及びプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（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）、エスフルルビプロフェン・ハッカ油（ロコア）等）との併用は避けることとした。

なお、フルルビプロフェンアキセチルは副作用報告に基づき追記され（1994年9月）、フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン）はフルルビプロフェン製剤の「禁忌」「相互作用」（併用禁忌）の項にノルフロキサシンの記載があるため追記され（1998年1月）、エスフルルビプロフェン・ハッカ油（ロコア）は電子添文の新記載要領変更時に追記された。（2022年10月）

### 【非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）との併用による痙攣】

[全身痙攣、意識消失]

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	
37歳 女性	卵巣癌 (心室性期外収縮) (汎血球減少症) (膀胱炎) (腎盂腎炎) (心疾患) (胃炎)	600mg 5日間	卵巣癌手術後、化学療法を施行。 汎血球減少、心室性期外収縮、腎盂腎炎、膀胱炎治療のため入院。 尿道痛のため、ロピオン注を投与中全身痙攣発作出現し、意識消失、四肢冷感が出現。 全身痙攣は10～15秒で消失したが、不穏状態になり暴れる。 ホリゾン、ソルメドロール静注で不穏状態が治まり回復。 頭部CT撮影で異常所見なし。
併用薬：ロピオン注（フルルビプロフェンアキセチル）、パンスポリン静注、アザクタム注、フランドールテープS、ノイトロジン注、アブレース細粒			

[痙攣、興奮状態]

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	
58歳 男性	転移性脊椎腫瘍 (下肢不全麻痺) (肺転移) (尿路感染症疑)	600mg (継続)	バクシダール他科で投与。 疼痛のため、ボルタレンサボ使用。 疼痛軽減なく、ソセゴン筋注。 苦痛の表情強く、リップフェン注静注10分後、硬直後間代性痙攣出現。 フェノバルビタール筋注。上半身痙攣、興奮状態出現。 ホリゾン筋注後入眠（血圧136/90）。 約12時間後軽快（血圧160/82）。
併用薬：リップフェン注（フルルビプロフェンアキセチル）、ペオン、ソロン、ボルタレンサボ、ソセゴン			

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

【解説】

テオフィリンとの併用により、テオフィリンの血中濃度を上昇させるため、併用は避けることが望ましい。

アミノフィリンはテオフィリンのエチレンジアミン塩であるため、アミノフィリン水和物との併用により、テオフィリンの血中濃度を上昇させると考えられたため追記した。(1998年1月自主改訂)

シクロスポリンとの併用により、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ため追記した。(1998年1月自主改訂)

アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤との併用により、吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。

フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビュー<sup>42)</sup>において、コルチコステロイド併用群では、対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されたことから「副腎皮質ホルモン剤 (経口剤及び注射剤)」を追記した。(2019年9月24日)

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

<参考>

本剤を牛乳で服用することにより、バイオアベイラビリティが有意に低下したとの報告がある<sup>17)</sup>。

(「Ⅶ. 1. (4)1 食事の影響」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（呼吸困難、胸内苦悶等）（いずれも頻度不明）

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）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪（いずれも頻度不明）

[9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.5 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 参照]

11.1.6 血管炎、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

11.1.7 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.10 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。

11.1.11 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.3 参照]

11.1.12 低血糖（頻度不明）

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。[9.2.1、9.8.2 参照]

[解説]

11.1.1：まれにショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等の症状があらわれた場合には、投薬を中止し適切な処置を行うこと。

「ショック」については以前より記載されていたが、本剤を服用した患者でショックのように明らかな血圧低下は見られないアナフィラキシー様症状を発現した報告があり、注意喚起するため「アナフィラキシー（追加時はアナフィラキシー様症状）」を追加した。（1995年4月）

【アナフィラキシー】

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰	
年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間		
11歳 女性	咽頭炎 急性腸炎 (急性膀胱炎 疑)	100mg/日 1日間	服用直後	顔のはれ、眼瞼のはれ、喘息症状（呼吸困難）出現。 投与中止、サクシゾン、強力ネオミノファーゲンシー、ザジテンシロップ、セレスタミン投与。 翌日症状は回復した。
併用薬：ドンペリドン、マレイン酸クロルフェニラミン、タンニン酸アルブミン、チラクターゼ、乳酸菌製剤				

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【アナフィラキシー】

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	服用約	
15歳 男性	急性咽頭炎	200mg/日 1日間	10分後	発疹、嘔気、眩暈、眼球充血出現。 投与中止、セレスタミン投与。 翌日症状は軽快した。
併用薬：なし				

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	服用直後	
26歳 女性	感冒	200mg/日 1日間	3日後	全身発疹、喘息発作、呼吸困難出現。 投与中止、酸素吸入、輸液、ステロイド、強力 ネオミノファーゲンシー投与。 症状は回復した。
併用薬：塩酸アンブロキシロール、ジクロフェナクナトリウム、サリチルアミド・アセトアミノフェン・ 無水カフェイン・マレイン酸クロルフェニラミン				

11.1.4：〈痙攣の発現機序〉 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）は、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられており、何らかの理由により GABA 作動性抑制性伝達が阻害されれば、中枢神経系における興奮性が増大し、痙攣が誘発されるものと考えられる。ノルフロキサシンをはじめとするニューキノロン薬は、濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害することにより痙攣を誘発する可能性が示されている<sup>43)</sup>。

〈痙攣の治療〉投与を中止し気道確保・抗痙攣薬の使用等、痙攣に対する治療を実施する。

（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.5：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（令和元年9月24日付）に基づき、「アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害」に関する情報を追記した。

腱障害の発現機序としてコラーゲン組織の障害が考えられ、フルオロキノロン系及びキノロン系抗菌薬に共通のリスクと考えられることから、当該抗菌薬のすべての電子添文において注意喚起がなされるよう改訂することが適切と判断された。

（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

11.1.7：〈偽膜性大腸炎の発現機序〉抗生物質の投与により菌交代現象が起こり、腸内常在菌の一種で多くの抗生物質に耐性を有する *Clostridium difficile* が増殖し、これの産生する toxin が腸管粘膜を障害するとする *C. difficile* 原因説が指摘されているが、必ずしも *C. difficile* 又はその toxin が検出されるわけではないので、他の要因の関与も考えられている<sup>44), 45)</sup>。

〈偽膜性大腸炎の治療〉まず原則として、原因薬剤を中止する。軽症例では、そのまま観察のみで軽快することも多い。必要に応じ、脱水の治療や電解質の補正を行うが、止痢剤は投与しないほうがよい。抗生物質中止により改善しない例や重症例では、*C. difficile* に対する特異的治療を行う。バンコマイシン（塩酸バンコマイシン散）の経口投与が最も確実で、推奨される治療法であるが、高価であること、治癒後の再発率が決して低くないことが欠点である。そのため、より安価なメトロニダゾール（フラジール）やコレスチラミン（クエストラン）を投与することもある。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.8: 薬安指示第66号(平成6年8月25日付)に基づき追記した。(1994年9月)

本剤を服用した患者で、筋肉痛、悪性症候群(CPK、ミオグロビン上昇)の発症が報告されたことから、注意喚起のため追記された。

### 【横紋筋融解症】

[手足のしびれ、筋肉痛、痛み、胸部圧迫感]

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間		
42歳 男性	慢性中耳炎	600mg 2日間 600mg 1日間	服用1日目  約2週間後	手足のしびれ、全身筋肉痛出現。 翌日投与中止、症状回復。 再投与により手足のしびれ、全身の痛み、 胸部圧迫感出現。 投与中止により3日後回復。
併用薬：アスコンプ				

### 【悪性症候群】

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰			
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間				
16歳 女性	気管支炎疑 (麻疹)	300mg/日 3日間	服用開始 4日目	麻疹(発熱、発疹)のためビスミラー、アストフィリン、アルサ投与。 翌日、バクシダール、リンコシン投与。 発熱(40℃)、記憶障害出現。 悪性症候群と診断される。 症状：全身紅斑、発汗、眼球結膜充血、 頸部、四肢に歯車様の筋固縮 処置：ダントロン(筋弛緩薬)、ピペリデン(抗コリン薬)投与	発症5日後	発熱、意識障害改善。
			21日後	筋固縮回復。		
			33日後	回復退院。		
前投薬：ビスミラー注						
併用薬：アストフィリン、アルサ、リンコシン注						
検査項目(単位)	正常値	発症当日	発症10日後	発症18日後	発症約3週間後	
CPK(IU/L)	男性:25-180 女性:20-150	2674	7610	322	39	
ミオグロビン(ng/mL)	60以下	1200		46		

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.10：事務連絡（平成12年11月6日付）に基づき追記した（2000年11月）。

ニューキノロン系抗菌剤全般において肝機能障害等の副作用が集積されたため、注意喚起のため追記した。以前は、「その他の副作用」の項に肝機能検査値異常として、「AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDHの上昇、血清ビリルビンの上昇」を記載していたが、ノルフロキサシンにおいても「肝機能障害」や「黄疸」の副作用症例が集積されたため、「重大な副作用」の項に移項された。

### 【黄疸】

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰			
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間				
47歳 男性	感染性腸炎	400mg/日 4日間	投与1日目 投与2日目 投与4日目  投与中止 11日目	感冒様症状のため近医にて薬剤投与された。 全身倦怠感、黄疸、無尿が発現。 近医再受診後、当科救急受診し入院。昼より薬剤中止。 入院時、ALT(GPT) 1084, Cr9.5と肝腎両方の障害が認められ、緊急透析を行った。 肝障害に対してグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を静注した。 ALT(GPT) 42と軽快。 腎障害に対しては、連日透析し、Cr3.7と軽快傾向にあるが、治療が必要。		
併用薬：サリチルアミド・アセトアミノフェノン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン、臭化チキジウム、耐性乳酸菌、メトクロプラミド						
検査項目 (単位)	投与前 (約半年前)	投与 4日目	投与中止 2日目	投与中止 6日目	投与中止 11日目	
AST (GOT) (IU/L)		189	29	13	14	
ALT (GPT) (IU/L)	49	1084	418	112	42	
AL-P (IU/L)		432	324	243	237	
LDH (IU/L)		504	528	415	398	
T-Bil (mg/dL)		5.6	2.0	1.1	0.9	
BUN (mg/dL)	6.8	57.2	59.6	44.1	33.2	
Cr (mg/dL)	0.8	9.5	10.0	9.3	3.7	

### 【肝機能障害】

患者背景		ノルフロキサシン	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間		
48歳 男性	中耳炎 感冒 (脂肪肝) (胃十二指腸潰瘍)	600mg/日 4日間	投与1日目  投与4日目  投与中止4日目	約2ヶ月前の血液化学検査ではAST(GOT)、ALT(GPT)値は正常であった。 耳鼻科にてノルフロキサシン、オキサトミド、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミンを処方された。 37℃の発熱、全身倦怠、尿が黄色いことを主訴として来院。薬剤中止。 AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇がみられ、ビリルビンも上昇。食欲不振もみられたので肝炎と診断した。 対症療法でドンペリドン、テプレノン、膵臓性消化酵素配合剤、酪酸菌製剤、ロフラゼブ酸エチル等投与。 安静臥床を指示した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

			投与中止 73日目	食欲も出て仕事に復帰した。 まだ本調子ではないが体は軽くなった。
併用薬：オキサトミド、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン				
血液化学検査値	投与前 (約2ヶ月前)	投与中止4日目	投与中止14日目	投与中止55日目
AST(GOT)(IU/L)	32	73	125	56
ALT(GPT)(IU/L)	68	307	332	155
AL-P(IU/L)	128	297	265	170
LDH(IU/L)	375	432	489	349
T-Bil(mg/dL)	0.5	3.1	2.6	0.7
BUN(mg/dL)	12.0	7.0		13.8
Cr(mg/dL)	0.8	0.7		0.9
γ-GTP(IU/L)	50	287	112	29

- 11.1.11：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成31年1月10日付）に基づき追記した。  
フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究<sup>36)~39)</sup>及び非臨床試験<sup>40)</sup>の文献が報告された。それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから、電子添文による注意喚起が必要と判断し、追記した。  
なお、2018年12月現在、直近3年度の国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い。  
（VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 11.1.12：（VIII.6.(2)腎機能障害患者」、「VIII.6.(8)高齢者」の項参照）

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	浮腫、発赤、そう痒感、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	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

[解説]

自発報告によるものについては頻度不明とした。

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)Q47に従い、新記載要領電子添文(2022年10月作成第1版)からも、従前の頻度を記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対 象	時 期	小児適応承認時 までの調査	使用成績の調査の累計 (1991年3月29日～ 1995年3月28日)	計
調査施設数		30	482	512
調査症例数A		406	3383	3789
副作用発現症例数B		6	27	33
副作用発現件数		7	37	44
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)		1.48	0.80	0.87
副作用の種類		副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害		-	12(0.35)	12(0.32)
紅斑性発疹		-	1(0.03)	1(0.03)
紅斑		-	1(0.03)	1(0.03)
蕁麻疹		-	1(0.03)	1(0.03)
膨疹		-	1(0.03)	1(0.03)
発疹		-	8(0.24)	8(0.21)
筋・骨格系障害		-	2(0.06)	2(0.05)
関節痛		-	2(0.06)	2(0.05)
中枢・末梢神経系障害		2(0.49)	-	2(0.05)
ふらつき(感)		2(0.49)	-	2(0.05)
消化管障害		4(0.99)	3(0.09)	7(0.18)
悪心		1(0.25)	-	1(0.03)
嘔吐		2(0.49)	-	2(0.05)
口渴		1(0.25)	-	1(0.03)
下痢		1(0.25)	3(0.09)	4(0.11)
肝臓・胆管系障害		-	9(0.27)	9(0.24)
肝機能異常		-	1(0.03)	1(0.03)
AST(GOT)上昇		-	6(0.18)	6(0.16)
ALT(GPT)上昇		-	6(0.18)	6(0.16)
代謝・栄養障害		-	1(0.03)	1(0.03)
Al-P上昇		-	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害		-	4(0.12)	4(0.11)
頸部リンパ節腫脹		-	1(0.03)	1(0.03)
好酸球増多(症)		-	2(0.06)	2(0.05)
白血球減少(症)		-	1(0.03)	1(0.03)
血小板・出血凝血障害		-	1(0.03)	1(0.03)
血小板減少(症)		-	1(0.03)	1(0.03)
一般的全身障害		-	1(0.03)	1(0.03)
発熱		-	1(0.03)	1(0.03)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈参考〉

バクシダール錠 100mg、バクシダール錠 200mg の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期 対 象	承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1984年2月15日～ 1990年2月14日)	計
調査施設数①	358	1129	1487
調査症例数②	4679	12666	17345
副作用発現症例数③	183	134	317
副作用発現件数④	223	163	386
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	3.91	1.06	1.83
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	13(0.28)	23(0.18)	36(0.21)
急性蕁麻疹	—	1(0.01)	1(0.01)
発疹(紅斑性発疹)	—	1(0.01)	1(0.01)
そう痒感	2(0.04)	4(0.03)	6(0.03)
全身発赤	1(0.02)	—	1(0.01)
発疹	11(0.24)	13(0.10)	24(0.14)
皮疹	—	2(0.02)	2(0.01)
薬疹	—	5(0.04)	5(0.03)
中枢・末梢神経系障害	26(0.56)	6(0.05)	32(0.18)
肩の重圧感	1(0.02)	—	1(0.01)
冷感	1(0.02)	—	1(0.01)
頭痛	4(0.09)	3(0.02)	7(0.04)
頭重感	1(0.02)	—	1(0.01)
四肢のしびれ感	1(0.02)	—	1(0.01)
手指のしびれ感	1(0.02)	—	1(0.01)
めまい	14(0.30)	2(0.02)	16(0.09)
ふらつき(感)	5(0.11)	1(0.01)	6(0.03)
自律神経系障害	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
心悸亢進	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
聴覚・前庭障害	1(0.02)	—	1(0.01)
耳鳴	1(0.02)	—	1(0.01)
精神障害	4(0.09)	2(0.02)	6(0.03)
催眠傾向	—	1(0.01)	1(0.01)
眠気	1(0.02)	—	1(0.01)
不眠(症)	3(0.06)	1(0.01)	4(0.02)
消化管障害	107(2.29)	71(0.56)	178(1.03)
胃腸炎	—	1(0.01)	1(0.01)
嘔気	27(0.58)	11(0.09)	38(0.22)
悪心	—	3(0.02)	3(0.02)
吐き気	—	1(0.01)	1(0.01)
むかつき	—	1(0.01)	1(0.01)
嘔吐	8(0.17)	3(0.02)	11(0.06)
口角炎	1(0.02)	—	1(0.01)
下痢	14(0.30)	7(0.06)	21(0.12)
軟便	5(0.11)	—	5(0.03)
胃腸障害	—	2(0.02)	2(0.01)
胃腸症状	—	1(0.01)	1(0.01)
口唇炎	1(0.02)	—	1(0.01)
口唇のあれ	—	1(0.01)	1(0.01)
口内炎	1(0.02)	2(0.02)	3(0.02)
口渇	1(0.02)	—	1(0.01)
消化不良	2(0.04)	—	2(0.01)
胃重感	—	1(0.01)	1(0.01)
胃もたれ感	—	1(0.01)	1(0.01)
食欲不振	17(0.36)	4(0.03)	21(0.12)
食思不振	—	9(0.07)	9(0.05)
腹痛	18(0.38)	1(0.01)	19(0.11)
胃不快感	17(0.36)	17(0.13)	34(0.20)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時 期	承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1984年2月15日～ 1990年2月14日)	計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
胃痛	—	8(0.06)	8(0.05)
上腹部痛	—	3(0.02)	3(0.02)
腹部不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
心窩部痛	—	1(0.01)	1(0.01)
便秘	3(0.06)	—	3(0.02)
腹部膨満感	5(0.11)	1(0.01)	6(0.03)
肝臓・胆管系障害	20(0.43)	20(0.16)	40(0.23)
肝機能異常	—	2(0.02)	2(0.01)
肝障害	—	3(0.02)	3(0.02)
血清 AST (GOT) 上昇	9(0.19)	10(0.08)	19(0.11)
血清 ALT (GPT) 上昇	22(0.47)	13(0.10)	35(0.20)
代謝・栄養障害	5(0.11)	1(0.01)	6(0.03)
ALP 上昇	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
LDH 上昇	4(0.09)	—	4(0.02)
呼吸器系障害	1(0.02)	—	1(0.01)
鼻炎	1(0.02)	—	1(0.01)
赤血球障害	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
ヘマトクリット減少	1(0.02)	—	1(0.01)
ヘモグロビン減少	1(0.02)	—	1(0.01)
赤血球減少	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
白血球・網内系障害	4(0.09)	2(0.02)	6(0.03)
好酸球増多	3(0.06)	—	3(0.02)
白血球減少(症)	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
白血球増多	1(0.02)	—	1(0.01)
リンパ球減少	—	1(0.01)	1(0.01)
泌尿器系障害	1(0.02)	4(0.03)	5(0.03)
血中クレアチニン上昇	—	2(0.02)	2(0.01)
BUN 上昇	1(0.02)	3(0.02)	4(0.02)
女性生殖器障害	—	1(0.01)	1(0.01)
月経過多	—	1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害	6(0.13)	8(0.06)	14(0.08)
顔面浮腫	—	3(0.02)	3(0.02)
顔面腫脹	—	1(0.01)	1(0.01)
胸内苦悶感	1(0.02)	—	1(0.01)
全身浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
倦怠(感)	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
全身倦怠(感)	1(0.02)	1(0.01)	2(0.01)
浮腫	3(0.06)	1(0.01)	4(0.02)
顔面潮紅	1(0.02)	—	1(0.01)
熱感	2(0.04)	—	2(0.01)
四肢浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
下腿浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査で収集した 3,383 例につき、年齢別、合併症の有無別、併用薬の有無別に集計し解析を行った結果は以下の通りである。検定は $\chi^2$ 検定で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

#### 1) 年齢別

年齢を 5 段階に区分し、年齢区分別に副作用発現率を解析した結果、有意差は認められなかった。

年齢(歳)	～4	5～6	7～9	10～15	16～	検定
発現率	1.2% (4/323)	0.6% (4/671)	0.5% (6/1,168)	1.0% (12/1,169)	1.9% (1/52)	NS

#### 2) 合併症の有無別

合併症の有無別に副作用発現率を解析した結果、有意差は認められなかった。

合併症の有無	なし	あり	検定
発現率	0.7% (19/2,823)	1.4% (8/560)	NS

#### 3) 併用薬の有無別

併用薬の有無別に副作用発現率を解析した結果、有意差は認められなかった。

併用薬の有無	なし	あり	検定
発現率	0.9% (11/1,197)	0.7% (16/2,186)	NS

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 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)

[解説]

ラットの血清に、ノルフロキサシンを 0.5、1、2  $\mu\text{g/mL}$  を添加してチモール懸濁試験(TTT)を測定した結果、各検体とも自動分析装置での TTT には有意な影響を与えなかったが、MacLagan の方法によるチモール懸濁試験では 1  $\mu\text{g/mL}$  添加で測定値の 16%の低下がみられたが( $p < 0.05$ )、2  $\mu\text{g/mL}$  添加では測定値の低下はみられなかった。

## 10. 過量投与

設定されていない

<参考>

PDR(米)1995年版では下記の通り、記載されている<sup>46)</sup>。

過量投与の際には嘔吐の誘発や胃洗浄により胃を空にすべきであり、患者を注意深く観察し対症療法を実施する。そして十分な水分補給を持続する必要がある。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[解説]

本剤の包装形態がPTP包装であることから、平成8年3月27日 日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」及び平成8年4月18日 日薬連発第304号「PTPの誤飲対策について(改訂)」に従い設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

[解説]

第3回国際ニューキノロンシンポジウム（平成2年7月12日～7月14日：カナダ）において次のような発表があったことから、記載した。

シンポジウムで発表された小児総症例は1,354例（他のキノロン剤及びノルフロキサシン）でそのうち副作用としては消化器症状、中枢神経系症状（精神錯乱、頭痛、痙攣、めまい、幻覚、不安）、関節痛（炎）、皮疹、発熱、臨床検査値異常等が少数例に認められるが、本質的には成人と差がなく、関節痛、関節炎は永久的な障害ではなかった。海外での副作用発現例は、人種差や本邦とは異なる使用法（大量3～81.5 mg/kg、長期1～793日、静注等）などの要因によるもので、一過性の精神錯乱や関節痛が認められたものと考えられ、いずれも投与中止後回復している。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（幼若犬）で関節異常が認められている<sup>47)</sup>。

15.2.2 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<sup>48)～50)</sup>。

[解説]

15.2.1：（「IX.2.(7)その他の特殊毒性」の項参照）

15.2.2：（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項参照）

## 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) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスにおいて自発運動量及びレセルピン低体温に対して、弱い抑制作用を示した以外、中枢神経系に影響を与えなかった<sup>51)</sup>。

## 2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

イヌに急速に静脈内投与したとき、一部のイヌに一過性の血圧下降が認められたが、静脈内に持続注入した場合は認められなかった<sup>52)</sup>。

## 3) 末梢神経系・臓器運動に及ぼす影響

ラットの摘出子宮運動に対し、高濃度において弱く抑制した以外は、末梢神経系及び臓器運動に対して影響を与えなかった<sup>51)</sup>。

## 4) 尿、電解質排泄に及ぼす影響

絶食ラットに大量 (1,000mg/kg) 経口投与した時、尿量の減少と Na<sup>+</sup>排泄の減少傾向及び K<sup>+</sup>排泄の増加を生じたが、100mg/kgでは影響はみられなかった<sup>52)</sup>。

## 5) 感覚器官に及ぼす影響

連続投与によっても聴覚機能及び眼に対して、影響を与えなかった<sup>53), 54)</sup>。

## (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

表 単回投与毒性試験 LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>55)</sup>

動物種・性		投与経路	経口* <sup>1</sup>	皮下* <sup>1</sup>	静脈内* <sup>2</sup>
マウス	♂		>4,000	>1,500	220
	♀		>4,000	>1,500	237
ラット	♂		>4,000	>1,500	270
	♀		>4,000	>1,500	245

\*1: 10日間観察

(Litchfield-Wilcoxon法)

\*2: 7日間観察

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表 単回投与毒性試験<sup>56), 57)</sup>

動物種・性		投与経路	経口*
新生児マウス	♂		>400
	♀		>400
新生児ラット	♂		801
	♀		1,061

\* : 14日間観察

(Probit法)

### (2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットに 250、500、1,000mg/kg/日を1ヵ月間<sup>55)</sup>及びビーグル犬に 50、100、200mg/kg/日を5週間<sup>48)</sup>経口投与した試験で特記すべき異常は認められなかった。
- 2) ラットに 125、250、500mg/kg/日を6ヵ月間<sup>49)</sup>及びビーグル犬に 25、50、100→200 (11ヵ月目より増量) mg/kg/日を13ヵ月間<sup>50)</sup>経口投与した試験で、ラット 500mg/kg/日投与群に精細管の萎縮、ビーグル犬 100→200mg/kg/日投与群に精細管壊死及び精巣上体萎縮が認められた以外、特記すべき異常は認められなかった。
- 3) 3週齢の幼若ビーグル犬に 12、60、300mg/kg/日を1ヵ月間経口投与した試験で、60mg/kg/日以上投与群で嘔吐及び関節異常が認められた<sup>58)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

優性致死試験<sup>59)</sup> (マウス)、小核試験<sup>60)</sup> (マウス)、Ames試験<sup>61)</sup>及びCHL細胞での染色体異常誘発試験<sup>61)</sup>のいずれの試験においても陰性であった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>62)</sup> (マウス)、器官形成期投与試験 (マウス<sup>63)</sup>、ラット<sup>64)</sup>及びウサギ<sup>65)</sup>、周産期及び授乳期投与試験<sup>66)</sup> (マウス) のいずれの試験においてもノルフロキサシンによると考えられる異常は認められなかった。しかし、本剤の妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性試験

モルモットを用いた遅延型アレルギー誘発試験及びアナフィラキシー誘発試験のいずれにおいても陰性であった<sup>67)</sup>。

#### 2) 関節に対する影響

3ヵ月齢の幼若犬にノルフロキサシン 20、50及び200mg/kg/日を連続経口投与した結果、50mg/kg/日以上で関節に滑液の増量、関節軟骨表面に水疱の形成またはびらんがみられ、200mg/kg/日で3日目より歩行異常がみられた<sup>47)</sup>。しかし、このような異常は成熟犬ではみられなかった<sup>50)</sup>。

一方、4週齢の幼若ラット、10～13ヵ月齢の幼若サルに、それぞれノルフロキサシン 900mg/kg/日、500mg/kg/日を連続経口投与しても、幼若犬でみられたような関節に対する影響はみられなかった<sup>68), 69)</sup>。

<参考>

幼若動物における体内動態と関節への影響<sup>28)</sup>

幼若動物においては薬物の血清中濃度と関節障害が相関し、障害が発現するノルフロキサシンの血清中濃度 ( $C_{max}$ ) は、ラット (皮下注: 16.1  $\mu$ g/mL)、ウサギ (皮下注: 9.7  $\mu$ g/mL)、イヌ (経口: 5.1  $\mu$ g/mL) において、いずれもノルフロキサシンの小児臨床用量での血清中濃度 (0.42  $\mu$ g/mL) に比べ高かった。

また、幼若サル (経口) でははるかに高い血清中濃度 (15.6  $\mu$ g/mL) を示したが障害は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### X. 管理的事項に関する項目

#### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

#### 2. 有効期間

3年

#### 3. 包装状態での貯法

室温保存

#### 4. 取扱い上の注意

該当しない

#### 5. 患者向け資材

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：バクシダール錠 100mg、バクシダール錠 200mg

同 効 薬：トスフロキサシントシル酸塩水和物（TFLX：オゼックス）

#### 7. 国際誕生年月日

1983年9月（イタリア）

#### 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
小児用バクシダール <sup>®</sup> 錠 50 mg	1991年3月29日	20300AMZ00257000	1991年5月24日	1991年6月5日

X. 管理的事項に関する項目

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

1) 効能又は効果の追加、用法及び用量の変更

年月日：2001年5月31日

内 容：

①効能又は効果

変更前の承認内容	変更後
ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症 ○咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 ○腎盂腎炎、膀胱炎 ○伝染性膿痂疹、皮下膿瘍 ○細菌性赤痢、腸炎	ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、 <u>サルモネラ属</u> 、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、 <u>緑膿菌</u> 、 <u>インフルエンザ菌</u> 、 <u>カンピロバクター属</u> のうち本剤感性菌による下記感染症 ○咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 ○腎盂腎炎、膀胱炎 ○伝染性膿痂疹、皮下膿瘍 ○細菌性赤痢、 <u>感染性腸炎</u> 、 <u>腸チフス</u> 、 <u>パラチフス</u>

平成10年10月に制定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において、腸チフス、パラチフスに効能・効果を有する新たな治療薬が必要になったことに伴い、厚生労働省よりノルフロキサシンの腸チフス、パラチフスに対する効能・効果の追加の要請を受けたため。

②用法及び用量

変更前の承認内容	変更後
本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。 ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。 また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。	本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。 ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。 また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。 <u>ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。</u>

効能又は効果の追加（腸チフス、パラチフス）に伴い変更した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 2) 効能又は効果の追加

年月日：2002年3月6日

内容：

変更前の承認内容	変更後
<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>○咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 ○腎盂腎炎、膀胱炎 ○伝染性膿痂疹、皮下膿瘍 ○細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス</p>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、<u>炭疽菌</u>、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、<u>野兔病菌</u>、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>○咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 ○腎盂腎炎、膀胱炎 ○伝染性膿痂疹、皮下膿瘍 ○細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス <u>○炭疽</u> <u>○野兔病</u></p>

厚生労働省よりノルフロキサシンの炭疽等に対する効能・効果の追加の要請を受けたため。

### 3) 効能又は効果の変更

年月日：2005年1月12日

内容：

変更前の承認内容	変更後
<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、野兔病菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>○咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 ○腎盂腎炎、膀胱炎 ○伝染性膿痂疹、皮下膿瘍 ○細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス ○炭疽 ○野兔病</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、<u>腸球菌属</u>、炭疽菌、大腸菌、<u>赤痢菌</u>、サルモネラ属、<u>チフス菌</u>、<u>パラチフス菌</u>、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、野兔病菌、カンピロバクター属</p> <p>&lt;適応症&gt; <u>表在性皮膚感染症</u>、<u>慢性膿皮症</u>、<u>咽頭・喉頭炎</u>、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、炭疽、野兔病</p>

再評価結果に伴う変更

(「X.10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照)

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年12月12日

内 容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内 容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

#### 適応菌種

改訂後	改訂前
腸球菌属	腸球菌
サルモネラ属	サルモネラ属
チフス菌	
パラチフス菌	
赤痢菌	シゲラ属

#### 適応症

改訂後	改訂前
咽頭・喉頭炎	咽喉頭炎
表在性皮膚感染症	伝染性膿痂疹
慢性膿皮症	皮下膿瘍
感染性腸炎	細菌性赤痢
	感染性腸炎

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
小児用バクシダール <sup>®</sup> 錠 50 mg	6241005F3022	6241005F3022	111392101	616240001

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) CDC strategic planning workgroup, Morbidity and mortality weekly report 4/21 49, No.RR-4, 2000
- 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) 藤井良知, 他 :Jpn J Antibiot. 1990 ;43(1) :181-215
- 4) 平井敬二, 他 :Chemotherapy. 1990 ;38(S-2) :1-10
- 5) 伊藤明, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :1-11
- 6) 西野武志, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :27-44
- 7) 青木隆一, 他 :感染症学雑誌. 1986 ;60(5) :495-509
- 8) 西村忠史, 他 :Jpn J Antibiot. 1990 ;43(5) :860-871
- 9) 酒井茂, 他 :泌尿紀要. 1986 ;32(11) :1747-1761
- 10) 大泉耕太郎, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :172-175
- 11) 岩田敏, 他 :Jpn J Antibiot. 1990 ;43(2) :228-232
- 12) 伊藤明, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :66-82
- 13) 日本化学療法学会雑誌, 38(S-2), (1990)を中心に社内集計
- 14) 大森康男, 他 :Chemotherapy. 1982 ;30(10) :1232-1236
- 15) 社内資料 :大家毅, 他 :ノルフロキサシンの小児における体内動態
- 16) 社内資料 :川原富美男, 他 :ノルフロキサシン錠 50mg の生物学的同等性試験
- 17) 南留美子, 他 :臨床薬理. 1993 ;24(1) :51-52
- 18) 永津芳雄, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :105-117
- 19) 高瀬善次郎, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :697-704
- 20) 川原和也, 他 :Chemotherapy. 1990 ;38(5) :461-476
- 21) 重野芳輝, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :359-369
- 22) 米井潔, 他 :耳鼻臨床. 1986 ;79(7) :1175-1181
- 23) 新川敦, 他 :耳鼻と臨床. 1986 ;32(補2) :966-972
- 24) 平山隆, 他 :基礎と臨床. 1982 ;16(11) :6039-6043
- 25) 鈴木恵三, 他 :Chemotherapy. 1986 ;34(7) :597-608
- 26) 谷村弘, 他 :感染症学雑誌. 1987 ;61(6) :681-703
- 27) 村山哲, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :98-104
- 28) Masaaki M., et al. :Toxicol Appl Pharmacol. 1990 ;105 :403-412
- 29) 社内資料 :村山哲, 他 :動物における AM-715 の皮膚移行性について
- 30) 石田了三, 他 :あたらしい眼科. 1993 ;10(12) :2061-2066
- 31) 社内資料 :永津芳雄, 他 :<sup>14</sup>C-AM-715 とヒト血清アルブミンとの結合率について
- 32) 大森康男, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :91-97
- 33) 嶋田甚五郎, 他 :Jpn J Antibiot. 1986 ;39(10) :2643-2650 (PMID:3806953)
- 34) 上田泰, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :202-219
- 35) 中津博, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :578-586
- 36) Lee CC., et al. :JAMA Intern Med. 2015 ;175(11) :1839-1847 (PMID:26436523)
- 37) Daneman N., et al. :BMJ Open. 2015 ;5 :e010077 (PMID:26582407)
- 38) Pasternak B., et al. :BMJ. 2018 ;360 :k678 (PMID:29519881)
- 39) Lee CC., et al. :J Am Coll Cardiol. 2018 ;72(12) :1369-1378 (PMID:30213330)
- 40) LeMaire SA., et al. :JAMA Surg. 2018 ;153(9) :e181804 (PMID:30046809)
- 41) Sieb JP. :Neurology. 1998 ;50 :804-807 (PMID:9521283)
- 42) Stephenson AL., et al. :Drug Saf. 2013 ;36 :709-721 (PMID:23888427)
- 43) 嶋田甚五郎編 :キノロン系薬剤の使い方 改訂版, 医薬ジャーナル. 大阪府: 1993. 2. キノロン剤の安全性 38-49
- 44) 厚生省薬務局 :医薬品副作用情報. 1992 ;No.115 :5-6
- 45) 上野文昭 :medicina. 1990 ;27(7) :1210-1211
- 46) PDR. 1999 ;1158-1164
- 47) 社内資料 :相島博, 他 :Norfloxacin (ノルフロキサシン) 投与幼若犬の関節障害の病理像
  
- 48) 杉本勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :785-811
- 49) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :829-848
- 50) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :849-885
- 51) 大久保秀夫, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :965-984
- 52) 大久保秀夫, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :985-1001
- 53) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :953-956
- 54) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :946-952

## X I. 文献

---

- 55) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :766-784
- 56) 社内資料 :佐藤裕和, 他 :Norfloxacin の新生仔マウスにおける急性毒性試験
- 57) 社内資料 :佐藤裕和, 他 :Norfloxacin の新生仔ラットにおける急性毒性試験
- 58) 松田章孝, 他 :応用薬理. 1991 ;42(1) :1-19
- 59) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :932-937
- 60) 鈴木博, 他 :基礎と臨床. 1982 ;16(6) :3045-3048
- 61) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :938-945
- 62) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :886-894
- 63) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :895-914
- 64) 入倉勉, 他 :基礎と臨床. 1981 ;15(11) :5251-5263
- 65) 有賀光久, 他 :基礎と臨床. 1982 ;16(2) :667-675
- 66) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :915-931
- 67) 入倉勉, 他 :Chemotherapy. 1981 ;29(S-4) :957-964
- 68) 社内資料 :相島博, 他 :ピリドンカルボン酸系抗菌剤による幼若ラット関節障害の検討
- 69) 社内資料 :岡村孝夫, 他 :Norfloxacin 投与による幼若カンクイザルの関節障害発症の有無について

## 2. その他の参考文献

なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

成人用として米国（発売中止）、英国（発売中止）

その他：該当資料なし

（2024年5月7日現在）

〈参考〉

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、野兔病菌、カンピロバクター属

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、炭疽、野兔病

#### 5. 効能又は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〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>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。

#### 6. 用法及び用量

本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈腸チフス、パラチフス〉

7.1 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

〈炭疽〉

7.2 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。

## X II. 参考資料

海外での承認状況 (2014年1月9日現在)

国名	アメリカ、カナダ、スイス、イギリス等
会社名	MSD
販売名	Noroxin
剤形・規格	400mg錠
販売年月	1986年 (2016年3月4日現在 発売中止)
効能又は効果 米国の添付文書 (2013年8月)	<p>NOROXIN is indicated for the treatment of adults with the following infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms:</p> <p><b>Urinary tract infections</b></p> <p>Uncomplicated urinary tract infections (including cystitis) due to <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, or <i>Streptococcus agalactiae</i>.</p> <p>Complicated urinary tract infections due to <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, or <i>Serratia marcescens</i>.</p> <p><b>Sexually transmitted diseases</b> (see WARNINGS) Uncomplicated urethral and cervical gonorrhea due to <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.</p> <p><b>Prostatitis</b></p> <p>Prostatitis due to <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>(See DOSAGE AND ADMINISTRATION for appropriate dosing instructions.)</p> <p>Penicillinase production should have no effect on norfloxacin activity.</p> <p>Appropriate culture and susceptibility tests should be performed before treatment in order to isolate and identify organisms causing the infection and to determine their susceptibility to norfloxacin. Therapy with norfloxacin may be initiated before results of these tests are known; once results become available, appropriate therapy should be given. Repeat culture and susceptibility testing performed periodically during therapy will provide information not only on the therapeutic effect of the antimicrobial agents but also on the possible emergence of bacterial resistance.</p> <p>To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of NOROXIN and other antibacterial drugs, NOROXIN should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.</p>
用法及び用量	<p>Tablets NOROXIN should be taken at least one hour before or at least two hours after a meal or ingestion of milk and/or other dairy products. Multivitamins, other products containing iron or zinc, antacids containing magnesium and aluminum, sucralfate, or Videx® (Didanosine), chewable/buffered tablets or the pediatric powder for oral solution, should not be taken within 2 hours of administration of norfloxacin. Tablets NOROXIN should be taken with a glass of water. Patients receiving NOROXIN should be well hydrated (see PRECAUTIONS).</p>

## X II. 参考資料

用法及び用量 つづき	Normal Renal Function																																		
	The recommended daily dose of NOROXIN is as described in the following chart:																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Infection</th> <th>Description</th> <th>Unit Dose</th> <th>Frequency</th> <th>Duration</th> <th>Daily Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Urinary Tract</td> <td>Uncomplicated UTI's (cystitis) due to <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, or <i>P. mirabilis</i></td> <td>400 mg</td> <td>q12h</td> <td>3 days</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>Uncomplicated UTI's due to other indicated organisms</td> <td>400 mg</td> <td>q12h</td> <td>7-10 days</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>Complicated UTI's</td> <td>400 mg</td> <td>q12h</td> <td>10-21 days</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>Sexually Transmitted Diseases</td> <td>Uncomplicated Gonorrhea</td> <td>800 mg</td> <td>single dose</td> <td>1 day</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>Prostatitis</td> <td>Acute or Chronic</td> <td>400 mg</td> <td>q12h</td> <td>28 days</td> <td>800 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Infection	Description	Unit Dose	Frequency	Duration	Daily Dose	Urinary Tract	Uncomplicated UTI's (cystitis) due to <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , or <i>P. mirabilis</i>	400 mg	q12h	3 days	800 mg	Uncomplicated UTI's due to other indicated organisms	400 mg	q12h	7-10 days	800 mg	Complicated UTI's	400 mg	q12h	10-21 days	800 mg	Sexually Transmitted Diseases	Uncomplicated Gonorrhea	800 mg	single dose	1 day	800 mg	Prostatitis	Acute or Chronic	400 mg	q12h	28 days	800 mg
Infection	Description	Unit Dose	Frequency	Duration	Daily Dose																														
Urinary Tract	Uncomplicated UTI's (cystitis) due to <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , or <i>P. mirabilis</i>	400 mg	q12h	3 days	800 mg																														
	Uncomplicated UTI's due to other indicated organisms	400 mg	q12h	7-10 days	800 mg																														
	Complicated UTI's	400 mg	q12h	10-21 days	800 mg																														
Sexually Transmitted Diseases	Uncomplicated Gonorrhea	800 mg	single dose	1 day	800 mg																														
Prostatitis	Acute or Chronic	400 mg	q12h	28 days	800 mg																														
	<p><i>Renal Impairment</i></p> <p>NOROXIN may be used for the treatment of urinary tract infections in patients with renal insufficiency. In patients with a creatinine clearance rate of 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or less, the recommended dosage is one 400-mg tablet once daily for the duration given above. At this dosage, the urinary concentration exceeds the MICs for most urinary pathogens susceptible to norfloxacin, even when the creatinine clearance is less than 10mL/min/1.73m<sup>2</sup>.</p> <p>When only the serum creatinine level is available, the following formula (based on sex, weight, and age of the patient) may be used to convert this value into creatinine clearance. The serum creatinine should represent a steady state of renal function.</p> <p>Males: <math display="block">\frac{(\text{weight in kg}) \times (140 - \text{age})}{(72) \times \text{serum creatinine (mg/100 mL)}}</math></p> <p>Females: (0.85) × (above value)</p> <p><i>Elderly</i></p> <p>Elderly patients being treated for urinary tract infections who have a creatinine clearance of greater than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> should receive the dosages recommended under <i>Normal Renal Function</i>.</p> <p>Elderly patients being treated for urinary tract infections who have a creatinine clearance of 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> or less should receive 400 mg once daily as recommended under <i>Renal Impairment</i>.</p>																																		

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

〈炭疽、野兔病以外〉

9.5.1 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。[2.4 参照]

## X II. 参考資料

〈炭疽、野兔病〉

- 9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	分類
FDA の分類 : Pregnancy Category (2014 年 1 月 9 日現在)	C (2013 年 8 月)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2014 年 1 月 9 日現在)	B3 (2013 年 7 月)

(2016 年 3 月 4 日現在 発売中止)

参考 : 分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks or there are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

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

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.  
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### 2) 小児等に関する記載

日本の電子添文に記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 乳児等

投与しないこと。乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.3 参照]

9.7.2 幼児

5 歳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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013 年 8 月)	Safety in Children, Adolescents, Nursing mothers, and during Pregnancy: THE SAFETY AND EFFICACY OF ORAL NORFLOXACIN IN PEDIATRIC PATIENTS, ADOLESCENTS (UNDER THE AGE OF 18), PREGNANT WOMEN, AND NURSING MOTHERS HAVE NOT BEEN ESTABLISHED. (2014 年 1 月 9 日現在)
英国の SPC (2012 年 7 月 16 日)	As with other quinolones, 'Utinor' has been shown to cause arthropathy in immature animals. The safety of 'Utinor' in children has not been adequately explored and therefore the use of 'Utinor' in prepubertal children or growing adolescents is contra-indicated. (2014 年 1 月 9 日現在)

(2016 年 3 月 4 日現在 発売中止)

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：

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

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」

令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

小児用バクシダール錠50mg 1錠を温湯（55℃）20mL（注射器）に入れ静置したとき、5分以内に崩壊した。

懸濁させた液は、室温室内散光下において4時間後まで変化は認められなかった。

（試験項目：性状、ノルフロキサシン残留量）

小児用バクシダール錠50mg 1錠を温湯（55℃）20mLに崩壊・懸濁させた懸濁液を、注射器を用いて経管チューブに注入し、その通過性を検討した結果、3及び4Fr. のチューブではチューブ注入口又は先端が詰まった。5Fr. のチューブにおいては、残留物はわずかであり、チューブの通過性に問題はなかったが、1回の洗浄が必要であった。

（試験項目：目視による残留物の確認、ノルフロキサシン残留量）

使用した注射器及びチューブ

注射器：Exatra-Med オーラルディスペンサー（自立式チップキャップ付）20mL バクスター株式会社

経鼻胃チューブ：JMS 栄養カテーテル（3Fr、4Fr、及び5Fr）株式会社ジェイ・エム・エス

本剤の承認された用法及び用量は「本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。

### 2. その他の関連資料

弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）

<https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/>

製造販売元

**杏林製薬株式会社**

東京都千代田区大手町一丁目3番7号