

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第二次第

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ザルトラップ点滴静注100mg及び同点滴静注200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

(資料No.1)

- 議題2 医薬品レブラミドカプセル2.5mg及び同カプセル5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

(資料No.2)

- 議題3 カナキヌマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

(資料No.3)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品オゼックス細粒小児用15%の製造販売承認事項一部変更承認について

(資料No.4)

- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(アレロック顆粒0.5%)

(資料No.5-1)

(インフルエンザHAワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」)

(資料No.5-2)

(「ビケンHA」、フルービックHA及びフルービックHAシリン

(資料No.5-3)

(インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」10mL、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL及びインフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.25mL)

(資料No.5-4)

- 議題3 優先審査指定品目の審査結果について

(資料No.6)

4. その他

5. 閉 会

平成29年2月3日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ザルトラップ点滴静注100mg 同 点滴静注200mg	サノフィ㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	アフリペルセ プト ベータ (遺伝子組換え)	治癒切除不能な進行・再発の 結腸・直腸癌を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	レブラミドカプセル2.5mg 同 カプセル5mg	セルジーン㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	レナリドミド水 和物	再発又は難治性の成人T細胞 白血病リンパ腫の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医薬 品	希少疾 病用医 薬品	10年	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)
報告	オゼックス細粒小児用15%	富山化学工業 ㈱	製 販	一 変	トスフロキサシ ン ントシル酸塩 水和物	<適応菌種>肺炎マイコプラ ズマ(マイコプラズマ・ニューモ ニエ)を追加とする新効能医薬 品	—	—	原体:非該当 製剤:非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サノフィ株式会社	ザルトラップ点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	
用法・用量	イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回 4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成28年4月27日	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	RMP	
その他	なし	
概要	[対象疾患] - オキサリプラチン（以下「L-OHP」）を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（以下「CRC」）患者。 - 本邦における、2012年のCRCの罹患数は168,919人であった（国立がん研究センターがん情報サービス）。 [開発の経緯] - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）（以下「本薬」）は、ヒト VEGFR-1 の第2 Ig 領域及びヒト VEGFR-2 の第3 Ig 領域を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換えタンパクである。 [作用機序・特徴] - 本薬は、VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1 及び PlGF-2 と VEGFR-1 及び VEGFR-2 との結合を阻害することで、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 [類薬] - アバスチン（ベバシズマブ（遺伝子組換え））、サイラムザ（ラムシルマブ（遺伝子組換え））、ベクティビックス（パニツムマブ（遺伝子組換え））、アービタックス（セツキシマブ（遺伝子組換え）） [製剤名（一般名）] [臨床上の位置づけ] - 治癒切除不能な進行・再発のCRC（2ndライン以降）に対する治療選択肢の一つ。 [海外の開発状況] 2016年9月時点において、本薬は、CRCに関する効能・効果にて、72の国又は地域で承認されている。	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
セルジーン 株式会社	レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	レナリドミド水和物	
効能・効果	1. 多発性骨髄腫 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 3. <u>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> (下線部追加)	
用法・用量	1. 多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. <u>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> <u>通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加)	
申請年月日	平成 28 年 6 月 24 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	- 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。 - RMP - 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	[対象疾患] - 厚生労働省による平成 26 年の患者調査では、本邦における成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATLL」）の患者数は約 2,000 人と推計されている。 - 今般の対象となる再発又は難治性の ATLL 患者は更に限定される。 [開発の経緯] - レナリドミド水和物（以下「本薬」）はサリドマイドの誘導体として創製された抗悪性腫瘍薬である。	

	[作用機序・特徴] - 本薬は、サリドマイドと同様にアポトーシス誘導、腫瘍壊死因子 (TNF) -α 等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球及びナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用を有しており、これらの作用により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 [類薬] - ポテリジオ (モガムリズマブ (遺伝子組換え))、コホリン (ペントスタチン)、ペラゾリン (ソブゾキサン) [製剤名 (一般名)] [臨床上の位置づけ] - 再発又は難治性の ATLL に対する治療選択肢の一つ。 [海外の開発状況] 2016 年 6 月現在、海外においては ATLL を対象とした開発は行われていない。
--	---

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
富山化学工業株式会社	オゼックス細粒小児用 15%	一部変更 部会：報告
一般名	トスフロキサシントシル酸塩水和物	
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、<u>肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</u> <適応症> 肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽 （下線部追加）	
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 回 6 mg/kg（トスフロキサシンとして 4.1 mg/kg）を 1 日 2 回経口投与する。 ただし、1 回 180 mg（トスフロキサシンとして 122.4 mg）を超えないこととする。	
申請年月日	平成 28 年 5 月 23 日	
申請区分	(4) 新効能医薬品	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	なし	
概要	[対象疾患] 小児のマイコプラズマ肺炎 ・マイコプラズマ肺炎は、<i>Mycoplasma pneumoniae</i>（以下、「<i>M. pneumoniae</i>」）を原因菌とする急性の呼吸器感染症であり、<i>M. pneumoniae</i> が飛沫感染や接触感染により体内に侵入し、2～3 週間程度の潜伏期間を経て、頭痛、倦怠感、発熱、咽頭炎、嚔声、咳嗽等の症状が認められる。また、疾患進行に伴い、高熱、咳嗽の悪化及び呼吸困難が認められる場合もある。 ・平成 26 年度の基幹定点医療機関（全国約 500 カ所の病床数 300 以上の医療機関）における報告数は 6,476 件、定点当たり 13.63 件。3～8 年程度の周期で流行を繰り返す傾向が認められる。 [本剤の治療上の意義] ・小児のマクロライド系薬剤が無効のマイコプラズマ肺炎に対するニューキノロン系薬剤。 [開発の経緯] ・トスフロキサシントシル酸塩水和物（以下、「本薬」）を有効成分として含有する錠剤が 1990 年に複数の感染症に対して承認されている。また、小児用製剤としてオゼックス細粒小児用 15%（以下、「本剤」）が、肺炎、コレラ、中耳炎及び炭疽を効能・効果として 2009 年に承認されている。 ・本邦の診療ガイドラインにおいて、小児のマイコプラズマ肺炎に対して、マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン等）が第一選択薬として使用が推奨されているが、近年マクロライド低感受性株の分離頻度の上昇が報告されており、マクロライド系抗菌薬が無効のマイコプラズマ肺炎には、抗菌薬による治療が必要と判断される場合は、本薬又	

	はテトラサイクリン系抗菌薬の投与を考慮することとされている。 [作用機序・特徴] ・本薬は、フルオロキノロン系抗菌薬であり、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害し、殺菌的に作用する。 [類薬] ・クラリスドライシロップ 10%小児用（クラリスロマイシン）、ミノマイシン顆粒 2%（ミノサイクリン塩酸塩）、ジスロマック細粒小児用 10%（アジスロマイシン水和物） [臨床上の位置付け] ・本剤はマイコプラズマ肺炎患児に対して治療選択肢の一つになり得る ・本剤は関節に対する影響について潜在的なリスクが否定されていないこと等を踏まえると、マクロライド系抗菌薬が無効のマイコプラズマ肺炎の流行状況、マクロライド系抗菌薬に対するアレルギー等の懸念がなければ、通常はマイコプラズマ肺炎患児に対してはマクロライド系抗菌薬が選択されるものとする。 [海外の開発状況] ・2016 年 11 月現在、本薬を含有する経口製剤は、日本及び韓国のみで承認されている。
--	--

希少疾病用医薬品の概要

名 称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	ノバルティスファーマ株式会社
予定される効能・効果	全身型若年性特発性関節炎
疾 病 の 概 要	SJIA は、2 週間以上続く弛張熱に加え、一過性の紅斑、全身のリンパ節腫脹、肝肥大、脾肥大、又は漿膜炎のいずれか 1 つ以上の症候を伴う関節炎と定義される。SJIA の特徴として、重篤で時に致死的なマクロファージ活性化症候群の合併がしばしばみられ、SJIA 患者の 7～17%は重症の MAS を合併するとの報告がある。SJIA 患者で報告される死亡率は 10～14% と他の病型と比べて高く、その主な死因は MAS 及び感染症等である。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ 全身型若年性特発性関節炎は指定難病であり、推定患者数は、1200 人から 5400 人程度とされている。 以上より、対象疾患の患者数は、希少疾病用医薬品の指定要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 本邦では、抗インターロイキン（以下、「IL」）-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トシリズマブ」）が、既存治療で効果不十分な SJIA の効能・効果に対する承認を取得し、臨床使用されている。しかし、抗トシリズマブ抗体の出現等に伴う効果減弱や有害事象の発現等の理由により、トシリズマブを使用できない患者が一定の割合で存在する。したがって、疾患特性や病勢進行の程度が様々な SJIA 患者に対しては、トシリズマブとは異なる作用機序・標的分子を有する新しい治療の選択肢が望まれている。 ・ 本剤はヒト型抗ヒト IL-1βモノクローナル抗体であり、IL-1βに結合し、IL-1βと受容体の結合を阻害し、その活性を中和する。発熱、発疹、血中 IL-6 を介する急性期蛋白誘導性の血小板増加、末梢の好中球増加及び貧血等の特徴的な臨床症状や徴候の発現を抑制する。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 本剤は、SJIA 患者を対象に海外第Ⅲ相試験が実施されており、その試験成績に基づき、2013 年 5 月に米国、同年 8 月に欧州において承認されている。 ・ 国内では、SJIA 患者における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした国内試験を実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

平成29年2月3日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	アレロック顆粒0.5%	協和発酵キリン株式会社	オロパタジン塩酸塩	2歳以上7歳未満の小児： アレルギー性鼻炎 蕁麻疹 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚痒疹症）に伴う痒痒	平成23年7月1日	4年	カテゴリー1	—
2	①インフルエンザHAワクチン「生研」 ②Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研株式会社	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザの予防	①昭和61年3月10日 ②平成15年8月1日 ①②平成23年8月8日（用法・用量について、6ヶ月以上13歳未満の小児の用法・用量を変更する承認事項一部変更承認）	4年	カテゴリー1	—
3	①「ビケンHA」 ②フルービックHA ③フルービックHAシリンジ	一般財団法人阪大微生物病研究会	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザの予防	①昭和57年3月26日 ②平成17年3月23日 ③平成20年11月17日 ①～③平成23年8月8日（用法・用量について、6ヶ月以上13歳未満の小児の用法・用量を変更する承認事項一部変更承認）	4年	カテゴリー1	—
4	①インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL ②インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」10mL ③インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL ④インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.25mL	北里第一三共ワクチン株式会社	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザの予防	①～③平成24年5月31日 *平成20年7月11日承認から名称変更された年月日 ①～③平成23年8月8日（用法・用量について、6ヶ月以上13歳未満の小児の用法・用量を変更する承認事項一部変更承認） ④平成25年5月1日	①～③4年 ④平成27年8月7日（①～③の再審査期間の残余期間）	カテゴリー1	—

(新聞発表用)

1	販 売 名	オゼックス細粒小児用 15%
2	一 般 名	トスフロキサシントシル酸塩水和物
3	申 請 者 名	富山化学工業株式会社
4	成分・含量	1 g 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) を含有する細粒剤
5	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 <u>1 回 6 mg/kg (トスフロキサシンとして 4.1 mg/kg)</u> を 1 日 2 回経口投与する。 ただし、1 回 180 mg、1 日 360 mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4 mg、1 日 244.8 mg) を超えないこととする。 (下線部変更)
6	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、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽 (下線部追加)
7	備 考	本剤は、キノロン系経口抗菌薬を有効成分として含有する小児用細粒剤である。 添付文書 (案) は別紙として添付

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

処方箋医薬品^{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	22100AMX02267000
薬価収載	2009年12月
販売開始	2010年1月
**効能追加	2017年XX月
国際誕生	1990年1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 (1g中)	日局 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、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

<適応症>

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

インフルエンザ菌にはβ-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)。
3. 肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$)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回6 mg/kg(トスフロキサシンとして4.1 mg/kg)を1日2回経口投与する。

ただし、1回180 mg、1日360 mg(トスフロキサシンとして1回122.4 mg、1日244.8 mg)を超えないこととする。

注)処方箋医薬品。注意—医師等の処方箋により使用すること

<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) 重症筋無力症の患者〔類薬で症状を悪化させるとの報告¹⁾がある〕
- (4) 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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物	健康成人にテオフィリン1日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日目では1.13倍、5日目では1.23倍の上昇を示したとの報告がある。テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等)があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	<機序> テオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させることが報告されている。 <危険因子> 高齢者 高度の腎障害患者

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれることがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	<機序> 中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 <危険因子> 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。同時投与を避けるなど注意すること。	<機序> 金属カチオンと難溶性の錯塩を形成し、本剤の消化管からの吸収が低下することが報告されている。

**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。

マイコプラズマ肺炎の小児患者（1～15歳）（マイコプラズマ肺炎の疑いを含む）を対象とした臨床試験において、総症例数 33 例中、5 例（15.15%）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、便秘 2 例（6.06%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、発赤等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 痙攣、意識障害（意識喪失等）（頻度不明）：痙攣、意識障害（意識喪失等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全、間質性腎炎（頻度不明）：急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）：無顆粒球症、血小板減少があらわれることがある。発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には血液検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎、好酸球性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症（頻度不明）：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがある。筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害：他のニューキノロン系抗菌剤でアキレス腱炎、腱断裂等の腱障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重症筋無力症の悪化：他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化が報告¹⁾されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	1%以上 又は頻度不明	1%未満
過敏症	発熱、発疹、紅斑、光線過敏性反応 ^{注1)}	潮紅、そう痒症、湿疹、蕁麻疹
腎臓	尿円柱、血中クレアチニン増加 ^{注1)}	尿中血陽性、尿中赤血球陽性、造尿、BUN 増加、血尿
肝臓	—	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 増加、LDH 増加、γ-GTP 増加、ビリルビン増加
消化器	下痢 (5.22%)、嘔吐 (3.73%)、食欲不振、腹痛、口渴、便秘	悪心、口唇水疱、腹部膨満、胃・腹部不快感、口内炎、舌炎
血液	好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少 ^{注1)} 、貧血 ^{注1)}	単球数増加
精神神経系	傾眠、幻覚 ^{注1)}	せん妄、頭痛、浮動性めまい、しびれ、不眠症、振戦
その他	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、龟头包皮炎、倦怠感

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²⁾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」の項参照〕

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³⁾。
なお、初回承認時の臨床試験において、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】

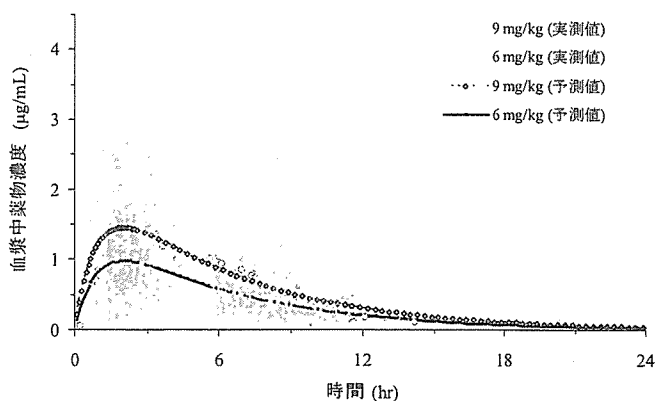
1. 血中濃度

肺炎及び中耳炎の小児患者に、1 回 6 mg/kg 又は 9 mg/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 回 6 mg/kg を 1 日 2 回である。

投与量	例数	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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.



血漿中トスフロキサシン濃度予測推移

2. 組織内移行（錠剤、成人の場合）

- (1) 喀痰⁴⁾
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 2～3 時間後に 0.31 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.34 $\mu\text{g/mL}$ の値が得られ、6～8 時間後にも 0.20 $\mu\text{g/mL}$ 前後であった。
- (2) 耳漏⁵⁾
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 2～7 時間後で 0.056～0.32 $\mu\text{g/mL}$ であった。

3. 代謝・排泄（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⁶⁾。
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⁷⁾。

4. 腎機能障害者の血中濃度（錠剤、成人の場合）⁸⁾

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 $\geq$ 80)	3.9
軽度 (80 > Ccr $\geq$ 50)	4.0
中等度 (50 > Ccr $\geq$ 20)	9.8
高度 (20 > Ccr)	10.5

5. 透析患者の血中濃度（錠剤、成人の場合）⁸⁾

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 $\mu\text{g/mL}$ 、1.5 時間後に 1.65 $\mu\text{g/mL}$ 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 回 6 mg/kg 又は 9 mg/kg を 1 日 2 回投与^{*}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 回 6 mg/kg を 1 日 2 回である。

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

マイコプラズマ肺炎の小児患者を対象とした、1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回投与（投与期間：9.8 ± 2.9 日[※]）した臨床試験における有効率は、下表のとおりであった。

※※平均 ± S.D.

疾患名	有効例数/解析対象例数 ^{注3)}	有効率 ^{注2)} (%)
マイコプラズマ肺炎	32/33	97.0

注 2) 投与終了時又は中止時の有効率

注 3) マイコプラズマ肺炎の疑いを含む

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 回 6 mg/kg 又は 9 mg/kg を 1 日 2 回投与^{*}した臨床試験^①での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 回 6 mg/kg を 1 日 2 回である。

菌種	消失株数 / 評価株数	菌消失率 ^{注①)} (%)
肺炎球菌	49/61	80.3
PISP ^{注②)}	23/31	74.2
PRSP ^{注②)}	7/9	77.8
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（ β -ラクタマーゼ産生菌）	14/14	100
インフルエンザ菌	66/70	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*

マイコプラズマ肺炎の小児患者を対象とした、1回6 mg/kg を1日2回投与(投与期間: 8~13日)した臨床試験での菌消失率は、下表のとおりであった。

菌種	消失株数 /評価株数	菌消失率 ^(注4) (%)
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)	4/4	100

注4) 投与終了時又は中止時の菌消失率

注5) 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 μ g/mLの場合をPISP、2 μ g/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 (β -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、また肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) に対して抗菌活性を示した。

2. 作用機序⁹⁾

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

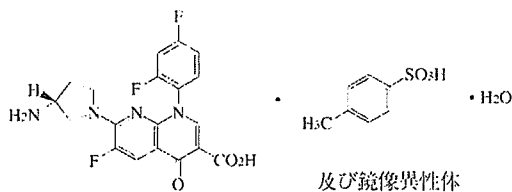
【有効成分に関する理化学的知見】

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*R*,5)-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid
mono-4-toluenesulfonate monohydrate

構造式:



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: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。

メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点: 約 254°C (分解)

【包装】

オゼックス細粒小児用 15% : 50 g 100 g 0.5 g×100包

*【主要文献】

- 1) Sieb, J.P. : Neurology, **50**, 804-807 (1998)
- 2) 中村孝ほか : Chemotherapy, **36** (S-9), 710-726 (1988)
- 3) 社内資料 (関節に及ぼす影響)
- 4) 那須勝ほか : Chemotherapy, **36** (S-9), 699-709 (1988)
- 5) 河村正三ほか : Chemotherapy, **36** (S-9), 1341-1353 (1988)
- 6) 橋本茂一 : 化学療法の領域, **6** (8), 1694-1705 (1990)
- 7) 田井賢ほか : Chemotherapy, **36** (S-9), 208-215 (1988)
- 8) 前田浩志ほか : Chemotherapy, **36** (S-9), 187-194 (1988)
- 9) 神山朋子ほか : あたらしい眼科, **23** (別巻), 3-11 (2006)

**【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 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 0120-591-818

®登録商標

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田 3-25-1

製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿 3-2-5