

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

広範囲抗菌点眼剤

処方せん医薬品 **オゼックス[®]点眼液0.3%**

OZEX[®] ophthalmic solution 0.3%

剤形	水性点眼液
規格・含量	1mL中 トスフロキサシントシル酸塩水和物 3mg 含有 （トスフロキサシンとして 2.04mg 含有）
一般名	和名：トスフロキサシントシル酸塩水和物（JAN） 洋名：Tosufloxacin Tosilate Hydrate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2006年1月23日 薬価基準収載年月日：2006年4月28日 発売年月日：2006年5月11日
開発・製造・輸入・発 売・提携・販売会社名	製造販売元：富山化学工業株式会社 販 売：大塚製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2010年2月改訂添付文書に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

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

4. IF の利用にあたって

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

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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 製剤の各種条件下における安定性 7
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
5. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
6. 製剤中の有効成分の定量法 8
7. 容器の材質 8
8. 刺激性 8
9. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 吸収 25
4. 分布 25
5. 代謝 28
6. 排泄 30
7. 透析等による除去率 31

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	35
15. その他の注意	35
16. その他	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	36
2. 毒性	36

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	40
2. 貯法・保存条件	40
3. 薬剤取扱い上の注意	40
4. 承認条件	40
5. 包装	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	40
9. 薬価基準収載年月日	40
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	40
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
12. 再審査期間	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意	41

XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	45
-------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニューキノロン系抗菌薬のトスフロキサシントシル酸塩水和物は、経口剤として眼感染症を含め各科感染症で広く使用され、優れた有効性及び安全性が確認されている。活性本体であるトスフロキサシンの細菌学的特徴は、すでに市販されている同系薬と比較してグラム陰性菌、嫌気性菌に対する強い抗菌活性を保持し、かつ、グラム陽性菌に対する抗菌活性が改善されている点である。特に眼感染症の重要な起炎菌であるグラム陽性菌の *Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属（特に *S. pneumoniae*）及びグラム陰性菌の *Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa* 等に対し、トスフロキサシンは同系薬の中で強い抗菌力を有している。

また、ニューキノロン系抗菌点眼薬は、その抗菌スペクトラムの広さ及び良好な PAE (post antibiotic effect) を示すことなどから、臨床の場で第一選択点眼薬として汎用されているが、トスフロキサシンは同系薬の中でも長い PAE を示す。

オゼックス点眼液 0.3% の剤形上の特徴は、溶解補助剤として硫酸アルミニウムカリウム水和物を添加することにより、溶解性、安定性及び安全性に優れた点眼液として製剤化できたことである。

臨床試験では、成人に加え小児（乳幼児、新生児を含む）を対象として実施し、有効性及び安全性が確認され、抗菌点眼薬として国内で初めて小児の用法・用量を明示した。

オゼックス点眼液 0.3% は、2006 年 1 月に製造販売承認を取得した。また、2009 年 10 月には有効成分のトスフロキサシントシル酸塩水和物が日本薬局方に収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

- ① 眼感染症の起炎菌（ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アクネ菌）に対して強い抗菌力を有する（*in vitro*）。
- ② 小児（乳幼児、新生児を含む）を対象とした臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認され、抗菌点眼薬として国内で初めて小児の用法・用量を明示した。
- ③ 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌に対して長い PAE を示す（*in vitro*）。
- ④ 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌に対して短時間殺菌作用を示す（*in vitro*）。
- ⑤ 眼科周術期の無菌化療法において、手術前無菌化率は 73.4% であり、検出菌別無菌化率は 86.6% であった。
- ⑥ 副作用発現症例率は 2.42%（15 例(成人)/620 例）で、主な副作用は眼刺激 0.97%、点状角膜炎等の角膜障害 0.65% である（承認時）。
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状の報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オゼックス点眼液 0.3%

(2) 洋名

OZEX ophthalmic solution 0.3%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トスフロキサシントシル酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Tosufloxacin Tosilate Hydrate (JAN), tosufloxacin (INN)

3. 構造式又は示性式

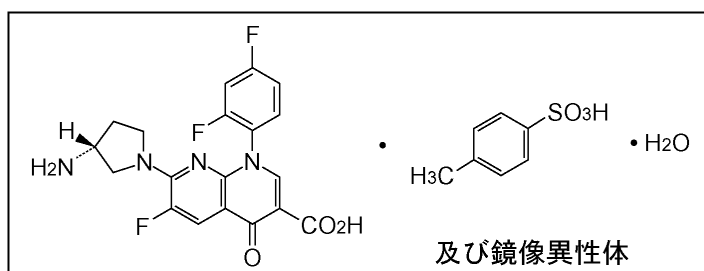


図1 トスフロキサシントシル酸塩水和物の構造式

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₅F₃N₄O₃・C₇H₈O₃S・H₂O

分子量：594.56

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TFLX (日本化学療法学会制定)

治験記号：TN-3262a

7. CAS登録番号

115964-29-9 (トスフロキサシントシル酸塩水和物)

108138-46-1 (トスフロキサシン)

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

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

表1 各種溶媒における溶解度

溶 媒	溶解性の表現	トスフロキサシントシル酸塩水和物 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい	1.5
メタノール	やや溶けにくい	70
水	ほとんど溶けない	10,000 以上
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない	10,000 以上

*：日本薬局方に準じて測定

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

表2 各種 pH 溶媒に対する溶解度 測定温度：25℃

pH	トスフロキサシントシル酸塩水和物 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)
pH 3 (McIlvaine buffer)	679
pH 4 (McIlvaine buffer)	2,640
pH 5 (McIlvaine buffer)	18,900
pH 6 (McIlvaine buffer)	41,200
pH 7 (McIlvaine buffer)	33,100
pH 8 (Sørensen buffer)	34,300
pH 9 (Sørensen buffer)	25,600
pH 10 (Sørensen buffer)	8,280

(3) 吸湿性¹⁾

温度 25℃、相対湿度 7～92.5%で、吸湿性は認められなかった。

表 3 吸湿性

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

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 254℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa 1：5.8 (カルボン酸)

pKa 2：8.7 (4-アミノピロリジン基)

(6) 分配係数

n-オクタノール／水系での分配係数を吸光度法により測定した結果を次に示す。

表 4 分配係数 測定温度：37℃

溶液 (水相)	分配係数
pH 1 (0.1 mol/L 塩酸)	0.72
pH 4	0.79
pH 7	0.08
pH 10	0.02

(7) その他の主な示性値

旋光性：旋光性は有しない。

表 5 紫外吸収スペクトル

溶 媒	極大吸収波長 (nm)	吸光度 ($E_{1cm}^{1\%}$)
メタノール	269	675
	343	304
1 mol/L 水酸化ナトリウム・ メタノール混液 (2 : 98)	262	604
	343	349
	358	298
1 mol/L 塩酸・メタノール混液 (5 : 95)	269	685
	343	302

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態における安定性

表 6 固体状態における安定性

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結 果
苛酷試験	熱	50℃	6 カ月	無色透明瓶	変化なし
		60℃	3 カ月		
		80℃	30 日		
		105℃	30 日		
	光	室内散光	12 カ月	無色透明瓶	変化なし
		陽光ランプ (10,000lx)	15 日	無色透明瓶	5 日目より外観に微黄褐色変化が認められたが残存率は変化なかった。
	湿度	40℃/75% RH	6 カ月	無色透明瓶 (開栓)	変化なし
50℃/80% RH					
加速試験 ^{a)}	40℃/75% RH		6 カ月	無色透明瓶	変化なし
	室温				
長期保存試験 ^{a)}	室温		39 カ月	無色透明瓶	変化なし

試験項目：外観、溶状、含湿度、定量（HPLC法）、分解物（TLC法、HPLC法）

a) は上記試験項目に加えて、確認試験、乾燥減量、定量（非水滴定）を実施

(2) 液体状態における安定性

表 7 液体状態（約 0.02%濃度、50%アセトニトリル溶液）における安定性

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結 果
熱	40℃		14 日	褐色瓶	14 日目で分解物がわずかに認められたが残存率は 99.3%であった。
光	室内散光	試料	14 日	無色透明瓶	対照と比較して変化なし
		対照	14 日	褐色瓶	
	陽光ランプ (10,000lx)	試料	4 日	無色透明瓶	1 日目で対照と比較して分解物が認められ、4 日目で外観は変わらないが分解物、含量に差が認められた。
		対照	4 日	褐色瓶	
pH ^{a)}	1, 3, 13 (37℃)		14 日	無色透明瓶	14 日目でいずれの pH でも分解物が認められたが残存率は 100.5、100.9、100.5%であった。

試験項目：外観、定量（HPLC法）、分解物（HPLC法）

a) 中性付近の緩衝液については、本品は溶解しなかったため実施しなかった。

4. 有効成分の確認試験法

日局「赤外吸収スペクトル法」による

5. 有効成分の定量法

非水滴定法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区分、規格及び性状

剤形の区分：水性点眼液

規格：1mL 中にトスフロキサシントシル酸塩水和物 3mg 含有

性状：無色澄明の液

(3) 製剤の物性

pH：4.9～5.5

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

(4) 識別コード

該当しない

(5) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分の含量

1mL 中トスフロキサシントシル酸塩水和物 3mg 含有（トスフロキサシンとして 2.04mg 含有）

(2) 添加物

硫酸アルミニウムカリウム水和物、ホウ砂、塩化ナトリウム、pH 調整剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

表 8 各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存状態	保存期間	結 果
長期保存試験	25°C/40% RH 暗所	ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装	横転	36 カ月	36 カ月で含量約 4%増加した。質量約 4%減少と一致していることより水分の損失によるものであった。
加速試験	40°C 25%/RH 以下 暗所	ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装	正立	6 カ月	6カ月でいずれも含量が約4%増加した。質量約4%減少と一致していることから、水分の損失によるものであった。
			横転		
			倒立		
苛 酷 試 験	熱 50°C 暗所	ポリエチレン製点眼瓶 無シュリンク包装	横転	3 カ月	いずれも含量が経時的に増加し 3 カ月で 4.5%増加。質量の 4.6%減少と一致していることより水分の損失によるものであった。 シュリンク包装の有無で水分損失に違いを認めなかった。
		ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装			
	光 25°C/60% RH D65 ランプ (2,000 lx)	無色ガラス瓶	横転	60 万 lx・hr 120 万 lx・hr 240 万 lx・hr	240 万 lx・hr で性状は微黄色でわずかな濁りを認め、pH は 4.4、含量は 84.2%に低下した。類縁物質も経時的に増加して総量は 6.48%を示した。
		ポリエチレン製点眼瓶 無シュリンク包装			240 万 lx・hr で性状は微黄色でわずかな濁りを認め、不溶性異物検査で異物を認め日本薬局方に不適合となった。pH は 4.2、含量は 82.8%に低下。類縁物質も経時的に増加して総量は 7.26%を示した。
		ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装			120 万 lx・hr まで変化なし。 240 万 lx・hr で含量が 97.4%に低下、類縁物質の総量は 0.42%となった。
		ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装の全体をアルミ箔で覆ったもの			変化なし

充填量：5mL

試験項目：性状、確認試験、pH、不溶性異物検査^{a)}、不溶性微粒子試験^{a)}、無菌試験^{a)}、定量法（含量）、類縁物質、質量変化^{a)}、保存効力試験^{b)}

a) 苛酷試験（光）の無色ガラス瓶は未実施

b) 長期保存試験のみ実施

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

オゼックス点眼液 0.3%の配合変化は、「オゼックス点眼液 0.3%配合変化試験」(別資料)をご参照下さい。

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「紫外可視吸光度測定法」による

6. 製剤中の有効成分の定量法

パラオキシ安息香酸メチルを内標準物質とした液体クロマトグラフ法

7. 容器の材質

容器(ボトル)：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

シュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート

8. 刺激性

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. (4). 9)眼刺激性」の項参照

9. その他**《トスフロキサシントシル酸塩水和物の可溶化機構について》**

トスフロキサシントシル酸塩水和物は水にほとんど溶けない性質を有しており、水に対する溶解性を改善するため溶解補助剤を種々検討した結果、硫酸アルミニウムカリウム水和物がトスフロキサシントシル酸塩水和物の中性付近の溶解度を飛躍的に上昇させることを見出した。なお、トスフロキサシントシル酸塩水和物の溶解度向上は、硫酸アルミニウムカリウム水和物のアルミニウムイオンとトスフロキサシンのキレーションによることが想定されている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌

<適応症>

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法

2. 用法及び用量

通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。

<用法・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。

（解説）

感染症治療における抗菌剤の選択にあたっては、起炎菌に感受性を示すことが原則である。しかしながら、最近、抗菌剤の不適正な使用による耐性菌（MRSA など）の増加が社会問題化していることから、耐性菌対策の一つとして、抗菌剤の適正な使用を促すために全ての抗菌剤に記載されている（平成5年1月19日付薬安第5号 厚生省薬務局安全課長通知に基づく）。

2. 小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合があることから、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。

（解説）

細菌性結膜炎に対する臨床効果について、二重遮蔽比較試験、オープン試験、小児試験で比較した結果、小児試験の著効率はオープン試験に比べ高値を示した。この結果より、小児では成人に比べ臨床症状の改善や起炎菌の消失が早期に認められ、治療期間が短期間になる可能性があることから、小児と成人の臨床効果の違いについて記載し、漫然と使用しないよう注意喚起することとした。

3. 小児における増量投与については、その安全性は確立されていない。

(解説)

臨床試験において、小児の増量投与例は1例のみであった。また、非臨床試験（幼若ウサギにおける13週間反復点眼毒性試験（1日8回点眼）、ウサギにおける39週間反復点眼毒性試験（1日8回点眼））において、幼若ウサギで成熟ウサギよりも1.4から2.3倍高い眼組織内薬物濃度（平均値での比較）が認められた。臨床症例が少ないこと及び成人に比べて新生児や乳幼児では眼組織内の薬物濃度が高くなることが予想されることから、小児の増量投与について本項に記載している。なお、11歳以下の細菌性外眼部感染症患者を対象とした小児臨床試験において、本剤1回1滴、1日3回点眼、14日間投与での有効性及び安全性を確認している。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の二重遮蔽比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は次のとおりである^{1~3)}。

表9 疾患別臨床効果

疾患名	有効率（有効以上）	
	臨床試験全体 （小児臨床試験を含む）	小児臨床試験
眼瞼炎	90.0%（9/10）	—
涙嚢炎	93.8%（15/16）	100%（5/5）
麦粒腫	97.8%（45/46）	100%（6/6）
結膜炎	94.4%（187/198）	97.6%（40/41）
瞼板腺炎	87.0%（20/23）	100%（1/1）
角膜炎（角膜潰瘍を含む）	100%（11/11） [※]	

※：角膜潰瘍4例を含む

2) 適応菌種別臨床効果

外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の二重遮蔽比較試験、一般臨床試験の症例より分離された適応菌種別臨床効果は次のとおりである^{1~3)}。

表10 適応菌種別臨床効果

菌種	有効率 [※] （有効以上）
ブドウ球菌属	94.1%（128/136）
レンサ球菌属	100%（16/16）
肺炎球菌	100%（10/10）
モラクセラ属（モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス）	100%（4/4）
コリネバクテリウム属	98.7%（77/78）
エンテロバクター属	100%（1/1）
セラチア属	100%（4/4）
インフルエンザ菌	100%（35/35）
シュードモナス属	100%（3/3）
緑膿菌	100%（3/3）
ステプトトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア	66.7%（2/3）
アシネトバクター属	100%（2/2）
アクネ菌	86.8%（79/91）

※複数の菌種が検出された場合は、各々の菌種に1例として算入

適応菌種のうち、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ・ラクナータ（モラー・アクセンフェルト菌）、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ヘモフィルス・エジプトチウス（コッホ・ウィークス菌）、バークホルデリア・セパシアはいずれも臨床試験で症例を収集していない。

3) 眼科周術期の無菌化療法に対する効果

< 治験時 >

眼手術予定患者を対象に実施された術前無菌法における抗菌効果は、評価対象例数 64 例中無菌化例数は 47 例（無菌化率 73.4%）であった。なお、1 日点眼量及び点眼期間は、1 回 1 滴、1 日 5 回、2 日間であった⁴⁾。

< 市販後 >

眼科周術期の無菌化療法における術後判定時の抗菌効果は、評価対象例数 103 例中無菌化例数は 98 例（無菌化率 95.1%）であった⁵²⁾。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回及び反復点眼試験

健康成人男子（n=10）を対象に、一眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液、他眼にプラセボ（日局生理食塩液）を 1 回 1 滴、単回点眼試験を実施後、続けて 1 回 1 滴、1 日 3 回（4 時間ごと）、14 日間点眼（なお最終日は 1 日 2 回点眼）の反復点眼投与を行った。その結果、日本眼感染症学会制定の評価基準により、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は「安全」と判断され、安全性が確認された⁵⁾。

2) 頻回反復試験

健康成人男子（n=10）を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 1 滴、1 日 8 回、14 日間両眼に点眼した。

頻回反復点眼後の臨床検査で ALT 増加が 1 例認められたが、本剤との因果関係はなかった。また、異物感及び刺激感が 2 例とも両眼に発現したが、日本眼感染症学会制定の評価基準により、有害事象と判定されなかった。

結膜囊内のトスフロキサシン濃度は有意な上昇を認めず、血清中への移行も認められなかった。さらに、点眼終了後の結膜囊内に安全性が懸念されるような薬物の蓄積はないと考えられたことから、頻回反復点眼においても 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の安全性に問題はなく、忍容性があると判断した⁵⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験（プラセボ比較試験）

急性細菌性結膜炎患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液及びプラセボ点眼液（日局生理食塩液）を 1 回 1 滴、1 日 3 回、3 日間点眼し、二重遮蔽比較試験を実施した。その結果、細菌学的効果は 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液群 69.2%（27/39）、プラセボ群 25.0%（11/44）で、有意差を認めた（ $P=0.000$ 、Fisher の直接確率法）⁶⁾。

2) 比較試験

細菌性結膜炎患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液及び 0.5%レボフロキサシン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間点眼し、二重遮蔽比較試験を実施した。その結果、臨床効果及び細菌学的効果において、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の 0.5%レボフロキサシン点眼液に対する非劣性が検証された。安全性に関して両群間で有意差を認めなかった²⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 術前無菌試験

内眼手術予定患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を手術施行 2 日前より 1 回 1 滴、1 日 5 回、2 日間点眼し、日本眼感染症学会制定の評価基準を参考として術野の無菌化について検討した。その結果、無菌化率は 73.4% (47/64) であり、日本眼感染症学会の基準では「優秀」と判定され、副作用の発現は認められなかった (0/83)。なお、手術 14 日後、術後感染症は認められなかった⁴⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

② 小児試験

正期産新生児から 11 歳までの細菌性外眼部感染症（結膜炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙嚢炎）の患者を対象に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間点眼（8 日目に臨床症状が消失の場合は点眼終了）による有効性及び安全性を検討した。その結果、有効率は 98.1% (52/53)、細菌学的効果（起炎菌の消失率）は 96.2% (51/53) であり、副作用は認められなかった (0/80)³⁾。

注意：小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合がありますので、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意して下さい。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キノロン系抗菌薬

オフロキサシン (OFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、レボフロキサシン (LVFX)、ロメフロキサシン (LFLX)、ガチフロキサシン (GFLX)、モチシフロキサシン (MFLX)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細菌の DNA の高次構造を変換する酵素である DNA gyrase と topoisomerase IV に作用し、DNA 複製を阻害することにより、殺菌的に作用する⁷⁾。

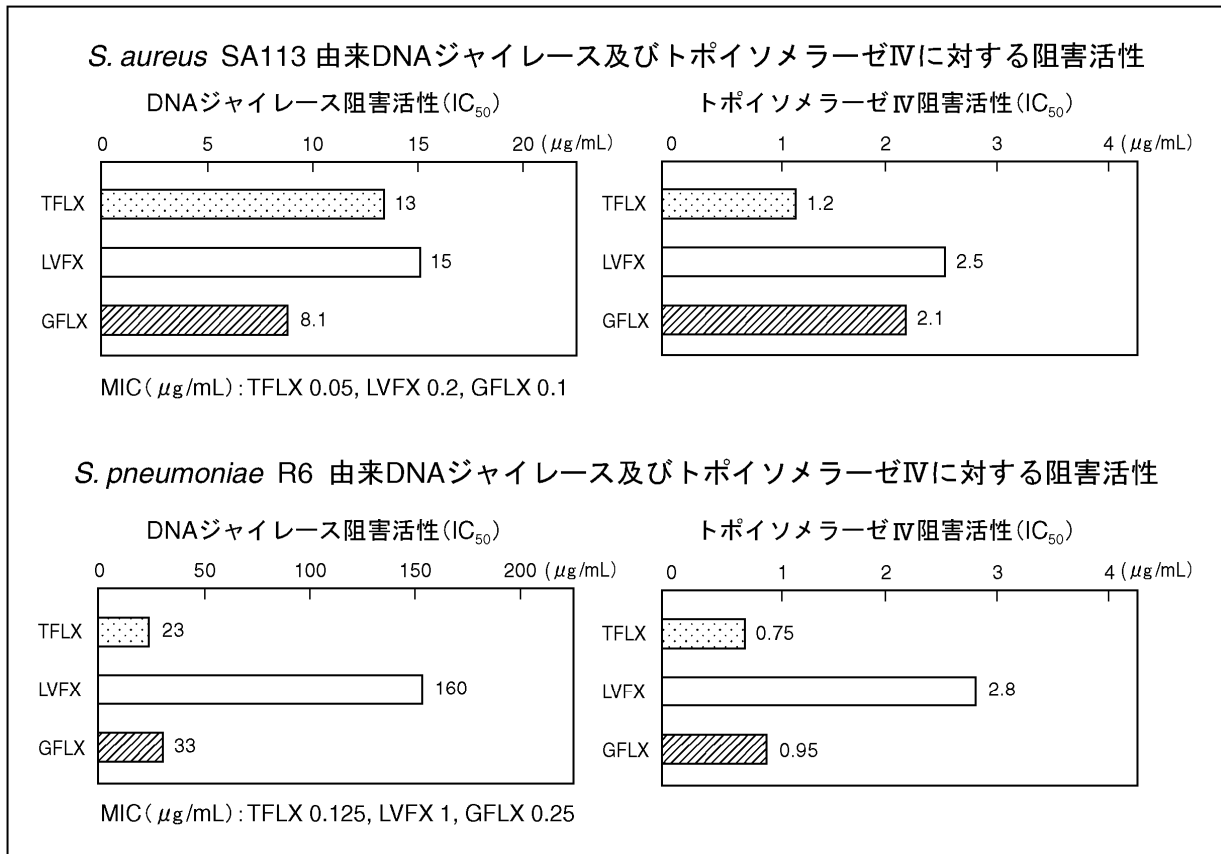


図2 標的酵素に対する阻害活性 (*in vitro*)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準菌株に対する抗菌力 (*in vitro*)

トスフロキサシン及び他の抗菌薬のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する抗菌力を、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法及び嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じ、寒天平板希釈法で測定した⁸⁾。また、抗クラミジア活性については、日本化学療法学会標準法クラミジア MIC 測定法に準じて測定した⁹⁾。

表 11 好気性並びに通性嫌気性グラム陽性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO12732	0.025	0.39	0.1	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM2414	0.1	1.56	0.39	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619 ^{b)}	0.1	0.78	0.78	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344 ^{b)}	0.1	0.78	0.39	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.2	1.56	0.78	0.39
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC13712	0.1	0.78	0.39	0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.0125*	0.1*	0.025*	0.0125*
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC27010 ^{b)}	0.05	0.2	0.1	0.05
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC373 ^{b)}	0.78	1.56	0.78	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.78	1.56	1.56	0.39*

a) : TFLX フリー体換算

測定培地 : MHA、b) 5% 綿羊脱繊維血液加 MHA

測定方法 : 寒天平板希釈法

接種菌液 : 10^6 CFU/mL

* : 承認外菌種 (点眼液として)

表12 好気性並びに通性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i> JCM1652	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Salmonella paratyphi</i> IID605	0.025*	0.1*	0.05*	0.05*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC19424 ^{c)}	0.00313*	0.0125*	0.00625*	0.00625*
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC25238 ^{b)}	0.0125	0.1	0.05	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247 ^{d)}	0.00313	0.025	0.0125	0.0125
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49766 ^{d)}	0.00625	0.025	0.0125	0.0125
<i>Haemophilus aegyptius</i> ATCC11116 ^{d)}	0.00313	0.025	0.00625	0.00625*
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.0125*	0.05*	0.025*	0.0125*
<i>Escherichia coli</i> NBRC12734	0.025*	0.1*	0.05*	0.05*
<i>Escherichia coli</i> ATCC35218	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Escherichia coli</i> IFO3972	0.0125*	0.025*	0.0125*	0.0125*
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.00625*	0.0125*	0.00625*	0.00313*
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC12681	0.0125*	0.05*	0.025*	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> IID977	0.05	0.1*	0.05	0.05*
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	0.00313	0.0125	0.00625	0.00625
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC21100	0.05	0.05	0.025	0.025*
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.05	0.05	0.025	0.1*
<i>Morganella morganii</i> IID602	0.025	0.1	0.05	0.1
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC13501	0.00625	0.0125	0.00625*	0.00625*
<i>Serratia marcescens</i> IID5218	0.1	0.2	0.1	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	0.2	1.56	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO13275	0.1	0.78	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC3445	0.2	0.78	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10701	0.2	1.56	0.39	0.78
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC13692	0.39	1.56	0.78	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC12552	0.05	0.78	0.39	0.2
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC13111	1.56*	1.56*	0.39*	1.56*
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC14018 ^{b)}	0.78*	1.56*	0.78*	0.78*

a) : TFLX フリー体換算

測定培地 : MHA、b) 5% 綿羊脱纖維血液加 MHA、c) 5% 綿羊脱纖維血液加 BHIA、

d) 5% 馬脱纖維血液加 BHIA

測定方法 : 寒天平板希釈法

接種菌液 : 10⁶CFU/mL

* : 承認外菌種 (点眼液として)

表 13 偏性嫌気性グラム陽性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC14963	0.78*	6.25*	6.25*	1.56*
<i>Finegoldia magna</i> ATCC15794	1.56*	1.56*	1.56*	1.56*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6473	0.39	1.56	0.78	0.39
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM5829	1.56*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM5830	1.56*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM6437	0.78*	1.56*	0.78*	0.78*
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	3.13*	3.13*	1.56*	0.78*
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC15700	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC15697	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	3.13*	12.5*	6.25*	1.56*
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO14293	0.78*	12.5*	3.13*	0.78*
<i>Clostridium difficile</i> JCM1296	0.78*	12.5*	3.13*	0.78*
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124	0.2*	0.78*	0.39*	0.39*

a) : TFLX フリー体換算

測定培地 : MGAMA

測定方法 : 寒天平板希釈法

接種菌液 : 10^8 CFU/mL

* : 承認外菌種 (点眼液として)

表 14 偏性嫌気性グラム陰性菌

菌 種	MIC (μ g/mL)			
	TFLX ^{a)}	OFLX	LVFX	GFLX
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM8525	0.05*	0.05*	0.025*	0.025*
<i>Prevotella intermedia</i> JCM7365	0.78*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM6325	0.39*	0.78*	0.78*	0.2*
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.39*	1.56*	0.78*	0.2*
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29148	0.78*	6.25*	3.13*	0.78*
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC8482	0.39*	3.13*	1.56*	0.39*
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM8532	0.39*	1.56*	0.78*	0.39*

a) : TFLX フリー体換算

測定培地 : MGAMA

測定方法 : 寒天平板希釈法

接種菌液 : 10^8 CFU/mL

* : 承認外菌種 (点眼液として)

表 15 *Chlamydia trachomatis*

菌 種	MIC (μ g/mL)		
	TFLX	OFLX	LVFX
D/UW-3/Cx	0.125*	0.5*	0.25*
C/TW-3/OT	0.063*	0.5*	0.25*
F/UW-6/Cx	0.125*	0.5*	0.25*
H/UW-4/Cr	0.063*	0.5*	0.125*
J/UW-36/Cx	0.063*	0.5*	0.25*

Host cell : HeLa229 (2×10^5 cells/well)Inoculum size : 10^4 inclusion forming unit (IFU) /well

日本化学療法学会のクラミジア感受性測定法に準じて MIC 測定

* : 承認外菌種 (点眼液として)

2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

眼科領域感染症由来の各種臨床分離株に対するトスフロキサシン及び他の抗菌薬の抗菌力を日本化学療法学会標準法及び嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じ、寒天平板希釈法で測定した。その結果、トスフロキサシンは眼科感染症由来の各種臨床分離株に対して強い抗菌力を示した^{7,10)}。

表 16 眼科領域感染症の臨床分離株 (1)

菌 種	株数	TFLX	LVFX	GFLX
		MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>	87	0.05 1.56	0.2 3.13	0.1 1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	204	0.05 3.13	0.2 6.25	0.1 1.56
<i>Streptococcus</i> 属 (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	59	0.1 0.2	0.78 1.56	0.2 0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	0.2 0.2	0.78 1.56	0.39 0.78
<i>Haemophilus influenzae</i>	80	0.00625 0.0125	0.0125 0.025	0.0125 0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	0.2 0.39	0.78 1.56	0.78 1.56
<i>Propionibacterium acnes</i>	234	0.39 0.78	0.39 0.39	0.2 0.39

接種菌液：10⁶CFU/mL (ただし *P.acnes* は 10⁸CFU/mL)

測定法：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

表 17 眼科領域感染症の臨床分離株 (2)

菌 種	株数	TFLX	OFLX	LVFX
		MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀	MIC ₅₀ MIC ₉₀
腸球菌属 <i>Enterococcus</i> species	44	0.39 25	3.13 50	1.56 25
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス <i>Moraxella(Branhamella) catarrhalis</i>	12	≦0.025 ≦0.025	0.1 0.1	0.05 0.05
モラクセラ・ラクナータ (モラー・アクセンフェルト菌) <i>Moraxella lacunata</i>	1	0.025	0.1	0.05
コリネバクテリウム属 <i>Corynebacterium</i> species	149	0.1 >25	0.39 100	0.2 100
クレブシエラ属 <i>Klebsiella</i> species	44	≦0.025 3.13	0.1 6.25	0.05 3.13
エンテロバクター属 <i>Enterobacter</i> species	15	≦0.025 ≦0.025	/	0.05 0.1
セラチア属 <i>Serratia</i> species	20	0.1 0.78	0.2 1.56	0.1 0.78
プロテウス属 <i>Proteus</i> species	39	0.2 3.13	0.2 3.13	0.1 1.56
モルガネラ・モルガニー <i>Morganella morganii</i>	9	6.25 12.5	3.13 12.5	1.56 12.5
プロビデンシア属 <i>Providencia</i> species	16	0.39 12.5	1.56 50	/
シュードモナス属 <i>Pseudomonas</i> species	13	0.05 0.2	0.2 0.78	0.1 0.78
バークホルデリア・セパシア <i>Burkholderia cepacia</i>	11	0.78 6.25	3.13 12.5	/
ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア <i>Stenotrophomonas(Xanthomonas) maltophilia</i>	31	0.39 3.13	3.13 25	1.56 12.5
アシネトバクター属 <i>Acinetobacter</i> species	44	≦0.025 0.05	0.2 0.39	0.1 0.2

接種菌液：10⁶CFU/mL

測定法：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

3) 標準菌株に対する MIC と MBC

トスフロキサシンの最小発育阻止濃度（MIC）及び最小殺菌濃度（MBC）を液体希釈法で測定した。その結果、検討したいずれの菌株に対しても、接種菌量 10^4 cells/mL、 10^6 cells/mL とともに MIC、MBC がほぼ一致し殺菌的であった¹¹⁾。

表 18 標準菌株に対する MIC と MBC

菌 種	接種菌量 (cells/mL)	MIC (μ g/mL)	MBC (μ g/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.2×10^4	0.05	0.05
	1.2×10^6	0.05	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i> IID682	1.7×10^4	0.2	0.39
	1.7×10^6	0.39	0.78
<i>Eshcherichia coli</i> NIHJ JC-2*	1.5×10^4	0.006	0.006
	1.5×10^6	0.006	0.006
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Y-41	1.9×10^4	0.05	0.05
	1.9×10^6	0.1	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> T-111	1.8×10^4	0.1	0.2
	1.8×10^6	0.2	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> GN3027	1.3×10^4	0.012	0.012
	1.3×10^6	0.025	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	1.8×10^4	0.012	0.012
	1.8×10^6	0.025	0.025
<i>Serratia marcescens</i> IID 620	1.1×10^4	0.025	0.05
	1.1×10^6	0.1	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.0×10^4	0.1	0.1
	1.0×10^6	0.2	0.39

*：承認外菌種（点眼液として）

4) 殺菌作用

① 生育曲線に及ぼす影響

トスフロキサシン及び他の抗菌薬の各種濃度 (MICの 1 倍、2 倍、4 倍) を *S. aureus* SA113、*S. epidermidis* JCM2414 及び *P. aeruginosa* S-1754 に作用させ、経時的に生菌数を測定した。その結果、トスフロキサシンは、殺菌的に作用した¹²⁾。

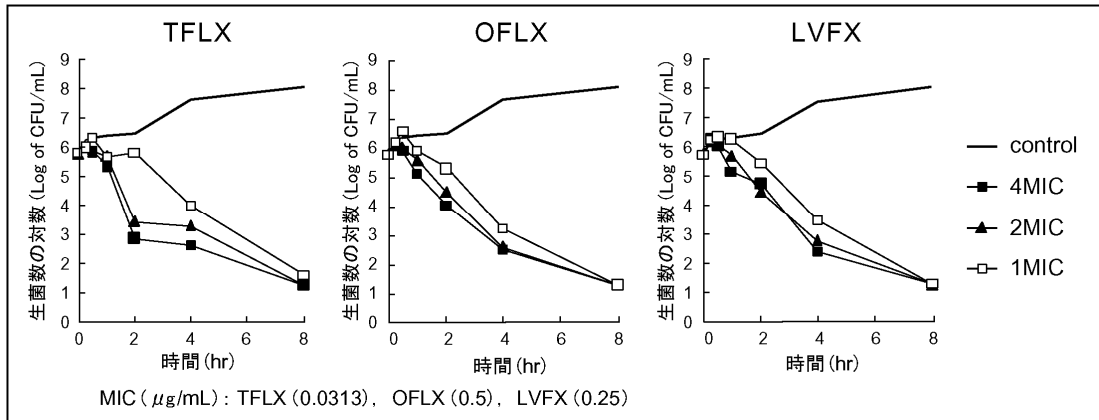


図3 *S. aureus* SA113 の生育曲線に及ぼす影響

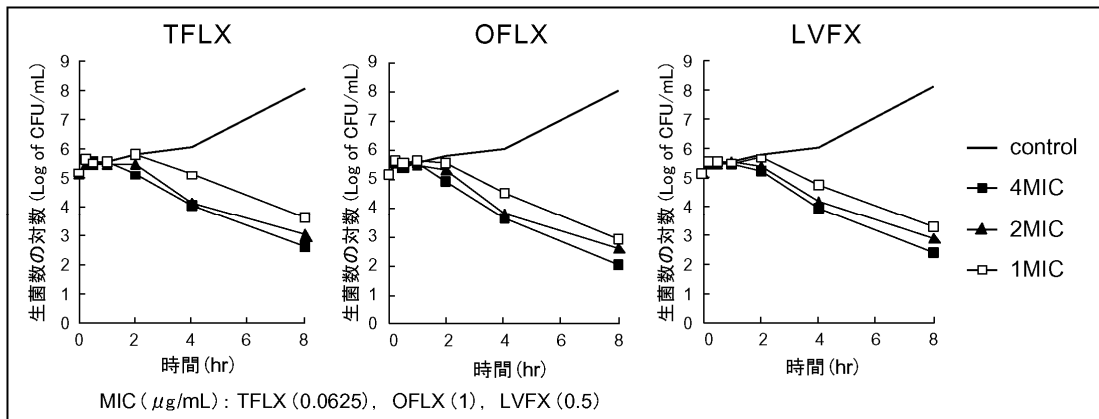


図4 *S. epidermidis* JCM2414 の生育曲線に及ぼす影響

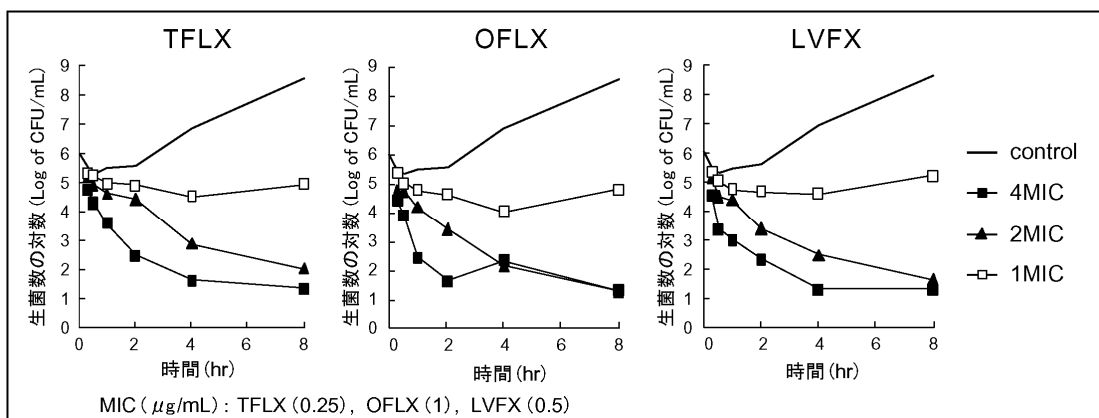


図5 *P. aeruginosa* S-1754 の生育曲線に及ぼす影響

5) 点眼液短時間作用時の殺菌作用

0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液又は 0.3%オフロキサシン点眼液の原液 99 容と各種眼科領域感染症起炎菌 1 容 (約 10⁸ CFU/mL) を 37℃で 5 分間培養後、薬液を除去し生菌数を測定した。その結果、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は、*S. aureus* SA113、*S. epidermidis* JCM2414 及び *P. aeruginosa* S-1754 に対し、短時間殺菌作用を示した⁷⁾。

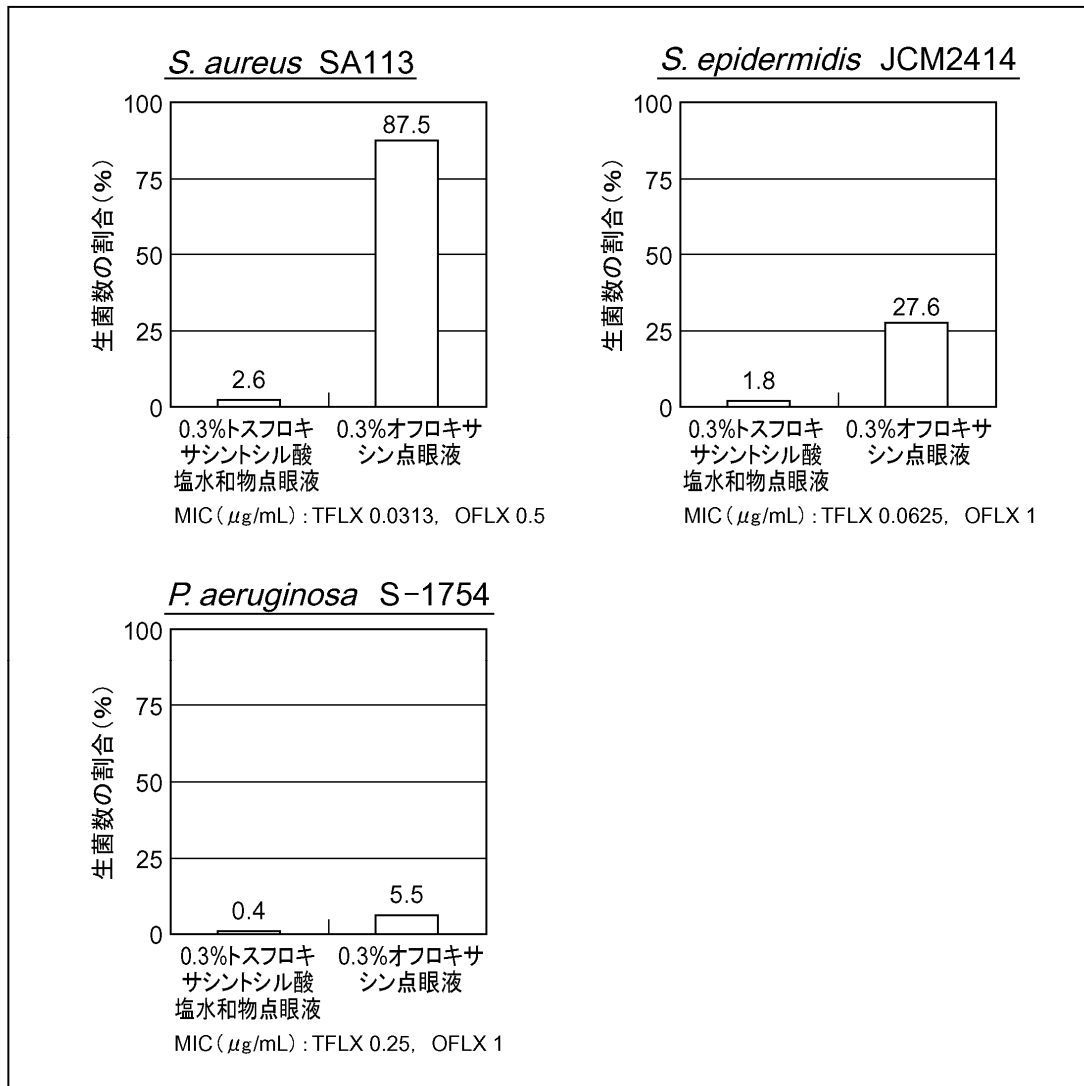


図6 短時間作用時の殺菌作用

6) Post Antibiotic Effect (PAE)

臨床分離の *S. aureus*、*S. epidermidis* 及び *P. aeruginosa* に対してトスフロキサシンは長い PAE を示した⁷⁾。

- ① *S. aureus* F-3517 にトスフロキサシン、レボフロキサシン、ガチフロキサシンを、MIC の 8 倍濃度を 30 分間又は MIC の 200 倍濃度を 2 分間作用させたときの PAE を測定したところ、トスフロキサシンの PAE はそれぞれ 2.9 時間と 2.7 時間であった。

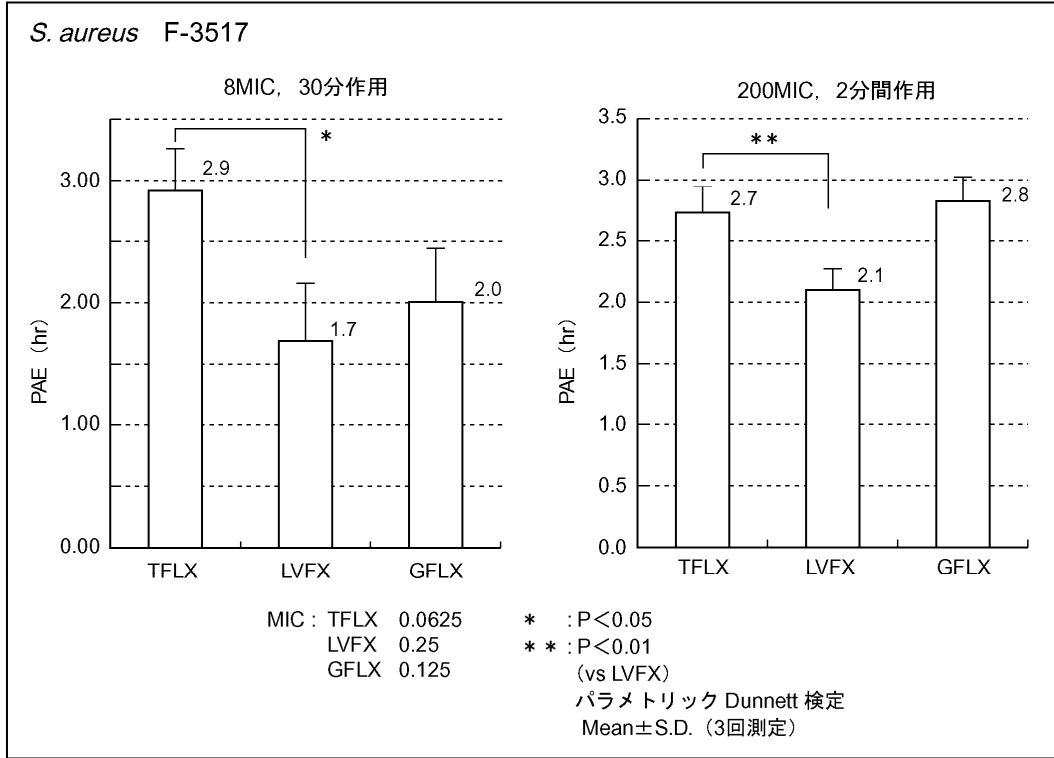


図7 *S. aureus* F-3517 に対する PAE

- ② *S. epidermidis* JCM2414 に MIC の 100 倍濃度のトスフロキサシン又はレボフロキサシンを 10、30、60 分間作用させたときの PAE を測定したところ、トスフロキサシンの PAE は 10 分間作用では 0.87 時間、30 分間又は 60 分間作用では 1 時間以上であった。

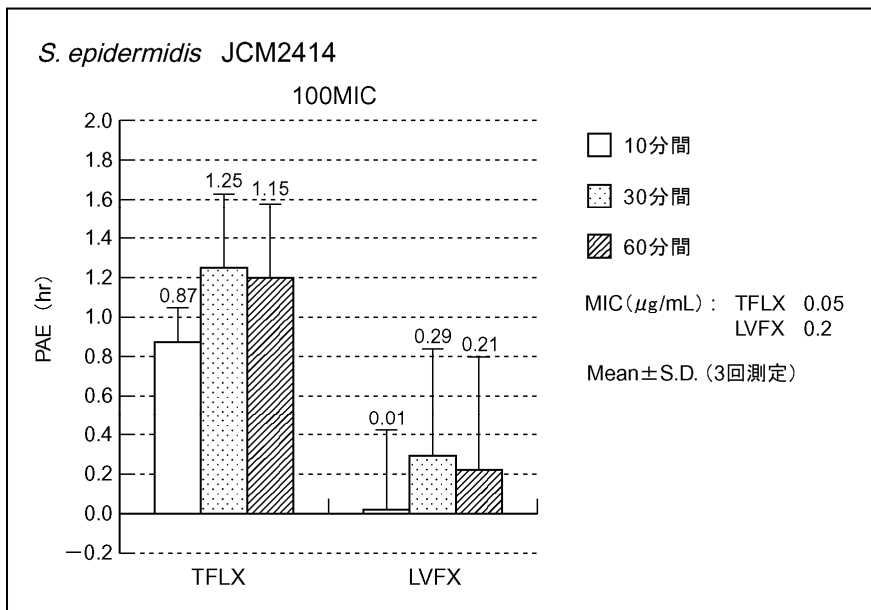


図8 *S. epidermidis* JCM2414 に対する PAE

③ *P. aeruginosa* S-1754 に MIC の 5 倍濃度のトスフロキサシン又はレボフロキサシンを 1、5、10 分間作用させたときの PAE を測定したところ、トスフロキサシンでは作用時間にかかわらず約 1 時間の PAE が認められた。

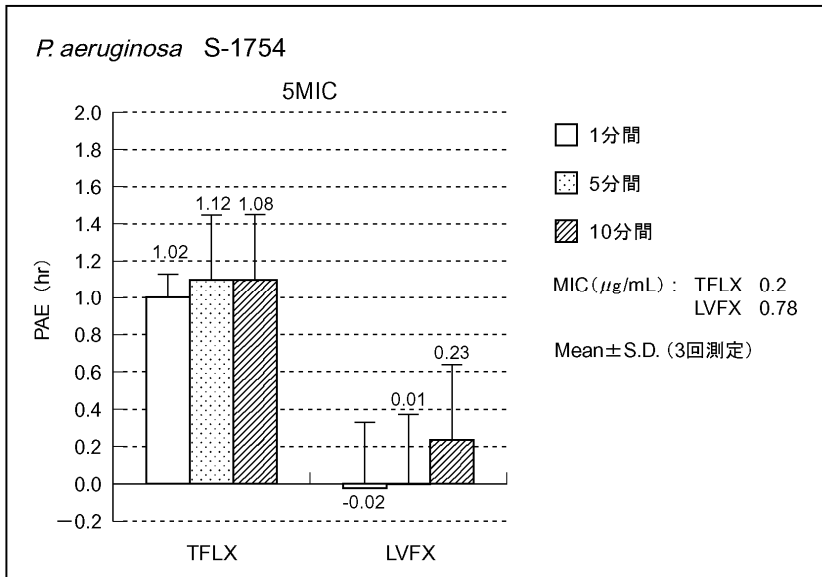


図9 *P. aeruginosa* S-1754 に対する PAE

6) 角膜感染症モデルに対する作用 (ウサギ)

S. epidermidis JCM2414 又は *P. aeruginosa* S-1754 によるウサギ眼感染症モデルに対し、0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液、0.3% オフロキサシン点眼液及び 0.5% レボフロキサシン点眼液を感染 4、8 時間後及び感染翌日から 1 回 50 µL、1 日 3 回、3 日間 (早期モデル) 点眼し、薬剤の作用を比較検討した。また、感染翌日より 1 回 50 µL、1 日 3 回、3 日間 (遅延モデル) 点眼して、同様に比較した¹³⁾。

① *S. epidermidis* JCM2414

早期モデルにおいては、トスフロキサシン点眼群では、感染 1 日後から感染 4 日後まで角膜混濁の進行は認められず、感染 7 日後の平均スコアはコントロール群との間に有意差 (P < 0.01) が認められた。

遅延モデルにおいても、感染 7 日後の平均スコアにおいて、コントロール群との間に有意差 (P < 0.01) が認められた。

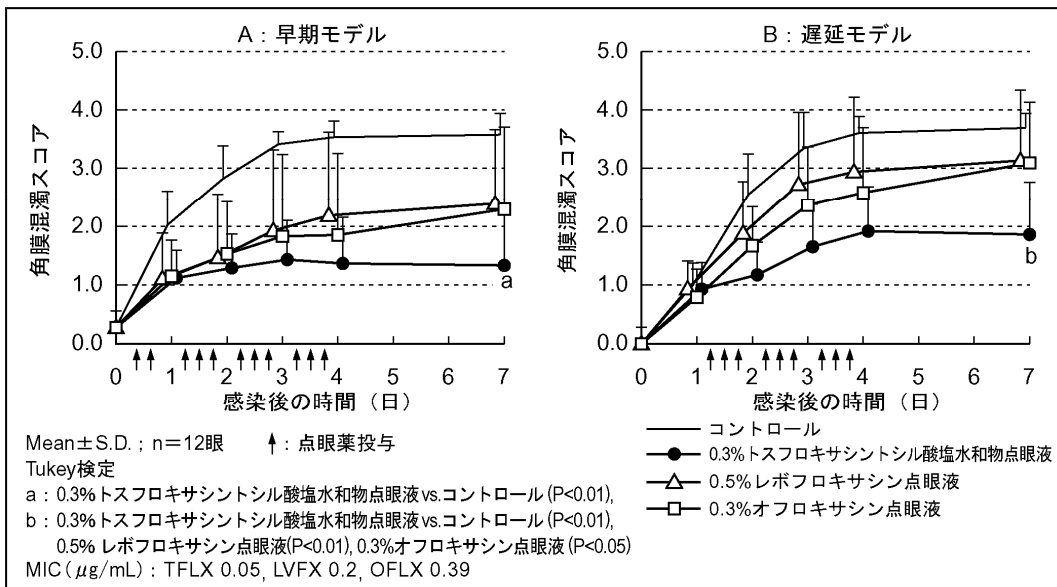


図10 *Staphylococcus epidermidis* JCM2414 によるウサギ角膜感染症に対する各点眼薬の作用

② *P. aeruginosa* S-1754

早期モデルにおいては、トスフロキサシン点眼群では、感染 1 日後から感染 4 日後まで角膜混濁の進行は認められず、感染 7 日後の平均スコアはコントロール群との間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

遅延モデルにおいても、感染 7 日後の平均スコアにおいて、コントロール群との間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

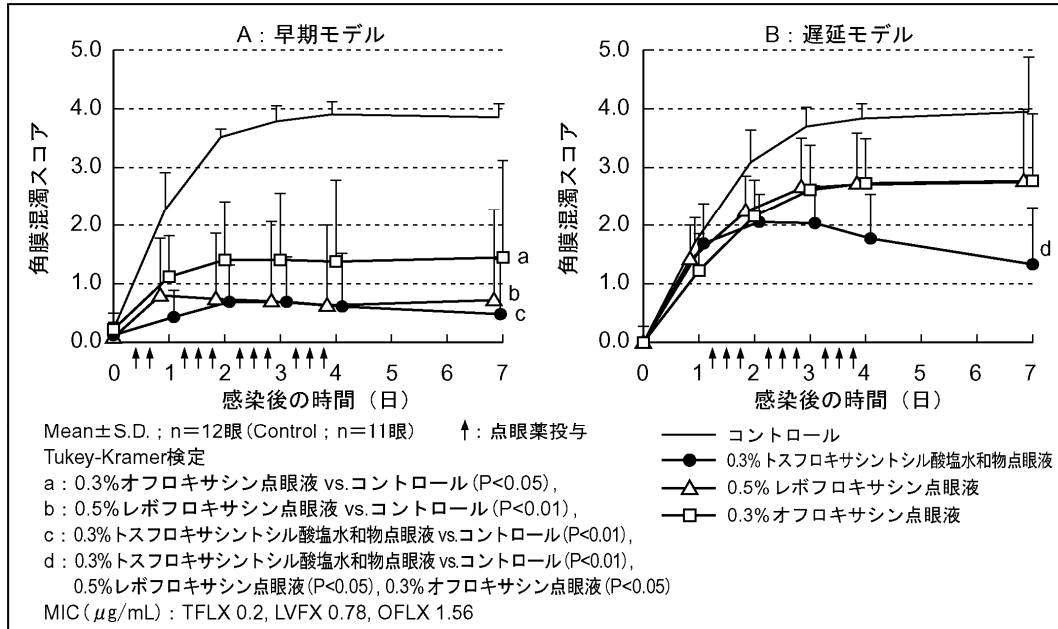


図 11 *Pseudomonas aeruginosa* S-1754 によるウサギ角膜感染症に対する各点眼薬の作用

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3)通常用量での血中濃度」を参照

(3) 通常用量での血中濃度

・ 1回1滴、1日3回点眼の場合

健康成人10例の片眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日3回、14日間点眼（最終日は1日2回点眼）し、点眼初日初回点眼前及び14日目の最終点眼1.5時間後に採血し、HPLC法で血清中トスフロキサシン濃度の測定を行った。その結果、いずれも血清中トスフロキサシン濃度は定量限界（ $<0.0347 \mu\text{g/mL}$ ）以下であった⁵⁾。

・ 1回1滴、1日8回点眼の場合

健康成人10例の両眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回1滴、1日8回、14日間点眼し、点眼1、2、4、8日目の初回点眼前と1、3、7、14日目の8回点眼終了60分後及び点眼14日目の初回点眼24時間後に採血し、HPLC法で血清中トスフロキサシン濃度の測定を行った。その結果、いずれも血清中トスフロキサシン濃度は定量限界（ $<0.0347 \mu\text{g/mL}$ ）以下であった⁵⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

経口投与でのデータ¹⁴⁾

健康成人にトスフロキサシントシル酸塩水和物150mg（n=34）又は300mg（n=5）を食後単回経口投与したときの薬物速度論的パラメータは次のとおりである。

表19 経口投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量	Vd/F* (L)	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{lag} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
150mg	144.3	1.32	0.143	0.11	4.85	0.54	2.00	4.95
300mg	143.1	1.38	0.156	0.38	4.44	1.06	2.16	8.97

*：経口剤なので吸収率で補正した分布容積を示した。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率¹⁵⁾ヒト血清 (pH7.4) を用い、遠心限外ろ過法にて測定 (*in vitro*)

表 20 血清蛋白結合率

薬剤濃度 (μ g/mL)	血清蛋白結合率 (%)
10	35.8
5	39.2
2	37.4
1	39.9

3. 吸収

該当資料なし

(点眼後、本剤は結膜や角膜等の外眼部組織へ直接移行する他、一部は涙液とともに鼻涙管を經由して流出し、その一部は消化管や鼻腔粘膜から吸収されると想定される。)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考：ラット]¹⁶⁾

Wistar 系雄性ラットに ¹⁴C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg/kg を経口投与し、脳中放射線濃度を測定した結果、脳への移行は少なかった。

表 21 経口投与時 (ラット) の脳への移行

組織	濃度 (μ g eq./g or mL)			
	1hr	4hr	8hr	24hr
脳	0.13 \pm 0.01	0.15 \pm 0.03	0.06 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
血漿	1.57 \pm 0.15	1.08 \pm 0.18	0.48 \pm 0.09	0.04 \pm 0.02

Mean \pm S.E., n=3

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]¹⁶⁾

Wistar 系妊娠 17~18 日目のラットに ¹⁴C-トスフロキサシントシル酸塩水和物 50mg/kg を経口投与し、胎児への移行性を検討した。その結果、胎盤内濃度は投与 1 時間後では母獣の血漿中濃度と同等であったが、投与 4 時間後にはやや高い値となった。胎仔内濃度は母獣血漿中濃度の 0.6~0.8 倍であり、トスフロキサシントシル酸塩水和物は胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

経口投与でのデータ¹⁷⁾

急性乳腺炎にて切開排膿ドレナージを施行し、トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg を 1 日 3 回食後投与中の 3 例における投与 90 分後の母乳中濃度は、0.15~0.68 μ g/mL (平均 0.31 μ g/mL) であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

経口投与でのデータ¹⁸⁾

泌尿器疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした患者にトスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg 及び 300mg を単回経口投与したときの髄液中濃度（投与 3 時間後）は、平均で 0.008 $\mu\text{g/mL}$ (n=4)、0.040 $\mu\text{g/mL}$ (n=19) であった。また、1 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 300mg を 3 日間連続投与したときの髄液中濃度は 0.07 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(5) その他の組織への移行性

1) 眼組織内濃度

・ 結膜嚢内

① 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼の場合

健康成人男子 (n=10) を対象に 0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を片眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回 14 日間点眼し、点眼 1 日目の初回点眼前、点眼 14 日目の最終点眼の 1、2 及び 4 時間後に測定した。点眼 1 時間後にトスフロキサシンが検出された症例は 10 例中 3 例のみであり、それらの濃度は 1.61、1.39、2.62 $\mu\text{g/mL}$ であった。また 2 時間以降では 1 例において 0.889 $\mu\text{g/mL}$ (2 時間値) の濃度が検出されたが、その他はいずれも定量限界 (<0.75 $\mu\text{g/mL}$) 以下であった⁵⁾。

② 1 回 1 滴、1 日 8 回点眼の場合

健康成人男子 (n=10) を対象に 0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼し、点眼 1 日目の初回点眼前、初回点眼 15 分後、点眼 1、3、7、14 日目の 8 回目点眼 15 分後及び点眼 14 日目初回点眼 24 時間±30 分後の結膜嚢内濃度の測定を行った⁵⁾。

表 22 結膜嚢内のトスフロキサシン濃度

採取時期		結膜嚢内濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
点眼 1 日目	初回点眼前	0.0±0.00
	初回点眼 15 分後	40.4±37.54
	8 回目点眼 15 分後	49.3±37.13
点眼 3 日目	8 回目点眼 15 分後	82.2±38.52
点眼 7 日目	8 回目点眼 15 分後	86.5±57.03
点眼 14 日目	8 回目点眼 15 分後	89.2±101.97
点眼 15 日目	点眼 14 日目初回点眼 24 時間±30 分後	2.0±2.69

Mean±S.D. n=10

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

[参考：ウサギ]

・ 外眼部組織内濃度（白色ウサギ）¹⁹⁾

白色ウサギ（日本白色種、雄性）の両眼に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 40 μ Lを単回又は頻回（15分間隔で5回）点眼し、最終点眼1、4、6及び8時間後の外眼部組織内濃度を測定した。

表 23 白色ウサギに頻回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度

眼組織	単回点眼 (μ g/g)	15分間隔5回点眼の最終点眼後 (μ g/g)			
	3hr	1hr	4hr	6hr	8hr
角膜	1.01 \pm 0.364	9.35 \pm 1.26	2.22 \pm 0.910	2.11 \pm 1.36	1.52 \pm 0.408
眼球結膜	0.687 \pm 0.754	5.07 \pm 3.40	0.244 \pm 0.222	0.232 \pm 0.275	1.37 \pm 0.920
眼瞼結膜	0.805 \pm 0.834	9.46 \pm 2.13	0.538 \pm 0.430	1.10 \pm 0.436	0.762 \pm 1.00
外眼筋	0.273 \pm 0.252	2.74 \pm 1.04	0.0822 \pm 0.201	0.143 \pm 0.178	0.299 \pm 0.434

Mean \pm S.D. n=6眼・ 単回投与（有色ウサギ）²⁰⁾

有色ウサギ（ダッチ種、雌性）の片眼に ¹⁴C-トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 (0.3%)を1回40 μ L点眼し、点眼1及び24時間後の各眼組織内の放射線濃度を測定した。

表 24 有色ウサギに単回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度

眼組織	組織内濃度 (トスフロキサシン換算)	
	1hr	24hr
眼瞼結膜	436 \pm 42	220 \pm 158
外眼筋	126 \pm 79	23.7 \pm 3.1
眼球結膜	128 \pm 6	37.9 \pm 12.2
角膜	1,800 \pm 860	40.5 \pm 1.9
虹彩・毛様体	421 \pm 240	3,250 \pm 2,820
水晶体	2.75 \pm 0.58	6.03 \pm 6.82
硝子体	N.D.	N.D.
脈絡膜・網膜	249 \pm 168	759 \pm 503
強膜	30.0 \pm 15.7	N.D.
前房水	89.3 \pm 44.2	2.89 \pm 1.19
血漿	6.07 \pm 3.74	N.D.

Mean \pm S.D. n=3眼

単位=ng eq./g (眼瞼結膜、外眼筋、眼球結膜、角膜、虹彩・毛様体、水晶体、脈絡膜・網膜、強膜)、ng eq./mL (硝子体、前房水、血漿)

N.D.: 検出限界以下

・ 頻回投与（有色ウサギ）²¹⁾

有色ウサギ（ダッチ種、雄性）の両眼に0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を1回50 μ L、1日8回、39週間点眼し、最終点眼1及び24時間後の各眼組織内の濃度を測定した。

表 25 有色ウサギに頻回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度

眼組織	組織内トスフロキサシン濃度	
	1hr ^a	24hr ^b
眼瞼結膜	578 \pm 175	407 \pm 143
眼球結膜	550 \pm 72	472 \pm 84
角膜	958 \pm 186	190 \pm 105
虹彩・毛様体	15,600 \pm 666	20,600 \pm 8,170
水晶体	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	N.D.
網膜	N.D.	N.D.
脈絡膜・色素上皮	16,000 \pm 6,090	24,200 \pm 10,300
前房水	186 \pm 100	21.7 \pm 9.5
血漿	25.9 \pm 9.1	N.D.

Mean \pm S.D. n=3眼

単位=ng/g (眼瞼結膜、眼球結膜、角膜、虹彩・毛様体、水晶体、網膜、脈絡膜・色素上皮)、ng/mL (硝子体、前房水、血漿)

N.D.: 定量限界 (52.3ng/g、10.9ng/mL) 以下

a: 投与最終日の最終点眼後1時間目、b: 投与最終日の最終点眼後24時間目

・ 頻回投与（幼若ウサギ）

離乳直後の 6 週齢の幼若有色ウサギ（ダッチ種、雄性）の両眼に 0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、1 日 8 回（1 時間間隔）、13 週間点眼し、最終点眼 1 及び 24 時間後の各眼組織内の濃度を測定した²²⁾。

表 26 幼若ウサギに頻回投与時の眼組織内トスフロキサシン濃度

眼組織	組織内トスフロキサシン濃度	
	1hr ^a	24hr ^b
眼瞼結膜	1,060 \pm 560	252 \pm 182
眼球結膜	465 \pm 85	169 \pm 150
角膜	1,310 \pm 662	436 \pm 135
虹彩・毛様体	35,800 \pm 6,920	37,000 \pm 16,700
水晶体	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	N.D.
脈絡膜・色素上皮	27,200 \pm 9,520	21,100 \pm 17,900
網膜	77.3 \pm 133.9	77.0 \pm 133.4
前房水	146 \pm 60	N.D.
血漿	17.0 \pm 6.2	N.D.

Mean \pm S.D. n=3 眼

単位=ng/g（眼瞼結膜、眼球結膜、角膜、虹彩・毛様体、水晶体、網膜、脈絡膜・色素上皮）、ng/mL（硝子体、前房水、血漿）

N.D.：定量限界（52.3ng/g、10.9ng/mL）以下

a：投与最終日の最終点眼後 1 時間目、b：投与最終日の最終点眼後 24 時間目

2) 房水内移行

[参考：ウサギ]

ニュージーランド白色種ウサギ（雄性）の両眼に 0.3% トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 15 分間隔で 3 回（1 回 50 μ L）点眼し、房水内のトスフロキサシン濃度を算出した結果、最高濃度到達時間（AQTmax）は 1.05hr、房水内最高濃度（AQCmax）は 0.26 μ g/mL であった²⁰⁾。

3) メラニン親和性（*in vitro*）

各種キノロン系抗菌薬（20 μ g/mL）と合成メラニン溶液（200 μ g/mL）を等量ずつ混合し、37°C で 4 時間インキュベートし、薬剤とメラニンの結合率を検討した²³⁾。

表 27 メラニン結合率

薬剤	結合率 (%)
TFLX	40.3
OFLX	27.6
NFLX	42.4

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

健康成人にトスフロキサシントシル酸塩水和物錠を経口投与し、尿中又は糞中の代謝物の割合を検討した²⁴⁾。

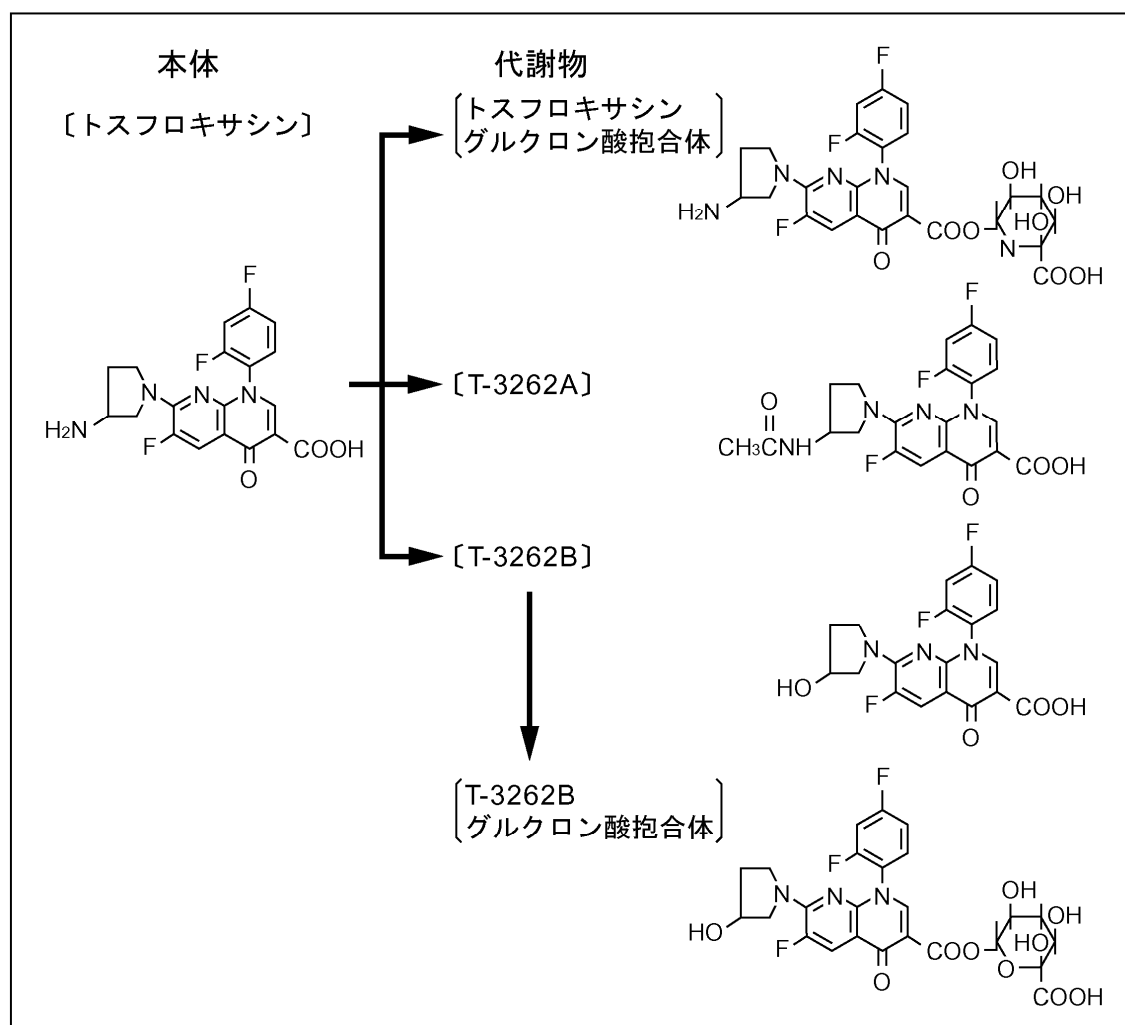
表 28 尿中または糞中の代謝物の割合

	投与量	未変化体	代 謝 物			
		トスフロキサシン	トスフロキサシン グルクロン酸 抱 合 体	T-3262A	T-3262B	T-3262B グルクロン酸抱合体
尿中 (n=6)	150mg 食後	85.9%	6.2%	1.4%	1.8%	4.6%
糞中 (n=5)	300mg 空腹時	97.5%	—*	1.4%	1.2%	—*

尿、糞中の各々の総回収率を 100%として換算（測定法：HPLC 法）

回収期間：尿中 0～24 時間、糞中 0～48 時間

*：実施していない

図 12 トスフロキサシンの代謝経路¹⁴⁾

原著より図を引用

- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠を経口投与した際の代謝物 (T-3262A、T-3262B) の抗菌活性は次のとおりで、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し抗菌力を示した。

表 29 代謝物の抗菌活性

菌 種	MIC(μ g/mL)		
	トスフロキサシン	T-3262A	T-3262B
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	0.1	0.39	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.05	0.1	0.025
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56	3.13	3.13
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240	1.56	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.025	0.05	0.0125
<i>Escherichia coli</i> NIHJ*	0.0125	0.78	0.1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 27166*	0.00625	0.05	0.0125
<i>Escherichia coli</i> KP*	0.0125	1.56	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.0125	0.78	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.05	1.56	0.2

接種菌量： 10^6 cells/mL

*：承認外菌種（点眼液として）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

経口投与でのデータ²⁵⁾

・尿中排泄

健康成人 6 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg を食後単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の 45.8% が未変化体として尿中に排泄された。

・糞中排泄

健康成人 6 例にトスフロキサシントシル酸塩水和物 300mg を空腹時単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の 43.0% (n=5)、48 時間までに 53.9% (n=6) が糞中に排泄された。

(2) 排泄率

経口投与でのデータ

「6. 排泄 (1) 排泄部位 [参考]」を参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし
- (2) 血液透析
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対する過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、ショック等の過敏症を発現する危険性が高いため禁忌とした。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」（9頁）参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験で、総症例数 620 例〔成人 539 例、小児 81 例（乳幼児 62 例、新生児 11 例を含む）〕のうち、副作用は成人 15 例（2.42%）に認められ、発現件数は 16 件であった。主な副作用は、眼刺激 6 件（0.97%）、点状角膜炎等の角膜障害 4 件（0.65%）であった。

1) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の投与症例でアナフィラキシーショックの発現が報告されたため。

2) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	0.5～1%未満	0.1～0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、発赤、蕁麻疹
眼	眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害	眼痛、眼瞼皮膚炎、霧視、眼の充血、眼そう痒症、霰粒腫	異物感、角膜沈着物、結膜炎（結膜充血・浮腫等

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 30 副作用発現頻度一覧

対象	時期	承認時
調査症例数 ①		620 例
副作用発現症例数 ②		15 例
副作用発現件数		16 件
副作用発現症例率 (②/①×100) (%)		2.42%
副作用の種類		副作用発現件数 (%)
眼 障 害		
眼刺激		6 (0.97)
点状角膜炎		3 (0.48)
角膜上皮障害		1 (0.16)
眼そう痒症		1 (0.16)
霰粒腫		1 (0.16)
眼の異常感		1 (0.16)
眼の充血		1 (0.16)
眼瞼皮膚炎		1 (0.16)
眼痛		1 (0.16)

富山化学社内集計（承認時）

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表 31 背景別副作用発現頻度

背景因子		副作用発現頻度 (%)
全 体		2.42 (15/ 620)
性 別	男 性	1.15 (3/ 262)
	女 性	3.35 (12/ 358)
年 齢 (歳)	生後 28 日未満	0 (0/ 11)
	生後 28 日～1 歳	0 (0/ 32)
	2～ 6	0 (0/ 30)
	7～11	0 (0/ 8)
	12～15	—
	16～19	8.33 (1/ 12)
	20～29	3.49 (3/ 86)
	30～39	0 (0/ 78)
	40～49	3.57 (1/ 28)
	50～59	1.45 (1/ 69)
	60～69	4.12 (4/ 97)
	70～79	1.64 (2/ 122)
80 歳以上	6.38 (3/ 47)	
対象眼重症度* (n=537)	重 症	0 (0/ 29)
	中等症	3.21 (12/ 374)
	軽 症	2.24 (3/ 134)
眼の基礎疾患 ・合併症	な し	2.23 (9/ 403)
	あ り	2.76 (6/ 217)
	重 症	0 (0/ 9)
	中等症	2.82 (2/ 71)
	軽 症	2.92 (4/ 137)
眼の既往歴	な し	2.36 (12/ 509)
	あ り	2.70 (3/ 111)
基礎疾患 ・合併症	な し	2.37 (9/ 379)
	あ り	2.49 (6/ 241)
既往歴	な し	2.22 (13/ 586)
	あ り	5.88 (2/ 34)
薬剤アレルギー	な し	2.22 (13/ 585)
	あ り	5.71 (2/ 35)
併用薬	な し	2.19 (8/ 366)
	あ り	2.76 (7/ 254)
併用薬 (眼の基礎疾患・ 合併症) (n=566)	な し	2.29 (12/ 523)
	あ り	4.65 (2/ 43)

*：術前無菌試験では観察項目から除外した。

富山化学社内集計（承認時）

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

〔使用上の注意〕

1. 副作用

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

- (1) 点眼用에만使用すること。
- (2) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
- (3) 原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること（〔取扱い上の注意〕の項参照）。

（解説）

- (1) 本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路で用いられるのを防ぐために記載した。
- (2) 点眼の際に容器の先端が直接目に触れ、薬液が汚染されるのを防止するために記載した。
- (3) 本剤と他の点眼剤との 1 : 1 の直接配合変化試験で外観変化（白濁）、pH の変動が見られたために記載した（「X. 取扱い上の注意等に関する項目 3. 薬剤取扱い上の注意」（40 頁）・「IV. 製剤に関する項目 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」（8 頁）参照）。

15. その他の注意

本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁するとの報告がある^{26) 27)}。

（解説）

ソフトコンタクトレンズを本剤に繰り返し浸漬処理を行った結果、レンズの白濁を認めた。これは pH の変動により本剤の有効成分であるトスフロキサシンの結晶が析出し付着したと推測される。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

マウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、モルモットにトスフロキサシントシル酸塩水和物を投与して中枢神経系、呼吸・循環器系、腎機能、自律神経系及び平滑筋、血液等に対する作用を検討したが、特記すべき薬理作用はみられなかった²⁸⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁹⁾表 32 トスフロキサシントシル酸塩水和物の LD₅₀ 値

動物 (系 統)	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
		経 口	皮 下	腹腔内	静脈内
ラット (SD)	♂	>6,000	>6,000	>6,000	270
	♀	>6,000	>6,000	>6,000	>300
マウス (ICR)	♂	>6,000	>6,000	>6,000	196 (148~330)
	♀	>6,000	>6,000	>6,000	247 (214~311)
イヌ (ビーグル)	♀	>3,000	—	—	—

() : 95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験

1) ウサギにおける 4 週間反復点眼眼毒性試験³⁰⁾

有色ウサギ (ダッチ種、雄性) の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μL、1 日 3 回 (3 時間間隔)、4 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められなかった。

2) ウサギにおける 13 週間反復点眼眼毒性試験³¹⁾

有色ウサギ (ダッチ種、雄性) の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μL、1 日 8 回 (1 時間間隔)、13 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められなかった。

3) ウサギにおける 39 週間反復点眼眼毒性試験²¹⁾

有色ウサギ (ダッチ種、雄性) の両眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 (0.3%、0.6%、0.9%) を 1 回 50 μL、1 日 8 回 (1 時間間隔)、39 週間反復点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的検査、剖検、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、0.3%及び 0.6%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液ではいずれの検査においても異常は認められなかった。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液では投与 13 週目以降にごく軽度な眼瞼結膜の発赤が認められたが、休薬 2 週目で回復傾向を示した。

4) 幼若ウサギにおける 13 週間反復点眼眼毒性試験²²⁾

離乳直後の 6 週齢の有色ウサギ (ダッチ種、雄性) の両眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液 (0.3%、0.6%、0.9%) を 1 回 50 μL、1 日 8 回 (1 時間間隔)、13 週間反復点眼し、眼科的検査、眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、0.3%及び 0.6%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液ではいずれの検査においても異常は認められなかった。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液では投与 8 週目以降にごく軽度な眼瞼結膜の発赤が認められたが、休薬 2 週目で回復した。

5) ラット、イヌにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

SD 系ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物の 300、1,000、3,000mg/kg を 28 日間経口投与した結果、投与各群に軽度軟便、尿沈渣中への結晶析出及び盲腸腔の拡張が認められ、300mg/kg を除く投与各群の少数例に腎尿細管腔の結晶析出、腎の軽度～中等度の組織学的異常が認められたが、これらの所見はいずれも休薬により回復した。無毒性量は 300mg/kg であった³²⁾。また、ビーグル犬にトスフロキサシントシル酸塩水和物の 70、200、600mg/kg を 28 日間経口投与した結果、投与各群で、嘔吐、流涎、薬剤の糞中への排出が、200、600mg/kg で尿沈渣中への結晶析出が、投与各群の少数例に GPT の上昇がみられ、600mg/kg の 1 例に腎尿細管腔の結晶析出と腹水の貯留が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無毒性量は 70mg/kg 未満であった³³⁾。

6) ラット、イヌにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験

SD 系ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物の 80、400、2,000mg/kg を 6 カ月間経口投与した結果、80mg/kg を除く投与各群に軽度軟便が、投与各群に尿沈渣中への結晶析出及び盲腸腔の拡張が、80mg/kg を除く投与各群の少数例に腎尿細管腔の結晶析出、腎の軽度～中等度の組織学的異常が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無毒性量は 80mg/kg であった³⁴⁾。

また、ビーグル犬にトスフロキサシントシル酸塩水和物の 25、100、400mg/kg を 6 カ月間経口投与した結果、25mg/kg を除く投与各群で薬剤の糞中への排泄、投与各群で尿沈渣中への結晶析出がみられ、400mg/kg の少数例に軽度体重減少が認められたが、これらの所見はいずれも休薬によりほとんど回復した。無毒性量は 100mg/kg であった³⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験^{35~37)}

表 33 トスフロキサシントシル酸塩水和物の生殖発生毒性試験

動物種 (系統)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	所見
Seg. I ラット ³⁶⁾ (SD)	♂：交配前 63 日間～ 交配期間 ♀：交配 15 日前～ 妊娠 7 日	経口投与 0、80、500、3,000	親の生殖能力：3,000 胎仔：3,000 一般毒性学的：80 未満	
Seg. II ラット ³⁶⁾ (SD)	♀：妊娠 7 日～17 日	経口投与 0、80、500、3,000	母獣の分娩：3,000 母獣の哺育：3,000 胎仔：80 出生仔：500 一般毒性学的：80 未満	胎仔、出生仔では 3,000mg/kg 群で 13 肋骨の短小、母獣は全群で一過性の摂餌量減少が認められた。
Seg. II ウサギ ³⁷⁾ (日本白色種)	♀：妊娠 6 日～18 日	経口投与 0、5、10、20	母獣：5 胎仔：10	母獣は全群で体重減少、摂餌量と摂水量の減少、10、20mg/kg 群で死亡及び流産、20mg/kg 群で心重量の増加が認められた。 胎仔は 20mg/kg 群で死亡率増加が認められた。
Seg. II カニクイザル ³⁸⁾	♀：妊娠 20 日～45 日	経口投与 0、250、1,000	母獣：1,000 胎仔：1,000	母獣及び胎仔に対する影響は認められなかった。
Seg. III ラット ³⁶⁾ (SD)	♀：妊娠 17 日～ 分娩後 21 日	経口投与 0、80、500、3,000	母獣の分娩：3,000 母獣の哺育：3,000 出生仔：80 未満 一般毒性学的：80 未満	出生仔は全群の 4 日齢仔で一過性の脛骨の変形、母獣は全群で一過性の摂餌量減少、摂水量増加、軟便、盲腸腔の拡大が認められた。

Seg. I：妊娠前及び妊娠初期投与試験

Seg. II：器官形成期投与試験

Seg. III：周産期及び授乳期投与試験

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性³⁹⁾

モルモットでのアナフィラキシー反応、ウサギ、ラット及びビーグル犬での免疫原性、マウスでの IgE 抗体産生能及び試験管内直接クームス試験の検討において、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性⁴⁰⁾

培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験及び染色体異常試験において、いずれも変異原性は認められなかった。

3) 細胞毒性⁴¹⁾

チャイニーズハムスター由来の V79 細胞に対して、48 時間処理での細胞増殖 50%抑制濃度は 12 μ g/mL で、*in vitro* で細胞増殖を抑制したが細胞致死作用はなく、検体除去により細胞の増殖能は回復した。

4) 腎毒性³⁴⁾

ラットにトスフロキサシントシル酸塩水和物を 6 カ月間経口投与した時、尿中に結晶析出が観察され、又 2,000mg/kg、400mg/kg 群の少数例に腎皮質の間質細胞浸潤や尿管上皮の変性、尿管腔の拡張などの変化が軽度～中等度にみられたが、28 日間投与試験の結果と比較して腎障害の増強は認められなかった。

5) 光毒性⁴²⁾

モルモットにトスフロキサシントシル酸塩水和物の 1%軟膏を 0.1 g 塗布した群と 1,000mg/kg を 7 日間経口投与した群に対して、長波長紫外線(320～400nm)を照射した結果、光毒性は認められなかった。

6) 光アレルギー⁴²⁾

モルモットにトスフロキサシントシル酸塩水和物の 1%軟膏を 0.1 g 塗布した群と 250～1,000mg/kg を経口投与した群に対して、さらに同量を貼付又は経口投与したのち、長波長紫外線(320～400nm)を照射した結果、500、1,000mg/kg 経口投与群に光アレルギーが認められた。

7) 関節毒性

幼若ビーグル犬にトスフロキサシントシル酸塩水和物の 50、500mg/kg を 14 日間経口投与した結果、投与各群 4 例中 1～3 例の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⁴³⁾。幼若ラットの 10 日間経口投与⁴⁴⁾、また、成熟動物の 28 日間^{32, 33)}及び 6 カ月間^{34, 35)}反復経口投与毒性試験ではこのような関節毒性は認められなかった。

8) 眼毒性⁴⁵⁾

ビーグル犬にトスフロキサシントシル酸塩水和物の 600mg/kg を 28 日間反復経口投与した結果、眼毒性は認められなかった。

9) 眼刺激性

・ ウサギにおける 1 日頻回点眼による眼刺激性試験²¹⁾

白色ウサギ（日本白色種、雄性）の左眼に 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、15 分間隔で 32 回点眼し、眼科的検査及び眼組織の病理組織学的検査、並びに眼組織の電子顕微鏡検査を実施したが、異常は認められず、眼刺激性はなかった。

・ ウサギにおける 7 日間反復点眼による眼刺激性試験⁴⁶⁾

白色ウサギ（日本白色種、雄性）の左眼にトスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液（0.3%、0.6%、0.9%）を 1 回 50 μ L、1 日 8 回（1 時間間隔）、7 日間反復点眼し、眼科的検査を実施した。0.9%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液については、さらに眼組織の病理組織学的検査及び眼組織の電子顕微鏡検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、眼刺激性はなかった。

・ 幼若ウサギにおける単回点眼による眼刺激性試験²²⁾

開眼直後（14 又は 15 日齢）の白色ウサギの左眼に、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L 点眼し、眼科的検査、眼組織の病理組織学的検査を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、開眼直後のウサギに対する眼刺激性はなかった。

10) 皮膚感作性⁴⁷⁾

モルモットを用い、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の皮膚感作性を検討した結果、皮膚感作性は認められなかった。

11) 皮膚光感作性⁴⁷⁾

モルモットを用い、0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液の皮膚光感作性を検討した結果、皮膚感作性は認められなかった。

12) 角膜上皮創傷治癒に対する影響⁴⁸⁾

ウサギ角膜上皮剥離モデルに、角膜上皮剥離直後より 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液を 1 回 50 μ L、1 日 8 回（1 時間間隔）、3 日間反復点眼して、角膜上皮剥離後 0、24、48、72 時間目に角膜上皮欠損部面積率（角膜上皮剥離直後の創傷面積に対する割合）を測定した。その結果、各測定時間において対照である生理食塩液との間に角膜上皮欠損部面積率で有意な差は認められず、生理食塩液と同様な創傷治癒の経過を示した。

13) 光照射品の 1 日頻回点眼による眼刺激性試験⁴⁹⁾

白色ウサギの左眼に 240 万 lx \cdot hr の光を照射した 0.3%トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液（シュリンク包装及び無包装）を 1 回 50 μ L、1 時間間隔で 8 回点眼し、体重測定、一般状態観察、眼科的観察、並びに剖検を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、眼刺激性はなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期間：製造後 3 年（外箱等に表示。使用期限内であっても開封後は速やかに使用すること。）

2. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意

本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

・ 主な点眼剤との配合変化

本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察^{50,51)}

表 34 配合変化表

配合変化あり ^{※1}	リンデロン液、ニフラン点眼液、ジクロード点眼液、プロナック点眼液、点眼・点鼻用リンデロン A 液、エコリシン点眼液、リザベン点眼液、インタール点眼液、タチオン点眼液、ミドリン M、キサラタン点眼液、チモプトール 0.25%、チモプトール XE 0.5%、トルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン TG 点眼液 0.5%、フラビタン点眼液
配合変化なし	トブラシン点眼液、サンテマイシン点眼液、ザジテン点眼液、ムコゾーム点眼液、カタリン点眼液、ミドリン P、レスキュラ点眼液、サンコバ点眼液

※1 混合直後または室温で 1 時間放置後に外観変化（白濁）が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響をうけ、有効成分が析出するためと推測された。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

オゼックス点眼液 0.3%：5mL×5 本、5mL×10 本

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：（経口剤）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、トスキサシン錠75mg、トスキサシン錠150mg
（点眼剤）トスフロ点眼液0.3%

同効薬：ノルフロキサシン点眼液、オフロキサシン点眼液、レボフロキサシン点眼液、塩酸ロメフロキサシン点眼液、ガチフロキサシン点眼液、塩酸モキシフロキサシン点眼液

7. 国際誕生年月日

1990 年 1 月 23 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006 年 1 月 23 日

承認番号：21800AMZ10003000

9. 薬価基準収載年月日

2006 年 4 月 28 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

オゼックス点眼液 0.3% 5-0

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

6年：2006年1月23日～2012年1月22日

13. 長期投与の可否

本剤は、平成18年3月6日付、厚生労働省告示第107号（改正：平成22年3月5日付 厚生労働省告示 第76号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1319751Q1020

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 68-80, 2006
- 2) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 95-110, 2006
- 3) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 118-129, 2006
- 4) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 111-117, 2006
- 5) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 47-54, 2006
- 6) 北野周作ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 55-67, 2006
- 7) 神山朋子ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 3-11, 2006
- 8) 杉浦陽子：富山化学社内資料(抗菌活性), 2006
- 9) 二口直子ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 12-17, 2006
- 10) 神山朋子ほか：富山化学社内資料(抗菌活性), 2006
- 11) 保田 隆ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 95, 1988
- 12) 満山順一ほか：富山化学社内資料
- 13) 水永真吾ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 18-25, 2006
- 14) 橋本茂一：化学療法の領域, **6**(8), 90, 1990
- 15) 保田 隆ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 143, 1988
- 16) 前田豊男ほか：Jpn. J. Antibiotics, **42**(4), 854, 1989
- 17) 中村 孝ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 710, 1988
- 18) 山内大司ほか：西日本泌尿器科, **54**, 2024, 1992
- 19) 早川大善ほか：富山化学社内資料
- 20) 福島容子ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 26-32, 2006
- 21) 木澤和夫ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 33-36, 2006
- 22) 木澤和夫ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 37-40, 2006
- 23) 早川大善ほか：Jpn. J. Antibiotics, **48**(5), 665, 1995
- 24) 田井 賢ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 208, 1988
- 25) 中島光好ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 158, 1988
- 26) 日東メディック 社内資料(ソフトコンタクトレンズに対する影響), 2006
- 27) 日東メディック 社内資料(ソフトコンタクトレンズに対する影響), 2006
- 28) 平井嗣郎ほか：Jpn. J. Antibiotics, **42**(4), 831, 1989
- 29) 河村泰仁ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 221, 1988
- 30) 和泉博之：富山化学社内資料
- 31) 和泉博之：富山化学社内資料
- 32) 河村泰仁ほか：富山化学社内資料
- 33) 中川重仁ほか：富山化学社内資料
- 34) 米田豊昭ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 233, 1988
- 35) 中川重仁ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 250, 1988
- 36) 中田弘子ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 294, 1988
- 37) 中田弘子ほか：富山化学社内資料
- 38) 永田良一ほか：富山化学社内資料
- 39) 柴田哲夫ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 320, 1988
- 40) 中村昌三ほか：Chemotherapy, **36**(S-9), 326, 1988
- 41) 米田豊昭ほか：Jpn. J. Antibiotics, **42**(4), 791, 1989
- 42) 柴田哲夫ほか：富山化学社内資料
- 43) 中川重仁ほか：富山化学社内資料
- 44) 中川重仁ほか：富山化学社内資料
- 45) 三善隆広ほか：富山化学社内資料
- 46) 中村昌三：富山化学社内資料
- 47) 木澤和夫ほか：あたらしい眼科, **23**(別巻), 41-43, 2006

- 48) 木澤和夫ほか：あたらしい眼科, **23** (別巻), 44-46, 2006
- 49) 木澤和夫：富山化学社内資料
- 50) 西村節子：富山化学社内資料(配合変化試験), 2006
- 51) 西村節子：富山化学社内資料(配合変化試験), 2006
- 52) 秦野 寛ほか：眼科手術, **23**, 314-320, 2010

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

XIII. 備考

1. その他の関連資料

表 34 略号一覧表

略号	一般名
TFLX	トスフロキサシン
OFLX	オフロキサシン
NFLX	ノルフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
LFLX	ロメフロキサシン
GFLX	ガチフロキサシン
MFLX	モキシフロキサシン

版数表示

オゼックス点眼液 0.3% インタビューフォーム

2006年2月	1-0	(新様式第1版)
2006年5月	1-1	
2007年7月	2-0	(改訂第2版)
2008年3月	3-0	(改訂第3版)
2009年9月	4-0	(改訂第4版)
2010年8月	5-0	(改訂第5版)