

## 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%「TCK」

《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中にトスフロキサシントシル酸塩水和物（日局）を150mg（トスフロキサシンとして102mg）含有する。
一般名	和名：トスフロキサシントシル酸塩水和物 洋名：Tosufloxacin Tosilate Hydrate
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：2016年 2月15日 薬価基準収載年月日：2016年 6月17日 発売年月日：2016年 6月17日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.tatsumi-kagaku.com">https://www.tatsumi-kagaku.com</a>

本IFは2020年9月改訂（第6版）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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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、I F と略す）の位置付け並びにI F 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I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版のe-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々のI F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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、I F 記載要領の一部改訂を行いI F 記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F 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I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI F は、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。

#### [I F 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。
- ②I F 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「I F 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。

#### [I F の作成]

- ①I F 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。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F 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2013」（以下、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[ I F の発行 ]

- ①「I F 記載要領2013」は、平成25年10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、「I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、P D F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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月改訂）

## 目次

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

# 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、ニューキノロン系抗菌薬であり、本邦では1990年に上市されている。

トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を得て、2016年6月発売に至った。

2017年6月に追加効能として「肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）」が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤はトスフロキサシントシル酸塩水和物を有効成分とする淡赤色の細粒剤である。

○本剤は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（ $\beta$ -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）に対し抗菌活性を示し、これらの細菌による感染症（効能又は効果を参照のこと）に対し適応を有している。

○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、精神症状があらわれることがある。

また、類薬の重大な副作用として、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。

## II. 名称に関する項目

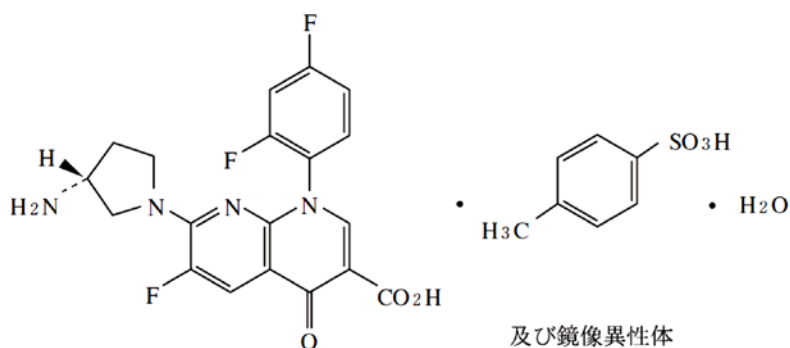
### 1. 販売名

- (1) 和名：トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」  
(2) 洋名：TOSUFLOXACIN TOSILATE Fine Granules for Pediatric 15%  
「TCK」  
(3) 名称の由来：一般名+剤形+含量+「TCK」

### 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：ナリジクス酸系の抗菌剤：-oxacin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$   
分子量：594.56

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TFLX

### 7. CAS登録番号

115964-29-9 (無水物)  
107097-79-0 (Tosufloxacin Monohydrate)

### 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

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

#### (2) 添加物

精製白糖、L-アスパラギン酸、アスパルテム（L-フェニルアラニン化合物）、ポリビニルアルコール、アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、三二酸化鉄、含水二酸化ケイ素、香料

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### <加速試験>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、分包包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡赤色の細粒である。 また、0.5gの 分包品でもある。	淡赤色の細粒である。 また、0.5gの 分包品である。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適	適	適	適
粒度	(2)	適	適	適	適
製剤 均一性	日局一般試験法 含量均一性試験	適	/	/	適
溶出試験	15分間の溶出率は 75%以上 <sup>注)</sup>	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0~105.0% を含む	98.8 98.0 98.8	100.2 100.0 101.4	98.0 97.4 98.5	97.3 96.9 97.9

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 紫外可視吸光度測定法：波長260~264nm、341~345nm及び356~360nmに吸収の極大を示す

(2) 18号ふるいを全量通過し、30号ふるいに残留するものは全量の10%以下である。

注) パドル法、50rpm、水



試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、バラ包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡赤色の細粒である。	淡赤色の細粒である。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適	適	適	適
粒度	(2)	適	適	適	適
製剤 均一性	日局一般試験法 含量均一性試験	適			適
溶出試験	15分間の溶出率は 75%以上 <sup>注)</sup>	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～105.0% を含む	98.8 98.0 98.8	100.7 100.9 101.1	97.7 98.1 98.8	97.9 97.5 99.1

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 紫外可視吸光度測定法：波長260～264nm、341～345nm及び356～360nmに吸収の極大を示す
- (2) 18号ふるいを全量通過し、30号ふるいに残留するものは全量の10%以下である。
- 注) パドル法、50rpm、水

## 5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性<sup>2)</sup>

【溶出挙動における類似性】

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量：900 mL

温度：37℃±0.5℃

試験液：pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH4.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数：50rpm(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

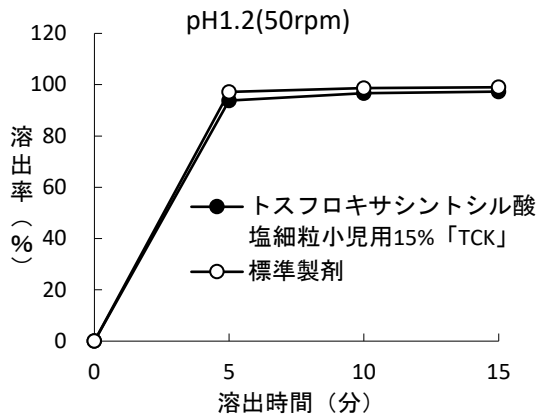
判定基準

pH1.2、pH4.0、水

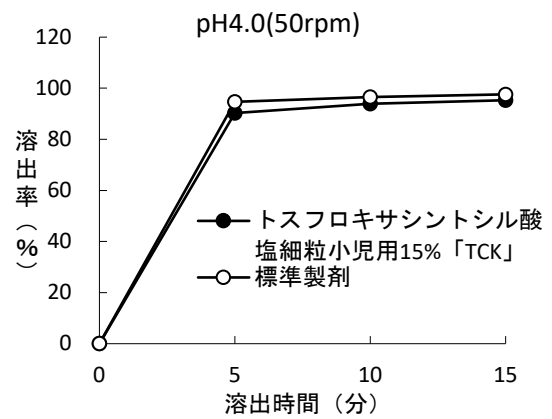
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH6.8

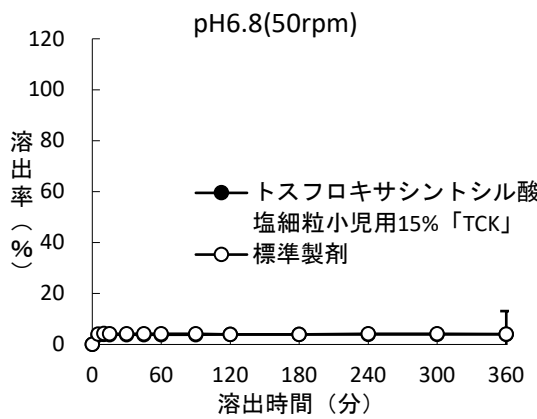
標準製剤が規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。



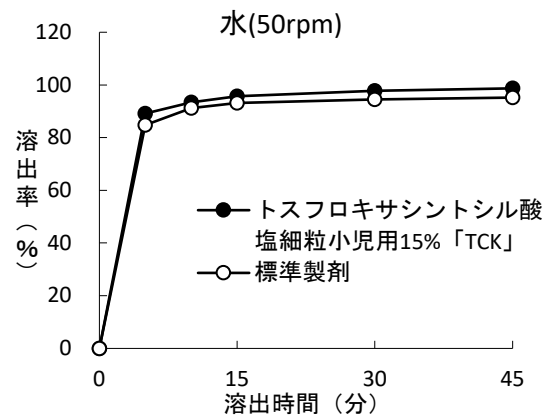
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ 標準製剤の平均溶出率±9%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (細粒剤、15%)	トスフロキサシントシル酸 塩細粒小児用 15%「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	99.0	97.3	範囲内
		pH4.0	15分	97.6	95.3	範囲内
		pH6.8	360分	4.1	4.0	範囲内
		水	15分	93.1	95.7	範囲内

(n=12)

## 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

紫外可視吸光度測定法

判定：波長260～264nm、341～345nm及び356～360nmに吸収の極大を示す。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

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**

該当しない

**14. その他**

該当しない

## 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。

#### [効能又は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。（「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 $\mu$ g/mL）に対する本剤の使用経験はない。（CLSI法）
4. 中耳炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>3)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

### 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。

#### [用法及び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

表中の◎：評価資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず を表す

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	日本人健康成人男子	ー	◎	◎	非盲検化 単回経口投与

#### (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

ニューキノロン系抗菌薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

ニューキノロン系抗菌薬。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。

#### (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>5)</sup>

	Tmax(hr)
トスフロキサシントシル酸塩細粒 小児用15%「TCK」	1.22±0.52

(Mean±S. D. ,n=16)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

##### 【生物学的同等性試験】

トスフロキサシントシル酸塩水和物製剤であるトスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はトスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のトスフロキサシン濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

##### ・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は7日間以上とする。

##### ・投与条件

被験者に対して10時間の絶食下において、1g中にトスフロキサシントシル酸塩水和物を150mg含有するトスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」2包(1g)又は標準製剤2包(1g)を200mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

##### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及び24時間後の12時点とする。採血量は1回につき7mLとする。

##### ・分析法：HPLC-UV法

#### <薬物動態パラメータ>

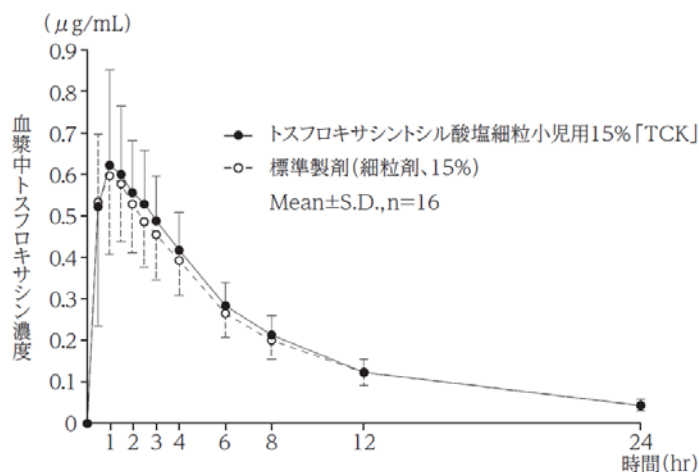
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」	4.86±1.07	0.71±0.21	1.22±0.52	7.26±1.20
標準製剤 (細粒剤、15%)	4.68±0.97	0.65±0.15	1.38±0.72	7.38±0.66

(Mean±S. D. ,n=16)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

表 トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC <sub>0→24hr</sub>	$\log(0.96) \sim \log(1.13)$
Cmax	$\log(0.97) \sim \log(1.16)$



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

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 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（「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) 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。]

(2) 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。]

(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<sup>6)</sup>がある。]

(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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）]

(5) 高齢者 [腱障害があらわれやすいとの報告がある。]（「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。（「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。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	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	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。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

## 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

#### (1) 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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」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。
  - 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。
  - 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。
- (2) **重大な副作用【類薬】**（頻度不明）
- 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<sup>6)</sup>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。

### (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、潮紅、癢痒症、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 (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、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 (CPK) 増加、血中クロール減少、血中クロール増加、亀頭包皮灸、倦怠感、味覚異常

#### (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

1. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重大な副作用  
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。
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。  
過敏症 : 発熱、発疹、紅斑、潮紅、癢痒症、湿疹、蕁麻疹、光線過敏性反応

## 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>7)</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) 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。(「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**

該当しない

**15. その他の注意**

- |   |
|---|
| <p>(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、他社製剤の初回承認時の臨床試験において、軽度の関節痛が0.85%（2/235例）に認められている。</p> <p>(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。</p> |
|---|

**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：トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トスフロキサシントシル酸塩水和物 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

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

100g

### 7. 容器の材質

分包包装：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：ポリエチレン容器

### 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：レボフロキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、スパルフロキサシン  
など

### 9. 国際誕生年月日

### 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15日

承認番号：22800AMX00325000

### 11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17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**

2017年6月14日

＜適応菌種＞に「肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）」を追加

**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. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT番号	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%「TCK」	124817301	6241010C1067	622481701

**17. 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。

## **X I . 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 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
- 4) 第十六改正 日本薬局方解説書
- 5) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 6) Sieb, J. P. :Neurology, 50, 804-807(1998)
- 7) 中村 孝ほか：Chemotherapy, 36(S-9), 710-726(1988)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II . 参 考 資 料**

### **1. 主な外国での発売状況**

### **2. 海外における臨床支援情報**

## **X III . 備 考**

### **その他の関連資料**

なし



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地  
電話 (076) 247-1231 代表