

医薬品インタビューフォーム

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

ニューキノロン系抗菌点眼剤
トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液

オゼックス®点眼液0.3%
OZEX® Ophthalmic Solution 0.3%

剤形	水性点眼剤
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	1mL 中 日局 トスフロキサシントシル酸塩水和物 3mg （トスフロキサシンとして 2.04mg）含有
一般名	和名：トスフロキサシントシル酸塩水和物(JAN) 洋名：Tosufloxacin Tosilate Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006 年 1 月 23 日 薬価基準収載年月日：2006 年 4 月 28 日 販売開始年月日：2006 年 5 月 11 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日東メディック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日東メディック株式会社 おくすり相談窓口 TEL：03-3523-0345 FAX：03-6264-4086 医療関係者向けホームページ https://www.nittomedic.co.jp/info/

本 IF 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。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	30
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	30
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	30
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	31
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	31
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	31
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	32
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	34
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	36
1. 剤形	7	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	40
4. 力価	7	2. 有効期間	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	40
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	6. 同一成分・同効薬	40
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	40
10. 容器・包装	9	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	40
11. 別途提供される資材類	9	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	40
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	40
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	40
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	41
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	41
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	42
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	42
VI. 薬効薬理に関する項目	14	2. その他の参考文献	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	XII. 参考資料	44
2. 薬理作用	14	1. 主な外国での発売状況	44
VII. 薬物動態に関する項目	24	2. 海外における臨床支援情報	44
1. 血中濃度の推移	24	XIII. 備考	45
2. 薬物速度論的パラメータ	24	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	45
3. 母集団(ポピュレーション)解析	25	2. その他の関連資料	46
4. 吸収	25		
5. 分布	25		
6. 代謝	29		
7. 排泄	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニューキノロン系抗菌薬のトスフロキサシントシル酸塩水和物は、すでに経口剤として眼感染症を含め各科感染症で広く使用され、有効性と安全性が検討されている。活性本体であるトスフロキサシンは、キノロン骨格の1位にジフルオロフェニル基、7位にアミノピロリジニル基をそれぞれ導入することにより、グラム陰性菌、嫌気性菌に対する強い抗菌活性を保持し、かつ、グラム陽性菌に対する抗菌力が増強されている。トスフロキサシンは特に眼感染症の重要な起炎菌であるグラム陽性菌の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属 (特に *S. pneumoniae*)、グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対し強い抗菌活性を有している。

現在、ニューキノロン系抗菌点眼薬は、その抗菌スペクトラムの広さ、良好な PAE (Post antibiotic effect) を有することなどから、臨床の場で第一選択薬として汎用されているが、トスフロキサシンは黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌および緑膿菌に対して長い PAE を有している。

オゼックス点眼液 0.3% の剤形上の特徴は、溶解補助剤として硫酸アルミニウムカリウム水和物を添加することにより、溶解性および安定性に優れた点眼液として製剤化できたことである。臨床試験の結果、トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は抗菌点眼薬としての有効性と安全性が確認されると共に、抗菌点眼薬として初めて国内で小児 (新生児、乳児、幼児を含む) に対する用法用量が承認された。

0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は、2006 年 1 月に「オゼックス点眼液 0.3%」として製造販売承認を取得した。

また、2012 年 4 月に再審査申請を行った結果、2014 年 9 月に再審査結果が公表され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

その後、2024 年 5 月 31 日に富士フイルム富山化学工業株式会社から、日東メディック株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 眼感染症主要起炎菌 (ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌) に対して強い抗菌活性を有する (*in vitro*)。
- (2) 小児 (新生児、乳児、幼児を含む) を対象とした臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認され、小児に対する用法・用量が承認された。
- (3) 眼感染症主要起炎菌 (黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌) に対して短時間殺菌効果を有する (*in vitro*)。
- (4) 眼感染症主要起炎菌 (黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌) に対して長い PAE を示す (*in vitro*)。
- (5) 内眼手術の術前無菌化療法に対し、手術前無菌化率は 73.4% であり、検出菌別無菌化率は 86.6% であった。
- (6) 重大な副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されている (「Ⅷ. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。)

3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
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	—

I. 概要に関する項目

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

オゼックス®点眼液 0.3%

(2) 洋名

OZEX® Ophthalmic Solution 0.3%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トスフロキサシントシル酸塩水和物(JAN)

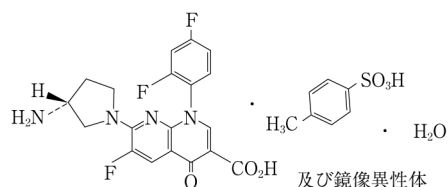
(2) 洋名(命名法)

Tosufloxacin Tosilate Hydrate(JAN)、tosufloxacin(INN)

(3) ステム

ナリジクス酸系抗菌剤: -oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量: 594.56

5. 化学名(命名法)又は本質

7-[(3*RS*)-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid mono-4-toluenesulfonate monohydrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: TFLX(日本化学療法学会制定)

治験番号: TN-3262a

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度¹⁾

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

[各種溶媒における溶解度]

溶媒	トスフロキサシントシル酸塩水和物 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.5	溶けやすい
メタノール	70	やや溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10,000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000 以上	ほとんど溶けない

日本薬局方に準じて測定

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

pH3～10 の緩衝液を用い、25℃で 20 時間振り混ぜて飽和溶液を調製した。

[各種 pH 溶媒に対する溶解度 測定温度:25℃¹⁾]

pH	トスフロキサシントシル酸塩水和物 1g を 溶かすのに要する溶媒量(mL)
pH3(McIlvaine buffer)	679
pH4(McIlvaine buffer)	2,640
pH5(McIlvaine buffer)	18,900
pH6(McIlvaine buffer)	41,200
pH7(McIlvaine buffer)	33,100
pH8(Sørensen buffer)	34,300
pH9(Sørensen buffer)	25,600
pH10(Sørensen buffer)	8,280

(3) 吸湿性

温度 25℃、相対湿度 7～92.5%の恒温器中で 7 日間放置し、その重量増加率を求めた。その結果、吸湿性は認められなかった¹⁾。

[吸湿性]

相対湿度(%)	重量増加率(%)
7	－0.02
22.5	0.06
52.9	0.04

75.3	0.0
92.5	0.04

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 254℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa1:5.8(カルボン酸)

pKa2:8.7(4-アミノピロリジン基)

(6) 分配係数¹⁾

n-オクタノール／水系での分配係数を吸光度法により測定した結果を次に示す。

測定温度:37℃

溶液(水相)	分配係数
pH1 (0.1mol/L 塩酸)	0.72
pH4	0.79
pH7	0.08
pH10	0.02

(7) その他の主な示性値

旋光性:メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。(日局)

紫外吸収スペクトル¹⁾

溶媒	極大吸収波長(nm)	吸光度(E _{1%} ^{1cm})
メタノール	269	675
	343	304
1 mol/L 水酸化ナトリウム・ メタノール混液(2:98)	262	604
	343	349
	358	298
1 mol/L 塩酸・メタノール混液 (5:95)	269	685
	343	302

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)固体状態における安定性

試験		保存条件	保存状態	保存形態	結果
苛酷試験	熱	50℃	6 箇月	無色透明瓶	変化なし
		60℃	3 箇月		
		80℃	30 日		
		105℃	30 日		
	光	室内散光	12 箇月	無色透明瓶	変化なし
		陽光ランプ (10,000lx)	15 日	無色透明瓶	5 日目より外観に微黄褐色変化が認められたが残存率は変化なかった。
	湿度	40℃、75%RH 50℃、80%RH	6 箇月	無色透明瓶 (開栓)	変化なし
加速試験*		40℃、75%RH 室温	6 箇月	無色透明瓶	変化なし
長期保存試験*		室温	39 箇月	無色透明瓶	変化なし

※試験項目：外観、溶状、含湿度、定量(HPLC法)、分解物(TLC法、HPLC法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

※は上記試験項目に加えて、確認試験、乾燥減量、定量（非水滴定）を実施

(2)液体状態(約 0.02%濃度、50%アセトニトリル溶液)における安定性

試験	保存状態		保存期間	保存形態	結果
熱	40℃		14 日	褐色瓶	14 日目で分解物がわずかに認められたが、含量は変化なし
光	室内散光	試料	14 日	無色透明瓶	対照と比較して変化なし
		対照	14 日	褐色瓶（遮光）	
	陽光ランプ (10,000lx)	試料	4 日	無色透明瓶	4 日目で外観は変わらないが分解物、含量に差が認められた。
		対照	4 日	褐色瓶	
pH*	1, 3, 13 (37℃)		14 日	無色透明瓶	いずれの pH でも分解物が認められたが、含量は変化なし

※試験項目：外観、定量（HPLC 法）、分解物（HPLC 法）

※は中性付近の緩衝液を用いるとき、本品は溶解しなかったため実施しなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「トスフロキサシントシル酸塩水和物」による。

定量法：日局「トスフロキサシントシル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状: 無色澄明の無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 4.9～5.5

浸透圧比: 0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

販売名	オゼックス®点眼液 0.3%
有効成分	1mL 中 日局 トスフロキサシントシル酸塩水和物 3mg (トスフロキサシンとして 2.04mg)
添加剤	硫酸アルミニウムカリウム水和物、ホウ砂、塩化ナトリウム、pH 調節剤

(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

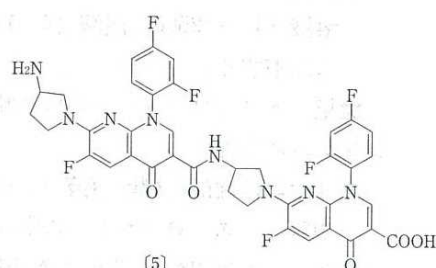
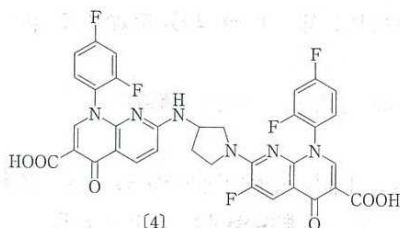
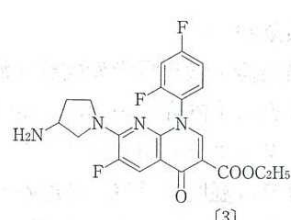
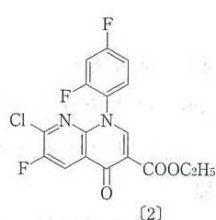
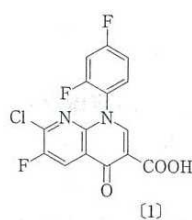
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トスフロキサシントシル酸塩水和物から混入する可能性のある化合物は以下のとおりである。



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

オゼックス点眼液において、各種条件下における安定性は以下であった²⁾。

試験	保存条件	保存状態	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃ 25%RH 以下 暗所	正立 横転 倒立	6 箇月	ポリエチレン容器 シュリンク包装	6 ヶ月でいずれも含量が約 4% 増加したが、質量約 4% 減少と一致していることより、水分の損失によるものであった。 ^{※1}
長期保存試験	25℃、40%RH 暗所	横転	36 箇月	ポリエチレン容器 シュリンク包装	36 ヶ月で含量約 4% 増加したが、質量約 4% 減少と一致していることより水分の損失によるものであった。 ^{※2}
苛酷試験 (熱)	50℃、暗所	横転	3 箇月	ポリエチレン容器 無包装	いずれも水分の損失により、含量が経時的に増加し、3 ヶ月で 4.5% 増加。質量 4.6% 減少と一致していた。シュリンク包装の有無による水分損失量の違いは無かった。 ^{※3}
				ポリエチレン容器 シュリンク包装	
苛酷試験 (低温)	5℃、暗所	正立	16 週	ポリエチレン容器	析出物はみられなかった。
	冷凍 (-20℃) 暗所 2 週間、室温解凍を 5 サイクル		10 週		析出物はみられなかった。
苛酷試験 (光)	25℃、60%RH D65 ランプ (2000lx)	横転	240 万 lx・hr	無色ガラス瓶	性状は微黄色でわずかな濁りを認め、pH4.4、含量 84.2% に低下、類縁物質の総量は 6.48% を示した。 ^{※4}
			120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 無包装	性状はわずかに微黄色澄明で、含有量 95.4% に低下、類縁物質の総量は 1.49% となった。 ^{※3}
			240 万 lx・hr		性状は微黄色でわずかな濁りを認め、不溶性異物検査で不適合、pH4.2、含量 82.8% に低下、類縁物質の総量は 7.26% となった。 ^{※3}
			120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 シュリンク包装	変化なし ^{※5}
			240 万 lx・hr		含量 97.4% に低下、類縁物質の総量は 0.42% となった。 ^{※5}
			240 万 lx・hr	遮光対照品 (ポリエチレン点眼瓶シュリンク包装の全体をアルミ箔で覆ったもの)	変化なし ^{※5}

※1 試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量、類縁物質、質量変化

※2 試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量、類縁物質、質量変化、保存効力

※3 試験項目：性状、浸透圧比、確認試験、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法、類縁物質、質

量変化

※4 試験項目:性状、浸透圧比、確認試験、pH、定量法、類縁物質

※5 試験項目:性状、浸透圧比、確認試験、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量法、類縁物質、質量変化

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)

原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること。

主な点眼液との配合変化(本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察)は下表のとおりであった³⁾。

なお、配合変化の詳細を「X III. 2. その他の関連資料」の項に記載しました。

【配合変化表】

配合変化あり※1	リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、ニフラン点眼液 0.1%、ジクロード点眼液 0.1%、ブロナック点眼液 0.1%、点眼・点鼻用リンデロン A 液、リザベン点眼液 0.5%、インタール点眼液 2%、タチオン点眼液 2%、ミドリン M 点眼液 0.4%、キサラタン点眼液 0.005%、チモプトール点眼液 0.25%、チモプトール XE 点眼液 0.5%、トルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン TG 点眼液 0.5%、フラビタン点眼液 0.05%、レスキュラ点眼液 0.12%※2
配合変化なし	トブラシン点眼液 0.3%、ザジテン点眼液 0.05%、ムコゾーム点眼液 0.5%、カタリン点眼液 0.005%、ミドリン P 点眼液、サンコバ点眼液 0.02%

※1:混合直後または室温で 1 時間放置後に外観変化(白濁)が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響を受け、有効成分が析出するためと推測された。

※2:本剤 2mL と配合薬剤 2mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察

9. 溶出性

該当しない

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

プラスチック点眼容器:5mL×5 本、5mL×10 本、5mL×50 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器:ポリエチレン

中栓:ポリエチレン

キャップ:ポリエチレン

シュリンクラベル:ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」を参照すること。

12. その他

トスフロキサシントシル酸塩水和物の可溶化機構について

トスフロキサシントシル酸塩水和物は水にほとんど溶けない性質を有しており、水に対する溶解性を改善するため溶解補助剤を種々検討した結果、硫酸アルミニウムカリウム水和物がトスフロキサシントシ

IV. 製剤に関する項目

ル酸塩水和物の中性付近の溶解度を飛躍的に上昇させることを見出した。なお、トスフロキサシントシル酸塩水和物の溶解度向上は、硫酸アルミニウムカリウム水和物のアルミニウムイオンとトスフロキサシンのキレーションによることが想定されている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

< 適応菌種 >

トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、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、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、シュドモナス属、緑膿菌、バークホルデルシア・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、アクネ菌

< 適応症 >

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。
なお、疾患、症状により適宜増量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (4) 1)有効性検証試験、V. 5. (5)患者・病態別試験」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回及び反復点眼試験

健康成人男子(n=10)を対象に、一眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液、他眼にプラセボ(日局生理食塩液)を1回1滴、単回点眼試験を実施し、24時間後の検査翌日1回1滴、1日3回(4時間ごと)、14日間(なお最終日は1日2回点眼)の反復点眼投与を行った。その結果、日本眼感染症学会制定の評価基準により、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は「安全」と判断され、安全性が確認された⁴⁾。

2) 頻回反復点眼試験

健康成人男子(n=10)を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日8回、14日間両眼に点眼した。

頻回反復点眼後の臨床検査でALT増加が1例認められたが、本剤との因果関係はなかった。また、異物感及び刺激感が2例とも両眼に発現したが、日本眼感染症学会制定の評価基準により、いずれも有害事象と判定されなかった。

結膜嚢内のトスフロキサシン濃度は3日目以降有意な上昇を認めず、血清中への移行も認められなかった。さらに、点眼終了後の結膜嚢内に安全性が懸念されるような薬物の蓄積はないと考えられたことから、頻回反復点眼においても0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の安全性に問題はなく、忍容性があると判断した⁴⁾。

注意: 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

急性細菌性結膜炎患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液及びプラセボ点眼液(日局生理食塩液)を1回1滴、1日3回、3日間点眼し、二重遮蔽比較試験を実施した。その結果、細菌学的効果は0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液群69.2%(27/39例)、プラセボ群25.0%(11/44例)で、有意差を認めた(P=0.000、Fisherの直接確率法)⁵⁾。

②比較試験

細菌性結膜炎患者(成人)を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液及び0.5%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、14日間点眼し、二重遮蔽比較試験を実施した。その結果、臨床効果及び細菌学的効果において、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の0.5%レボフロキサシン点眼液に対する非劣性が検証された。安全性に関して両群間で有意差を認めなかった⁶⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 術前無菌試験

内眼手術予定患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を手術施行2日前より1回1滴、1日5回、2日間点眼し、日本眼感染症学会制定の評価基準を参考として術野の無菌化について検討した。その結果、無菌化率は73.4%(47/64例)であり、日本眼感染症学会の基準では「優秀」と判定され、副作用の発現は認められなかった(0/83例)。なお、手術14日後、術後感染症は認められなかった⁷⁾。

注意:本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

2) 小児試験

正期産新生児から11歳までの細菌性外眼部感染症(結膜炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎)の患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日3回、14日間点眼(8日目に臨床症状が消失の場合は点眼終了)による有効性及び安全性を検討した。その結果、臨床効果の有効率は98.1%(52/53例)、細菌学的効果(起炎菌の消失率)は96.2%(51/53例)であり、副作用は認められなかった(0/80例)⁸⁾。

注意:小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合がありますので、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意して下さい。

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 疾患別臨床効果

外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は下表のとおりであった^{6),8),9)}。

疾患名	有効率(有効以上)	
	臨床試験全体 (小児臨床試験を含む)	小児臨床試験
眼瞼炎	90.0% (9/10)	—
涙囊炎	93.8% (15/16)	100% (5/5)
麦粒腫	97.8% (45/46)	100% (6/6)
結膜炎	94.4% (187/198)	97.6% (40/41)
瞼板腺炎	87.0% (20/23)	100% (1/1)

角膜炎(角膜潰瘍を含む)	100%	(11/11)※1	—
--------------	------	-----------	---

※1:角膜潰瘍 4 例を含む

2) 適応菌種別臨床効果

外眼部感染症の患者 304 例を対象に実施した本剤の二重遮蔽比較試験、一般臨床試験の症例より分離された適応菌種別臨床効果は次のとおりである^{6),8),9)}。

菌種	有効率※2(有効以上)
ブドウ球菌属	94.1% (128/136)
レンサ球菌属	100% (16/16)
肺炎球菌	100% (10/10)
モラクセラ属(モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス)	100% (4/4)
コリネバクテリウム属	98.7% (77/78)
エンテロバクター属	100% (1/1)
セラチア属	100% (4/4)
インフルエンザ菌	100% (35/35)
ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	100% (3/3)
緑膿菌	100% (3/3)
ステプトトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア	66.7% (2/3)
アシネトバクター属	100% (2/2)
アクネ菌	86.8% (79/91)

※2:複数の菌種が検出された場合は、各々の菌種に 1 例として算入

適応菌種のうち、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌)、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、バークホルデリア・セバシアはいずれも臨床試験で症例を収集していない。

3) 眼科周術期の無菌化療法(に対応する効果)

< 治験時(国内一般臨床試験) >

眼手術予定患者(成人)を対象に実施された手術前無菌法における抗菌効果は、評価対象例数 64 例中無菌化例数は 47 例(無菌化率 73.4%)であった。なお、1 日点眼量及び点眼期間は、1 回 1 滴、1 日 5 回、2 日間であった。また、安全性解析例数 83 例中、副作用は認められなかった⁷⁾。

注意:本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

< 市販後 >

眼科周術期の無菌化療法における術後判定時の抗菌効果は、評価対象例数 103 例中無菌化例数は 98 例(無菌化率 95.1%)であった¹⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

キノロン系抗菌薬

一般名：オフロキサシン (OFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、レボフロキサシン (LVFX)、ロメフロキサシン (LFLX)、ガチフロキサシン (GFLX)、モキシフロキサシン (MFLX)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細菌の DNA の高次構造を変換する DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV 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¹¹⁾。

< *Staphylococcus aureus* SA113 および *Streptococcus pneumonia* R6 由来 DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性 >

菌株	薬物	MIC (μ g/mL)	IC ₅₀ (μ g/mL)	
			DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
<i>Staphylococcus aureus</i> SA113	TFLX	0.05	13	1.2
	LVFX	0.2	15	2.5
	GFLX	0.1	8.1	2.1
<i>Streptococcus pneumonia</i> R6	TFLX	0.125	23	0.75
	LVFX	1	160	2.8
	GFLX	0.25	33	0.95

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準菌株に対する抗菌力 (in vitro)

トスフロキサシン及び他の抗菌薬のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する抗菌力を、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法及び嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じ、寒天平板希釈法で測定した¹²⁾。また、抗クラミジア活性については、日本化学療法学会標準法クラミジア MIC 測定法に準じて測定した¹³⁾。

< 好気性並びに通性嫌気性グラム陽性菌 >

菌種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO12732	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM2414	0.1	1.56	0.39	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619 ^{b)}	0.1	0.78	0.78	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344 ^{b)}	0.1	0.78	0.39	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.2	1.56	0.78	0.39
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC13712	0.1	0.78	0.39	0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.0125*	0.1*	0.025*	0.0125*
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC27010 ^{b)}	0.05	0.2	0.1	0.05
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC373 ^{b)}	0.78	1.56	0.78	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.78	1.56	1.56	0.39*

a): TFLX フリー体換算

測定培地: MHA、b) 5% 綿羊脱繊維血液加 MHA

測定方法: 寒天平板希釈法

接種菌液: 10⁶CFU/mL

*: 承認外菌種 (点眼液として)

<好気性並びに通性嫌気性グラム陰性菌>

菌種	MIC (μg/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i> JCM1652	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Salmonella paratyphi</i> IID605	0.025*	0.1*	0.05*	0.05*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC19424 ^{c)}	0.00313*	0.0125*	0.00625*	0.00625*
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC25238 ^{b)}	0.0125	0.1	0.05	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247 ^{d)}	0.00313	0.025	0.0125	0.0125
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49766 ^{d)}	0.00625	0.025	0.0125	0.0125
<i>Haemophilus aegyptius</i> ATCC11116 ^{d)}	0.00313	0.025	0.00625	0.00625*
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.0125*	0.05*	0.025*	0.0125*
<i>Escherichia coli</i> NBRC12734	0.025*	0.1*	0.05*	0.05*
<i>Escherichia coli</i> ATCC35218	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Escherichia coli</i> IFO3972	0.0125*	0.025*	0.0125*	0.0125*
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.00625*	0.0125*	0.00625*	0.00313*
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC12681	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> IID977	0.05	0.1*	0.05	0.05*
<i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC10031	0.00313	0.0125	0.00625	0.00625
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC21100	0.05	0.05	0.025	0.025*
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.05	0.05	0.025	0.1*
<i>Morganella morganii</i> IID602	0.025	0.1	0.05	0.1
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC13501	0.00625	0.0125	0.00625*	0.00625*
<i>Serratia marcescens</i> IID5218	0.1	0.2	0.1	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	0.2	1.56	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO13275	0.1	0.78	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC3445	0.2	0.78	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10701	0.2	1.56	0.39	0.78
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC13692	0.39	1.56	0.78	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC12552	0.05	0.78	0.39	0.2
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC13111	1.56*	1.56*	0.39*	1.56*
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC14018 ^{b)}	0.78*	1.56*	0.78*	0.78*

a): TFLX フリー体換算

測定培地: MHA、b) 5% 綿羊脱繊維血液加 MHA、c) 5% 綿羊脱繊維血液加 BHIA、

d) 5% 馬脱繊維血液加 BHIA

測定方法: 寒天平板希釈法

接種菌液: 10⁶CFU/mL

*: 承認外菌種(点眼液として)

VI. 薬効薬理に関する項目

< 偏性嫌気性グラム陽性菌 >

菌種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC14963	0.78*	6.25*	6.25*	1.56*
<i>Finnegoldia magna</i> ATCC15794	1.56*	1.56*	1.56*	1.56*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6473	0.39	1.56	0.78	0.39
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM5829	1.56*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM5830	1.56*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM6437	0.78*	1.56*	0.78*	0.78*
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	3.13*	3.13*	1.56*	0.78*
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC15700	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC15697	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO14293	0.78*	12.5*	3.13*	0.78*
<i>Clostridium difficile</i> JCM1296	0.78*	12.5*	3.13*	0.78*
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124	0.2*	0.78*	0.39*	0.39*

a): TFLX フリー体換算

測定培地: MGAMA

測定方法: 寒天平板希釈法

接種菌液: 10^8 CFU/mL

*: 承認外菌種 (点眼液として)

< 偏性嫌気性グラム陰性菌 >

菌種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM8525	0.05*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Prevotella intermedia</i> JCM7365	0.78*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM6325	0.39*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.39*	1.56*	0.78*	0.2*
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29148	0.78*	6.25*	3.13*	0.78*
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC8482	0.39*	3.13*	1.56*	0.39*
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM8532	0.39*	1.56*	0.78*	0.39*

a): TFLX フリー体換算

測定培地: MGAMA

測定方法: 寒天平板希釈法

接種菌液: 10^8 CFU/mL

*: 承認外菌種 (点眼液として)

< Chlamydia trachomatis に対する抗菌活性 >

菌種	MIC (μ g/mL)		
	TFLX	OFLX	LVFX
D/UW-3/Cx	0.125*	0.5*	0.25*
C/TW-3/OT	0.063*	0.5*	0.25*
F/UW-6/Cx	0.125*	0.5*	0.25*
H/UW-4/Cr	0.063*	0.5*	0.125*
J/UW-36/Cx	0.063*	0.5*	0.25*

Host cell: HeLa229 (2×10^5 cells/well)

Inoculum size: 10^4 inclusion forming unit (IFU)/well

日本化学療法学会のクラミジア感受性測定法に準じて MIC 測定

*: 承認外菌種 (点眼液として)

2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

眼科領域感染症由来の各種臨床分離株に対するトスフロキサシン及び他の抗菌薬の抗菌力を日本化学療法学会標準法及び嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じ、寒天平板希釈法で測定した。その結果、トスフロキサシンは眼科感染症由来の各種臨床分離株に対して強い抗菌力を示した^{11),14)}

<眼科領域感染症の臨床分離株(1)>

菌種	株数	TFLX	LVFX	GFLX
		MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>	87	0.05 1.56	0.2 3.13	0.1 1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	204	0.05 3.13	0.2 6.25	0.1 1.56
<i>Streptococcus</i> 属 (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	59	0.1 0.2	0.78 1.56	0.2 0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	0.2 0.2	0.78 1.56	0.39 0.78
<i>Haemophilus influenzae</i>	80	0.00625 0.0125	0.0125 0.025	0.0125 0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	0.2 0.39	0.78 1.56	0.78 1.56
<i>Propionibacterium acnes</i>	234	0.39 0.78	0.39 0.39	0.2 0.39

接種菌液: 10⁶CFU/mL (ただし *P.acnes* は 10⁸CFU/mL)

測定法: 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

<眼科領域感染症の臨床分離株(2)>

菌種	株数	TFLX	OFLX	LVFX
		MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀
腸球菌属 <i>Enterococcus species</i>	44	0.39 25	3.13 50	1.56 25
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス <i>Moraxella(Branhamella) catarrhalis</i>	12	≤0.025 ≤0.025	0.1 0.1	0.05 0.05
モラクセラ・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌) <i>Moraxella lacunata</i>	1	0.025	0.1	0.05
コリネバクテリウム属 <i>Corynebacterium species</i>	149	0.1 >25	0.39 100	0.2 100
クレブシエラ属 <i>Klebsiella species</i>	44	≤0.025 3.13	0.1 6.25	0.05 3.13
エンテロバクター属 <i>Enterobacter species</i>	15	≤0.025 ≤0.025	0.1 0.1	0.05 0.1
セラチア属 <i>Serratia species</i>	20	0.1 0.78	0.2 1.56	0.1 0.78
プロテウス属 <i>Proteus species</i>	39	0.2 3.13	0.2 3.13	0.1 1.56
モルガネラ・モルガニー <i>Morganella morganii</i>	9	6.25 12.5	3.13 12.5	1.56 12.5
プロビデンスシア属 <i>Providencia species</i>	16	0.39 12.5	1.56 50	0.78 12.5

VI. 薬効薬理に関する項目

シュードモナス属 <i>Pseudomonas</i> species	13	0.05 0.2	0.2 0.78	0.1 0.78
緑膿菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	0.39 3.13	1.56 12.5	0.78 6.25
バークホルデリア・セパシア <i>Burkholderia cepacia</i>	11	0.78 6.25	3.13 12.5	1.56 6.25
ステントロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア <i>Stenotrophomonas(Xanthomonas) maltophilia</i>	31	0.39 3.13	3.13 25	1.56 12.5
アシネトバクター属 <i>Acinobacter</i> species	44	≤0.025 0.05	0.2 0.39	0.1 0.2
アクネ菌 <i>Cutibacterium acnes</i>	164	0.78 1.56	0.78 1.56	0.39 0.78

接種菌液: 10⁶CFU/mL 測定法: 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

3) 標準菌株に対する MIC と MBC

トスフロキサシンの最小発育阻止濃度(MIC)及び最小殺菌濃度(MBC)を液体希釈法で測定した。その結果、検討したいずれの菌株に対しても、接種菌量 10⁴cells/mL、10⁶cells/mL とともに MIC、MBC がほぼ一致し殺菌的であった¹⁵⁾。

<標準菌株に対する MIC と MBC>

菌 株	接種菌量 (cells/mL)	MIC (μ g/mL)	MBC (μ g/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.2×10 ⁴	0.05	0.05
	1.2×10 ⁶	0.05	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i> IID682	1.7×10 ⁴	0.2	0.39
	1.7×10 ⁶	0.39	0.78
<i>Eshcherichia coli</i> NIHJ JC-2*	1.0×10 ⁴	0.012	0.012
	1.0×10 ⁶	0.012	0.012
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Y-41	1.9×10 ⁴	0.05	0.05
	1.9×10 ⁶	0.1	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> T-111	1.8×10 ⁴	0.1	0.2
	1.8×10 ⁶	0.2	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> GN3027	1.3×10 ⁴	0.012	0.012
	1.3×10 ⁶	0.025	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	1.8×10 ⁴	0.012	0.012
	1.8×10 ⁶	0.025	0.025
<i>Serratia marcescens</i> IID 620	1.1×10 ⁴	0.025	0.05
	1.1×10 ⁶	0.1	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.0×10 ⁴	0.1	0.1
	1.0×10 ⁶	0.2	0.39

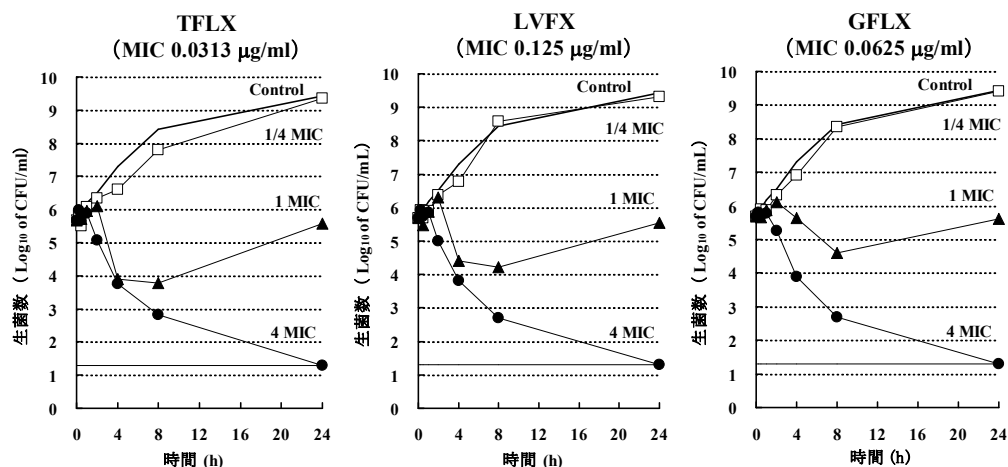
*: 承認外菌種(点眼液として)

4) 殺菌作用

①生育曲線に及ぼす影響

トスフロキサシン及び他の抗菌薬の各種濃度 1/4、1 及び 4MIC を黄色ブドウ球菌に作用させ、経時的に生菌数を測定した。その結果、トスフロキサシンは、他の抗菌薬と同様に濃度に応じた殺菌作用を示した¹¹⁾。

<*S.aureus* F-3517>



5) 点眼液短時間作用時の殺菌作用

0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液又は0.3%オフロキサシン点眼液の原液 99 容と各種眼科領域感染症起炎菌液 1 容(約 10⁸CFU/mL)を37℃で5分間培養後、薬液を除去し生菌数を測定した。その結果、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は、*S. aureus* SA113、*S. epidermidis* JCM2414 及び *P. aeruginosa* S-1754 に対し、短時間殺菌作用を示した¹¹⁾。

菌 株	薬 剤	MIC (µ g/mL)	生菌数の割合(%)
<i>S. aureus</i> SA113	0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液	0.0313	2.6
	0.3%オフロキサシン点眼液	0.5	87.5
<i>S. epidermidis</i> JCM2414	0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液	0.0625	1.8
	0.3%オフロキサシン点眼液	1	27.6
<i>P. aeruginosa</i> S-1754	0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液	0.25	0.4
	0.3%オフロキサシン点眼液	1	5.5

また、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、シプロフロキサシン及びレボフロキサシンを表中の MIC 濃度で 2 時間曝露後の肺炎球菌に対する殺菌数を測定した。その結果、トスフロキサシンは、他剤に比べ強い殺菌作用を示した¹⁶⁾。

菌 株	薬 剤	MIC (µ g/mL)	MIC の倍数	菌数の減少 (Log ₁₀ CFU/mL)
<i>S. pneumoniae</i> TMS-3	トスフロキサシン	0.5	8MIC	2.92±0.22*
	スパルフロキサシン	1.0	12MIC	1.66±0.07
	シプロフロキサシン	2.0	4MIC	1.64±0.10
	レボフロキサシン	2.0	8MIC	2.40±0.19

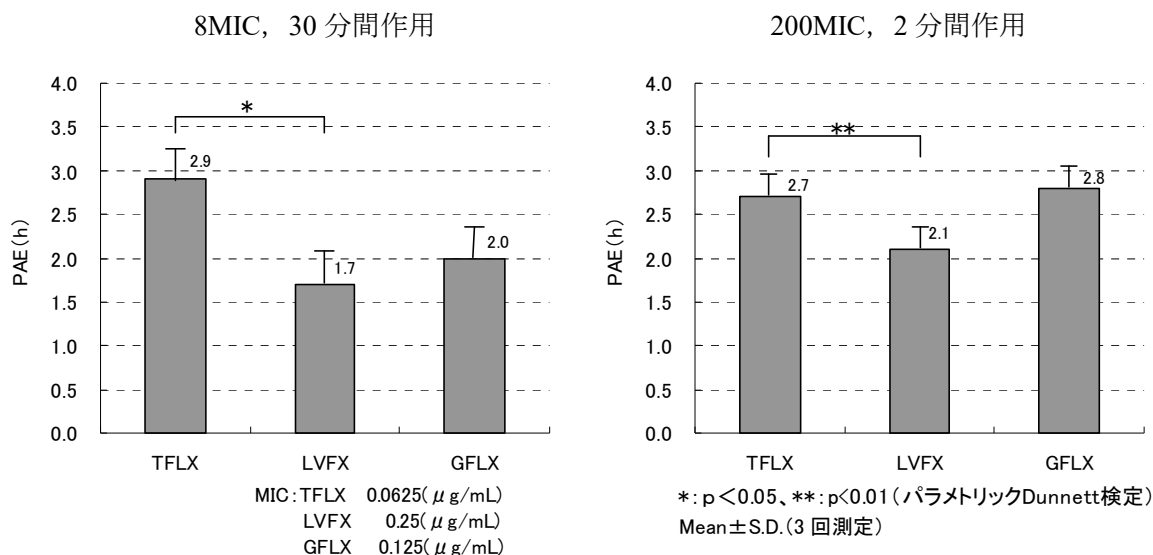
*:p<0.001 (スパルフロキサシン、シプロフロキサシン)、p<0.05 (レボフロキサシン) (Student's t-test)

6) Post antibiotic Effect(PAE)

臨床分離の *S. aureus*、*S. epidermidis* 及び *P. aeruginosa* に対してトスフロキサシンは長い PAE を示した¹¹⁾。

①黄色ブドウ球菌に対する PAE (in vitro)

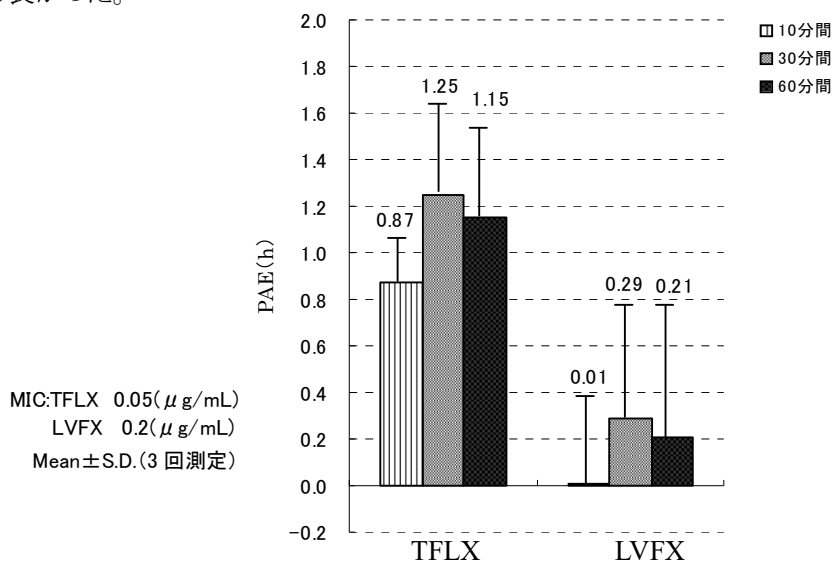
S.aureus F-3517 にトスフロキサシン、レボフロキサシン、ガチフロキサシンを、MIC の 8 倍濃度を 30 分又は MIC の 200 倍濃度を 2 分間作用させ、PAE を測定した。その結果、トスフロキサシンの PAE はレボフロキサシンより有意 ($p < 0.05$) に長く、ガチフロキサシンと同程度であった。



S.aureus F-3517 に対する PAE

②表皮ブドウ球菌に対する PAE (in vitro)

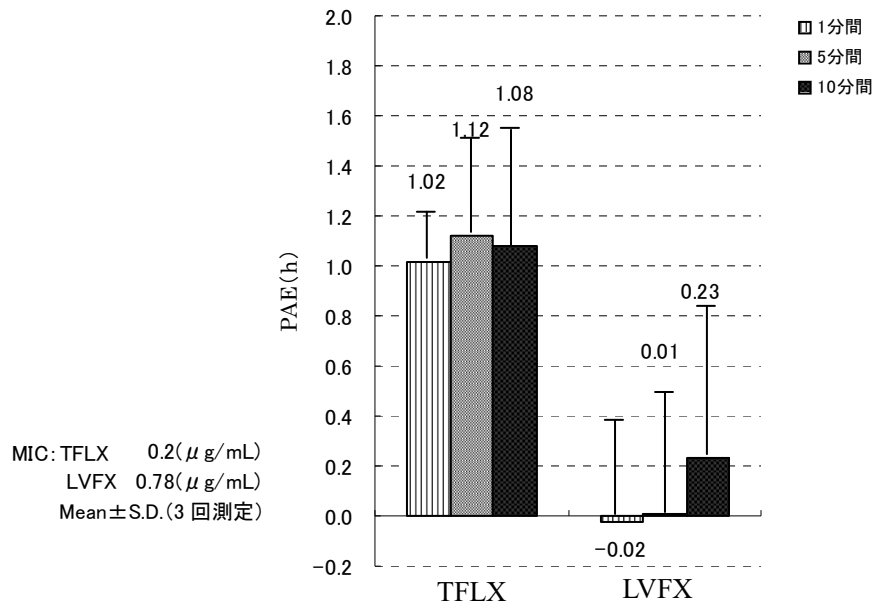
S.epidermidis JCM2414 にトスフロキサシン及びレボフロキサシンを MIC の 100 倍濃度に調製して 10、30、60 分間作用させ、PAE を測定した。その結果、トスフロキサシンの PAE はレボフロキサシンより長かった。



S.epidermidis JCM2414 に対する PAE

③緑膿菌に対する PAE (in vitro)

P.aeruginosa S-1754 にトスフロキサシン及びレボフロキサシンを MIC の 5 倍濃度に調製し、1、5、10 分間作用させ、PAE を測定して比較した。その結果、トスフロキサシンの PAE はレボフロキサシンより長かった。



P. aeruginosa S-1754 に対する PAE

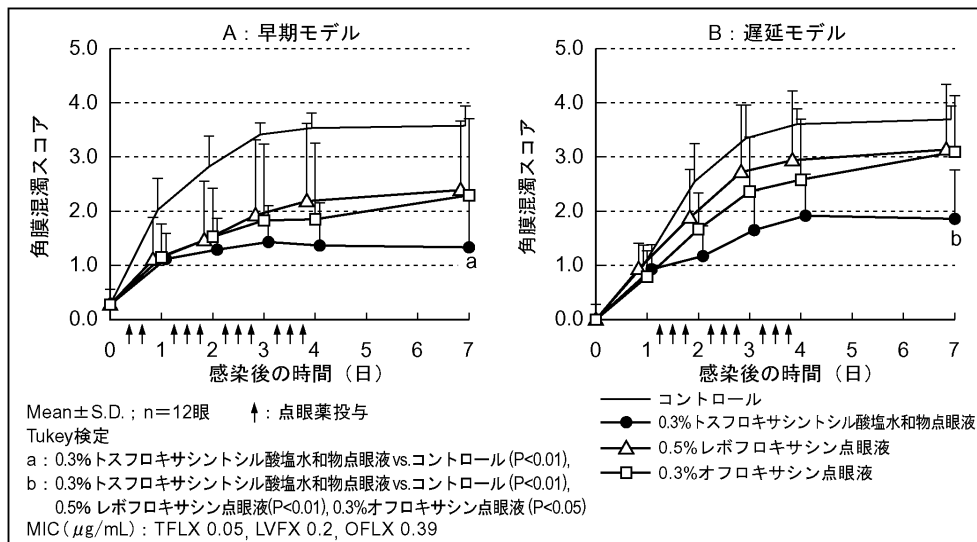
7) 角膜感染症モデルに対する作用(ウサギ)

S. epidermidis JCM2414 又は *P. aeruginosa* S-1754 によるウサギ眼感染症モデルに対し、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液、0.3%オフロキサシン点眼液及び 0.5%レボフロキサシン点眼液を感染 4、8 時間後及び感染翌日から 1 回 50 μL、1 日 3 回、3 日間(早期モデル)両眼に点眼し、薬剤の作用を比較検討した。また、感染翌日より 1 回 50 μL、1 日 3 回、3 日間(遅延モデル)両眼に点眼して、同様に比較した¹⁷⁾。

① *S. epidermidis* JCM2414

早期モデルにおいては、トスフロキサシン点眼群では、感染 1 日後から感染 4 日後まで角膜混濁の進行は認められず、感染 7 日後の平均スコアはコントロール群との間に有意差(P<0.01)が認められた。

遅延モデルにおいても、感染 7 日後の平均スコアにおいて、コントロール群との間に有意差(P<0.01)が認められた。



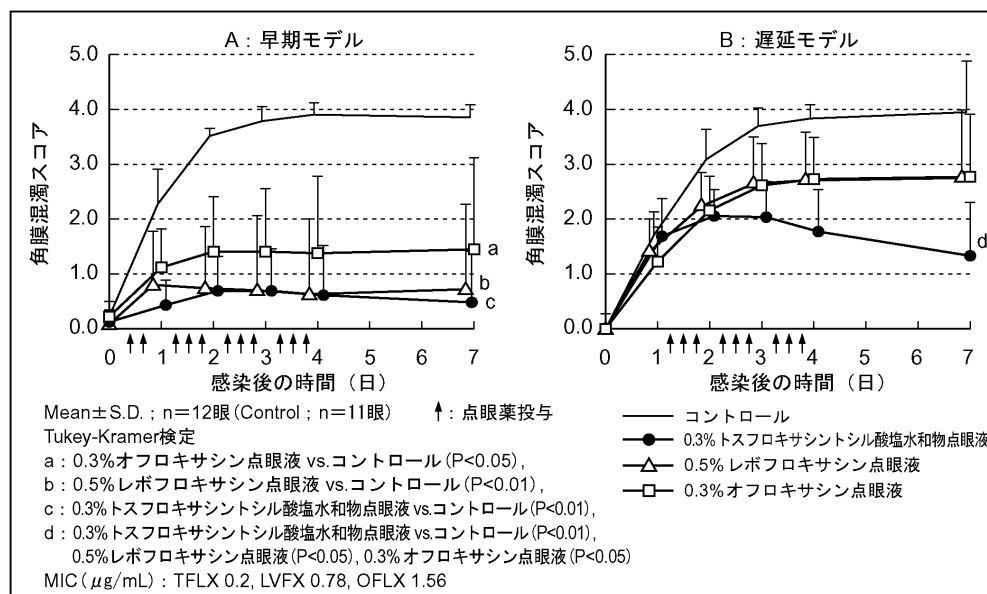
VI. 薬効薬理に関する項目

Staphylococcus epidermidis JCM2414 によるウサギ角膜感染症に対する各点眼薬の作用

② *P. aeruginosa* S-1754

早期モデルにおいては、トスフロキサシン点眼群では、感染1日後から感染4日後まで角膜混濁の進行は認められず、感染7日後の平均スコアはコントロール群との間に有意差($P < 0.01$)が認められた。

遅延モデルにおいても、感染7日後の平均スコアにおいて、コントロール群との間に有意差($P < 0.01$)が認められた。

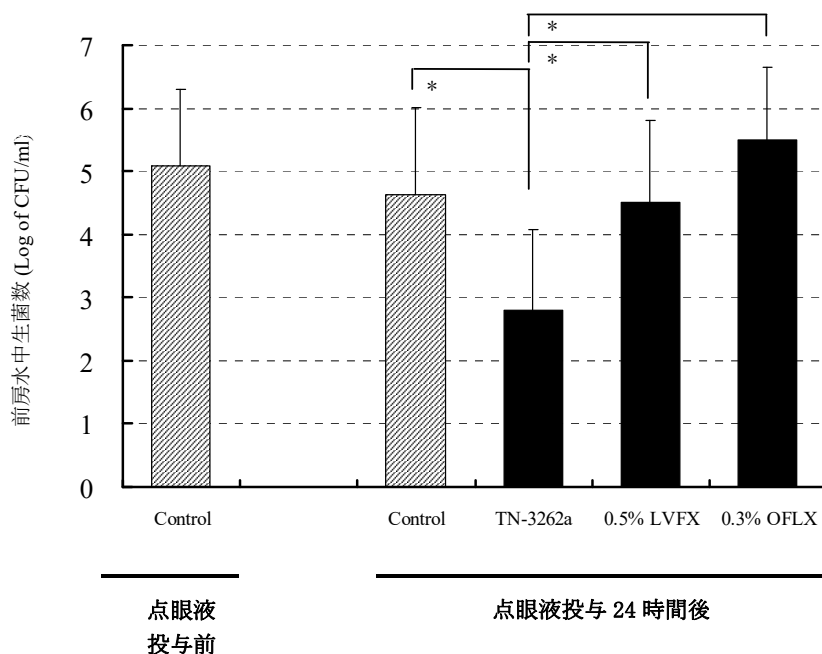


Pseudomonas aeruginosa S-1754 によるウサギ角膜感染症に対する各点眼薬の作用

< 参考 >

③ 前房水中生菌数変化による評価

P. aeruginosa S-1754 10^6CFU/mL を両眼前房内に接種し、感染 18 時間後に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液、0.3%オフロキサシン点眼液及び 0.5%レボフロキサシン点眼液をそれぞれ 50 μL 、1 回点眼し、24 時間後の前房水中の生菌数を比較した。その結果、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は、0.3%オフロキサシン点眼液および 0.5%レボフロキサシン点眼液に比べ、有意に低い生菌数を示した¹⁷⁾。



接種菌 *Pseudomonas aeruginosa* S-1754

* : $p < 0.05$ (Tukey 検定)

Mean $\pm$ S.D.

Control (生理食塩液) n=12 眼、0.3% トスフロキサシン トシル酸塩水和物点眼液 n=11 眼、
0.5% レボフロキサシン点眼液 n=10 眼、0.3% オフロキサシン点眼液 n=11 眼

	MIC (μ g/mL)	AQCmax (μ g/mL)
トスフロキサシン	0.2	0.23
レボフロキサシン	0.78	1.30
オフロキサシン	1.56	測定せず

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 6) Post Antibiotic Effect (PAE)」の項を参照すること。

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回1滴、1日3回点眼の場合>⁴⁾

健康成人10例の片眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日3回、14日間点眼(最終日は1日2回点眼)し、点眼初日初回点眼前及び14日目の最終点眼1.5時間後に採血し、HPLC法で血清中トスフロキサシン濃度の測定を行った。その結果、いずれも血清中トスフロキサシン濃度は定量限界(<0.0347 µg/mL)以下であった。

<1回1滴、1日8回点眼の場合>⁴⁾

健康成人10例の両眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日8回、14日間点眼し、点眼1、2、4、8日目の初回点眼前と1、3、7、14日目の8回点眼終了60分後及び点眼14日目の初回点眼24時間後に採血し、HPLC法で血清中トスフロキサシン濃度の測定を行った。その結果、いずれも血清中トスフロキサシン濃度は定量限界(<0.0347 µg/mL)以下であった。

注意:本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>

<経口投与でのデータ>¹⁸⁾

健康成人にトスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg(n=34)又は 300mg(n=5)を食後単回経口投与した時の薬物速度論的パラメータは次のとおりである。

[経口投与時の薬物速度論的パラメータ]

投与量	Vd/F* (L)	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	tlag (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0~∞} (µg·hr/mL)
150mg	144.3	1.32	0.143	0.11	4.85	0.54	2.00	4.95
300mg	143.1	1.38	0.156	0.38	4.44	1.06	2.16	8.97

*:経口剤なので吸収率で補正した分布容積を示した。

注意:本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(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

該当資料なし

(点眼後、本剤は結膜や角膜などの外眼部組織へ直接移行する他、一部は涙液とともに鼻涙管を経由して流出し、その一部は消化管や鼻腔粘膜から吸収されると想定される。)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット¹⁹⁾

Wistar 系雄性ラットに ¹⁴C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg/kg を経口投与し、脑中放射線濃度を測定した結果、脳への移行は少なかった。

【経口投与時(ラット)の脳への移行】

組織	濃度(μ g eq./g or mL)			
	1hr	4hr	8hr	24hr
脳	0.13 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
血漿	1.57 $\pm$ 0.15	1.08 $\pm$ 0.18	0.48 $\pm$ 0.09	0.04 $\pm$ 0.02

Mean $\pm$ S.E., n=3

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット¹⁹⁾

Wistar 系妊娠 17～18 日目のラットに ¹⁴C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg/kg を経口投与し、胎児への移行性を検討した。その結果、胎盤内濃度は投与 1 時間後では母獣の血漿中濃度と同等であったが、投与 4 時間後にはやや高い値となった。胎児内濃度は母獣血漿中濃度の 0.6～0.8 倍であり、トスフロキサシントシル酸塩水和物は胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>経口投与²⁰⁾

急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg を 1 日 3 回食後投与中の 3 例における投与 90 分後の乳汁中濃度は、0.15～0.68 μ g/mL(平均 0.31 μ g/mL)であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>経口投与²¹⁾

泌尿器疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした患者にトスフロキサシントシル酸塩水和物 1 回 150mg 及び 300mg を単回経口投与した時の髄液中濃度(投与 3 時間後)は、平均で 0.008 μ g/mL(n=4)、0.040 μ g/mL(n=19)であった。また、1 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 300mg を 3 日間連続投与した時の髄液中濃度は 0.07 μ g/mL であった。

(5) その他の組織への移行性

1) 眼組織内濃度

<結膜嚢内>

①1 回 1 滴、1 日 3 回点眼の場合⁴⁾

健康成人男子(n=10)を対象に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を片眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回 14 日間点眼し、点眼 1 日目の初回点眼前、点眼 14 日目の最終点眼の 1、2 及び 4 時間

VII. 薬物動態に関する項目

後に測定した。点眼 1 時間後にトスフロキサシンが検出された症例は 10 例中 3 例のみであり、それらの濃度は 1.61、1.39、2.62 $\mu\text{g/mL}$ であった。また 2 時間以降では 1 例において 0.889 $\mu\text{g/mL}$ (2 時間値) の濃度が検出されたが、その他はいずれも定量限界 ($<0.75 \mu\text{g/mL}$) 以下であった。

②1 回 1 滴、1 日 8 回点眼の場合⁴⁾

健康成人男子 ($n=10$) を対象に 0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼し、点眼 1 日目の初回点眼前、初回点眼 15 分後、点眼 1、3、7、14 日目の 8 回目点眼 15 分後及び点眼 14 日目初回点眼 24 時間 ± 30 分後の結膜嚢内濃度の測定を行った。その結果を以下の表に示した。

【結膜嚢内のトスフロキサシン濃度】

測定時期		結膜嚢内トスフロキサシン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
点眼 1 日目	初回点眼前	0.0 $\pm$ 0.00
	初回点眼 15 分後	40.4 $\pm$ 37.54
	8 回点眼 15 分後	49.3 $\pm$ 37.13
点眼 3 日目	8 回点眼 15 分後	82.2 $\pm$ 38.52
点眼 7 日目	8 回点眼 15 分後	86.5 $\pm$ 57.03
点眼 14 日目	8 回点眼 15 分後	89.2 $\pm$ 101.97
点眼 15 日目	点眼 14 日目初回点眼 24 時間 $\pm$ 30 分後	2.0 $\pm$ 2.69

Mean $\pm$ S.D., $n=10$

注意: 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

< 参考 > 外眼部組織内濃度 (白色ウサギ)²²⁾

白色ウサギ (日本白色種、雄性) の両眼に、0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 40 μL を単回又は頻回 (15 分間隔で 5 回) 点眼し、最終点眼 1、4、6 及び 8 時間後の外眼部組織内濃度を測定した。

【白色ウサギに頻回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度】

眼組織	単回点眼 (μ g/g)	15 分間隔 5 回点眼の最終点眼後 (μ g/g)				
	3hr	1hr	4hr	6hr	8hr	
角膜	1.01 $\pm$ 0.364	9.35 $\pm$ 1.26	2.22 $\pm$ 0.910	2.11 $\pm$ 1.36	1.52 $\pm$ 0.408	
眼球結膜	0.687 $\pm$ 0.754	5.07 $\pm$ 3.40	0.244 $\pm$ 0.222	0.232 $\pm$ 0.275	1.37 $\pm$ 0.920	
眼瞼結膜	0.805 $\pm$ 0.834	9.46 $\pm$ 2.13	0.538 $\pm$ 0.430	1.10 $\pm$ 0.436	0.762 $\pm$ 1.00	
外眼筋	0.273 $\pm$ 0.252	2.74 $\pm$ 1.04	0.0822 $\pm$ 0.201	0.143 $\pm$ 0.178	0.299 $\pm$ 0.434	

Mean $\pm$ S.D., $n=6$ 眼

< 参考 > ウサギ

・単回投与²³⁾

有色ウサギ (ダッチ種、雌性) ($n=3$) に 0.3% ^{14}C -トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を片眼に 1 回 40 μL 点眼し、点眼 1 及び 24 時間後の各眼組織内の放射能濃度を測定した。

眼組織	組織内濃度 (トスフロキサシン換算、 ng eq./g)	
	1hr	24hr
眼瞼結膜	436 $\pm$ 42	220 $\pm$ 158

外眼筋	126±79	23.7±3.1
眼球結膜	128±6	37.9±12.2
角膜	1800±860	40.5±1.9
虹彩・毛様体	421±240	3250±2820
水晶体	2.75±0.58	6.03±6.82
硝子体 ^{a)}	N.D.	N.D.
脈絡膜・網膜	249±168	759±503
強膜	30.0±15.7	N.D.
前房水 ^{a)}	89.3±44.2	2.89±1.19
血漿 ^{a)}	6.07±3.74	N.D.

Mean±S.D.、n=3 眼、N.D.:検出限界以下、a):ng eq./mL

・頻回投与(有色ウサギ)²⁴⁾

有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の両眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 1 回 50 μ L を 1 時間間隔で 1 日 8 回、39 週間反復点眼し、最終点眼 1 及び 24 時間後の各眼組織内濃度を測定した。

【有色ウサギに頻回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度】

眼組織	眼組織内濃度※	
	1 hr ^a	24 hr ^b
角膜	958±186	190±105
眼瞼結膜	578±175	407±143
眼球結膜	550±72	472±84
前房水	186±100	21.7±9.5
虹彩・毛様体	15600±666	20600±8170
水晶体	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	N.D.
網膜	N.D.	N.D.
脈絡膜・色素上皮	16000±6090	24200±10300
血漿	25.9±9.1	N.D.

Mean±S.D.、n=3 眼

※単位=ng/g(角膜、眼瞼結膜、眼球結膜、虹彩・毛様体、水晶体、網膜、脈絡膜・色素上皮)、ng/mL(眼房水、硝子体、血漿)

N.D.:定量限界(52.3ng/g,10.9ng/mL)以下

a: 投与最終日の最終点眼後 1 時間目、b: 投与最終日の最終点眼後 24 時間目

・頻回投与(幼若ウサギ)²⁵⁾

離乳直後(6 週齢)の幼若有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の両眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 1 回 50 μ L を 1 時間間隔で 1 日 8 回、13 週間反復点眼し、最終点眼 1 及び 24 時間後の各眼組織内濃度を測定した。

眼組織	眼組織内濃度※	
	1 hr ^a	24 hr ^b
角膜	1310±662	436±135
眼瞼結膜	1060±560	252±182
眼球結膜	465±85	169±150
前房水	146±60	N.D.
虹彩・毛様体	35800±6920	37000±16700

VII. 薬物動態に関する項目

水晶体	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	N.D.
網膜	77.3±133.9	77.0±133.4
脈絡膜・色素上皮	27200±9520	21100±17900
血漿	17.0±6.2	N.D.

Mean±S.D., n=3 眼

※単位=ng/g(角膜、眼瞼結膜、眼球結膜、虹彩・毛様体、水晶体、網膜、脈絡膜・色素上皮)、ng/mL(眼房水、硝子体、血漿)

N.D.:定量限界(52.3ng/g、10.9ng/mL)以下

a 投与最終日の最終点眼後 1 時間目、b 投与最終日の最終点眼後 24 時間目

2) 房水内移行

<参考>

ウサギ(ニュージーランド白色種、雄性)に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L 15 分間隔で 3 回点眼し、前房水内のトスフロキサシン濃度を測定した結果、最高濃度到達時間(AQTmax)は 1.05hr、前房水内最高濃度(AQCmax)は 0.26 μ g/mL であった²³⁾。

3) 細胞内移行²⁶⁾

ヒト好中球及び HeLa229 細胞浮遊液にトスフロキサシン又はオフロキサシン溶液(最終濃度:1 μ g/mL、pH 7.2)を添加し、37℃で 30 分間インキュベート後、細胞内と細胞外の薬剤濃度を測定(n=3)して、細胞外薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度の比率(C/E)を求めた。その結果、トスフロキサシンはヒト好中球及び HeLa229 細胞内へ良好に移行し、その移行率はオフロキサシンに比べ有意に高かった。

キノロンのヒト好中球及び培養細胞内への移行性

薬 剤	C/E	
	ヒト好中球	HeLa229 細胞
トスフロキサシン	10.1 ± 0.86*	12.5 ± 1.14*
オフロキサシン	4.63 ± 0.201	5.12 ± 0.195

mean±S.D., n=3

*:P<0.05 compared with each value of OFLX(t-test)

4) メラニン親和性(*in vitro*)²⁷⁾

各種キノロン系抗菌薬(20 μ g/mL)と合成メラニン溶液(200 μ g/mL)を等量ずつ混合し、37℃で 4 時間インキュベートし、薬剤とメラニンの結合率を測定した。

【メラニン結合率】

薬剤	結合率(%)
TFLX	40.33
OFLX	27.58
CPFX	48.10
NFLX	42.44

(6) 血漿蛋白結合率²⁸⁾

ヒト血清(pH7.4)を用い、遠心限外ろ過法にて測定(*in vitro*)した。

薬剤濃度(μ g/mL)	血清蛋白結合率(%)
10	35.8

5	39.2
2	37.4
1	39.9

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>²⁹⁾

健康成人にトスフロキサシントシル酸塩水和物錠を経口投与し、尿中又は糞中の代謝物の割合を測定した。

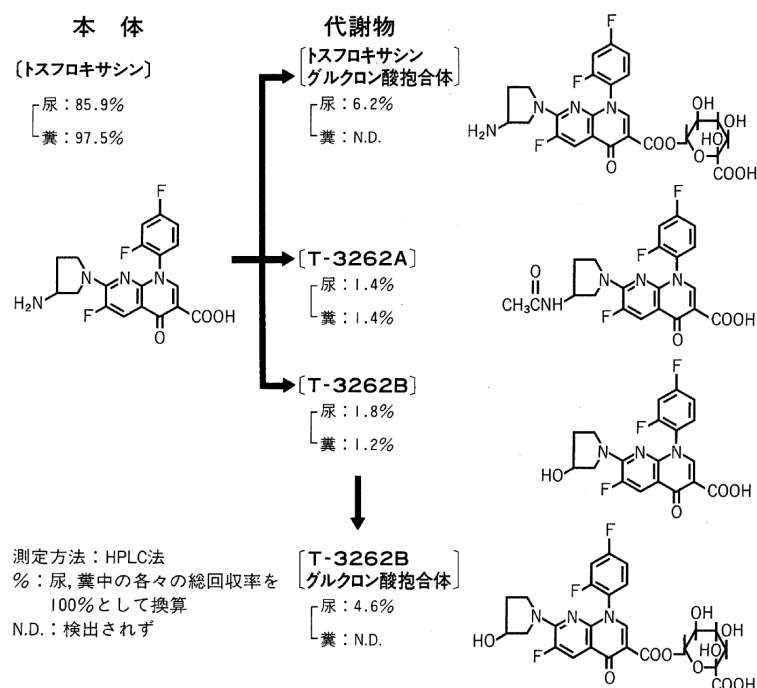
【尿中または糞中の代謝物の割合】

	投与量	未変化体	代謝物			
		トスフロキサシン	トスフロキサシン グルクロン酸抱合体	T-3262A	T-3262B	T-3262B グルクロン酸抱合体
尿中(n=6)	150mg 食後	85.9%	6.2%	1.4%	1.8%	4.6%
糞中(n=5)	300mg 食後	97.5%	— *	1.4%	1.2%	— *

尿、糞中の各々の総回収率を 100%として換算(測定法:HPLC 法)

回収期間:尿中 0～24 時間、糞中 0～48 時間

*:実施していない



〔トスフロキサシンの代謝経路¹⁸⁾〕

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠を経口投与した際の代謝物(T-3262A、T-3262B)の抗菌活性は次のとおりで、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し抗菌力を示した。

【代謝物の抗菌活性】

菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)		
	トスフロキサシン	T-3262A	T-3262B
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	0.1	0.39	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.05	0.1	0.025
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56	3.13	3.13
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240	1.56	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.025	0.05	0.0125
<i>Escherichia coli</i> NIHJ*	0.0125	0.78	0.1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 27166*	0.00625	0.05	0.0125
<i>Escherichia coli</i> KP*	0.0125	1.56	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.0125	0.78	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.05	1.56	0.2

接種菌量: 10^6 cells/mL

*: 適応外菌種(点眼液として)

7. 排泄

該当資料なし

<参考>経口投与³⁰⁾

①尿中排泄

健康成人 6 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg を食後単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の 45.8%が未変化体として尿中に排泄された。

②糞中排泄

健康成人 6 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 300mg を空腹時単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の 43.0%(n=5)、48 時間までに 53.9%(n=6)が糞中に排泄された。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VII. 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)

本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対する過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、ショック等の過敏症を発現する危険性が高いため禁忌としました。なお、本剤は有効成分としてトスフロキサシントシル酸塩水和物、添加物として硫酸アルミニウムカリウム水和物、ホウ砂、塩化ナトリウム、pH調節剤を含有しております。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

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。

(解説)

感染症治療における抗菌剤の選択にあたっては、起炎菌に感受性を示すことが原則です。しかしながら、最近、抗菌剤の不適正な使用による耐性菌(MRSA など)の増加が社会問題化していることから、耐性菌対策の一つとして、抗菌剤の適正な使用を促すために全ての抗菌剤に記載されています(平成5年1月19日付薬安第5号 厚生省薬務局安全課長通知に基づく)。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。
成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合がある。

(解説)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

細菌性結膜炎に対する臨床効果について、二重遮蔽比較試験、オープン試験、小児試験で比較した結果、小児試験の著効率はオープン試験に比べ高値を示しました。この結果より、小児では成人に比べ臨床症状の改善や起炎菌の消失が早期に認められ、治療期間が短期間になる可能性があることから、小児と成人の臨床効果の違いについて記載し、漫然と使用しないよう注意喚起することとしました。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫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。

(解説)

本剤の投与症例でアナフィラキシーショックの発現が報告されたため。アナフィラキシーが現れた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、発赤、蕁麻疹
眼	眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害	眼痛、眼瞼炎、霧視、眼の充血、眼そう痒症、霰粒腫	角膜沈着物、異物感、結膜炎(結膜充血・浮腫等)

【副作用発現頻度一覧】

項目	承認時	特定使用成績調査	合計
調査施設数	94	87	169
安全性解析対象症例数	620	1426	2046
副作用等の発現症例数	15	7	22
副作用等の発現件数	16	8	24
副作用等の発現症例率(%)	2.42	0.49	1.08
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
眼障害	15 (2.42)	6 (0.42)	21 (1.03)
眼瞼炎	1 (0.16)	2 (0.14)	3 (0.15)
角膜沈着物	-	1 (0.07)	1 (0.05)
眼瞼紅斑	-	1 (0.07)	1 (0.05)
眼刺激	6 (0.97)	1 (0.07)	7 (0.34)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	眼痛	1 (0.16)	1 (0.07)	2 (0.10)
	角膜炎	-	1 (0.07)	1 (0.05)
	霰粒腫	1 (0.16)	-	1 (0.05)
	眼充血	1 (0.16)	-	1 (0.05)
	点状角膜炎	3 (0.48)	-	3 (0.15)
	霧視	1 (0.16)	-	1 (0.05)
	眼そう痒症	1 (0.16)	-	1 (0.05)
	角膜障害	1 (0.16)	-	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害		-	1 (0.07)	1 (0.05)
	発疹	-	1 (0.07)	1 (0.05)

【患者背景別副作用発現頻度】

背景因子		副作用発現率
全体		2.42% (15/620)
性別	男性	1.15% (3/262)
	女性	3.35% (12/358)
年齢 (歳)	生後 28 日未満	0% (0/11)
	生後 28 日～1 歳	0% (0/32)
	2～6	0% (0/30)
	7～11	0% (0/8)
	12～15	0
	16～19	8.33% (1/12)
	20～29	3.49% (3/86)
	30～39	0% (0/78)
	40～49	3.57% (1/28)
	50～59	1.45% (1/69)
	60～69	4.12% (4/97)
	70～79	1.64% (2/122)
	80 歳以上	6.38% (3/47)
対象眼重症度* (n=537)	重症	0% (0/29)
	中等症	3.21% (12/374)
	軽症	2.24% (3/134)
眼の基礎疾患 ・ 合併症	なし	2.23% (9/403)
	あり	2.76% (6/217)
	重症	0% (0/9)
	中等症	2.82% (2/71)
	軽症	2.92% (4/137)
眼の既往歴	なし	2.36% (12/509)
	あり	2.70% (3/111)
基礎疾患 ・ 合併症	なし	2.37% (9/379)
	あり	2.49% (6/241)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

既往歴	なし	2.22% (13/586)
	あり	5.88% (2/34)
薬剤アレルギー	なし	2.22% (13/585)
	あり	5.71% (2/35)
併用薬	なし	2.19% (8/366)
	あり	2.76% (7/254)
併用薬 (眼の基礎疾患・合併症) (n=566)	なし	2.29% (12/523)
	あり	4.65% (2/43)

※：術前無菌試験では観察項目から除外した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること。

主な点眼液との配合変化(本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察)は下表のとおりであった³⁾。

配合変化あり※1	リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、ニフラン点眼液 0.1%、ジクロード点眼液 0.1%、プロナック点眼液 0.1%、点眼・点鼻用リンデロン A 液、リザベン点眼液 0.5%、インタール点眼液 2%、タチオン点眼用 2%、ミドリン M 点眼液 0.4%、キサラン点眼液 0.005%、チモプトール点眼液 0.25%、チモプトール XE 点眼液 0.5%、トルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン TG 点眼液 0.5%、フラビタン点眼液 0.05%、レスキュラ点眼液 0.12%※2
----------	--

※1：混合直後または室温で 1 時間放置後に外観変化(白濁)が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響を受け、有効成分が析出するためと推測された。

※2：本剤 2mL と配合薬剤 2mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察

14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。

(解説)

14.2

薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載しました。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがあります。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載しました。

閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載しました。

併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまいます。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも 5 分以上の間隔をあ

けて点眼するよう指導してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁するとの報告がある^{4), 5)}。

(解説)

ソフトコンタクトレンズを本剤に繰り返し浸漬処理を行った結果、レンズの白濁を認めました。これは pH の変動により本剤の有効成分であるトスフロキサシンの結晶が析出し付着したと推測されます^{31), 32)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験³³⁾

トスフロキサシントシル酸塩水和物をマウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、モルモットに投与して中枢神経系、呼吸・血管器系、腎機能、自律神経系及び平滑筋、血液等に対する作用を検討した結果、特記すべき事項は以下のとおりであった。

試験項目	動物、他	方法及び結果
中枢神経系	ネコ	10~30mg/kg 静脈内投与で脳波に徐波化を示した。
呼吸・循環器系	イヌ	麻酔イヌでは、3~10mg/kg 静脈内投与で用量依存的な呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少及び T 波増高、QRS 低電位化、PR 間隔延長などの心電図変化を示した。
腎機能	ラット	300~1000mg/kg 経口投与で電解質排泄増加作用を示したが、PSP 排泄には影響を与えなかった。
自律神経系及び平滑筋	ラット	1000mg/kg 経口投与で胃排出の軽度抑制を示した。
	マウス	1000mg/kg 経口投与で瞳孔のわずかな縮小作用を示した。
	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ g/ml で摘出胃、回腸及び子宮運動を亢進させ、摘出結腸運動を抑制した。
その他	ラット	1000mg/kg 十二指腸内及び経口投与でそれぞれ胃液分泌及び後肢足蹠の Carrageenin 浮腫を軽度に抑制した。

(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³⁴⁾

【トスフロキサシントシル酸塩水和物の LD₅₀ 値】

動物	週・月齢	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
			経口	皮下	腹腔内	静脈内
ラット (SD)	6 週	♂	>6,000	>6,000	>6,000	270
	6 週	♀	>6,000	>6,000	>6,000	>300
マウス (ICR)	6 週	♂	>6,000	>6,000	>6,000	196 (148~330)
	6 週	♀	>6,000	>6,000	>6,000	247 (214~311)
イヌ (ビーグル)	11 カ月	♀	>3,000	—	—	—

(): 95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験

1) ウサギにおける 4 週間反復点眼眼毒性試験³⁵⁾

有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、1 日 3 回(3 時間間隔)、4 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められなかった。

2) ウサギにおける 13 週間反復点眼眼毒性試験³⁶⁾

有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、1 日 8 回(1 時間間隔)、13 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められなかった。

3) ウサギにおける 39 週間反復点眼眼毒性試験²⁴⁾

有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の両眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液(0.3%、0.6%、0.9%)を 1 回 50 μ L、1 日 8 回(1 時間間隔)、39 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、0.3%及び 0.6%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液ではいずれの検査においても異常は認められなかった。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液では投与 13 週目以降にごく軽度な眼瞼結膜の発赤が認められたが、休薬 2 週目で回復傾向を示した。

4) 幼若ウサギにおける 13 週間反復点眼眼毒性試験²⁵⁾

離乳直後(6 週齢)の有色ウサギ(ダッチ種、雄性)の両眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液(0.3%、0.6%、0.9%)を 1 回 50 μ L、1 日 8 回(1 時間間隔)、13 週間反復点眼し、眼科的検査、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、0.3%および 0.6%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液ではいずれの検査においても異常は認められなかった。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液では投与 8 週目以降にごく軽度な眼瞼結膜の発赤が認められたが、休薬 2 週目で回復した。

5) ラット、イヌにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験^{37),38)}

SD 系ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物 80、400、2,000mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した結果、80mg/kg を除く投与各群に軽度軟便が、投与各群に尿沈渣中への結晶析出及び盲腸腔の拡張が、80mg/kg を除く投与各群の少数例に腎尿細管腔の結晶析出、腎の軽度～中等度の組織学的異常が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。最大無影響量は 80mg/kg であった。

また、ビーグル犬にトスフロキサシントシル酸塩水和物 25、100、400mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した結果、25mg/kg を除く投与各群で薬剤の糞中への排泄がみられた。また、投与各群で尿沈渣中への結晶析出がみられた。400mg/kg の少数例に軽度体重減少が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。最大無影響量は 100mg/kg であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

【トスフロキサシントシル酸塩水和物の生殖発生毒性試験】³⁹⁾

動物種	投与期間	投与経路 投与量(mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	所見
Seg. I ラット	♂:交配前 63 日間 ～交配期間	経口投与 0、80、500、3000	親の生殖能力:3000 胎仔:3000	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(SD系)	♀:交配 15 日前～ 妊娠 7 日		一般毒性学的:80 未満	
Seg. II ラット (SD系)	♀:妊娠 7 日～17 日	経口投与 0、80、500、3000	母獣:3000 胎児:80 出生児:500 一般毒性学的:80 未満	胎児、出生児では 3000mg/kg 群で 13 肋骨の短小、母獣は全群で一過性の摂餌量減少が認められた。
Seg. III ラット (SD系)	♀:妊娠 17 日～ 分娩後 21 日	経口投与 0、80、500、3000	母獣の分娩:3000 母獣の哺育:3000 出生児:80 未満 一般毒性学的:80 未満	出生児は全群の 4 日齢児で一過性の脛骨の変形、母獣は全群で一過性の摂餌量減少、摂水量増加、軟便、盲腸腔の拡大が認められた。

Seg. I :妊娠前及び妊娠初期投与試験

Seg. II :器官形成期投与試験

Seg. III :周産期及び授乳期投与試験

(6) 局所刺激性試験

<眼刺激性試験>

①ウサギにおける 1 日頻回点眼による眼刺激性試験²⁴⁾

白色ウサギ(日本白色種、雄性)の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、15 分間隔で 32 回点眼し、眼科的検査及び眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施したが、異常は認められず、眼刺激性は示さなかった。

②ウサギにおける 7 日間反復点眼による眼刺激性試験⁴⁰⁾

白色ウサギ(日本白色種、雄性)の左眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液(0.3%、0.6%、0.9%)を 1 回 50 μ L、1 日 8 回(1 時間間隔)、7 日間反復点眼し、眼科的検査を実施した。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液については、さらに眼組織の病理組織学的検査及び眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、眼刺激性は示さなかった。

③幼若ウサギにおける単回点眼による眼刺激性試験²⁵⁾

開眼直後(14 又は 15 日齢)の白色ウサギの左眼に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L 点眼し、眼科的検査、眼組織の病理組織学的検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、開眼直後のウサギに対する眼刺激性は示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴¹⁾

モルモットでのアナフィラキシー反応、ウサギ、ラット及びビーグル犬での免疫原性、マウスでの IgE 抗体産生能及び試験管内直接クームス試験の検討において、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性⁴²⁾

培養細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験及び染色体異常試験において、いずれも変異原性は認められなかった。

3) 細胞毒性⁴³⁾

チャイニーズハムスター由来の V79 細胞に対して、48 時間処理での細胞増殖 50%抑制濃度は 12 μ

g/mLで、*in vitro*で細胞増殖を抑制したが細胞は100%近く生存しており、検体除去により細胞の増殖能は回復した。

4) 腎毒性³⁷⁾

ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物を6カ月間経口投与した時、尿中に結晶析出が観察され、又2,000mg/kg、400mg/kg群の少数例に腎皮質の間質細胞浸潤や尿細管上皮の変性、尿細管腔の拡張などの変化が軽度～中等度にみられたが、28日間投与試験の結果と比較して腎障害の増強は認められなかった。

5) 皮膚感作性⁴⁴⁾

モルモットを用い、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の皮膚感作性を検討した結果、皮膚感作性は認められなかった。

6) 皮膚光感作性⁴⁴⁾

モルモットを用い、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の皮膚光感作性を検討した結果、皮膚光感作性は認められなかった。

7) 角膜上皮創傷治癒に対する影響⁴⁵⁾

ウサギ角膜上皮剥離モデルに、角膜上皮剥離直後より0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回50 μ L、1日8回(1時間間隔)、3日間反復点眼して、角膜上皮剥離後0、24、48、72時間目に角膜上皮欠損部面積率(角膜上皮剥離直後の創傷面積に対する割合)を測定した。その結果、各測定時間において対照である生理食塩液との間に創傷面積率で有意な差は認められず、生理食塩液と同様な創傷治療の経過を示した。

8) 光照射品の1日頻回点眼による眼刺激性試験⁴⁶⁾

白色ウサギの左眼に240万lx・hrの光を照射した0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液(シュリンク包装及び無包装)を1回50 μ L、1時間間隔で8回点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的観察、並びに剖検を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、眼刺激性はなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: オゼックス点眼液 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分: トスフロキサシントシル酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間: 3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし
くすりのしおり: あり
その他の患者向け資材: オゼックス点眼液 0.3%をお使いになる方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: (経口剤) オゼックス細粒小児用 15%、オゼックス錠小児用 60mg、オゼックス錠 75、オゼックス錠 150、トスキサシン錠 75mg、トスキサシン錠 150mg
同 効 薬: ノルフロキサシン点眼液、オフロキサシン点眼液、レボフロキサシン点眼液、ロメフロキサシン点眼液、ガチフロキサシン点眼液、モキシフロキサシン点眼液

7. 国際誕生年月日

1990 年 1 月 23 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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
オゼックス点眼液 0.3%	2006 年 1 月 23 日	21800AMZ10003000	2006 年 4 月 28 日	2006 年 5 月 11 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 2014 年 9 月 26 日
内容: 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間: 6 年 (2006 年 1 月 23 日～2012 年 1 月 22 日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等 (平成 18 年厚生労働省告示第 107 号) の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日付) の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

本剤は、平成 18 年 3 月 6 日付、厚生労働省告示第 107 号に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

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
オゼックス点眼液 0.3%	1319751Q1020	1319751Q1020	117089402	620003475

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 湖景哲雄、他:医薬品研究 19(4) 682,1988
- 2) 社内資料:安定性試験
- 3) 社内資料:配合変化試験
- 4) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:47-54
- 5) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:55-67
- 6) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:95-110
- 7) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:111-117
- 8) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:118-129
- 9) 北野周作ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:68-80
- 10) 秦野寛ほか:眼科手術. 2010;23(2):314-320
- 11) 神山朋子ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:3-11
- 12) 社内資料:抗菌活性(承認年月日:2006年1月23日、CTD2.6.2.2.1)
- 13) 二口直子ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:12-17
- 14) 社内資料:抗菌活性(承認年月日:2006年1月23日、CTD2.6.2.2.2.1)
- 15) 保田隆ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):95-109
- 16) Junichi Mitsuyama:J.A.C. 1999;44:201-207
- 17) 水永真吾ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:18-25
- 18) 橋本茂一:化学療法の領域. 1990;6(8):90-101
- 19) 前田豊男ほか:Jpn. J. Antibiotics. 1989;42(4):854-867
- 20) 中村孝ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):710-726
- 21) 山内大司ほか:西日本泌尿器科. 1992;54:2024-2029
- 22) 社内資料:ウサギにおける眼組織内濃度
- 23) 福島容子ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:26-32
- 24) 木澤和夫ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:33-36
- 25) 木澤和夫ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:37-40
- 26) 社内資料:細胞内移行性
- 27) 社内資料:合成メラニンとの結合に関する検討
- 28) 保田隆ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):143-148
- 29) 田井賢ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):208-214
- 30) 中島光好ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):158-180
- 31) 社内資料:ソフトコンタクトレンズに対する影響
- 32) 社内資料:ソフトコンタクトレンズに対する影響
- 33) 平井嗣郎ほか:Jpn. J. Antibiotics. 1989;42(4):831-853
- 34) 河村泰仁ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):221-232
- 35) 社内資料:ウサギにおける4週間反復点眼毒性試験
- 36) 社内資料:ウサギにおける13週間反復点眼毒性試験
- 37) 米田豊昭ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):233-249
- 38) 中川重仁ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):250-293
- 39) 中田弘子ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):294-319
- 40) 社内資料:ウサギにおける7日間頻回点眼眼刺激性試験
- 41) 柴田哲夫ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):320-325
- 42) 中村昌三ほか:Chemotherapy. 1988;36(S-9):326-336
- 43) 米田豊昭ほか:Jpn. J. Antibiotics. 1995;48(5):791-799
- 44) 木澤和夫ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:41-43
- 45) 木澤和夫ほか:あたらしい眼科. 2006;23 別巻:44-46
- 46) 社内資料:ウサギにおける光照射品眼刺激性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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。

(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

該当資料なし

XIII. 備考

2. その他の関連資料

オゼックス点眼液配合変化試験

ガラス製小試験管にトスフロキサシン点眼液 0.3%と他の点眼液を 1:1 の割合で入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、混合直後と 1 時間後における外観変化及び pH を確認した。

配合薬剤					結果		
分類	有効成分	商品名	製造販売元	pH	配合直後	1 時間後	
					外観変化	外観変化	pH
抗アレルギー薬	アシタザノラスト水和物	ゼベリン点眼液 0.1%	わかもと製薬	5.55	あり	あり	5.41
	イブジラスト	ケタス点眼液 0.01%	杏林製薬	6.45	なし	なし	5.26
	オロパタジン塩酸塩	バタノール点眼液 0.1%	ノバルティスファーマ	7.09	あり	あり	6.83
	クロモグリク酸ナトリウム	インタール点眼液 2%	サノフィ	5.60	あり	あり	5.29
		インタール点眼液 UD2%	サノフィ	5.43	あり	あり	5.98
		アルギノン点眼液 2%	東亜薬品	5.41	あり	あり	5.12
		クモロール点眼液 2%	ニッデン	5.89	あり	あり	5.92
		クロモリーク点眼液 2%	テイカ製薬	5.34	あり	あり	5.24
		ルゲオン点眼液 2%	わかもと製薬	6.44	あり	あり	6.53
		クールウェイ点眼液 2%	高田製薬	5.47	あり	あり	5.35
		クロモフェロン点眼液 2%	千寿製薬	5.55	あり	あり	5.27
		ノスラン点眼液 2%	科研製薬	5.83	あり	あり	6.03
		ザジテン点眼液 0.05%	ノバルティスファーマ	5.31	なし	なし	5.24
	ケトチフェンフマル酸塩	フサコール点眼液 0.05%	メディサ新薬	5.34	なし	なし	5.19
		マゴチフェン点眼液 0.05%	鶴原製薬	5.30	なし	なし	5.23
	シクロスポリン	バビロックミニ点眼液 0.1%	参天製薬	6.93	あり	あり	6.33
	トラニラスト	リザベン点眼液 0.5%	キッセイ薬品工業	7.47	あり	あり	7.64
		アレニスト点眼液 0.5%	東亜薬品	7.46	あり	あり	7.56
		トラメラス点眼液 0.5%	ニッデン	7.46	あり	あり	7.60
	ベミロラストカリウム	アレギサル点眼液 0.1%	参天製薬	7.82	あり	あり	6.69
		アラジオフ点眼液 0.1%	キョーリンメディオ	7.75	あり	あり	6.80
		ベミラストン点眼液 0.1%	アルフレッサファーマ	7.86	あり	あり	6.68
		ベミリドン点眼液 0.1%	テイカ製薬	8.01	あり	あり	7.54
	レボカバステチン塩酸塩	リボスチン点眼液 0.025%	ヤンセンファーマ	6.99	あり	あり	6.85
		レボカバステチン塩酸塩点眼液 0.025%「TOA」	東亜薬品	7.08	あり	あり	6.72
	エビナスチン塩酸塩	アレジオン点眼液 0.05%	参天製薬	6.98	あり	あり	6.80
ステロイド系抗炎症薬	デキサメタゾンメタスルホ	サンテゾーン点眼液 (0.1%)	参天製薬	5.51	あり	あり	5.37
	安息香酸エステルナトリウム	D・E・X0.1%点眼液 T	日東メディック	5.12	あり	あり	5.04
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	オルガドロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%	共和クリティケア	7.86	あり	あり	7.82
	フルオロメロン	フルメロン点眼液 0.02%	参天製薬	7.28	あり	あり	6.82
		フルメロン点眼液 0.1%	参天製薬	7.28	あり	あり	6.83
		オドメール点眼液 0.02%	千寿製薬	6.94	なし	なし	5.67
		オドメール点眼液 0.05%	千寿製薬	7.02	なし	なし	5.61
		オドメール点眼液 0.1%	千寿製薬	6.90	なし	なし	5.66

配合相手製品の会社名・製品名は、2018 年 1 月時点の各製品添付文書によるものであり、変更に留意すること。

配合薬剤					結果		
分類	有効成分	商品名	製造販売元	pH	配合直後	1 時間後	
					外観変化	外観変化	pH
ステロイド系抗炎症薬	フルオロメトロン	フルオメソロン 0.02%点眼液	日本点眼薬研究所	6.92	あり	あり	6.61
		フルオメソロン 0.05%点眼液	日本点眼薬研究所	6.90	あり	あり	6.63
		フルオメソロン 0.1%点眼液	日本点眼薬研究所	6.92	あり	あり	6.63
		フルオロメトロン 0.02%点眼液 T	日東メディック	7.20	あり	あり	6.74
		フルオロメトロン 0.1%点眼液 T	日東メディック	7.24	あり	あり	6.77
		ビトス点眼液 0.1%	わかもと製薬	6.75	なし	あり	6.58
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン点眼液 0.01%	塩野義製薬	7.86	あり	あり	7.56
		リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%	塩野義製薬	7.88	あり	あり	7.56
		サンベタゾン眼耳鼻科用液 0.1%	参天製薬	7.33	あり	あり	6.79
		ベルベゾロン眼耳鼻科用液 0.1%	ニッデン	7.79	あり	あり	7.81
		リノロサル眼耳鼻科用液 0.1%	わかもと製薬	8.09	あり	あり	8.05
		リンベタ PF 眼耳鼻科用液 0.1%	日本点眼薬研究所	8.05	あり	あり	7.99
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、 フラジオマイシン硫酸塩	点眼・点鼻用リンデロン A 液	塩野義製薬	7.00	あり	あり	6.86
非ステロイド系抗炎症薬	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	AZ 点眼液 0.02%	ゼリア新薬工業	7.79	あり	あり	7.69
		アズラビン点眼液 0.02%	日本点眼薬研究所	7.76	あり	あり	7.66
		アズレン点眼液 0.02%「ニットー」	日東メディック	8.03	あり	あり	7.94
		アズレン点眼液 0.02%「わかもと」	わかもと製薬	8.01	あり	あり	7.95
		アゾテシン点眼液 0.02%	参天製薬	7.53	あり	あり	7.59
	ジクロフェナクナトリウム	ジクロード点眼液 0.1%	わかもと製薬	7.34	あり	あり	7.43
		ジクロフェナック点眼液 0.1%T	東亜薬品	7.10	あり	あり	7.10
	ネバフェナク	ネバナック懸濁性点眼液 0.1%	ノバルティスファーマ	7.55	なし	なし	6.58
	ブラノプロフェン	ニフラン点眼液 0.1%	千寿製薬	7.64	あり	あり	7.72
		プロラン点眼液 0.1%	参天製薬	8.11	あり	あり	8.00
		ムルキナ点眼液 0.1%	日東メディック	7.57	あり	あり	7.58
	ブロムフェナクナトリウム水和物	ブロナック点眼液 0.1%	千寿製薬	8.30	あり	あり	8.29
	リゾチーム塩酸塩	ムコゾーム点眼液 0.5%	参天製薬	5.40	なし	なし	5.38
抗菌薬	オフロキサシン	オフロキシ点眼液 0.3%	東亜薬品	6.43	あり	あり	5.47
		タリビット点眼液 0.3%	参天製薬	6.54	あり	あり	5.69
	ガチフロキシ点眼液 0.3%	ガチフロ点眼液 0.3%	千寿製薬	5.97	なし	あり	4.57
	クロラムフェニコール	クロラムフェニコール点眼液 0.5%「ニットー」	日東メディック	6.55	なし	なし	6.56
	ゲンタマイシン硫酸塩	硫酸ゲンタマイシン点眼液 0.3%「ニットー」	日東メディック	6.15	あり	あり	5.98
	ジベカシン硫酸塩	パニマイシン点眼液 0.3%	MeijiSeika ファルマ	6.72	なし	なし	6.28
	セフメノキシム塩酸塩	ベストロン点眼用 0.5%	千寿製薬	7.16	あり	あり	6.86
	トブラマイシン	トブラシン点眼液 0.3%	日東メディック	7.29	なし	なし	6.90
	モキシフロキサシン塩酸塩	ベガモックス点眼液 0.5%	ノバルティスファーマ	6.75	あり	あり	5.94
	レボフロキサシン水和物	クラビット点眼液 0.5%	参天製薬	6.58	あり	あり	5.94
	ノフロキサシン	ノフロ点眼液 0.3%	日医工	5.21	なし	あり	4.85
	塩酸ロメフロキサシン	ロメフロ点眼液 0.3%	千寿製薬	5.18	なし	あり	3.68

配合相手製品の会社名・製品名は、2018 年 1 月時点の各製品添付文書によるものであり、変更に留意すること。

XIII. 備考

配合薬剤					結果		
分類	有効成分	商品名	製造販売元	pH	配合直後	1 時間後	
					外観変化	外観変化	pH
緑内障治療薬	イソプロピルウノプロストン	レスキュラ点眼液 0.12%	スキャンボファーマ	5.91	なし	あり	3.89
	カルテオロール塩酸塩	ミケラン点眼液 2%	大塚製薬	6.72	なし	あり	5.87
		ミケラン LA 点眼液 1%	大塚製薬	6.39	あり	あり	5.64
		ミケラン LA 点眼液 2%	大塚製薬	6.57	あり	あり	5.80
		カルテオロール点眼液 T2%	東亜薬品	6.71	なし	あり	5.97
		ジビペフリン塩酸塩	ビバペフリン塩酸塩 0.1%	参天製薬	5.34	なし	なし
	タフルプロスト	タフルプロスト点眼液 0.0015%	参天製薬	5.99	なし	あり	4.77
	チモロールマレイン酸塩	チモプトール点眼液 0.25%	参天製薬	6.83	あり	あり	6.76
		チモプトール点眼液 0.5%	参天製薬	6.84	あり	あり	6.78
		チモプトール XE 点眼液 0.25%	参天製薬	6.90	あり	あり	5.49
		チモプトール XE 点眼液 0.5%	参天製薬	6.93	あり	あり	5.96
		リズモン TG 点眼液 0.5%	わかもと製薬	7.59	あり	あり	6.98
		リズモン点眼液 0.5%	わかもと製薬	6.90	なし	なし	6.72
		チモレート点眼液 0.25%	ニッデン	6.74	あり	あり	6.57
		チモレート点眼液 0.5%	ニッデン	6.88	あり	あり	6.75
		チモロール点眼液 T0.5%	東亜薬品	6.77	なし	なし	5.18
		チモロール点眼液 0.5%「テイカ」	テイカ製薬	6.73	あり	あり	6.58
		ファルチモ点眼液 0.5	キョーリンリメディオ	6.83	あり	あり	6.70
		トラボプロスト	トラバタンズ点眼液 0.004%	ノバルティスファーマ	5.77	なし	なし
	ドルゾラミド塩酸塩	トルソプト点眼液 1%	参天製薬	5.71	なし	あり	5.41
	ニブラジロール	ハイバジールコーワ点眼液 0.25%	興和	6.97	あり	あり	6.43
		ニブラジロール点眼液 0.25%「TOA」	東亜薬品	7.01	あり	あり	6.53
	ブナゾシン塩酸塩	デタントール 0.01%点眼液	参天製薬	6.01	なし	なし	5.59
	プリンゾラミド	エイゾプト懸濁性点眼液 1%	ノバルティスファーマ	7.40	なし	なし	6.43
	ベタキソロール塩酸塩	ベトブディックエス懸濁性点眼液 0.5%	ノバルティスファーマ	7.47	あり	あり	5.99
		ベトブディック点眼液 0.5%	ノバルティスファーマ	6.69	なし	なし	5.16
		ベタキソロール点眼液 0.5%「SW」	沢井製薬	7.07	なし	あり	5.10
	ラタノプロスト	キサラン点眼液 0.005%	ファイザー	6.74	あり	あり	6.61
	レボブノロール塩酸塩	ミロル点眼液 0.5%	杏林製薬	6.75	あり	あり	6.26
	ブリモニジン酒石酸塩	アイファガン点眼液 0.1%	千寿製薬	7.21	あり	あり	5.83
	ビマトプロスト	ルミガン点眼液 0.03%	千寿製薬	7.07	あり	あり	6.33
	ドルゾラミド塩酸塩,チモロールマレイン酸塩	コソプト配合点眼液	参天製薬	5.72	なし	あり	5.50
	ラタノプロスト,チモロールマレイン酸塩	ザラカム配合点眼液	ファイザー	6.03	あり	あり	5.87
	トラボプロスト,チモロールマレイン酸塩	デュオトラバ配合点眼液	ノバルティスファーマ	6.93	なし	なし	6.82
白内障治療薬	グルタチオン	タチオン点眼用 2%	長生堂製薬	6.15	なし	あり	5.57
	ビレノキシン	カタリン点眼用 0.005%	千寿製薬	5.94	なし	なし	5.53
		カタリン K 点眼用 0.005%	千寿製薬	5.84	なし	なし	5.64
		カリーユニ点眼液 0.005%	参天製薬	3.58	なし	あり*	4.55
		ビレノキシン点眼用 0.005%「ニットー」	日東メディック	5.81	なし	なし	5.60

*:カリーユニ点眼液 0.005%の外観変化は色の変化のみ

配合相手製品の会社名・製品名は、2018 年 1 月時点の各製品添付文書によるものであり、変更に留意すること。

配合薬剤					結果		
分類	有効成分	商品名	製造販売元	pH	配合直後	1 時間後	
					外観変化	外観変化	pH
角膜治療薬	FAD ナトリウム	フラビタン点眼液 0.05%	トーアエイヨー	5.87	あり	あり	5.55
		FAD 点眼液 0.05%「サンテン」	参天製薬	5.55	あり	あり	5.38
	FAD ナトリウム, コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	ムコファジン点眼液	わかもと製薬	5.40	あり	あり	5.11
	ジクアホソルナトリウム	ジクアス点眼液 3%	参天製薬	7.38	あり	あり	6.65
	精製ヒアルロン酸ナトリウム	ヒアレイン点眼液 0.1%	参天製薬	6.41	なし	なし	5.72
		ヒアレインミニ点眼液 0.1%	参天製薬	6.50	なし	なし	5.75
		ヒアレインミニ点眼液 0.3%	参天製薬	6.36	なし	なし	5.69
		ヒアロンサン点眼液 0.1%	東亜薬品	6.68	あり	あり	5.30
		アイケア点眼液 0.1%	科研製薬	6.45	あり	あり	5.78
		ティアバランス点眼液 0.1%	千寿製薬	7.09	なし	なし	5.79
	ホウ酸・無機塩類配合剤	人工涙液マイティア点眼液	千寿製薬	7.44	あり	あり	7.36
	レバミド	ムコスタ点眼液 UD2%	大塚製薬	5.89	なし	なし	5.48
散瞳薬	アトロピン硫酸塩水和物	日点アトロピン点眼液 1%	日本点眼薬研究所	5.75	あり	あり	5.52
	トロピカミド	ミドリン M 点眼液 0.4%	参天製薬	5.48	なし	あり	5.33
	トロピカミド,フェニレフリン塩酸塩	ミドリン P 点眼液	参天製薬	5.58	なし	なし	5.57
	フェニレフリン塩酸塩	ネオシネジンコーワ 5%点眼液	興和	5.43	あり	あり	5.39
その他	塩化カリウム,塩化ナトリウム	ソフトサンティア	参天製薬	7.14	なし	なし	6.86
	オキシプロカイン塩酸塩	ベノキシール点眼液 0.4%	参天製薬	4.52	なし	あり	4.11
		ラクミン点眼液 0.05%	参天製薬	4.46	なし	なし	4.12
	シアノコバラミン	サンコバ点眼液 0.02%	参天製薬	5.83	なし	なし	5.50
		ソフティア点眼液 0.02%	千寿製薬	6.82	なし	なし	5.59
		ビタコパール点眼液 0.02%	東亜薬品	5.73	なし	なし	5.34
	ネオスチグミンメチル硫酸塩配合	ミオピン点眼液	参天製薬	5.79	なし	なし	5.43
	ビマリシン	ビマリシン点眼液 5%「センジュ」	千寿製薬	7.35	なし	なし	6.90
	ピロカルピン塩酸塩	サンピロ点眼液 2%	参天製薬	5.14	なし	なし	5.14

配合相手製品の会社名・製品名は、2018 年 1 月時点の各製品添付文書によるものであり、変更に留意すること。

