

## 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 2013 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細粒小児用15%「タカタ」**

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒

**TOSUFLOXACIN TOSILATE**

剤形	細粒剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g 中 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 発売年月日：2015年6月19日
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>

本 IF は 2019 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事、医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の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薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完すると IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由 .....	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	14
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..	14
1. 販売名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..	14
2. 一般名 .....	2	5. 慎重投与内容とその理由 .....	14
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	14
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用 .....	14
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 副作用 .....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	9. 高齢者への投与.....	18
7. CAS登録番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 小児等への投与.....	18
1. 物理化学的性質 .....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	13. 過量投与 .....	18
3. 有効成分の確認試験法.....	3	14. 適用上の注意.....	18
4. 有効成分の定量法.....	3	15. その他の注意.....	18
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	16. その他.....	18
1. 剤形 .....	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>19</b>
2. 製剤の組成.....	4	1. 薬理試験 .....	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	2. 毒性試験 .....	19
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	4	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>20</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	1. 規制区分 .....	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	6	2. 有効期間又は使用期限.....	20
7. 溶出性 .....	6	3. 貯法・保存条件.....	20
8. 生物学的試験法 .....	7	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7	5. 承認条件等.....	20
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7	6. 包装.....	20
11. 力価.....	7	7. 容器の材質.....	20
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 同一成分・同効薬 .....	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報...	7	9. 国際誕生年月日 .....	20
14. その他 .....	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	20
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	21
1. 効能又は効果 .....	8	12. 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 .....	21
2. 用法及び用量 .....	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
3. 臨床成績.....	8	14. 再審査期間 .....	21
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>10</b>	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	21
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	10	16. 各種コード .....	21
2. 薬理作用.....	10	17. 保険給付上の注意 .....	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>11</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>22</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11	1. 引用文献 .....	22
2. 薬物速度論的パラメータ .....	12	2. その他の参考文献 .....	22
3. 吸収 .....	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>23</b>
4. 分布 .....	12	1. 主な外国での発売状況.....	23
5. 代謝 .....	12	2. 海外における臨床支援情報 .....	23
6. 排泄 .....	13	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>23</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	13	1. その他の関連資料 .....	23
8. 透析等による除去率.....	13		

## 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国内で開発されたニューキノロン系の経口抗菌製剤である。

高田製薬株式会社ではトスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」を後発医薬品として開発し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)で求められている規格及び試験方法、安定性試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して 2015 年 2 月に承認を得て、同年 6 月より発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) トスフロキサシントシル酸塩水和物は、ニューキノロン系抗菌薬である。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。
- (2) 本剤は、服用に考慮した、いちご風味の小児用の細粒剤である。
- (3) 重大な副作用としてショック、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、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、精神症状が報告されている。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

## 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細粒小児用15%「タカタ」

(2) 洋名

Tosufloxacin Tosilate fine granules 15% “TAKATA” for pediatric

(3) 名称の由来

一般名による

### 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）

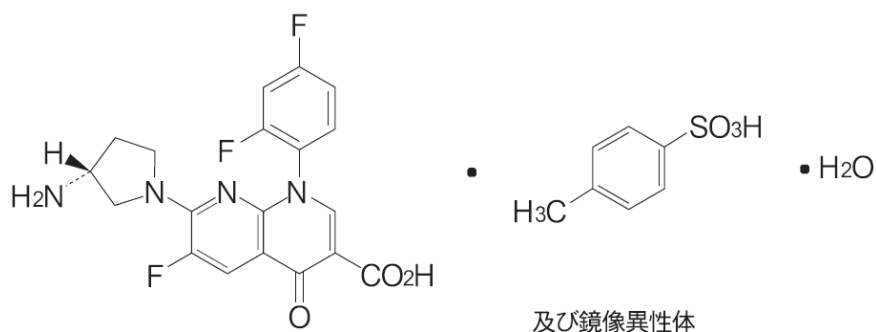
(2) 洋名（命名法）

Tosufloxacin Tosilate Hydrate（JAN）

(3) ステム

-oxacin（ナリジクス酸系抗菌剤）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：594.56

### 5. 化学名（命名法）

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

TFLX

### 7. CAS 登録番号

115964-29-9（トスフロキサシントシル酸塩水和物）

108138-46-1（トスフロキサシン）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

*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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「トスフロキサシントシル酸塩水和物」の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法

日局「トスフロキサシントシル酸塩水和物」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」
性状	淡赤色の細粒

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中 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)

#### (2) 添加物

粉末還元麦芽糖水アメ、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、三二酸化鉄、香料、含水二酸化ケイ素

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 加速試験（40°C±1°C、75%RH±5%RH）<sup>1)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、75%RH、6 箇月)の結果、3 年間安定であることが推測された。

● ポリエチレン瓶

(3 ロットのまとめ)

		開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状		淡赤色の細粒			
確認試験		適合			
溶出性 〔溶出率(%)〕		94.7-96.6	94.6-97.0	95.4-100.4	94.9-96.8
粒度(%)	18号残留	適合			
	30号残留	適合			
定量法(%)		98.92-101.29	100.45-101.00	101.52-102.24	99.97-100.75
残存率(%)		100	99.2-102.1	100.3-103.4	98.8-101.8
純度試験 類縁物質(%)		0.07	0.06	0.07	0.08



## ● 0.5g 分包品

(3 ロットのまとめ)

		開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状		淡赤色の細粒			
確認試験		適合			
製剤均一性 含量均一性試験(%)		適合			適合
溶出性 〔溶出率(%)〕		94.7-96.6	95.9-98.2	94.9-98.5	93.7-97.8
粒度(%)	18号残留	適合			
	30号残留	適合			
定量法(%)		98.92-101.29	100.73-101.14	100.28-101.20	100.40-100.99
残存率(%)		100	99.5-101.8	99.1-102.3	99.3-101.5
純度試験 類縁物質(%)		0.07	0.06	0.10	0.09-0.10

## (2) 無包装試験 (参考)

温度 (温度: 40°C, 湿度: 75%RH)

(1 ロット)

		開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
性状		淡赤色の細粒			
溶出率(%)		88.4-93.5	90.3-93.8	89.2-91.6	86.7-92.7
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質で最大	0.03	0.03	0.03	0.03
	総類縁物質質量	0.08	0.07	0.07	0.09
定量法 (%)	表示量の 93.0~107.0%	101.2	100.4	98.2	101.5
	残存率	100	99.2	97.0	100.3

湿度 (温度: 25°C, 湿度: 75%RH)

(1 ロット)

		開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
性状		淡赤色の細粒			
溶出率(%)		88.4-93.5	88.5-91.1	86.3-93.9	88.7-92.1
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質で最大	0.03	0.03	0.03	0.03
	総類縁物質質量	0.08	0.06	0.07	0.06
定量法 (%)	表示量の 93.0~107.0%	101.2	100.6	99.4	98.5
	残存率	100	99.4	98.2	97.3

光 (温度: 成り行き, 湿度: 成り行き, 照度: 1000 lx (D65 ランプ) (1 ロット)

		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状		淡赤色の細粒		
溶出率(%)		88.4-93.5	89.2-96.2	90.7-94.1
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質で最大	0.03	0.04	0.06
	総類縁物質質量	0.08	0.15	0.26
定量法 (%)	表示量の 93.0~107.0%	101.2	101.5	99.5
	残存率	100	100.3	98.3

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

別紙 配合変化表を参照

## 7. 溶出性

生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価<sup>2)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙」に従って試験を行なったところ、全ての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。

溶出試験法： パドル法

試験液： 水、pH1.2、pH4.0 及び pH6.8

回転数： 毎分 50 回転

試験回数： 12 ベッセル

分析法： 紫外可視吸光度測定法

判定基準

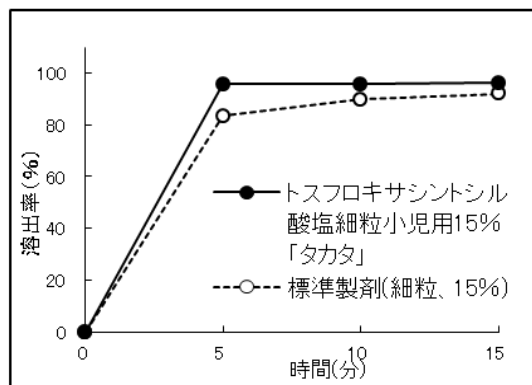
回転数	試験液	判定
50	水	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均溶出率 85%以上である。又は、15 分において標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH1.2 溶出試験第 1 液	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均溶出率 85%以上である。又は、15 分において標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均溶出率 85%以上である。又は、15 分において標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8 溶出試験第 2 液	規定された時間において、標準製剤及び試験製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

### 判定結果

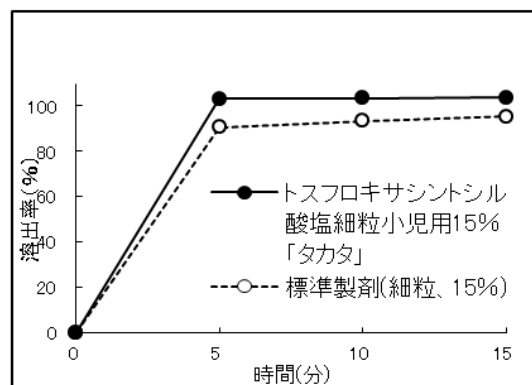
試験条件		判定基準			平均溶出率 (%)			判定結果
試験方法	回転数	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	50	水	平均 85%以上	15 分	92.1	96.1	-	適合
		pH1.2	平均 85%以上	15 分	95.4	103.6	-	適合
		pH4.0	平均 85%以上	15 分	96.1	103.3	-	適合
		pH6.8	±9%以内	360 分	8.9	7.1	-1.8	適合

パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法 50 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出していたことから、パドル法、100 回転の溶出試験は省略した。

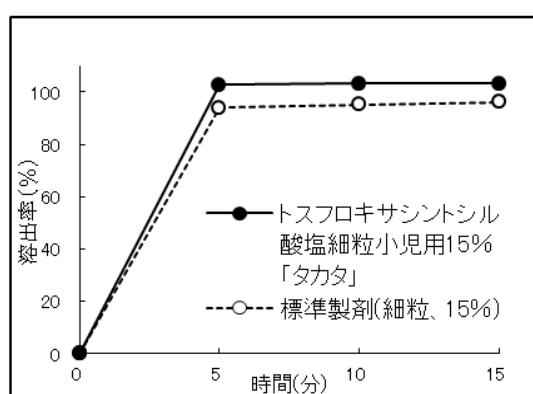
図IV-1 トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」の溶出曲線



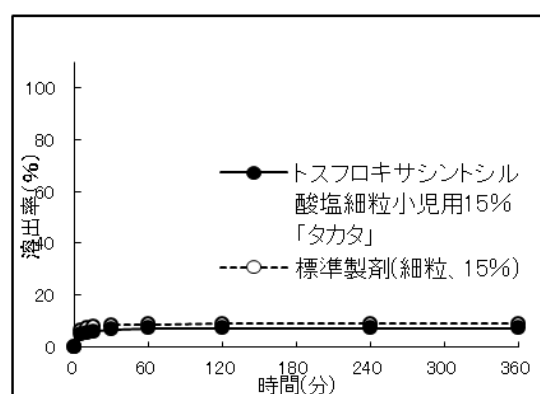
試験液：水、50rpm



試験液：pH1.2、50rpm



試験液：pH4.0、50rpm



試験液：pH6.8、50rpm

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

検出器：紫外吸光度計(測定波長：270nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタ  
デシルシリル化シリカゲルを充てん

## 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

本剤はいちご風味である。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

トスフロキサシンに感性の肺炎球菌（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

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。

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。
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。（「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照）
3. 肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ）に対する本剤の使用経験はない。（CLSI 法）

### 2. 用法及び用量

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

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

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
2. 本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい。
3. 高度の腎障害のある患者には、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。
4. 炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が、60日間の投与を推奨している。なお、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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

- (4) 探索的試験  
該当資料なし
- (5) 検証的試験
  - 1) 無作為化並行用量反応試験  
該当資料なし
  - 2) 比較試験  
該当資料なし
  - 3) 安全性試験  
該当資料なし
  - 4) 患者・病態別試験  
該当資料なし
- (6) 治療的使用
  - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)  
該当資料なし
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピリドンカルボン酸系抗菌剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

トスフロキサシントシル酸塩水和物は、ニューキノロン系抗菌薬である。作用機序は、DNA ジヤ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。<sup>3)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

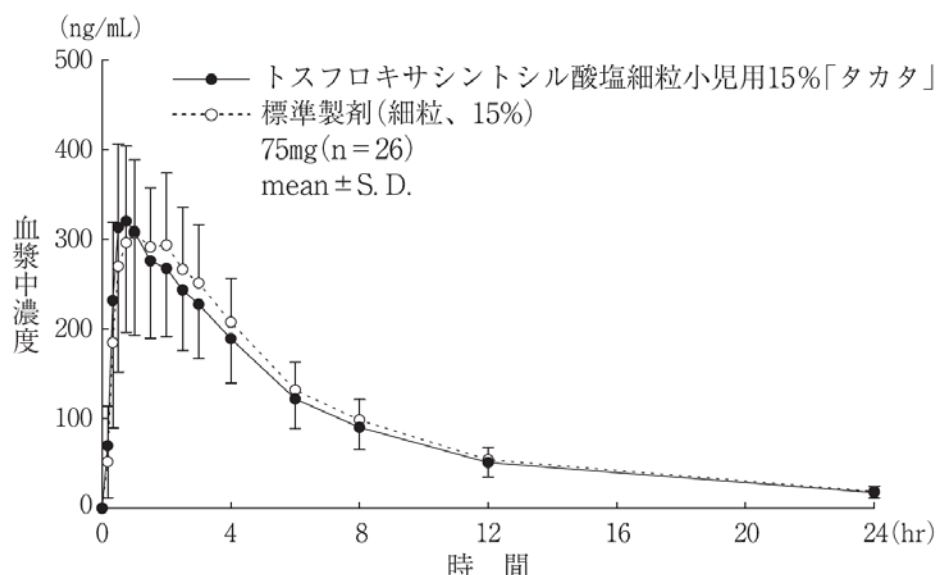
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>4)</sup>

$t_{\max}(\text{hr}) = 1.0 \pm 0.6$  (mean  $\pm$  S. D.)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)<sup>4)</sup>

本剤と標準製剤(細粒、15%)をクロスオーバー法により、健康成人男子26名にそれぞれ0.5g(トスフロキサシントシル酸塩水和物として75mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及び24時間に前腕静脈から採血した。LC/MS法により測定したトスフロキサシンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移

製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t max (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
トスフロキサシントシル酸塩細粒 小児用15%「タカタ」	2188.60 ± 590.43	385.17 ± 125.43	1.0 ± 0.6	7.0 ± 1.0
標準製剤 (細粒、15%)	2316.11 ± 510.27	371.79 ± 98.65	1.1 ± 0.6	6.8 ± 0.7

(mean  $\pm$  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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- (4) 消失速度定数<sup>4)</sup>  
 $k_{el} = 0.1015 \pm 0.0140 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$
- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性  
該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性  
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

## 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種  
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし



(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

添付文書に記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕（「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）  
ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、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。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある〔痙攣を起こすことがある〕
- (2) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続することがある〕
- (3) 重症筋無力症の患者〔類薬で症状を悪化させるとの報告がある〕<sup>5)</sup>
- (4) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者〔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。（「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (5) 高齢者〔臍障害があらわれやすいとの報告がある（「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照）〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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（「VIII. 15. その他の注意」の項参照）
- (2) 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。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を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。（「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

## (2) 併用注意とその理由

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	痙攣があらわれることがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	機序:中枢神経におけるGABA <sub>A</sub> 受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 危険因子: 高齢者、 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、 高度の腎障害患者
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、 鉄剤、 カルシウム含有製剤	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(経口剤及び注射剤)  プレドニゾン、ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用(頻度不明)

#### 1) ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、浮腫、発赤等)

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。

#### 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)

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。

#### 3) 痙攣、意識障害(意識喪失等)

痙攣、意識障害(意識喪失等)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。

#### 4) 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症

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。

#### 5) 肝機能障害、黄疸

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。

#### 6) 無顆粒球症、血小板減少

無顆粒球症、血小板減少があらわれることがある。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。

#### 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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。

#### 8) 間質性肺炎、好酸球性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、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。

#### 9) 横紋筋融解症

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(CPK)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。

#### 10) 低血糖

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) 大動脈瘤、大動脈解離

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。(「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

#### 12) 末梢神経障害

末梢神経障害があらわれることがあるので、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。

<p>13) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、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。</p> <p>14) 精神症状 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。</p>
<p>重大な副作用（類薬） 重症筋無力症の悪化 他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過 敏 症	発熱、発疹、紅斑、光線過敏性反応、潮紅、痒痒症、湿疹、蕁麻疹
腎 臓	尿円柱、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、尿中赤血球陽性、遺尿、BUN増加、血尿
肝 臓	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 増加、LDH 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ビリルビン増加
消 化 器	下痢、嘔吐、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、血小板数減少、貧血、単球数増加
精 神 神 経 系	傾眠、幻覚、せん妄、頭痛、浮動性めまい、しびれ、不眠症、振戦
そ の 他	味覚異常、関節痛、蒼白、血中 CK (CPK) 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

1) ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）

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。

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

#### その他の副作用

過敏症：発熱、発疹、紅斑、光線過敏性反応、潮紅、痒痒症、湿疹、蕁麻疹

### 9. 高齢者への投与

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ので、用量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。なお、本剤は小児用製剤である。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。
- (2) 母乳中への移行が報告されている<sup>6)</sup>ので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、本剤は小児用製剤である。

### 11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。
- (2) 他社が行った臨床試験では関節症状を有する患者への使用経験はない。（「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照）

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

添付文書に記載なし

### 15. その他の注意

- (1) 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。なお、他社が行った臨床試験において、軽度の関節痛が認められている。
- (2) 類薬の海外小児臨床試験において、キノロン系以外の抗菌剤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。

### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験  
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験  
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性  
該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当なし

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（3年）

（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

分 包	0.5g×100包
バラ包装	50g（プラスチック瓶）、100g（プラスチック瓶）

### 7. 容器の材質

分 包	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装	50g（ポリエチレン、シリカゲル乾燥剤、ポリプロピレンキャップ） 100g（ポリエチレン、シリカゲル乾燥剤、ポリプロピレンキャップ）

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オゼックス細粒小児用 15%

同 効 薬：ノルフロキサシン

### 9. 国際誕生年月日

1990年1月23日（国内開発）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	2015年2月16日
承認番号	22700AMX00482



**11. 薬価基準収載年月日**

2015年6月19日

**12. 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**

効能効果追加：2017年6月7日

追加内容

効能効果：肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

**13. 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

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOTコード(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トスフロキサシントシル酸 塩細粒小児用 15%「タカタ」	124106801	6241010C1032	622410601

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 高田製薬社内資料 (安定性)
- 2) 高田製薬社内資料 (溶出性)
- 3) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十七改正 日本薬局方解説書 (廣川書店)  
C-3384, 2016.
- 4) 沖 守 他：診療と新薬, **52** (3) : 333, 2015
- 5) Sieb, J. P. : Neurology, **50** : 804, 1998.
- 6) 中村孝他：Chemotherapy, **36** (S-9) : 710, 1988.

### **2. その他の参考文献**

## **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. その他の関連資料**

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1