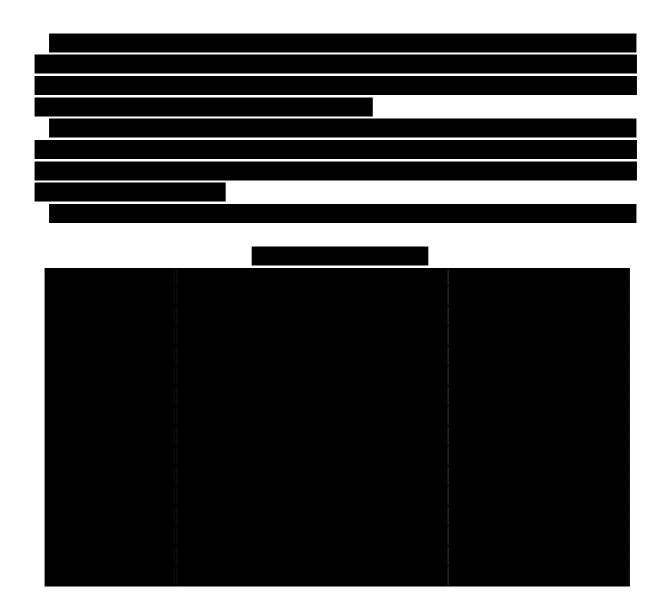
オゼックス細粒小児用 15% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、富山化学工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

オゼックス細粒小児用 15%

1.4 特許状況



オゼックス細粒小児用 15%

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

【目次】

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.	起原又は発見の経緯	3
1.1	はじめに	
1.2	小児の抗菌薬治療の現状と問題点	3
1.3	開発に至った経緯と開発目標	
2.	開発の経緯	
2.1	非臨床試験の経緯	
2.1.1		
2.1.2	2 安定性に関する資料	5
2.1.3	3 薬理作用に関する試験	5
2.1.4		
2.1.5	5 毒性に関する試験	5
2.2	臨床試験	
2.2.1	臨床第I相試験	6
2.2.1	.1 細粒単回投与試験 (20 年 月)	6
2.2.2	2. 臨床第Ⅲ相試験	6
2.2.2	2.1 小児肺炎試験 (20 年 月~20 年 月)	6
2.2.2	2.2 小児中耳炎試験 (20 年 月~20 年 月)	6
2.2.3	3 小児患者におけるPPK解析及びPK/PD解析	6
3.	参考文献	7

本剤の開発及び申請は,他の抗菌薬における小児用細粒剤の一般的な含量・投与量及び調剤時の計算の容易性を考慮し,活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒(トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%)として開発した。しかし,本剤と同一原薬で既承認の成人用錠剤が「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算で表示されており,本剤が異なる換算表示にて市場に流通することによる医療現場の混乱が懸念された。

そこで,本剤についても錠剤と同様の「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算の表示とし, さらに含量を14.7%から15%とした販売名「オゼックス細粒小児用15%」に変更した。

CTD では,開発時の製剤(活性本体である「トスフロキサシン」として 10%の細粒(トスフロキサシントシル酸塩水和物として 14.7%))の記載であり,市販予定製剤と申請製剤では有効成分の含量が異なる(詳細は CTD 2.3 を参照)。

1. 起原又は発見の経緯

1.1 はじめに

フルオロキノロン系抗菌薬は小児に対する有効性及び安全性が確認されていないため, ノルフロキサシン以外は小児への使用が禁忌となっている。

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠 (T-3262 錠) は,1990 年に経口用錠剤として承認され,1998 年には再審査結果を受領し,現在までに成人の感染症に広く使用され,有効性及び安全性が十分確認されている。また,小児に対する適応外使用例も報告されており,特に問題となる副作用は報告されていない。

T-3262 10% (free base) 細粒 (T-3262 細粒) は,小児への服用を可能とすることを目指して開発を行った。製剤の開発に関しては,服用性及び調剤性を考慮して細粒剤とした。1g中にトスフロキサシンを 100 mg 含有する細粒剤である。

小児用薬である本剤の開発に際しては,まず幼若動物を使用した毒性試験を実施し安全性を確認した。次に,T-3262錠の市販後使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」を実施し,小児で問題となる副作用の報告がないことを確認した。これらの結果を基に臨床試験を実施した。

1.2 小児の抗菌薬治療の現状と問題点

小児の肺炎では,軽症例は外来治療を行うが,脱水を伴う場合は原則入院治療となる。厚生労働省の患者調査(平成 17 年 10 月)では肺炎患者約 42800 人中 0~14 歳の小児肺炎患者は約 3900 人でその内の 1800 人,約 46%が入院治療を受けていた。小児呼吸器感染症ガイドライン 2004^1 によると抗菌剤の投与に関しては S. pneumoniae H. influenzae M.(B) catarrhalis の 3 菌種を考慮し投与を開始する。初期治療としてはアンピシリン,アモキシシリンを投与し,初期治療が無効の場合,マクロライド系抗菌薬や β -ラクタム系抗菌薬の静注又は両剤の併用を行う。それでも効果不十分な症例には広域セフェム系抗菌薬,カルバペネム系抗菌薬を投与する。また,重症や最重症例では菌血症を伴うことがあるため,黄色ブドウ球菌(S. aureus),ペニシリン耐性S. pneumoniae (PRSP) を含む耐性S. pneumoniaeに対しても確実にカバーできるカルバペネム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用を行い,抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬,アミノ配糖体系抗菌薬の追加も検討するとされている。

厚生労働省の患者調査 (平成 17 年 10 月) では中耳炎患者約 50500 人中 $0 \sim 14$ 歳の小児中耳炎患者約 25400 人で全体の約 50%を占めていた。小児急性中耳炎診療ガイドライン 2)では,中耳炎の治療法は,軽症,中等症,重症に応じて定められており,軽症では抗菌薬を使用せず 3 日間経過観察し,中等症ではアモキシシリン常用量 5 日間投与及び高度の鼓膜所見があれば切開する。重症では鼓膜切開 + アモキシシリン高用量,鼓膜切開 + クラブラン酸/アモキシシリン,鼓膜切開 + セフジトレンピボキシル高用量のいずれか 5 日間投与,改善しない場合は菌の薬剤感受性を考慮して鼓膜切開 + アモキシシリン,鼓膜切開 + クラブラン酸/アモキシシリン,鼓膜切開 + セフジトレンピボキシルのいずれかを高用量投与で 5 日間,それでも改善しない場合は,入院させアンピシリン 150 mg/kg/day,セフトリアキソン 60 mg/kg/dayのいずれか 3 日間投与するとされている。

2007 年度IMSの医薬品市場統計によると日本の経口小児用抗菌薬の市場は 475 億円であり,セフェム系が 62.94%,マクロライド系が 31.15%,ペニシリン系が 5.47%であった。近年の耐性菌の動向に関しては,耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス 3)では, β -ラ

クタム系薬耐性のS. pneumoniaeであるペニシリン中等度耐性S. pneumoniae (PISP), PRSP合計で 1994年 50.4%, 1998年 50.9%, 2003年 59.6%, 2008年 46.1%と推移したが,S 歳以下の小児では G0.0%が耐性菌であった。また,G1. influenzaeではG1. lactamase非産生アンピシリン耐性 G2. lactamase産生アンピシリン耐性G3. influenzae (BLNAR), G3. lactamase産生アンピシリン耐性G4. influenzae (BLPAR) の分離頻度は,合計で 1994年 18.3%, 1998年 29.2%, 2003年 G50.3%, 2008年 G7. と増加傾向にあると報告されている。これらの耐性菌感染は保育園や幼稚園などの集団保育で多くみられており,反復する急性中耳炎の約8割が保育園児との報告もあるG1.

特に β-lactamase 耐性菌が問題となっている肺炎及び中耳炎の場合,成人ではフルオロキノロン系抗菌薬の処方による外来治療が可能であるが,小児(特に幼児)では使用可能な経口薬では効果が期待できないため,点滴治療のため入院治療となることがある。

1.3 開発に至った経緯と開発目標

近年,小児感染症において薬剤耐性菌が多く見られるようになり,PISP,PRSP,BLNAR の分離頻度も高くなってきているため,医療現場からは,肺炎及び中耳炎について耐性菌に効果のある経口薬として,フルオロキノロン系抗菌薬の小児用薬が要望され 5),日本小児感染症学会から,当局へ要望を出すために「キノロン系抗菌薬の小児への適応拡大に関する協力依頼(案)」が作成されている 6)。

国内外のフルオロキノロン系抗菌薬の小児での現状は、米国ではシプロフロキサシンが複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び吸入炭疽の適応症を持ち使用されているが、レボフロキサシンは小児の治験を行ったものの適応取得にいたっていない。日本においてフルオロキノロン系抗菌薬として唯一小児への適応を持つノルフロキサシンは、医療現場から特に要望されている肺炎や中耳炎の適応症を有していない。

トスフロキサシンは,小児の肺炎及び中耳炎の主な原因菌である $S.\ pneumoniae$, $H.\ influenzae$, $M.(B)\ catarrhalis$ に強い抗菌活性を有し,幼若動物での関節への影響は小児に使用されているシプロフロキサシンやノルフロキサシンに比べ弱かった。また,小児に対して適応外使用が報告された症例においても特に問題となる副作用は認められなかった。したがって,入院治療に至る前に使用する外来治療薬の新たな選択肢として近年増加傾向にある耐性菌にも効果が期待できると考え,本剤を開発することとした。

2. 開発の経緯

今回の申請に際して新たに実施した試験を図1.5.2-1に示した。

富山化学工業株式会社では 20 年 月より本剤の開発研究を開始し, 20 年 月に臨床第 I 相試験を実施した。20 年 月から臨床第 III 相試験を開始し, 20 年 月にすべての試験の投与を終了した。臨床第 III 相試験で実施している 1 年後の関節に関する調査は 20 年 月まで継続予定である。

2.1 非臨床試験の経緯

2.1.1 規格及び試験方法に関する資料

原薬は、日本薬局方外医薬品規格のトスフロキサシントシル酸塩水和物を使用し、マスターファイルに登録されている。また、製剤の規格及び試験方法は日本薬局方及び各種のガイドラインに準拠し、性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、製剤均一性、

溶出性,粒度,定量法(含量)を設定した。

2.1.2 安定性に関する資料

2.1.3 薬理作用に関する試験

小児における呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症において主要な原因菌であるとともに,PRSP,BLNAR や -lactamase 産生 M. (B) catarrhalis などの薬剤耐性菌が臨床的に問題となっている。これらの耐性菌を含む小児由来 S. pneumoniae,H. influenzae 及び M. (B) catarrhalis に対し,トスフロキサシンは他のフルオロキノロン系抗菌薬及び -ラクタム系抗菌薬に比べ強い抗菌活性を示した。また,トスフロキサシンの S. pneumoniae 及び H. influenzae に対する自然耐性菌出現頻度及び継代培養による MIC 上昇の程度は類薬と同程度で低かった。更に,トスフロキサシンの S. pneumoniae 及び H. influenzae に対する MPC は 、それぞれ 0.4 及び 0.07 $\mu g/mL$ であり,類薬と同程度若しくは低かった。

PRSP を感染菌に用いたマウス実験肺炎モデルにおいて,レボフロキサシン,アジスロマイシン及びセフカペンに比べ強い治療効果を示した。

その他,安全性薬理試験として,臨床第 III 相試験開始前までに心電図 QT 間隔に及ぼす影響 (覚醒イヌの血圧,心拍数及び心電図に及ぼす影響並びに hERG 電流に及ぼす影響) について検討した結果,本薬の心電図 QT 間隔に及ぼす影響は軽度であり,臨床使用において重篤な心血管系の有害事象が発現する可能性は低いものと考えられた。

2.1.4 吸収・分布・代謝・排泄に関する試験

臨床第 III 相試験開始に先立ち、1ヵ月反復経口投与毒性試験(トキシコキネティクス)の結果を用い、12ヵ月齢前後及び3週齢のイヌにおける血中トスフロキサシン濃度を比較した。12ヵ月齢の試験成績は、T-3262 錠承認時提出資料を用いた。初回及び反復投与後の同一投与量での血中トスフロキサシン濃度は、いずれも12ヵ月齢と比較して3週齢のイヌで低かった。

2.1.5 毒性に関する試験

以下に示す試験はいずれも、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する 省令」「平成9年(1997年)3月26日,厚生省令第21号]を遵守して実施した。

小児を対象とした臨床第 III 相試験開始までに,幼若ラットの単回経口投与毒性試験及び 1ヵ月間反復経口投与毒性試験並びに幼若イヌの1ヵ月間反復経口投与毒性試験を実施した。 これらの結果,幼若動物で明らかな毒性の増強,あるいは幼若動物に特有の毒性,関節毒性 の発現はなかったことから,小児の臨床試験で重篤な副作用が発現する可能性は低いと判断 した。

また,小児を対象とした臨床第 III 相試験以後申請までに,イヌを用いた血糖及びインスリンに及ぼす影響に関する試験を実施した。その結果,トスフロキサシントシル酸塩水和物の単回経口投与による血糖及び血清中インスリン濃度への明らかな作用はなかった。

2.2 臨床試験

2.2.1 臨床第 | 相試験

2.2.1.1 細粒単回投与試験 (20**22**年**2**月)

健康成人男子 24 名を対象に ,T-3262 細粒 100 ,200 及び 300 mg (トスフロキサシン換算) 単回投与時の薬物動態及び安全性を検討した。重篤な有害事象は認められず ,300 mgまでの忍容性が確認された。 $100\sim300$ mg投与の C_{max} 及びAUCはいずれも線形性が認められた。

なお ,今回実施したT-3262 細粒の薬物動態パラメータと既承認薬であるT-3262 錠の薬物動態パラメータを比較した結果 ,トスフロキサシン量として約 100 及び約 200 mg投与時の C_{max} , AUC , t_{max} 及び $t_{1/2}$ は細粒剤と錠剤でほぼ同じであった。また , 累積尿中排泄率も細粒剤と錠剤で大きな差はなかった。

2.2.2 臨床第 Ⅲ 相試験

2.2.2.1 小児肺炎試験 (20 年 月 ~ 20 年 月)

小児の細菌性肺炎患者 65 名を対象に T-3262 細粒をトスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg , 1 日 2 回 , 最長 14 日間投与したときの有効性及び安全性を検討した。投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 100% (48/48名) ,細菌学的効果の消失率は 63.9% (23/36名) ,耐性菌を含む菌消失率は 70.9% (39/55 株) と良好な有効性を示した。重篤な有害事象が 1 名に 1 件 (上気道の炎症による入院) 発現した。有害事象の発現率は 71.4% (45/63 名) ,副作用の発現率は 44.4% (28/63 名) であり ,ともに 4 mg/kg 投与より 6 mg/kg 投与で発現率が高かった。最も多く認められた副作用は下痢であった。フルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で懸念される関節障害については , 投与終了 2 週後までの安全性を確認し , 現在投与終了 1 年後までの安全性を調査中である。

2.2.2.2 小児中耳炎試験 (20 年 月 ~ 20 年 月)

小児の急性細菌性中耳炎患者 177 名を対象に T-3262 細粒をトスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg , 1 日 2 回 , 最長 14 日間投与したときの有効性及び安全性を検討した。投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名) , 細菌学的効果の消失率は 98.8% (84/85 名) , 耐性菌を含む菌消失率は 99.0% (97/98 株) と良好な有効性を示した。重篤な有害事象が 3 名に 3 件 (肝機能異常による入院 , 気管支肺炎による入院 , 敗血症による入院) 発現し , すべて薬剤との因果関係なしであった。有害事象の発現率は 59.3% (102/172 名) , 副作用の発現率は 19.8% (34/172 名) であり , ともに 4 mg/kg 投与より 6 mg/kg 投与で発現率が高かった。最も多く認められた副作用は下痢であった。関節障害については , 投与終了 2 週後までの安全性を確認し , 現在投与終了 1 年後までの安全性を調査中である。また , 本試験では , ペニシリン耐性肺炎球菌に対する細菌学的効果を評価した。分離された PISP 及び PRSPは 23 株ですべて消失した。

2.2.3 小児患者における PPK 解析及び PK/PD 解析

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験でT-3262 細粒を投与された小児患者 222 名から得られた416 点の血漿中薬物濃度データを用い,トスフロキサシンの薬物動態の検討及びPK/PD解析

を実施した。年齢では 1 歳以下,体重では 10 kg未満の小児患者では血漿中薬物濃度が低く推移し,他の年齢層に比べAUC及び C_{max} が低かった。また,小児の 4 mg/kg投与と成人の 200 mg投与,小児の 6 mg/kg投与と成人の 300 mg投与の薬物動態パラメータが類似していた。原因菌 150 株の投与量別fAUC/MICの平均値は 4 mg/kg投与で 125.4 ± 51.1 ,6 mg/kg投与で 223.1 ± 170.8 と好気性グラム陽性菌及び好気性グラム陰性菌のターゲット値 30 及び 100 を上回り,有効率は 98.4%(120/122 名)と良好であった。副作用発現率はAUC及び C_{max} に依存する傾向が認められ,4 mg/kg投与より 6 mg/kg投与が高かったが,血漿中薬物濃度が高いことによって副作用の程度が高くなることはなかった。

また,本剤の 4 mg/kg投与時のS. pneumoniaeにおけるfAUC/MPC及び fC_{max}/MPC は,耐性菌を出現させないとされるfAUC/MPC 13.4 及び fC_{max}/MPC 1.2 より大きく,本剤の使用による耐性菌出現の可能性は低いと考えられた。

以上,これらの試験結果から,本剤の小児への有用性が期待できると判断し,申請するに至った。

3. 参考文献

1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン委員会.小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004.上原 すゞ子,砂川 慶介,監修. 東京:株式会社 協和企画;2004.

²⁾ 日本耳科学会・日本小児耳鼻科咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン. 小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107.

³⁾ 鈴木 賢二,黒野 祐一,小林 俊光,西村 忠郎,馬場 駿吉,原渕 保明,ほか.第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベランス結果報告.日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌2008;26:15-26.

⁴⁾ 伊藤 真人,古川 仭、保育園と耐性菌感染、小児感染免疫 2003; 15: 117-23.

⁵⁾ 第1回 小児薬物療法検討会議 資料7.厚生労働省 平成18年3月30日.

⁶⁾ 佐藤 吉壮.「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」; H19-医薬-一般-008: 291-3.

CTD 番号	CTD 区分	試験名	平成 年 (20 年)	平成 年 * (20 4 年)
		処方検討		
3.2.P	製剤	規格及び試験方法		
		安定性試験		
		小児由来臨床分離株に対する抗菌活性		
		生育曲線に及ぼす影響		
	*** '用≐+***	自然耐性菌出現頻度		
4.2.1	薬理試験	試験管内耐性獲得		
4.2.1		Mutant prevention concentration (MPC)の測定		
		マウス実験的肺炎モデルに対する治療 効果		
	安全性薬	イヌ血圧,心拍数及び心電図に及ぼす 影響		
	理試験	hERG 電流に及ぼす影響		
		幼若ラット単回経口投与毒性		
4.2.3	毒性試験	幼若ラット1カ月間反復経口投与毒性		
4.2.3	11110000000000000000000000000000000000	幼若イヌ1カ月間反復経口投与毒性		
		イヌ血糖及びインスリンに及ぼす影響		
		細粒単回投与試験		
5.2	臨床試験	小児肺炎試験		
		小児中耳炎試験		
	施期間 (製剤 LP 適合試験) ■), (臨床試	: [~] , (畫	~ 又は 性試験(GLP 適合試験):) , (安全性薬 ~

図 1.5.2-1 開発の経緯図

オゼックス細粒小児用 15%

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小児用細粒剤である本剤 (T-3262 細粒; トスフロキサシントシル酸塩水和物) は,外国において開発又は販売されていない。

同一有効成分である T-3262 錠については,1990 年(平成2年)に本邦で承認され,韓国及びフィリピンの2カ国で承認,販売されていたが,現在は韓国のみで販売されている。 韓国における許可取得等の状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1 外国における許可取得等の状況 (2008年7月調査)

国名	販売名	許可取得年月日	剤型・含量
韓国	OZEX	平成3年 7月31日	錠 150 mg

オゼックス細粒小児用 15%

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1-1 同種同効品一覧表

4841	衣 1./-1-1 问程问划i	I
一般的名称	トスフロキサシントシル酸塩水和物	トスフロキサシントシル酸塩水和物
販売名	オゼックス細粒小児用 15%	オゼックス錠 75 / オゼックス錠 150
会社名	富山化学工業株式会社	富山化学工業株式会社
承認年月日	-	1990年1月23日
再評価年月日	-	2004年9月
再審査年月日 規制区分		1998 年 3 月 指定医薬品, 処方せん医薬品
化学構造式	-	16人区采旧,2010日采旧
10子特足4	$\begin{array}{c c} F \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} F \\ \hline \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} O \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} O \\ \end{array} \begin{array}{$	$\begin{array}{c c} F \\ \hline F \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline O \\ \hline \end{array} $ $\begin{array}{c} \bullet \\ \bullet $
剤型·含量	細粒剤・1g 中 トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg	錠剤・(トスフロキサシントシル酸塩水和物として)75 mg,
	(トスフロキサシンとして 102 mg) <適応菌種 >	錠剤・(トスフロキサシントシル酸塩水和物として)150 mg <適応菌種 >
	トスプ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	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, 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,シトロパクター属,クレブシエラ属,エンテロパクター属,セラチア属,ブロテウス属,エルガネラ・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・セパシア,ステノトホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア,アシネトバクター属,ペブトストレプトコッカス属,パクテロイデス属,ブレボテラ属,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、咽球炎(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,脱チフス,パラチフス,コレラバルトリン腺炎,子宮内感染,子宮付属器炎痰失り、麦粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,表粒腫,瞼板腺炎外耳炎,高足の原染,子宮付属器炎疾衰炎,麦粒腫,瞼板腺炎,化膿性唾液腺炎歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
用法·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日 12 mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2 mg/kg) を2回に分けて経口投与する。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。	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。

表 1.7-1-2 同種同効品一覧表

60 66	表 1./-1-2 问程问划6	1
一般的名称	トスフロキサシントシル酸塩水和物	トスフロキサシントシル酸塩水和物
使用上の注意	検急(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注歴のある患者 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(*6 妊婦・疫境・皮別場等への投与、の頂参照)) 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。 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。 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 (*8.その他の注意,の頂参照)。 の が は (*1) の が	禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し適敏症の既注歴のある患者 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない(「5.妊婦・産婦・授乳婦等への投与、の項参照) 小児等に対する安全性は確立していない(「6.小児等への投与、の項参照) 小児等に対する安全性は確立していない(「6.小児等への投与、の項参照) 大だし、共嫌宜、コレラに限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。 「用法及び用量に関連する使用上の注意> 「高度の関階者のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするな代質血に投与すること(「架物動態、の項参照) 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。 服チフス、バラチフスには、陰底検査値の異常変動等の発現に注意すること。 技術の発症及び進展抑制には、類葉であるシブ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。

表 1.7-1-3 同種同効品一覧表

一般的名称	7、1./-1-3 円/程 円XJJ口 トスフロキサシントシル酸塩水和物		コロ 見 7			
使用上の注意 (続 き)		【使用上の注意】		【使用上の注意】		
(100 C)	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)		1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)			
	[痙攣を起こすことがある]		(1) 高度の腎障害の (高い血・濃度)	める患者 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	掌性疾患又はこれらの既		
		農度が持続することがある(「薬	『物動態』の項参照)〕	「痙攣を起こすこ	とがある〕	
	(3) 高齢者 (「5.高齢者	への投与」の項参照)		(3) 高齢者 (「高齢者への技	と与」の項参照)	
	2.重要な基本的	注意 見するおそれがあるので、問診	きょうかい 中来の仕能	 2.相互作用 併用注意(併用に注意すること)		
		ているので、同談であるので、同談である。 「ること (「8.その他の注意」の		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
	2 40 万 /6 80			テオフィリン	テオフィリンの中毒	機序
	3.相互作用 併用注意(併)	用に注意すること)		アミノフィリン コリンテオフィリン	│ 症状(消化器障害, │ 頭痛,不整脈,痙攣	テオフィリンの肝で の代謝を抑制し,
	薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序·危険因子	1 3927 8 24 92	等)があらわれるお	血中濃度を上昇さ
	トーテオフィリン アミノフィリン	健康成人にテオフィリン 1 日 400 mg とトスフロキサ	機序 テオフィリンの肝で		それがある。	せることが報告され
	水和物	シントシル酸塩水和物	の代謝を抑制し,		観察を十分に行い, 血中濃度モニタリン	ている。 危険因子
	コリンテオフ ィリン	(錠剤) 1 日 450 mg を併 用したところ、テオフィリ	血中濃度を上昇さ せることが報告され		グを行うなど注意す	高齢者
		ンの最高血中濃度は、併	ている。		ること(下記 注 1)参	高度の腎障害患者
		用3日目で1.13倍、5日 目では1.23倍の上昇を	危険因子 高齢者	フェニル酢酸系	照)。 痙攣があらわれるこ	機序
		示したとの報告がある。	高度の腎障害患者	プロピオン酸系	とがある。	中枢神経における
		テオフィリンの中毒症状 (消化器障害、頭痛、不		非ステロイド性消	観察を十分に行い、	GABAA受容体へ
		整脈、痙攣等)があらわ		炎鎮痛剤 フェンブフェン	│ 症状があらわれた場 │ 合には両剤の投与	の結合阻害作用が 非ステロイド性消炎
		│ れるおそれがあるため、 │ 観察を十分に行い、血中			を中止し、気道確保	鎮痛剤により増強
		濃度モニタリングを行うな			と抗痙攣薬の使用	されることが主な機
	フェニル酢	ど注意すること。 痙攣があらわれることが	機序		など痙攣に対する治療を実施すること。	序と考えられてい る。
	酸系,プロピ	ある。	中枢神経における		原で美心すること。	る。 危険因子
	│ オン酸系非 │ ステロイド性	観察を十分に行い,症状 があらわれた場合には両	GABA _A 受容体へ の結合阻害作用が			高齢者
	消炎鎮痛剤	剤の投与を中止し, 気道	非ステロイド性消炎			てんかん等痙攣性
		確保と抗痙攣薬の使用 など痙攣に対する治療を	鎮痛剤により増強 されることが主な機			疾患又はこれらの 既往歴のある患者
		実施すること。	序と考えられてい			高度の腎障害患者
			る。 危険因子	アルミニウム又は	本剤の効果が減弱	機序
			高齢者	マグネシウム含有の制酸剤,鉄剤,	されるおそれがあ る。	金属カチオンと難 溶性の錯塩を形成
			てんかん等痙攣性 疾患又はこれらの	カルシウム含有	同時投与を避けるな	し,本剤の消化管
			既往歴のある患者	製剤	ど注意すること。	からの吸収が低下
	アルミニウム	本剤の効果が減弱される	高度の腎障害患者 機序			することが報告され ている。
	又はマグネ	おそれがある。	金属カチオンと難	注 1) 健康成人にテ	r オフィリン 1 日 400mg とる	
	│ シウム含有 ○ の制酸剤,	│ 同時投与を避けるなど注 │ 意すること。	溶性の錯塩を形成 し,本剤の消化管		ナフィリンの最高血中濃度	
	鉄剤,カル		からの吸収が低下	1.13 倍,5 日目	目では 1.23 倍の上昇を示	₹ <i>UT</i> こ 。
	シウム含有 製剤		することが報告され ている。			
			,			
				i		

表 1.7-1-4 同種同効品一覧表

一般的名称		11.7-1-4 円作用のカル	山、克代
#解析用	一般的名称	トスフロキサシントシル酸塩水和物	トスフロキサシントシル酸塩水和物
		肺炎及び中耳炎の小児患者(1~15歳)を対象とした臨床試験において、総症例数235例中。62例(26.38%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、下痢13例(5.53%)、嘔吐10例(4.26%)、傾眠5例(2.13%)、発熱5例(2.13%)、食欲不振5例(2.13%)、腹痛5例(2.13%)、残熱5例(2.13%)、食欲不振5例(2.13%)、腹痛5例(2.13%)、等であった。(1)置大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難,浮腫、発赤等)(頻度不明)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)中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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)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)急性腎不全、間質性腎炎等の重篇な腎障害(頻度不明)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)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)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。 8)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(頻度不明)があらわれることがある。筋肉痛、頻回の下海があらか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)急激な腎機能悪化を伴う横紋筋筋験解症(頻度不明)があらわれることがあるの筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中・コグロピ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)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)アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害が他のニューキ/ロン系抗菌剤で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	京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。なお、本項には承認時以降発現した頻度が不明な副作用も含む。(1)置大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、浮腫、発赤等)(頻度不明)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)中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)類度不明)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)変勢、意識障害(頻度不明)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)急性腎で・関質性腎炎等の重篤な腎障害(頻度不明)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。5)肝機能障害、黄疸(頻度不明)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)があらわれたことがある。発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。9)急激な腎機能悪化を伴う質検筋筋験解症(頻度不明)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ることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、質性肺炎、好酸球性多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等(頻度不明)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、適切な処置を行うこと。9)急激な腎機能悪化を伴う検放筋酸解症(頻度不明)があらわれることがある(高齢者、腎障害患者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。10)低血糖(頻度不明)があらわれることがある(高齢者、腎障害患者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。

表 1.7-1-5 同種同効品一覧表

一般的名称	トスフロキサ	シントシル酸塩水和物	く 1./-1-3 山作里 山久川口	1	ナシントシル酸塩水和物		
使用上の注意	(3)その他の副作用						
(続き)	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *		(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				
(統 さ)	大のような副を行うこと。	JTF用かのらわれに場合には	4,1近1人に心して週切な処直	人のような側TF用があらわれた場合には、症状に心して週切な処量 を行うこと。			
	種類	1%以上 又は頻度不明	1%未満	種類	0.1~1%未満 又は頻度不明	0.1%未満	
	過敏症	*************************************	潮紅、そう痒症、湿疹、	過敏症	発疹,光線過敏症 ^{注2)}	瘙痒感,蕁麻疹,発熱	
	2547/11	線過敏症注1)	幕麻疹	腎臓	クレアチニン上昇 ^{注2)}	BUN 上昇,血尿	
		尿円柱、尿中血陽性、	遺尿、BUN 上昇、血尿	13 they	7077 = 2 ±71	AST(GOT)上昇, ALT	
	腎臓	尿中赤血球陽性、クレ		DT 0**		(GPT)上昇 , AI-P 上昇	
		アチニン上昇 ^{注1)}		肝臓		LDH 上昇, -GTP 上	
			AST (GOT) 増加、			昇,ビリルビン上昇	
			ALT (GPT) 増加、Al-P		胃・腹部不快感,悪心	嘔吐,腹部膨満感	
	肝臓		上昇、LDH 上昇、	消化器	下痢·軟便,胃·腹痛	食欲不振,便秘	
			γ-GTP 上昇、ビリルビン		d d 7.0 \ 0.0 (1.0 \ 2)	口内炎,口渴,舌炎	
		下痢 (5.53%)、嘔吐	上昇 悪心、便秘、口唇水	rfn >7=	白血球減少注2)		
		(4.26%)、食欲不振、腹	恋心、使物、口唇水 疱 、腹部膨満、胃·腹	血液	好酸球增多 ^{注2)} 血小板減少 ^{注2)} , 貧血 ^{注2)}		
	消化器	痛、口渇	部不快感、口内炎、舌	精神	幻覚注2)	頭痛,めまい,しびれ	
		//a/ 14/9	炎	神経系	2)56	不眠,振戦	
		好酸球数増加、	単球数増加	その他	関節痛 ^{注 2)} , 味覚異常 ^{注 2)}	倦怠感	
	血液	白血球数減少、		注 2) 頻度			
	III./IX	血小板減少注1)、貧血注					
	1/2± ->_1_	1)	*** == # # # # # # # # # # # # # # # # #	4.高齢者へ			
	精神	傾眠、幻覚 ^{注1)}	譫妄、頭痛、めまい、し			物動態」の項参照)が,高齢	
	神経系	味覚異常 ^{注1)}	びれ、不眠、振戦 関節痛、蒼白、血中 CK			いため,高い血中濃度が持 投与間隔に留意し,慎重に	
		小兄共市	(CPK) 増加、血中クロ	投与するこ		投与 同隔に田息 ひ, 誤里に	
	その他		ール減少、血中クロー	JX-J 7 & C	C ₀		
			ル増加、亀頭包皮炎、	5.妊婦·産	帰・授乳婦等への投与		
			けん怠感			立していないので,妊婦又は	
	注 1) 頻度不明			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。 6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していないので,投与しないこと。			
	5.高齢者へ(-16-51 AV				
			『物動態』の項参照)が,高齢いため,高い血中濃度が持				
			いたの,高い皿中振度か持 投与間隔に留意し,慎重に				
	投与すること		又一 同情に由念し, 良主に	〔「その他の	「その他の注意」の項参照)		
		。 は小児用製剤である。		7.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			
		ŀ 授乳婦等への投与					
	()		なしていないので,妊婦又は			洞炎等の重篤な合併症を併	
		いる可能性のある婦人には		発することが報告されている)。			
	()	の移行か報告されているの は授乳を中止させること。	で,授乳中の婦人に投与す		- 1		
		は投乳を中止させること。 剤は小児用製剤である。		8.その他の	.—.—		
	,50,74	13.50 3 757 13 4×73 C 07 00		動物実験(幼若犬)で50mg/kg,500mg/kgを14日間経口投与し			
	7.小児等への	の投与			常(上腕骨近位端軟骨に微/	い小泡めるいばひらん)が認	
	(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	められたとの報告がある。			
	ない。						
		では関節症状を有する患者	針への使用経験はない。				
	,		· · ·				
	8.その他の2						
(1)動物実験(幼若犬)でトスフロキサシン 50mg/kg , 500mg		2 2 2					
			上腕骨近位端軟骨に微小水 短先がある				
	疱あるいはびらん)が認められたとの報告がある。 なお、臨床試験において、軽度の関節痛が 0.85% (2/235						
	なお,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。 (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						
	()		グ等)の発現率が高かったと				
	の報告があ	3.					
添付文書				2007年10	月改訂(第 11 版)		
作成年月				2007 + 10	(YIL 11 (NZ)		
備考							

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ノルフロキサシン	クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物
販売名		
会社名		
承認年月日		
再評価年月日		
再審査年月日 規制区分		
		<u>'</u>
化学構造式		
剤型·含量		
効能·効果		
用法·用量		

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2-2 同種同効品一覧表

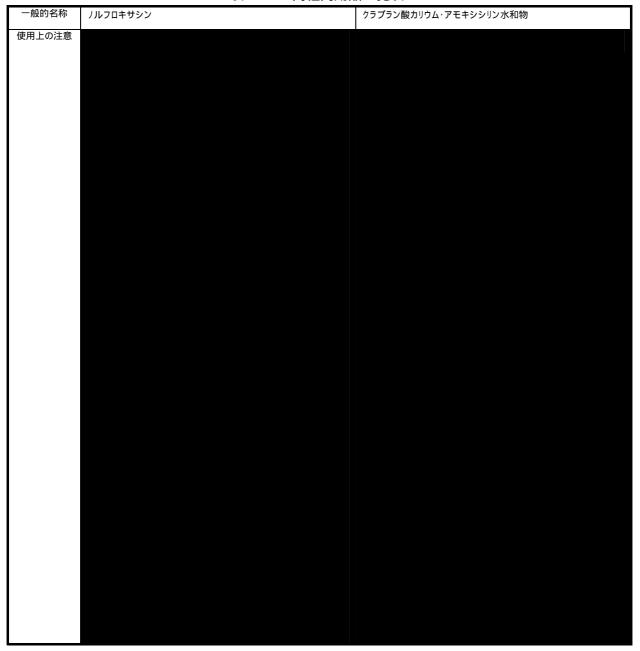


表 1.7-2-3 同種同効品一覧表

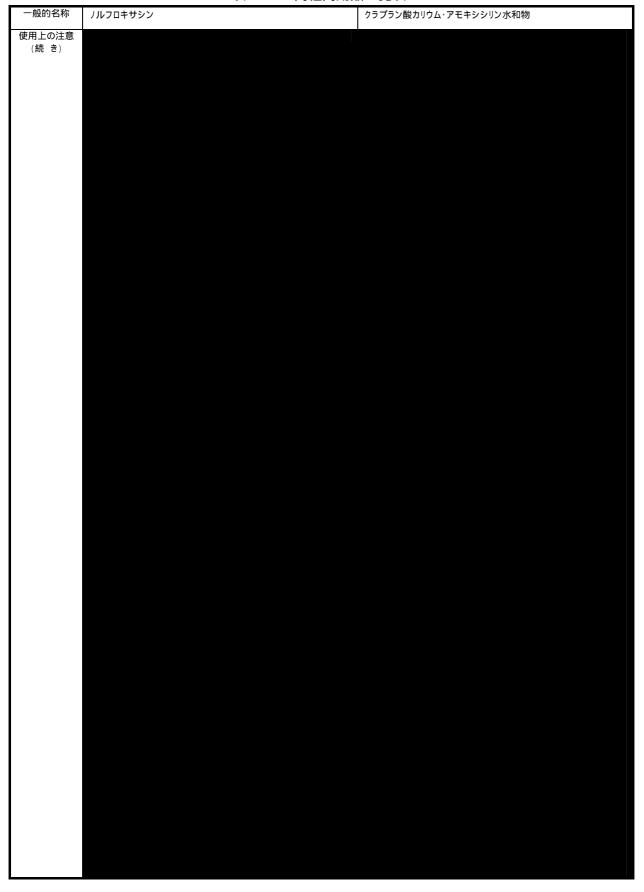
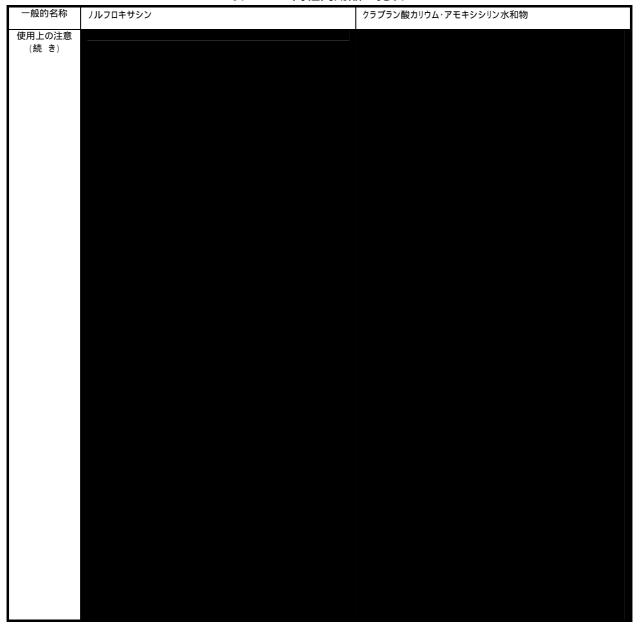
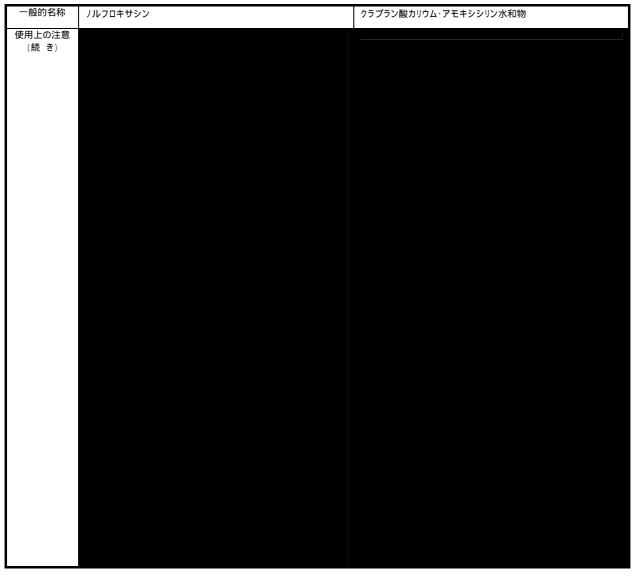


表 1.7-2-4 同種同効品一覧表



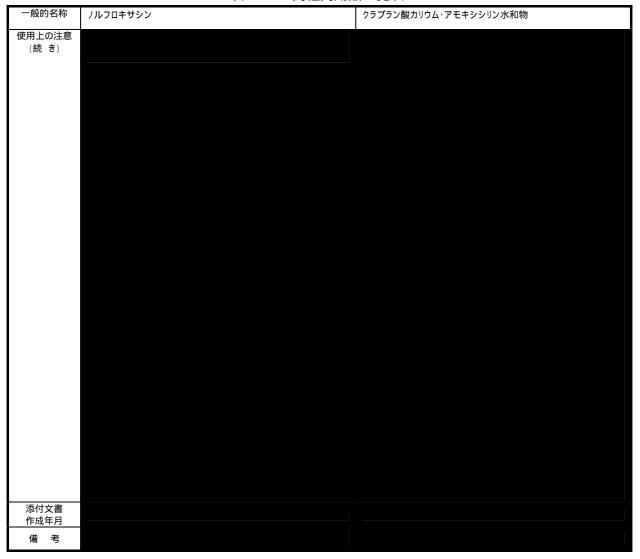
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2-5 同種同効品一覧表



1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2-6 同種同効品一覧表



オゼックス細粒小児用 15%

1.8 添付文書 (案)

注意:本添付文書(案)は審査段階のものであるため, 最新の添付文書を参照下さい。

876241

200X年X月作成 (第1版)

貯 法:室温保存

使用期限:外箱又はラベルに表示の期限内に使用すること

ニューキノロン系経口抗菌製剤

指定医薬品・処方せん医薬品注)

オゼックス 細粒小児用 15%

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒

承認番号	
薬価収載	200X年X月
販売開始	200X 年 X 月

OZEX

【 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(「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】

販売名	オゼックス 細粒小児用 15%		
成分·含量 (1 g中)	トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg (トスフロキサシンとして 102 mg)		
添加物	白糖、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、三二酸化鉄、香料		
色・剤形	淡赤色の細粒		

【 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 <適応症>

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

インフルエンザ菌には -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 (「8. その他の注意」の項参照)。
- 肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC 4μg/mL) に対する本剤の 使用経験はない (CLSI 法)。

【 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 日 12 mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2 mg/kg) を 2 回に分けて経口投与する。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 (「薬物動態」の項参照)。
- 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)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〕
- (2)高度の腎障害のある患者 〔高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」 の項参照)〕
- (3)高齢者

[「5.高齢者への投与」の項参照]

2.重要な基本的注意

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(「8.その他の注意」の項参照)。

3.相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

开州江思	(女用に圧思すること)	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	健康成人にテオフィリン	機序
アミノフィリ	1日 400 mg とトスフロキ	テオフィリンの肝での代
ン水和物	サシントシル酸塩水和物	謝を抑制し、血中濃度を
コリンテオフィ	(錠剤) 1 日 450 mg を併用	上昇させることが報告さ
リン	したところ、テオフィリ	れている。
	ンの最高血中濃度は、併	危険因子
	用 3 日目で 1.13 倍、5 日	高齢者
	目では1.23倍の上昇を示	高度の腎障害患者
	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸	痙攣があらわれることがあ	機序
系、プロピオン	る。	中枢神経における
酸系非ステロ	観察を十分に行い、症状が	GABAA受容体への結合
イド性消炎鎮	あらわれた場合には両剤の	阻害作用が非ステロイド
痛剤	投与を中止し、気道確保と	性消炎鎮痛剤により増強
	抗痙攣薬の使用など痙攣に	されることが主な機序と
	対する治療を実施するこ	考えられている。
	と。	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	本剤の効果が減弱されるお	機序
又はマグネシ	それがある。	金属カチオンと難溶性の
ウム含有の制	同時投与を避けるなど注意	錯塩を形成し、本剤の消
酸剤、鉄剤、カ	すること。	化管からの吸収が低下す
ルシウム含有		ることが報告されてい
製剤		る。

4.副作用

肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15~~歳) を対象とした 臨床試験において、総症例数 235 例中、62 例 (26.38%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。 その主なものは、下痢 13 例 (5.53%)、嘔吐 10 例 (4.26%)、傾眠 5 例 (2.13%)、発熱 5 例 (2.13%)、食欲 不振 5 例 (2.13%)、腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。

(1)重大な副作用

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、 浮腫、発赤等) (頻度不明)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)中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)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)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)急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害 (頻度 不明)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)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)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** (頻度不明)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) 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 (頻度不明)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) 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症 (頻度不明)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)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。

(2)重大な副作用 (類薬)

アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害が他のニューキ ノロン系抗菌剤で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。

<u> </u>	<u> 固切な処直を行つ</u>	
種 類	1%以上	1%未満
	又は頻度不明	
過敏症	発熱 発疹 紅斑	潮紅、そう痒症、湿疹、 蕁麻疹
	光線過敏症 注1)	
	尿円柱、尿中血陽	遺尿、BUN上昇、血尿
野 臓	性、尿中赤血球陽	
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	性 クレアチニン上	
	昇 ^{注1)}	
		AST(GOT) 增瓜 ALT(GPT) 增瓜
肝 臓		Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上
		昇、ビリルビン上昇
	下痢 (5.53%)、嘔吐	悪心、便秘、口唇水疱、腹部膨
消化器	(4.26%)、食欲不振	満 胃・腹部不快感 口内炎、舌炎
	腹痛、口渇	
	好酸球数增加、	単球数増加
m >==	白血球数減少、	
血液	血小板减少注1)、貧血	
	注1)	
火主 うようよん 又 グ	傾眠 幻覚注!)	譫妄、頭痛 めまい、しびれ、不
精神経系		眠 振戦
	味覚異常 ^{注1)}	関節痛、蒼白、血中CK(CPK)増
Z 0 /4		加、血中クロール減少、血中クロ
その他		ール増加、亀頭包皮炎、
		けん怠感

注1)頻度不明

5. 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。 なお、本剤は小児用製剤である。

6. 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。

7. 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。

8.その他の注意

(1)動物実験(幼若犬)で50 mg/kg、500 mg/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、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。

(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。

【 薬物動態 】

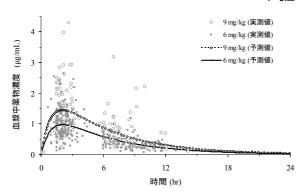
1.血中濃度

肺炎及び中耳炎の小児患者に、1回6mg/kg又は9mg/kgを1日2回反復経口投与 したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。[Population Pharmacokinetics (PPK) 解析]

: 本剤の承認用量は1日12mg/kg(分2)である。

投与量	例数	AUC ₀₋₁₂	C_{max}	t max	t _{1/2}				
1人一)里	171988	(μg• hr/mL)	(μg/mL)	(hr)	(hr)				
6 mg/kg	165	7.58 ± 2.38	0.96 ± 0.30	2.0 ± 0.2	3.8 ± 0.5				
9 mg/kg	57	12.51 ± 6.24	1.48 ± 0.54	2.1 ± 0.3	4.0 ± 0.8				

PK パラメータは NONMEM によるベイズ推定値 平均値± S.D.



母集団パラメータによる血漿中トスフロキサシン濃度 予測推移

2.組織内移行

(参考:錠剤、成人の場合)

(1)喀痰

慢性気管支炎及び肺気腫の感染合併患者の 2 例に 150~mg を食後単回経口投与したとき、最高喀痰中濃度は $2\sim3$ 時間後で $0.31~\mu g/mL$ 及び $0.34~\mu g/mL$ の値が得られ、 $6\sim8$ 時間後で $0.20~\mu g/mL$ 前後であった。

(2)耳漏

慢性中耳炎急性増悪症患者 5 例に 150 mg を食後経口投与したとき、耳漏中濃度は投与 $2\sim7$ 時間後で $0.056\sim0.32~\mu g/mL$ であった。

3.代謝・排泄

(参考:錠剤、成人の場合)

健康成人に 150 mg を食後単回経口投与したとき、24 時間までの尿中回収率は 45.8%であった。また、大部分が未変化体として尿中及び糞中に排泄されるが、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ており、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。

4. 腎機能障害者の血中濃度

(参考:錠剤、成人の場合)

腎機能障害者に 150 mg を食後単回経口投与したとき、下表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期の延長が認められている。

腎機能障害の程度 (Ccr: mL/min)	血中半減期 (hr)
正常者 (Ccr 80)	3.9
軽度 (80 > Ccr 50)	4.0
中等度 (50 > Ccr 20)	9.8
高度 (20 > Ccr)	10.5

5.透析患者の血中濃度

(参考:錠剤、成人の場合)

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

【 臨床成績 】

1.疾患別有効率

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象とした、1日12 mg/kg又は18 mg/kgを2回に分けて投与 した臨床試験における疾患別の有効率は、下表のとおりであった。なお、コレラ、炭疽に関する臨床試験は国内外において実施していない。

: 本剤の承認用量は1日12mg/kg(分2)である。

疾 患 名	有効例数/ 解析対象例数	有 効 率 ^{注 2)} (%)		
肺炎	48/48	100		
中耳炎	157/162	96.9		

注 2) 投与終了時又は中止時の有効率

2. 菌種別菌消失率

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象とした、1 日 12 mg/kg又は 18 mg/kgを 2 回に分けて投与 した臨床試験より収集された各菌種の菌消失率は、下表のとおりであった。

: 本剤の承認用量は1日 12mg/kg (分2) である

: 4	.剤の承認用重は	. I 📙 12mg	g/kg (分 2) じめる
	菌種	消失株数 /評価株数	
肺炎球	対 菌	49/61	80.3
	PISP ^{注 4)}	23/31	74.2
	PRSP ^{注 4)}	7/9	77.8
モラク	セラ (ブランハ		
	・カタラーリス クタマーゼ産生菌)	14/14	100
インフ	インフルエンザ菌		94.3
	BLNAS	50/53	94.3
	BLNAR	11/12	91.7
	BLPAR	3/3	100
	BLPACR	2/2	100

PISP: Penicillin-intermediate S. pneumoniae

PRSP: Penicillin-resistant S. pneumoniae

BLNAS: β -Lactamase-negative ampicillin-susceptible H. influenzae BLNAR: β -Lactamase-negative ampicillin-resistant H. influenzae BLPAR: β -Lactamase-positive ampicillin-resistant H. influenzae

BLPACR : β-Lactamase-positive amoxicillin/clavulanic

acid-resistant H. influenzae

注 3) 投与終了時又は中止時の菌消失率

注 4) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の判定 基準に基づき、Penicillin (Oral penicillin V) に対する MIC が 0.12~1 µg/mL の場合を PISP、2 µg/mL 以上の 場合を PRSP と判定した。

【薬効薬理】

1.抗菌作用

トスフロキサシンはグラム陽性菌である肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌 (-ラクタム耐性菌を含む)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスに対して強い抗菌力を示した。

2.作用機序

細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ を 阻害し、殺菌的に作用する。

【 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(トスフロキサシン)

化学名: (±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-

difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

構造式:

$$\begin{array}{c|c} F \\ \hline F \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline COOH \\ \end{array}$$

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

分子量: 594.56

性 状: 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(95)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 (分解)

【 包装 】

オゼックス細粒小児用 15%: 100g 0.5g×100 包

【 東文献 】

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室 〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1

電 話 03-3985-5599

オゼックス細粒小児用 15%

1.8.2 「効能・効果」及びその設定理由

1.8 添付文書 (案)

【目次】

1.8.2 ' 効能・効果」及びての設定理田	
1 効能・効果	3
2 設定理由	3
2.1 適応菌種	4
2.2 適応症	10
2.3 コレラ (コレラ菌), 炭疽 (炭疽菌) について	11
1.8.3 「用法・用量」及びその設定理由	
1 用法・用量	15
2 設定理由	15
参考文献	25

本剤の開発及び申請は,他の抗菌薬における小児用細粒剤の一般的な含量・投与量及び調剤時の計算の容易性を考慮し,活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒(トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%)として開発した。しかし,本剤と同一原薬で既承認の成人用錠剤が「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算で表示されており,本剤が異なる換算表示にて市場に流通することによる医療現場の混乱が懸念された。

そこで,本剤についても錠剤と同様の「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算の表示とし,さらに含量を 14.7%から 15%とした販売名「オゼックス細粒小児用 15%」に変更した。 CTD では,開発時の製剤(活性本体である「トスフロキサシン」として 10%の細粒(トスフロキサシントシル酸塩水和物として 14.7%))の記載であり,市販予定製剤と申請製剤では有効成分の含量が異なる(詳細は CTD 2.3 を参照)。

1 効能・効果

申請する適応菌種及び適応症を以下に示した。

< 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

< 適応症 > 肺炎,コレラ,中耳炎,炭疽

2 設定理由

本剤と同一有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物錠 (T-3262 錠) は,1990年1月に広域抗菌薬として承認され,1998年に再審査結果を受領し,有効性及び安全性が確認された薬剤である。

本剤は、小児科領域においては既存薬では効果が認められない症例が増加しているため、開発が要望されている肺炎と中耳炎の治療薬として開発した薬剤であり、成人に使用されている T-3262 錠を小児に使用するため細粒剤とした。

今回,小児の肺炎患者及び中耳炎患者を対象とした試験において,本剤の有効性及び安全性が確認されたので肺炎及び中耳炎を適応症に,また,これらの試験から有効性が確認された原因菌を適応菌種に設定した。

なお,本申請に際して,T-3262錠がテロ対策に伴い適応症として取得したコレラ,炭疽についても,小児での有用性が期待できることから効能・効果に加えた。コレラ,炭疽については今回試験を行っていないことから別項目(1.8.2の2.3項)に設定根拠を記載した。

2.1 適応菌種

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における原因菌別臨床効果を表 1.8.2-1 に示した。 両試験で分離された原因菌 154 株のほとんどは小児肺炎及び中耳炎の三大原因菌である S. pneumoniae, M. (B) catarrhalis 及び H. influenzae であった。

単独菌感染の有効率は 98.9% (93/94 名)で,著効率は 71.3% (67/94 名)であった。グラム陽性菌の有効率は 97.5% (39/40 名)で,申請菌種とした S. pneumonia の有効率は 100% (37/37 名)であった。グラム陰性菌の有効率は 100% (54/54 名)で,申請菌種とした M. (B) catarrhalis 及び H. influenzae に対する有効率はともに 100% [(3/3 名) 及び (50/50 名)]であった。

S. pneumoniae 及び H. influenzae については,耐性菌も多く分離されたが有効率は 100%であった。

複数菌感染の有効率は 96.4 % (27/28 名)で,2 菌種感染では 95.8 % (23/24 名),3 菌種感染で 4/4 名であった。

		著効			有効		†	かや有	効		無効			
原因菌	合計 (名)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	全体	有効率 ^{a)} (%)									
単独菌感染	67	9	58	26	13	13	1	0	1	0	0	0	94	98.9
好気性グラム陽性菌	29	3	26	10	3	7	1	0	1	0	0	0	40	97.5
S. pyogenes	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	3	[2/3]
S. pneumoniae	28	3	25	9	3	6	0	0	0	0	0	0	37	100
PSSP	12	1	11	3	1	2	0	0	0	0	0	0	15	100
PISP	13	1	12	5	2	3	0	0	0	0	0	0	18	100
PRSP	3	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	4	[4/4]
好気性グラム陰性菌	38	6	32	16	10	6	0	0	0	0	0	0	54	100
M. (B) catarrhalis	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
H. influenzae	36	6	30	14	10	4	0	0	0	0	0	0	50	100
BLNAS	24	3	21	12	8	4	0	0	0	0	0	0	36	100
BLNAR	9	3	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	100
BLPAR	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
BLPACR	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
P. aeruginosa	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
複数菌感染	20	12	8	7	3	4	1	0	1	0	0	0	28	96.4
2 菌種	16	8	8	7	3	4	1	0	1	0	0	0	24	95.8
3 菌種	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	[4/4]

表 1.8.2-1 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

(2.7.3 の表 2.7.3.3-10 より抜粋,改変)

a) 有効率 = 著効及び有効患者数/該当患者数×100 ただし,分母が5以下の場合は分数表示とした。

今回分離された原因菌に対する MIC の分布と有効率及び菌消失率との関係を表 1.8.2-2 に示した。

原因菌に対するトスフロキサシンの MIC の範囲は $0.06 \sim 2~\mu g/mL$ であり, MIC が $0.12~\mu g/mL$ 以下の原因菌が多く , MIC が $0.12~\mu g/mL$ 以下の原因菌の累積分布は 95.5% (147/154) を占めた。MIC が $0.12~\mu g/mL$ 以下の累積有効率は 94.2% (145/154 株) ,累積菌消失率は 85.6% (131/153 株: 不明 1 株を除く) であった。

		MIC (μg/mL)						
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2		
原因菌株数 (154 株) ^{a)}	107 ^{a)}	40	3	3		1		
累積分布(%)	69.5	95.5	97.4	99.4		100		
臨床効果の有効率 (%)	98.1	100						
	105/107	40/40	3/3	2/3		1/1		
累積有効率 (%)	68.2	94.2	96.1	97.4		98.1		
	105/154	145/154	148/154	150/154		151/154		
菌の消長 (消失)	99	32	2	2		1		
消失株数 / 消失及び存続株数	99/106	32/40	2/3	2/3		1/1		
菌消失率 (%)	93.4	80.0	2/3	2/3		1/1		
累積菌消失率 (%)	64.7	85.6	86.9	88.2	88.2	88.9		

表 1.8.2-2 原因菌の MIC と菌消失率との関係

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.2d , 添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2c 及び 2.7.3 の表 2.7.3.3-13 より抜粋 , 改変) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数×100 ,

累積菌消失率 = 該当する MIC 以下の消失株数 / 消失及び存続株数 (MIC 不明を除く) × 100 ただし,分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

今回分離された菌種のうち, S. pneumoniae, M. (B) catarrhalis 及び H. influenzae を申請菌種として設定した。申請菌種とした理由を以下に示した。

申請菌種のMIC90と血漿中薬物濃度の関係を図 1.8.2-1 に示した。

PPK解析では,血漿中薬物濃度推移の予測値は申請菌種のMIC₉₀を 12 時間以上にわたり上回っていた。

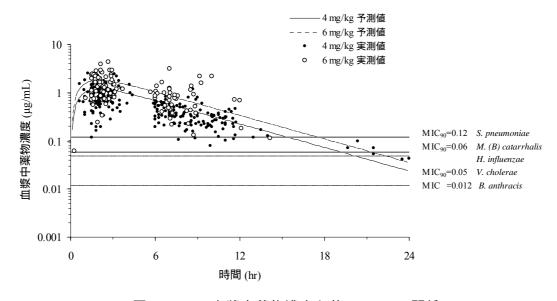


図 1.8.2-1 血漿中薬物濃度と菌のMIC₉₀の関係 (2.7.2 の図 2.7.2.3-3 及び 1.8.2 の 2.3 から作成)

空欄は該当データなし

a) 消長不明の菌 1 株を含む

(1) 肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)

臨床第III相試験で分離されたS. pneumoniae 61 株に対するトスフロキサシンのMIC範囲及びMIC $_{90}$ はそれぞれ $0.06 \sim 0.25$ $\mu g/m$ L及び 0.12 $\mu g/m$ Lであった (表 1.8.2-3 参照)。

また ,小児由来S. pneumoniae 108 株に対するトスフロキサシンの MIC_{90} はPSSP ,PISP ,PRSP ともに 0.25 μ g/mLであり (表 1.8.2-4 参照) , 耐性菌であるPISPやPRSPに対してもPSSPと変わらない抗菌力を示した。また , 小児感染症において医療現場で汎用されているセフジニル (CFDN) 耐性PRSPに対する MIC_{90} も 0.25 μ g/mLであった (2.6.2 の 2.2.1 小児由来S. pneumoniae に対する抗菌活性 参照)。

S. pneumoniae 単独菌感染の有効率は 100 % (37/37 名),菌消失率は 80.3% (49/61 株) であった (表 1.8.2-1,表 1.8.2-3 参照)。

表 1.8.2-3 治験において原因菌と判定された S. pneumoniae に対する抗菌活性

	株数 MIC 範囲 (μg/mL)		MIC ₉₀ (μg/mL)	菌消失率 (%)	
臨床試験合計	61	0.06 ~ 0.25	0.12	80.3 (49/61)	
PSSP	21	0.06 ~ 0.25	0.12	90.5 (19/21)	
PISP	31	0.06 ~ 0.12	0.12	74.2 (23/31)	
PRSP	9	0.06 ~ 0.12	0.12	77.8 (7/9)	

PSSP: PCG の MIC 0.0625 μg/mL, PISP: PCG の MIC 0.125~1 μg/mL, PRSP: PCG の MIC 2 μg/mL (2.7.3 の表 2.7.3.6-2 及び 5.3.5.3.1 の表 42 より抜粋,改変)

表 1.8.2-4 小児由来臨床分離株 S. pneumoniae に対する抗菌活性

	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
PSSP	30	0.125 ~ 0.25	0.125	0.25
PISP	44	0.125 ~ 0.25	0.125	0.25
PRSP	34	0.0625 ~ 0.25	0.125	0.25
CFDN-resistant ^{a)} PRSP ^{b)}	33	0.0625 ~ 0.25	0.125	0.25
CVA/AMPC-intermediate and resistant ^{c)} PRSP ^{b)}	3	0.125 ~ 0.25	-	-

PSSP: PCG ϖ MIC $0.0625~\mu g/mL$, PISP: PCG ϖ MIC $0.125~1~\mu g/mL$, PRSP: PCG ϖ MIC $2~\mu g/mL$ a) CFDN MIC: $2~\mu g/mL$, b) PCG MIC: $2~\mu g/mL$, c) CVA/AMPC (1:14): $4~\mu g/mL$ (AMPC $\swarrow U \subset V$)

(2.6.2 の表 2.6.2-12,表 2.6.2-13 及び表 2.6.2-14 より抜粋,改変)

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験を併せたPPK解析から $S.\ pneumoniae$ に対する効果を検討したところ,本剤の有効性の指標である $1\ \mathrm{DfAUC/MIC_{90}}$ は $1\ \mathrm{Dfauc/MIC}$ $1\ \mathrm$

表 1.8.2-5 S. pneumoniaeに対するfAUC/MIC๑の予測 (小児PPK解析成績から)

2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -											
1 回	C_{max}	AUC	1日 AUC	C /MIC	AUC/MIC ₉₀	1日 AUC/	1日 fAUC/				
投与量	$(\mu g/mL)$	(μg• hr/mL)	$(\mu g \cdot hr/mL)$	C_{max}/MIC_{90}	AUC/MIC ₉₀	MIC_{90}	MIC_{90}				
4 mg/kg	0.96	7.58	15.16	8.0	63.2	126.3	79.1				
6 mg/kg	1.48	12.51	25.02	12.3	104.3	208.5	130.5				

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4% , S. pneumoniaeのMIC₉₀: 0.12 μg/mL

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

1日 AUC = AUC × 2, 1日 fAUC = AUC × 2 × (100 - 37.4) ÷ 100

日本での経口小児用抗菌薬の使用状況 (2007 年度IMS医薬品市場統計) は,セフェム系が62.94%,マクロライド系が31.15%,ペニシリン系が5.47%であった (2.5 の図 2.5.1-1 参照)。近年の耐性菌の動向に関しては、耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスでは,

PISP及びPRSPは 1994 年 50.4%,1998 年 50.9%,2003 年 59.6%,2008 年 46.1%と減少したが,5 歳以下の小児では 72.0%が耐性菌であった³⁾。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で検出された S. pneumoniae の遺伝子変異型別有効率は , pbp 遺伝子変異株で $92.3 \sim 100\%$, $マクロライド遺伝子変異株で <math>93.8 \sim 100\%$ であった。今回分離された S. pneumoniae では 93.4% (57/61 株) が pbp 遺伝子又はマクロライド遺伝子の変異株であったが ,本剤は遺伝子変異のある S. pneumoniae に対しても通常株と変わらない有効性を示した (2.7.3 の 3.3.4 S. pneumoniae 及び H. influenzae の遺伝子解析及び有効性 参照)。

以上のことから、本剤は小児患者に多く見られる耐性化した S. pneumoniae にも変わらない抗菌力を示し、高い有効性が期待されるため、ペニシリン耐性肺炎球菌を含めた肺炎球菌を申請菌種とした。

(2) モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス

M. (B) catarrhalis は,臨床第 III 相試験から 14 株分離された。M. (B) catarrhalis 単独菌感染の有効率は 3/3 名,菌消失率は 100% (14/14 株) であった (表 1.8.2-1, 1.8.2-6 参照)。

各試験別菌消失率は,小児肺炎試験で 100% (5/5 株),小児中耳炎試験で 100% (9/9 株) であった(2.7.3 の表 2.7.3.3-11 参照)。トスフロキサシンのMIC範囲及びMIC $_90$ は共に $0.06~\mu g/m$ Lで(表 1.8.2-6~ 参照),すべて β -lactamase産生菌であった(2.7.3~の 2.1~ 及び 2.2~ 参照)。 また,2007 年に収集された小児由来M. (B) catarrhalis 97 株に対するMIC $_90$ は $0.0156~\mu g/m$ L であった(表 1.8.2-7~ 参照)。

表 1.8.2-6 治験において原因菌と判定された M. (B) catarrhalis に対する抗菌活性

	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	菌消失率 (%)
臨床試験合計	14	0.06	0.06	100 (14/14)

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.3 及び 5.3.5.3.1 の表 42 より抜粋,改変)

表 1.8.2-7 小児由来臨床分離株 M. (B) catarrhalis に対する抗菌活性

株数	MIC 範囲 (μg/mL)	$MIC_{50} (\mu g/mL)$	MIC ₉₀ (μg/mL)
97	0.0039 ~ 0.0625	0.0156	0.0156

(2.6.2 の表 2.6.2-19 より抜粋,改変)

PPK解析からM. (B) catarrhalisに対する効果を検討したところ,本剤の有効性の指標である 1 日fAUC/MIC $_{90}$ は 1 回 4 mg/kg投与で 158.2,1 回 6 mg/kg投与で 261.0 となり,いずれの投与方法においてもfAUC/MIC $100^{1,2)}$ を上回っており,有効性が期待できる値であった(表 1.8.2-8 参照)。

表 1.8.2-8 M. (B) catarrhalisに対するfAUC/MIC₉₀の予測 (小児PPK解析成績から)

1 回 投与量	C_{max} (µg/mL)	AUC (μg• hr/mL)	1	C _{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀	1 日 AUC/ MIC ₉₀	1日 fAUC/ MIC ₉₀
4 mg/kg	0.96	7.58	15.16	16.0	126.3	252.7	158.2
6 mg/kg	1.48	12.51	25.02	24.7	208.5	417.0	261.0

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4%, M. (B) catarrhalisのMIC₉₀: 0.06 μg/mL

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

1 \boxminus AUC = AUC \times 2 , 1 \boxminus fAUC = AUC \times 2 \times (100 - 37.4) \div 100

今回の臨床試験にて原因菌と判定されたM. (B) catarrhalisは 14 株と少なかったものの, MIC_{90} は $0.06~\mu g/mL$ であり,小児由来M. (B) catarrhalisの MIC_{90} も $0.0156~\mu g/mL$ と強い抗菌力が認められた。また,PPK解析による 1~DfAUC/ MIC_{90} は 1~D4 mg/kg投与で 158.2 であるため十分な効果が期待できると考えた。なお,今回の試験ではグラム陰性菌の感受性は $0.06~\mu g/mL$ までしか測定していないため,それ以下の場合は $0.06~\mu g/mL$ とした。

以上のことから,小児の肺炎患者及び中耳炎患者から検出される三大主要原因菌の1つであるモラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスを申請菌種とした。

(3) インフルエンザ菌

H. influenzae は臨床第 III 相試験で 71 株分離された。H. influenzae 単独菌感染の有効率は 100% (50/50 名), 菌消失率は 94.3% (66/70 株) であった (表 1.8.2-1 及び表 1.8.2-9 参照)。

各試験別菌消失率は,小児肺炎試験で 85.2% (23/27 株),小児中耳炎試験で 100% (43/43 株) であった (2.7.3 の表 2.7.3.3-11 参照)。H. influenzaeに対するトスフロキサシンのMIC範囲及 びMIC $_{90}$ はそれぞれ $0.06\sim0.25$ μ g/mL及び 0.06 μ g/mLであり,H. influenzaeが β -ラクタム耐性か否かによらずトスフロキサシンの感受性に違いはなかった(表 1.8.2-9 参照)。

衣 1.8.2 - 9	衣 1.8.2-9									
	株数	MIC 範囲 MIC ₉₀		菌消失率						
	1不女X	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	(%)						
臨床試験合計	71	0.06 ~ 0.25	0.06	94.3 (66/70)						
BLPAR	3	0.06 ~ 0.25	-	3/3						
BLPACR	2	0.06	-	2/2						
BLNAS	54	0.06 ~ 0.12	0.06	94.3 (50/53) ^{a)}						
DIMAD	1.2	0.06	0.06	02.2 (12/12)						

表 1.8.2-9 治験において原因菌と判定された H. influenzae に対する抗菌活性

ABPC の MIC を NCCLS 法に従い測定し, MIC が 4 μg/mL 以上で β-ラクタマーゼ産生株を BLPAR, 非産生株を BLNAR とした。
a) 消長不明の 1 株を除く (2.7.3 の表 2.7.3.6-3 及び 5.3.5.3.1 の表 42 より抜粋, 改変)

また、20 年に収集された小児由来H. influenzae 120 株に対するトスフロキサシンの MIC_{90} は BLNAR,BLNASともに 0.0078 $\mu g/mL$ であり,BLPAR,BLPACRに対する MIC は 0.125 $\mu g/mL$ 以下であることから,本剤の効果が十分期待できると考えた。更に,小児感染症の医療現場で汎用されているセフジニル(CFDN)非感受性BLNAR及びクラブラン酸/アモキシシリン(CVA/AMPC)耐性BLNARに対しても MIC_{90} がともに 0.0078 $\mu g/mL$ であることから有効性が期待できると考えられた(表 1.8.2-10 参照)。

表 1.8.2-10 小児由来臨床分離株 H. influenzae に対する抗菌活性

	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
BLNAS	49	0.0039 ~ 0.125	0.0039	0.0078
BLNAR	57	0.002 ~ 0.0156	0.0078	0.0078
BLPAR	8	0.0039 ~ 0.125	-	-
BLPACR	6	0.0039 ~ 0.0156	-	-
CFDN-nonsusceptible ^{a)} BLNAR ^{b)}	54	0.002 ~ 0.0156	0.0078	0.0078
CVA/AMPC-resistant ^{c)} BLNAR ^{b)}	32	0.002 ~ 0.0078	0.0039	0.0078

BLNAS : ABPC ϖ MIC ~ 1 $\mu g/mL$, BLNAR : ABPC ϖ MIC ~ 2 $\mu g/mL$, BLPAR : ABPC ϖ MIC ~ 2/4 $\mu g/mL$,

BLPACR: CVA/AMPC @ MIC 4/8 µg/mL

a) CFDN MIC : $2 \mu g/mL$, b) ABPC MIC : $2 \mu g/mL$, c) CVA/AMPC MIC : $4/8 \mu g/mL$

(2.6.2 の表 2.6.2-15 及び表 2.6.2-18 より抜粋, 改変)

PPK解析からH. influenzaeに対する効果を検討したところ,本剤の有効性の指標である 1 日 fAUC/MIC $_{90}$ は 1 回 4 mg/kg投与で 158.2, 1 回 6 mg/kg投与で 261.0 となり,いずれの投与方法においてもfAUC/MIC $100^{1,2)}$ を上回っており,有効性が期待できる値であった (表 1.8.2-11 参照)。

表 1.8.2-11 H. influenzaeに対するfAUC/MIC90の予測 (小児PPK解析成績から)

		J		70	•	101 1111111	/
1 回	C_{max}	AUC	1日 AUC	C /MIC	AUC/MIC ₉₀	1日 AUC/	1日 fAUC/
投与量	(µg/mL)	(μg• hr/mL)	(μg• hr/mL)	C_{max}/MIC_{90}	AUC/MIC ₉₀	MIC_{90}	MIC_{90}
4 mg/kg	0.96	7.58	15.16	16.0	126.3	252.7	158.2
6 mg/kg	1.48	12.51	25.02	24.7	208.5	417.0	261.0

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4% , H. influenzaeのMIC₉₀: 0.06 μg/mL

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

1 \boxminus AUC = AUC \times 2 , 1 \boxminus fAUC = AUC \times 2 \times (100 - 37.4) \div 100

第 4 回耳鼻咽喉科領域主要検出菌サーベイランスの結果では , *H. influenzae*のABPCに対する薬剤耐性株が 58.7% ,BLNARが 47.1%であったことが報告されている³⁾。また ,*H. influenzae* の約 35%が β -lactamaseを産生するとの報告もある⁴⁾。

本剤の小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の両試験で検出された H. influenzae の遺伝子変異型別有効率は , pbp 遺伝子変異株で $97.0 \sim 100\%$ であり , 64.8% (46/71 株) が pbp 遺伝子変異株であった。本剤は遺伝子変異のある H. influenzae に対しても通常株と変わらない有効性を示した (2.7.3 の 3.3.5 S. pneumoniae 及び H. influenzae の遺伝子解析及び有効性 参照)。

以上のことから,本剤は H. influenzae にも有効性が期待できるため申請菌種とした。

2.2 適応症

臨床第 III 相試験で収集した肺炎及び中耳炎を申請適応症とした。

収集した症例数及びその有効率を表 1.8.2-12 に示した。

投与症例数は小児肺炎試験,小児中耳炎試験いずれも 4 mg/kg 投与が多かった。有効率は小児肺炎試験 4 mg/kg 投与 100% (30/30 名), 6 mg/kg 投与 100% (18/18 名), 合計 100% (48/48 名), 小児中耳炎試験 4 mg/kg 投与 97.7% (125/128 名), 6 mg/kg 投与 94.1% (32/34 名), 合計 96.9% (157/162 名)であった。

	用量群	投与例数	有効率 (%) ^{a)}
	4 mg/kg	38	100 (30/30)
小児肺炎試験	6 mg/kg	25	100 (18/18)
	合計	63	100 (48/48)
	4 mg/kg	134	97.7 (125/128)
小児中耳炎試験	6 mg/kg	38	94.1 (32/34)
	合計	172	96.9 (157/162)

表 1.8.2-12 臨床第 III 相試験で収集した症例数とその有効率

(2.7.3 の表 2.7.3.1-1,表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-8 より抜粋,改変)

(1) 肺炎

肺炎とは発熱,鼻汁,咽頭痛,咳嗽などの急性呼吸器感染症症状を伴い,胸部レントゲン写真やCT写真などの画像検査において新しい浸潤影が認められることが診断基準となる $^{5)}$ 。 肺炎は多くの患者の命を奪う疾病の一つであり,17 年度人口動態統計では $0\sim4$ 歳の死因順位の第 4 位, $10\sim15$ 歳の第 5 位に位置しているため $^{6)}$,適切な抗菌化学療法を早期から開始することが望ましい。

小児の肺炎としては細菌性肺炎が 28.3%と最も多く,次いでマイコプラズマ肺炎 22.4%,ウイルス性肺炎 17.9%がみられる 5)。本剤は,小児の細菌性肺炎の三大原因菌である $S.\ pneumoniae$, $M.\ (B)\ catarrhalis$ 及び $H.\ influenzae$ に強い抗菌力を有することから,肺炎を対象とした治験を実施した。

その結果,細菌性肺炎として 65 例が収集され,有効性評価可能症例での臨床効果の有効率は 100% (48/48 名),著効率は 62.5% (30/48 名)であった。原因菌別臨床効果は単独菌感染で 100% (22/22 名),複数菌感染で 100% (15/15 名)であり, S. pneumoniae, M. (B) catarrhalis 及び H. influenzae の 3 菌種の臨床効果はすべて 100%であった (表 1.8.2-1 参照)。

肺炎試験での原因菌別菌消失率は 70.9% (39/56 株) であり,有効率と乖離する結果であった (2.7.3 の表 2.7.3.3-4 参照)。ガイドラインでは喀痰採取不能時には鼻咽頭培養を行うべきとされており $^{7)}$,喀痰採取不能時に鼻咽頭培養を行う規定を設けたため,気道の常在菌が混入している可能性が考えられ $^{8)}$,菌の消失率が低く臨床効果との乖離が生じたものと考えている。喀痰が採取された 6 名の患者から分離された 7 株 (S. pneumoniae 1 株 , H. influenzae 6 株) すべてが消失していること,上述のとおり有効率は 100%であることから本剤の治療上の意義は確認されたと考えた。

以上のことから、小児肺炎患者への有効性が期待できるため肺炎を適応症とした。

a) 有効率 = 著効及び有効患者数/対象患者数×100

(2) 中耳炎

中耳炎は病態から急性と慢性に分けられ,鼻咽喉に存在する原因菌が経耳管的に中耳腔に 感染し発症すると考えられ,急性中耳炎の治療には,ペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌 薬の経口薬が使用される。

急性中耳炎は高頻度に小児が罹患する代表的な上気道炎であり,急性中耳炎,急性副鼻腔炎,急性扁桃腺炎,扁桃周囲膿瘍の原因菌の全国調査が定期的に行われ,抗菌薬耐性菌の検出頻度が高くなっている⁹⁾。

臨床分離菌全国サーベイランスによると $S.\ pneumoniae$ のうちPISPは 28.5%, PRSPは 21.9% と高い耐性率であり 5 歳未満に高頻度に認め,ペニシリンGに対する耐性化が進むにつれ,セフェム系及びペネム系抗菌薬に対する交差耐性を示したと報告されている 10)。また, $H.\ influenzae$ の約 35%, $M.\ (B)\ catarrhalis$ の約 90%が β -ラクタマーゼを産生するとの報告もある 4)。第 4 回耳鼻咽喉科領域主要検出菌サーベイランスの結果では,肺炎球菌の感受性はPISP 33.3%,PRSP 12.8%,インフルエンザ菌のABPCに対する薬剤耐性株が 58.7%であり,そのうちBLNARが 52.5%であったことが報告されている 1 。

今回実施した小児急性中耳炎試験では 177 例が収集された。有効性評価可能症例での臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名) であり,原因菌別臨床効果は単独菌感染で 98.6 % (71/72 名),複数菌感染で 92.3 % (12/13 名)であった。また,菌消失率は 98.8% (84/85 株)で耐性菌にも変わらない効果を示した (2.7.3 の 2.2 小児中耳炎試験 参照)。

以上のことから、小児中耳炎での有効性が期待できるため中耳炎を適応症とした。

2.3 コレラ (コレラ菌), 炭疽 (炭疽菌) について

T-3262 錠については,平成 13 年 9 月に起こった同時多発テロリズムに関連し,「『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件に関する対応について (平成 13 年 10 月 4 日科発第 438 号等)」及び厚生労働省審査管理課からの炭疽,コレラなどに対する追加効能取得の可能性についての照会を受け検討を行った結果,炭疽,コレラに対し有効性が期待できると判断し,平成 13 年 11 月に申請,テロ対策に伴う迅速審査により平成 14 年 3 月に承認を取得している (CTD 1.13 審査報告書;平成 14 年 2 月 15 日,衛研発第 2213 号 参照)。

今回,本剤を申請するに当たり,これらの疾患に対する新たな資料及び小児に対する使用例はないが,T-3262錠での効能追加の経緯や禁忌となっている小児に対して「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。」との例外事項を設けた添付文書上での表記を考慮すると,小児に対して服用しやすい本剤(細粒剤)の効能・効果にもこれらの適応を追加し対応可能とすることが望ましいと考え,コレラ菌,炭疽菌を適応菌種に,コレラ,炭疽を適応症に加えることとした。

(1) コレラ (コレラ菌) について

1) トスフロキサシンの有効性 [コレラ菌に対するトスフロキサシンの *in vitro* 抗菌力]

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, $0.006~\mu g/mL\sim0.05~\mu g/mL~(10^6~CFU/mL接種時)に分布し,MIC<math>_{50}$ 値,MIC $_{90}$ 値はそれぞれ $0.006~\mu g/mL$, $0.05~\mu g/mL$ 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。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 $0.06 \mu g/mL$ 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 $0.015 \mu g/mL$ 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 (CTD 1.13 T-3262 錠コレラ概要 参照)。

今回の小児治験において収集したPPK解析からコレラ菌に対する 1 日fAUC/MIC $_{90}$ を算出したところ 1 回 4 mg/kg投与で 189.8, 1 回 6 mg/kg投与で 313.3 となり,適応を取得した成人の血漿中薬物濃度やPK/PDと同様であり,小児対象の本剤においても有効性が期待できると考えた(表 1.8.2-13 及び表 1.8.2-14 参照)。

表 1.8.2-13 コレラ菌に対するfAUC/MIC₉₀の予測 (小児PPK解析成績から)

1 回 投与量	C_{max} (µg/mL)	AUC (μg• hr/mL)	1日 AUC (μg• hr/mL)	C _{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀	1日AUC/ MIC ₉₀	1日 fAUC/ MIC ₉₀
4 mg/kg	0.96	7.58	15.16	19.2	151.6	303.2	189.8
6 mg/kg	1.48	12.51	25.02	29.6	250.2	500.4	313.3

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4%, コレラ菌O1 のMIC₉₀; 0.05 μg/mL

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

1 \boxminus AUC = AUC × 2 , 1 \boxminus fAUC = AUC × 2 × (100 - 37.4) \div 100

表 1.8.2-14 T-3262 錠の単回投与におけるヒト薬物動態 (成人)

1 🛮	C_{max}	AUC	1 ∃AUC ^{a)}	C _{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀	1日AUC
投与量	(μg/mL)	(μg• hr/mL)	(μg• hr/mL)			/MIC ₉₀
102 mg	0.54	4.95	(×3) 14.9	10.8	99.0	298
204 mg	1.06	8.97	(×2) 17.9	21.2	179.4	358

a) 1日AUCは () 内の投与回数を乗じた値 , コレラ菌O1のMIC₉₀: 0.05 μg/mL

[CTD 1.13 の T-3262 錠コレラ (コレラ菌) の追加申請時概要の値から算出]

2) T-3262 錠の薬物動態

T-3262 錠 204 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物換算では 300 mg) を 6 名に単回投与した時の糞中濃度は,投与後 $0\sim24$ 時間では平均 317 $\mu g/g$,投与後 $24\sim48$ 時間でも平均 167 $\mu g/g$ であった。また,最高胆管胆汁中濃度 (胆汁ドレナージ施行患者に 102 mg 食後投与の 5 名) は $0.72\sim4.47$ $\mu g/mL$ であった (CTD 1.13 T-3262 錠コレラ概要 表へ 1 参照)。

本剤は、小児と成人で同様の薬物動態を示すものと思われ、小児試験の低用量である1回4 mg/kg 投与は T-3262 錠 204 mg (150 mg 錠 \times 2) に相当するため、T-3262 錠で得られた胆管胆汁中濃度及び糞便中濃度と同様の移行が期待できると推察された。

以上のことから,小児に対しても成人と同様にコレラ菌に対する有効性が期待できるため 申請菌種とした。

(2) 炭疽

1) 有効性への期待

トスフロキサシンは現在まで炭疽への使用例は 1 例もないが ,以下に記載する $in\ vitro$ 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 , T-3262 錠では炭疽 (炭疽菌) の効能・効果を取得している。

トスフロキサシンの炭疽菌 ($Bacillus\ anthracis$) に対するMICは $0.012\ \mu g/mL$ ($10^6\ CFU/mL$ 接種時) と,シプロフロキサシンのMIC $0.05\ \mu g/mL$ より 4 倍強い抗菌力を有している (CTD $1.13\ T-3262$ 錠炭疽概要 表ホ 1 参照)。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 $0.06\ \mu g/mL$ であり,シプロフロキサシンのMIC $_{90}$ 値 $0.25\ \mu g/mL$ より 4 倍強かった (CTD $1.13\ T-3262$ 錠炭疽概要 表ホ 2 参照)。

今回の小児治験において収集した PPK 解析から炭疽菌に対する 1 日 fAUC/MIC を算出したところ 1 回 4 mg/kg 投与で 790.8,1 回 6 mg/kg 投与で 1305.2 となり,適応を取得した成人の血中濃度や PK/PD と同様であり,小児対象の本剤においても有効性が期待できると考えた (表 1.8.2-15 及び表 1.8.2-16 参照)。

表 1.8.2-15 炭疽菌に対する fAUC/MIC の予測 (小児 PPK 解析成績から)

1 回 投与量	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC (μg• hr/mL)	1 日 AUC (μg• hr/mL)	C _{max} /MIC	AUC/MIC	1日 AUC /MIC	1日 fAUC /MIC
4 mg/kg	0.96	0.19	7.58	15.16	80.0	631.7	1263.3	790.8
6 mg/kg	1.48	0.33	12.51	25.02	123.3	1042.5	2085.0	1305.2

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4%, 炭疽菌の MIC: 0.012 μg/mL

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

1 \boxminus AUC = AUC \times 2 , 1 \boxminus fAUC = AUC \times 2 \times (100 - 37.4) \div 100

表 1.8.2-16 T-3262 錠の単回投与におけるヒト薬物動態 (成人)

1回 投与量	C _{max} (µg/mL)	AUC (μg• hr/mL)	1 日 AUC ^{a)} (μg• hr/mL)	C _{max} /MIC b)	AUC/MIC b)	1日AUC /MIC ^{b)}
102 mg	0.54	4.95	(×3) 14.9	45	412.5	1241.7
204 mg	1.06	8.97	(×2) 17.9	88.3	747.5	1491.7

a) 1日AUCは()内の投与回数を乗じた値, b) 10⁶CFU/mL接種時MIC

Tosufloxacin MIC against B.anthracis = 0.012 µg/mL (10⁶ CFU/mL) (1.13 の T-3262 錠炭疽菌 , 炭疽症の追加申請時概要から抜粋・改変)

2) トスフロキサシンの薬物動態

炭疽症の発生が予想される部位の薬物動態として,T-3262 錠 102~mg を 2 名に単回投与した時の最高喀痰中濃度は 0.31 及び $0.34~\mu g/mL$ であった(CTD 1.13~T-3262 錠炭疽概要 表へ 1 参照)。また 204~mg を 6 名に単回投与した時の糞中濃度(投与後 $0\sim24$ 時間)は平均 $317~\mu g/g$,最高胆管胆汁中濃度(胆汁ドレナージ施行患者に 102~mg 食後投与の 5~例)は $0.72\sim4.47~\mu g/mL$ であり(CTD 1.13~T-3262 錠炭疽概要 表へ 3~ 参照),皮膚組織内濃度(皮膚疾患患者に 102~mg 1~ 日 3~ 回 7~ 又は 10~ 日間投与の 2~ 例)は 2.50~ 及び 1.43~ $\mu g/g$ であった(CTD 1.13~ T-3262 錠炭疽概要 表へ 4~ 参照)。

米国でのシプロフロキサシンの肺炭疽症 (吸入後) に対する適応追加承認事例では,血中濃度のピーク及びトラフ値 (C_{min}) がMICを超えることが,有効性の要件となっている $^{11)}$ 。本剤のPPK解析では,1 回 4 mg/kg投与で C_{max} /MICは 80 倍(0.96/0.012 μ g/mL), C_{min} /MICは 15.8 倍(0.19/0.012 μ g/mL)であり,MICを十分超える血漿中濃度が維持されていた。

本剤は、小児と成人で同様の薬物動態を示すものと思われ、小児試験の低用量である 1 回 4 mg/kg 投与は T-3262 錠 204 mg (150 mg 錠 \times 2) に相当するため、T-3262 錠で得られた組織 濃度と同様の組織への移行が期待できると推察された。

以上のことから,小児に対しても成人と同様に炭疽菌に対する有効性が期待できるため申 請菌種とした。

オゼックス細粒小児用 15%

1.8.3 「用法・用量」及びその設定理由

富山化学工業株式会社

1 用法・用量

通常 小児に対してはトスフロキサシンとして 1 日 8 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。なお,症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には 1 日 12 mg/kg まで増量できる。

ただし,1回180 mg,1日360 mgを上限とする。

2 設定理由

(1) 投与回数について

フルオロキノロン系抗菌薬は,AUC/MICが有効性の指標であり,1日の投与回数よりも 24 時間における総投与量が重要であるとの報告 $^{12,13)}$ がある。T-3262 錠の 1 日投与回数は $2 \sim 3$ 回であるが,本剤投与後の血漿中トスフロキサシン濃度推移の予測値は,申請菌種の MIC_{90} を 12 時間以上にわたり上回ったため,安全性と有効性の観点から成人で安全性が確認された血漿中薬物濃度範囲内で最大のAUC及び C_{max} を確保することに加え,低感受性菌への対応や保育園児への服用コンプライアンスも考慮して 1 日 2 回とした。

(2) 投与量について

T-3262 錠の承認用量は ,通常量としては ,1 日 $204 \sim 306 \, \mathrm{mg}$ (トスフロキサシントシル酸塩水和物として 1日 $300 \sim 450 \, \mathrm{mg}$) を $2 \sim 3$ 回に分割して投与し ,重症又は効果不十分な症例には $408 \, \mathrm{mg}$ (トスフロキサシントシル酸塩水和物として $600 \, \mathrm{mg}$) を投与できることになっている。本剤の開発に当たって ,細粒剤投与時と錠剤投与時の薬物動態が類似していること ,小児の薬物動態が成人の薬物動態と大きく異ならないことが確認できれば ,有効性と安全性が確認されている成人の用量内で小児の投与量の設定が可能であると考えた。そこで ,まず健康成人を対象に T-3262 細粒の単回投与試験を実施し ,T-3262 錠と T-3262 細粒の薬物動態パラメータが大きく異ならないことを確認した (表 1.8.3-1 参照)。

1 回投与量 ^{a)}	剤型	対象	被験者数 (名)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ b) (μg• hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)			
102 mg (150 mg 錠 , 1 錠)	錠剤	成人	34	0.54	4.95	2.0	4.85			
100 mg	細粒	成人	8	0.54±0.12	4.41±1.12	2.4±1.4	4.8±0.5			
204 mg (150 mg 錠, 2 錠)	錠剤	成人	5	1.06	8.97	2.16	4.44			
200 mg	細粒	成人	8	1.06±0.29	9.12±2.92	2.5±1.1	4.8±0.4			
4 mg/kg	細粒	小児	165	0.96 ± 0.30	7.58±2.38	2.0±0.2	3.8±0.5			
300 mg	細粒	成人	8	1.35±0.33	11.64±2.29	2.6±0.7	5.1±0.4			
6 mg/kg	細粒	小児	57	1.48±0.54	12.51±6.24	2.1±0.3	4.0±0.8			
T 15 /5 D 1 T 15 /5 0 0 0					:		L ## 76			

表 1.8.3-1 成人と小児患者の薬物動態パラメータの比較

平均値又は平均値±SD

(2.7.2 の表 2.7.2.3-1 より抜粋, 改変)

b) 初回投与時パラメータ:成人対象のパラメータは 0~12 時間で計算,小児対象のパラメータはベイズ推定値で計算

本剤の申請適応症は,S. pneumoniaeやH. influenzaeなどの耐性菌も多くみられる小児肺炎及び中耳炎である。フルオロキノロン系抗菌薬の臨床効果はfAUC/MICに相関し,S. pneumoniaeではfAUC/MICが 30 以上で有効性が期待できると報告されている $^{1,2)}$ 。小児由来臨床分離株のS. pneumoniae及UH. influenzaeのUH. influenzae

a) トスフロキサシン換算

指標をグラム陽性菌であるS. pneumoniaeのfAUC/MIC > 30 とした。

第I相試験 (健康成人) では 1 回 100 mg及び 200 mg投与時のAUCは 4.41 μ g・hr/mL及び 9.12 μ g・hr/mLであり , *S. pneumoniae*のMIC $_{90}$ を 0.25 μ g/mLと仮定し ,本剤の蛋白結合率 37.4% を勘案し算出した 1 日fAUC/MIC (fAUC×2/MIC) は ,1回 100 mg群で 22.1 ,1回 200 mg群で 45.7 となった (表 1.8.3-2 参照)。

P (-1010 =	2. p	,, •	71 H (1-707 1717 11-3 2237	<u> </u>
1 回投与量 ^{a)}	C_{max}	$AUC_{0-12}^{b)}$	1日 AUC	1日 fAUC/
1 四汉一里	$(\mu g/mL)$	$(\mu g \cdot hr/mL)$	$(\mu g \cdot hr/mL)$	MIC_{90}
100 mg	0.54	4.41	8.82	22.1
200 mg	1 06	9.12	18 24	45.7

11.64

表 1.8.3-2 S. pneumoniae に対する fAUC/MIC の算出 (成人薬物動態解析から)

58.3

23.28

300 mg

小児での臨床第III相試験を実施するにあたり、小児の投与量 4 mg/kgは、健康成人の投与量 1 回 200 mgを健康成人の体重を 50 kgとして体重換算した値であり、成人での承認用量内に収まり、有効性も期待できることから設定した。また、幼若犬と成犬の血中薬物濃度を比較した場合、幼若犬では成犬に比べ血中薬物濃度が半分程度となる結果が得られていること、小児では体内水分量が成人に比べて多い¹⁴⁾ことから血漿中薬物濃度が低くなる可能性を考慮して高用量 6 mg/kgを設定した。

第 III 相試験では血漿中薬物濃度測定も行った。PPK 解析を実施し小児患者の定常状態における血漿中濃度推定曲線と T-3262 細粒を単回投与した際の健康成人のデータを基に ,定常状態における血漿中濃度推定曲線を作成し比較した。その結果 , 小児患者の血漿中濃度推定曲線は ,4 mg/kg 投与では健康成人の 100 mg 及び 200 mg の平均血漿中濃度の間で推移した。また , 小児患者の 6 mg/kg 投与では 200 mg 投与の平均血漿中濃度を上回って推移したが , その標準偏差以上に上回ることはなかった (図 1.8.3-1 参照)。

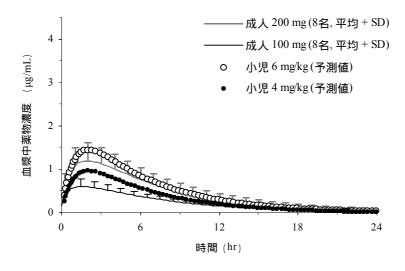


図 1.8.3-1 成人の血漿中薬物濃度曲線との比較 (2.7.2の図 2.7.2.3-1 より抜粋, 改変)

トスフロキサシン蛋白結合率 37.4% , S. pneumoniaeのMIC₉₀: 0.25 μg/mL

^{(2.7.2} の表 2.7.2.3-1 の値から算出)

¹ \boxminus AUC = AUC \times 2 , 1 \boxminus fAUC = AUC \times 2 \times (100 - 37.4) \div 100

a) トスフロキサシン換算

b) 初回投与時パラメータ:成人対象のパラメータは0~12時間で計算,小児対象のパラメータはベイズ推定値で計算

1) 有効性の観点からの検討

第 III 相試験での細菌性肺炎に対する臨床効果の有効率は 100% (48/48 名),急性細菌性中耳炎に対する臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名) と高い有効率であった。投与量別有効率は,小児肺炎試験では 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ともに 100%であり,小児中耳炎試験では 1 回 4 mg/kg 投与で 97.7%, 6 mg/kg 投与で 94.1%であった (2.7.3 の表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-8 参照)。

患者の背景別では,小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ともに年齢又は体重に関係なく 89%以上の高い有効率を示し,小児肺炎試験で投与された入院患者 27 名の有効率は 100%であった。治験薬投与直前の抗菌薬の有無別では,「抗菌薬あり」の患者の有効率は,小児肺炎試験では 100% (18/18 名),小児中耳炎試験では 96.6% (56/58 名),「抗菌薬なし」の患者の有効率は小児肺炎試験では 100% (30/30 名),小児中耳炎試験では 97.1% (101/104 名) と治験薬投与直前の抗菌薬治療が十分ではなく本剤の投与を受けた患者においても高い有効率が確認された (表 1.8.3-3 参照)。

以上のことから ,1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 投与を 1 日 2 回投与した場合 ,各集団においても変わらない有効性が確認された。

項目	水準 /	,	小児肺炎試験	į	小児中耳炎試験				
	要約統計量	4 mg/kg	6 mg/kg	合計	4 mg/kg	6 mg/kg	合計		
年齢 (歳)	1	100 (11/11)	(4/4)	100 (15/15)	96.4 (27/28)	100 (6/6)	97.1 (33/34)		
	2 以上 5 以下	100 (16/16)	100 (12/12)	100 (28/28)	98.5 (65/66)	100 (23/23)	98.9 (88/89)		
	6 以上 11 以下	(3/3)	(2/2)	(5/5)	96.6 (28/29)	(3/5)	91.2 (31/34)		
	12 以上 15 以下	-	-	-	(5/5)	-	(5/5)		
体重 (kg)	10 未満	100 (7/7)	(3/3)	100 (10/10)	91.7 (11/12)	(2/2)	92.9 (13/14)		
	10 以上 20 未満	100 (19/19)	100 (12/12)	100 (31/31)	98.8 (79/80)	100 (28/28)	99.1 (107/108)		
	20 以上 30 未満	(3/3)	(3/3)	100 (6/6)	96.0 (24/25)	(2/4)	89.7 (26/29)		
	30 以上	(1/1)	-	(1/1)	100 (11/11)	-	100 (11/11)		
投与開始時の	入院	100 (17/17)	100 (10/10)	100 (27/27)	-	-	-		
入院・外来の別	外来	100 (13/13)	100 (8/8)	100 (21/21)	97.7 (125/128)	94.1 (32/34)	96.9 (157/162)		
感染症重症度	軽症	100 (10/10)	(2/2)	100 (12/12)	-	-	-		
	中等症	100 (20/20)	100 (16/16)	100 (36/36)	98.8 (79/80)	(1/1)	98.8 (80/81)		
	重症	-	-	-	95.8 (46/48)	93.9 (31/33)	95.1 (77/81)		
治験薬投与直前	なし	100 (21/21)	100 (9/9)	100 (30/30)	97.7 (86/88)	93.8 (15/16)	97.1 (101/104)		
の抗菌薬投与	あり	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (18/18)	97.5 (39/40)	94.4 (17/18)	96.6 (56/58)		

表 1.8.3-3 主な部分集団の有効性の比較

有効率 (著効及び有効患者数/該当患者数)

(2.7.3 の表 2.7.3.3-7 より抜粋,改変)

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の患者を対象に fAUC/MIC と有効性 (臨床効果) との関係について解析した。今回の臨床試験では、小児肺炎患者の有効率が 100%、小児中耳炎患者の有効率が 97.6%であった。臨床効果が「有効以上」でなかった患者は、小児肺炎試験 37名では該当患者がなく、小児中耳炎試験では 82 名中 2 名と少数であり、PK/PD 解析集団での本剤の有効性が確認された。

また,1日 fAUC/MIC と原因菌の消失率について検討した結果,グラム陽性菌では S. pneumoniae の1日 fAUC/MIC は全例で30を超えており,菌消失率は80.0% (48/60 株)であった。PSSP, PISP 及び PRSP の菌消失率はそれぞれ90.5% (19/21 株),73.3% (22/30 株)及び77.8% (7/9 株)であり,グラム陽性菌での有効性を期待できるAUC/MIC 30 超での有効性

が本剤においても確認された。また ,同様にグラム陰性菌での有効性が期待できる AUC/MIC 100 を超える割合は , *M.* (*B*) catarrhalis 及び *H.* influenzae でそれぞれ 14/14 株及び 66/69 株であり ,fAUC/MIC が 100 を超える場合の菌消失率はそれぞれ 100% (14/14 株) 及び 95.5% (63/66 株) であった。BLNAS , BLNAR , BLPAR 及び BLPACR の菌消失率はそれぞれ 96.0% (48/50 株) , 91.7% (11/12 株) , 2/2 株及び 2/2 株であり , 本剤においても AUC/MIC が 100 超での有効性が確認された (表 1.8.3-4 参照)。

表 1.8.3-4 原因菌別 fAUC/MIC 別菌消失率

原因菌	fAUC/MIC	【分別消失率 ^{a)}			
	30 以下	30 超			
好気性グラム陽性菌					
S. pneumoniae		48/60 (80.0)			
PSSP		19/21 (90.5)			
PISP		22/30 (73.3)			
PRSP		7/9 (77.8)			
原因菌	fAUC/MIC 区分別消失率 ^{a)}				
	100 以下	100 超			
好気性グラム陰性菌					
M. (B) catarrhalis		14/14 (100)			
H. influenzae	2/3	63/66 (95.5)			
BLNAS	1/2	48/50 (96.0)			
BLNAR		11/12 (91.7)			
BLPAR	1/1	2/2			
BLPACR		2/2			

PK/PD 解析対象集団

(2.7.2 の表 2.7.2.3-3 より抜粋,改変)

fAUC/MICは定常状態における1日用量 (1日2回投与)のAUC(AUC₀₋₁₂の2回分に相当)を用いた。 a) 消失率=消失患者数/起炎菌検出患者数

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された原因菌 154 株に対する菌消失率を表 1.8.3-5 に示した。

両試験で分離された原因菌 154 株のほとんどは小児肺炎及び中耳炎の三大原因菌である *S. pneumoniae , M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* であった。グラム陽性菌全体に対する菌消失率は 80.9% (55/68 株) であり ,グラム陰性菌全体の菌消失率は 95.3% (81/85 株) であった。 また ,*S. pneumoniae ,M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対する菌消失率は ,それぞれ 80.3% (49/61 株) , 100% (14/14 株) 及び 94.3% (66/70 株) であった。

S. pneumoniae における PSSP , PISP 及び PRSP に対する菌消失率は 90.5% (19/21 株) ,74.2% (23/31 株) 及び 77.8% (7/9 株) であり , H. influenzae における BLNAS , BLNAR , BLPAR 及び BLPACR に対する菌消失率は ,94.3% (50/53 株) ,91.7% (11/12 株) ,3/3 株及び 2/2 株と耐性菌にも変わらない効果を示した。

原因菌別菌消失率

表 1.8.3-5

原因菌		菌消失率 ^{a)}
好気性グラム陽性菌	80.9%	(55/68)
S. aureus		(2/2)
MSSA		(2/2)
S. pyogenes		(4/5)
S. pneumoniae	80.3%	(49/61)
PSSP	90.5%	(19/21)
PISP	74.2%	(23/31)
PRSP	77.8%	(7/9)
好気性グラム陰性菌	95.3%	(81/85)
M. (B) catarrhalis	100%	(14/14)
H. influenzae	94.3%	(66/70)
BLNAS	94.3%	$(50/53)^{a)}$
BLNAR	91.7%	(11/12)
BLPAR		(3/3)
RI PACR		(2/2)

a) 消長不明の1株を除く

P. aeruginosa

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 42 より抜粋, 改変)

2) 安全性の観点からの検討

臨床試験で T-3262 細粒を投与された 235 名の有害事象の発現率は 62.6% (147/235 名) であ リ,比較的よくみられた有害事象 (発現率 3%以上) は,下痢 11.9% (28/235 名),嘔吐 10.2% (24/235 名),好酸球数增加 5.5% (12/220 名),鼻咽頭炎 4.7% (11/235 名),発熱 3.4% (8/235 名), 上気道の炎症 3.0% (7/235 名) であった (2.7.4 の表 2.7.4.8-2 参照)。副作用の発現率は 26.4% (62/235 名) であり,比較的よくみられた副作用(発現率3%以上)は,下痢5.5%(13/235 名), 嘔吐 4.3% (10/235 名) であった (2.7.4 の表 2.7.4.8-3 参照)。高度な有害事象は発疹が 2 名, 肝機能異常,気管支肺炎及び敗血症が各1名に発現し,発疹2名は因果関係が否定できなか った (2.7.4 の表 2.7.4.2-7 参照)。有害事象の種類は,成人の T-3262 錠の開発時及び市販後調 査で認められたものと変わらず,発現頻度は小児の方が成人と比べて高かったが,程度はほ とんどが軽度であり臨床上問題となる有害事象はなかった。また,懸念されていた関節の有 害事象の発現率は 3.4% (8/235 名) であり ,因果関係が否定されなかった 2 名についても問題 になるものではなかった (2.7.4 の 8 付録「関節に関する報告書」参照)。

患者背景別では,男性及び女性の有害事象発現率はそれぞれ 60.0% (87/145 名) 及び 66.7% (60/90名) 副作用発現率は25.5% (37/145名) 及び27.8% (25/90名) であり 性差はなかった。 年齢区分別の有害事象発現率は 58.6%~67.8%, 副作用発現率は 16.7%~29.7%であり, 年齢 区分による大きな差はなかった。体重区分別の有害事象発現率は 10 kg 未満で 55.6% (15/27 名), 10 kg 以上 20 kg 未満で 65.6% (103/157 名), 20 kg 以上 30 kg 未満で 50.0% (18/36 名)及 び 30 kg 以上で 73.3% (11/15 名) であり, 30 kg 以上で高かったが, 副作用発現率は 16.7%~ 29.9%であり,各区分で大きな差はなかった(表 1.8.3-6 参照)。

投与量別の有害事象発現率は 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ではそれぞれ 59.9% (103/172 名) 及び 69.8% (44/63 名), 副作用発現率はそれぞれ 22.1% (38/172 名) 及び 38.1% (24/63 名) であり, 6 mg/kg 投与の方が高かった (表 1.8.3-6 参照)。

表 1.8.3-6 患者背景別の有害事象発現頻度

	因果関係 ^{a)} 1~4 因果関係 ^{a)} 1							明(名 ^{a)} 1 ~ 2	,			
-= -				t 1				,				
項目		小児		小児		合計		小児		小児		合計
	胼	烫試験	中	耳炎試験			胼	炎試験	中	耳炎試験		
全体	63	45 (71.4)	172	102 (59.3)	235	147 (62.6)	63	28 (44.4)	172	34 (19.8)	235	62 (26.4)
性別												
男	36	26 (72.2)	109	61 (56.0)	145	87 (60.0)	36	15 (41.7)	109	22 (20.2)	145	37 (25.5)
女	27	19 (70.4)	63	41 (65.1)	90	60 (66.7)	27	13 (48.1)	63	12 (19.0)	90	25 (27.8)
年齢 (歳)												
1 以下	20	15 (75.0)	39	25 (64.1)	59	40 (67.8)	20	7 (35.0)	39	6 (15.4)	59	13 (22.0)
2 以上 5 以下	35	24 (68.6)	93	51 (54.8)	128	75 (58.6)	35	17 (48.6)	93	21 (22.6)	128	38 (29.7)
6 以上 11 以下	7	6 (85.7)	35	22 (62.9)	42	28 (66.7)	7	4 (57.1)	35	6 (17.1)	42	10 (23.8)
12 以上	1	0	5	4	6	4 (66.7)	1	0	5	1	6	1 (16.7)
体重 (kg)												
10 未満	10	5 (50.0)	17	10 (58.8)	27	15 (55.6)	10	2 (20.0)	17	3 (17.6)	27	5 (18.5)
10以上20未満	43	34 (79.1)	114	69 (60.5)	157	103 (65.6)	43	22 (51.2)	114	25 (21.9)	157	47 (29.9)
20以上30未満	6	4 (66.7)	30	14 (46.7)	36	18 (50.0)	6	3 (50.0)	30	3 (10.0)	36	6 (16.7)
30 以上	4	2	11	9 (81.8)	15	11 (73.3)	4	1	11	3 (27.3)	15	4 (26.7)
用量群												
4 mg/kg	38	25 (65.8)	134	78 (58.2)	172	103 (59.9)	38	14 (36.8)	134	24 (17.9)	172	38 (22.1)
6 mg/kg	25	20 (80.0)	38	24 (63.2)	63	44 (69.8)	25	14 (56.0)	38	10 (26.3)	63	24 (38.1)

a) 1 明らかに関係あり,2多分関係あり,3関係あるかもしれない,4関係なし

(2.7.4 の表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-3 より抜粋,改変)

 $AUC及びC_{max}$ 別有害事象の発現率では,有害事象の発現率と $AUC及びC_{max}$ との間には関連を認めなかったが,副作用の発現率は C_{max} の上昇に伴い高くなった (表 1.8.3-7 参照)。

副作用有無別年齢又は体重と薬物動態パラメータとの関係を図 1.8.3-2 , 1.8.3-3 に示した。 1 回 4 mg/kg 投与と 6 mg/kg 投与では 1 回 6 mg/kg 投与に副作用が多く認められるが , 年齢又は体重と副作用に相関関係はみられなかった。

表 1.8.3-7 AUC及びC_{max}別有害事象の発現率

		対象 AUC (μg• hr/mL)				$C_{max} (\mu g/mL)$				
	用量群	別家 患者数	6.41 未満	6.41 以上	7.72 以上	9.60 以上	0.811 未満	0.811 以上	0.984 以上	1.222 以上
		志日奴	0.41 不凋	7.72 未満	9.60 未満	9.00 以工	0.811 不凋	0.984 未満	1.222 未満	1.222 以上
	L群	98/165	26/53	37/50	22/41	13/21	31/54	30/50	20/36	17/25
	4 mg/kg	(59.4)	(49.1)	(74.0)	(53.7)	(61.9)	(57.4)	(60.0)	(55.6)	(68.0)
有害事象	H群	40/57	1/3	4/5	13/15	22/34	1/2	3/5	16/19	20/31
(因果関係 ^{a)} :1-4)	6 mg/kg	(70.2)			(86.7)	(64.7)			(84.2)	(64.5)
	全体	138/222	27/56	41/55	35/56	35/55	32/56	33/55	36/55	37/56
	土仲	(62.2)	(48.2)	(74.5)	(62.5)	(63.6)	(57.1)	(60.0)	(65.5)	(66.1)
	L群	34/165	6/53	15/50	9/41	4/21	10/54	10/50	6/36	8/25
	4 mg/kg	(20.6)	(11.3)	(30.0)	(22.0)	(19.0)	(18.5)	(20.0)	(16.7)	(32.0)
副作用	H群	23/57	1/3	1/5	7/15	14/34	1/2	0/5	10/19	12/31
(因果関係:1-3)	6 mg/kg	(40.4)			(46.7)	(41.2)			(52.6)	(38.7)
	全体	57/222	7/56	16/55	16/56	18/55	11/56	10/55	16/55	20/56
	土件	(25.7)	(12.5)	(29.1)	(28.6)	(32.7)	(19.6)	(18.2)	(29.1)	(35.7)

薬物動態解析対象集団

(2.7.2 の表 2.7.2.3-4 より抜粋,改変)

a) 因果関係:1 明らかに関係あり,2 多分関係あり,3 関係あるかもしれない,4 関係なし

有害事象の発現率:発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数×100

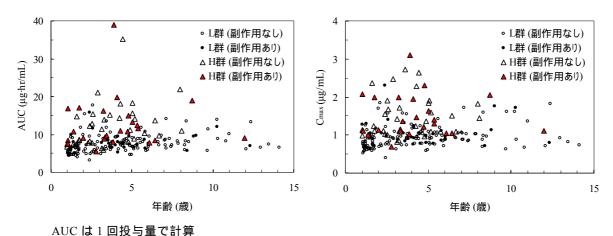


図 1.8.3-2 副作用有無別年齢と薬物動態パラメータとの関係

(添付資料 5.3.5.3.1 の図 3 より抜粋,改変)

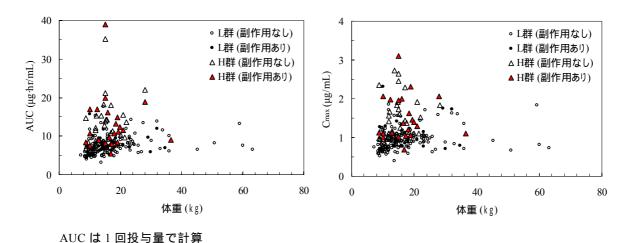


図 1.8.3-3 副作用有無別体重と薬物動態パラメータとの関係 (添付資料 5.3.5.3.1 の図 4 より抜粋,改変)

以上のことから,小児の肺炎及び中耳炎に対する本剤 1 回 4 mg/kg 投与又は 6 mg/kg 投与の有効性及び安全性は確認できたと考え,通常の感染症に対しては 1 回 4 mg/kg 投与で十分対応可能なことから通常量を「トスフロキサシンとして 1 日 8 mg/kg (1 回 4 mg/kg × 2)」と設定した。

3) 1回6 mg/kg 投与が必要な症例について

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された原因菌の MIC と菌消失率との関係を再掲した (表 1.8.3-8 参照)。

本剤は MIC が $0.12~\mu g/mL$ 以下の菌が 95.5%を占め,その累積有効率は 94.2%,累積菌消失率は 85.6%であったことから,MIC が $0.12~\mu g/mL$ 以下の菌に対して本剤の効果が期待できると考えた。 MIC が $0.25~\mu g/mL$ 以上の原因菌は 7~ 株あり,S.~ pneumoniae (PSSP) 2~ 株及び H.~ influenzae (BLPAR) 1~ 株は MIC が 0.25~ $\mu g/mL$ であった(2.7.3~0表 2.7.3.6-2~ 及び表 2.7.3.6-3~ 参照)。 なお,他の 4~ 株は申請菌種ではない S.~ pyogenes (3~ 株)及び P.~ aeruginosa (1~ 株)であった。

表 1.8.3-8 原因菌の MIC と菌消失率との関係

	MIC (μg/mL)					
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2
原因菌株数 (154株) ^{a)}	107 ^{a)}	40	3	3		1
累積分布 (%)	69.5	95.5	97.4	99.4		100
臨床効果の有効率 (%)	98.1	100				
	105/107	40/40	3/3	2/3		1/1
累積有効率 (%)	68.2	94.2	96.1	97.4		98.1
条傾有効率(%)	105/154	145/154	148/154	150/154		151/154
菌の消長 (消失)	99	32	2	2		1
消失株数/消失及び存続株数	99/106	32/40	2/3	2/3		1/1
菌消失率 (%)	93.4	80.0	2/3	2/3		1/1
累積菌消失率 (%)	64.7	85.6	86.9	88.2	88.2	88.9

菌消失率=消失株数/消失及び存続株数×100,

(表 1.8.2-2 再掲)

空欄は該当データなし

累積菌消失率 = 該当する MIC 以下の消失株数 / 消失及び存続株数 (MIC 不明を除く) × 100

ただし,分母が5以下の場合は分数表示とした。

a) 消長不明の菌 1 株を含む

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の PPK 解析からグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する fAUC/MIC のターゲット値への到達確率を求め,表 1.8.3-9 に示した。

グラム陽性菌に対するターゲット値 30 への到達確率は, $4\,\text{mg/kg}$ 投与では MIC が $0.12\,\mu\text{g/mL}$ で 99.5% , $0.25\,\mu\text{g/mL}$ で 71.7%であり , $6\,\text{mg/kg}$ 投与では MIC が $0.12\,\mu\text{g/mL}$ で 100% , $0.25\,\mu\text{g/mL}$ で 94.7%であった。また,グラム陰性菌に対するターゲット値 $100\,\text{への到達確率}$ は, $4\,\text{mg/kg}$ 投与では MIC が $0.06\,\mu\text{g/mL}$ で 87.1% , $0.12\,\mu\text{g/mL}$ で 28.4%であり, $6\,\text{mg/kg}$ 投与では MIC が $0.06\,\mu\text{g/mL}$ で 98.7% , $0.12\,\mu\text{g/mL}$ で 65.5%であった。

グラム陰性菌について ,今回の試験で分離されたM. (B) catarrhalis $\mathcal{E}H$. influenzae の感受性は 0.06 以下までしか測定しなかったが ,20 ~ 20 年に収集された小児由来H. influenzae 120 株に対するトスフロキサシンの MIC_{90} はBLNAR , BLNASともに 0.0078 $\mu g/mL$ であることから ,本剤の効果が十分期待できると考えられた (表 1.8.2-10 参照)。

したがって A mg/kg 投与では MIC が 0.12 μ g/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06 μ g/mL 以下のグラム陰性菌に , 6 mg/kg 投与では MIC が 0.25 μ g/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06 μ g/mL 以下のグラム陰性菌に対する有効性が期待できると考えた。

表 1.8.3-9 MIC 別 fAUC/MIC のターゲット値 (30,100) への到達確率

			,					
fAUC/MIC	 用量群		MIC (μg/mL)					
IAUC/MIC	用里针	0.06	0.12	0.25	0.5			
30	4 mg/kg	100	99.5	71.7	14.2			
	6 mg/kg	100	100	94.7	44.9			
100	4 mg/kg	87.1	28.4	0.8	0			
	6 mg/kg	98.7	65.5	8.8	0.2			

薬物動態解析対象集団

(添付資料 2.7.2 の表 2.7.2.3-5 より抜粋,改変)

 ${
m fAUC/MIC}$ は定常状態における 1 日用量 (1 日 2 回投与)の ${
m AUC}$ $({
m AUC}_{0\cdot12}$ の 2 回分に相当)を用いた。最終モデルを用いて,体重 15 kg で計算した。

今回実施した小児肺炎試験での有効率は,1回4 mg/kg 投与及び6 mg/kg 投与ともに 100% であったが,著効率は1回6 mg/kg 投与で77.8% (14/18名) と4 mg/kg 投与の53.3% (16/30名) より約25%高かった (2.7.3の表 2.7.3.2-1 参照)。また,小児中耳炎試験での有効率は,1回4 mg/kg 投与及び6 mg/kg 投与でそれぞれ97.7% (125/128名) 及び94.1% (32/34名)であったが,投与3日後の有効率では1回4 mg/kg 投与及び6 mg/kg 投与でそれぞれ46.1% (59/128

名) 及び 55.9% (19/34 名) と 1 回 6 mg/kg 投与の方が高かった (2.7.6 の表 2.7.6.3-20 参照)。 これらの結果から 早期の症状改善や治療を考えた場合に 1 回 6 mg/kg 投与も必要と考えた。 また,今回の臨床試験で 1 回 6 mg/kg が投与された小児患者を分析したところ以下のような患者であった。

小児肺炎試験においては,治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見より判断して投与量を選択することとしたが,1回6 mg/kg を投与された患者は小児肺炎試験では37.5%(18/48名)であった。このうち,55.6%の10名が入院患者であった。

小児中耳炎試験においては,当初,重症又は前化療無効の場合は 1 回 6 mg/kg を投与することとしたが,試験途中から医師の判断により投与量を選択できるようにした結果,21.0% (34/162 名) が 1 回 6 mg/kg を投与された。このうち本剤投与直前に抗菌薬を使用した症例が 18 名 (52.9%),小学生未満で集団保育「あり」の症例が 21 名 (61.8%) であった。

よって、肺炎では入院治療を考慮するような患者には 1 回 6 mg/kg投与が考えられる。具体的には、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」⁵⁾ で小児市中肺炎の入院の目安として挙げられている項目を参考に、「重症度分類で中等症以上」、「既存の経口薬治療で改善が認められない」、「基礎疾患がある」、「脱水が認められるが、重度ではなく、自己水分摂取により回復が見込まれる」を考えている。また、中耳炎では感染症重症の患者、前化療無効の患者及び集団保育で感染が重症化する予備軍には 1 回 6 mg/kg投与が考えられる。

更に,今回の試験で分離されたS. pneumoniaeでは 90%以上がpbp遺伝子,マクロライド遺伝子の変異株であり,H. influenzaeの約 65%がpbp遺伝子変異株であった(2.7.3 の表 2.7.3.3-15 参照)。小児臨床試験において,本剤 1 回 4 mg/kg投与時のS. pneumoniaeにおけるfAUC/MPC及びfC_{max}/MPCは,耐性菌を出現させないとされるfAUC/MPC 13.4 及びfC_{max}/MPC 1.2 より大きく,本剤の使用による耐性菌出現の可能性は低いと考えられた(2.6.2 の 6.1 効力を裏付ける試験 参照)が,今後,原因菌の耐性化進行によるMICの上昇を考慮した場合の耐性化抑制のためにも 1 回 6 mg/kg投与を選択肢として残す必要があると考えた。

以上,本剤は前化療無効の患者や耐性菌が予想される患者に使用される薬剤であることも考慮して,症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には1回6 mg/kg 投与も必要であると考えた。

(3) 投与時期について

T-3262 錠については,投与時期について特に規定していないが,食後投与は空腹時投与に 比べ血中濃度が高くなることが報告されている (2.7.2 の 1 背景及び概観 参照)。

幼児は食後の満腹時には薬の服用を嫌がる傾向があることから食直前 (食事直前) が望ま しいと考えており,本剤の小児患者を対象とした臨床試験では,食直前又は食後に服薬する よう指導を行った。

よって,用法・用量の使用上の注意において「本剤は,食直前又は食後に投与することが望ましい。」の記載を行う予定である。

(4) 投与量の上限について

小児患者を対象に臨床試験を実施した結果,小児患者での本剤の薬物動態は, t_{max} , $t_{1/2}$ は健康成人より多少短いものの,健康成人の薬物動態と類似しており,年齢による影響は大きなものではなかった。当初は,健康成人でのトスフロキサシンとしての上限量を超えないよ

う,「1回 204 mg,1日 408 mgを超えないこと」と,投与量の上限を設定して治験を実施したが,一般的に成人の投与量を使用する目安とされる体重が 30 kg近辺以上 $^{15)}$ の小児では,血漿中薬物濃度が高くなる例が散見されたため,治験中に 30 kg以上の患者の組入れを一時中断した。小児感染症研究会で安全性,有効性の観点から検討し,30 kg以上の患者に対し,1回用量の上限を 4 mg/kg投与では 120 mg (4 mg/kg×30 kg) $_6$ mg/kg投与では 180 mg (6 mg/kg×30 kg) に変更して患者の組入れを再開した。

本治験のPPK解析では C_{max} 及びAUCは体重増加に伴い増加したが、4 mg/kg投与の患者では体重が「30 kg以上」の区分の C_{max} 及びAUCは体重が「20 kg以上 30 kg以下」の区分とほぼ同じであった。これは、体重 30 kg以上の患者に対し投与量の上限値を設けたため、 C_{max} 及びAUCの上昇を防げたものと考えられた(2.7.2 の表 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 参照)。また、上限以上の投与量での安全性は確認していない。

したがって、投与量の上限規定として「 $1 \odot 180 \ mg$, $1 \odot 180 \ mg$ を上限とする」を設定し、加えて、用法・用量の使用上の注意において、上限用量を超えない旨を注意喚起する予定である。

以上のことから ,用法・用量を「通常 ,小児に対してはトスフロキサシンとして 1 日 8 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。なお , 症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には 1 日 12 mg/kg まで増量できる。ただし , 1 回 180 mg , 1 日 360 mg を上限とする。」と設定した。

その後,審査を踏まえ,用法・用量を「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 日 12 mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2 mg/kg) を 2 回に分けて経口投与する。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。」とした。

参考文献

- 1) Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 45-57.
- 2) Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-7.
- 3) 鈴木 賢二, 黒野 祐一, 小林 俊光, 西村 忠郎, 馬場 駿吉, 原渕 保明, ほか. 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2008; 26: 15-26.
- 4) 原渕 保明,林 達哉.3.耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン (3) 諸外国におけるガイドライン.化学療法の領域2002;18:80-94.
- 5) 江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 鈴木 宏, 堤 裕幸, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.
- 6) 厚生統計協会,編集.国民衛生の動向.平成17年度人口動態調査.
- 7) 江口 博之,尾内 一信,岡田 賢司,黒崎 知道,春田 恒和,満田 年宏,ほか.小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004.上原 すゞ子,砂川 慶介,監修.東京:株式会社 協和企画; 2004.
- 8) 岩田 敏. 抗菌薬の選択 小児感染症. 臨床と微生物 2004; 31: 687-95
- 9) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン. 小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107.
- 10) 服部 親矢,鈴木 賢二.耳鼻咽喉科領域感染症.医薬ジャーナル 2003;39:2777-80.
- 11) Cipro (Indication:Inhalational anthrax (post-exposure)) Approval Package.
- 12) 戸塚 恭一.PK/PDを応用した抗菌薬の使い方.感染・炎症・免疫 2005;35:173-4.
- 13) 谷川原 祐介.1. 総論 抗菌薬のpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD). 臨床薬理 2005;36:166-72.
- 14) 越前 宏俊.薬物動態と小児の薬物療法.小児科2006;47:583-8.
- 15) 尾内 一信,福永 真之介.I.総論 2.小児の特殊性.砂川 慶介,尾内 一信,編集.小児 の肺炎.東京:医薬ジャーナル社; 2004. p.24-31.

オゼックス細粒小児用 15%

1.8.4 「使用上の注意(案)」及びその設定理由

富山化学工業株式会社

4. 「使用上の注意 (案)」及びその設定理由

使用上の注意(案)については,平成9年(1997年)4月25日付薬発第606号:「医療用医薬品添付文書の記載要領について」,薬発第607号:「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び薬安第59号:「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に従い,また,本剤の臨床試験成績,非臨床試験成績を踏まえて,同一有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物錠(オゼックス錠(富山化学工業株式会社),トスキサシン錠(アボットジャパン株式会社):成人用製剤)の使用上の注意も参考に設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠
【 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	トスフロキサシントシル酸塩水和物
	錠の添付文書を参考にして作成した。
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	トスフロキサシントシル酸塩水和物
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない	錠の添付文書を参考にして作成した
(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)〕	(CTD: 2.7.4.5.4 参照)。
ただし,妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	トスフロキサシントシル酸塩水和物
に対しては,炭疽,コレラに限り,治療上の有益	錠の添付文書を参考にして作成した。
性を考慮して投与すること。	
<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	本剤の臨床的位置付けを明確にする
療効果が期待できない症例に使用すること。	ために設定した (CTD:2.5.4.5 参照)。
2. 関節障害が発現するおそれがあるので,本剤の使	キノロン系抗菌剤では小児での関節
用に際しては,リスクとベネフィットを考慮する	障害の発現が懸念されていることか
こと (「8.その他の注意」の項参照)。	ら設定した (CTD: 2.7.4.2.1.2.1 参照)。
3. 肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC 4μg/mL) に対する	肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC
本剤の使用経験はない (CLSI法)。	4μg/mL) に対する本剤の使用経験はなく
	(CLSI法) ,有効性が確立されていないことから
	設定した。
<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	トスフロキサシントシル酸塩水和物
ため,原則として感受性を確認し,疾病の治療上	錠の添付文書を参考にして作成した。
必要な最小限の期間の投与にとどめること。	(平成 5年(1993年)1月19日付薬安第5
	号「抗菌性物質製剤の使用上の注意事
	│項の変更について」) ├
2. 本剤は,食直前又は食後に投与することが望まし	本剤の臨床試験実施方法に基づき,推
ι ι .	奨する投与時期について設定した
	(CTD: 1.8.3.2 参照)
3. 高度の腎障害のある患者には,投与量・投与間隔	トスフロキサシントシル酸塩水和物
の適切な調節をするなど慎重に投与すること(「薬	錠の添付文書を参考にして作成した。
物動態」の項参照)。	

フロキサミ (CDC) が, 長期投与中 等の発現に 1. 慎重投与 ((1)てんかん等 る患者 〔痙攣を起 (2)高度の腎障	及び進展抑制には,類薬であるシンについて米国疾病管理セ60日間の投与を推奨しているは,副作用及び臨床検査値の異特に注意すること。 次の患者には慎重に投与するこの変響性疾患又はこれらの既存ることがある〕 まのある患者 は濃度が持続することがある(「参照)〕	錠の添付文書を	シントシル酸塩水和物 参考にして作成した。 シントシル酸塩水和物 参考にして作成した。		
(3)高齢者	・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・				
2.重要な基本	 的注意				
など患者の状 の注意」の項	現するおそれがあるので,問記 (態を十分に観察すること(「& [参照)。		キノロン系抗菌剤では小児での関節 障害の発現が懸念されていることか ら設定した (CTD: 2.7.4.2.1.2.1 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	放 険因子		
テン アミノ和物 コリン フィリン	健康成人にテオフィリン 1日400 mg とトスフロキサシントシル酸塩水和物 (錠剤)1日450 mg を併用したところ,テオフィリンの最高血中濃度は,併用3日目で1.13倍,5日目では1.23倍の上昇を示したとの報告がある。テオフィリンの中毒症状(消化器障害,頭痛,不整脈,痙攣等)があらわれるおそれがあるため,観察を十分に行い,血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	代謝を打 度を上見 報告され 危険と 高齢者	イリンの肝での 叩制し,血中濃 早させることが れている。 日子 野害患者	添付文書を参考にし	

フェニル酢 痙攣があらわれることがある。					
オン酸系非	フェニル酢	痙攣があらわれることがあ	機序		トスフロキサシント
ステロイド 性消炎鎮痛 剤 を中止し,気道確保と抗痙 薬薬の使用など痙攣に対す る治療を実施すること。 本剤の効果が減弱されるお 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,カルシウム含有制酸剤,鉄剤,カルシウム含有制酸剤,鉄剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有制酸剤,大剤,カルシウム含有製剤 4. 全性性の関係を選供して、変化を対象とした、個では、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の、大剤の	酸系 ,プロピ	る。	中枢神	経における	シル酸塩水和物錠の
世消炎鎮痛 与を中止し、気道確保と抗痙 学薬の使用など痙攣に対す る治療を実施すること。	オン酸系非	観察を十分に行い ,症状があ	GABA	受容体への結合	添付文書を参考にし
別	ステロイド	らわれた場合には両剤の投	阻害作用	用が非ステロイ	て作成した。
る治療を実施すること。 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 ペイがある。 一	性消炎鎮痛	与を中止し ,気道確保と抗痙	ド性消炎	炎鎮痛剤により	
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 4 副作用 肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15 歳) を対象とした 臨床試験において 総症例数 235 例中 ,62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。そ の主なものは、下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食 欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%),等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 浮腫,発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症 (Lyelf症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	剤	攣薬の使用など痙攣に対す	増強され	1ることが主な	
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 トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の 大スローキサシントシル酸塩水和物錠の 流付文書を参考にして作成した。 10 円がより、大変制作用 10 円の (4.26%)、傾眠を例数 235 例中 (6.2 例 (26.38%))、に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、下痢 13 例 (5.53%)、嘔吐 10 例 (4.26%)、傾眠を例 (2.13%)、腹痛 5 例 (2.13%),食欲不振 5 例 (2.13%)、腹痛 5 例 (2.13%),食欲不振 5 例 (2.13%)、腹痛 5 例 (2.13%),食欲不振 5 例 (2.13%)、皮膚 大変制作用 トスプロキサシントシル酸塩水和物 錠の添付文書を参考にして作成した。 ア腫 発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症 (Lyel症候群)、皮膚粘膜眼症 検許 (反と) (類原 下明) 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。		る治療を実施すること。	機序と	考えられてい	
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 機序 ム又はマグ ネシウム合 同時投与を避けるなど注意 有の制酸剤, 対剤、カルシ ウム含有製 剤 4 副作用 肺炎及び中耳炎の小児患者(1~15 歳)を対象とした 臨床試験において総症例数 235 例中,62 例(26.38%) に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。そ の主なものは、下痢 13 例(5.53%), 嘔吐 10 例 (4.26%), 傾眠 5 例 (2.13%), 残熱 5 例 (2.13%), 食 欲不振 5 例(2.13%), 腹痛 5 例(2.13%), 食 沈不振 5 例(2.13%), 腹痛 5 例(2.13%), 食 沈不振 5 例(2.13%), 腹痛 5 例(2.13%), 食 ない添付文書を参考にして作成した。 本剤の臨床試験においては、本項に該 当する副作用は報告されなかった) 当する副作用は報告されなかった) 当する副作用は報告されなかった) かの添付文書を参考にして作成した。 本剤の臨床試験においては、本項に該 当する副作用は報告されなかった) 当する副作用は報告されなかった)			る。		
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 本剤の効果が減弱されるお ム又はマグ それがある。 右の制酸剤, すること。 同時投与を避けるなど注意 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。 4 副作用 肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15 歳) を対象とした 臨床試験において 総症例数 235 例中 62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食欲不振 5 例 (2.13%),残痛 5 例 (2.13%),等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 浮腫,発赤等) (頻度不明) 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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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			危険因	引子	
スはこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者 トスフロキサシント			高齢者		
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤, 鉄剤,カルシウム含有の制酸剤, 鉄剤,カルシウム含有の制酸剤, 鉄剤,カルシウム含有制 が多及び中耳炎の小児患者(1~15 歳)を対象とした臨床試験において総症例数235例中,62例(26.38%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、下痢13例(5.53%),嘔吐10例(4.26%),傾眠5例(2.13%),整熱5例(2.13%),食欲不振5例(2.13%),股痛5例(2.13%)等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 浮腫,発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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。			てんかん	ん等痙攣性疾患	
高度の腎障害患者 トスフロキサシント			又はこれ	1らの既往歴の	
アルミニウ 本剤の効果が減弱されるお 機序 金属カチオンと難溶性 シル酸塩水和物錠の 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。			ある患者	Í	
ム又はマグ ネシウム含 同時投与を避けるなど注意 の錯塩を形成し、本剤 添付文書を参考にして作成した(CTD: 気剤,カルシウム含有製剤 カルシウム含有製剤 れている。			高度の腎	肾障害患者	
ネシウム含 有の制酸剤 , 鉄剤 ,カルシウム含有製剤	アルミニウ	本剤の効果が減弱されるお	機序		トスフロキサシント
有の制酸剤 ,	ム又はマグ	それがある。	金属カラ	チオンと難溶性	シル酸塩水和物錠の
鉄剤 ,カルシ ウム含有製剤	ネシウム含	同時投与を避けるなど注意	の錯塩で	を形成し,本剤	添付文書を参考にし
カ	有の制酸剤,	すること。	の消化管	管からの吸収が	て作成した(CTD:
4. 副作用 肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15 歳) を対象とした 臨床試験において 総症例数 235 例中 ,62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。そ の主なものは,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食 欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%)等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 浮腫,発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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	鉄剤 ,カルシ		低下する	ることが報告さ	2.7.4.5.3 参照)。
4. 副作用 肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15 歳) を対象とした 臨床試験において 総症例数 235 例中 62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。そ の主なものは,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食 欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 浮腫,発赤等) (頻度不明) 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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	ウム含有製		れている	5.	
肺炎及び中耳炎の小児患者 (1~15 歳) を対象とした 臨床試験において 総症例数 235 例中 62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。そ の主なものは , 下痢 13 例 (5.53%) , 嘔吐 10 例 (4.26%) , 傾眠 5 例 (2.13%) , 発熱 5 例 (2.13%) , 食 欲不振 5 例 (2.13%) ,腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。 (1) 重大な副作用 トスフロキサシントシル酸塩水和物 ① ショック , アナフィラキシー様症状 (呼吸困難 , 浮腫 ,発赤等) (頻度不明) 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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) ,皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	剤				
臨床試験において 総症例数 235 例中 62 例 (26.38%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは、下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%)等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 浮腫,発赤等) (頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)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	4. 副作用				
に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食 欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難,	肺炎及び中耳	炎の小児患者 (1~15 歳) を対象	象とした	本剤の臨床試験	食で認められた副作用
の主なものは,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐 10 例 (4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食 欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難,	臨床試験にお	いて 総症例数 235 例中 ,62 例 ((26.38%)	及び発現頻度に	基づき設定した。
(4.26%),傾眠 5 例 (2.13%),発熱 5 例 (2.13%),食	に副作用 (臨)	床検査値異常を含む) が認めら	れた。そ		
欲不振 5 例 (2.13%),腹痛 5 例 (2.13%) 等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状 (呼吸困難,	の主なものは	は,下痢 13 例 (5.53%),嘔吐	上 10 例		
(1) 重大な副作用 1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 浮腫,発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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	(4.26%),傾眠	5 例 (2.13%), 発熱 5 例 (2.1	3%),食		
1) ショック,アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 浮腫,発赤等)(頻度不明)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) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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	欲不振 5 例 (2	2.13%) ,腹痛 5 例 (2.13%) 等で	あった。		
 浮腫,発赤等)(頻度不明)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)中毒性表皮壊死症(Lyell症候群),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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 	(1) 重大な副作	作用		トスフロキサミ	ンントシル酸塩水和物
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) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症 候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)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	1) ショック,	アナフィラキシー様症状 (呼吸	及困難,	錠の添付文書を	参考にして作成した。
は投与を中止し,適切な処置を行うこと。 2) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	浮腫,発赤	等) (頻度不明) を起こすことだ	(本剤の臨床試験	食においては ,本項に該	
2) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群),皮膚粘膜眼症 候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	で,観察を	十分に行い,異常が認められた	当する副作用は	報告されなかった)	
候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) 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	は投与を中	止し,適切な処置を行うこと。			
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	2) 中毒性表皮	と壊死症 (Lyell症候群),皮膚料			
が認められた場合には投与を中止し,適切な処置	候群 (Steve	ens-Johnson症候群)(頻度不明)			
	われること	があるので,観察を十分に行い	1,異常		
を行うこと。	が認められ	た場合には投与を中止し,適は	刃な処置		
	を行うこと	0			

- 3) 痙攣,意識障害(意識喪失等)(頻度不明)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) 急性腎不全,間質性腎炎等の重篤な腎障害 (頻度 不明)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)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)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(頻度 不明)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) 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 (頻度不明)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) 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症 (頻度不明)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) 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。

(2) 重大な副作用 (類薬)

アキレス腱炎,腱断裂等の腱障害が他のニューキ 錠の添付文書を参考にして作成した。 ノロン系抗菌剤で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。

トスフロキサシントシル酸塩水和物 錠の添付文書を参考にして作成した。

(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。

1%以上	1%未満
又は頻度不明	
発熱,発疹,紅斑,	潮紅,そう痒症,湿疹,蕁麻疹
光線過效症 注1)	
尿円柱,尿中血陽	遺尿,BUN上昇,血尿
性 , 尿中赤血球陽	
性,クレアチニン上	
昇 ^{注1)}	
	AST(GOT) 增加 ,ALT(GPT) 增加 ,
	Al-P 上昇 , LDH 上昇 , γ-GTP 上
	昇 , ビリルビン上昇
下痢 (5.53%), 嘔吐	悪心,便秘,口唇水疱,腹部膨
(4.26%),食欲不振,	満,胃·腹部不快感,口内炎,舌
腹痛,口渇	炎
好酸球数增加,	単球数増加
白血球数减少,	
血小板减少注1),貧血	
注1)	
傾眠,幻覚 ^{注1)}	譫妄 ,頭痛 ,めまい , しびれ ,不
	眠,振戦
味覚異常 ^{注1)}	関節痛,蒼白,血中CK(CPK)増
	加 ,血中クロール減少 ,血中クロ
	ール増加 , 亀頭包皮炎 ,
	けん怠感
	又は頻度不明 発熱,発疹,紅斑, 光線過敏症 ^{注)} 尿円柱,尿中血陽性,尿中赤血球陽性,尿中赤血球陽性,クレアチニン上昇 ^{注)} 下痢(5.53%),嘔吐(4.26%),食欲不振,腹痛,口渇 好酸球数増加,白血球数減少,血小板減少 ^{注)} ,貧血 注)

注1)頻度不明

本剤の臨床試験で認められた副作用 及び発現頻度 (CTD: 2.7.4.8 参照),ト スフロキサシントシル酸塩水和物錠 の添付文書に記載されている副作用及 び発現頻度に基づき設定した。

5. 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。 なお、本剤は小児用製剤である。 6. 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。 錠の添付文書を参考にして作成した。 錠の添付文書を参考にして作成した。 錠の添付文書を参考にして作成した。
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。 6. 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。
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。 6. 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。
し、慎重に投与すること。 なお、本剤は小児用製剤である。 6. 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) なが、本剤は小児用製剤である。 (3) が、大力ロキサシントシル酸塩水和物は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (4) なが、大力によりでは、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。
なお,本剤は小児用製剤である。 6. 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。
6. 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 トスフロキサシントシル酸塩水和乳は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 錠の添付文書を参考にして作成した。
(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 トスフロキサシントシル酸塩水和物は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 錠の添付文書を参考にして作成した。
(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 トスフロキサシントシル酸塩水和物は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 錠の添付文書を参考にして作成した。
は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 錠の添付文書を参考にして作成した
(CTD: 2.7.4.5.4 参照)。
(2)母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与 トスフロキサシントシル酸塩水和物
する場合には授乳を中止させること。 錠の添付文書を参考にして作成した
(CTD: 2.7.4.5.4 参照)。
なお,本剤は小児用製剤である。
7. 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 臨床試験において使用経験はなく,3
していない。 全性が確認されていないことから
ここう
(2) [2] [2] [2] [2] [3] [4
はない。 性が確立していないことから設定した。
8. その他の注意
(1)動物実験 (幼若犬) で50 mg/kg ,500 mg/kg を14 日間経口 キノロン系抗菌剤では小児での関係
投与した結果,関節異常(上腕骨近位離除骨に微小水疱あるい) 障害の発現が懸念されていることが
はびらん)が認められたとの報告がある。
なお,臨床試験において,軽度の関節痛が 0.85% 物錠の添付文書を参考にして作成
(2/235 例) に認められている。
また,臨床試験で認められた関節痛の
発現状況について記載した (CTD
2.7.4.2.1.2.1 参照)。
(2)類薬の海外小児臨床試験において,キノロン系以 キノロン系抗菌剤では小児での関係
外の抗菌剤と比較して筋骨格系障害 (関節痛 , 関 障害の発現が懸念されていること)
節炎等)の発現率が高かったとの報告がある。 ら,類薬の海外小児臨床試験での発達
状況について記載した (CTD:
2.7.4.2.1.2.1 参照)。

オゼックス細粒小児用 15%

1.9 一般的名称に係る文書

富山化学工業株式会社

本薬の一般的名称は, INN 及び JAN については下記の通り決定している。

- (1) INN (Recommended INN List 24, WHO Drug Information, Vol.3, No.3,1989) tosufloxacin
- (2) INN 化学名

(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fuloro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

(3) JAN (「医薬品の一般的名称について」[平成元年 (1988 年) 5 月 30 日薬審 1 第 15 号] 及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について (その 1)」[平成 19 年 (2007 年) 8 月 6 日薬食審査発第 0806001 号])

日本名:トスフロキサシントシル酸塩水和物

英 名: Tosufloxacin Tosilate Hydrate

(4) JAN 化学名

日本名: (\pm) -7- (3-アミノ-1-ピロリジニル) -6-フルオロ-1- (2,4-ジフルオロフェニル) - 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩一水和物

英名: (±) -7- (3-amino-1-pyrrolidinyl) -6-fluoro-1- (2,4-difluorophenyl) -1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

(5) JAN 化学構造式

オゼックス細粒小児用 15%

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

富山化学工業株式会社

(現行)

	JAN: (日本名)トスフロキサシントシル酸塩水和物 (英名) Tosufloxacin Tosilate Hydrate 化学名: (日本名)(±) -7- (3-アミノ-1-ピロリジニル) -6-フルオロ-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -1,4-ジヒドロ-4- オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩一水和物 (英名)(±) -7- (3-amino-1-pyrrolidinyl) -6-fluoro-1- (2,4-difluorophenyl) -1,4-dihydro-4- oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid p-toluenesulfonate hydrate
構造式	$F \longrightarrow F \longrightarrow COOH \longrightarrow CH_3 \longrightarrow SO_3H \cdot H_2O$
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,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,シトロパクター属,クレブシエラ属,エンテロパクター属,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,パークホルデリア・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,アシネトパクター属,ペプトストレブトコッカス属,パクテロイデス属,プレポテラ属,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,陽チフス,パラチフス,コレラ・バルトリン腺炎,子宮内感染,子宮内属器炎・涙嚢炎,麦粒腫,瞼板腺炎・外耳炎,可具腔炎,化膿性唾液腺炎・歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎・歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎・歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
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,化膿性関節炎の場合 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。
	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。

市販名及び有効成分・分量	原薬: トスフロキサシントシル酸塩水和物 製剤: オゼックス錠 75 , トスキサシン錠 75 mg (1 錠中トスプロキサシントシル酸塩水和物として 75 mg 含有) 製剤: オゼックス錠 150 , トスキサシン錠 150m g (1 錠中トスプロキサシントシル酸塩水和物として 150 mg 含有)				クス錠 75,トスキサシン錠 75 mg トスフロキサシントシル酸塩水和物として 75 mg 含有) クス錠 150,トスキサシン錠 150m g			
	急性	LD ₅₀ (mg/kg)				L		
			経		皮下	腹腔	静脈	
		マウス	> 6000		> 6000	> 6000	196	
		マウス	> 6	5000	> 6000	> 6000	247	
		ラット	> 6	5000	> 6000	> 6000	270	
		ラット	> 6	5000	> 6000	> 6000	> 300	
	亜急性	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見	
毒性		ラット	28日	経口	300 , 1000 , 3000	300	なし	
		ビーグル犬	28 日	経口	70 , 200 , 600	70 未満	なし	
	慢性	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見	
		ラット	6 ケ月	経口	80 , 400 , 2000	80	なし	
		ビーグル犬	6 ヶ月	経口	25 , 100 , 400	100	なし	
			副作用	発現率 3	35 例(400件)/29553	例 , 1.13%		
	副作用の種類					件数		
副作用		ž	発疹			66		
	胃・腹部不快感					57		
		下痢	・軟便			43		
			:			:等		
会社		工業株式会社	製剤:製造					
∽ 1±	アボット	・ジャパン株式	会社		製剤:製造			

(追加)

化学名・別名							
構造式							
効能・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 〈適応症〉 肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽						
用法・用量	通常,小 mg/kg)	画常,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 日 12 mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2 ng/kg) を 2 回に分けて経口投与する。ただし,1 回 180mg,1 日 360mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4mg, 日 244.8mg) を超えないこととする。					
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	製剤:オゼックス細粒小児用 15% (1g 中にトスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg(トスフロキサシンとし て 102 mg) 含有)						
	動物 ラット (急性 ラット (╈)	投与経路経口		概略の	致死量 (mg/kg) >7140 >7140
		ラット (6 週齢) ラット (6 週齢)		経口		>7140 >7140	
毒性		動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見
	亜急性	ラット (7 日齢)	28日	経口	300 1000 3000	300	な し
		ビーグル犬 (3 週齢)	28日	経口	150 300 600	150	なし
			副作用到	発現率 62 例	別/ 235 例 , 26	.4%	
	副作用の種類				件数		
副作用	下痢 嘔吐				13 10		
		発熱	=		5		
		食欲不排 傾眠	ĪĀ			5	
会社	会員 /レ产	: 注工業株式会社		集川文	· 到:製造	:	等

オゼックス細粒小児用 15%

1.12 添付資料一覧

富山化学工業株式会社

1.12.1 第3部添付資料一覧

	資料名	資料 番号
3.1	目次	
3.2	データ又は報告書	
3.2.S	原薬(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.1	一般情報(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.1.1	名称(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.1.2	構造(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.1.3	一般特性(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2	製造(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.1	製造業者(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(トスフロキサシントシル酸塩	
	水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.3	原材料の管理(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理(トスフロキサシントシル酸塩水和物,	
	富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価(トスフロキサシントシル酸塩	
	水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工	
2252	業株式会社)	Q1
3.2.S.3 3.2.S.3.1	特性(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.8.3.1	構造及びその他の特性の解明(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山 化学工業株式会社)	
3.2.S.3.2	たチェネ体式会社 / 不純物(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.4	原薬の管理(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.4.1	規格及び試験方法(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株	
3.2.3.1.1	式会社)	
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法)(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工	
	業株式会社)	
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(トスフロキサシントシル酸塩水	
	和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.4.4	ロット分析(トスフロキサシントシル酸塩水和物 ,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学	
	工業株式会社)	
3.2.S.5	標準品又は標準物質(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業	
	株式会社)	
3.2.S.6	容器及び施栓系(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式	
2267	会社)	
3.2.S.7	安定性(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会社)	
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学 工業株式会社)	
3.2.S.7.2	工業体式会社) 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (トスフロキサシントシル酸塩水	
3.4.3.1.4	和物 , 富山化学工業株式会社)	
3.2.S.7.3	和物, 留山化子工業体式会社 / 安定性データ(トスフロキサシントシル酸塩水和物,富山化学工業株式会)	
2.2.5.7.5	富山化学工業株式会社	
3.2.P	製剤(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.1	製剤及び処方(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	02
ا . 1 . 1 . 2 . 4 . 1 . 1		Q2

	資料名	資料 番号
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.2		
3.2.P.2.1	製剤成分(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.2.1.1	原薬(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.2.1.2		02
	富山化学工業株式会社	Q3
3.2.P.2.1.2		
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.2.2	製剤(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	
3.2.P.2.2.1	製剤設計(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.2.2.2	過量仕込み(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	Q4
3.2.P.2.2.3	物理化学的及び生物学的性質(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(<u>オゼックス</u> 細粒小児用 10%,細粒剤)	Q5
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(オゼッ <u>クス細粒小</u> 児用 10%,細粒剤)	Q6
	富山化学工業株式会社	Qu
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	Q7
	富山化学工業株式会社	<u> </u>
3.2.P.2.5.1	オゼックス細粒小児用 10%の微生物限度試験法のバリデーション	Q8
	富山化学工業株式会社	~
3.2.P.2.5.2	オゼックス細粒小児用10%の微生物限度試験	Q9
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性(オゼックス細粒小児用 10% , 細	該当
	粒剤)	なし
3.2.P.3	製造(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.3.1	製造者(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	Q10
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.3.2	製造処方(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	Q11
2202	富山化学工業株式会社 製造工程及びプロセス・コントロール(オゼックス細粒小児用 10%, 細	
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール(オセックス細粒小児用 10%,細 粒剤)	012
	富山化学工業株式会社	Q12
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.1.3.4	富山化学工業株式会社	Q13
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価(オゼックス細粒小児用 10% ,	
J. 2 .1.J.J	細粒剤)	Q14
	富山化学工業株式会社	×.,
3.2.P.4	添加剤の管理(オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)	
3.2.P.4.1	規格及び試験方法(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(オゼックス細粒小児用 10%,	
	細粒剤)	
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	Q15
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	~
3.2.P.4.6	新規添加剤(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.5	製剤の管理(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.5.1	規格及び試験方法(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	

		資料 番号
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
	富山化学工業株式会社	Q17
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(オゼックス細粒小児用 10%,細粒	剤)
3.2.P.5.3.1	オゼックス細粒小児用 10%の確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)の分析	
	法バリデーション	Q18
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.5.3.2	オゼックス細粒小児用 10%の定量法及び含量均一性試験(液体	
	クロマトグラフィー)の分析法バリデーション	Q19
225522	富山化学工業株式会社	
3.2.P.5.3.3	オゼックス細粒小児用 10%の溶出試験法設定根拠の検証	Q20
3.2.P.5.3.4	富山化学工業株式会社 国 	
3.2.1.3.3.4	富山化学工業株式会社	Q21
3.2.P.5.4	ロット分析(オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)	
3.2.1.3.4	富山化学工業株式会社	Q22
3.2.P.5.5	不純物の特性(オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)	
0.2.2.0	富山化学工業株式会社	Q23
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
0.2.1.0.0	富山化学工業株式会社	Q24
3.2.P.6	標準品又は標準物質(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.1.0	富山化学工業株式会社	Q25
3.2.P.7	容器及び施栓系(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.1.7	富山化学工業株式会社	Q26
3.2.P.8	安定性(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(オゼックス細粒小児用 10%,細粒剤)	
	富山化学工業株式会社	Q27
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(オゼックス細粒小児用 10%,	
	細粒剤)	Q28
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.8.3	安定性データ(オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)	
3.2.P.8.3.1	オゼックス細粒小児用 10%の安定性試験 (長期保存試験)(中間報告:	
	24 ヵ月間保存)	Q29
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.8.3.2	オゼックス細粒小児用 10 <u>%の安定性試</u> 験(加速試験)	Q30
	富山化学工業株式会社	Q30
3.2.P.8.3.3	オゼックス細粒小児用 10 <u>%の安定性</u> 試験(苛酷試験)	Q31
	富山化学工業株式会社	Q31
3.2.P.8.3.4	オゼックス細粒小児用 10%の類縁物質測定法(液体クロマトグラフィー)	
	の分析法バリデーション	Q32
	富山化学工業株式会社	
3.2.P.8.3.5	オゼックス細粒小児用 10%の水分測定法の分析法バリデーション	Q33
	富山化学工業株式会社	4 22
3.2.P.8.3.6	オゼックス細粒小児用 15%の相対比較試験 オゼックス細粒小児用 15%	Q34
	と T-3262 10% (free base) 細粒の比較	ζ.,
3.2.A	その他(オゼックス細粒小児用 10%,富山化学工業株式会社)	該当
3.2.A.1	製造施設及び設備(オゼックス細粒小児用 10%,富山化学工業株式会	なし
	社)	

	資料名	資料 番号
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価(オゼックス細粒小児用 10%, 富山化	
	学工業株式会社)	
3.2.A.3	添加剤	
3.2.R	各極の要求資料	

1.12.2 第 4 部添付資料一覧

1.12.2	Are the Steel of	次业
 	評価資料/	資料 番号
4.1 目次	参考資料	田与
4.2 試験報告書		

717 — 6.7 6.7		
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	I	
4.2.1.1.1 試験番号 53_076		
小児由来臨床分離 Streptococcus pneumoniae 及び Haemophilus influenzae に	評価資料	S1
対する tosufloxacin tosilate hydrate の抗菌活性	H. 102211	
富山化学工業株式会社 [20] [20] [20] [20] [20] [20] [20] [20]		
4.2.1.1.2 試験番号 53_102		
小児由来臨床分離 <i>Moraxella catarrhalis</i> に対する tosufloxacin tosilate hydrate	評価資料	S2
の抗菌活性 		52
富山化学工業株式会社 [20 .]		
4.2.1.1.3 試験番号 53_105		
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> D-979 及び β-lactamase-negative		
ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> I-1053 の生育曲線に及ぼす	評価資料	S3
tosufloxacin tosilate hydrate の影響		
富山化学工業株式会社 [2020 .]		
4.2.1.1.4 試験番号 53_088		
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 及び Haemophilus influenzae ATCC	☆/無 恣 火	S4
49247 の tosufloxacin tosilate hydrate に対する自然耐性菌出現頻度	評価資料	54
富山化学工業株式会社 [20] [
4.2.1.1.5 試験番号 53_090		
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 及び Haemophilus influenzae ATCC	☆ / 正 〉 欠 业 √	0.5
49247 の tosufloxacin tosilate hydrate に対する試験管内耐性獲得	評価資料	S5
富山化学工業株式会社 [20]		
4.2.1.1.6 試験番号 53 079		
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 及び Haemophilus influenzae ATCC		
49247 に対する tosufloxacin tosilate の minimum inhibitory concentration(MIC)	評価資料	S6
及び mutant prevention concentration (MPC)の測定		
富山化学工業株式会社 [20]		
4.2.1.1.7 試験番号 53_091		
Streptococcus pneumoniae D-979 によるマウス実験肺炎モデルにおける		
tosufloxacin tosilate hydrate 経口投与時の治療効果	評価資料	S7
富山化学工業株式会社 [20] [20] [20]		
4.2.1.2 副次的薬理試験	該当な	\
4.2.1.3 安全性薬理試験	IN 17-6	
4.2.1.3.1 試験番号 T64		
トシル酸トスフロキサシンの安全性薬理試験 無麻酔・無拘束イヌの心血管	評価資料	S8
系(血圧,心拍数及び心電図)に及ぼす作用		
富山化学工業株式会社 [2020]		
4.2.1.3.2 試験番号 B060134		
トシル酸トスフロキサシンの安全性薬理試験 hERG 電流に及ぼす影響	評価資料	S9
[20 . –20]		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	該当な	<u></u>
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	該当な	L
4.2.2.2 吸収	m>⊐ ′o•	
4.2.2.2.1 試験番号 54_017		

		評価資料/	資料
	資料名	参考資料	番号
	月間反復経口投与後における成犬及び幼若	参考資料	S10
犬の血中トスフロキサシン濃度			
富山化学工業株式会社	[20 . –20 .]		
4.2.2.2.2 試験番号 54_129		44 - 14 May 11 M	
I	ロキサシンの吸収変動要因に関する検討	参考資料	S11
富山化学工業株式会社	[20 . –20 .]	44.11.1	
4.2.2.3 分布		該当な	
4.2.2.4 代謝		該当な	
4.2.2.5 排泄		該当な	
4.2.2.6 薬物動態学的薬物	勿相互作用	該当な	
4.2.2.7 その他の薬物動態	態試験	該当な	:し
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験	ф		
4.2.3.1.1 試験番号 T66			
	若ラットにおける単回経口投与毒性試験	評価資料	S12
富山化学工業株式会社	[2020]	FI 1845-11	~ - -
4.2.3.2			
4.2.3.2.1 試験番号 T67	×		
	若ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒		
■ 「 しん酸 「	石ンノーにのける「カカ同及後端口及う母	評価資料	S13
富山化学工業株式会社	[20 –20]		
	-008		
	さる。 若イヌにおける1週間反復経口投与予備試		
		参考資料	S14
	[2020]		
4.2.3.2.3 試験番号 063	-012		
	若イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性		
試験及び1ヵ月間回復性試験		評価資料	S15
	[2020]		
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験		該当な	ч.
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 遺伝毒性i	計 話	ıx ⊐ ′ ə	. 0
	\range VC VC		
4.2.3.4 がん原性試験 8.4.2.2.4.1	<u> </u>		
4.2.3.4.1 長期がん原性試験 4.2.3.4.2 短期又は中期がん		該当な	:し
4.2.3.4.2 短期又は中期かり 4.2.3.4.3 その他の試験	UI尔 土 武 海犬		
4.2.3.4.3 その他の試験 4.2.3.5 生殖発生毒性試験	<u>*</u>		
	^衆 までの初期胚発生に関する試験		
4.2.3.5.1 支加能及び有体を 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に		該当な	じ
	制する試験 もの発生並びに母動物の機能に関する試験 I		
4.2.3.5.4 出生前及び出生。 新生児を用いた記			
4.2.3.6 新主児を用いた記述 4.2.3.6 局所刺激性試験	사이	 該当な	
4.2.3.7	±	w = 4	
4.2.3.7	*		
4.2.3.7.1			
4.2.3.7.2	- 関する試験	該当な	., I
4.2.3.7.3 毎任光境の機序 4.2.3.7.4 依存性試験	に 大 フーン 日川河大	以 二 /9	
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験	â		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
コ.と.フ. / インがりの母 注頭値	^		

資料名	評価資料/参考資料	資料 番号
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7.1 試験番号 T69		
トスフロキサシントシル酸塩水和物のイヌにおける単回経口投与による血	÷亚 / ≖ > 次 业 ⅓	016
糖及び血中インスリン濃度への影響	評価資料	S16
富山化学工業株式会社 [2020]		
4.3 参考文献	•	
高畑 正裕,福田 淑子,二口 直子,杉浦 陽子,久田 晴美,水永 真吾,他.(Garenoxacin	_
の <i>in vitro</i> 抗菌活性 . 日化療会誌 2007; 55(S-1): 1-20.		1
Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, Nakajima M, Matsushima T. In vitro and in vir	vo activities	
of AM-1155, a new fluoroquinolone, against <i>Chlamydia</i> spp. Antimicrob Agents		2
1997; 41: 1331-4.		
賀来 満夫,金光 敬二,國島 広之,井上 松久,小松 真由美,北川 美穂.	肺炎球菌	
およびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討・開業医および大学病		3
株での比較 . 化学療法の領域 2007; 23: 1318-25.	70 EHR 71 (75) 15E	
Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A: Increasing prevalence of as	ntimicrobial	
resistance among isolates of <i>Streptococcus pneumoniae</i> from the PROTEKT surveil		
and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. J. Antimicrob.	• .	4
2002; 50 (Suppl 1): 25-37.		
Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Pottumarthy S. Comparisons of parental broad	ad-spectrum	
cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: repor	-	_
SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). Diagn. Microbiol.		5
2007; 57: 109-16.		
Nariai A: Prevalence of β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant <i>Haemophilu</i>	s influenzae	
and <i>Haemophilus influenzae</i> type b strains obtained from children with lower resp		6
infections. J. Infect Chemother. 2007; 13: 396-399.	5	
	. 感染症誌	
2003;77: 595-605.	. 10.11.11.110.	7
Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based	on mutant	
prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistan		8
Streptococcus pneumoniae. Antimicrob. Agents Chemoter. 2007; 51: 3810-5.		
小野寺 威.3.2 キノロン剤. 福田 英臣,秋元 健,坂口 孝 編 毒性試験講座	15 医薬品	
地人書館 1990: 35-42.		9
Stahlmann R, Lode H. Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by A	andriole VT	
(ed.). San Diego: Academic Press; 2000. p.397-453		10
Machida M, Kusajima H, Aijima H, Maeda A, Ishida R, Uchida H. Toxicokine	tic study of	
norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals. Toxicol Appl Pharmacol. 1990	-	11
403-12.	,(-).	
Nagai A, Miyazaki M, Morita T, Furubo S, Kizawa K, Fukumoto H, Sanzen T, H	avakawa H	
Kawamura Y. Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone as	•	12
agent, in juvenile beagle dogs. J Toxicol Sci. 2002; 27(3): 219-28.		
Takayama S, Hirohashi M, Kato M and Shimada H. Toxicity of quinolone antimicro	bial agents	
J Toxicol Environ Health 1995; 45: 1-45.	2.101 0501105.	13
笠井 正博 , 鳥屋部 保 , 益本 吉廣 , 佐藤 裕和 , 棚瀬 裕文 , 今井 繁 . Gati	floxacin O	
イヌにおける 26 週間反復経口投与毒性試験.薬理と治療.1998; 26 (10):39-5		14
野村 岳之 他:NY-198 のラット 13 週間経口投与亜急性毒性試験 .Chemothera		
野州 古之 他、NT-198 のフット 13 週間経口投与亜忌性母性試験 : Chemothera (S-2): 343-69.	ру 1770, 30	15
Maeda N, Tamagawa T, Niki I, Miura H, Ozawa K, Watanabe G <i>et al.</i> Increas	a in inquitie	
		16
release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. Br J Pharmacol. 1996; 11	1.3/2-/6.	

1.12.3 第 5 部添付資料一覧

1.12.3 第3部/冰門貝科一見			
資料名		評価資料/参考資料	資料 番号
5.1 目次			
5.2 臨床試験一覧表			
5.3 試験報告書及び関連情報			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA) 試験報告書	該当な	b
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的	同等性 (BE) 試験報告書	該当な	b
5.3.1.3 In vitro – In vivo の関連を検	討した試験報告書	該当な	b
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析	法検討報告書		
5.3.1.4.1 血漿中濃度バリデーション	試験 (試験番号 ■06010V)		
トスフロキサシンの LC/MS/MS 法によると	1.ト血漿中濃度測定法バリデーシ	評価資料	E1
ョン試験	[20]	H1 114 22 11	2.
5.3.1.4.2 尿中濃度バリデーション試	[20 m.] -20 m.] 験 (試験番号 ■06011V)		
トスフロキサシンのLC/MS/MS法によるL	: ト尿中濃度測定法バリデーショ	☆ / 王 〉欠 业小	Ε2
ン試験		評価資料	E2
	[2020]		
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物	動態関連の試験報告書	****	
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		該当な	
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試		該当な	
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた		該当な	U
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報			
5.3.3.1 健康被験者における PK 及	び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1.1 臨床薬理試験	・ 放き式したもの変物動能		
T-3262 10% (free base) 細粒の臨床薬理記 と安全性の検討	一般 健康成人にのける条初割態	評価資料	E3
[20 1 年 月 日 ~ 20 1 年 月 日 日]			
5.3.3.2 患者における PK 及び初期	忍容性試験報告書	該当な	U
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK	試験報告書	該当な	U
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK	試験報告書	該当な	U
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験:	報告書	該当な	b
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告	書		
5.3.4.1 健康被験者における PD 試	験及び PK/PD 試験報告書	該当な	U
5.3.4.2 患者における PD 試験及び	PK/PD 試験報告書		
5.3.4.2.1 小児感染症患者に対する母		評価資料	E4
5.3.5 有効性及び安全性試験報告			1
5.3.5.1 申請する適応症に関する比		該当な	Ū
5.3.5.2 非対照試験報告書		4× – 5	
5.3.5.2.1 小児肺炎試験			
T-3262 10% (free base) 細粒の小児細菌性	肺炎を対象とした臨床第 III 相試	評価資料	E.5
験 <u>-</u> オープンラベ <u>ル</u> 多 <u>施設共</u> 同試験 -		計圖具科	E5
[20 年 月 日 ~ 20 年 月 日]			
5.3.5.2.2 小児中耳炎試験			
T-3262 10% (free base) 細粒の小児の急性 第 III 相試験 オープンラベル名施設サ		評価資料	E6
第 III 相試験 - オープンラベル多施設共 [20■年■月■日~20■年■月■日]	可 武 尚 火 一		
[20	析した報告書		
5.3.5.3.1 肺炎試験,中耳炎試験の併合		評価資料	E7
5.3.5.3.2 関節フォローアップ報告書		評価資料	E8
5.3.5.3.2 関節フォローアップ報告書 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書		お温具科 該当な	
3.3.3.4 てい他の臨床武闕報宣音		該当な	U

資料名	評価資料/参考資料	資料 番号
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6.1 トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の市販後調査結果まとめ	参考資料	E9
5.3.6.2 オゼックス錠 特定使用成績調査 小児科領域感染症患児のオゼックス錠使用実態下における有効性と安全性の検討	参考資料	E10
5.3.6.3 トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の小児使用例に関する文献調査	参考資料	E11
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録		
5.3.7.1 症例一覧表		E12
5.4 参考文献		
5.4.1 相談記録		1
5.4.2 相談記録		2
5.4.3 重要な参考文献		
岩田 敏. 小児感染症の治療~最近の考え方~. 日本化学療法学会総会プログ 抄録 2006; 54:81.		3
砂川 慶介. 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された Strepto pneumoniae, Haemophilus influenzae の検討 (2002~2003年) - 耐性株の割合 抗菌薬に対する薬剤感受性について 感染症学雑誌 2005; 79: 887-94.		4
鈴木 賢二, 黒野 祐一, 小林 俊光, 西村 忠郎, 馬場 駿吉, 原渕 保明, ほか 鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科 究会会誌 2008; 26: 15-26.		5
賀来 満夫,金光 敬二,國島 広之,井上 松久,小松 眞由美,北川 美穂.肺よびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討 - 開業医および大学病院臨尿の比較 化学療法の領域 2007; 23: 1318-26.	炎球菌お 末分離株で	6
矢野 寿一. 小児急性中耳炎の現状と対策. 日本化学療法学会総会プログラム 2006; 54: 84.	ム講演抄録	7
佐藤 淳子,砂川 慶介,秋田 博伸,岩田 敏,佐藤 吉壮.小児に対するニュ 系抗菌薬の使用について.日本化学療法学会総会プログラム講演抄録 2006:		8
日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会、小		9
炎診療ガイドライン. 小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107. 砂川 慶介, 岩井 直一, 豊永 義清, 阪田 保隆, 春田 恒和, 佐藤 吉壮, ほか療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日本化学療法学会	·. 日本化学 雑誌 2003;	10
51: 144-51. 砂川 慶介. 小児と抗菌薬. 日本小児科学会雑誌. 2000; 104: 903-6.		11
中島 光好、植松 俊彦、金丸 光隆、保田 隆、渡辺 泰雄、田井 賢. T-3262の	臨床第 相	
試験. Chemotherapy 1988; 36: 158-80.		12
山木 健市, 高木 健三, 佐々木 智康, 笹本 基秀, 野田 康信, 長谷川 高明, I 感染症に対する T-3262 の臨床的検討および血中テオフィリン濃度におよぼ 討. Chemotherapy 1988; 36:567-74.	す影響の検	13
二木 芳人, 角 優, 築山 邦規, 守屋 修, 梅木 茂宣, 副島 林造. T-3262 の経 リン血中濃度におよぼす影響. Chemotherapy 1988; 36.201-7.	ロテオフィ	14
本屋 敏郎, 下園 拓郎, 山口 辰哉, 新川 輝俊, 中村 和男, 下堂薗 権洋, ほキノロン系抗菌剤の吸収に及ぼす牛乳の影響. TDM 研究 1995; 12: 263-4.	か、ニュー	15
川上 純一, 澤田 康文, 木原 英子, 中村 幸一, 山田 安彦, 櫻井 和子, ほか ノロン剤吸収に対する金属カチオン含有の制酸剤・消化性潰瘍用剤による 阻害と服薬のための設計. Jpn.J.Hosp.Pharm. 1992, 18: 1-21.		16
柴 孝也, 坂本 光男, 中沢 靖, 進藤 奈邦子, 前澤 浩美, 吉田 正樹, ほか. スフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響. 日本化学 雑誌 1996; 44: 429-36.	华療法学会	17
Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics a pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbat chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 45-57.	ions of	18
Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmac of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-7.		19
Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistar Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3810-5		20

資料名	評価資料/参考資料	資料 番号
Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA Jr, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. J Clin Pharmacol 2005; 45: 153-60.		21
伊藤 真人, 古川 仭. 保育園と耐性菌感染. 小児感染免疫 2003; 15: 117-23.		22
成相 昭吉, 横田 俊平, 井上 松久. 外来小児下気道感染症に対する azithrom および ラクタム薬の臨床効果と細菌学的効果. 小児感染免疫 2003; 15: 22'	ycin (AZM) 7-34.	23
星野 直. 難治性小児下気道感染症における経口フルオロキノロン薬の有効 検討. 化学療法の領域 2007; 23: 819-21.	性に関する	24
Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 879-91.		25
くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部会・PE 研究会 . 経口抗菌剤の使用成績調査 データベースの構築 最終報告書 . Jpn J Antibiot 2007; 60:265-307.		26
砂川 慶介,岩田 敏. 小児における抗菌薬投与時の下痢. 化学療法の領域 1998; 14: 1000-7.		27
稲土 博右, 増田 愛一郎, 在原 和夫, 岡田 敬司, 河村 信夫. ニューキノロン剤の 中枢神経系副作用とヒト髄液内移行性の検討. Chemotherapy 1993; 41: 649-53.		28