

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

広範囲抗菌性化学療法剤

フルマーク[®]錠100mg
フルマーク[®]錠200mg

FLUMARK[®]

剤形	フィルム錠
規格・含量	フルマーク錠 100mg：1錠中エノキサシンを無水エノキサシンとして 100mg フルマーク錠 200mg：1錠中エノキサシンを無水エノキサシンとして 200mg
一般名	和名：エノキサシン 洋名：Enoxacin
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日：1985年8月22日 薬価基準収載年月日：1985年12月17日 発売年月日：1986年1月27日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本IFは2010年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

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

2. IFとは

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

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

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

目 次

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

V. 治療に関する項目	
1. 効能または効果.....	8
2. 用法および用量.....	8
3. 臨床成績.....	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群.....	11
2. 薬理作用.....	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法.....	17
2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
3. 吸収.....	18
4. 分布.....	18
5. 代謝.....	19
6. 排泄.....	19
7. 透析等による除去率.....	20
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.....	21
2. 禁忌内容とその理由.....	21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由.....	21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由.....	21
5. 慎重投与内容とその理由.....	21
6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法.....	21
7. 相互作用.....	22
8. 副作用.....	23
9. 高齢者への投与.....	28
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与.....	28
11. 小児等への投与.....	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
13. 過量投与.....	28
14. 適用上および薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等).....	29
15. その他の注意.....	29
16. その他.....	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理.....	30
2. 毒性.....	31

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間または使用期限.....	32
2. 貯法・保存条件.....	32
3. 薬剤取扱い上の注意点.....	32
4. 承認条件.....	32
5. 包装.....	32
6. 同一成分・同効薬.....	32
7. 国際誕生年月日.....	32
8. 製造・輸入承認年月日および承認番号.....	32
9. 薬価基準収載年月日.....	32
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日およびその内容.....	32
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日およびその内容.....	32
12. 再審査期間.....	32
13. 長期投与の可否.....	32
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	33
15. 保険給付上の注意.....	33

X I. 文献

1. 引用文献.....	34
2. その他の参考文献.....	35
3. 文献請求先, 製品に関するお問い合わせ先.....	35

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	36
--------------------	----

※本文中において, 以下のように置き換えて記載しておりますので, ご注意ください.

引用文献番号 : [O] ex) ¹⁾ → [1] ^{1~3)} → [1~3]

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エノキサシンは1978年に当社の研究所において、合成、開発されたピリドンカルボン酸系の抗菌性化学療法剤である。

当社では、1972年にピロミド酸（PA）（パナシッド）を、また、1979年にはピペミド酸（PPA）（ドルコール）を、市販に供している。

PAは開発当時、NAが無効なブドウ球菌による感染症にも有効な薬剤として注目され、1972年に承認された。また、PPAはグラム陰性菌に対してNA、PAより強い抗菌力を示すとともに、緑膿菌にも有効な薬剤として開発された。当時、緑膿菌感染症に対して有効な経口剤がなく、他方、感染症の動向としていわゆる日和見感染、特に緑膿菌による日和見感染が増加する傾向にあり、PPAに対する期待は大きいものがあつた。PPAは1978年に承認され、現在グラム陰性菌による尿路感染症、腸管感染症および耳鼻科領域感染症の治療剤として使用されている。しかしながら、PPAはグラム陽性菌に対する抗菌力が弱いこともあり、適応範囲が比較的狭い領域に限定されている。

これらの経験を踏まえ、PA、PPAの欠点を補い、緑膿菌、セラチアを含め、グラム陰性菌に対する抗菌力がより強く、かつグラム陽性菌にも有効な抗菌スペクトルの広い化合物の探索が進められた。その結果、多数の化合物が合成され、その中からほぼ目的にかなった化合物としてエノキサシンが1978年に選択された。

その後、1985年8月に承認を得て1986年1月に発売に至った。

また、1993年9月には再審査結果の公示を受け、適応症に対する有用性が確認された。

2. 製品の特徴および有用性

1) 特徴

- ・ 構造的にはナフチリジン骨格の6位にフッ素を、7位にピペラジン基を有する。これらの基を導入することにより、グラム陰性菌に対する抗菌力はPPAより数倍強くなるとともに、グラム陽性菌にも強い抗菌力を示す。作用は殺菌的で、抗生物質との間に交差耐性を示さない本剤はRプラスミドの伝達を阻害し、本剤自身の耐性はRプラスミドにより伝達されない。
- ・ 経口投与により消化管から速やかに吸収され、脳や一部の組織を除いて主要組織には血中濃度と同等かそれ以上移行し、ほとんど代謝変化を受けることなく、主として未変化体として尿中へ、一部は胆汁中へ排泄される。
- ・ 臨床試験において呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚感染症、胆道感染症、腸管感染症、耳鼻科領域感染症などに高い有効率が得られた。また、急性扁桃炎など8種の疾患における繁用抗菌剤との比較試験においても、その有用性が確認された。

2) 主な副作用

承認までの臨床試験4,982例および使用成績調査20,060例の合計25,042例中677例（2.70%）に副作用がみられた。その主なものは、悪心、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状（1.60%）、発疹等の皮膚症状（0.46%）等であった。（再審査終了時）

3) 重大な副作用

重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー様症状（発赤、脱力感、声門浮腫、呼吸困難等）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lye11症候群）、急性腎不全、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、間質性肺炎、低血糖、横紋筋融解症が報告されている。（いずれも0.1%未満）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルマーク錠100mg

フルマーク錠200mg

(2) 洋名

FLUMARK

(3) 名称の由来

フッ素 (fluorine) を付けた構造式をもつ化合物で、しかもフルスペクトルをマーク (mark) する。

2. 一般名

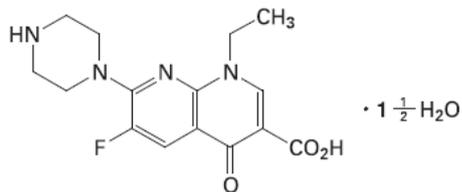
(1) 和名 (命名法)

エノキサシン水和物

(2) 洋名 (命名法)

Enoxacin Hydrate

3. 構造式または示性式



4. 分子式および分子量

分子式：C₁₅H₁₇FN₄O₃ · 1 ½ H₂O

分子量：347.34

5. 化学名 (命名法)

1-Ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1, 4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

日本化学療法学会制定略号：ENX

治験番号：AT-2266

7. CAS登録番号

74011-58-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄褐色の結晶または結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、クロロホルムに極めて溶けにくく、水、エタノール(95)またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

溶媒	添付文書の記載	本薬 1 g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
氷酢酸	溶けやすい	2～3
メタノール	溶けにくい	600～900
クロロホルム	極めて溶けにくい	3000～5000
水	ほとんど溶けない	10000以上
エタノール	ほとんど溶けない	10000以上
エーテル	ほとんど溶けない	10000以上
希水酸化ナトリウム試液	溶ける	—

(3) 吸湿性

0～94%RH(40℃)－2ヵ月間で、0%RHにおいて結晶水を失ない約8%重量が減少し無水物へ変化した。高湿度ではわずかの重量増加が認められるが、結晶形に変化はない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 225～229℃ (乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=6.2$, $pK_{a2}=8.8$ (UV法)

(6) 分配係数

1.021 (クロロホルム/水系溶媒, pH7.0)

(7) その他の主な示性値

紫外吸収(UV)スペクトル (λ_{max}) : 272nm, 345nm (メタノール),
267nm, 339nm (0.1N塩酸)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

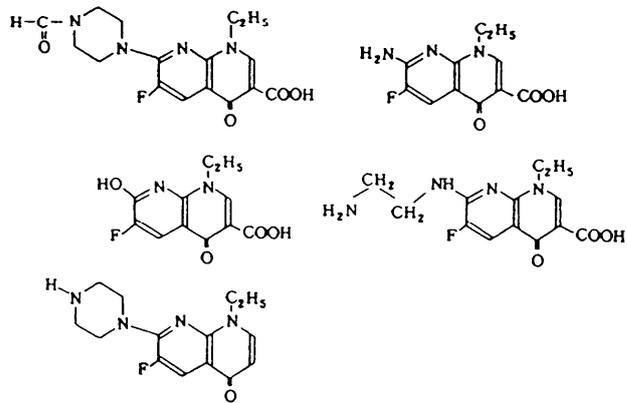
試験	保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果	
苛酷試験	温度	40℃	無色ガラス瓶 (密栓・遮光)	9ヵ月	性状 含量 TLC 乾燥減量 融点 UVスペクトル IRスペクトル	変化なし
		50℃		3ヵ月		
	湿度	30℃・90%RH	ガラス皿 (遮光)	3ヵ月		乾燥減量 の増加
		25℃・75%RH		6ヵ月		
光	蛍光灯 (8,000lux)	ガラス皿	1ヵ月 (580万lux・hr)	着色変化		
長期保存試験	25℃ ・75%RH	褐色ガラス瓶 (密栓)	2年	UVスペクトル IRスペクトル	変化なし	

苛酷試験について、湿度条件で若干の吸湿により乾燥減量の増加が認められ、光条件で着色が認められた。

その他の試験および試験項目では、経時的な変化は認められなかった。

・強制分解による生成物

各種の分解反応において見いだされた主要な化合物は次の5種類である。



4. 有効成分の確認試験法

- (1) ジルコニル・アリザリンS 試液による呈色反応
- (2) 紫外吸収スペクトル
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別および性状

販売名	フルマーク錠 100mg			フルマーク錠 200mg		
成分・含量	1錠中エノキサシン水和物を無水エノキサシンとして100mg			1錠中エノキサシン水和物を無水エノキサシンとして200mg		
添加物	カルメロースカルシウム, 結晶セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン, タルク			カルメロースカルシウム, 結晶セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン, タルク		
剤形	類白色のフィルム錠			類白色のフィルム錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	短・長径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	7.6	3.7	0.16	6.6・13.2	4.3	0.31
識別コード	P671			P672		

(2) 製剤の物性

硬度：

錠100mg：ロット1 平均7.5kg, ロット2 平均6.5kg, ロット3 平均8.6kg

錠200mg：ロット1 平均11.0kg, ロット2 平均10.4kg, ロット3 平均10.5kg

崩壊試験：

日局一般試験法崩壊試験法により試験を行なうとき, (2)白糖またはそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の試験に適合する。

崩壊時間：

錠100mg：2 1/4～5 1/2分

錠200mg：2 1/4～5 1/2分

(3) 識別コード

1. 剤形 (1) 剤形の区別および性状の項参照。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨および安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

フルマーク錠100mg：1錠中エノキサシン水和物を無水エノキサシンとして100mg

フルマーク錠200mg：1錠中エノキサシン水和物を無水エノキサシンとして200mg

(2) 添加物

1. 剤形 (1) 剤形の区別および性状の項参照.

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
苛酷試験	温度	40°C	ポリエチレン瓶 (密栓)	6カ月	性状 含量 TLC 崩壊試験	変化なし
	湿度	25°C ・75%RH	ポリエチレン瓶 (開栓)	6カ月		変化なし
	光	蛍光灯 (8,000lux)	白紙上	150時間 (120万lux・hr)		変化なし
長期保存試験	室温		PTP包装品 ・紙箱	5年	性状 含量 崩壊試験	変化なし
			ポリ瓶・紙箱			

5. 調整法および溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

1-エチル-7-(4-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル
1-エチル-7-(4-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸
など

8. 溶出試験

方法：日局溶出試験法第2法(パドル法)

条件：回転数 50rpm, 試験液 水

試料		平均溶出率 (%)			
		5分	10分	15分	30分
フルマーク錠100mg	ロット1	42.3	82.7	93.1	99.5
	ロット2	41.4	81.0	92.1	99.9
	ロット3	39.9	82.5	93.4	96.8
	平均	41.2	82.1	92.9	98.7
フルマーク錠200mg	ロット1	37.1	74.4	88.3	96.2
	ロット2	30.2	68.9	86.6	97.6
	ロット3	22.9	70.1	84.2	96.7
	平均	30.1	71.1	86.4	96.8

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ドラーゲンドルフ試液による呈色沈澱反応

(2) 紫外吸収スペクトル

11. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

12. 力価

無水エノキサシンとして表示

13. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニル，アルミ箔

瓶包装：不透明ポリエチレン瓶

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能または効果

＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，腸球菌属，淋菌，大腸菌，赤痢菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，腸炎ビブリオ，インフルエンザ菌，緑膿菌，バークホルデリア・セパシア，ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア，アシネトバクター属，カンピロバクター属

＜適応症＞

表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎(扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む)，急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎(急性症，慢性症)，尿道炎，胆嚢炎，胆管炎，感染性腸炎，外耳炎，中耳炎，副鼻腔炎

効能・効果に関連する使用上の注意

該当なし

2. 用法および用量

無水エノキサシンとして，通常，成人に1日300～600mgを2～3回に分割経口投与する。
なお，症状により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

一般臨床試験2,767例についての臨床成績は次のとおりである。また、浅在性化膿性疾患〔1〕，急性扁桃炎〔2〕，細菌性肺炎〔3〕，慢性気道感染症〔4〕，急性単純性膀胱炎〔5〕，複雑性尿路感染症〔6〕，感染性下痢症〔7〕，化膿性中耳炎〔8〕を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有効性が認められている。

群別	対象疾患	有効率
浅在性化膿性疾患	表在性皮膚感染症	77% (54/70)
	深在性皮膚感染症	92% (114/124)
	リンパ管・リンパ節炎	89% (8/9)
	慢性膿皮症	88% (68/77)
外科・整形外科感染症	外傷・熱傷および手術創等の二次感染	83% (38/46)
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	79% (74/94)
	扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む)	85% (93/110)
	急性気管支炎	77% (76/99)
	肺炎	87% (41/47)
	肺膿瘍	100% (3/3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	68% (211/310)
尿路感染症	膀胱炎	82% (713/867)
	腎盂腎炎	66% (104/158)
	尿道炎	96% (162/168)
	前立腺炎	52% (55/106)
胆道感染症	胆嚢炎	100% (13/13)
	胆管炎	69% (11/16)
感染性腸炎	感染性腸炎	92% (117/127)
耳鼻科領域感染症	外耳炎	83% (69/83)
	中耳炎	61% (88/145)
	副鼻腔炎	60% (57/95)

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人22名(延べ24名)に対して本剤200mg, 400mg, 800mgの単回投与および800mg分2で7日間の反復投与が行われた。その結果, 800mg単回投与の1例が顔のほてり, 他の1例が胃重感を訴え, 反復投与の1例が便秘, 他の1例が口喝を訴えたが, いずれも軽度で一過性であった。その他は全く異常はみられず, とくに羞明やめまいなどを訴えたものは1例もなかった。

臨床検査値異常は200mg単回投与の1例に軽度のGPT上昇がみられたが, 投与終了1カ月後には正常値に復していた。本例ではGOTなど, その他の検査値には異常はみられず, また400mg, 800mg単回投与および反復投与では全く異常はみられなかった〔9〕。

〔9〕川合満, ほか: Chemotherapy, 32(S-3): 334, 1984

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

一般臨床試験において, 2921例について有効性の解析がなされた。1日投与量は100mgから1600mgまで多岐にわたっていたが, そのうち600mg投与例が最も多く, 次いで300mg投与例であった。1日の投与回数についてみると, 3回が最も多く次いで2回であった。1日投与量別の臨床効果(有効率)は200mg/日93%, 300mg/日83%, 400mg/日73%, 600mg/日74%, 800mg/日79%, 900mg/日以上では80%以上であった。疾患別では浅在性化膿性疾患, 外科・整形外科領域感染症, 感染性腸炎, 耳鼻科領域感染症では300~600mg/日が使用され, 有効率は耳鼻科領域感染症で59~67%, その他は78~93%でdoes responseは認められなかった。呼吸器感染症では300~900mg/日が大半を占め, 有効率は73~84%であった。尿路感染症では200~300mg/日が92~93%と高い有効率を示したのに対し, 400~600mg/日では69~70%と低かった。これは急性例に低用量が, 難治性の慢性例に高用量が用いられたことによると考えられる。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

急性へん桃炎 [1] , 慢性気道感染症 [2] , 細菌性肺炎 [3] , 急性単純性膀胱炎 [4] , 複雑性尿路感染症 [5] , 浅在性化膿性疾患 [6] , 感染性下痢症 [7] , 化膿性中耳炎 [8] の8疾患を対象に, ピペミド酸等を対照薬として実施された二重盲検比較試験で, 本剤の有用性が証明された.

[1] 馬場駿吉, ほか: 耳鼻と臨床, 30 : 514, 1984

[2] 原耕平, ほか: 感染症学雑誌, 58 : 1046, 1984

[3] 三木文雄, ほか: 感染症学雑誌, 58 : 1083, 1984

[4] 河田幸道, ほか: Chemotherapy, 32(S-3) : 879, 1984

[5] 守殿貞夫, ほか: Chemotherapy, 32(S-3) : 894, 1984

[6] 藤田恵一, ほか: Chemotherapy, 32 : 728, 1984

[7] 橋本博, ほか: 感染症学雑誌, 58 : 1114, 1984

[8] 馬場駿吉, ほか: Chemotherapy, 32(S-3) : 1061, 1984

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

使用成績調査

本剤の使用成績調査における有効性解析対象例数は16340例で, 改善率は呼吸器感染症86%, 尿路感染症81%, 浅在性化膿性疾患85%, 外科・整形外科感染症85%, 胆道感染症84%, 感染性腸炎94%, 耳鼻科領域感染症75%で全体では82%であった. 一方, 安全性評価例数は20060例で, 副作用発現率は2.29%であった. 消化管障害が1.26%と最も多く, 次いで皮膚・皮膚付属器障害0.4%, 中枢・末梢神経系障害0.27%, 肝臓・胆管系障害0.15%が多かった. いずれの分類においても発現頻度は承認時までの調査と同程度かまたは下まわった.

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群

ナリジクス酸, ピロミド酸, ピペミド酸, シノキサシン, ノルフロキサシン, オフロキサシン, シプロフロキサシン, トスフロキサシン, ロメフロキサシン, スパルフロキサシン, フレロキサシン, レボフロキサシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細菌のDNAジャイレースに作用し, DNAの複製を妨げ殺菌的に作用する[10, 11].

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌力

エノキサシンは, グラム陽性菌ではブドウ球菌属, レンサ球菌属, 腸球菌属, グラム陰性菌では淋菌, 大腸菌, 赤痢菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, 腸炎ビブリオ, インフルエンザ菌, 緑膿菌, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, バークホルデリア・セパシア, アシネトバクター属, カンピロバクター属に対し強い抗菌力を示す。

① 抗菌スペクトル

抗菌スペクトル(標準菌株)

* : -は試験せず

試験菌(株数)	MIC (μg/ml) の範囲			
	ENX	NFLX	PPA	NA
グ	0.39-1.56	0.2-1.56	6.25-50	6.25-50
ラ	0.05-1.56	0.025-1.56	0.025-100	25
陽	1.56-6.25	0.78-3.13	100-200	>100
性	6.25	1.56-6.25	800	>100
菌	3.13-6.25	1.56-3.13	100-200	>100
	0.05-0.78	0.05-0.39	6.25-12.5	-*
	0.78	0.39	12.5	100
	6.25	3.13	100	>100
	1.56-12.5	6.25-12.5	25-100	-
	0.1-0.39	0.1-0.2	3.13-6.25	0.78-3.13
	0.39	0.2	6.25	-
グ	0.05-0.2	0.05-0.1	0.78-1.56	1.56-3.13
ラ	0.05-0.2	0.025-0.2	0.78-3.13	0.78-3.13
性	0.2	0.1	0.78	-
菌	0.1-0.2	0.05-0.2	1.56-3.13	3.13
	0.1-0.2	0.025-0.1	1.56-3.13	3.13
	0.05-0.2	0.025-0.05	0.78-1.56	0.78
	0.05	0.025	0.78	0.78
	0.1-0.2	0.05-0.1	1.56-3.13	1.56-3.13
	0.1-0.2	0.05-0.1	0.78-1.56	3.13
	0.1	0.05	1.56	1.56
	0.1	0.05	0.78	-
	0.2	0.1	1.56	-
	0.2	0.2	1.56	1.56
	0.2-3.13	0.1-0.39	1.56-25	6.25
	0.2-0.39	0.2	3.13	3.13
	0.1-0.39	0.05-0.2	1.56-3.13	3.13
	0.1-0.78	0.05-0.2	1.56-3.13	6.25
	0.1-0.2	0.05-0.1	0.78-1.56	0.39-3.13
	0.1-0.2	0.025-0.1	0.78-3.13	0.39-3.13
	0.05-0.39	0.05-0.1	1.56	1.56
	0.39	0.1	1.56	-
	0.2-0.78	0.1-0.39	1.56-6.25	3.13
	0.2-1.56	0.1-1.56	1.56-50	25-100
	0.05	0.0125	0.78	-
	0.05-0.1	0.025-0.1	0.78-1.56	6.25
	0.05	0.025	0.78	-
	0.2	0.1	1.56	6.25
	0.2	0.1	1.56	1.56
	0.2	0.2	3.13	3.13
	0.2	0.1	6.25	-
	0.39-3.13	0.78-1.56	12.5-50	>100
	3.13	3.13	25	-
	12.5	25	>100	-
	0.78-1.56	1.56-3.13	25-50	12.5
	3.13-6.25	6.25-25	25-50	6.25
	6.25	50	>100	-
	3.13	3.13	100	>100
	12.5	25	>100	6.25
	0.78	12.5	50	-
	1.56	6.25	100	>100

抗菌スペクトル (嫌気性菌標準菌株)

* : - は試験せず

試験菌 (株数)	MIC (μg/ml) の範囲			
	ENX	NFLX	PPA	NA
Streptococcus intermedius(1)	25	125	400	200
Streptococcus constellatus(1)	25	125	400	400
Peptococcus magnus(3)	6.25-25	1.56-12.5	200	200
Peptococcus prevotii(2)	6.25-12.5	3.13	100-200	400
Peptococcus asaccharolyticus(4)	6.25-12.5	6.25	100-200	100-200
Peptococcus saccharolyticus(1)	1.56	1.56	50	200
Peptococcus indolicus(1)	12.5	6.25	200	200
Peptococcus niger(1)	6.25	1.56	50	200
Peptococcus variabilis(1)	6.25	6.25	>100	-*
Gaffkya anaerobia(1)	12.5	25	200	200
Peotostreptococcus micros(1)	1.56	0.2	25	25
Peotostreptococcus anaerobius(1)	1.56	3.13	25	100
Clostridium perfringens(4)	1.56-3.13	0.78-6.25	25-100	12.5
Clostridium difficile(6)	50-100	50-100	400	200-400
Clostridium tetani(2)	0.78-50	0.39-6.25	25->100	-
Clostridium ramosum(1)	50	100	400	400
Clostridium sporogenes(2)	0.78	0.39-6.25	12.5->100	-
Clostridium botulinum(4)	≤0.2-25	≤0.2	6.25-12.5	-
Eubacterium lentum(1)	6.25	3.13	12.5	100
Eubacterium limosum(2)	12.5	6.25	200	50
Eubacterium aerofaciens(1)	12.5	6.25	100	-
Propionibacterium acnes(1)	1.56	1.56	200	200
Veillonella parvula(2)	0.78-1.56	0.78	25	6.25
Bacteroides fragilis(9)	25-100	25-200	200-400	200-400
Bacteroides vulgatus(4)	25-100	3.13-200	100-400	200
Bacteroides thetaiotaomicron(4)	25-50	3.13-400	100-400	200
Bacteroides disiens(1)	6.25	3.13	50	100
Bacteroides distasonis(3)	6.25-25	100-200	200	-
Bacteroides ovatus(1)	100	800	400	-
Bacteroides bivius(1)	12.5	6.25	50	100
Bacteroides melaninogenicus subsp. melaninogenicus(2)	6.25-12.5	6.25	50	100
Bacteroides melaninogenicus subsp. intermedius(1)	6.25	3.13	6.25	50
Bacteroides asaccharolyticus(1)	12.5	6.25	50	200
Vibrio succinogenes(1)	0.39	0.2	12.5	25
Fusobacterium varium(2)	50	3.13-100	100-200	400
Fusobacterium mortiferum(2)	25-50	12.5-100	200-400	400
Fusobacterium nucleatum(2)	3.13-25	6.25-25	100->100	200
Fusobacterium necrophorum(1)	25	100	>100	-

②臨床分離株の感受性

臨床分離株に対する抗菌力

菌種	株数	MIC (μg/ml)													MIC50 (μg/ml)	MIC80 (μg/ml)
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100		
S. aureus	1088				4	60	448	426	73	43	21	4	3	6	1.56	1.56
S. epidermidis	528		1		4	205	219	64	14	15	2	4			0.78	1.56
S. pyogenes	256							34	55	31	69	50	17		12.5	25
E. faecalis	243			1		2	4	12	67	109	39	8	1		6.25	6.25
S. pneumoniae	116							2	1	22	48	39	4		12.5	25
E. coli	1596	16	59	540	694	149	40	54	27	9	2	4	1	1	0.2	0.2
K. pneumoniae	778		3	43	290	284	58	47	28	12	6	1	2	4	0.39	0.78
Klebsiella sp.	269		2	33	154	52	11	7	7	1				1	0.2	0.39
Salmonella sp.	210			14	99	93	3	1							0.2	0.39
Shigella sp.	302		14	177	100	4	3	4							0.1	0.2
V. parahaemolyticus	50		1		8	13	27	1							0.78	0.78
Citrobacter sp.	203			26	51	41	17	9	10	8	21	17	2	1	0.39	12.5
Enterobacter sp.	529		5	69	190	174	32	20	20	12	4	2	1		0.39	0.39
P. mirabilis	757	1	2	28	149	350	132	57	23	13	1	1			0.39	0.78
M. Morganii	253		3	24	99	83	19	6	6	4	2	1	6		0.39	0.39
P. vulgaris	354		9	28	132	125	34	13	8	5					0.39	0.39
P. rettgeri	153		1	5	26	46	28	21	11	7		2	2	4	0.39	1.56
P. inconstans	146		6	6	19	61	29	15	5	3				1	0.39	0.78
S. marcescens	749		1	20	122	162	88	37	32	65	83	69	39	31	0.78	12.5
S. liquefacience	57				2	5	2	2		6	2	13	21	4	25	50
Serratia sp.	82		1	5	19	10	3	5	5	6	14	5	6	3	1.56	12.5
P. aeruginosa	1171	1	2	4	30	150	387	299	161	86	28	5	6	12	1.56	3.13
N. gonorrhoeae	98		17	12	35	13	13		5	1					0.2	0.39
H. influenzae	344	1	9	67	188	59	14	1			2	3			0.2	0.39
C. jejuni	74		1	6	24	21	20	2							0.78	1.56
X. maltophilia	108				1	3	3	13	17	27	29	11	3	1	6.25	12.5
P. cepacia	120					2	7	1	24	71	14	1			12.5	12.5
Acinetobacter sp.	200		1	3	18	54	74	35	8	5	5	2			1.56	3.13
Alcaligenes sp.	24				1	1	5	7	3	4		2		1	3.13	12.5
Flavobacterium sp.	25				1	1	1	6	2	5	1			8	12.5	≥100
M. pneumoniae	10							9	1						3.13	3.13
C. perfringens	50						41	9							1.56	3.13
C. difficile	66										3	24	13	26	50	≥100
B. fragilis	136									9	29	70	13	15	25	50

③ 交差耐性

抗生物質耐性菌に対する抗菌力

試 験 菌	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	ENX	SM	CP	TC	ABPC	CEX	GM
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2*	0.1	3.13	6.25	1.56	3.13	6.25	078
<i>E. coli</i> 77	0.1	3.13	6.25	200	6.25	25	-**
<i>E. coli</i> 382	0.2	200	12.5	400	25	25	-
<i>E. coli</i> 50c	0.1	100	6.25	25	50	25	-
<i>E. coli</i> 210	0.1	12.5	6.25	6.25	50	400	-
<i>E. coli</i> 47	0.1	400	>400	400	12.5	12.5	-
<i>E. coli</i> 54	0.1	>400	>400	200	25	25	-
<i>E. coli</i> 209	0.1	>400	6.25	200	>400	25	-
<i>E. coli</i> 50a	0.1	>400	>400	200	400	12.5	-
<i>E. coli</i> 76	0.1	>400	>400	50	>400	25	-
<i>E. coli</i> 140a	0.1	>400	>400	400	>400	>400	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 338	0.39	3.13	6.25	3.13	>400	12.5	-
<i>K. pneumoniae</i> 160	0.1	50	12.5	1.56	200	>400	-
<i>K. pneumoniae</i> 224	0.39	400	200	400	>400	12.5	-
<i>K. pneumoniae</i> 286	0.39	>400	200	200	>400	12.5	-
<i>Shigella flexneri</i> 4a 330	0.1	1.56	6.25	25	50	400	-
<i>S. sonnei</i> 313	0.1	>400	>400	200	6.25	25	-
<i>S. sonnei</i> 291	0.1	200	>400	200	6.25	25	-
<i>Proteus mirabilis</i> 362	0.78	1.56	50	100	6.25	25	-
<i>P. mirabilis</i> 161	0.39	200	6.25	100	400	25	-
<i>P. mirabilis</i> 74	0.78	3.13	50	50	200	50	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ky22	1.56	-	-	-	>400	>400	50
<i>P. aeruginosa</i> ky43	3.13	-	-	-	>400	>400	100

* 標準菌株 ** :-は試験せず

NA 高度耐性菌に対する抗菌力

試 験 菌	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	ENX	NFLX	PPA	PA	NA
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2*	0.1	0.1	0.78	6.25	1.56
<i>E. coli</i> 1534a	1.56	0.78	12.5	>400	400
<i>E. coli</i> 2568	1.56	0.78	25	>400	400
<i>E. coli</i> 4117	1.56	0.78	12.5	>400	>400
<i>Proteus vulgaris</i> 4237	0.78	0.39	6.25	>400	200
<i>P. rettgeri</i> 4151	3.13	1.56	25	>400	>400
<i>P. inconstans</i> 4035	3.13	1.56	25	>400	>400
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4192	1.56	1.56	25	>400	200
<i>K. pneumoniae</i> 4587	6.25	6.25	100	>400	400
<i>K. pneumoniae</i> 4692	3.13	1.56	25	>400	200
<i>Serratia marcescens</i> 4014	6.25	6.25	100	>400	>400
<i>S. marcescens</i> 4159	6.25	6.25	50	>400	>400
<i>S. marcescens</i> 4346	25	25	100	>400	>400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4001	6.25	6.25	50	>400	>400
<i>P. aeruginosa</i> 4031	6.25	6.25	100	>400	>400
<i>P. aeruginosa</i> 4261	3.13	3.13	25	>400	400
<i>Enterobacter cloacae</i> 4632	12.5	6.25	50	>400	400
<i>E. cloacae</i> 5134	3.13	12.5	100	>400	>400
<i>E. aerogenes</i> 4565	12.5	25	100	>400	>400
<i>Citrobacter freundii</i> 4625	6.25	6.25	50	>400	>400
<i>C. freundii</i> 4763	6.25	6.25	100	>400	400
<i>C. freundii</i> 9378	6.25	3.13	25	>400	>400

* 標準菌株

2) 感染防御効果

① 全身感染症

マウスの腹腔内に種々の菌を接種して起こした全身感染症に対するエノキサシンの感染防御効果 (ED₅₀値)は, NFLXの約1/2, PPAの1/9~1/12, NAの1/24~1/43であった. また, エノキサシンはCEX, ABPC, CBPC, GM, NA耐性菌感染症に対しても, NFLXおよびPPAより優れた感染防御効果を示した[11~13].

マウス全身感染症に対する効果

試験菌	薬物	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg)
S. aureus Smith	ENX	0.78	10.2
	NFLX	0.39	16.4
	PPA	6.25	94.4
	NA	12.5	443
E. coli ML 4707	ENX	0.1	1.73
	NFLX	0.05	2.92
	PPA	0.78	15.1
	NA	1.56	40.8
K. pneumoniae GN6445	ENX	0.2	0.983
	NFLX	0.1	1.86
	PPA	0.78	8.53
	NA	1.56	34.8
P. aeruginosa GN11189	ENX	1.56	12.2
	NFLX	0.78	24.8
	PPA	12.5	130
	NA	100	308
S. marcescens GN7577	ENX	3.13	19.4
	NFLX	1.56	22.9
	PPA	25	235
	NA	>100	475

抗生物質およびNA耐性菌によるマウス全身感染症に対する効果

試験菌	薬物	MIC* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg)	
抗生物質耐性	K. pneumoniae 13	ENX	0.2	3.5
		NFLX	0.2	6.5
		PPA	6.25	21.9
		CEX	6.25	9.3
		ABPC	100	>400
		CBPC	200	>400
	P. morgani Kono	ENX	0.2	2.5
		NFLX	0.1	3.1
		PPA	3.13	67.3
		CEX	200	>800
		ABPC	100	>1600
		CBPC	0.78	12.4
	S. marcescens S-9	ENX	0.39	1.8
		NFLX	0.2	3.7
		PPA	1.56	8.0
		CEX	400	>800
ABPC		400	>800	
CBPC		400	>1600	
P. aeruginosa Ky-22	ENX	1.56	17.7	
	NFLX	1.56	33.9	
	PPA	25	218	
	CEX	400	>800	
	ABPC	400	>800	
	CBPC	400	>1600	
	GM	50	>100	
	NA耐性	E. coli 174	ENX	1.56
NFLX			0.78	29.3
PPA			12.5	138
NA			200	>400
P. mirabilis 287		ENX	0.78	7.5
		NFLX	0.39	11.0
		PPA	6.25	50.0
		NA	>200	>400
		K. pneumoniae 7530	ENX	3.13
NFLX	3.13		>200	
PPA	50		>400	
NA	100		>400	

* 10⁸ cfu/ml

②肺感染症

マウスの肺に菌液を経鼻的に滴下して起こした肺感染症に対するエノキサシンの感染防御効果(ED₅₀値)は, NFLXの1/2~1/9, NAの1/8~1/52以下であった. また, 噴霧感染で起こした肺炎桿菌性肺感染症においても, エノキサシンはNFLXやPPAより優れた感染防御効果を示した[13, 14].

マウス肺感染症に対する効果

感染症	試験菌	薬物	MIC (μ g/ml)	ED ₅₀ (mg/kg)
肺感染症	K. pneumoniae 1775b	ENX	0.2	14.9
		NFLX	0.1	130
		PPA	1.56	101
		NA	3.13	109
		GM	0.39	0.29
	S. marcescens 6700	ENX	0.2	13.0
		NFLX	0.1	37.3
PPA		0.78	253	
NA		3.13	392	
GM		0.39	1.2	
S. marcescens 1650u	ENX	0.78	43.3	
	NFLX	0.39	271	
	PPA	6.25	>400	
	NA	6.25	>400	
	GM	0.39	2.6	
S. marcescens 173511u	ENX	0.39	16.1	
	NFLX	0.39	65.9	
	PPA	3.13	144	
	NA	3.13	126	
	GM	0.39	0.60	
P. aeruginosa 12	ENX	0.78	7.7	
	NFLX	0.78	16.7	
	PPA	12.5	81.7	
	NA	100	>400	
	GM	3.13	1.3	
P. aeruginosa Ky-24	ENX	1.56	47.9	
	NFLX	3.13	426	
	PPA	25	>400	
	NA	>100	>400	
	GM	100	37.1	
P. aeruginosa Ky-44	EMX	1.56	31.0	
	NFLX	0.78	185	
	PPA	12.5	438	
	NA	100	>400	
	GM	100	66.0	

③皮膚感染症

マウスの皮下に緑膿菌を接種し, 皮膚膿瘍の形成の有無により薬効判定を行なう皮膚感染症に対するエノキサシンED₅₀値は, NFLXの1/2, PPAの1/11, NAの1/13以下であった[14].

④尿路感染症

マウスの膀胱内に菌を注入して起こした上行性腎感染症に対するED₅₀値は, NFLXの1/2~1/7, PPAの1/2~1/13, NAの1/4~1/160であった. 経口投与によりエノキサシンの効果は, 皮下投与によるGMの効果にほぼ匹敵した[14].

マウスにおける上行性腎感染症に対する効果

試験菌	薬物	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg)
E. coli P-5101	ENX	0.05	1.5
	NFLX	0.05	3.4
	PPA	0.78	3.4
	NA	1.56	6.5
	GM	0.39	0.52
K. pneumoniae 13	ENX	0.2	3.1
	NFLX	0.2	17.7
	PPA	3.13	11.9
	NA	3.13	40.8
	GM	0.78	2.0
P. mirabilis P-3003	ENX	0.39	2.5
	NFLX	0.1	11.5
	PPA	3.13	23.5
	NA	12.5	68.7
	GM	0.39	2.5
S. marcescens S-9	ENX	0.2	5.0
	NFLX	0.2	25.7
	PPA	0.78	18.6
	NA	1.56	40.7
	GM	0.39	6.3
P. aeruginosa 12	ENX	0.78	2.4
	NFLX	0.78	15.8
	PPA	12.5	31.0
	NA	100	384
	GM	3.13	1.6
S. aureus 50774	ENX	0.78	17.8
	NFLX	0.78	55.8
	PPA	12.5	161
	NA	25	>400
	GM	0.2	1.6

3) R-プラスミド伝達阻害作用[15]

本剤のR-プラスミド伝達阻害作用を大腸菌の系で調べたところ、 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度でR-プラスミドの伝達を阻害し、その阻害濃度はPPAおよびNAの約1/16であった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

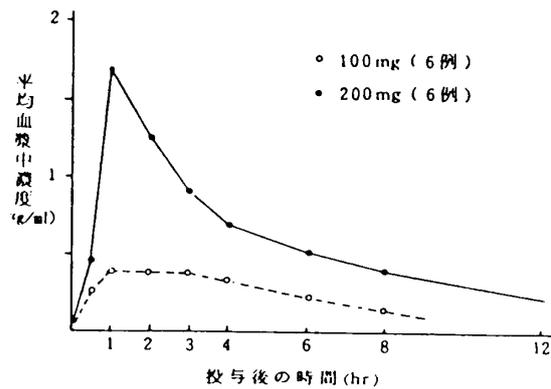
1時間（健康成人，食後200mg投与）[9]

1～2時間（呼吸器感染症患者，食後200mg投与）[16]

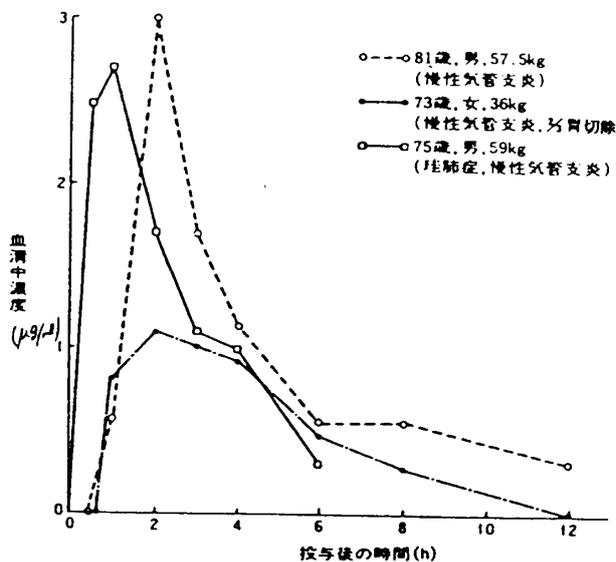
(3) 通常用量での血中濃度

健康成人，200mg1回投与[9]：

$T_{max}=1h$ ， $C_{max}=1.7 \mu g/mL$ ， $t_{1/2}=5.9h$



健康成人6名に100mg及び200mg経口投与した際の平均血漿中濃度 (bioassay)



呼吸器感染症患者に200mg, 1回経口投与した際の血清中濃度 (bioassay)[16]

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

$k_a = 7.53 \pm 3.53 \text{ h}^{-1}$ (健康成人, 食後100mg投与) [9]

$k_a = 8.71 \pm 2.61 \text{ h}^{-1}$ (健康成人, 食後200mg投与) [9]

(2) バイオアベイラビリティ

$AUC = 3.74 \pm 0.256 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ (健康成人, 食後100mg投与) [9]

$AUC = 9.86 \pm 1.23 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ (健康成人, 食後200mg投与) [9]

空腹時と食後投与時のAUCには有意差を認めない(健康成人)。

(3) 消失速度定数

$k_e = 0.123 \pm 0.011 \text{ h}^{-1}$ (健康成人, 食後100mg投与) [9]

$k_e = 0.119 \pm 0.0061 \text{ h}^{-1}$ (健康成人, 食後200mg投与) [9]

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

$V_d = 2.3 \text{ L/kg}$ (引用文献[9]より算出)

(6) 血漿蛋白結合率

32.0% [健康成人, 400mg1回(承認範囲外用量)投与1時間後] [17]

3. 吸収

(参考)

小腸全域より吸収される(ラット) [18]

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考)

ほとんど移行しない(ラット) [18]

(2) 胎児への移行性

産婦23例に100mg1回投与後の臍帯血中濃度は, 母体血中濃度と類似の推移を示し, 濃度は同程度ないしはやや低い値であった. 羊水中濃度は母体血より遅れて上昇し, 投与6時間後にピークの $1.10 \mu\text{g/mL}$ に達し, 7~9時間でも $0.62 \sim 0.65 \mu\text{g/mL}$ であった. なお, 新生児血中からはエノキサシンは検出されなかった[19].

(3) 乳汁中への移行性

授乳婦人5例に100mg1回経口投与後の乳汁中濃度は3時間後にピークの $0.51 \mu\text{g/mL}$ に達し, 6時間後には約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ に低下し, 消失は血清中より速やかであった[19].

(4) 髄液への移行性

泌尿器科疾患患者に200mgを1回投与3時間後および600mg/分3を3日間連続経口投与時の髄液中濃度はそれぞれ $0.107 \pm 0.019 \mu\text{g/mL}$, $0.661 \pm 0.085 \mu\text{g/mL}$ であった. また髄液/血清濃度比はそれぞれ 0.088 ± 0.018 , 0.289 ± 0.028 であった[20].

(5) その他の組織への移行性

1) 胆汁中濃度[21~23]

胆道疾患患者に200mgを1回経口投与後の胆汁中濃度は, 2~8時間後に $3 \sim 7 \mu\text{g/mL}$ に達し, 血漿中濃度の2~4倍であった.

2) 糞便中濃度[9]

健康成人に400mgを1日2回, 7日間連続経口投与した時の5日目の糞便中濃度は, $452 \sim 938 \mu\text{g/g}$ で, 平均 $644 \mu\text{g/g}$ であった.

3) 唾液中濃度・涙液中濃度[24]

健康成人10例に400mg1回投与後の唾液中濃度は, 血漿中濃度よりやや低く, 投与2時間後にピーク $2.46 \mu\text{g/mL}$ に達し, 半減期3.9時間で低下した. また, 健康成人22例に200mg1回投与後の涙液中濃度は, 投与30分後にピーク $0.77 \mu\text{g/mL}$ に達し, 半減期4時間で低下した.

4) 喀痰中濃度[25, 26]

慢性気道感染症患者3例に200mg1回投与後の喀痰中濃度は, 2~3時間目平均 $1.2 \mu\text{g/mL}$, 3~4時間

目平均 $1.3 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、 200mg 日3回投与時の喀痰中濃度は、 $1\sim 2 \mu\text{g/mL}$ に保たれた。

5) 皮膚組織中濃度[27]

皮膚疾患患者7例に 200mg 1回投与2時間後の皮膚組織（表皮+真皮）中濃度は $1.0 \mu\text{g/g}$ 、真皮中濃度は $0.8 \mu\text{g/g}$ 、皮下組織中濃度は $0.5 \mu\text{g/g}$ で、（表皮+真皮）中濃度が血清中濃度とほぼ同程度で最も高く、次いで真皮、皮下組織の順であった。

6) 耳鼻咽喉組織中濃度[24]

①扁桃組織 200mg 1回投与1～2時間後の濃度は $0.62\sim 4.18 \mu\text{g/g}$ （4例）、 200mg 3回投与2～2.5時間後では $0.15\sim 1.12 \mu\text{g/g}$ （4例）であった。

②上顎洞粘膜 200mg 1回投与約1.5時間後では $0.95\sim 2.1 \mu\text{g/g}$ （3例）、 200mg 3回投与2～3.3時間後では $0.54\sim 3.78 \mu\text{g/g}$ （4例）であった。

③中耳分泌物 200mg 日3回投与時の濃度は $0.35\sim 8.01 \mu\text{g/mL}$ （19例）であった。

④鼻汁 400mg 日3回投与時の濃度は $0.56\sim 2.13 \mu\text{g/mL}$ （3例）であった。

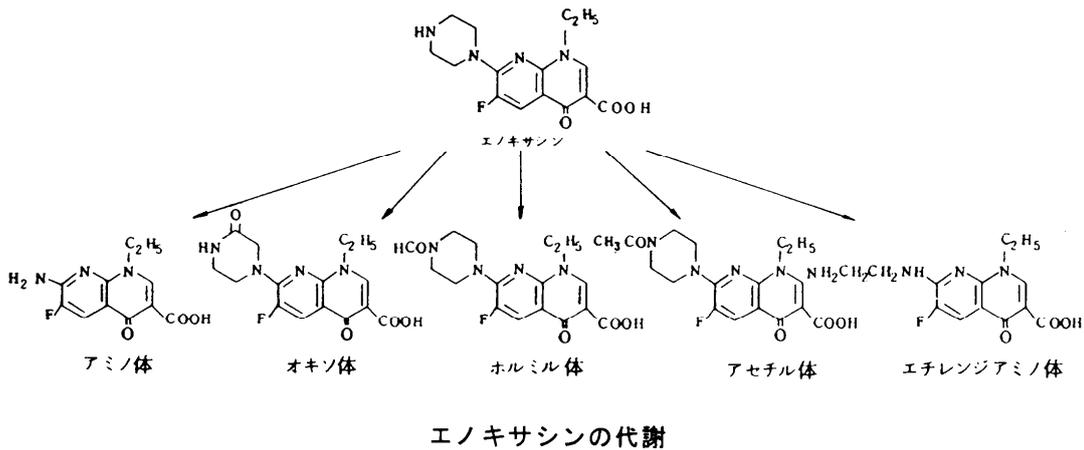
7) 前立腺液中濃度[28, 29]

健康成人4例、慢性前立腺炎患者9例に 200mg 投与1時間および2時間後の濃度は、 $1.4\sim 1.7 \mu\text{g/mL}$ で血清中濃度の $1.3\sim 1.8$ 倍であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位および代謝経路

エノキサシンは体内ではほとんど代謝されないが、一部はピペラジン環が代謝的变化を受けて、アミノ体、オキソ体、ホルミル体、アセチル体、エチレンジアミノ体に変換される[17, 30].



(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無およびその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無および比率

抗菌活性は本剤の $1/3\sim 1/10$ である[17, 30].

(5) 活性代謝物の薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中

(2) 排泄率

投与後24時間までの尿中累積回収率は64%であった。また、尿中濃度は0～2時間尿にピークがみられ、平均 $217 \mu\text{g/mL}$ であった。（健康成人、 200mg 1回投与）[9, 31]

腎機能障害患者に投与した場合、高い血中濃度が持続し、尿中濃度および尿中回収率の低下が認めら

れた。(200mg1回投与)

24時間尿中回収率

Ccr \geq 80mL/min : 62.7%, 80>Ccr \geq 50mL/min : 54.1%, 50>Ccr \geq 20mL/min : 30.8%,

20mL/min>Ccr : 6.4%

(3) 排泄速度

健康成人に本剤100および200mg1回経口投与時の尿中濃度はそれぞれ2~4および0~2時間尿にピークがみられ, 平均74 μ g/mL (100mg) および217 μ g/mL (200mg) であった[9].

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

ハローファイバー型ダイアライザー(クプロファン膜)を使用している慢性透析患者に400mgを透析約4時間前に1回経口投与時, 投与量の1.1~4.8%が除去された(外国データ)[32]. また, エノキサシンが溶解されたヒト保存血で満たされた閉鎖回路内にハローファイバー型人工腎臓(AM-10)を接続し, 150mL/minで灌流したときのエノキサシンのクリアランスは34.5~52.2mL/minであった[31].

なお, エノキサシンは血液透析(HD)ではほとんど除去されない.

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当なし

2. 禁忌内容とその理由

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
フルルビプロフェンアキセチル, フルルビプロフェン
- (3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」(1)の項参照〕
- (4) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V治療に関する項目, 2.用法・用量の項参照」

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので, 投与量を減量または投与間隔をあけて投与すること(「薬物動態」の項参照).〕
- (2) 透析患者〔本剤は透析により除去されにくい.〕
- (3) てんかん等の痙れん性疾患またはこれらの既往歴のある患者〔痙れんを起こすことがある.〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 重症筋無力症の患者〔類薬で症状を悪化させるとの報告がある[54].〕

(1)(2)一般に腎を主排泄経路とする薬剤では, 腎に障害があると排泄が抑えられ, 薬剤の血中濃度が異常に上昇して予期せぬ副作用が発現することがある. そのため, 特に高度の腎障害のある患者に投与する場合は観察を十分に行い, 慎重に投与することが必要である. 健康成人に本剤100~200mgを1回経口投与したとき, 24時間で投与量の54~64%が尿中に排泄される. したがって, 高度の腎障害のある患者, 透析患者に本剤を投与する場合は観察を十分に行い, 慎重に投与することが必要である. 血液透析患者で, 痙れん等の発現した例が報告されている. なお, エノキサシンは血液透析(HD)では僅かしか除去されず, 過量投与時には血液透析より血液濾過透析(HDF)の方が有効との報告がある.

また, 痙れん発現例の中には, エノキサシンの血中濃度が異常に上昇していた例もみられている.

(3)熱性痙れんの既往歴のある患者に投与し, 痙れんが発現したとの報告がある[33]. 痙れん性疾患患者またはその既往歴のある患者では痙れんをおこすことがあるので慎重に投与することが必要である.

(4)高齢者への投与の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法

該当なし

7. 相互作用

本剤はCYP1A2の阻害作用を有する[53].

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルルビプロフェンアキセチル ロピオン	痙れんを起こすことがある。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA _A 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	類似化合物(フルルビプロフェンアキセチル)との併用で痙れんを起こすとの報告がある。	

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク アンフェナク等 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およ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 プラノプロフェン等	痙れんを起こすおそれがある。痙れんが発現した場合は、気道確保、抗痙れん剤の使用など適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA _A 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。てんかん等の痙れん性疾患またはこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
テオフィリン アミノフィリン コリンテオフィリン	テオフィリンの作用が増強するので、これらの薬剤を減量するなど慎重に投与する。〔「薬物動態」の項参照〕	テオフィリンの代謝酵素であるCYP1A2を阻害し、テオフィリンの血中濃度が上昇する。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
アルミニウムまたはマグネシウムを含有する製剤(制酸剤等) 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート等 鉄剤 硫酸鉄等	本剤の効果が減弱するおそれがある〔「薬物動態」の項参照〕。 本剤を服用後、2時間以上間隔をあけて、これらの薬剤を服用するなど注意する。	金属イオンとキレートを形成し、本剤の吸収が阻害される。
チザニジン デュロキセチン リルゾール ロピニロール ロピバカイン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の代謝酵素であるCYP1A2を阻害し、血中濃度が上昇する可能性がある。

1) 本剤と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（注射剤）との相互作用と考えられる痙れんの報告[34～36]があるためフェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチルを併用禁忌とした。また、フルルビプロフェン（経口剤）についても、安全対策課長通知（平成10年2月3日付）により

併用禁忌とした（エノキサシンとフルルビプロフェンの併用で瘰癧んが発現したという報告はない）。なお、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤についてもニューキノロン剤との併用で相互作用による瘰癧ん発現例が報告[37]されているため併用注意とした。

2) 本剤とテオフィリン，アミノフィリン，コリンテオフィリン

健康成人にテオフィリン200mg/日と本剤600mg/日を併用投与したところ、投与7日目には、テオフィリン単独投与時に比べ、テオフィリンの最高血中濃度、血中濃度曲線下面積は、それぞれ2倍近く増加した[38]。また、アミノフィリン、コリンテオフィリンは、体内ではテオフィリンとして作用するためアミノフィリンも追加し、併用注意とした。

3) 本剤と制酸剤，鉄剤

ラットに制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル）あるいは鉄剤（硫酸鉄）と本剤を併用投与したところ、本剤単独投与時に比べ、本剤の最高血中濃度、血中濃度曲線下面積は、それぞれ制酸剤では64%、58%、鉄剤では67%、51%低下した[39]。これらの薬剤とは併用注意とした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認までの臨床試験4,982例および使用成績調査20,060例の合計25,042例中677例（2.70%）に副作用がみられた。その主なものは、悪心、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状（1.60%）、発疹等の皮膚症状（0.46%）等であった。（再審査終了時）

・ 重大な副作用

重大な副作用（いずれも0.1%未満）

- 1) ショック，アナフィラキシー様症状（発赤，脱力感，声門浮腫，呼吸困難等）
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）
- 3) 急性腎不全
- 4) アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害

上記の1)～4)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。

5) 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。

6) 低血糖

重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者，とくに腎障害患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 横紋筋融解症

筋肉痛，脱力感，CPK上昇，血中およ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，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

・ 類薬による重大な副作用

1) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

他のニューキノロン系抗菌剤で，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報告されている。腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) 重症筋無力症の悪化

他のニューキノロン系抗菌剤で，重症筋無力症の悪化が報告[54]されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

・その他の副作用

その他の副作用			
分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	発疹, 皮疹	そう痒感, 顔面浮腫, 光線過敏症, 発熱, 紅斑	
腎臓		BUN, クレアチニンの上昇	
血液(注2)		貧血, 白血球減少, 血小板減少, 好酸球増多	
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 胃部不快感, 下痢	腹部膨満感, 口内炎, 便秘	
肝臓		GOT, GPT, ALP, ビリルビンの上昇	
精神神経系		めまい, ふらつき, 頭痛, 頭重感, 不眠, 眠気, 痺れ, 振戦, しびれ感, 耳鳴	幻覚
その他		動悸, 胸痛, 倦怠感, 味覚低下	

注1:このような症状があらわれた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

注2: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.

ショック:ステロイド剤, 昇圧剤等を投与し, 症状に応じて気道確保等の救急処置を行う.

(2) 項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
評価例数	4,982	20,060	25,042
副作用発現例数	218	459	677
副作用発現件数	274	639	913
副作用発現率(%)	4.38	2.29	2.70

副作用の種類	件数	%	件数	%	件数	%
皮膚・皮膚付属器障害	34	0.68	81	0.40	115	0.46
そう痒	1	0.02	2	0.01	3	0.01
そう痒感	6	0.12	7	0.03	13	0.05
かぶれ	0		1	0.005	1	0.004
日光過敏症	0		3	0.02	3	0.01
紅斑	0		5	0.02	5	0.02
湿疹	0		3	0.02	3	0.01
発疹	27	0.54	53	0.26	80	0.32
皮膚炎	0		2	0.01	2	0.008
皮膚びらん	0		1	0.005	1	0.004
膨疹	0		4	0.02	4	0.02
丘疹	1	0.02	1	0.005	2	0.008
蕁麻疹	0		4	0.02	4	0.02
蕁麻疹様発疹	0		4	0.02	4	0.02

中枢・末梢神経系障害	25	0.50	55	0.27	80	0.32
めまい	3	0.06	16	0.08	19	0.08
めまい感	1	0.02	1	0.005	2	0.008
眩暈	2	0.04	1	0.005	3	0.01
立ちくらみ	0		1	0.005	1	0.004
ふらつき (感)	2	0.04	6	0.03	8	0.03
ふらふら (感)	2	0.04	6	0.03	8	0.03
しびれ (感)	6	0.12	5	0.02	11	0.04
頭重 (感)	1	0.02	3	0.02	4	0.02
頭痛	9	0.18	9	0.04	18	0.07
頭部不快感	0		1	0.005	1	0.004
嘔声	1	0.02	0		1	0.004
痙攣	0		1	0.005	1	0.004
振戦	0		2	0.01	2	0.008
ふるえ	0		4	0.02	4	0.02
眼球挙上	0		1	0.005	1	0.004
不随意運動	0		1	0.005	1	0.004
四肢硬直	0		1	0.005	1	0.004
冷感	0		2	0.01	2	0.008
自律神経系障害	3	0.06	9	0.04	12	0.05
心悸亢進	1	0.02	3	0.02	4	0.02
顔面蒼白	0		1	0.005	1	0.004
動悸	1	0.02	3	0.02	4	0.02
発赤	1	0.02	2	0.01	3	0.01
冷汗	0		1	0.005	1	0.004
視覚障害	1	0.02	1	0.005	2	0.008
目がかすむ	0		1	0.005	1	0.004
羞明	1	0.02	0		1	0.004
聴覚・前庭障害	2	0.04	4	0.02	6	0.02
耳閉感	0		1	0.005	1	0.004
耳鳴	2	0.04	3	0.02	5	0.02
その他の特殊感覚障害	4	0.08	4	0.02	8	0.03
異味感	0		1	0.005	1	0.004
苦味	2	0.04	2	0.01	4	0.02
味覚低下	1	0.02	0		1	0.004
臭気感	1	0.02	1	0.005	2	0.008
精神障害	11	0.22	15	0.07	26	0.10
睡眠障害	2	0.04	1	0.005	3	0.01
不眠 (症)	3	0.06	7	0.03	10	0.04
眠気	3	0.06	6	0.03	9	0.04
いらいら感	1	0.02	0		1	0.004
集中力障害	2	0.04	0		2	0.008
不安	1	0.02	0		1	0.004
浮遊感	1	0.02	0		1	0.004
神経症	0		1	0.005	1	0.004

消化管障害	149	2.99	252	1.26	401	1.60
悪心	28	0.56	18	0.09	46	0.18
嘔気	21	0.42	33	0.16	54	0.22
嘔吐	11	0.22	18	0.09	29	0.12
食欲不振	23	0.46	36	0.18	59	0.24
消化管障害	7	0.14	15	0.07	22	0.09
ゲップ	0		1	0.005	1	0.004
胃もたれ感	0		5	0.02	5	0.02
胃重圧感	0		3	0.02	3	0.01
胃重感	1	0.02	3	0.02	4	0.02
胃不快感	21	0.42	52	0.26	73	0.29
胃不調	0		2	0.01	2	0.008
むかつき	1	0.02	0		1	0.004
吞酸	0		1	0.005	1	0.004
胃膨満	0		1	0.005	1	0.004
腹部不快感	0		6	0.03	6	0.02
腹部膨満感	6	0.12	7	0.03	13	0.05
心窩部不快感	1	0.02	2	0.01	3	0.01
胃痛	9	0.18	17	0.08	26	0.10
胃鈍痛	0		1	0.005	1	0.004
胃疼痛	1	0.02	2	0.01	3	0.01
腹痛	5	0.10	9	0.04	14	0.06
上腹部痛	1	0.02	5	0.02	6	0.02
下腹部痛	1	0.02	0		1	0.004
心窩部痛	7	0.14	10	0.05	17	0.07
胸やけ	5	0.10	8	0.04	13	0.05
口渇	1	0.02	0		1	0.004
口唇炎	1	0.02	0		1	0.004
口唇のあれ	1	0.02	0		1	0.004
口唇腫脹	0		1	0.005	1	0.004
口腔粘膜腫脹	0		1	0.005	1	0.004
口内炎	3	0.06	11	0.05	14	0.06
口角炎	1	0.02	2	0.01	3	0.01
舌炎	0		1	0.005	1	0.004
舌苔	0		2	0.01	2	0.008
下痢	18	0.36	24	0.12	42	0.17
軟便	2	0.04	1	0.005	3	0.01
便秘	2	0.04	5	0.02	7	0.03
粘膜出血斑	0		1	0.005	1	0.004
吐血	0		1	0.005	1	0.004
黒色便	1	0.02	0		1	0.004
肝臓・胆管系障害	0		30	0.15	30	0.12
血清GOT上昇	0		22	0.11	22	0.09
血清GPT上昇	0		19	0.09	19	0.08
γ-GTP上昇	0		1	0.005	1	0.004
肝機能検査異常(LAP上昇)	0		1	0.005	1	0.004
血清ビリルビン上昇	0		3	0.02	3	0.01
肝障害	0		2	0.01	2	0.008
ウロビリノーゲン陽性	0		1	0.005	1	0.004

代謝・栄養障害	0		20	0.10	20	0.08
ALP上昇	0		5	0.02	5	0.02
BUN上昇	0		4	0.02	4	0.02
LDH上昇	0		5	0.02	5	0.02
血清総蛋白減少	0		2	0.01	2	0.008
NPN上昇	0		1	0.005	1	0.004
血中クレアチニン上昇	0		7	0.03	7	0.03
呼吸器系障害	1	0.02	6	0.03	7	0.03
チアノーゼ	0		1	0.005	1	0.004
咳嗽	1	0.02	0		1	0.004
呼吸困難	0		2	0.01	2	0.008
息苦しい	1	0.02	1	0.005	2	0.008
鼻漏	0		1	0.005	1	0.004
喀痰増加	0		1	0.005	1	0.004
赤血球障害	0		2	0.01	2	0.008
貧血	0		1	0.005	1	0.004
赤血球減少	0		1	0.005	1	0.004
白血球・網内系障害	0		19	0.09	19	0.08
好酸球増多(症)	0		8	0.04	8	0.03
好塩基球増多(症)	0		2	0.01	2	0.008
白血球減少(症)	0		8	0.04	8	0.03
白血球増多(症)	0		1	0.005	1	0.004
顆粒球増多(症)	0		2	0.01	2	0.008
血小板・出血凝血障害	0		7	0.03	7	0.03
血小板減少(症)	0		6	0.03	6	0.02
血小板減少性紫斑病	0		1	0.005	1	0.004
泌尿器系障害	0		6	0.03	6	0.02
頻尿	0		1	0.005	1	0.004
乏尿	0		2	0.01	2	0.008
排尿回数減少	0		1	0.005	1	0.004
尿道障害	0		2	0.01	2	0.008
一般的全身障害	8	0.16	28	0.14	36	0.14
胸苦しさ	0		2	0.01	2	0.008
胸痛	1	0.02	2	0.01	3	0.01
胸内苦悶感	0		1	0.005	1	0.004
胸部圧迫感	0		1	0.005	1	0.004
倦怠(感)	0		4	0.02	4	0.02
全身倦怠(感)	3	0.06	4	0.02	7	0.03
脱力(感)	0		1	0.005	1	0.004
不快感	0		2	0.01	2	0.008
気分不良	1	0.02	0		1	0.004
浮腫	1	0.02	2	0.01	3	0.01
下肢浮腫	0		1	0.005	1	0.004
顔面浮腫	1	0.02	4	0.02	5	0.02
発熱	1	0.02	4	0.02	5	0.02
ほてり	0		2	0.01	2	0.008
CRP陽性	0		1	0.005	1	0.004
血液沈降反応亢進	0		1	0.005	1	0.004
抵抗機構障害	0		2	0.01	2	0.008
菌交代症	0		2	0.01	2	0.008

承認時+再審査結果(1993年9月)

は器官別大分類による集計

(3) 基礎疾患，合併症，重症度および手術の有無等背景別の副作用発現頻度

性，年齢，1日投与量，使用期間，合併症等について検討した結果，年齢別の副作用発現率について，60歳以上では2.81% (209/7,434)で，60歳未満の層1.98% (250/12,610)よりも高かった。

その他の要因については特に問題となる点は認められなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意および試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

高齢者では腎機能の低下していることが多いため，高い血中濃度が持続するおそれがあり，副作用が発現しやすいので，特に投与量に注意する必要がある。使用成績調査では，65歳以上の高齢者の副作用発現率が，他の年齢層に比べ高い。高齢者で低血糖症状がみられており，高齢者では加齢とともに腎機能の低下がみられ，高い血中濃度が持続しやすいとされている。

10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔母乳中への移行が報告されている。〕

動物実験（マウス，ラット，イヌ，サル）では催奇形性作用は認められていないが〔40～44〕，関節障害の問題や妊婦に対する本剤の安全性を確認するに足る十分なデータが得られていないため，慎重を期して妊婦への投与を避けるべきこととした。また，授乳婦に投与した場合，乳汁を通して乳児に移行するため〔19〕，後述の小児への投与を禁止している理由から，授乳婦に投与する場合には授乳を中止する必要がある。

11. 小児等への投与

小児等への投与

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

ピリドンカルボン酸系抗菌剤は程度の差はあれ，幼若犬や，幼若ラットに関節障害を起こすことが知られている。本剤の場合も幼若犬と幼若ラットで関節軟骨の異常が認められており〔45〕，この関節障害のみられる時期が，ヒトの小児期に相当するため，小児への投与を禁止している。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

尿蛋白が，測定法により見かけ上高値を示すことがあるので，煮沸法または試験紙法により測定すること。

本剤を含む尿の蛋白をLowry法，スルホサリチル酸法およびBCG法で測定すると，疑反応を起こし，尿蛋白が見かけ上高値を示すことがある。

13. 過量投与

該当なし

急性中毒に対しては血液濾過または吸着が有用と考えられている〔31, 46〕。

14. 適用上および薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

その他の注意

動物実験(幼若犬, 幼若ラット)で関節異常が認められている。また, 動物実験(イヌ, ラット)で大量投与により可逆性の精子形成障害が認められている。

- ・関節に対する障害[45]

3ヵ月齢の幼弱犬に50mg/kg/日を7日間経口投与すると, 投与2日目頃より歩行異常があらわれ, 関節軟骨に水泡様物の形成が認められた。また, 4週齢ラットに30, 100, 300, 1,000mg/kg/日を7日間経口投与すると, 300mg/kg/日以上投与群で関節軟骨の異常が認められた。しかし, このような所見は成熟動物では認められなかった。

- ・精子形成能に及ぼす影響[40, 41, 47, 48]

ラットとイヌの一般毒性試験およびラットの第1節試験と連続交配試験において, 精子形成障害が認められた。その発現用量はラットでは1,000mg/kg/日, イヌでは120mg/kg/日であった。しかし, これらの用量はヒト臨床用量10mg/kg(600mg/ヒト/日)のそれぞれ100倍, 12倍に相当する。また, ラットの6ヵ月慢性毒性試験で実施した回復試験では, 1ヵ月の休薬により, 組織学的に精子形成障害の回復ないしは軽減がみられた。さらに, ラットの第1節試験では休薬後(63日間)の交配試験で, また連続交配試験では, 4~5週間の休薬後において, いずれも生殖能力の回復がみられた。なお, これらの試験において胎児の外表, 内臓, 骨格には異常はみられなかった。本実験において, エノキサシンの大量投与によりラットとイヌで精子形成障害が認められたが, その障害は可逆的な変化と考えられた。また, 薬物は精母細胞期から精子細胞中期までの期間に影響を及ぼすものと考えられた。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用

中枢神経に対する作用[49]

作用の認められたのはエノキサシンの25mg/kg以上の静脈内投与による脳波上の変化であった。経口投与により100mg/kg以上で軽度な睡眠強化作用が認められるが用量依存性はなかった。

(2) 自律神経系に対する作用

自律神経系に対する作用[49]

作用の認められたのはエノキサシンの3～30mg/kgの静脈内投与によるアドレナリン、ノルアドレナリンおよび頸動脈閉塞による昇圧作用の軽度な抑制、迷走神経電気刺激、アセチルコリン、ヒスタミンによる降圧作用の軽度な抑制、頸部電気刺激およびアドレナリンによる瞬膜収縮の軽度な抑制であった。摘出臓器に対してはエノキサシンの 10^{-5} g/mL以上の高濃度で、アドレナリンによる気管の弛緩作用およびアセチルコリンによる心房の収縮力減少作用を抑制した。

(3) 呼吸・循環器系に対する作用

呼吸・循環器系に対する作用[49]

作用の認められたのはエノキサシンの10mg/kg以上の静脈内投与によるネコ、イヌの呼吸の軽度な増加および減少、血圧の下降、心拍数の減少、心電図の軽度な変化ならびに頸動脈血流量の増加であった。摘出臓器に対しては 10^{-3} g/mLの高濃度で心房の収縮力増加作用および耳介血管で流出液量の減少作用を示した。エノキサシンは1000mg/kgまで経口投与しても、呼吸・循環器系に対してほとんど作用を示さなかった。

(4) 消化器系および平滑筋に対する作用

消化器系および平滑筋に対する作用[49]

エノキサシンはマウス小腸の炭末輸送能に対して、10および300mg/kg経口投与で軽度な抑制を示したが、10～1000mg/kg投与で用量依存的に明確な作用を示さなかった。また、 10^{-5} および 10^{-4} g/mL適用で、ウサギの摘出回腸運動に影響を及ぼさなかったが、 10^{-3} g/mL適用では、緩徐に軽度な抑制を示した。

(5) 血液系に対する作用

該当資料なし

(6) 腎機能に対する作用

腎機能に対する作用[49]

エノキサシンは、10および100mg/kg経口投与でラットの尿量および尿中への電解質（ Na^+ および K^+ ）排泄にほとんど影響を及ぼさなかったが、1000mg/kg投与では、6時間尿において尿量の軽度な減少、尿中への Na^+ 排泄量の軽度な減少および Na^+/K^+ 値の低下を示した。しかし、その後において回復し、24時間尿ではいずれもほとんど影響が認められなかった。

(7) その他の作用

その他の作用[49]

エノキサシンは 10^{-5} ～ 10^{-4} g/mLの生理食塩液溶液の0.2mL点眼で、ウサギ眼粘膜における角膜反射の抑制を指標とする局所（表面）麻酔作用ならびに眼粘膜に対する刺激作用を示さなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種・性		投与経路		
		静脈内	皮下	経口
マウス (ICR)	♂	327	1,237	>5,000
	♀	391	1,320	>5,000
ラット (SD)	♂	236	>2,000	>5,000
	♀	294	>2,000	>5,000
イヌ (ビーグル)	♂	—	—	>1,600
サル (カニクイ)	♀	—	—	>1,600

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラットに120, 600, 3,000mg/kg/日を1カ月間経口投与およびカニクイザルに20, 40, 80mg/kg/日を6週間胃内投与した試験で、ラット3,000mg/kg/日投与群(雄)に精巣上体管腔内に変性精細胞が、またサル80mg/kg/日投与群で腎尿細管の軽度の変性が認められた以外、特記すべき異常は認められなかった[47, 51]。

SD系ラットに60, 300, 1,500mg/kg/日を、またビーグル犬に30, 60, 120mg/kg/日をそれぞれ6カ月経口投与した試験で、ラット1,500mg/kg/日投与群(雄)の精巣の萎縮性変化および精巣上体管腔内に変性精細胞がみられたが、休薬により回復した。また、イヌ120mg/kg/日投与群(雄)でも同様の変化が認められた[47, 48]。

(3) 生殖発生毒性試験

SD系ラットの妊娠前・妊娠初期、胎児の器官形成期、周産期・授乳期の各期間に100, 300, 1,000mg/kg/日を経口投与した試験および雄の生殖能力に及ぼす試験(1,000mg/kg/日経口投与)において、1,000mg/kg/日投与群で親動物の精子形成障害(4~5週の休薬により回復)および胎児の体重減少が、またビーグル犬の胎児の器官形成期に15, 30, 60mg/kg/日を経口投与した試験において、60mg/kg/日投与群で胎児の体重減少が認められたが、それ以外には特記すべき異常所見は認められなかった[40~44]。

(4) その他の特殊毒性

・抗原性[52]

ウサギ(IgG型抗体産生)、モルモット(全身性アナフィラキシー、PCA、遅延型皮膚反応)、マウス(IgE型抗体産生)を用いて抗原性を検討した。その結果、IgGおよびIgE抗体のいずれも産生されず、全身性アナフィラキシーおよび遅延型皮膚反応、PCA反応のいずれも陰性で、抗原性は認められなかった。

・変異原性

変異原性を復帰変異試験、in vitro染色体異常試験、in vivo染色体異常試験、小核試験の4つの試験系で検討した結果、変異原性は認められなかった。

・視覚器に及ぼす影響

ラットに1,500mg/kg/日、ネコに100mg/kg/日を1日1回、2週間経口投与して視覚器に及ぼす影響を検討したが、両動物とも機能的あるいは形態学的な変化はみられなかった。

・聴器毒性

モルモットに20~80mg/kg/日を1日1回、4週間経口投与して聴器に及ぼす影響を検討したが、本剤によると思われる異常は認められなかった。

・細胞毒性

動物細胞に対する毒性をマウス皮下組織由来のL-929およびヒト羊膜由来のFL細胞を用いて検討した。両細胞に対して12.5~25μg/mLの濃度で細胞増殖の軽度な抑制がみられたが、形態学的な変化は認められず、またさらに高い濃度においても細胞増殖の抑制のみで、殺細胞作用は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間または使用期限

使用期限：

フルマーク錠100mg/錠200mg：5年（安定性試験結果による）

2. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当なし

5. 包装

フルマーク錠100mg：100錠（10錠×10）、500錠、500錠（10錠×50）、600錠（15錠×40）、1000錠（10錠×100）

フルマーク錠200mg：100錠（10錠×10）、300錠（15錠×20）、500錠（10錠×50）、600錠（15錠×40）、
1000錠（10錠×100）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン、レボフロキサシン

7. 国際誕生年月日

1985年8月22日

8. 製造・輸入承認年月日および承認番号

製造承認年月日：フルマーク錠100mg：1985年8月22日

フルマーク錠200mg：1985年8月22日

承認番号：フルマーク錠100mg：60AM-4122

フルマーク錠200mg：60AM-4123

9. 薬価基準収載年月日

フルマーク錠100mg：1985年12月17日

フルマーク錠200mg：1985年12月17日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日およびその内容

効能・効果追加年月日および用法・用量変更年月日：1988年5月31日

効能・効果追加：外耳炎

用法・用量変更：無水エノキサシンとして、通常、成人に1日300～600mgを2～3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日およびその内容

再審査結果通知年月日：

1993年9月8日 [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]

再評価結果通知年月日：

2004年9月30日 [製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（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]

12. 再審査期間

再審査期間：6年（再審査終了）

13. 長期投与の可否

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

フルマーク錠100mg : 6241007F1029

フルマーク錠200mg : 6241007F2025

15. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 藤田恵一,ほか : Chemotherapy, 32 : 728, 1984
- 2) 馬場駿吉,ほか : 耳鼻と臨床, 30 : 514, 1984
- 3) 三木文雄,ほか : 感染症学雑誌, 58 : 1083, 1984
- 4) 原耕平,ほか : 感染症学雑誌, 58 : 1046, 1984
- 5) 河田幸道,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 879, 1984
- 6) 守殿貞夫,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 894, 1984
- 7) 橋本博,ほか : 感染症学雑誌, 58 : 1114, 1984
- 8) 馬場駿吉,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 1061, 1984
- 9) 川合満,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 334, 1984
- 10) 大日本住友製薬資料
- 11) 河野薫,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 1, 1984
- 12) 五島瑳智子,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 18, 1984
- 13) 西野武志,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 43, 1984
- 14) 中村信一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 70, 1984
- 15) 大日本住友製薬資料
- 16) 松本慶蔵,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 602, 1984
- 17) 山口俊和,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 109, 1984
- 18) 藤井敏彦,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 117, 1984
- 19) 高瀬喜次郎,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 926, 1984
- 20) 川原和也 : Chemotherapy, 38(5) : 461, 1990
- 21) 酒井克治,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 973, 1984
- 22) 寿山博武,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 996, 1984
- 23) 土屋涼一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 990, 1984
- 24) 馬場駿吉,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 1038, 1984
- 25) 渡辺講一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 590, 1984
- 26) 林泉,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 391, 1984
- 27) 藤田恵一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 1001, 1984
- 28) 鈴木恵三,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 724, 1984
- 29) 宮田和豊,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 796, 1984
- 30) 関根豊,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 95, 1984
- 31) 守殿貞夫,ほか : 西日本泌尿器科, 47 : 135, 1985
- 32) Nix, D. E., et al. : Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 21(S-B) : 87, 1988
- 33) Simpson, K. T., et al. : Lancet, II : 161(Jul. 20), 1985
- 34) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報 No.81 昭和61年10月
- 35) 森田大,ほか : 日内会誌, 77(5) : 108, 1988
- 36) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報No.120 平成5年5月
- 37) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報No.98 平成元年9月
- 38) 二木芳人,ほか : 呼吸, 6(3) : 306, 1987
- 39) 大日本住友製薬資料
- 40) 寺田芳規,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 279, 1984
- 41) 寺田芳規,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 293, 1984
- 42) 寺田芳規,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 301, 1984
- 43) 西村耕一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 316, 1984
- 44) 西村耕一,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 327, 1984
- 45) 大日本住友製薬資料
- 46) 千代孝夫,ほか : 救急医学13(6) : 763, 1989
- 47) 仙田博美,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 199, 1984

- 48) 仙田博美,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 242, 1984
- 49) 松野幸男,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 164, 1984
- 50) 仙田博美,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 192, 1984
- 51) 仙田博美,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 221, 1984
- 52) 宗村庚修,ほか : Chemotherapy, 32(S-3) : 185, 1984
- 53) Fuhr, U., et al. : Antimicrobial Agent & Chemotherapy, 36(5) : 942, 1992
- 54) Sieb, J. P. : Neurology, 50 : 804, 1998

2. その他の参考文献

3. 文献請求先, 製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江 1-5-51

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，腸球菌属，淋菌，大腸菌，赤痢菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，腸炎ビブリオ，インフルエンザ菌，緑膿菌，バークホルデリア・セパシア，ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア，アシネトバクター属，カンピロバクター属

<適応症>

表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎(扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む)，急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎(急性症，慢性症)，尿道炎，胆嚢炎，胆管炎，感染性腸炎，外耳炎，中耳炎，副鼻腔炎

用法・用量

無水エノキサシンとして，通常，成人に1日300～600mgを2～3回に分割経口投与する。なお，症状により適宜増減する。

国名	フランス
会社名	Pierre Fabre
販売名	ENOXOR
剤形・規格	200mg錠
販売年	1993年4月
効能・効果	成人におけるEnoxacin感受性菌による下記感染症 ・下部尿路感染症、淋菌性複雑性尿道炎(男性)、前立腺炎
用法・用量	複雑性または単純性下部尿路感染症：1回200mg1錠を1日2回 前立腺炎：1回200mg2錠を1日2回 急性淋菌性尿道炎(男性)：体重により1回200mg1錠または2錠を1日1回

上記のほかドイツ，イタリア，韓国，台湾，トルコ，サウジアラビア等で販売されている。



製造販売元
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月~金 9:00~18:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<http://ds-pharma.jp/>