

ニューキノロン系経口抗菌製剤

処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩錠

**トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」**

**トスフロキサシントシル酸塩錠150mg「NP」**

TOSUFLOXACIN TOSILATE TABLETS

貯 法：室温保存

使用期限：容器等に記載

注 意：「取扱い上の注意」参照

	錠75mg	錠150mg
承認番号	22100AMX02063	22100AMX02064
薬価収載	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2009年11月

**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（「6. 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。

**【組成・性状】**

1. 組成

販売名	トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」	トスフロキサシントシル酸塩錠150mg「NP」
有効成分（1錠中）	日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩水和物（トスフロキサシンとして）	
	75mg (51mg)	150mg (102mg)
添加物	L-アスパラギン酸、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、含水二酸化ケイ素、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	

2. 製剤の性状

		トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」	トスフロキサシントシル酸塩錠150mg「NP」
外形			
形状	白色のフィルムコーティング錠		
大きさ	直径(mm)	7.1	8.6
	厚さ(mm)	3.8	5.1
	重量(mg)	150.0	298.0
識別コード	NP-522		NP-523

**【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、プロピデンシア属、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

<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（急性性、慢性性）、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、中耳炎、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」<sup>1)</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。

**【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

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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＞

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。
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。

※※【使用上の注意】

1. 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。]（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 1）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。]（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

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。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用 1）重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

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 又はプロピオン 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

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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（出血性大腸炎）  
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。  
〔1. 慎重投与〕、〔2. 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）  
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。

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。

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感、蕁麻疹、発熱、光線過敏症
腎臓	BUN上昇、血尿、クレアチニン上昇

肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ビリルビン上昇
消化器	胃・腹部不快感、悪心、下痢・軟便、胃・腹痛、嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、舌炎
血液	白血球減少、好酸球増多、血小板減少、貧血
精神神経系	頭痛、めまい、しびれ、不眠、振戦、幻覚
その他	倦怠感、関節痛、味覚異常

5. 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。

6. 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。〕

7. 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。〔9. その他の注意〕の項参照

8. 適用上の注意  
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、更には穿孔を起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。〕

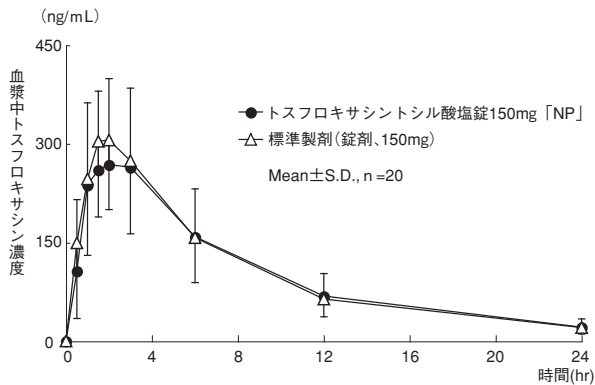
9. その他の注意  
動物試験（幼若犬）に50mg/kg、500mg/kgを14日間経口投与した結果、関節異常（上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん）が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験  
1) トスフロキサシントシル酸塩錠75mg〔NP〕  
トスフロキサシントシル酸塩錠75mg〔NP〕は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）」に基づき、トスフロキサシントシル酸塩錠150mg〔NP〕を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。<sup>2)</sup>  
2) トスフロキサシントシル酸塩錠150mg〔NP〕  
トスフロキサシントシル酸塩錠150mg〔NP〕と標準製剤それぞれ1錠（トスフロキサシンとして102mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中トスフロキサシン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-24hr</sub>、C<sub>max</sub>）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。<sup>3)</sup>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
トスフロキサシントシル酸塩錠150mg〔NP〕	2,483.3±1,042.9	338.2±108.3	1.9±1.3	6.2±0.9
標準製剤 (錠剤、150mg)	2,522.3±978.3	332.1±112.4	1.6±0.6	6.0±0.8

(Mean±S.D.,n=20)



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。

## 2. 溶出挙動

トスフロキサシントシル酸塩錠75mg [NP]及びトスフロキサシントシル酸塩錠150mg [NP]は、日本薬局方医薬品各条に定められたトスフロキサシントシル酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。<sup>4)</sup>

## 【薬効薬理】

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。<sup>5)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トスフロキサシントシル酸塩水和物  
(Tosufloxacin Tosilate Hydrate)

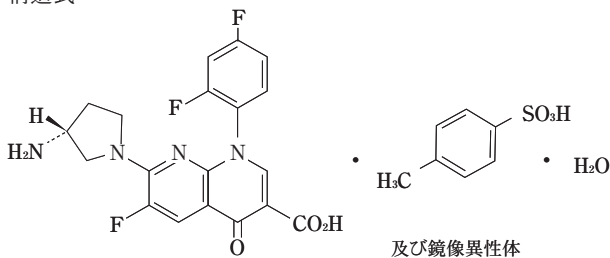
略号：TFLX

化学名：7-[(3RS)-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

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S · H<sub>2</sub>O

分子量：594.56

構造式：



性状：・白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

- ・N, N-ジメチルホルムアミドに溶解やすく、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。
- ・メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
- ・融点：約254°C(分解)。

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験

#### 1. トスフロキサシントシル酸塩錠75mg [NP]

最終包装製品を用いた長期保存試験[室温、3年間]の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、トスフロキサシントシル酸塩錠75mg [NP]は通常市場流通下において、3年間安定であることが確認された。<sup>6)</sup>

#### 2. トスフロキサシントシル酸塩錠150mg [NP]

最終包装製品を用いた長期保存試験[室温、3年間]の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、トスフロキサ

シントシル酸塩錠150mg [NP]は通常市場流通下において、3年間安定であることが確認された。<sup>7)</sup>

## ※【包装】

- トスフロキサシントシル酸塩錠75mg [NP]:100錠 (PTP)
- ※トスフロキサシントシル酸塩錠150mg [NP]:100錠 (PTP)

## 【主要文献】

- 1) 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
- 2) ニプロ(株)：社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) ニプロ(株)：社内資料(生物学的同等性試験)
- 4) ニプロ(株)：社内資料(溶出試験)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書
- 6) ニプロ(株)：社内資料(安定性試験)
- 7) ニプロ(株)：社内資料(安定性試験)

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

☎ 0120-226-898

FAX 06-6375-0177



製造販売

ニプロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号