

【原著・臨床】

Tosufloxacin 細粒 10% の小児臨床試験における安全性の検討

堀 誠治¹⁾・故 入交昭一郎²⁾・小井戸則彦³⁾・砂川 慶介⁴⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座*

(現 同大学感染制御科)

²⁾ 元 川崎市立川崎病院 (故人)³⁾ 医療法人 川崎リウマチ・内科クリニック⁴⁾ 北里大学北里生命科学研究所特別研究部門

(平成 22 年 5 月 25 日受付・平成 22 年 8 月 20 日受理)

肺炎および中耳炎の小児感染症患者を対象とした 2 つの tosufloxacin (TFLX) 細粒臨床第 III 相試験^{1,2)}の安全性解析対象となった肺炎 63 例, 中耳炎 172 例の合計 235 例について, 安全性を検討した。

有害事象発現率は 62.6% (147/235), 副作用発現率は 26.4% (62/235) であった。主な副作用は, 嘔吐 4.3% (10/235), 下痢 3.4% (8/235), 軟便 2.1% (5/235) であった。キノロン系薬の小児への使用で懸念される関節に関連する副作用としては, 関節痛が 2 例認められた。程度は軽度であり, 速やかに回復した。また, 関節障害については, TFLX 投与終了 1 年後までの発現状況を調査した。投与終了 1 年後までに発生した関節に関連する有害事象の発現率は 9.6% (22/230) であった。これらの症例のうち, 因果関係が不明の 1 例を除き, 全例が本薬剤との因果関係を否定された。このほか, 重篤な副作用は認められず, すべての有害事象は投与中止または終了後に速やかに軽快・消失した。また, 痙攣や低血糖は認められなかった。

薬物動態パラメータ (AUC および C_{max}) と副作用の関連を検討したところ, 副作用全体の発現率は AUC および C_{max} の上昇に伴い高くなる傾向が認められた。嘔吐, 下痢 (軟便含む), 関節痛と薬物動態パラメータとの明確な関連性は認められなかったが, 口渴, 食欲不振と C_{max} とが関連する可能性が認められた。

今回の臨床試験成績からは, 軽度の関節痛が 2 例に認められたものの, 臨床問題となる副作用は発現せず, TFLX 細粒の小児に対する安全性に大きな問題はないと考えられた。しかし, 国内では, 小児の肺炎, 中耳炎に適応を有する初めてのフルオロキノロン系薬であることも加味すると, 臨床使用にあたってはリスクとベネフィットを勘案し, 慎重に使用すべきと考えられた。

Key words: tosufloxacin, child, adverse event, safety

Tosufloxacin (TFLX) tosylate hydrate は富山化学工業株式会社で創製されたフルオロキノロン系薬である。呼吸器感染症の原因菌とされる *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対して強い抗菌力をもつ薬剤として 1990 年に成人用の錠剤として承認され, 今日にいたるまでに多くの領域での感染症治療に使用されている。

近年の小児領域の感染症では penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) をはじめとする耐性菌の増加が問題となっており, 既存の抗菌薬では治療に難渋する症例が報告され^{3,4)}, これら耐性菌に効果のあるレスピラトリーキノロン系薬の小児適応が望まれていた⁵⁾。

キノロン系薬では, 非臨床試験において幼若動物に関節毒

性が報告されており, 安全性への懸念から, 日本では norfloxacin (NFLX) を除いて, 小児に適応をもつフルオロキノロン系薬はなく, 海外でも, ciprofloxacin (CPFX) が腎盂腎炎および複雑性尿路感染症に対してのみ小児に適応を取得している⁶⁾。

TFLX は他のフルオロキノロン系薬に比べ, 非臨床試験での関節毒性が弱いこと⁷⁾, 医療現場では適応外使用としての小児への使用経験があり, 問題となる副作用が認められていないこと⁸⁾から, 小児患者を対象とした臨床試験が計画された。

フルオロキノロン系薬である TFLX の小児における安全性を把握することは, きわめて重要な課題である。そこで, TFLX 細粒の臨床試験に参加した小児肺炎患者および小児中耳炎患者を合わせた 235 例の患児を対象に, その安全性を包

*東京都港区西新橋 3-25-8

括的に評価した。

I. 対象および方法

1. 対象

肺炎試験¹⁾および中耳炎試験²⁾に参加した患児 235 例を対象とした。

①肺炎試験：2007年1月から2007年12月までにTFLX細粒の肺炎試験に参画した29医療機関の小児科を受診し、細菌性肺炎と診断され、1回以上TFLX細粒を服薬し、安全性の評価の可能な患児63例

②中耳炎試験：2006年12月から2008年1月までにTFLX細粒の小児中耳炎試験に参画した38医療機関の耳鼻咽喉科等を受診し、細菌性中耳炎と診断され、1回以上TFLX細粒を服薬し、安全性の評価の可能な患児172例

2. 用法・用量

TFLXとして、1回4mg/kgを1日2回または1回6mg/kgを1日2回投与とし、最高投与量は4mg/kg投与群で1回120mg、6mg/kg投与群では1回180mgとした。投与期間は、最長14日とし、3日以上服薬し治療した場合には投与が終了できることとした。

3. 安全性の評価方法

TFLX細粒との因果関係にかかわらず、投与開始時から投与終了2週間後の観察終了時までに患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気を有害事象とした。

臨床検査値は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」^{9,10)}を参考に臨床検査値異常変動を判定し有害事象とした。また、TFLX細粒との因果関係が否定できないものを副作用とした。すべての有害事象名はICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver10.0）にて読み替え集計した。なお、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」および、集団保育、学童の概念を考慮し、年齢区分ごとの評価も行った。

1) 関節所見の評価

関節障害の評価は、主要6関節（肩、肘、手首、股関節、膝、足首）の疼痛、腫脹、熱感、可動制限および歩行障害を観察した。なお、自覚症状を訴えられない小児に際しては、可動制限、打診などの他覚所見により評価した。

(1) TFLX細粒投与開始から投与終了2週間後まで

TFLX細粒投与前、投与3日後、投与7日後、投与終了時又は中止時および投与終了2週間後に観察した。また、治験中に関節の疼痛等が確認された場合、患者の協力が得られる範囲内でMagnetic Resonance Imaging (MRI)検査を実施した。また、関節障害の指標として、投与開始前および終了時にmatrix metalloproteinase-3 (MMP-3)を測定した。

(2) TFLX細粒投与終了2週間後から投与終了1年後まで

TFLX細粒投与終了2週間後から投与終了1年後までに発生した関節関連の有害事象をアンケート方式で調査した。

アンケートはFig.1に示すように患児の保護者に1年間に発生した6関節を含む部分に発生した症状、原因を記載していただき、担当医師がその内容と来院時の患者の症状から評価した。さらに、全症例のアンケートおよび担当医師のコメント・評価を、関節疾患を専門とする安全性医学専門家が再評価し、必要に応じ再検査を実施した。

2) 下痢・軟便の評価

下痢・軟便の評価は、(社)日本化学療法学会の「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹¹⁾に準じて行った。下痢・軟便の有害事象が発現した場合には、その事象の治験薬との因果関係を判定するために、可能な限り便中ウイルス(ロタウイルスなど)の検査を行った。また、下痢・軟便が中等度以上の場合は*Clostridium difficile*のトキシン抗原検査を行った。

4. 血漿中TFLX濃度の測定

肺炎試験では、TFLX細粒投与中に薬物濃度測定用の採血を服薬1.5~3.5時間後および6~12時間後を目安に各1回、計2回以上採血した。中耳炎試験では、上記時間帯を目安に1回以上行った。TFLX濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC/MS/MS)法にて測定した。

5. 有害事象と薬物動態パラメータの関連性

肺炎試験および中耳炎試験の安全性解析の235例のうち1点以上の血漿中薬物濃度の測定結果が得られた患者222例を対象とし、母集団薬物動態解析を行い各患者の薬物動態パラメータを算出した¹²⁾。222例のAUCおよびC_{max}を四分位点で区分し、各区分での有害事象および副作用の発現率を算出した。さらに、AUCおよびC_{max}と発現した個別の副作用の関連性についてロジスティック回帰分析をした。

II. 結 果

1. 患者背景

安全性解析対象患者の背景についてTable1に示した。安全性解析対象患者は235例で、男児145例(61.7%)および女児90例(38.3%)、平均年齢は3.8±2.7歳、平均体重は16.8±8.3kgであった。1歳以上2歳未満の患者が59例(25.1%)、2歳以上6歳未満の患者が128例(54.5%)であり、6歳未満の患者が約80%を占めた。また、TFLX細粒の1回4mg/kgを投与された患者は172例、6mg/kgを投与された患者は63例であった。1回4mg/kg投与、6mg/kg投与ともに80%以上の患者は投与回数が10回以上であった(Table2)。

(参考資料 7)

(保護者名) _____ さま
(患者名) _____ さま

小児用新薬 T-3262 細粒の投与終了 1 年後の来院のお願い

病院 科 _____

拝啓
時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日には、感染症に対する小児用の新薬 T-3262 細粒の治験に参加いただきまして、ありがとうございます。おかげさまでもちまして、全国で ____ 名の患者さまにご協力をいただき、無事に治験を終了することができました。

さて、同意説明文書にも記載しておりましたが、治験で服用いただいた T-3262 細粒と同じ系統のお薬では、小児においては関節痛などの関節症状に係わる副作用がみられる場合があります。T-3262 細粒の成人用の錠剤は既に広く使われ、大人においてはこのような心配はほとんどないのですが、こうした副作用が治験終了後にも発生していないか、治験終了 1 年後の状況を改めて確認させていただきたいと考えています。

つきましては、治験終了後の経過を教えてください。

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 ~ 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

の間に一度来院していただきますようお願いいたします。その時にはこのお手紙と一緒に持参してください。

来院時には、参加いただいた治験後の経過をお聞きし、関節の症状を診察いたします。診察した内容は、新しいお薬を小児に安心して使えるようにするために大切な資料となります。もし、この期間に来院することが難しい場合には、同封したアンケートに必要事項を記載の上、______までご連絡ください。(返信用の封筒が同封されています。)

よろしくご協力いただきますようお願いいたします。

敬具

(参考資料 8)

依頼者へ提出用

小児用新薬 T-3262 細粒の投与終了 1 年後の関節所見観察結果

判定日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
判定医師名: _____
(患者識別コード) _____

以下の関節所見を観察し、特記すべき事項があればご記載ください。

| 項目 | 異常の有無 | 関節所見 (特記すべき事項) (異常ありの場合ご記載ください。) |
|-----------|--|-------------------------------------|
| 歩行障害 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | |
| 各関節の腫脹* | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | |
| 各関節の疼痛* | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | |
| 各関節の熱感* | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | |
| 各関節の可動制限* | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | |

*腫脹、疼痛、熱感、可動制限は、6 関節 (肩、肘、手首、股関節、膝、足首) を左右観察する。

このページの「患者識別コード」欄を記載の上、
「T-3262 細粒の治験後のアンケート」の 2 ページ目 (因果関係等の
判定を行った後) とともに治験依頼者に提出してください。

(参考資料 9)

診療録控


このアンケートの内容は臨床試験を依頼した製薬会社に提出しますが、その時にはあなたとお子様のプライバシーは十分保護されます。また、アンケートの内容の成績をまとめる以外には使用いたしません。

T-3262 細粒の治験後のアンケート

記載日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
(保護者名) _____
(患者名) _____

(1): この 1 年間で、関節に特別な症状がありましたか? ⇒ (はい ・ いいえ)

(2): (1) で はい と答えた方に質問します。
以下の記載例を参考に、その症状と時期、期間、理由を太枠部分にご記入ください。

| 症状 時期 | 理由 | 症状 時期 | 理由 |
|--------------------------|--------------------------|--|-------------------|
| 症状が続いた期間 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | 症状が続いた期間 (記載例 1) 右足首の痛み 2007 年 7 月頃 期間: 2 週間くらい | サッカーをしていて捻挫をした。 |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | (記載例 2) 左肘の痛み 2007 年 12 月頃 期間: 3 日間くらい | その頃、インフルエンザにかかった。 |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | アンケートにご協力ありがとうございました!  | |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | | |

このページはカルテに貼付してください。
次のページは「小児用新薬 T-3262 細粒の投与終了 1 年後の関節所見観察結果」の 2 ページ目とともに治験依頼者に提出してください。

(参考資料 9)

依頼者へ提出用

このアンケートの内容は臨床試験を依頼した製薬会社に提出しますが、その時にはあなたとお子様のプライバシーは十分保護されます。また、アンケートの内容の成績をまとめる以外には使用いたしません。

T-3262 細粒の治験後のアンケート

記載日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
(患者識別コード) _____

(1): この 1 年間で、関節に特別な症状がありましたか? ⇒ (はい ・ いいえ)

(2): (1) で はい と答えた方に質問します。
先生方へ: 医師記載欄 (太枠部分) にご記入ください。

| 症状 時期 | 理由 | 医師記載欄 |
|--------------------------|--------------------------|--|
| 症状が続いた期間 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | 判定医師名: _____ 判定日付: ____ 年 ____ 月 ____ 日 < 治験薬との因果関係 > <input type="checkbox"/> 関係あり <input type="checkbox"/> 関係なし < コメント > |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | < 治験薬との因果関係 > <input type="checkbox"/> 関係あり <input type="checkbox"/> 関係なし < コメント > |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | < 治験薬との因果関係 > <input type="checkbox"/> 関係あり <input type="checkbox"/> 関係なし < コメント > |
| 年 月 頃 期間: | (特に理由がない場合には記載の必要はありません) | < 治験薬との因果関係 > <input type="checkbox"/> 関係あり <input type="checkbox"/> 関係なし < コメント > |

このページの「患者識別コード」欄及び医師記載欄を記載の上、「小児用新薬 T-3262 細粒の投与終了 1 年後の関節所見観察結果」の 2 ページ目とともに治験依頼者に提出してください。

Fig. 1. Content of questionnaire executed one year later.

Table 1. Subject summaries for safety evaluation

| Parameters | Level/Statistics | Bacterial pneumonia (%) | Acute otitis media (%) | Overall (%) |
|--|------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| Gender | Males | 36 (57.1) | 109 (63.4) | 145 (61.7) |
| | Females | 27 (42.9) | 63 (36.6) | 90 (38.3) |
| Age (yr) | 1 ≤ < 2 | 20 (31.7) | 39 (22.7) | 59 (25.1) |
| | 2 ≤ < 6 | 35 (55.6) | 93 (54.1) | 128 (54.5) |
| | 6 ≤ < 12 | 7 (11.1) | 35 (20.3) | 42 (17.9) |
| | ≥ 12 | 1 (1.6) | 5 (2.9) | 6 (2.6) |
| | Mean SD | 3.4 2.5 | 4.0 2.8 | 3.8 2.7 |
| Height (cm) | Mean | 96.9 | 101.1 | 100.0 |
| | SD | 18.7 | 19.5 | 19.3 |
| Weight (kg) | < 10 | 10 (15.9) | 17 (9.9) | 27 (11.5) |
| | 10 ≤ < 20 | 43 (68.3) | 114 (66.3) | 157 (66.8) |
| | 20 ≤ < 30 | 6 (9.5) | 30 (17.4) | 36 (15.3) |
| | ≥ 30 | 4 (6.3) | 11 (6.4) | 15 (6.4) |
| | Mean SD | 15.6 7.6 | 17.2 8.5 | 16.8 8.3 |
| In/Outpatient | Inpatients | 34 (54.0) | 0 (0) | 34 (14.5) |
| | Outpatients | 29 (46.0) | 172 (100) | 201 (85.5) |
| Severity of infection | Mild | 18 (28.6) | — | 18 (7.7) |
| | Moderate | 44 (69.8) | 83 (48.3) | 127 (54.0) |
| | Severe | 1 (1.6) | 89 (51.7) | 90 (38.3) |
| Underlying disease and/or complication | No | 28 (44.4) | 39 (22.7) | 67 (28.5) |
| | Yes | 35 (55.6) | 133 (77.3) | 168 (71.5) |
| Influence of complication on infection | Mild | 20 (31.7) | 50 (29.1) | 70 (29.8) |
| | Moderate | 14 (22.2) | 73 (42.4) | 87 (37.0) |
| | Severe | 1 (1.6) | 10 (5.8) | 11 (4.7) |
| Medical history | No | 44 (69.8) | 155 (90.1) | 199 (84.7) |
| | Yes | 19 (30.2) | 17 (9.9) | 36 (15.3) |
| Allergic history (drug) | No | 62 (98.4) | 169 (98.3) | 231 (98.3) |
| | Yes | 1 (1.6) | 3 (1.7) | 4 (1.7) |
| Allergic history (other) | No | 40 (63.5) | 132 (76.7) | 172 (73.2) |
| | Yes | 23 (36.5) | 40 (23.3) | 63 (26.8) |
| Concomitant drug | No | 2 (3.2) | 89 (51.7) | 91 (38.7) |
| | Yes | 61 (96.8) | 83 (48.3) | 144 (61.3) |
| Concomitant medication | No | 20 (31.7) | 171 (99.4) | 191 (81.3) |
| | Yes | 43 (68.3) | 1 (0.6) | 44 (18.7) |
| Antimicrobial agent just before study | No | 37 (58.7) | 108 (62.8) | 145 (61.7) |
| | Yes | 26 (41.3) | 64 (37.2) | 90 (38.3) |
| Total | | 63 | 172 | 235 |

(%): Subject's composition ratio

Table 2. Number of tosylloxacin administrations in pediatric subjects with bacterial pneumonia or acute otitis media

| Treated for | Dose (mg/kg) | Number of subjects | Total number of doses (%) | | | | |
|---------------------|--------------|--------------------|---------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | 0-4 | 5-9 | 10-14 | 15-19 | 20-28 |
| Bacterial pneumonia | 4 | 38 | 0 (0) | 9 (23.7) | 21 (55.3) | 6 (15.8) | 2 (5.3) |
| | 6 | 25 | 2 (8.0) | 0 (0) | 11 (44.0) | 11 (44.0) | 1 (4.0) |
| Acute otitis media | 4 | 134 | 4 (3.0) | 6 (4.5) | 61 (45.5) | 32 (23.9) | 31 (23.1) |
| | 6 | 38 | 4 (10.5) | 4 (10.5) | 17 (44.7) | 7 (18.4) | 6 (15.8) |
| Overall | 4 | 172 | 4 (2.3) | 15 (8.7) | 82 (47.7) | 38 (22.1) | 33 (19.2) |
| | 6 | 63 | 6 (9.5) | 4 (6.3) | 28 (44.4) | 18 (28.6) | 7 (11.1) |

Values represent numbers of subjects (percentage in parenthesis).

Table 3. Expression frequency according to severity of symptoms of adverse drug reaction and adverse event ($\geq 1\%$)

| System Organ Class, High Level Group Term | Number of subjects | Adverse event (Relationship ^{a)} 1-4) | | | | Adverse drug reaction (Relationship ^{a)} 1-3) | | | |
|---|--------------------|--|----------|--------|------------|--|----------|--------|-----------|
| | | Severity | | | | Severity | | | |
| | | Mild | Moderate | Severe | Total | Mild | Moderate | Severe | Total |
| MedDRA preferred | 235 | 142 | 21 | 5 | 147 (62.6) | 59 | 5 | 2 | 62 (26.4) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | | | | |
| Diarrhoea | 235 | 25 | 3 | | 28 (11.9) | 11 | 2 | | 13 (5.5) |
| Vomiting | 235 | 23 | 1 | | 24 (10.2) | 10 | | | 10 (4.3) |
| Abdominal pain | 235 | 6 | | | 6 (2.6) | 4 | | | 4 (1.7) |
| Nausea | 235 | 4 | 1 | | 5 (2.1) | 1 | 1 | | 2 (0.9) |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | | | | |
| Pyrexia | 235 | 5 | 3 | | 8 (3.4) | 3 | 2 | | 5 (2.1) |
| Thirst | 235 | 5 | | | 5 (2.1) | 4 | | | 4 (1.7) |
| Infections and infestations | | | | | | | | | |
| Nasopharyngitis | 235 | 9 | 2 | | 11 (4.7) | | | | |
| Bronchitis | 235 | 4 | 2 | | 6 (2.6) | | | | |
| Otitis media acute | 235 | 4 | 2 | | 5 (2.1) | | | | |
| Acute sinusitis | 235 | 3 | 1 | | 4 (1.7) | | | | |
| Otitis externa | 235 | 3 | | | 3 (1.3) | | | | |
| Otitis media | 235 | 2 | 1 | | 3 (1.3) | | | | |
| Herpangina | 235 | 3 | | | 3 (1.3) | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | | | | | | | |
| Arthropod sting | 235 | 5 | | | 5 (2.1) | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | | | | |
| Anorexia | 235 | 5 | 1 | | 6 (2.6) | 4 | 1 | | 5 (2.1) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | | | | | | |
| Arthralgia | 235 | 4 | | | 4 (1.7) | 2 | | | 2 (0.9) |
| Nervous system disorders | | | | | | | | | |
| Somnolence | 235 | 6 | | | 6 (2.6) | 5 | | | 5 (2.1) |
| Respiratory, thoracics and mediastinal disorders | | | | | | | | | |
| Upper respiratory tract inflammation | 235 | 7 | | | 7 (3.0) | | | | |
| Rhinorrhoea | 235 | 2 | 1 | | 3 (1.3) | | | | |
| Epistaxis | 235 | 3 | | | 3 (1.3) | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | | | | |
| Eczema | 235 | 4 | | | 4 (1.7) | 1 | | | 1 (0.4) |
| Erythema | 235 | 4 | | | 4 (1.7) | 3 | | | 3 (1.3) |
| Rash | 235 | 2 | | 2 | 4 (1.7) | 2 | | 2 | 4 (1.7) |
| Heat rash | 235 | 4 | | | 4 (1.7) | | | | |
| Dermatitis contact | 235 | 3 | | | 3 (1.3) | | | | |
| Vascular disorders | | | | | | | | | |
| Pallor | 235 | 3 | | | 3 (1.3) | 2 | | | 2 (0.9) |
| Investigation | | | | | | | | | |
| Haematology (incl blood groups) | | | | | | | | | |
| Eosinophil count increased | 220 | 12 | | | 12 (5.5) | 4 | | | 4 (1.8) |
| Platelet count increase | 217 | 5 | | | 5 (2.3) | | | | |
| White blood cell count decrease | 219 | 4 | | | 4 (1.8) | 3 | | | 3 (1.4) |
| Metabolic, nutritional and blood gas | | | | | | | | | |
| Blood glucose decrease | 113 | 2 | | | 2 (1.8) | | | | |
| Renal and urinary tract and urinalysis | | | | | | | | | |
| Urinary cast | 95 | 2 | | | 2 (2.1) | 2 | | | 2 (2.1) |
| Blood urine present | 95 | 1 | | | 1 (1.1) | 1 | | | 1 (1.1) |
| Red blood cells urine positive | 95 | 1 | | | 1 (1.1) | 1 | | | 1 (1.1) |
| Water, electrolyte, and mineral | | | | | | | | | |
| Blood chloride decrease | 222 | 5 | | | 5 (2.3) | 2 | | | 2 (0.9) |
| Blood sodium decrease | 222 | 3 | | | 3 (1.4) | | | | |

^{a)} 1 Definite, 2 Probable, 3 Possible, 4 Unrelated

Incidence (%) = Number of subjects of adverse event occurrence/Number of subjects $\times 100$

The investigation denominator was the number of subjects with assessment at each visit.

Table 4. Adverse event and adverse drug reaction by background

| Item | Adverse event (Relationship ^{a)} 1-4) | | | Adverse drug reaction (Relationship ^{a)} 1-3) | | |
|-----------------------|--|----------------------------|-----------------|--|----------------------------|----------------|
| | Bacterial pneumonia patient | Acute otitis media patient | Overall | Bacterial pneumonia patient | Acute otitis media patient | Overall |
| Total | 71.4% (45/63) | 59.3% (102/172) | 62.6% (147/235) | 44.4% (28/63) | 19.8% (34/172) | 26.4% (62/235) |
| Gender | | | | | | |
| Males | 72.2% (26/36) | 56.0% (61/109) | 60.0% (87/145) | 41.7% (15/36) | 20.2% (22/109) | 25.5% (37/145) |
| Females | 70.4% (19/27) | 65.1% (41/63) | 66.7% (60/90) | 48.1% (13/27) | 19.0% (12/63) | 27.8% (25/90) |
| Age (yr) | | | | | | |
| 1 ≤ < 2 | 75.0% (15/20) | 64.1% (25/39) | 67.8% (40/59) | 35.0% (7/20) | 15.4% (6/39) | 22.0% (13/59) |
| 2 ≤ < 6 | 68.6% (24/35) | 54.8% (51/93) | 58.6% (75/128) | 48.6% (17/35) | 22.6% (21/93) | 29.7% (38/128) |
| 6 ≤ < 12 | 85.7% (6/7) | 62.9% (22/35) | 66.7% (28/42) | 57.1% (4/7) | 17.1% (6/35) | 23.8% (10/42) |
| ≥ 12 | — (0/1) | — (4/5) | 66.7% (4/6) | — (0/1) | — (1/5) | 16.7% (1/6) |
| Weight (kg) | | | | | | |
| < 10 | 50.0% (5/10) | 58.8% (10/17) | 55.6% (15/27) | 20.0% (2/10) | 17.6% (3/17) | 18.5% (5/27) |
| 10 ≤ < 20 | 79.1% (34/43) | 60.5% (69/114) | 65.6% (103/157) | 51.2% (22/43) | 21.9% (25/114) | 29.9% (47/157) |
| 20 ≤ < 30 | 66.7% (4/6) | 46.7% (14/30) | 50.0% (18/36) | 50.0% (3/6) | 10.0% (3/30) | 16.7% (6/36) |
| ≥ 30 | — (2/4) | 81.8% (9/11) | 73.3% (11/15) | — (1/4) | 27.3% (3/11) | 26.7% (4/15) |
| Dose | | | | | | |
| 4 mg/kg | 65.8% (25/38) | 58.2% (78/134) | 59.9% (103/172) | 36.8% (14/38) | 17.9% (24/134) | 22.1% (38/172) |
| 6 mg/kg | 80.0% (20/25) | 63.2% (24/38) | 69.8% (44/63) | 56.0% (14/25) | 26.3% (10/38) | 38.1% (24/63) |
| Total number of doses | | | | | | |
| 0-4 | — (2/2) | 75.0% (6/8) | 80.0% (8/10) | — (1/2) | 37.5% (3/8) | 40.0% (4/10) |
| 5-9 | 66.7% (6/9) | 60.0% (6/10) | 63.2% (12/19) | 33.3% (3/9) | 20.0% (2/10) | 26.3% (5/19) |
| 10-14 | 68.8% (22/32) | 61.5% (48/78) | 63.6% (70/110) | 43.8% (14/32) | 19.2% (15/78) | 26.4% (29/110) |
| 15-19 | 76.5% (13/17) | 59.0% (23/39) | 64.3% (36/56) | 52.9% (9/17) | 17.9% (7/39) | 28.6% (16/56) |
| 20-28 | — (2/3) | 51.4% (19/37) | 52.5% (21/40) | — (1/3) | 18.9% (7/37) | 20.0% (8/40) |
| Concomitant drug | | | | | | |
| No | — (1/1) | 60.0% (42/70) | 60.6% (43/71) | — (1/1) | 25.7% (18/70) | 26.8% (19/71) |
| Yes | 71.0% (44/62) | 58.8% (60/102) | 63.4% (104/164) | 43.5% (27/62) | 15.7% (16/102) | 26.2% (43/164) |

^{a)}: 1 Definite, 2 Probable, 3 Possible, 4 Unrelated

2. 有害事象・副作用の発現状況

TFLX 細粒を投与された 235 例における有害事象発現率は 62.6% (147/235) であり、比較的好くみられた有害事象 (発現率 5% 以上) は、下痢 11.9% (28/235)、嘔吐 10.2% (24/235)、好酸球数増加 5.5% (12/220) であった。程度別では高度な有害事象は、発疹が 2 例に、肝機能異常、気管支肺炎および敗血症が各 1 例に発現した。

副作用の発現率は 26.4% (62/235) であり、比較的好くみられた副作用 (発現率 3% 以上) は、下痢 5.5% (13/235)、嘔吐 4.3% (10/235) であった。程度別では高度な副作用は発疹が 2 例に、中等度の副作用は下痢および発熱が各 2 例に、悪心および食欲不振が各 1 例に発現した (Table 3)。痙攣の誘発、血糖低下は、本試験では認められなかった。

3. 背景因子別の有害事象発現状況

全症例の有害事象発現率は 62.6% (47/235)、副作用発現率は 26.4% (62/235) であった。疾患別では肺炎試験での有害事象の発現率は 71.4% (45/63)、副作用の発現率は 44.4% (28/63) であり、中耳炎試験での有害事象の発現率は 59.3% (102/172)、副作用の発現率は 19.8% (34/172) であった。

有害事象の初回発現時期は、臨床検査値異常以外の有害事象では 0~4 日後の発現率が 36.2% (85/235) と高く、副作用では 17.0% (40/235) であった。臨床検査値異常の有害事象では、5~8 日後および 0~4 日後の発現率が高く、それぞれ 8.1% (17/209) および 7.1% (16/225) であり、副作用では、それぞれ 2.7% (6/220) および 2.2% (5/225) であった。また、9 日後以降の発現率は臨床検査値以外の有害事象では 2.9% (4/140)、副作用では 1.1% (2/190)、臨床検査値異常の有害事象では 1.6% (3/192)、副作用では 1.4% (3/214) であった。

性別の有害事象発現率は男性 60.0% (87/145) および女性 66.7% (60/90) であった。また、年齢区分別では、有害事象発現率は 58.6%~67.8% であり、そのうち副作用発現率は 16.7%~29.7% であった。男女別および年齢区分別において、有害事象および副作用発現率に大きな差はみられなかった (Table 4)。

体重区分別では、有害事象発現率は 10 kg 未満で 55.6% (15/27)、10 kg 以上 20 kg 未満で 65.6% (103/157)、20 kg 以上 30 kg 未満で 50.0% (18/36) および 30 kg 以上で 73.3% (11/15) であった。また、副作用発現率は 16.7%~29.9% であり、各区分で大きな差はなく、低体

Table 5. Adverse arthrosis event

| Subject number | Adverse event | | Gender | Age (yr) | Dose (mg/kg) | Underlying disease | Onset | Duration (days) | Relationship | Diagnostic imaging |
|----------------|-----------------------|--|--------|----------|--------------|---------------------|-------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | MedDRA preferred term | Recorded by investigator | | | | | | | | |
| 01 | Neck pain | Cervicodynia | Female | 7 | 4 | Bacterial pneumonia | Day 12 of posttreatment | Within 4 | 4 | X-P |
| 02 | Pain in extremity | Right lower limb pain | Female | 4 | 4 | Bacterial pneumonia | Day 6 | Within 4 | 4 | None |
| 03 | Pain | Pain in acrotarsium | Male | 4 | 4 | Bacterial pneumonia | Day 5 | 0 | 4 | None |
| 04 | Arthralgia | Joint pain in right external malleolus | Female | 4 | 6 | Bacterial pneumonia | Day 3 of posttreatment | Within 1 | 3 | None |
| 05 | Arthralgia | Pain in both shoulders | Male | 6 | 4 | Bacterial pneumonia | Day 13 of posttreatment | Within 1 | 3 | MRI |
| 06 | Arthralgia | Pain in right ankle | Female | 6 | 6 | Acute otitis media | Day 6 | Within 7 | 4 | MRI |
| 07 | Contusion | Right elbow bruise | Male | 3 | 4 | Acute otitis media | Day 5 | Within 7 | 4 | X-P |
| 08 | Arthralgia | Pain in both knees | Female | 1 | 6 | Acute otitis media | Day 1 of posttreatment | Within 14 | 4 | None |

Relationship: 1 Definite, 2 Probable, 3 Possible, 4 Unrelated

Severity: Mild in all cases

Outcome: Resolved in all cases

Table 6. Pediatric matrix metalloprotease-3

| Treated for | Day 0 (ng/mL) | Day 3 (ng/mL) | Day 7 (ng/mL) | Day 14 (ng/mL) |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| Bacterial pneumonia | 30.55 ± 14.28 (n = 63) | 18.72 ± 9.97 (n = 10) | 16.77 ± 6.52 (n = 38) | — (n = 0) |
| Acute otitis media | 18.67 ± 10.59 (n = 171) | 18.09 ± 9.00 (n = 8) | 18.58 ± 10.35 (n = 98) | 20.53 ± 9.95 (n = 14) |

Mean ± SD

Reference range: Adult male 36.9–121.0 ng/mL, Adult female 17.3–59.7 ng/mL

Values in parentheses are numbers of subjects.

重の患者に副作用が多くみられることはなかった (Table 4)。

投与量別の有害事象の発現率は1回4 mg/kg 投与群で59.9% (103/172), 6 mg/kg 投与で69.8% (44/63)であった。副作用発現率では, 4 mg/kg 投与群で22.1% (38/172), 6 mg/kg 投与群で38.1% (24/63)であった。副作用発現率は, 軽度ではあるが, 6 mg/kg 投与群で高い傾向が認められた (Table 4)。

4. 関節関連の有害事象

1) TFLX 細粒投与開始から投与終了2週間後まで

関節関連の有害事象として, 関節痛が4例, 頸部痛, 四肢痛, 疼痛, 挫傷が各1例に発現し, その発現率は3.4% (8/235)であった。そのうち薬剤との因果関係が否定できず, 副作用と判定された関節痛は2例で, 発現率は0.9% (2/235)であった (Table 5)。また, 関節痛を訴えた2例でMRI検査が実施されたが, 異常は認められなかった。MMP-3の推移は, 肺炎試験では投与開始時と比べ, 投与3日後, 投与7日後には低下傾向にあった。中耳炎試験では投与開始時と差を認められなかった (Table 6)。

2) TFLX 細粒投与終了2週間後から投与終了1年後まで

アンケートの回収率は97.9% (230/235), 1年後の来院率は81.3% (191/235)であった。

関節関連の有害事象の発現率は9.6% (22/230)であった。22例に34件の関節関連の有害事象が発現し, その内訳は, 関節痛が最も多く16例24件であり, その他は四肢痛が2例3件, 異常感が2例2件, 頸部痛, 挫傷, 関節脱臼, 歩行障害および骨亀裂が各1例1件に認められた。

このうち因果関係の否定できない関節関連の有害事象 (担当医師の因果関係評価は不明)が1例に発現し, 関節痛 (左右の足首) および四肢痛 (左大腿部痛, 右下肢痛)が認められた (Table 7)。

5. 有害事象と薬物動態パラメータの関連性

AUC および C_{max} と有害事象発現率, 副作用発現率との関係を Table 8 に示した。AUC の最も高い区分 ($\geq 9.60 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) および C_{max} の最も高い区分 ($\geq 1.222 \mu\text{g/mL}$) で副作用発現率が高い傾向が認められた。

AUC および C_{max} と個別の副作用発現率との関係について, ロジスティック回帰分析を行い, 尤度比検定の p

Table 7. Adverse arthrosis events in one year

| Subject number | MedDRA preferred term | Recorded by Parents | Age (yr) | Gender | Underlying disease | Onset (months) | Duration (days) | Relationship | Dose (mg/kg) | Length of treatment (days) |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|----------|--------|---------------------|----------------|-----------------|--------------|--------------|----------------------------|
| 01 | Neck pain | Pain in left neck | 4 | Male | Bacterial pneumonia | Within 1 | 7 | Unrelated | 6 | 6 |
| 02 | Arthralgia | Right coxalgia | 4 | Female | Bacterial pneumonia | 4 later | 1 | Unrelated | 4 | 8 |
| 03 | Arthralgia | Pain in shin and ankle | 4 | Female | Bacterial pneumonia | 2 later | Unknown | Unrelated | 6 | 8 |
| | Arthralgia | Pain in shin and ankle | | | | 8 later | 3 | Unrelated | | |
| | Arthralgia | Pain in left ankle | | | | 12 later | 1 | Unrelated | | |
| 04 | Arthralgia | Pain in right ankle | 4 | Male | Bacterial pneumonia | 6 later | 3 | Unknown | 4 | 6 |
| | Arthralgia | Pain in left ankle | | | | 6 later | 3 | Unknown | | |
| | Pain in extremity | Left meralgia | | | | 6 later | 3 | Unknown | | |
| | Pain in extremity | Right lower limb pain | | | | 6 later | 3 | Unknown | | |
| 05 | Arthralgia | Swelling and pain in right ankle. | 2 | Female | Bacterial pneumonia | 9 later | 30 | Unrelated | 4 | 9 |
| 06 | Arthralgia | Pain in right ankle knee | 5 | Male | Bacterial pneumonia | 10 later | 3 | Unrelated | 6 | 8 |
| 07 | Pain in extremity | Pain in left leg | 5 | Female | Bacterial pneumonia | 9 later | 7 | Unrelated | 4 | 9 |
| 08 | Arthralgia | Pain in back of knee | 3 | Female | Acute otitis media | 1 later | Unknown | Unrelated | 4 | 10 |
| 09 | Arthralgia | Pain in left knee | 4 | Female | Acute otitis media | 6 later | 1 | Unrelated | 4 | 6 |
| 10 | Arthralgia | Pain in knee when running | 4 | Male | Acute otitis media | 6 later | 7 | Unrelated | 4 | 8 |
| 11 | Contusion | Bruise on right knee | 12 | Female | Acute otitis media | 11 later | 7 | Unrelated | 4 | 11 |
| 12 | Gait disorder | Difficulty in vertical walking | 1 | Male | Acute otitis media | Within 1 | 1 | Unrelated | 6 | 8 |
| 13 | Arthralgia | Pain in knee | 3 | Male | Acute otitis media | 2 later | 10 | Unrelated | 6 | 8 |
| 14 | Arthralgia | Pain in both knees | 4 | Male | Acute otitis media | Within 1 | 120 | Unrelated | 4 | 8 |
| | Arthralgia | Pain in both knees | | | | 9 later | 1 | Unrelated | | |
| | Arthralgia | Pain in both knees | | | | 10 later | 1 | Unrelated | | |
| | Arthralgia | Pain in right knee | | | | 11 later | 1 | Unrelated | | |
| 15 | Arthralgia | Pain in thigh and knee | 4 | Male | Acute otitis media | 8 later | 5 | Unrelated | 4 | 11 |
| 16 | Feeling abnormal | Malaise of neck and both hands | 8 | Male | Acute otitis media | 2 later | 14 | Unrelated | 4 | 10 |
| | Arthralgia | Pain in left knee | | | | 11 later | 14 | Unrelated | | |
| 17 | Joint dislocation | Luxatio | 2 | Male | Acute otitis media | 10 later | Unknown | Unrelated | 4 | 6 |
| | Arthralgia | Pain in joints | | | | 11 later | 2 | Unrelated | | |
| 18 | Arthralgia | Left hip joint | 4 | Male | Acute otitis media | 6 later | 3 | Unrelated | 6 | 6 |
| | Arthralgia | Left hip joint | | | | 10 later | 1 | Unrelated | | |
| 19 | Arthralgia | Pain in left leg knee | 4 | Male | Acute otitis media | 6 later | 1 | Unrelated | 4 | 8 |
| | Arthralgia | Pain in left leg knee | | | | 10 later | 1 | Unrelated | | |
| 20 | Bone crack | Shell bone crack in left leg | 3 | Female | Acute otitis media | 9 later | 30 | Unrelated | 4 | 6 |
| 21 | Arthralgia | Pain in left hand elbow | 2 | Male | Acute otitis media | 5 later | 4 | Unrelated | 4 | 6 |
| 22 | Feeling abnormal | Malaise of hand or elbow | 1 | Female | Acute otitis media | 10 later | 2 | Unrelated | 6 | 1 |

Outcomes were all resolved.

値を Table 9 に示した。AUC との関係では口渴および尿円柱、 C_{max} との関係では悪心、口渴、尿円柱および食欲不

振における副作用の p 値が <0.05 であった。ロジスティック回帰分析で $p < 0.05$ の副作用につい

Table 8. Incidence of adverse events and PK parameters (AUC and C_{max})

| | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | | | | C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | | | |
|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| | < 6.41 | ≥ 6.41 < 7.72 | ≥ 7.72 < 9.60 | ≥ 9.60 | < 0.811 | ≥ 0.811 < 0.984 | ≥ 0.984 < 1.222 | ≥ 1.222 |
| Adverse event | 48.2% 27/56 | 74.5% 41/55 | 62.5% 35/56 | 63.6% 35/55 | 57.1% 32/56 | 60.0% 33/55 | 65.5% 36/55 | 66.1% 37/56 |
| Adverse drug reaction | 12.5% 7/56 | 29.1% 16/55 | 28.6% 16/56 | 32.7% 18/55 | 19.6% 11/56 | 18.2% 10/55 | 29.1% 16/55 | 35.7% 20/56 |

Incidence (%) = Number of subjects of adverse event occurrence/Number of subjects \times 100

Table 9. Logistic regression analysis of adverse drug reactions vs. pharmacokinetic parameters

| Event | Number of occurrences | AUC p value | C _{max} p value |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------|--------------------------|
| Abdominal pain | 4 | 0.752 | 0.784 |
| Constipation | 2 | 0.378 | 0.075 |
| Diarrhoea | 13 | 0.442 | 0.675 |
| Nausea | 2 | 0.194 | 0.049 * |
| Vomiting | 7 | 0.967 | 0.500 |
| Pyrexia | 4 | 0.536 | 0.358 |
| Thirst | 4 | 0.021 * | 0.015 * |
| Blood chloride decrease | 2 | 0.835 | 0.595 |
| Blood creatine phosphokinase increase | 2 | 0.366 | 0.478 |
| Eosinophil count increase | 4 | 0.832 | 0.933 |
| Urinary cast | 2 | 0.003 * | 0.010 * |
| White blood cell count decrease | 3 | 0.779 | 0.737 |
| Anorexia | 5 | 0.361 | 0.026 * |
| Arthralgia | 2 | 0.929 | 0.975 |
| Somnolence | 5 | 0.438 | 0.365 |
| Erythema | 2 | 0.260 | 0.363 |
| Rash | 4 | 0.835 | 0.719 |
| Pallor | 2 | 0.862 | 0.840 |

* p < 0.05

て、C_{max}と発現確率との関係を Fig. 2 に示した。今回の成績から推定されるロジスティック曲線の確率は、いずれの副作用も C_{max} が分布する範囲内では低かった。

III. 考 察

TFLX 細粒の小児感染症治療における安全性を検討した。TFLX 細粒は、フルオロキノロン系薬であり、多彩な副作用発現の可能性を含んでいる。特に、フルオロキノロン系薬の小児における安全性に関する情報は、NFLX を除き、小児適応を有しないため、ほとんどないと言っても過言ではない。そこで、今回は、安全性に強く注意を払いながら、試験を進めた。

今回の安全性解析対象 235 例中、有害事象発現率は 62.6% (147/235)、副作用発現率は 26.4% (62 例) であった。主な副作用は、下痢 (軟便を含む) 5.5% (13/235)、嘔吐 4.3% (10/235) であり、消化器系の副作用の発現率が高かった。

最近小児用薬として承認された経口カルバペネム系薬 tebipenem pivoxil では、下痢の副作用発現率は 19.5% (86/440)、嘔吐の副作用発現率は 6.1% (27/440) であった¹³⁾。また、clavulanic acid/amoxicillin (14 : 1) の小児における下痢の発現率は 35.5% (38/107)、嘔吐の発現率は 2.8% (3/107) であった¹⁴⁾。小児適応を有する他系統の薬剤と比べ、嘔吐の発現率は同程度、下痢の発現率は低いものと考えられた。

さらに、キノロン系薬の重大な副作用として報告されている痙攣や低血糖は認められなかった。

このほか、本試験中に重篤な副作用は認められず、すべての有害事象は投薬中止または終了後に速やかに軽快・消失した。

肺炎試験および中耳炎試験において、関節関連の有害事象は、関節痛 4 例、頸部痛、四肢痛、疼痛、挫傷各 1 例を認めており、発現率は 3.4% (8/235) であった。その

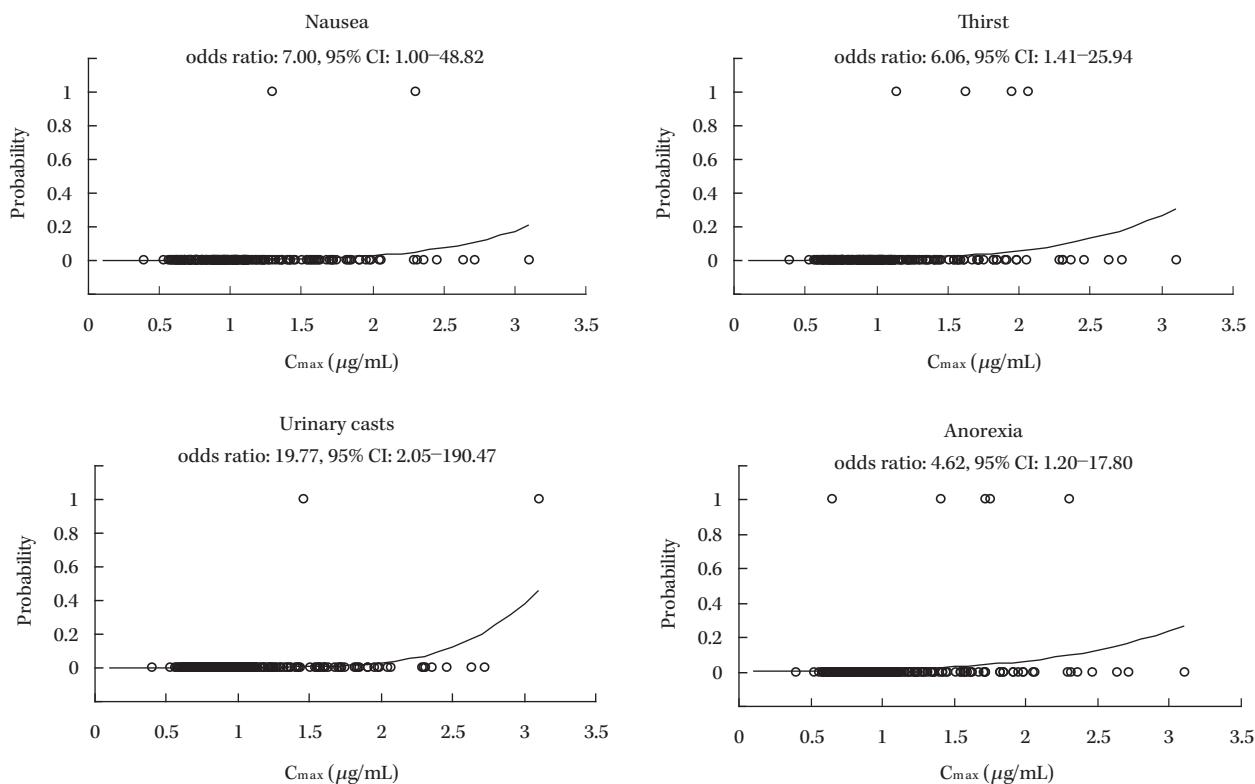


Fig. 2. Probability of TFLX-induced adverse drug reaction, as estimated by logistic regression analysis.

うち副作用は、関節痛の2例で、その発現率は0.9% (2/235)であった。海外で小児を対象として実施されたCPFXの臨床試験(比較試験)では、CPFX群での関節関連の有害事象発現率(投与開始から6週間後まで)は9.3% (31/335)、対照薬(cephalosporin)では6.0% (21/349)であった⁴⁾。しかし、CPFXによる関節関連の有害事象における長期フォローアップ調査では、関節関連の有害事象は急性の可逆的なものであり、遅延性や永久的なものではないと報告されている¹⁵⁾。また、levofloxacin (LVFX)も海外で小児を対象とした臨床試験が実施されており、LVFX群での関節関連の有害事象の発現率(投与開始から1カ月後まで)は1.7% (23/1,340)、対照薬(non-fluoroquinolone)では0.8% (7/893)であり、統計学的に有意差が認められたと報告されている¹⁶⁾。関節関連の有害事象は、その評価方法や評価期間が異なるため、薬剤間での発現率を単純に比較することは難しい。また、海外で実施されたLVFXおよびCPFXの臨床試験では、両薬剤とも対照薬(non-fluoroquinolone)より関節関連の有害事象の発現率が高かったことが示されており、フルオロキノロン系薬と関節関連の有害事象との関連性を示唆する成績となっている。

今回の臨床試験中に発現した関節関連の有害事象は、すべて軽度で短期間で回復しており、MMP-3の変動も認められなかった。さらに、MRI検査を行った2例に異常所見は認められなかった。非臨床試験では、幼若犬で

TFLX投与に伴う軽度の関節障害が認められている⁵⁾。しかし、今回の臨床試験では軽度の関節痛の2例を認めたのみであり、本薬剤の投与終了に伴い早期に回復している。これらの成績からTFLXによる関節障害の発生は少なく、また発生したとしても軽微なものと考えられた。

薬物動態パラメータと副作用の発現の有無を検討したところ、AUCおよび C_{max} に依存して副作用発現率が増加する傾向が認められたため、個々の副作用発現の有無と薬物動態パラメータのロジスティック回帰分析を行い、 C_{max} と悪心、口渇、尿円柱および食欲不振、AUCと尿円柱との尤度比検定は有意と算出されたが、症例数が少ないため、今後さらなる検討が必要と考えられた。

以上より、今回の臨床試験においては、TFLX細粒は安全性に大きな問題点は認められなかった。しかし、臨床治験では症例を限定していることや症例数が少ないことなどにより、副作用の検出には限界があり、本薬剤の使用に際しては、今後も安全性には十分注意して使用する必要がある。なお、現在、使用実態下における有効性や安全性および投与終了1年後までの関節障害の発現状況などを製造販売後調査にて確認している。

文 献

- 1) 岩田 敏, 岩井直一, 尾内一信, 坂田 宏, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 32-49

- 2) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 泰地秀信, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 50-68
- 3) 小児呼吸器感染症ガイドライン作成委員会: 8. 肺炎。上原すゝ子, 砂川慶介 監修, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 協和企画, 東京, 2007; 45-69
- 4) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン。小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107
- 5) 佐藤吉壮: 小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究。主任研究者 伊藤進, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成 19 年度研究報告書 H19-医薬一般-008;291-3
- 6) Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin*) ORAL SUSPENSION Package Insert Text/08935877.R.5. 2008.1
- 7) 古坊真一, 福田 均, 小崎 司, 阿久根淳, 三善隆広: Tosufloxacin tosilate hydrate の幼若動物における毒性試験およびクラスエフェクトに関する検討。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 12-23
- 8) 交久瀬善隆: 小児へのニューキノロン薬の使用 2) 企業の立場から。化学療法の領域 2009; 25: 1336-41
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 10) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準の一部変更。日化療会誌 1995; 43: 巻頭
- 11) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他: 日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 12) 砂川慶介, 岩井直一, 岩田 敏, 尾内一信, 坂田 宏, 鈴木賢二, 他: 母集団薬物動態-薬力学的解析に基づく tosufloxacin 小児用細粒の臨床推奨用量。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 69-77
- 13) 堀 誠治, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 192-204
- 14) グラクソ・スミスクライン (株): クラバモックス小児用ドライシロップ インタビューフォーム, 2007 年 9 月 (新様式第 3 版)
- 15) Karande S, Kshirsagar N A: Ciprofloxacin use: Acute arthropathy and long-term follow up. Indian Pediatrics 1996; 33: 910-6
- 16) Noel G J, Bradley J S, Kauffman R E, Duffy C M, Gerbino P G, Arguedas A, et al: Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 879-91

Safety profile of pediatric tosufloxacin

Seiji Hori¹⁾, Shoichiro Irimajiri^{†2)}, Norihiko Koido³⁾ and Keisuke Sunakawa⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan (Present: Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine)

²⁾ Formerly: Kawasaki Municipal Hospital (†Deceased)

³⁾ Kawasaki RA&IM Clinic

⁴⁾ Department of Research Project Studies, Kitasato Institute for Life Sciences

A safety profile was evaluated in 235 pediatric subjects — 63 with pneumonia and 172 with otitis media — included in the safety analyses in the two Phase III clinical studies of tosufloxacin(TFLX) granules.

Adverse events were reported by 62.6% (147 of 235) and adverse drug reactions by 26.4% (62 of 235) of the subjects. Vomiting (4.3%, 10 of 235), diarrhea (3.4%, 8 of 235), and loose stools (2.1%, 5 of 235) were the most frequently reported adverse drug reactions. Two cases of arthralgia, a joint-related adverse drug reaction concerned in the use of quinolone antibiotics in pediatric subjects, were reported to be mild and resolved rapidly. The one-year follow-up for the occurrence of joint disorders showed joint-related adverse events reported by 9.6% (22 of 230) of subjects. All these cases were estimated unrelated to TFLX administration except for one relationship, that was unknown. No serious adverse drug reactions were reported and all adverse events rapidly disappeared or resolved after discontinuation or completion of dosing. No convulsions or hypoglycaemia were reported.

The correlation evaluated between pharmacokinetic parameters—AUC and C_{max} —and adverse drug reactions showed the adverse drug reaction's incidence to be increased with higher AUC and C_{max} . No clear relationships were observed between pharmacokinetic parameters and vomiting, diarrhea (including loose stool), or arthralgia, but thirst and anorexia were possibly correlated with C_{max} .

Although two mild arthralgia were reported, no clinically significant adverse drug reactions were observed and the pediatric use of TFLX granule does not raise any serious safety concerns. However, TFLX granule is the first fluoroquinolone antibiotics indicated for pneumonia and otitis media in pediatric patients in Japan, so it should be carefully used balancing risks and benefits in clinical practice.