

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

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒

トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」 TOSUFLOXACIN TOSILATE Fine granules for Pediatric「MEIJI」

剤形	細粒剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」： 1g中 日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg (トスフロキサシンとして102mg)
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)，tosufloxacin (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 11 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

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―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

たつては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIF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、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性.....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	10. 容器・包装.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(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.....	9
(1) 承認条件	2	(2) 包装.....	9
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(3) 予備容量.....	9
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質.....	9
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類.....	9
1. 販売名	3	12. その他.....	9
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果.....	10
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
2. 一般名	3	3. 用法及び用量.....	11
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説.....	11
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績.....	12
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ.....	12
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	(2) 臨床薬理試験.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	(3) 用量反応探索試験.....	13
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験.....	13
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験.....	17
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用.....	18
(2) 溶解性	4	(7) その他.....	18
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	20
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用.....	20
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序.....	20
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	(3) 作用発現時間・持続時間.....	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	35
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移.....	35
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度.....	35
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	35
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域.....	36
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響.....	36
(4) 製剤の物性	7	2. 薬物速度論的パラメータ.....	37
(5) その他	7	(1) 解析方法.....	37
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数.....	37
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	7	(3) 消失速度定数.....	37
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス.....	37
(3) 熱量	7	(5) 分布容積.....	37
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	(6) その他.....	37
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	37
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	(1) 解析方法.....	37
		(2) パラメータ変動要因.....	37

4. 吸収	38	2. 毒性試験	59
5. 分布	38	(1) 単回投与毒性試験	59
(1) 血液-脳関門通過性	38	(2) 反復投与毒性試験	59
(2) 血液-胎盤関門通過性	38	(3) 遺伝毒性試験	60
(3) 乳汁への移行性	38	(4) がん原性試験	60
(4) 髄液への移行性	38	(5) 生殖発生毒性試験	60
(5) その他の組織への移行性	39	(6) 局所刺激性試験	60
(6) 血漿蛋白結合率	39	(7) その他の特殊毒性	60
6. 代謝	40	X. 管理的事項に関する項目	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	40	1. 規制区分	62
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	40	2. 有効期間	62
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	3. 包装状態での貯法	62
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	41	4. 取扱い上の注意	62
7. 排泄	41	5. 患者向け資材	62
8. トランスポーターに関する情報	42	6. 同一成分・同効薬	62
9. 透析等による除去率	42	7. 国際誕生年月日	62
10. 特定の背景を有する患者	42	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	62
11. その他	44	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	62
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	45	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	63
1. 警告内容とその理由	45	11. 再審査期間	63
2. 禁忌内容とその理由	45	12. 投薬期間制限に関する情報	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45	13. 各種コード	63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45	14. 保険給付上の注意	63
5. 重要な基本的注意とその理由	45	XI. 文献	64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	1. 引用文献	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	2. その他の参考文献	66
(2) 腎機能障害患者	46	XII. 参考資料	67
(3) 肝機能障害患者	47	1. 主な外国での発売状況	67
(4) 生殖能を有する者	47	2. 海外における臨床支援情報	67
(5) 妊婦	47	XIII. 備考	68
(6) 授乳婦	47	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	68
(7) 小児等	47	(1) 粉碎	68
(8) 高齢者	48	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	68
7. 相互作用	48	2. その他の関連資料	69
(1) 併用禁忌とその理由	48		
(2) 併用注意とその理由	48		
8. 副作用	52		
(1) 重大な副作用と初期症状	52		
(2) その他の副作用	53		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56		
10. 過量投与	56		
11. 適用上の注意	56		
12. その他の注意	56		
(1) 臨床使用に基づく情報	56		
(2) 非臨床試験に基づく情報	57		
IX. 非臨床試験に関する項目	58		
1. 薬理試験	58		
(1) 薬効薬理試験	58		
(2) 安全性薬理試験	58		
(3) その他の薬理試験	58		

略語表

略語	略語内容
AMPC	アモキシシリン
ALP	アルカリホスファターゼ
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	血中薬物濃度時間曲線下面積
AZM	アジスロマイシン
BALF	気管支肺胞洗浄液
BLNAR	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性
BLNAS	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性
BLPACR	β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性
BLPAR	β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性
CAM	クラリスロマイシン
Ccr	クレアチニンクリアランス
CDTR	セフジトレン
CFDN	セフジニル
CFPN	セフカペン
CFPN-PI	セフカペン ピボキシル
CFU	コロニー形成単位
CK	クレアチンキナーゼ
CLDM	クリンダマイシン
Cmax	最高血中濃度
CPFx	シプロフロキサシン
CVA/AMPC	クラブラン酸/アモキシシリン
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
EM	エリスロマイシン
ENX	エノキサシン
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LFLX	ロメフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
MBC	最小殺菌濃度
MFLX	モキシフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
MINO	ミノマイシン
MRT	平均滞留時間
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
PISP	ペニシリン低感受性菌
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PRSP	ペニシリン耐性菌
PSSP	ペニシリン感受性菌
PUFX	プルリフロキサシン
T _{1/2}	消失半減期
TC	テトラサイクリン
TFLX	トスフロキサシン
Tmax	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トスフロキサシントシル酸塩水和物は、わが国において開発されたニューキノロン系の経口抗菌薬である。キノロン系及びニューキノロン系抗菌薬の作用機序は、DNA ジャイレース阻害による DNA 複製阻害であり、作用は殺菌的である。ニューキノロン系抗菌薬は、グラム陽性菌にも有効で、グラム陰性菌に対する抗菌力はキノロン系よりも向上している¹⁾。トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15%「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社（以下、当社）が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年（平成 27 年）2 月に承認を取得し、同年 6 月発売に至った。

2017 年（平成 29 年）6 月に適応菌種を追加する効能・効果及び用法・用量の一部変更承認を取得した。

その後、富士フィルム富山化学株式会社が開発元であるオゼックス[®]細粒小児用 15%と原薬、添加剤及び製造方法が同一の承認内容に一部変更承認申請を行い、2021 年（令和 3 年）9 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 適応菌種には、本剤に感性の肺炎球菌（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（β-ラクタム耐性インフルエンザ菌を含む）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）がある。

（「V. 治療に関する項目」参照）

- (2) 副作用

重大な副作用（頻度不明）として、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、痙攣、意識障害（意識喪失等）、急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症、尿路結石、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、血小板減少、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、横紋筋融解症、低血糖、大動脈瘤、大動脈解離、末梢神経障害、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、精神症状、重症筋無力症の悪化があらわれることがある。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤はオゼックス[®]細粒小児用 15%のオーソライズドジェネリックである。
- (2) イチゴ風味の淡赤色の細粒である。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」、「IV. 12. その他」の項参照）
- (3) 分包は 40 包（2 連包×20）の小包装である。（「IV. 10. (2) 包装」の項参照）
- (4) 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）

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

(2025年11月現在)

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

トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15% 「明治」

(2) 洋名

TOSUFLOXACIN TOSILATE Fine granules for Pediatric 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤型＋規格（含量）＋「明治」

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）

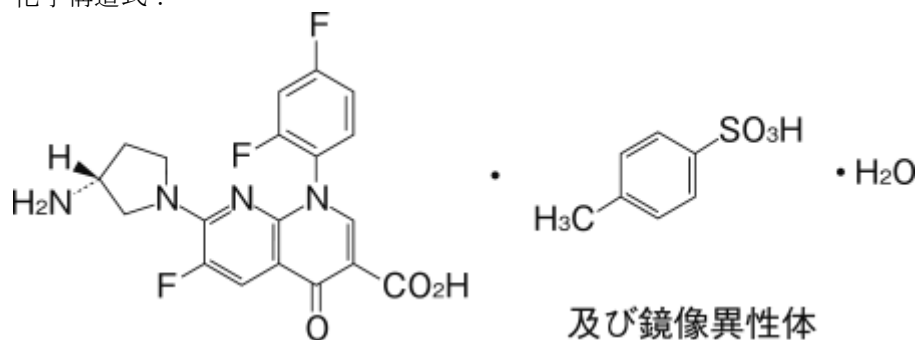
Tosufloxacin Tosilate Hydrate（JAN）, tosufloracin（INN）

(3) ステム（stem）

antibacterials, nalidixic acid derivatives : -oxacin²⁾

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₅F₃N₄O₃・C₇H₈O₃S・H₂O

分子量：594.56

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TFLX

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。
本品は無味、無臭である³⁾。

(2) 溶解性

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

本品 1g は、*N,N*-ジメチルホルムアミド約 2mL、メタノール約 80mL に溶ける³⁾。

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)
<i>N,N</i> -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℃

各種 pH 緩衝液における溶解度⁴⁾

試験液 (37℃)	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	1.1
pH4.0	0.37
pH6.8	0.0047
水	0.71

(3) 吸湿性

25℃、各種相対湿度条件下 (7、22.5、52.9、75.3、92.5%RH) で 7 日間放置した結果、各種相対湿度で重量増加はほとんどなく、吸湿性は認められなかった³⁾。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 254℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数³⁾

$pK_{a1}=5.8$ (カルボン酸)、 $pK_{a2}=8.7$ (4-アミノピロリジン基)

(6) 分配係数

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³⁾。
測定温度：37°C

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³⁾

水分：2.5～3.5%（30mg、電量滴定法）

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 _{1cm} ^{1%} 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°C 75%RH 室温	6 ヶ月	無色透明瓶	変化なし	
苛酷試験	熱	50°C	6 ヶ月	無色透明瓶	変化なし
		60°C	3 ヶ月		
		80°C	30 日		
		105°C	30 日		
	湿度	40°C 75%RH 50°C 80%RH	6 ヶ月	無色透明瓶（開栓）	変化なし
光	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	

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°C	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	
		対照	4 日	褐色瓶	
pH*	1、3、13（37°C）	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

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色
トスフロキサシントシル酸塩小児用 細粒 15%「明治」	細粒	淡赤色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1g中）	添加剤
トスフロキサシントシル酸塩 小児用細粒 15%「明治」	日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg （トスフロキサシンとして102mg）	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

(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

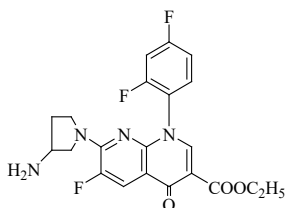
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質-1



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

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤はオゼックス®細粒小児用 15% (以下、15%細粒剤) のオーソライズドジェネリックであるため、安定性試験結果はオゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法 第2法 (パドル法)

条件：試料量 約 1g (トスフロキサシントシル酸塩水和物 約 0.15%に対応する量)

回転数 50 回転/分

試験液 日本薬局方精製水、900mL、37℃±0.5℃

(規格) 15 分後の溶出率は 70%以上

(結果) 15 分後の溶出率：76.6~87.0%

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

バラ包装 (ボトル入) 50g 100g
分包包装 0.5g×40包 (2連包×20)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

該当しない

12. その他

本剤はイチゴ風味である。

服用性

小児を対象とした臨床試験※における本剤の服用性は、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

〈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. 効能又は効果に関する注意

5. 効能・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 μ 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 β -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 μ 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 β -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」⁵⁾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。

本剤はオゼックス[®]細粒小児用 15%（以下、15%細粒剤）のオーソライズドジェネリックであるため、解説はオゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した（以降、他項の解説も同様）。（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 オゼックス錠[®]75・150（以下、錠 75・150）の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⁶⁾。

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^{7)、8)、9)}。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・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、臨床試験での投与回数も限られており、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。

* 錠 75・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

- 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。

- 5.7 「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）。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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_{90} を 12 時間以上にわたり上回ったこと¹⁰⁾、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。

(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

7. 用法・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。

〈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。[8.5 参照]

（解説）

7.1 錠 75・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¹¹⁾。（「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 錠 75・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*。

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。

* 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。

5. 臨床成績

本剤はオゼックス[®]細粒小児用 15%（以下、15%細粒剤）のオーソライズドジェネリックであるため、オゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

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

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹²⁾

小児における単回投与試験は実施していない。

<参考>

健康成人 24 名に 15%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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 反復投与試験

実施していない。

(3) 用量反応探索試験

実施していない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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)^{13)、14)}

【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	TFLX 群: 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) CAM 群: 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) 試験に登録した患者 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 ^{a)} (%) [95%CI ^{b)}]	群間差(%) [95%CI ^{c)}]
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

<副次的評価項目>

①投与終了時又は中止時の解熱率 (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 ^{a)} (%) [95%CI ^{b)}]	群間差(%) [95%CI ^{c)}]
TFLX 群	6	6	6/6 [54.1~100]	25.0 [-5.0~55.0]
CAM 群	8	6	6/8 [34.9~96.8]	

a) 解熱率(%)=解熱者数/対象者数×100

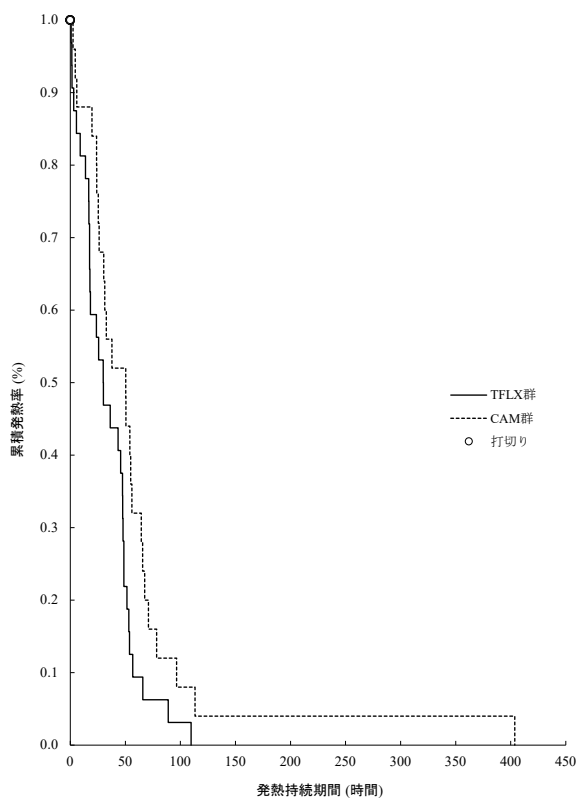
b) F分布を利用した正確な95%信頼区間

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。

発熱持続時間 (ITT)



	発熱持続期間(時間)	
	TFLX 群	CAM 群
対象者数 ^{a)}	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ち切り (TFLX 群 1 名、CAM 群 5 名) とする。

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 ^{a)} (%) [95%CI ^{b)}]
		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 ^{a)} (%)
			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 10 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 ^{a)} (%)
			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 10 以下の場合は分数表示とした。

* CAMのMIC \geq 16 μ g/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。

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 ^{a)} (%) [95%CI ^{b)}]
		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 \times 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 ^{a)} (%) [95%CI ^{c)}]	再発率 ^{b)} (%) [95%CI ^{c)}]
		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 \times 100

b) 再発率(%)=再発又は再感染者数/対象者数 \times 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。

(5) 患者・病態別試験

1) コレラ（コレラ菌）に対する有効性

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、 $\leq 0.006 \mu\text{g/mL} \sim 0.05 \mu\text{g/mL}$ （106 CFU/mL接種時）に分布し、MIC₅₀値、MIC₉₀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、MIC₉₀値ではオフロキサシンより4倍強かった¹⁵⁾。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 MIC₉₀ 値、MBC₉₀ 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/MIC₉₀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、適応を有するトスフロキサシンの錠剤における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。

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

2) 炭疽に対する有効性

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¹⁶⁾。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MIC₉₀値は $0.06 \mu\text{g/mL}$ であり、シプロフロキサシンのMIC₉₀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/MIC₉₀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。これは適応を有するトスフロキサシンの錠剤における成人の血中濃度や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。

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

3) 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）¹⁷⁾

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。

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

4) 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）¹⁸⁾

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*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%（4/192例）であった。

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

(6) 治療の使用

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

使用成績調査¹⁹⁾

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	<安全性> 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。 <有効性> 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。 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。

副作用の詳細については、「VIII. 8. 副作用」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 菌種別菌消失率（国内第Ⅲ相試験）

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象に1回6mg/kg又は9mg/kgを1日2回投与*した15%細粒剤の臨床試験における疾患別の有効率は下表のとおりであった。

*本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

疾患名	有効例数/解析対象例数	有効率 ^{a)} (%)
肺炎	48/48	100
中耳炎	157/162	96.9

a) 投与終了時又は中止時の有効率

投与終了時又は中止時の菌種別菌消失率は下表のとおりであった。

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 ^{a)} (%)	消失株数／ 評価株数	菌消失率 ^{a)} (%)	消失株数／ 評価株数	菌消失率 ^{a)} (%)
<i>S. pneumoniae</i>	33/39	84.6	16/22	72.7	49/61	80.3
PSSP	13/13	100	6/8	[6/8]	19/21	90.5
PISP ^{b)}	16/21	76.2	7/10	70.0	23/31	74.2
PRSP ^{b)}	4/5	[4/5]	3/4	[3/4]	7/9	[7/9]
<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	[9/9]	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10以下の場合には分数表示とした。

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

本剤はオゼックス®細粒小児用 15% (以下、15%細粒剤) のオーソライズドジェネリックであるため、オゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細菌の DNA 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²⁰⁾。

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²⁰⁾

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 (μ g/mL)	IC ₅₀ (μ g/mL)	
			DNA ジャイレース	トポイソメラーゼIV
<i>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 (*in vitro*)^{16)、21)}

好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌

菌種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPFX [‡]
<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：10⁶CFU/mL

好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPFX [‡]
<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：10⁶CFU/mL

偏性嫌気性グラム陽性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPFX [‡]
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.1★	3.13	0.39*	1.56
<i>Fingoldia 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：10⁶CFU/mL

偏性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC (μg/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPF [‡]
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	0.025 ^{☆☆}	0.025 [*]	0.05 [*]	0.025 [*]
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	0.39 [★]	0.39 [*]	0.39 [*]	0.78 [*]
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	0.39 [★]	0.78 [*]	0.39 [*]	1.56 [*]
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.2 [★]	0.78 [*]	0.1 [*]	1.56 [*]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	0.39 [★]	3.13 [*]	0.78 [*]	12.5 [*]
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	0.78 [★]	3.13 [*]	0.78 [*]	12.5 [*]
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	0.39 ^{☆☆}	0.78 [*]	0.2 [*]	6.25 [*]

☆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：10⁸CFU/mL

クラミジア属

菌 種	MIC (μg/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPF [‡]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> TW-183	0.125 ^{☆☆}	0.5	—	1.0 [*]
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.063 [★]	0.5	— [*]	1.0 [*]

☆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：10⁴ 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 (μg/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPF [‡]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 813	0.25 [☆]	0.5	0.0625	1 [*]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 814	0.5 [☆]	0.5	0.125	1 [*]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 815	0.5 [☆]	0.5	0.125	1 [*]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 817	0.25 [☆]	0.5	0.0625	1 [*]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IID 995	0.5 [☆]	0.5	0.125	1 [*]

☆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 PPL0 液体培地

レジオネラ属

菌 種	MIC (μg/mL)			
	TFLX	LVFX [†]	MFLX [†]	CPF [‡]
<i>Legionella pneumophila</i> ATCC 33152	0.0078 ^{☆☆}	0.0156	0.0156	0.0313
<i>Legionella bozemanii</i> ATCC 33217	0.0039 ^{☆☆}	0.0078	0.0078 [*]	0.0078
<i>Legionella micdadei</i> ATCC 33218	0.0039 ^{☆☆}	0.0078	0.0156 [*]	0.0156
<i>Legionella dumoffii</i> ATCC 33279	0.0156 ^{☆☆}	0.0313	0.0313 [*]	0.0313
<i>Legionella longbeachae</i> ATCC 33462	0.0078 ^{☆☆}	0.0156	0.0156 [*]	0.0156
<i>Legionella jordanis</i> ATCC 33623	0.0156 ^{☆☆}	0.0156	0.0313 [*]	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

炭疽菌

菌種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX	CPF [‡]	NFLX	OFLX [†]
<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：10⁶CFU/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²²⁾。

菌種	株数	MIC ₉₀ (μ g/mL)					
		TFLX	LVFX [†]	PUFX [†]	CPF [‡]	NFLX	
グラム陽性菌	<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
嫌気性菌	<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 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、※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 5×10⁴CFU/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 10⁵ CFU/well]

上記同法に準じた微量液体希釈法

・淋菌[接種菌量：約 10⁴ CFU/spot]・クラミジア・トラコモティス[接種菌量：約 10⁴ IFU/well]

クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法—

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*²³⁾、2011年及び2011年から2014年に分離された小児由来 *M. pneumoniae*^{24)、25)} に対する本剤の抗菌活性を示す。

小児由来臨床分離 *Streptococcus pneumoniae*²³⁾

試験菌	株数	薬剤	MIC (μ g/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	107	TFLX	0.0625 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX [†]	0.5 - 2	1	1
		CPF [‡]	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 ^{d)}	0.0078 - 8	0.25	2
		AZM	0.0313 - >128	32	>128
Penicillin-susceptible ^{a)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	30	TFLX	0.125 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX [†]	1 - 2	1	2
		CPF [‡]	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 ^{d)}	0.0078 - 0.125	0.0313	0.0625
		AZM	0.0313 - >128	8	>128
Penicillin-intermediate ^{b)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	44	TFLX	0.125 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX [†]	1 - 2	1	1
		CPF [‡]	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 ^{d)}	0.0625 - 2	0.25	1
		AZM	0.0625 - >128	32	>128
Penicillin-resistant ^{c)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	33	TFLX	0.0625 - 0.25	0.125	0.25
		LVFX [†]	0.5 - 2	1	1
		CPF [‡]	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
		AZM	0.0625 - >128	32	>128

† 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 μ 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

小児由来臨床分離 *Haemophilus influenzae* ²³⁾

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

小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* ²³⁾

試験菌	株数	薬剤	MIC (μ g/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Moraxella catarrhalis</i>	97	TFLX	0.0039 - 0.0625	0.0156	0.0156
		LVFX [†]	0.0078 - 1	0.0313	0.0625
		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 ^{a)}	0.0156 - 0.5	0.25	0.5

† 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) ²⁴⁾

試験菌	株数	薬剤	MIC (μ g/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	76	TFLX [☆]	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		LVFX [†]	0.5 - 1	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		MINO	0.5 - 4	2	2
		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> ^{a)}	36	TFLX [☆]	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		LVFX [†]	0.5 - 1	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		MINO	0.5 - 4	2	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> ^{b)}	40	TFLX [☆]	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		LVFX [†]	0.5	0.5	0.5
		TC	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		MINO	1 - 4	2	2
		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、† 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)

小児由来臨床分離 *Mycoplasma pneumoniae* (2012年~2014年)²⁵⁾

試験菌	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
マクロライド感性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{a)}	29	TFLX [☆]	0.0625	- 0.5	0.25	0.25
		TC	0.25	- 0.5	0.5	0.5
		MINO	0.25	- 2	1	2
		EM	0.001	- 1	0.0039	0.0039
		CAM	0.0005	- 0.25	0.002	0.002
		AZM	0.000625	- 0.0078	0.00025	0.00025
マクロライド耐性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{b)}	38	TFLX [☆]	0.125	- 0.5	0.25	0.25
		TC	0.25	- 0.5	0.5	0.5
		MINO	0.5	- 4	1	2
		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

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

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

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 MBC²⁶⁾

検討したいずれの菌株に対しても、接種菌量 104cells/mL、106cells/mL ともに本剤の MIC、MBC はほぼ一致し、殺菌的に作用した。

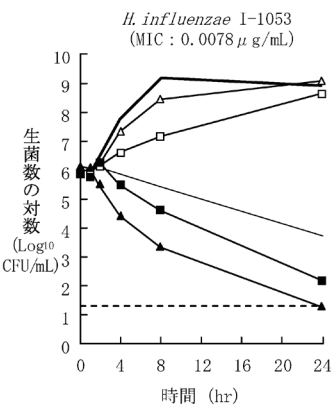
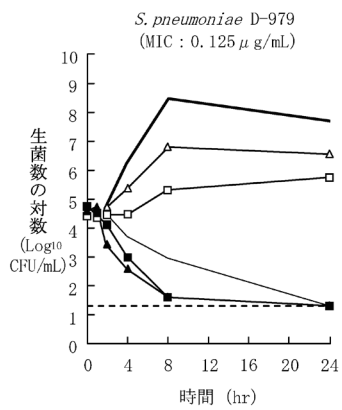
菌種	接種菌量 cells/mL	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P [★]	1.2×10^4	0.05	0.05
	1.2×10^6	0.05	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i> IID 682 [★]	1.7×10^4	0.2	0.39
	1.7×10^6	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2 [★]	1.0×10^4	0.012	0.012
	1.0×10^6	0.012	0.012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

★TFLX 小児用錠剤適応外菌種

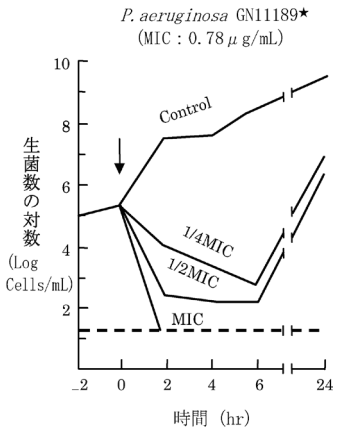
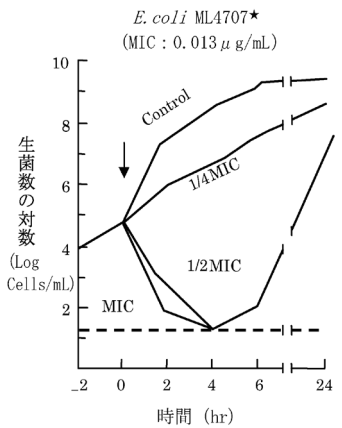
②生育曲線に及ぼす影響

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。

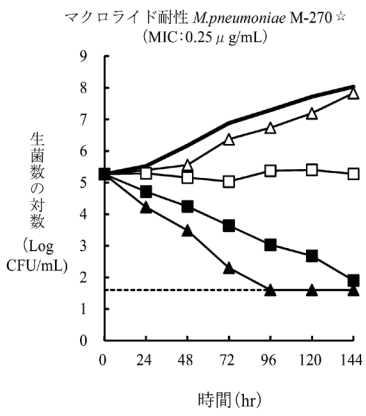
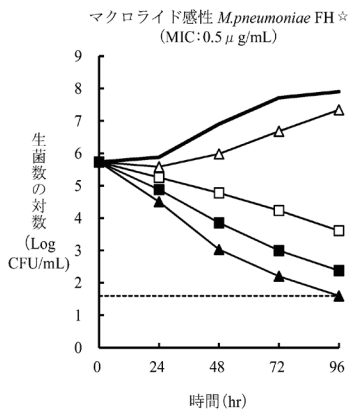
S. pneumoniae D-979 (PRSP)²³⁾ に対し 1MIC (0.125 $\mu\text{g/mL}$) 以上、*H. influenzae* I-1053 (BLNAR)²³⁾ に対し 2MIC (0.0156 $\mu\text{g/mL}$) 以上、*E. coli* ML470727) に対し 1/2MIC 以上、*P. aeruginosa* GN11189²⁷⁾ に対し 1MIC で殺菌的に作用し、その作用は濃度依存的であった。また *M. pneumoniae*²⁸⁾ に対してはマクロライドの感受性にかかわらず 2MIC 以上で、強い殺菌性を示した。



- Control
- △ 1/4MIC
- 1/2MIC
- 1MIC
- 2MIC
- ▲ 4MIC



★TFLX 小児用製剤適応外菌種

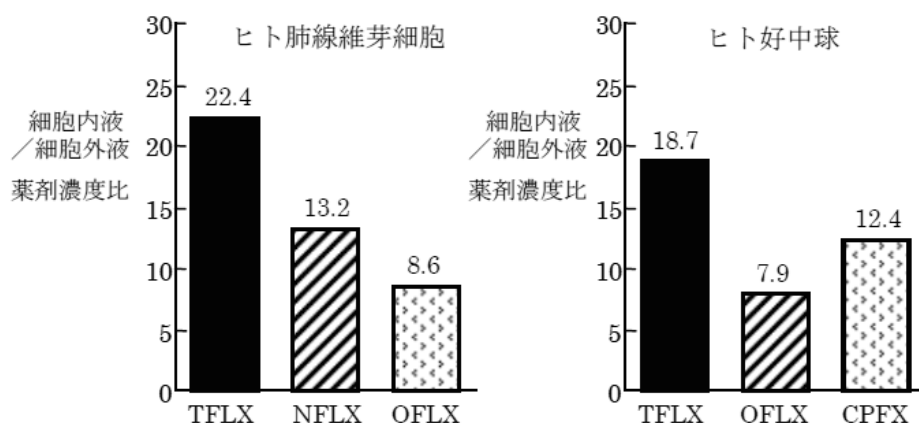


- Control
- △ 1/2MIC
- 1MIC
- 2MIC
- ▲ 4MIC

☆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*)

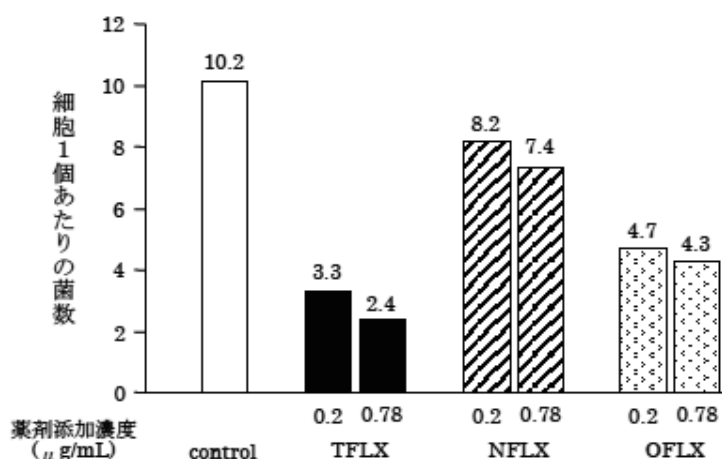
ヒト肺線維芽細胞²⁹⁾、ヒト好中球³⁰⁾の培養液に本剤を添加し、37°C・30分間反応後細胞内及び細胞外液の薬剤濃度をHPLC法で測定したとき本剤は良好な移行性を示した。



使用細胞：ヒト胎児肺由来線維芽細胞 (1×10^6 cells/mL)
薬剤濃度：5 μ g/mL

使用細胞：ヒト好中球 (1×10^6 cells/mL)
薬剤濃度：1 μ g/mL

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。本剤は細胞1個あたりの菌数が少なく強い抗菌作用を示した²⁹⁾。



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 (μ g/mL)
TFLX	0.0125
NFLX	0.05
OFLX	0.05

④Postantibiotic Effect (PAE)³¹⁾

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: 10⁶ cells/mL)

菌種	MIC (μg/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

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³²⁾本剤の実験感染症に対する ED₅₀ 値は以下のとおりであった。

試験菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC (μg/mL) 10 ⁶ CFU/mL	ED ₅₀ (mg/mouse)
<i>S. aureus</i> SMITH	1.51 × 10 ⁸	TFLX★	0.025	0.156
		ENX†	0.39	0.496
		NFLX	0.05	0.787
		OFLX†	0.2	0.625
		CPFEX‡	0.2	0.496
<i>E. coli</i> C11	2 × 10 ⁵	TFLX★	0.0125	0.0038
		ENX†	0.1	0.124
		NFLX	0.1	0.098
		OFLX†	0.05	0.024
		CPFEX‡	0.05	0.015
<i>K. pneumoniae</i> 3K 25	6.5 × 10 ³	TFLX★	0.025	0.039
		ENX†	0.2	0.248
		NFLX	0.1	0.787
		OFLX†	0.1	0.156
		CPFEX‡	≤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 ED₅₀ 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)²³⁾*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、本剤は経口投与でコントロールより肺内生菌数を有意に減少させた。マウス死亡率は0%であった。

感染菌、菌量	薬剤	MIC (μg/mL)	死亡率 (%)	肺内生菌数 (Log ₁₀ CFU/g of lung)
<i>S. pneumoniae</i> D-979 (PRSP) 6.44 × 10 ⁷ CFU/20 μL/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 ^{a)}	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

③マウス肺炎モデル (*K. pneumoniae*)³³⁾

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 ($\mu\text{g/mL}$) 10 ⁶ CFU/mL	生存率 (%)	菌消失率 (%)
<i>K. pneumoniae</i> Y-41 1.0×10 ⁵ cells/lung	Control	—	—	0	0
	TFLX	0.1×6	0.1	90	50
	NFLX		0.1	10	0
	OFLX [†]		0.2	70	0
	TFLX	1.0×6	0.1	100	80
	NFLX		0.1	60	0
	OFLX [†]		0.2	80	20

使用動物：ICR系マウス、4.5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。

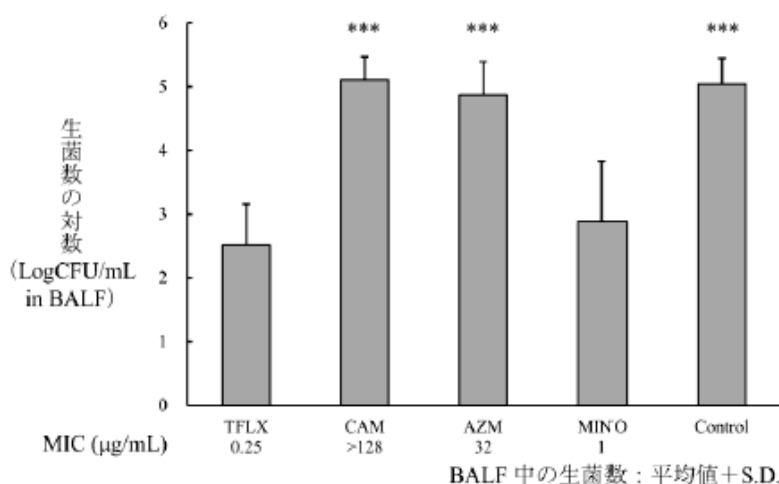
効果判定：治療開始8日目の生存率及び肺内生菌数の消失率で判定した。

†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*)³⁴⁾

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 (Dunnett 検定)

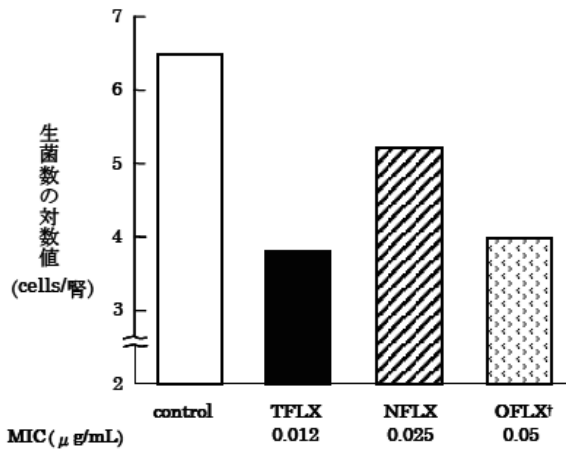
使用動物：BALB/c系マウス、8週齢、雌、14匹/群

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。

⑤マウス尿路感染症モデル³³⁾

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、本剤は腎内生菌数を減少させた。



使用動物：ICR系マウス 4～5 週齢、雌、5～16 匹/群

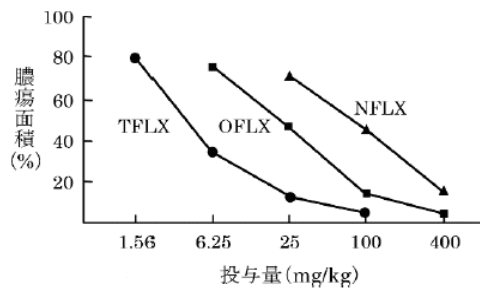
実験感染：尿道口より *E. coli* NIHJ JC-2 3.7×10^5 個を膀胱へ注入し、クレンメにて 4 時間尿道口を閉鎖し感染を惹起させた。翌日より各薬剤を 5 mg/kg/日 \times 2 回 3 日間経口投与した。

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³³⁾

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効果を示した。



接種菌量	MIC (μ g/mL)	
	10^6 cells/mL	10^8 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

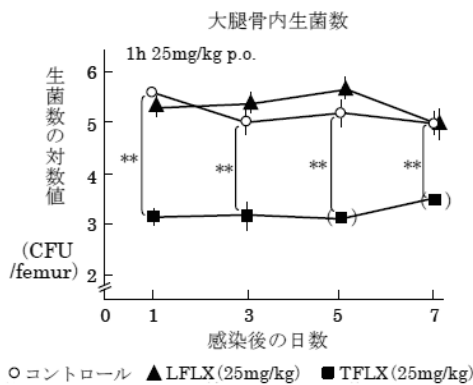
実験感染：*S. aureus* F-230 9.6×10^8 個/0.1mL を背部皮下に接種して皮下膿瘍を惹起し、感染 1 時間後に各薬剤を 1 回経口投与し、翌日判定した。

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

⑦マウス骨髓炎モデル³⁵⁾

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 ($\mu\text{g/mL}$)	
TFLX	0.2
LFLX [†]	3.13

接種菌量： 10^6CFU/mL

** $p < 0.01$ vs コントロール

使用動物：ICR系マウス 4週齢 10~20匹/群

実験感染：*S. aureus* F-1478 6.4×10^7 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：経日的に大腿骨を摘出して、大腿骨内の生菌数を計数した。

†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[★]、*E. coli* ML 4707[★]、*P. aeruginosa* GN 11189[★]、*S. marcescens* GN 7577[★]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²⁷⁾。

また、*S. pneumoniae* ATCC 49619 (接種菌量： $6.40 \times 10^6\text{CFU/mL}$) 及び *H. influenzae* ATCC 49247 (接種菌量： $4.90 \times 10^6\text{CFU/mL}$) に、4、8及び16MIC^{*}のTFLXを作用させた時の自然耐性菌出現頻度^{**}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^{23)、36)}。

マクロライド感性 *M. pneumoniae* FH[☆]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³⁷⁾。マクロライド耐性 *M. pneumoniae* M-270[☆]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³⁷⁾。

★TFLX小児用製剤適応外菌種、☆TFLX成人用錠剤適応外菌種

※MIC ($\mu\text{g/mL}$):

S. pneumoniae ATCC 49619: TFLX 0.1、LVFX 0.78

H. influenzae ATCC 49247: TFLX 0.00625、LVFX 0.0125

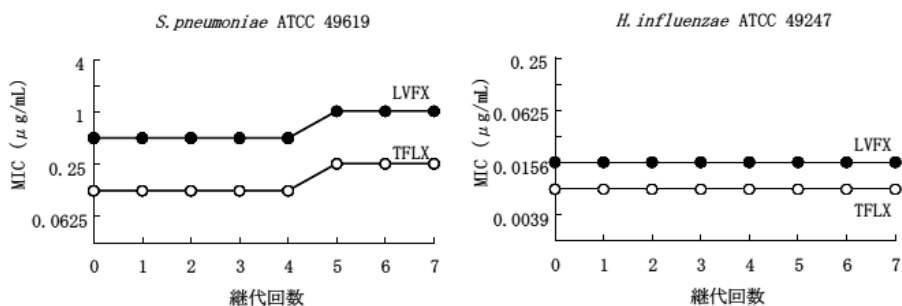
※※自然耐性菌出現頻度 = 出現コロニー数 (CFU/mL) / 接種菌数 (CFU/mL)

② 試験管内耐性菌出現頻度

B. fragilis GAI 5652[★]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³⁸⁾。

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では同等であった²³⁾。

★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

③ Mutant prevention concentration (MPC) ^{23), 39)}

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 μg/mL であった。

菌株	MIC (μg/mL) / MPC (μg/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： 1.14×10^{10} CFU/plate

H. influenzae ATCC 49247： 1.26×10^{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 ⁴⁰⁾

健康成人男子 6 名にトスフロキサシン 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 vivo*)

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 ± 57.9 、インフルエンザ菌検出例で 140.7 ± 38.8 であった。

菌別	fAUC/MIC ^{a)}
肺炎球菌検出例 (n=38)	109.1 ± 57.9
インフルエンザ菌検出例 (n=53)	140.7 ± 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 (AUC₀₋₁₂ 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

本剤はオゼックス®細粒小児用 15%（以下、15%細粒剤）のオーソライズドジェネリックであるため、オゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

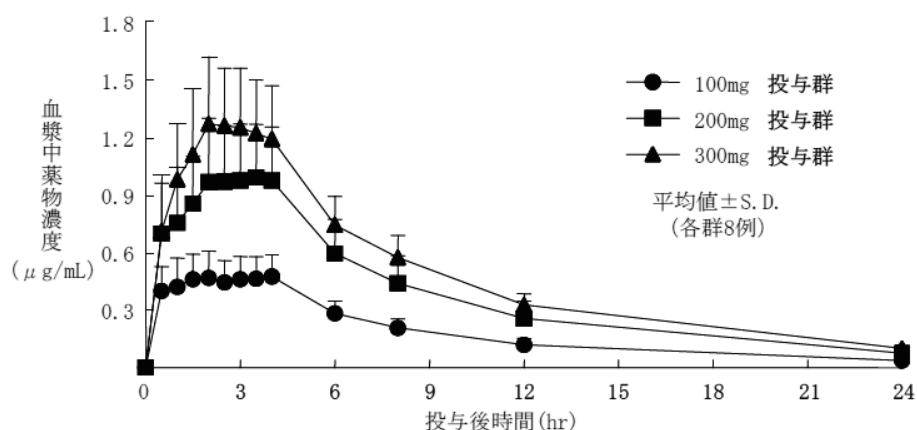
起炎菌に対する抗菌力と感染部位への移行性の違いにより異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<参考>成人に 15%細粒剤投与時の血中濃度¹²⁾

健康成人男性に 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 μ g/mL、1.06 μ g/mL、1.35 μ g/mL であった。



健康成人における 15%細粒剤投与時の血漿中トスフロキサシン濃度

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

健康成人における 15%細粒剤投与時の薬物動態パラメータ (0-24hr)

投与量 ^{a)}	n	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μ g·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

(Mean±S. D.)

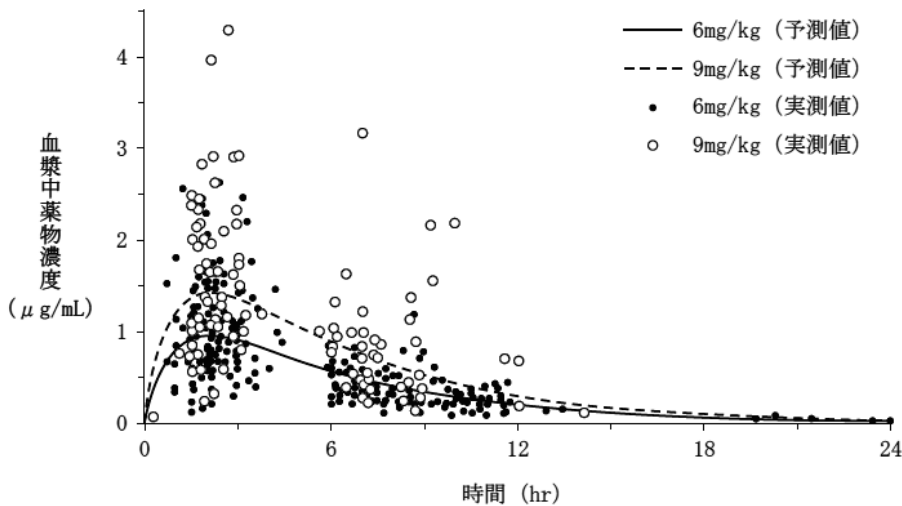
2) 反復投与^{10)、41)}

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*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 Cmax は 6mg/kg 投与時の 1.54 倍、AUC は 1.65 倍であった。

また、Tmax 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。

*本剤の承認用量は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回である。



小児患者における 15%細粒剤投与時の血漿中トスフロキサシン濃度 (PPK 解析)

小児患者における 15%細粒剤投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·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

PPK 解析によるバイズ推定値

(Mean±S. D.)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(3) 中毒域

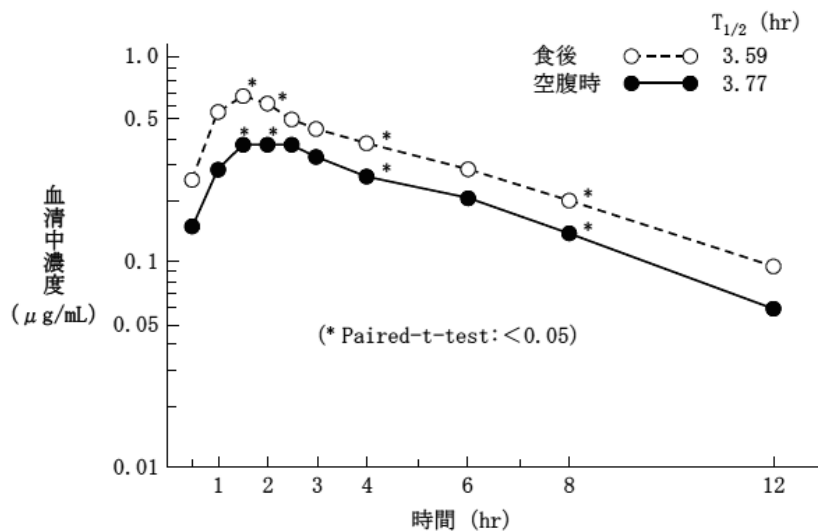
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>¹¹⁾

健康成人 (n=6) にトスフロキサシンの錠剤 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 Cmax 及び AUC の増大が認められた。



空腹時及び食後に錠剤投与時の血清中トスフロキサシン濃度

空腹時及び食後に錠剤投与時の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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

(クロスオーバー法)

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⁴¹⁾

1.06±0.172 (/hr)[※]

※PPK解析によるパラメータ推定値

(3) 消失速度定数⁴²⁾

該当資料なし

<参考> 0.143~0.156 (/hr)[※]

※健康成人にトスフロキサシンの錠剤 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

(4) クリアランス⁴¹⁾

0.56±0.16 (L/hr/kg)[※]

※PPK解析によるパラメータ推定値 (経口投与後の全身クリアランス)

(5) 分布容積⁴¹⁾

3.01±0.74 (L/kg)[※]

※PPK解析によるパラメータ推定値 (経口投与後の分布容積)

(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

Population Pharmacokinetics (PPK) 解析

(2) パラメータ変動要因^{10)、41)}

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AUC₀₋₁₂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。

4. 吸収

該当資料なし

<参考> ラットにおける成績

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。また胆管カニュレーション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⁴³⁾。

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 -TFLX50mg/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⁴³⁾。

	濃度 ($\mu\text{g eq/g or mL}$)			
	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 Mean±S. E.

(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}C -TFLX50mg/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⁴³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>⁴⁴⁾

急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、トスフロキサシンの錠剤 150mg (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

該当資料なし

<参考>⁴⁵⁾

泌尿器疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした患者にトスフロキサシンの錠剤 150mg 及び 300mg (トスフロキサシンとして 102mg 及び 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 300mg (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。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

胆嚢組織・胆汁⁴⁶⁾：胆道疾患患者 23 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁴⁷⁾：慢性気管支炎及び肺気腫の感染合併患者（成人）の 2 例にトスフロキサシンの錠剤 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⁴⁸⁾：呼吸器疾患患者 1 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁴⁹⁾：皮膚疾患患者 2 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁰⁾。また、慢性前立腺炎患者 3 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵¹⁾。

精巣⁵²⁾：除睾術施行患者 4 例にトスフロキサシンの錠剤 300mg（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⁵³⁾：子宮全摘出術施行患者にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁴⁾：口蓋扁桃摘出術施行患者 3 例にトスフロキサシンの錠剤 150～300mg（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⁵⁴⁾：慢性中耳炎患者（成人）5 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁵⁾：健康成人 5 名にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁶⁾：白内障手術患者 11 例にトスフロキサシンの錠剤 300mg（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⁵⁷⁾：健康成人 8 名にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁸⁾：口腔外科局所麻酔手術症例 27 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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⁵⁹⁾：関節液の採取可能な患者 8 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg（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。

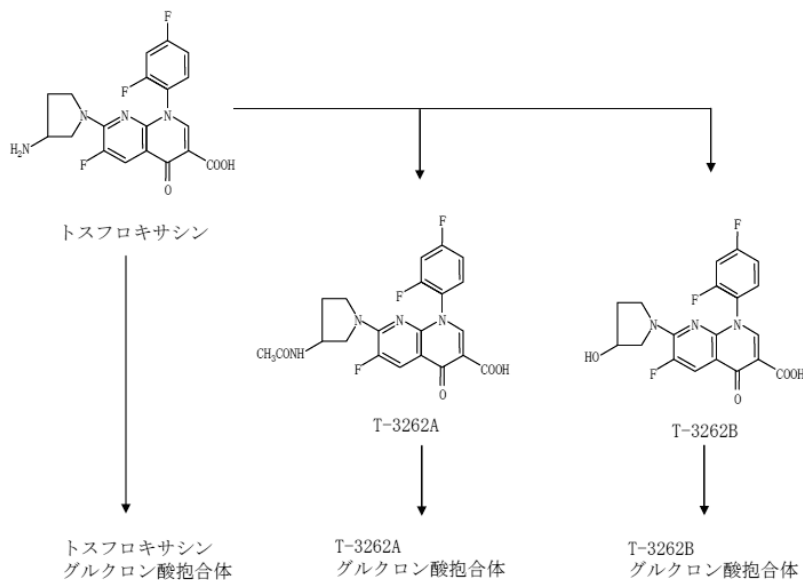
(6) 血漿蛋白結合率

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℃、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⁶⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁶¹⁾。



トスフロキサシンの推定代謝経路

トスフロキサシン及び代謝物の尿中・糞中排泄率は下表の通りであった。

(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 μ 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 μ 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

(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)

★本剤適応外菌種

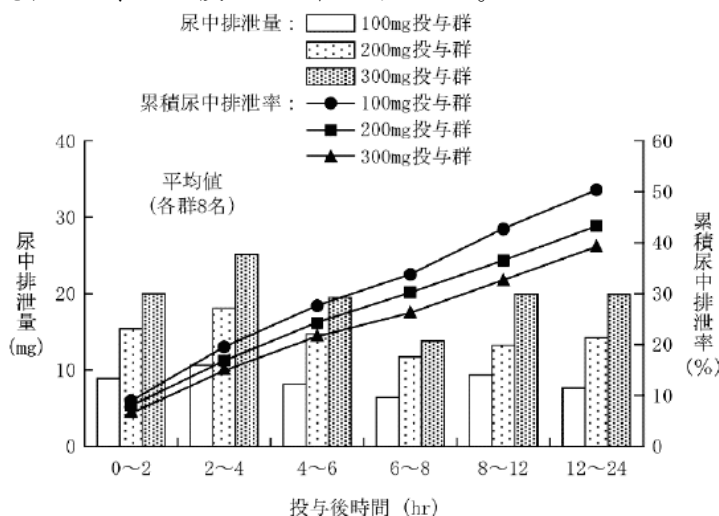
7. 排泄

(1) 尿中排泄

該当資料なし

<参考>

健康成人 8 例に 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¹²⁾。



健康成人における細粒剤投与時の尿中排泄

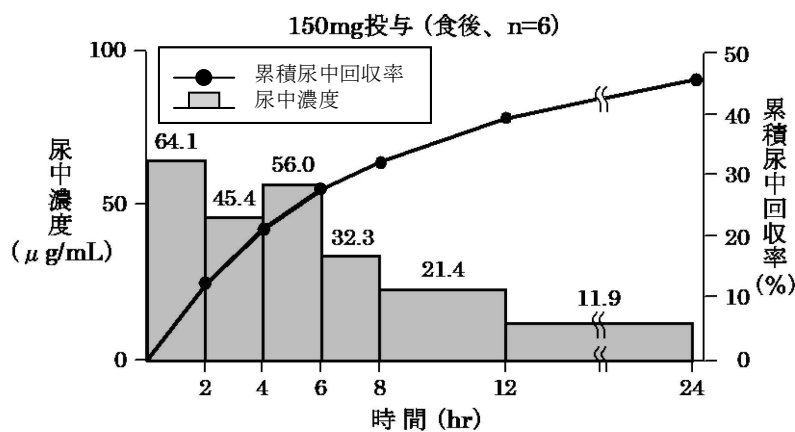
健康成人における薬物動態パラメータ (0-24hr)

投与量 ^{a)}	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)	UR ^{b)} (%)
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

健康成人 6 例にトスフロキサシンの錠剤 150mg (トスフロキサシンとして 102mg) を食後単回経口投与した時、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¹¹⁾。



健康成人における錠剤投与時の尿中排泄

また、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⁶¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(2) 糞中排泄

該当資料なし

<参考>

健康成人 6 名にトスフロキサシンの錠剤 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 μg/g、24~48 時間後に 167.1 μg/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¹¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

「VII. 7. 1) 尿中排泄」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

該当資料なし

<参考>

血液透析患者 (成人) 2 例にトスフロキサシンの錠剤 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、それぞれ投与 1.5 時間後に 1.65 μg/mL、3 時間後に 1.6 μg/mL の血中濃度ピーク値を示し、5 時間の透析で透析液中に 7.31%及び 8.33%が回収された⁶²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者

該当資料なし

<参考>⁶³⁾

明らかな肝・腎障害のない高齢者（68～83歳、n=5）にトスフロキサシンの錠剤 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) ¹¹⁾
年齢 (歳)	77.0±6.0	36.7
体重 (kg)	54.5±4.2	66.7
Ccr (mL/min)	66.4±21.7	—
Tmax (hr)	2.93±1.29	1.5
Cmax (μg/mL)	0.45±0.29	0.60
T _{1/2} (hr)	4.50±1.95	3.59
AUC (μg・hr/mL)	4.09±2.12	3.84

(Mean±S. D.)

また、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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

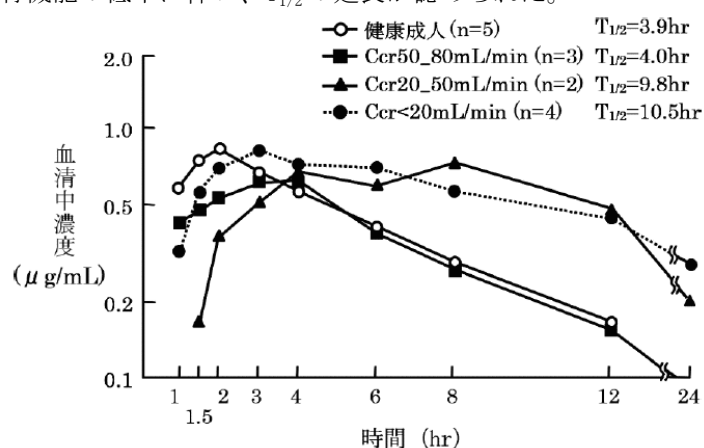
(2) 腎機能障害者

該当資料なし

<参考>⁶²⁾

腎機能障害者をクレアチニンクリアランス(Ccr)値により3群に分類し、トスフロキサシンの錠剤 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_{1/2}の延長が認められた。



腎機能障害者における錠剤投与時の血清中トスフロキサシン濃度

腎機能障害者における錠剤投与時の血清中濃度半減期

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

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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 透析患者

該当資料なし

<参考>⁶²⁾

血液透析患者（成人）2例にトスフロキサシンの錠剤 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、それぞれ投与 1.5 時間後に 1.65 μ g/mL、3 時間後に 1.6 μ g/mL の血中濃度ピーク値を示し、5 時間の透析で透析液中に 7.31% 及び 8.33% が回収された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

「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

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）

本剤はオゼックス®細粒小児用 15%（以下、15%細粒剤）のオーソライズドジェネリックであるため、解説はオゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

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⁶⁴⁾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 15%細粒剤の臨床試験では、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

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。 [7.2 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^{7)、8)、9)}。
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。

* 錠75・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

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⁶⁵⁾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/ロイス・ディーツ症候群等)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⁶⁵⁾。

15%細粒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^{66)、67)}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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

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 トスフロキサシンの錠剤を成人腎機能障害患者へ投与した際に、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. 10. 特定の背景を有する患者 2) 腎機能障害患者〕の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈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]

(解説)

9.5.1 15%細粒剤及び錠 75・150 の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女性及び新生児に対する安全性を確認するために、1994 年～1996 年に実施した錠 75・150 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、母子ともに錠 75・150 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女性には投与しないこと。

(6) 授乳婦

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⁴⁴⁾。

(解説)

9.6 急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、トスフロキサシンの錠剤 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⁴⁴⁾ ので、授乳中の女性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

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

(8) 高齢者

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⁶⁸⁾がある。

9.8.2 錠 150 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⁶³⁾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、15%細粒剤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) ¹¹⁾
年齢	77.0±6.0	36.7
体重	54.5±4.2	66.7
Ccr (mL/min)	66.4±21.7	—
Tmax (hr)	2.93±1.29	1.5
Cmax (μg/mL)	0.45±0.29	0.60
T _{1/2} (hr)	4.50±1.95	3.59
AUC (μg·hr/mL)	4.09±2.12	3.84

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

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

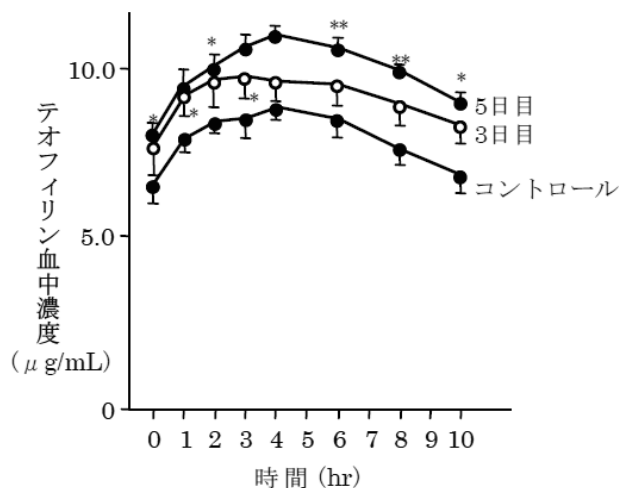
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	痙攣があらわれることがある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	機序：中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 危険因子：高齢者、てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、高度の腎障害患者
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 酸化マグネシウム 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） プレドニゾロン 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400mg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トスフロキサシンの錠剤1日450mg(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_{max}は併用3日目で1.13倍、5日目で1.23倍の上昇を示した⁶⁹⁾。トスフロキサシンの錠剤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^{69)、70)}。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。



n=5

	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₀ (μ 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 γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体 (GABA_A) 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。

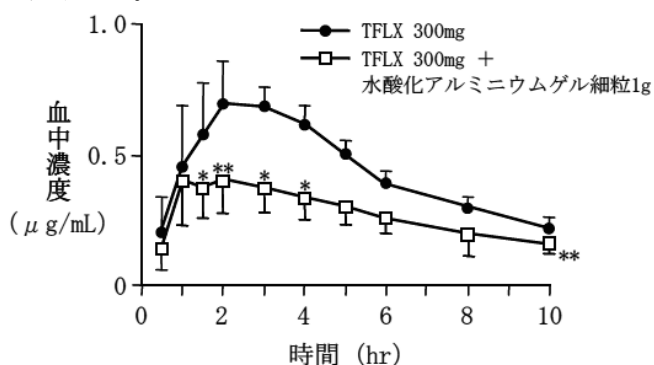
なお、15%細粒剤の小児肺炎試験、小児中耳炎試験及び小児マイコプラズマ肺炎試験においては、痙攣などの重篤な中枢神経系の有害事象は認められなかった^{13)、17)、18)}が、トスフロキサシンの錠剤において非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣が報告されている。

「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⁷¹⁾

健康成人 6 名にトスフロキサシンの錠剤 300 mg (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。



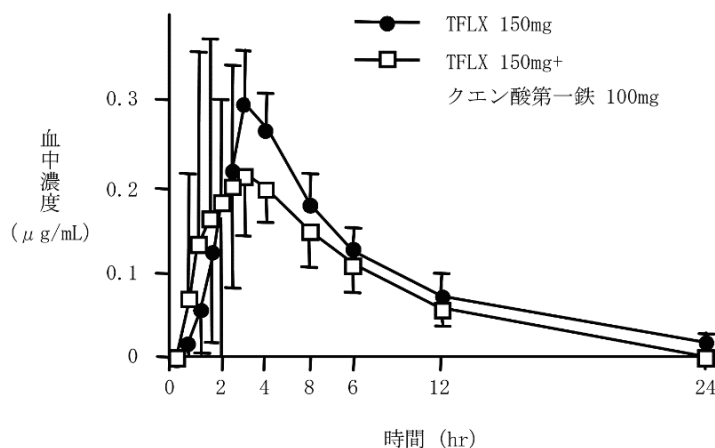
n=6

薬剤	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₀ (μ g·hr/mL)
TFLX300mg	0.88±0.12	2.25±0.36	4.45±0.52
TFLX300mg+水酸化アルミニウムゲル細粒 1g	0.52**±0.16	2.17±0.40	2.79**±0.76

* p<0.05、** p<0.01 平均値±S.E.

②鉄剤との併用⁷²⁾

健康成人 6 名にトスフロキサシンの錠剤 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、Cmax、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。

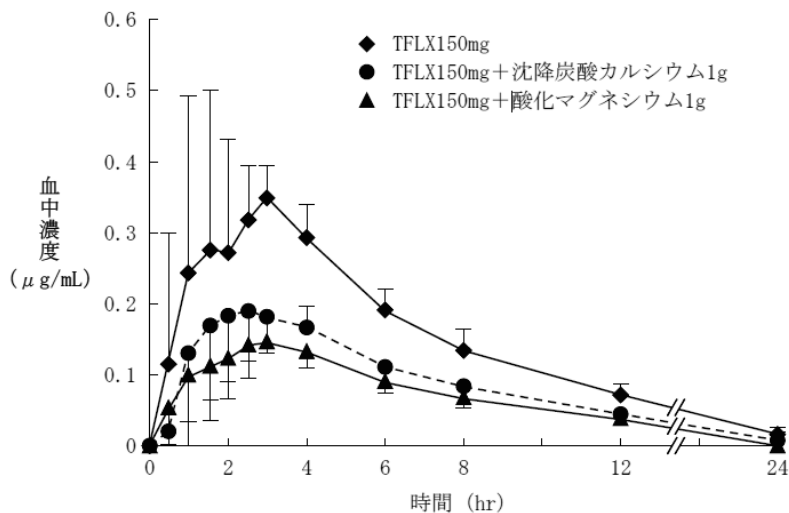


薬剤	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)
TFLX150mg	0.3600±0.1127	2.583±1.021	5.347±1.427	2.369±0.767
TFLX150mg+クエン酸第一鉄 100mg	0.2480**±0.0843	3.000±0.837	5.343±1.272	1.993*±0.642

(F-test) * p<0.05、** p<0.01 平均値±S. D

③カルシウム・マグネシウム含有製剤との併用⁷²⁾

健康成人 5 名にトスフロキサシンの錠剤 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、Cmax、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。



薬剤	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·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

平均値±S. D.

Dunnett の多重比較

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⁶⁸⁾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

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、尿路結石（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。

また、本剤を成分とする結晶尿があらわれ、急性腎障害や尿路結石を来すことがあり、特に小児で多く報告されている。[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。なお、国内において因果関係が否定できない尿路結石及び結晶尿を伴う急性腎障害の症例が集積されている。
- 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	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、 γ -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、亀頭包皮炎、倦怠感	味覚異常

(解説)

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 75・150 の電子添文で記載されており、15%細粒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。

<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、錠 75・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%細粒剤の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^{**}で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。

副作用の種類	1回投与量	
	6mg/kg	9mg/kg ^{**}
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%細粒剤の初回承認時資料より集計)

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

種類	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)		

種類	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	
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)		
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)	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%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

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

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 ^{**}	—	—	0/24 (0)
	6mg/kg	38/172 (22.1)	5/33 (15.2)	20/732 (2.7)
	>6～≤6.8mg/kg ^{**}	—	—	1/3
	9mg/kg ^{**}	24/63 (38.1)	—	—

(15%細粒剤承認時資料、再審査申請資料より集計)

※本剤の承認用量は1回6mg/kgを1日2回である。

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

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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^{7)、8)、9)}。

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。

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
 ※本剤の承認用量は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

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⁶⁾。[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⁷³⁾。

しかし、錠75・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^{6)、73)}。

「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⁷⁴⁾。

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 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流の抑制がみられたが、最高試験濃度である 20 $\mu\text{mol/L}$ で約 5% のわずかな作用であった⁷³⁾。

(3) その他の薬理試験

1) 痙攣誘発作用⁷⁵⁾

ICR 系マウスにフェンブフェンの活性体であるビフェニル酢酸（BPAA）を経口投与し、次いで 5 分後に本剤を追加投与した。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。

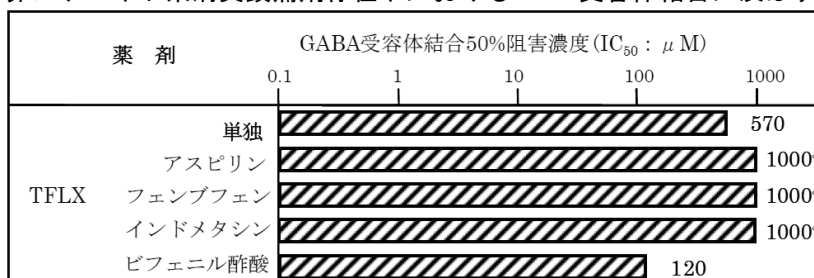
薬剤	投与量 (mg/kg)	BPAA 投与量 (mg/kg)	間代性痙攣発現率 (%)					強直性痙攣発現率 (%)					致死率 (%)				
			20	40	60	80	100	20	40	60	80	100	20	40	60	80	100
TFLX	1000	200	0					0					0				
	1500		0					0					0				
	1000	400	0					0					0				
	1500		0					0					0				

2) GABA 受容体結合阻害作用⁷⁶⁾

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_A）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_A 受容体結合阻害作用を検討した。受容体 GABA_A 結合 50% 阻害濃度（IC₅₀：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 IC₅₀ は低下せず、ビフェニル酢酸共存下では低下が認められた。

非ステロイド系消炎鎮痛剤存在下における GABA 受容体結合に及ぼす影響



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 LD₅₀ 値 (mg/kg)⁷⁷⁾

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

幼若動物における単回投与毒性試験⁷⁸⁾

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 ヶ月間反復投与

ラットに 300、1,000、3,000mg/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、300mg/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 300mg/kg であった⁷⁹⁾。また、ビーグル犬に、70、200、600mg/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、600mg/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、600mg/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 70mg/kg 未満であった⁸⁰⁾。

幼若ラット (7 日齢) に 300、1,000 及び 3,000mg/kg を 1 ヶ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イ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 ヶ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⁷³⁾。

幼若イヌ (3 週齢) に対する 1 ヶ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 ヶ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⁷³⁾。

2) 6 ヶ月間反復投与

ラットに 80、400、2,000mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した結果、80mg/kg を除く投与各群に軽度軟便が、投与各群に尿沈渣中への結晶析出及び盲腸腔の拡張が、80mg/kg を除く投与各群の少数例に腎尿細管腔の結晶析出、腎の軽度～中等度の組織学的異常が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無影響量は 80mg/kg であった⁸¹⁾。

また、ビーグル犬に 25、100、400mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した結果、25mg/kg を除く投与各群で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、400mg/kg の少数例に軽度体重減少が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無影響量は 100mg/kg であった⁸²⁾。

(3) 遺伝毒性試験^{83)、84)}

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路試験、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、3,000mg/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⁸⁵⁾。

ラットに 80、500、3,000mg/kg、カニクイザルに 250、1,000mg/kg を経口投与した器官形成期投与試験では、ラット 3,000mg/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^{85)、86)}。

(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⁶⁴⁾

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 μ 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⁸⁷⁾。また 2 時間処理では 40 μ 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⁸⁸⁾。

3) 腎毒性

腎障害誘起物質による実験的腎障害ラットに対して、その障害を増強させる作用は認められなかった⁸⁹⁾。

4) 光毒性⁹⁰⁾

モルモットに 1%軟膏を 0.1g 塗布した群と 1,000mg/kg を 7 日間経口投与した群に対して長波長紫外線 (320~400nm) 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⁹⁰⁾

モルモットに 1%軟膏を 0.1g 塗布した群と 250~1,000mg/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 (320~400nm) を照射した結果、500、1,000mg/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、500mg/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^{6)、73)}。幼若ラット⁹¹⁾、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^{79)、80)、81)、82)}。

7) 眼毒性⁹²⁾

ビーグル犬に 600mg/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⁷³⁾

ビーグル犬 (8~9 ヲ月齡) に 100 及び 600mg/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：トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15%「明治」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局トスフロキサシントシル酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（「XIII 2. その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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% 他

同 効 薬：シプロフロキサシン塩酸塩、プルリフロキサシン、レボフロキサシン水和物 他

7. 国際誕生年月日

1990年1月

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
トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15%「明治」	2015年2月16日	22700AMX00411000	2015年6月19日	2015年6月19日

先発品と同一の承認内容（同一処方、製造方法及び規格）に改める製造販売一部変更承認年月日：2021年9月29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

効能・効果の追加及び用法・用量の変更（2017年6月7日付承認）

【効能・効果】（下線部分が追加）

〈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）

【用法・用量】（下線部分が変更）

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 6 mg/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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
トスフロキサシントシル酸塩 小児用細粒 15%「明治」	6241010C1059	6241010C1059	124207201	622420701

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書
- 2) Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances, 2024 (Stem Book 2024) (World Health Organization)
- 3) 湖景哲雄ほか 医薬品研究 19(4), 682 (1988)
- 4) オレンジブック総合版ホームページ<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>> (2025/11/28 アクセス)
- 5) 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
- 6) 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)
- 7) Bayer Healthcare. CIPRO TABLETS(ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO(ciprofloxacin) ORAL SUSPENSION package
- 8) Karande S et. al. Indian Pediatrics 33(11), 910 (1996) (PMID:9141825)
- 9) Noel GJ et. al. Pediatr Infect Dis 26(10), 879 (2007) (PMID:17901792)
- 10) 砂川慶介ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 69 (2010)
- 11) 中島光好ほか Chemotherapy 36(S-9), 158 (1988)
- 12) 砂川慶介ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 24 (2010)
- 13) 尾内一信ほか 日本化学療法学会雑誌 65(4), 585 (2017)
- 14) 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)
- 15) 金龍起ほか 感染症学雑誌 70(7), 727 (1996)
- 16) 西野武志ほか Chemotherapy 36(S-9), 68 (1988)
- 17) 岩田敏ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 32 (2010)
- 18) 鈴木賢二ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 50 (2010)
- 19) 岩田敏ほか 日本化学療法学会雑誌 62(2), 204 (2014)
- 20) 神山朋子ほか あたらしい眼科 23(別巻), 3 (2006)
- 21) 高畑正裕ほか 日本化学療法学会雑誌 55(S-1), 1 (2007)
- 22) 小林寅喆ほか 日本化学療法学会雑誌 53(6), 364 (2005)
- 23) 福田淑子ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 1 (2010)
- 24) 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)
- 25) 帰山誠ほか 日本化学療法学会雑誌 65(4), 577 (2017)
- 26) 保田隆ほか Chemotherapy 36(S-9), 95 (1988)
- 27) 藤巻一雄ほか Chemotherapy 36(S-9), 1 (1988)
- 28) 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)
- 29) Toshihiko Noumi et. al. Antimicrob Agents Chemotherapy 34(6), 949 (1990) (PMID:2203308)
- 30) 三上秀忠ほか 日本化学療法学会雑誌 43(S-2), 120 (1995)
- 31) 上田泰編 キノロン薬 121, ライフサイエンス社 (1991)
- 32) 五島瑳智子ほか Chemotherapy 36(S-9), 36 (1988)
- 33) 保田隆ほか Chemotherapy 36(S-9), 110 (1988)
- 34) 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)
- 35) 山城芳子ほか Chemotherapy 42(3), 297 (1994)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 加藤直樹ほか Chemotherapy 36(S-9), 59 (1988)

- 39) 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)
- 40) 渡辺邦友ほか Chemotherapy 36(S-9), 126 (1988)
- 41) 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)
- 42) 橋本茂一 化学療法の領域 6(8), 1694 (1990)
- 43) 前田豊男ほか Jpn. J. Antibiot. 42(4), 854 (1989)
- 44) 中村孝ほか Chemotherapy 36(S-9), 710 (1988)
- 45) 山内大司ほか 西日本泌尿器科 54(11), 2024 (1992)
- 46) 谷村 弘ほか Chemotherapy 36(S-9), 814 (1988)
- 47) 那須 勝ほか Chemotherapy 36(S-9), 699 (1988)
- 48) 高橋淳ほか Chemotherapy 36(S-9), 675 (1988)
- 49) 高橋久ほか Chemotherapy 36(S-9), 1288 (1988)
- 50) 津川昌也ほか Chemotherapy 36(S-9), 1074 (1988)
- 51) 斉藤功ほか Chemotherapy 36(S-9), 903 (1988)
- 52) 天野正道ほか Chemotherapy 36(S-9), 1091 (1988)
- 53) 張南薫ほか Chemotherapy 36(S-9), 1214 (1988)
- 54) 河村正三ほか Chemotherapy 36(S-9), 1341 (1988)
- 55) 矢田浩二ほか Chemotherapy 36(S-9), 1426 (1988)
- 56) 原二郎ほか Chemotherapy 36(S-9), 1444 (1988)
- 57) 佐々木次郎ほか Chemotherapy 36(S-9), 1488 (1988)
- 58) 有藤公夫ほか Chemotherapy 36(S-9), 1525 (1988)
- 59) 鳴嶋真人ほか 基礎と臨床 26(8), 2731 (1992)
- 60) 保田隆ほか Chemotherapy 36(S-9), 143 (1988)
- 61) 田井賢ほか Chemotherapy 36(S-9), 208 (1988)
- 62) 前田浩志ほか Chemotherapy 36(S-9), 187 (1988)
- 63) 稲松孝思ほか Chemotherapy 36(S-9), 181 (1988)
- 64) 柴田哲夫ほか Chemotherapy 36(S-9), 320 (1988)
- 65) Sieb, J. P. : Neurology 50(3), 804 (1998) (PMID:9521283)
- 66) Pasternak B, et al. : BMJ. 360, k678(2018) (PMID:29519881)
- 67) Daneman N, et al. : BMJ Open. 5, e010077(2015) (PMID:26582407)
- 68) Stephenson AL, et al. : Drug Safety. 36, 709-721 (2013) (PMID:23888427)
- 69) 二木芳人ほか Chemotherapy 36(S-9), 201 (1988)
- 70) 山本健市ほか Chemotherapy 36(S-9), 567 (1988)
- 71) 中村千鶴子ほか 臨床薬理 23(1), 111 (1992)
- 72) 柴孝也ほか 日本化学療法学会雑誌 44(6), 429 (1996)
- 73) 古坊真一ほか 日本化学療法学会雑誌 58(S-2), 12 (2010)
- 74) 平井嗣郎ほか Jpn. J. Antibiot. 42(4), 831 (1989)
- 75) 野崎正勝ほか 化学療法の領域 7(1), 64 (1991)
- 76) 堀誠治ほか Chemotherapy 36(S-9), 116 (1988)
- 77) 河村泰仁ほか Chemotherapy 36(S-9), 221 (1988)
- 78) 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)
- 79) 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)
- 80) 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)
- 81) 米田豊昭ほか Chemotherapy 36(S-9), 233 (1988)
- 82) 中川重仁ほか Chemotherapy 36(S-9), 250 (1988)
- 83) 中村昌三ほか Chemotherapy 36(S-9), 326 (1988)
- 84) 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)
- 85) 中田弘子ほか Chemotherapy 36(S-9), 294 (1988)
 - 86) 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)
 - 87) 米田豊昭ほか Jpn. J. Antibiot. 42(S-9), 800 (1989)
 - 88) 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)
 - 89) 永井章夫ほか Jpn. J. Antibiot. 42(S-9), 817 (1989)
 - 90) 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)
 - 91) 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)
 - 92) 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)
- ※ 本剤はオゼックス[®]細粒小児用 15%のオーソライズドジェネリックであるため、承認日及びCTD番号はいずれもオゼックス製剤のものである。

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方

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)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤はオゼックス[®]細粒小児用 15% (以下、15%細粒剤) のオーソライズドジェネリックであるため、オゼックス製剤のインタビューフォームの記載を参考に記載した。

15%細粒剤の物性情報として、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透過性
15%細粒剤約 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、15%細粒剤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透過性 (簡易懸濁法)
15%細粒剤約 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、15%細粒剤を 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
15%細粒剤約 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。

2. その他の関連資料

<患者向け指導箋>

トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15%「明治」
(オーソライズド・ジェネリック製品)の飲ませ方



トスフロキサシントシル酸塩 小児用細粒15%「明治」の飲ませ方



甘く飲みやすい、イチゴ風味のお薬です。
そのまま水で飲ませるか、水に混ぜて飲ませてください。

**どうしても
水で飲めない
お子様には**

- 水のかわりに、次のようなものと混ぜると飲ませやすくなります。*アレルギーをお持ちの際はご注意ください。

 ジャム  ピーナッツバター

**小さな
お子様には**

- 1~2滴の水と混ぜペースト状にして、ほほの内側や上あごに塗って飲ませます。

このお薬は、先発品(オゼックス®細粒小児用15%)と原薬、添加物、製造方法が同一のオーソライズド・ジェネリックです。

Meiji Seika ファルマ株式会社 TS000901® (GT) 作成:2021.12

製造販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFTS016610