

	錠 75mg	錠 150mg
承認番号	22100AMX02089000	22100AMX02090000
販売開始	2009年11月	2009年11月

## 広範囲経口抗菌製剤

日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩錠

## トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「TCK」

## トスフロキサシントシル酸塩錠150mg「TCK」

TOSUFLOXACIN TOSILATE Tablets 「TCK」

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

## 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈炭疽、コレラ以外〉

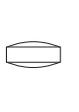
## 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1, 9.5.2 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg 「TCK」	トスフロキサシントシル酸塩水和物 (日局) 75mg (トスフロキサシンとして 51mg)	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、L-アスパラギン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース
トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg 「TCK」	トスフロキサシントシル酸塩水和物 (日局) 150mg (トスフロキサシンとして 102mg)	ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ

## 3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形	識別 コード
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)		
トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg 「TCK」	 7.1	 3.4	 150	白色 フィルム コーティング錠	TU 703
トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg 「TCK」	 8.6	 4.7	 300	白色 フィルム コーティング錠	TU 704

## 4. 効能又は効果

〈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、バークホルデルリア・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・トラコマトリス)

## 〈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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

「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。

## 6. 用法及び用量

〈骨髄炎、関節炎、腸チフス、パラチフス以外〉

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回に分けて経口投与する。

〈骨髄炎、関節炎〉

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回に分けて経口投与する。

〈腸チフス、パラチフス〉

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回に分けて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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈腸チフス、パラチフス〉

7.1 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。

〈炭疽〉

7.2 炭疽の発症及び進展抑制には、シプロフロキサシンについて米国疾病管理センター (CDC) が、60日間の投与を推奨している。[8.4 参照]

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.3, 11.1.11 参照]
- 8.3 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[11.1.4, 11.1.5 参照]
- 〈炭疽〉
- 8.4 長期投与中は、副作用及び臨床検査値の異常変動等の発現に特に注意すること。[7.2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.3 参照]

#### 9.1.2 重症筋無力症の患者

フルオロキノロン系抗菌薬で症状を悪化させるとの報告<sup>2)</sup>がある。[11.1.15 参照]

#### 9.1.3 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群等）を有する患者

必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。[8.2, 11.1.11 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。[16.6.1 参照]

### 9.5 妊婦

#### 〈炭疽、コレラ以外〉

#### 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

#### 〈炭疽、コレラ〉

#### 9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている。[16.3.1 参照]

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.2 参照]

### 9.8 高齢者

#### 9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.13 参照]

#### 9.8.2 用量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5, 16.6.1 参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物	健康成人にテオフィリン1日400mgと本剤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日目では1.13倍、5日目では1.23倍の上昇を示したとの報告がある。テオフィリンの中毒症状（消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等）があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	機序：テオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させることが報告されている。危険因子：高齢者、高度の腎障害患者
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	痙攣があらわれることがある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	機序：中枢神経におけるGABA <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 乾燥水酸化アルミニウムゲル 酸化マグネシウム クエン酸第一鉄ナトリウム 沈降炭酸カルシウム 等	本剤の効果が減弱されるおそれがある。同時投与を避けるなど注意すること。	機序：金属カチオンと難溶性の錯塩を形成し、本剤の消化管からの吸収が低下することが報告されている。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤） プレドニゾロン ヒドロコルチゾン 等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）（いずれも頻度不明）

#### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

#### 11.1.3 痙攣、意識障害（意識喪失等）（いずれも頻度不明） [9.1.1 参照]

#### 11.1.4 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症（いずれも頻度不明） 急性腎障害、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3 参照]

#### 11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） [8.3 参照]

#### 11.1.6 無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明） 発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には血液検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.7 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1.8 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがある。筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.10 低血糖（頻度不明）

高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい。

### 11.1.11 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）

[8.2, 9.1.3 参照]

### 11.1.12 末梢神経障害（頻度不明）

しびれ、筋力低下、痛み等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.13 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）

腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.8.1 参照]

### 11.1.14 精神症状（頻度不明）

幻覚、せん妄等の精神症状があらわれることがある。

### 11.1.15 重症筋無力症の悪化（頻度不明）

[9.1.2 参照]

## 11.2 その他の副作用

種類	0.1～1%未満 <sup>注)</sup>	0.1%未満 <sup>注)</sup>	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上昇、ALT上昇、A1-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、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

注) 臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（幼若犬）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<sup>3),4)</sup>。[9.7 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人に150mg又は300mgを食後単回経口投与したときのトスフロキサシンの血中濃度は以下のとおりである<sup>5)</sup>。

投与量	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
150mg	34	0.54	2.00	4.85	4.95
300mg	5	1.06	2.16	4.44	8.97

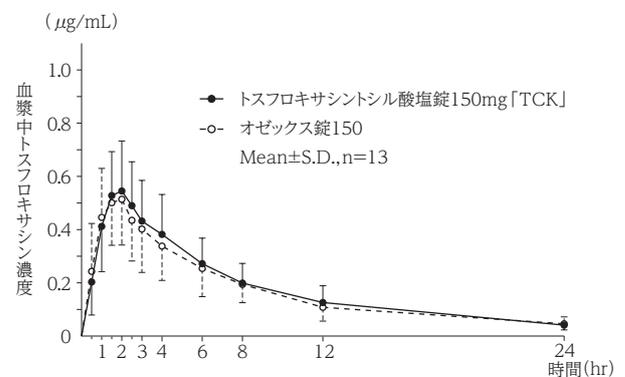
### 16.1.2 生物学的同等性試験

#### 〈トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg [TCK]〉

トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg [TCK] とオゼックス錠 150 を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、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>6)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/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 [TCK]	4.39 ± 1.51	0.62 ± 0.16	1.65 ± 0.66	7.35 ± 1.34
オゼックス錠 150	4.11 ± 1.49	0.60 ± 0.16	1.62 ± 0.58	8.05 ± 1.16

(Mean ± S.D., n=13)



血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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。

## 16.3 分布

### 16.3.1 組織内移行

#### (1) 扁桃組織

口蓋扁桃摘出術施行患者3例に150～300mgを空腹時単回経口投与したとき、組織内濃度は130～195分で0.66～1.08μg/gを示した<sup>7)</sup>。

#### (2) 喀痰

慢性気管支炎及び肺気腫の感染合併患者2例に150mgを食後単回経口投与したとき、最高喀痰中濃度は2～3時間後に0.31μg/mL及び0.34μg/mLの値が得られ、6～8時間後にも0.20μg/mL前後であった<sup>8)</sup>。

#### (3) 前立腺組織

前立腺肥大症手術患者5例に150mgを空腹時単回経口投与したとき、組織内濃度は2時間で0.120μg/g、4時間で0.245μg/gを示した<sup>9)</sup>。

#### (4) 皮膚組織

皮膚疾患患者2例に450mg (150mg × 3/日) を7日又は10日連続で食後経口投与したとき、皮膚組織内濃度は最終投与後135分で2.5μg/g、225分で1.43μg/gを示した<sup>10)</sup>。

#### (5) その他

女性性器組織<sup>11)</sup>、胆汁、胆嚢組織<sup>12)</sup>、耳漏<sup>7)</sup>、唾液<sup>13)</sup>、涙液<sup>14)</sup>、抜歯創<sup>13)</sup>、関節液<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>。[9.6 参照]

## 16.4 代謝

健康成人6例に150mgを食後単回経口投与したとき、大部分が未変化体として尿中に排泄されたが、未変化体以外に2種の

代謝物及びこれらの抱合体が尿中に確認された<sup>17)</sup>。

## 16.5 排泄

健康成人 6 例に 150mg を食後単回経口投与したとき、24 時間までの未変化体の尿中排泄率は 45.8% であった<sup>18)</sup>。また、代謝物も含めた 24 時間までの尿中総回収率は 50.7% であった<sup>17)</sup>。  
[9.8.2 参照]

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者に 150mg を食後単回経口投与したとき、次表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) の延長が認められた<sup>19)</sup>。[9.2.1, 9.8.2 参照]

腎機能障害の程度 ( $C_{cr}$ : mL/min)	例数	$T_{1/2}$ (hr)
正常者 ( $C_{cr} \geq 80$ )	5	3.9
軽度 ( $80 > C_{cr} \geq 50$ )	3	4.0
中等度 ( $50 > C_{cr} \geq 20$ )	2	9.8
高度 ( $20 > C_{cr}$ )	4	10.5

### 16.6.2 透析患者の血中濃度

血液透析患者 2 例に 150mg を食後単回経口投与したとき、それぞれ投与 1.5 時間後に 1.65 $\mu$ g/mL、3 時間後に 1.6 $\mu$ g/mL の血中濃度ピーク値を示し、5 時間の透析で透析液中に 7.31% 及び 8.33% が回収された<sup>19)</sup>。

## 16.8 その他

### 〈トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg [TCK]〉

トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg [TCK] 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 [TCK] 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>20)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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<sup>21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

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

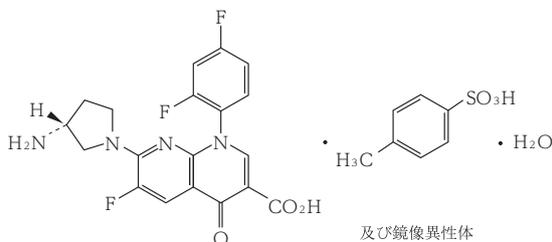
化学名：7-[[*(3R)*-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid mono 4-toluenesulfonate monohydrate

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

分子量：594.56

融点：約 254°C (分解)

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。

メタノール溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

## 22. 包装

〈トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10)

〈トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10)

## 23. 主要文献

- 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
- Sieb, J.P.: Neurology. 1998; 50: 804-807
- 関節に対する影響 (オゼックス細粒小児用 15% / オゼックス錠小児用 60mg: 2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.6.9.2.1)
- 古坊 真一ほか：日本化学療法学会雑誌. 2010; 58 (S-2): 12-23
- 橋本 茂一：化学療法の領域. 1990; 6 (8): 1694-1705
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 150mg)
- 河村 正三ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1341-1353
- 那須 勝ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 699-709
- 津川 昌也ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1074-1090
- 高橋 久ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1288-1327
- 張 南薫ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1214-1228
- 谷村 弘ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 814-841
- 佐々木次郎ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1488-1507
- 矢田 浩二ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 1426-1429
- 鳴嶋 真人ほか：基礎と臨床. 1992; 26 (8): 2731-2734
- 中村 孝ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 710-726
- 田井 賢ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 208-215
- 中島 光好ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 158-180
- 前田 浩志ほか：Chemotherapy. 1988; 36 (S-9): 187-194
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 75mg)
- 神山 朋子ほか：あたらしい眼科. 2006; 23 (別巻): 3-11

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課

〒921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地

TEL 076-247-2132

FAX 076-247-5740

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安 3 丁目 406 番地