

# 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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

ニューキノロン系抗菌耳科用製剤 オフロキサシン耳科用液 <b>タリビッド<sup>®</sup> 耳科用液0.3%</b> TARIVID <sup>®</sup> Otic Solution 0.3%
--

剤形	外用液剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	1mL 中オフロキサシン(日局)3.0mg	
一般名	和名:オフロキサシン(JAN) 洋名:Ofloxacin(JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2008年3月27日(販売名変更による)
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2008年6月20日(販売名変更による)
	販売開始年月日	1992年5月22日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/</a>	

本 IF は 2021 年 7 月改訂 (第 1 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 吸収	29
5. 分布	29
6. 代謝	30
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	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. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....35
2. 毒性試験 .....35

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....40
2. 有効期間 .....40
3. 包装状態での貯法 .....40
4. 取扱い上の注意 .....40
5. 患者向け資材 .....40
6. 同一成分・同効薬 .....40
7. 国際誕生年月日 .....40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準  
収載年月日, 販売開始年月日 .....40
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等  
の年月日及びその内容 .....41
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその  
内容 .....41
11. 再審査期間 .....41
12. 投薬期間制限に関する情報 .....41
13. 各種コード .....41
14. 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
2. 海外における臨床支援情報 .....47

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって  
の参考情報 .....50
2. その他の関連資料 .....50

## 略 語 表

略語	略語内容
OFLX	オフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
MBC	最小殺菌濃度
MSSA	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
CEX	セファレキシン
CNS	Coagulase-negative Staphylococci
LVFX	レボフロキサシン水和物
NFLX	ノルフロキサシン
CPFX	シプロフロキサシン塩酸塩
TFLX	トスフロキサシントシル酸塩水和物

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

オフロキサシン（OFLX）は第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）において新規に合成された、母核にオキサジン環を有することを特徴とする三環性のニューキノロン系抗菌薬である。1980年頃より研究開発が進められ、広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、また良好な体内動態を示す薬剤であることが認められ、1985年4月に経口剤として承認を受けた。

オフロキサシンは、中耳炎、外耳炎の主要起炎菌に対し強い殺菌的抗菌力を示すほか水溶液中での安定性に優れていることから、耳科局所用剤として適した薬剤であると考えられ、耳科用液の開発が進められ、1992年3月に承認され、同年5月に発売された。その後6年間の再審査期間を経て、1999年10月再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

なお、医療事故防止対策として、「タリビッド耳科用液」から「タリビッド耳科用液 0.3%」に販売名の変更を申請し、2008年3月承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

### (1) 有効性

中耳炎、外耳炎の主要起炎菌である黄色ブドウ球菌及び緑膿菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示す。（「V.治療に関する項目」の項参照）

### (2) 薬理作用

作用機序は細菌のDNAジャイレースならびにトポイソメラーゼIVの活性阻害であり、最小発育阻止濃度（MIC）と最小殺菌濃度（MBC）の差は小さくその作用は殺菌的である。

- 1) オフロキサシンは、好気性、通性嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌のみならず、一部の偏性嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示す。（「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照）
- 2) 中耳炎、外耳炎の主要起炎菌である病巣由来の黄色ブドウ球菌に対するオフロキサシンの抗菌力は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）で経年的な変動はほとんど認められず、高い抗菌活性を有しているが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）では耐性化傾向にあった。同様に、主要起炎菌である病巣由来の緑膿菌もオフロキサシンに対し耐性化傾向にあった。しかし、同時に調査したセフメノキシム、ホスホマイシン、フラジオマイシンに比べMRSA、緑膿菌の高度耐性株の割合は最も低かった。（「V.治療に関する項目」の項参照）
- 3) 増量継代法によるオフロキサシンの耐性獲得試験において、*S.aureus* 及び *P.aeruginosa* は10代継代までにそれぞれMICが16倍、4倍に上昇するが、その程度は他のキノロン系抗菌剤やアミノグリコシド系抗生物質に比し低いことが示されている。また、*S.aureus*, *P.aeruginosa* 及び *S.pneumoniae* を用いたオフロキサシンに対する耐性菌出現試験において耐性株の出現は $5 \times \text{MIC}$ 以上では $10^{-7}$ 以下と極めて低い確率であることが示されている。（「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照）
- 4) モルモットを用いた中耳炎感染治療実験において、オフロキサシン耳科用液は良好な治療効果及び細菌学的効果を示した。（「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照）

# I. 概要に関する項目

---

## (3) 薬物動態

点耳・耳浴後の血清中移行はわずかで、全身に対する影響はほとんどない。（「VII.薬物動態に関する項目」の項参照）

## (4) 安全性

主な副作用は耳痛等の聴覚・前庭障害、菌交代症であった。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

水溶液中での安定性が高いため、用時溶解の必要がなく使用しやすい。（「IV.製剤に関する項目」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない



## Ⅱ.名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

タリビッド®耳科用液 0.3%

#### (2) 洋名

TARIVID® Otic Solution 0.3%

#### (3) 名称の由来

TARGET (標的) の TAR と VIVID (躍動的、きびきびしたの意) の IVID から TARIVID とし、力強く標的臓器に達する本剤を表現した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

オフロキサシン (JAN)

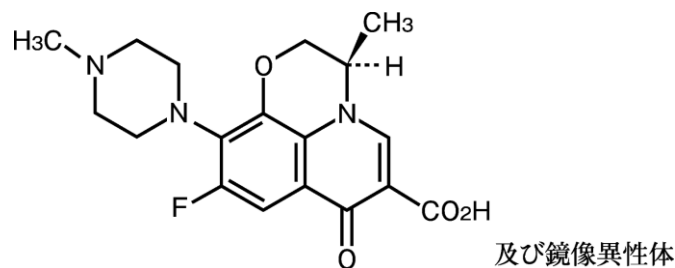
#### (2) 洋名(命名法)

Ofloxacin (JAN、INN)

#### (3) ステム(stem)

ナリジクス酸系抗菌薬：-oxacin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量：361.37

### 5. 化学名(命名法)又は本質

(3*R*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]  
[1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

OFLX

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質<sup>1)</sup>

##### (1) 外観・性状

帯微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって変色する。

##### (2) 溶解性

酢酸 (100) に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

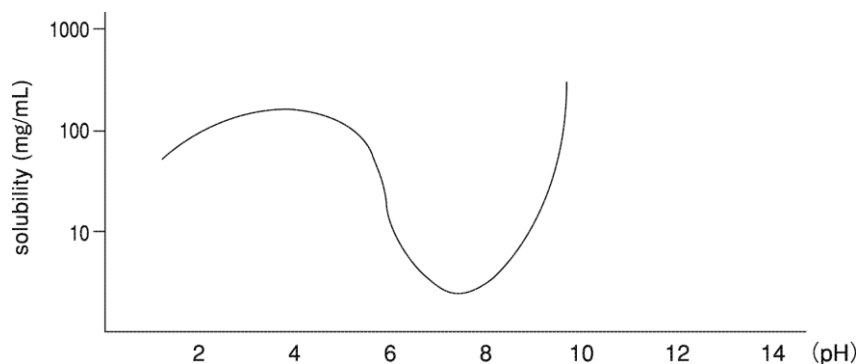
##### 1) 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶解性 (日局による表現)	本品1gを溶解するのに 要する溶媒量 (mL)
酢 酸 (100)	溶けやすい	5.0
水	溶けにくい	$5.0 \times 10^2$
ア セ ト ン	溶けにくい	$6.3 \times 10^2$
メ タ ノ ール	溶けにくい	$7.1 \times 10^2$
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい	$8.3 \times 10^2$
無 水 エ タ ノ ール	極めて溶けにくい	$1.7 \times 10^2$
酢 酸 エ チ ル	極めて溶けにくい	$2.0 \times 10^2$
ベ ン ゼ ン	極めて溶けにくい	$5.3 \times 10^2$

測定温度 20℃

##### 2) 各種 pH の水溶液に対する溶解度

オフロキサシンは pH7 付近で溶解度が最も小さく、酸性及びアルカリ性においては増大し、酸性側では pH4 付近で極大となる。



##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 265℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>: 5.74±0.03 (カルボキシル基)

pKa<sub>2</sub>: 7.90±0.05 (ピペラジンの4位の窒素) (測定法: 電位差滴定法)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (6) 分配係数

クロロホルム-0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) : 4.95

n-オクタノール-0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH7.0) : 0.33

#### (7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

溶 媒	吸 収 極 大 波 長 nm (ε)
メタノール	228 (1.7×10 <sup>4</sup> )、298.5 (3.7×10 <sup>4</sup> )、326 <sup>sh</sup> (1.3×10 <sup>4</sup> )
0.1mol/L 塩 酸	226.5 (1.9×10 <sup>4</sup> )、294 (3.3×10 <sup>4</sup> )、327 (1.2×10 <sup>4</sup> )
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	230 (1.7×10 <sup>4</sup> )、288.5 (2.7×10 <sup>4</sup> )、332 (1.2×10 <sup>4</sup> )

sh : shoulder

0.1mol/L 塩酸中における 226.5 及び 294nm の吸収は、4-キノロン環に由来し、327nm の吸収は 4-キノロン環とカルボニル基との共役に由来する。

旋光性

水酸化ナトリウム試液溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1)各種条件下における安定性

※試験項目：外観、乾燥減量、含量、TLC

		保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
長期保存試験		25°C/75%RH	2年	無色透明ガラスびん 密 栓	規格内*
		室 温	3年		
加 速 試 験		40°C/75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋	規格内*
苛 酷 試 験	固体状態	50°C	2ヵ月	無色透明ガラスびん 密 栓	規格内*
		30°C/92%RH	2ヵ月	ポリエチレン袋	規格内*
		25°C/75%RH	30日	シャーレ、開放	規格内*
		室内散光 (500lx) 室 温	6ヵ月	無色透明びん (密栓)	表面が帯赤黄色に着色*
				褐色びん (密栓)	規格内*
		日照灯 (2500lx) 室 温	10日	シャーレ、開放	表面が帯赤黄色に着色*
水溶液状態 (1mg/mL) (水溶液)	40°C	30日	無 色 ア ン プ ル	規格内	
	室内散光 (500lx) 室 温	30日	無 色 ア ン プ ル	わずかに黄色に着色し 含量低下、光分解物が認められた	

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

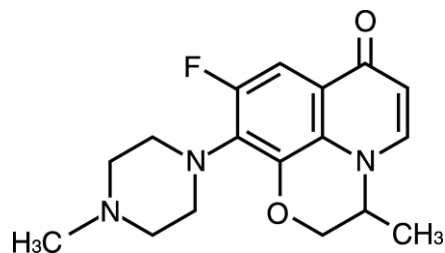
---

#### (2)強制分解による生成物

##### 1) 水溶液中

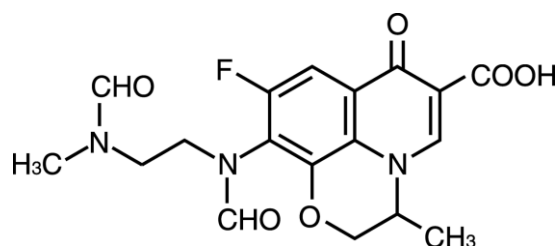
0.1mol/L 及び 1mol/L 塩酸溶液 (1mg/mL) を 8 時間加熱還流した結果、脱炭酸体が検出された。

0.1mol/L 及び 1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 (1mg/mL) を 8 時間加熱還流したが、分解物は認められなかった。



##### 2) 光

水溶液 (1mg/mL) 及び粉末を蛍光灯下 6000lx にて 50 時間照射した結果、光分解物が検出された。



### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

#### 確認試験法

日本薬局方「オフロキサシン」の確認試験法による。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

#### 定量法

日本薬局方「オフロキサシン」の定量法による。

- ・電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

剤形：点耳剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

微黄色～淡黄色澄明の液、無菌製剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.0～7.0

浸透圧比：1.0～1.2（生理食塩液対比）

#### (5) その他

日局一般試験法「無菌試験法メンブランフィルター法」により試験するとき、無菌である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
タリビッド耳科用液 0.3%	1mL 中オフロキサシン (日局) 3.0mg	塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、 希塩酸、水酸化ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

性状、pH、透過率、不溶性異物、含量とも変化を認めず、安定性は良好であったが、光苛酷試験では、含量、透過率、pHに若干の低下傾向を認めた。

※試験項目：外観、pH、含量

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	プラスチックボトル、箱	規格内*
苛酷試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	プラスチックボトル	規格内
	2500lx	10 日	プラスチックボトル	pH 若干低下、2~5%の含量低下、8~9%の透過率の低下がみられた。

<参考情報>

#### 開封後の安定性

本品は、開封後、添付の遮光用ビニール袋に保管すれば、室温で4ヵ月間良好な安定性を示す。

使用量	保存条件	保存期間	保存形態	結果
32 滴 (約 1.6mL)	25°C	4 ヶ月	プラスチックボトル(開封後添付の遮光用ビニール袋に保管)	含量 98%以上 水蒸気透過率 0.6%
32 滴 (約 1.6mL)	4°C	4 ヶ月	プラスチックボトル(開封後添付の遮光用ビニール袋に保管)	含量 98%以上 水蒸気透過率 0.2%

#### 凍結後の安定性

保存条件	凍結回数	保存形態	結果
-20°C	1 回凍結・溶解	プラスチックボトル	規格内

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

5mL×5、5mL×10 [プラスチック瓶]

## IV. 製剤に関する項目

---

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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、緑膿菌

＜適応症＞

外耳炎、中耳炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈中耳炎〉

- 5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。
- 5.2 炎症が中耳粘膜に限局している場合に本剤による局所的治療が適用となる。しかし、炎症が鼓室周辺にまで及ぶような場合には、本剤による局所的治療以外、経口剤などによる全身的治疗を検討することが望ましい。

解説：5.2 中耳炎において炎症が中耳粘膜部分に限局しているような場合には、一般に耳科用液による局所治療のみで比較的容易に除菌され治癒する。通常、中耳炎患者の大半はこのような症例であり、これらには第一選択として耳科用液が適用となる。しかも耳科用液による局所治療では、経口剤などによる全身治療と異なり、全身性の副作用がほとんど発現しないことも、局所治療の大きな利点である。しかし、炎症が中耳蜂巣部分の深部にまで波及しているような場合には、耳科用液による局所治療では病巣にまで薬剤が到達しにくく、経口剤などによる全身治療が必要となる。また、重症で炎症が中耳全体に及ぶような場合には、局所用剤と全身用剤による併用療法を行うことが必要となる。したがって、タリビッドの耳科用液と経口剤とは、状況に応じて使い分けることが肝要であると考えられ、上記のように設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に対して、1回6～10滴を1日2回点耳する。点耳後は約10分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。小児に対しては、適宜滴数を減ずる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

外耳道及び鼓膜に障害を有さない健康成人男子 10 例を対象として、外耳道及び鼓膜に対する刺激性試験を実施した。0.5%オフロキサシン耳科用液を右耳に 1 日 2 回、7 日間連日点耳・耳浴したところ、投与期間中及び投与終了 7 日後の観察において外耳道、鼓膜に炎症などの異常所見は認められず、自覚症状においても何ら訴えはなかった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認されている濃度は、0.3w/v%である。

#### (3) 用量反応探索試験

中耳炎に対するオフロキサシン耳科用液の有効性、安全性ならびに至適濃度を探るため、急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症及び慢性化膿性中耳炎患者 56 例を対象として、0.1%、0.3%及び 0.5%濃度による瀬踏み試験を実施した。薬剤の選択は封筒法により無作為に行い、各濃度群とも、1 回 6~10 滴、1 日 2 回点耳・耳浴した。

その結果、委員会判定による有効率は、0.1%群 69.2% (9/13)、0.3%群 75.0% (12/16)、0.5%群 77.8% (14/18) であった。しかし、高濃度側 2 群に比べ、0.1%群が有意差はないものの若干低い成績であった。副作用は 3 群ともに認められなかった。

以上から、本剤の用量（濃度）検討としては 0.3%及び 0.5%濃度を比較することが妥当と判断された<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認されている濃度は、0.3w/v%である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

国内臨床試験<sup>3~8)</sup>

##### 疾患別臨床効果

国内で実施された 1 日 2 回点耳・耳浴治療による一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりである。

##### <外耳炎>

疾患名	有効率 (%) [有効症例/総症例]
外耳炎	81.7 [ 49 / 60 ]
外耳道炎	80.4 [ 37 / 46 ]
鼓膜炎	85.7 [ 12 / 14 ]

## V. 治療に関する項目

### <中耳炎>

疾患名	有効率 (%) [有効症例/総症例]
中耳炎	88.1 [141/160]
急性化膿性中耳炎	91.3 [42/46]
慢性化膿性中耳炎急性増悪症	86.0 [74/86]
慢性化膿性中耳炎	89.3 [25/28]

また、中耳炎を対象とし、セファレキシンの経口投与を基礎治療にプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、有効性が確認されている。

### 除菌効果

外耳炎、中耳炎に対する一般臨床試験において、1日1~2回点耳・耳浴治療による起炎菌の除菌率は、黄色ブドウ球菌(91株)で97.8%(89株)、コアグラレーゼ陰性ブドウ球菌(68株)で92.6%(63株)であった。化膿レンサ球菌(3株)を含むレンサ球菌属(14株)及び肺炎球菌(4株)は全株消失した。プロテウス・ブルガリス(2株)はともに消失、プロテウス・ミラビリス(6株)の消失率は83.3%(5株)であった。インフルエンザ菌(6株)は全株消失、緑膿菌(32株)も全株消失した。

国内で実施された臨床試験のうち、第Ⅲ相二重盲検比較試験を除く試験において起炎菌が検出された症例での起炎菌除菌率は、次のとおりであった。

#### 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌		疾患名	中耳炎 (消失率)	外耳炎 (消失率)	計 (消失率)
グラム陽性	ブドウ球菌属		111/117 (94.9%)	40/41 (97.6%)	151/158 (95.6%)
	レンサ球菌属		14/14 (100%)	4/4 (100%)	18/18 (100%)
	<i>S.morbillosum</i>		1/1 (100%)		1/1 (100%)
	その他		13/14 (92.9%)	5/5 (100%)	18/19 (94.7%)
グラム陰性	インフルエンザ菌		6/6 (100%)		6/6 (100%)
	プロテウス属		7/8 (87.5%)		7/8 (87.5%)
	緑膿菌		19/19 (100%)	13/13 (100%)	32/32 (100%)
	<i>P.prevotii</i>		1/1 (100%)		1/1 (100%)
	その他		32/32 (100%)	5/5 (100%)	37/37 (100%)

消失率 = 消失例数 / 細菌学的効果採用延べ例数

## V. 治療に関する項目

### 無作為化並行用量反応試験<sup>4)</sup>

0.3%濃度と0.5%濃度のオフロキサシン耳科用液を用い、急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症及び慢性化膿性中耳炎の患者170例を対象として、中耳炎に対する用量（濃度）検討試験を二重盲検法で実施した。両濃度群とも1回6～10滴、1日2回点耳・耳浴したところ、委員会判定による有効率は、0.3%群、0.5%群それぞれ75.4%（52/69）、75.3%（58/77）、副作用発現率は、それぞれ1.3%（1/80）、1.2%（1/85）と、両群ほぼ同等の有効性、安全性が示された。

以上から、0.3%以上に濃度を高める必要性は薄いと考えられ、オフロキサシン耳科用液の濃度は0.3%が妥当であると判断された。

### 比較試験<sup>9)</sup>

セファレキシン（CEX）の経口投与（1回250mg（力価）、1日4回）を基礎治療とし、プラセボ液を対照とした0.3%オフロキサシン耳科用液の二重盲検比較試験を、より厳密な評価を行う目的で急性化膿性中耳炎を除く中耳炎を対象疾患に、1回6～10滴、1日2回点耳・耳浴する用法・用量で実施した。

その結果、委員会判定による臨床効果は本剤投与群がプラセボ液投与群に比し有意に優れる成績で、有効率は61.1%（55/90）、47.9%（45/94）であった。副作用発現率については、本剤群1.0%（1/102）、プラセボ液群2.0%（2/102）と有意差は認められなかった。

以上から、0.3%オフロキサシン耳科用液の有効性、安全性が客観的に証明された。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

### 小児における臨床効果<sup>10,11)</sup>

国内で実施された臨床試験のうち、第Ⅲ相二重盲検比較試験を除く試験における15歳以下の症例での臨床効果は次のとおりであった。

疾 患 名		有 効 率
中 耳 炎	急性化膿性中耳炎	93.2%（55/59）
	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	100%（7/7）
	慢性化膿性中耳炎	66.7%（4/6）
	小 計	91.7%（66/72）
外 耳 炎		84.2%（16/19）
合 計		90.1%（82/91）

有効率＝有効以上例数／臨床効果採用延べ例数

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

##### ①使用成績調査

使用成績調査は市販後の副作用の頻度や発現状況ならびに効能・効果を確認することを目的に、1992年3月27日(承認日)から1996年3月26日までの4年間実施し、全国381施設から、安全性解析対象症例として3,381例の症例を収集した。

調査方法はレトロスペクティブ調査であり、症例の選択については調査担当医師に一任しており、無作為化は行っていない。安全性については、3,381例を解析対象とした。副作用発現率は0.44%(15/3,381)で、承認時迄の調査における副作用発現率0.5%(2/424)と同様の成績であり、問題点は認められなかった。(「VIII.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

また、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行ったが、有意差が認められた項目はなかった。(「VIII.8.(5)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」参照)

有効性については、3,297例を解析対象とした。有効性の判定は、主治医判定による全般改善度(「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階評価)を指標とし、「改善」以上の症例を有効例、「不変」以下の症例を無効例として検討した。

その結果、使用成績調査における有効率は84.7%(2,793/3,297)であり、承認時までの調査84.8%(239/282)と同様の成績であった(表1)。

また、有効性に影響を与えると考えられる要因については、無効率を用い各適応症毎に検討したが、有意差が認められた項目は、疾患の難治性あるいは重症度を反映した項目であり、特に問題となる要因は認められなかった。

オフロキサシン耳科用液の適応菌種に対する細菌学的効果(起炎菌消失率)は95.2%(1,257/1,320株)であり、承認時迄の調査の消失率96.4%(215/223)とほぼ同様の成績であった(表2)。

以上の結果より、市販後における本剤の安全性、有効性が確認された。

表1 承認時迄の調査との有効率の比較

疾患名		承認時までの調査	使用成績調査
病 型	中耳炎	86.6% (174/201)	84.0% (2,375/2,828)
	急性中耳炎	93.0% (66/71)	91.8% (878/956)
	慢性中耳炎急性増悪症	86.0% (80/93)	83.2% (1,047/1,259)
	慢性中耳炎	75.7% (28/37)	73.6% (450/611)
	不明	—	0% (0/2)
	外耳炎	80.2% (65/81)	89.1% (418/469)
	計	84.8% (239/282)	84.7% (2,793/3,297)

## V. 治療に関する項目

表 2 承認時までの調査との起炎菌の消失率の比較

起 炎 菌		承認時までの調査	使用成績調査
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	95.6% (152/159)	95.9% ( 909/ 948)
	レンサ球菌属	100 % ( 18/ 18)	92.7% ( 89/ 96)
グラム陰性菌	プロテウス属	87.5% ( 7/ 8)	91.7% ( 11/ 12)
	緑膿菌	100 % ( 32/ 32)	92.6% ( 189/ 204)
	インフルエンザ菌	100 % ( 6/ 6)	98.3% ( 59/ 60)
計		96.4% (215/223)	95.2% (1,257/1,320)

### ②特別調査

#### i) 長期使用に関する調査

長期使用に関する調査は、慢性化膿性中耳炎（急性増悪症を含む）に対する最適な投与期間を検討することを目的に、1997年1月9日から1998年3月31日までの1年3ヵ月間実施し、名古屋市立大学及びその関連34施設から安全性解析対象症例として268例の症例を収集した。

症例の選択については、調査担当医師に一任しているが、中央登録方式によるプロスペクティブ調査で実施した。

オフロキサシン耳科用液の使用上の注意には「4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。」と記載している。従って、特に長期間投与される傾向にある慢性化膿性中耳炎（急性増悪症を含む）を対象に4週間投与の妥当性について検討を行った。

安全性については、268例を解析対象とした。副作用は1例（頭痛、耳痛各1件）認められたが、副作用発現率は0.37%と使用成績調査における副作用発現率0.44%と同様の成績であり、特に問題点は認められなかった。

有効性については、237例を解析対象とした。細菌学的効果（起炎菌消失率）については、2週までの投与で91.0%とほぼ十分な効果が得られたが、臨床効果（委員会判定）については、2週以降もある程度改善率の向上が認められた（表3～5）。

また、真菌の発現については、累積の発現率では投与期間が長くなるにつれて上昇が認められたが、各投与週における真菌の発現率では、投与期間の長期化に伴って上昇する傾向は認められなかった（表6）。

以上の結果より、4週間の投与を目安として、その後の継続に慎重な対応を求める現在の使用上の注意の記載は適切であることが確認された。

表 3 週別の臨床効果（委員会判定）

投与期間		1週目まで	2週目まで	3週目まで	4週目まで
慢性化膿性 中耳炎	改善率 (累積)*	14/55** (25.5%)	25/64 (39.1%)	31/64 (48.4%)	37/64 (57.8%)
	改善率 (累積)*	62/157** (39.5%)	106/173 (61.3%)	119/173 (68.8%)	130/173 (75.1%)
急性増悪症	改善率 (累積)*	76/212** (35.8%)	131/237 (55.3%)	150/237 (63.3%)	167/237 (70.5%)
合計	改善率 (累積)*	76/212** (35.8%)	131/237 (55.3%)	150/237 (63.3%)	167/237 (70.5%)

\* (著明改善+改善) / 評価症例数。その週以前に投与終了しているもの、その週の判定がないものは、その週以前の最後の観察時の判定を採用した。

\*\* 1週目の判定のない症例を除く。

## V. 治療に関する項目

表 4 週別の起炎菌の消失率

投与期間	1 週目まで	2 週目まで	3 週目まで	4 週目まで
消失率 (累積) *	206/242 (85.1%)	264/290 (91.0%)	274/294 (93.2%)	281/297 (94.6%)

\* 消失菌株数 / (消失+存続菌株数)。その週以前に投与終了しているもの、その週の判定がないものは、その週以前の最後の観察時の判定を採用した。

表 5 起炎菌別消失率

分離菌		消 失 率*
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i>	106/111 (95.5%)
	<i>S. epidermidis</i>	50/53 (94.3%)
	<i>S. xylosus</i>	1/1 (100%)
	CNS	37/39 (94.9%)
	<i>S. agalactiae</i>	3/3 (100%)
	<i>S. pneumoniae</i>	1/1 (100%)
	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	2/2 (100%)
	Group G <i>Streptococcus</i>	3/3 (100%)
	<i>E. faecalis</i>	1/1 (100%)
	<i>Corynebacterium</i> spp.	25/25 (100%)
GPR	1/1 (100%)	
小計		230/240 (95.8%)
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>K. pneumoniae</i>	7/7 (100%)
	<i>E. cloacae</i>	2/2 (100%)
	<i>E. agglomerans</i>	1/1 (100%)
	<i>Enterobacter</i> spp.	1/1 (100%)
	<i>P. vulgaris</i>	2/2 (100%)
	<i>P. mirabilis</i>	1/1 (100%)
	<i>S. marcescens</i>	4/5 (80%)
	<i>P. aeruginosa</i>	13/16 (81.3%)
	<i>B. cepacia</i>	0/1 (0%)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1/1 (100%)
	<i>S. maltophilia</i>	2/2 (100%)
	<i>A. calcoaceticus</i>	6/6 (100%)
	<i>A. xylooxidans</i>	1/1 (100%)
NF-GNR	7/8 (87.5%)	
小計		48/54 (88.9%)
嫌 気 性 菌	<i>Bacteroides</i> spp.	1/1 (100%)
	<i>P. intermedia</i>	1/1 (100%)
	<i>Clostridium</i> spp.	1/1 (100%)
小計		3/3 (100%)
合 計		281/297 (94.6%)

\* 消失菌株数 / (消失+存続菌株数)

表 6 週別の真菌発現率

投与期間	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
真菌発現率*	8/170 (4.7%)	4/108 (3.7%)	2/54 (3.7%)	1/34 (2.9%)

\* その週に初めて真菌が発現した症例数 / その週の菌の有無が判定可能な症例数  
(その週以前に既に真菌が発現した症例を除く)

## V. 治療に関する項目

### ii) 感受性調査<sup>12)</sup>

感受性調査は、オフロキサシン耳科用液の適応菌種に対する経年的抗菌活性の推移及び耐性菌の発現状況を把握することを目的に、東京総合臨床検査センターにおいて 1993 年 1 月 1 日～12 月 31 日及び 1996 年 10 月 1 日～1997 年 3 月 31 日の期間に集積された中耳炎・外耳炎由来の臨床分離株各々 560 株を無作為に抽出し、OFLX と対照薬剤 4 剤の MIC を測定した。

その結果、1993 年から 1996 年において MRSA、Coagulase-negative Staphylococci (CNS) 及び緑膿菌に対する OFLX の MIC<sub>50</sub> には経年的な変動は認められなかったが、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> では上昇が認められ、OFLX 耐性株の経年的増加傾向が示唆された。しかし、これらの菌種においても OFLX の MIC 値 >100 µg/mL を示す高度耐性株の割合は対照薬剤と比較して低かった。

また、MSSA、レンサ球菌属及びインフルエンザ菌に対する OFLX の MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub> には経年的に大きな変動は認められず、これら菌種に対し OFLX は高い抗菌活性を保持していた。

以上の結果より、本剤は耳科局所用剤であり、感染病巣に高濃度の薬液が到達（300～600 µg/mL）することを勘案すると、近年に検出した中耳炎及び外耳炎由来の臨床分離株に対する OFLX の経年的な抗菌活性には耳科局所用剤としての臨床効果に影響するほどの大きな変動とは考えにくく、本剤は臨床的に有用な耳科用液の 1 つであることが確認された。

### a) ブドウ球菌属

#### S. aureus に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs (µg/mL)			
				Range	50%	80%	90%
MSSA	1993 年	78	OFLX	0.20～ 6.25	0.39	0.78	0.78
			LFLX	0.20～ 25	0.78	1.56	3.13
			CMX	0.78～ 3.13	1.56	1.56	3.13
			FOM	1.56～ 50	6.25	6.25	12.5
			FRM	0.78～ >100	3.13	3.13	6.25
	1996 年	75	OFLX	0.20～ 50	0.39	0.39	0.78
			LFLX	0.39～ 100	0.78	0.78	1.56
			CMX	0.78～ >100	1.56	1.56	1.56
			FOM	1.56～ 25	6.25	6.25	12.5
			FRM	0.78～ >100	1.56	3.13	3.13
MRSA	1993 年	22	OFLX	0.39～ >100	25	50	>100
			LFLX	0.78～ >100	100	>100	>100
			CMX	6.25～ >100	100	>100	>100
			FOM	6.25～ >100	100	>100	>100
			FRM	>100	>100	>100	>100
	1996 年	25	OFLX	0.20～ >100	50	>100	>100
			LFLX	0.39～ >100	100	>100	>100
			CMX	0.78～ >100	>100	>100	>100
			FOM	3.13～ >100	>100	>100	>100
			FRM	0.78～ >100	>100	>100	>100

## V. 治療に関する項目

CNS に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
				Range	50%	80%	90%
CNS	1993 年	25	OFLX	0.20 ~ 100	0.39	3.13	25
			LFLX	0.20 ~ >100	0.78	12.5	100
			CMX	0.39 ~ >100	0.78	12.5	100
			FOM	1.56 ~ >100	6.25	12.5	>100
			FRM	0.78 ~ >100	3.13	>100	>100
	1996 年	25	OFLX	0.20 ~ >100	0.39	50	>100
			LFLX	0.39 ~ >100	0.78	>100	>100
			CMX	0.39 ~ >100	6.25	25	>100
			FOM	0.78 ~ >100	3.13	12.5	>100
			FRM	0.78 ~ >100	1.56	6.25	50

### b) レンサ球菌属

レンサ球菌属に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
				Range	50%	80%	90%
レンサ球菌属	1993 年	100*	OFLX	0.78 ~ 50	3.13	6.25	12.5
			LFLX	1.56 ~ >100	6.25	25	50
			CMX	$\leq 0.025$ ~ 1.56	$\leq 0.025$	0.05	0.1
			FOM	3.13 ~ 100	6.25	12.5	25
			FRM	>100	>100	>100	>100
	1996 年	100*	OFLX	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25	6.25
			LFLX	1.56 ~ 25	6.25	12.5	12.5
			CMX	$\leq 0.025$ ~ 3.13	$\leq 0.025$	0.2	0.39
			FOM	1.56 ~ 50	6.25	12.5	25
			FRM	50 ~ >100	>100	>100	>100

\* : *S. pyogenes* 30 株、*S. pneumoniae* 50 株、*S. agalactiae* 4 株、*S. oralis* 7 株、*S. mitis* 5 株、*S. salivarius* 4 株

### c) プロテウス属

プロテウス属に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
				Range	50%	80%	90%
プロテウス属	1993 年	20*	OFLX	$\leq 0.025$ ~ 12.5	0.05	0.1	0.2
			LFLX	0.05 ~ 50	0.1	0.2	0.78
			CMX	$\leq 0.025$ ~ 12.5	$\leq 0.025$	0.05	0.1
			FOM	3.13 ~ 100	6.25	12.5	50
			FRM	1.56 ~ >100	3.13	>100	>100
	1996 年	20*	OFLX	$\leq 0.025$ ~ >100	0.05	0.1	3.13
			LFLX	$\leq 0.025$ ~ >100	0.1	0.2	6.25
			CMX	$\leq 0.025$ ~ 3.13	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
			FOM	1.56 ~ >100	3.13	12.5	25
			FRM	1.56 ~ 50	3.13	6.25	12.5

\* : *P. mirabilis* 15 株、*P. vulgaris* 5 株



## V. 治療に関する項目

### d) 緑膿菌

緑膿菌に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
				Range	50%	80%	90%
緑膿菌	1993年	95	OFLX	0.1 ~ >100	1.56	12.5	25
			LFLX	0.2 ~ >100	1.56	25	100
			CMX	6.25 ~ >100	50	100	>100
			FOM	3.13 ~ >100	12.5	50	100
			FRM	1.56 ~ >100	50	>100	>100
	1996年	95	OFLX	0.1 ~ >100	1.56	25	100
			LFLX	0.2 ~ >100	3.13	50	>100
			CMX	6.25 ~ >100	25	100	>100
			FOM	1.56 ~ >100	50	>100	>100
			FRM	1.56 ~ >100	25	>100	>100

### e) インフルエンザ菌

インフルエンザ菌に対する経年的 MIC 分布

菌種	検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
				Range	50%	80%	90%
インフルエンザ菌	1993年	25	OFLX	$\leq 0.025 \sim 0.39$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05
			LFLX	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.05	0.1
			CMX	$\leq 0.025 \sim 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
			FOM	3.13 ~ 100	6.25	12.5	25
			FRM	6.25 ~ 100	25	50	50
	1996年	25	OFLX	$\leq 0.025 \sim 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05
			LFLX	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025$	0.05	0.1
			CMX	$\leq 0.025 \sim 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05
			FOM	0.78 ~ >100	6.25	50	100
			FRM	6.25 ~ 50	25	25	50

### f) 全測定菌種

全測定菌種に対する経年的 MIC 分布

検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )							
			$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13
1993年	560	OFLX	27	30	27	48	94	55	87	71
		LFLX	8	18	29	27	58	75	56	86
		CMX	143	25	10	11	11	39	59	11
		FOM							4	78
		FRM					4	9	63	64
1996年	560	OFLX	36	28	28	41	93	40	67	78
		LFLX	20	23	26	26	57	86	45	63
		CMX	139	21	17	13	19	30	56	9
		FOM						6	26	73
		FRM	1		2	2	4	18	66	68

## V. 治療に関する項目

検出年	株数	薬剤名	MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )								
			6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	80%	90%
1993年	560	OFLX	34	34	26	13	5	9	0.78	6.25	12.5
		LFLX	69	24	34	24	22	30	3.13	12.5	50
		CMX	10	25	54	46	42	74	1.56	100	>100
		FOM	126	111	43	41	35	122	12.5	>100	>100
		FRM	23	18	49	28	23	279	100	>100	>100
1996年	560	OFLX	38	19	18	16	16	42	1.56	6.25	100
		LFLX	72	31	21	15	14	61	1.56	12.5	>100
		CMX	23	44	52	34	28	75	1.56	50	>100
		FOM	102	79	45	33	32	164	12.5	>100	>100
		FRM	59	42	51	32	30	185	25	>100	>100

### g) 開発時の臨床分離株（1988年検出株）との MIC<sub>80</sub> の比較

1988年及び1996年検出株に対する OFLX の MIC<sub>80</sub>

菌種	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	1988年	1996年
黄色ブドウ球菌	0.78 (269)	1.56 (100)
CNS	0.78 (155)	50 (25)
レンサ球菌属	3.13 (45)	6.25 (100)
プロテウス属	0.2 (15)	0.1 (20)
緑膿菌	6.25 (109)	25 (95)
インフルエンザ菌	$\leq 0.05$ (8)	$\leq 0.025$ (25)
全検出菌	3.13 (746)	6.25 (560)

( ) 株数

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (7) その他

#### 起炎菌別臨床効果<sup>3~8)</sup>

国内で実施された臨床試験のうち、第Ⅲ相二重盲検比較試験を除く試験において起炎菌が検出された症例での臨床効果は次のとおりであった。

起炎菌		疾患名	中 耳 炎 (有効率)	外 耳 炎 (有効率)	計 (有効率)
グラム陽性		ブドウ球菌属	122/133 (91.7%)	38/48 (79.2%)	160/181 (88.4%)
		レンサ球菌属	14/17 (82.4%)	2/4 (50.0%)	16/21 (76.2%)
		<i>S.morbillosum</i>	1/1 (100%)		1/1 (100%)
		そ の 他	13/15 (86.7%)	4/5 (80.0%)	17/20 (85.0%)
グラム陰性		インフルエンザ菌	6/6 (100%)		6/6 (100%)
		プロテウス属	5/9 (55.6%)		5/9 (55.6%)
		緑 膿 菌	23/27 (85.2%)	11/13 (84.6%)	34/40 (85.0%)
		<i>P.prevotii</i>	0/1 (0.0%)		0/1 (0.0%)
		そ の 他	30/35 (85.7%)	5/5 (100%)	35/40 (87.5%)

有効率=有効以上例数/臨床効果採用延べ例数

#### 他剤無効例に対する臨床効果及び細菌学的効果

国内で実施された臨床試験のうち、第Ⅲ相二重盲検比較試験を除く試験において、投与開始前7日以内に他剤が無効のため中止された後、オフロキサシン耳科用液が投与された症例での臨床効果、細菌学的効果は次のとおりであった。

(薬剤名は試験実施時のものである。)

薬剤群	薬 剤 名	臨 床 効 果	細 菌 学 的 効 果
		有 効 率	消 失 率
点耳剤	ベ ス ト ロ ン	87.5% (7/8)	100 % (5/5)
	ホ ス ミ シ ン	50.0% (1/2)	(0/1)
	リ ン デ ロ ン A	60.0% (3/5)	100 % (2/2)
	ポ リ ミ キ シ ン B	(0/1)	(0/0)
	小 計	68.8% (11/16)	87.5% (7/8)
経口剤	ケ フ ラ ー ル	92.9% (13/14)	100 % (11/11)
	セ フ ス パ ン	100 % (3/3)	100 % (2/2)
	オ ー グ メ ン チ ン	100 % (2/2)	(1/1)
	サ ワ シ リ ン	100 % (2/2)	(1/1)
	そ の 他	75.0% (3/4)	100 % (4/4)
	小 計	92.0% (23/25)	100 % (19/19)
注射剤	モダシン、セファメジン	100 % (2/2)	100 % (2/2)
合 計		83.7% (36/43)	96.6% (28/29)

有効率=有効以上例数/臨床効果採用延べ例数  
消失率=消失例数/細菌学的効果採用延べ例数

## 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

ピリドンカルボン酸系化合物：レボフロキサシン水和物 (LVFX)、ノルフロキサシン (NFLX)、シプロフロキサシン塩酸塩 (CPFX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX)等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オフロキサシンは、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA 複製を阻害する<sup>13~17</sup>。抗菌作用は殺菌的であり、MIC 濃度において溶菌が認められた<sup>18~20</sup> (in vitro)。哺乳動物細胞のトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性は、細菌の DNA ジャイレース (トポイソメラーゼⅡ) 阻害活性及びトポイソメラーゼⅣ阻害活性よりはるかに弱いことが認められている<sup>21</sup>。

トポイソメラーゼⅡに対する阻害活性 (in vitro 試験)

	IC <sub>50</sub> ±SD (µg/mL)			選択性	
	Gyr ( <i>E.coli</i> KL-16)	TopoⅣ ( <i>S.aureus</i> FDA209-P)	TopoⅡ (human placenta)	TopoⅡ / Gyr	TopoⅡ / TopoⅣ
OFLX	0.71±0.07	4.17±1.25	2,221±48	3,129	532
LVFX	0.39±0.00	2.36±0.41	1,854±35	4,754	786

Gyr : DNA gyrase、TopoⅣ : TopoisomeraseⅣ、TopoⅡ : TopoisomeraseⅡ

<参考：レボフロキサシン水和物における各種細菌の標的酵素に対する阻害活性 (in vitro 試験) ><sup>17,22~25</sup>

DNA ジャイレース (トポイソメラーゼⅡ) 活性とトポイソメラーゼⅣ活性のどちらを強く阻害するかは細菌によって異なり、本剤の活性本体であるレボフロキサシン水和物では、各種細菌の阻害活性は以下の通りである。

	IC <sub>50</sub> (µg/mL)									
	<i>E.coli</i> (DH1, KL-16)		<i>P.aeruginosa</i> (wild type)		<i>S.aureus</i> (FDA 209-P)		<i>S.pneumoniae</i> (J24)		<i>E.faecalis</i> (ATCC19433)	
	Gyrase	TopoⅣ	Gyrase	TopoⅣ	Gyrase	TopoⅣ	Gyrase	TopoⅣ	Gyrase	TopoⅣ
LVFX	0.38	5.95	0.88	4.96	31	2.3	49.7	17.6	28.1	8.49

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

オフロキサシンは、グラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンスシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌を含む外耳炎、中耳炎病原由来菌株に対し、抗菌活性を示した<sup>18~20</sup> (in vitro あるいはマウス)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1) 標準菌株に対する抗菌力

#### ① グラム陽性菌<sup>18)</sup>

接種菌量 10<sup>6</sup> cfu/mL

菌 株	MIC (μg/mL)				
	OFLX	NFLX	PPA	NA	GM
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P TJ-1	0.20	0.20	6.25	>100	0.05
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.20	0.39	12.5	25	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	1.56	3.13	100	>100	6.25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.05	0.20	3.13	6.25	0.05

OFLX : オフロキサシン NFLX : ノルフロキサシン PPA : ピペミド酸水和物 NA : ナリジクス酸

GM : ゲンタマイシン硫酸塩

#### ② グラム陰性菌<sup>18)</sup>

接種菌量 10<sup>6</sup> cfu/mL

菌 株	MIC (μg/mL)				
	OFLX	NFLX	PPA	NA	GM
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.05	1.56	6.25	0.39
<i>E. coli</i> K12C600	0.05	0.05	1.56	12.5	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	≦0.025	≦0.025	1.56	3.13	0.20
<i>Salmonella typhimurium</i> IID-971	0.10	0.05	1.56	12.5	0.39
<i>S. typhi</i> 901	≦0.025	≦0.025	1.56	12.5	0.20
<i>S. paratyphi</i> 1015	≦0.025	≦0.025	0.78	3.13	0.20
<i>S. enteritidis</i> G14	≦0.025	≦0.025	1.56	3.13	0.20
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.20	0.10	1.56	6.25	0.78
<i>E. cloacae</i> 963	0.10	0.10	1.56	12.5	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.20	0.10	3.13	12.5	0.78
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.05	0.05	1.56	3.13	0.20
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.20	0.10	1.56	6.25	3.13
<i>P. morgani</i> IFO 3848	0.05	≦0.025	1.56	0.78	0.20
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.20	0.10	1.56	6.25	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3445	1.56	1.56	25	>100	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	0.78	0.78	12.5	>100	0.78
<i>P. aeruginosa</i> PA01	0.78	0.20	12.5	50	1.56

## VI. 薬効薬理に関する項目

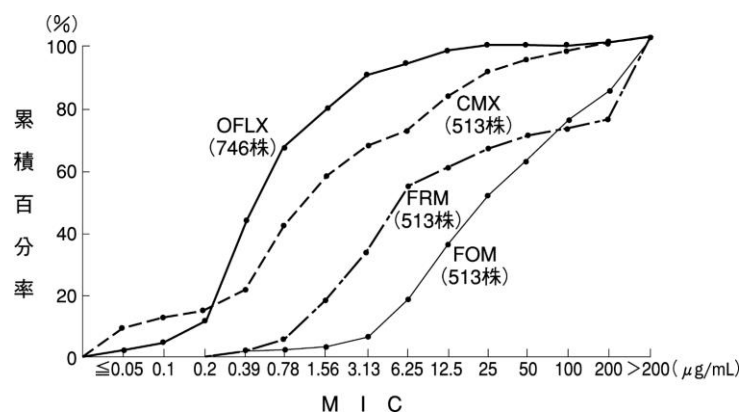
### ③ 偏性嫌気性菌<sup>26)</sup>

接種菌量 10<sup>6</sup> cfu/mL

菌 株		MIC (μg/mL)			
		OFLX	NFLX	PPA	NA
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Streptococcus intermedius</i> GAI 1207	3.13	12.5	400	200
	<i>Peptococcus magnus</i> ATCC 14956	1.56	12.5	200	200
	<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.39	1.56	200	200
	<i>P. prevotii</i> GAI 1667	0.39	3.13	200	400
	<i>P. asaccharolyticus</i> GAI 1754	6.25	6.25	200	200
	<i>P. saccharolyticus</i> ATCC 18953	0.78	1.56	50	200
	<i>Peptostreptococcus micros</i> GAI 1602	0.20	0.20	25	25
	<i>Veillonella parvula</i> GAI 2519	0.39	0.78	25	6.25
	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	1.56	3.13	50	12.5
	<i>C. difficile</i> GAI 0569	12.5	100	400	400
	<i>C. difficile</i> GAI 0774	12.5	50	400	200
	<i>C. difficile</i> GAI 0781	12.5	50	400	200
	<i>C. difficile</i> GAI 0858	12.5	50	400	400
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	1.56	25	200	400
	<i>B. fragilis</i> GAI 0492	12.5	200	400	200
	<i>B. fragilis</i> GAI 1859	6.25	25	200	200
	<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	3.13	50	100	200
	<i>B. melaninogenicus</i>				
	<i>ss. melaninogenicus</i> GAI 0410	0.78	6.25	50	100
	<i>ss. melaninogenicus</i> GAI 0411	1.56	6.25	50	100
	<i>ss. intermedius</i> GAI 0416	0.78	3.13	6.25	50
	<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0413	1.56	6.25	50	200
	<i>Vibrio succinogenes</i> GAI 0886	0.20	0.20	12.5	25
	<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	25	100	200	400
<i>F. mortiferum</i> GAI 0341	25	100	400	400	

### 2) 臨床分離株（中耳炎、外耳炎由来）に対する抗菌力<sup>27)</sup>

#### ① 全臨床分離株の感受性



薬 剤	OFLX	CMX	FOM	FRM
MIC <sub>80</sub>	3.13	12.5	200	>200

OFLX : オフロキサシン    CMX : セフメノキシム塩酸塩    FOM : ホスホマイシン    FRM : フラジオマイシン  
硫酸塩

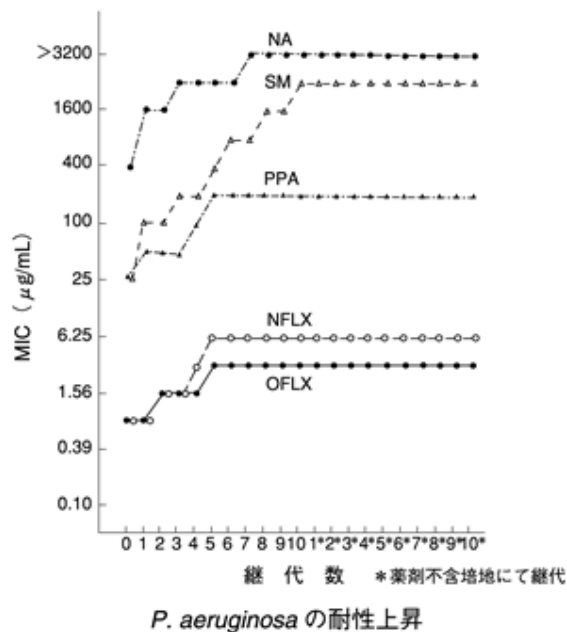
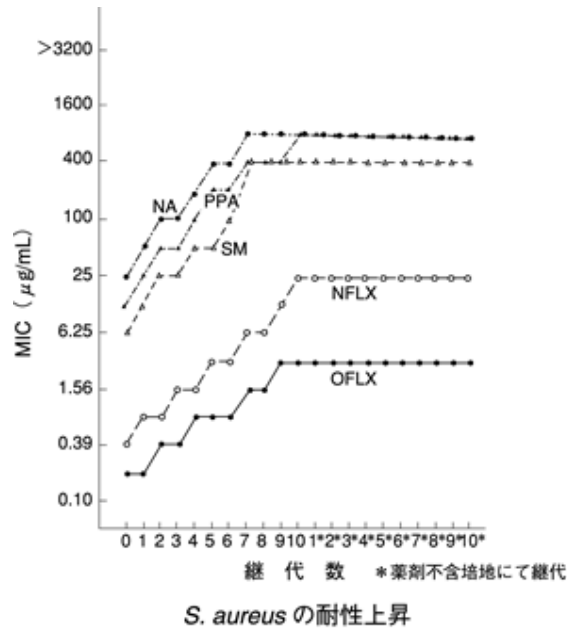
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 耐性獲得試験

#### ①耐性上昇試験<sup>19)</sup>

増量継代法によるオフロキサシンの耐性上昇試験において、10代継代までにオフロキサシンは *S. aureus* に対して16倍のMIC上昇が *P. aeruginosa* に対しては4倍のMIC上昇が認められたが、その程度は他のキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗生物質に比し低いものであった。

耐性を獲得した菌を薬剤非含有培地で、さらに10代まで継代したが、耐性は維持された。



SM : ストレプトマイシン硫酸塩

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②耐性菌出現頻度試験<sup>28)</sup>

*S.aureus*では、5×MICにおいてごく低頻度に耐性株の出現が認められたが、10×MIC、20×MICにおいては認められなかった。*P.aeruginosa*では、5×MIC、10×MICにおいてごく低頻度に耐性株の出現が認められたが、20×MICにおいては認められなかった。*S.pneumoniae*では、5×MIC、10×MIC、20×MICいずれにおいても耐性株の出現は認められなかった。

菌種	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	頻度		
		5×MIC	10×MIC	20×MIC
<i>S.aureus</i>	0.1	10 <sup>-9</sup>	—	—
<i>P.aeruginosa</i>	0.5	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-9</sup>	—
<i>S.pneumoniae</i>	1.0	—	—	—

### 4) モルモット中耳感染治療試験

モルモット中耳感染モデルを作成し、0.5%オフロキサシン耳科用液の中耳腔投与による治療効果をコントロール群と比較した結果、オフロキサシン耳科用液の優れた治療効果が示された。治療試験の概要を以下に示す。

動物	モルモット (体重: 250~300g)
試験材料	0.5%オフロキサシン耳科用液投与群 5匹 (10耳) コントロール投与群* 5匹 (10耳)
方法	<i>H. influenzae</i> をモルモット中耳腔に接種 (10 <sup>8</sup> cfu/耳) 5日後に中耳炎成立を確認し、その後各薬剤を1日1回0.2mL、7日間連続投与した。 投与終了後、下記観察項目により治療効果を判定した。
観察項目	細菌検査、中耳腔内滲出液量、鼓膜発赤、鼓室粘膜発赤・浮腫
試験結果	感染5日後では、多くが <i>S. aureus</i> に交代していたが、いずれの中耳腔内も多量の膿汁を認め感染が成立していた。 薬剤投与7日後の <i>S. aureus</i> 検出耳はオフロキサシン群が減少 (4耳→1耳)、コントロール群が増加 (2耳→7耳) していた。中耳分泌物はオフロキサシン群で10耳中7耳で消失、残りの3耳中1耳では菌が分離されず、菌陰性化率は80.0%であった。また、コントロール群では10耳中1耳で消失、残りの9耳からは菌が分離され、菌陰性化率は10.0%であった。中耳腔内滲出液量、鼓室粘膜発赤・浮腫の改善においては、オフロキサシン群がコントロール群に比し有意に優れ、オフロキサシン耳科用液の有効性が実験モデルにおいて示された。

\*オフロキサシン耳科用液基剤  
塩化ナトリウム  
ベンザルコニウム塩化物



## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 成人患者<sup>8)</sup>

中耳腔内に 0.3% オフロキサシン水溶液を 1 回 10 滴、1 日 2 回、計 14 回点耳・耳浴した場合、30 分後の血清中濃度は 0.009~0.012 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と低値であった。

##### 2) 小児患者<sup>10)</sup>

小児患者（平均 5.7 歳）の中耳腔内に 0.3% オフロキサシン水溶液 5 滴を単回点耳・耳浴した場合、120 分後までの血清中濃度は 0.013 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下と低値であった。

#### <参考>

1) オフロキサシンの経口投与は、フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用で痙攣を起こすおそれがある。しかし、本剤の点耳・耳浴による局所投与の場合には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して 1/100 程度と低値であり、これら消炎鎮痛剤との併用で痙攣が誘発される可能性はほとんどないと推定された。

2) 小児に対するオフロキサシンの経口投与は、幼若動物で関節異常が認められており、安全性が確立していないので禁忌である。しかし、本剤の点耳・耳浴による局所投与の場合には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して 1/100 程度と低値であり、小児を対象とした臨床試験においても安全性が認められた。

注) 本剤の承認用量は、1 回 6~10 滴を 1 日 2 回（成人）である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

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) その他

該当しない

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性<sup>29)</sup>

##### 1) 中耳粘膜

成人患者 1 例の中耳腔内に 0.3% オフロキサシン水溶液を 1 回 10 滴、1 日 2 回、計 19 回点耳・耳浴した場合、90 分後の中耳粘膜中濃度は 19.5 $\mu\text{g/g}$  であった。また、成人患者の中耳腔内に 0.5% オフロキサシン水溶液を 1 回 10 滴、1 日 2 回点耳・耳浴した場合の中耳粘膜中濃度は、30、60 及び 75 分後にそれぞれ 50、320 及び 35 $\mu\text{g/g}$  であった。

##### 2) 耳漏

穿孔性慢性化膿性中耳炎で、炎症が強く耳漏が多量に流出している患者 3 例に 0.1% オフロキサシン水溶液 10 滴を単回点耳・耳浴した場合、点耳 10 分後及び 30 分後の耳漏中濃度はそれぞれ 766~827 $\mu\text{g/mL}$  及び 107~610 $\mu\text{g/mL}$  であった。

<参考：モルモット><sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C-オフロキサシンを用いた、モルモットでの全身オートラジオグラフィ実験では、中耳に投与して 2 時間後、投与した中耳腔及び内耳の蝸牛内リンパ液中に高濃度の放射能分布を認めるものの、投与部位に近い脳周辺部位においては放射能分布が認められず、本剤が中耳腔から直接脳

## VII. 薬物動態に関する項目

内移行しないことが判明した。また、投与された耳と反対側の耳組織に有意な放射能分布が認められ、本剤が血中を介して耳組織へ比較的高濃度に移行することが示された。また、8時間のオートラジオグラムを画像解析し、半定量的な検討を行った結果、組織内濃度順位は投与部位である中耳腔が最も高く、ついで内耳蝸牛、外耳の順であり、脳内濃度はほぼバックグラウンドレベルであった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト5例にオフロキサシン 200mg を単回経口投与した場合の血清蛋白結合率は、投与後1時間で平均20%であった。また、<sup>14</sup>C-オフロキサシンの *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は血清中濃度約 1 $\mu$ g/mL 及び約 10 $\mu$ g/mL において同様の値を示し、超遠心分離法で約30%、ゲル濾過法で0.5~0.6%であった。

以上より、その結合はほとんどが極めて解離しやすい可逆的な結合であることが明らかとなった。

ラット、イヌ、サルに <sup>14</sup>C-オフロキサシン 20mg/kg を単回経口投与した後の血清蛋白結合率は経時的にほぼ一定であり、それぞれ 44.9~52.9、45.8~51.6、26.4~31.4%であった<sup>31)</sup>。

#### <sup>14</sup>C-オフロキサシンの血清蛋白結合率

(ラット、イヌ、サル 20mg/kg 単回経口投与)

時間 (hr)	血清蛋白結合率 (%)		
	ラット	イヌ	サル
0.5	47.3	51.6	27.8
1	44.9	50.8	29.7
2	45.7	45.8	28.1
4	45.5	48.6	26.4
8	50.0	47.5	31.4
12	52.9	N.T. <sup>a)</sup>	N.T.

a) not tested.

mean(n=4)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：モルモット><sup>30)</sup>

モルモットに 0.3%<sup>14</sup>C-オフロキサシン水溶液を中耳腔内に単回投与し、投与後 0~24 時間での尿中代謝物を検討した結果、未変化体が大部分 (87%) であり、脱メチル体、N-オキサイド、グルクロン酸抱合体がわずかに認められた。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

代謝物 *N*-脱メチル体に活性がある。保存標準株に対する抗菌力を未変化体と比較すると腸内細菌及び *P.aeruginosa* に対してはほぼ同程度の抗菌力を示し、グラム陽性菌及び *P.aeruginosa* を除くブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対してはやや劣る抗菌力を示した。

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

## 11. その他

該当しない

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はレボフロキサシン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1 参照]

解説：動物実験では抗原性が認められていないが、錠剤で発疹、そう痒等の過敏症状が認められている他、本剤の臨床試験でも点耳部位のそう痒感が認められている。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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：長期間投与が必ずしも治療効果を高めることにはならず、4週間を超える投与が必要である症例はそれほど多くないものと考えられる。また、本剤に反応不良である症例に漫然と長期投与することは、いたずらに起炎菌の耐性化を促したり、真菌への菌交代を惹起することにもつながる可能性がある。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤又はレボフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)[2.参照]

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

### (7) 小児等

設定されていない

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

<参考>

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度<参考>」参照

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

#### 11. 副作用

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

#### 11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	—	過敏症状
耳	耳痛	外耳道発赤
その他	—	頭痛、菌交代症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状態で使用すること。

14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。

解説：14.1.1 点耳の際に、薬液の温度が低く体温と差があると、物理的刺激によるめまい感の発生頻度が高くなるといわれている。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

オフロキサシンの経口投与により、動物実験（幼若犬、幼若ラット）で関節異常が認められている。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、平滑筋その他に及ぼす影響について検討した結果、臨床上特に問題となる著変は認められなかった<sup>32)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値<sup>33)</sup>

(mg/kg)

投与経路	動物性	マウス		ラット		イヌ	サル
		雄	雌	雄	雌		
経口		5,450	5,290	3,590	3,750	>200	500 ~1,000
静脈内		208	233	273	276	>70	—
皮下		>10,000		7,070	9,000	—	—

経口投与時の症状としてマウス、ラット、サルでは自発運動低下、眼瞼下垂、呼吸抑制、痙攣、振戦が認められ、イヌでは嘔吐が観察された。死因は症状経過、剖検所見（肺のうっ血）から呼吸抑制と考えられた。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考：経口投与>

##### 1) 4週間投与（ラット、イヌ、サル）

ラットに 30、90、270、810mg/kg を 4 週間経口投与した結果、270mg/kg 投与群で流涎、軟便、粗毛、体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、尿中 Na<sup>+</sup>低下が観察された。さらに 810mg/kg 投与群では血清 Al-P 上昇、関節軟骨表層部基質の粗しょう化も認められた（最大無作用量は 90mg/kg/日）<sup>34)</sup>。

イヌに 12.5、50、200mg/kg を 4 週間経口投与した結果、50mg/kg 投与群で嘔吐、流涎、自発運動低下などの症状が観察され、病理所見として関節軟骨の水疱及びびらん形成、胸腺の萎縮が認められた。200mg/kg 投与群では、これらのほかに脱水性あるいは低栄養性の諸変化が認められ、1 例が重篤な脱水症状を示し瀕死状態に陥った（最大無作用量は 12.5mg/kg/日）<sup>35)</sup>。

サルに 20、60、180mg/kg を 4 週間経口投与した結果、20mg/kg 投与群では少数例にごく一過性の下痢が認められたが、全般的には投与による悪影響を示唆する所見は認められなかつ

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

た。60 及び 180mg/kg 投与群では下痢が頻発し、特に 180mg/kg 投与群では下痢症状の著しかった 2 例が急性胃拡張又は電解質平衡の乱れを呈して死亡した。他に各投与群を通じて、本剤による菌交代現象と思われるカンジダ症が散見され、また 60 及び 180mg/kg 投与群の少数例に肝細胞及び核の軽度の腫大が認められた（最大無作用量は 20mg/kg/日）。

### 2) 26 週間投与（ラット）及び 12 ヶ月間投与（サル）

ラットに 10、30、90、270mg/kg を 26 週間経口投与した結果、90mg/kg 投与群では流涎、盲腸拡張及び大腿骨顆の自然発生病変の増強が認められた。270mg/kg 投与群では、これらに加えて軟便、副腎束状帯細胞の脂質の増加が観察された（最大無作用量は 30mg/kg/日）<sup>36)</sup>。

サルに 10、20、40mg/kg を 12 ヶ月間経口投与した結果、各投与群ともに、一般観察、臨床検査、臓器重量、剖検所見を通じて本薬物に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>37)</sup>

該当資料なし

<参考：経口投与>

#### 1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）

ラット経口投与では 10、60、360mg/kg の用量で雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。

#### 2) 器官形成期（ラット、ウサギ）

ラット経口投与で 10mg/kg の用量では胎児に対する影響は認められなかったが、90mg/kg 以上の用量で胎児の発育抑制が、また、810mg/kg の用量で胎児に骨格変異の出現が認められた。しかし 810mg/kg までの用量で催奇形作用は認められなかった。ウサギ経口投与でも 10、40、160mg/kg までの用量で催奇形作用は認められなかった。

#### 3) 周産期・授乳期（ラット）

ラット経口投与では 10、60、360mg/kg の用量で母動物の分娩、出生後の児への影響は認められなかった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

タリビッド耳科用液と同一成分を有するタリビッド点眼液は、中耳粘膜より感受性が高いといわれる眼粘膜における刺激性試験で何ら異常を示さなかった<sup>38)</sup>（「IX.2.(7) 4) 眼に対する影響」参照）。

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

＜参考：経口投与含む＞

### 1) 抗原性試験<sup>39)</sup>

モルモットを用いた全身アナフィラキシー反応、同種 PCA 反応、受身血球凝集反応、寒天ゲル内沈降反応、ウサギを用いた異種 PCA 反応、受身血球凝集反応及びマウスを用いた特異的 IgE 抗体産生に関する検討においては抗原性は認められなかった。

また、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験により、オフロキサシンは皮膚感作能を全く示さなかった。

### 2) 変異原性試験<sup>40)</sup>

*B.subtilis* を用いた rec-assay において陽性の成績が得られたことから DNA 損傷作用が疑われたが、チャイニーズハムスター培養細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験、ならびにヒト胎児細胞を用いた不定期 DNA 合成試験ではいずれも陰性の成績が得られ、哺乳動物細胞に対しては DNA 損傷作用を持たないことが明らかになった。また、*S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた復帰変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 染色体異常試験、マウス小核試験ならびにマウス優性致死試験においても、突然変異誘発作用を示さなかった。

### 3) 腎に対する影響

ウサギに 10 日間経口投与し、腎の各種機能検査及び形態学的検索を行った結果、50、200mg/kg の用量で異常は認められなかった<sup>41)</sup>。

### 4) 眼に対する影響

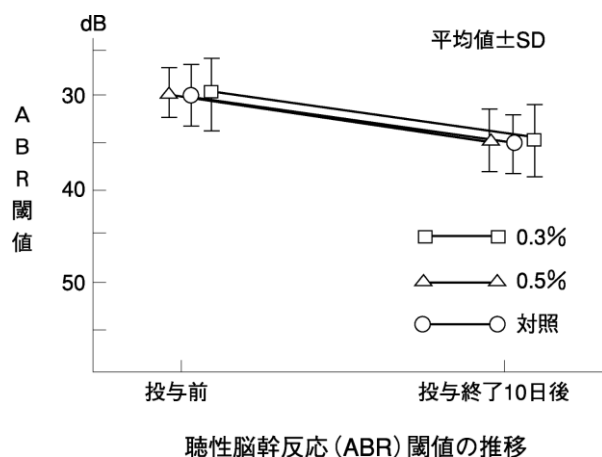
ウサギ眼に 0.3% 及び 0.5% のオフロキサシン水溶液を 1 日 4 回、4 週間点眼し、眼科的検査、眼の病理学的検査を行った結果、異常は認められなかった<sup>38)</sup>。

### 5) 聴器に対する影響

モルモットに 4 週間経口投与し、聴覚検査、聴器の光顕的及び走査電顕的検査を行った結果、100、200mg/kg の用量で異常は認められなかった。

鼓膜穿孔を施したモルモットの中耳腔に 0.3% 及び 0.5% オフロキサシン水溶液を注入し、聴力の推移及び内耳・中耳腔の病理組織学的な所見について、溶解液を対照として検討した結果、オフロキサシン水溶液は投与前後で聴力の推移に有意な変化を示さず、蝸牛有毛細胞や中耳粘膜に対する影響も認められなかった<sup>42)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目



また、モルモットの鼓室内に 0.5%オフロキサシン水溶液及び 4%ゲンタマイシン溶液を注入し、基剤耳科用液を対照として蝸牛に及ぼす影響を聴性脳幹反応及び走査電顕により検討した結果、オフロキサシン投与群、溶解液投与群ではともに異常所見は認められなかった<sup>43)</sup>。

### 6) 関節に対する影響

#### <毒性試験>

##### イヌ

幼若イヌ (3~4 ヶ月齢) に 5、10、20、40、60、180mg/kg を 7 日間経口投与し、関節毒性を検討した結果、5mg/kg 群で異常は認められなかったが、10mg/kg 群の 1 例及び 20mg/kg 以上の用量で全例に関節軟骨の水疱又はびらん形成が認められた。

また、若齢イヌ (9 ヶ月齢) に 80mg/kg を 7 日間経口投与した場合でも、同様の変化が認められた。

成熟イヌ (12~13 ヶ月齢) においては変化は認められなかった。

##### ラット

幼若ラット (4 週齢) に 30、100、300、900mg/kg を 7 日間経口投与し、関節毒性を検討した結果、100mg/kg までの用量では異常は認められなかったが、300mg/kg 以上で関節軟骨の水疱又はびらん形成が認められた。

また、若齢ラット (6 週齢) に 900mg/kg を 7 日間経口投与した場合でも、同様の変化が認められた。

成熟ラット (8、10 週齢) においては変化は認められなかった。

#### <回復試験>

##### イヌ

幼若イヌ (4~5 ヶ月齢) に 40mg/kg を 7 日間経口投与し、その後 13 週間の回復試験を実施した結果、水疱形成は全例認められず修復が認められた。

##### ラット

幼若ラット (4 週齢) に 900mg/kg を 7 日間経口投与し、その後 1 週、3 週、10 週間の回復試験を実施した結果、大腿骨顆では 3 週で修復過程を示唆する変化が、また 10 週では、修復

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

後期を示す所見が認められた。

以上、本剤の投与中止後、軟骨病変は悪化することなく徐々に修復に向かうことが判明した。

### <参考>

小児に対するオフロキサシンの経口投与は、幼若動物で関節異常が認められており、安全性が確立していないので禁忌である。しかしながら、本剤の点耳・耳浴による局所投与については、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して 1/100 程度と低値であり、小児を対象とした臨床試験においても安全性が認められているので使用可能である。

### 7) フェンブフェンとの相互作用

1 群 10 匹のマウスにオフロキサシン 500、1000、1500mg/kg とビフェニル酢酸（フェンブフェンの活性代謝物）100、200、400mg/kg を同時経口投与した結果、痙攣を誘発した割合は以下のものであった<sup>44)</sup>。

#### オフロキサシンとビフェニル酢酸（BPAA）同時経口投与による痙攣誘発（マウス）

	BPAA (mg/kg)									
	100			200			400			
	CL	TN	L	CL	TN	L	CL	TN	L	
(mg/kg)										
OFLX	500	0	0(0)	0	0	0(0)	0	0	0(0)	0
	1000	0	0(0)	20	0	0(0)	20	60	60(60)	80
	1500	60	20(0)	80	100	0(0)	100			

CL：間代性痙攣%、TN：強直性痙攣（伸展痙攣）%、L：24 時間後の致死率%

### <参考>

オフロキサシンの経口投与においては、フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用で痙攣を起こすおそれがある。しかしながら、本剤の点耳・耳浴による局所投与の場合には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して 1/100 程度と低値であることから、これら消炎鎮痛薬との併用で痙攣が誘発される可能性はほとんどないものと推定される。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：点耳・耳浴の方法、ボトルの開封方法

（アルフレッサ ファーマ株式会社 HP <https://www.alfresa-pharma.co.jp/medical/iyaku/>）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：タリビッド錠 100mg、タリビッド点眼液 0.3%、タリビッド眼軟膏 0.3%等

同 効 薬：局所外用セフメノキシム塩酸塩、クロラムフェニコール外用液、局所外用ホスホマイシンナトリウム等

### 7. 国際誕生年月日

1985年4月16日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 タリビッド耳科用液	1992年3月27日	20400AMZ00783	1992年5月22日	1992年5月22日
販売名変更 タリビッド耳科用液 0.3%	2008年3月27日 (販売名変更による)	22000AMX01510	2008年6月20日 (販売名変更による)	2008年6月20日
製造販売承認承継	2020年9月1日	—	—	—

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1999年10月7日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

6年（1992年3月27日～1998年3月26日、終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タリビッド 耳科用液 0.3%	1329706Q1039	1329706Q1039	102328203	620007669

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 諸井黎明 他：化学療法の領域. 1989;5(8):1517-1528
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 3) 河村正三 他：耳鼻と臨床. 1990;36(補冊 3):523-536
- 4) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床. 1990;36(補冊 3):537-563
- 5) 中村 一 他：耳鼻咽喉科臨床. 1992;85(2):293-305
- 6) 高須賀信夫 他：耳鼻咽喉科展望. 1990;33(補冊 4):607-621
- 7) 川端五十鈴 他：医学と薬学. 1992;27(5):1328-1335
- 8) 石井正則 他：耳鼻咽喉科展望. 1990;33(補冊 4):595-605
- 9) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床. 1990;36(補冊 3):564-589
- 10) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床. 1990;36(補冊 3):590-604
- 11) 大山 勝 他：耳鼻と臨床. 1990;36(補冊 3):605-623
- 12) 松本好弘 他：Jpn J Antibiot. 1998;51(9):561-575
- 13) Fujimoto T and Mitsuhashi S : Chemotherapy. 1990;36(4):268-276 (PMID: 2174762)
- 14) Imamura M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(2):325-327 (PMID: 3032098)
- 15) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(2):309-312 (PMID: 1850968)
- 16) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(7):1489-1491 (PMID: 1656864)
- 17) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(11):2362-2366 (PMID: 9371334)
- 18) 佐藤謙一 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1-12
- 19) 五島瑳智子 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):22-46
- 20) 西野武志 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):62-83
- 21) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(5):1284-1287 (PMID: 9593169)
- 22) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(11):2623-2627 (PMID: 7872758)
- 23) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(8):2263-2268 (PMID: 11451683)
- 24) Onodera Y, et al. : J Antimicrob Chemother. 1999;44(4):533-536 (PMID: 10588315)
- 25) Onodera Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):1800-1804 (PMID: 12019093)
- 26) 賀川和宣 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):52-58
- 27) 出口浩一 他：Jpn J Antibiot. 1992;45(10):1342-1355
- 28) Smith JT : Arzneimittelforschung. 1990;40(1):65-68 (PMID: 2111135)
- 29) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科展望. 1992;35(補冊 6):497-502
- 30) 岡崎 治 他：耳鼻と臨床. 1990;36(1):47-55
- 31) 岡崎 治 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1185-1202
- 32) 小島 浩 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1148-1161
- 33) 大野広志 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1084-1090
- 34) 小野寺威 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1091-1104
- 35) 野村 護 他：Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1105-1121



- 36) 加藤道幸 他 : Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1122-1141
- 37) Takayama S, et al. : Arzneimittelforschung. 1986;36(8):1244-1248 (PMID: 3465327)
- 38) 山内秀泰 他 : 日本眼科紀要. 1985;36(12):2302-2311
- 39) 高見光孝 他 : Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1171-1178
- 40) 島田弘康 他 : Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1162-1170
- 41) 古濱和久 他 : Chemotherapy. 1984;32(Suppl 1):1142-1147
- 42) 佐藤喜一 他 : 耳鼻と臨床. 1989;35(1):58-64
- 43) 昇 卓夫 他 : 耳鼻と臨床. 1988;34(4):1028-1034
- 44) 河野健一 他 : 薬理と治療. 1994;22(4):1811-1821

### 2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月日	会社名
米国	OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops	2008年3月17日 <sup>注1)</sup> 2008年3月17日 <sup>注2)</sup>	Hi-Tech Pharmacal Co., Inc.
ベナン	OFLOCET	1998年5月8日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
ブルキナファソ	OFLOCET	1998年11月5日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
ブルンジ	OFLOCET	2004年2月10日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
チャド	OFLOCET	2007年12月14日	SANOFI-AVENTIS
コンゴ	OFLOCET	1998年12月15日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
コンゴ民主共和国	OFLOCET	2003年11月21日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
コートジボワール	OFLOCET	1998年2月5日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
フランス	OFLOCET	1998年11月5日	SANOFI-AVENTIS FRANCE
	OFLOCET, SOLUTION AURICULAIRE	1995年11月21日 1997年7月1日 <sup>注2)</sup>	SANOFI-AVENTIS FRANCE
ガボン	OFLOCET	1998年5月11日	—
ギニア	OFLOCET	—	SANOFI-AVENTIS FRANCE
マリ	OFLOCET	—	SANOFI-AVENTIS FRANCE
マルタ	OFLOCET	2005年9月29日 2005年10月29日 <sup>注2)</sup>	SANOFI-AVENTIS MALTA LTD
モロッコ	OFLOCET	1999年3月1日	MAPHAR
セネガル	OFLOCET	—	SANOFI-AVENTIS FRANCE
トーゴ	OFLOCET	—	SANOFI-AVENTIS FRANCE

注1) 承認（または仮承認）年月日、注2) 販売開始年月日（2013年10月現在）

国名	販売名	会社名
中国	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	第一三共（中国）投資有限公司
台湾	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	台湾第一三共股份有限公司
韓国	Tarivid Otic 0.3% 5ml	韓国第一三共株式会社&JEIL Pharmaceutical Co., Ltd.
タイ	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	Ouiheng International Healthcare Co., Ltd.
		Daiichi Sankyo(Thailand)Ltd.
香港	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	香港第一三共有限公司
インドネシア	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	PT. Kalbe Farma Tbk.
マレーシア	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	First Pharmaceutical Sdn. Bhd.
フィリピン	Inoflox Otic 3mg/ml 5ml	Unilab Laboratories, Inc. (Biomedis)
シンガポール	Tarivid Otic 3mg/ml 5ml	Ranbaxy Malaysia Sdn. Bhd. (Singapore Branch)

(2013年10月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops : Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. 2012年8月)	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Ofloxacin Otic Solution 0.3% is indicated for the treatment of infections caused by susceptible isolates of the designated microorganisms in the specific conditions listed below: <b>Otitis Externa</b> in adults and pediatric patients, 6 months and older, due to <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Staphylococcus aureus</i> .

**Chronic Suppurative Otitis Media** in patients 12 years and older with perforated tympanic membranes due to *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*.

**Acute Otitis Media** in pediatric patients one year and older with tympanostomy tubes due to *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

##### Otitis Externa

The recommended dosage regimen for the treatment of otitis externa is:

For pediatric patients (from 6 months to 13 years old): Five drops (0.25 mL, 0.75 mg ofloxacin) instilled into the affected ear once daily for seven days.

For patients 13 years and older: Ten drops (0.5 mL, 1.5 mg ofloxacin) instilled into the affected ear once daily for seven days.

The solution should be warmed by holding the bottle in the hand for one or two minutes to avoid dizziness which may result from the instillation of a cold solution. The patient should lie with the affected ear upward, and then the drops should be instilled. This position should be maintained for five minutes to facilitate penetration of the drops into the ear canal. Repeat, if necessary, for the opposite ear.

##### Acute Otitis Media in pediatric patients with tympanostomy tubes

The recommended dosage regimen for the treatment of acute otitis media in pediatric patients (from 1 to 12 years old) with tympanostomy tubes is:

Five drops (0.25 mL, 0.75 mg ofloxacin) instilled into the affected ear twice daily for ten days. The solution should be warmed by holding the bottle in the hand for one or two minutes to avoid dizziness which may result from the instillation of a cold solution. The patient should lie with the affected ear upward, and then the drops should be instilled. The tragus should then be pumped 4 times by pushing inward to facilitate penetration of the drops into the middle ear. This position should be maintained for five minutes. Repeat, if necessary, for the opposite ear.

##### Chronic Suppurative Otitis Media with perforated tympanic membranes

The recommended dosage regimen for the treatment of chronic suppurative otitis media with perforated tympanic membranes in patients 12 years and older is:

## XII. 参考資料

	<p>Ten drops (0.5 mL, 1.5 mg ofloxacin) instilled into the affected ear twice daily for fourteen days. The solution should be warmed by holding the bottle in the hand for one or two minutes to avoid dizziness which may result from the instillation of a cold solution. The patient should lie with the affected ear upward, before instilling the drops. The tragus should then be pumped 4 times by pushing inward to facilitate penetration into the middle ear. This position should be maintained for five minutes. Repeat, if necessary, for the opposite ear.</p>
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 4. 効能又は効果

##### 〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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、緑膿菌

##### 〈適応症〉

外耳炎、中耳炎

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈中耳炎〉

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

5.2 炎症が中耳粘膜に限局している場合に本剤による局所的治療が適用となる。しかし、炎症が鼓室周辺にまで及ぶような場合には、本剤による局所的治療以外、経口剤などによる全身的治疗を検討することが望ましい。

#### 6. 用法及び用量

通常、成人に対して、1回6～10滴を1日2回点耳する。点耳後は約10分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。小児に対しては、適宜滴数を減ずる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C (OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops : Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. 2012 年 8 月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

## 妊婦に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops : Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. 2012 年 8 月)	<p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p>Teratogenic effects  <b>Pregnancy Category C.</b> Ofloxacin has been shown to have an embryocidal effect in rats at a dose of 810 mg/kg/day and in rabbits at 160 mg/kg/day.</p> <p>These dosages resulted in decreased fetal body weights and increased fetal mortality in rats and rabbits, respectively. Minor fetal skeletal variations were reported in rats receiving doses of 810 mg/kg/day. Ofloxacin has not been shown to be teratogenic at doses as high as 810 mg/kg/day and 160 mg/kg/day when administered to pregnant rats and rabbits, respectively.</p> <p>Ofloxacin has not been shown to have any adverse effects on the developing embryo or fetus at doses relevant to the amount of ofloxacin that will be delivered ototopically at the recommended clinical doses.</p> <p>Nonteratogenic effects  Additional studies in the rat demonstrated that doses up to 360 mg/kg/day during late gestation had no adverse effects on late fetal development, labor, delivery, lactation, neonatal viability, or growth of the newborn. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ofloxacin Otic Solution should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>

## XII. 参考資料

### 授乳婦に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops : Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. 2012年8月)	<b>PRECAUTIONS</b>  <b>Nursing mothers</b> In nursing women, a single 200 mg oral dose resulted in concentrations of ofloxacin in milk which were similar to those found in plasma. It is not known whether ofloxacin is excreted in human milk following topical otic administration. Because of the potential for serious adverse reactions from ofloxacin in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授乳の継続 又は中止を検討すること。

### 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (OFLOXACIN - ofloxacin solution/ drops : Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. 2012年8月)	<b>PRECAUTIONS</b>  <b>Pediatric use</b> Safety and efficacy have been demonstrated in pediatric patients of the following ages for the listed indications: <ul style="list-style-type: none"> <li>• six months and older: otitis externa with intact tympanic membranes</li> <li>• one year and older: acute otitis media with tympanostomy tubes</li> <li>• twelve years and older: chronic suppurative otitis media with perforated tympanic membranes.</li> </ul> Safety and efficacy in pediatric patients below these ages have not been established. Although no data are available on patients less than 6 months, there are no known safety concerns or differences in the disease process in this population that will preclude use of this product. No changes in hearing function occurred in 30 pediatric subjects treated with ofloxacin otic and tested for audiometric parameters. Although quinolones, including ofloxacin, have been shown to cause arthropathy in immature animals after systemic administration, young growing guinea pigs dosed in the middle ear with 0.3% ofloxacin otic solution for one month showed no systemic effects, quinolone-induced lesions, erosions of the cartilage in weight-bearing joints, or other signs of arthropathy.

## XII. 参考資料

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9. 7 小児等」の項の記載はないが、「15. その他の注意」及び「16. 薬物動態」の項の記載は以下のとおりである。

### 15. その他の注意

#### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

オフロキサシンの経口投与により、動物実験（幼若犬、幼若ラット）で関節異常が認められている。

### 16. 薬物動態

#### 16. 8 その他

16. 8. 2 小児に対するオフロキサシンの経口投与は、幼若動物で関節異常が認められており、安全性が確立していないので禁忌である。しかし、本剤の点耳・耳浴による局所投与の場合には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して 1/100 程度と低値であり、小児を対象とした臨床試験においても安全性が認められた。

注) 本剤の承認用量は、1回 6～10 滴を 1日 2回（成人）である。

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料