

# 健康保険組合被保険者レセプトデータを用いた tosufloxacin 製剤（オゼックス<sup>®</sup>錠 75, 150, オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用 15% およびオゼックス<sup>®</sup>錠 小児用 60 mg）処方時の 18 歳未満の患者に おける関節に関連する有害事象の発現頻度の調査

岩田 敏<sup>1)</sup>・福田 淑子<sup>2)</sup>・地曳 康訓<sup>2)</sup>・住田 繁紀<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立がん研究センター中央病院感染症部\*

<sup>2)</sup> 富士フィルム富山化学株式会社

受付日：2022 年 3 月 2 日 受理日：2022 年 5 月 26 日

株式会社 JMDC が提供する健康保険組合の被保険者レセプトデータを用い、2010 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日までの 10 年間の tosufloxacin (TFLX) 製剤（オゼックス<sup>®</sup>錠 75, 150, オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用 15%, オゼックス<sup>®</sup>錠小児用 60 mg）処方による 18 歳未満の患者における関節に関連する有害事象の発現頻度を解析し、以下の結果を得た。

1) 10 年間の TFLX 処方による 18 歳未満の患者における関節に関連した有害事象の発現頻度は 10.42% で、非 fluoroquinolone 系全身性抗菌薬（Non-Quinolones）群と同程度（10.57%）であり、初回処方後の関節障害初発発現時期別ならびに初回処方時の年齢別関節障害発現頻度も同程度であった。

2) TFLX 群での処方回数別の関節障害発現頻度は 9.52～10.74% で、処方回数にかかわらず概ね同程度であった。

3) 対象被保険者と各対象被保険者の観察期間を同時に考慮した人年法での TFLX 群の関節障害発現頻度は 31.48（1,000 人年）で、Non-Quinolones 群（32.24；1,000 人年）と比べ同程度であり、相対リスクは 0.98（95% 信頼区間：0.96～0.99）であった。

今回の検討は、レセプトデータを用いた TFLX 処方による 18 歳未満の患者での長期間の関節障害発現頻度についての初めての報告である。Non-Quinolones 群と比べ、本薬の 18 歳未満の患者への使用による関節障害の発現リスクは同程度であるものの、本薬を小児肺炎、中耳炎の治療選択肢として安全且つ有効に適正使用するためにも、本薬使用に伴う関節症状を含む安全性情報の収集を継続的に行っていく必要がある。

**Key words:** tosufloxacin, health insurance claim, child, joint-related adverse effect

## はじめに

Fluoroquinolone 系抗菌薬投与により幼若動物で関節軟骨の障害を呈する<sup>1)</sup>ことが報告されている。ま

た、幼若イヌでの観察結果<sup>2)</sup>より、症状消失後でも、関節の損傷が進行するリスクが懸念されている。そのため、世界的に fluoroquinolone 系抗菌薬の小児への投与には慎重で、小児に適応を有する fluoroqui-

\*東京都中央区築地 5-1-1

nalone系抗菌薬は少ない。海外で行われた ciprofloxacin (CPFX) および levofloxacin (LVFX) の小児を対象とした関節に関連する有害事象の調査では、投与終了後にも関節に関連する有害事象ならびに副作用の発現が報告されている<sup>3-6)</sup>。複雑性尿路感染症もしくは腎盂腎炎での CPFX の検討では、CPFX 処方群での治療6週間後まで、ならびに1年後までの関節に関連する有害事象の発現頻度は対照の cephalosporin 治療群に比べ、高かったことが報告されている<sup>3)</sup>。一方で、CPFX 処方での小児における関節障害の副作用の追跡調査<sup>5)</sup>では、その副作用は急性で可逆的で、遅延性や永久的ではないこと、また、小児での LVFX 処方後の5年間の追跡調査では、筋骨格関連の有害事象の発現頻度はまれで、対照群と同程度であり可逆的であったことが報告されている<sup>6)</sup>。

Tosufloxacin (TFLX) 小児用細粒は、小児感染症領域で増加する薬剤耐性菌に対し有効性が期待できる薬剤<sup>7-11)</sup>として、日本では、2010年に小児肺炎・中耳炎・炭疽症・コレラの適応を取得し、2017年に適応菌種として肺炎マイコプラズマが追加承認され、2018年には小児用錠剤が承認された。本薬は小児市中肺炎ならびに急性中耳炎に関する各診療ガイドラインにおいて推奨されている<sup>12,13)</sup>。TFLX 小児用細粒の小児細菌性肺炎・中耳炎を対象とした臨床第III相試験<sup>4)</sup>や使用成績調査<sup>7)</sup>ならびに上市後の自発報告収集<sup>15)</sup>では、関節症状を呈する副作用は若干数の症例で認められているものの、転帰が確認されている症例の多くが無処置で回復・軽快していることが報告されている。一方で、実際に処方された18歳未満の患者において長期間にわたり関節に関連する有害事象の発現頻度を追った調査はない。今回、レセプトデータを用い、18歳未満の患者における TFLX 製剤 (オゼックス<sup>®</sup>錠 75, 150, オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用 15%, オゼックス<sup>®</sup>錠小児用 60 mg) 処方から最長10年後までの関節に関連する有害事象の発現頻度を非 fluoroquinolone 系全身性抗菌薬 (Non-Quinolones) 群とともに調査した。

## 1. 材料と方法

### 1. データベース

今回の調査にあたっては、株式会社 JMDC が管理し、2005年以降、複数の健康保険組合より寄せられたレセプト(入院, 外来, 調剤)および健診デー

タを蓄積している疫学レセプトデータベースである JMDC Claims Database を使用した。本データベース情報は、レセプト・健診データ・台帳情報を突合した実態診療 (リアルワールド) に基づき、健常人を含む一般ポピュレーション下での有病割合や発生等の検討や、転院や複数施設を受診した場合の追跡も可能である。保険医療機関でのレセプトはすべて保険者に集約され、各被保険者の診療内容をすべて捉えることができる。処方された薬剤はすべて EphMRA (欧州医薬品市場調査協会) に準拠した ATC 分類でコード化され、成分名、商品名も登録されている。また、台帳情報からレセプトが発生していない被保険者も含めたすべての属性情報 (個人を特定する情報を除く) を保有し、2021年9月時点では、約1,300万人の被保険者に関するレセプト情報を保有する。JMDC のデータベースはすべて匿名加工情報であり個人は特定されない。日本国内の主な製薬・医療機器メーカー、生命保険会社・損害保険会社、官公庁および50以上の大学で導入されているデータベースである。

### 2. 被保険者の抽出条件

2010年1月1日から2019年12月31日で初回抗菌薬の処方時の年齢が18歳未満の男女の被保険者を解析母集団とした。

JMDC データベース情報は国際疾病分類第10版 (ICD-10: International Classification of Diseases 10) に対応した標準病名で解析しており、今回、レセプト記載の病名から、関節障害に関する ICD-10 コード M00\_99 を選択した。これらの ICD-10 コードには筋、滑膜、腱や関節周囲等に対応する傷病名も含まれる。本研究では、TFLX 製剤として、オゼックス<sup>®</sup>錠 75, 150, オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用 15% およびオゼックス<sup>®</sup>錠小児用 60 mg 投与により発現の可能性がある関節障害を検出するため、fluoroquinolone 系抗菌薬投与に起因する可能性がある、その他の関節炎 (M13), 多発性関節症 (M15), 股関節症 [股関節部の関節症] (M16), 膝関節症 [膝の関節症] (M17), その他の関節症 (M19), その他の関節障害, 他に分類されないもの (M25), アキレス腱炎 (M76.6), (四) 肢痛 (M79.6), 線維筋痛症 (M79.7), その他の骨軟骨障害 (M93) および軟骨のその他の障害 (M94) を抽出条件とした。一方、医薬品に関しては、JMDC のコード表記に基

づき、全身性抗菌薬（ATC分類：J01）を対象とし、TFLXとしては、小児への処方による10年間のデータが蓄積されているオゼックス<sup>®</sup>錠75、150、オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用15%およびオゼックス<sup>®</sup>錠小児用60mgに絞り、それらを除くトスフロキサシントシル酸塩水和物（J01G1）を除外することを抽出条件とした。

TFLX群およびNon-Quinolones群の2群を設け、比較に際し、両群における他のfluoroquinolone系抗菌薬処方による影響を回避するため、選択基準を以下のとおりとした。

①TFLX群：抽出データのうち、オゼックス<sup>®</sup>錠75、150、オゼックス<sup>®</sup>細粒小児用15%およびオゼックス<sup>®</sup>錠小児用60mgが処方された被保険者とした。ただし、他のfluoroquinolone系（J01G）が1回以上処方された被保険者は除く。

②Non-Quinolones群：抽出データのうち、全身性抗菌薬（J01）が処方された被保険者で、fluoroquinolone系（J01G）が処方されていない被保険者。

今回、全身性抗菌薬処方での関節に関連する有害事象を評価するため、抽出データのうち、調査期間中をとおして以下の医薬品と診療行為が全身性抗菌薬（J01）処方と同日にのみ実施されている被保険者は、吸入薬として処方された可能性が考えられることから、上記2群から除外した。

・医薬品：アミノグリコシド系（J01K）、ホスホマイシンカルシウム（J01X9）、ホスホマイシナトリウム（J01X9）、リンコマイシン塩酸塩（J01F-）、クリンダマイシンリン酸エステル（J01F-）、クリンダマイシン塩酸塩（J01F-）

・診療行為：[J114]ネブライザー、[J115]超音波ネブライザー、[J115]超音波ネブライザーと[J024]酸素療法

全身性抗菌薬処方後に傷病名の抽出基準で定めた関節障害に関するICD-10コードが付与された場合、「関節障害あり」とした。

### 3. アウトカムの設定

アウトカムとして、TFLX群およびNon-Quinolones群でそれぞれ以下を算出した。なお、処方回数別の関節障害発現頻度は、TFLX群のみ算出した。

1) 調査期間における各薬剤群処方後の関節障害発現頻度

- 2) 初回処方後の関節障害初発発現時期
- 3) 初回処方時の年齢別関節障害発現頻度
- 4) TFLX 処方回数別関節障害発現頻度
- 5) 人年法での関節障害の発現頻度

対象被保険者は、全身性抗菌薬処方後に初めて「関節障害あり」となった時点で、該当する期間に振り分けた。初発発現時期別の評価では、追跡期間は被験者ごとに異なるため、対象被保険者数は期間ごとで異なる。3年未満での発症の場合は全対象被保険者を評価対象とし、3年から5年未満で発症の場合は、全対象被保険者のうち3年以上追跡できる患者で、初回投与から3年未満又は5年以上に有害事象が発症した患者を除外した被保険者、5年以上での発症の場合は、全対象被保険患者のうち5年以上追跡できる患者で、3年未満ならびに3年以上5年未満に発症した患者を除いた被保険者をそれぞれ評価対象被保険者とした。

人年法での関節障害の発現頻度の解析に際しては、Non-Quinolones群に対するTFLX群の相対リスクも併せて算出した。

## II. 結果

選択基準に合致した対象の被保険者数は1,698,905人であった。被保険者の内訳はTFLX群で214,338人、Non-Quinolones群で1,484,567人であった。初回処方年齢別の内訳は、TFLX群では、2歳未満は53,717人（25.1%）、2歳以上6歳未満で94,214人（44.0%）、6歳以上12歳未満で50,264人（23.5%）、12歳以上18歳未満で16,143人（7.5%）であり、全体の92.5%が12歳未満であった。Non-Quinolones群での各初回処方年齢層の分布は、22.6～29.2%であった。

各評価項目におけるTFLX群ならびにNon-Quinolones群における関節障害発現頻度をTable 1に示す。調査期間のTFLX群の関節障害発現頻度は10.42%（22,339/214,338人）で、Non-Quinolones群と同程度であった。初回処方後に初めて関節関連の有害事象が発現した時期別評価では、初回処方後3年未満、3年以上5年未満、5年以上のいずれの発現時期においても、TFLX群での関節障害の発現頻度は、Non-Quinolones群と同程度であった。また、両群とも、3年未満ならびに5年以上での発現頻度が高く、同様の傾向を示した。各対象被保険者における初回処方から初めて関節関連の有害事象が

Table 1. Incidence of joint-related adverse effects in the treatment with antibacterial agents

Outcome in each background		TFLX-treated			Non-Quinolones-treated		
		Number of subjects with joint-related AEs	Number of subjects insured	Incidence (%) <sup>a)</sup>	Number of subjects with joint-related AEs	Number of subjects insured	Incidence (%) <sup>a)</sup>
Overall incidence		22,339	214,338	10.42	156,846	1,484,567	10.57
First onset after the initial dose (years)	<3	14,162	214,338 <sup>b)</sup>	6.61	103,034	1,484,567 <sup>b)</sup>	6.94
	≥3 to <5	5,000	108,646 <sup>c)</sup>	4.60	30,508	673,172 <sup>c)</sup>	4.53
	≥5	3,177	51,023 <sup>d)</sup>	6.23	23,304	332,318 <sup>d)</sup>	7.01
Age at the initial dose (years)	<2	3,248	53,717	6.05	16,725	336,230	4.97
	≥2 to <6	9,356	94,214	9.93	31,478	346,193	9.09
	≥6 to <12	7,570	50,264	15.06	64,280	433,693	14.82
	≥12 to <18	2,165	16,143	13.41	44,363	368,451	12.04
No. of administrations (times)	1	13,961	129,966	10.74	N.D.	N.D.	N.D.
	2 to 3	5,904	58,380	10.11	N.D.	N.D.	N.D.
	≥4	2,474	25,992	9.52	N.D.	N.D.	N.D.

Data: Calculated from the Japanese health insurance claims database provided by JMDC Inc.

Data period: January 1, 2010, to December 31, 2019

N.D.: Not determined; AEs: Adverse effects

TFLX-treated: group that received treatment with TFLX (Ozex<sup>®</sup> Tablets 75, 150, Ozex<sup>®</sup> Fine granules 15% for pediatric, Ozex<sup>®</sup> Tablets 60 mg for pediatric); Non-Quinolones-treated: group that received treatment with non-quinolone systemic antibacterial agents

<sup>a)</sup> Incidence (%) = (Number of subjects with joint-related AEs/Number of subjects insured) × 100

<sup>b)</sup> Total number of patients enrolled in each group

<sup>c)</sup> Number of subjects = Number of patients that could be followed up for 3 years or more – numbers of patients in whom the onset were < 3 years and ≥ 5 years

<sup>d)</sup> Number of subjects = Number of patients that could be followed up for 5 years or more – number of patients in whom the onset was < 5 years

発現した時期までの処方回数や、最終処方から発現時期までの期間を今回評価していないが、同じ基準で評価した Non-Quinolones 群と同様の傾向であった。

初回処方時年齢が、2歳未満、2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満での関節障害発現頻度は TFLX 群でそれぞれ 6.05%、9.93%、15.06%、13.41% および Non-Quinolones 群でそれぞれ 4.97%、9.09%、14.82%、12.04% であった。両群とも、処方時の年齢が高くなるにつれ、関節障害発現頻度の増加傾向がみられた。各年齢層における両群での関節障害の発現頻度に大きな違いは認められなかった。

TFLX 群の処方回数別の関節障害発現頻度は、処方回数 1 回で 10.74%、処方回数 2~3 回で 10.11%、処方回数 4 回以上で 9.52% であった (Table 1)。TFLX の処方回数にかかわらず、関節障害発現頻度は同程度で、処方回数の増加により関節障害発現頻度の増加はみられなかった。

各抗菌薬処方時の関節障害の発現頻度を、対象被

保険者と各対象者の観察期間を同時に考慮した人年法にて算出した。TFLX 群および Non-Quinolones 群の対象被保険者数に関する総観察期間はそれぞれ、8,516,225 カ月および 58,382,695 カ月であった。1 年間 1,000 人あたりの関節障害の発現頻度は TFLX 群で 31.48、Non-Quinolones 群で 32.24 であった (Table 2)。Non-Quinolones 群に対する TFLX 群の相対リスクは 0.98 (95% 信頼区間: 0.96~0.99) であった。

### III. 考察

これまで、われわれは、TFLX 小児用細粒および小児用錠処方による小児患者における関節への影響に関し報告してきた。TFLX 小児用細粒の小児細菌性肺炎・中耳炎を対象とした臨床第 III 相試験<sup>14)</sup>で「関節症状」がみられた副作用は 2/235 例 (0.85%)、「関節症状」を重点評価項目とした使用成績調査<sup>7)</sup>では、759 例で投薬終了後にはみられなかった。市販後の自発報告による副作用情報の継続的収集<sup>15)</sup>においても、2019 年 10 月までに処方された小児の総推定患者数約 1,079 万人のうち、関節症状を

Table 2. Incidence of joint-related adverse events during treatment with antibacterial agents assessed by person-years method

Outcome	TFLX-treated	Non-Quinolones-treated
Number of total subjects insured (people)	214,338	1,484,567
Number of subjects with joint-related AEs	22,339	156,846
Total observation period (month)	8,516,225	58,382,695
Incidence (1,000 person-years) <sup>a)</sup>	31.48	32.24
Relative risk (vs Non-Quinolones)	0.98 [95%CI: 0.96-0.99]	

Data: Calculated from the Japanese health insurance claims database provided by JMDC Inc.

Data period: January 1, 2010, to December 31, 2019

CI: Confidence interval; AEs: Adverse effects

TFLX-treated: group that received treatment with TFLX (Ozex<sup>®</sup> Tablets 75, 150, Ozex<sup>®</sup> Fine granules 15% for pediatric, Ozex<sup>®</sup> Tablets 60 mg for pediatric); Non-Quinolones-treated: group that received treatment with non-quinolone systemic antibacterial agents

<sup>a)</sup> Incidence = [Number of subjects with joint-related AEs / (total observation period / 12)] × 1,000

呈した症例は36例で、ほとんどが軽度で、回復している。入院診療のため、「重篤」と診断された1症例もX線検査で異常がないことが確認されており、投薬中止後回復したことが確認されている。本薬で確認された関節に関連する副作用は、軽度で可逆的であり、転帰が確認されている症例の多くが無処置で回復・軽快していた。

今回、健康保険組合の被保険者レセプトデータを解析し、2010年1月1日～2019年12月31日の10年間に実際にTFLXが処方された18歳未満の患者における関節に関連する有害事象の発現頻度、初発発現時期別および初回処方年齢別の関節障害発現頻度をNon-Quinolones群とともに調査し、TFLXの処方回数別の関節障害発現頻度も併せて調査した。さらに、調査期間における人年法での関節に関連する有害事象の発現頻度ならびにNon-Quinolones群との相対リスクも検証した。

10年間のTFLX群の関節に関連する有害事象の発現頻度は10.42%であった。今回の調査では、薬剤との因果関係にかかわらず、fluoroquinolone系抗菌薬投与に起因する可能性がある関節に関連するすべての疾患を網羅的に有害事象の対象としたため、その発現頻度は、副作用もしくは有害事象として報告された既報<sup>7,14,15)</sup>に比べ、高く示されたものと考えた。一方で、Non-Quinolones群でも同様の基準で調査しており、TFLX群での有害事象発現頻度は、Non-Quinolones群と同程度であった。関節に関連する有害事象の発現頻度は初回処方時の年齢別、ならびに初回処方からの初発発現時期別のいずれの検

討においても、Non-Quinolones群の発現頻度と同程度であった。両群とも初回処方時の年齢が高くなるほど、発現頻度が高くなる傾向がみられ、6歳以上12歳未満で、それぞれ15.06%および14.82%で、最も高かった。また、両群とも、初回処方後の関節障害の初発発現時期が3年未満ならびに5年以上で発現頻度が高く、同様の傾向を示した。発現時期が3年未満の場合は、低年齢層で多く、初回処方時の年齢が低いため、親の心配や本人が痛みの原因等をうまく説明できず比較的早期に医療機関を受診したため、頻度として増加した可能性が考えられる。5年以上の場合は、高年齢層で多く、初回処方時の年齢が小学校入学以降で、5年以上の追跡期間中に中学生から高校生になり、部活動等による怪我や成長痛に伴い、同様に医療機関受診の頻度が高くなった可能性が考えられた。

また、今回の調査では、薬剤処方との因果関係の特定は行わず、薬剤処方によりみられた関節に関連する症状をすべて有害事象として評価しており、調査期間の処方対象患者数すなわち使用量の違いにより、有害事象として含まれる背景疾患に合併する関節症状の割合が異なった可能性も考えられる。対象被保険者において、初回処方から関節障害の初発発現までに何回、対象の抗菌薬を処方されたかは不明であるものの、TFLX群では、処方回数にかかわらず、関節障害の発現頻度に違いは認められず、処方回数が増えることで関節障害の発現頻度が増加しなかったことから、本評価方法では、使用量増加による関節障害発現頻度への影響は低かったと考えた。

なお、Non-Quinolones群では、複数種類の抗菌薬が処方されていることに加え、TFLXを処方された18歳未満の患者での長期間の関節に関連する有害事象の発現の調査に主眼を置いたことから、処方回数別での関節障害の発現頻度の違いをTFLX群とともに評価しなかった。

今回の調査では、各被保険者で観察期間が異なることから、対象被保険者数と各対象者の観察期間を同時に考慮した人年法を用いて、両群間の関節障害の発現頻度ならびにその相対リスクを検証した。その結果、本評価法においても、Non-Quinolones群と比べ、TFLX群の関節障害の発現頻度は同程度であり、その相対リスクは0.98であった。今回の調査は、TFLXが18歳未満の患者に処方されてから長期間での関節障害の発現頻度を調査した初めての報告であり、本評価において、本薬の18歳未満の患者への使用による関節障害の発現リスクはNon-Quinolones群と同程度であった。

今回、われわれは、入院・外来、各薬剤の投与方法（経口、静注）、疾患重症度等の区別なく、18歳未満の患者でのTFLXならびにNon-Quinolones群の処方によりみられた関節に関連する有害事象の発現頻度を長期間にわたり、網羅的に評価することに主眼を置いた。入院症例と外来症例では、背景疾患や服薬コンプライアンスの違い等により、患者背景のバイアスがかかる可能性が考えられるが、今回の検討では、患者背景別等での発現頻度までは評価できていない。また、本小児用製剤は、日本で初めて小児肺炎ならびに中耳炎に適応を取得したfluoroquinolone系抗菌薬であり、上市直後の初期処方時期では、その使用に際し、骨・関節障害に関する強い注意喚起が行われたことに伴い、より慎重且つ注意深く評価していた等で、処方時期で発現頻度に違いがあった可能性がある。しかし、評価感度の違いはあるものの、少なくとも、本小児用製剤の使用成績調査<sup>7)</sup>で、投薬終了後に関節症状を呈した副作用はみられず、自発報告による副作用情報の継続的収集<sup>15)</sup>においても、小児の総推定患者数約1,079万人のうち、関節症状を呈した副作用症例は36例であった。今後、処方時期や患者背景別等での詳細な解析も必要と考えられる。

既報<sup>7,14,15)</sup>より、TFLX小児用製剤の小児への使用による関節障害は概ね軽度で可逆的であること、

今回の調査結果より、Non-Quinolones群と比べ、18歳未満の患者において関節障害発現リスクは同程度であることが確認された。一方で、薬剤耐性菌により難治化・重症化が懸念されるマイコプラズマ肺炎を含む小児肺炎・中耳炎治療における治療選択肢として、安全且つ有効に本薬を適正使用していくためにも、今後も継続して本薬の関節症状を含む安全性情報の収集を行っていく必要がある。

#### 謝 辞

本データ解析にご協力いただいた株式会社JMDC 但馬 匠氏、矢崎 透悟氏に感謝いたします。

利益相反自己申告：本研究は、富士フィルム富山化学株式会社の資金にて実施された。

岩田敏は、申告すべきものなし。福田淑子、地曳康訓および住田繁紀は、富士フィルム富山化学株式会社の社員である。

#### 文献

- 1) Ingham B, Brentnall D W, Dale E A, McFadzean J A: Arthropathy induced by anti-bacterial fused *N*-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1977; 1: 21-6
- 2) von Keutz E, Rühl-Fehlert C, Drommer W, Rosenbruch M: Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004; 78: 418-24
- 3) Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.: CIPRO® (ciprofloxacin hydrochloride) TABLETS, CIPRO® (ciprofloxacin\*) ORAL SUSPENSION Medication Guide, Reference ID: 2910764, Revised 2011.02
- 4) 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
- 5) Karande S, Kshirsagar N A: Ciprofloxacin use: acute arthropathy and long-term follow up. *Indian Pediatr* 1996; 33: 910-6
- 6) Bradley J S, Kauffman R E, Balis D A, Duffy C M, Gerbino P G, Maldonado S D, et al: Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* 2014; 134: e146-53
- 7) 岩田 敏, 鈴木賢二, 高山真一郎, 砂川慶介: 小児用 tosufloxacin 細粒の細菌性肺炎, 中耳炎に対する安全性と有効性の検討。日化療会誌 2014; 62: 204-16
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 鈴木賢二, 岩田 敏, 高山真一郎, 砂川慶介: オゼックス®細粒小児用 15% の使用成績調査における中耳炎での安全性および有効性の確認。日耳鼻感染症エアロゾル会誌 2014; 2: 102-7
- 11) 尾内一信, 高山真一郎, 藤岡慶壮, 砂川慶介, 岩田 敏: Tosufloxacin 細粒小児用 15% の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2017; 65: 585-96
- 12) 尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道 監: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017, 協和企画, 東京, 2017; 57-63
- 13) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版, 金原出版, 東京, 2018; 80-2
- 14) 堀 誠治, 入交昭一郎, 小井戸則彦, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児臨床試験における安全性の検討。日化療会誌 2010; 58(S-2): 78-88
- 15) 岩田 敏, 野村伸彦, 尾内一信: Tosufloxacin の小児用キノロンとしての発売 10 年を振り返って。診療と新薬 2020; 57: 971-8

## Assessment of the incidence of joint-related adverse effects in patients under the age of 18 years treated with tosufloxacin based on the Japanese health insurance claims database

Satoshi Iwata<sup>1)</sup>, Yoshiko Fukuda<sup>2)</sup>, Yasunori Jibiki<sup>2)</sup> and Shigeki Sumida<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

Using the Japanese health insurance claims database provided by the JMDC Inc., we assessed the incidence of joint-related adverse effects (AEs) in patients under the age of 18 years treated with tosufloxacin (TFLX) between January 1, 2010, and December 31, 2019. The results were as follows:

1) The incidence of joint-related AEs in patients under the age of 18 years treated with TFLX was 10.42%, similar to that in the patient group treated with non-fluoroquinolone systemic antibacterial agents (Non-Quinolones group), which was 10.57%. In addition, the incidences classified by the interval between the initial dose and the first onset and by the age at the initial dose were similar between the TFLX-group and the Non-Quinolones group.

2) The incidence of joint-related AEs classified by the number of administrations was in the range of 9.52-10.74%, almost regardless of the number of administrations in the TFLX group.

3) The incidence of joint-related AEs in the TFLX group as assessed by the person-years method, which takes into consideration the observation period in each insured subject, was 31.48 (1,000 person-years), similar to that in the Non-Quinolones group (32.24; 1,000 person-years) and the relative risk against the Non-Quinolones group was 0.98 (95% Confidence interval: 0.96-0.99).

This is the first long-term assessment of the incidence of joint-related AEs in patients under the age of 18 years treated with TFLX using medical receipt data. The results revealed no clinically detectable differences in the incidence of joint-related AEs between patients under 18 years of age treated with TFLX or Non-Quinolones.

Although the incidence of joint-related AEs in patients under the age of 18 years treated with TFLX or Non-Quinolones appears to be similar, it is necessary to continue to collect its safety information, including on joint symptoms, to promote safe and effective use of TFLX as a treatment option for pneumonia and otitis media in children.