

## 医薬品インタビューフォーム

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

ニューキノロン系経口抗菌製剤

日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩錠

**オゼックス<sup>®</sup>錠 75**

OZEX<sup>®</sup> Tablets

**オゼックス<sup>®</sup>錠 150**

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒

**オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用 15%**

OZEX<sup>®</sup> Fine granules 15% for pediatric

日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩錠

**オゼックス<sup>®</sup>錠小児用 60mg**

OZEX<sup>®</sup> Tablets 60mg for pediatric

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、細粒剤
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	錠 75 : 1錠 中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 75 mg 錠 150 : 1錠 中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg 細粒小児用 15% : 1g 中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg 錠小児用 60mg : 1錠 中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 60 mg
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）, tosylfloxacin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	オゼックス錠 75・150 製造販売承認年月日：1990年1月23日 薬価基準収載年月日：1990年4月20日 販売開始年月日：[錠 75] 1990年7月16日 [錠 150] 1990年4月20日 オゼックス細粒小児用 15% 製造販売承認年月日：2009年10月16日 薬価基準収載年月日：2009年12月11日 販売開始年月日：2010年1月12日 オゼックス錠小児用 60mg 製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年7月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フィルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士フィルム富山化学株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-502-620 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル ホームページ：http://fftc.fujifilm.co.jp/

本 IF は 2020 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

### 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「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

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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。

(2020年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12
1. 開発の経緯.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） ....	12
2. 製品の治療学的特性 .....	1	9. 溶出性 .....	12
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	10. 容器・包装.....	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(1)注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	器・包装に関する情報.....	13
(1)承認条件 .....	3	(2)包装.....	13
(2)流通・使用上の制限事項 .....	3	(3)予備容量.....	13
6. RMPの概要 .....	3	(4)容器の材質.....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 別途提供される資材類 .....	14
1. 販売名 .....	4	12. その他.....	14
(1)和名.....	4	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>15</b>
(2)洋名.....	4	1. 効能又は効果 .....	15
(3)名称の由来.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	15
2. 一般名 .....	4	3. 用法及び用量 .....	17
(1)和名（命名法） .....	4	(1)用法及び用量の解説 .....	17
(2)洋名（命名法） .....	4	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	17
(3)ステム（s t e m） .....	4	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	17
3. 構造式又は示性式.....	4	5. 臨床成績.....	18
4. 分子式及び分子量 .....	4	(1)臨床データパッケージ.....	18
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4	(2)臨床薬理試験 .....	19
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 .....	4	(3)用量反応探索試験 .....	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	(4)検証的試験 .....	20
1. 物理化学的性質.....	5	(5)患者・病態別試験 .....	26
(1)外観・性状.....	5	(6)治療的使用 .....	27
(2)溶解性 .....	5	(7)その他 .....	28
(3)吸湿性.....	5	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>30</b>
(4)融点（分解点）, 沸点, 凝固点.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
(5)酸塩基解離定数.....	5	2. 薬理作用.....	30
(6)分配係数 .....	6	(1)作用部位・作用機序 .....	30
(7)その他の主な示性値 .....	6	(2)薬効を裏付ける試験成績 .....	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	(3)作用発現時間・持続時間 .....	45
3. 有効成分の確認試験法, 定量法 .....	7	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>46</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	1. 血中濃度の推移.....	46
1. 剤形.....	8	(1)治療上有効な血中濃度.....	46
(1)剤形の区別.....	8	(2)臨床試験で確認された血中濃度 .....	46
(2)製剤の外観及び性状 .....	8	(3)中毒域 .....	50
(3)識別コード.....	8	(4)食事・併用薬の影響 .....	50
(4)製剤の物性.....	8	2. 薬物速度論的パラメータ .....	51
(5)その他.....	8	(1)解析方法.....	51
2. 製剤の組成.....	9	(2)吸収速度定数 .....	51
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	9	(3)消失速度定数 .....	51
(2)電解質等の濃度.....	9	(4)クリアランス .....	51
(3)熱量.....	9	(5)分布容積.....	51
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	9	(6)その他 .....	52
4. 力価.....	9	3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	52
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	(1)解析方法.....	52
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10	(2)パラメータ変動要因 .....	52

4. 吸収.....	52	1. 薬理試験.....	85
5. 分布.....	52	(1)薬効薬理試験.....	85
(1)血液-脳関門通過性.....	52	(2)安全性薬理試験.....	85
(2)血液-胎盤関門通過性.....	53	(3)その他の薬理試験.....	85
(3)乳汁への移行性.....	53	2. 毒性試験.....	86
(4)髄液への移行性.....	53	(1)単回投与毒性試験.....	86
(5)その他の組織への移行性.....	53	(2)反復投与毒性試験.....	87
(6)血漿蛋白結合率.....	54	(3)遺伝毒性試験.....	87
6. 代謝.....	54	(4)がん原性試験.....	87
(1)代謝部位及び代謝経路.....	54	(5)生殖発生毒性試験.....	87
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、 寄与率.....	54	(6)局所刺激性試験.....	88
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	54	(7)その他の特殊毒性.....	88
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率55		<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>89</b>
7. 排泄.....	55	1. 規制区分.....	89
8. トランスポーターに関する情報.....	58	2. 有効期間.....	89
9. 透析等による除去率.....	58	3. 包装状態での貯法.....	89
10. 特定の背景を有する患者.....	58	4. 取扱い上の注意.....	89
11. その他.....	59	5. 患者向け資材.....	89
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....</b>	<b>60</b>	6. 同一成分・同効薬.....	89
1. 警告内容とその理由.....	60	7. 国際誕生年月日.....	89
2. 禁忌内容とその理由.....	60	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.....	90
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	60	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.....	90
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	91
5. 重要な基本的注意とその理由.....	61	11. 再審査期間.....	91
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	62	12. 投薬期間制限に関する情報.....	92
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	62	13. 各種コード.....	92
(2)腎機能障害患者.....	63	14. 保険給付上の注意.....	92
(3)肝機能障害患者.....	63	<b>XI. 文献.....</b>	<b>93</b>
(4)生殖能を有する者.....	63	1. 引用文献.....	93
(5)妊婦.....	63	2. その他の参考文献.....	95
(6)授乳婦.....	64	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>96</b>
(7)小児等.....	64	1. 主な外国での発売状況.....	96
(8)高齢者.....	65	2. 海外における臨床支援情報.....	96
7. 相互作用.....	66	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>97</b>
(1)併用禁忌とその理由.....	66	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.....	97
(2)併用注意とその理由.....	66	(1)粉碎.....	97
8. 副作用.....	71	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過 性.....	98
(1)重大な副作用と初期症状.....	71	2. その他の関連資料.....	99
(2)その他の副作用.....	73		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	83		
10. 過量投与.....	83		
11. 適用上の注意.....	83		
12. その他の注意.....	83		
(1)臨床使用に基づく情報.....	83		
(2)非臨床試験に基づく情報.....	84		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>85</b>		

## 略 語 集

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-10</sub>	投与後 10 時間後までの AUC
AUC <sub>∞</sub>	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	最終測定点までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
CK	クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CRP	C-反応性たん白
CFU	コロニー形成単位
CYP	チトクローム P450
ED <sub>50</sub>	50%有効量
GABA	γ-アミノ酪酸
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MPC	耐性変異株抑制濃度
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔

### 抗菌薬（日本化学療法学会の略語記載）

ABPC	アンピシリン
AZM	アジスロマイシン
BAPC	バカンピシリン
CAM	クラリスロマイシン
CCL	セファクロル
CDTR	セフジトレン
CFDN	セフジニル
CFPN	セフカペン
CLDM	クリンダマイシン
CPF <sub>X</sub>	シプロフロキサシン
CVA / AMPC	クラブラン酸 / アモキシシリン
DOXY	ドキシサイクリン
EM	エリスロマイシン
ENX	エノキサシン
LFLX	ロメフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
MFLX	モキシフロキサシン
MINO	ミノマイシン
NFLX	ノルフロキサシン
OFLX	オフロキサシン
PCG	ベンジルペニシリン
PUFX	プルリフロキサシン
TC	テトラサイクリン
TFLX	トスフロキサシン

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

オゼックス（トスフロキサシントシル酸塩水和物、略号：TFLX）は富山化学工業株式会社（現 富士フイルム富山化学株式会社）において開発されたニューキノロン系の経口抗菌剤である。本剤の活性本体であるトスフロキサシンは、ナフチリジン環の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有し、これによりグラム陰性菌への抗菌力増強と、嫌気性菌に対する抗菌スペクトル拡大、中枢性の副作用軽減が可能となった。本剤はさらに製剤的な安定性や溶解性を高めるためにトスフロキサシンをトシル酸塩とした薬剤である。

オゼックス錠75・錠150は、ブドウ球菌属（MRSAを含む）等のグラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌、バクテロイデス属を含む嫌気性菌、クラミジア・トラコマティス等に広範な抗菌力を示すキノロン系抗菌薬として呼吸器科、泌尿器科、産婦人科、皮膚科、眼科、耳鼻科及び歯科口腔外科領域の感染症を対象に1990年に承認・発売された。

その後、1994年に非淋菌性尿道炎、骨髄炎、化膿性関節炎、2000年に腸チフス、パラチフス、2002年に炭疽（炭疽菌）、コレラ（コレラ菌）の適応が追加承認された。

承認後6年間で、25,129例の使用成績調査を実施し、1998年3月薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、2004年9月承認事項の一部変更すれば薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。2006年11月にはオゼックス錠150の服薬性を向上させた小型製剤が承認された。オゼックス細粒小児用15%は、小児肺炎及び小児中耳炎治療において難治化・重症化の要因となるペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PISP）やペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、並びにβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などの耐性菌に効果が期待でき、幼若動物での関節への影響が弱いことから、入院治療に至る前に使用する外来治療薬の新たな選択肢として、医療現場及び関連学会からの強い要望に応えるべく、開発が行われた。本剤は、2009年10月にキノロン系抗菌薬では初の肺炎及び中耳炎に適応をもつ小児用細粒剤として承認された。さらに、オゼックス錠がテロ対策に伴い適応症として取得した炭疽、コレラについても適応を取得している。759例の使用成績調査を実施し、2017年3月医薬品、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号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、オゼックス細粒小児用15%は、小児呼吸器感染症診療ガイドラインにおけるマイコプラズマ肺炎に対する本剤の位置付けや、関連学会からの要望などを踏まえ、マクロライド系抗菌薬が無効なマイコプラズマ肺炎に対する治療の選択肢の一つとして開発が進められ、2017年3月に適応菌種に肺炎マイコプラズマが追加承認された。

さらに、服用性の観点から細粒剤ではなく錠剤を希望する患者（年長児や小学生、中学生）が多いことが考えられ、医療現場から小児でも飲みやすい大きさの錠剤の開発が望まれていた。そこで、小児専用の錠剤の開発を進め、2018年2月にオゼックス錠小児用60mgが承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

#### 〔錠75・錠150〕

- (1) 呼吸器科、外科・整形外科、泌尿器科、産婦人科、耳鼻科、皮膚科、眼科、歯科口腔外科等における、41疾患（感染症）及びグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）等あわせて30菌種に適応を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 各科領域の急性感染症をはじめ、慢性の呼吸器感染症や複雑性の尿路感染症にも優れた臨床効果を示す。
- (3) グラム陰性菌はもとより、ブドウ球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌や嫌気性菌、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）にも優れた抗菌力を獲得した。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) 大腸菌、インフルエンザ菌、バクテロイデス・フラジリス等の各種β-ラクタマーゼ産生耐性菌や、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）にも優れた抗菌力を示す。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 尿、胆汁をはじめとする各種体液、分泌液及び組織内へ広範かつ良好な移行を示す。（「VII. 5. (5) その他

## I. 概要に関する項目

の組織への移行性」の項参照)

- (6) 承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査における副作用発現率は各々3.23%(143例/4,424例)、0.76%(192例/25,129例)であり、再審査終了時において副作用発現率は1.13%(335例/29,553例)、発現件数は400件であった。主なものは発疹66件(0.22%)、胃・腹部不快感57件(0.19%)、下痢・軟便43件(0.15%)等であった。

### 【 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg 】

- (1) 耐性菌を含む肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に優れた抗菌力を示す。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 小児肺炎（マイコプラズマ肺炎を含む）及び小児中耳炎に優れた臨床効果を示す。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (3) 小児用錠は15%細粒剤と生物学的に同等である。（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (4) 肺炎及び中耳炎の小児患者（1～15歳）を対象とした15%細粒剤の臨床試験において、総症例数235例中、62例（26.38%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、下痢13例（5.53%）、嘔吐10例（4.26%）、傾眠5例（2.13%）、発熱5例（2.13%）、食欲不振5例（2.13%）、腹痛5例（2.13%）等であった（15%細粒剤初回承認時）。

マイコプラズマ肺炎の小児患者（1～15歳）（マイコプラズマ肺炎の疑いを含む）を対象とした15%細粒剤の臨床試験において、総症例数33例中、5例（15.15%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、便秘2例（6.06%）等であった（15%細粒剤適応追加承認時）。

15%細粒剤の製造販売後の使用成績調査において、総症例数759例中、21例（2.77%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、下痢10例（1.32%）、嘔吐8例（1.05%）等であった（15%細粒剤再審査終了時）。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

### 【 錠 150 】

・製剤に製品名をカタカナで印字して識別性の向上を図っている。（「IV. 1. 剤型」の項参照）

### 【 細粒小児用 15% 】

- (1) 15%細粒剤は国内初の小児用ニューキノロン系細粒剤である。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 優れた服用性を示す。15%細粒剤において服用性が評価された172例のうち、「非常に飲みやすい」52.9%、「飲みやすい」46.5%、「ふつう」が0.6%であった。（「IV. 12. その他」の項参照）

### 【錠小児用 60mg】

- (1) 1錠中にトスフロキサシントシル酸塩水和物を60mg含有する錠剤とし、1錠が体重10kgに対応できる錠剤とした。（「IV. 1. 剤型」の項参照）
- (2) 割線を入れることで、5kgごとの体重に対応可能な錠剤とした。（「IV. 1. 剤型」の項参照）
- (3) 噛み砕いたときに苦くないように製剤的工夫で苦みをマスクした。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
- (4) 細粒剤と同様の薬物動態を示すために、溶出速度は錠75、150と比べ早くし、細粒と同程度となるように製剤設計した。（「IV. 9. 溶出性」の項参照）。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年9月時点)

## 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®錠 75、オゼックス®錠 150、オゼックス®細粒小児用 15%、オゼックス®錠小児用 60mg

#### (2) 洋名

OZEX®TAB. 75、OZEX®TAB. 150、OZEX® fine granules 15% for pediatric、OZEX®TAB. 60mg for pediatric

#### (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)

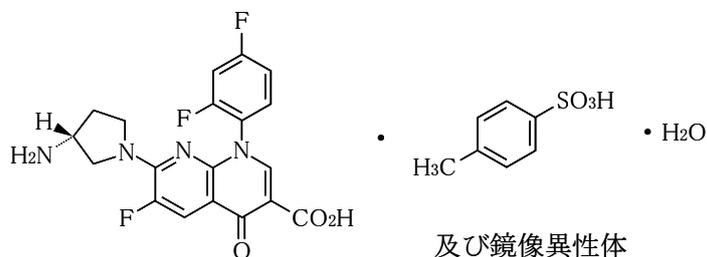
#### (2) 洋名 (命名法)

Tosufloxacin Tosilate Hydrate (JAN), tosufloxacin (INN)

#### (3) ステム (stem)

ナリジクス酸系抗菌薬: -oxacin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式  $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$

分子量 594.56

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

7-[(3*R*)-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

一般名 : トスフロキサシントシル酸塩水和物

略号 : TFLX

治験番号 : T-3262

### 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。また、におい及び味はない<sup>1)</sup>。

#### (2) 溶解性<sup>1)</sup>

各種溶媒における溶解度

溶媒	日本薬局方の溶解性の表現	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)
N,N-ジメチルホルムアミド	溶けやすい	1.5
メタノール	やや溶けにくい	70
水	ほとんど溶けない	10,000 以上
エタノール	ほとんど溶けない	10,000 以上
アセトン	ほとんど溶けない	10,000 以上
酢酸エチル	ほとんど溶けない	10,000 以上
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10,000 以上
クロロホルム	ほとんど溶けない	10,000 以上

各種 pH 溶媒に対する溶解度

pH	緩衝液の種類	溶解性(mL/g)
3	McIlvaine	679
4	McIlvaine	2,640
5	McIlvaine	18,900
6	McIlvaine	41,200
7	McIlvaine	33,100
8	Sørensen	34,300
9	Sørensen	25,600
10	Sørensen	8,280

測定温度：25℃

#### (3) 吸湿性<sup>1)</sup>

25℃、各種相対湿度条件下（7、22.5、52.9、75.3 及び 92.5%RH）で 7 日間放置し、その重量増加率を求めた。その結果、各種相対湿度で本品の重量増加はほとんどなく、吸湿性は認められなかった。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点<sup>1)</sup>

融点：約 254℃(分解)

#### (5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

pKa<sub>1</sub>=5.8(カルボン酸)

pKa<sub>2</sub>=8.7(4-アミノピロリジン基)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

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以下に示す。

測定温度：37℃

溶液（水相）	分配係数
pH 1 (0.1N 塩酸)	0.72
pH 4 (McIlvaine buffer)	0.79
pH 7 (McIlvaine buffer)	0.08
pH 10 (Sørensen buffer)	0.02

#### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

旋光度：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

紫外吸収スペクトル

溶媒	極大吸収波長 (nm)	吸光度 (E <sub>1%<sup>1cm</sup></sub> 値)
メタノール	269	675
	343	304
1N 水酸化ナトリウム・ メタノール混液 (2:98)	262	604
	343	349
	358	298
1N 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	保存期間	保存形態	結果	
長期保存 試験	室温	39 ヶ月	無色透明瓶	変化なし	
加速 試験	40℃ 75%RH 室温	6 ヶ月	無色透明瓶	変化なし	
苛 酷 試 験	熱	50℃	6 ヶ月	無色透明瓶	変化なし
		60℃	3 ヶ月		
		80℃	30 日		
		105℃	30 日		
光	湿度	40℃ 75%RH	6 ヶ月	無色透明瓶 (開栓)	変化なし
		50℃ 80%RH			
	室内散光	12 ヶ月	無色透明瓶	変化なし	
陽光ランプ (10,000lx)	15 日	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			

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

試験	保存条件		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、残存率は99.3%であった
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	
	陽光ランプ (10,000lx)	試料	4日	無色透明瓶	1日目で対照と比較して分解物が認められ、4日目で分解物、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	14日目でいずれのpHでも分解物が認められたが残存率は100.5, 100.9, 100.5%であった

\*中性付近の緩衝液を用いるとき、本品はトスフロキサシンの塩基となり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

[ 錠剤 ] 日局「トスフロキサシントシル酸塩錠」の確認試験法による。

[ 細粒剤 ] 紫外可視吸光度測定法

[ 錠剤 ] 日局「トスフロキサシントシル酸塩錠」の定量法による。

[ 細粒剤 ] 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### IV. 製剤に関する項目

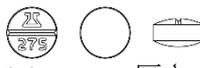
#### 1. 剤形

##### (1) 剤形の区別

オゼックス®錠 75mg、オゼックス®錠 150mg、オゼックス®錠小児用 60mg：フィルムコーティング錠とした。  
オゼックス®細粒小児用 15%：細粒剤とした。

##### (2) 製剤の外観及び性状

オゼックス®錠 75	オゼックス®錠 150
白色のフィルムコーティング錠	
 直径：7.6 mm    厚さ：3.8 mm 重量：185 mg	 直径：8.6 mm    厚さ：4.7 mm 重量：298 mg

オゼックス®細粒小児用 15%				オゼックス®錠小児用 60mg	
色調	形状	におい	味	淡赤色のフィルムコーティング錠 (割線入り)	
淡赤色	細粒	芳香	甘味	 直径：6.6mm    厚さ：3.6mm 重量：124mg	

##### (3) 識別コード

オゼックス錠 75                               : **△OZX** (PTP に表示)  
 オゼックス錠 150                            : 該当しない  
 オゼックス細粒小児用 15%               : 該当しない  
 オゼックス錠小児用 60mg                : **△275** (PTP に表示)

##### (4) 製剤の物性

###### [ 錠 剤 ]

硬度   オゼックス錠 75                       : 約 9kgf  
           オゼックス錠 150                    : 約 9kgf  
           オゼックス錠小児用 60mg        : 約 75N

###### [ 細粒剤 ]

粒度分布：18 号ふるい通過量       100%  
                   30 号ふるい残留量       5%以下  
                   200 号ふるい通過量       10%以下

##### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

オゼックス錠 75 :

1 錠中に日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 75 mg（トスフロキサシンとして 51 mg）含有する。

オゼックス錠 150 :

1 錠中に日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 150 mg（トスフロキサシンとして 102 mg）含有する。

オゼックス細粒小児用 15% :

1g 中に日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 150mg（トスフロキサシンとして 102mg）含有する。

オゼックス錠小児用 60mg :

1 錠中に日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 60 mg（トスフロキサシンとして 40.8 mg）含有する。

オゼックス錠 75	オゼックス錠 150
L-アスパラギン酸、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、含水二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	

オゼックス細粒小児用 15%	オゼックス錠小児用 60mg
白糖、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、三二酸化鉄、香料	L-アスパラギン酸、エリスリトール、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、スクラロース、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、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ、その他 2 成分

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

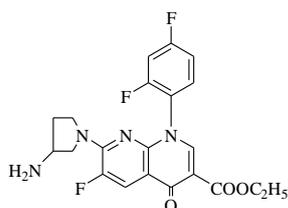
### 4. 力価

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

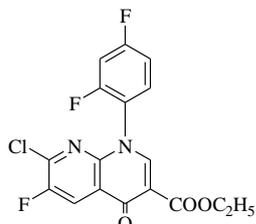
### 5. 混入する可能性のある夾雑物

#### 類縁物質 I



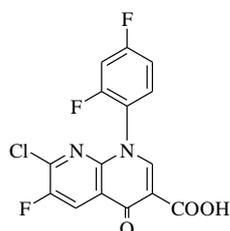
7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

#### 類縁物質 II



7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

#### 類縁物質 III



7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### オゼックス錠 150

試験	保存条件	保存期間又は総照射量	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C 60%RH	24 ヶ月	PTP 包装 ポリ瓶包装	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 ポリ瓶包装	変化なし	
苛酷試験	熱	40°C	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし
			3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (気密)	
	湿度	30°C 75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開放)	変化なし
		40°C 75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開放)	変化なし
光	D65 ランプ (2,000lx)	120 万 lx・hr	無色ガラス瓶 (気密)	変化なし	

試験項目：性状（色及び形状）、確認試験（蛍光反応、呈色反応、紫外可視吸収スペクトル）、溶出性、定量法（含量）、水分

#### IV. 製剤に関する項目

##### オゼックス細粒小児用 15%

試験	保存条件	保存期間又は 総照射量	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	ポリ瓶 (100g)	変化なし	
			アルミ分包	変化なし	
加速 試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ポリ瓶 (100g)	変化なし	
			アルミ分包	変化なし	
苛 酷 試 験	熱	60℃	3 ヶ月	ガラス容器 (密閉)	水分が約 0.6% 減少して約 0.2% となり、溶出率が約 8% 上昇して約 91% となった。その他変化なし
	湿 度	25℃ 85%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	1 ヶ月後に潮解した (規格外)。
				ポリ瓶 (100g)	変化なし
				アルミ分包	変化なし
	光	25℃ 60%RH D65 ランプ (2,000lx)	120 万 lx・hr	無色ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムでカバー)	色が淡赤色から淡黄赤色に変化した (規格外)。含量は約 3.9% 低下し、約 94.5% となった。個々の類縁物質が最大で約 0.30%、類縁物質の総量が約 1.11% となった。その他変化なし
				ポリ瓶 (100g)	変化なし
アルミ分包				変化なし	

試験項目：性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、溶出性、粒度、定量法 (含量)、類縁物質及び水分

##### 50g ポリ瓶と 100g ポリ瓶における相対比較試験

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速 試験	40℃ 75%RH	3 ヶ月	ポリ瓶 (50g)	変化なし
			ポリ瓶 (100g)	変化なし

試験項目：性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、溶出性、粒度、定量法 (含量)、類縁物質及び水分

#### IV. 製剤に関する項目

##### オゼックス錠小児用 60mg

試験	保存条件	保存期間又は 総照射量	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	24 ヶ月 (36 ヶ月まで継続 予定)	PTP/アルミピロー	変化なし	
加速 試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP/アルミピロー	変化なし	
苛 酷 試 験	熱	60℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密閉)	変化なし
	湿 度	25℃ 75%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	水分の増加 (約 2.1%) 及び硬 度の低下 (17N) を認めた。 その他変化なし
				PTP	水分の増加 (約 2.0%) 及び硬 度の低下 (12N) を認めた。 その他変化なし
	光	D65 ランプ (1,000lx)	120 万 lx・hr	PTP/アルミピロー	変化なし
				PTP	変化なし
				ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルム でカバー)	類縁物質の増加 (開始時 : < 0.10%、120 万 lx・hr : 0.10%) を認めた。 その他変化なし
ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルム でカバーし、アルミ箔で覆う)				変化なし	

試験項目：性状、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、溶出性、定量法 (含量)、純度試験 (類縁物質)、水分及び硬度

#### 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)

[ 細粒剤 ]

「XⅢ. 備考 オゼックス細粒小児用 15% 配合変化表」の項参照

#### 9. 溶出性

[ 錠 75 ・ 錠 150 ・ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ] 日局「溶出試験法のパドル法」の溶出性に適合する。

回転数：50 rpm

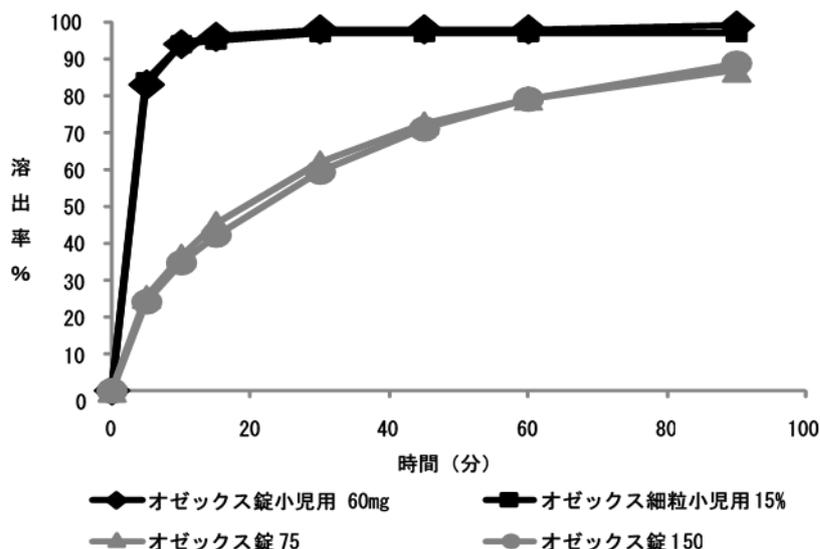
試験液：日本薬局方精製水

試験液量：900 mL

試験液の温度：37±0.5℃

#### IV. 製剤に関する項目

[溶出性の比較— 錠小児用 60mg 細粒小児用 15% 錠 75 錠 150]



[錠 75・錠 150] 日局「トスフロキサシントシル酸塩錠」の溶出性に適合する。

溶出規格	表示量	規定時間	溶出率
試験液：水	75 mg	90 分	65%以上
	150 mg	90 分	65%以上

[細粒小児用 15%]

溶出規格	試料量	規定時間	溶出率
試験液：水	約 1g (トスフロキサシントシル酸塩水和物 約 0.15g に対応する量)	15 分	70%以上

[錠小児用 60mg]

溶出規格	表示量	規定時間	溶出率
試験液：水	60 mg	15 分	70%以上

### 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

該当資料なし

(2) 包装

オゼックス錠 75 : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

オゼックス錠 150 : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、300 錠 [15 錠 (PTP) × 20]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、  
900 錠 [15 錠 (PTP) × 60]

オゼックス細粒小児用 15% : 50g (プラスチックボトル)、100g (プラスチックボトル)、0.5g × 100 包 (分包)

オゼックス錠小児用 60mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[錠 剤]

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

#### IV. 製剤に関する項目

##### [ 細粒剤 ]

分包：セロハン、ポリエチレン、アルミニウム

50g ボトル：ポリエチレン（本体）、ポリエチレン（キャップ）

100g ボトル：ポリエチレン（本体）、ポリプロピレン（キャップ）

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

##### [ 細粒小児用 15% ]

本剤はイチゴ風味である。

15%細粒剤の小児臨床試験\*における服用性は、評価された172例のうち「非常に飲みやすい」が91例(52.9%)、「飲みやすい」が80例(46.5%)であり、「飲みやすい」以上と判定された患者は全体の99.4%であった。

##### 服用性判定の頻度分布

( ) : 構成割合 (%)

対象患者数	非常に飲みやすい	飲みやすい	ふつう	飲みにくい	飲めない	判定不能
172	91 (52.9)	80 (46.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

服用性解析対象集団

※小児肺炎試験及び小児中耳炎試験（1回6mg/kg、1日2回投与）

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

〈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（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、パークホルデルリア・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、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

〈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、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

〈適応菌種〉

トスフロキサシンに感性の肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

〈適応症〉

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

### 2. 効能又は効果に関連する注意

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎〉

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

（解説）

「咽頭・喉頭炎」、「扁桃炎」、「急性気管支炎」、「感染性腸炎」、「中耳炎」又は「副鼻腔炎」のいずれかの効能又は効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項である（「中耳炎」に関しては小児を禁忌とする薬剤を除く）。抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より発行された「抗微生物薬適正使用の手引き」に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した（2018年3月27日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0327 第1号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』及び2020年9月8日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0908 第2号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に基づく）。

## V. 治療に関する項目

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈効能共通〉

- 5.1 本剤の使用に際しては、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用すること。  
5.2 関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の使用に際しては、リスクとベネフィットを考慮すること。  
[8.2、9.7.2、15.1、15.2 参照]

#### 〈肺炎〉

- 5.3 肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL）に対する本剤の使用経験はない（CLSI 法）。  
5.4 インフルエンザ菌には $\beta$ -ラクタム耐性インフルエンザ菌を含む。[18.2 参照]  
〈中耳炎〉  
5.5 肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL）に対する本剤の使用経験はない（CLSI 法）。  
5.6 インフルエンザ菌には $\beta$ -ラクタム耐性インフルエンザ菌を含む。[18.2 参照]  
5.7 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

#### （解説）

- 5.1 15%細粒剤の臨床試験では小児の肺炎・中耳炎に対してそれぞれ 100% (48/48 例)、96.9% (157/162 例) と高い臨床効果を示しただけでなく、耐性 *S. pneumoniae* (PISP、PRSP) 及び耐性 *H. influenzae* (BLNAR、BLPAR、BLPACR) が原因菌と判定された患者に対する臨床効果も高くそれぞれ 100% であった。また、本剤投与直前 7 日間に他の抗菌薬を投与された患者に対しても、肺炎 100% (18/18 例)、中耳炎 96.6% (56/58 例) と高い臨床効果を示し、前投与抗菌薬のある症例に対しても効果が期待できると考えられる。さらに、小児のマイコプラズマ肺炎でマクロライド耐性 *M. pneumoniae* が検出またはマクロライド耐性 *M. pneumoniae* による感染が疑われる肺炎に対しても高い有効率及び菌消失率が確認できた。これらのことから、本剤は小児感染症において臨床問題となっている耐性菌症例への治療効果が期待されるが、広範に使用されることでこれら適応菌種の耐性化を招かないよう、「本剤の使用に際しては、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用すること」と記載した。

- 5.2 錠 75・錠 150 承認申請時のデータでは、本剤の動物実験（幼若犬）においてトスフロキサシン 50 mg/kg、500 mg/kg を 14 日間経口投与した結果、関節異常（上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん）が認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。

また、他のキノロン系抗菌薬の海外小児臨床試験では、キノロン系以外の抗菌薬と比較して筋骨格系障害（関節痛、関節炎等）の発現率が高かったとの報告がある。しかし、発現した症状はすべて一過性であった<sup>4)、5)、6)</sup>。一方、15%細粒剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では、関節痛が 0.9% (2/235 例) に認められた。しかし、2 例とも症状は軽度であり、翌日には消失している。そのうちの 1 例は発現当日に MRI 検査を行ったが、異常所見は認められず、動物実験で認められたような関節障害は発現していなかったものと考えられる。また、小児マイコプラズマ肺炎試験においては関節に関連する副作用は認められなかった。錠 75・錠 150 の市販後における使用成績調査及び特別調査で収集した小児使用例\*においても、臨床的に問題となる関節障害の症例は報告されていないが、臨床試験での投与例数も限られており、関節症状（関節痛、関節の腫脹）を有する患者への使用例も含まれていない。

これらを踏まえ、本剤の使用に際しては他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例などに有効性が期待できる一方で、他のキノロン系抗菌薬で認められている小児の関節に対する影響をはじめとした安全性上のリスクを考慮する必要がある。

\*オゼックス錠 75・錠 150 使用成績調査及び特別調査で収集した 286 例及び小児の特定使用成績調査で収集した 52 例

「Ⅷ. 12. その他の注意」の項参照

- 5.3 15%細粒剤の臨床試験では、ペニシリン G に対する MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL の肺炎球菌が検出されず、使用経験がないことから記載した。

なお、米国臨床検査標準化協会（Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI）の 2009 年版判定基準（CLSI M100-S19）では、本剤の適応菌種であるペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）は、経口ペニシリンに対する MIC が 2 $\mu$ g/mL 以上の場合とされている。

- 5.5 15%細粒剤の臨床試験では、ペニシリン G に対する MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL の肺炎球菌が検出されず、使用経験が

## V. 治療に関する項目

ないことから記載した。

なお、米国臨床検査標準化協会（Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI）の2009年版判定基準（CLSI M100-S19）では、本剤の適応菌種であるペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）は、経口ペニシリンに対するMICが $2\mu\text{g/mL}$ 以上の場合とされている。

5.7 [錠75・錠150]の「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

[錠75・錠150]

##### 6. 用法及び用量

〈骨髄炎、関節炎、腸チフス、パラチフス以外〉

通常、成人に対して、トスフロキサシントシル酸塩水和物として1日300～450mg（トスフロキサシンとして204～306mg）を2～3回に分割して経口投与する。

〈骨髄炎、関節炎〉

通常、成人に対して、トスフロキサシントシル酸塩水和物として1日450mg（トスフロキサシンとして306mg）を3回に分割して経口投与する。

〈腸チフス、パラチフス〉

通常、成人に対して、トスフロキサシントシル酸塩水和物として1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を4回に分割して14日間経口投与する。

なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはトスフロキサシントシル酸塩水和物として1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を経口投与する。

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

##### 6. 用法及び用量

通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として1回6mg/kg（トスフロキサシンとして4.1mg/kg）を1日2回経口投与する。

ただし、1回180mg、1日360mg（トスフロキサシンとして1回122.4mg、1日244.8mg）を超えないこととする。

（解説）

15%細粒剤は、健康成人の投与量1回300mgを健康成人体重50kgとして体重換算した値の1回6mg/kgを1回投与量と設定した。投与回数については、キノロン系抗菌薬の治療効果はAUC/MICに相関することから投与量が重要であるとされているが、承認用量での15%細粒剤の投与後の血漿中濃度の予測値が申請菌種のMIC<sub>90</sub>を12時間以上にわたり上回ったこと<sup>7)</sup>、保育園児への服薬コンプライアンス等を考慮し1日2回とした。この用法用量にて15%細粒剤の小児肺炎及び小児中耳炎試験を実施し、体内動態、有効性及び安全性が確認された。

上限量の「1回180mg」は1回6mg/kgとした場合の体重30kgでの換算量である。これは、本剤の臨床試験において30kg以上では血漿中濃度が高くなる例が見られたこと、及び当該臨床試験で投与量の上限として設定した180mgを超える投与量での安全性が確認されていないことから、上限量を1回180mgと設定した。

小児用錠は、15%細粒剤と生物学的に同等であることから、用法及び用量についても15%細粒剤と同一とした。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

[錠75・錠150]

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈腸チフス、パラチフス〉

7.1 除菌を確実にするため14日間投与する。なお、投与中は、臨床検査値の異常変動等の発現に注意すること。

〈炭疽〉

7.2 炭疽の発症及び進展抑制には、シプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が、60日間の投与を推奨している。[8.4参照]

（解説）

7.1 腸チフス、パラチフスに対する用法及び用量の検討は行われていないが、本承認申請時に実施した調査では、

## V. 治療に関する項目

1日450mg～600mg、8～20日の投与が行われ良好な治療効果が認められている。このうち、最も繁用されて完全な除菌、再発の防止が達成可能であり、安全性及び耐性菌の誘導にも問題の少ない用法用量として1日600mg（分4）、14日間投与が承認されている。

- 7.2 炭疽の適応は、平成13年9月に米国で起こった同時多発テロリズムに関連し、国内におけるテロ対策として追加取得したため、炭疽に対する臨床使用例はない。  
炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が公式発表したバイオテロリズム条件下での炭疽症の予防投与に関する暫定ガイドライン、治療に関する暫定ガイドラインにおいて、60日間の投与を推奨していることから記載した。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい。

7.2 小児用 60mg 錠の体重換算による服用量は、下表のとおりである。なお、患者の体重及び状態から錠剤の投与が難しい場合には、15%細粒剤の投与を検討すること。

体重	15kg	20kg	25kg	30kg～
1回あたりの服用量	90mg (1.5錠)	120mg (2錠)	150mg (2.5錠)	180mg (3錠)

#### 〈炭疽〉

7.3 炭疽の発症及び進展抑制には、シプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が、60日間の投与を推奨している。[8.5 参照]

#### （解説）

- 7.1 錠 75・錠 150 については、投与時期について特に規定していないが、食後投与は空腹時投与に比べ血中濃度が高くなることが報告されている<sup>8)</sup>。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）  
また、幼児では食後の満腹時に服用を嫌がることもあるため、「本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい」と記載した。
- 7.2 小児用錠の処方簡便性を考慮し、体重換算による服用量を記載した。一般用医薬品の製造販売承認基準では直径 6mm を超える錠剤は 5 歳未満の乳幼児への用法は認められていないことから、5 歳児の平均体重である約 18kg に低体重も考慮し、15kg 以上の体重換算表とした。
- 7.3 錠 75・錠 150 での効能追加の経緯や、禁忌となっていた小児に対して「炭疽、コレラに限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。」との例外事項を設けていたことを考慮し、小児用製剤でも炭疽菌を適応菌種に、炭疽を適応症に加えている。  
「V. 4. [ 錠 75・錠 150 ] 〈用法及び用量に関連する注意〉 7.2. 」参照  
しかしながら、小児における長期間投与時の安全性は確認されていないことから、炭疽への長期投与中は、副作用及び臨床検査値の異常変動等の発現に特に注意すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

該当しない

## V. 治療に関する項目

[ 細粒小児用 15% ]

国内臨床試験一覧（評価資料）

初回製造販売承認申請時（2008年10月）:

Phase 試験名 (試験番号)	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
第Ⅰ相 細粒単回投与試験 (T3262G10%-P1S)	健康成人男子 (24例)	単回 オープンラベル	薬物動態及び安全性 を検討する
第Ⅲ相 細菌性肺炎試験 (T3262G10%-P3PNE)	小児細菌性 肺炎患者 (65例)	1日2回 最長14日間 オープンラベル	有効性及び安全性の 確認並びに薬物動態 を検討する
第Ⅲ相 急性細菌性中耳炎試験 (T3262G10%-P3OTI)	小児急性細菌性 中耳炎患者 (177例)	1日2回 最長14日間 オープンラベル	有効性及び安全性の 確認並びに薬物動態 を検討する

肺炎マイコプラズマ適応追加承認申請時（2016年5月）:

Phase 試験名 (試験番号)	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
第Ⅲ相 小児マイコプラズマ 肺炎試験 (JP318)	小児マイコプラ ズマ肺炎患者 (63例)	1日2回 最長14日間 ランダム割付 実薬対照 オープンラベル	クラリスロマイシン ドライシロップを対 照に、有効性及び安 全性を検討する

[ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験

[ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]<sup>8)</sup>

第Ⅰ相試験として健康成人に錠剤 37.5 mg (3名)、75 mg (3名)、150 mg (6名)、300 mg (6名)（トスフロキサシンとしてそれぞれ 25.5mg、51mg、102mg、204mg）を空腹時に単回経口投与したが、自他覚症状、理学検査（体温、血圧、脈拍、呼吸数、心電図）に対する影響はみられなかった。また、臨床検査値の異常変動も認められなかった。

[ 細粒小児用 15% / 成人 ]<sup>9)</sup>

健康成人 24 名に細粒剤 100mg (8名)、200mg (8名)、300mg (8名)（トスフロキサシン換算）を食直前に単回経口投与したところ、重篤有害事象は認められず、300mg までの忍容性が確認された。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg / 小児 ]

小児における単回投与試験は実施していない。

#### 2) 反復投与試験

[ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]<sup>8)</sup>

健康成人 6 名に錠剤 150 mg（トスフロキサシンとして 102mg）を 1 日 3 回・7 日間（19 回投与）の反復投与を行った。1 例に下痢が出現し、3 日間・8 回の投与で中止した。また、同被験者に尿中  $\beta_2$ -ミクログロブリンの軽度上昇を認めたが、2 週間後の検査では正常域に回復していた。これ以外の被験者に自他覚症状、理学検査及び臨床検査値の異常は認められなかった。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

実施していない。

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

該当資料なし

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

実施していない。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

呼吸器感染症<sup>10)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>11)</sup>、産婦人科性器感染症<sup>12)</sup>、浅在性化膿性疾患<sup>13)</sup>、中耳炎<sup>14)</sup>、歯科口腔外科領域感染症<sup>15)</sup>の各科感染症毎に、錠剤 450 mg/日(トスフロキサシンとして 306mg、分3)を投与し、キノロン系抗菌薬あるいは経口ペニシリン、経口セフェム系抗生剤を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。本剤は対照薬と比して同等以上の臨床効果を示した。

① 呼吸器科感染症<sup>10)</sup> (対照薬：オフロキサシン(OFLX);600 mg/日 分3)、14日間投与

疾患	有効率 (著効+有効) (%)		検定
	TFLX	OFLX	
全症例	116/140(82.9)	109/133(82.0)	N. S.
肺炎*	42/51(82.4)	44/52(84.6)	N. S.
慢性気道感染症	74/89(83.1)	65/81(80.2)	N. S.

\*マイコプラズマ肺炎、原発性異形肺炎、オウム病を含む N. S. : 有意差なし  
検定:  $\chi^2$ 、Fisher 及び U 検定

② 複雑性尿路感染症<sup>11)</sup> (対照薬：ノルフロキサシン(NFLX);800 mg/日 分4)、5日間投与

疾患	有効率 (著効+有効) (%)		検定
	TFLX	NFLX	
全症例	102/129(79.1)	82/124(66.1)	$\chi^2$ p<0.05
単独感染 (G-1, 2, 3, 4)	60/71(84.5)	58/77(75.3)	N. S.
複数菌感染	42/58(72.4)	24/47(51.1)	$\chi^2$ p<0.05
G-5	4/8 (50.0)	2/9 (22.2)	N. S.
G-6	38/50(76.0)	22/38(57.9)	U p<0.05

UTI 薬効評価基準にて判定 N. S. : 有意差なし  
検定:  $\chi^2$  及び U 検定

G-1: カテーテル留置例、G-2: 前立腺炎術後感染、G-3: その他の上部尿路感染、  
G-4: その他の下部尿路感染、G-5: カテーテル留置例、G-6: カテーテル非留置例

③ 産婦人科性器感染症<sup>12)</sup> (対照薬：バカンピシリン(BAPC);1g/日 分4)、7日間投与

疾患	有効率 (著効+有効) (%)		検定
	TFLX	BAPC	
全症例	72/80(90.0)	60/88(68.2)	$\chi^2$ p<0.01
子宮内感染	23/25(92.0)	26/36(72.2)	N. S.
子宮付属器炎	24/27(88.9)	16/23(69.6)	U p<0.05
バルトリン腺炎(膿瘍)	25/28(89.3)	18/29(62.1)	$\chi^2$ p<0.05

検定:  $\chi^2$ 、Fisher 及び U 検定 N. S. : 有意差なし

## V. 治療に関する項目

④ 浅在性化膿性疾患<sup>13)</sup> (対照薬：オフロキサシン(OFLX);600 mg/日 分3)、7-10日間投与

疾患		有効率 (著効+有効) (%)		検定
		TFLX	OFLX	
全症例		110/125(88.0)	101/122(82.8)	N. S.
I群	毛囊炎	23/27(85.2)	23/25(92.0)	N. S.
II群	癬	18/21(85.7)	21/24(87.5)	
	癬腫症	4/5(80.0)	3/3(100.0)	
	よう	3/3(100.0)	0/2(0.0)	
		25/29(86.2)	24/29(82.8)	N. S.
III群	伝染性膿痂疹	5/5(100.0)	1/3(33.3)	
IV群	丹毒	3/3(100.0)	2/4(50.0)	
	蜂巣炎	4/5(80.0)	4/5(80.0)	
	リンパ管炎	6/6(100.0)	3/3(100.0)	
	急性爪囲炎	8/8(100.0)	7/10(70.0)	
		21/22(95.5)	16/22(72.7)	N. S.
V群	皮下膿瘍	3/3(100.0)	2/3(66.7)	
	化膿性汗腺炎	4/4(100.0)	2/3(66.7)	
	感染性粉瘤	15/19(78.9)	17/19(89.5)	
		22/26(84.6)	21/25(84.0)	N. S.
VI群	二次感染	14/16(87.5)	16/18(88.9)	N. S.

検定： $\chi^2$ 、Fisher 及びU検定

N. S. : 有意差なし

⑤ 中耳炎<sup>14)</sup> (対照薬：オフロキサシン(OFLX);600 mg/日 分3)、7日間投与

疾患		有効率 (著効+有効) (%)		検定
		TFLX	OFLX	
全症例		65/102(63.7)	61/102(59.8)	N. S.
急性化膿性中耳炎		29/35(82.9)	20/28(71.4)	N. S.
慢性化膿性中耳炎 急性増悪症		36/67(53.7)	41/74(55.4)	N. S.

検定： $\chi^2$ 及びU検定

N. S. : 有意差なし

⑥ 歯科口腔外科領域感染症<sup>15)</sup> (対照薬：セファクロル(CCL);600 mg/日 分3)、3-7日間投与

疾患		有効率 (著効+有効) (%)		検定
		TFLX	CCL	
全症例		98/122(80.3)	101/124(81.5)	N. S.
歯周組織炎		39/47(83.0)	35/45(77.8)	N. S.
歯冠周囲炎		27/33(81.8)	20/26(76.9)	N. S.
顎炎		32/42(76.2)	46/53(86.8)	N. S.

検定： $\chi^2$ 及びU検定

N. S. : 有意差なし

## V. 治療に関する項目

### [ 細粒小児用 15% ]

小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (JP318)<sup>16)、17)</sup>

#### 【試験の概要】

目的	小児マイコプラズマ肺炎患者に対する 15%細粒剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、クラリスロマイシン*1を対照薬として比較検討を実施する。 *1: クラリス®ドライシロップ 10%小児用を用いた
試験デザイン	多施設共同ランダム化オープンラベル実薬対照試験
対象	1 歳以上 15 歳以下のマイコプラズマ肺炎患者
主な登録基準	●年齢: 1 歳以上 15 歳以下 ●投与前に症状・所見からマイコプラズマ肺炎が疑われる患者
主な除外基準	●キノロン系抗菌薬又はマクロライド系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者 ●吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与える胃腸障害を有する患者 ●有効性及び安全性評価が困難な患者
試験方法	<b>TFLX 群:</b> 15%細粒剤を 1 回 6mg/kg (トスフロキサシントシル酸塩水和物として)、1 日 2 回最長 14 日間経口投与する。(1 回の上限は 180mg)  <b>CAM 群:</b> クラリスロマイシンドライシロップ 10%小児用を 1 回 5mg/kg(クラリスロマイシンとして)、1 日 2 回最長 14 日間経口投与する。(1 回の上限は 200mg)
主要評価項目	●投与終了時又は中止時の解熱率 (ITT)
副次的評価項目	●投与終了時又は中止時の解熱率 (PPS) ●発熱持続期間 ●投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率 ●投与終了時又は中止時、治癒判定時 (投与終了・中止 7~10 日後)、関節評価時 (投与終了・中止 14~28 日後) の <i>M. pneumoniae</i> の患者別菌消失率 ● <i>M. pneumoniae</i> の薬剤感受性別有効率 ●治癒判定時の治癒率 ●関節評価時の完全治癒率 ●臨床症状及び臨床所見の推移

#### 【結果】

< 主要評価項目 >

投与終了時又は中止時の解熱率 (ITT)

治験に登録した患者 63 例 (TFLX 群: 33 例、CAM 群: 30 例) の全てを ITT として採用した。ITT の投与終了時又は中止時の解熱率は、下表のとおりであった。

投与終了時又は中止時の解熱率 (ITT)

投与群	対象者数	解熱者数	解熱率 <sup>a)</sup> (%) [95%CI <sup>b)</sup> ]	群間差 (%) [95%CI <sup>c)</sup> ]
TFLX 群	33	31	93.9 [79.8~99.3]	13.9 [-2.5~30.4]
CAM 群	30	24	80.0 [61.4~92.3]	

a) 解熱率 (%) = 解熱者数 / 対象者数 × 100

b) F 分布を利用した正確な 95%信頼区間

c) 正規近似を利用した 95%信頼区間

## V. 治療に関する項目

<副次的評価項目>

### ①投与終了時又は中止時の解熱率 (per protocol set (PPS))

ITT 採用患者のうち治験実施計画書に適合\*した 14 例 (TFLX 群 : 6 例、CAM 群 : 8 例) を PPS に採用した。PPS の投与終了時又は中止時の解熱率は、下表のとおりであった。

\*マイコプラズマ抗体検査、マイコプラズマ培養検査、マイコプラズマ遺伝子検出検査のいずれかで *M. pneumoniae* が陽性かつ選択基準を満たし、薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除く集団

投与終了時又は中止時の解熱率 (PPS)

投与群	対象者数	解熱者数	解熱率 <sup>a)</sup> (%) [95%CI <sup>b)</sup> ]	群間差 (%) [95%CI <sup>c)</sup> ]
TFLX 群	6	6	100 [54.1~100]	25.0 [-5.0~55.0]
CAM 群	8	6	75.0 [34.9~96.8]	

a) 解熱率 (%) = 解熱者数 / 対象者数 × 100

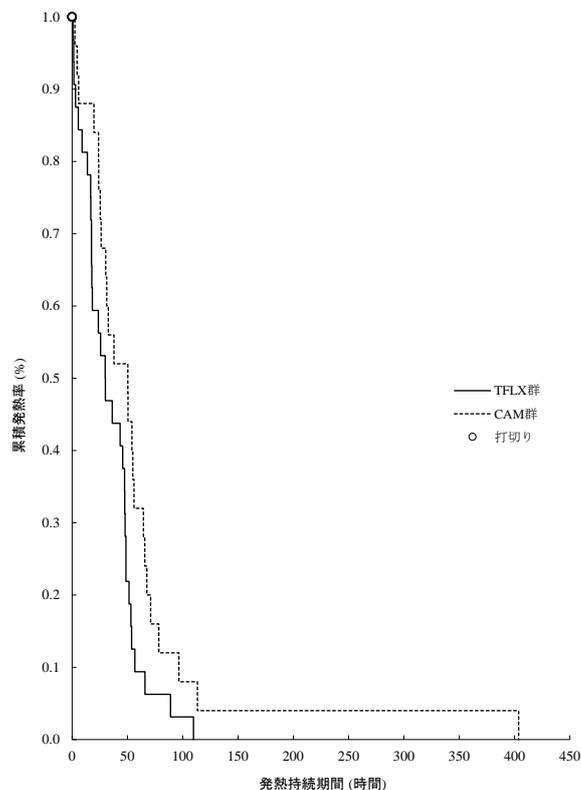
b) F 分布を利用した正確な 95%信頼区間

c) 正規近似を利用した 95%信頼区間

### ②発熱持続期間 (ITT)

発熱持続期間について、kaplan-Meier 生存曲線とその四分位点は下図のとおりであった。

発熱持続期間 (ITT)



	発熱持続期間 (時間)	
	TFLX 群	CAM 群
対象者数 <sup>a)</sup>	33	30
第1四分位点	16.9	25.5
中央値	30.1	50.4
第3四分位点	48.7	65.7

a) 投与直前の解熱患者を左側打切り (TFLX 群 1 名、CAM 群 5 名) とする。

## V. 治療に関する項目

### ③投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率 (ITT)

投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は下表のとおりであった。

投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率 (ITT)

投与群	対象者数	臨床効果					有効率 <sup>a)</sup> (%) [95%CI <sup>b)</sup> ]
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
TFLX 群	33	23	9	0	0	1	97.0 [84.2~99.9]
CAM 群	30	20	7	0	3	0	90.0 [73.5~97.9]

a) 有効率 (%) = (著効者数 + 有効者数) / 対象者数 × 100

b) F 分布を利用した正確な 95%信頼区間

### ④評価時期ごとの *M. pneumoniae* の患者別菌消失率 (ITT)

ITT の評価時期ごとの *M. pneumoniae* の患者別菌消失率は下表のとおりであった。なお、PPS の結果も同一であった。

投与終了時又は中止時、治癒判定時、関節評価時の

*M. pneumoniae* の患者別菌消失率 (ITT)

評価時期	投与群	対象者数	微生物学的効果					消失率 <sup>a)</sup> (%)
			消失	菌交代	存続	推定存続	判定不能	
投与終了時 又は中止時	TFLX 群	4	4	0	0	0	0	4/4
	CAM 群	5	3	0	2	0	0	3/5
治癒判定時 (投与終了・中止 7~10 日後)	TFLX 群	3	3	0	0	0	0	3/3
	CAM 群	4	3	0	1	0	0	3/4
関節評価時 (投与終了・中止 14~28 日後)	TFLX 群	4	4	0	0	0	0	4/4
	CAM 群	5	4	0	1	0	0	4/5

ITT のうち *M. pneumoniae* が検出された患者

(例)

a) 消失率 (%) = (消失者数 + 菌交代者数) / 対象者数 × 100

ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

### ⑤ *M. pneumoniae* の薬剤感受性別有効率 (ITT)

ITT のうち *M. pneumoniae* が検出された患者の投与終了時又は中止時の原因菌の薬剤感受性別有効率は下表のとおりであった。

*M. pneumoniae* の薬剤感受性別有効率 (ITT)

マクロライド 耐性*	投与群	対象者数	臨床効果					有効率 <sup>a)</sup> (%)
			著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
なし	TFLX 群	2	1	1	0	0	0	2/2
	CAM 群	4	2	2	0	0	0	4/4
あり	TFLX 群	2	0	2	0	0	0	2/2
	CAM 群	2	1	1	0	0	0	2/2

(例)

CAM 群では 1 例の患者にマクロライド耐性あり 1 株及びマクロライド耐性なし 1 株を検出した (臨床効果は著効)

a) 有効率 (%) = (著効者数 + 有効者数) / 対象者数 × 100

ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

\* CAM の MIC ≥ 16 μg/mL 又は遺伝子変異 (A2063C, A2063G, A2064G, C2617G) を有するものをマクロライド耐性と定義した。

## V. 治療に関する項目

### ⑥ 治癒判定時の治癒率 (ITT)

治癒判定時 (投与終了・中止 7~10 日後) の治癒率は、下表のとおりであった。

治癒判定時の治癒率 (ITT)

投与群	対象者数	治癒判定			治癒率 <sup>a)</sup> (%) [95%CI <sup>b)</sup> ]
		治癒	治癒せず	判定不能	
TFLX 群	30	25	5	0	83.3 [65.3~94.4]
CAM 群	26	22	4	0	84.6 [65.1~95.6]

ITT のうち投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上の患者

a) 治癒率 (%) = 治癒者数 / 対象者数 × 100

b) F 分布を利用した正確な 95% 信頼区間

### ⑦ 関節評価時の完全治癒率 (ITT)

関節評価時 (投与終了・中止 14~28 日後) の完全治癒率は、下表のとおりであった。

関節評価時の完全治癒率 (ITT)

投与群	対象者数	完全治癒判定					完全治癒率 <sup>a)</sup> (%) [95%CI <sup>c)</sup> ]	再発率 <sup>b)</sup> (%) [95%CI <sup>c)</sup> ]
		完全治癒	再発 又は 再感染	マイコ プラズマ 感染	マイコ プラズマ 以外の 感染	判定 不能		
TFLX 群	25	21	0	0	4	0	84.0 [63.9~95.5]	0 [0~13.7]
CAM 群	22	19	0	0	3	0	86.4 [65.1~97.1]	0 [0~15.4]

ITT のうち治癒判定時に治癒と判定された患者

a) 完全治癒率 (%) = 完全治癒者数 / 対象者数 × 100

b) 再発率 (%) = 再発又は再感染者数 / 対象者数 × 100

c) F 分布を利用した正確な 95% 信頼区間

### ⑧ 臨床症状及び臨床所見の推移 (ITT)

咳嗽「2+」は、TFLX 群で投与前に 33 例中 17 例、投与 3 日後に 32 例中 3 例、投与 7 日後に 32 例中 1 例であり、CAM 群で投与前に 30 例中 16 例、投与 3 日後に 30 例中 1 例、治癒判定時に 26 例中 1 例であった。

胸部ラ音「2+」は TFLX 群で投与前に 32 例中 3 例、投与 7 日後に 31 例中 1 例であり、CAM 群で投与前に 30 例中 4 例、投与 3 日後に 30 例中 1 例、投与終了時又は中止時に 30 例中 1 例であった。

その他の臨床症状及び臨床所見では、投与前に特記すべき症状はなかった。

#### < 副作用 >

投与群	発現例数 / 評価対象例数 (発現率)
TFLX 群	5 / 33 例 (15.2%)
CAM 群	3 / 30 例 (10.0%)

TFLX 群の副作用発現例数は 5 / 33 例 (15.2%) であり、発現した副作用は、便秘 2 件 (6.1%)、下痢 1 件 (3.0%)、多形紅斑 1 件 (3.0%)、好酸球数増加 1 件 (3.0%) であった。CAM 群の副作用発現例数は 3 / 30 例 (10.0%) であり、発現した副作用は、下痢 2 件 (6.7%)、嘔吐 1 件 (3.3%)、尿中蛋白陽性 1 件 (3.3%) であった。

いずれの群でも重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、TFLX 群で多形紅斑 1 例 (3.0%) であった。

## 2) 安全性試験

安全性を目的とした長期投与試験は実施していない。

## V. 治療に関する項目

### (5) 患者・病態別試験

#### ①腸チフス、パラチフスに対する有効性

[錠75・錠150]

腸チフス、パラチフスに対する臨床試験は実施していないが、臨床使用例の調査を行い、1996年～1998年に感染性腸炎研究会にて収集された腸チフス、パラチフス症例117例のうち、本剤が使用された症例は腸チフス30例、パラチフス29例の59例であった。このうち抗菌剤併用例、外科的処置実施例、副作用による投与中止例を除いた48例(腸チフス25例、パラチフス23例)について解析を行い、全例に再発を認めなかった。細菌学的効果、臨床症状判定が可能であった症例のうち、承認された用法及び用量で使用された腸チフス8例、パラチフス7例はすべて有効又は著効であった。

また、大西らは<sup>18)</sup>腸チフス患者6例に本剤を1日600又は900mg投与し、著効3例、有効3例の成績を得ている。

#### ②コレラ(コレラ菌)に対する有効性

[錠75・錠150][細粒小児用15%・錠小児用60mg]

コレラ(コレラ菌)に対する臨床試験は実施していないが、臨床分離コレラO1菌(*Vibrio cholerae* O1)の9株に対するトスフロキサシンのMICは、 $\leq 0.006 \mu\text{g/mL}$ ～ $0.05 \mu\text{g/mL}$ ( $10^6$  CFU/mL接種時)に分布し、MIC<sub>90</sub>値、MIC<sub>90</sub>値はそれぞれ $\leq 0.006 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.05 \mu\text{g/mL}$ であり、シプロフロキサシンと同等で、MIC<sub>90</sub>値ではオフロキサシンより4倍強かった<sup>19)</sup>。また、臨床分離コレラO139菌の173株に対するトスフロキサシンのMICは $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。

臨床分離 *Vibrio* 属 20 株に対するトスフロキサシンの MIC<sub>90</sub> 値、MBC<sub>90</sub> 値は  $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$  で、シプロフロキサシンよりそれぞれ 4 から 8 倍以上強かった。

15%細粒剤の小児臨床試験において収集した母集団薬物動態(PPK)解析からコレラ菌に対する1日fAUC/MIC<sub>90</sub>を算出したところ、1回6mg/kg投与で189.8、1回9mg/kg投与\*で313.3となり、適応を取得した成人の血漿中薬物濃度や薬物動態/薬力学(PK/PD)と同様であり、小児においても有効性が期待できると考えた。

※小児用製剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

#### ③炭疽に対する有効性

[錠75・錠150][細粒小児用15%・錠小児用60mg]

炭疽への使用例はないが、*in vitro*での抗菌力及び薬物動態に関する成績から、有効性が期待される。

トスフロキサシンの炭疽菌(*Bacillus anthracis*)に対するMICは $0.012 \mu\text{g/mL}$ ( $10^6$  CFU/mL接種時)と、シプロフロキサシンのMIC $0.05 \mu\text{g/mL}$ より4倍強い抗菌力を有している<sup>20)</sup>。また、臨床分離 *Bacillus* 属における検討では、トスフロキサシンのMIC<sub>90</sub>値は $0.06 \mu\text{g/mL}$ であり、シプロフロキサシンのMIC<sub>90</sub>値 $0.25 \mu\text{g/mL}$ より4倍強かった。

また、15%細粒剤の小児臨床試験において収集したPPK解析から炭疽菌に対する1日fAUC/MIC<sub>90</sub>を算出したところ、1回6mg/kg投与で790.8、1回9mg/kg投与\*で1305.2となった。これは適応を取得した成人の血中濃度やPK/PDと同様であり、小児においても有効性が期待できると考えた。

※小児用製剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

#### ④小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験(T3262G10%-P3PNE)<sup>21)</sup>

[細粒小児用15%]

小児細菌性肺炎患者を対象に15%細粒剤1回6mg/kg又は9mg/kgを1日2回投与\*し、有効性、安全性、服用性を評価し、血中薬物濃度も測定した。有効性の主要評価項目は臨床効果(投与終了時又は中止時の有効率及びその95%信頼区間)とし、薬物動態の解析は小児中耳炎試験と併せて実施することとした。

PPS 48 例のうち 6mg/kg 投与群は 30 例、9mg/kg 投与群は 18 例であり、本剤の有効率は 100% (48/48 例) であった。安全性解析対象集団 63 例のうち、副作用は 28 例に 41 件発現し、発現率は 44.4% であった。主な副作用は下痢 11.1% (7/63 例)、嘔吐 9.5% (6/63 例) であった。

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

## V. 治療に関する項目

⑤小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験 (T3262G10%-P3OTI)<sup>22)</sup>

### [ 細粒小児用 15% ]

小児急性化膿性中耳炎患者を対象に 15%細粒剤 1 回 6mg/kg 又は 9mg/kg を 1 日 2 回投与<sup>\*</sup>し、有効性、安全性、服用性を検討し、血中薬物濃度も測定した。有効性の主要評価項目は臨床効果（投与終了時又は中止時の有効率及びその 95%信頼区間）とし、薬物動態の解析は小児肺炎試験と併せて実施することとした。

PPS 162 例のうち 6mg/kg 投与群は 128 例、9mg/kg 投与群は 34 例であり、本剤の有効率はそれぞれ 97.7% (125/128 例)、94.1% (32/34 例)、全体として 96.9% (157/162 例) であった。安全性解析対象集団 172 例のうち、副作用は 34 例に 48 件発現し、発現率は 19.8%であった。主な副作用は下痢 3.5% (6/172 例)、嘔吐 2.3% (4/172 例) であった。

※15%細粒剤の承認用量は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回である。

## (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

### [ 錠 75 ・ 錠 150 ]

「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（平成 5 年 6 月 28 日）の適用以前から実施しているため、該当しない。

### [ 細粒小児用 15% ]

#### 使用成績調査<sup>23)</sup>

目的	使用実態下での本剤の有効性と有害事象の発現状況を確認する。 本剤の繰り返し投与例も含めて症例を集積し、患者背景、投薬量、有効性、安全性（重点調査項目を含む）、前治療抗菌薬及び細菌学的検査結果等を調査する。
対象	全国の医療機関で本剤が投薬された患者のうち、以下に該当する症例 ①15 歳未満の小児（性別、入院・外来は問わない） ②本剤を初めて投薬する症例または前回の投薬終了から 8 日以上経過している症例
症例数	797 例
調査方法	中央登録方式
調査期間	2010 年 3 月～2011 年 3 月
調査結果	<p>&lt;安全性&gt; 安全性解析対象症例 759 例の副作用発現率は 2.77%(21/759 例、26 件)であった。発現した副作用は、下痢 10 件、嘔吐 8 件、蕁麻疹 2 件、口腔カンジダ症、眼充血、咳嗽、腹痛、血尿、発熱各 1 件であり、このうち重篤な副作用は発熱 1 件であった。重点調査項目に設定した「悪心または嘔吐」及び「関節症状」については、嘔吐が 8 例 (1.05%) に認められたが、臨床的に問題となるものではなく、「関節症状」は認められなかった。患者背景別の副作用発現率は、年齢及び投薬期間において有意差が認められた。</p> <p>&lt;有効性&gt; 有効性解析対象症例 688 例の有効率は 98.1%(675/688 例)であり、疾患別の有効率は、中耳炎 97.7%(506/518 例)、細菌性肺炎 100%(145/145 例)、中耳炎または細菌性肺炎と他疾患との重複例 96.0%(24/25 例)であった。原因菌種別の有効率(解析対象症例 100 例)は、<i>S. pneumoniae</i> 94.7%(18/19 例)、<i>H. influenzae</i> 100%(47/47 例)及び複数菌感染 97.1%(33/34 例)であった。菌消失率は 91.3%(21/23 株)であり、原因菌別では <i>S. pneumoniae</i> 7/8 株、<i>H. influenzae</i> 93.3%(14/15 株)であった。 また、感染を繰り返した症例における有効率は 96.4%(297/308 例)であった。</p> <p>上記結果の通り、本調査において安全性及び有効性に問題は認められなかった。</p>

副作用の詳細については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

## V. 治療に関する項目

### 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

[錠75・錠150]

該当しない

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

該当しない

### (7) その他

[錠75・錠150]

国内の医療機関で実施された一般臨床試験及び感染性腸炎研究会で調査された腸チフス、パラチフスでは、総症例3,232例について本剤の効果が検討され、その概要は次表のとおりである。  
また、二重盲検比較試験で、呼吸器感染症<sup>10)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>11)</sup>、産婦人科領域感染症<sup>12)</sup>、皮膚科領域感染症<sup>13)</sup>、中耳炎<sup>14)</sup>、歯科・口腔外科領域感染症<sup>15)</sup>について本剤の有用性が認められている。  
なお、炭疽に関する臨床症例は国内外において報告されていない。

疾患群	疾患名	有効率(%)
皮膚科領域感染症	表在性皮膚感染症	82.1 ( 32 / 39)
	深在性皮膚感染症	87.0 ( 141 / 162)
	リンパ管・リンパ節炎	87.5 ( 7 / 8)
	慢性膿皮症	88.6 ( 132 / 149)
	ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)	100 ( 4 / 4)
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	86.4 ( 38 / 44)
	乳腺炎	87.0 ( 20 / 23)
	肛門周囲膿瘍	85.7 ( 18 / 21)
整形外科領域感染症	骨髄炎	86.5 ( 32 / 37)
	関節炎	90.9 ( 10 / 11)
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	95.2 ( 20 / 21)
	扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)	89.6 ( 69 / 77)
	急性気管支炎	84.9 ( 129 / 152)
	肺炎	90.2 ( 111 / 123)
	慢性呼吸器病変の二次感染	77.2 ( 305 / 395)
尿路感染症	膀胱炎	84.3 ( 601 / 713)
	腎盂腎炎	70.3 ( 109 / 155)
	前立腺炎 (急性症、慢性症)	63.6 ( 7 / 11)
	精巣上体炎 (副睾丸炎)	100 ( 20 / 20)
	尿道炎	96.6 ( 170 / 176)
胆道感染症	胆嚢炎	85.2 ( 23 / 27)
	胆管炎	66.7 ( 14 / 21)
腸管感染症	感染性腸炎	95.2 ( 119 / 125)
	腸チフス	100 ( 8 / 8)
	パラチフス	100 ( 7 / 7)
産婦人科領域感染症	バルトリン腺炎	96.6 ( 28 / 29)
	子宮内感染	96.6 ( 56 / 58)
	子宮付属器炎	90.4 ( 47 / 52)
眼科領域感染症	涙嚢炎	66.7 ( 12 / 18)
	麦粒腫	90.0 ( 54 / 60)
	瞼板腺炎	93.9 ( 31 / 33)
耳鼻科領域感染症	外耳炎	94.1 ( 32 / 34)
	中耳炎	73.2 ( 82 / 112)
	副鼻腔炎	77.3 ( 51 / 66)
	化膿性唾液腺炎	90.0 ( 9 / 10)
歯科・口腔外科領域感染症	歯周組織炎	81.4 ( 70 / 86)
	歯冠周囲炎	83.7 ( 41 / 49)
	顎炎	85.4 ( 82 / 96)

## V. 治療に関する項目

[ 細粒小児用 15% ]

### 菌種別菌消失率

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象とした、1回 6mg/kg 又は 9mg/kg を1日2回投与<sup>\*</sup>した 15%細粒剤の臨床試験での各菌種の、投与終了時又は中止時の菌消失率は、下表のとおりであった。

※15%細粒剤の承認用量は1回 6mg/kg を1日2回である。

菌種	1回 6mg/kg、1日2回		1回 9mg/kg、1日2回		合計	
	消失株数 /評価株数	菌消失率 <sup>a)</sup> (%)	消失株数 /評価株数	菌消失率 <sup>a)</sup> (%)	消失株数 /評価株数	菌消失率 <sup>a)</sup> (%)
<i>S.pneumoniae</i>	33/39	84.6	16/22	72.7	49/61	80.3
PSSP	13/13	100	6/8	75.0	19/21	90.5
PISP <sup>b)</sup>	16/21	76.2	7/10	70.0	23/31	74.2
PRSP <sup>b)</sup>	4/5	[4/5]	3/4	[3/4]	7/9	77.8
<i>M(B).catarrhalis</i> (β-ラクタマーゼ 産生菌)	11/11	100	3/3	[3/3]	14/14	100
<i>H.influenzae</i>	51/53	96.2	15/17	88.2	66/70	94.3
BLNAS	39/41	95.1	11/12	91.7	50/53	94.3
BLNAR	9/9	100	2/3	[2/3]	11/12	91.7
BLPAR	3/3	[3/3]	—	—	3/3	[3/3]
BLPACR	—	—	2/2	[2/2]	2/2	[2/2]

a) 菌消失率＝消失株数／消失及び存続株数×100

ただし、分母が5以下の場合は分数表示とした。

b) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の判定基準に基づき、Penicillin (Oral penicillin V) に対する MIC が 0.12～1 μg/mL の場合を PISP、2 μg/mL 以上の場合を PRSP と判定した。

マイコプラズマ肺炎の小児患者を対象とした、1回 6mg/kg を1日2回投与（投与期間：8～13日）した 15%細粒剤の臨床試験での投与終了時又は中止時の菌消失率は、下表のとおりであった<sup>16)</sup>。

菌種	消失株数／評価株数	菌消失率 <sup>a)</sup> (%)
<i>M.pneumoniae</i>	4/4 <sup>b)</sup>	100

a) 菌消失率＝消失株数／消失及び存続株数×100

ただし、分母が5以下の場合は分数表示とした。

b) マクロライド耐性株を2株含む。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピリドンカルボン酸系抗菌剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害し、殺菌的に作用する<sup>24)</sup>。

DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する阻害作用<sup>24)</sup>

*in vitro* で *S. aureus* SA113 及び *S. pneumoniae* R6 由来の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する阻害作用を検討した結果、TFLX は LVFX と同程度もしくは強い活性を示した。

菌種	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	
			DNA ジャイレース	トポイソメラーゼIV
<i>S. aureus</i> SA113★	TFLX	0.05	13	1.2
	LVFX	0.2	15	2.5
<i>S. pneumoniae</i> R6	TFLX	0.125	23	0.75
	LVFX	1	160	2.8

★TFLX 小児用製剤適応外菌種

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 標準菌株に対する抗菌力<sup>20), 25)</sup>

好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌

菌種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPF <sup>‡</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.025★	0.2	0.05	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> IF0 12732	0.05★	0.2	0.05	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM 2414	0.2★	0.78	0.1	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.1	0.78	0.1	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12344	0.1★	0.39	0.1	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.78★	0.78	0.2*	1.56
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC 13712	0.1★	0.39	0.1*	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.0125★★	0.05*	0.025*	0.05*
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC 27010	0.05★★	0.1*	0.05*	0.05*
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC 373	0.2★★	0.39*	0.2*	0.39*
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56★★	1.56*	0.39*	1.56*

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用製剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準ずる  
接種菌量：10<sup>6</sup> CFU/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPF <sup>‡</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.00625	0.0125	0.0125	0.00625
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	0.025	0.05	0.05	0.05*
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.0125★	0.025	0.025	0.0125
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> JCM 1652	0.0125★	0.025	0.05*	0.0125*
<i>Salmonella paratyphi</i> IID 605	0.0125★	0.05	0.05*	0.025*
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC 12681	0.0125★	0.025	0.05*	0.00625
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	0.05★	0.05	0.1	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.00313★	0.00625	0.00625	0.00625
<i>Serratia marcescens</i> IID 5218	0.1★	0.1	0.2*	0.05
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.05★	0.05	0.2	0.025
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	0.05★	0.025	0.1	0.0125
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC 13501	0.025★	0.0125	0.025*	0.00625
<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.05★	0.05	0.1*	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.39★	1.56	3.13*	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13275	0.2★	0.78	0.78*	0.1
<i>Burkholderia cepacia</i> NBRC 14074	0.78★	3.13*	1.56*	1.56*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC 13692	0.39★	1.56*	0.39*	3.13*
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC 12552	0.05★	0.39	0.1*	0.39
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC 13111	1.56★★	0.78*	1.56*	1.56*
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC 14018	0.78★★	0.78*	0.39*	1.56*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424	0.00313★	0.00625	0.00625*	0.00625

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用錠剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準ずる

接種菌量：10<sup>6</sup> CFU/mL

偏性嫌気性グラム陽性菌

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPF <sup>‡</sup>
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.1★	3.13	0.39*	1.56
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 15794	0.2★★	0.78*	0.2*	0.78*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6425	0.78★	0.39	0.39	0.78*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6473	0.1★	0.78	0.05	1.56*
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM 5829	0.39★★	0.39*	0.2*	0.78*
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM 5830	0.39★★	0.39*	0.2*	0.78*
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM 6437	0.39★★	0.78*	0.39*	1.56*
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0.78★★	1.56*	0.78*	1.56*
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	3.13★★	6.25*	0.78*	12.5*
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697	3.13★★	3.13*	0.78*	3.13*
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	3.13★★	3.13*	0.78*	6.25*
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO 14293	0.78★★	6.25*	0.78*	6.25*
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.2★★	0.2*	0.78*	0.78*

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用錠剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準ずる

接種菌量：10<sup>8</sup> CFU/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 偏性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPFX <sup>‡</sup>
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	0.025 <sup>☆★</sup>	0.025 <sup>*</sup>	0.05 <sup>*</sup>	0.025 <sup>*</sup>
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	0.39 <sup>★</sup>	0.39 <sup>*</sup>	0.39 <sup>*</sup>	0.78 <sup>*</sup>
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	0.39 <sup>★</sup>	0.78 <sup>*</sup>	0.39 <sup>*</sup>	1.56 <sup>*</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.2 <sup>★</sup>	0.78 <sup>*</sup>	0.1 <sup>*</sup>	1.56 <sup>*</sup>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	0.39 <sup>★</sup>	3.13 <sup>*</sup>	0.78 <sup>*</sup>	12.5 <sup>*</sup>
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	0.78 <sup>★</sup>	3.13 <sup>*</sup>	0.78 <sup>*</sup>	12.5 <sup>*</sup>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	0.39 <sup>☆★</sup>	0.78 <sup>*</sup>	0.2 <sup>*</sup>	6.25 <sup>*</sup>

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用製剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準ずる

接種菌量：10<sup>8</sup> CFU/mL

### クラミジア属

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPFX <sup>‡</sup>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> TW-183	0.125 <sup>☆★</sup>	0.5	—	1.0 <sup>*</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.063 <sup>★</sup>	0.5	— <sup>*</sup>	1.0 <sup>*</sup>

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用製剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法のクラミジア MIC 測定法に準ずる

接種菌量：10<sup>4</sup> inclusion forming unit (IFU)/well

宿主細胞：HeLa229

### マイコプラズマ・ニューモニエ

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPFX <sup>‡</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 813	0.25 <sup>☆</sup>	0.5	0.0625	1 <sup>*</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 814	0.5 <sup>☆</sup>	0.5	0.125	1 <sup>*</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 815	0.5 <sup>☆</sup>	0.5	0.125	1 <sup>*</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 817	0.25 <sup>☆</sup>	0.5	0.0625	1 <sup>*</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 995	0.5 <sup>☆</sup>	0.5	0.125	1 <sup>*</sup>

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：微量液体希釈法（フェノールレッド法）

培地：30% Mycoplasma Supplements S、0.5%ブドウ糖及び0.002%フェノールレッド加 PPLO 液体培地

### レジオネラ属

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	LVFX <sup>†</sup>	MFLX <sup>†</sup>	CPFX <sup>‡</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> ATCC 33152	0.0078 <sup>☆★</sup>	0.0156	0.0156	0.0313
<i>Legionella bozemanii</i> ATCC 33217	0.0039 <sup>☆★</sup>	0.0078	0.0078 <sup>*</sup>	0.0078
<i>Legionella micdadei</i> ATCC 33218	0.0039 <sup>☆★</sup>	0.0078	0.0156 <sup>*</sup>	0.0156
<i>Legionella dumoffii</i> ATCC 33279	0.0156 <sup>☆★</sup>	0.0313	0.0313 <sup>*</sup>	0.0313
<i>Legionella longbeachae</i> ATCC 33462	0.0078 <sup>☆★</sup>	0.0156	0.0156 <sup>*</sup>	0.0156
<i>Legionella jordanis</i> ATCC 33623	0.0156 <sup>☆★</sup>	0.0156	0.0313 <sup>*</sup>	0.0156

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用製剤適応外菌種、\*適応外菌種、

†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法に準ずる

培地：BSYE 液体培地；1% Yeast extract、1% ACES、KOH、0.5% L-グルタミン酸ナトリウム、1.5% 可溶性スターチをオートクレーブ滅菌後、レジオネラアガーエンリッチメントを加え、1mol/L KOH で pH6.90±0.10 に調整

## VI. 薬効薬理に関する項目

炭疽菌

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	TFLX	CPF <sup>‡</sup>	NFLX	OFLX <sup>†</sup>
<i>Bacillus anthracis</i>	0.012	0.05	0.20	0.20*

\*適応外菌種、†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

測定法：日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準ずる

接種菌量： $10^6$  CFU/mL

### 2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

2003年1月から2004年7月の期間に各種感染症患者（成人）より分離された各種病原微生物に対する本剤の抗菌活性を示す<sup>26)</sup>。

菌 種	株数	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)					
		TFLX	LVFX <sup>†</sup>	PUFX <sup>†</sup>	CPF <sup>‡</sup>	NFLX	
陽性 菌ム	<i>S. aureus</i> (MSSA)	50	0.12★	0.5	1	1	4
	<i>S. epidermidis</i>	50	8★	8	16	32	128
	<i>S. pyogenes</i>	50	0.5★	2	0.5	2	16
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	30	0.25	1	1	1	8
	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	30	0.25	1	1	1	8
	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	40	0.25	1	1	1	8
	<i>E. faecalis</i>	50	>16★	64	>32	32	128
グラム 陰性 菌	<i>E. coli</i>	50	0.12★	0.5	≤0.06	0.25	0.5
	<i>K. pneumoniae</i>	30	≤0.06★	0.25	≤0.06	≤0.06	0.5
	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	30	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	40	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	<i>H. influenzae</i> (β-lactamase 産生)	30	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	<i>M(B). catarrhalis</i>	30	≤0.06	≤0.06	≤0.06		
	<i>N. gonorrhoeae</i>	30	8★	16		32	32
	<i>E. cloacae</i>	30	0.25★	0.5	0.25	0.5	1
	<i>C. freundii</i>	30	1★	1	0.12	0.5	2
	<i>S. marcescens</i>	30	2★	4	0.5	2	8
	<i>P. mirabilis</i>	30	1★	0.25	0.12	0.25	1
	<i>P. vulgaris</i>	30	0.25★	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	<i>M. morgani</i>	30	2★	2		1	4
	<i>P. rettgeri</i>	30	8★	8		16	64
	<i>P. aeruginosa</i>	50	8★	8	4	8	16
	<i>Salmonella</i> 属	30	≤0.06★	≤0.06	≤0.06		0.12
	<i>S. Typhi</i>	10	≤0.06★	≤0.06			≤0.06
	<i>S. Paratyphi A</i>	10	0.5★	1			2
	<i>Shigella</i> 属	10	0.12★	0.5	≤0.06	0.25	0.5
	<i>V. cholerae</i>	10	≤0.06	≤0.06	≤0.06		≤0.06
性嫌 菌気	<i>Peptostreptococcus</i>	30	4★	32	4	16	
	<i>Bacteroides</i> 属	30	8★				
	<i>Prevotella</i> 属	30	8★				
<i>C. trachomatis</i> **	5	0.12★	0.5	—		—	

★TFLX 細粒剤適応外菌種、†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし、※MIC range

 適応なし  データなし

測定方法：・一般細菌（淋菌を除く）[接種菌量：約 $5 \times 10^4$ CFU/well]

NCCLS M7-A6 及び M100-S14 に準じた微量液体希釈法

・嫌気性菌[接種菌量：約 $10^5$  CFU/well]

上記同法に準じた微量液体希釈法

・淋菌[接種菌量：約 $10^4$  CFU/spot]

上記同法に準じた寒天平板希釈法

・クラミジア・トラコマティス[接種菌量：約 $10^4$  IFU/well]

クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法—

## VI. 薬効薬理に関する項目

2004年から2006年に分離された小児由来 *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、2007年に分離された小児由来 *M. catarrhalis*<sup>27)</sup>、2011年及び2011年から2014年に分離された小児由来 *M. pneumoniae*<sup>28)</sup>、<sup>29)</sup>に対する本剤の抗菌活性を示す。

小児由来臨床分離 *Streptococcus pneumoniae*<sup>27)</sup>

試験菌	株数	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	107	TFLX	0.0625 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX <sup>†</sup>	0.5 - 2	1	1
		CPF <sup>‡</sup>	0.5 - 4	1	2
		NFLX	4 - 32	8	8
		CDTR	0.0156 - 8	0.5	1
		CFDN	0.0625 - 32	2	8
		CFPN	0.0078 - 16	0.5	2
		CVA/AMPC <sup>‡</sup>	0.0078 - 8	0.25	2
		AZM	0.0313 - >128	32	>128
		Penicillin-susceptible <sup>a)</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	30	TFLX	0.125 - 0.25
LVFX <sup>†</sup>	1 - 2			1	2
CPF <sup>‡</sup>	0.5 - 4			1	2
NFLX	4 - 32			4	16
CDTR	0.0156 - 1			0.125	0.5
CFDN	0.0625 - 2			0.25	2
CFPN	0.0078 - 4			0.25	1
CVA/AMPC <sup>‡</sup>	0.0078 - 0.125			0.0313	0.0625
AZM	0.0313 - >128			8	>128
Penicillin-intermediate <sup>b)</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	44	TFLX	0.125 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX <sup>†</sup>	1 - 2	1	1
		CPF <sup>‡</sup>	0.5 - 2	1	2
		NFLX	4 - 16	8	8
		CDTR	0.125 - 8	0.5	1
		CFDN	0.25 - 32	2	8
		CFPN	0.125 - 16	0.5	2
		CVA/AMPC <sup>‡</sup>	0.0625 - 2	0.25	1
		AZM	0.0625 - >128	32	>128
Penicillin-resistant <sup>c)</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	33	TFLX	0.0625 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX <sup>†</sup>	0.5 - 2	1	1
		CPF <sup>‡</sup>	0.5 - 4	1	2
		NFLX	4 - 16	8	8
		CDTR	0.125 - 4	1	2
		CFDN	0.25 - 16	8	16
		CFPN	0.25 - 4	1	2
		CVA/AMPC <sup>‡*</sup>	0.0313 - 4	1	2
		AZM	0.0625 - >128	32	>128

\*適応外菌種、†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

a) PCG MIC :  $\leq 0.0625 \mu$ g/mL

b) PCG MIC :  $0.125-1 \mu$ g/mL

c) PCG MIC :  $\geq 2 \mu$ g/mL

d) CVA/AMPC(1:14)、MICはAMPCとしての数値

耐性基準はCLSIの2007年のPerformance standards for antimicrobial susceptibility testing ; M100-S17に準じた。

MIC測定法 : CLSI (M7-A7)の微量液体希釈法に準ずる

培地 : 5%馬溶血液加CAMHB

## VI. 薬効薬理に関する項目

小児由来臨床分離 *Haemophilus influenzae* 27)

試験菌	株数	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Haemophilus influenzae</i>	118	TFLX	0.002 - 0.125	0.0039	0.0078
		LVFX <sup>†</sup>	0.0078 - 0.125	0.0156	0.0156
		CPF <sup>‡</sup>	0.0039 - 0.125	0.0078	0.0156
		NFLX	0.0313 - 2	0.0313	0.0625
		CDTR	0.0039 - 0.5	0.125	0.25
		CFDN	0.0625 - 16	2	8
		CFPN	0.0039 - 4	1	4
		CVA/AMPC <sup>e)</sup>	0.25 - 32	4	8
		AZM	0.25 - 4	1	2
$\beta$ -Lactamase-negative, ampicillin-susceptible <sup>a)</sup> <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	47	TFLX	0.0039 - 0.125	0.0039	0.0078
		LVFX <sup>†</sup>	0.0078 - 0.125	0.0156	0.0156
		CPF <sup>‡</sup>	0.0039 - 0.0625	0.0078	0.0156
		NFLX	0.0313 - 0.25	0.0313	0.0625
		CDTR	0.0039 - 0.25	0.0156	0.125
		CFDN	0.0625 - 8	0.25	2
		CFPN	0.0039 - 2	0.0156	1
		CVA/AMPC <sup>e)</sup>	0.25 - 2	0.5	2
		AZM	0.5 - 4	1	2
$\beta$ -Lactamase-negative, ampicillin-resistant <sup>b)</sup> <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	57	TFLX	0.002 - 0.0156	0.0078	0.0078
		LVFX <sup>†</sup>	0.0078 - 0.0313	0.0156	0.0156
		CPF <sup>‡</sup>	0.0039 - 0.0313	0.0078	0.0078
		NFLX	0.0313 - 0.0625	0.0625	0.0625
		CDTR	0.0625 - 0.5	0.125	0.25
		CFDN	1 - 16	4	16
		CFPN	0.5 - 4	2	4
		CVA/AMPC <sup>e)</sup>	2 - 32	8	16
		AZM	0.25 - 4	1	2
$\beta$ -Lactamase-positive, ampicillin-resistant <sup>c)</sup> <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	8	TFLX	0.0039 - 0.125	—	—
		LVFX <sup>†</sup>	0.0156 - 0.125	—	—
		CPF <sup>‡</sup>	0.0078 - 0.125	—	—
		NFLX	0.0313 - 2	—	—
		CDTR	0.0039 - 0.125	—	—
		CFDN	0.125 - 8	—	—
		CFPN	0.0078 - 1	—	—
		CVA/AMPC <sup>e)</sup>	1 - 2	—	—
$\beta$ -Lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant <sup>d)</sup> <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR)	6	TFLX	0.0039 - 0.0156	—	—
		LVFX <sup>†</sup>	0.0156 - 0.0313	—	—
		CPF <sup>‡</sup>	0.0039 - 0.0156	—	—
		NFLX	0.0313 - 0.0625	—	—
		CDTR	0.0625 - 0.25	—	—
		CFDN	2 - 8	—	—
		CFPN	1 - 2	—	—
		CVA/AMPC <sup>e)</sup>	4 - 16	—	—
AZM	0.5 - 2	—	—		

† 小児適応なし、‡ 経口剤の小児適応なし

a) ABPC MIC :  $\leq 1 \mu$ g/mL

b) ABPC MIC :  $\geq 2 \mu$ g/mL

c) CVA/AMPC MIC :  $\leq 2/4 \mu$ g/mL

d) CVA/AMPC MIC :  $\geq 4/8 \mu$ g/mL

e) CVA/AMPC(1:14)、MIC は AMPC としての数値

耐性基準は CLSI の 2007 年の Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; M100-S17 に準じた。

MIC 測定法 : CLSI (M7-A7) の微量液体希釈法に準ずる

培地 : *Haemophilus* Test Medium (HTM)

## VI. 薬効薬理に関する項目

小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* <sup>27)</sup>

試験菌	株数	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	97	TFLX	0.0039 - 0.0625	0.0156	0.0156
		LVFX <sup>†</sup>	0.0078 - 1	0.0313	0.0625
		CPF <sup>*‡</sup>	0.0078 - 0.5	0.0313	0.0313
		NFLX <sup>*</sup>	0.0625 - 2	0.125	0.25
		CDTR	0.0156 - 1	0.5	0.5
		CFDN	0.0625 - 1	0.25	0.5
		CFPN	0.0156 - 1	0.5	1
		CVA/AMPC <sup>a)</sup>	0.0156 - 0.5	0.25	0.5

\*適応外菌種、†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

a) CVA/AMPC(1:14)、MICはAMPCとしての数値

MIC測定法：CLSI (M7-A7 及び M45-A)の微量液体希釈法に準ずる

培地：CAMHB

小児由来臨床分離 *Mycoplasma pneumoniae* (2011年1月～8月)<sup>28)</sup>

試験菌	株数	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	76	TFLX <sup>☆</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		NFLX <sup>*</sup>	4 - 16	8	8
		LVFX <sup>†</sup>	0.5 - 1	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		DOXY <sup>*†</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		MINO	0.5 - 4	2	2
		CLDM <sup>*</sup>	0.5 - >128	64	128
		EM	0.002 - >128	128	>128
		CAM	0.001 - >128	64	>128
AZM	0.000125 - >128	32	64		
マクロライド感性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>a)</sup>	36	TFLX <sup>☆</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		NFLX <sup>*</sup>	4 - 8	8	8
		LVFX <sup>†</sup>	0.5 - 1	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		DOXY <sup>*†</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		MINO	0.5 - 4	2	2
		CLDM <sup>*</sup>	0.5 - 2	1	2
		EM	0.002 - 0.0078	0.0039	0.0039
		CAM	0.001 - 0.0039	0.002	0.0039
AZM	0.000125 - 0.0005	0.00025	0.00025		
マクロライド耐性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>b)</sup>	40	TFLX <sup>☆</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		NFLX <sup>*</sup>	4 - 16	8	8
		LVFX <sup>†</sup>	0.5	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		DOXY <sup>*†</sup>	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		MINO	1 - 4	2	2
		CLDM <sup>*</sup>	64 - >128	128	128
		EM	128 - >128	>128	>128
		CAM	64 - >128	>128	>128
AZM	1 - >128	64	64		

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、\*適応外菌種、†小児適応なし

a) CAM MIC :  $\leq 8 \mu$ g/mL

b) CAM MIC :  $\geq 16 \mu$ g/mL

MIC測定法：微量液体希釈法（フェノールレッド法）

培地：pleuropneumonia-like organism 液体培地 (PPL0 液体培地)

## VI. 薬効薬理に関する項目

小児由来臨床分離 *Mycoplasma pneumoniae* (2012年～2014年)<sup>29)</sup>

試験菌	株数	薬剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
			Range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
マクロライド感性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>a)</sup>	29	TFLX <sup>☆</sup>	0.0625	-	0.5	0.25	0.25
		TC	0.25	-	0.5	0.5	0.5
		DOXY <sup>†</sup>	0.0625	-	0.5	0.25	0.5
		MINO	0.25	-	2	1	2
		CLDM <sup>*</sup>	0.25	-	1	1	1
		EM	0.001	-	1	0.0039	0.0039
		CAM	0.0005	-	0.25	0.002	0.002
		AZM	0.0000625	-	0.0078	0.00025	0.00025
マクロライド耐性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>b)</sup>	38	TFLX <sup>☆</sup>	0.125	-	0.5	0.25	0.25
		TC	0.25	-	0.5	0.5	0.5
		DOXY <sup>†</sup>	0.125	-	0.5	0.25	0.5
		MINO	0.5	-	4	1	2
		CLDM <sup>*</sup>	8	-	128	64	128
		EM	64	-	>128	>128	>128
		CAM	16	-	>128	>128	>128
		AZM	0.5	-	128	32	64

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、\*適応外菌種、†小児適応なし

a) CAM MIC :  $<8\mu\text{g/mL}$

b) CAM MIC :  $\geq 8\mu\text{g/mL}$

MIC 測定法 : 微量液体希釈法 (フェノールレッド法)

培地 : pleuropneumonia-like organism 液体培地 (PPL0 液体培地)

### 3) 殺菌作用

①標準菌株に対する MIC と MBC<sup>30)</sup>

検討したいずれの菌株に対しても、接種菌量  $10^4\text{cells/mL}$ 、 $10^6\text{cells/mL}$  ともに本剤の MIC、MBC はほぼ一致し、殺菌的に作用した。

菌種	接種菌量 cells/mL	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MBC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P <sup>★</sup>	$1.2 \times 10^4$	0.05	0.05
	$1.2 \times 10^6$	0.05	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i> IID 682 <sup>★</sup>	$1.7 \times 10^4$	0.2	0.39
	$1.7 \times 10^6$	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2 <sup>★</sup>	$1.0 \times 10^4$	0.012	0.012
	$1.0 \times 10^6$	0.012	0.012
<i>Escherichia coli</i> NIHJ <sup>★</sup>	$1.5 \times 10^4$	0.006	0.006
	$1.5 \times 10^6$	0.006	0.006
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Y-41 <sup>★</sup>	$1.9 \times 10^4$	0.05	0.05
	$1.9 \times 10^6$	0.1	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> T-111 <sup>★</sup>	$1.8 \times 10^4$	0.1	0.2
	$1.8 \times 10^6$	0.2	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> GN-3027 <sup>★</sup>	$1.3 \times 10^4$	0.012	0.012
	$1.3 \times 10^6$	0.025	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977 <sup>★</sup>	$1.8 \times 10^4$	0.012	0.012
	$1.8 \times 10^6$	0.025	0.025
<i>Serratia marcescens</i> IID 620 <sup>★</sup>	$1.1 \times 10^4$	0.025	0.05
	$1.1 \times 10^6$	0.1	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445 <sup>★</sup>	$1.0 \times 10^4$	0.1	0.1
	$1.0 \times 10^6$	0.2	0.39

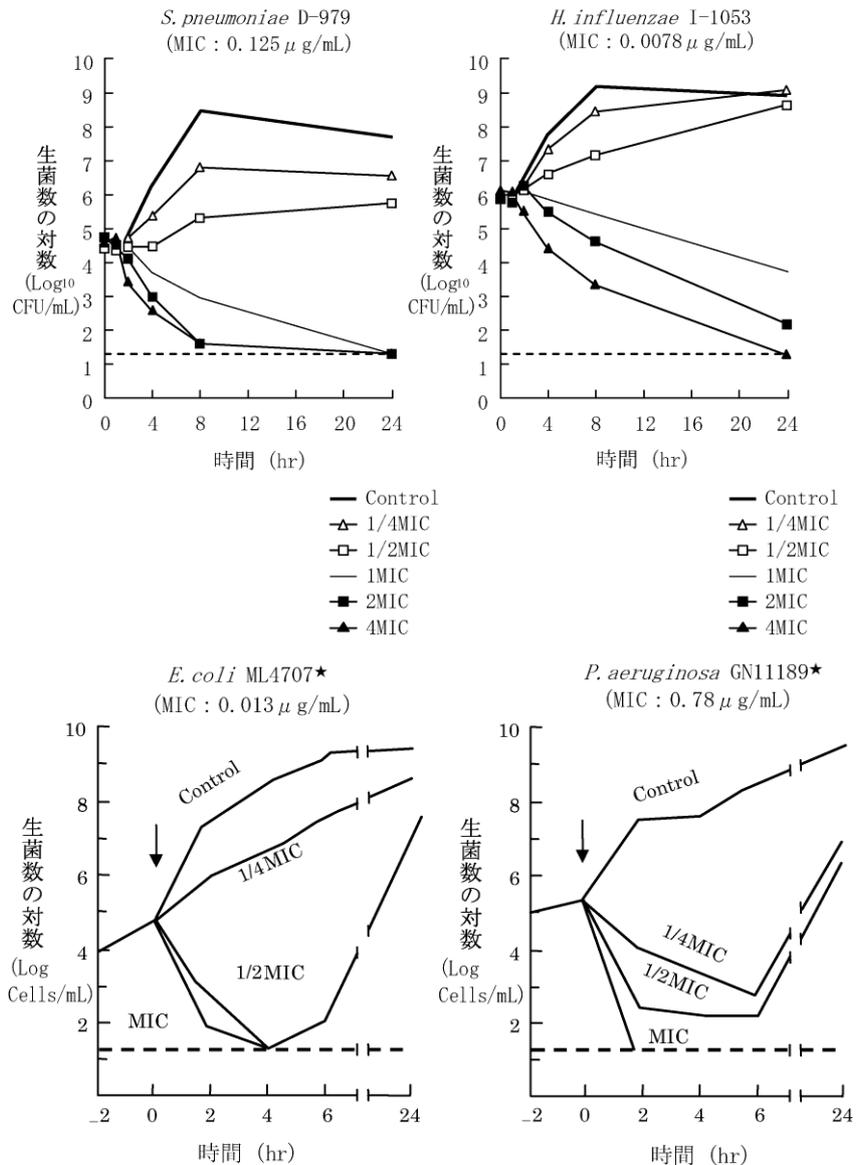
★TFLX 小児用製剤適応外菌種

②生育曲線に及ぼす影響

各試験菌培養液に薬剤を添加し、経時的に生菌数を測定した。

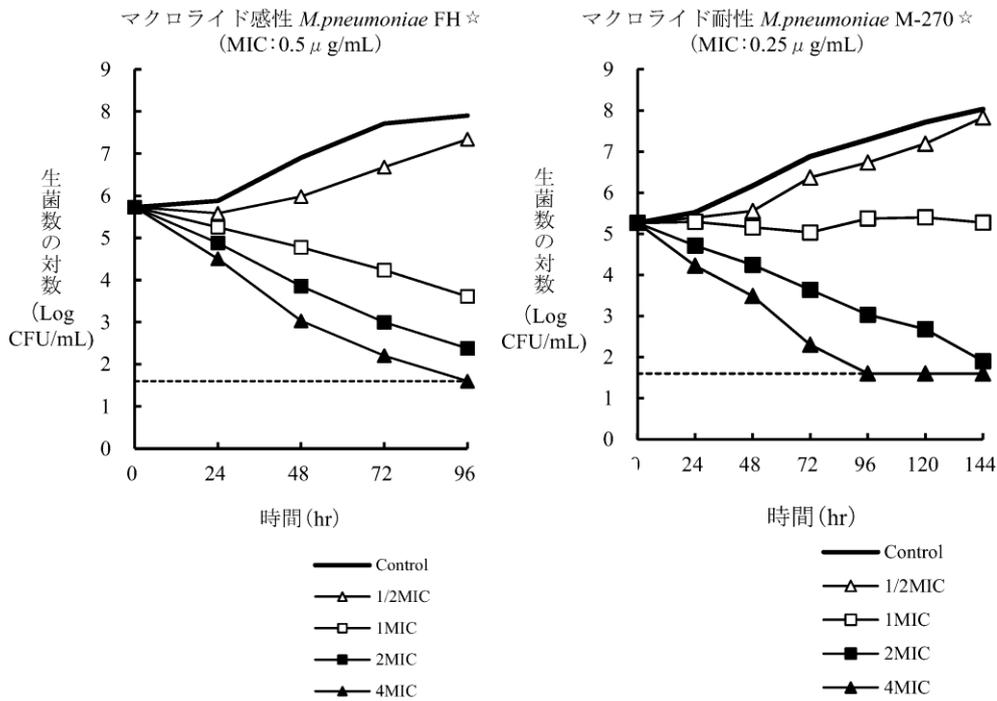
## VI. 薬効薬理に関する項目

*S. pneumoniae* D-979 (PRSP)<sup>27)</sup> に対し 1MIC (0.125  $\mu$ g/mL) 以上、*H. influenzae* I-1053 (BLNAR)<sup>27)</sup> に対し 2MIC (0.0156  $\mu$ g/mL) 以上、*E. coli* ML4707<sup>31)</sup> に対し 1/2MIC 以上、*P. aeruginosa* GN11189<sup>31)</sup> に対し 1MIC で殺菌的に作用し、その作用は濃度依存的であった。また *M. pneumoniae*<sup>32)</sup> に対してはマクロライドの感受性にかかわらず 2MIC 以上で、強い殺菌性を示した。



★TFLX 小児用製剤適応外菌種

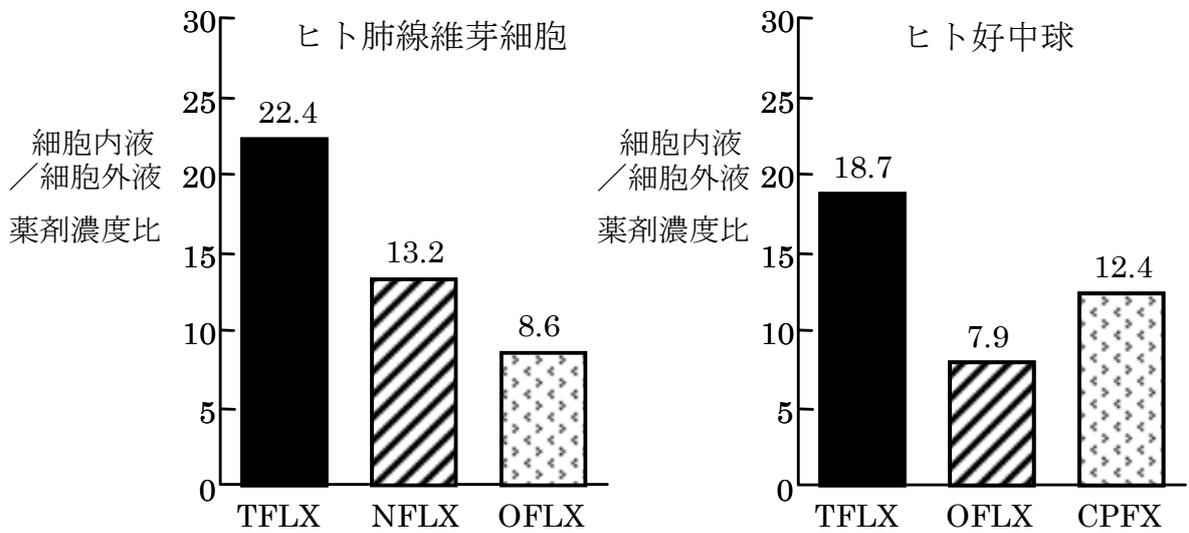
VI. 薬効薬理に関する項目



☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種

③細胞内移行性及び殺菌作用 (*in vitro*)

ヒト肺線維芽細胞<sup>33)</sup>、ヒト好中球<sup>34)</sup>の培養液に本剤を添加し、37℃・30分間反応後細胞内及び細胞外液の薬剤濃度をHPLC法で測定したとき本剤は良好な移行性を示した。

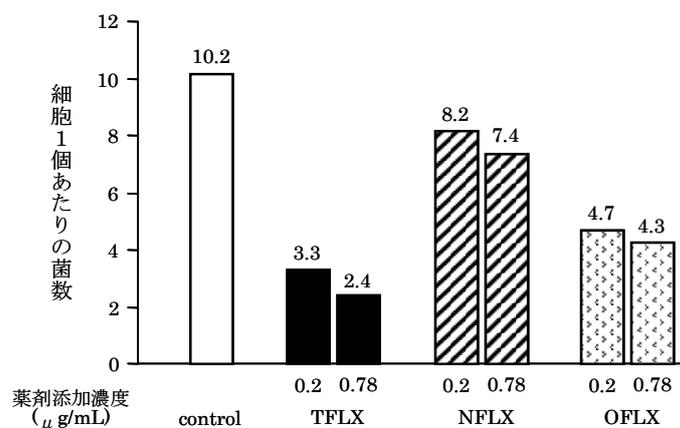


使用細胞：ヒト胎児肺由来線維芽細胞 (1×10<sup>6</sup> cells/mL)  
薬剤濃度：5 μg/mL

使用細胞：ヒト好中球 (1×10<sup>6</sup> cells/mL)  
薬剤濃度：1 μg/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト肺線維芽細胞に *S. enteritidis* C-32 (TFLX 小児用製剤適応外菌種) を感染させ、各薬剤を添加し、顕微鏡下で 100 個の細胞を観察して細胞 1 個あたりの菌数を算出した。本剤は対照薬剤よりも細胞 1 個あたりの菌数が少なく強い抗菌作用を示した<sup>33)</sup>。



使用細胞：ヒト胎児肺由来線維芽細胞 WI-38

使用菌株：*Salmonella enteritidis* C-32

*Salmonella enteritidis* C-32 に対する MIC

(接種菌量： $10^6$  cells/mL)

薬 剤	MIC ( $\mu$ g/mL)
TFLX	0.0125
NFLX	0.05
OFLX	0.05

### ④ Postantibiotic Effect (PAE)<sup>35)</sup>

本剤と菌を培地中で 1~2 時間接触させた後、その一部を薬剤を含まない培地に移し、増殖開始までの時間を測定し PAE を算出した。

本剤は接触薬剤濃度 2MIC、4MIC のいずれにおいても検討した菌種に対して長い PAE を示し、接触時間とともに延長した。

接種菌量： $10^6$  cells/mL

菌 種	MIC ( $\mu$ g/mL)	薬剤濃度	PAE (hr)	
			1 時間接触	2 時間接触
<i>E. coli</i> 1★	0.025	2MIC	1.1	2.2
		4MIC	2.2	—
<i>K. pneumoniae</i> BK★	0.1	2MIC	2.1	2.3
		4MIC	2.9	3.9
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853★	1.6	2MIC	2.5	2.5
		4MIC	3.1	—

PAE：細菌に対して一定時間抗菌薬を作用させた後に、薬剤を除いても細菌の再増殖が抑制されている現象

★TFLX 小児用製剤適応外菌種

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 実験的感染モデルでの治療効果 (*in vivo*)

#### ① マウス全身感染症モデル<sup>36)</sup>

本剤の実験感染症に対する ED<sub>50</sub> 値は比較薬剤より小さく、優れた治療効果を認めた。

試験菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL) 10 <sup>6</sup> CFU/mL	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
<i>S. aureus</i> SMITH	1.51 × 10 <sup>8</sup>	TFLX★	0.025	0.156
		ENX†	0.39	0.496
		NFLX	0.05	0.787
		OFLX†	0.2	0.625
		CPF <sub>X</sub> ‡	0.2	0.496
<i>E. coli</i> C11	2 × 10 <sup>5</sup>	TFLX★	0.0125	0.0038
		ENX†	0.1	0.124
		NFLX	0.1	0.098
		OFLX†	0.05	0.024
		CPF <sub>X</sub> ‡	0.05	0.015
<i>K. pneumoniae</i> 3K 25	6.5 × 10 <sup>3</sup>	TFLX★	0.025	0.039
		ENX†	0.2	0.248
		NFLX	0.1	0.787
		OFLX†	0.1	0.156
		CPF <sub>X</sub> ‡	≤0.006	0.124

使用動物：ICR系マウス、4週齢 雄

実験感染：マウス腹腔内に各菌液を接種し感染を惹起させ、1時間後に各薬剤を経口投与した。

効果判定：感染後5日間の生死を観察してED<sub>50</sub>値を算出した。

★TFLX 小児用製剤適応外菌種、†小児適応なし、‡経口剤の小児適応なし

#### ② マウス肺炎モデル (PRSP)<sup>27)</sup>

*S. pneumoniae* D-979 (PRSP) を経鼻感染させたマウス肺炎モデルにおいて、本剤は経口投与で対照薬剤より肺内生菌数を有意に減少させ、優れた治療効果を示した。マウス死亡率は0%であった。

感染菌、菌量	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)	死亡率 (%)	肺内生菌数 (Log <sub>10</sub> CFU/g of lung)
<i>S. pneumoniae</i> D-979 (PRSP)  6.44 × 10 <sup>7</sup> CFU/20 $\mu$ L/マウス	Control	—	10	8.39 ± 0.696***
	TFLX	0.0625	0	<4.22 ± 1.77
	LVFX†	0.5	0	7.73 ± 1.85**
	AZM	>128	30	7.75 ± 0.725*
	CFPN-PI <sup>a)</sup>	1	0	8.02 ± 0.884***

肺内生菌数：平均値 ± S. D.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 vs TFLX (Dunnett 検定)

a) MIC 及び投与量は CFPN としての数値

使用動物：ICR系マウス、4.5週齢、雄、10匹/群

実験感染：麻酔下のマウスに経鼻感染させて肺炎を惹起させ、各薬剤 5mg/kg を感染 18時間後より 1日3回 (4時間間隔) 2日間経口投与した。

効果判定：最終投与 19時間後にマウスの生死を観察し、死亡率を求めた。また、最終投与 19時間後に肺を採取し肺内生菌数を測定した。

†小児適応なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③ マウス肺炎モデル (*K. pneumoniae*)<sup>37)</sup>

*K. pneumoniae* Y-41 (TFLX 小児用製剤適応外菌種) を噴霧感染させたマウス肺炎モデルにおいて、本剤は経口投与で対照薬剤より肺内生菌数の消失率が高く、マウス生存率は90~100%であった。

感染菌、菌量	薬剤	投与量×回数 (mg/mouse)	MIC ( $\mu$ g/mL) 10 <sup>6</sup> CFU/mL	生存率 (%)	菌消失率 (%)
<i>K. pneumoniae</i> Y-41  1.0×10 <sup>5</sup> cells/lung	Control	—	—	0	0
	TFLX	0.1×6	0.1	90	50
	NFLX		0.1	10	0
	OFLX <sup>†</sup>		0.2	70	0
	TFLX	1.0×6	0.1	100	80
	NFLX		0.1	60	0
OFLX <sup>†</sup>	0.2		80	20	

使用動物：ICR系マウス4週齢、雄、5~16匹/群

実験感染：ネブライザーで噴霧感染させて肺炎を惹起させ、各薬剤0.1mg又は1.0mg/mouseを感染4時間後より1日2回3日間経口投与した。

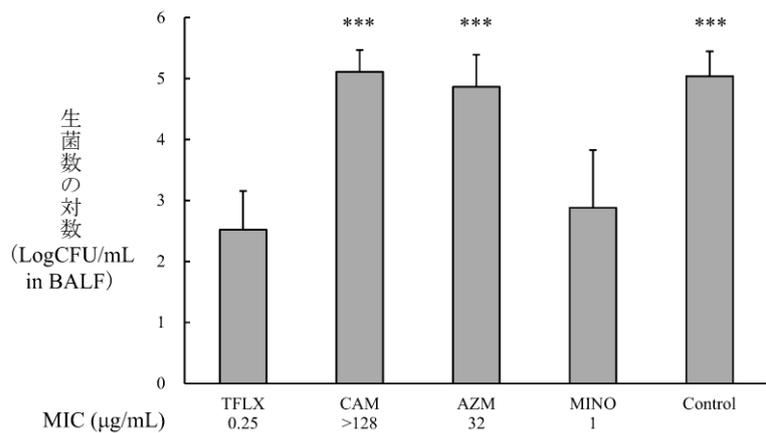
効果判定：治療開始8日目の生存率及び肺内生菌数の消失率で判定した。

<sup>†</sup> 小児適応なし

### ④ マウス肺感染モデル (マクロライド耐性 *M. pneumoniae*)<sup>38)</sup>

マクロライド耐性 *M. pneumoniae* M-270 (TFLX 成人用錠剤適応外菌種) を経鼻感染させたマウス肺感染モデルにおいて、本剤はクラリスロマイシン投与群及び対照群に比べ気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中生菌数を有意に低下させた。

マクロライド耐性 *M. pneumoniae* M-270 による  
マウス肺感染モデルに対する治療効果



\*\*\* p<0.001 vs TFLX (Dunnnett 検定)

使用動物：BALB/c系マウス、8週齢、雌、14匹/群

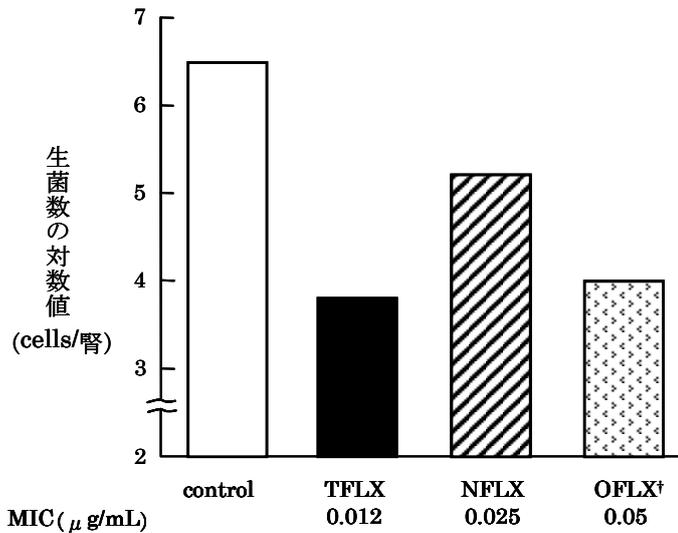
実験感染：麻酔下のマウスに経鼻感染させて肺感染を惹起させ、感染2時間後から各薬剤80mg/kg/dayを5日間経口投与(TFLX、CAM、MINO：1日2回、AZM：1日1回)した。

効果判定：最終投与の翌日にBALFを採取し生菌数を測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑤ マウス尿路感染症モデル<sup>37)</sup>

*E. coli* NIHJ JC-2 (TFLX 小児用製剤適応外菌種) により尿路感染症を惹起させたマウスにおいて、本剤は対照薬剤よりも腎内生菌数を減少させ、優れた治療効果を示した。



使用動物：ICR系マウス 4~5 週齢、雌、5~16 匹/群

実験感染：尿道口より *E. coli* NIHJ JC-2  $3.7 \times 10^5$  個を膀胱へ注入し、クレンメにて 4 時間尿道口を閉鎖し感染を惹起させた。

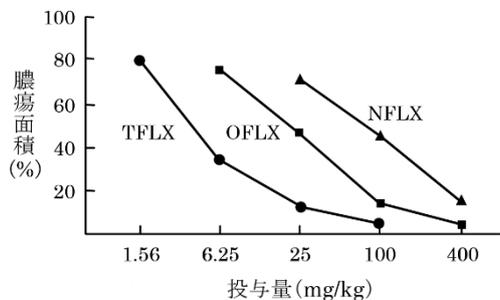
翌日より各薬剤を 5 mg/kg/日 × 2 回 3 日間経口投与した。

効果判定：最終投与翌日の腎内生菌数を測定した。

† 小児適応なし

### ⑥ マウス皮下膿瘍モデル<sup>37)</sup>

*S. aureus* F-230 (TFLX 小児用製剤適応外菌種) 接種後のマウス皮下膿瘍において、本剤は用量依存的に膿瘍面積を減少させ、いずれの用量においても他剤より高い治療効果を示した。



	MIC (μg/mL)	
	10 <sup>8</sup> cells/mL	10 <sup>6</sup> cells/mL
接種菌量	10 <sup>8</sup> cells/mL	10 <sup>6</sup> cells/mL
TFLX	0.1	0.05
NFLX	0.78	0.39
OFLX†	1.56	0.78

使用動物：ICR系マウス 4~5 週齢、5~16 匹/群

実験感染：*S. aureus* F-230  $9.6 \times 10^8$  個/0.1mL を背部皮下に接種して皮下膿瘍を惹起し、感染 1 時間後に各薬剤を 1 回経口投与し、翌日判定した。

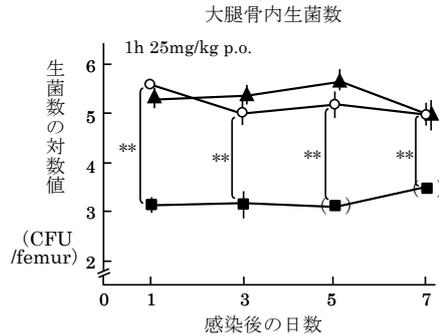
効果判定：感染翌日、マウス背部皮膚をはがし、膿瘍の長径とこれに直交する短径をノギスで計測して、両者の積を膿瘍部面積とし、無治療群の膿瘍面積を 100% として、その百分率で表した。

† 小児適応なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑦ マウス骨髄炎モデル<sup>39)</sup>

*S. aureus* F-1478 (TFLX 小児用製剤適応外菌種) を経静脈的に感染させたマウスにおいて TFLX は大腿骨内の生菌数を有意に減少させた。



MIC ( $\mu$ g/mL)	
TFLX	0.2
LFLX <sup>†</sup>	3.13

接種菌量： $10^6$ CFU/mL

\*\* $p < 0.01$  vs コントロール

○コントロール ▲LFLX (25mg/kg) ■TFLX (25mg/kg)  
使用動物：ICR系マウス 4週齢 10~20匹/群

実験感染：*S. aureus* F-1478  $6.4 \times 10^7$ 個を静脈内より注入し、実験的骨髄炎を惹起した。

感染1時間後に薬剤25mg/kgを経口投与した。

効果判定：経目的に大腿骨を摘出して、大腿骨内の生菌数を計数した。

<sup>†</sup>小児適応なし

### 5) 耐性菌出現頻度

#### ① 自然耐性菌出現頻度

*S. aureus* SMITH<sup>★</sup>、*E. coli* ML 4707<sup>★</sup>、*P. aeruginosa* GN 11189<sup>★</sup>、*S. marcescens* GN 7577<sup>★</sup>を用い、TFLXに対する自然耐性菌出現頻度を検討した結果、出現頻度は低く、*S. aureus* SMITH、*P. aeruginosa* GN 11189には2MIC、*S. marcescens* GN 7577には4MICで耐性菌が低頻度で出現したが、*E. coli* ML 4707では2MICで出現しなかった<sup>31)</sup>。

また、*S. pneumoniae* ATCC 49619 (接種菌量： $6.40 \times 10^6$  CFU/mL) 及び *H. influenzae* ATCC 49247 (接種菌量： $4.90 \times 10^6$  CFU/mL) に、4、8及び16MIC<sup>\*\*</sup>のTFLXを作用させた時の自然耐性菌出現頻度<sup>\*\*\*</sup>は、すべての濃度で *S. pneumoniae* ATCC 49619 が  $< 9.3 \times 10^{-10}$ 、*H. influenzae* ATCC 49247 が  $< 8.4 \times 10^{-10}$  であり、対照薬 (LVFX) と同様に検出限界以下であった<sup>27)、40)</sup>。

マクロライド感性 *M. pneumoniae* FH<sup>☆</sup>のTFLXに対する自然耐性菌出現頻度は、4、8及び16MIC作用時、いずれも  $< 1.5 \times 10^{-10}$  であり検出限界未満であった<sup>41)</sup>。マクロライド耐性 *M. pneumoniae* M-270<sup>☆</sup>のTFLXに対する自然耐性菌出現頻度は、4、8及び16MIC作用時、いずれも  $< 9.3 \times 10^{-10}$  であり検出限界未満であった<sup>41)</sup>。

★TFLX 小児用製剤適応外菌種、☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種

※MIC ( $\mu$ g/mL)：

*S. pneumoniae* ATCC 49619：TFLX 0.1、LVFX 0.78

*H. influenzae* ATCC 49247：TFLX 0.00625、LVFX 0.0125

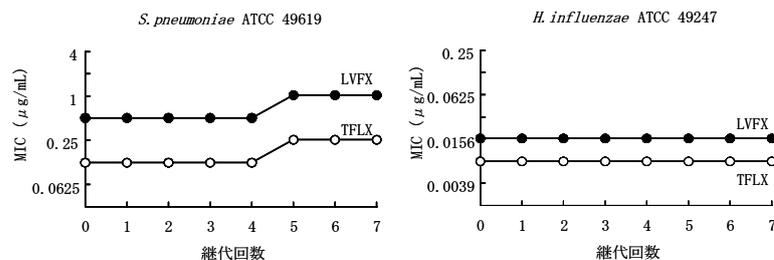
※※自然耐性菌出現頻度 = 出現コロニー数 (CFU/mL) / 接種菌数 (CFU/mL)

#### ② 試験管内耐性菌出現頻度

*B. fragilis* GAI 5652<sup>★</sup>に対して増量的継代法により耐性獲得試験を行ったが8回の継代まで耐性菌はみられなかった<sup>42)</sup>。

また、*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 を用い、TFLXに対する試験管内耐性菌出現頻度を検討した結果、7回継代後の菌に対するTFLXのMICは、*S. pneumoniae* ATCC 49619では2倍の上昇、*H. influenzae* ATCC 49247では同等であり、対照薬剤と同程度であった<sup>27)</sup>。

★TFLX 小児用製剤適応外菌種



MIC測定法：微量液体希釈法

培地：*S. pneumoniae* ATCC 49619；5%馬溶血液加CAMHB

*H. influenzae* ATCC 49247；*Haemophilus* TEST Medium (HTM)

接種菌量：約  $10^7$  CFU/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③Mutant prevention concentration (MPC)<sup>27)、43)</sup>

*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 に対する TFLX の MPC\*は、それぞれ 0.4 及び 0.07  $\mu$ g/mL で、対照薬剤と同程度もしくは低かった。

菌株	MIC ( $\mu$ g/mL) / MPC ( $\mu$ g/mL)		
	TFLX	LVFX	MFLX
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.07/0.4	0.5/1	0.07/0.3
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0.003/0.07	0.008/0.1	0.008/0.2

MIC 測定法：寒天平板希釈法

培地：*S. pneumoniae* ATCC 49619；5%綿羊脱線維血液加 MHA

*H. influenzae* ATCC 49247；5%Fildes Enrichment 加 MHA

接種菌量：MIC； $10^6$  CFU/mL

MPC；*S. pneumoniae* ATCC 49619： $1.14 \times 10^{10}$  CFU/plate

*H. influenzae* ATCC 49247： $1.26 \times 10^{10}$  CFU/plate

※MPC：薬物を含む感受性測定寒天平板に約  $10^{11}$  CFU/mL に調製した菌液の 0.15mL を接種し、37°C で 72 時間培養後、コロニーが出現しない最小濃度

### 6) 腸内細菌叢に及ぼす影響<sup>44)</sup>

健康成人男子 6 名に本剤 150 mg を 1 日 3 回 7 日間食後経口投与し糞便内細菌叢に及ぼす影響を検討した。その結果、嫌気性菌では、*Bacteroides fragilis* group の変動はほとんどなく、*Bifidobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp. の菌数のわずかな減少が観察された。好気性菌では、*Enterobacteriaceae* の一時減少及び投与終了後の回復遅延が見られ、そのため *Micrococcaceae* が優勢に存在する傾向を示した。

なお、本剤投与中、投与後の糞便に *Clostridium difficile* 毒素は検出されず、*C. difficile* も分離されなかった。

### 7) PK/PD (*in vitro*)

15%細粒剤を1回6mg/kg 1日2回投与された肺炎及び中耳炎患児から検出された肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対する fAUC/MIC (フリー体換算の AUC/MIC) は、肺炎球菌検出例で  $109.1 \pm 57.9$ 、インフルエンザ菌検出例で  $140.7 \pm 38.8$  であった。

菌別	fAUC/MIC <sup>a)</sup>
肺炎球菌検出例 (n=38)	$109.1 \pm 57.9$
インフルエンザ菌検出例 (n=53)	$140.7 \pm 38.8$

a) fAUC/MIC は定常状態における 1 日用量 (1 日 2 回投与) の AUC (AUC<sub>0-12</sub> の 2 回分に相当) を用いた。

<参考>キノロン系抗菌薬における AUC/MIC の目安

30~40 以上：グラム陽性菌 (肺炎球菌) に対する治療で必要とされる数値

100~125 以上：グラム陰性菌に対する治療で必要とされる数値

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

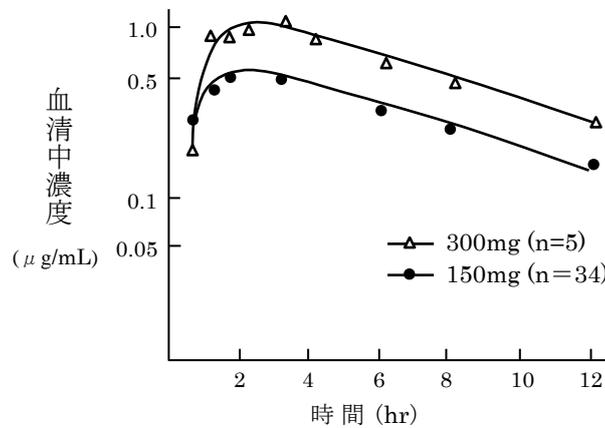
起炎菌に対する抗菌力と感染部位への移行性の違いにより異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

[錠75・錠150 / 成人]<sup>45)</sup>

健康成人に錠剤150 mg (n=34) 又は300 mg (n=5) (トスフロキサシンとして102mg、204mg) を食後単回経口投与した時の最高血清中濃度は投与後約2時間でそれぞれ0.54 μg/mL、1.06 μg/mLであった。



投与量	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)
150 mg	34	0.54	2.00	4.85	4.95
300 mg	5	1.06	2.16	4.44	8.97

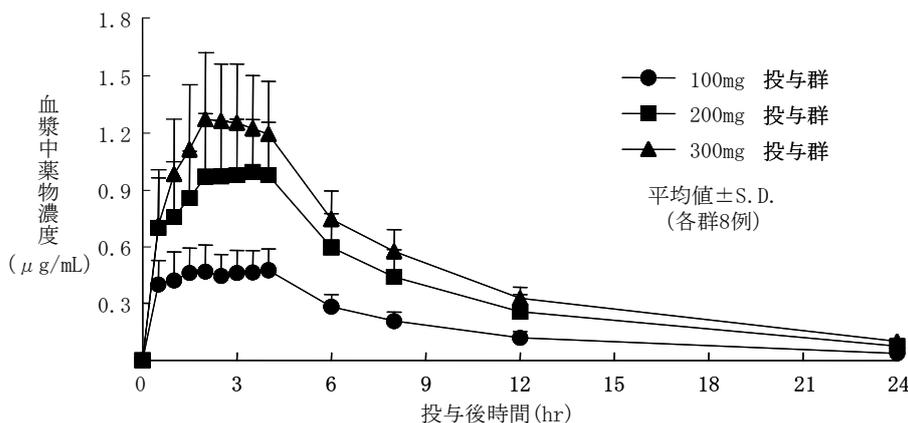
[細粒小児用15%・錠小児用60mg / 小児]

該当資料なし

<参考> [細粒小児用15%・錠小児用60mg / 成人]

①成人に15%細粒剤を投与時の血中濃度<sup>9)</sup>

健康成人男性に細粒剤100mg (n=8)、200mg (n=8)、300mg (n=8) (トスフロキサシン換算) を食直前に単回経口投与した時の最高血漿中濃度は、投与2.4~2.6時間後でそれぞれ0.54 μg/mL、1.06 μg/mL、1.35 μg/mLであった。



## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人における細粒剤投与時の薬物動態パラメータ (0-24hr)

投与量 <sup>a)</sup>	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	MRT (hr)	Vd/F (L)
100mg	8	0.54 ±0.12	2.4 ±1.4	6.5 ±0.5	4.84 ±1.11	8.6 ±0.6	202.63 ±53.73
200mg	8	1.06 ±0.29	2.5 ±1.1	6.3 ±0.6	9.99 ±3.19	8.6 ±0.7	197.00 ±64.19
300mg	8	1.35 ±0.33	2.6 ±0.7	6.4 ±0.6	12.69 ±2.45	8.9 ±0.5	226.63 ±60.28

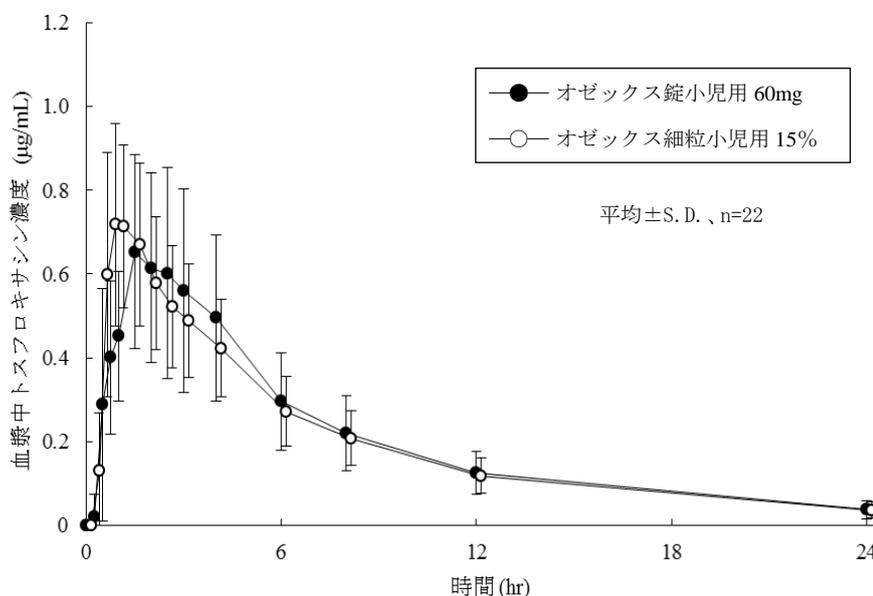
a) トスフロキサシン換算

平均値±S. D.

### ②小児用錠と15%細粒剤の生物学的同等性<sup>46)</sup>

健康成人に小児用錠 60mg 3錠及び15%細粒剤 1.2g (トスフロキサシントシル酸塩水和物として180mg) をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与して血漿中トスフロキサシン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について統計解析を行った。その結果、15%細粒剤投与時に対する小児用錠投与時のトスフロキサシンのC<sub>max</sub>及びAUCの幾何平均比(90%信頼区間)は、いずれも生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内であった。このことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中トスフロキサシン濃度推移



	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
小児用錠	4.86±1.84	0.749±0.236	1.6±0.9	6.5±1.1
15%細粒剤	4.80±1.47	0.808±0.223	0.9±0.4	6.4±0.9

平均値±S. D.、n=22

薬物動態パラメータの幾何平均比とその90%信頼区間

パラメータ	製剤	n	幾何平均	幾何平均比* (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	小児用錠	22	0.712	0.920 (0.807~1.049)
	15%細粒剤	22	0.774	
AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	小児用錠	22	4.52	0.995 (0.847~1.168)
	15%細粒剤	22	4.55	

※幾何平均比：小児用錠60mg/15%細粒剤

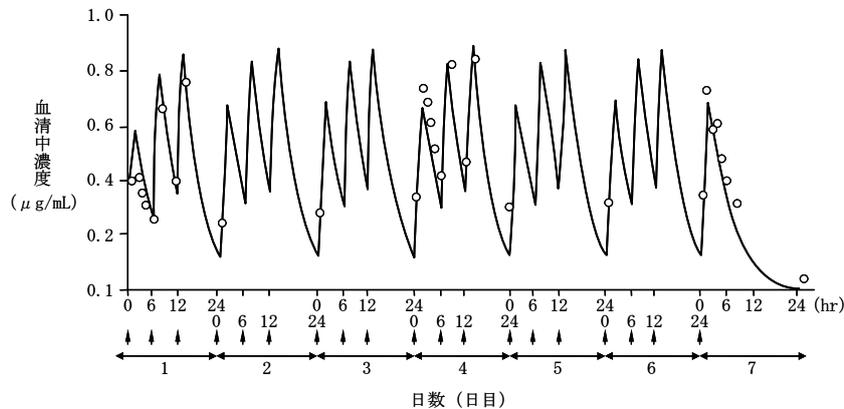
血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

[錠 75・錠 150 / 成人]<sup>8)</sup>

健康成人(n=5)に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を 1日 3回、7日間(19回)連続して経口投与を行い、各日の投与前血清中濃度、第1日、第4日、第7日の経時的血清中濃度推移を測定した。2日目以降、朝の投与前血清中濃度は 0.24~0.34  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で推移し、蓄積性は認めなかった。



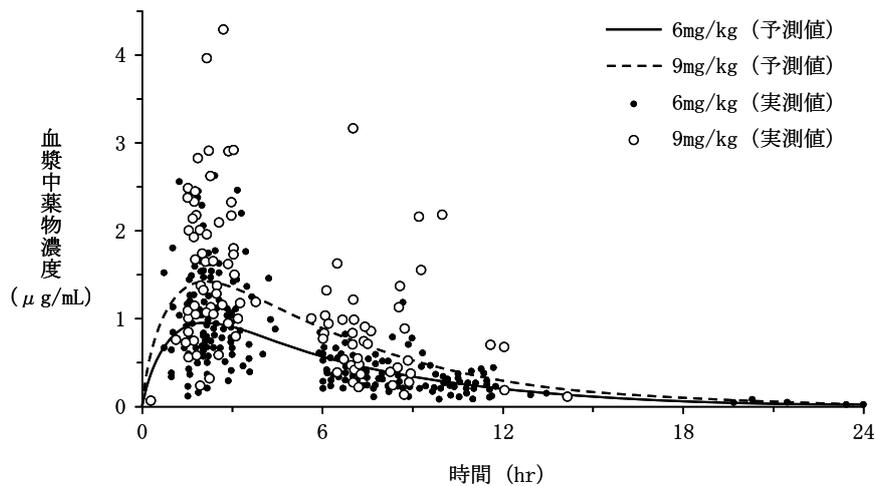
[細粒小児用 15% / 小児]<sup>7), 47)</sup>

小児の肺炎及び中耳炎患者を対象とした2つの臨床第Ⅲ相試験の222例に15%細粒剤1回6mg/kg又は9mg/kg (トスフロキサシンとして4mg/kg、6mg/kg) を1日2回連続して経口投与<sup>\*</sup>を行い、得られた416点の血漿中薬物濃度データから、PPK/PD解析を行った。

定常状態時の血漿中濃度の予測値を算出したところ、9mg/kg投与時の  $C_{\max}$  は6mg/kg投与時の1.54倍、AUCは1.65倍であった。

また、 $T_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ は、1回6mg/kg、9mg/kg投与でほぼ一定の値であった。

<sup>\*</sup>15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。



小児患者における細粒剤投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
6mg/kg	165	0.96 ± 0.30	2.0 ± 0.2	3.8 ± 0.5	7.58 ± 2.38
9mg/kg	57	1.48 ± 0.54	2.1 ± 0.3	4.0 ± 0.8	12.51 ± 6.24

PKパラメータはPPK解析によるベイズ推定値

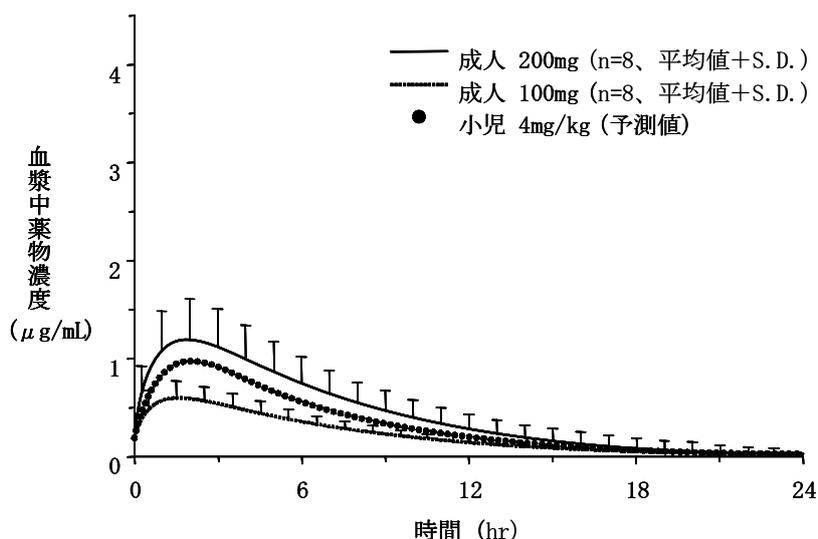
平均値 ± S. D.

血漿中濃度並びにAUC、 $C_{\max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<参考>成人と小児の15%細粒剤投与時体内動態の類似性<sup>7), 47)</sup>

PPK解析で得られた小児患者の薬物動態パラメータと健康成人男性を対象に15%細粒剤を投与した際の薬物動態パラメータを比較検討した結果、トスフロキサシンの $C_{\max}$ 及びAUCは、小児患者に1回4mg/kg (トスフロキサシン換算)投与時と健康成人男性に1回200mg (トスフロキサシン換算)投与時で類似していた。また、小児患者の血漿中濃度推定曲線は、4mg/kg投与では健康成人男性の1回100mg及び200mg投与時の平均血漿中濃度の間で推移していた。

## VII. 薬物動態に関する項目



1回投与量 <sup>a)</sup>	対象	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg・hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
100mg	成人	8	0.54±0.12	4.41±1.12	2.4±1.4	4.8±0.5
200mg	成人	8	1.06±0.29	9.12±2.92	2.5±1.1	4.8±0.4
4mg/kg <sup>b)</sup>	小児	165	0.96±0.30	7.58±2.38	2.0±0.2	3.8±0.5

a) トスフロキサシン換算

b) 小児のPKパラメータはPPK解析によるベイズ推定値

### 3) 高齢者<sup>48)</sup>

[錠75・錠150]

明らかな肝・腎障害のない高齢者(68~83歳、n=5)に錠剤150mg(トスフロキサシンとして102mg)を食後単回投与した時の、薬物動態パラメータは以下のとおりである。若年者に比べAUCの増加が認められた。

	高齢者(n=5)	若年者(n=6) <sup>9)</sup>
年齢	77.0±6.0	36.7
体重	54.5±4.2	66.7
C <sub>cr</sub> (mL/min)	66.4±21.7	—
T <sub>max</sub> (hr)	2.93±1.29	1.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.45±0.29	0.60
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.50±1.95	3.59
AUC(μg・hr/mL)	4.09±2.12	3.84

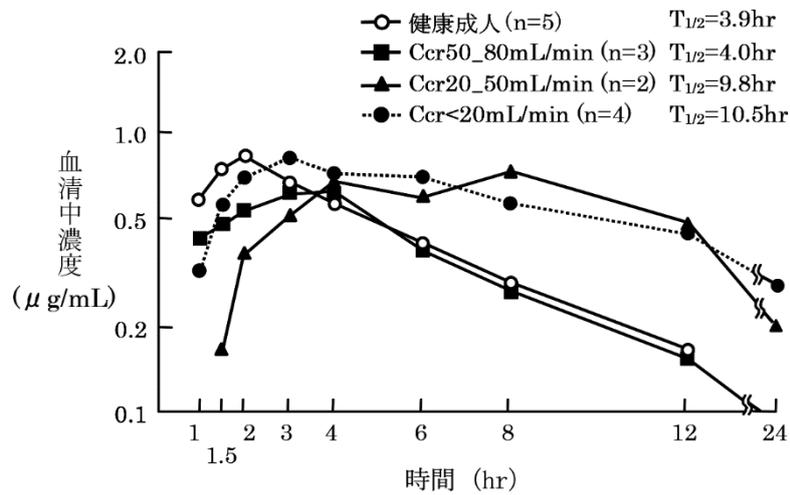
### 4) 腎機能障害者

[錠75・錠150 / 成人]<sup>49)</sup>

腎機能障害者をクレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>)値により3群に分類し、錠剤150mg(トスフロキサシンとして102mg)を食後単回投与して血清中濃度推移を測定し健康成人と比較した。

腎機能の低下に伴い、T<sub>1/2</sub>の延長が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目



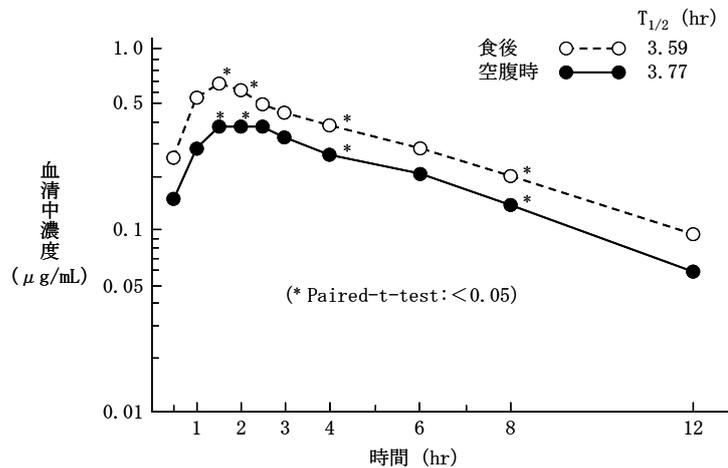
[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]  
 該当資料なし

5) 透析患者  
 [ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]  
 「VII. 9. 透析等による除去率」の項参照

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]  
 該当資料なし

(3) 中毒域  
 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響  
 [ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]<sup>8)</sup>  
 健康成人(n=6)に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を空腹時及び食後に単回投与し、血清中濃度推移を検討した。食後投与において C<sub>max</sub> 及び AUC の増大が認められた。



(クロスオーバー法)

	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg・hr/mL)
空腹時	6	0.37	1.9	3.77	2.73
食後	6	0.60	1.5	3.59	3.84

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]  
 該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

[錠75・錠150 / 成人]<sup>45)</sup>

1.32~1.38 (/hr)<sup>※</sup>

※健康成人に錠剤150 mg (n=34) 又は300 mg (n=5) (トスフロキサシンとして102mg、204mg) を食後1回経口投与時

[細粒小児用15% / 小児]<sup>47)</sup>

1.06±0.172 (/hr)<sup>※</sup>

※PPK解析によるパラメータ推定値

[錠小児用60mg]

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

[錠75・錠150 / 成人]<sup>45)</sup>

0.143~0.156 (/hr)<sup>※</sup>

※健康成人に錠剤150 mg (n=34) 又は300 mg (n=5) (トスフロキサシンとして102mg、204mg) を食後1回経口投与時

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

該当資料なし

### (4) クリアランス

[錠75・錠150]

該当資料なし

[細粒小児用15% / 小児]<sup>47)</sup>

0.56±0.16 (L/hr/kg)<sup>※</sup>

※PPK解析によるベイズ推定値 (経口投与後の全身クリアランス)

[錠小児用60mg]

該当資料なし

### (5) 分布容積

[錠75・錠150 / 成人]<sup>45)</sup>

143.1~144.3 (L)<sup>※</sup>

※経口投与後の分布容積

[細粒小児用15% / 小児]<sup>47)</sup>

3.01±0.74 (L/kg)<sup>※</sup>

※PPK解析によるベイズ推定値 (経口投与後の分布容積)

[錠小児用60mg]

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) その他

該当しない

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

該当資料なし

[ 細粒小児用 15% / 小児 ]

Population Pharmacokinetics (PPK) 解析

[ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

該当資料なし

[ 細粒小児用 15% / 小児 ]<sup>7), 47)</sup>

15%細粒剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における血漿中トスフロキサシン濃度データを用いて、PPK 解析により小児の薬物動態について検討した結果、年齢別では 1 歳以下の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  が他の年齢区分と比較して低値を示し、体重別では  $C_{max}$  及び  $AUC$  は体重増加に伴い増加し、体重が 10kg 未満の患者では他の体重区分と比較して若干低値を示した。

[ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

<参考> ラットにおける検討

ラットにおいて胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸の各ループ内に  $^{14}C$ -TFLX を注入し、2 時間後の残存量より吸収率を測定した結果、主要な吸収部位は十二指腸、空腸など小腸上部であった。また胆管カニューレを施したラット十二指腸内に、 $^{14}C$ -TFLX を投与した別のラットより採取した胆汁を注入し、腸肝循環の有無を検討したとき、注入量の約 32% が再び胆汁に排泄され、一部腸肝循環が認められた<sup>50)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> ラットにおける成績

雄ラットに  $^{14}C$ -TFLX 50 mg/kg を経口投与して、血漿中、脳中の放射線量から薬剤濃度を算出した。脳への移行は少なかった<sup>50)</sup>。

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

n=3 平均値 ± S. E.

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> ラットにおける成績

妊娠 17～18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -TFLX50 mg/kg を経口投与して胎仔移行性を検討した。母体血漿と比較した胎盤濃度は、4 時間後には母体血漿濃度を上回り、胎仔中濃度は母体血漿濃度の 0.6～0.8 倍であった。本剤は胎盤を通過すると考えられた<sup>50)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

[錠 75・錠 150 / 成人]<sup>51)</sup>

急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を 1 日 3 回食後経口投与中の 3 例において、投与 90 分後の乳汁中濃度は、0.15～0.68  $\mu\text{g/mL}$  (平均 0.31  $\mu\text{g/mL}$ ) であった。

### (4) 髄液への移行性

[錠 75・錠 150 / 成人]<sup>52)</sup>

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錠剤 150 mg 及び 300 mg (トスフロキサシンとして 102mg、204mg) を単回投与した時の髄液中濃度は、平均で 0.008  $\mu\text{g/mL}$  (n=4)、0.040  $\mu\text{g/mL}$  (n=19) であった。また、1 例に錠剤 300 mg (トスフロキサシンとして 204mg、分 2) を 3 日間連続投与した時の髄液中濃度は 0.07  $\mu\text{g/mL}$  であった。

[細粒小児用 15%・錠小児用 60mg]

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

[錠 75・錠 150 / 成人]

**胆嚢組織・胆汁**<sup>53)</sup> : 胆道疾患患者 23 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を 1 日 3 回 3 日間経口投与した時の胆嚢組織内濃度は最終投与 3～5 時間後に 1.08～1.38  $\mu\text{g/g}$ 、また、胆嚢内胆汁中濃度は同時間で 5.80～12.52  $\mu\text{g/mL}$  であり胆嚢組織より高かった。

**喀痰**<sup>54)</sup> : 慢性気管支炎及び肺気腫の感染合併患者の 2 例に錠剤 150mg (トスフロキサシンとして 102mg) を食後単回経口投与したとき、最高喀痰中濃度は 2～3 時間後で 0.31  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.34  $\mu\text{g/mL}$  の値が得られ、6～8 時間後で 0.20  $\mu\text{g/mL}$  前後であった。

**気管支分泌物**<sup>55)</sup> : 呼吸器疾患患者 1 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を 1 日 3 回 7 日間経口投与後に、左右下葉気管支の 4 箇所より分泌物を採取し病巣局所濃度を測定したところ、0.20～0.26  $\mu\text{g/mL}$  の濃度を示した。

**皮膚**<sup>56)</sup> : 皮膚疾患患者 2 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を 1 日 3 回 7 日間又は 10 日間経口投与した時の皮膚組織内濃度は、最終投与後 135 分、225 分で 2.5  $\mu\text{g/g}$ 、1.43  $\mu\text{g/g}$  であった。

**前立腺** : 前立腺肥大症患者 5 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の前立腺組織内濃度は、0.120～0.245  $\mu\text{g/g}$  (2～4 時間) であった<sup>57)</sup>。

また、慢性前立腺炎患者 3 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の前立腺液中濃度は、0.17～0.40  $\mu\text{g/mL}$  (2 時間) であった<sup>58)</sup>。

**精巣**<sup>59)</sup> : 除睾術施行患者 4 例に錠剤 300 mg (トスフロキサシンとして 204mg) を単回経口投与した時の精巣組織及び精巣上体内濃度は、0.2～0.48  $\mu\text{g/g}$  (1.5～3 時間) であった。

**女性性器**<sup>60)</sup> : 子宮全摘術施行患者に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の子宮内膜 (n=10)、子宮筋層 (n=10) 及び卵巣 (n=7) 組織内濃度は、それぞれ 0.1～0.83  $\mu\text{g/g}$  (1.1～9.1 時間)、0.1～0.78  $\mu\text{g/g}$  (1.1～9.1 時間)、0.1～0.98  $\mu\text{g/g}$  (1.1～9.1 時間) であった。

**扁桃**<sup>61)</sup> : 口蓋扁桃摘出術施行患者 3 例に錠剤 150～300 mg (トスフロキサシンとして 102～204mg) を単回経口投与した時の扁桃組織内濃度は、0.66～1.08  $\mu\text{g/g}$  (130～195 分) であった。

**耳漏**<sup>61)</sup> : 慢性中耳炎患者 5 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の耳漏中濃度は 0.056～0.32  $\mu\text{g/mL}$  (2～7 時間) であった。

**涙液**<sup>62)</sup> : 健康成人 5 名に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の涙液中濃度は、0.03～0.17  $\mu\text{g/mL}$  (0.5～8 時間) であった。

**房水**<sup>63)</sup> : 白内障手術患者 11 例に錠剤 300 mg (トスフロキサシンとして 204mg) を単回経口投与した時の前房水中濃度は、0.02～0.06  $\mu\text{g/mL}$  (2～5 時間) であった。

**唾液**<sup>64)</sup> : 健康成人 8 名に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の最高唾液中濃度は、1 及び 2 時間後に得られ、0.49  $\mu\text{g/mL}$  であった。

**歯肉**<sup>65)</sup> : 口腔外科局所麻酔手術症例 27 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の歯肉内濃度は、0.05～1.96  $\mu\text{g/g}$  (0.7～4 時間) であった。

**関節液**<sup>66)</sup> : 関節液の採取可能な患者 8 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時の関節液中濃度は、0.15～0.72  $\mu\text{g/mL}$  (3 時間) であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

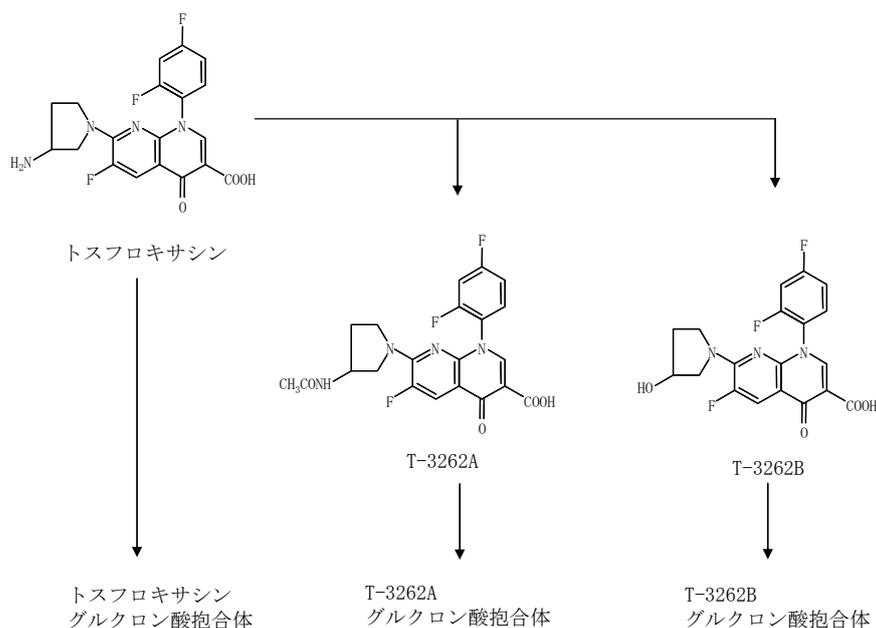
### (6) 血漿蛋白結合率

*in vitro* でヒト新鮮血清に本剤を  $2\mu\text{g/mL}$  になるように添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、1 時間反応後、遠心限外濾過法にて結合率を測定した。本剤の蛋白結合率は pH によって変動し、pH7.0 で 15.5%、pH7.4 で 37.4% であった<sup>67)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>68)</sup>

トスフロキサシンの推定代謝経路は下図の通りであり、尿中には未変化体以外に T-3262A、T-3262B 及びこれらのグルクロン酸抱合体が認められ、糞中には未変化体以外に T-3262A、T-3262B が認められた。



トスフロキサシン及び代謝物の尿中・糞中排泄率

(健康成人、300mg 空腹時単回投与、n=6)

	本体	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-3262A グルクロン酸 抱合体	T-3262B	T-3262B グルクロン酸 抱合体
尿中 (0-24hr)	26.13%	1.96%	0.87%	N. D.	0.07%	1.93%
糞中 (0-48hr)	53.9%	N. D.	0.76%	N. D.	0.64%	N. D.

方法：尿中排泄率；尿 0.5mL に希釈液 0.5mL を添加し、そのうち  $20\mu\text{L}$  を HPLC 法で測定

糞中排泄率；糞 1.5~2.0g に溶媒を添加し、遠心分離 (3 回) 後、上澄  $20\mu\text{L}$  を HPLC 法で測定

N. D. : 検出せず

### (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

代謝物のうち、T-3262A、T-3262B の抗菌力は以下の通りでありグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌力を示した。

	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	トスフロキサシン	T-3262A	T-3262B
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P★	0.1	0.39	0.05
<i>S. epidermidis</i> ATCC 1222B★	0.05	0.1	0.025
<i>M. luteus</i> ATCC 9341☆★	1.56	3.13	3.13
<i>M. luteus</i> ATCC 10240☆★	1.56	1.56	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633☆★	0.025	0.05	0.012
<i>E. coli</i> NIHJ★	0.012	0.78	0.1
<i>E. coli</i> ATCC 27166★	0.006	0.05	0.012
<i>E. coli</i> Kp★	0.012	1.56	0.2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031★	0.012	0.78	0.1
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490★	0.05	1.56	0.2

(接種菌量： $10^6$ cells/mL)

☆TFLX 成人用錠剤適応外菌種、★TFLX 小児用製剤適応外菌種

## 7. 排泄

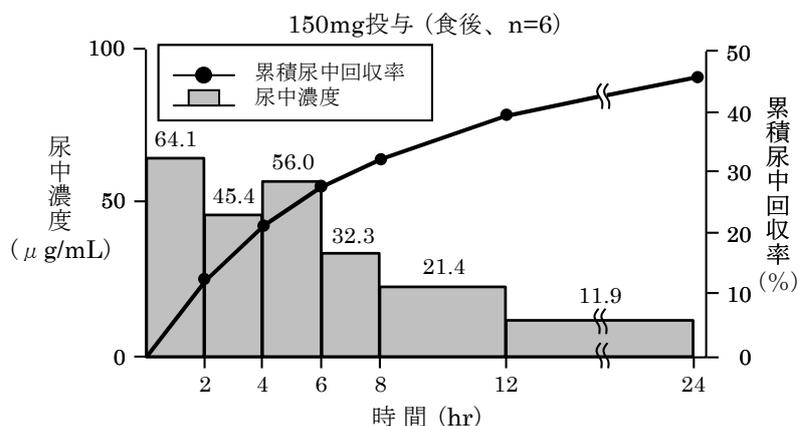
尿中（約 45%）及び糞中（約 50%）より排泄される<sup>45)</sup>。

### 1) 尿中排泄

[ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]

#### ① 単回投与

健康成人 6 名に錠剤 150 mg（トスフロキサシンとして 102mg）を食後単回経口投与した時、最高尿中濃度は 0～2 時間に得られ、24 時間までに投与量の 45.8%が未変化体として排泄された<sup>8)</sup>。



また、大部分が未変化体として尿中及び糞中に排泄されるが、未変化体以外に 2 種の代謝物及びこれらの抱合体が尿中に確認されており、代謝物も含めた 24 時間までの尿中総回収率は 50.7%であった<sup>68)</sup>。

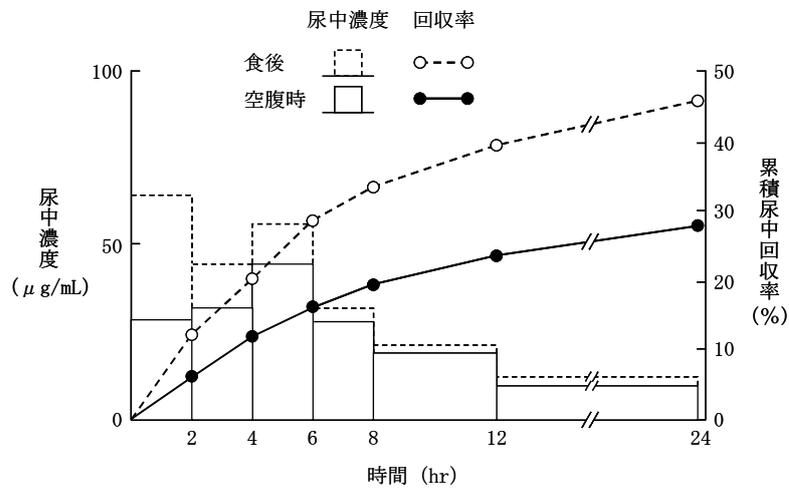
#### ② 反復投与<sup>8)</sup>

健康成人 5 名に錠剤 150 mg（トスフロキサシンとして 102mg）を 1 日 3 回、7 日間食後連続投与した場合の尿中排泄率は 2 日目以降 40%程度で一定となり、蓄積性は認められなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

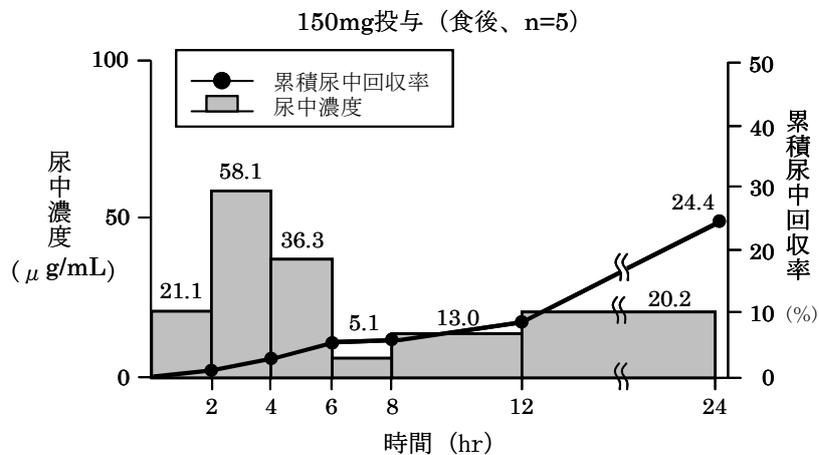
### ③食事の影響<sup>8)</sup>

健康成人 6 名に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を空腹時単回経口投与した時、尿中濃度は 4～6 時間後にピーク値 44.1  $\mu\text{g/mL}$  を示し、24 時間までの累積尿中回収率も投与量の 28.0% と、食後投与と比べ低く推移した。



### ④高齢者<sup>48)</sup>

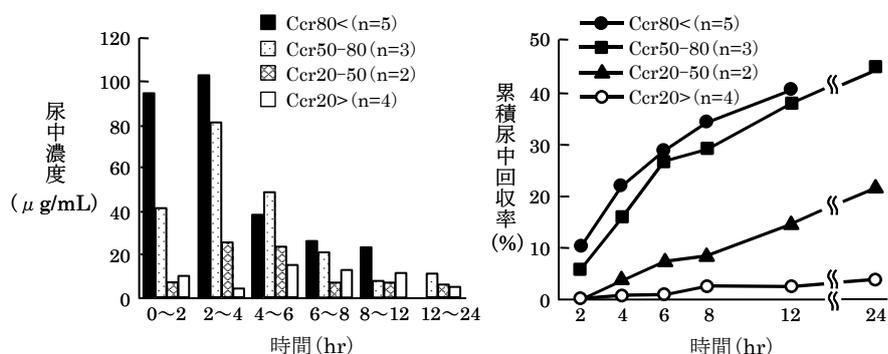
明らかな肝・腎障害のない高齢者 (68～83 歳、n=5) に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を食後単回投与した時の、尿中濃度は以下のとおりである。最高尿中濃度は 2～4 時間に得られ、58.1  $\mu\text{g/mL}$  であった。24 時間までの累積尿中回収率は 24.4% で若年者に比べて少なく、排泄の遅延が認められた。



## VII. 薬物動態に関する項目

### ⑤腎機能障害者<sup>49)</sup>

健康成人及び軽度、中等度、高度の腎障害者に錠剤 150 mg（トスフロキサシンとして 102mg）を食後単回投与した時の尿中濃度ピークは腎機能障害の程度が強いほど遅延し、値が低下する傾向が認められた。また 12 時間までの尿中排泄率は腎機能の程度に応じて低下した。

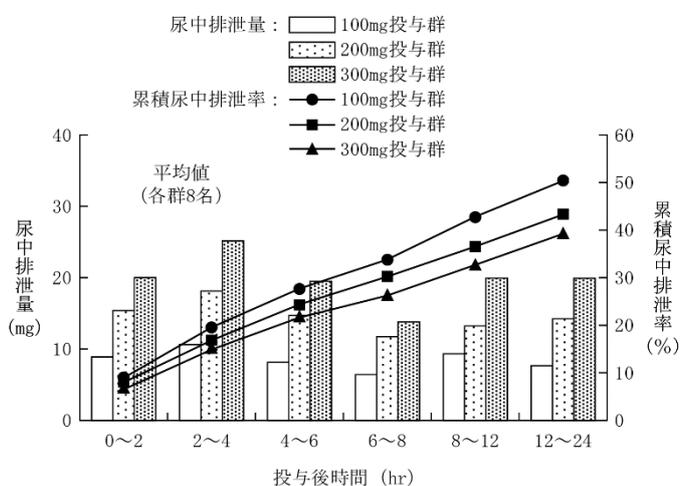


[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg / 小児 ]

該当資料なし

<参考> [ 細粒小児用 15% / 成人 ]

健康成人に 15%細粒剤 100mg、200mg、300mg（トスフロキサシン換算）を単回経口投与したときの、尿中排泄量はいずれの投与量でも投与 2～4 時間後で最も高く、その平均値はそれぞれ 10.45、17.86 及び 24.94mg と用量に依存して増加した。また投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ 49.7、43.1 及び 38.9%であった<sup>9)</sup>。



健康成人における細粒剤投与時の薬物動態パラメータ (0-24hr)

投与量 <sup>a)</sup>	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)	UR <sup>b)</sup> (%)
100mg	8	0.54	6.5	21.58	10.51	49.7
200mg	8	1.06	6.3	21.83	8.95	43.1
300mg	8	1.35	6.4	24.46	9.35	38.9

a) トスフロキサシン換算

b) 投与 24 時間後までの累積 UR

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 糞中排泄

[ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]<sup>8)</sup>

健康成人 6 名に錠剤 300 mg (トスフロキサシンとして 204mg) を空腹時単回経口投与した時、平均糞中濃度は 24 時間後に 316.7  $\mu\text{g/g}$ 、24~48 時間後に 167.1  $\mu\text{g/g}$  を示し、糞中に 24 時間までに 43.0%、48 時間までに 53.9% が回収された。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

### 3) 排泄速度

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

該当資料なし

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg / 小児 ]

該当資料なし

<参考> [ 細粒小児用 15% / 成人 ]

「VII. 排泄 <参考> [ 細粒小児用 15% / 成人 ] 」の項参照

## 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

[ 錠 75 ・ 錠 150 / 成人 ]

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：血液透析患者 2 例に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) を単回経口投与した時、1 例では投与 3 時間後に 1.6  $\mu\text{g/mL}$ 、もう 1 例では 1.5 時間後に 1.65  $\mu\text{g/mL}$  の血中濃度ピーク値を示し、投与 3 時間後から 5 時間の透析で透析液中に 8.33% 及び 7.31% が回収された<sup>49)</sup>。

直接血液灌流：該当資料なし

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害者

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者に 150mg を食後単回経口投与したとき、次表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) の延長が認められた<sup>49)</sup>。[9.2.1、9.8.2 参照]

腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)	例数	$T_{1/2}$ (hr)
正常者 (Ccr $\geq$ 80)	5	3.9
軽度 (80 > Ccr $\geq$ 50)	3	4.0
中等度 (50 > Ccr $\geq$ 20)	2	9.8
高度 (20 > Ccr)	4	10.5

## VII. 薬物動態に関する項目

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

### 16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者（成人）に 150mg（錠剤）を食後単回経口投与したとき、下表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期（ $t_{1/2}$ ）の延長が認められた<sup>49)</sup>。[9.2.1、9.8.2 参照]

腎機能障害の程度	(Ccr : mL/min)	例数	$t_{1/2}$ (hr)
正常者	(Ccr $\geq$ 80)	5	3.9
軽度	(80 > Ccr $\geq$ 50)	3	4.0
中等度	(50 > Ccr $\geq$ 20)	2	9.8
高度	(20 > Ccr)	4	10.5

### 2) 透析患者

「VII. 9. 透析等による除去率」の項参照

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈炭疽、コレラ以外〉

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1、9.5.2 参照]

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈肺炎、中耳炎〉

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1、9.5.2 参照]

（解説）

2.1. 本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者では再投与によりショック等の過敏症を発現する危険性が高いため、このような患者には投与しないこと。

なお、動物試験ではトスフロキサシンに抗原性は認められなかった<sup>69)</sup>が、本剤の臨床試験において発疹等の過敏症状が報告されている。

2.2. 本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与した経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、炭疽、コレラに限り、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

[錠75・錠150]

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.3、11.1.11 参照]
- 8.3 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[11.1.4、11.1.5 参照]

#### 〈炭疽〉

- 8.4 長期投与中は、副作用及び臨床検査値の異常変動等の発現に特に注意すること。[7.2 参照]

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 関節障害が発現するおそれがあるので、問診を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[5.2、9.7.2、15.1、15.2 参照]
- 8.3 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.3、11.1.11 参照]
- 8.4 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[11.1.4、11.1.5 参照]

#### 〈炭疽〉

- 8.5 長期投与中は、副作用及び臨床検査値の異常変動等の発現に特に注意すること。[7.3 参照]

#### (解説)

- 8.2. キノロン系抗菌薬では幼若動物で関節障害が報告されており、また、他のキノロン系抗菌薬の海外小児臨床試験では、キノロン系以外の抗菌薬と比較して筋骨格系障害(関節痛、関節炎等)の発現率が高かったとの報告がある。しかし、発現した症状はすべて一過性であった<sup>4)、5)、6)</sup>。

一方、15%細粒剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では、関節痛が0.9%(2/235例)に認められた。しかし、いずれも症状は軽度であり、翌日には消失している。そのうちの1例は発現当日にMRI検査を行ったが、異常所見は認められず、動物実験で認められたような関節障害は発現していなかったものと考えられる。また、小児マイコプラズマ肺炎試験においては関節に関連する副作用は認められなかった。

錠75・錠150の市販後における使用成績調査及び特別調査で収集した小児使用例\*においても、臨床的に問題となる関節障害の症例は報告されていないが、臨床試験での投与例数も限られており、関節症状(関節痛、関節の腫脹)を有する患者への使用例も含まれていない。

以上を踏まえ、小児への使用に際しては、問診を行うなど患者の状態を十分に観察し、関節痛や関節腫脹等の発現に留意すること。

\* オゼックス錠75・錠150の使用成績調査及び特別調査で収集した286例及び小児の特定使用成績調査で収集した52例

「Ⅷ. 12. その他の注意」の項参照

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.3 参照]

##### 9.1.2 重症筋無力症の患者

フルオロキノロン系抗菌薬で症状を悪化させるとの報告<sup>70)</sup>がある。[11.1.15 参照]

##### 9.1.3 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者

必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。[8.2、11.1.11 参照]

(解説)

9.1.1 痙攣はキノロン系抗菌薬で知られている事象であることから、てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者には慎重に投与すること。

9.1.2 動物試験において、他のキノロン系抗菌薬〔ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）〕が神経筋伝達遮断作用を示し、試験結果からその他のキノロン系抗菌薬でも同様の作用を有する可能性があることが報告されている<sup>70)</sup>。

本剤投与により重症筋無力症の症状が悪化した症例の報告はないが、類薬での報告があることから記載した。

9.1.3 海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告<sup>71)、72)</sup>を踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬（経口剤、注射剤）に対して注意を追記することとなった。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.3 参照]

##### 9.1.2 重症筋無力症の患者

フルオロキノロン系抗菌薬で症状を悪化させるとの報告<sup>70)</sup>がある。[11.1.15 参照]

##### 9.1.3 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者

必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。[8.3、11.1.11 参照]

(解説)

9.1.1 15%細粒剤の小児肺炎試験、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験において痙攣は認められなかったが、痙攣はキノロン系抗菌薬で知られている事象であることから、てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者には慎重に投与すること。

9.1.2 動物試験において、他のキノロン系抗菌薬〔ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）〕が神経筋伝達遮断作用を示し、試験結果からその他のキノロン系抗菌薬でも同様の作用を有する可能性があることが報告されている<sup>70)</sup>。

本剤投与により重症筋無力症の症状が悪化した症例の報告はないが、類薬での報告があることから記載した。

9.1.3 海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告<sup>71)、72)</sup>を踏まえ、日本においても、キノロン系抗菌薬（経口剤、注射剤）に対して注意を追記することとなった。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 腎機能障害患者

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。  
[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 本剤(150mg 錠)の腎機能障害患者への投与により、血中半減期の延長及び尿中回収率の低下が認められているため記載した。〔VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度－4〕の項参照)

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。  
[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 錠 150 (成人) の腎機能障害患者への投与により、血中半減期の延長及び尿中回収率の低下が認められているため記載した。〔VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度－4〕の項参照)

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 9.5 妊婦

〈炭疽、コレラ以外〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

〈炭疽、コレラ〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2 参照]

(解説)

9.5.1 承認時までの臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある患者は対象に組み入れていないため使用経験はない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び新生児に対する安全性を確認するために、1994年～1996年に実施したオゼックス錠及びトスキサシン錠の特別調査で収集した6例、並びに1990年1月～1996年1月に実施した使用成績調査で収集した14例を組み入れた計20例で検討した。その結果、母子ともにオゼックス錠及びトスキサシン錠による異常は認められなかった。しかし、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 9.5 妊婦

〈肺炎、中耳炎〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

〈炭疽、コレラ〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2 参照]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 9.5.1 承認時までの臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある患者は対象に組み入れていないため使用経験はない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び新生児に対する安全性を確認するために、1994年～1996年に実施したオゼックス錠及びトスキサシン錠の特別調査で収集した6例、並びに1990年1月～1996年1月に実施した使用成績調査で収集した14例を組み入れた計20例で検討した。その結果、母子ともにオゼックス錠及びトスキサシン錠による異常は認められなかった。しかし、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

### (6) 授乳婦

[錠75・錠150]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている。[16.3.1参照]

(解説)

- 9.6 急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、オゼックス錠150mgを1日3回食後経口投与した患者において、投与90分後に母乳中への移行が認められている<sup>51)</sup>ので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳しないことが望ましい。

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている<sup>51)</sup>。

(解説)

- 9.6 急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、オゼックス錠150mgを1日3回食後経口投与した患者において、投与90分後に母乳中への移行が認められている<sup>51)</sup>ので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳しないことが望ましい。

### (7) 小児等

[錠75・錠150]

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.2参照]

(解説)

低出生体重児、新生児及び乳児に対する使用経験はなく、安全性は確認されていない。  
「VIII. 12. その他の注意」の項参照

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

#### 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼児及び小児を対象とした臨床試験では関節症状を有する患者は除外されている。[5.2、8.2、15.1参照]

(解説)

- 9.7.1. 15%細粒剤の単回投与試験、小児肺炎、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験では、新生児及び乳児は対象に組み入れていないため使用経験はなく、安全性は確認されていない。
- 9.7.2. 15%細粒剤の単回投与試験、小児肺炎、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験では、関節症状を有する患者は対象に組み入れていないため使用経験はない。  
「VIII. 12. その他の注意」の項参照

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (8) 高齢者

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 9.8 高齢者

9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.13 参照]

9.8.2 用量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5、16.6.1 参照]

(解説)

9.8.1 高齢者では、フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害のリスクが増大するとの報告<sup>73)</sup>がある。

9.8.2 オゼックス錠 150mg を明らかな肝・腎障害のない高齢者(68~83 歳、n=5)に食後単回投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおり<sup>48)</sup>であった。高齢者では若年者に比べ AUC の増加が認められた。一般に高齢者は腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量並びに投与間隔に留意し慎重に投与するよう注意を記載した。

	高齢者 (n=5)	若年者 (n=6) <sup>8)</sup>
年齢	77.0±6.0	36.7
体重	54.5±4.2	66.7
Ccr (mL/min)	66.4±21.7	—
T <sub>max</sub> (hr)	2.93±1.29	1.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.45±0.29	0.60
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.50±1.95	3.59
AUC (μg・hr/mL)	4.09±2.12	3.84

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度-3)」の項参照

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 9.8 高齢者

9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.13 参照]

9.8.2 用量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5、16.6.1 参照]

(解説)

9.8.1 高齢者では、フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害のリスクが増大するとの報告<sup>73)</sup>がある。

9.8.2 オゼックス錠 150mg を明らかな肝・腎障害のない高齢者(68~83 歳、n=5)に食後単回投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおり<sup>48)</sup>であった。高齢者では若年者に比べ AUC の増加が認められた。一般に高齢者は腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量並びに投与間隔に留意し慎重に投与するよう注意を記載した。

また、オゼックス細粒小児用 15%、錠小児用 60mg は小児用製剤であることから、高齢者に投与して薬物動態を検討した臨床試験はない。しかし、高齢者に小児用製剤を投与する場合には、成人用錠剤と同様に、用量並びに投与間隔に留意し慎重に投与するよう注意を記載した。

	高齢者 (n=5)	若年者 (n=6) <sup>8)</sup>
年齢	77.0±6.0	36.7
体重	54.5±4.2	66.7
Ccr (mL/min)	66.4±21.7	—
T <sub>max</sub> (hr)	2.93±1.29	1.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.45±0.29	0.60
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.50±1.95	3.59
AUC (μg・hr/mL)	4.09±2.12	3.84

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度-3)」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

10. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水 和物	健康成人にテオフィリン1日400mgと本剤1日450mgを併用したところ、テオフィリンの最高血中濃度は、併用3日目で1.13倍、5日目では1.23倍の上昇を示したとの報告がある。 テオフィリンの中毒症状（消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等）があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	機序：テオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させることが報告されている。 危険因子：高齢者、高度の腎障害患者
フェニル酢酸系、 プロピオン酸系非 ステロイド性消炎 鎮痛剤 ジクロフェナク ナトリウム ロキソプロフェ ンナトリウム水 和物 等	痙攣があらわれることがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	機序：中枢神経におけるGABA <sub>A</sub> 受容体への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ことが主な機序と考えられている。 危険因子：高齢者、てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、高度の腎障害患者
アルミニウム又は マグネシウム含有 の制酸剤、鉄剤、 カルシウム含有製 剤 乾燥水酸化アル ミニウムゲル 酸化マグネシウ ム クエン酸第一鉄 ナトリウム 沈降炭酸カルシ ウム 等	本剤の効果が減弱されるおそれがある。 同時投与を避けるなど注意すること。	機序：金属カチオンと難溶性の錯塩を形成し、本剤の消化管からの吸収が低下することが報告されている。
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤、注射剤) プレドニゾン ヒドロコルチゾン 等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

### 10. 相互作用

#### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水 和物	健康成人にテオフィリン 1 日 400mg と トスフロキサシントシル酸塩水和物 (錠剤) 1 日 450mg を併用したところ、 テオフィリンの最高血中濃度は、併用 3 日目で 1.13 倍、5 日目では 1.23 倍の上 昇を示したとの報告がある。 テオフィリンの中毒症状 (消化器障害、 頭痛、不整脈、痙攣等) があらわれる おそれがあるため、観察を十分に行い、 血中濃度モニタリングを行うなど注意 すること。	機序: テオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度 を上昇させることが報告されている。 危険因子: 高齢者、高度の腎障害患者
フェニル酢酸系、 プロピオン酸系非 ステロイド性消炎 鎮痛剤 ジクロフェナク ナトリウム ロキソプロフェ ンナトリウム水 和物 等	痙攣があらわれることがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた 場合には両剤の投与を中止し、気道確 保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する 治療を実施すること。	機序: 中枢神経における GABA <sub>A</sub> 受容体への結合阻害作 用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるこ とが主な機序と考えられている。 危険因子: 高齢者、てんかん等痙攣性疾患又はこれら の既往歴のある患者、高度の腎障害患者
アルミニウム又は マグネシウム含有 の制酸剤、鉄剤、 カルシウム含有製 剤 乾燥水酸化アル ミニウムゲル 酸化マグネシウ ム クエン酸第一鉄 ナトリウム 沈降炭酸カルシ ウム 等	本剤の効果が減弱されるおそれがあ る。 同時投与を避けるなど注意すること。	機序: 金属カチオンと難溶性の錯塩を形成し、本剤の 消化管からの吸収が低下することが報告されている。
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤、注射剤) プレドニゾン ヒドロコルチゾン 等	腱障害のリスクが増大するとの報告が ある。これらの薬剤との併用は、治療 上の有益性が危険性を上回る場合のみ とすること。	機序不明

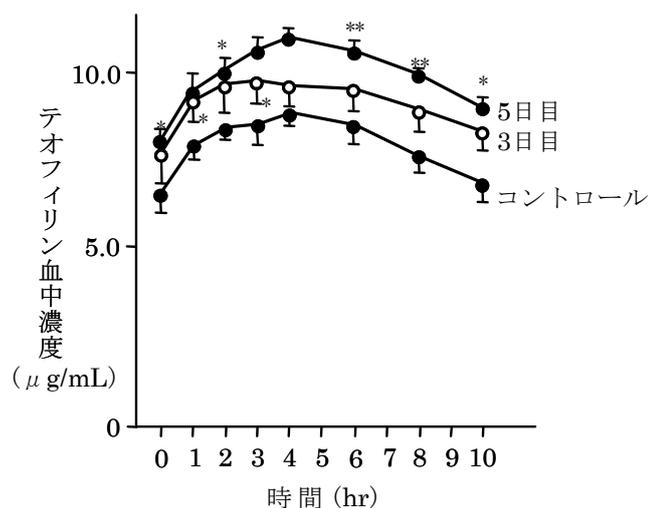
(解説)

#### 1) テオフィリンとの併用

健康成人 5 名に 400 mg の徐放性テオフィリン製剤を投与し (分 2、4 日間)、4 日目のテオフィリンの血中濃度推移をコントロールとした。その翌日からテオフィリンにオゼックス錠 1 日 450 mg (分 3) を併用し、併用 3 日目と 5 日目のテオフィリンの血中濃度をコントロール値と比較したとき、テオフィリン C<sub>max</sub> は併用 3 日目で 1.13 倍、5 日目で 1.23 倍の上昇を示した<sup>74)</sup>。オゼックス錠はテオフィリンとの併用でテオフィリンの代謝を抑制し、血中濃度を上昇させることが報告されている<sup>74), 75)</sup>。テオフィリンの血中濃度が上昇すると、中毒症状 (消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣など) があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意が必要である。

なお、15%細粒剤の小児肺炎試験、小児中耳炎試験において、テオフィリンとの併用例が 6 例あったが、テオフィリンの血中濃度上昇によると考えられる副作用は認められなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目



n=5

	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-10}$ ( $\mu$ g·hr/mL)
コントロール	9.18±0.52	4.0±0.6	81.26±4.10
3日目	10.36±0.49	3.4±0.75	92.81±5.38
5日目	11.28±0.31*	4.6±0.6	100.97±2.83*

(t-test) \* p<0.05, \*\* p<0.01 平均値±S.E.

2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用

キノロン系抗菌薬の痙攣誘発作用機序の一つとして、中枢神経系抑制物質である $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)の受容体(GABA<sub>A</sub>)への結合阻害が示唆されている。さらに、非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)との併用により、この作用が増強することが知られている。

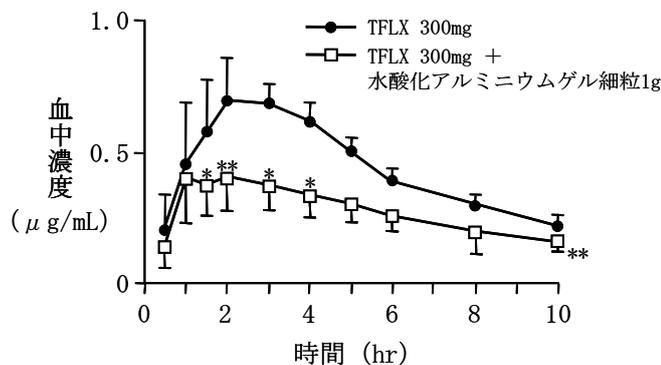
なお、15%細粒剤の小児肺炎試験、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験においては、痙攣などの重篤な中枢神経系の有害事象は認められなかった<sup>16)、21)、22)</sup>が、オゼックス錠において非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣が報告されている。

「Ⅸ. 1. (3)その他の薬理試験-1)、2)」の項参照

3) 制酸剤及び金属イオン製剤との併用

①水酸化アルミニウムゲルとの併用<sup>76)</sup>

健康成人6名に錠剤300mg(トスフロキサシンとして204mg)(単独)及び水酸化アルミニウムゲル細粒1gを食後併用投与したときの、トスフロキサシンの血中濃度をクロスオーバー法により測定した。水酸化アルミニウムゲル併用時には血中濃度は1時間目以後の全ての採血ポイントで有意に低下し、尿中排泄率(0~14時間)も22.59%から15.88%に低下した。



Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

n=6

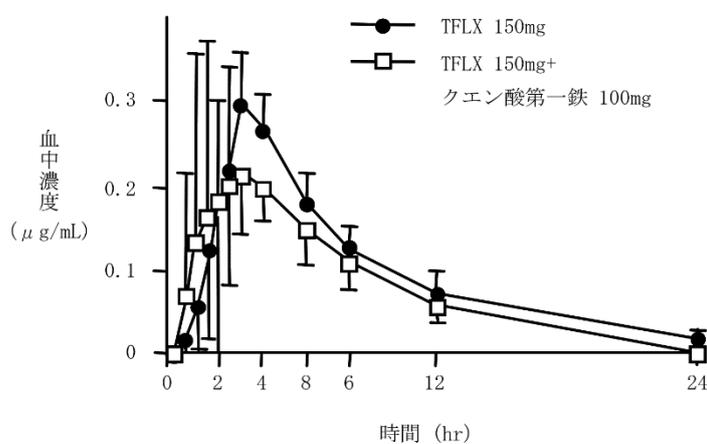
薬剤	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-10</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)
TFLX300mg	0.88 $\pm$ 0.12	2.25 $\pm$ 0.36	4.45 $\pm$ 0.52
TFLX300mg+水酸化アルミニウムゲル細粒 1g	0.52** $\pm$ 0.16	2.17 $\pm$ 0.40	2.79** $\pm$ 0.76

\* p<0.05、\*\* p<0.01

平均値 $\pm$ S. E.

②鉄剤との併用<sup>77)</sup>

健康成人 6 名に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) (単独) 及びクエン酸第一鉄 100 mg を食後併用投与したときの、トスフロキサシンの血中濃度をクロスオーバー法により測定した。クエン酸第一鉄併用時には血中濃度は低下し、C<sub>max</sub>、AUC は有意に低下した。また、24 時間までの尿中排泄量は単独投与時に比べ 67.6% に減少した。



n=6

薬剤	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)
TFLX150mg	0.3600 $\pm$ 0.1127	2.583 $\pm$ 1.021	5.347 $\pm$ 1.427	2.369 $\pm$ 0.767
TFLX150mg+クエン酸第一鉄 100mg	0.2480** $\pm$ 0.0843	3.000 $\pm$ 0.837	5.343 $\pm$ 1.272	1.993* $\pm$ 0.642

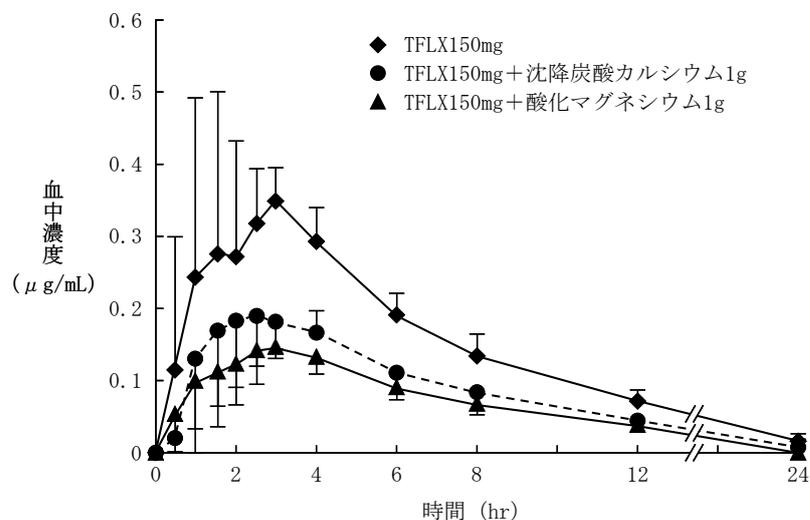
(F-test) \* p<0.05、\*\* p<0.01

平均値 $\pm$ S. D.

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ③カルシウム・マグネシウム含有製剤との併用<sup>77)</sup>

健康成人 5 名に錠剤 150 mg (トスフロキサシンとして 102mg) (単独) 及び沈降炭酸カルシウム 1g あるいは酸化マグネシウム 1g を食後併用投与したときの、トスフロキサシンの血中濃度をクロスオーバー法により測定した。併用時の血中濃度は低く推移し、 $C_{max}$ 、AUC は有意に低下した。また、24 時間までの尿中排泄量は単独投与時に比べ、沈降炭酸カルシウム併用で 63.2%、酸化マグネシウム併用で 51.2%に減少した。



n=5

薬剤	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)
TFLX150mg	0.4220 ±0.1178	2.300 ±0.975	5.378 ±1.015	2.777 ±0.550
TFLX150mg + 沈降炭酸カルシウム 1g	0.2220** ±0.1013	2.700 ±0.975	5.526 ±1.830	1.599*** ±0.413
TFLX150mg + 酸化マグネシウム 1g	0.1580*** ±0.0252	2.400 ±0.822	5.189 ±0.885	1.271*** ±0.231

\*\* p<0.01 \*\*\* p<0.005

Dunnett の多重比較

平均値±S. D.

### 4) 副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤)との併用

副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等)を併用している患者では、フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害のリスクが増大するとの報告<sup>73)</sup>があることから記載した。

## 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

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）（いずれも頻度不明）

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

11.1.3 痙攣、意識障害（意識喪失等）（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.4 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症（いずれも頻度不明）

急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.6 無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には血液検査を行い、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。

11.1.7 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

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

11.1.8 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

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。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 低血糖（頻度不明）

高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい。

11.1.11 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.3 参照]

11.1.12 末梢神経障害（頻度不明）

しびれ、筋力低下、痛み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。

11.1.13 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）

腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[9.8.1 参照]

11.1.14 精神症状（頻度不明）

幻覚、せん妄等の精神症状があらわれることがある。

11.1.15 重症筋無力症の悪化（頻度不明）

[9.1.2 参照]

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）（いずれも頻度不明）

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

11.1.3 痙攣、意識障害（意識喪失等）（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 11.1.4 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症（いずれも頻度不明）  
急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.4 参照]
- 11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）  
[8.4 参照]
- 11.1.6 無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）  
発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には血液検査を行い、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。
- 11.1.7 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）  
腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）  
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）  
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。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.10 低血糖（頻度不明）  
高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい。
- 11.1.11 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）  
[8.3、9.1.3 参照]
- 11.1.12 末梢神経障害（頻度不明）  
しびれ、筋力低下、痛み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。
- 11.1.13 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）  
腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
[9.8.1 参照]
- 11.1.14 精神症状（頻度不明）  
幻覚、せん妄等の精神症状があらわれることがある。
- 11.1.15 重症筋無力症の悪化（頻度不明）  
[9.1.2 参照]

### (解説)

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）を起こすことがあるので、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。
- 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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。
- 11.1.3 痙攣、意識障害（意識消失等）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。
- 11.1.4 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 11.1.5 肝機能検査障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 11.1.10 低血糖があらわれることがある（高齢者、腎障害患者、糖尿病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。
- 11.1.11 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 11.1.14 幻覚、せん妄等の精神症状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。
- 11.1.15 重症筋無力症の悪化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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

11.2 その他の副作用			
種 類	0.1～1%未満 <sup>注)</sup>	0.1%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
過 敏 症	発疹	そう痒感、蕁麻疹、発熱	光線過敏症
腎 臓	—	BUN 上昇、血尿	クレアチニン上昇
肝 臓	—	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ビリルビン上昇	—
消 化 器	胃・腹部不快感、悪心、下痢・軟便、胃・腹痛	嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、舌炎	—
血 液	—	—	白血球減少、好酸球增多、血小板減少、貧血
精神神経系	—	頭痛、めまい、しびれ、不眠、振戦	幻覚
そ の 他	—	倦怠感	関節痛、味覚異常

注) 臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

11.2 その他の副作用			
種 類	1%以上	1%未満	頻度不明
過 敏 症	発熱、発疹、紅斑	潮紅、そう痒症、湿疹、蕁麻疹	光線過敏性反応
腎 臓	尿円柱	尿中血陽性、尿中赤血球陽性、遺尿、BUN 増加、血尿	血中クレアチニン増加
肝 臓	—	AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、LDH 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ビリルビン増加	—
消 化 器	下痢 (5.2%)、嘔吐 (3.7%)、食欲不振、腹痛、口渇、便秘	悪心、口唇水疱、腹部膨満、胃・腹部不快感、口内炎、舌炎	—
血 液	好酸球数増加、白血球数減少	単球数増加	血小板数減少、貧血
精神神経系	傾眠	せん妄、頭痛、浮動性めまい、しびれ、不眠症、振戦	幻覚
そ の 他	—	関節痛、蒼白、血中 CK 増加、血中クロール減少、血中クロール増加、龟头包皮炎、倦怠感	味覚異常

(解説)

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

15%細粒剤の小児肺炎試験、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験において発現した副作用及び臨床検査値異常に基づき記載した。また、錠剤で記載されており、本剤の臨床試験で認められなかった副作用及び臨床検査値異常も記載した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈悪心・嘔吐について〉

15%細粒剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における副作用では、嘔吐が4.3% (10/235例)、悪心が0.9% (2/235例)認められた。小児マイコプラズマ肺炎試験における副作用では嘔吐、悪心は認められなかった。成人において、オゼックス錠75・錠150の開発時の臨床試験で認められた副作用と比較すると、小児における嘔吐は、成人の場合と比較して高い発現率であった。

副作用の種類	小児(細粒剤)	成人(錠剤)
安全性評価対象例数	235	4,424
嘔吐	10 (4.3%)	5 (0.11%)
嘔気	0	11 (0.25%)
悪心	2 (0.9%)	7 (0.16%)

(15%細粒剤初回承認時資料より集計)

また、15%細粒剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における投与量別の副作用については、嘔吐は1回6mg/kgと9mg/kg<sup>※</sup>ではほぼ同じ発現率であったが、悪心は投与量が多くなると発現率も高くなる傾向がみられた。

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

### 投与量別の副作用発現率

副作用の種類	1回投与量	
	6mg/kg	9mg/kg <sup>※</sup>
安全性評価対象例数	172	63
嘔吐	7 (4.1%)	3 (4.8%)
悪心	0	2 (3.2%)

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(15%細粒剤初回承認時資料より集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

承認時及び使用成績調査 (1990 年 1 月～1996 年 1 月) [再審査終了時資料]

副作用の発現頻度

	承認時迄の調査	使用成績調査 累計	計
調査症例数	4,424	25,129	29,553
副作用発現症例数	143	192	335
副作用発現件数	173	227	400
副作用発現症例率(%)	3.23	0.76	1.13

種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査	計
皮膚・皮膚付属器障害	30(0.68)	53(0.21)	83(0.28)
急性蕁麻疹	0	1(0.00)	1(0.00)
血管浮腫	2(0.05)	0	2(0.01)
紅斑性発疹	0	1(0.00)	1(0.00)
紅斑	1(0.02)	3(0.01)	4(0.01)
蕁麻疹	4(0.09)	4(0.02)	8(0.03)
水疱	0	1(0.00)	1(0.00)
そう痒	7(0.16)	3(0.01)	10(0.03)
眼瞼そう痒感	0	1(0.00)	1(0.00)
丘疹	1(0.02)	1(0.00)	2(0.01)
小丘疹	0	1(0.00)	1(0.00)
発疹	15(0.34)	20(0.08)	35(0.12)
中毒疹	0	1(0.00)	1(0.00)
顔面皮疹	0	1(0.00)	1(0.00)
皮疹	3(0.07)	8(0.03)	11(0.04)
薬疹	1(0.02)	8(0.03)	9(0.03)
筋・骨格系障害	0	1(0.00)	1(0.00)
筋肉痛	0	1(0.00)	1(0.00)
中枢・末梢神経系障害	16(0.36)	14(0.06)	30(0.10)
嘔声	1(0.02)	0	1(0.00)
頭がボーッとした感じ	1(0.02)	1(0.00)	2(0.01)
手指振戦	1(0.02)	0	1(0.00)
ふるえ	0	1(0.00)	1(0.00)
頭痛	8(0.18)	5(0.02)	13(0.04)
頭重(感)	0	1(0.00)	1(0.00)
しびれ感	0	2(0.01)	2(0.01)
めまい	5(0.11)	1(0.00)	6(0.02)
ふらふら感	0	2(0.01)	2(0.01)
頭のふらつき	0	1(0.00)	1(0.00)
自律神経系障害	3(0.07)	2(0.01)	5(0.02)
眼瞼発赤	0	1(0.00)	1(0.00)
発赤	2(0.05)	1(0.00)	3(0.01)
発汗	1(0.02)	0	1(0.00)
精神障害	4(0.09)	0	4(0.01)
眠気	1(0.02)	0	1(0.00)
不眠	3(0.07)	0	3(0.01)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査	計
消化管障害	93(2.10)	100(0.40)	193(0.65)
胃炎	0	4(0.02)	4(0.01)
嘔気	11(0.25)	9(0.04)	20(0.07)
悪心	7(0.16)	4(0.02)	11(0.04)
吐き気	2(0.05)	4(0.02)	6(0.02)
むかつき	0	1(0.00)	1(0.00)
嘔吐	5(0.11)	4(0.02)	9(0.03)
下痢	20(0.45)	17(0.07)	37(0.13)
軟便	4(0.09)	2(0.01)	6(0.02)
口内炎	2(0.05)	0	2(0.01)
舌アフタ(形成)	0	1(0.00)	1(0.00)
口渇	1(0.02)	0	1(0.00)
胃不調	0	1(0.00)	1(0.00)
胃もたれ感	0	4(0.02)	4(0.01)
食欲不振	9(0.20)	0	9(0.03)
食思不振	0	3(0.01)	3(0.01)
舌荒れ	0	1(0.00)	1(0.00)
腹痛	3(0.07)	5(0.02)	8(0.03)
胃重圧感	1(0.02)	0	1(0.00)
胃部不快感	19(0.43)	26(0.10)	45(0.15)
胃痛	8(0.18)	13(0.05)	21(0.07)
上腹部痛	0	2(0.01)	2(0.01)
心窩部不快感	1(0.02)	1(0.00)	2(0.01)
腹部不快感	1(0.02)	2(0.01)	3(0.01)
心窩部痛	4(0.09)	2(0.01)	6(0.02)
便秘	5(0.11)	1(0.00)	6(0.02)
腹部膨満感	2(0.05)	1(0.00)	3(0.01)
口唇腫脹	0	1(0.00)	1(0.00)
出血性大腸炎	0	1(0.00)	1(0.00)
胃腸症状	1(0.02)	0	1(0.00)
肝臓・胆管系障害	0	14(0.06)	14(0.05)
肝機能異常	0	4(0.02)	4(0.01)
肝機能障害	0	1(0.00)	1(0.00)
肝障害	0	1(0.00)	1(0.00)
AST(GOT)上昇	0	4(0.02)	4(0.01)
ALT(GPT)上昇	0	4(0.02)	4(0.01)
γ-GTP上昇	0	1(0.00)	1(0.00)
ビリルビン値上昇	0	1(0.00)	1(0.00)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	1(0.00)	1(0.00)
代謝・栄養障害	0	3(0.01)	3(0.01)
Al-P上昇	0	1(0.00)	1(0.00)
LDH上昇	0	2(0.01)	2(0.01)
心・血管障害(一般)	0	1(0.00)	1(0.00)
顔面蒼白	0	1(0.00)	1(0.00)
心拍数・心リズム障害	1(0.02)	0	1(0.00)
動悸	1(0.02)	0	1(0.00)
血管(心臓外)障害	0	1(0.00)	1(0.00)
冷感	0	1(0.00)	1(0.00)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査	計
呼吸器系障害	1(0.02)	1(0.00)	2(0.01)
喘息	0	1(0.00)	1(0.00)
咳	1(0.02)	0	1(0.00)
血小板・出血・凝血障害	1(0.02)	0	1(0.00)
紫斑(病)	1(0.02)	0	1(0.00)
泌尿器系障害	0	5(0.02)	5(0.02)
腎機能異常	0	1(0.00)	1(0.00)
腎障害	0	1(0.00)	1(0.00)
蛋白尿	0	1(0.00)	1(0.00)
BUN 上昇	0	1(0.00)	1(0.00)
血尿	0	1(0.00)	1(0.00)
一般的全身障害	7(0.16)	15(0.06)	22(0.07)
顔面浮腫	0	5(0.02)	5(0.02)
眼瞼腫脹	0	3(0.01)	3(0.01)
胸部痛	0	1(0.00)	1(0.00)
発熱	1(0.02)	0	1(0.00)
倦怠感	2(0.05)	0	2(0.01)
気分不良	0	1(0.00)	1(0.00)
全身倦怠感	0	2(0.01)	2(0.01)
頸部浮腫	0	1(0.00)	1(0.00)
顔面潮紅	1(0.02)	0	1(0.00)
のぼせ感	2(0.05)	0	2(0.01)
四肢浮腫	0	2(0.01)	2(0.01)
下肢脱力感	0	1(0.00)	1(0.00)
脱力感	1(0.02)	0	1(0.00)
抵抗機構障害	0	2(0.01)	2(0.01)
菌交代現象	0	2(0.01)	2(0.01)
肝臓・胆管系障害			
A/G 低下			1/3,080 (0.03)
LAP 上昇	4/—		3/1,307 (0.23)
γ-GTP 上昇	7/966 (0.72)		19/3,981 (0.48)
AST (GOT) 上昇	48/2,613 (1.84)		35/5,227 (0.67)
ALT (GPT) 上昇	56/2,608 (2.15)		41/5,233 (0.78)
TTT 上昇			2/—
ビリルビン上昇			3/4,092 (0.07)
総ビリルビン上昇	3/1,941 (0.15)		
直接ビリルビン上昇	2/—		
ZTT 上昇			2/1,314 (0.15)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常の発現頻度

種類	発現件数/検査実施例数(%)	
	承認時迄	使用成績調査
代謝・栄養障害		
Al-P 上昇	9/2,509 (0.36)	9/4,736 (0.19)
LDH 上昇	11/1,194 (0.92)	10/4,529 (0.22)
K 上昇	2/1,697 (0.12)	3/4,426 (0.07)
Cl 上昇	0/1,675 (0.00)	2/4,332 (0.05)
尿糖	1/1,730 (0.06)	0/5,791 (0.00)
総蛋白減少	1/—	1/60 (1.67)
Na 上昇	0/1,697 (0.00)	3/4,426 (0.07)
Na 低下	0/1,697 (0.00)	1/4,426 (0.02)
無機リン上昇		1/—
CPK 上昇		1/306 (0.33)
総コレステロール上昇		1/158 (0.63)
総コレステロール低下		1/158 (0.63)
中性脂肪上昇		2/—
尿酸上昇		2/94 (2.13)
アミラーゼ上昇		1/39 (2.56)
アミラーゼ低下		1/39 (2.56)
アルブミン低下		1/—
Fe 上昇		1/—
α <sub>2</sub> -グロブリン分画低下		1/—
赤血球障害		
赤血球減少	0/2,717 (0.00)	6/5,992 (0.10)
ヘマトクリット値低下	0/2,709 (0.00)	6/5,898 (0.10)
ヘモグロビン減少	0/2,717 (0.00)	8/5,920 (0.14)
白血球・網内系障害		
好酸球増多	21/2,143 (0.98)	5/3,705 (0.13)
好中球増多	0/2,135 (0.00)	1/3,771 (0.03)
好中球減少	2/2,135 (0.09)	2/3,771 (0.05)
好塩基球増多	0/2,123 (0.00)	1/—
白血球増多	1/2,727 (0.04)	5/5,947 (0.08)
白血球減少	12/2,727 (0.44)	4/5,947 (0.07)
単球増多	2/2,143 (0.09)	0/3,641 (0.00)
単球減少	0/2,143 (0.00)	1/3,641 (0.03)
リンパ球増多	1/2,179 (0.05)	2/3,757 (0.05)
リンパ球減少	0/2,179 (0.00)	1/3,757 (0.03)
異型リンパ球増加		1/—
血小板・出血凝血障害		
血小板減少	1/2,419 (0.04)	2/5,500 (0.04)
プロトロンビン時間延長	2/198 (1.01)	0/474 (0.00)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類	発現件数/検査実施例数(%)	
	承認時迄	使用成績調査
泌尿器系障害		
血清クレアチニン上昇	4/2,488 (0.16)	9/4,886 (0.18)
血清クレアチニン低下	0/2,488 (0.00)	1/4,886 (0.02)
尿蛋白	2/2,267 (0.09)	3/5,866 (0.05)
尿比重低下	1/-	
結晶尿	1/1,672 (0.06)	
BUN 上昇	8/2,506 (0.32)	26/5,046 (0.52)
BUN 低下	0/2,506 (0.00)	1/5,046 (0.02)
尿潜血		1/103 (0.97)
尿沈査		2/4,919 (0.04)
尿沈査-赤血球	1/-	0/4,919 (0.00)
一般的全身障害		
血沈亢進	2/-	6/2,587 (0.23)
CRP 陽性	1/-	13/4,049 (0.32)

- 担当医が副作用と判断した臨床検査値異常は本集計表から除外し、副作用の表に入っている。
- 使用成績調査では総ビリルビンと直接ビリルビンを区別していない。
- 「-」: 検査実施件数不明。

[ 細粒小児用 15% ]

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

	初回承認時			肺炎マイコプラズマ 適応追加承認時	使用成績 調査
	1回投与量		計	1回投与量	
	6mg/kg	9mg/kg*		6mg/kg	
安全性評価対象例数	172	63	235	33	759
副作用発現例数	38	24	62	5	21
副作用発現件数	54	35	89	5	26
副作用発現症例率	22.1%	38.1%	26.4%	15.2%	2.77%

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(15%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類	副作用発現件数 (%)				
	初回承認時			肺炎マイコプラズマ 適応追加承認時	使用成績 調査
	1回投与量		計	1回投与量	
	6mg/kg	9mg/kg**		6mg/kg	
眼障害					
眼充血					1 (0.1)
胃腸障害					
下痢	9 (5.2)	4 (6.3)	13 (5.5)	1 (3.0)	10 (1.3)
嘔吐	7 (4.1)	3 (4.8)	10 (4.3)		8 (1.1)
腹痛	3 (1.7)	1 (1.6)	4 (1.7)		1 (0.1)
便秘		2 (3.2)	2 (0.9)	2 (6.1)	
悪心		2 (3.2)	2 (0.9)		
腹部膨満	1 (0.6)		1 (0.4)		
上腹部痛		1 (1.6)	1 (0.4)		
口唇水疱	1 (0.6)		1 (0.4)		
一般・全身障害及び投与部位の状態					
発熱	4 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.1)		1 (0.1)
口渇	1 (0.6)	3 (4.8)	4 (1.7)		
感染症及び寄生虫症					
口腔カンジダ症					1 (0.1)
代謝及び栄養障害					
食欲不振	4 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.1)		
筋骨格系及び結合組織障害					
関節痛	1 (0.6)	1 (1.6)	2 (0.9)		
神経系障害					
傾眠	4 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.1)		
精神障害					
せん妄	1 (0.6)		1 (0.4)		
腎及び尿路障害					
遺尿		1 (1.6)	1 (0.4)		
血尿					1 (0.1)
生殖系及び乳房障害					
亀頭包皮炎		1 (1.6)	1 (0.4)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽					1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	2 (1.2)	2 (3.2)	4 (1.7)		
紅斑	2 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.3)		
多形紅斑				1 (3.0)	
湿疹	1 (0.6)		1 (0.4)		
そう痒症	1 (0.6)		1 (0.4)		
蕁麻疹					2 (0.3)
血管障害					
蒼白		2 (3.2)	2 (0.9)		
潮紅		1 (1.6)	1 (0.4)		

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(15%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類	発現件数/検査実施例数 (%)					使用成績 調査
	初回承認時			肺炎マイコプラ ズマ適応追加 承認時	計	
	1回投与量		6mg/kg			
	6mg/kg	9mg/kg*		6mg/kg		
酵素検査 NEC						
血中CK(CPK)増加	2/166 (1.2)	0/58	2/224 (0.9)			
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
好酸球数増加	2/161 (1.2)	2/59 (3.4)	4/220 (1.8)	1/33 (3.0)		
白血球数減少	2/161 (1.2)	1/58 (1.7)	3/219 (1.4)			
単球数増加	1/161 (0.6)	0/59	1/220 (0.5)			
肝胆道系検査						
ALT(GPT)増加	0/166	1/58 (1.7)	1/224 (0.4)			
AST(GOT)増加	0/165	1/57 (1.8)	1/222 (0.5)			
腎尿路系検査及び尿検査						
尿円柱	0/75	2/20 (10.0)	2/95 (2.1)			
尿中血陽性	1/76 (1.3)	0/19	1/95 (1.1)			
尿中赤血球陽性	1/75 (1.3)	0/20	1/95 (1.1)			
水分、電解質及び無機質検査						
血中クロール減少	2/165 (1.2)	0/57	2/222 (0.9)			
血中クロール増加	1/165 (0.6)	0/57	1/222 (0.5)			

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(15%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

背景因子		発現例数/症例数(%)
性別	男 性	74/11,960 (0.62)
	女 性	118/13,160 (0.90)
年齢	20歳未満	9/1,165 (0.77)
	20～30歳未満	25/4,021 (0.62)
	30～40歳未満	39/3,734 (1.04)
	40～50歳未満	32/3,760 (0.85)
	50～60歳未満	28/3,950 (0.71)
	60～70歳未満	29/3,915 (0.74)
	70～80歳未満	19/3,193 (0.60)
	80歳以上	11/1,355 (0.81)
年齢	16歳未満	2/269 (0.74)
	16～65歳未満	143/18,451 (0.78)
	65歳以上	47/6,373 (0.74)
基礎疾患	な し	122/17,313 (0.70)
	あ り	66/7,631 (0.86)
併用薬	な し	31/7,653 (0.41)
	あ り	161/17,471 (0.92)
投与期間	1～3日	94/24,856 (0.38)
	4～7日	48/23,498 (0.20)
	8～14日	25/11,645 (0.21)
	15～30日	11/4,007 (0.27)
	31日以上	2/936 (0.21)

(使用成績調査 再審査終了時資料)

[ 細粒小児用 15% ]

背景因子		発現例数/症例数(%)		
		初回承認時	肺炎マイコプラズマ 適応追加承認時	使用成績調査
全体		62/235 (26.4)	5/33 (15.2)	21/759 (2.8)
性別	男 性	37/145 (25.5)	1/15 (6.7)	13/414 (3.1)
	女 性	25/90 (27.8)	4/18 (22.2)	8/345 (2.3)
年齢	1歳未満	13/59 (22.0)	0/2 (0)	6/43 (14.0)
	1歳			5/217 (2.3)
	2～5歳	38/128 (29.7)	4/19 (21.1)	10/400 (2.5)
	6～11歳	10/42 (23.8)	1/9 (11.1)	0/99 (0)
	12歳以上	1/6 (16.7)	0/3 (0)	
体重	10kg未満	5/27 (18.5)	0/1 (0)	5/112 (4.5)
	10～19kg	47/157 (29.9)	4/21 (19.0)	16/544 (2.9)
	20～29kg	6/36 (16.7)	1/7 (14.3)	0/86 (0)
	30kg以上	4/15 (26.7)	0/4 (0)	0/15 (0)
基礎疾患 ・合併症	な し	21/67 (31.3)	3/20 (15.0)	7/328 (2.1)
	あ り	41/168 (24.4)	2/13 (15.4)	14/426 (3.3)
併用薬	な し	19/71 (26.8)	4/28 (14.3)	0/93 (0)
	あ り	43/164 (26.2)	1/5 (20.0)	21/666 (3.2)
1回投与量	≥3～<6mg/kg <sup>**</sup>	—	—	0/24 (0)
	6mg/kg	38/172 (22.1)	5/33 (15.2)	20/732 (2.7)
	>6～≤6.8mg/kg <sup>**</sup>	—	—	1/3
	9mg/kg <sup>**</sup>	24/63 (38.1)	—	—

※15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(15%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

錠剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるため、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。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ため、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[ 錠小児用 60mg ]

#### 14.1 薬剤交付時の注意

〈小児用 60mg 錠〉

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

(解説)

錠剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるため、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。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ため、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15%細粒剤の初回承認時の臨床試験において、軽度の関節痛が 0.9% (2/235 例) に認められている。フルオロキノロン系抗菌薬の海外小児臨床試験において、フルオロキノロン系以外の抗菌薬と比較して筋骨格系障害(関節痛、関節炎等)の発現率が高かったとの報告がある。[5.2、8.2、9.7.2、15.2 参照]

(解説)

類薬(シプロフロキサシン及びレボフロキサシン)の海外小児比較臨床試験において、キノロン系以外の抗菌薬(シプロフロキサシンはセファロsporin系薬、レボフロキサシンは非キノロン系抗菌薬)に比較して、筋骨格系障害(関節痛、関節炎等)の発現率が高かったとの報告があることから記載した。

なお、発現した症状はすべて一過性のものであった<sup>4)、5)、6)</sup>。

なお、15%細粒剤の小児肺炎及び小児中耳炎試験において、関節に関連する副作用の発現率は 0.9% (2/235 例)であった。2 例とも症状は軽度であり、翌日には消失している。そのうちの 1 例は発現当日に MRI 検査を行ったが、異常所見は認められず、動物実験で認められたような関節障害は発現していなかったものと考えられる。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

関節炎発現症例の概略は以下の表のとおりである。

関節に関連する副作用一覧

副作用名	性別	年齢	1回投与量 (投与期間)	原疾患	発現日	程度	転帰	転帰 確認 まで	因果 関係	画像 診断
右外踝 関節痛	女	4	9mg/kg* (8日間)	肺炎	服薬終了 3日後	軽 度	消 失	1日後	3	なし
両肩 関節痛	男	6	6mg/kg (6日間)	肺炎	服薬終了 13日後	軽 度	消 失	1日後	3	MRI (異常なし)

因果関係：1. 明らかに関係あり、2. 多分関係あり、3. 関係あるかもしれない、4. 関係なし

\*15%細粒剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

また、15%細粒剤の小児マイコプラズマ肺炎試験において関節に関連する副作用はみられなかった。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

[錠75・錠150]

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(幼若犬)で50mg/kg、500mg/kgを14日間経口投与した結果、関節異常(上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん)が認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。[9.7参照]

(解説)

「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

[細粒小児用15%・錠小児用60mg]

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(幼若イヌ)で50mg/kg、500mg/kgを14日間経口投与した結果、関節異常(上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん)が認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。[5.2、8.2、15.1参照]

(解説)

幼若ラット(7日齢)の単回及び1ヵ月間反復経口投与毒性試験において、肩、肘、股及び膝の各関節を肉眼で観察したところ、異常は認められなかった。また、幼若イヌ(3週齢)の1ヵ月間反復経口投与毒性試験において、肩、肘、手根部、股、膝及び足根部の関節を肉眼で観察し、さらに病理組織学的検査も実施したところ、異常は認められなかった<sup>78)</sup>。

しかし、オゼックス錠75・錠150承認申請時のデータでは、幼若イヌ(3ヵ月齢前後)において、TFLX50mg/kg、500mg/kgを14日間経口投与した結果、50mg/kg群の4例中1例、500mg/kg群の4例中3例に関節異常(上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん)が観察された<sup>3)、78)</sup>。

「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

## (2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、モルモットを用い、本剤を投与して一般薬理試験、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、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が、特記すべき薬理作用はみられなかった<sup>79)</sup>。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の心電図QT間隔に及ぼす影響を検討するため、心血管系に対する作用(覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響並びにhERG電流に及ぼす影響)について検討した。トスフロキサシントシル酸塩水和物は100mg/kgまでの経口投与で血圧(収縮期、拡張期及び平均)、心拍数及び心電図パラメータ(PR、QRS、QT及びQTc)に影響を及ぼさなかった。hERG電流は、トスフロキサシントシル酸塩水和物の10及び20 $\mu$ mol/LでhERG電流の抑制がみられたが、最高試験濃度である20 $\mu$ mol/Lで約5%のわずかな作用であった<sup>78)</sup>。

## (3) その他の薬理試験

1) 痙攣誘発作用<sup>80)</sup>

ICR系マウスにフェンブフェンの活性体であるピフェニル酢酸(BPAA)を経口投与し、次いで5分後に本剤又は他のキノロン系抗菌薬を追加投与した。3時間後までの痙攣の発現率とその種類、24時間後までの致死率を観察した。

本剤はBPAA 200 mg/kgの投与において痙攣を認めなかった。

薬剤	投与量 (mg/kg)	BPAA 投与量 (mg/kg)	間代性痙攣発現率 (%)					強直性痙攣発現率 (%)					致死率 (%)				
			20	40	60	80	100	20	40	60	80	100	20	40	60	80	100
NFLX	50	200	[Bar chart showing 0%]					0					[Bar chart showing 0%]				
	100		[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]				
	200		[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]				
ENX	10		[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]				
	20		[Bar chart showing ~20%]					[Bar chart showing ~20%]					[Bar chart showing ~20%]				
	50		[Bar chart showing ~40%]					[Bar chart showing ~40%]					[Bar chart showing ~40%]				
	75		[Bar chart showing ~50%]					[Bar chart showing ~50%]					[Bar chart showing ~50%]				
OFLX	1000		0					0					[Bar chart showing ~10%]				
	1500		[Bar chart showing ~30%]					0					[Bar chart showing ~30%]				
CPFV	200		[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]				
	300		[Bar chart showing ~20%]					[Bar chart showing ~20%]					[Bar chart showing ~20%]				
	400		[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]				
LFLX	20	0					0					0					
	50	[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					
	100	[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					[Bar chart showing ~30%]					
TFLX	1000	200	0					0					0				
	1500	200	0					0					0				
	1000	400	0					0					0				
	1500	400	[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]					[Bar chart showing ~10%]				

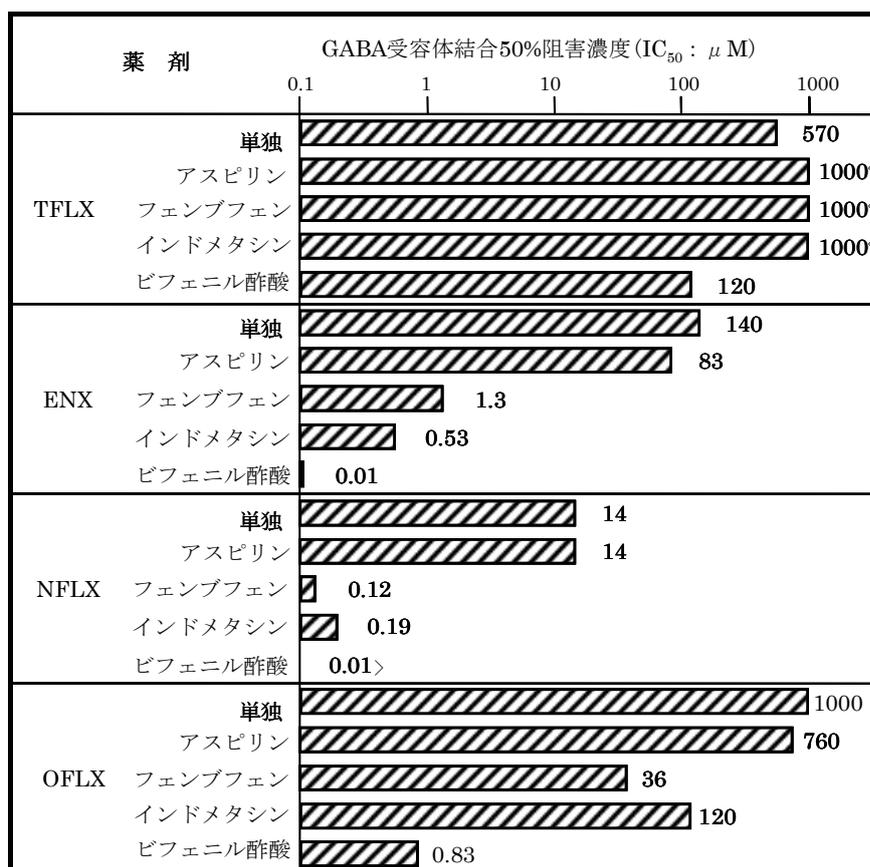
## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) GABA 受容体結合阻害作用<sup>81)</sup>

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の痙攣誘発作用機序の一つとして、中枢神経系抑制物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) の受容体 (GABA<sub>A</sub>) 結合阻害が示唆されている。

さらに非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用時に痙攣発現が報告されていることにより、本剤の各種非ステロイド系消炎鎮痛剤存在下及び非存在下での GABA<sub>A</sub> 受容体結合阻害作用を検討した。受容体 GABA<sub>A</sub> 結合 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>: この値が小さいほど阻害効果の強いことを示す) を下図に示す。本剤の阻害効果は単独では弱かった。非ステロイド系消炎鎮痛剤共存下でも IC<sub>50</sub> は低下せず、ビフェニル酢酸共存下では低下は認められるものの、他の薬剤よりその程度は軽度であった。

非ステロイド系消炎鎮痛剤存在下における GABA 受容体結合におよぼす影響



マウス脳より調製したシナプス膜を用いた各2回の測定値の平均  
非ステロイド系消炎鎮痛剤添加濃度: 10mM

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

実験動物に単回投与した際の LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)<sup>82)</sup>

動物種	週・月齢	性	経口	皮下	腹腔内	静脈内
ラット	6週	♂	>6,000	>6,000	>6,000	270
	6週	♀	>6,000	>6,000	>6,000	>300
マウス	6週	♂	>6,000	>6,000	>6,000	196 (330-148)
	6週	♀	>6,000	>6,000	>6,000	247 (311-214)
イヌ	11ヶ月	♀	>3,000	—	—	—

( ) : 95%信頼限界

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

幼若動物における単回投与毒性試験<sup>83)</sup>

動物種	週・月齢	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	7日	♂ ♀	経口	>7,140
	6週	♂ ♀	経口	>7,140

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 1ヵ月間反復投与

ラットに 300、1,000、3,000 mg/kg を 28 日間経口投与した結果、投与各群に軽度軟便、尿沈渣中への結晶析出及び盲腸腔の拡張が認められ、300 mg/kg を除く投与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回復した。無影響量は 300 mg/kg であった<sup>84)</sup>。また、ビーグル犬に、70、200、600 mg/kg を 28 日間経口投与した結果、投与各群で嘔吐、流涎、検体の糞中への排出が、200、600 mg/kg で尿沈渣中への検体析出が、投与各群の少数例に GPT の上昇がみられ、600 mg/kg の 1 例に腎尿細管腔の結晶析出と腹水の貯留が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無影響量は 70 mg/kg 未満であった<sup>85)</sup>。

幼若ラット（7日齢）に 300、1,000 及び 3,000mg/kg を 1ヵ月間反復経口投与した結果、3,000mg/kg 投与の雄 1 例に投与 14 日（初回投与日を投与 0 日とする）から自発運動の低下がみられ、投与 16 日に同例を死後発見した。剖検では、胃及び盲腸に黄白色物質、消化管内にガスの貯留が、病理組織学的検査では肺に軽度のヘマトジン結晶がみられたが、その他に異常はみられなかった。生存例には、3,000mg/kg 投与で一過性の体重増加抑制が、1,000mg/kg 以上投与で腎臓の尿細管腔に結晶、尿細管の拡張及び異物反応がみられた。その他に、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。また、1ヵ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。本試験の無毒性量は 300mg/kg であった<sup>78)</sup>。

幼若イヌ（3週齢）に対する 1ヵ月間反復経口投与毒性試験（投与量：150、300 及び 600mg/kg）では、300mg/kg 以上投与に体重増加抑制及び食欲の低下を示す例（300mg/kg 以上投与の雌 2/3 例及び 600mg/kg 投与の雄雌各 1/4 例）がみられた。600mg/kg 投与の雌 1/4 例には嘔吐が高頻度にみられた。その他に、被験物質投与に起因すると考えられる毒性変化はみられなかった。1ヵ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。本試験の無毒性量は 150mg/kg であった<sup>78)</sup>。

#### 2) 6ヵ月間反復投与

ラットに 80、400、2,000 mg/kg を 6ヵ月間経口投与した結果、80 mg/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、80 mg/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。無影響量は 80 mg/kg であった<sup>86)</sup>。

また、ビーグル犬に 25、100、400 mg/kg を 6ヵ月間経口投与した結果、25 mg/kg を除く投与各群で検体の糞中への排出、投与各群で尿沈渣中への結晶析出がみられ、400 mg/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。無影響量は 100 mg/kg であった<sup>87)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>88)、89)</sup>

細菌を用いた復帰変異試験、酵母を用いた体細胞組換え、遺伝子変換及び復帰変異試験、細菌を用いた宿主経由試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及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。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

ラットに 80、500、3,000 mg/kg を経口投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験では生殖能への影響は認められなかった<sup>90)</sup>。

ラットに 80、500、3,000 mg/kg、カニクイザルに 250、1,000 mg/kg を経口投与した器官形成期投与試験では、ラット 3,000 mg/kg 投与群で 13 肋骨の短小がみられたが、カニクイザルでは母獣、胎仔とも異常は認められなかった<sup>90)、91)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性<sup>69)</sup>

モルモットでのアナフィラキシー反応、ウサギ、ラット、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) 細胞毒性

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  $12 \mu\text{g/mL}$  で、*in vitro* で細胞増殖を抑制したが細胞致死作用はなく、検体除去により細胞の増殖能は回復した<sup>92)</sup>。また 2 時間処理では  $40 \mu\text{g/mL}$  でも細胞数の変化や細胞の形態変化は認められなかった<sup>93)</sup>。

#### 3) 腎毒性

ウサギに 10 日間経口投与した時の腎障害作用は、セファレキシムよりやや弱く、セファロチンとほぼ同程度であった<sup>94)</sup>。また腎障害誘起物質による実験的腎障害ラットに対しても、その障害を増強させる作用は認められなかった<sup>95)</sup>。

#### 4) 光毒性<sup>96)</sup>

モルモットに 1% 軟膏を 0.1 g 塗布した群と 1,000 mg/kg を 7 日間経口投与した群に対して長波長紫外線 (320 ~ 400 nm) を照射した結果、光毒性は認められなかった。

#### 5) 光アレルギー<sup>96)</sup>

モルモットに 1% 軟膏を 0.1 g 塗布した群と 250 ~ 1,000 mg/kg を経口投与した群に対して、さらに同量を貼付又は経口投与したのち、長波長紫外線 (320 ~ 400 nm) を照射した結果、500、1,000 mg/kg 経口投与群に光アレルギーが認められた。

#### 6) 関節毒性

幼若ビーグル犬に 50、500 mg/kg を 14 日間経口投与した結果、投与各群 4 例中 1 ~ 3 例の上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらんが認められた<sup>3)、78)</sup>。幼若ラット<sup>97)</sup>、また、成熟動物の亜急性・慢性毒性試験ではこのような関節毒性は認められなかった<sup>84)、85)、86)、87)</sup>。

#### 7) 眼毒性<sup>98)</sup>

ビーグル犬に 600 mg/kg を 28 日間連続投与した結果、眼毒性は認められなかった。

#### 8) 血糖及びインスリンに及ぼす影響<sup>78)</sup>

ビーグル犬 (8 ~ 9 ヶ月齢) に 100 及び 600 mg/kg を単回投与した結果、血糖及び血中インスリン濃度推移に影響は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：オゼックス錠 75、オゼックス錠 150、オゼックス細粒小児用 15%、オゼックス錠小児用 60mg

処方箋医薬品一(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

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「オゼックス細粒小児用・錠小児用一服用にあたっての注意点一」

オゼックス web：

[http://pharmaceutical-jp.fujifilm.com/ozex/?\\_ga=2.88695771.1723316067.1596421938-482247819.1571895903](http://pharmaceutical-jp.fujifilm.com/ozex/?_ga=2.88695771.1723316067.1596421938-482247819.1571895903)

### 6. 同一成分・同効薬

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

同一成分薬：

トスキサシン錠 75mg, 錠 150mg

(製造販売元：マイラン EPD 合同会社)

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塩酸塩水和物、塩酸ロメフロキサシン、レボフロキサシン水和物、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物、ラスクフロキサシン塩酸塩

[ 細粒小児用 15% ・ 錠小児用 60mg ]

同一成分薬：

該当製品なし

同効薬：

ノルフロキサシン

### 7. 国際誕生年月日

1990年1月23日(国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

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
オゼックス錠 75	1990年 1月 23日	20200AMZ00113000	1990年 4月 20日	1990年 7月 16日
オゼックス錠 150	1990年 1月 23日	20200AMZ00114000	1990年 4月 20日	1990年 4月 20日
オゼックス細粒 小児用 15%	2009年 10月 16日	22100AMX02267000	2009年 12月 11日	2010年 1月 12日
オゼックス錠 小児用 60mg	2018年 2月 15日	23000AMX00239000	2018年 6月 15日	2018年 7月 9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

[ 錠 75 ・ 錠 150 ]

- 1994年 3月 4日 効能又は効果に骨髄炎、化膿性関節炎、非淋菌性尿道炎を、適応菌種にクラミジア・トラコマティスを、骨髄炎、化膿性関節炎に対する用法用量として1日 450 mg(分3)を追加承認
- 2000年 8月 28日 効能又は効果に腸チフス、パラチフスを、適応菌種にサルモネラ属を、腸チフス、パラチフスに対する用法用量として1日 600 mg(分4)、14日間投与を追加承認
- 2002年 3月 6日 効能又は効果の適応菌種に炭疽菌、コレラ菌を、適応症に炭疽、コレラを追加承認
- 2009年 10月 16日 効能又は効果の適応菌種の肺炎球菌に（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）を追加承認
- 効能又は効果 再評価結果通知年月日：2004年 9月 30日

	再 評 価 結 果	承 認 内 容
効 能 又 は 効 果	<p>&lt;適応菌種&gt; 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、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、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、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）</p> <p>&lt;適応症&gt; 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、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽</p>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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、コレラ菌、緑膿菌、シュードモナス・セバシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>・毛嚢炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍・乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎・胆のう炎、胆管炎・細菌性赤痢、感染性腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎・外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎・炭疽</p>

## X. 管理的事項に関する項目

	再 評 価 結 果	承 認 内 容
用 法 及 び 用 量	通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシン*として1日300～450mg（トスフロキサシンとして204～306mg）を2～3回に分割して経口投与する。 [骨髄炎、関節炎の場合]通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシン*として1日450mg（トスフロキサシンとして306mg）を3回に分割して経口投与する。[腸チフス、パラチフスの場合]通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシン*として1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を4回に分割して14日間経口投与する。なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはトシル酸トスフロキサシン*として1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を経口投与する。	通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日300～450mg（トスフロキサシンとして204～306mg）を2～3回に分割して経口投与する。 ○骨髄炎、化膿性関節炎の場合通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日450mg（トスフロキサシンとして306mg）を3回に分割して経口投与する。○腸チフス、パラチフスの場合通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を4回に分割して14日間経口投与する。なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはトシル酸トスフロキサシンとして1日600mg（トスフロキサシンとして408mg）を経口投与する。

\* 一般的名称（JAN）の読替えによる改訂（薬食審査発第0806001号平成19年8月6日付）により、一般名を「トシル酸トスフロキサシン」から「トスフロキサシントシル酸塩水和物」に変更した。（2007年10月添付文書改訂）

### [ 細粒小児用 15% ]

2017年3月2日 効能又は効果の適応菌種に肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)を追加承認

### [ 錠小児用 60mg ]

2018年4月18日 効能又は効果の適応菌種に肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)を追加承認

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

### [ 錠 75 ・ 錠 150 ]

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

再審査結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

品質再評価結果公表年月日：2000年12月21日

結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

再評価結果：承認事項の一部変更すれば薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

### [ 細粒小児用 15% ]

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

再審査結果：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号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

### [ 錠 75 ・ 錠 150 ]

6年：1990年1月～1996年1月（終了）

### [ 細粒小児用 15% ]

4年：2009年10月～2013年10月（終了）

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
オゼックス錠 75	6241010F1020	6241010F1020	111402703	616290166
オゼックス錠 150	6241010F2027	6241010F2027	111404103	616290167
オゼックス細粒 小児用 15%	6241010C1024	6241010C1024	119715002	621971501
オゼックス錠 小児用 60mg	6241010F3023	6241010F3023	126436402	622643601

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 湖景哲雄ほか 医薬品研究 19(4), 682 (1988)
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 3) 社内資料：関節に及ぼす影響(1990年1月23日承認、CTD 2.7.4.2.1.2.1)
- 4) Bayer Healthcare. CIPRO TABLETS  
(ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO(ciprofloxacin) ORAL SUSPENSION package Insert Text/  
08935877, R.5. 2008.1
- 5) Karande S et. al. Indian Pediatrics 33(11), 910 (1996) (PMID:9141825)
- 6) Noel GJ et. al. Pediatr Infect Dis 26(10), 879 (2007) (PMID:17901792)
- 7) 砂川慶介ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 69 (2010)
- 8) 中島光好ほか Chemotherapy 36(S-9), 158 (1988)
- 9) 砂川慶介ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 24 (2010)
- 10) 藤森一平ほか Chemotherapy 37(8), 1086 (1989)
- 11) 河田幸道ほか Chemotherapy 37(5), 646 (1989)
- 12) 松田静治ほか Chemotherapy 37(7), 923 (1989)
- 13) 高橋久ほか Chemotherapy 37(6), 796 (1989)
- 14) 馬場駿吉ほか 耳鼻と臨床 35(3), 540 (1989)
- 15) 佐々木次郎ほか 歯科薬物療法 8(1), 31 (1989)
- 16) 尾内一信ほか 日本化学療法学会雑誌 65(4), 585 (2017)
- 17) 社内資料：小児マイコプラズマ肺炎試験(2009年10月16日承認、CTD 5.3.5.1.1)
- 18) 大西健児ほか 感染症学雑誌 66(9), 1295 (1992)
- 19) 金龍起ほか 感染症学雑誌 70(7), 727 (1996)
- 20) 西野武志ほか Chemotherapy 36(S-9), 68 (1988)
- 21) 岩田敏ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 32 (2010)
- 22) 鈴木賢二ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 50 (2010)
- 23) 岩田敏ほか 日本化学療法学会雑誌 62(2), 204 (2014)
- 24) 神山朋子ほか あたらしい眼科 23(別巻), 3 (2006)
- 25) 高畑正裕ほか 日本化学療法学会雑誌 55(S-1), 1 (2007)
- 26) 小林寅喆ほか 日本化学療法学会雑誌 53(6), 364 (2005)
- 27) 福田淑子ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 1 (2010)
- 28) 社内資料：抗菌活性：小児由来臨床分離 *M. pneumoniae* (2011年1月～8月)) (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 29) 帰山誠ほか 日本化学療法学会雑誌 65(4), 577 (2017)
- 30) 保田隆ほか Chemotherapy 36(S-9), 95 (1988)
- 31) 藤巻一雄ほか Chemotherapy 36(S-9), 1 (1988)
- 32) 社内資料：生育曲線に及ぼす影響：*M. pneumoniae* (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 33) Toshihiko Noumi et. al. Antimicrob Agents Chemotherapy 34(6), 949 (1990) (PMID:2203308)
- 34) 三上秀忠ほか 日本化学療法学会雑誌 43(S-2), 120 (1995)
- 35) 上田泰編 キノロン薬 121, ライフサイエンス社 (1991)
- 36) 五島瑳智子ほか Chemotherapy 36(S-9), 36 (1988)
- 37) 保田隆ほか Chemotherapy 36(S-9), 110 (1988)
- 38) 社内資料：マウス肺感染モデルに対する治療効果(1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 39) 山城芳子ほか Chemotherapy 42(3), 297 (1994)
- 40) 社内資料：自然耐性菌出現頻度：*S. pneumoniae*, *H. influenzae* (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2-23)

- 41) 社内資料：自然耐性菌出現頻度：*M. pneumoniae* (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 42) 加藤直樹ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 59 (1988)
- 43) 社内資料：MIC 及び MPC (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.2-24)
- 44) 渡辺邦友ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 126 (1988)
- 45) 橋本茂一 *化学療法の領域* 6(8), 1694 (1990)
- 46) 岩田敏ほか *新薬と臨床* 67(5), 513 (2018)
- 47) 社内資料：小児患者母集団薬物動態解析(2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2-5)
- 48) 稲松孝思ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 181 (1988)
- 49) 前田浩志ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 187 (1988)
- 50) 前田豊男ほか *Jpn. J. Antibiot.* 42(4), 854 (1989)
- 51) 中村孝ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 710 (1988)
- 52) 山内大司ほか *西日本泌尿器科* 54(11), 2024 (1992)
- 53) 谷村 弘ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 814 (1988)
- 54) 那須 勝ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 699 (1988)
- 55) 高橋淳ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 675 (1988)
- 56) 高橋久ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1288 (1988)
- 57) 津川昌也ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1074 (1988)
- 58) 斉藤功ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 903 (1988)
- 59) 天野正道ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1091 (1988)
- 60) 張南薫ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1214 (1988)
- 61) 河村正三ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1341 (1988)
- 62) 矢田浩二ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1426 (1988)
- 63) 原二郎ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1444 (1988)
- 64) 佐々木次郎ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1488 (1988)
- 65) 有藤公夫ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 1525 (1988)
- 66) 鳴嶋真人ほか *基礎と臨床* 26(8), 2731 (1992)
- 67) 保田隆ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 143 (1988)
- 68) 田井賢ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 208 (1988)
- 69) 柴田哲夫ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 320 (1988)
- 70) Sieb, J. P. : *Neurology* 50(3), 804 (1998) (PMID:9521283)
- 71) Pasternak B, et al. : *BMJ*. 360, k678(2018) (PMID:29519881)
- 72) Daneman N, et al. : *BMJ Open*. 5, e010077(2015) (PMID:26582407)
- 73) Stephenson AL, et al. : *Drug Safety*. 36, 709-721 (2013) (PMID:23888427)
- 74) 二木芳人ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 201 (1988)
- 75) 山木健市ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 567 (1988)
- 76) 中村千鶴子ほか *臨床薬理* 23(1), 111 (1992)
- 77) 柴孝也ほか *日本化学療法学会雑誌* 44(6), 429 (1996)
- 78) 古坊真一ほか *日本化学療法学会雑誌* 58(S-2), 12 (2010)
- 79) 平井嗣郎ほか *Jpn. J. Antibiot.* 42(4), 831 (1989)
- 80) 野崎正勝ほか *化学療法の領域* 7(1), 64 (1991)
- 81) 堀誠治ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 116 (1988)
- 82) 河村泰仁ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 221 (1988)
- 83) 社内資料：幼若ラット単回投与試験(1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6.2.1)
- 84) 社内資料：ラット28日間投与試験(1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6.3.1)
- 85) 社内資料：ビーグル犬28日間投与試験(1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6.3.2)
- 86) 米田豊昭ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 233 (1988)
- 87) 中川重仁ほか *Chemotherapy* 36(S-9), 250 (1988)

## X I. 文献

---

- 88) 中村昌三ほか、Chemotherapy **36(S-9)**, 326 (1988)
- 89) 社内資料: In vivo 変異原性試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 90) 中田弘子ほか、Chemotherapy **36(S-9)**, 294 (1988)
- 91) 社内資料: 胎仔器官形成期投与試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 92) 米田豊昭ほか Jpn. J. Antibiot. **42(S-9)**, 800 (1989)
- 93) 社内資料: 細胞毒性試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 94) 社内資料: ウサギ腎毒性比較試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 95) 永井章夫ほか Jpn. J. Antibiot. **42(S-9)**, 817 (1989)
- 96) 社内資料: 光毒性・光アレルギー性試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 97) 社内資料: 幼若ラット関節毒性試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)
- 98) 社内資料: イヌ眼毒性試験 (1990年1月23日、2009年10月16日、2018年2月15日承認、CTD 2.6.6-2)

## 2. その他の参考文献

### PK/PD

- a) Ambrose PG et. al.: Antimicrob Agents Chemotherapy **45(10)**, 2793 (2001) (PMID:11557471)
- b) Wright DH et. al.: J Antimicrob Chemotherapy **46(5)**, 669 (2000) (PMID:11062185)
- c) Forrest A et. al.: Antimicrob Agents Chemotherapy **37(5)**, 1073 (1993) (PMID:8517694)

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠（成人用）は、韓国で販売されている。

小児用製剤は外国において開発又は販売されていない。

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量
韓国	OZEX	1991年 7月31日	錠剤 150 mg

(2020年4月現在)

### 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。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉砕

[ 錠 150 ]

オゼックス錠 150 粉砕後の安定性試験を、下記 5 条件につき実施した。

オゼックス錠 150 粉砕品の安定性試験結果

試験項目	開始時	保存条件					参考：OZX-T150 (小型)の規格
		25℃ / 90%RH 4週間 褐色 ガラス瓶 (開放)	40℃ 4週間 褐色 ガラス瓶 (開放)	蛍光灯 1000 lx 1週間 シャーレ (開放)	蛍光灯 1000 lx 2週間 シャーレ (開放)	蛍光灯 1000 lx 4週間 シャーレ (開放)	
性状	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の フィルム コーティング錠
水分	3.9%	4.8%	1.3%	3.8%	3.5%	3.4%	5.0%以下
定量法	101%	99%	103%	100%	101%	101%	95～105%
評価		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

[ 錠小児用 60mg ]

オゼックス錠小児用 60mg の粉砕品について、40℃、25℃/60%RH、25℃/75%RH、25℃/85%RH、光照射 (1000 lx) 条件下における安定性を確認した。

その結果、光照射 (1000 lx) の条件では、2 週間で性状 (外観) が「わずかに赤みを帯びた白色」から「わずかに黄みを帯びた白色」へ変化した。品質上問題とならない程度であった。また、含量低下は 3%未満であり、水分は開始時と比較し変化を認めなかった。

25℃/85%RH の条件では、2 週間で水分が 4.8%増加 (吸湿) し 7.4%となった。また、含量が 4.6%低下し 93.4%となり規格外となった。これは吸湿により試料中の有効成分量が減少したことによるものである。

その他の保存条件 (40℃、25℃/60%RH、25℃/75%RH) では 4 週間保存後においても性状 (外観) は変化を認めず、含量及び水分は著しい変化を認めなかった。

これらの結果より、オゼックス錠小児用 60mg 粉砕品は 25℃/85%RH の保存条件下では 2 週間で含量低下を認め、その他の保存条件 (40℃、25℃/60%RH、25℃/75%RH、1000 lx) では 4 週間安定であった。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### [ 細粒小児用 15% ]

オゼックス細粒小児用 15%の物性情報として、常温の水に懸濁した場合の経管栄養チューブ透過性、温湯による簡易懸濁法下における懸濁性及び経管栄養チューブの通過性、簡易懸濁法適用時のトスフロキサシントシル酸塩水和物の安定性の試験結果を以下に示す。

#### ・常温(21.8℃)の水に懸濁した場合の経管栄養チューブ通過性

オゼックス細粒小児用 15%約 0.5g を常温の水 20mL に懸濁した場合、細粒は 10 分で均一に懸濁した。この懸濁液を 8Fr. の経管栄養チューブに通した時、チューブ内で閉塞することは無く、その後、約 5mL の水で洗浄したところ、チューブ内の粉末の残留は認められなかったことから、経管栄養チューブを通過と判定した。

以上、オゼックス細粒小児用 15%を常温の水に懸濁した場合、10 分で懸濁し、経管栄養チューブを通過したことから、経管投与可能と判断した。

#### ・55℃に加温した水に懸濁した場合の経管栄養チューブ通過性（簡易懸濁法）

オゼックス細粒小児用 15%約 0.5g を 55℃に加温した水 20mL に懸濁した場合、細粒は 10 分で均一に懸濁した。この懸濁液を 8Fr. の経管栄養チューブに通した時、チューブ内で閉塞することは無く、その後、約 5mL の水で洗浄したところ、チューブ内の粉末の残留は認められなかったことから、経管栄養チューブを通過と判定した。

以上、オゼックス細粒小児用 15%を 55℃に加温した水に懸濁した場合、10 分で懸濁し、経管栄養チューブを通過したことから、経管投与可能と判断した。

#### ・簡易懸濁法適用時のトスフロキサシントシル酸塩水和物の安定性

オゼックス細粒小児用 15%約 0.5g に 55℃に加温した水 20mL を加え 10 分間静置した液のトスフロキサシントシル酸塩水和物の含量は、表示量に対し 98.9%であった。

### [ 錠小児用 60mg ]

オゼックス錠小児用 60mg の物性情報として、粉碎品の経管栄養チューブ通過性、簡易懸濁法を適用時の崩壊懸濁性及び経管栄養チューブ通過性、簡易懸濁法を適用時のトスフロキサシントシル酸塩水和物の安定性の試験結果を以下に示す。

#### ・粉碎品の経管栄養チューブ通過性

オゼックス錠小児用 60mg の 1 錠相当分の粉碎品をディスペンサーに取り、常温（15～25℃）の水 20 mL を加え、この懸濁液を経管栄養チューブに通した結果、チューブ内で閉塞しなかった。その後 10 mL の水でチューブ内を洗い流したところ、粉末の残存を認めなかった（懸濁液は経管栄養チューブを通過した）。

以上の結果より、オゼックス錠小児用 60mg は粉碎時、経管投与が適用可能であった。

#### ・簡易懸濁法適用時の崩壊懸濁性及び経管栄養チューブ通過性

オゼックス錠小児用 60mg 1 錠をディスペンサーに取り、55℃に加温した水 20 mL を加え 5 分間静置した結果、錠剤は崩壊し、懸濁した。更に 5 分静置後に懸濁液を経管栄養チューブに通した結果、チューブ内で閉塞しなかった。その後 5 mL の水でチューブ内を洗い流したところ、粉末の残存を認めなかった（懸濁液は経管栄養チューブを通過した）。

以上の結果より、オゼックス錠小児用 60mg は簡易懸濁法にて経管投与が適用可能であった。

#### ・簡易懸濁法適用時のトスフロキサシントシル酸塩水和物の安定性

オゼックス錠小児用 60mg 1 錠に 55℃に加温した水 20 mL を加え、室温で 10 分間及び 2 時間静置した懸濁液について、トスフロキサシントシル酸塩水和物の表示量に対する含量を求めた。その結果を表に示す。

トスフロキサシントシル酸塩水和物は懸濁液中において室温室内散光下 2 時間まで含量低下を認めなかった。

簡易懸濁法を適用したときのトスフロキサシントシル酸塩水和物の安定性

ロット番号	室温, 室内散光下 <sup>a)</sup> 静置時間	繰り返し	含量 (%) <sup>b)</sup>	
				平均
XH1011	10 分間	1	99.4	99.4
		2	99.4	
	2 時間	1	101.0	100.5
		2	99.9	

a) : 静置時の照度は 1000~1100 lx

b) : トスフロキサシントシル酸塩水和物の表示量を 100%としたときの含量

## 2. その他の関連資料

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

## オゼックス細粒小児用 15% 配合変化表

### 1. 固型薬剤

オゼックス細粒小児用 15% 0.5 g（トスフロキサシントシル酸塩水和物を 75 mg 含有）と配合薬を混ぜ合わせ、グラシン紙で 1 分包とし、保存した。配合薬の配合量は、オゼックス細粒小児用 15% の小児（体重 10kg）の 1 回量 0.4g と、配合薬の小児（原則として体重 10kg 又は 1 歳）の 1 回量の比率より算出した。

（保存条件：25°C/60%RH、保存期間：配合直後、3 日後、7 日後、14 日後）

配合薬剤				外観				残存率 (%)			
分類	製品名	製造販売元	配合量 (g)	配合直後	3 日	7 日	14 日	配合直後	3 日	7 日	14 日
オゼックス細粒小児用 15% のみ			0.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.2
気管支拡張剤	ホクナリンドライシロップ 0.1% 小児用	マイラン EPD	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.0
	メプチンドライシロップ 0.005%	大塚製薬	0.313	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.9
去痰剤	ビスルボン細粒 2%	サノフィ	0.05	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.2
	ムコサールドライシロップ 1.5%	サノフィ	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.9
	プルスマリン A ドライシロップ小児用 1.5%	高田製薬	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.7
	ムコダイン DS50%	杏林製薬	1.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.0
	小児用ムコソルバン DS1.5%	帝人ファーマ	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.6
解熱消炎鎮痛剤	カロナール細粒 20%	あゆみ製薬	0.938	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.2
	コカールドライシロップ 40%	三和化学研究所	0.469	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.9
抗ヒスタミン剤	テルギン G ドライシロップ 0.1%	高田製薬	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.5
	ボララミンドライシロップ 0.2%	高田製薬	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.0
止しゃ剤 整腸剤	エンテロノン-R 散	EA ファーマ	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.8
	タンナルビン「ホエイ」	マイラン製薬	0.333	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	98.3
	ビオフェルミン R 散	ビオフェルミン製薬	0.25	—	—	一部凝集*	一部凝集*	100.0	N.T.	N.T.	97.7
	ミヤ BM 細粒	ミヤリサン製薬	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.5
	ラックビー-R 散	興和	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.4
	レベニン S 散	わかもと製薬	0.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.7
	ロペミン小児用細粒 0.05%	ヤンセンファーマ	0.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.8

N.T. : Not Tested

外 観：変色などの外観変化を肉眼観察により評価した。（－：変色なし、＋：変色あり、一部凝集\*：配合薬のみが凝集したと思われる白い粒の凝集が認められた。）

残存率：液体クロマトグラフィーによりトスフロキサシンを定量した。配合直後の表示量に対する含量を 100% として、配合保存後の含量の残存率を求めた。

配合薬剤				外観				残存率 (%)			
分類	製品名	製造販売元	配合量 (g)	配合直後	3日	7日	14日	配合直後	3日	7日	14日
その他のアレルギー用薬	クラリチンドライシロップ 1%	バイエル薬品	0.625	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.2
	アレジオンドライシロップ 1%	日本ベーリンガーインゲルハイム	0.625	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.5
	ザジテンドライシロップ 0.1%	サンファーマ	0.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.3
	オノンドライシロップ 10%	小野薬品工業	0.625	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.2
	セルテクトドライシロップ 2%	協和発酵キリン	0.469	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.9
	ペミラストンドライシロップ 0.5%	アルフレッサファーマ	0.625	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.1
	ジルテックドライシロップ 1.25%	ユーシービージャパン	0.25	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.4
	リザベンドライシロップ 5%	キッセイ薬品工業	0.416	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.6
抗ウイルス剤	タミフルドライシロップ 3%	中外製薬	0.834	—	—	—	凝集あり	100.0	N.T.	N.T.	99.5
その他の消化器官用薬	ナウゼリンドライシロップ 1%	協和発酵キリン	0.834	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.6
	プリンペラン細粒 2%	アステラス製薬	0.188	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.5
鎮咳去痰剤	アスベリンドライシロップ 2%	ニプロ ES ファーマ	0.521	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.0
	アスベリン散 10%	ニプロ ES ファーマ	0.104	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.3
鎮咳剤	アストミン散 10%	オーファンパシフィック	0.125	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.0
	メジコン散 10%	塩野義製薬	0.075	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.5
利尿剤	ラシックス細粒 4%	サノフィ	0.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.6

N.T. : Not Tested

外 観：変色などの外観変化を肉眼観察により評価した。(—：変色なし、+：変色あり、一部凝集\*：配合薬のみが凝集したと思われる白い粒の凝集が認められた。)

残存率：液体クロマトグラフィーによりトスフロキサシンを定量した。配合直後の表示量に対する含量を 100%として、配合保存後の含量の残存率を求めた。

## 2. シロップ剤

オゼックス細粒小児用 15% 0.5 g (トスフロキサシントシル酸塩水和物を 75 mg 含有) に配合薬を加え, 更に精製水を加えて 10 mL とし, スクリュー管瓶に保存した。配合薬の配合量は, オゼックス細粒小児用 15% の小児 (体重 10kg) の 1 回量 0.4g と, 配合薬の小児 (原則として体重 10kg 又は 1 歳) の 1 回量の比率より算出した。

(保存条件: 25°C/60%RH、保存期間: 配合直後, 3 日後, 7 日後, 14 日後)

配合薬剤				外観				残存率 (%)			
分類	製品名	製造販売元	配合量 (mL)	配合直後	3 日	7 日	14 日	配合直後	3 日	7 日	14 日
オゼックス細粒小児用 15% のみ			0.5 g	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.4
気管支拡張剤	メブチンシロップ 5µg/mL	大塚製薬	3.1	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.1
去痰剤	小児用ムコソルバンシロップ 0.3%	帝人ファーマ	1.3	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	97.3
	ムコダインシロップ 5%	杏林製薬	2.5	—	—	—	—	100.0	70.9	68.2	65.4
解熱消炎鎮痛剤	カロナールシロップ 2%	あゆみ製薬	9.4	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	101.9
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ 0.05%	ニプロファーマ	1.3	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.9
	ペリアクチンシロップ 0.04%	日医工	3.8	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.3
	ニボラジン小児用シロップ 0.03%	アルフレッサファーマ	5.0	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.2
	ポララミンシロップ 0.04%	高田製薬	1.3	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.7
止血剤	トランサミンシロップ 5%	ニプロファーマ	1.7	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.0
その他のアレルギー用薬	ザジテンシロップ 0.02%	サンファーマ	2.5	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.6
鎮咳去痰剤	アスベリンシロップ 0.5%	ニプロ ES ファーマ	2.1	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.5
	メジコン配合シロップ	塩野義製薬	3.3	—	—	—	—	100.0	99.0	96.9	93.2
鎮咳剤	アストミンシロップ 0.25%	オーファンパシフィック	1.9	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	100.1
	フスコデ配合シロップ	マイラン EPD	0.4	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	99.4
無機質製剤	インクレミンシロップ 5%	アルフレッサファーマ	4.2	—	—	—	—	100.0	N.T.	N.T.	101.5

N.T.: Not Tested

外 観: 変色などの外観変化を肉眼観察により評価した。(—: 変色なし、+: 変色あり、一部凝集\*: 配合薬のみが凝集したと思われる白い粒の凝集が認められた。)

残存率: 液体クロマトグラフィーによりトスフロキサシンを定量した。配合直後の表示量に対する含量を 100% として, 配合保存後の含量の残存率を求めた。



**FUJIFILM**

製造販売元  
富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

2020年9月作成

22009000Z

OZX-3-010