2019年1月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号　876241

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（1998年9月）に準拠して作成

ニューキノロン系経口抗菌製剤
日本薬局方トスフロキサシントシル酸塩錠

処方箋医薬品　**トスキサシン®錠75mg**

処方箋医薬品　**トスキサシン®錠150mg**

＜トスフロキサシントシル酸塩錠＞

Tosuxacin®

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
規格・含量	錠　75mg：１錠中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を75mg（トスフロキサシンとして51mg） 錠150mg：１錠中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を150mg（トスフロキサシンとして102mg）
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	（錠　75mg）製造販売承認年月日：1990年1月23日 薬価基準収載年月日：1990年4月20日 発売年月日：1990年7月17日 （錠150mg）製造販売承認年月日：1990年1月23日 薬価基準収載年月日：1990年4月20日 発売年月日：1990年4月20日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社
医薬情報担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本IFは2019年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した.

ＩＦ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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下，MRと略す）等にインタビューし，当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを，昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し，その記載様式を策定した．そして，平成10年日病薬学術第３小委員会によって新たな位置付けとＩＦ記載要領が策定された．

2. ＩＦとは

ＩＦは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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．しかし，薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報，製薬企業の製剤意図に反した情報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．

3. ＩＦの様式・作成・発行

規格はＡ４判，横書きとし，原則として９ポイント以上の字体で記載し，印刷は一色刷りとする．表紙の記載項目は統一し，原則として製剤の投与経路別に作成する．ＩＦは日病薬が策定した「ＩＦ記載要領」に従って記載するが，本ＩＦ記載要領は，平成11年１月以降に承認された新医薬品から適用となり，既発売品については「ＩＦ記載要領」による作成・提供が強制されるものではない．また，再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ，記載内容が大きく異なる場合にはＩＦが改訂・発行される．

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ，MRへのインタビュー，自己調査のデータを加えてＩＦの内容を充実させ，IFの利用性を高めておく必要がある．

MRへのインタビューで調査・補足する項目として，開発の経緯，製剤的特徴，薬理作用，臨床成績，非臨床試験等の項目が挙げられる．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，当該医薬品の製薬企業の協力のもと，医療用医薬品添付文書，お知らせ文書，緊急安全性情報，Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆，整備する．そのための参考として，表紙の下段にＩＦ作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している．なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり，その取扱いには慎重を要する．

目　　次

Ⅰ．**概要に関する項目**

1．開発の経緯…… 1
2．製品の特徴及び有用性…… 1

Ⅱ．**名称に関する項目**

1．販売名…… 2
2．一般名…… 2
3．構造式又は示性式…… 2
4．分子式及び分子量…… 2
5．化学名（命名法）…… 2
6．慣用名，別名，略号，記号番号…… 2
7．ＣＡＳ登録番号…… 2

Ⅲ．**有効成分に関する項目**

1．有効成分の規制区分…… 3
2．物理化学的性質…… 3
3．有効成分の各種条件下における安定性…… 4
4．有効成分の確認試験法…… 5
5．有効成分の定量法…… 5

Ⅳ．**製剤に関する項目**

1．剤形…… 6
2．製剤の組成…… 6
3．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意…… 6
4．製剤の各種条件下における安定性…… 7
5．調製法及び溶解後の安定性…… 7
6．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 7
7．混入する可能性のある夾雑物…… 7
8．溶出試験…… 8
9．生物学的試験法…… 8
10．製剤中の有効成分の確認試験法…… 8
11．製剤中の有効成分の定量法…… 9
12．力価…… 9
13．容器の材質…… 9
14．その他…… 9

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能・効果…… 10
2．用法・用量…… 11
3．臨床成績…… 12

Ⅵ．薬効・薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…… 17
2．薬理作用…… 17
3．薬理学的特徴…… 22

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移・測定法…… 23
2．薬物速度論的パラメータ…… 24
3．吸収…… 25
4．分布…… 25
5．代謝…… 26
6．排泄…… 27
7．透析等による除去率…… 28

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…… 29
2．禁忌内容とその理由…… 29
3．効能・効果に関連する使用上の注意…… 29
4．用法・用量に関連する使用上の注意…… 30
5．慎重投与内容とその理由…… 30
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法…… 31
7．相互作用…… 32
8．副作用…… 33
9．高齢者への投与…… 39
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与…… 40
11．小児等への投与…… 40
12．臨床検査値に及ぼす影響…… 40
13．過量投与…… 40
14．適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）…… 40
15．その他の注意…… 40
16．その他…… 40

Ⅸ．**非臨床試験に関する項目**
1．一般薬理…… 41
2．毒性…… 41
3．動物での体内動態…… 43

Ⅹ．**取扱い上の注意等に関する項目**
1．有効期間又は使用期限…… 45
2．貯法・保存条件…… 45
3．薬剤取り扱い上の注意点…… 45
4．承認条件…… 45
5．包装…… 45
6．同一成分・同効薬…… 45
7．国際誕生年月日…… 45
8．製造販売承認年月日及び承認番号…… 45
9．薬価基準収載年月日…… 46
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容…… 46
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…… 46
12. 再審査期間…… 46
13. 長期投与の可否…… 46
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…… 46
15. 保険給付上の注意…… 46

XI. **文　　献**
1．引用文献…… 47
2．その他の参考文献…… 48

XII. **参考資料**
主な外国での発売状況 …… 49

XIII. **備考**
その他の関連資料 …… 49

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

ピリドンカルボン酸系抗菌剤は，抗菌スペクトラムの拡大，抗菌力の増強及び体内動態の改良により，広範囲感染症治療剤として近年，急速にその重要性を増している．

しかし，これまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤は最近問題となっているメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）をはじめとするグラム陽性菌や，嫌気性菌に対して十分な抗菌力を示さず，中枢神経系の副作用が問題となっている．これらの点を改良し開発された薬剤がトスキサシン錠（トスフロキサシントシル酸塩水和物）である．

2．製品の特徴及び有用性

・グラム陽性菌，グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して，幅広い抗菌スペクトラムを有し，かつ強い抗菌力を示す．
・各菌種における MIC と MBC はよく一致し，殺菌的に作用する．
・MRSA に対しても強い抗菌力を示す．
・腸内細菌に対して悪影響を及ぼさない．

副作用

承認時までの調査では，副作用は 4,424 例中 143 例（3.23％）であった．また，承認後６年間（1990 年１月～ 1996 年１月）の使用成績調査では，25,129 例中 192 例（0.76％）であった．再審査終了時において，副作用は総症例 29,553 例中 335 例（1.13％）に認められ，発現件数は 400 件であった．その主なものは，発疹 66 件（0.22％），胃・腹部不快感 57 件（0.19％），下痢・軟便 43 件（0.15％）等であった．

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※（出血性大腸炎：0.1％未満），**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**があらわれると報告されている．

（※以外はすべて頻度不明）

類薬でアキレス腱炎，腱断裂等の腱障害，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　　トスキサシン® 錠 75mg
　　トスキサシン® 錠 150mg

(2) 洋名　　Tosuxacin Tablets 75mg
　　Tosuxacin Tablets 150mg

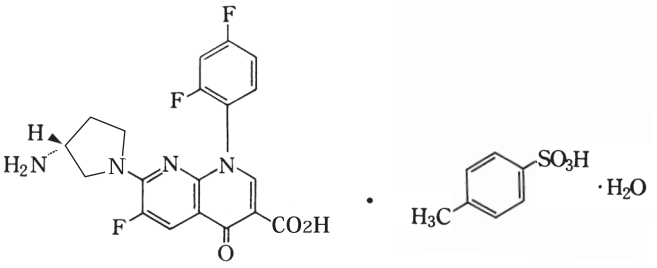
(3) 名称の由来　一般名トスフロキサシントシル酸塩水和物より命名した.

2．一般名

(1) 和名（命名法）トスフロキサシントシル酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法） Tosufloxacin Tosilate Hydrate（JAN）　Tosufloxacin（INN）

3．構造式又は示性式



及び鏡像異性体（日局に準拠）

4．分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$・$C_7H_8O_3S$・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（日局に準拠）

6．慣用名，別名，略号，記号番号

略　　号：TFLX（トスフロキサシン）（日本化学療法学会制定略語）

記号番号：T-3262（治験番号）

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．有効成分の規制区分

該当しない

（製剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること.）

2．物理化学的性質[1)]

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で，におい及び味はない.

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

(2) 溶解性

測定温度：20℃

溶　媒	溶解度（g/mL）
ジメチルホルムアミド	0.67
メタノール	1.4×10^{-2}
水	1×10^{-4} 以下
エタノール	1×10^{-4} 以下
アセトン	1×10^{-4} 以下
酢酸エチル	1×10^{-4} 以下
エーテル	1×10^{-4} 以下
クロロホルム	1×10^{-4} 以下

(3) 吸湿性

25℃における各種相対湿度において本品の重量増加はほとんどなく，吸湿性は認められなかった.

相対湿度	重量増加率（%）
7	－0.02
22.5	0.06
52.9	0.04
75.3	0.0
92.5	0.04

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 254℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

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

(6) 分配係数：n-オクタノール-水（pH1 ～ 10）系で，吸光度法で測定するとき，いずれも1.0％以下である．

測定温度：37℃

溶液（水層）	分配係数
0.1N　塩　酸	0.72
pH 4　緩衝液	0.79
pH 7　緩衝液	0.08
pH10　緩衝液	0.02

(7) その他の主な示性値

旋光度：メタノール溶液（1 → 100）は旋光性を示さない

吸光度

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

等電点：該当資料なし

3．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

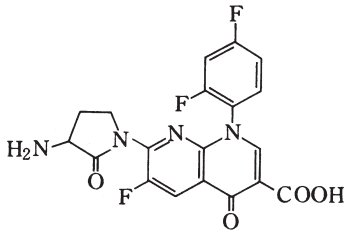
・各種条件下における安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結果
苛酷条件	熱	50℃ 60℃ 80℃ 105℃	6ヵ月 3ヵ月 30 日 50 日	無色透明瓶	変化なし
	光	室内散光	12ヵ月	無色透明瓶	変化なし
		陽光ランプ*	15 日	無色透明瓶	5日目より外観に微黄褐色が認められた
	湿度	40℃ 75％ RH 開栓 50℃ 80％ RH 開栓	6ヵ月 6ヵ月	無色透明瓶（開栓）	変化なし
加速試験		40℃ 75％ RH 室　温	6ヵ月 6ヵ月	無色透明瓶	変化なし
長期保存試験		室　温	39ヵ月	無色透明瓶	変化なし

*陽光ランプ：照度，10,000 ルクス

・強制分解（光による分解）による生成物

トスフロキサシントシル酸塩水和物を苛酷試験におけるより強い曝光条件下〔トスフロキサシントシル酸塩水和物の 0.1% 溶液（4 % 酢酸溶液）に紫外線（253.7nm）を照射〕で，９種の分解物が生成し，その中の１種については下記のものが推定された.

	7－(3－アミノピロリド－2－オン)－6－フロロ－1－(2,4－ジフロロフェニル)－4－オキソ－1,4－ジヒドロ－1,8－ナフチリジン－3－カルボン酸

(2) 溶液における安定性

トスフロキサシントシル酸塩水和物を 50% アセトニトリル溶液に溶かし，約 0.02% の溶液をつくり，その安定性について調べた.

保存条件			期間	保存形態	結果
熱	40℃		14 日	褐色瓶	分解物についてわずかな変化を認めるも，含量は変わらず安定
光	室内散光		14 日	無色透明瓶	変化なし
	陽光ランプ*		4 日	無色透明瓶	わずかな含量低下が認められた
pH	pH1	37℃	14 日	褐色瓶	分解物についてわずかな変化を認めるも，含量は変わらず安定
	pH2		14 日	褐色瓶	
	pH3		14 日	褐色瓶	

*陽光ランプ：照度，10,000 ルクス

４．有効成分の確認試験法 [1)]

(1) 蛍光反応

(2) 呈色反応

(3) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：260 ～ 264nm，341 ～ 345nm，356 ～ 360nm）

(4) 赤外吸収スペクトル測定法

５．有効成分の定量法 [1)]

(1) 非水滴定法

(2) 液体クロマトグラフ法

充 填 剤：オクタデシルシリル化したシリカゲル（10μm）

展開溶媒：１M リン酸一水素カリウム

アセトニトリル，メタンスルホン酸トリエチルアミン混液（6：1）

検　　出：紫外吸光光度計（測定波長：270nm）

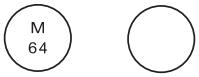
Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別及び性状

1）剤形：錠剤（フィルムコーティング錠）

2）性状

商　品　名	表面　　裏面	側　　面	外観・色調
トスキサシン錠 75mg			白　　色
	直径：7.6mm	厚さ：3.8mm	重量：0.18g
トスキサシン錠 150mg			白　　色
	直径：8.6mm	厚さ：4.7mm	重量：0.30g

(2) 識別コード

トスキサシン錠 75mg　：表面の M の下に 63 と印刷されている.

トスキサシン錠 150mg：表面の M の下に 64 と印刷されている.

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

トスキサシン錠 75mg は，１錠中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 75mg（トスフロキサシンとして 51mg）含有する.

トスキサシン錠 150mg は，1 錠中日局トスフロキサシントシル酸塩水和物を 150mg（トスフロキサシンとして 102mg）含有する.

(2) 添加物

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

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

本品の 75mg 錠と 150mg 錠は処方率が同一で，75mg 錠（PTP 包装品）については，苛酷，加速及び長期保存試験を行い，150mg 錠（PTP 包装品）については加速試験のみを行った．

その結果，本製剤は室温で長期安定であると結論された．

製剤	保存条件			期間	包装形態	結果
75mg 錠	苛酷試験	熱	40℃ 50℃ 60℃	6ヵ月 3ヵ月 3ヵ月	PTP PTP PTP	40℃，50℃で変化なし 60℃で微かに分解質を認めた
		光	室内散光	12ヵ月 12ヵ月	PTP バラ**	変化なし
			陽光ランプ*	15日 15日	PTP バラ**	変化なし
		湿度	40℃ 75% RH	6ヵ月	バラ**	変化なし
			50℃ 80% RH	3ヵ月 3ヵ月	バラ** PTP	
	加速試験		40℃ 75% RH	6ヵ月	PTP	変化なし
			室温	6ヵ月	PTP	
	長期保存試験		室温	36ヵ月	PTP	変化なし
	相対比較試験		40℃ 75% RH	6ヵ月 6ヵ月	ポリ瓶 PTP	変化なし
150mg 錠	相対比較試験		40℃ 75% RH	3ヵ月 3ヵ月	ポリ瓶 PTP	変化なし

＊　陽光ランプ；照度，10,000 ルクス

＊＊　バラ　；錠剤をシャーレ上で開放保存したもの

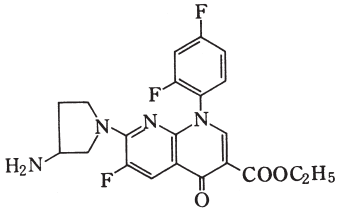
5．調製法及び溶解後の安定性

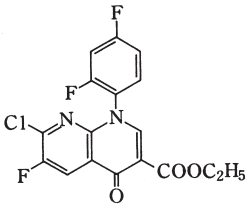
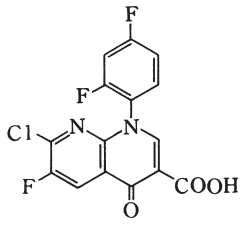
該当しない

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7．混入する可能性のある夾雑物

	化学名	構造式
エチルエステル	7－(3－アミノ－1－ピロリジニル)－6－フロロ－1－(2,4－ジフロロフェニル)－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	

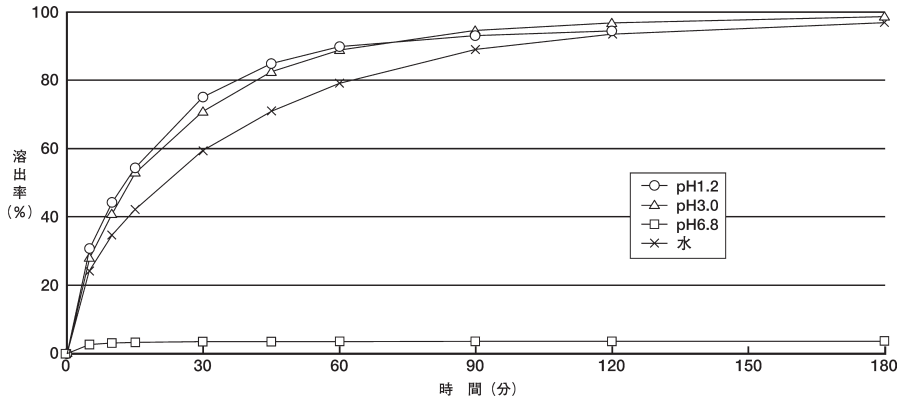
クロル体・エチルエステル	7－クロロ－6－フルオロ－1－(2,4－ジフルオロフェニル)－4－オキソ－1,4－ジヒドロ－1,8－ナフチリジン－3－カルボン酸エチル	
クロル体	7－クロロ－6－フルオロ－1－(2,4－ジフルオロフェニル)－4－オキソ－1,4－ジヒドロ－1,8－ナフチリジン－3－カルボン酸	

8. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格第三部「トスフロキサシントシル酸塩水和物」の溶出試験(試験液：水)に従う．また同時に実施したpH 1.2，pH 3.0，pH 6.8の試験液における本剤150mg錠の溶出曲線を以下に示す．

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
75mg	90分	65％以上
150mg	90分	65％以上



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法[1)]

(1) 蛍光反応

(2) 呈色反応

(3) 紫外吸収スペクトル（有効成分の確認試験法の項参照）

11. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

12. 力価

活性はトスフロキサシン（塩基）による

13. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル（PVC），アルミ箔

14. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能・効果

〈適応菌種〉

トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む），腸球菌属，淋菌，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，炭疽菌，大腸菌，赤痢菌，サルモネラ属，チフス菌，パラチフス菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，コレラ菌，インフルエンザ菌，緑膿菌，バークホルデリア・セパシア，ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，アクネ菌，トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

〈適応症〉

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む），急性気管支炎，感染性腸炎，副鼻腔炎への使用にあたっては，「抗微生物薬適正使用の手引き」[2)] 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・用量

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

○ **骨髄炎，関節炎**の場合

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

○ **腸チフス，パラチフス**の場合

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

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

⑴ 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．［「薬物動態」の項参照］

⑵ 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．

⑶ 腸チフス，パラチフスには，除菌を確実にするため14日間投与する．なお，投与中は，臨床検査値の異常変動等の発現に注意すること．

⑷ 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) 臨床効果

一般臨床試験及び感染性腸炎研究会で調査された腸チフス，パラチフス 3,232 例の成績は次のとおりである．また，呼吸器感染症[3]，複雑性尿路感染症[4]，産婦人科領域感染症[5]，皮膚科領域感染症[6]，中耳炎[7]，歯科・口腔外科領域感染症[8]を対象とした二重盲検比較試験において，本剤の有用性が認められている．

なお，炭疽に関する臨床症例は国内外において報告されていない．

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

疾患群	疾患名	有効率（%）
耳鼻科領域感染症	外耳炎	94.1（ 32/ 34）
	中耳炎	73.2（ 82/112）
	副鼻腔炎	77.3（ 51/ 66）
	化膿性唾液腺炎	90.0（ 9/ 10）
歯科・口腔外科領域感染症	歯周組織炎	81.4（ 70/ 86）
	歯冠周囲炎	83.7（ 41/ 49）
	顎炎	85.4（ 82/ 96）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康男子24名を対象として，トスフロキサシントシル酸塩水和物の第Ⅰ相試験を行った．投与量は単回投与試験で37.5mgより開始し，75，150，300mgまで増量した．また，150mgで食事の影響について検討を行い，連続投与試験も150mg（1回150mgを1日3回7日間投与）で行った．その結果，連続投与試験の1例に下痢が出現し，尿中β－ミクログロブリンの軽度上昇を認めた以外，自他覚所見，理学所見，心電図臨床検査値上に，異常は認められなかった．

よってトスフロキサシントシル酸塩水和物は，忍容性の良好な薬剤であると考えられた．

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

トスフロキサシントシル酸塩水和物の第Ⅱ相，第Ⅲ相試験において，1日投与量は1回150mgを1日2～3回（300～400mg）が繁用され，かつ用量の検討においても300～450mgが効果上，至適用量であると判断された．

(4) 検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

実施していない

2）比較試験

①呼吸器感染症，複雑性尿路感染症，産婦人科領域感染症，浅在性化膿性疾患，中耳炎，歯科口腔外科領域感染症

臨床効果では，複雑性尿路感染症（有効率 79.1％，対照薬 NFLX，以下同様）及び産婦人科領域感染症（90.0％，BAPC）で対照薬と比し有意に優れた効果が得られた．浅在性化膿性疾患（88.0％、OFLX），呼吸器感染症（82.9％，OFLX），中耳炎（63.7％，OFLX），歯科口腔外科領域感染症（80.3％，CCL）では対照薬と同等の臨床効果が得られた．

副作用の発現率は，0.6％（複雑性尿路感染症）～ 7.8％（呼吸器感染症）を示し，対照薬と同様な発現頻度であり，重篤なものもなかった．臨床検査値の異常は，1.9％（産婦人科領域感染症)～ 12.5％（呼吸器感染症）の発現率を示し対照薬と同様な種類と頻度であった．歯科口腔外科領域感染症では，トスフロキサシン群が CCL 群より臨床検査値異常が少ない傾向であった．

②尿道炎

本剤のクラミジア性尿道炎及び非クラミジア性尿道炎に対する有効性及び有用性を一般臨床試験において検討した．

クラミジア性尿道炎に対する臨床効果は 7 日目判定で 100％（37／37）であり，14 日目判定でも 100％（31／31）であった．また，同時期に同施設で DOXY の臨床効果を検討したが，7 日目判定で 88.9％（16／18）であり，14 日目判定では 100％（18／18）であった．

非クラミジア性尿道炎に対する臨床効果は 7 日目判定で 86.2％（56／65）であり，14 日目判定では 88.9％（32／36）であった．また，上記試験と同様に DOXY の臨床効果を検討したが，7 日目判定で 84.2％（16／19）であり，14 日目判定では，84.6％（11／13）であった．

再発については，クラミジア性尿道炎で 13 例について検討されたが，再発は認められなかった．非クラミジア性尿道炎では 11 例について検討されたが，その中の 2 例に再発が認められた．

また，有用性はクラミジア性尿道炎で 96.8％（30／31），非クラミジア性尿道炎では 89.8％（44／49），両疾患群を合わせた非淋菌性尿道炎としては 92.5％（74／80）の高い有用率であった．

以上より，本剤の非淋菌性尿道炎に対する臨床効果は既存薬 DOXY と変わらないものであり，有用率も高い値を示したので，有用性が期待できると考えられた．

③整形外科領域感染症（骨髄炎，関節炎）

骨髄炎，関節炎に対する本剤の有効性及び有用性を一般臨床試験において検討した．

骨髄炎に対する臨床効果は 86.5％（32／37）であり，関節炎では 90.9％（10／11）であった．

また，有用性は骨髄炎では 75.7％（28／37），関節炎では 72.7％（8／11），両疾患群を合わせたものは 75.0％（36／48）の有用率であった．

以上より，本剤は整形外科領域感染症（骨髄炎，関節炎）に対して有用性が期待できると考えられた．

3）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

4）患者・病態別試験

腸チフス，パラチフスに対する有効性

［錠　剤］

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

また，大西らは[9]腸チフス患者６例に本剤を１日 600 又は 900 ㎎投与し，著効３例，有効３例の成績を得ている．

9）大西健児ほか：感染症学雑誌，66(9)，1295，1992.

コレラ（コレラ菌）に対する有効性

［錠　剤］

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，≦0.006 μg/mL ～ 0.05 μg/mL（10^6CFU/mL 接種時）に分布し，MIC_{50} 値，MIC_{90} 値はそれぞれ≦ 0.006 μg/mL，0.05 μg/mL であり，シプロフロキサシンと同等で，MIC_{90} 値ではオフロキサシンより 4 倍強かった[10]．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≦ 0.06 μg/mL であった．

臨床分離 *Vibrio* 属 20 株に対するトスフロキサシンの MIC_{90} 値，MBC_{90} 値は≦ 0.015 μg/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．

10）金　龍起ほか：感染症学雑誌，70(7)，727，1996.

炭疽に対する有効性

［錠　剤］

炭疽への使用例は１例もないが，*in vitro* での抗菌力及び薬物動態に関する成績から，有効性が期待されている．

トスフロキサシンの炭疽菌（*Bacillus anthracis*）に対する MIC は 0.012 μ g/mL（10^6 CFL/mL 接種時）と，シプロフロキサシンの MIC 0.05 μ g/mL より 4 倍強い抗菌力を有している[4]．また，臨床分離 *Bacillus* 属における検討では，トスフロキサシンの MIC_{90} 値は 0.06 μ g/mL であり，シプロフロキサシンの MIC_{90} 値 0.25 μ g/mL より 4 倍強かった．

4）西野武志ほか：Chemotherapy，36(S-9)，68，1988.

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査票・特別調査・市販後臨床試験

① 使用成績調査

対象疾患ごとに，著明改善，改善，やや改善，不変，悪化，判定不能の６段階評価で行い，不変と悪化例を「無効例」とし，無効例の算定は｛(不変例＋悪化例) ／ (有効性解析対象例)｝ × 100（%）とした.

有効性解析対象例は，安全性解析対象例から承認効能外使用例 758 例と有効性判定不能症例 38 例の計 796 例を除く 11,459 例とした.

１例で複数の適応疾患について評価を行った例があるので，有効性解析対象疾患数は 12,032 件であり, 全体の無効率は 3.4％ (415／12,032) であった．疾患群別の無効率では，呼吸器感染症 3.3％，尿路感染症 3.6％，婦人科領域感染症 3.7％，胆道感染症 5.8％，感染性腸炎 0.6％，外科・整形外科領域感染症 5.1％，浅在性化膿性疾患 2.7％，耳鼻科領域感染症 5.7％, 眼科領域感染症 1.3％, 及び歯科･口腔外科領域感染症 1.8％と，特に問題となるほど無効率の高い疾患群はなかった.

② 特別調査

小児に対する調査

小児を対象とした特別調査で収集した 12 例に，使用成績調査の該当症例を組み込み集計した.

小児全体の無効率は 1.8％ (2／112) 有効性解析対象全例の無効率 3.4％ (415／12,032) に比して低く，有効性にも問題はないと考えられた．また, 乳児及び幼児の全６例，８疾患の治療効果はいずれも著明改善あるいは改善であり，この群についても問題点は認められなかった.

妊産婦に対する調査

妊産婦を対象とした特別調査で収集した２例に，使用成績調査の該当症例を組み込み集計した.

全 10 症例について有効性を評価したが，慢性の子宮付属器炎での治療効果不変１例を除き，症状は改善あるいは著明改善していた．慢性疾患に対して無効率が高いことはすでに述べたとおりであり，特に問題点は認められなかった.

③ 市販後臨床試験

該当しない

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ノルフロキサシン　(NFLX)
オフロキサシン　(OFLX)
シプロフロキサシン　(CPFX)
ロメフロキサシン　(LFLX)
レボフロキサシン　(LVFX)
プルリフロキサシン　(PUFX)
パズフロキサシン　(PZFX)
モキシフロキサシン　(MFLX)
ガレノキサシン　(GRNX)
シタフロキサシン　(STFX)

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[11].

(2) 効力を裏付ける試験成績

1）抗菌スペクトル及び抗菌力

標準株のグラム陰性菌，グラム陽性菌，嫌気性菌及びトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対して，幅広い抗菌スペクトラムを有し，かつ強い抗菌力を示した[3～6,12,13]．各種菌において MIC と MBC がよく一致し，殺菌的に作用した.

また，各種臨床分離株に対する抗菌力においても優れた感受性を示し，特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌，またモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスなどのグラム陰性菌，さらにバクテロイデス・フラジリスなどの嫌気性菌及びトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対し，従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較して強い抗菌力を示した[3～5,7,8,12～14].

また，チフス菌，パラチフス菌に対しては，オフロキサシン，ノルフロキサシンより 8～16 倍強い抗菌力を示した[15]．また，コレラ菌に対する MIC_{50}，MIC_{90} はそれぞれ≦ 0.006 μg/mL，0.05 μg/mL であった[16].

なお，炭疽菌に対する MIC は 0.012 μg/mL（10^6CFU/mL 接種時）であった[4].

・標準菌株に対する抗菌力（1）

接種菌量：10^6cfu／mL

		菌種	MIC（μg／mL）			
			TFLX	NFLX	OFLX	CPFX
好気性菌	グラム陽性菌	*Staphylococcus aureus* 209P JC	0.025	0.39	0.39	0.20
		Staphylococcus aureus SMITH	0.025	0.39	0.20	0.39
		Staphylococcus aureus TERAJIMA	0.012	0.78	0.39	0.20
		Staphylococcus aureus NEUMANN	0.025	0.39	0.39	0.39
		Staphylococcus aureus E-46	0.025	0.39	0.39	0.20
		Staphylococcus aureus №80	0.025	1.56	0.39	0.78
		Staphylococcus epidermidis	0.05	1.56	0.39	0.78
		Streptococcus pneumoniae type Ⅰ	0.10	1.56	1.56	0.78
		Streptococcus pneumoniae type Ⅱ	0.10	3.13	1.56	0.78
		Streptococcus pneumoniae type Ⅲ	0.05	0.39	0.78	0.39
		Streptococcus pyogenes S-23	0.10	1.56	0.78	0.78
		Streptococcus pyogenes COOK	0.10	0.78	0.78	0.78
		Streptococcus viridans	0.20	1.56	1.56	0.78
		Enterococcus faecalis	0.20	1.56	1.56	0.78
		Corynebacterium diphtheriae	0.025	0.39	0.20	0.05
		Micrococcus luteus ATCC 9341	0.78	12.5	1.56	1.56
		Bacillus subtilis ATCC 6633	0.012	0.20	0.05	0.05
		Bacillus anthracis	0.012	0.20	0.20	0.05
	グラム陰性菌	*Escherichia coli* NIH JC-2	0.012	0.10	0.10	0.025
		Escherichia coli NIH	≦0.006	0.025	0.025	≦0.006
		Escherichia coli K-12	0.012	0.05	0.05	0.012
		Escherichia coli KC-14	0.012	0.05	0.05	0.012
		Citrobacter freundii NIH 10018-68	0.20	0.39	0.78	0.20
		Salmonella typhi T-287	≦0.006	0.05	0.025	0.012
		Salmonella typhi O-901	≦0.006	0.025	0.012	≦0.006
		Salmonella paratyphi A	≦0.006	0.05	0.025	≦0.006
		Salmonella paratyphi B	0.012	0.05	0.05	0.012
		Salmonella enteritidis	0.012	0.05	0.05	0.012
		Shigella dysenteriae EW-7	0.012	0.05	0.05	0.012
		Shigella flexneri 2a EW-10	≦0.006	0.20	0.10	0.025
		Shigella flexneri KOMAGOME	≦0.006	0.10	0.05	0.012
		Shigella boydii EW-28	0.012	0.10	0.10	0.025
		Shigella sonnei EW-33	0.025	0.10	0.05	0.05
		Klebsiella pneumoniae KC-1	0.05	0.20	0.10	0.05
		Klebsiella pneumoniae NCTC 9632	0.10	0.20	0.10	0.10
		Enterobacter cloacae NCTC 9394	0.05	0.20	0.10	0.05
		Enterobacter aerogenes	0.10	0.20	0.10	0.05
		Enterobacter aerogenes NCTC 10006	0.10	0.20	0.20	0.05
		Hafnia alvei NCTC 9540	0.05	0.10	0.10	0.025
		Serratia marcescens IFO 3736	0.39	0.39	0.20	0.20
		Serratia marcescens T-55	0.20	0.20	0.20	0.20
		Proteus vulgaris OX-19	0.05	0.10	0.10	0.025
		Proteus mirabilis 1287	0.05	0.10	0.10	0.025
		Morganella morganii KONO	0.20	0.20	0.20	0.025
		Providencia rettgeri NIH 96	0.10	0.78	0.20	0.10
		Providencia inconstans NIH 118	0.20	0.20	0.39	0.025
		Pseudomonas aeruginosa №12	0.10	0.78	1.56	0.20
		Pseudomonas aeruginosa NC-5	0.05	0.20	0.20	0.05
		Pseudomonas aeruginosa E-2	0.10	0.78	1.56	0.39
		Acinetobacter calcoaceticus Ac-54	0.10	3.13	0.39	0.39
		Neisseria gonorrhoeae	≦0.006	0.025	0.012	≦0.006
		Neisseria meningitidis	≦0.006	0.025	0.012	≦0.006

・標準菌株に対する抗菌力（2）

接種菌量：10^6cfu／mL

		菌種	MIC（μg／mL）			
			TFLX	NFLX	OFLX	PPA
嫌気性菌	グラム陽性菌	*Peptostreptococcus*				
		P.anaerobius ATCC 27337	0.05	6.25	0.78	50
		P.magnus ATCC 29328	0.05	0.78	0.39	100
		P.asaccharolyticus WAL 3218	0.20	6.25	1.56	50
		P.prevotii ATCC 29328	0.20	6.25	0.39	50
		Streptococcus				
		S.intermedius ATCC 27335	0.02	12.5	1.56	200
		Staphylococcus				
		S.saccharolyticus ATCC 14953	0.10	0.78	0.78	25
		Propionibacterium				
		P.acnes ATCC 11828	0.78	3.13	0.78	25
		Bifidobacterium				
		B.adolescentis ATCC 15703	0.78	≦0.025	≦0.025	≦0.025
		Eubacterium				
		E.lentum ATCC 25559	0.10	6.25	0.78	50
		Clostridium				
		C.difficile GAI 10038	1.56	50	12.5	>200
		C.perfringens GAI 5526	0.10	3.13	0.39	25
		C.septicum ATCC 12464	0.20	0.78	0.39	12.5
	グラム陰性菌	*Bacteroides*				
		B.fragilis GAI 5562	0.10	25	3.13	200
		B.fragilis GAI 0558	0.39	25	1.56	200
		B.vulgatus ATCC 8482	0.39	100	3.13	100
		B.distasonis ATCC 8503	0.78	12.5	3.13	100
		B.ovatus ATCC 8483	0.78	100	12.5	200
		B.thetaiotaomicron ATCC 29741	1.56	200	12.5	200
		B.uniformis GAI 5466	0.78	50	6.25	100
		B.gracilis GAI 10428	0.20	6.25	0.39	6.25
		B.ureolyticus NCTC 10941	≦0.025	0.20	0.10	6.25
		Prevotella				
		P.oris ATCC 33573	0.20	3.13	0.78	25
		P.oralis ATCC 33269	0.78	3.13	3.13	12.5
		P.bivia ATCC 29303	0.78	1.56	0.78	25
		P.intermedia ATCC 25611	0.05	3.13	0.78	25
		Fusobacterium				
		F.varium ATCC 8501	3.13	50	6.25	200
		F.mortiferum GAI 5576	0.78	6.25	3.13	100
		Veillonella				
		V.parvula ATCC 10790	0.20	0.78	0.39	25
		Capnocytophaga				
		C.ochracea Lo-ori	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
その他		*Chlamydia trachomatis* E	0.1	12.5	0.78	———
		Chlamydia trachomatis L_2	0.05	12.5	0.39	———

・各種臨床分離株に対する抗菌力（MIC_{50}，MTC_{80}）

		TFLX		OFLX		NFLX		CPFX		ENX	
		MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{50}	MIC_{80}
好気性菌	*S.aureus*	≦0.05	0.05～0.1	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	1.56～3.13	0.2～0.39	0.78～1.56	0.78～1.56	1.56～3.13
	MRSA	0.025～0.05	0.05～0.1	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	3.13～6.25	0.39～0.78	0.78～1.56	0.78～1.56	1.56～3.13
	S.epidermidis	0.025～0.05	0.025～0.05	0.2～0.39	0.39～0.78	0.39～0.78	0.78～1.56	0.1～0.2	0.2 ～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56
	S.pyogenes	0.05～0.1	0.2 ～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	0.78～1.56	3.13～6.25	0.2～0.39	0.39～0.78	6.25	12.5～25
	E.faecalis	0.2 ～0.39	0.39～0.78	1.56～3.13	1.56～3.13	3.13～6.25	3.13～6.25	0.39～6.25	0.78～1.56	0.39～0.78	6.25～12.5
	E.faecium	0.78～1.56	3.13～6.25	1.56～3.13	1.56～3.13	3.13～6.25	3.13～6.25	0.78～1.56	1.56～3.13	3.13～6.25	6.25～12.5
	S.pneumoniae	0.1 ～0.2	0.2 ～0.39	0.78～1.56	1.56～3.13	3.13～6.25	3.13～6.25	0.78～1.56	1.56～3.13	6.25～12.5	6.25～12.5
	Non-PPNG	≦0.003	0.003～0.006	0.006～0.01	0.01～0.025	0.025～0.05	0.025～0.05	≦0.003	0.006～0.01	0.025～0.05	0.05～0.1
	PPNG	0.003～0.006	0.006	0.006～0.01	0.01～0.025	0.025～0.05	0.025～0.05	—	—	0.025	0.025～0.05
	M(B).catarrhalis	≦0.025	≦0.025	0.05～0.1	0.1 ～0.2	0.1 ～0.2	0.2 ～0.39	0.025～0.05	0.05～0.1	0.2	0.2 ～0.39
	E.coli	≦0.05	≦0.05	0.05～0.1	0.1 ～0.2	0.05～0.1	0.1 ～0.2	≦0.05	≦0.05	0.1～0.2	0.1～0.2
	C.freundii	0.025～0.05	0.1～0.2	0.1～0.2	0.39～0.78	0.05～0.1	0.2～0.39	0.025～0.05	0.1	0.1～0.2	0.78～1.56
	*Salmonella*属	≦0.025	0.025～0.05	0.025～0.05	0.05～0.1	≦0.025	0.05～0.1	≦0.025	≦0.025	0.025～0.05	0.1～0.2
	*Shigella*属	≦0.025	≦0.025	≦0.025	0.025～0.05	≦0.025	0.25～0.05	≦0.025	≦0.025	0.025～0.05	0.1～0.2
	K.pneumoniae	≦0.05	0.05～0.1	0.1～0.2	0.1～0.2	0.1～0.2	0.1～0.2	≦0.05	0.05～0.1	0.2～0.39	0.2～0.39
	K.oxytoca	0.025～0.05	0.025～0.05	0.1～0.2	0.1～0.2	0.05～0.1	0.05～0.1	0.25～0.05	0.25～0.05	—	—
	E.cloacae	≦0.05	0.05～0.1	0.05～0.1	0.2～0.39	0.1～0.2	0.2～0.39	≦0.05	0.05～0.1	0.1～0.2	0.39～0.78
	E.aerogenes	≦0.05	≦0.05	0.05～0.1	0.1～0.2	0.05～0.1	0.1～0.2	≦0.05	≦0.05	0.2	0.2～0.39
	S.marcescens	0.2～0.39	1.56～3.13	0.78～1.56	3.13～6.25	0.78～1.56	12.5～25	0.1～0.2	0.78～1.56	0.39～0.78	12.5～25
	P.mirabllis	0.05～0.1	0.1～0.2	0.05～0.1	0.1～0.2	0.05～0.1	0.1～0.2	≦0.05	0.05～0.1	0.2～0.39	0.2～0.39
	P.vulgaris	0.05～0.1	0.1～0.2	0.05～0.1	0.1～0.2	≦0.05	0.1～0.2	≦0.05	≦0.05	0.1～0.2	0.2～0.39
	M.morganii	0.05～0.1	0.2～0.39	0.05～0.1	0.1～0.2	≦0.05	0.05～0.1	≦0.05	≦0.05	0.1～0.2	0.1～0.2
	P.rettgeri	0.1～0.2	0.39～0.78	0.2～0.39	0.78～1.56	0.1～0.2	0.39～0.78	≦0.05	0.2～0.39	0.2～0.39	1.56
	P.inconstans	0.05～0.1	0.2～0.39	0.1～0.2	0.78～1.56	0.1～0.2	0.2～0.39	≦0.05	0.1～0.2	0.2～0.39	0.2～0.39
	P.aeruginosa	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	3.13～6.25	0.39～0.78	1.56～3.13	0.1～0.2	0.39～0.78	0.78～1.56	1.56～3.13
	B.cepacia	1.56～3.13	3.13～6.25	3.13～6.25	6.25～12.5	12.5～50	12.5～25	1.56～3.13	3.13～6.25	6.25～12.5	6.25～12.5
	S(X).maltophilia	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	3.13～6.25	6.25～12.5	12.5～25	1.56～3.13	3.13～6.25	3.13～6.25	6.25～12.5
	H.influenzae	≦0.025	≦0.025	≦0.025	0.025～0.05	0.025～0.05	0.025～0.05	≦0.025	≦0.025	0.05～0.1	0.1～0.2
	ABPC耐性 *H.influenzae*	≦0.025	≦0.025	0.05	0.05	0.05～0.1	0.05～0.1	≦0.025	≦0.025	—	—
	A.calcoaceticus	≦0.025	0.05～0.1	0.2～0.39	0.39～0.78	1.56～3.13	6.25～12.5	0.1～0.2	0.39～0.78	—	—
	C.jejuni	≦0.025	0.025～0.05	0.1～0.2	0.39～0.78	0.39～0.78	0.78～1.56	0.1～0.2	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56
嫌気性菌	*Peptostrepto-coccus*属	0.1～0.2	0.2～0.39	0.39～0.78	3.13～6.25	1.56～3.13	3.13～6.25	0.78～1.56	1.56～3.13	—	—
	P.acnes	0.39～0.78	0.78～1.56	0.78～1.56	0.78～1.56	3.13～6.25	6.25～12.5	—	—	12.5	12.5～25
	C.difficile	0.78～1.56	0.78～1.56	6.25～12.5	6.25～12.5	50～100	50～100	6.25～12.5	12.5～25	—	—
	B.fragilis	0.2～0.39	0.39～0.78	0.78～1.56	1.56～3.13	12.5～25	25～50	1.56～3.13	6.25～12.5	12.5～25	25～50
その他	*C.trachomatis*	0.1	0.1*	0.78	1.56*	12.5	12.5*	1.56	3.13*	6.25	6.25*

＊MIC_{90}

・コレラ菌に対する抗菌力

臨床分離コレラ O1 菌 9 株に対する TFLX の抗菌力[16].

Vibrio cholerae O1 に対する抗菌力（10^6CFU/mL 接種時 MIC_{50}（μg/mL）／MIC_{90}（μg/mL）

試験菌（株数）	TFLX	CPFX	OFLX	NA
Vibrio cholerae O1 (9)	≦ 0.006 ／ 0.05	≦ 0.006 ／ 0.05	0.025 ／ 0.2	0.39 ／ 6.25

• MIC と MBC　　（μg／mL）

菌　種	接種菌量 (CFU/mL)	Tosufloxacin		Ciprofloxacin		Ofloxacin		Norfloxacin	
		MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
	1.3×10^7	0.05	0.05	0.20	0.39	0.39	0.78	1.56	1.56
Staphylococcus aureus	1.3×10^6	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	1.56
SMITH	1.3×10^5	0.0125	0.05	0.10	0.20	0.20	0.39	0.78	0.78
	1.3×10^4	0.0125	0.025	0.10	0.10	0.10	0.20	0.39	0.78
	1.1×10^7	0.0125	0.0125	0.0125	0.025	0.10	0.20	0.10	0.20
Escherichia coli	1.1×10^6	0.006	0.0125	0.0125	0.0125	0.05	0.05	0.05	0.05
ML4707	1.1×10^5	0.006	0.0125	0.0125	0.0125	0.05	0.05	0.05	0.05
	1.1×10^4	0.006	0.006	0.0125	0.0125	0.05	0.05	0.05	0.05
	1.4×10^7	1.56	3.13	0.78	1.56	6.25	12.5	3.13	6.25
Pseudomonas	1.4×10^6	0.78	1.56	0.78	1.56	6.25	6.25	3.13	6.25
aeruginosa GN11189	1.4×10^5	0.39	0.78	0.20	0.39	3.13	3.13	1.56	3.13
	1.4×10^4	0.39	0.39	0.20	0.39	0.78	1.56	0.78	1.56
	2.3×10^7	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5
Serratia marcescens	2.3×10^6	1.56	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25	6.25	12.5
GN7577	2.3×10^5	0.78	1.56	0.78	0.78	3.13	3.13	3.13	6.25
	2.3×10^4	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56	1.56	3.13

2）DNA gyrase 活性の阻害作用

大腸菌の DNA gyrase の supercoil 反応に対する 50％反応阻害濃度（ID_{50}）は，TFLX が CPFX，OFLX，NFLX より低値を示し，最も強く阻害した．

大腸菌の DNA gyrase 活性の阻害作用

薬　剤	ID_{50}（μg／mL）
TFLX	0.20
CPFX	0.29
OFLX	0.36
NFLX	0.43

3）各種実験感染に対する効果

黄色ブドウ球菌，肺炎球菌，化膿レンサ球菌等によるマウス実験感染に対して CPFX，NFLX，OFLX より優れた感染防御効果を示した [4,5,12,13,17].

マウス全身感染に対する感染防御効果

菌　　種	接種菌量 (cells/mouse)	薬　剤	MIC（μg/mL）		ED50（mg ／ mouse）
			10^8	10^6	
Staphylococcus aureus SMITH	8.3×10^5 ** (35LD50)	TFLX	0.025	0.025	0.011（0.009—0.013）*
		CPFX	0.39	0.39	0.165（0.130—0.210）
		NFLX	0.39	0.39	0.360（0.274—0.472）
		OFLX	0.39	0.20	0.072（0.059—0.087）
Streptococcus pneumoniae type Ⅲ	1.0×10^2 (5LD50)	TFLX	0.10	0.05	0.019（0.016—0.022）
		CPFX	0.78	0.39	0.40（0.33 —0.46 ）
		NFLX	1.56	1.56	0.60（0.51 —0.71 ）
		OFLX	0.78	0.78	0.16（0.13 —0.18 ）
Streptococcus pyogenes C-203	4.4×10^2 (11LD50)	TFLX	0.05	0.025	0.027（0.020—0.036）
		CPFX	0.78	0.78	0.30（0.24 —0.38 ）
		NFLX	1.56	1.56	0.42（0.35 —0.51 ）
		OFLX	0.78	0.78	0.20（0.16 —0.26 ）
Klebsiella pneumoniae KC-1	3.9×10^3 ** (98LD50)	TFLX	0.05	0.05	0.0094 (0.0073—0.0121)
		CPFX	0.05	0.05	0.0115 (0.0093—0.0142)
		NFLX	0.20	1.20	0.125（0.084 —0.183 ）
		OFLX	0.20	0.10	0.025（0.018 —0.034 ）
Pseudmonas aeruginosa E-2	1.3×10^6 ** (55LD50)	TFLX	0.10	0.10	0.160（0.116—0.220）
		CPFX	0.78	0.39	0.340（0.276—0.418）
		NFLX	1.56	0.78	1.90（1.41 —2.57 ）
		OFLX	3.13	1.56	0.025（0.49 —0.68 ）

LITCHFIELD-WILCOXON 法により算出.　　薬剤投与：感染２時間後１回経口投与.
＊　95％信頼限界値，　＊＊５％ムチン添加

３．薬理学的特徴

グラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌，トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）等に幅広い抗菌スペクトラムを示し，既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤に比べて同等ないしは強い抗菌力を示した [3～5,7,12～14].

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

疾患，起炎菌により異なる．

(2) 最高血中濃度到達時間 [18]

[錠剤　成人] [18]

健康成人に錠剤 150 ㎎（n=34）又は 300 ㎎（n=5）（トスフロキサシンとして 102mg, 204mg）を食後単回経口投与した時の Tmax はそれぞれ 2.00 時間，2.16 時間であった．

(3) 通常用量での血中濃度

1）単回経口投与 [19, 20]

1．血中濃度 [18]

健康成人に150mg, 300mgを食後単回経口投与したとき，トスフロキサシンの薬物動態は以下のとおりである．（図１）

投　与　量	150mg	300mg
Tmax（hr）	2.00	2.16
Cmax（μ g / mL）	0.54	1.06
$T_{1/2}$（hr）	4.85	4.44
AUC（μ g・hr / mL）	4.95	8.97

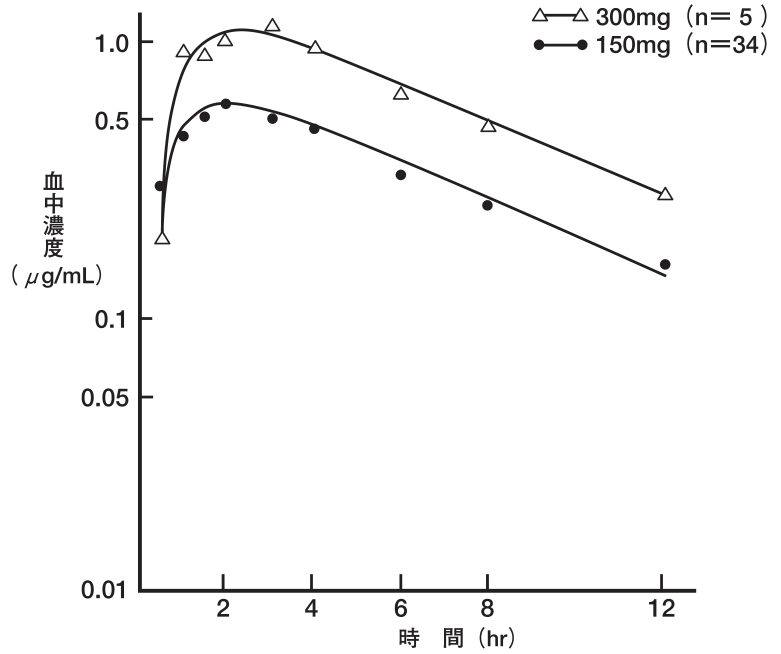


図１．単回投与時の血中濃度

2）連続経口投与 [19]

健康成人に本剤単回 150mg，１日３回７日間食後経口投与し，血清中濃度推移を検討した．その結果，投与第２，３，４，５，６，７日目の朝投与前の血清中濃度は 0.24～0.34μg/mL の範囲にあり，上昇傾向は認められなかった（図２）．

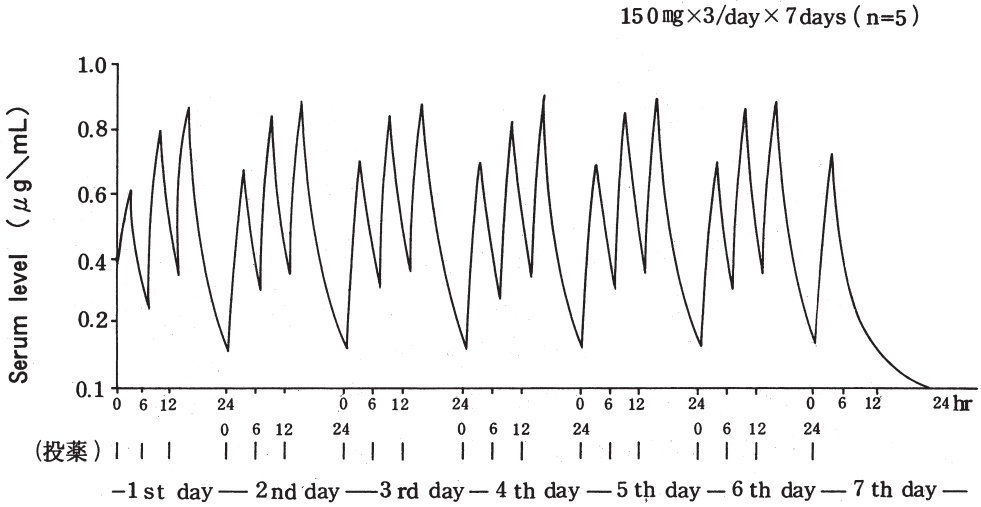


図２．連続投与時の血清中濃度

3）中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

健康成人に本剤 150mg（n=34）又は 300mg（n=5）を食後単回経口投与したときの薬物速度論的パラメータは次のとおりである [18]．

投与量	Vd/F *1 (L)	Ka *2 (hr^{-1})	Kal *3 (hr^{-1})	Tlag *4 (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC (μg·hr/mL)
150mg	144.3	1.32	0.143	0.11	4.85	0.54	2.00	4.95
300mg	143.1	1.38	0.156	0.38	4.44	1.06	2.16	8.97

*1　分布容積とバイオアベイラビリティの比
　　Fはトスフロキサシン投与量に対する比として計算
*2　吸収速度定数
*3　血中消失速度定数
*4　薬物が血清中にあらわれるまでの時間

(1) 吸収速度定数 [18]

[錠剤・成人] [18]

1.32～1.38 (/hr)

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

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数[18]

[錠剤・成人][18]

0.143～0.156 (/hr)

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

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積[18]

[錠剤・成人][18]

143.1～144.3 (L)

＊経口剤なので吸収率で補正した

(6) 血漿蛋白結合率[21]

ヒト：37.4％

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) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

乳汁中への移行が認められている[22]

(4) 髄液への移行性[23]

150mgを4例に単回経口投与したとき，髄液中濃度は3時間後に3例が測定限界値0.01 μg／mL以下で平均0.008μg／mLであった．また，300mgを19例に単回経口投与したとき，髄液中濃度は，3時間後に4例が測定限界以下で，平均0.040 μg／mLであった．

300mgを1例に3日間連続経口投与したとき，髄液中濃度は3時間後に0.07 μg／mLであった．

(5) その他の組織への移行性

1）扁桃組織

150～300mgを3例に単回経口投与したとき，組織内濃度は130～195分で0.66～1.08 μg／gを示した[24]．

2）喀痰

150mgを2例に単回経口投与したとき，最高喀痰中濃度は2～3時間目にそれぞれ0.31 μg／mL及び0.34 μg／mLの値が得られ，6～8時間後にも0.20 μg／mL前後の濃度が認められた[25]．

3）前立腺組織

150mgを5例に単回経口投与したとき，組織内濃度は2時間で平均0.120 μg／g，4時間で平均0.245 μg／gを示した[26]．

4）皮膚組織

450mg（分3）を2例に7日又は10日連続経口投与したとき，皮膚組織内濃度は最終投与後135分，225分で2.5 μg／g，1.43 μg／gを示した[27]．

5）その他

女性性器組織[28]，胆汁[29]，胆嚢組織[29]，耳漏[24]，唾液[30]，涙液[31]，抜歯創[30]，関節液[32]等に良好な移行が認められている．また，乳汁中へも移行する[22]．

5．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に本剤150mgを空腹時及び食後経口投与したときの尿中代謝物は，トスフロキサシン，トスフロキサシンのグルクロン酸抱合体，トスフロキサシンA，トスフロキサシンB及びそれらのグルクロン酸抱合体であった[33]（図3）．

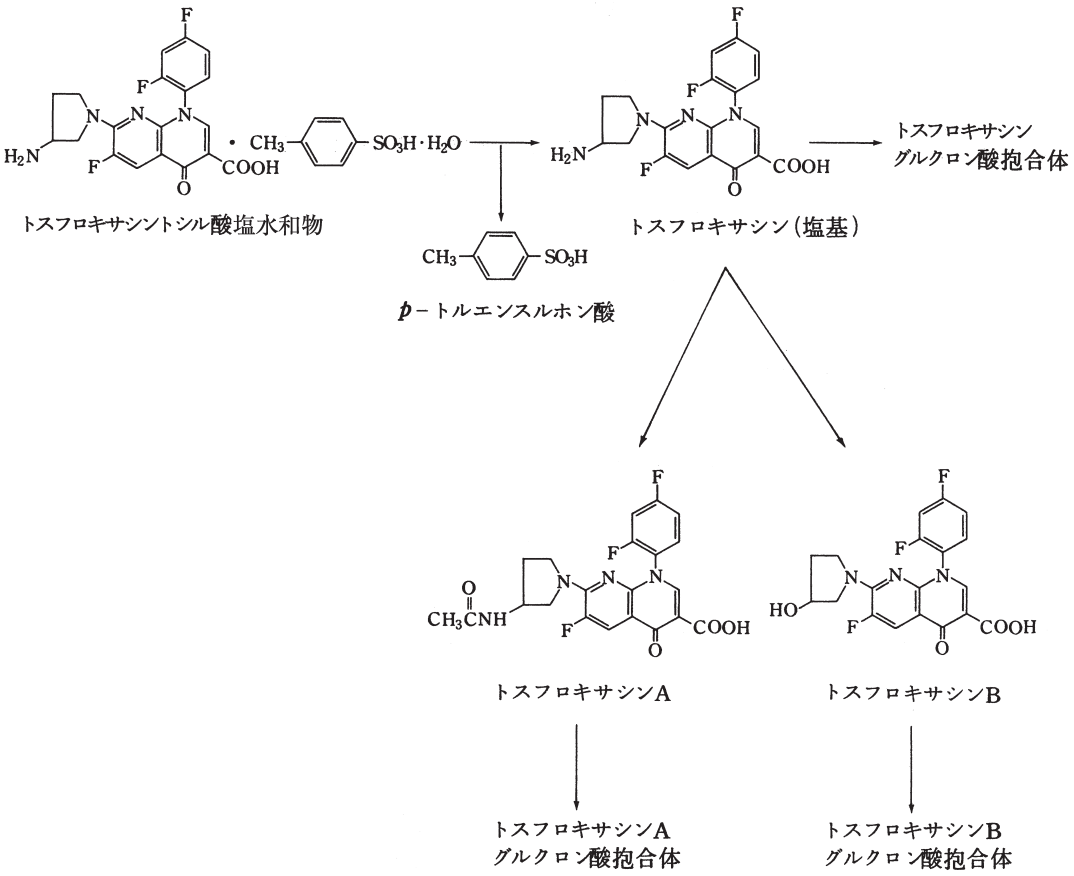


図3．ヒトの代謝経路

(2) 代謝に関する酸素（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

活性あり.

(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

主として尿中.

(2) 排泄率

1）単回経口投与

健康成人に 150mg を食後単回経口投与した場合の 24 時間までの未変化体の尿中回収率は 45.8% [19]，代謝物も含めた 24 時間までの尿中回収率は 50.7% [33] であった.

2）連日経口投与

健康成人に本剤 1 回 150mg，1 日 3 回 7 日間食後投与した場合の尿中回収率は 3 日までに定常状態に達し，蓄積は見られなかった [19].

連日経口投与による尿中回収率

第 1 日 24 時間迄	第 2 日 24 時間迄	第 3 日 24 時間迄	第 4 日 24 時間迄	第 5 日 24 時間迄	第 6 日 24 時間迄	第 7 日 24 時間迄
37.8	40.3	44.5	45.0	45.7	46.0	46.9

3）腎機能障害者の血中濃度・尿中排泄

腎機能障害者に 150mg を食後単回経口投与したとき，腎機能の低下に伴う半減期の延長，尿中排泄率の低下が認められている [34].

腎機能障害の程度 (Ccr：mL/min)	血中半減期 $T_{1/2}$（hr）	尿中回収率（%） (0 ～ 12hr)
正常（Ccr ≧ 80）	3.9	40.8
軽度（80 ＞ Ccr ≧ 50）	4.0	38.2
中等度（50 ＞ Ccr ≧ 20）	9.8	14.8
高度（20 ＞ Ccr）	10.5	2.8

(3) 排泄速度

未変化体の蓄積尿中排泄率は，食後投与後 24 時間で 45.8％であった[19]（図４）.

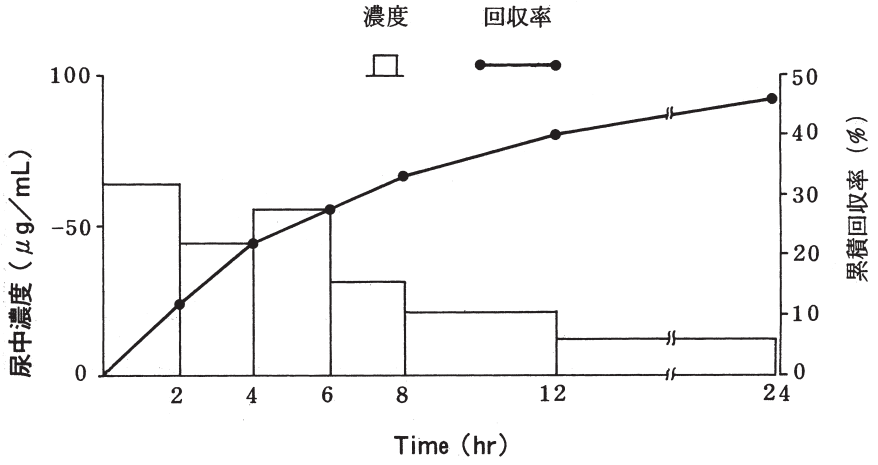


図４．尿中排泄

７．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

血液透析者２例に 150mg を単回投与したとき，それぞれ投与３時間後に 1.6 μｇ／ mL，1.5 時間後に 1.65 μｇ／ mL の血中濃度ピーク値を示し，投与３時間後から５時間の透析で透析液中に 8.33％及び 7.31％回収された[34].

(3) 直接血液灌流

吸着装置を用いた実験系での薬剤除去率は，5.8 ～ 23.5％であった[34].

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

■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．

(解説)

(2) 平成 5 年 11 月 24 日薬発第 999 号に基づき，「禁忌」の項へ重複記載した．

3．効能・効果に関連する使用上の注意

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む），急性気管支炎，感染性腸炎，副鼻腔炎への使用にあたっては，「抗微生物薬適正使用の手引き」[2] を参照し，抗菌薬投与の必要性を判断した上で，本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること．

(解説)

2017 年 6 月 1 日に，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「抗微生物薬適正使用の手引き　第一版」[2] が発出されたことを受け，「咽頭・喉頭炎」，「扁桃炎」，「急性気管支炎」，「感染性腸炎」又は「副鼻腔炎」のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項となる．本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のために＜効能・効果に関連する使用上の注意＞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』に基づく．)

4．用法・用量に関連する使用上の注意

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 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．[「薬物動態」の項参照]

(2) 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．

(3) 腸チフス，パラチフスには，除菌を確実にするため 14 日間投与する．なお，投与中は，臨床検査値の異常変動等の発現に注意すること．

(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．

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(「薬物動態」の項参照)〕

(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〔痙攣をおこすことがある〕

(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[35]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」及び「重大な副作用」の項参照)〕

(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(解説)

(1) 腎機能障害者での吸収・排泄試験において，腎機能障害の程度に応じて血中半減期の延長と尿中排泄率の低下を認めた[34]ため．

(2) 痙攣性疾患を合併する患者での痙攣発現の症例が収集されたため．

(3) 動物実験においてノルフロキサシン，オフロキサシン，ペフロキサシン（国内未承認）の神経筋伝達遮断作用が示されており，他のフルオロキノロン系抗菌剤においても同様の作用が発現する可能性があることが報告されているため[35]．また，他のフルオロキノロン系抗菌剤においては実際に「重症筋無力症の悪化」が報告されているため．

(4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成 31 年 1 月 10 日付）に基づき追記した．

フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究[36～39]及び非臨床試験[40]の文献が報告された．それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから , 添付文書による注意喚起が必要と判断し , 追記した．なお，承認日から 2018 年 10 月において，国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い．

(5) 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[41]ため.

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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」及び「重大な副作用」の項参照）

(解説)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成 31 年 1 月 10 日付）に基づき追記した.

フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究[36～39]及び非臨床試験[40]の文献が報告された．それら複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることから，添付文書による注意喚起が必要と判断し，追記した.

なお，承認日から 2018 年 10 月において，国内での大動脈瘤及び乖離関連症例の副作用症例報告は無い.

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〔下記　注）参照〕．	(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 $GABA_A$ の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．

注）健康成人にテオフィリン１日 400mg と本剤１日 450mg を併用したところ，テオフィリンの最高血中濃度は，併用３日目で 1.13 倍，５日目で 1.23 倍の上昇を示した．

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査では，副作用は 4,424 例中 143 例（3.23％）であった．また，承認後６年間(1990 年1月～1996 年1月)の使用成績調査では，25,129 例中 192 例(0.76％)であった．再審査終了時において，副作用は総症例 29,553 例中 335 例 (1.13％) に認められ，発現件数は 400 件であった．その主なものは，発疹 66 件 (0.22％)，胃･腹部不快感 57 件 (0.19％)，下痢・軟便 43 件（0.15％）等であった．

（1）重大な副作用

1）ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，浮腫，発赤等）（頻度不明)：ショック，アナフィラキシー(呼吸困難，浮腫，発赤等)をお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)（頻度不明)：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）（頻度不明)：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（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（頻度不明)：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（頻度不明)：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（出血性大腸炎：0.1％未満)：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（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．

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 (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**（頻度不明）：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**（頻度不明）：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」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 重大な副作用（類薬）

1）アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害：他のニューキノロン系抗菌剤でアキレス腱炎，腱断裂等の腱障害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.

2）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[2)]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

以下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.

	0.1 ～ 1 %未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]	発疹	そう痒感, 蕁麻疹, 発熱	光線過敏症
腎臓		BUN 上昇，血尿	クレアチニン上昇
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇, ビリルビン上昇	
消化器	胃・腹部不快感, 悪心，下痢・軟便, 胃・腹痛	嘔吐，腹部膨満感, 食欲不振，便秘, 口内炎，口渇，舌炎	
血液			白血球減少[注)], 好酸球増多[注)], 血小板減少[注)], 貧血
精神神経系		頭痛，めまい, しびれ[注)]，不眠, 振戦[注)]	幻覚[注)]
その他		倦怠感	関節痛，味覚異常

[注)] あらわれた場合には投与を中止すること.

(2) 項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（トスキサシンとオゼックスの合算データ）

時期／対象	承認時迄の調査	使用成績調査の累計（平成2年1月23日～平成8年1月22日）	計
調査施設数	383	2,070	2,453
調査症例数	4,424	25,129	29,553
副作用発現症例数	143	192	335
副作用発現件数	173	227	400
副作用発現症例率（%）	3.23	0.76	1.13
副作用の種類			
〈皮膚・皮膚付属器障害〉注)	30 (0.68)	53 (0.21)	83 (0.28)
急性蕁麻疹		1 (0.004)	1 (0.003)
血管浮腫	2 (0.05)		2 (0.01)
紅斑性発疹		1 (0.004)	1 (0.003)
紅斑	1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
蕁麻疹	4 (0.09)	4 (0.02)	8 (0.03)
水疱		1 (0.004)	1 (0.003)
そう痒	7 (0.16)	3 (0.01)	10 (0.03)
眼瞼瘙痒感		1 (0.004)	1 (0.003)
丘疹	1 (0.02)	1 (0.004)	2 (0.01)
小丘疹		1 (0.004)	1 (0.003)
発疹	15 (0.34)	20 (0.08)	35 (0.12)
中毒疹		1 (0.004)	1 (0.003)
顔面皮疹		1 (0.004)	1 (0.003)
皮疹	3 (0.07)	8 (0.03)	11 (0.04)
薬疹	1 (0.02)	8 (0.03)	9 (0.03)
〈筋・骨格系障害〉	0 (0.0)	1 (0.004)	1 (0.003)
筋肉痛		1 (0.004)	1 (0.003)
〈中枢・末梢神経系障害〉	16 (0.36)	14 (0.06)	30 (0.10)
嗄声	1 (0.02)		1 (0.003)
頭がボーッとした感じ	1 (0.02)	1 (0.004)	2 (0.01)
手指振戦	1 (0.02)		1 (0.003)
ふるえ		1 (0.004)	1 (0.003)
頭痛	8 (0.18)	5 (0.02)	13 (0.04)
頭重（感）		1 (0.004)	1 (0.003)
しびれ感		2 (0.01)	2 (0.01)
めまい	5 (0.11)	1 (0.004)	6 (0.02)
ふらふら感		2 (0.01)	2 (0.01)
頭のふらつき		1 (0.004)	1 (0.003)
〈自律神経系障害〉	3 (0.37)	2 (0.01)	5 (0.02)
眼瞼発赤		1 (0.004)	1 (0.003)
発赤	2 (0.05)	1 (0.004)	3 (0.01)
発汗	1 (0.02)		1 (0.003)
〈精神障害〉	4 (0.09)	0 (0.0)	4 (0.01)
眠気	1 (0.02)		1 (0.003)
不眠	3 (0.07)		3 (0.01)
〈消化管障害〉	93 (2.10)	100 (0.4)	193 (0.65)
胃炎		4 (0.02)	4 (0.01)
嘔気	11 (0.25)	9 (0.04)	20 (0.07)
悪心	7 (0.16)	4 (0.02)	11 (0.04)
吐き気	2 (0.05)	4 (0.02)	6 (0.02)
むかつき		1 (0.004)	1 (0.003)
嘔吐	5 (0.11)	4 (0.02)	9 (0.03)
下痢	20 (0.45)	17 (0.07)	37 (0.13)
軟便	4 (0.09)	2 (0.01)	6 (0.02)
口内炎	2 (0.05)		2 (0.01)
舌アフタ（形成）		1 (0.004)	1 (0.003)
口渇	1 (0.02)		1 (0.003)
胃不調		1 (0.004)	1 (0.003)
胃もたれ感		4 (0.02)	4 (0.01)
食欲不振	9 (0.20)		9 (0.03)
食思不振		3 (0.01)	3 (0.01)
舌荒れ		1 (0.004)	1 (0.003)
腹痛	3 (0.07)	5 (0.02)	8 (0.03)
胃重圧感	1 (0.02)		1 (0.003)

時期／対象	承認時迄の調査	使用成績調査の累計（平成2年1月23日～平成8年1月22日）	計
胃部不快感	19 (0.43)	26 (0.10)	45 (0.15)
胃痛	8 (0.18)	13 (0.05)	21 (0.07)
上腹部痛		2 (0.01)	2 (0.01)
心窩部不快感	1 (0.02)	1 (0.004)	2 (0.01)
腹部不快感	1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
心窩部痛	4 (0.09)	2 (0.01)	6 (0.02)
便秘	5 (0.11)	1 (0.004)	6 (0.02)
腹部膨満感	2 (0.05)	1 (0.004)	3 (0.01)
口唇腫張		1 (0.004)	1 (0.003)
出血性大腸炎		1 (0.004)	1 (0.003)
胃腸症状	1 (0.02)		1 (0.003)
〈肝臓・胆管系障害〉	0 (0.0)	14 (0.06)	14 (0.05)
肝機能異常		4 (0.02)	4 (0.01)
肝機能障害		1 (0.004)	1 (0.003)
肝障害		1 (0.004)	1 (0.003)
AST（GOT）上昇		4 (0.02)	4 (0.01)
ALT（GPT）上昇		4 (0.02)	4 (0.01)
γ—GTP 上昇		1 (0.004)	1 (0.003)
ビリルビン値上昇		1 (0.004)	1 (0.003)
トランスアミナーゼ(値)上昇		1 (0.004)	1 (0.003)
〈代謝・栄養障害〉	0 (0.0)	3 (0.01)	3 (0.01)
Al－P 上昇		1 (0.004)	1 (0.003)
LDH 上昇		2 (0.01)	2 (0.01)
〈心・血管障害（一般）〉	0 (0.0)	1 (0.004)	1 (0.003)
顔面蒼白		1 (0.004)	1 (0.003)
〈心拍数・心リズム障害〉	1 (0.02)	0 (0.0)	1 (0.003)
動悸	1 (0.02)		1 (0.003)
〈血管（心臓外）障害〉	0 (0.0)	1 (0.004)	1 (0.003)
冷感		1 (0.004)	1 (0.003)
〈呼吸器系障害〉	1 (0.02)	1 (0.004)	2 (0.01)
喘息		1 (0.004)	1 (0.003)
咳	1 (0.02)		1 (0.003)
〈血小板・出血凝血障害〉	1 (0.02)	0 (0.0)	1 (0.003)
紫斑	1 (0.02)		1 (0.003)
〈泌尿器系障害〉	0 (0.0)	5 (0.02)	5 (0.02)
腎機能異常		1 (0.004)	1 (0.003)
腎障害		1 (0.004)	1 (0.003)
蛋白尿		1 (0.004)	1 (0.003)
BUN 上昇		1 (0.004)	1 (0.003)
血尿		1 (0.004)	1 (0.003)
〈一般的全身障害〉	7 (0.16)	15 (0.06)	22 (0.07)
顔面浮腫		5 (0.02)	5 (0.02)
眼瞼腫脹		3 (0.01)	3 (0.01)
胸部痛		1 (0.004)	1 (0.003)
発熱	1 (0.02)		1 (0.003)
倦怠感	2 (0.05)		2 (0.01)
気分不良		1 (0.004)	1 (0.003)
全身倦怠感		2 (0.01)	2 (0.01)
頸部浮腫		1 (0.004)	1 (0.003)
顔面潮紅	1 (0.02)		1 (0.003)
のぼせ感	2 (0.05)		2 (0.01)
四肢浮腫		2 (0.01)	2 (0.01)
下肢脱力感		1 (0.004)	1 (0.003)
脱力感	1 (0.02)		1 (0.003)
〈抵抗機構障害〉	0 (0.0)	2 (0.01)	2 (0.01)
菌交代現象		2 (0.01)	2 (0.01)

注）器官別大分類欄は例数

臨床検査値異常変動発現状況

検　査　項　目	治　験　時	使用成績調査
肝臓・胆管系障害		
A／G 低下	0／　－	1／1,754（　0.06%）
AST（GOT）上昇	48／2,613（ 1.84%）	23／2,834（　0.81%）
ALT（GPT）上昇	56／2,608（ 2.15%）	24／2,839（　0.85%）
総ビリルビン上昇	3／1,941（ 0.15%）	3／2,226（　0.13%）
直接ビリルビン上昇	2／　－	
LAP 上昇	4／　－	3／　42（　7.14%）
ZTT 上昇	0／　－	1／　47（　2.13%）
γ－GTP 上昇	7／　966（ 0.72%）	15／2,177（　0.69%）
代謝・栄養障害		
Al－P 上昇	9／2,509（ 0.36%）	6／2,555（　0.23%）
LDH 上昇	11／1,194（ 0.92%）	7／2,411（　0.29%）
無機リン上昇	0／　－	1／　3（ 33.3　%）
CPK 上昇	0／　－	1／　25（　4.00%）
K 上昇	2／1,697（ 0.12%）	2／2,422（　0.08%）
総コレステロール上昇	0／　－	1／　155（　0.65%）
総コレステロール低下	0／　－	1／　155（　0.65%）
中性脂肪上昇	0／　－	2／　117（　1.71%）
Na 上昇	0／1,697（ 0.00%）	3／2,421（　0.12%）
尿酸上昇	0／　－	2／　79（　2.53%）
血清総蛋白減少	1／　－	1／　44（　2.27%）
尿糖	1／1,730（ 0.06%）	0／3,298（　0.00%）
アミラーゼ上昇	0／　－	1／　36（　2.78%）
アミラーゼ低下	0／　－	1／　36（　2.78%）
アルブミン低下	0／　－	1／　11（　9.09%）
Cl 上昇	0／1,675（ 0.00%）	1／2,382（　0.04%）
Fe 上昇	0／　－	1／　5（ 20.0　%）
α_2 グロブリン分画低下	0／　－	1／　1（100　　%）
赤血球障害		
ヘモグロビン減少	0／2,717（ 0.00%）	7／3,146（　0.22%）
赤血球数減少	0／2,717（ 0.00%）	4／3,180（　0.13%）
ヘマトクリット値低下	0／2,709（ 0.00%）	5／3,124（　0.16%）
白血球・網内系障害		
好酸球比増加	21／2,143（ 0.98%）	3／1,896（　0.16%）
好中球比減少	2／2,135（ 0.09%）	1／1,953（　0.05%）
単球比増加	2／2,143（ 0.99%）	0／1,895（　0.00%）
白血球数増加	0／2,727（ 0.00%）	4／3,114（　0.13%）
白血球数減少	13／2,727（ 0.48%）	3／3,114（　0.10%）
リンパ球比増加	1／2,179（ 0.05%）	1／1,942（　0.05%）
リンパ球比減少	0／2,179（ 0.00%）	1／1,942（　0.05%）
異形リンパ球増加	0／　－	1／　1（100　　%）
血小板・出血凝血障害		
血小板数増加	1／2,419（ 0.04%）	0／2,760（　0.00%）
血小板数減少	1／2,419（ 0.04%）	1／2,760（　0.04%）
プロトロンビン時間延長	2／　198（ 1.01%）	0／　256（　0.00%）
泌尿器系障害		
血清クレアチニン上昇	4／2,488（ 0.16%）	9／2,709（　0.33%）
血清クレアチニン低下	0／2,488（ 0.00%）	1／2,709（　0.04%）
尿潜血	0／　－	1／　72（　1.39%）
尿比重低下	1／　－	0／　0
尿蛋白	2／2,267（ 0.09%）	3／3,333（　0.09%）
尿沈渣	0／　－	2／2,866（　0.07%）
尿沈渣（赤血球）	1／　－	0／　0
BUN 上昇	8／2,506（ 0.32%）	22／2,752（　0.80%）
BUN 低下	0／2,506（ 0.00%）	1／2,752（　0.04%）
結晶尿	1／1,672（ 0.06%）	0／　0
一般的全身障害		
血沈亢進	2／　－	6／1,544（　0.39%）
CRP 陽性／上昇	1／　－	13／2,209（　0.59%）

－：検査症例数不明

(3) 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

要因別副作用発現頻度一覧表（使用成績調査のデータ）

検討要因	調査症例数	副作用無の症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例数（%）	太枠内のセルγ²検定
皮膚科領域感染症	859	849	10	12	1.2	
表在性皮膚感染症・ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	153	150	3	3	2.0	
深在性皮膚感染症	380	374	6	4	1.6	
リンパ管・リンパ節炎	61	60	1	1	1.6	
慢性膿皮症	277	274	3	4	1.1	
外科領域感染症	514	509	5	6	1.0	
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	499	494	5	6	1.0	
乳腺炎	15	15	0	0	0	
肛門周囲膿瘍	21	21	0	0	0	
整形外科領域	64	61	3	3	4.7	
骨髄炎	47	46	1	1	2.1	
関節炎	17	15	2	2	11.8	
呼吸器感染症	3,708	3,686	22	25	0.6	
咽頭・喉頭炎	1,219	1,214	5	5	0.4	
扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）	540	537	3	3	0.6	
急性気管支炎	1,332	1,327	5	5	0.4	
肺炎	302	301	1	1	0.3	
慢性呼吸器病変の二次感染	560	551	9	11	1.6	
尿路感染症	3.962	3,933	29	33	0.7	
膀胱炎	2.622	2,600	22	25	0.8	
腎盂腎炎	409	406	3	3	0.7	
前立腺炎（急性症，慢性症）	402	399	3	3	0.7	
精巣上体炎（副睾丸炎）	108	108	0	0	0	
尿道炎	532	530	2	2	0.4	
胆道感染症	50	50	0	0	0	検定せず
胆嚢炎	37	37	0	0	0	
胆管炎	16	16	0	0	0	
感染性腸炎	319	319	0	0	0	
感染性腸炎	319	319	0	0	0	
産婦人科領域感染症	273	268	5	8	1.8	
バルトリン腺炎	43	42	1	1	2.3	
子宮内感染	133	132	1	1	0.8	
子宮付属器炎	98	95	3	6	3.1	
眼科領域感染症	151	149	2	3	1.3	
眼瞼炎※	19	19	0	0	0	
涙嚢炎	22	21	1	1	4.5	
麦粒腫	81	80	1	2	1.2	
瞼板腺炎	29	29	0	0	0	
耳鼻科領域感染症	902	892	10	12	1.1	
外耳炎	54	53	1	1	1.9	
中耳炎	406	402	4	4	1.0	
副鼻腔炎	436	432	4	6	0.9	
化膿性唾液腺炎	24	23	1	1	4.2	
歯科・口腔外科領域感染症	850	841	9	11	1.1	
歯周組織炎	497	495	2	2	0.4	
歯冠周囲炎	227	222	5	7	2.2	
顎炎	160	158	2	2	1.3	
承認効能外	831	824	7	8	0.8	

※ 2004 年 10 月再評価結果の通知により適応症より削除

検討要因		調査症例数	副作用無の症例数		副作用発現症例数		副作用発現症例率(%)		太枠内のセルγ2検定
性別	男	5,861	5,828		33		0.6		p = 0.004
	女	6,391	6,325		66		1.0		
年齢1	～19歳	514	511		3		0.6		p = 0.374
	20～29歳	2,012	2,003		9		0.4		
	30～39歳	1,815	1,799		16		0.9		
	40～49歳	1,856	1,835		21		1.1		
	50～59歳	1,911	1,894		17		0.9		
	60～69歳	1,839	1,825		14		0.8		
	70～79歳	1,553	1,538		15		1.0		
	80歳～	754	750		4		0.5		
年齢2	小児 (　～15歳)	119	118		1		0.8		p = 0.993
	成人 (16～64歳)	8,973	8,901		72		0.8		
	高齢者 (65歳～)	3,162	3,136		26		0.8		
入外	入　院	1,740	1,724		16		0.9		p = 0.554
	外　来	10,114	10,036		78		0.8		
	入院⇔外来	324	320		4		1.2		
1日投与量	150mg以下	23	21	合計	1	合計2	4.5	合計	p = 0.342 (参考値)
	150mg超300mg未満	89	88	109	1		1.1	1.8	
	300mg以上450mg以下	11,847	11,756		87		0.7		
	450mg超600mg以下	271	268		3		1.1		
	600mg超	25	23		2		8.0		
総投与量	3,150mg以下	12,255	－		70		0.6		検定せず
	3,150mg超6,300mg以下	5,532	－		17		0.3		
	6,300mg超	1,878	－		11		0.6		
投与期間	1～　3日	12,255	－		45		0.4		検定せず
	4～　7日	11,620	－		26		0.2		
	8～ 14日	5,918	－		16		0.3		
	15～ 30日	2,054	－		10		0.5		
	31～180日	427	－		2		0.5		
	181日～	31	－		0		0		
併用薬	有	9,216	9,135		81		0.9		p = 0.127
	無	3,035	3,017		18		0.6		
併用薬種類	解熱鎮痛消炎剤	3,007	2,982		25		0.8		検定せず
	中枢神経用薬	1,122	1,116		6		0.5		
	末梢神経用薬、感覚器官用薬	619	611		8		1.3		
	循環器官用薬	990	983		7		0.7		
	呼吸器官用薬	1,955	1,940		15		0.8		
	消化器官用薬	3,440	3,400		40		1.2		
	代謝性医薬品	3,818	3,796		22		0.6		
	抗生物質製剤、化学療法剤	811	800		11		1.4		
	その他	1,802	1,786		16		0.9		
合併症	有	3,806	3,771		35		0.9		p = 0.314
	無	8,331	8,269		62		0.7		
合併症種類	感染症及び寄生虫症	176	174		2		1.1		検定せず
	新生物	350	346		4		1.1		
	内分泌、栄養及び代謝疾患並びに免疫障害	571	567		4		0.7		
	血液及び造血器の疾患	60	57		3		5.0		
	精神障害、神経系及び感覚器の疾患	469	463		6		1.3		
	循環器系の疾患	1,080	1,070		10		0.9		
	呼吸器系の疾患	452	446		6		1.3		
	消化器系の疾患	194	191		3		1.5		
	泌尿器系の疾患	292	290		2		0.7		
	皮膚及び皮下組織の疾患	101	100		1		1.0		
	筋骨格系及び結合組織の疾患	150	149		1		0.7		
	その他	844	835		9		1.1		
賛否	有	551	534		17		3.1		p=0.1.38E－06 (Fisher)
	無	11,247	11,170		77		0.7		
重症度	軽　症	4,323	4,289		34		0.8		p = 0.746
	中等症	7,111	7,055		56		0.8		
	重　症	660	653		7		1.1		

手術の有無については該当データなし.

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

■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

（1）重大な副作用

1）ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，浮腫，発赤等）（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー(呼吸困難，浮腫，発赤等)をお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

以下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.

	0.1 ～ 1 %未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]	発疹	そう痒感, 蕁麻疹, 発熱	光線過敏症

[注)] あらわれた場合には投与を中止すること.

試験法については該当資料なし.

9. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）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.

(解説)

高齢者 5 例に 150mg 錠を投与し，Tmax，$T_{1/2}$ の増加及び尿中回収率の低下等が報告されている [41] ため.

なお，使用成績調査においては，高齢者（65 歳以上）の副作用発現頻度について，成人群との間に差は認められなかった．また，高齢者を 10 歳刻みで層別して副作用発現率をみたが，高齢化に伴う発現頻度の上昇は認められなかった．高齢者での副作用に特に問題となるものは認められなかった.

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 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
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕.
(2) 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
〔母乳中への移行が報告されている〕.

(解説)

(1) 臨床試験において使用経験がないため.
なお，使用成績調査及び特別調査で収集した計 10 症例に本剤投与時の副作用の発現は認められず，出産時についてもいずれの症例も母子とも本剤によると考えられる異常は認められなかった.

(2) 乳汁中への移行が認められている[22] ため.

11. 小児等への投与

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〔「その他の注意」の項参照〕.

(解説)

臨床試験において使用経験がないため.
なお，使用成績調査及び特別調査における副作用発現率は 0.8％（1 ／ 119）で，成人あるいは高齢者群と比較して差は認められなかった．収集例に乳児 1 例及び幼児 5 例が含まれていたが，これらの症例に問題点は認められなかった.

12. 臨床検査値に及ぼす影響

「8．副作用」の「臨床検査値異常変動発現状況」参照.

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕.

15. その他の注意

動物実験（幼若犬）に 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[42].

16. その他

「Ⅸ -2.（4）」の「その他の特殊毒性」参照.

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．一般薬理

トスフロキサシントシル酸塩水和物の中枢神経系，呼吸・循環器系，自律神経系及び平滑筋，腎機能及び血液に対する一般薬理試験において，臨床用量で問題となる作用は認められなかった[43]．

マウスに脳内単独投与した場合，痙攣誘発作用は弱く，またフェンブフェンの薬理活性本体であるビフェニル酢酸の併用によっても，トスフロキサシンの痙攣誘発作用は増強されなかった[30,44]．

マウス脳シナプス膜を用い，GABA の受容体との結合に及ぼす影響を検討した結果，その阻害作用は弱く，非ステロイド系消炎鎮痛剤との共存下においても阻害作用はほとんど増強されなかった[45]．

2．毒性

(1) 単回投与毒性試験[46]

急性毒性（LD_{50}）

（mg／kg）

動　物	週　齢	性別	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ヵ月	♀	＞3,000	－	－	－

（　）95％信頼限界値

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 300～3,000mg／kg を，またビーグル犬に 70～600mg／kg を 4 週間経口投与した試験で，ラットでは中～高用量群に腎尿細管腔での結晶析出，腎の軽度～中等度の組織学的異常が，またビーグル犬では嘔吐，流涎，GPT の上昇，また 600mg／kg 投与群の 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．これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した．最大無影響量は各々 300mg／kg，70mg 未満／kg であった．

ラット[47]に 80～2,000mg／kg を，またビーグル犬[48]に 25～400mg／kg を 6 ヵ月間経口投与した試験で，ラットでは 80mg／kg 投与群を除く各投与群に軟便及び盲腸腔の拡張が，中～高用量群に腎尿細管腔での結晶析出，腎の軽度～中等度の組織学的異常が，またビーグル犬では 400mg／kg 投与群に軽度の体重減少が認められた．これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した．最大無影響量は各々 80mg／kg，100mg／kg であった．

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット親動物に対する一般毒性学的無影響量は 80mg／kg 未満，生殖能力に対する無影響量は 3,000mg／kg，胎仔に対する無影響量は 3,000mg／kg であった[49]．

2) 器官形成期投与試験

ラット[49]に 80 ～ 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，胎仔とも特に異常が認められなかった．

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 80 ～ 3,000mg／kg を経口投与した周産期及び授乳期投与試験では，4 日齢仔に脛骨に変形が観察されたが，この変形は 17 ～ 18 週齢仔ではみられなかった[49]．

(4) その他の特殊毒性

1) 関節毒性試験

幼若ビーグル犬に 50mg／kg，500mg／kg を 14 日間経口投与した試験で，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．幼若ラット，また，成熟動物の亜急性・慢性毒性試験[48]ではこのような関節毒性は認められなかった．

2) 抗原性試験

モルモット，ウサギ，マウス，ラット，イヌ及び試験管内で抗原性試験を行ったが，いずれも陰性であり，抗原性は認められなかった[50]．

3) 変異原性試験

微生物を用いた復帰変異試験，培養細胞を用いた染色体異常及び姉妹染色分体交換試験[51]，マウスを用いた小核試験及び染色体異常試験[51]を行ったが，変異原性は認められなかった．

4) 腎毒性試験

マウス，ウサギで腎毒性試験を行い，腎の組織学的異常を認めたので，セファレキシン (CEX) 及びセファロチン (CET) と比較したが，本薬の腎毒性は CET と同程度で，CEX より弱かった．また，腎障害モデルに対して，その障害を増強する作用は認められなかった[52]．

5) 光毒性及び光アレルギー試験

モルモットでの光毒性試験を行ったが，光毒性は認められなかった．光アレルギー試験は，本薬で陽性であったが，NA 及び OFLX でも認められ，本薬特有のものではなかった．

6) 細胞毒性試験

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 μg／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[53]．また，2 時間処理では 40 μg／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．

7) 眼毒性試験

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中には，イヌ及びネコに対して網膜障害作用を示すものがあるので，本薬をイヌに経口投与して眼に対する影響を検討した．本薬では眼毒性は認められなかったが，NA では異常が認められた．

3．動物での体内動態

(1) 吸収

本薬をマウス，ラット，ウサギ及びイヌに100mg／kgの単回経口投与した時の血清中濃度は，マウス，イヌ，ウサギ，ラットの順で高く，マウスで投与30分後，イヌで4時間後，ウサギ及びラットで2時間後に最高濃度に達した．半減期はラット2.5時間，ウサギ3.3時間，マウス4.0時間，イヌ6.5時間の順であった[21]（図5）．

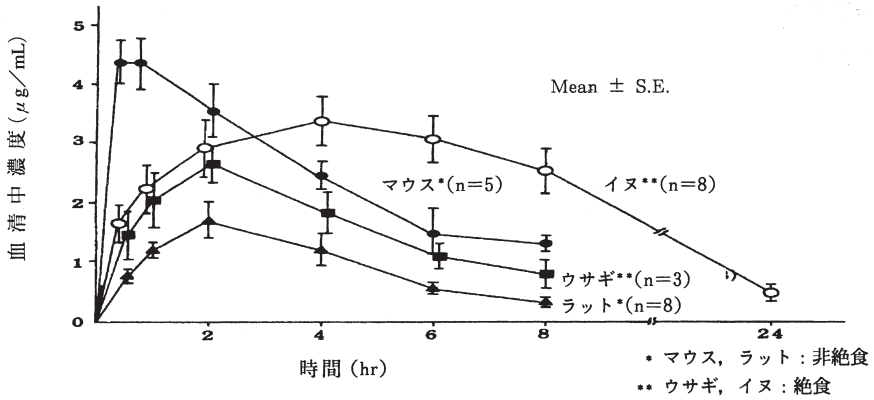


図5．各動物における経口投与後の血清中濃度

(2) 分布

マウスに^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物50mg／kgを単回経口投与した結果，投与後30分から4時間後に分布が認められた．その放射能は脳，脊髄及び眼球を除くほぼ全身に広く分布し，大部分の臓器及び組織中で血中濃度以上の濃度を示した．投与24時間後では尿及び消化管内容物を除いてほとんど放射能は認められなかった[54]．

ラットに本薬100mg／kgを単回経口投与した時の各組織内濃度をバイオアッセイ法で測定した．本薬は各組織に速やかに分布し，眼球，脂肪，脳を除く他の組織で血清よりも高く推移した[21]．

ラットに^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物10mg／kg及び50mg／kgを単回経口投与した結果，投与後1時間ですでに広く全身に分布が認められた．その分布傾向は脳，脊髄等の中枢神経系を除く各臓器及び組織に高く認められ，血漿中濃度と相関した推移を示した．また，臓器及び組織内濃度は10mg／kgと50mg／kgでdose-responseが認められた[54]．

ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物100mg／kgを1日2回経口投与した時の初回及び12回連続投与の血清中濃度，尿中排泄率及び組織内濃度を測定した．その結果，初回投与時と12回連続投与時の血清中濃度，尿中排泄率及び組織内濃度には大きな差が認められず，蓄積性はみられなかった[21]．

(3) 代謝

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルに本薬あるいは^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物50mg／kgを単回経口投与した時の尿中，糞中及び胆汁中の代謝物は，マウスでは代謝物A，未知物質（M-1），トスフロキサシンのグルクロン酸抱合体であり，ラットでは代謝物A，トスフロキサシンと代謝物Aのグルクロン酸抱合体であり，ウサギでは代謝物Aであり，イヌではトスフロキサシンのグルクロン酸抱合体であり，サルでは代謝物A及びB，

トスフロキサシンと代謝物 A 及び B のグルクロン酸抱合体であった[55].

各動物における血清蛋白結合率は，マウス 54.6％，ラット 51.8％，ウサギ 34.9％，イヌ 27.1％であった[21].

(4) 排泄

本薬をマウス，ラット，ウサギ及びイヌに 100mg／kg の単回経口投与した時の尿中排泄率は, マウス 21.1％（0～24 時間), ラット 11.5％（0～24 時間), ウサギ 15.2％（0～8 時間), イヌ 2.7％（0～24 時間）であった[21].

各種動物における経口投与後の尿中排泄率

動　物	動物数	用量（mg/kg）	尿中排泄率（％）
マウス* (0 － 24hr)	10	100	21.1 ± 1.6
ラット* (0 － 24hr)	10	100	11.5 ± 0.6
ウサギ** (0 － 24hr)	3	100	15.2 ± 4.5
イヌ** (0 － 24hr)	8	100	2.7 ± 0.6

*非絶食時　**絶食時

また，^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg／kg をラットに単回経口投与し，尿中, 糞中排泄を検討した．その結果, 尿中（0～120 時間）に約 35％, 糞中（0～120 時間）に約 65％が排泄された[54]．マウスに ^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg／kg を経口投与した時，尿中（0～120 時間）へは約 42％，糞中（0～120 時間）へは約 56％が排泄された[54]．また，ラットに ^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg／kg を単回経口投与した時，胆汁（0～24 時間）へは約 27％が排泄された[54].

(5) その他

^{14}C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg／kg を 1 日 1 回，10 日間マウスに連続経口投与し，連日尿中，糞中に排泄される放射能を測定した．その結果，尿中及び糞中へ排泄される放射能は，実験期間中ほぼ一定であり，単回投与と同様速やかで，蓄積性は見られなかった[54].

X．取扱い上の注意等に関する項目

1．有効期間又は使用期限

使用期限：ラベル，ケースに記載.

2．貯法・保存条件

室温保存

3．薬剤取り扱い上の注意点

処方箋医薬品

（注意－医師等の処方箋により使用すること）

4．承認条件

該当せず

5．包装

トスキサシン錠 75mg　100 錠（10 錠× 10）

トスキサシン錠 150mg　100 錠（10 錠× 10），300 錠（15 錠× 20）

500 錠（10 錠× 50），900 錠（15 錠× 60）

6．同一成分・同効薬

（同一成分薬）	オゼックス	（富山化学工業）
（同　効　薬）	ノルフロキサシン	（杏林製薬ほか）
	オフロキサシン	（第一三共ほか）
	シプロフロキサシン塩酸塩	（バイエル薬品ほか）
	塩酸ロメフロキサシン	（マイラン EPD）
	レボフロキサシン水和物	（第一三共ほか）
	プルリフロキサシン	（Meiji Seika ファルマ）
	パズフロキサシンメシル酸塩	（大正富山医薬品，田辺三菱製薬）
	モキシフロキサシン塩酸塩	（バイエル薬品）
	メシル酸ガレノキサシン水和物	（富山化学工業）
	シタフロキサシン水和物	（第一三共）

7．国際誕生年月日

1990 年 1 月 23 日

8．製造販売承認年月日及び承認番号

1990 年 1 月 23 日

トスキサシン錠 75mg ：20200AMZ00110000

トスキサシン錠 150mg：20200AMZ00111000

９．薬価基準収載年月日

1990 年 4 月 20 日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1992 年 11 月 27 日　追加菌種「クラミジア・トラコマティス」
1994 年 3 月 4 日　効能追加「非淋菌性尿道炎」
「骨髄炎」
「化膿性関節炎」
2000 年 8 月 28 日　効能追加「腸チフス」
「パラチフス」
追加菌種「サルモネラ属」
2002 年 3 月 4 日　追加菌種「炭疽菌」
「コレラ菌」
効能追加「炭疽」
「コレラ」
2009 年 10 月 16 日　追加菌種　肺炎球菌に（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）を追記

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

［再審査結果］

1998 年 3 月 12 日付厚生省医薬安全局長通知により，薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない旨を通知された．

［再評価結果］

2004 年 9 月 30 日付厚生労働省医薬食品局長通知により改められた．

12. 再審査期間

1990 年 1 月 23 日～ 1996 年 1 月 22 日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は平成 20 年 3 月 19 日付厚生労働省告示第 97 号，第 10.2「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない．

「Ⅴ．－ 2. －(2)．用法用量に関連する使用上の注意」の項参照．

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

トスキサシン錠　75mg　6241010F1039
トスキサシン錠　150mg　6241010F2035

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文 献

1．引用文献

1）湖景哲雄ほか：医薬品研究，19（4），682 ～ 688，1988.
2）厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
3）加藤直樹ほか：Chemotherapy，36（S-9），59 ～ 67，1988.
4）西野武志ほか：Chemotherapy，36（S-9），68 ～ 88，1988.
5）保田　隆ほか：Chemotherapy，36（S-9），95 ～ 109，1988.
6）二木芳人ほか：Chemotherapy，36（S-9），620 ～ 628，1988.
7）横田　健ほか：Chemotherapy，36（S-9），19 ～ 29，1988.
8）斎藤　功ほか：Chemotherapy，36（S-9），914 ～ 934，1988.
9）大西健児ほか：感染症学雑誌，66（9），1295，1992.
10）金　龍起ほか：感染症学雑誌，70（7），727，1996.
11）神山朋子ほか：あたらしい眼科，23（別巻），3，2006.
12）藤巻一雄ほか：Chemotherapy，36（S-9），1 ～ 18，1988.
13）五島瑳智子ほか：Chemotherapy，36（S-9），36 ～ 58，1988.
14）守殿貞夫：前立腺炎，精巣上体炎，キノロン薬（上田泰ほか編）：182 ～ 188，1991，ライフ・サイエンス，東京.
15）大西健児ほか：綜合臨牀，42（8），2571，1993.
16）入交昭一郎ほか：感染症学雑誌，70（7），727，1996.
17）保田　隆ほか：Chemotherapy，36（S-9），110 ～ 115，1988.
18）橋本　茂一　：化学療法の領域，6（8），1694，1990.
19）中島光好ほか：Chemotherapy，36（S-9），158 ～ 180，1988.
20）山作房之輔ほか：Chemotherapy，36（S-9），195 ～ 200，1988.
21）保田　隆ほか：Chemotherapy，36（S-9），149 ～ 157，1988.
22）中村　孝ほか：Chemotherapy，36（S-9），710 ～ 726，1988.
23）山内大司ほか：西日本泌尿器科，54，2024 ～ 2029，1992.
24）河村正三ほか：Chemotherapy，36（S-9），1341 ～ 1353，1988.
25）那須　勝ほか：Chemotherapy，36（S-9），699 ～ 709，1988.
26）津川昌也ほか：Chemotherapy，36（S-9），1074 ～ 1090，1988.
27）高橋　久ほか：Chemotherapy，36（S-9），1288 ～ 1327，1988.
28）張　南薫ほか：Chemotherapy，36（S-9），1214 ～ 1228，1988.
29）谷村　弘ほか：Chemotherapy，36（S-9），814 ～ 841，1988.
30）佐々木次郎ほか：Chemotherapy，36（S-9），1488 ～ 1507，1988.
31）矢田浩二ほか：Chemotherapy，36（S-9），1426 ～ 1429，1988.
32）鳴嶋眞人ほか：基礎と臨床，26（8），2731 ～ 2734，1992.
33）田井　賢ほか：Chemotherapy，36（S-9），208 ～ 215，1988.
34）前田浩志ほか：Chemotherapy，36（S-9），187 ～ 194，1988.
35）Sieb, J.P. : Neurology, 50（3），804, 1998
36）Lee, C.-C. *et al*. : JAMA Intern. Med., 175（11），1839 ～ 1847，2015.
37）Daneman, N. *et al*. : BMJ Open, 5（11），e010077，2015.

38）Pasternak, B. *et al*. : BMJ，360，k678，2018.
39）Lee, C.-C. *et al*. : J. Am. Coll. Cardiol., 72（12），1369 ～ 1378，2018.
40）LeMaire, S.A. *et al*. : JAMA Surg., 153（9），e181804，2018.
41）稲松孝思ほか：Chemotherapy，36（S-9），181 ～ 186，1988.
42）関節に及ぼす影響（富山化学工業（株）社内資料）
43）平井嗣郎ほか：J.J.A. 42（4），831 ～ 835，1989.
44）野崎正勝ほか：化学療法の領域，7（1），64 ～ 72，1991.
45）堀　誠治ほか：Chemotherapy，36（S-9），116 ～ 120，1988.
46）河村泰仁ほか：Chemotherapy，36（S-9），221 ～ 232，1988.
47）米田豊昭ほか：Chemotherapy，36（S-9），233 ～ 249，1988.
48）中川重仁ほか：Chemotherapy，36（S-9），250 ～ 293，1988.
49）中田弘子ほか：Chemotherapy，36（S-9），294 ～ 319，1988.
50）柴田哲夫ほか：Chemotherapy，36（S-9），320 ～ 325，1988.
51）中村昌三ほか：Chemotherapy，36（S-9），326 ～ 336，1988.
52）永井章夫ほか：J.J.A. 42（4），817 ～ 830，1989.
53）米田豊昭ほか：J.J.A. 42（4），791 ～ 799，1989.
54）前田豊男ほか：J.J.A. 42（4），854 ～ 867，1989.
55）田井　賢ほか：J.J.A. 42（4），876 ～ 886，1989.

2．その他の参考文献

文献請求先

マイランEPD合同会社　くすり相談室

〒105－0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル　0120－938－837

「日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成」

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

Ozex（Yuhan Cyanamid 社，韓国　1993 年 3 月発売）

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし