オゼックス細粒小児用 15%

2.7.4 臨床的安全性の概要

富山化学工業株式会社

【目次】

2.7.4 臨床的安全性の概要
1. 医薬品への曝露 4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
1.1.1 安全性評価に供した資料 4
1.1.2 安全性に関する評価計画の全体の概括 4
1.1.3 安全性評価の方法 6
1.2 全般的な曝露状況 8
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2. 有害事象 9
2.1 有害事象の解析 9
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 9
2.1.1.1 臨床薬理試験 9
2.1.1.2 臨床試験 10
2.1.2 関節に関連する有害事象及び発現頻度の高かった有害事象 13
2.1.2.1 関節に関連する有害事象 13
2.1.2.2 下痢 13
2.1.2.3 嘔吐 14
2.1.3 死亡 15
2.1.4 その他の重篤な有害事象 15
2.1.5 他の重要な有害事象 16
2.1.5.1 投与中止の理由となった有害事象 17
2.1.5.2 程度が高度の有害事象 17
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 18
2.2 個別有害事象の文章による説明 20
3. 臨床検査値の評価 21
3.1 血糖の有害事象 21
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 22
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 22
5.1 内因性要因 22
5.1.1 性別，年齢及び体重 22
5.1.2 有害事象の PK/PD 解析 24
5.2 外因性要因 24
5.2.1 投与量 24
5.2.2 投与回数 25
5.2.3 併用薬 26
5.3 薬物相互作用 26
5.4 妊娠及び授乳時の使用 27
5.5 過量投与 28
5.6 薬物乱用 28
5.7 離脱症状及び反跳現象 28
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 28

6. T-3262 錠との比較 29
7. 市販後データ 32
8. 付録 39
表 2.7.4.8-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団) 40
表 2.7.4.8-2 用量群別有害事象の発現頻度 41
表 2.7.4.8-3 用量群別副作用の発現頻度 46
表 2.7.4.8-4 用量別・程度別有害事象の発生頻度 48
表 2.7.4.8-5 用量別・程度別副作用の発生頻度 53
表 2.7.4.8-6 発現時期別有害事象発現頻度 55
表 2.7.4.8-7 発現時期別副作用発現頻度 58
表 2.7.4.8-8 背景因子別有害事象発現率 60
表 2.7.4.8-9 背景因子別副作用発現率 61
表 2.7.4.8-10 重篤な有害事象一覧 62
「関節に関する報告書」
「下痢に関する報告書」
「嘔吐に関する報告書」

※略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に供した資料

投与量はトスフロキサシン換算で表示した。

安全性評価の対象とした試験の一覧表を表 2.7.4.1-1 に示した。

安全性評価の対象は，治験に組み入れられた 266 名のうち，T-3262 細粒が 1 回以上投与され，経過観察が行われたすべての被験者であり，臨床試験 (2 試験) 235 名及び臨床薬理試験 (1 試験) 24 名，計 259 名であった。また，安全性評価のため参考とした資料は，T-3262 錠申請時の臨床試験成績 (成人) 4424 名，市販後調査 25129 名 (成人 24843 名及び小児 286 名)，特定使用成績調査 (小児) 52 名の安全性成績である。

今回実施した臨床試験及び臨床薬理試験の安全性評価の詳細は 2.7.6 に記載し，有害事象一覧表を 5.3.7.1 に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価の対象とした試験の一覧表

区分	試験の種類	対象	患者数 (名)	試験名
安全性を評価した資料	臨床試験	小児	235	小児肺炎試験，小児中耳炎試験
	臨床薬理試験	成人	24	細粒単回投与試験
安全性の評価のため参考とした資料	臨床試験	成人	4424	T-3262 錠申請用試験
	市販後	成人，小児	25129	市販後調査 (うち小児 286 名)
		小児	52	特定使用成績調査

1.1.2 安全性に関する評価計画の全体の概括

本剤 (トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒：T-3262 細粒) と同一有効成分の錠剤 (トスフロキサシントシル酸塩水和物錠：T-3262 錠) は成人に対する呼吸器感染症，耳鼻科領域感染症などの適応で 1990 年 4 月から発売され，安全性のデータが蓄積されている。

今回の T-3262 細粒は小児感染症患者を対象として開発しているが, 成人で細粒剤が錠剤と同様の血漿中薬物濃度推移を示すこと及び T-3262 細粒 300 mg の成人での忍容性を確認するために，健康成人を対象とした臨床薬理試験 (細粒単回投与試験) を実施した。この試験では，T-3262 錠に相当する用量 (100，200 mg) で安全性を確認後，更に高用量 (300 mg) を実施した。

小児感染症患者を対象とした臨床第 III 相試験では, 用法･用量を 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与とし, 両用量とも 1 回投与量の上限を T-3262 錠の 1 回最高投与量である 204mg とした。安全性に配慮し，低用量 (4 mg/kg) での安全性を確認後，高用量 (6 mg/kg) の投与が可能となるように，また，[redacted]歳以上の安全性を確認後，[redacted]歳の投与が可能となるように，あらかじめ定めたステップアップ基準 (表 2.7.4.1-2) に従って実施した。

安全性に関する評価は，通常行っている有害事象の収集以外に，特に小児抗菌薬治療で発生頻度の高い下痢と，フルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で懸念される関節障害に着目する計画とした。すなわち，下痢･軟便の有害事象が発現した場合には，その事象と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) 検査を，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。フルオロキノロン

系抗菌薬では幼若動物で関節障害が報告されている[1)]こと，海外で小児を対象として比較試験を行ったシプロフロキサシンでは，対照薬より関節に係わる有害事象の発現率が高かった[2)]ことから，関節障害を詳細に評価することとした。関節障害を精度よく評価するため，関節症状 (関節の疼痛など) を有する患者を除外し，治験中は来院日ごとに関節の疼痛・腫脹・熱感・可動制限及び歩行障害を観察し，治験中 (治験薬投与前～投与終了 2 週間後) の関節所見観察で関節の疼痛などが発現した場合には，患者の協力が得られる範囲内でMRI検査を実施した。また 1 年後にも関節所見の経過観察を実施した (評価中)。

小児感染症患者を対象とした第 III 相試験のステップ 1 実施中に血漿中薬物濃度が予想値より高く推移していた症例が認められたため，ステップ 2 からは 1 回の投与量の上限を 204 mg から 1 回 4 mg/kg 投与では 120 mg，1 回 6 mg/kg 投与では 180 mg に変更した。

ステップ 3 実施中に血糖値低下が 2 名の患者に認められたことから，新たな組入れを見合わせた。詳細に調査した結果，当該患者の血糖値低下は重度の症状を伴うといわれている 30 mg/dL 程度のものではなく，正常下限の 50 mg/dL 近くであった。さらに，血糖の測定には専用の採血管を用いておらず，全血のまま室温で放置されていたことが判明した。このため，血糖測定には適切な採血管を用いるようにし，血糖値低下とそれに伴う症状の観察を十分行うことで治験を再開した。

表 2.7.4.1-2 ステップアップ基準

	L 群 (4 mg/kg)	H 群 (6 mg/kg)
	[redacted]	
Step 1		
Step 2		
Step 3		

○：投与可，×：投与不可

a) [redacted]

1.1.3 安全性評価の方法

T-3262 細粒の安全性の評価方法を表 2.7.4.1-3 に，T-3262 錠の申請時，市販後調査時及び特定使用成績調査時の副作用の定義を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-3　T-3262 細粒の安全性の評価方法

項目	内容
(1) 安全性評価対象	治験薬が 1 回以上投与され，経過観察が行われた患者
(2) 安全性成績の評価手法	有害事象
(3) 有害事象の定義	治験期間中に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候 (バイタルサイン，臨床検査値の異常変動)，症状又は病気。ただし，効果不十分による対象疾患の悪化は除く。基礎疾患･合併症による症状は有害事象として取り扱わないが，投与中に悪化した場合 (新たな処置が必要な場合など) は有害事象とする。
1) 観察期間	臨床薬理：治験薬投与後から投与 3 日後の最終検査・観察終了時まで 臨床：投与開始時から投与終了 2 週間後の経過観察時まで
2) 臨床検査値の測定時期	細粒単回投与試験：投与開始前，投与 1 日後，投与 3 日後 小児肺炎試験：投与開始前，投与 3 日後，投与 7 日後，投与終了時 小児中耳炎試験：投与開始前，投与終了時
3) 臨床検査値異常変動の評価方法	実施医療機関の正常値から逸脱している検査値を異常値と判定した。「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」に従い臨床上問題となると評価された検査値の変動を異常変動とした。

1/2

表 2.7.4.1-3　T-3262 細粒の安全性の評価方法

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>(4) 有害事象の程度分類</td><td>症状の程度は下表を参考に，臨床検査値異常変動の程度は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。

有害事象の程度
<table><tr><th>程度</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 軽度</td><td>処置を必要としないか,又は簡便な処置 (数日間の服薬) により，比較的速やかな消失をみて，治験の継続が可能な程度</td></tr><tr><td>2. 中等度</td><td>処置を行わなければ治験の継続が困難な程度</td></tr><tr><td>3. 高度</td><td>治験を中止せざるを得ない程度</td></tr></table>
下痢･軟便の有害事象の程度
<table><tr><th>排便回数</th><th>1～5 回</th><th>6～10 回</th><th>11 回以上</th></tr><tr><td>軟　便</td><td>軽　度</td><td>軽　度</td><td>中等度</td></tr><tr><td>泥状便</td><td>軽　度</td><td>中等度</td><td>中等度</td></tr><tr><td>水様便</td><td>中等度</td><td>重　度</td><td>重　度</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>(5) 治験薬との因果関係の判定方法</td><td>治験薬との因果関係は下表に示した基準を参考に判定した。

因果関係の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 明らかに関係あり</td><td>時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり，再投与により同様の症状，所見を認める場合，又はその治験薬に既知 (基礎試験からの知見を含む) の反応を示す場合</td></tr><tr><td>2. 多分関係あり</td><td>時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり，かつ原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因がほぼ除外される場合</td></tr><tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>時間的な相関関係 (投与中止後の経過も含む) が不明であり，治験薬による可能性も除外できないが，原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因の可能性も推定される場合</td></tr><tr><td>4. 関係なし</td><td>時間的に相関関係がないと考えられる場合，又は原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因によると考えられる場合</td></tr></table>
有害事象のうち,治験薬との因果関係が 1～3 (1. 明らかに関係あり,2. 多分関係あり，3. 関係あるかもしれない) のものを副作用とした。</td></tr>
<tr><td>(6) 有害事象の集計方法</td><td>有害事象の発現頻度は，有害事象ごとの有害事象発現者数とした。</td></tr>
<tr><td>(7) 使用した辞書</td><td>ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.0 に基づき LLT, SOC 及び PT に読み替えて集計したが，本申請資料では特に断わる場合以外は PT で表記した。</td></tr>
</table>

2/2

表 2.7.4.1-4　T-3262 錠の副作用の定義

	定義
申請時	随伴症状及び臨床検査値異常変動と T-3262 錠との因果関係を，1. 明らかな関係あり，2. 多分関係あり，3. 関係あるかもしれない，4. 関係ないらしい，5. 関係なしに判定した。 随伴症状のうち，治験薬との因果関係が 1～3 のものを副作用 (随伴症状) とした。また，臨床検査値異常変動のうち，治験薬との因果関係が 1～3 のものを臨床検査値異常とした。
市販後調査時	有害事象と T-3262 錠との因果関係を，0. なし，1. 多分なし，2. 多分あり，3. あり，4. 不明に判定した。 有害事象のうち, 治験薬との因果関係が 1～4 のものを副作用とした。
特定使用成績調査時	有害事象と T-3262 錠との因果関係を，1. 確実，2. 可能性大，3. 可能性小，4. なしに判定した。 有害事象のうち, 治験薬との因果関係が 1～3 のものを副作用とした。

1.2　全般的な曝露状況

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験での投与量及び投与回数別の患者数を表 2.7.4.1-5 に示した。

T-3262 細粒が投与された総患者数 235 名のうち 1 回 4 mg/kg を投与された患者は 172 名，6 mg/kg を投与された患者は 63 名であった。1 回 4 mg/kg 投与，6 mg/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。そのうち，10～14 回投与された患者が最も多く，1 回 4 mg/kg 投与で 47.7% (82/172 名)，6 mg/kg 投与で 44.4% (28/63 名) であった。

表 2.7.4.1-5　投与量別，投与回数別の患者数

投与回数 (回)		全体	0～4	5～9	10～14	15～19	20～28
患者数 (名)		235	10 (4.3)	19 (8.1)	110 (46.8)	56 (23.8)	40 (17.0)
小児肺炎試験	4 mg/kg	38	0 (0.0)	9 (23.7)	21 (55.3)	6 (15.8)	2 (5.3)
	6 mg/kg	25	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	1 (4.0)
小児中耳炎試験	4 mg/kg	134	4 (3.0)	6 (4.5)	61 (45.5)	32 (23.9)	31 (23.1)
	6 mg/kg	38	4 (10.5)	4 (10.5)	17 (44.7)	7 (18.4)	6 (15.8)
全体	4 mg/kg	172	4 (2.3)	15 (8.7)	82 (47.7)	38 (22.1)	33 (19.2)
	6 mg/kg	63	6 (9.5)	4 (6.3)	28 (44.4)	18 (28.6)	7 (11.1)

服薬状況が 1 回投与のみで半分くらいの患者を投与回数 0 回とした
(　) は構成割合%

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 16 より抜粋，改変)

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では患者特性 (治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性) を把握するために以下の項目を調査した。

(1) 性別，生年月日，体重･身長 (同意取得時)，入院･外来
(2) 感染症診断名及びその重症度
(3) 基礎疾患･合併症及び感染症に及ぼす影響の程度，現病歴，既往歴，アレルギー既往歴
(4) 小児中耳炎試験のみ：過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴，チューブ留置の有無，中耳手術歴，集団保育の有無 (未就学の場合)
(5) 治験薬投与直前の抗菌薬投与，他科･他院の治療の有無

治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団) を表 2.7.4.8-1

に示した。

臨床試験の安全性解析対象集団 235 名で, 男 61.7% (145/235 名) 及び女 38.3% (90/235 名), 年齢の平均±標準偏差は 3.8±2.7 歳, 1 歳以下の患者が 25.1% (59/235 名), 2 歳以上 5 歳以下の患者が 54.5% (128/235 名) であり, 5 歳以下の患者が約 80%を占めた。体重の平均±標準偏差は 16.8±8.3 kg, 体重が 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 66.8% (157/235 名) であった。基礎疾患・合併症を有する患者は 71.5% (168/235 名) であった。

2. 有害事象

有害事象は発現者数 (名), 発現件数 (件) 及び発現率 (%) で記載した。

有害事象は MedDRA/J (ver. 10.0) で読み替え, 集計した。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 臨床薬理試験

成人の T-3262 細粒単回投与試験で発現した有害事象の投与量別, 因果関係別の発現頻度を表 2.7.4.2-1 に, 器官別, 因果関係別･程度別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象は 4 名に 6 件, 副作用は 1 名に 1 件発現し, その発現率は 16.7% (4/24 名) 及び 4.2% (1/24 名) であった。いずれも 200 mg 投与群での発現であり, 程度は軽度であった。有害事象の内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 件, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, 白血球数減少, 好酸球百分率増加が各 1 件であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 2 名 (症例番号 1500124, 1500125) に発現しているが, 投与 2 日後に行った運動の影響と判断された。副作用は白血球数減少のみであった。

表 2.7.4.2-1 投与量別の因果関係別有害事象発現頻度

投与量 (mg)	被験者数 (名)	因果関係[a)]	
		1～4	1～3
100	8	0 (0.0)	0 (0.0)
200	8	4 (50.0)	1 (12.5)
300	8	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	24	4 (16.7)	1 (4.2)

a) 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり, 3 関係あるかもしれない, 4 関係なし
発現頻度：発現被験者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現被験者数／安全性解析対象者数×100
(添付資料 5.3.3.1.1 の表 12.2.3a より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-2　因果関係別･程度別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT PT	有害事象 (n=24) 因果関係[a)] 1～4 程度			副作用 (n=24) 因果関係[a)] 1～3 程度		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
全体	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
<臨床検査> 酵素検査 NEC						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
白血球数減少	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
発現頻度：発現被験者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現被験者数／安全性解析対象者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の判定されている被験者数)
(添付資料 5.3.3.1.1 の表 14.3.1a より抜粋，改変)

2.1.1.2　臨床試験

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現した有害事象の試験別･因果関係別の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に，発現率が 1%以上の有害事象の因果関係別・程度別の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。また，初回発現時期別･因果関係別の発現頻度を表 2.7.4.2-5 に，発現時期別 (投与中・投与後) の有害事象及び副作用の発生頻度を表 2.7.4.8-6 及び表 2.7.4.8-7 に示した。

臨床試験で T-3262 細粒を投与された 235 名の有害事象の発現率は 62.6% (147/235 名) であり, 比較的よく見られた有害事象 (4 名以上に発現し, 発現率 2%以上) は, 下痢 11.9% (28/235 名)，嘔吐 10.2% (24/235 名)，好酸球数増加 5.5% (12/220 名)，鼻咽頭炎 4.7% (11/235 名)，発熱 3.4% (8/235 名)，上気道の炎症 3.0% (7/235 名)，腹痛，気管支炎，食欲不振，傾眠 各 2.6% (6/235 名)，血小板数増加 2.3% (5/217 名)，血中クロール減少 2.3% (5/222 名)，悪心，口渇，急性中耳炎及び節足動物刺傷 各 2.1% (5/235 名) であった。

程度別では高度な有害事象は発疹が 2 名，肝機能異常，気管支肺炎及び敗血症が各 1 名に発現した。また，中等度の有害事象は下痢及び発熱が各 3 名に，鼻咽頭炎，気管支炎及び急性中耳炎が各 2 名に，嘔吐，悪心，急性副鼻腔炎，中耳炎，急性扁桃炎，胃腸炎，咽喉頭炎，マイコプラズマ性肺炎，熱傷，食欲不振及び鼻漏が各 1 名に発現した。

副作用の発現率は 26.4% (62/235 名) であり，比較的よく見られた副作用 (2 名以上に発現し，発現率 1%以上) は，下痢 5.5% (13/235 名)，嘔吐 4.3% (10/235 名)，発熱，食欲不振及び傾眠 各 2.1% (5/235 名)，尿円柱 2.1% (2/95 名)，好酸球増加 1.8% (4/220 名)，腹痛，口渇及び発疹 各 1.7% (4/235 名)，白血球数減少 1.4% (3/219 名)，紅斑 1.3% (3/235 名) であった。

程度別では高度な副作用は発疹が 2 名に，中等度の副作用は下痢及び発熱が各 2 名に，悪心及び食欲不振が各 1 名に発現した。

有害事象の初回発現時期は, 臨床検査以外の有害事象では 0～4 日後の発現率が高く, 因果関係 1～4 が 36.2% (85/235 名)，因果関係 1～3 が 17.0% (40/235 名) であった。臨床検査の有害事象では 5～8 日後及び 0～4 日後の発現率が高く, 因果関係 1～4 が 8.1% (17/209 名) 及び 7.1% (16/225 名)，因果関係 1～3 が 2.7% (6/220 名) 及び 2.2% (5/225 名) であった。

表 2.7.4.2-3　試験別の因果関係別有害事象発現頻度

試験名	対象患者数	因果関係[a)]	
		1～4	1～3
小児肺炎試験	63	45 (71.4)	28 (44.4)
小児中耳炎試験	172	102 (59.3)	34 (19.8)
合計	235	147 (62.6)	62 (26.4)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(添付資料 5.3.5.3.1 表 17 より抜粋，改変)

表 2.7.4.2-4　因果関係別･程度別有害事象の発現頻度 (1%以上)

SOC，HLGT / PT	対象患者数	因果関係[a)] 1～4				因果関係[a)] 1～3			
		程度				程度			
		軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	全体
	235	142	21	5	147 (62.6)	59	5	2	62 (26.4)
胃腸障害									
下痢	235	25	3		28 (11.9)	11	2		13 (5.5)
嘔吐	235	23	1		24 (10.2)	10			10 (4.3)
腹痛	235	6			6 (2.6)	4			4 (1.7)
悪心	235	4	1		5 (2.1)	1	1		2 (0.9)
全身障害及び投与局所様態									
発熱	235	5	3		8 (3.4)	3	2		5 (2.1)
口渇	235	5			5 (2.1)	4			4 (1.7)
感染症及び寄生虫症									
鼻咽頭炎	235	9	2		11 (4.7)				
気管支炎	235	4	2		6 (2.6)				
急性中耳炎	235	4	2		5 (2.1)				
急性副鼻腔炎	235	3	1		4 (1.7)				
外耳炎	235	3			3 (1.3)				
中耳炎	235	2	1		3 (1.3)				
ヘルパンギーナ	235	3			3 (1.3)				
傷害，中毒及び処置合併症									
節足動物刺傷	235	5			5 (2.1)				
代謝及び栄養障害									
食欲不振	235	5	1		6 (2.6)	4	1		5 (2.1)
筋骨格系及び結合組織障害									
関節痛	235	4			4 (1.7)	2			2 (0.9)
神経系障害									
傾眠	235	6			6 (2.6)	5			5 (2.1)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし　1/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 18 より抜粋，改変)

表 2.7.4.2-4　因果関係別･程度別有害事象の発現頻度 (1%以上)

SOC，HLGT / PT	対象患者数	因果関係[a] 1～4 程度 軽度	中等度	高度	全体	因果関係[a] 1～3 程度 軽度	中等度	高度	全体
呼吸器，胸郭及び縦隔障害									
上気道の炎症	235	7			7 (3.0)				
鼻漏	235	2	1		3 (1.3)				
鼻出血	235	3			3 (1.3)				
皮膚及び皮下組織障害									
湿疹	235	4			4 (1.7)	1			1 (0.4)
紅斑	235	4			4 (1.7)	3			3 (1.3)
発疹	235	2		2	4 (1.7)	2		2	4 (1.7)
紅色汗疹	235	4			4 (1.7)				
接触性皮膚炎	235	3			3 (1.3)				
血管障害									
蒼白	235	3			3 (1.3)	2			2 (0.9)
臨床検査									
血液学的検査 (血液型検査を含む)									
好酸球数増加	220	12			12 (5.5)	4			4 (1.8)
血小板数増加	217	5			5 (2.3)				
白血球数減少	219	4			4 (1.8)	3			3 (1.4)
代謝，栄養学的及び血液ガス検査									
血中ブドウ糖減少	113	2			2 (1.8)				
腎尿路系検査及び尿検査									
尿円柱	95	2			2 (2.1)	2			2 (2.1)
尿中血陽性	95	1			1 (1.1)	1			1 (1.1)
尿中赤血球陽性	95	1			1 (1.1)	1			1 (1.1)
水分，電解質及び無機質検査									
血中クロール減少	222	5			5 (2.3)	2			2 (0.9)
血中ナトリウム減少	222	3			3 (1.4)				

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし　2/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 18 より抜粋，改変)

表 2.7.4.2-5　初回発現時期別・因果関係別有害事象の発現頻度

	因果関係[a]	発現時期 0～4 日後	5～8 日後	9 日後以降	投与終了後
臨床検査以外	1～4	85/235 (36.2)	10/150 (6.7)	4/140 (2.9)	33/136 (24.3)
	1～3	40/235 (17.0)	5/195 (2.6)	2/190 (1.1)	6/188 (3.2)
臨床検査	1～4	16/225 (7.1)	17/209 (8.1)	3/192 (1.6)	3/189 (1.6)
	1～3	5/225 (2.2)	6/220 (2.7)	3/214 (1.4)	2/211 (0.9)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
発現時期：初回発現時
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 19 より抜粋，改変)

2.1.2　関節に関連する有害事象及び発現頻度の高かった有害事象

フルオロキノロン系抗菌薬では幼若動物で関節障害が報告されており，また海外で小児を対象とした比較試験を行ったシプロフロキサシン及びレボフロキサシンではともに対照薬より，関節に関連する有害事象が高かったと報告されている[2),3)]。このため，関節障害をフルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で最も配慮すべき副作用と考え，関節に関連する有害事象をまとめ，2.7.4 付録の「関節に関する報告書」に示した。また小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現頻度の高かった有害事象である下痢及び嘔吐をまとめ，2.7.4 付録の「下痢に関する報告書」及び「嘔吐に関する報告書」に示した。

2.1.2.1　関節に関連する有害事象

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において，関節に関連する有害事象 (関節痛 4 名，頚部痛，四肢痛，疼痛，挫傷 各 1 名) の発現率は 3.4% (8/235 名)であり，そのうち因果関係が否定できない関節に関連する有害事象 (関節痛 2 名) の発現率は 0.9% (2/235 名) であった。

海外で小児を対象として実施されたシプロフロキサシンの臨床試験 (比較試験) では，シプロフロキサシン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 名)，対照薬 (Cephalosporin) では 6.0% (21/349 名) であった[2)]。また，レボフロキサシンでも海外で小児を対象とした臨床試験が実施されており，レボフロキサシン群での関節関連の有害事象の発現率 (投与開始から 1 ヵ月後まで) は 1.7% (23/1340 名)，対照薬 (non-fluoroquinolon) では 0.8% (7/893 名) であった[3)]。関節に関連する有害事象の評価方法や評価期間が異なるため，薬剤間で発現率を単純に比較することは難しいが，海外で実施されたレボフロキサシン及びシプロフロキサシンの臨床試験では，両薬剤とも対照薬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いる。

本臨床試験中に発現した関節に関連する有害事象は, 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。更に，MRI 検査を行った 2 名に異常所見は認められなかった。したがって，非臨床試験で認められたような関節障害は臨床試験では発現しなかったと考えられる。また，非臨床試験で本剤より関節毒性の強いノルフロキサシンは，1991 年より広く小児に使用されているが，重度の関節障害が発生したとの報告はない。このため，本剤による関節障害の発生は極めて少ないと推測される。

しかし，フルオロキノロン系抗菌薬による幼若動物の関節障害の発現機序は明らかになっておらず，海外で小児を対象として臨床試験 (比較試験) を行ったレボフロキサシンでは，関節障害に関してリスクがあることが示唆されており[3)]，臨床使用にあたっては，関節障害への配慮が必要と考える。

(詳細は 2.7.4 付録　関節に関する報告書参照)

2.1.2.2　下痢

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において, 因果関係が否定できない下痢の発現率は 5.5% (13/235 名) であった。成人では, T-3262 錠承認時までの臨床試験での下痢の発現率は 0.45%, 軟便の発現率は 0.09%であり，小児の方が下痢の発現率は高かった。しかし，他のセフェム系，ペニシリン系，マクロライド系抗菌薬でも成人と比べ小児で下痢の発現率が高く，他の

抗菌薬と同様な傾向であった。

下痢は投与 3 日後までに 76.9% (10/13 名) が発現していた。セフェム系抗菌薬の下痢は投与 3 日後までに約 80%が発現し，投与 1 日後及び投与 2 日後に多いことが報告されており[4]，セフェム系抗菌薬での下痢の発生と同様な傾向と考えられた。

薬物動態パラメータ (C_{max}及びAUC) と下痢の発現に関連性は認められず，また，下痢の有害事象発現率は 4 mg/kg投与では 11.0% (19/172 名) ，6 mg/kg投与では 14.3% (9/63 名)であり，大差はなかった。処置を必要とした下痢の有害事象は 12 名に発現しているが，すべて，整腸剤などの経口投与で軽快・消失しており，輸液治療が必要な重度の下痢は認められず，臨床的に問題となる有害事象は 4 mg/kg投与，6 mg/kg投与ともに認められなかった。

抗菌薬起因性の重度な下痢として，腸内細菌の菌交代で増加した*Clostridium difficile*の産生する毒素により発症する偽膜性大腸炎が知られているが，その頻度はそれほど多くはない。また，抗菌薬起因性の下痢の多くは，抗菌薬による腸内細菌叢の変動・撹乱が胆汁酸代謝などの腸管内の物質代謝に影響を及ぼすことにより誘発される非特異的な下痢症と考えられており, 消化管が未熟な低年齢児 (3 歳未満) ほど腸内細菌叢の変動などに伴い下痢が発現しやすいと報告されている[5)]。

抗菌薬治療において，下痢の発現率は成人に比べて小児で高く，本臨床試験でも年齢が低くなるにつれて，下痢の発現率が高くなる傾向があったが，重度の下痢は認められず，臨床上問題となるものではないと考えた。

(詳細は 2.7.4 付録　下痢に関する報告書参照)

2.1.2.3　嘔吐

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において，因果関係を否定できない悪心は 0.9% (2/235 名)，嘔吐は 4.3% (10/235 名)，食欲不振は 2.1% (5/235 名)，腹痛は 1.7% (4/235 名)，上腹部痛は 0.4% (1/235 名)の発現率であった。

因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象 (悪心，嘔吐，腹痛，上腹部痛，食欲不振) の投与量別の発現率は 4 mg/kg 投与で 6.4% (11/172 名), 6 mg/kg 投与で 11.1% (7/63 名) と用量が高くなると発現率も高くなっていた。しかし，因果関係を否定できない嘔吐の投与量別の発現率は 4 mg/kg 投与で 4.1% (7/172 名), 6 mg/kg 投与では 4.8% (3/63 名)であり，ほぼ同じであった。

因果関係を否定できない嘔吐は 10 名に発現しているが, 投与開始日に 3 名, 投与 1 日後に 2 名，投与 3 日後に 2 名，投与 5 日以降に 3 名発現しており，嘔吐の発生日に特徴的な傾向はなかった。また, 食欲不振は投与初期 (投与開始日及び投与 1 日後) には発現しておらず，投与期間が長くなると発生する傾向があった。

年齢別の嘔吐の発現率には特徴的な傾向はなかったが，悪心及び腹痛などの自覚症状を伴った有害事象は年齢が高くなると，発現率も高くなっており，低年齢では自覚症状の訴えが乏しいために発現率が低くなっている可能性も考えられた。

本臨床試験での嘔吐の発生状況 (投与量，発現日，年齢) に特徴的な傾向は認められなかった。しかし，因果関係を否定できない嘔吐のうち，治験薬服薬から事象発現までの時間が判明している 9 名中 6 名は服薬から約 1 時間以内に嘔吐が発現しており，服薬から比較的短時間で発生していた。

本剤の髄液移行は他のフルオロキノロン系抗菌薬と比べ低く[6]，また，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象を発現した症例に，疲労感，不眠，頭痛及びふるえなどの中枢神経系の副作用を併発した症例は認められておらず，中枢神経刺激が原因となり，嘔吐を誘発した可能性は低いと考えられた。

因果関係を否定でない嘔吐に関連する有害事象を発現した症例のC_{max}及びAUCの平均は，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象を発現していない症例より共に高かったが，本臨床試験で発現した因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象は，食欲不振と悪心を併発し中等度と判定された 1 名を除き，すべて軽度で回復しており，臨床上問題となるものではないと考えた。

(詳細は 2.7.4 付録　嘔吐に関する報告書参照)

2.1.3　死亡

本治験中に死亡はなかった。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

細粒単回投与試験では，重篤な有害事象は発現しなかった。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.8-10 に示した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，T-3262 細粒を投与された 235 名のうち 4 名に 4 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳は，上気道の炎症による入院，肝機能異常による入院, 気管支肺炎による入院及び敗血症による入院であるが, いずれも因果関係は否定された。これらの有害事象について以下に叙述した。

(1)　小児肺炎試験

[上気道の炎症：入院]　症例番号 1660501，1 歳，男，7.2 kg，4 mg/kg

投与 3 日後に対象として不適切であることが判明 (他科で抗菌薬を使用) し，投与を中止した。投与中止 8 日後に保育園登園により急性上気道炎を発症し，その 6 日後に入院となった。投与中止 21 日後に消失し，投与中止 23 日後に退院した。(添付資料 5.3.5.2.1 の 12.3.2 参照)

(2)　小児中耳炎試験

[肝機能異常：入院]　症例番号 1770908，1 歳，女，13.0 kg，4 mg/kg

投与開始日の 2 回投与終了後，投与前検査結果入手により肝機能障害 (AST 96 IU/L，ALT 502 IU/L) が判明し，投与を中止した。翌日，総合病院小児科に入院となった。投与中止 17 日後に軽快し退院した。(添付資料 5.3.5.2.2 の 12.3.2 参照)

[気管支肺炎：入院]　症例番号 1771313，1 歳，女，9.5 kg，6 mg/kg

治験薬を嫌がりほとんど服用しなかった。投与 2 日後に高熱のため他院を受診し，気管支肺炎と診断され入院となり，治験薬の投与は中止となった。投与中止 3 日後には回復し退院した。投与中止 6 日後に消失した。(添付資料 5.3.5.2.2 の 12.3.2 参照)

治験薬の服薬状況

投与開始日　1 回目：ほぼ全部服飲めた，2 回目：ほとんど飲めなかった

投与 1 日後　1 回目：ほとんど飲めなかった，2 回目：半分くらい飲めた

[敗血症：入院]　症例番号 1773609，1 歳，女，9.5kg，6 mg/kg

投与 1 日後に膝痛訴えたと連絡があり，高熱も持続しているため，投与を中止した。精査のため，他院を受診し，髄膜炎疑いのため入院となった。投与中止 5 日後に血液培養で菌が検出され，敗血症と診断された。投与中止 6 日後には敗血症は軽快し，膝の関節痛 (発熱に伴うものと担当医師は判断) は退院時には消失した。(添付資料 5.3.5.2.2 の 12.3.2 参照)

2.1.5　他の重要な有害事象

投与中止の理由となった有害事象，程度が高度の有害事象，血糖の有害事象及び関節に関連する有害事象を他の重要な有害事象とした。

投与中止の理由となった有害事象及び程度が高度の有害事象を 2.1.5.1 及び 2.1.5.2 に，関節に関連する有害事象を「2.1.2.1 関節に関連する有害事象」に記載した。

小児中耳炎試験で血中ブドウ糖減少が 2 名 2 件に発現したが，採血及び保存方法の不備により見かけ上血糖値が低下したと考えられ，治験薬との因果関係はないと判断されたため，血糖の有害事象 (重要な有害事象) には該当しないと考えた。

血中ブドウ糖減少の詳細は「3.1 血糖の有害事象」に記載した。

2.1.5.1 投与中止の理由となった有害事象

細粒単回投与試験では，投与中止の理由となった有害事象は発現しなかった。

投与中止の理由となった有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では T-3262 細粒を投与された 235 名のうち，7 名 (発疹 2 名，腹部膨満感及び食欲不振，気管支肺炎，マイコプラズマ性肺炎，急性副鼻腔炎，関節痛及び敗血症 各 1 名) に投与中止の理由となった有害事象が発現した。発現率は 4 mg/kg 投与で 2.3% (4/172 名) 及び 6 mg/kg 投与で 4.8% (3/63 名) の計 3.0% (7/235 名) であった。いずれの有害事象も小児中耳炎試験で発現し，小児肺炎試験では発現しなかった。このうち副作用の発現率は 4 mg/kg 投与で 1.2% (2/172 名) 及び 6 mg/kg 投与で 1.6% (1/63 名) の計 1.3% (3/235 名) であった。

表 2.7.4.2-6 投与中止の理由となった有害事象

用量群	対象患者数	発現率		有害事象	因果関係
		有害事象	副作用		
4 mg/kg	172 名	2.3% (4/172 名)	1.2% (2/172 名)	腹部膨満感 (軽度), 食欲不振 (軽度)	関係あるかもしれない
				マイコプラズマ肺炎 (中等度)	関係なし
				急性副鼻腔炎 (中等度)	関係なし
				発疹 (高度)	多分関係あり
6 mg/kg	63 名	4.8% (3/63 名)	1.6% (1/63 名)	発疹 (高度)	関係あるかもしれない
				気管支肺炎 (高度)	関係なし
				関節痛 (軽度)，敗血症 (高度)	関係なし

原疾患はすべて中耳炎

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 20 より抜粋，改変)

2.1.5.2 程度が高度の有害事象

細粒単回投与試験では，程度が高度の有害事象は発現しなかった。

程度が高度の有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では T-3262 細粒を投与された 235 名のうち，5 名に高度の有害事象が発現し，発現率は 4 mg/kg 投与で 1.2% (2/172 名)，6 mg/kg 投与で 4.8% (3/63 名) の計 2.1% (5/235 名)であった。このうち副作用の発現率は 4 mg/kg 投与で 0.6% (1/172 名)，6 mg/kg 投与で 1.6% (1/63 名) の計 0.9% (2/235 名) であった。

表 2.7.4.2-7 程度が高度の有害事象

用量群	対象患者数	発現率		有害事象	因果関係
		有害事象	副作用		
4 mg/kg	172 名	1.2% (2/172 名)	0.6% (1/172 名)	発疹	多分関係あり
				肝機能異常	関係なし
6 mg/kg	63 名	4.8% (3/63 名)	1.6% (1/63 名)	発疹	関係あるかもしれない
				気管支肺炎	関係なし
				敗血症	関係なし

原疾患はすべて中耳炎

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 21 より抜粋，改変)

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

T-3262 細粒経口投与によって発現した有害事象を，臨床検査以外は SOC 別，臨床検査値は HLGT 別に集計した器官別有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で T-3262 細粒を投与された 235 名に発現した比較的発現頻度が高かった有害事象の器官分類は，下痢及び嘔吐を含む「胃腸障害」23.4% (55/235 名)，鼻咽頭炎を含む「感染症及び寄生虫症」22.6% (53/235 名)，好酸球数増加を含む「血液学的検査」9.9% (22/223 名)，湿疹，紅斑及び紅色汗疹を含む「皮膚及び皮下組織障害」8.9% (21/235 名)，発熱を含む「全身障害及び投与局所様態」6.4% (15/235 名)，上気道の炎症を含む「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」6.0% (14/235 名) であった。このうち，「感染症及び寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」はすべて治験薬との因果関係が否定されており，原疾患に起因した有害事象と考えられた。治験薬との因果関係が否定できない比較的発現頻度が高かった副作用の器官分類は，「胃腸障害」12.3% (29/235 名)，「全身障害及び投与局所様態」，「皮膚及び皮下組織障害」3.8% (9/235 名) 及び「血液学的検査」3.6% (8/223 名) であった。

表 2.7.4.2-7　器官別有害事象発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験		小児中耳炎試験		合計	
	対象患者数	発現患者数	対象患者数	発現患者数	対象患者数	発現患者数
耳及び迷路障害	63	1			235	1 (0.4) [1]
眼障害			172	2	235	2 (0.9) [2]
胃腸障害	63	27	172	28	235	55 (23.4) [78]
全身障害及び投与局所様態	63	4	172	11	235	15 (6.4) [17]
肝胆道系障害			172	1	235	1 (0.4) [1]
感染症及び寄生虫症	63	11	172	42	235	53 (22.6) [57]
傷害，中毒及び処置合併症	63	2	172	5	235	7 (3.0) [7]
代謝及び栄養障害			172	6	235	6 (2.6) [6]
筋骨格系及び結合組織障害	63	4	172	2	235	6 (2.6) [6]
神経系障害	63	1	172	6	235	7 (3.0) [7]
精神障害	63	1			235	1 (0.4) [1]
腎及び尿路障害			172	2	235	2 (0.9) [2]
生殖系及び乳房障害	63	1			235	1 (0.4) [1]
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	63	8	172	6	235	14 (6.0) [16]
皮膚及び皮下組織障害	63	10	172	11	235	21 (8.9) [22]
血管障害	63	2	172	2	235	4 (1.7) [5]
<臨床検査>						
酵素検査 NEC	61	1	163	1	224	2 (0.9) [2]
血液学的検査 (血液型検査を含む)	61	11	162	11	223	22 (9.9) [23]
肝胆道系検査	61	1			224	1 (0.4) [2]
代謝，栄養学的及び血液ガス検査			85	2	113	2 (1.8) [2]
腎尿路系検査及び尿検査	61	2	163	1	224	3 (1.3) [4]
水分，電解質及び無機質検査	61	5	161	6	222	11 (5.0) [12]

発現頻度：発現患者数 (発現率) [発現件数]
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 HLGT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 22 より抜粋，改変)

表 2.7.4.2-8　器官別副作用発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験		小児中耳炎試験		合計	
	対象患者数	発現患者数	対象患者数	発現患者数	対象患者数	発現患者数
胃腸障害	63	16	172	13	235	29 (12.3) [34]
全身障害及び投与局所様態			172	9	235	9 (3.8) [9]
代謝及び栄養障害			172	5	235	5 (2.1) [5]
筋骨格系及び結合組織障害	63	2			235	2 (0.9) [2]
神経系障害	63	1	172	4	235	5 (2.1) [5]
精神障害	63	1			235	1 (0.4) [1]
腎及び尿路障害			172	1	235	1 (0.4) [1]
生殖系及び乳房障害	63	1			235	1 (0.4) [1]
皮膚及び皮下組織障害	63	5	172	4	235	9 (3.8) [9]
血管障害	63	2	172	1	235	3 (1.3) [3]
<臨床検査>						
酵素検査 NEC	61	1	163	1	224	2 (0.9) [2]
血液学的検査 (血液型検査を含む)	61	5	162	3	223	8 (3.6) [8]
肝胆道系検査	61	1			224	1 (0.4) [2]
腎尿路系検査及び尿検査	61	2	163	1	224	3 (1.3) [4]
水分，電解質及び無機質検査	61	1	161	2	222	3 (1.4) [3]

副作用：治験薬との因果関係 1～3 (1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない)
発現頻度：発現患者数 (発現率) [発現件数]
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし, 臨床検査値の各 HLGT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 23 より抜粋，改変)

2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤，重要な有害事象の申請資料概要中での事例報告の記載場所を以下に示した。

細粒単回投与試験

該当なし

小児肺炎試験

第 5 部：5.3.5.2.1 CSR，表 14.3.2a 重篤な有害事象一覧

第 5 部：5.3.5.2.1 CSR，表 14.3.2b 他の重要な有害事象一覧

小児中耳炎試験

第 5 部：5.3.5.2.2 CSR，表 14.3.2a 重篤な有害事象一覧

第 5 部：5.3.5.2.2 CSR，表 14.3.2b 他の重要な有害事象一覧

3. 臨床検査値の評価

3.1 血糖の有害事象

細粒単回投与試験では，血糖の有害事象は発現しなかった。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，血中ブドウ糖減少が 2 名に 2 件発現した。これらの有害事象はいずれも小児中耳炎試験で発現し，小児肺炎試験では発現しなかった。

2 名の有害事象の詳細を以下に示した。

(1) 有害事象の詳細

1) 症例番号 1771405

年齢：4 歳，性別：男，感染症診断名：急性細菌性中耳炎
身長：104 cm，体重：17.0 kg
投与量：1 回 102 mg，1 日 2 回投与 (H 群：6 mg/kg 投与)
投与期間：9 日 (17 回投与)
基礎疾患・合併症：急性副鼻腔炎，アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎
併用薬：スプデルドライシロップ

【経過】

年月日	内容
20[redacted]年 6 月 4 日	中耳炎にて来院。治験薬服薬開始。 血糖値：101 mg/dL
20[redacted]年 6 月 12 日	中耳炎治癒し，治験薬服薬終了。 血糖値：44 mg/dL

2) 症例番号 1772906

年齢：1 歳，性別：女，感染症診断名：急性細菌性中耳炎
身長：70.6 cm，体重：8.5 kg
投与量：1 回 34 mg，1 日 2 回投与 (L 群：4 mg/kg 投与)
投与期間：8 日 (14 回投与)
基礎疾患・合併症：急性鼻炎
併用薬：ムコダイン細粒，ニポラジン細粒，小児用ムコソルバン DS，アトックドライシロップ，ホクナリンテープ

【経過】

年月日	内容
20[redacted]年 6 月 11 日	中耳炎にて来院。治験に同意し，治験薬服薬開始。 血糖値：116 mg/dL
20[redacted]年 6 月 14 日	血糖値：50 mg/dL
20[redacted]年 6 月 18 日	中耳炎治癒し，治験薬服薬終了。 血糖値：123 mg/dL

(2) まとめ

血糖値は全血をそのまま放置した場合，赤血球の解糖作用により低下することが知られており，1 時間あたりの低下は 37℃で 20 mg/dL，25℃で 8 mg/dL，4℃で 1～3 mg/dL前後であ

る[7]。しかし，解糖阻止剤を加えることにより血糖値の減少を防止することが可能である[8]。今回血中ブドウ糖減少が発現した 2 名を調査した結果，採血時に専用の採血管 (解糖阻止剤入り) を使用していないこと及び採血後に遠心分離せず全血のまま室温放置していたことが判明した。このため，採血及び保存方法の不備により見かけ上血糖値が低下したと考えられ，治験薬との因果関係はないと判断された。

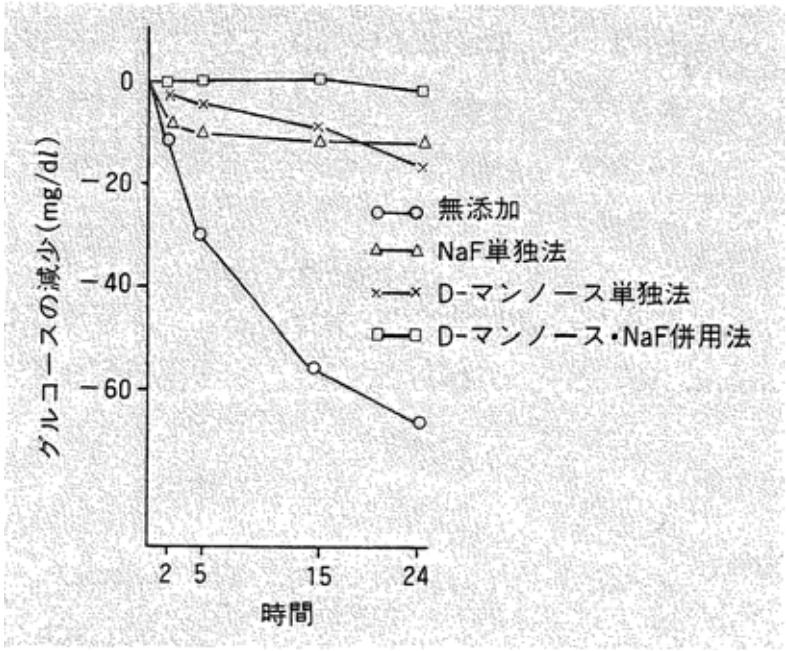


図 2.7.4.3-1　グルコースの減少[8]

4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

安全性に関連する観察項目として関節所見を観察した。投与開始日から投与終了 2 週間後まで，来院日ごとに，主要 6 関節 (肩，肘，手首，股関節，膝，足首) の疼痛，腫脹，熱感，可動制限及び歩行障害を観察した。関節所見の異常が認められたのは 4 例 (両肩疼痛及び可動制限，右足首疼痛，右肘疼痛及び腫脹，両膝疼痛) であった。

詳細は 2.7.4 付録 関節に関する報告書に示した。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

背景因子別有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.8-8 及び表 2.7.4.8-9 に示した。

5.1.1 性別，年齢及び体重

性，年齢及び体重別の有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示した。

性別の有害事象発現率は男性 60.0% (87/145 名) 及び女性 66.7% (60/90 名)，副作用発現率

は男性 25.5% (37/145 名) 及び女性 27.8% (25/90 名) であり，性差はなかった。

年齢区分別では，有害事象発現率は 58.6%～67.8%，副作用発現率は 16.7%～29.7%で大きな差はなかった。

体重区分別では，有害事象発現率は 10 kg 未満で 55.6% (15/27 名)，10～20 kg 未満で 65.6% (103/157 名)，20～30 kg 未満で 50.0% (18/36 名) 及び 30 kg 以上で 73.3% (11/15 名) 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かった。

表 2.7.4.5-1　性，年齢及び体重別の有害事象発現頻度

項目	因果関係[a] 1～4			因果関係[a] 1～3		
	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
全体	71.4% (45/63)	59.3% (102/172)	62.6% (147/235)	44.4% (28/63)	19.8% (34/172)	26.4% (62/235)
性別						
男	72.2% (26/36)	56.0% (61/109)	60.0% (87/145)	41.7% (15/36)	20.2% (22/109)	25.5% (37/145)
女	70.4% (19/27)	65.1% (41/63)	66.7% (60/90)	48.1% (13/27)	19.0% (12/63)	27.8% (25/90)
年齢 (歳)						
1 以下	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 以上 5 以下	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 以上 11 以下	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 以上	－ (0/1)	－ (4/5)	66.7% (4/6)	－ (0/1)	－ (1/5)	16.7% (1/6)
体重 (kg)						
10 未満	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 以上 20 未満	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 以上 30 未満	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 以上	－ (2/4)	81.8% (9/11)	73.3% (11/15)	－ (1/4)	27.3% (3/11)	26.7% (4/15)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 24 より抜粋，改変)

5.1.2 有害事象の PK/PD 解析

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の患者の血漿中薬物濃度データを併せ，PK/PD 解析を実施した。

AUC及びC_{max}別有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-2 に示した。

AUC別では因果関係 1～4 及び 1～3 にかかわらず, AUCが 6.41 μg･hr/mL以上に比べ 6.41 μg･hr/mL未満で有害事象発現率は低かった。C_{max}別ではC_{max}の増加に伴い有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.4.5-2　AUC及びC_{max}別有害事象の発現率

	用量	対象患者数	AUC (μg･hr/mL)				C_{max} (μg/mL)			
			6.41 未満	6.41 以上 7.72 未満	7.72 以上 9.60 未満	9.60 以上	0.811 未満	0.811 以上 0.984 未満	0.984 以上 1.222 未満	1.222 以上
有害事象 (因果関係[a] ：1- 4)	4 mg/kg	98/165 (59.4)	26/53 (49.1)	37/50 (74.0)	22/41 (53.7)	13/21 (61.9)	31/54 (57.4)	30/50 (60.0)	20/36 (55.6)	17/25 (68.0)
	6 mg/kg	40/57 (70.2)	1/3	4/5	13/15 (86.7)	22/34 (64.7)	1/2	3/5	16/19 (84.2)	20/31 (64.5)
	合計	138/222 (62.2)	27/56 (48.2)	41/55 (74.5)	35/56 (62.5)	35/55 (63.6)	32/56 (57.1)	33/55 (60.0)	36/55 (65.5)	37/56 (66.1)
副作用 (因果関係[a] ：1- 3)	4 mg/kg	34/165 (20.6)	6/53 (11.3)	15/50 (30.0)	9/41 (22.0)	4/21 (19.0)	10/54 (18.5)	10/50 (20.0)	6/36 (16.7)	8/25 (32.0)
	6 mg/kg	23/57 (40.4)	1/3	1/5	7/15 (46.7)	14/34 (41.2)	1/2	0/5	10/19 (52.6)	12/31 (38.7)
	合計	57/222 (25.7)	7/56 (12.5)	16/55 (29.1)	16/56 (28.6)	18/55 (32.7)	11/56 (19.6)	10/55 (18.2)	16/55 (29.1)	20/56 (35.7)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
上段: 発現患者数 / 該当患者数, 下段: 発現率 (%) = 発現患者数/該当患者数×100
(添付資料 5.3.4.2 の表 15 より抜粋，改変)

5.2 外因性要因

5.2.1 投与量

用量群別の有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-3 に，用量群別有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-2 及び表 2.7.4.8-3 に，用量別・程度別の有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-4 及び表 2.7.4.8-5 に示した。

有害事象発現率は 4 mg/kg 投与で 59.9% (103/172 名) 及び 6 mg/kg 投与で 69.8% (44/63 名) であり，大きな差はなかったが，副作用発現率は 4 mg/kg 投与で 22.1% (38/172 名) 及び 6 mg/kg で 38.1% (24/63 名) であり，6 mg/kg 投与の方が高かった。

投与中止の理由となった有害事象の発現率は 4 mg/kg 投与で 2.3% (4/172 名) 及び 6 mg/kg 投与で 4.8% (3/63 名)，副作用は 4 mg/kg 投与で 1.2% (2/172 名)，6 mg/kg 投与で 1.6% (1/63 名) であった (詳細は 2.7.4 の 2.1.5.1 参照)。

程度が高度の有害事象は 4mg/kg 投与で 2 名 2 件 (発疹及び肝機能異常) に発現し，その発現率は 1.2% (2/172 名)であった。また 6 mg/kg 投与で 3 名 3 件に発現し，その発現率は 4.8% (3/63 名)であった。このうち副作用は 4 mg/kg 投与で 1 名 1 件 (発疹) に発現し，その発現率は 0.6% (1/172 名) であった。また，6 mg/kg 投与で 1 名 1 件 (発疹) に発現し，その発現率は 1.6 % (1/63 名) であった (詳細は 2.7.4 の 2.1.5.2 参照)。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現率の高かった嘔吐の有害事象の発現率は 4 mg/kg 投与で 9.3% (16/172 名), 6 mg/kg 投与で 12.7% (8/63 名)であった。嘔吐の副作用はすべて軽度で, その発現率は 4 mg/kg 投与で 4.1% (7/172 名), 6 mg/kg 投与で 4.8% (3/63 名)であった (詳細は 2.7.4 付録　嘔吐に関する報告書参照)。

同様に発現率の高かった下痢の有害事象の発現率は 4 mg/kg 投与で 11.0% (19/172 名), 6 mg/kg 投与で 14.3% (9/63 名), 副作用は 4 mg/kg 投与で 5.2% (9/172 名), 6 mg/kg 投与で 6.3 % (4/63 名)であった (詳細は 2.7.4 付録　下痢に関する報告書参照)。

フルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で懸念される関節に関連する有害事象の発現率は, 4 mg/kg 投与で 2.9 % (5/172 名), 6 mg/kg 投与で 4.8 % (3/63 名)であった (詳細は 2.7.4 付録　関節に関する報告書参照)。

有害事象の発現率は 4 mg/kg 投与と比べて 6 mg/kg 投与で高かったが,「投与中止の理由となった有害事象」及び「程度が高度の有害事象」の発現率は 4 mg/kg 投与と 6 mg/kg 投与で変わらなかった。

表 2.7.4.5-3　用量群別の有害事象発現頻度

用量群	因果関係[a] 1～4			因果関係[a] 1～3		
	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
全体	71.4% (45/63)	59.3% (102/172)	62.6% (147/235)	44.4% (28/63)	19.8% (34/172)	26.4% (62/235)
L 群	65.8% (25/38)	58.2% (78/134)	59.9% (103/172)	36.8% (14/38)	17.9% (24/134)	22.1% (38/172)
H 群	80.0% (20/25)	63.2% (24/38)	69.8% (44/63)	56.0% (14/25)	26.3% (10/38)	38.1% (24/63)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 25 より抜粋，改変)

5.2.2　投与回数

投与回数別の有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-4 に示した。

治験薬との因果関係にかかわらず，有害事象発現率は投与回数 0～4 回で高く，20～28 回で低かった。5～9 回，10～14 回及び 15～19 回では有害事象発現率はほぼ同様であった。

表 2.7.4.5-4　投与回数別の有害事象発現頻度

投与回数[a] (回)	因果関係[b] 1～4			因果関係[b] 1～3		
	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
全体	71.4% (45/63)	59.3% (102/172)	62.6% (147/235)	44.4% (28/63)	19.8% (34/172)	26.4% (62/235)
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)

a) 服薬状況が「ほぼ全部」及び「8 割くらい」の服薬を 1 回と数えた
b) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 26 より抜粋, 改変)

5.2.3 併用薬

併用薬の有無別有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-5 に示した。
併用薬の有無にかかわらず，有害事象発現率は同様であった。

表 2.7.4.5-5　併用薬の有無別有害事象発現頻度

併用薬[a)]の有無	因果関係[b)] 1～4			因果関係[b)] 1～3		
	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計
なし	― (1/1)	60.0% (42/70)	60.6% (43/71)	― (1/1)	25.7% (18/70)	26.8% (19/71)
あり	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) 有害事象治療目的を除く
b) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 34，35 より抜粋，改変)

5.3 薬物相互作用

(1) テオフィリン

トスフロキサシントシル酸塩水和物はテオフィリンとの併用で，テオフィリンの代謝を抑制し，血中濃度を上昇させることが報告されている[9, 10]。テオフィリンの中毒症状 (消化器障害，頭痛，不整脈，痙攣など) が現れるおそれがあるため，併用時には観察を十分に行い，血中濃度モニタリングを行うなど注意が必要である。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験でのテオフィリン併用例は 6 名であり，このうち 5 例に有害事象が認められた (表 2.7.4.5-6)。消化器症状が 2 名 (症例番号：1660403：下痢，症例番号：1660404：胃腸炎) に発現しているが，下痢は本剤とテオフィリンの併用中に消失しており，胃腸炎は患者の母親にも同様の症状が認められていることから，テオフィリンの中毒症状とは異なると考えられた。

表 2.7.4.5-6　テオフィリン併用患者での有害事象

症例番号	投与量 (mg/kg)	有害事象の有無	有害事象名 (程度)
1660403	4	有	下痢 (軽度)
1660404	4	有	胃腸炎 (軽度)
1661602	6	有	副鼻腔炎 (軽度)，紅潮 (軽度)
1662002	4	有	気管支炎 (軽度)，両肩関節痛 (軽度)，好酸球数増加 (軽度)
1770602	4	無	
1772701	4	有	結膜充血 (軽度)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 44 より抜粋，改変)

(2) 制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル)

トスフロキサシントシル酸塩水和物は制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル) との併用で，本剤の血中濃度及び尿中排泄率が低下することが報告されている[11)]。効果が減弱されるおそれがあるため，同時投与を避けるなど注意が必要である。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，本剤と水酸化アルミニウムゲルの併用例はなかったが，天然ケイ酸アルミニウムの併用例があった (表 2.7.4.5-7)。

(3) 金属イオン製剤 (沈降炭酸カルシウム，酸化マグネシウム，クエン酸第一鉄ナトリウム)

トスフロキサシントシル酸塩水和物は金属イオン製剤との併用で，血清中濃度及び尿中排泄量が低下することが報告されている[12)]。マグネシウム含有の制酸剤，鉄剤，カルシウム含有製剤との併用で本剤の効果が減弱されるおそれがあるため，同時投与を避けるなど注意が必要である。

また，牛乳との同時摂取で，トスフロキサシントシル酸塩水和物の吸収への影響があることが報告されている[13)]ことから，同時投与を避けるなど注意が必要である。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，本剤と制酸剤及び金属イオン製剤の併用例は 6 例であった (表 2.7.4.5-7)。

本剤の 4 mg/kg投与での推定C_{max}の平均は 0.96 ± 0.30 μg/mL，AUCは 7.58 ± 2.38 μg･hr/mL であり，6mg/kg投与での推定C_{max}の平均は 1.48 ± 0.54 μg/mL，AUCは 12.51 ± 6.24 μg･hr/mL であった。臨床試験では，制酸剤及び金属イオン製剤と本剤の同時服用を制限しており，併用例数も少ないため，本剤とアルミニウム製剤及び本剤と鉄製剤との併用と薬物濃度の関係は明確にならなかった。

表 2.7.4.5-7 制酸剤及び金属イオン製剤併用患者での薬物動態パラメータ

症例番号	併用薬剤名 （一般名）	投与量 (mg/kg)	推定C_{max} (μg/mL)	推定 AUC (μg·hr/mL)
1660201	アドソルビン （天然ケイ酸アルミニウム）	6	3.10	38.95
1660502	アドソルビン （天然ケイ酸アルミニウム）	4	0.72	6.24
1771807	インクレミン （ピロリン酸第二鉄)	4	1.13	9.15
1771808	インクレミン （ピロリン酸第二鉄)	4	0.81	5.55
1771809	インクレミン （ピロリン酸第二鉄)	4	0.83	6.64
1771810	インクレミン （ピロリン酸第二鉄)	6	1.11	7.49

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 45 より抜粋，改変)

5.4 妊娠及び授乳時の使用

細粒単回投与試験，小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，妊娠又は妊娠の可能性のある患者，授乳中の患者，新生児及び乳児は組み入れられなかった。

妊婦及び新生児に対する安全性を確認するため，19[redacted]～19[redacted]年に実施したオゼックス錠及びトスキサシン錠の特別調査で収集した 6 名，並びに 19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月に実施した使用成績調査で収集した 14 名を組み入れた計 20 名で検討した。その結果，母子ともにオゼックス錠及びトスキサシン錠による異常はなかった。

しかし，妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能

性のある婦人には投与しないこと，また，母乳中への移行が報告されている[14]ので，授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが必要である。

5.5 過量投与

細粒単回投与試験，小児肺炎試験及び小児中耳炎試験並びにT-3262 錠の市販後で過量投与に関するデータはない。しかし，トスフロキサシンは血液透析によって，体内から効率よく除去できない可能性がある (投与 3 時間後から 5 時間で約 8%の回収[15])。そのため，患者を注意深く観察し，急性の過量投与の兆候が認められた場合は，催吐及び胃洗浄により胃内薬物を除去し，症状が現れた場合には適切な支持療法及び対症療法を行い，水分を十分に補給する必要があると考える。

5.6 薬物乱用

細粒単回投与試験, 小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で T-3262 細粒を投与した 259 名及び市販後に T-3262 錠を投与した患者では, トスフロキサシントシル酸塩水和物依存性のリスクを示す証拠は認められなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

細粒単回投与試験, 小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で T-3262 細粒を投与した 259 名及び市販後に T-3262 錠を投与した患者では，離脱症状，反跳現象は認められていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

小児患者を対象とした開発のため，自動車運転及び機械操作に対するトスフロキサシントシル酸塩水和物の影響を検討していない。T-3262 細粒を投与した 235 名の小児患者に，重篤な神経系障害は認められなかった。副作用として傾眠が 5 名 (2.1%) に発現したが，いずれも軽度で処置なしで回復した。また, T-3262 錠開発時, 神経症状の副作用の発現頻度は 0.43% (19/4424 例) であった。

以上のことから，T-3262 細粒投与により，自動車運転及び機械操作に影響が生じる可能性及び神経機能障害発現の可能性は少ないと判断した。

6. T-3262 錠との比較

T-3262 錠申請時の副作用発現頻度を表 2.7.4.6-1 に，臨床検査値異常発現頻度を表 2.7.4.6-2 に示した。

T-3262 錠 (成人) で発現率が高い副作用 (随伴症状) は，「発疹，皮膚の発赤，蕁疹，蕁麻疹」が 0.61% (27/4424 例)，次いで「胃部・腹部不快感，胃部重圧感，腹満感」及び「悪心，嘔気，嘔吐，胃のむかつき」0.57% (25/4424 例)，「下痢，軟便」0.54% (24/4424 例) であった。

発現率の高い臨床検査値異常は，S-GPT が 2.15 % (56/2608 名)，S-GOT が 1.84 % (48/2613 名)，LDH が 0.92 % (11/1194 名)，γ-GTP が 0.72 % (7/966 名)，プロトロンビン時間が 1.01 % (2/198 名)，好酸球が 0.98 % (21/2143 名)であった。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で，発現率の高い副作用は下痢 5.5% (13/235 名)，嘔吐 4.3% (10/235 名)，発熱，食欲不振及び傾眠 各 2.1% (5/235 名)，尿円柱 2.1% (2/95 名)，好酸球増加 1.8% (4/220 名)，腹痛，口渇及び発疹 各 1.7% (4/235 名)，白血球数減少 1.4% (3/219 名)，紅斑 1.3% (3/235 名) であった。

成人と小児では副作用発現率は異なっていたが，副作用の内容は成人で発現したものと異なるものではなかった。

表 2.7.4.6-1　T-3262 錠の副作用 (随伴症状) 発現頻度

			合　計		臨床試験[b]				比較試験											
									呼吸器感染症				中耳炎				その他の感染症[c]			
総症例数			4468	頻度 (%)	3665	頻度 (%)	投与中止	継続	162	頻度 (%)	投与中止	継続	107	頻度 (%)	投与中止	継続	534	頻度 (%)	投与中止	継続
副作用検討例数			4424		3641				153				106				524			
副作用発現例数			143	3.23	111	3.05	44	67	12	7.8	8	4	3	2.8	2	1	17	3.24	6	11
副作用の種類（件数）	消化器症状	胃部･腹部不快感,胃部重圧感,腹満感	25	0.57	19	0.52	6	13					1	0.94		1	5	0.95		5
		心窩部痛,上腹部痛,胃痛,下腹部鈍痛	15	0.34	13	0.36	5	8	2	1.31	2									
		便秘	5	0.11	5	0.14	1	4												
		下痢,軟便	24	0.54	20	0.55	6	14	1	0.65		1					3	0.57		3
		悪心,嘔気,嘔吐,胃のむかつき	25	0.57	20	0.55	12	8	2	1.31	2						3	0.57	1	2
		食欲不振,食欲低下,食思不振	9	0.21	8	0.22	2	6									1	0.19		1
		小計	103	2.33	85	2.33	32	53	5	3.27	4	1	1	0.94		1	12	2.29	1	11
	アレルギー症状	顔面の紅潮感	1	0.02	1	0.03		1												
		発疹,皮膚の発赤,薬疹,蕁麻疹	27	0.61	17	0.47	15	2	4	2.61	4		1	0.94	1		5	0.95	5	
		そう痒感	7	0.16	6	0.16	4	2	1	0.65	1									
		血管浮腫[a]	2	0.05	2	0.05	2													
		声のかすれ・咳嗽	2	0.05	2	0.05	1	1												
		のぼせ感	2	0.05	1	0.03		1									1	0.19		1
		小計	41	0.93	29	0.80	22	7	5	3.27	5		1	0.94	1		6	1.15	5	1
	神経症状	眩暈,ふらつき(酒を飲んだような感じ),頭がボーッとした感じ	6	0.14	4	0.11	1	3	1	0.65		1	1	0.94	1					
		不眠	3	0.07	2	0.05		2	1	0.65		1								
		眠くなる	1	0.02	1	0.03		1												
		頭痛,頭重感	8	0.18	6	0.16	2	4	2	1.31		2								
		手先の振顫	1	0.02	1	0.03	1													
		小計	19	0.43	14	0.38	4	10	4	2.61		4	1	0.94	1					
	その他	倦怠感,脱力感	3	0.07	2	0.05	1	1									1	0.19		1
		発汗	1	0.02													1	0.19		1
		アフタ性口内炎	3	0.07	3	0.08		3												
		口渇	1	0.02	1	0.03	1													
		紫斑	1	0.02					1	0.65	1									
		動悸	1	0.02	1	0.03	1													
		発熱	1	0.02	1	0.03		1												
		小計	11	0.25	8	0.22	3	5	1	0.65	1						2	0.38		2
	計		174	3.93	136	3.74	61	75	15	9.8	10	5	3	2.8	2	1	20	3.82	6	14

a) 眼球・瞼発疹,眼周囲の浮腫,眼球結膜充血・鼻汁・咳嗽などのカタル症状
b) 非淋菌性尿道炎，整形外科領域感染症の追加適応含む
c) 複雑性尿路感染症，婦人科領域感染症，浅在性化膿性疾患，急性歯性感染症

(1.13 T-3262 錠承認時概要より抜粋，改変)

表 2.7.4.6-2　臨床検査値異常発現頻度

			合計			臨床試験[b]			比較試験								
									呼吸器感染症			中耳炎			その他の感染症[c]		
			検査症例数	頻度(%)	発現件数	検査症例数	頻度(%)	発現件数	検査症例数	頻度(%)	発現件数	検査症例数	頻度(%)	発現件数	検査症例数	頻度(%)	発現件数
血液検査	赤血球数		2717	0	0	2179	0	0	137	0	0	34	0	0	367	0	0
	血色素量		2717	0	0	2178	0	0	137	0	0	34	0	0	368	0	0
	ヘマトクリット値		2709	0	0	2171	0	0	137	0	0	34	0	0	367	0	0
	白血球数		2727	0.48	13	2186	0.46	10	138	0.72	1	34	0	0	369	0.54	2
	白血球分画(%)	好塩基球数	2123	0	0	1736	0	0	133	0	0	28		0	226	0	0
		好酸球	2143	0.98	21	1741	0.75	13	133	3.76	5	28	7.14	2	241	0.41	1
		好中球	2135	0.09	2	1741	0.11	2	133	0	0	28		0	233	0	0
		リンパ球	2179	0.05	1	1777	0.06	1	133	0	0	29		0	240	0	0
		単球	2143	0.09	2	1743	0.11	2	133	0	0	28		0	239	0	0
	血小板数		2419	0.08	2	1939	0.10	2	137	0	0	28		0	315	0	0
	プロトロンビン時間		198	1.01	2	183	1.09	2	15	0	0						
肝機能検査	S-GOT		2613	1.84	48	2096	1.62	34	137	4.38	6	34	0	0	346	2.31	8
	S-GPT		2608	2.15	56	2090	1.82	38	137	6.57	9	34	0	0	347	2.59	9
	Al-P		2509	0.36	9	2013	0.35	7	134	0.75	1	34	0	0	328	0.30	1
	総ビリルビン		1941	0.15	3	1621	0.06	1	127	0.79	1				193	0.52	1
	LDH		1194	0.92	11	1194	0.92	11									
	γ-GTP		966	0.72	7	966	0.72	7									
腎機能検査	BUN		2506	0.32	8	1998	0.30	6	134	0.75	1	31	0	0	343	0.29	1
	血清クレアチニン		2488	0.16	4	1987	0.20	4	133	0	0	29	0	0	339	0	0
尿検査	蛋白		2267	0.09	2	1939	0.10	2	97	0	0	22	0	0	209	0	0
	糖		1730	0.06	1	1501	0.07	1				22	0	0	207	0	0
	ウロビリノーゲン		186	0	0	22	0	0							164	0	0
	沈渣		1672	0.06	1	1672	0.06	1									
電解質血清	Na		1697	0	0	1551	0	0							146	0	0
	K		1697	0.12	2	1551	0.13	2							146	0	0
	Cl		1675	0	0	1530	0	0							145	0	0
その他[a]					12			12									
発現件数の合計			127/3156		207	93/2610		158	17/136		24	2/34		2	15/376		23
発現例数の合計			(4.02%)		127	(3.56%)		93	(12.5%)		17	(5.9%)		2	(3.99%)		15

a) その他の臨床検査値異常の内訳：CRP 1 件，ESR 2 件，LAP 4 件，総蛋白 1 件，D-Bil 2 件，顕微鏡的血尿 1 件，尿比重 1 件
b) 非淋菌性尿道炎，整形外科領域感染症の追加適応含む
c) 複雑性尿路感染症，婦人科領域感染症，浅在性化膿性疾患，急性歯性感染症

(1.13 T-3262 錠承認時概要より抜粋，改変)

7. 市販後データ

(1) 市販後調査

添付資料 E9 (5.3.6.1)

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の市販後調査は，19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月に使用成績調査，19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月に特別調査「妊産婦に対する調査」及び 19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月に特別調査「小児に対する調査」を実施した。調査はオゼックス錠 (富山化学工業株式会社)，トスキサシン錠 (現アボット ジャパン株式会社) としてそれぞれ市販後調査を実施し，1998 年には再審査が終了している。

1) 副作用発現状況

オゼックス錠及びトスキサシン錠の市販後調査で 25129 名を集積した。オゼックス錠及びトスキサシン錠の副作用発現状況を表 2.7.4.7-1 に示した。

副作用の発現率は 0.76 % (192/25129 名) で，主なものは消化管障害 0.4 % (100/25129 名)，皮膚・皮膚付属器障害 0.21 % (53/25129 名) 等であり，本剤特有のものは認められなかった。

表 2.7.4.7-1　副作用発現状況

調査症例数	25129	
副作用発現症例数	192	
副作用発現件数	227	
副作用発現症例率(%)	0.76	
種　類*	副作用例数	発現率%
皮膚・皮膚付属器障害	53	0.21
筋・骨格系障害	1	0.00
中枢・末梢神経系障害	14	0.06
自律神経系障害	2	0.01
消化管障害	100	0.40
肝臓・胆管系障害	14	0.06
代謝・栄養障害	3	0.01
心・血管障害(一般)	1	0.00
血管(心臓外)障害	1	0.00
呼吸器系障害	1	0.00
泌尿器系障害	5	0.02
一般的全身障害	15	0.06
抵抗機構障害	2	0.01

*再審査申請時の副作用名(J-ART)

(添付資料 5.3.6.1 の表 1 より抜粋，改変)

2) 市販後調査での小児の使用経験

使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 名 (オゼックス錠 167 名，トスキサシン錠 119 名) の患者背景を表 2.7.4.7-2 に，副作用の有無を表 2.7.4.7-3 に示した。

副作用は 286 名のうち 2 名，3 件に発現した。その内訳は 1 名に下痢が 1 件，1 名に両上眼瞼の腫脹及び発赤が各 1 件であった。関節に関連する副作用は発現しなかった。

表 2.7.4.7-2　小児使用例の患者背景

項目		例数	(%)
年齢 (歳)	8 ヵ月～<4	3	1.0
	4～<7	8	2.8
	7～<13	81	28.3
	13～15	194	67.8
体重 (kg)	7.5～< 10	2	0.7
	10.0～< 20.0	6	2.1
	20.0～< 30.0	5	1.7
	30.0～< 40.0	39	13.6
	40.0～< 50.0	66	23.1
	50.0～82.0	63	22.0
	不明	105	36.7
感染症診断名	呼吸器感染症	67	23.4
	耳鼻感染症	48	16.8
	尿路感染症	10	3.5
	皮膚・整形外科感染症	76	26.6
	感染性腸炎	10	3.5
	眼感染症	25	8.7
	歯科感染症	12	4.2
	その他	38	13.3
重症度	軽症	106	37.1
	中等症	165	57.7
	重症	11	3.8
	不明	4	1.4
投薬期間(日)	<3	3	1.0
	3～<8	185	64.7
	8～<15	71	24.8
	15～48	27	9.4
1 回投薬量 (mg/kg) (トスフロキサシン量)	1.0～< 2.0 (0.7～<1.4)	4	1.4
	2.0～< 3.0 (1.4～<2.0)	49	17.1
	3.0～< 4.0 (2.0～<2.7)	86	30.1
	4.0～< 5.0 (2.7～<3.4)	22	7.7
	5.0～< 6.0 (3.4～<4.1)	13	4.5
	6.0～≦9.4 (4.1～<6.4)	7	2.4
	不明	105	36.7
1 日投薬量 (mg/kg) (トスフロキサシン量)	5.0～<7.0 (3.4～<4.8)	27	9.4
	7.0～<10.0 (4.8～<6.8)	67	23.4
	10.0～<13.0 (6.8～<8.8)	70	24.5
	13.0～<16.0 (8.8～<10.9)	11	3.8
	16.0～22.5 (10.9～15.3)	6	2.1
	不明	105	36.7
1 日投薬量(mg) (トスフロキサシン量)	75～<150 (51～<102)	2	0.7
	150～<300 (102～<204)	20	7.0
	300～<450 (204～<306)	56	19.6
	450～<600 (306～<408)	202	70.6
	600～750 (408～<510)	6	2.1
1 日投薬回数	2	58	20.3
	3	223	78.0
	4	4	1.4
	5	1	0.3

(添付資料 5.3.6.1 の表 2 より抜粋，改変)

表 2.7.4.7-3　小児使用例の副作用発現頻度

項目		例数	(%)
副作用	なし	284	99.3
	あり	2	0.7

(添付資料 5.3.6.1 の表 5 より抜粋，改変)

3) 関節に関連する副作用 (自発報告)

19[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに発現した関節に関する副作用一覧を表2.7.4.7-4に示した。

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠で関節毒性との関与が疑われる副作用は，成人で関節痛 7 名，8 件，関節炎 1 名，1 件，関節腫脹 1 名，1 件の計 8 名，10 件報告されている。その発現状況を症例ごとに検討した結果，原疾患やアレルギー等の二次的症状に由来するものがほとんどであり，トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の服薬中止後，速やかに改善又は軽快していることからも，幼若犬で発現する関節毒性による症状とは異なると推察される。

表 2.7.4.7-4　関節に関する副作用一覧

関節に関連する副作用名（PT）	性別 年齢	使用理由	1 日投与量 投与期間 (発現までの期間)*	原疾患・合併症	すべての副作用名（医師記載）	転帰
関節痛	女 44	咽頭炎	450mg 2 日間 (4 日)	咽頭炎 既往歴 左膝関節打撲 突発性浮腫 (下腿腫脹) 左膝疼痛再発	発疹 下肢腫脹 関節痛 (両膝，左肘，頚部，左小指)	軽快 軽快 軽快
関節痛	女 47	膀胱炎	300mg 3 日間 (11 日)	うつ状態	結節性紅斑 発熱 膝関節痛	軽快 軽快 軽快
関節炎	女 53	気管支炎	不明 7 日間 (11 日)	シェーグレン症候群疑い SLE 疑い 既往歴 リウマチ熱 魚・卵で蕁麻疹	多発性紅斑 丘疹性紫斑 発熱 口腔内潰瘍 関節炎 AL-P 上昇 γ-GTP 上昇	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復
関節痛	女 30	副鼻腔炎	450mg 8 日間 (8 日)	急性副鼻腔炎 鼻アレルギー	発疹 (全身) 関節痛 筋痛 肝障害	回復 回復 回復 不明
関節腫脹 関節痛	女 37	風邪	3 錠 1 日間 (1 日)	アレルギー歴 花粉症	手首の腫れ・痛み	回復
関節痛	男 59	気管支拡張症から肺炎	450mg 19 日間 (不明)	不明	関節痛	回復
関節痛	女 20	化膿性爪周囲炎	300mg 不明 (不明)	化膿性爪周囲炎	全身のピリピリした痛み 関節痛 股関節痛	軽快 軽快 軽快
関節痛	女 37	右腋窩リンパ節炎	300mg 6 日間 (4 日)	右腋窩リンパ節炎	関節痛 結節性紅斑	軽快 軽快

*投与開始から関節に関連する副作用発現までの期間

(添付資料 5.3.6.1 の表 7 より抜粋，改変)

(2) 特定使用成績調査

添付資料 E10(5.3.6.2)

[redacted]で小児使用例 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) を対象とし，オゼックス錠の使用実態下での小児に対する有効性及び安全性を検討することを目的として，レトロスペクティブに調査した。

1) 副作用発現頻度

副作用発現頻度を表 2.7.4.7-5 に，患者背景別副作用発現頻度を表 2.7.4.7-6 に示した。

安全性解析対象 52 名のうち，有害事象は 3 名，5 件に発現した。そのうち副作用は 2 名，4 件に発現し，発現率は 3.85% (2/52 名)であり，いずれの症例もアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件であった。

患者背景別では，いずれの項目でも差はなく，副作用発現頻度に対する患者背景の影響はなかった。

表 2.7.4.7-5 副作用発現頻度

安全性解析対象症例数	52
副作用の発現症例数	2
副作用の発現件数	4
副作用の発現率 (%)	3.85

(添付資料 5.3.6.2 の表 7 より抜粋，改変)

表 2.7.4.7-6　患者背景別副作用発現頻度

項目		解析対象例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)*	P 値**
性別	男	26	1	2	3.8	1.00
	女	26	1	2	3.8	
年齢(歳)	3 ヶ月～＜1	9	1	2	11.1	0.89
	1～＜2	14	1	2	7.1	
	2～＜3	10	0	0	0	
	3～＜4	5	0	0	0	
	4～＜5	9	0	0	0	
	5～6	5	0	0	0	
体重(kg)	6～9	12	2	4	16.7	0.22
	9～<11	13	0	0	0	
	11～<13	15	0	0	0	
	13～<15	4	0	0	0	
	15～19	8	0	0	0	
入院・外来の区分	外来	37	0	0	0	0.08
	入院	15	2	4	13.3	
	入院⇔外来	0	0	0	-	
集団生活の有無	なし	9	0	0	0	0.67
	あり	17	0	0	0	
	不明	26	2	4	7.7	
感染症診断名	咽頭炎	0	0	0	-	0.27
	扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)	0	0	0	-	
	急性気管支炎	16	0	0	0	
	急性細気管支炎	1	0	0	0	
	肺炎	18	1	2	5.6	
	慢性呼吸器病変の二次感染	5	1	2	20.0	
	その他	12	0	0	0	
感染症重症度	軽症	5	0	0	0	1.00
	中等症	44	2	4	4.5	
	重症	3	0	0	0	
基礎疾患・合併症	なし	22	0	0	0	0.22
	あり	30	2	4	6.7	
	不明	0	0	0	-	
2003 年からのオゼックス錠の投薬歴 (回)	なし	37	1	2	2.7	0.51
	1～3	11	1	2	9.1	
	4～6	2	0	0	0	
	7～10	2	0	0	0	
1 日量 (mg/kg) トスフロキサシンとして	5～<8	42	2	4	4.8	1.00
	8～<12	9	0	0	0	
	12	1	0	0	0	
1 日投与回数	分 3	24	1	2	4.2	1.00
	分 2	28	1	2	3.6	
投薬期間 (日)	3～6	46	2	4	4.3	1.00
	7～11	6	0	0	0	

* 副作用発現率 (%)＝副作用発現症例数/対象例数
** Fisher の直接確率検定

(添付資料 5.3.6.2 の表 9 より抜粋，改変)

2) 関節所見

関節所見の観察期間を表 2.7.4.7-7 に,観察時期別の関節所見の有無を表 2.7.4.7-8 に示した。

関節所見はオゼックス錠投与開始前，投与終了・中止時及び調査票記載時までの再来院時に関節外観上の異常の有無を確認した。関節所見を 1 年以上観察された症例は 18 例で，そのうち 3 年以上観察されたのは 4 例であった。解析対象 52 例のうち，投与開始前には 45 例の関節所見が確認され，すべての症例で異常がなかった。再来院時には 47 例の関節所見が確認され，すべての症例で異常がなかった。

表 2.7.4.7-7　関節所見の観察期間

観察期間	症例数
投薬終了時～< 6 ヵ月	25 (24)
6 ヵ月～< 1 年	6 (5)
1 年～< 2 年	9 (7)
2 年～< 3 年	8(7)
3 年～< 4 年	4(4)
計	52 (47)

(　)：調査票記載時までの再来院時に観察された症例数

(添付資料 5.3.6.2 の表 11 より抜粋，改変)

表 2.7.4.7-8　観察時期別の関節所見の有無

項目		症例数
解析対象例数		52
投薬開始前	異常なし	45　(86.5%)
	異常あり	0　(0%)
	観察せず	7　(13.5%)
再来院時	異常なし	47　(90.4%)
	異常あり	0　(0%)
	観察せず	5　(9.6%)

(添付資料 5.3.6.2 の表 12 より抜粋，改変)

(3) 小児使用例に関する文献調査

添付資料 E11 (5.3.6.3)

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠は 1990 年発売以後，6 歳未満の小児呼吸器感染症等に対し使用した文献が 20 報あり，110 名以上の使用成績が集積された。このうち多くの症例数で有効性が検討された文献は 2 報あり,ともに本剤の有効性に対し有効または有効率 94.3%と報告されている。また副作用については，関節障害の報告は無く,発疹 2 例，下痢 1 例の報告と尿沈渣中の結晶 1 例の報告がある。

8. 付録

(1) 併合表

表 2.7.4.8-1　人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

表 2.7.4.8-3　用量群別副作用の発現頻度

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発現頻度

表 2.7.4.8-5　用量別・程度別副作用の発現頻度

表 2.7.4.8-6　発現時期別有害事象の発現頻度

表 2.7.4.8-7　発現時期別副作用の発現頻度

表 2.7.4.8-8　背景因子別有害事象の発現頻度

表 2.7.4.8-9　背景因子別副作用の発現頻度

(2) 重篤な有害事象一覧表

表 2.7.4.8-10　重篤な有害事象一覧

(3) 種々の検討課題に関する報告書

「関節に関する報告書」

「下痢に関する報告書」

「嘔吐に関する報告書」

表 2.7.4.8-1　人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団)

項目	水準／ 要約統計量	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計
対象患者数		63	172	235
性別	男	36 (57.1)	109 (63.4)	145 (61.7)
	女	27 (42.9)	63 (36.6)	90 (38.3)
年齢 (歳)	1 以下	20 (31.7)	39 (22.7)	59 (25.1)
	2 以上 5 以下	35 (55.6)	93 (54.1)	128 (54.5)
	6 以上 11 以下	7 (11.1)	35 (20.3)	42 (17.9)
	12 以上	1 (1.6)	5 (2.9)	6 (2.6)
	平均	3.4	4.0	3.8
	標準偏差	2.5	2.8	2.7
身長 (cm)	平均	96.9	101.1	100.0
	標準偏差	18.7	19.5	19.3
体重 (kg)	10 未満	10 (15.9)	17 (9.9)	27 (11.5)
	10 以上 20 未満	43 (68.3)	114 (66.3)	157 (66.8)
	20 以上 30 未満	6 (9.5)	30 (17.4)	36 (15.3)
	30 以上	4 (6.3)	11 (6.4)	15 (6.4)
	平均	15.6	17.2	16.8
	標準偏差	7.6	8.5	8.3
投与開始時の 入院・外来の別	入院	34 (54.0)	0 (0)	34 (14.5)
	外来	29 (46.0)	172 (100)	201 (85.5)
集団保育	小学生未満 | なし	—	29 (16.9)	29 (12.3)
	小学生未満 | あり	—	111 (64.5)	111 (47.2)
	小学生以上	—	32 (18.6)	32 (13.6)
感染症重症度	軽症	18 (28.6)	—	18 (7.7)
	中等症	44 (69.8)	83 (48.3)	127 (54.0)
	重症	1 (1.6)	89 (51.7)	90 (38.3)
基礎疾患・合併症	なし	28 (44.4)	39 (22.7)	67 (28.5)
	あり	35 (55.6)	133 (77.3)	168 (71.5)
感染症に及ぼす 影響の程度	軽度	20 (31.7)	50 (29.1)	70 (29.8)
	中等度	14 (22.2)	73 (42.4)	87 (37.0)
	重度	1 (1.6)	10 (5.8)	11 (4.7)
既往歴	なし	44 (69.8)	155 (90.1)	199 (84.7)
	あり	19 (30.2)	17 (9.9)	36 (15.3)
薬剤アレルギー既往歴	なし	62 (98.4)	169 (98.3)	231 (98.3)
	あり	1 (1.6)	3 (1.7)	4 (1.7)
薬剤以外のアレルギー 既往歴	なし	40 (63.5)	132 (76.7)	172 (73.2)
	あり	23 (36.5)	40 (23.3)	63 (26.8)
投与開始時の併用薬剤	なし	2 (3.2)	89 (51.7)	91 (38.7)
	あり	61 (96.8)	83 (48.3)	144 (61.3)
投与開始時の併用療法	なし	20 (31.7)	171 (99.4)	191 (81.3)
	あり	43 (68.3)	1 (0.6)	44 (18.7)
治験薬投与直前の 抗菌薬投与	なし	37 (58.7)	108 (62.8)	145 (61.7)
	あり	26 (41.3)	64 (37.2)	90 (38.3)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
PT	25/38 (65.8)	20/25 (80.0)	45/63 (71.4)	78/134 (58.2)	24/38 (63.2)	102/172 (59.3)	103/172 (59.9)	44/63 (69.8)	147/235 (62.6)
耳及び迷路障害									
耳痛	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
眼障害									
眼瞼浮腫				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
結膜充血				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
胃腸障害									
下痢	7/38 (18.4)	7/25 (28.0)	14/63 (22.2)	12/134 (9.0)	2/38 (5.3)	14/172 (8.1)	19/172 (11.0)	9/63 (14.3)	28/235 (11.9)
嘔吐	7/38 (18.4)	6/25 (24.0)	13/63 (20.6)	9/134 (6.7)	2/38 (5.3)	11/172 (6.4)	16/172 (9.3)	8/63 (12.7)	24/235 (10.2)
腹痛	3/38 (7.9)	1/25 (4.0)	4/63 (6.3)	1/134 (0.7)	1/38 (2.6)	2/172 (1.2)	4/172 (2.3)	2/63 (3.2)	6/235 (2.6)
悪心	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)	2/134 (1.5)	1/38 (2.6)	3/172 (1.7)	3/172 (1.7)	2/63 (3.2)	5/235 (2.1)
便秘		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		2/63 (3.2)	2/235 (0.9)
口内炎				2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	2/172 (1.2)		2/235 (0.9)
裂肛		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
腹部膨満				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
上腹部痛		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
変色便				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
口唇水疱				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
全身障害及び投与局所様態									
発熱	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)	5/134 (3.7)	2/38 (5.3)	7/172 (4.1)	6/172 (3.5)	2/63 (3.2)	8/235 (3.4)
口渇				2/134 (1.5)	3/38 (7.9)	5/172 (2.9)	2/172 (1.2)	3/63 (4.8)	5/235 (2.1)
注入部位腫脹		2/25 (8.0)	2/63 (3.2)					2/63 (3.2)	2/235 (0.9)
疼痛	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
肝胆道系障害									
肝機能異常				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　1/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
PT	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
感染症及び寄生虫症									
鼻咽頭炎	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)	10/134 (7.5)		10/172 (5.8)	11/172 (6.4)		11/235 (4.7)
気管支炎	4/38 (10.5)		4/63 (6.3)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	6/172 (3.5)		6/235 (2.6)
急性中耳炎				5/134 (3.7)		5/172 (2.9)	5/172 (2.9)		5/235 (2.1)
急性副鼻腔炎				3/134 (2.2)	1/38 (2.6)	4/172 (2.3)	3/172 (1.7)	1/63 (1.6)	4/235 (1.7)
外耳炎				3/134 (2.2)		3/172 (1.7)	3/172 (1.7)		3/235 (1.3)
中耳炎				3/134 (2.2)		3/172 (1.7)	3/172 (1.7)		3/235 (1.3)
ヘルパンギーナ	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	3/172 (1.7)		3/235 (1.3)
急性扁桃炎				2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	2/172 (1.2)		2/235 (0.9)
胃腸炎	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)	1/172 (0.6)	1/63 (1.6)	2/235 (0.9)
咽頭炎				2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	2/172 (1.2)		2/235 (0.9)
咽喉頭炎				2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	2/172 (1.2)		2/235 (0.9)
レンサ球菌感染		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
気管支肺炎					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
爪囲炎				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
鼻炎					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
敗血症					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
副鼻腔炎		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
扁桃炎	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
マイコプラズマ性肺炎				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
突発性発疹					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
手足口病	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
伝染性軟属腫				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
ムンプス					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
ウイルス性咽頭炎				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　2/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
PT	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
傷害，中毒及び処置合併症									
節足動物刺傷	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)	2/134 (1.5)	2/38 (5.3)	4/172 (2.3)	3/172 (1.7)	2/63 (3.2)	5/235 (2.1)
挫傷				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
熱傷	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
代謝及び栄養障害									
食欲不振				5/134 (3.7)	1/38 (2.6)	6/172 (3.5)	5/172 (2.9)	1/63 (1.6)	6/235 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害									
関節痛	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)		2/38 (5.3)	2/172 (1.2)	1/172 (0.6)	3/63 (4.8)	4/235 (1.7)
頚部痛	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
四肢痛	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
神経系障害									
傾眠		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)	4/134 (3.0)	1/38 (2.6)	5/172 (2.9)	4/172 (2.3)	2/63 (3.2)	6/235 (2.6)
頭痛				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
精神障害									
譫妄	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
腎及び尿路障害									
排尿困難				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
遺尿					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
生殖系及び乳房障害									
亀頭包皮炎		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害									
上気道の炎症	3/38 (7.9)	3/25 (12.0)	6/63 (9.5)	1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	4/172 (2.3)	3/63 (4.8)	7/235 (3.0)
鼻漏		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	2/172 (1.2)	1/63 (1.6)	3/235 (1.3)
鼻出血				3/134 (2.2)		3/172 (1.7)	3/172 (1.7)		3/235 (1.3)
喘息	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
咳嗽				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
呼吸困難				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　3/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
PT	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
皮膚及び皮下組織障害									
湿疹	2/38 (5.3)		2/63 (3.2)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	4/172 (2.3)		4/235 (1.7)
紅斑	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	3/172 (1.7)	1/63 (1.6)	4/235 (1.7)
発疹		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)	2/134 (1.5)	1/38 (2.6)	3/172 (1.7)	2/172 (1.2)	2/63 (3.2)	4/235 (1.7)
紅色汗疹	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)	2/134 (1.5)		2/172 (1.2)	3/172 (1.7)	1/63 (1.6)	4/235 (1.7)
接触性皮膚炎	2/38 (5.3)		2/63 (3.2)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)	2/172 (1.2)	1/63 (1.6)	3/235 (1.3)
皮膚乾燥				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
そう痒症	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
光線性皮膚症	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
血管障害									
蒼白		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)		2/38 (5.3)	2/172 (1.2)		3/63 (4.8)	3/235 (1.3)
潮紅		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
<臨床検査>									
酵素検査 NEC									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)	1/129 (0.8)		1/163 (0.6)	2/166 (1.2)		2/224 (0.9)
血液学的検査 (血液型検査を含む)									
好酸球数増加	3/37 (8.1)	3/24 (12.5)	6/61 (9.8)	5/124 (4.0)	1/35 (2.9)	6/159 (3.8)	8/161 (5.0)	4/59 (6.8)	12/220 (5.5)
血小板数増加		2/23 (8.7)	2/59 (3.4)		3/35 (8.6)	3/158 (1.9)		5/58 (8.6)	5/217 (2.3)
白血球数減少	3/37 (8.1)		3/60 (5.0)		1/35 (2.9)	1/159 (0.6)	3/161 (1.9)	1/58 (1.7)	4/219 (1.8)
リンパ球数増加				1/124 (0.8)		1/159 (0.6)	1/161 (0.6)		1/220 (0.5)
単球数増加				1/124 (0.8)		1/159 (0.6)	1/161 (0.6)		1/220 (0.5)
肝胆道系検査									
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1/24 (4.2)	1/61 (1.6)					1/58 (1.7)	1/224 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1/24 (4.2)	1/61 (1.6)					1/57 (1.8)	1/222 (0.5)
代謝，栄養学的及び血液ガス検査									
血中ブドウ糖減少				1/62 (1.6)	1/23 (4.3)	2/85 (2.4)	1/80 (1.3)	1/33 (3.0)	2/113 (1.8)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　4/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-2　用量群別有害事象の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
PT	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
腎尿路系検査及び尿検査									
尿円柱		2/12 (16.7)	2/34 (5.9)					2/20 (10.0)	2/95 (2.1)
尿中血陽性				1/54 (1.9)		1/61 (1.6)	1/76 (1.3)		1/95 (1.1)
尿中赤血球陽性				1/53 (1.9)		1/61 (1.6)	1/75 (1.3)		1/95 (1.1)
水分，電解質及び無機質検査									
血中クロール減少				3/128 (2.3)	2/33 (6.1)	5/161 (3.1)	3/165 (1.8)	2/57 (3.5)	5/222 (2.3)
血中ナトリウム減少	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)		2/33 (6.1)	2/161 (1.2)	1/165 (0.6)	2/57 (3.5)	3/222 (1.4)
血中ナトリウム増加		2/24 (8.3)	2/61 (3.3)					2/57 (3.5)	2/222 (0.9)
血中クロール増加	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)				1/165 (0.6)		1/222 (0.5)
血中カリウム減少	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)				1/163 (0.6)		1/219 (0.5)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　5/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-3　用量群別副作用の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
PT	14/38 (36.8)	14/25 (56.0)	28/63 (44.4)	24/134 (17.9)	10/38 (26.3)	34/172 (19.8)	38/172 (22.1)	24/63 (38.1)	62/235 (26.4)
胃腸障害									
下痢	4/38 (10.5)	3/25 (12.0)	7/63 (11.1)	5/134 (3.7)	1/38 (2.6)	6/172 (3.5)	9/172 (5.2)	4/63 (6.3)	13/235 (5.5)
嘔吐	3/38 (7.9)	3/25 (12.0)	6/63 (9.5)	4/134 (3.0)		4/172 (2.3)	7/172 (4.1)	3/63 (4.8)	10/235 (4.3)
腹痛	2/38 (5.3)		2/63 (3.2)	1/134 (0.7)	1/38 (2.6)	2/172 (1.2)	3/172 (1.7)	1/63 (1.6)	4/235 (1.7)
便秘		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		2/63 (3.2)	2/235 (0.9)
悪心		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		2/63 (3.2)	2/235 (0.9)
腹部膨満				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
上腹部痛		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
口唇水疱				1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
全身障害及び投与局所様態									
発熱				4/134 (3.0)	1/38 (2.6)	5/172 (2.9)	4/172 (2.3)	1/63 (1.6)	5/235 (2.1)
口渇				1/134 (0.7)	3/38 (7.9)	4/172 (2.3)	1/172 (0.6)	3/63 (4.8)	4/235 (1.7)
代謝及び栄養障害									
食欲不振				4/134 (3.0)	1/38 (2.6)	5/172 (2.9)	4/172 (2.3)	1/63 (1.6)	5/235 (2.1)
筋骨格系及び結合組織障害									
関節痛	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)				1/172 (0.6)	1/63 (1.6)	2/235 (0.9)
神経系障害									
傾眠		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)	4/134 (3.0)		4/172 (2.3)	4/172 (2.3)	1/63 (1.6)	5/235 (2.1)
精神障害									
譫妄	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
腎及び尿路障害									
遺尿					1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
生殖系及び乳房障害									
亀頭包皮炎		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害									
発疹		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)	2/134 (1.5)	1/38 (2.6)	3/172 (1.7)	2/172 (1.2)	2/63 (3.2)	4/235 (1.7)
紅斑	1/38 (2.6)	1/25 (4.0)	2/63 (3.2)	1/134 (0.7)		1/172 (0.6)	2/172 (1.2)	1/63 (1.6)	3/235 (1.3)
湿疹	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)
そう痒症	1/38 (2.6)		1/63 (1.6)				1/172 (0.6)		1/235 (0.4)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　1/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-3　用量群別副作用の発現頻度

SOC，HLGT	小児肺炎試験			小児中耳炎試験			全体		
PT	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計	L 群	H 群	合計
血管障害									
蒼白		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)		1/38 (2.6)	1/172 (0.6)		2/63 (3.2)	2/235 (0.9)
潮紅		1/25 (4.0)	1/63 (1.6)					1/63 (1.6)	1/235 (0.4)
<臨床検査>									
酵素検査 NEC									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)	1/129 (0.8)		1/163 (0.6)	2/166 (1.2)		2/224 (0.9)
血液学的検査（血液型検査を含む）									
好酸球数増加	1/37 (2.7)	2/24 (8.3)	3/61 (4.9)	1/124 (0.8)		1/159 (0.6)	2/161 (1.2)	2/59 (3.4)	4/220 (1.8)
白血球数減少	2/37 (5.4)		2/60 (3.3)		1/35 (2.9)	1/159 (0.6)	2/161 (1.2)	1/58 (1.7)	3/219 (1.4)
単球数増加				1/124 (0.8)		1/159 (0.6)	1/161 (0.6)		1/220 (0.5)
肝胆道系検査									
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1/24 (4.2)	1/61 (1.6)					1/58 (1.7)	1/224 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1/24 (4.2)	1/61 (1.6)					1/57 (1.8)	1/222 (0.5)
腎尿路系検査及び尿検査									
尿円柱		2/12 (16.7)	2/34 (5.9)					2/20 (10.0)	2/95 (2.1)
尿中血陽性				1/54 (1.9)		1/61 (1.6)	1/76 (1.3)		1/95 (1.1)
尿中赤血球陽性				1/53 (1.9)		1/61 (1.6)	1/75 (1.3)		1/95 (1.1)
水分，電解質及び無機質検査									
血中クロール減少				2/128 (1.6)		2/161 (1.2)	2/165 (1.2)		2/222 (0.9)
血中クロール増加	1/37 (2.7)		1/61 (1.6)				1/165 (0.6)		1/222 (0.5)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　2/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者数	程度				患者数	程度			
PT		軽度	中等度	高度	全体		軽度	中等度	高度	全体
	172	99 (57.6)	16 (9.3)	2 (1.2)	103 (59.9)	63	43 (68.3)	5 (7.9)	3 (4.8)	44 (69.8)
耳及び迷路障害										
耳痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
眼障害										
眼瞼浮腫	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
結膜充血	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
胃腸障害										
下痢	172	18 (10.5)	1 (0.6)		19 (11.0)	63	7 (11.1)	2 (3.2)		9 (14.3)
嘔吐	172	15 (8.7)	1 (0.6)		16 (9.3)	63	8 (12.7)			8 (12.7)
腹痛	172	4 (2.3)			4 (2.3)	63	2 (3.2)			2 (3.2)
悪心	172	3 (1.7)			3 (1.7)	63	1 (1.6)	1 (1.6)		2 (3.2)
口内炎	172	2 (1.2)			2 (1.2)					
便秘						63	2 (3.2)			2 (3.2)
腹部膨満	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
変色便	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
口唇水疱	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
裂肛						63	1 (1.6)			1 (1.6)
上腹部痛						63	1 (1.6)			1 (1.6)
全身障害及び投与局所様態										
発熱	172	3 (1.7)	3 (1.7)		6 (3.5)	63	2 (3.2)			2 (3.2)
口渇	172	2 (1.2)			2 (1.2)	63	3 (4.8)			3 (4.8)
注入部位腫脹						63	2 (3.2)			2 (3.2)
疼痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
肝胆道系障害										
肝機能異常	172			1 (0.6)	1 (0.6)					

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　1/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者	程度				患者	程度			
PT	数	軽度	中等度	高度	全体	数	軽度	中等度	高度	全体
感染症及び寄生虫症										
鼻咽頭炎	172	9 (5.2)	2 (1.2)		11 (6.4)					
気管支炎	172	4 (2.3)	2 (1.2)		6 (3.5)					
急性中耳炎	172	4 (2.3)	2 (1.2)		5 (2.9)					
急性副鼻腔炎	172	2 (1.2)	1 (0.6)		3 (1.7)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
外耳炎	172	3 (1.7)			3 (1.7)					
中耳炎	172	2 (1.2)	1 (0.6)		3 (1.7)					
ヘルパンギーナ	172	3 (1.7)			3 (1.7)					
急性扁桃炎	172	1 (0.6)	1 (0.6)		2 (1.2)					
胃腸炎	172	1 (0.6)			1 (0.6)	63		1 (1.6)		1 (1.6)
咽頭炎	172	2 (1.2)			2 (1.2)					
咽喉頭炎	172	1 (0.6)	1 (0.6)		2 (1.2)					
爪囲炎	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
扁桃炎	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
マイコプラズマ性肺炎	172		1 (0.6)		1 (0.6)					
手足口病	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
伝染性軟属腫	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
ウイルス性咽頭炎	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
レンサ球菌感染						63	1 (1.6)			1 (1.6)
気管支肺炎						63			1 (1.6)	1 (1.6)
鼻炎						63	1 (1.6)			1 (1.6)
敗血症						63			1 (1.6)	1 (1.6)
副鼻腔炎						63	1 (1.6)			1 (1.6)
突発性発疹						63	1 (1.6)			1 (1.6)
ムンプス						63	1 (1.6)			1 (1.6)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　2/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者数	程度				患者数	程度			
PT		軽度	中等度	高度	全体		軽度	中等度	高度	全体
傷害，中毒及び処置合併症										
節足動物刺傷	172	3 (1.7)			3 (1.7)	63	2 (3.2)			2 (3.2)
挫傷	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
熱傷	172		1 (0.6)		1 (0.6)					
代謝及び栄養障害										
食欲不振	172	5 (2.9)			5 (2.9)	63		1 (1.6)		1 (1.6)
筋骨格系及び結合組織障害										
関節痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)	63	3 (4.8)			3 (4.8)
頚部痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
四肢痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
神経系障害										
傾眠	172	4 (2.3)			4 (2.3)	63	2 (3.2)			2 (3.2)
頭痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
精神障害										
譫妄	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
腎及び尿路障害										
排尿困難	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
遺尿						63	1 (1.6)			1 (1.6)
生殖系及び乳房障害										
亀頭包皮炎						63	1 (1.6)			1 (1.6)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害										
上気道の炎症	172	4 (2.3)			4 (2.3)	63	3 (4.8)			3 (4.8)
鼻漏	172	2 (1.2)			2 (1.2)	63		1 (1.6)		1 (1.6)
鼻出血	172	3 (1.7)			3 (1.7)					
喘息	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
咳嗽	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
呼吸困難	172	1 (0.6)			1 (0.6)					

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　3/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者数	程度				患者数	程度			
PT		軽度	中等度	高度	全体		軽度	中等度	高度	全体
皮膚及び皮下組織障害										
湿疹	172	4 (2.3)			4 (2.3)					
紅斑	172	3 (1.7)			3 (1.7)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
発疹	172	1 (0.6)		1 (0.6)	2 (1.2)	63	1 (1.6)		1 (1.6)	2 (3.2)
紅色汗疹	172	3 (1.7)			3 (1.7)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
接触性皮膚炎	172	2 (1.2)			2 (1.2)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
皮膚乾燥	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
そう痒症	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
光線性皮膚症	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
血管障害										
蒼白						63	3 (4.8)			3 (4.8)
潮紅						63	1 (1.6)			1 (1.6)
臨床検査										
酵素検査ＮＥＣ										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	166	2 (1.2)			2 (1.2)					
血液学的検査 (血液型検査を含む)										
好酸球数増加	161	8 (5.0)			8 (5.0)	59	4 (6.8)			4 (6.8)
血小板数増加						58	5 (8.6)			5 (8.6)
白血球数減少	161	3 (1.9)			3 (1.9)	58	1 (1.7)			1 (1.7)
リンパ球数増加	161	1 (0.6)			1 (0.6)					
単球数増加	161	1 (0.6)			1 (0.6)					
肝胆道系検査										
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加						58	1 (1.7)			1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						57	1 (1.8)			1 (1.8)
代謝，栄養学的及び血液ガス検査										
血中ブドウ糖減少	80	1 (1.3)			1 (1.3)	33	1 (3.0)			1 (3.0)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　4/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-4　用量別・程度別有害事象の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者数	程度				患者数	程度			
PT		軽度	中等度	高度	全体		軽度	中等度	高度	全体
腎尿路系検査及び尿検査										
尿円柱						20	2 (10.0)			2 (10.0)
尿中血陽性	76	1 (1.3)			1 (1.3)					
尿中赤血球陽性	75	1 (1.3)			1 (1.3)					
水分，電解質及び無機質検査										
血中クロール減少	165	3 (1.8)			3 (1.8)	57	2 (3.5)			2 (3.5)
血中ナトリウム減少	165	1 (0.6)			1 (0.6)	57	2 (3.5)			2 (3.5)
血中ナトリウム増加						57	2 (3.5)			2 (3.5)
血中クロール増加	165	1 (0.6)			1 (0.6)					
血中カリウム減少	163	1 (0.6)			1 (0.6)					

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　5/5
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-5　用量別・程度別副作用の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者数	程度				患者数	程度			
PT		軽度	中等度	高度	全体		軽度	中等度	高度	全体
	172	36 (20.9)	3 (1.7)	1 (0.6)	38 (22.1)	63	23 (36.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	24 (38.1)
胃腸障害										
下痢	172	8 (4.7)	1 (0.6)		9 (5.2)	63	3 (4.8)	1 (1.6)		4 (6.3)
嘔吐	172	7 (4.1)			7 (4.1)	63	3 (4.8)			3 (4.8)
腹痛	172	3 (1.7)			3 (1.7)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
便秘						63	2 (3.2)			2 (3.2)
悪心						63	1 (1.6)	1 (1.6)		2 (3.2)
腹部膨満	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
口唇水疱	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
上腹部痛						63	1 (1.6)			1 (1.6)
全身障害及び投与局所様態										
発熱	172	2 (1.2)	2 (1.2)		4 (2.3)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
口渇	172	1 (0.6)			1 (0.6)	63	3 (4.8)			3 (4.8)
代謝及び栄養障害										
食欲不振	172	4 (2.3)			4 (2.3)	63		1 (1.6)		1 (1.6)
筋骨格系及び結合組織障害										
関節痛	172	1 (0.6)			1 (0.6)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
神経系障害										
傾眠	172	4 (2.3)			4 (2.3)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
精神障害										
譫妄	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
腎及び尿路障害										
遺尿						63	1 (1.6)			1 (1.6)
生殖系及び乳房障害										
亀頭包皮炎						63	1 (1.6)			1 (1.6)

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　1/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-5　用量別・程度別副作用の発生頻度

SOC，HLGT	L 群					H 群				
	患者	程度				患者	程度			
PT	数	軽度	中等度	高度	全体	数	軽度	中等度	高度	全体
皮膚及び皮下組織障害										
発疹	172	1 (0.6)		1 (0.6)	2 (1.2)	63	1 (1.6)		1 (1.6)	2 (3.2)
紅斑	172	2 (1.2)			2 (1.2)	63	1 (1.6)			1 (1.6)
湿疹	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
そう痒症	172	1 (0.6)			1 (0.6)					
血管障害										
蒼白						63	2 (3.2)			2 (3.2)
潮紅						63	1 (1.6)			1 (1.6)
臨床検査										
酵素検査ＮＥＣ										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	166	2 (1.2)			2 (1.2)					
血液学的検査 (血液型検査を含む)										
好酸球数増加	161	2 (1.2)			2 (1.2)	59	2 (3.4)			2 (3.4)
白血球数減少	161	2 (1.2)			2 (1.2)	58	1 (1.7)			1 (1.7)
単球数増加	161	1 (0.6)			1 (0.6)					
肝胆道系検査										
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加						58	1 (1.7)			1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						57	1 (1.8)			1 (1.8)
腎尿路系検査及び尿検査										
尿円柱						20	2 (10.0)			2 (10.0)
尿中血陽性	76	1 (1.3)			1 (1.3)					
尿中赤血球陽性	75	1 (1.3)			1 (1.3)					
水分，電解質及び無機質検査										
血中クロール減少	165	2 (1.2)			2 (1.2)					
血中クロール増加	165	1 (0.6)			1 (0.6)					

L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg　　2/2
発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-6　発現時期別有害事象発現頻度

SOC，HLGT	投与中			投与終了後		
PT	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
全体	42/63 (66.7)	74/172 (43.0)	116/235 (49.4)	26/63 (41.3)	42/172 (24.4)	68/235 (28.9)
耳及び迷路障害						
耳痛				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
眼障害						
眼瞼浮腫		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
結膜充血		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
胃腸障害						
下痢	13/63 (20.6)	14/172 (8.1)	27/235 (11.5)	2/63 (3.2)	1/172 (0.6)	3/235 (1.3)
嘔吐	12/63 (19.0)	10/172 (5.8)	22/235 (9.4)	2/63 (3.2)	2/172 (1.2)	4/235 (1.7)
腹痛	4/63 (6.3)	2/172 (1.2)	6/235 (2.6)	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
悪心	2/63 (3.2)	3/172 (1.7)	5/235 (2.1)			
便秘		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
口内炎					2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
裂肛				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
腹部膨満		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
上腹部痛	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
変色便					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
口唇水疱		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
全身障害及び投与局所様態						
発熱		4/172 (2.3)	4/235 (1.7)	1/63 (1.6)	3/172 (1.7)	4/235 (1.7)
口渇		5/172 (2.9)	5/235 (2.1)			
注入部位腫脹	2/63 (3.2)		2/235 (0.9)			
疼痛	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
肝胆道系障害						
肝機能異常		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	1/63 (1.6)	9/172 (5.2)	10/235 (4.3)
気管支炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	4/63 (6.3)	1/172 (0.6)	5/235 (2.1)
急性中耳炎		3/172 (1.7)	3/235 (1.3)		3/172 (1.7)	3/235 (1.3)
急性副鼻腔炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)		3/172 (1.7)	3/235 (1.3)
外耳炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)		2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
中耳炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)		2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
ヘルパンギーナ		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	1/63 (1.6)	1/172 (0.6)	2/235 (0.9)
急性扁桃炎					2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
胃腸炎	1/63 (1.6)	1/172 (0.6)	2/235 (0.9)			
咽頭炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
咽喉頭炎					2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
レンサ球菌感染				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
気管支肺炎					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
爪囲炎					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
鼻炎					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
敗血症					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
副鼻腔炎				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
扁桃炎				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
マイコプラズマ性肺炎		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
突発性発疹					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)

発現頻度：発現患者数 (発現率)
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-6　発現時期別有害事象発現頻度

SOC，HLGT	投与中			投与終了後		
PT	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
手足口病				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
伝染性軟属腫		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
ムンプス		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
ウイルス性咽頭炎					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
傷害，中毒及び処置合併症						
節足動物刺傷	1/63 (1.6)	4/172 (2.3)	5/235 (2.1)			
挫傷		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
熱傷				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
代謝及び栄養障害						
食欲不振		6/172 (3.5)	6/235 (2.6)			
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	2/63 (3.2)	1/172 (0.6)	3/235 (1.3)
頚部痛				1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
四肢痛	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
神経系障害						
傾眠	1/63 (1.6)	5/172 (2.9)	6/235 (2.6)			
頭痛		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
精神障害						
譫妄	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
腎及び尿路障害						
排尿困難		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
遺尿		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
生殖系及び乳房障害						
亀頭包皮炎	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
呼吸器，胸郭及び縦隔障害						
上気道の炎症				6/63 (9.5)	1/172 (0.6)	7/235 (3.0)
鼻漏	1/63 (1.6)	2/172 (1.2)	3/235 (1.3)			
鼻出血		3/172 (1.7)	3/235 (1.3)			
喘息	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
咳嗽		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
呼吸困難					1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害						
湿疹	2/63 (3.2)		2/235 (0.9)		2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
紅斑	2/63 (3.2)	1/172 (0.6)	3/235 (1.3)		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
発疹	1/63 (1.6)	3/172 (1.7)	4/235 (1.7)			
紅色汗疹	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)	1/63 (1.6)	2/172 (1.2)	3/235 (1.3)
接触性皮膚炎	2/63 (3.2)	1/172 (0.6)	3/235 (1.3)			
皮膚乾燥		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
そう痒症	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
光線性皮膚症	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
血管障害						
蒼白	1/63 (1.6)	2/172 (1.2)	3/235 (1.3)			
潮紅	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
臨床検査						
酵素検査 NEC						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/61 (1.6)	1/163 (0.6)	2/224 (0.9)			

発現頻度：発現患者数 (発現率)　　2/3
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-6　発現時期別有害事象発現頻度

SOC，HLGT		投与中			投与終了後		
	PT	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
血液学的検査 (血液型検査を含む)							
	好酸球数増加	4/61 (6.6)	6/159 (3.8)	10/220 (4.5)	2/61 (3.3)		2/220 (0.9)
	血小板数増加	2/59 (3.4)	3/158 (1.9)	5/217 (2.3)			
	白血球数減少	3/60 (5.0)	1/159 (0.6)	4/219 (1.8)			
	リンパ球数増加		1/159 (0.6)	1/220 (0.5)			
	単球数増加		1/159 (0.6)	1/220 (0.5)			
肝胆道系検査							
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/61 (1.6)		1/224 (0.4)			
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/61 (1.6)		1/222 (0.5)			
代謝，栄養学的及び血液ガス検査							
	血中ブドウ糖減少		2/85 (2.4)	2/113 (1.8)			
腎尿路系検査及び尿検査							
	尿円柱	2/34 (5.9)		2/95 (2.1)			
	尿中血陽性					1/61 (1.6)	1/95 (1.1)
	尿中赤血球陽性					1/61 (1.6)	1/95 (1.1)
水分，電解質及び無機質検査							
	血中クロール減少		4/161 (2.5)	4/222 (1.8)		1/161 (0.6)	1/222 (0.5)
	血中ナトリウム減少	1/61 (1.6)	1/161 (0.6)	2/222 (0.9)		1/161 (0.6)	1/222 (0.5)
	血中ナトリウム増加	2/61 (3.3)		2/222 (0.9)			
	血中クロール増加	1/61 (1.6)		1/222 (0.5)			
	血中カリウム減少	1/61 (1.6)		1/219 (0.5)			

発現頻度：発現患者数 (発現率)　3/3
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-7　発現時期別副作用発現頻度

SOC，HLGT		投与中			投与終了後		
	PT	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計	小児 肺炎試験	小児 中耳炎試験	合計
全体		25/63 (39.7)	29/172 (16.9)	54/235 (23.0)	5/63 (7.9)	5/172 (2.9)	10/235 (4.3)
胃腸障害							
	下痢	7/63 (11.1)	6/172 (3.5)	13/235 (5.5)			
	嘔吐	6/63 (9.5)	3/172 (1.7)	9/235 (3.8)		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
	腹痛	2/63 (3.2)	2/172 (1.2)	4/235 (1.7)			
	便秘		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)
	悪心	1/63 (1.6)	1/172 (0.6)	2/235 (0.9)			
	腹部膨満		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
	上腹部痛	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
	口唇水疱		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
全身障害及び投与局所様態							
	発熱		3/172 (1.7)	3/235 (1.3)		2/172 (1.2)	2/235 (0.9)
	口渇		4/172 (2.3)	4/235 (1.7)			
代謝及び栄養障害							
	食欲不振		5/172 (2.9)	5/235 (2.1)			
筋骨格系及び結合組織障害							
	関節痛				2/63 (3.2)		2/235 (0.9)
神経系障害							
	傾眠	1/63 (1.6)	4/172 (2.3)	5/235 (2.1)			
精神障害							
	譫妄	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
腎及び尿路障害							
	遺尿		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)			
生殖系及び乳房障害							
	亀頭包皮炎	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
皮膚及び皮下組織障害							
	発疹	1/63 (1.6)	3/172 (1.7)	4/235 (1.7)			
	紅斑	2/63 (3.2)		2/235 (0.9)		1/172 (0.6)	1/235 (0.4)
	湿疹	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
	そう痒症	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
血管障害							
	蒼白	1/63 (1.6)	1/172 (0.6)	2/235 (0.9)			
	潮紅	1/63 (1.6)		1/235 (0.4)			
臨床検査							
酵素検査 NEC							
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/61 (1.6)	1/163 (0.6)	2/224 (0.9)			
血液学的検査 (血液型検査を含む)							
	好酸球数増加	1/61 (1.6)	1/159 (0.6)	2/220 (0.9)	2/61 (3.3)		2/220 (0.9)
	白血球数減少	2/60 (3.3)	1/159 (0.6)	3/219 (1.4)			
	単球数増加		1/159 (0.6)	1/220 (0.5)			

発現頻度：発現患者数 (発現率)　1/2
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-7　発現時期別副作用発現頻度

SOC，HLGT PT	投与中 小児 肺炎試験	投与中 小児 中耳炎試験	投与中 合計	投与終了後 小児 肺炎試験	投与終了後 小児 中耳炎試験	投与終了後 合計
肝胆道系検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/61 (1.6)		1/224 (0.4)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/61 (1.6)		1/222 (0.5)			
腎尿路系検査及び尿検査						
尿円柱	2/34 (5.9)		2/95 (2.1)			
尿中血陽性					1/61 (1.6)	1/95 (1.1)
尿中赤血球陽性					1/61 (1.6)	1/95 (1.1)
水分，電解質及び無機質検査						
血中クロール減少		2/161 (1.2)	2/222 (0.9)			
血中クロール増加	1/61 (1.6)		1/222 (0.5)			

発現頻度：発現患者数 (発現率)　　2/2
発現率 (%)＝発現患者数／対象患者数×100
(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

表 2.7.4.8-8　背景因子別有害事象発現率

項目	水準	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計
対象患者数		71.4% (45/63)	59.3% (102/172)	62.6% (147/235)
性別	男	72.2% (26/36)	56.0% (61/109)	60.0% (87/145)
	女	70.4% (19/27)	65.1% (41/63)	66.7% (60/90)
年齢 (歳)	1 以下	75.0% (15/20)	64.1% (25/39)	67.8% (40/59)
	2 以上 5 以下	68.6% (24/35)	54.8% (51/93)	58.6% (75/128)
	6 以上 11 以下	85.7% (6/7)	62.9% (22/35)	66.7% (28/42)
	12 以上	－ (0/1)	－ (4/5)	66.7% (4/6)
体重 (kg)	10 未満	50.0% (5/10)	58.8% (10/17)	55.6% (15/27)
	10 以上 20 未満	79.1% (34/43)	60.5% (69/114)	65.6% (103/157)
	20 以上 30 未満	66.7% (4/6)	46.7% (14/30)	50% (18/36)
	30 以上	－ (2/4)	81.8% (9/11)	73.3% (11/15)
感染症重症度	軽症	66.7% (12/18)	－	66.7% (12/18)
	中等症	75.0% (33/44)	59.0% (49/83)	64.6% (82/127)
	重症	－ (0/1)	59.6% (53/89)	58.9% (53/90)
基礎疾患・合併症	なし	67.9% (19/28)	56.4% (22/39)	61.2% (41/67)
	あり	74.3% (26/35)	60.2% (80/133)	63.1% (106/168)
既往歴	なし	70.5% (31/44)	57.4% (89/155)	60.3% (120/199)
	あり	73.7% (14/19)	76.5% (13/17)	75.0% (27/36)
薬剤アレルギー既往歴	なし	72.6% (45/62)	60.4% (102/169)	63.6% (147/231)
	あり	－ (0/1)	－ (0/3)	－ (0/4)
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし	80.0% (32/40)	56.1% (74/132)	61.6% (106/172)
	あり	56.5% (13/23)	70.0% (28/40)	65.1% (41/63)
併用薬剤[a)]	なし	－ (1/1)	60.0% (42/70)	60.6% (43/71)
	あり	71.0% (44/62)	58.8% (60/102)	63.4% (104/164)
併用療法[a)]	なし	66.7% (8/12)	59.9% (100/167)	60.3% (108/179)
	あり	72.5% (37/51)	－ (2/5)	69.6% (39/56)
用量群[b)]	L 群	65.8% (25/38)	58.2% (78/134)	59.9% (103/172)
	H 群	80.0% (20/25)	63.2% (24/38)	69.8% (44/63)

a)：有害事象治療目的を除く　b)：L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg
発現率 (発現患者数 / 対象患者数)

表 2.7.4.8-9　背景因子別副作用発現率

項目	水準	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計
対象患者		44.4% (28/63)	19.8% (34/172)	26.4% (62/235)
性別	男	41.7% (15/36)	20.2% (22/109)	25.5% (37/145)
	女	48.1% (13/27)	19.0% (12/63)	27.8% (25/90)
年齢 (歳)	1 以下	35.0% (7/20)	15.4% (6/39)	22.0% (13/59)
	2 以上 5 以下	48.6% (17/35)	22.6% (21/93)	29.7% (38/128)
	6 以上 11 以下	57.1% (4/7)	17.1% (6/35)	23.8% (10/42)
	12 以上	― (0/1)	― (1/5)	16.7% (1/6)
体重 (kg)	10 未満	20.0% (2/10)	17.6% (3/17)	18.5% (5/27)
	10 以上 20 未満	51.2% (22/43)	21.9% (25/114)	29.9% (47/157)
	20 以上 30 未満	50.0% (3/6)	10.0% (3/30)	16.7% (6/36)
	30 以上	― (1/4)	27.3% (3/11)	26.7% (4/15)
感染症重傷度	軽度	44.4% (8/18)	―	44.4% (8/18)
	中等度	45.5% (20/44)	20.5% (17/83)	29.1% (37/127)
	重度	― (0/1)	19.1% (17/89)	18.9% (17/90)
基礎疾患・合併症	なし	50.0% (14/28)	17.9% (7/39)	31.3% (21/67)
	あり	40.0% (14/35)	20.3% (27/133)	24.4% (41/168)
既往歴	なし	45.5% (20/44)	18.1% (28/155)	24.1% (48/199)
	あり	42.1% (8/19)	35.3% (6/17)	38.9% (14/36)
薬剤アレルギー既往歴	なし	45.2% (28/62)	20.1% (34/169)	26.8% (62/231)
	あり	― (0/1)	― (0/3)	― (0/4)
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし	42.5% (17/40)	17.4% (23/132)	23.3% (40/172)
	あり	47.8% (11/23)	27.5% (11/40)	34.9% (22/63)
併用薬剤[a)]	なし	― (1/1)	25.7% (18/70)	26.8% (19/71)
	あり	43.5% (27/62)	15.7% (16/102)	26.2% (43/164)
併用療法[a)]	なし	33.3% (4/12)	19.8% (33/167)	20.7% (37/179)
	あり	47.1% (24/51)	― (1/5)	44.6% (25/56)
用量群[b)]	L 群	36.8% (14/38)	17.9% (24/134)	22.1% (38/172)
	H 群	56.0% (14/25)	26.3% (10/38)	38.1% (24/63)

a)：有害事象治療目的を除く　b)：L 群：4 mg/kg，H 群：6 mg/kg
発現率 (発現患者数 / 対象患者数)

表 2.7.4.8-10　重篤な有害事象一覧

小児肺炎試験

症例番号	年齢 体重	有害事象 (PT)	発現日	用量群 総投与量	治験薬との 因果関係	転帰
1660501	1 歳 7.2 kg	上気道の炎症	投与終了 8 日後	L 群 172.8 mg	関係なし	消失

小児中耳炎試験

症例番号	年齢 体重	有害事象 (PT)	発現日	用量群 総投与量	治験薬との 因果関係	転帰
1770908	1 歳 13.0 kg	肝機能異常	投与 0 日後	L 群 104 mg	関係なし	軽快
1771313	1 歳 9.5 kg	気管支肺炎	投与終了 1 日後	H 群 57 mg	関係なし	消失
1773609	1 歳 9.5 kg	敗血症	投与終了 1 日後	H 群 114 mg	関係なし	消失

L 群：4 mg/kg, H 群：6 mg/kg

オゼックス細粒小児用 15%

関節に関する報告書

富山化学工業株式会社

【目次】

1. はじめに 3
2. 非臨床成績 3
3. 他のフルオロキノロン系抗菌薬での発現率 5
3.1 ノルフロキサシン 5
3.2 シプロフロキサシン 5
3.3 レボフロキサシン 5
4. 市販後調査等での発生頻度 6
5. 臨床試験 7
5.1 臨床試験での関節評価 7
5.2 個々の有害事象 10
5.3 1 年後の関節に関連する有害事象 18
6. まとめ 19
7. 参考文献 20

1. はじめに

フルオロキノロン系抗菌薬投与により幼若動物に関節軟骨の障害が認められているが[1)]，その発症機序は明らかにされていない。このような背景から，世界的に小児科領域で適応をもつフルオロキノロン系抗菌薬は極めて少ない状況となっている。

小児科領域で,本剤を使用するにあたり,関節に対する影響を考察する必要があると考え，非臨床試験，臨床試験の結果をまとめ検討した。

2. 非臨床成績

幼若ラット (7 日齢) の単回及び 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，肩，肘，股及び膝の各関節の肉眼観察を，幼若イヌ (3 週齢) 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，肩，肘，手根部，股，膝及び足根部の各関節の肉眼観察及び病理組織学的検査を行ったが，いずれも異常はみられなかった。なお，本剤の関節に対する影響は，T-3262 錠承認申請時に，幼若ラット (4 週齢) を用いた 10 日間関節毒性試験並びに幼若イヌ (3 ヵ月齢前後) を用いた 2 週間関節毒性試験でも評価されている。その結果，幼若ラット (4 週齢) には最高用量の 500 mg/kg でも関節に異常はみられなかった。幼若イヌ (3 ヵ月齢前後) では, 50 mg/kgの 1/4 例及び 500 mg/kgの 3/4 例に肩関節軟骨の障害 (軽度の水疱又はびらん) が観察された。一方，ノルフロキサシン[2,3)]及びシプロフロキサシン[3)]を幼若イヌ (2～4 ヵ月齢) に 50 mg/kgの用量で 1 週間反復経口投与することにより，ノルフロキサシンでは 4/6 及び 2/3 例に，シプロフロキサシンでは 6/6 例に関節軟骨障害 (肩，肘，手根，股あるいは膝関節に水疱又はびらん) がみられたことが報告されており，関節軟骨障害の発現頻度はトスフロキサシントシル酸塩水和物に比べ高かった（表 2-1)。トスフロキサシン，ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンの 50 mg/kg投与時のC_{max} (初回投与時) はそれぞれ 2.62～6.1 μg/mL，3.52～4.19 μg/mL及び 3.93～5.64 μg/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ (初回投与時) はそれぞれ 35.5～58.3 μg･hr/mL，24.2～25.0 μg･hr/mL及び 24.9～40.8 μg･hr/mLであり，同程度の曝露であった。これらの結果より，トスフロキサシントシル酸塩水和物の関節毒性は，ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンに比べ弱いと考えられた。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の関節毒性発現時 (50 mg/kg投与時) の曝露を, 小児に T-3262細粒剤をトスフロキサシンとして4 及び6 mg/kgの用量で経口投与した時のC_{max} (それぞれ 0.96 及び 1.48 μg/mL) 及びAUC (1 日 2 回投与で, それぞれ 15.16 及び 25.02 μg･hr/mL) と比較すると，C_{max}はそれぞれ 2.7～6.4 倍及び 1.8～4.1 倍，AUCはそれぞれ 2.3～3.8 倍及び 1.4～2.3 倍であり，このとき幼若イヌで観察された関節軟骨障害は，1 例の肩関節にのみ微小な水疱を認める程度の軽度の変化であった。また，フルオロキノロン系抗菌薬の関節毒性には種差があり，特に 3 ヵ月齢前後の幼若イヌで感受性が高いことが知られて[4, 5)]おり，本剤についても，ラット及び月齢の異なるイヌを用いた毒性試験では，より高い用量を長期間投与しても関節毒性は認められなかった。

なお，フルオロキノロン系抗菌薬の幼若動物における関節毒性の発現機序に関して，Stahlmannら[6)]は，マグネシウム欠乏食を与えた幼若ラットではフルオロキノロン系抗菌薬により誘発される関節軟骨障害と同様の病変がみられること，また，シプロフロキサシンによる関節軟骨障害がマグネシウム及びビタミンEを与えることにより軽減されることを示し，フルオロキノロン系抗菌薬とのキレート形成によるマグネシウム欠乏と，これによって引き起こされる酸化的ストレスが，関節毒性の発現に関与する可能性を報告している[7)]。また，

Yabeら[8)]は，オフロキサシンが軟骨細胞におけるプロテオグリカンの合成を減少させることを明らかにし，関節軟骨基質中のプロテオグリカンの減少が軟骨の空洞形成などに関与する可能性を示唆している。

表 2-1　トスフロキサシントシル酸塩水和物，ノルフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンの幼若イヌにおける関節毒性の比較

薬剤名	トスフロキサシントシル酸塩水和物	ノルフロキサシン[3)]	ノルフロキサシン[2)]	塩酸シプロフロキサシン[3)]
投与量 (mg/kg)	50	50	50	50[a)]
投与期間	2 週間	1 週間	1 週間	1 週間
使用動物	ビーグル犬 3 ヵ月齢前後 体重 4.3～5.5 kg	ビーグル犬 2～3 ヵ月齢 体重 4.8～6.6 kg	ビーグル犬 3～4 ヵ月齢 体重 5.1～6.1 kg	ビーグル犬 2～3 ヵ月齢 体重 4.8～6.6 kg
動物数	4 (M3，F1)	6 (M3，F3)	3 (M3)	6 (M3，F3)
関節軟骨障害発現例数	1/4	4/6	2/3	6/6
部位別発現例数				
肩関節	1	4	0	6
肘関節	0	2	2	5
手根関節	0	0	0	3
股関節	0	3	1	6
膝関節	0	2	2	6
足根関節	0	0	0	0
トキシコキネティクス				
初回投与時				
C_{max} (μg/mL)	M 2.62±1.38 F 6.1	M 3.52±2.05 F 4.19±2.59	データなし	M 5.64±2.06 F 3.93±1.12
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･hr/mL)	M 35.5±27.1 F 58.3	M 24.2±14.8 F 25.0±16.1	データなし	M 40.8±11.8 F 24.9±9.9
反復投与時[b)]				
C_{max} (μg/mL)	M 3.92±4.78 F 4.9	M 2.04±1.04 F 1.72±1.10	M 5.11±1.66	M 4.25±2.79 F 6.24±1.55
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･hr/mL)	M 45.5±48.2 F 27.2	M 11.9±3.7 F 13.1±8.8	M 26.2±4.3	M 25.9±9.2 F 45.4±13.9

M：雄　　F：雌

a)：シプロフロキサシン換算

b)：トスフロキサシントシル酸塩水和物については 2 週間投与時，ノルフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンについては 6 日間投与時の結果を示す

(2.6.6 の表 2.6.6-4 より抜粋，改変)

3. 他のフルオロキノロン系抗菌薬での発現率

3.1 ノルフロキサシン

ノルフロキサシンは日本で唯一小児適応のあるフルオロキノロン系抗菌薬である。小児406名を対象とし，日本で実施されたノルフロキサシンの小児適応開発当時の臨床試験では，関節障害発生の有無を確認するため，血清中のカテプシンD，血清ムコ多糖，AL-P活性，AL-Pの電気泳動パターン，及び尿中のムコ多糖が測定されたが，関節障害を示唆する臨床検査値の変動は認められず，406名 (全例) 中に関節痛の発現もなかった[9)]。

その後，4年間 の市販後調査 (3383名) では，患者の年齢構成は4歳未満 9.5%，5～6歳 19.8%，7～9歳 34.5%，10歳以上 36.1%であり，関節痛の発現は2名 (0.06%) であった[10)]。

3.2 シプロフロキサシン

外国で実施されたシプロフロキサシンの小児を対象とした臨床試験 (比較試験) では，骨格筋に係る症状 (関節痛，関節症，関節異常・歩行異常，骨痛，疼痛，関節捻挫，筋痛，下肢痛，腕痛，背部痛及び膝・肘・足首・腰・手首・肩の各関節の動き低下) 観察により，関節障害の有無が評価されている。その結果シプロフロキサシンには9.3% (31/335名) に，比較対照 (cephalosporin) には6.0% (21/349名) に関節障害が発現した。シプロフロキサシンの関節障害は1～2歳未満 2.8%，2～6歳未満 4.0%，6～12歳未満 12.6%，12～17歳 21.9%と，6 歳以上に多く発現した[11)]。なお，シプロフロキサシンによる関節障害の長期フォローアップ調査では，関節障害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ことが報告されている[12)]。

表 3-1　関節症状の発現頻度

	CPFX	対照薬 (cephalosporin)	95% CI
投与開始から6週間後まで	9.3% (31/335)	6.0% (21/349)	- 0.8% ~+7.2%
投与開始から1年後まで	13.7% (46/335)	9.5% (33/349)	-0.6% ~ +9.1%

% (関節症状発生患者数/全体の患者数)

3.3 レボフロキサシン

外国で実施されたレボフロキサシンの小児を対象とした臨床試験では，筋骨格障害 (関節炎，関節痛，腱障害，歩行異常) が評価されている。

レボフロキサシン及び対照薬 (non-fluoroquinolone) の筋骨格障害の発現率は，投与開始から1ヵ月後ではそれぞれ 1.7% (23/1340名) 及び 0.8% (7/893名)，投与開始2ヵ月後ではそれぞれ 2.1% (28/1340名) 及び 0.9% (8/893名)，12ヵ月後ではそれぞれ 3.4% (46/1340名) 及び 1.8% (16/893 名) であった。対照薬に比べ，有意にレボフロキサシン投与群の方が筋骨格障害が多かったと報告されている[13)]。

表 3-2　関節症状の発現頻度

	LVFX	対照薬 (non-fluoroquinolone)	P 値*
投与開始から1ヵ月後まで	1.7% (23/1340)	0.8% (7/893)	0.063
投与開始から2ヵ月後まで	2.1% (28/1340)	0.9% (8/893)	0.038
投与開始から12ヵ月後まで	3.4% (46/1340)	1.8% (16/893)	0.025

% (関節症状発生患者数/全体の患者数)　*:2-sided Fisher exact test

4. 市販後調査等での発生頻度

T-3262 錠 の使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 名では，副作用が 2 名 (下痢，両上眼瞼の腫脹・発赤) 報告されたが，関節に関連する副作用は発現しなかった。

19[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに, T-3262 錠投与により関節毒性との関与が疑われる副作用は, 成人で関節痛 8 件, 関節炎 1 件, 関節腫脹 1 件の計 10 件 (8 名) が報告されている (表 4-1)。その発現状況を症例ごとに検討した結果，原疾患やアレルギー等の二次的症状に由来するものがほとんどであり，服薬中止後，速やかに改善又は軽快しており，幼若イヌで認められる関節毒性による症状とは異なると推察された。

表 4-1　関節に関連する副作用報告

関節に関連する副作用名（PT）	性別 年齢	使用理由	1 日投与量 投与期間 (発現までの期間)	原疾患・合併症	すべての副作用名（医師記載）	転帰
関節痛	女 44	咽頭炎	450mg 2 日間 (4 日)	咽頭炎 既往歴 左膝関節打撲 突発性浮腫 (下腿腫脹) 左膝疼痛再発	発疹 下肢腫脹 関節痛 (両膝，左肘，頚部，左小指)	軽快 軽快 軽快
関節痛	女 47	膀胱炎	300mg 3 日間 (11 日)	うつ状態	結節性紅斑 発熱 膝関節痛	軽快 軽快 軽快
関節炎	女 53	気管支炎	不明 7 日間 (11 日)	シェーグレン症候群疑い SLE 疑い 既往歴 リウマチ熱 魚・卵で蕁麻疹	多発性紅斑 丘疹性紫斑 発熱 口腔内潰瘍 関節炎 AL-P 上昇 γ-GTP 上昇	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復
関節痛	女 30	副鼻腔炎	450mg 8 日間 (8 日)	急性副鼻腔炎 鼻アレルギー	発疹 (全身) 関節痛 筋痛 肝障害	回復 回復 回復 不明
関節腫脹 関節痛	女 37	風邪	3 錠 1 日間 (1 日)	アレルギー歴 花粉症	手首の腫れ・痛み	回復
関節痛	男 59	気管支拡張症から肺炎	450mg 19 日間 (不明)	不明	関節痛	回復
関節痛	女 20	化膿性爪周囲炎	300mg 不明 (不明)	化膿性爪周囲炎	全身のピリピリした痛み 関節痛 股関節痛	軽快 軽快 軽快
関節痛	女 37	右腋窩リンパ節炎	300mg 6 日間 (4 日)	右腋窩リンパ節炎	関節痛 結節性紅斑	軽快 軽快

(添付文書 5.3.6.1 の表 7 より抜粋・改変)

5. 臨床試験

5.1 臨床試験での関節評価

キノロン系抗菌薬による関節障害の発生機序は明らかになっておらず，関節障害に関連する有害事象の評価方法は確立されていない。このため，小児を対象としたフルオロキノロン系抗菌薬の臨床試験では，関節の疼痛・腫脹などの臨床症状を詳細に観察している[12, 13]。

本剤の臨床試験では，臨床症状 (関節所見)，臨床検査マーカー，画像診断によって，関節に関連する有害事象を評価することとした。

(1) 臨床症状 (関節所見)

来院日ごとに，主要 6 関節 (肩，肘，手首，股関節，膝，足首) の疼痛，腫脹，熱感，可動制限及び歩行障害を観察することとした。

また，フルオロキノロン系抗菌薬の外国での小児使用成績によれば，服用終了後にも関節に関連する有害事象が発現しているとの報告があることから[11),12),13)]，長期的な追跡調査の必要があると考え，治験終了 1 年後まで関節に関連する有害事象を調査することとした。(本臨床試験の観察期間は投与終了 2 週間後までであり，本報告書は終了 2 週間後までの結果をまとめている。)

(2) 臨床検査マーカー

MMP-3 は関節軟骨の主成分であるプロテオグリカン，フィブロネクチン，コラーゲンなどを分解する酵素であり，関節リウマチ (RA) 患者では早期から上昇することが知られている関節破壊マーカーであり[14)]，フルオロキノロン系抗菌薬投与による関節軟骨障害時にも上昇する可能性が考えられたことから，投与開始時及び終了時にMMP-3 を測定することとした。

(3) 画像診断

幼若イヌのフルオロキノロン系抗菌薬起因性の関節毒性による軟骨の変化 (水疱の形成) はMRIで検出可能であったとの報告があることから[15)]，関節に関連する有害事象が発生した場合には，患者の協力が得られる範囲内でMRI検査を実施することとした。

5.1.1　関節に関連する有害事象

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験での関節に関連する有害事象の発現率は 3.4% (8/235 名) であり，そのうち，因果関係が否定できないものは 0.9% (2/235 名) であった (5.2 個々の有害事象 参照)。

なお，本報告書中の関節に関連する有害事象とは，全有害事象から安全性医学専門家 (関節疾患の専門家) によって医学的観点から選択された事象である。

表 5-1 関節に関連する有害事象一覧

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	転帰	転帰確認まで	因果関係	画像診断
	PT	症例報告書										
1660101	頚部痛	頚部痛	女	7	4	肺炎	服薬終了 12 日後	軽度	消失	4 日	4	X-P
1660401	四肢痛	右下肢痛	女	4	4	肺炎	投与 6 日後	軽度	消失	4 日	4	なし
1661003	疼痛	足背疼痛	男	4	4	肺炎	投与 5 日後	軽度	消失	0 日	4	なし
1661005	関節痛	右外踝関節痛	女	4	6	肺炎	服薬終了 3 日後	軽度	消失	1 日	3	なし
1662002	関節痛	両肩関節痛	男	6	4	肺炎	服薬終了 13 日後	軽度	消失	1 日	3	MRI
1771309	関節痛	右足首痛	女	6	6	中耳炎	投与 6 日後	軽度	消失	7 日	4	MRI
1773401	挫傷	右肘打撲	男	3	4	中耳炎	投与 5 日後	軽度	消失	7 日	4	X-P
1773609	関節痛	両膝関節痛	女	1	6	中耳炎	服薬終了 1 日後	軽度	消失	14 日	4	なし

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

5.1.2　MMP-3 の推移

小児肺炎試験ではMMP-3 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。小児中耳炎試験では投与開始時と比べほとんど差は認められなかった。なお，MMP-3 の小児での基準値は報告されていないが，成人の基準値は男性 36.9～121.0 ng/mL，女性 17.3～59.7 ng/mLである[16)]。

表 5-2　MMP-3 の平均値

	投与開始時 (ng/mL)	投与 3 日後 (ng/mL)	投与 7 日後 (ng/mL)	投与 14 日後 (ng/mL)
小児肺炎試験	30.55 (n=63)	18.72 (n=10)	16.77 (n=38)	- (n=0)
小児中耳炎試験	18.67 (n=171)	18.09 (n=8)	18.58 (n=98)	20.53 (n=14)

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.4b-4，5.3.5.2.2 の表 14.3.4b-4 より抜粋，改変)

5.1.3　関節の異常所見

主要 6 関節 (肩，肘，手首，股関節，膝，足首) の疼痛，腫脹，熱感，可動制限及び歩行障害に異常が認められたのは，4 名 (症例番号 1662002，1771309，1773401，1773609) であった (5.2 個々の有害事象 参照)。

5.1.4　薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC) との関連性

T-3262 細粒の臨床試験では，血漿中の薬物濃度を測定し，PPK解析を行い，患者ごとの薬物動態パラメータを算出している。薬物動態パラメータ (C_{max}及びAUC) と関節に関連する有害事象との関連性について解析を行った。

5.1.4.1　関節に関連する有害事象

薬物動態解析集団で，関節に関する有害事象が「あり」の患者数は 8 名で，C_{max}の平均は 1.07 μg/mL，AUCの平均は 8.49 hr･μg/mLであった。一方，関節に関する有害事象が「なし」の患者数は 214 名で，C_{max}の平均は 1.10 μg/mL，AUCの平均は 8.86 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は 0.393 (C_{max}) 及び 0.399 (AUC) であった。

表 5-3　関節に関連する有害事象の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=8	なし n=214	Wilcoxon 順位和検定 p 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.07	1.10	0.393
	中央値	1.07	0.98	
AUC (hr･μg/mL)	平均	8.49	8.86	0.399
	中央値	8.07	7.72	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

5.1.4.2　因果関係を否定できない関節に関連する有害事象

薬物動態解析集団で，因果関係を否定できない関節に関する有害事象が「あり」の患者数は 2 名で，C_{max}の平均は 1.09 μg/mL，AUCの平均は 9.11 hr･μg/mLであった。一方，因果関係を否定できない関節に関する有害事象が「あり」以外の患者数は 220 名で，C_{max}の平均は 1.10 μg/mL，AUCの平均は 8.84 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は 0.607 (C_{max}) 及び 0.518 (AUC) であった。

表 5-4　因果関係を否定できない関節に関連する有害事象の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=2	あり以外 n=220	Wilcoxon 順位和検定 p 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.09	1.10	0.607
	中央値	1.09	0.98	
AUC (hr･μg/mL)	平均	9.11	8.84	0.518
	中央値	9.11	7.72	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

5.2　個々の有害事象

5.2.1　因果関係が否定できない関節に関連する有害事象

因果関係を否定できない関節に関連する有害事象は 2 名に認められた。両事象とも軽度で因果関係は「関係あるかもしれない」と判断されている。詳細を以下に示す。

(1)　関節痛 (右外踝関節痛) (症例番号：1661005)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：18.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間 (14 回服薬)，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：ホクナリンテープ，ムコダイン，ムコサール，ベネトリン，ビソルボン，
ソルデム 3A，ブドウ糖

画像：診断なし

[経過]

20[redacted]年 9 月 24 日	咳嗽出現。
20[redacted]年 9 月 26 日	38℃台の発熱，咳嗽増強。
20[redacted]年 9 月 27 日	39℃台の発熱，食欲不振あり全身状態不良となる。 治験薬服薬開始。
20[redacted]年 10 月 4 日	肺炎治癒し，治験薬服薬終了。
20[redacted]年 10 月 7 日	夜間に右外踝関節痛発現。シップ使用。
20[redacted]年 10 月 8 日	朝には症状消失。

[主な臨床検査値の推移]

	9 月 27 日 (投与開始日)	10 月 4 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	71.1	22.7

[関節所見]

歩行障害，腫脹，疼痛，熱感，可動制限に異常は認められなかった。

[担当医のコメント]

9/27～10/4 治験薬内服した後に，10/7 夜間に右外踝関節痛認めたが，シップを貼った後，翌朝には症状消失した。内服後の観察期間中の事象であるため，因果関係については否定できない。

[安全性医学専門家のコメント]

一過性の関節痛であると考えられる。翌日には消失しており，問題となる有害事象ではない。

(2)　関節痛 (両肩関節痛) (症例番号：1662002)

[患者背景]

年齢：6 才，性別：男，体重：21 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：5 日間 (8 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：シングレアチュアブル，テオドール，アストミン，ムコソルバン，
ホクナリンテープ，ソリタ-T3 号，ムコフィリン，ベネトリン吸入液，
インタール吸入液，パルミコート吸入液

画像：MRI 画像診断あり

[経過]

20[redacted]年 5 月 26 日	発熱，咳嗽あり。クラリス処方。
20[redacted]年 5 月 28 日	症状改善せず，胸部 X 線にて肺炎像を認め，入院。治験薬服薬開始。
20[redacted]年 6 月 1 日	肺炎治癒し，治験薬服薬終了。退院。
20[redacted]年 6 月 12 日	気管支炎発現し，クラリス内服開始。
20[redacted]年 6 月 14 日	発熱と関節痛あり。クラリス中止し，メイアクト内服開始。MRI 実施。
20[redacted]年 6 月 15 日	関節痛消失。
20[redacted]年 6 月 18 日	気管支炎消失。

[主な臨床検査値の推移]

	5 月 28 日 (投与開始日)	5 月 31 日 (投与終了時)	6 月 14 日 (投与終了 13 日後)	6 月 15 日 (投与終了 14 日後)
MMP-3 (ng/mL)	39.0	13.0	19.9	測定なし
WBC (/mm^3)	19540	6620	13690	15490
CRP (mg/dL)	1.93	0.59	0.21	3.83

[関節所見]

	5 月 28 日 (投与開始日)	6 月 1 日 (投与終了時)	6 月 14 日 (投与終了 13 日後)	6 月 15 日 (投与終了 14 日後)
歩行障害	なし	なし	なし	なし
腫脹	なし	なし	なし	なし
疼痛	なし	なし	あり (両肩)	なし
熱感	なし	なし	なし	なし
可動制限	なし	なし	あり (両肩)	なし

[担当医のコメント]

発熱と関節痛 (肩) を認めた。ただし肩関節の可動制限は痛みによるものと思われる。輸液と抗生剤投与後次の日には改善した。また，6/14 に実施した MRI 所見はなし。因果関係は感染症によるものかもしれないし，今回の治験薬の影響も否定しえない。

[安全性医学専門家のコメント]

関節痛は感染症による発熱の影響が強いと考えられる。また，関節痛は翌日には消失しており，問題となる有害事象ではない。なお，MRI 画像上肩関節に異常所見は認められない。

5.2.2　因果関係が否定された関節に関連する有害事象

(1)　頚部痛 (頸部痛) (症例番号：1660101)

[患者背景]

年齢：7 才，性別：女，体重：33.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：6 日間 (11 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：アストミン，ペリアクチン，ムコダイン，ハルトマン-G3 号，ベネトリン，アレベール

画像：頸部 X 線画像あり

[経過]

20[redacted]年 5 月 5 日	39℃の発熱，嘔吐，痰，鼻汁出現。
20[redacted]年 5 月 6 日	38.2℃の発熱。
20[redacted]年 5 月 7 日	発熱持続し，咳嗽悪化。
20[redacted]年 5 月 8 日	治験医療機関に来院し，治験薬服薬開始。
20[redacted]年 5 月 13 日	肺炎消失し，治験薬服薬終了。
20[redacted]年 5 月 25 日 (投与終了 12 日後)	学校にて掃除用具が首にあたり，痛みが出現。頸部痛のため，整形外科を受診するも特に異常なし。X 線検査でも頚部に異常を認めず。
20[redacted]年 5 月 29 日	小児科を受診。各種臨床検査を実施するが，異常所見なし。頸部の痛み，腫脹等なく症状消失。

[主な臨床検査値の推移]

	5 月 8 日 (投与開始日)	5 月 13 日 (投与終了時)	5 月 29 日 (投与終了 16 日後)
MMP-3 (ng/mL)	22.7	< 10	11.7
血沈 (mm：1 hr 値)	―	―	43
ミオグロビン (ng/mL)	―	―	20

[関節所見]

歩行障害，腫脹，疼痛，熱感，可動制限に異常は認めらなかった。

[担当医のコメント]

5 月 25 日, 頚部痛を訴え, 当院を受診。日中掃除用具が首にあたりその後痛みが出現した。5 月 29 日再診時，頚部の痛み，腫脹はなく，同日実施した臨床検査においても異常を認めていません。本治験薬との因果関係はないと判断されます。MRI 検査は実施せず。

[安全性医学専門家のコメント]

投与終了 12 日後の事象であり，本事象は外傷との関連が強いと考えられる。また X 線像に異常は認められない。

(2)　四肢痛 (右下肢痛) (症例番号：1660401)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：18.6 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間 (14 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：オノン，アスベリン，ムコダイン，ザジデン，ペリアクチン，ビオスリー，
アンビバ，ソリタ-T1 号，ソリタ-T3 号

画像：なし

[経過]

20[redacted]年 5 月 10 日	発熱, 耳痛あり, 耳鼻咽喉科で中耳炎と診断され, 小児科受診を薦められる。
20[redacted]年 5 月 11 日	発熱，咳嗽にて来院し，肺炎と診断され入院。治験薬服薬開始。
20[redacted]年 5 月 16 日	患児の姉が湿布を使用。
20[redacted]年 5 月 17 日	右下肢痛発現。
20[redacted]年 5 月 18 日	肺炎治癒し，退院となる。治験薬服薬終了。
20[redacted]年 5 月 21 日	右下肢痛消失を確認。

[主な臨床検査値の推移]

	5 月 11 日 (投与開始日)	5 月 18 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	44.6	19.8

[関節所見]

歩行障害，腫脹，疼痛，熱感，可動制限に異常は認めらなかった。

[担当医のコメント]

心因性のものと思われる。肉眼的に腫脹，発赤，可動制限なし。関節症状ではなく下腿のものと考える。(前日姉が湿布していたのをみて，本人も希望したのではないか。)

[安全性医学専門家のコメント]

治験責任医師は心因性のものと判断しており，また，腫脹，発赤，可動制限などの関節症状は認めておらず，特に問題はないと考える。

(3)　疼痛 (足背疼痛) (症例番号：1661003)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：男，体重：23.3 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：7 日間 (14 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：オノン，ホクナリンテープ，ムコダイン，アスベリン，ムコサール，ビオフェルミン，ソルデム 3A，ベネトリン，ビソルボン

画像：診断なし

[経過]

20[redacted]年 5 月 18 日	発熱出現
20[redacted]年 5 月 20 日	喘息様症状，咳嗽出現
20[redacted]年 5 月 21 日	治験医療機関受診。アレルギー薬，去痰薬処方され，帰宅。
20[redacted]年 5 月 22 日	喘鳴強くなり再度来院。胸部 X 線写真より，肺炎と診断され入院。 治験薬服薬開始。
20[redacted]年 5 月 27 日	足背に疼痛の訴えあり。同部位には打撲と思われる紫斑あり。 再度の確認すると「痛くない」との返答。 同日中に疼痛消失。
20[redacted]年 5 月 28 日	肺炎治癒し，治験薬服薬終了。
20[redacted]年 5 月 29 日	退院。

[主な臨床検査値の推移]

	5 月 22 日 (投与開始日)	5 月 25 日 (投与 3 日後)	5 月 29 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	< 12.5	―	14.1
血小板数 ($\times 10^4/mm^3$)	31.5	40.5	44.4

[関節所見]

歩行障害，腫脹，疼痛，熱感，可動制限に異常は認めらなかった。

[担当医のコメント]

5 月 27 日訴えあったが，診察では打撲と思われる紫斑を認め，再度問い正すと，「痛くない」とのことであった。その他の関節に疼痛，腫脹を認めないことから，治験薬の因果関係はないものと判定した。

[安全性医学専門家のコメント]

疼痛部位に紫斑が認められており，打撲による疼痛と考える。

(4)　関節痛 (右足首痛) (症例番号：1771309)

[患者背景]

年齢：6 才，性別：女，体重：21.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：14 日間 (26 回服薬)，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：なし

画像：X 線，MRI 画像診断あり (MRI 画像のみ入手)

[経過]

20[redacted]年 9 月 10 日	耳痛出現，セフポキシムプロキセナル，フロモックス，ロメフロン投与
20[redacted]年 9 月 19 日	症状改善せず，治験薬服薬開始。
20[redacted]年 9 月 25 日	来院時に右足首痛の訴えあり。
20[redacted]年 9 月 29 日	他院にて X-P，MRI 検査実施，明らかな異常所見はなしと判断される。
20[redacted]年 10 月 2 日	治験薬服薬終了。右足首痛の消失を確認

[主な臨床検査値の推移]

	9 月 19 日 (投与開始日)	9 月 26 日	10 月 2 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	12.5 以下	―	12.5 以下
ミオグロビン (ng/mL)	―	24	―

[関節所見]

	9 月 19 日 (投与開始日)	9 月 22 日	9 月 25 日	9 月 29 日	10 月 2 日 (投与終了時)	10 月 9 日 (投与終了 7 日後)
歩行障害	なし	なし	なし	なし	なし	なし
腫脹	なし	なし	なし	なし	なし	なし
疼痛	なし	なし	あり (右足首)	あり (右足首)	なし	なし
熱感	なし	なし	なし	なし	なし	なし
可動制限	なし	なし	なし	なし	なし	なし

[担当医のコメント]

9/25 来院時に右足首の訴えあり。歩行に支障はなく，腫脹，熱感，可動制限にも異常なし。圧痛については「押せば痛いかな」とのこと。9/29[redacted]にて X-P，MRI 検査を実施し「明らかな異常所見はない。経過観察で良いと思われます。」とのコメントを得た。9/24 に新しい靴を履いて長時間歩いたということなので，その可能性が高いと考え因果関係はなしと判断した。

[安全性医学専門家のコメント]

他院整形外科を受診し，足首痛に関しては経過観察で良いとの診断を受けており，問題となる有害事象とは考えられない。また，MRI 画像上でも異常は認められない。新しい靴を履いて長時間で歩いたとのことで，その影響によるものと考えられる。

(5)　挫傷 (右肘打撲) (症例番号：1773401)

[患者背景]

年齢：3 才，性別：男，体重：13.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎
治験薬服薬期間：8 日間 (14 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回
併用薬剤：メラボン，ムコダイン，リンデロン-VG，白色ワセリン
画像：X 線検査あり (画像未入手)

[経過]

20[redacted]年 6 月 24 日	耳痛，発熱出現。
20[redacted]年 6 月 25 日	耳痛，発熱あり，治験医療機関受診。治験薬服薬開始。
20[redacted]年 6 月 30 日	すべり台から転落し打撲。X-P にて異常ないことを確認。シップを処方。
20[redacted]年 7 月 2 日	症状改善，治験薬服薬終了。
20[redacted]年 7 月 7 日	右肘打撲の消失を確認

[主な臨床検査値の推移]

	6 月 25 日 (投与開始日)	7 月 2 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	12.5 以下	12.5 以下

[関節所見]

	6 月 25 日 (投与開始日)	6 月 27 日	6 月 30 日	7 月 2 日 (投与終了時)	7 月 14 日 (投与終了 12 日後)
歩行障害	なし	なし	なし	なし	なし
腫脹	なし	なし	あり (右肘)	あり (右肘)	なし
疼痛	なし	なし	あり (右肘)	あり (右肘)	なし
熱感	なし	なし	なし	なし	なし
可動制限	なし	なし	なし	なし	なし

[担当医のコメント]

6/30 すべり台から転落し打撲。来院し，レントゲンで骨に異常ないことを確認した。7/7 診察時症状を認めず消失した。偶発的な事象であるため, 治験薬との因果関係はなしとした。

[安全性医学専門家のコメント]

外傷によるものと考えられる。

(6)　関節痛 (両膝関節痛) (症例番号：1773609)

[患者背景]

年齢：1 才，性別：女，体重：9.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：1 日間 (2 回服薬)，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：なし

画像：なし

[経過]

20[redacted]年 11 月 27 日	発熱出現，急性細菌性中耳炎と判断，治験薬投与開始。
20[redacted]年 11 月 28 日	朝，遊んでいる際に両膝の痛み訴え，治験薬服薬中止，関節所見異常を認めず。精査目的にて他院小児科を受診，臨床検査値等から髄膜炎の疑いで入院となる。 髄液検査では異常なく，髄膜炎は否定。血液培養でグラム陽性桿菌が検出され，敗血症と診断。ユナシン S 処方。
20[redacted]年 11 月 30 日	中耳炎はほぼ改善。カルベニン処方。
20[redacted]年 12 月 12 日	敗血症消失し，退院。関節痛の消失も確認。

[主な臨床検査値の推移]

	11 月 27 日 (投与開始日)	11 月 28 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	12.5	12.5

[関節所見]

	11 月 27 日 (投与開始日)	11 月 28 日 (投与終了時)	12 月 17 日 (投与終了 13 日後)
歩行障害	なし	なし	なし
腫脹	なし	なし	なし
疼痛	なし	あり (両膝)	なし
熱感	なし	なし	なし
可動制限	なし	なし	なし

[担当医のコメント]

11/28 朝遊んでいて両膝の痛みを訴える。11/28 朝の分の内服を中止させ来院を指示。関節所見では異常を認めず,圧痛もなし。精査目的で[redacted]を受診させたところ,髄膜炎疑いにて入院となった。関節痛は発熱に伴うもので因果関係はないと考える。

[安全性医学専門家のコメント]

敗血症に伴う発熱による関節痛であると思われる。

5.3　1 年後の関節に関連する有害事象

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では，投与終了 1 年後に関節に関連する有害事象の追跡調査を行った。アンケートの回収率は 97.4% (229/235 名)，治験実施医療機関への 1 年後の来院率は 81.3% (191/235 名) であった。

関節に関連する有害事象の発現率は 9.6 % (22/230 名) であった。このうち，因果関係が否定できない (因果関係：不明) 関節に関連する有害事象は 1 名 (症例番号 1661102) に認められ，関節痛及び四肢痛がそれぞれ 2 件発現したが，いずれも短期間 (3 日) で消失した。

発生した有害事象は関節痛がもっとも多く 16 名 24 件であった。その他は四肢痛が 2 名 3 件，異常感が 2 名 2 件，頚部痛，挫傷，関節脱臼，歩行障害及び骨亀裂がそれぞれ 1 名 1 件に認められた。

関節に関連する有害事象の発生時期に特徴的な傾向は認められなかったが，発現部位は膝が多かった。

なお，小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現した有害事象はすべて安全性医学専門家 (関節疾患の専門家) が確認しているが，臨床上問題となる関節の有害事象の発生はなかった。

6.まとめ

本臨床試験 (小児肺炎試験及び小児中耳炎試験) において関節に関連する有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率はそれぞれ 3.4% (8/235 名), 0.9% (2/235 名) であった。

海外で小児を対象として実施されたシプロフロキサシンの臨床試験 (比較試験) では，シプロフロキサシン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 名), 対照薬 (Cephalosporin) では 6.0% (21/349 名) であった[11)]。また，レボフロキサシンでも海外で小児を対象とした臨床試験が実施されており，レボフロキサシン群での関節関連の有害事象の発現率 (投与開始から 1 ヵ月後まで) は 1.7% (23/1340 名), 対照薬 (non-fluoroquinolon) では 0.8% (7/893 名) であった[13)]。関節に関連する有害事象の評価方法や評価期間が異なるため，薬剤間で発現率を単純に比較することは難しいが，海外で実施されたレボフロキサシン及びシプロフロキサシンの臨床試験では，両薬剤とも対照薬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いる。

本臨床試験中に発現した関節に関連する有害事象は, 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。更に，MRI 検査を行った 2 名に異常所見は認められなかった。したがって，非臨床試験で認められたような関節障害は臨床試験では発現しなかったと考えられる。また，非臨床試験で本剤より関節毒性の強いノルフロキサシンは，1991 年より広く小児に使用されているが，重度の関節障害が発生したとの報告はない。このため，本剤による関節障害の発生は極めて少ないと推測される。

しかし，フルオロキノロン系抗菌薬による幼若動物の関節障害の発現機序は明らかになっておらず，海外で小児を対象として臨床試験 (比較試験) を行ったレボフロキサシンでは，関節障害に関してリスクがあることが示唆されており[13)]，臨床使用にあたっては，関節障害への配慮が必要と考える。

7. 参考文献

1　加藤 道幸. 関節への影響. キノロン薬. 上田 泰, 清水 喜八郎, 紺野 昌俊, 松本 文夫, 編集. (株) ライフ・サイエンス; 1991. p. 344-49.

2　Machida M, Kusajima H, Aijima H, Maeda A, Ishida R, Uchida H. Toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals. Toxicol Appl Pharmacol. 1990 15;105(3): 403-12.

3　Nagai A, Miyazaki M, Morita T, Furubo S, Kizawa K, Fukumoto H *et al*. Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. J Toxicol Sci. 2002; 27(3): 219-28.

4　小野寺威. キノロン剤. 福田英臣，秋元健，坂口孝 編 毒性試験講座 15 医薬品 地人書館 1990: 35-40.

5Stahlmann R, Lode H. Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by Andriole VT (ed.). San Diego: Academic Press; 2000. p.397-453.

6　Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, Günther T, Merker HJ. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Sep; 39 (9): 2013-8.

7　Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Mar; 51 (3): 1022-7.

8　Yabe K, Satoh H, Ishii Y, Jindo T, Sugawara T, Furuhama K, et al. Early pathophysiologic feature of arthropathy in juvenile dogs induced by ofloxacin, a quinolone antimicrobial agent. Vet Pathol. 2004 Nov; 41 (6): 673-81.

9　藤井 良知，目黒 英典，有益 修，牛島 廣治，阿部 敏明，中澤 進，ほか．小児科領域におけるNorfloxacinの総合評価．Jpn J Antibiot 1990; 43: 181-212.

10　砂川 慶介．小児科領域感染症．化学療法の領域 1998; 14: 1799-804.

11　Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin*) ORAL SUSPENSION Package Insert Text/08935877,R.5. 2008.1.

12Karande S, Kshirsagar NA. Ciprofloxacin use: Acute arthropathy and Long-term follow up. Indian Pediatrics 1996; 33: 910-6.

13　Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, 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.

14　熊谷 俊一，林 伸英．膠原病診断法の進歩　‐検査診断法の進歩とその限界‐．医学のあゆみ 2001; 199: 305-12

15　Yabe K, Yoshida K, Yamamoto N, Nishida S, Ohshima C, Sekiguchi M, et al. Diagnosis of quinolone-induced arthropathy in juvenile dogs by use of Magnetic Resonance (MR) Imaging. J Vet Med Sci 1997; 59: 597-9.

16　株式会社ビー・エム・エル．総合検査案内 2007.

オゼックス細粒小児用 15%

下痢に関する報告書

富山化学工業株式会社

【目次】

1. はじめに 3
2. 非臨床成績 3
3. 他の抗菌薬での発現率 4
3.1 セフェム系抗菌薬 4
3.2 ペニシリン系抗菌薬 5
3.3 マクロライド系抗菌薬 6
3.4 フルオロキノロン系抗菌薬 6
4. 市販後調査等での発生頻度 8
4.1 T-3262 錠での発生頻度 8
5. 臨床試験 9
5.1 臨床試験での下痢・軟便の評価 9
5.2 臨床試験での下痢の発現率とその傾向 10
6. まとめ 14
7. 参考文献 15

1. はじめに

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において，下痢の副作用が 5.5% (13/235 名) に認められた。

小児は成人に比べて抗菌薬投与に伴う下痢の頻度が高く，下痢に配慮する必要があると考え，非臨床試験，臨床試験の結果をまとめ検討した。

2. 非臨床成績

幼若ラット (7 日齢) 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，300 mg/kg 以上で盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加が観察されたが，下痢，軟便はみられなかった。また，幼若イヌ (3 週齢) 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験 (最高用量 600 mg/kg) では，消化管の肉眼的変化及び下痢，軟便はみられなかった。T-3262 錠承認申請時に実施したラット (6 週齢) 1 ヵ月間反復経口投与試験では 300 mg/kg 以上で，6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では 80 mg/kg 以上で，盲腸腔の拡張，盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加あるいは軟便がみられている。このように，幼若動物で下痢，軟便の発現に増強はみられなかった。また，これらの変化は休薬により速やかに回復し，盲腸を含む消化管の病理組織学的検査でも異常はみられなかった。

幼若ラット及び 6 週齢ラットの反復投与試験で観察された盲腸腔の拡張，盲腸重量の増加及び軟便の発現は，本剤の抗菌活性に起因にした腸内細菌叢の変化によるものと考えられ，同様の変化は他のフルオロキノロン系抗菌薬でも報告されている[1, 2)]。以上のことから，臨床使用において本剤の抗菌活性に起因した下痢，軟便の発現に注意を払う必要はあるものの，重篤な消化管障害が発現する可能性は低いと考えられた。

また，非臨床成績での投与量はトスフロキサシントシル酸塩水和物量である。

3. 他の抗菌薬での発現率

小児での肺炎・中耳炎の抗菌薬治療で汎用されているセフェム系抗菌薬，ペニシリン系抗菌薬，マクロライド系抗菌薬及び日本で唯一小児適応をもつフルオロキノロン系抗菌薬であるノルフロキサシンの下痢･軟便の発現率を調査した。発現率は各薬剤のインタビューフォームから抜粋し，表 3-1 及び表 3-2 に示した。

3.1 セフェム系抗菌薬

セフェム系抗菌薬で小児の感染症治療で汎用されているセフジトレンピボキシル，セフジニル，セフカペンピボキシルでの下痢・軟便の発現率を調査した。

3.1.1 セフジトレンピボキシル[3)]

(1) 小児：2004 年 2 月承認

セフジトレンピボキシル開発時の臨床試験では, 副作用が 6.36% (29/456 名) に認められており，下痢は 3.73% (17/456 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.34% (136/5821 名) に認められており，下痢は 1.56% (91/5821 名)，水様便は 0.03% (2/5821 名)，軟便は 0.22% (13/5821 名) の発現率であった。

(2) 成人：2005 年 10 月承認

セフジトレンピボキシル開発時の臨床試験では，副作用が 10.55% (307/2909 名) に認められており，下痢は 1.68% (49/2909 名)，水様便は 0.03% (1/2909 名)，軟便は 0.62% (18/2909 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 0.71% (35/4907 名) に認められており，下痢は 0.33% (16/4907 名) の発現率であった。

3.1.2 セフジニル

(1) 小児：1993 年 4 月承認[4)]

セフジニルの開発時の臨床試験では，副作用が 7.21% (59/818 名) に認められており，下痢は 3.55% (29/818 名)，軟便は 0.86% (7/818 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 3.74% (250/6691 名) に認められており，下痢は 2.72% (182/6691 名)，水様便は 0.03% (2/6691 名)，軟便は 0.19% (13/6691 名) の発現率であった。

(2) 成人：1991 年 10 月承認[5)]

セフジニルの開発時の臨床試験では，副作用が 8.74% (230/2633 名) に認められており，下痢は 1.14% (30/2633 名)，軟便は 0.38% (10/2633 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 1.12% (124/11082 名) に認められており，下痢は 0.21% (23/11082 名)，軟便は 0.03% (3/11082 名) の発現率であった。

3.1.3 セフカペンピボキシル[6)]

(1) 小児：1997 年 4 月承認

セフカペンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 3.2% (18/558 名) に認められており，下痢は 2.5% (14/558 名)，軟便は 0.5% (3/558 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 4.30% (131/3047 名) に認められており，下痢は 3.74% (114/3047 名)の発現率であった。

(2)　成人：1997 年 4 月承認

セフカペンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 3.46% (111/3207 名) に認められており，下痢は 1.28% (41/3207 名)，軟便は 0.31% (10/3207 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.58% (149/5766 名) に認められており，下痢は 0.61% (35/5766 名) の発現率であった。

3.2　ペニシリン系抗菌薬

ペニシリン系抗菌薬で小児の中耳炎診療ガイドラインで治療薬として推奨されているクラブラン酸/アモキシシリン (1:14) での下痢・軟便の発現率を調査した。また，参考としてアモキシシリン，クラブラン酸/アモキシシリン (1:2) の下痢・軟便の発現率も調査した。

3.2.1　クラブラン酸/アモキシシリン (1:14)[7)]

(1)　小児：2005 年 11 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:14) 開発時の臨床試験では，副作用が 38.32% (41/107 名) に認められており，下痢は 35.51% (38/107 名) の発現率であった。また，使用成績調では，副作用が 23.30% (106/455 名) に認められており，下痢は 18.24% (83/455 名)，異常便は 4.40% (20/455 名) の発現率であった。

(2)　成人

クラブラン酸/アモキシシリン (1:14) は成人を対象に開発されていないため，臨床試験成績はない。

3.2.2　クラブラン酸/アモキシシリン (1:2)[8)]

(1)　小児：2001 年 12 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:2) 開発時の臨床試験では, 副作用が 8.00% (50/625 名) に認められており，下痢・軟便は 4.32% (27/625 名) の発現率であった。また，使用成績調査では，副作用が 3.39% (204/6017 名) に認められており，下痢・軟便は 2.79% (168/6017 名) の発現率であった。

(2)　成人：1985 年 1 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:2) の開発時の臨床試験では，副作用が 9.55% (267/2795 名) に認められており，下痢・軟便は 1.57% (44/2795 名) の発現率であった。また，使用成績調査では, 副作用が 2.07% (319/15388 名) に認められており, 下痢･軟便は 0.52% (80/15388 名) の発現率であった。

3.2.3　アモキシシリン[9)]

アモキシシリン製剤であるサワシリンは 1974 年に承認を得ており, そのインタビューフォームでは，小児に限定した副作用の発現率は記載されていない。

サワシリンの開発時の臨床試験では，副作用が 8.63% (134/1553 名) に認められており，下痢・軟便は 2.1% (33/1553 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 6.30% (1754/27820 名) に認められており，下痢・軟便は 2.0% (562/27820 名) の発現率であった。

3.3　マクロライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬もセフェム系，ペニシリン系抗菌薬と同様に小児の感染症治療に汎用されており，日本で使用頻度の高いクラリスロマイシン及びアジスロマイシンの下痢・軟便の発現率を調査した。

3.3.1　クラリスロマイシン[10)]

(1)　小児：1991 年 3 月承認

クラリスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 2.08% (21/1009 名) に認められており，下痢は 0.99% (10/1009 名)，軟便は 0.10% (1/1009 名) の発現率であった。また，使用成績調査では，副作用が 0.89% (54/6067 名) に認められており，下痢は 0.18% (11/6067 名)，軟便は 0.08% (5/6067 名) の発現率であった。

(2)　成人：1991 年 3 月承認

クラリスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 3.33% (96/2885 名) に認められており，下痢は 0.66% (19/2885 名)，軟便は 0.07% (2/2885 名) の発現率であった。また，使用成績調査では，副作用が 0.76% (129/16897 名) に認められており，下痢は 0.12% (21/16897 名)，軟便は 0.01% (1/16897 名）の発現率であった。

3.3.2　アジスロマイシン[11)]

アジスロマイシンは 2000 年 3 月に承認を得ており，そのインタビューフォームでは，副作用は，小児と成人を合わせた発現率となっていた。

アジスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 13.12% (368/2805 名) に認められており，下痢・軟便は 3.28% (92/2805 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.40% (90/3745 名) に認められており，下痢・軟便は 0.91% (34/3745 名) の発現率であった。

3.4　フルオロキノロン系抗菌薬

日本において唯一小児適応をもつフルオロキノロン系抗菌薬であるノルフロシサシンの下痢･軟便の発現率を調査した。

3.4.1　ノルフロキサシン

(1)　小児：1991 年 3 月承認[12)]

ノルフロキサシンの開発時の臨床試験では，副作用が 1.48% (6/406 名) に認められており，下痢は 0.25% (1/406 名) の発現率であった。また，使用成績調査では，副作用が 0.80% (27/3383 名) に認められており，下痢は 0.09% (3/3383 名) の発現率であった。

(2)　成人：1984 年 2 月承認[13)]

ノルフロキサシンの開発時の臨床試験では，副作用が 3.91% (183/4679 名) に認められており，下痢は 0.30% (14/4679 名)，軟便は 0.11% (5/4679 名) の発現率であった。また，使用成績調査では，副作用が 1.06% (134/12666 名) に認められており，下痢は 0.06% (7/12666 名) の発現率であった。

表 3-1　小児での下痢・軟便関連の副作用の発現率 (%)

	TFLX	NFLX (小児用バクシダール錠 50 mg)		CDTR-PI (メイアクト MS 小児用細粒)		CFDN (セフゾン細粒 小児用 10%)		CFPN-PI (フロモックス 小児用細粒 100 mg)		CVA/AMPC (1:14) (クラバモックス 小児用 DS)		CVA/AMPC (1:2) (オーグメンチン 小児用顆粒)		CAM (クラリス錠 50 小児用，クラリス DS 10%小児用)	
	本試験 n=235	承認時迄 n=406	使用成績 n=3383	承認時迄 n=456	使用成績 n=5821	承認時迄 n=818	使用成績 n=6691	承認時迄 n=558	使用成績 n=3047	承認時迄 n=107	使用成績 n=455	承認時迄 n=625	使用成績 n=6017	承認時迄 n=1009	使用成績 n=6067
下痢	3.4	0.25	0.09	3.73	1.56	3.55	2.72	2.5	3.74	35.51	18.24	4.32[a)]	2.79[a)]	0.99	0.18
軟便	2.1				0.22	0.86	0.19	0.5						0.10	0.08
水様便					0.03		0.03								
異常便											4.40				

a：下痢・軟便として集計されている　　(インタビューフォームより抜粋)

表 3-2　成人での下痢・軟便関連の副作用の発現率 (%)

	TFLX (オゼックス錠)		NFLX (バクシダール錠)		CDTR-PI (メイアクト MS 錠 100mg)		CFDN (セフゾン カプセル)		CFPN-PI (フロモックス 錠)		CVA/AMPC (1:2) (オーグメンチン 錠)		AMPC (サワシリン)		CAM (クラリス錠)		AZM (アジスロマイシン)	
	承認時迄 n=4424	使用成績 n=25129	承認時迄 n=4679	使用成績 n=12666	承認時迄 n=2909	使用成績 n=4907	承認時迄 n=2633	使用成績 n=11082	承認時迄 n=3207	使用成績 n=5766	承認時迄 n=2795	使用成績 n=15388	承認時迄 n=1553	使用成績 n=27820	承認時迄 n=2885	使用成績 n=16897	承認時迄 n=2805	使用成績 n=3745
下痢	0.45	0.07	0.30	0.06	1.68	0.33	1.14	0.21	1.28	0.61	1.57[a)]	0.52[a)]	2.1[a)]	2.0[a)]	0.66	0.12	3.28[a)]	0.91[a)]
軟便	0.09	0.01	0.11		0.62		0.38	0.03	0.31						0.07	0.01		
水様便					0.03													

a：下痢・軟便として集計されている　　(インタビューフォームより抜粋)

4. 市販後調査等での発生頻度

4.1 T-3262 錠での発生頻度

(1) 小児での発生頻度

使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 名では，副作用が 2 名に認められ，うち 1 名に下痢の発現が認められた。

(2) 成人での発生頻度

T-3262 錠初回開発時の臨床試験では，副作用が 3.23% (143/4424 名) に認められており，下痢は 0.45% (20/4424 名)，軟便は 0.09% (4/4424 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 0.76% (192/25129 名) に認められており，下痢は 0.07% (17/25129 名)，軟便は 0.01% (2/25129 名) の発現率であった。

5. 臨床試験

5.1 臨床試験での下痢・軟便の評価

下痢･軟便は小児の抗菌薬治療中に散見される症状であり,施設間の評価を統一するため,程度や因果関係評価は，小児抗菌薬臨床試験基準[14)]の下痢・軟便の取り扱いに準じた。

程度及び因果関係の判定は治験実施計画書に下記の (1) 及び (2) のように取り決めた。なお, 治験薬との因果関係判定は, (2) の他に, 症例取り扱い基準に (3) のように取り決めた。

(1) 下痢・軟便が発現した際の検査

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) 検査を行う。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う。

(2) 下痢・軟便の程度及び因果関係判定

症状の程度は,「下痢・軟便の有害事象の程度」に示した基準を参考に判定する。

便中ウイルス (ロタウイルスなど) 検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用としない。*Clostridium difficile* のトキシン抗原検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用とする。

表 5-1　下痢・軟便の有害事象の程度

排便回数	1～5 回	6～10 回	11 回以上
軟　便[a)]	軽　度	軽　度	中等度
泥状便	軽　度	中等度	中等度
水様便	中等度	重　度	重　度

a：無形軟便を軟便とする

(3) 下痢・軟便の因果関係評価

有害事象として発現した「下痢」及び「軟便」のうち, 治験薬投与期間中に発現し, 処置 (治療) することなく投与期間中に消失した事象について，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断する [治験薬投薬中に整腸剤などを併用した場合も処置ありとみなす (初めから整腸剤を併用している場合も含む)]。

5.2　臨床試験での下痢の発現率とその傾向

(1)　下痢の発現率

下痢の有害事象一覧を表 5-2 に，因果関係が否定できない下痢の有害事象一覧を表 5-3 に示した。

本試験の下痢の発現率は，11.9% (28/235 名) であった。また，小児肺炎試験での下痢の発現率は 22.2% (14/63 名)であり，小児中耳炎試験では 8.1% (14/172 名)で，小児肺炎試験での発現率が高かった。

表 5-2　下痢の有害事象一覧

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	処置	転帰	転帰確認まで	因果関係
	PT	症例報告書										
1660201	下痢	下痢	男	3	6	肺炎	投与 3 日後	中等度	有	消失	5 日	2
1660202	下痢	下痢	男	4	6	肺炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	3 日	3
1660401	下痢	下痢	女	4	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	2 日	3
1660403	下痢	下痢	男	3	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	4
1660502	下痢	下痢	男	1	4	肺炎	投与 2 日後	軽度	有	消失	2 日	2
1660601	下痢	下痢	女	11	6	肺炎[a)]	終了 14 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1660903	下痢	軟便	女	1	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	有	消失	6 日	3
	下痢	下痢	女	1	4	肺炎	終了 8 日後	軽度	有	軽快	11 日	4
1661005	下痢	下痢	女	4	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1661007	下痢	下痢	男	6	6	肺炎	投与 2 日後	中等度	無	消失	1 日	4
1661603	下痢	下痢	男	2	6	肺炎	投与 4 日後	軽度	無	消失	5 日	2
1662003	下痢	軟便	男	1	4	肺炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	2 日	4
1662603	下痢	下痢	男	3	4	肺炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1662807	下痢	軟便	男	1	4	肺炎[b)]	投与 6 日後	軽度	有	消失	2 日	3
1662808	下痢	軟便	男	1	6	肺炎[b)]	投与 1 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1770101	下痢	下痢	女	1	4	中耳炎	投与 2 日後	中等度	有	消失	3 日	2
1770909	下痢	軟便	男	1	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	2
1771601	下痢	下痢	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	3 日	4
1771803	下痢	下痢	女	3	4	中耳炎	投与 5 日後	軽度	有	消失	6 日	3
1771810	下痢	有形軟便	男	1	6	中耳炎	投与 2 日後	軽度	有	消失	5 日	3
1772101	下痢	下痢	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	4 日	2
1772302	下痢	軟便	男	7	4	中耳炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	4 日	4
1772304	下痢	下痢	女	5	6	中耳炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	3 日	4
1772503	下痢	下痢	男	13	4	中耳炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1772901	下痢	下痢	男	2	4	中耳炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	1 日	4
	下痢	下痢	男	2	4	中耳炎	終了 10 日後	軽度	有	消失	6 日	4
1773003	下痢	軟便	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	4
1773102	下痢	軟便	男	4	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	0 日	3
1773302	下痢	下痢	女	5	4	中耳炎	投与 6 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1773602	下痢	軟便	男	1	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	1 日	4

a：マイコプラズマ肺炎，b：ウイルス性肺炎
因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

因果関係が否定できない下痢の発現率は小児肺炎試験で 11.1% (7/63 名)，小児中耳炎試験で 3.5% (6/172 名) の合計 5.5% (13/235 名) であった。そのうち，重度と判定された下痢はなかったが，中等度の下痢が 2 名に発現し，その他はすべて軽度であった。また，処置を必要とした下痢は 11 名に発現したが，すべて，整腸剤等の経口投与で消失しており，輸液治療が必要な症例はなかった。

中等度の下痢の 2 名 (症例番号 1660201 及び 1770101) のうち, 1 名 (症例番号 1660201) では，便中のウイルス検査及びクロストリジウム抗原検査を実施し，いずれも陰性と診断された。

表 5-3　因果関係を否定できない下痢の有害事象一覧

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	処置	転帰	転帰確認まで	因果関係
	PT	症例報告書										
1660201	下痢	下痢	男	3	6	肺炎	投与 3 日後	中等度	有	消失	5 日	2
1660202	下痢	下痢	男	4	6	肺炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	3 日	3
1660401	下痢	下痢	女	4	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	2 日	3
1660502	下痢	下痢	男	1	4	肺炎	投与 2 日後	軽度	有	消失	2 日	2
1661603	下痢	下痢	男	2	6	肺炎	投与 4 日後	軽度	無	消失	5 日	2
1770101	下痢	下痢	女	1	4	中耳炎	投与 2 日後	中等度	有	消失	3 日	2
1771803	下痢	下痢	女	3	4	中耳炎	投与 5 日後	軽度	有	消失	6 日	3
1772101	下痢	下痢	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	4 日	2
1660903	下痢	軟便	女	1	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	有	消失	6 日	3
1662807	下痢	軟便	男	1	4	肺炎[a)]	投与 6 日後	軽度	有	消失	2 日	3
1770909	下痢	軟便	男	1	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	2
1771810	下痢	有形軟便	男	1	6	中耳炎	投与 2 日後	軽度	有	消失	5 日	3
1773102	下痢	軟便	男	4	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	0 日	3

a：ウイルス性肺炎
因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(2)　下痢と投与量について

下痢の発現率は 1 回 4 mg/kg 投与では 11.0% (19/172 名), 6 mg/kg 投与では 14.3% (9/63 名) であった。因果関係を否定できない下痢の発現率は 1 回 4 mg/kg 投与では 5.2% (9/172 名)，6 mg/kg 投与では 6.3% (4/63 名)であった。

表 5-4　投与量別の下痢の発現率

有害事象名	因果関係	投与量	
		4 mg/kg	6 mg/kg
下痢	1～4	11.0% (19/172)	14.3% (9/63)
	1～3	5.2% (9/172)	6.3% (4/63)

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，
4.関係なし

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 39 より抜粋，改変)

(3)　下痢の発現日について

下痢の発現日は投与 1 日後がもっとも多く，10 名で発現していた。因果関係を否定できない下痢は投与 3 日後までに 76.9% (10/13 名) に発現していた。

表 5-4　下痢の発現日別の発現例数

有害事象名	因果関係	下痢の発現日						
		投与開始日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後～終了	終了以降
下痢	1～4	2	10	7	4	1	3	3
	1～3	0	5	3	2	1	2	0

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 40 より抜粋，改変)

(4)　下痢と年齢について

下痢の発現率は 2 歳でもっとも高く 17.9% (5/28 名)であった。因果関係を否定できない下痢の発現率は 1 歳でもっとも高く 10.2% (6/59 名)であり，年齢が高くなるにつれて発現率は低下し，5 歳以上では因果関係を否定できない下痢の発現はなかった。

表 5-5　下痢の年齢別の発現率

有害事象名	因果関係	年齢					
		1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	6 歳～
下痢	1～4	15.3% (9/59)	17.9% (5/28)	11.8% (4/34)	10.5% (4/38)	7.1% (2/28)	8.3% (4/48)
	1～3	10.2% (6/59)	7.1% (2/28)	5.9% (2/34)	7.9% (3/38)	0% (0/28)	0% (0/48)

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 41 より抜粋，改変)

5.2.2　薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC) との関連性

本試験では，血漿中の薬物濃度を測定し，PPK解析を行い，被験者ごとの薬物動態パラメータを算出した。薬物濃度パラメータ (C_{max}，AUC) が得られた患者において，下痢とC_{max}，AUCとの関連性について解析を行った。

(1)　下痢 (因果関係 1～4)

薬物濃度解析対象集団で，下痢が「あり」の患者数は 28 名で，C_{max}の平均は 1.08 μg/mL，AUCの平均は 8.78 hr･μg/mLであった。一方，下痢が「なし」の患者数は 194 名で，C_{max}の平均は 1.10 μg/mL，AUCの平均は 8.85 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は 0.969 (C_{max}) 及び 0.602 (AUC) であった。

表 5-6　下痢の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=28	なし n=194	Wilcoxon 順位和検定 p 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.08	1.10	0.969
	中央値	1.01	0.98	
AUC (hr･μg/mL)	平均	8.78	8.85	0.602
	中央値	7.59	7.76	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

(2)　因果関係を否定できない下痢 (因果関係 1～3)

薬物濃度解析対象集団で，因果関係を否定できない下痢が「あり」の患者数は 13 名で，C_{max}の平均は 1.15 μg/mL，AUCの平均は 9.75 hr･μg/mLであった。一方，因果関係を否定できない下痢が「あり」以外の患者数は 209 名で, C_{max}の平均は 1.09 μg/mL, AUCの平均は 8.79 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は 0.972 (C_{max}) 及び 0.530 (AUC) であった。

表 5-7　因果関係を否定できない下痢の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=13	あり以外 n=209	Wilcoxon 順位和検定 p 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.15	1.09	0.972
	中央値	0.99	0.98	
AUC (hr･μg/mL)	平均	9.75	8.79	0.530
	中央値	7.40	7.76	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

6. まとめ

本臨床試験 (小児肺炎試験及び小児中耳炎試験) の因果関係が否定できない下痢の発現率は 5.5% (13/235 名) であった。成人では，T-3262 錠承認時までの臨床試験での下痢の発現率は 0.45%，軟便の発現率は 0.09%であり，小児の方が下痢・軟便の発現率は高かった。しかし，他のセフェム系，ペニシリン系，マクロライド系抗菌薬でも成人と比べ小児で下痢・軟便の発現率が高く，他の抗菌薬と同様な傾向であった。

下痢は投与 3 日後までに 76.9% (10/13 名) が発現していた。セフェム系抗菌薬の下痢は投与 3 日後までに約 80%が発現し, 投与 1 日後及び投与 2 日後に多いことが報告されており[15)]，セフェム系抗菌薬での下痢の発生と同様な傾向と考えられた。

薬物動態パラメータ (C_{max}及びAUC) と下痢の発現に関連性は認められず，また，下痢の有害事象発現率は 1 回 4 mg/kg投与では 11.0% (19/172 名) ，6 mg/kg投与では 14.3% (9/63 名) であり, 大差はなかった。本臨床試験で処置を必要とした下痢の有害事象は 12 名に発現しているが，すべて，整腸剤などの経口投与で軽快・消失しており，輸液治療が必要な重度の下痢は認められず，臨床的に問題となる有害事象は 4 mg/kg投与，6 mg/kg投与ともに認められなかった。

抗菌薬起因性の重度な下痢として, 腸内細菌の菌交代で増加した*Clostridium difficile*の産生する毒素により発症する偽膜性大腸炎が知られているが，その頻度はそれほど多くはない[16)]。また，抗菌薬起因性の下痢の多くは，抗菌薬による腸内細菌叢の変動・撹乱が胆汁酸代謝などの腸管内の物質代謝に影響を及ぼすことにより誘発される非特異的な下痢症と考えられており, 消化管が未熟な低年齢児 (3 歳未満) ほど腸内細菌叢の変動などに伴い下痢が発現しやすいと報告されている[16)]。

抗菌薬治療において，下痢の発現率は成人に比べて小児で高く，本臨床試験でも年齢が低くなるにつれて，下痢の発現率が高くなる傾向があったが，重度の下痢は認められず，臨床上問題となるものではないと考えた。

7. 参考文献

1　小野寺威. キノロン剤. 福田英臣，秋元健，坂口孝 編 毒性試験講座 15 医薬品 地人書館 1990: 35-40.
2　Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. J Toxicol Environ Health 1995;45:1-45.
3　明治製菓 (株). メイアクトMS錠 100mg　メイアクトMS小児用細粒　インタビューフォーム. 2007 年 1 月 (改訂第 2 版).
4　アステラス製薬 (株). セフゾン細粒小児用　インタビューフォーム. 2005 年 4 月 (改訂第 6 版).
5　アステラス製薬 (株). セフゾンカプセル 50mg　セフゾンカプセル 100mg　インタビューフォーム. 2007 年 3 月 (改訂第 9 版).
6　塩野義製薬 (株). フロモックス錠 75mg　フロモックス錠 100mg　フロモックス小児用細粒 100mg　インタビューフォーム. 2006 年 2 月 (改訂第 7 版).
7　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).
8　グラクソ・スミスクライン (株). オーグメンチン錠 125・錠 250・小児用顆粒　インタビューフォーム. 2007 年 3 月 (新様式第 3 版).
9　アステラス製薬(株). サワシリンカプセル　サワシリン細粒　サワシリン錠 250　インタビューフォーム. 2005 年 4 月 (改訂第 6 版).
10　大正製薬 (株). クラリス錠 200　クラリス錠 50 小児用　クラリスドライシロップ 10%小児用　インタビューフォーム. 2008 年 5 月 (改訂第 12 版).
11　ファイザー (株). ジスロマック錠 250mg　ジスロマック細粒小児用　ジスロマックカプセル小児用 100mg　インタビューフォーム. 2008 年 7 月 (改訂第 12 版).
12　杏林製薬 (株). 小児用バクシダール錠 50mg　インタビューフォーム. 2007 年 10 月 (改訂第 4 版).
13　杏林製薬 (株). バクシダール錠 100mg　バクシダール錠 200mg　インタビューフォーム. 2007 年 2 月 (改訂第 5 版).
14　砂川 慶介, 岩井 直一, 豊永 義清, 阪田 保隆, 春田 恒和, 佐藤 吉壮, ほか. 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. 日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 144-51.
15　くすりの適正使用協議会　薬剤疫学部会・PE研究会. 経口抗菌剤の使用成績調査　データベースの構築‐最終報告書‐. Jpn J Antibiot 2007; 60:265-307.
16　砂川 慶介, 岩田 敏. 小児における抗菌薬投与時の下痢. 化学療法の領域 1998; 14 : 1000-7.

オゼックス細粒小児用 15%

嘔吐に関する報告書

富山化学工業株式会社

【目次】

1. はじめに 3
2. 非臨床成績 3
3 他の抗菌薬での発現率 4
3.1 セフェム系抗菌薬 4
3.2 ペニシリン系抗菌薬 5
3.3 マクロライド系抗菌薬 6
3.4 フルオロキノロン系抗菌薬 7
4 トスフロキサシンでの発現率 10
4.1 成人での発現率 10
4.2 小児での発現率 10
5 臨床試験 11
5.1 嘔吐に関連する有害事象 11
5.2 薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC) との関連性 17
5.3 因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象の詳細 18
6 まとめ 32
6.1 薬剤起因性嘔吐の機序 32
6.2 キノロンによる嘔吐 33
6.3 トスフロキサシンの脳内移行と中枢神経系の副作用 34
6.4 臨床試験成績のまとめと考察 35
7 参考文献 36

1. はじめに

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で，因果関係を否定できない嘔吐が 4.3% (10/235 例) に認められた。このため，嘔吐に配慮する必要があると考え，非臨床試験，臨床試験の結果をまとめ検討した。

2. 非臨床成績

幼若イヌ (3 週齢) の 1 ヵ月間反復経口投与試験では，600 mg/kg の雌 1 例に嘔吐の発現頻度の増加がみられたが，T-3262 錠承認申請時に実施したイヌ (12 ヵ月齢前後) 1 ヵ月間反復経口投与試験でも，70 mg/kg 以上で嘔吐がみられており，幼若動物で中枢神経系に対する影響に増強はないと考えられた。また，幼若ラット (7 日齢) 及び幼若イヌ (3 週齢) 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験において，痙攣等の重篤な中枢神経症状はみられなかった。

T-3262 錠承認申請時に実施した一般薬理試験では，経口投与により中枢神経系への作用は認められなかった。また，本剤の脳室内投与による痙攣誘発作用及び GABA 受容体結合阻害作用も他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて弱かった。以上のことから，本剤の臨床使用において重篤な中枢神経系症状が発現する可能性は低いと考えられた。

なお，フルオロキノロン系抗菌薬でみられる，悪心・嘔吐などの消化器症状は，中枢神経系を介した作用及び消化管刺激作用の両方に基づく[1)]と考えられており，本剤でみられた嘔吐の発現には，消化管に対する作用が関与する可能性も考えられる。

また，非臨床成績での投与量はトスフロキサシントシル酸塩水和物量である。

3　他の抗菌薬での発現率

小児での肺炎・中耳炎の抗菌薬治療で汎用されているセフェム系抗菌薬，ペニシリン系抗菌薬，マクロライド系抗菌薬での嘔気・嘔吐の発現率を調査した。また，日本において唯一小児適応をもつフルオロキノロン系抗菌薬であるノルフロキサシンの嘔気・嘔吐の発現率を調査した。発現率は各薬剤のインタビューフォームから抜粋し，表 3-1 及び表 3-2 に示した。

3.1　セフェム系抗菌薬

セフェム系抗菌薬で小児の感染症治療で汎用されているセフジトレンピボキシル，セフジニル，セフカペンピボキシルでの嘔気・嘔吐の発現率を調査した。

3.1.1　セフジトレンピボキシル[2)]

(1)　小児：2004 年 2 月承認

セフジトレンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 6.36% (29/456 名) に認められており，嘔気・嘔吐は報告されていない。

また，使用成績調査では，副作用が 2.34% (136/5821 名) に認められており，嘔吐は 0.12% (7/5821 名), 吐き気は 0.22% (1/5821 名), 食思不振は 0.02% (1/5821 名), 腹痛は 0.03% (2/5821 名)，胃痛は 0.02% (1/5821 名) の発現率であった。

(2)　成人：2005 年 10 月承認

セフジトレンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 10.55% (307/2909 名) に認められており，嘔気は 0.48% (14/2909 名), 嘔吐は 0.10% (3/2909 名), 悪心は 0.03% (1/2909 名), 食欲不振は 0.03% (1/2909 名)，腹痛は 0.10% (3/2909 名)，胃痛は 0.21% (6/2909 名)，胃不快感は 0.41% (12/2909 名)，上腹部痛は 0.03% (1/2909 名)，心窩部痛は 0.03% (1/2909 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 0.71% (35/4907 名) に認められており，嘔気は 0.04% (2/4907 名)，悪心は 0.04% (2/4907 名)，胃痛は 0.02% (1/4907 名)，胃不快感は 0.04% (2/4907 名)，胸やけは 0.02% (1/4907 名) の発現率であった。

3.1.2　セフジニル

(1)　小児：1993 年 4 月承認[3)]

セフジニルの開発時の臨床試験では，副作用が 7.21% (59/818 名) に認められており，嘔吐は 0.12% (1/818 名), 食欲不振は 0.12% (1/818 名), 腹痛は 0.12% (1/818 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 3.74% (250/6691 名) に認められており，嘔気は 0.01% (1/6691 名)，嘔吐は 0.04% (3/6691 名)，腹痛は 0.04% (3/6691 名)の発現率であった。

(2)　成人：1991 年 10 月承認[4)]

セフジニルの開発時の臨床試験では，副作用が 8.74% (230/2633 名) に認められており，嘔吐は 0.04% (1/2633 名), 嘔気は 0.19% (5/2633 名), 食欲不振は 0.11% (3/2633 名), 腹痛は 0.19% (5/2633 名), 胃不快感は 0.42% (11/2633 名), 心窩部痛は 0.04% (1/2633 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 1.12% (124/11082 名) に認められており，嘔吐は 0.01% (1/11082 名)，嘔気は 0.03% (3/11082 名)，悪心は 0.03% (3/11082 名)，吐き気は 0.01% (1/11082 名)，食欲不振は 0.01% (1/11082 名)，腹痛は 0.05% (5/11082 名)，胃不快感は 0.04% (4/11082 名)，心窩部痛は 0.02% (2/11082 名) の発現率であった。

3.1.3　セフカペンピボキシル[5)]

(1)　小児：1997 年 4 月承認

セフカペンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 3.2% (18/558 名) に認められており，嘔気・嘔吐は報告されていない。

また，使用成績調査では，副作用が 4.30% (131/3047 名) に認められており，嘔吐は 0.13% (4/3047 名)，腹痛は 0.03% (1/3047 名) の発現率であった。

(2)　成人：1997 年 4 月承認

セフカペンピボキシルの開発時の臨床試験では，副作用が 3.46% (111/3207 名) に認められており，悪心・嘔気は 0.28% (9/3207 名)，嘔吐は 0.12% (4/3207 名)，食欲不振は 0.09% (3/3207 名)，腹痛は 0.12% (4/3207 名)，胃痛は 0.19% (6/3207 名)，胃不快感は 0.34% (11/3207 名)，心窩部痛は 0.06% (2/3207 名)，腹部不快感は 0.03% (1/3207 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.58% (149/5766 名) に認められており，嘔気は 0.05% (3/5766 名)，嘔吐は 0.03% (2/5766 名)，食欲不振は 0.03% (2/5766 名)，腹痛は 0.09% (5/5766 名)，胃痛は 0.14% (8/5766 名)，胃不快感は 0.10% (6/5766 名) の発現率であった。

3.2　ペニシリン系抗菌薬

ペニシリン系抗菌薬で小児の中耳炎診療ガイドラインで治療薬として推奨されているクラブラン酸/アモキシシリン (1:14) での嘔気・嘔吐の発現率を調査した。また，参考としてクラブラン酸/アモキシシリン (1:2) 製剤の嘔気・嘔吐の発現率も調査した。

3.2.1　クラブラン酸/アモキシシリン (1:14)[6)]

(1)　小児：2005 年 11 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:14) の開発時の臨床試験では，副作用が 38.32% (41/107 名) に認められており，嘔吐は 2.80% (3/107 名)，悪心は 0.93% (1/107 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 23.30% (106/455 名) に認められており，嘔吐は 0.66% (3/455 名)，悪心は 0.22% (1/455 名) の発現率であった。

(2)　成人

成人では，クラブラン酸/アモキシシリン (1:14) 製剤は承認されておらず，臨床試験成績はない。

3.2.2　クラブラン酸/アモキシシリン (1:2)[7)]

(1)　小児：2001 年 12 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:2) の開発時の臨床試験では，副作用が 8.00% (50/625 名) に認められており，嘔吐は 0.80% (5/625 名)，腹痛は 0.32% (2/625 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 3.39% (204/6017 名) に認められており，嘔気・悪心は 0.12% (7/6017 名)，嘔吐は 0.30% (18/6017 名)，腹痛は 0.07% (4/6017 名) の発現率であった。

(2)　成人：1985 年 1 月承認

クラブラン酸/アモキシシリン (1:2) の開発時の臨床試験では，副作用が 9.55% (267/2795 名) に認められており，嘔気・悪心は 2.00% (56/2795 名)，嘔吐は 0.57% (16/2795 名)，胃・腹・心窩部痛は 0.89% (25/2795 名)，胃・腹部不快感は 0.89% (25/2795 名)，食欲不振は 0.57% (16/2795 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.07% (319/15388 名) に認められており，嘔気・悪心は 0.44% (68/15388 名), 嘔吐は 0.10% (15/15388 名), 胃・腹・心窩部痛は 0.29% (44/15388 名), 胃・腹部不快感は 0.23% (36/15388 名)，食欲不振は 0.12% (18/15388 名)の発現率であった。

3.2.3　アモキシシリン[8)]

アモキシシリン製剤であるサワシリンは 1974 年に承認を得ており, そのインタビューフォームでは，小児に限定した副作用の発現率は記載されていない。

サワシリンの開発時の臨床試験では，副作用が 8.63% (134/1553 名) に認められており，悪心・嘔気・嘔吐は 1.2% (18/1553 名)，食欲不振は 0.7% (11/1553 名)，腹痛は 1.1% (17/1553 名) の発現率であった。

また, 使用成績調査では, 副作用が 6.30% (1754/27820 名) に認められており, 悪心・嘔気・嘔吐は 1.3% (349/27820 名)，食欲不振は 1.8% (502/27820 名)，腹痛は 0.23% (65/27820 名)，の発現率であった。

3.3　マクロライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬もセフェム系，ペニシリン系抗菌薬と同様に小児の感染症治療に汎用されており，日本で使用頻度の高いクラリスロマイシン及びアジスロマイシンの嘔気・嘔吐の発現率を調査した。

3.3.1　クラリスロマイシン[9)]

(1)　小児：1991 年 3 月承認

クラリスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 2.08% (21/1009 名) に認められており，嘔気は 0.10% (1/1009 名)，嘔吐は 0.40% (4/1009 名)，腹痛は 0.40% (4/1009 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 0.89% (54/6067 名) に認められており，嘔気は 0.02% (1/6067 名)，嘔吐は 0.08% (5/6067 名)，腹痛は 0.05% (3/6067 名) の発現率であった。

(2)　成人：1991 年 3 月承認

クラリスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 3.33% (96/2885 名) に認められており，嘔気は 0.42% (12/2885 名)，嘔吐は 0.10% (3/2885 名)，食欲不振は 0.10% (3/2885 名)，腹痛は 0.73% (21/2885 名)，胃部不快感は 0.45% (13/2885 名) の発現率であった。

また, 使用成績調査では, 副作用が 0.76% (129/16897 名) に認められており, 嘔気は 0.10% (17/16897 名)，嘔吐は 0.02% (4/16897 名)，食欲不振は 0.05% (8/16897 名)，腹痛は 0.08% (13/16897 名)，胃部不快感は 0.09% (15/16897 名) の発現率であった。

3.3.2　アジスロマイシン[10)]

アジスロマイシンは 2000 年 3 月に承認を得ており, そのインタビューフォームでは, 副作用は，小児と成人をあわせた発現率となっていた。

アジスロマイシンの開発時の臨床試験では，副作用が 13.12% (368/2805 名) に認められており，悪心は 0.68% (19/2805 名)，嘔吐は 0.25% (7/2805 名)，食欲不振は 0.04% (1/2805 名)，腹痛は 0.78% (22/2805 名)，胃不快感は 0.21% (6/2805 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 2.40% (90/3745 名) に認められており，悪心は 0.16%

(6/3745 名)，嘔吐は 0.40% (15/3745 名)，食欲不振は 0.03% (1/3745 名)，腹痛は 0.19% (7/3745 名)，胃不快感は 0.05% (2/3745 名) の発現率であった。

3.4　フルオロキノロン系抗菌薬

日本において唯一小児適応をもつフルオロキノロン系抗菌薬であるノルフロキサシンでの嘔気・嘔吐の発現率を調査した。

3.4.1　ノルフロキサシン

(1)　小児：1991 年 3 月承認[11)]

ノルフロキサシンの開発時の臨床試験では, 副作用が 1.48% (6/406 名) に認められており, 嘔吐は 0.49% (2/406 名)，悪心は 0.25% (1/406 名) の発現率であった。

また，使用成績調査では，副作用が 0.80% (27/3383 名) に認められており，嘔気・嘔吐は報告されていない。

(2)　成人：1984 年 2 月承認[12)]

ノルフロキサシンの開発時の臨床試験では, 副作用が 3.91% (183/4679 名) に認められており，嘔気は 0.58% (27/4679 名)，嘔吐は 0.17% (8/4679 名)，腹痛は 0.38% (18/4679 名)，胃不快感は 0.36% (17/4679 名)，食欲不振は 0.36% (17/4679 名) の発現率であった。

また, 使用成績調査 では, 副作用が 1.06% (134/12666 名) に認められており, 嘔気は 0.09% (11/12666 名), 嘔吐は 0.02% (3/12666 名), 悪心は 0.02% (3/12666 名), 吐き気は 0.01% (1/12666 名), 食欲不振は 0.03% (4/12666 名)，食思不振は 0.07% (9/12666 名)，腹痛は 0.01% (1/12666 名)，胃痛は 0.06% (8/12666 名)，胃不快感は 0.13% (17/12666 名)，上腹部痛は 0.02% (3/12666 名)，心窩部痛は 0.01% (1/12666 名)，腹部不快感は 0.01% (1/12666 名) の発現率であった。

表 3-1　小児での嘔気・嘔吐関連の副作用の発現率 (%)

	TFLX	NFLX (小児用バクシダール錠 50 mg)		CDTR-PI (メイアクト MS 児用細粒)		CFDN (セフゾン細粒小児用 10%)		CFPN-PI (フロモックス小児用細粒 100 mg)		CVA/AMPC (1:14) (クラバモックス小児用 DS)		CVA/AMPC (1:2) (オーグメンチン小児用顆粒)		CAM (クラリス錠 50 小児用，クラリス DS 10%小児用)	
	本試験 n=235	承認時迄 n=406	使用成績 n=3383	承認時迄 n=456	使用成績 n=5821	承認時迄 n=818	使用成績 n=6691	承認時迄 n=558	使用成績 n=3047	承認時迄 n=107	使用成績 n=455	承認時迄 n=625	使用成績 n=6017	承認時迄 n=1009	使用成績 n=6067
吐き気					0.22										
悪心	0.9	0.25								0.93	0.22		0.12[a)]		
嘔気							0.01							0.10	0.02
嘔吐	4.3	0.49			0.12	0.12	0.04		0.13	2.80	0.66	0.80	0.30	0.40	0.08
食欲不振	2.1					0.12									
食思不振					0.02										
腹痛	1.7				0.03	0.12	0.04		0.03			0.32	0.07	0.40	0.05
上腹部痛	0.4														
胃痛					0.02										

a：悪心・嘔気として集計 (インタビューフォームより抜粋)

表 3-2　成人での嘔気・嘔吐関連の副作用の発現率 (%)

	TFLX (オゼックス錠)		NFLX (バクシダール錠)		CDTR-PI (メイアクト MS 錠 100mg)		CFDN (セフゾンカプセル)		CFPN-PI (フロモックス錠)		CVA/AMPC (1:2) (オーグメンチン錠)		AMPC (サワシリン)		CAM (クラリス錠)		AZM (ジスロマック錠)	
	承認時迄 n=4424	使用成績 n=25129	承認時迄 n=4679	使用成績 n=12666	承認時迄 n=2909	使用成績 n=4907	承認時迄 n=2633	使用成績 n=11082	承認時迄 n=3207	使用成績 n=5766	承認時迄 n=2795	使用成績 n=15388	承認時迄 n=1553	使用成績 n=27820	承認時迄 n=2885	使用成績 n=16897	承認時迄 n=2805	使用成績 n=3745
吐き気	0.05	0.02		0.01				0.01										
悪心	0.16	0.02		0.02	0.03	0.04		0.03	0.28[a)]		2.00[a)]	0.44[a)]					0.68	0.16
嘔気	0.24	0.04	0.58	0.09	0.48	0.04	0.19	0.03		0.05			1.2[b)]	1.3[b)]	0.42	0.10		
嘔吐	0.11	0.02	0.17	0.02	0.10		0.04	0.01	0.12	0.03	0.57	0.10			0.10	0.02	0.25	0.40
食欲不振	0.20		0.36	0.03	0.03		0.11	0.01	0.09	0.03	0.57	0.12	0.7	1.8	0.10	0.05	0.04	0.03
食思不振		0.01		0.07														
腹痛	0.07	0.02	0.38	0.01	0.10		0.19	0.05	0.12	0.09			1.1	0.23	0.73	0.08	0.78	0.19
胃痛	0.18	0.05		0.06	0.21	0.02			0.19	0.14	0.89[c)]	0.29[c)]						
上腹部痛		0.01		0.02	0.03													
心窩部痛	0.09	0.01		0.01	0.03		0.04	0.02	0.06									
胃 (部) 不快感	0.43	0.10	0.36	0.13	0.41	0.04	0.42	0.04	0.34	0.10	0.89[d)]	0.23[d)]			0.45	0.09	0.21	0.05
腹部不快感	0.02	0.01		0.01					0.03									

a：悪心・嘔気として集計，b：悪心・嘔気・嘔吐として集計，c：胃・腹・心窩部痛として集計，d：胃・腹部不快感として集計
(インタビューフォームより抜粋)

4　トスフロキサシンでの発現率

4.1　成人での発現率

トスフロキサシンの開発時の臨床試験では, 副作用が 3.23% (143/4424 名) に認められており，嘔気は 0.24% (11/4424 名)，嘔吐は 0.11% (5/4424 名)，悪心は 0.16% (7/4424 名)，吐き気は 0.05% (2/4424 名)，食欲不振は 0.20% (9/4424 名)，腹痛は 0.07% (3/4424 名)，胃痛は 0.18% (8/4424 名)，心窩部痛は 0.09% (4/4424 名)，胃部不快感は 0.43% (19/4424 名)，腹部不快感は 0.02% (1/4424 名) の発現率であった。

また, 使用成績調査では, 副作用が 0.76% (192/25129 名) に認められており, 嘔気は 0.04% (9/25129 名), 嘔吐は 0.02% (4/25129 名), 悪心は 0.02% (4/25129 名), 吐き気は 0.02% (4/25129 名), 食思不振は 0.01% (3/25129 名), 腹痛は 0.02% (5/25129 名), 胃痛は 0.05% (13/25129 名), 上腹部痛は 0.01% (2/25129 名), 心窩部痛は 0.01% (2/25129 名), 胃部不快感は 0.10% (26/25129 名)，腹部不快感は 0.01% (2/25129 名) の発現率であった。

4.2　小児での発現率

使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 名では，副作用が 2 名 (下痢，両上眼瞼の腫脹・発赤) 報告されているが，嘔吐の発生は認められていない。

本試験での発現率は「5 臨床試験」の項に記載した。

5　臨床試験

5.1　嘔吐に関連する有害事象

嘔吐に関連する有害事象とは，嘔吐の他，腹痛，胃腸炎，上腹部痛，食欲不振，悪心とした。小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現した嘔吐に関連する有害事象を表 5-1 及び表 5-2 に示した。

5.1.1　嘔吐に関連する有害事象の発現率

本試験 (肺炎試験及び中耳炎試験) の嘔吐に関連する個々の有害事象の発現率は，嘔吐 10.2% (24/235 名)，食欲不振 2.6% (6/235 名)，腹痛 2.6% (6/235 名)，悪心 2.1% (5/235 名)，胃腸炎 0.9% (2/235 名)，上腹部痛 0.4% (1/235 名)であった。

表 5-1　嘔吐に関連する有害事象の一覧 (肺炎)

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	処置	転帰	転帰確認まで	因果関係
	PT	症例報告書										
1660101	嘔吐	嘔吐	女	7	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1660301	嘔吐	嘔吐	男	4	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1660302	腹痛	腹痛	男	5	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1660401	悪心	嘔気	女	4	4	肺炎	投与 5 日後	軽度	無	消失	2 日	4
	腹痛	腹痛					投与 1 日後	軽度	有	消失	4 日	3
	腹痛	腹痛					終了 2 日後	軽度	有	消失	1 日	4
1660404	胃腸炎	胃腸炎	男	1	4	肺炎	投与 4 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1660502	嘔吐	嘔吐	男	1	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1660601	上腹部痛	上腹部痛	女	11	6	肺炎	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1660602	悪心	嘔気	男	5	6	肺炎	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1660901	嘔吐	嘔吐	男	7	4	肺炎	投与 1 日後	中等度	有	消失	9 日	4
1661003	嘔吐	嘔吐	男	4	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	0 日	4
	腹痛	腹痛					投与 4 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1661004	嘔吐	嘔吐	女	1	6	肺炎	終了 1 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1661005	嘔吐	嘔吐	女	4	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1661008	嘔吐	嘔吐	女	5	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	3
	嘔吐	嘔吐					終了 3 日後	軽度	無	消失	0 日	4
	嘔吐	嘔吐					終了 4 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1661103	嘔吐	嘔吐	女	4	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1661603	嘔吐	嘔吐	男	2	6	肺炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1662101	嘔吐	嘔吐	男	4	4	肺炎[a)]	投与 0 日後	軽度	無	消失	12 日	3
1662501	嘔吐	嘔吐	女	1	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1662804	腹痛	腹痛	女	4	4	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1662809	嘔吐	嘔吐	男	1	6	肺炎[b)]	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3

a：マイコプラズマ肺炎，b：ウイルス性肺炎
因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

表 5-2　嘔吐に関連する有害事象の一覧 (中耳炎)

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	処置	転帰	転帰確認まで	因果関係
	PT	症例報告書										
1770101	嘔吐	嘔吐	女	1	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	16 日	3
	食欲不振	食欲不振					投与 3 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1770301	食欲不振	食欲不振	女	8	4	中耳炎	投与 12 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1770302	嘔吐	嘔吐	女	5	4	中耳炎	投与 13 日後	軽度	無	消失	0 日	3
	腹痛	腹痛					投与 13 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1770903	悪心	嘔気	女	4	4	中耳炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	0 日	4
	嘔吐	嘔吐					投与 2 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1771001	嘔吐	嘔吐	女	12	4	中耳炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1771002	食欲不振	食欲不振	男	10	4	中耳炎	投与 8 日後	軽度	無	消失	4 日	3
1771312	腹痛	腹痛	男	3	6	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1771601	嘔吐	嘔吐	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	6 日	3
	食欲不振	食欲不振					投与 2 日後	軽度	無	消失	8 日	2
1771807	嘔吐	嘔吐	女	1	4	中耳炎	投与 14 日後	軽度	無	消失	0 日	4
1771811	胃腸炎	感染性胃腸炎	女	1	6	中耳炎	投与 4 日後	中等度	有	消失	6 日	4
1771902	嘔吐	嘔吐	男	4	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	3 日	4
	嘔吐	嘔吐					終了 1 日後	軽度	無	消失	7 日	3
1772105	食欲不振	食欲不振	男	4	6	中耳炎	投与 4 日後	中等度	無	消失	5 日	2
	悪心	嘔気					投与 5 日後	中等度	無	消失	1 日	2
1772203	悪心	悪心	男	7	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	1 日	4
	食欲不振	食欲不振					投与 3 日後	軽度	無	消失	3 日	4
	嘔吐	嘔吐					投与 4 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1772901	嘔吐	嘔吐	男	2	4	中耳炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	1 日	4
1772903	嘔吐	嘔吐	男	4	6	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	6 日	4
1773609	嘔吐	嘔吐	女	1	6	中耳炎	終了 1 日後	軽度	無	消失	0 日	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

因果関係を否定できない嘔吐に関連する個々の有害事象の発現率は，悪心 0.9% (2/235 名)，嘔吐 4.3% (10/235 名)，食欲不振 2.1% (5/235 名)，腹痛 1.7% (4/235 名)，上腹部痛 0.4% (1/235 名) であった。嘔吐が発現した 10 名はすべて軽度の有害事象であり，処置なしで消失している。また，食欲不振はすべて原疾患が中耳炎の患者であった (表 5-3)。

表 5-3　因果関係が否定できない嘔吐に関連する有害事象の一覧

症例番号	有害事象名		性別	年齢	投与量 (mg/kg)	原疾患	発現日	程度	処置	転帰	転帰確認まで	因果関係
	PT	症例報告書										
1660502	嘔吐	嘔吐	男	1	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1661005	嘔吐	嘔吐	女	4	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1661008	嘔吐	嘔吐	女	5	6	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1661103	嘔吐	嘔吐	女	4	4	肺炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1662101	嘔吐	嘔吐	男	4	4	肺炎[a)]	投与 0 日後	軽度	無	消失	12 日	3
1662809	嘔吐	嘔吐	男	1	6	肺炎[b)]	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1770101	嘔吐	嘔吐	女	1	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	16 日	3
1770302	嘔吐	嘔吐	女	5	4	中耳炎	投与 13 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1771601	嘔吐	嘔吐	男	2	4	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	6 日	3
1771902	嘔吐	嘔吐	男	4	4	中耳炎	終了 1 日後	軽度	無	消失	7 日	3
1770101	食欲不振	食欲不振	女	1	4	中耳炎	投与 3 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1770301	食欲不振	食欲不振	女	8	4	中耳炎	投与 12 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1771002	食欲不振	食欲不振	男	10	4	中耳炎	投与 8 日後	軽度	無	消失	4 日	3
1771601	食欲不振	食欲不振	男	2	4	中耳炎	投与 2 日後	軽度	無	消失	8 日	2
1772105	食欲不振	食欲不振	男	4	6	中耳炎	投与 4 日後	中等度	無	消失	5 日	2
1660602	悪心	嘔気	男	5	6	肺炎	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3
1772105	悪心	嘔気	男	4	6	中耳炎	投与 5 日後	中等度	無	消失	1 日	2
1660401	腹痛	腹痛	女	4	4	肺炎	投与 1 日後	軽度	有	消失	4 日	3
1662804	腹痛	腹痛	女	4	4	肺炎	投与 0 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1770302	腹痛	腹痛	女	5	4	中耳炎	投与 13 日後	軽度	無	消失	0 日	3
1771312	腹痛	腹痛	男	3	6	中耳炎	投与 1 日後	軽度	無	消失	2 日	3
1660601	上腹部痛	上腹部痛	女	11	6	肺炎	投与 5 日後	軽度	無	消失	1 日	3

a：マイコプラズマ肺炎，b：ウイルス性肺炎
因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(1)　嘔吐に関連する有害事象と投与量について

嘔吐に関連する有害事象の発現率は 1 回 4 mg/kg 投与では 12.2% (21/172 名)，6 mg/kg 投与では 22.2% (14/63 名) であった。因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象の発現率は 4 mg/kg 投与で 6.4% (11/172 名)，6 mg/kg 投与では 11.1% (7/63 名) であった。因果関係を否定できない嘔吐は 1 回 4 mg/kg 投与で 4.1% (7/172 名)，6 mg/kg 投与で 4.8% (3/63 名) とほぼ同じ発現率であった (表 5-4)。

表 5-4　投与量別の嘔吐に関連する有害事象の発現率

有害事象名 (PT)	因果関係	投与量	
		4 mg/kg	6 mg/kg
腹痛	1～4	2.3% (4/172)	3.2% (2/63)
	1～3	1.7% (3/172)	1.6% (1/63)
上腹部痛	1～4	0% (0/172)	1.6% (1/63)
	1～3	0% (0/172)	1.6% (1/63)
悪心	1～4	1.7% (3/172)	3.2% (2/63)
	1～3	0% (0/172)	3.2% (2/63)
嘔吐	1～4	9.3% (16/172)	12.7% (8/63)
	1～3	4.1% (7/172)	4.8% (3/63)
胃腸炎	1～4	0.6% (1/172)	1.6% (1/63)
	1～3	0% (0/172)	0% (0/63)
食欲不振	1～4	2.9% (5/172)	1.6% (1/63)
	1～3	2.3% (4/172)	1.6% (1/63)
全体	1～4	12.2% (21/172)	22.2% (14/63)
	1～3	6.4% (11/172)	11.1% (7/63)

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

（添付資料 5.3.5.3.1 表 36 より抜粋，改変）

(2)　嘔吐に関連する有害事象の発現日について

嘔吐に関連する有害事象の発現日は投与 1 日後にもっとも多く，11 名で発現していた。因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象の発現日は投与開始日，投与 1 日後が多く，それぞれ 4 名に発現し，投与初期に発現している症例が多かった。しかし，投与 5 日後以降でも因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象は 8 名に発現していた (表 5-5)。

表 5-5　嘔吐に関連する有害事象の発現日別の発現例数

有害事象名	因果関係	発現例数						
		投与開始日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後～終了	終了以降
腹痛	1～4	2	2			1	1	1
	1～3	1	2				1	
上腹部痛	1～4						1	
	1～3						1	
悪心	1～4		1	1			3	
	1～3						2	
嘔吐	1～4	5	8	2	3	1	3	5
	1～3	3	2		2		2	1
胃腸炎	1～4					2		
	1～3							
食欲不振	1～4			1	2	1	2	
	1～3			1	1	1	2	
合計	1～4	7	11	4	5	5	10	6
	1～3	4	4	1	3	1	8	1

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

（添付資料 5.3.5.3.1 表 37 より抜粋，改変）

(3)　嘔吐に関連する有害事象の年齢別の発現率について

嘔吐に関連する有害事象の年齢別の発現率は，4 歳がもっとも高く 28.9% (11/38 名)であった。嘔吐の発現は 3 歳では認められなかったものの，各年齢で発現しており，年齢と関連する傾向は認められなかった。悪心及び腹痛などの自覚症状を伴った有害事象の発現は年齢が高くなると，発現率も高くなっていた (表 5-6)。

表 5-6　嘔吐に関連する有害事象の年齢別の発現率

有害事象名	因果関係	年齢					
		1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	6 歳～
腹痛	1～4	0% (0/59)	0% (0/28)	2.9% (1/34)	7.9% (3/38)	7.1% (2/28)	0% (0/48)
	1～3	0% (0/59)	0% (0/28)	2.9% (1/34)	5.3% (2/38)	3.6% (1/28)	0% (0/48)
上腹部痛	1～4	0% (0/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	0% (0/38)	0% (0/28)	2.1% (1/48)
	1～3	0% (0/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	0% (0/38)	0% (0/28)	2.1% (1/48)
悪心	1～4	0% (0/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	7.9% (3/38)	3.6% (1/28)	2.1% (1/48)
	1～3	0% (0/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	2.6% (1/38)	3.6% (1/28)	0% (0/48)
嘔吐	1～4	11.9% (7/59)	10.7% (3/28)	0% (0/34)	21.1% (8/38)	7.1% (2/28)	8.3% (4/48)
	1～3	5.1% (3/59)	3.6% (1/28)	0% (0/34)	10.5% (4/38)	7.1% (2/28)	0% (0/48)
胃腸炎	1～4	3.4% (2/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	0% (0/38)	0% (0/28)	0% (0/48)
	1～3	0% (0/59)	0% (0/28)	0% (0/34)	0% (0/38)	0% (0/28)	0% (0/48)
食欲不振	1～4	1.7% (1/59)	3.6% (1/28)	0% (0/34)	2.6% (1/38)	0% (0/28)	6.3% (3/48)
	1～3	1.7% (1/59)	3.6% (1/28)	0% (0/34)	2.6% (1/38)	0% (0/28)	4.2% (2/48)
全体	1～4	15.3% (9/59)	10.7% (3/28)	2.9% (1/34)	28.9% (11/38)	14.3% (4/28)	14.6% (7/48)
	1～3	5.1% (3/59)	3.6% (1/28)	2.9% (1/34)	18.4% (7/38)	10.7% (3/28)	6.3% (3/48)

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

（添付資料 5.3.5.3.1 表 38 より抜粋，改変）

5.2　薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC) との関連性

本試験では，血漿中の薬物濃度を測定し，PPK解析を行い，被験者ごとの薬物動態パラメータを算出している。薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC) と嘔吐に関連する有害事象との関連性について解析を行った。

5.2.1　嘔吐に関連する有害事象

薬物濃度解析対象集団で，嘔吐に関連する有害事象が「あり」の患者数は 31 人で，C_{max}の平均は 1.18 μg/mL，AUCの平均は 9.27 hr･μg/mLであった。一方，嘔気・嘔吐に関する有害事象が「なし」の患者数は 191 人で，C_{max}の平均は 1.08 μg/mL，AUCの平均は 8.77 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は 0.059 (C_{max}) 及び 0.061 (AUC) であった (表 5-7)。

表 5-7　嘔吐に関連する有害事象の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=31	なし n=191	Wilcoxon 順位和検定 P 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.18	1.08	0.059
	中央値	1.12	0.97	
AUC (hr･μg/mL)	平均	9.27	8.77	0.061
	中央値	8.67	7.59	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

5.2.2　因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象

薬物濃度解析対象集団で，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象が「あり」の患者数は 15 人で，C_{max}の平均は 1.21 μg/mL，AUCの平均は 9.56 hr･μg/mLであった。一方，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象が「あり」以外の患者数は 207 人で，C_{max}の平均は1.09 μg/mL, AUCの平均は8.79 hr･μg/mLであった。Wilcoxon順位和検定のp値は0.162 (C_{max}) 及び 0.041 (AUC) であった (表 5-8)。

表 5-8　因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象の有無別薬物動態パラメータ

		あり n=15	あり以外 n=207	Wilcoxon 順位和検定 P 値
C_{max} (μg/mL)	平均	1.21	1.09	0.162
	中央値	1.12	0.98	
AUC (hr･μg/mL)	平均	9.56	8.79	0.041
	中央値	9.42	7.62	

(添付資料 5.3.4.2 の表 16 より抜粋，改変)

5.3　因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象の詳細

(1)　嘔吐 (嘔吐) (1660502)：PT 名 (症例報告書記載名) (症例番号) の順に記載

[患者背景]

年齢：1 才，性別：男，体重：11.5 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：6 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

8 月 3 日より下痢の症状があり，下痢によるものと考えられるが，治験薬服用期間であるため，因果関係はあるかもしれないとした。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
下痢	下痢	20[redacted]/08/03 (投与 2 日後)	軽度	不変	有	消失	20[redacted]/08/05 (発現から 2 日後)	2
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/08/04 (投与 3 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/08/04 (発現から 0 日後)	3
紅斑	両ソケイ部発赤	20[redacted]/08/03 (投与 2 日後)	軽度	不変	有	消失	20[redacted]/08/09 (発現から 6 日後)	3
熱傷	火傷	20[redacted]/08/15 (終了 9 日後)	中等度	不変	有	消失	20[redacted]/08/31 (発現から 16 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)：6.24　　C_{max} (μg/mL)：0.72

[嘔吐の発現時間]

投与 3 日後　服薬から 1 時間後に発現

(2)　嘔吐 (嘔吐) (1661005)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：18.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

9/27 に治験薬を 19:30 に服薬し，約 15 分後に嘔吐した。咳込み嘔吐と判断するが，治験薬内服後であり，因果関係は否定できない。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/09/27 (投与 0 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/09/27 (発現から 0 日後)	3
下痢	下痢	20[redacted]/09/27 (投与 0 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/09/28 (発現から 1 日後)	4
関節痛	右外踝関節痛	20[redacted]/10/07 (終了 3 日後)	軽度	不変	有	消失	20[redacted]/10/08 (発現から 1 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)：10.64　　C_{max} (μg/mL)：1.21

[嘔吐の発現時間]

投与 0 日後　服薬 (19:30) から 15 分後

(3)　嘔吐 (嘔吐) (1661008)

[患者背景]

年齢：5 才，性別：女，体重：13.5 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：1 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

咳嗽を伴う嘔吐であるが，治験薬内服後 1 時間程度で出現しており，因果関係を否定できない。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	[redacted] (投与 0 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	3
嘔吐	嘔吐	[redacted] (終了 3 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	4
嘔吐	嘔吐	[redacted] (終了 4 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

不明

[嘔吐の発現時間]

投与 0 日後　服薬 (20:40) から 1 時間 5 分後

(4)　嘔吐 (嘔吐) (1661103)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：13.5 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：11 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

6/18，19，16:00 頃咳嗽に伴い，食物残渣中等量嘔吐した。6/19 夜には消失した。治験薬服用前（6/14，6/15）にも咳嗽による嘔吐があったため，主原因は咳嗽と考えられるが，治験薬服用中の事象であった。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/06/18 (投与 3 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/06/19 (発現から 1 日後)	3
血中クロール増加	Cl 上昇	20[redacted]/06/25 (投与 10 日後)	軽度	不変	無	不変	20[redacted]/06/25 (発現から 0 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)：9.40　　C_{max} (μg/mL)：0.80

[嘔吐の発現時間]

投与 3 日後　服薬 (9:00) から 7 時間後

投与 4 日後　服薬 (8:50) から 7 時間 10 分後

(5)　嘔吐 (嘔吐) (1662101)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：男，体重：15.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：4 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

・投与開始日：治験薬服薬前に嘔吐 2 回。治験薬服薬の 1 時間後に嘔吐 1 回。治験薬服薬 1～3 時間後に嘔吐 3～4 回。
・投与開始 1 日後：治験薬服薬 6 時間後に嘔吐 1 回。治験薬服薬前～6 時間後に嘔吐 4～5 回。
・投与開始 2 日後：治験薬服薬前後関係なく 1 日 4～5 回嘔吐。
・投与開始 3 日後：治験薬服薬 4 時間後，13 時間後に嘔吐各 1 回 嘔吐は治験薬投与開始前からみられており全ての嘔吐は咳に誘発されて生じていること，更に，嘔吐は治験薬投与開始前と変わるものでないことから治験薬との因果関係は可能性が低いと考えられる。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	[redacted] (投与 0 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 12 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]
不明

[嘔吐の発現時間]
投与 0 日後　服薬開始前，服薬 (13:55) から 1 時間後，服薬 (20:20) から 1～3 時間後
投与 1 日後　服薬 (6:00) から 6 時間後，服薬 (17:00) 前から 6 時間後
投与 2 日後　詳細な時間は不明
投与 3 日後　服薬 (6:45) から 4 時間後及び 13 時間後

(6)　嘔吐 (嘔吐) (1662809)

[患者背景]
年齢：1 才，性別：男，体重：10.0 kg，原疾患：肺炎
治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]
8/1 18:00 服薬, 20:00 に牛乳, ゆでもやし, ブロッコリーを摂取し, 30 分後に嘔吐。8/2 19:00 服薬，19:45 頃牛乳摂取し，15 分後に嘔吐。以前よりいつ乳がみられており，いづれも食べ過ぎの可能性はある。しかし，治験薬投与中の事象であり，関係あるかもしれないと判断した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/08/01 (投与 5 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/08/02 (発現から 1 日後)	3
紅色汗疹	汗疹	20[redacted]/08/11 (終了 8 日後)	軽度	不変	有	軽快	20[redacted]/08/27 (発現から 16 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]
AUC (hr･μg/mL)：10.77　　C_{max} (μg/mL)：1.01

[嘔吐の発現時間]
投与 5 日後　服薬 (18:00) から 2 時間 30 分後
投与 6 日後　服薬 (19:00) から 1 時間後

(7)　嘔吐 (嘔吐) (1770101**)**

[患者背景]

年齢：1 才，性別：女，体重：9.6 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：11 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

6/21 と 7/7 に 1 回ずつ嘔吐した。発現が連続しておらず，共に処置なく軽快したが，因果関係を否定できる根拠がないため，「関係あるかもしれない」とした。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/06/21 (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/07/07 (発現から 16 日後)	3
下痢	下痢	20[redacted]/06/22 (投与 2 日後)	中等度	不変	有	消失	20[redacted]/06/25 (発現から 3 日後)	2
食欲不振	食欲不振	20[redacted]/06/23 (投与 3 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/06/25 (発現から 2 日後)	3
鼻咽頭炎	感冒	20[redacted]/07/05 (終了 5 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/07/13 (発現から 8 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)：5.01　　C_{max} (μg/mL)：0.65

[嘔吐の発現時間]

投与 1 日後　服薬から 3 時間後

投与終了 7 日後　最終服薬から 7 日後

(8)　嘔吐 (嘔吐) (1770302**)**

[患者背景]

年齢：5 才，性別：女，体重：17.2 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：15 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

昼食後 (チーズ 2 個 ポカリスエット) 約 30 分で 2 回嘔吐した。母親からも昼食後のチーズがあたったのではとのコメントと昼寝をして夕方には消失したことから食あたりによるものと考えられる。投与期間中に発現しているため「3」と判定した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	[redacted] (投与 13 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	3
腹痛	腹痛	[redacted] (投与 13 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)：8.67　　C_{max} (μg/mL)：1.12

[嘔吐の発現時間]

投与 13 日後　詳細な時間は不明

(9)　嘔吐 (嘔吐) (1771601**)**

[患者背景]

年齢：2 才，性別：男，体重：14.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

投与 1 日後 ([redacted]) の朝食後 30 分で 1 回嘔吐した。さらに投与 5 日後 ([redacted]) は朝から食欲がなく, 同日夕食を摂取後 30 分に 1 回嘔吐した。その後嘔吐はなくまた服薬中に処置なく消失している。治験薬との因果関係はあるかもしれない。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
下痢	下痢	[redacted] (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 3 日後)	4
嘔吐	嘔吐	[redacted] (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 6 日後)	3
食欲不振	食欲不振	[redacted] (投与 2 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 8 日後)	2
急性中耳炎	急性中耳炎 (右)	[redacted] (終了 4 日後)	中等度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 57 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

AUC (hr･μg/mL)=11.65　C_{max} (μg/mL)=1.41

[嘔吐の発現時間]

投与 1 日後　服薬 (7:40) から 30 分後

投与 5 日後　服薬 (17:20) から 30 分後

(10) 嘔吐 (嘔吐) (1771902**)**

[患者背景]

年齢：4 才，性別：男，体重：17.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

2/17 治験薬服用前に嘔吐したとの連絡を受け，治験薬を服用せず来院するように指示。終了時の診察を行い，中耳炎は回復したことを確認。小児科を受診し，咳と共に吐くため問題ないとの見解を得る。感冒であった可能性もあるが，治験薬服用期間中より発現した事象であり，因果関係は否定できない。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/02/10 (投与 1 日後)	軽度	休薬	無	消失	20[redacted]/02/13 (発現から 3 日後)	4
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/02/17 (終了 1 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/02/24 (発現から 7 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

[薬物動態パラメータ]

不明

[嘔吐の発現時間]

投与終了 1 日後　詳細な時間は不明

(11) 食欲不振 (食欲不振) (1770101**)**

[患者背景]

年齢：1 才，性別：女，体重：9.6 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：11 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

服薬期間中に発現，消失している。(6/23～6/25) 特に処置は行なっていないが，治験薬との関係を否定できないため，「関係あるかもしれない」とした。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	20[redacted]/06/21 (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/07/07 (発現から 16 日後)	3
下痢	下痢	20[redacted]/06/22 (投与 2 日後)	中等度	不変	有	消失	20[redacted]/06/25 (発現から 3 日後)	2
食欲不振	食欲不振	20[redacted]/06/23 (投与 3 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/06/25 (発現から 2 日後)	3
鼻咽頭炎	感冒	20[redacted]/07/05 (終了 5 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/07/13 (発現から 8 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(12) 食欲不振 (食欲不振) (1770301**)**

[患者背景]

年齢：8 才，性別：女，体重：29.2 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：13 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

投与 12 日後 (12/16) の朝から発現。夕食後分より治験薬の服薬を中止。翌 12/17 も症状軽快せず他院受診したが処置薬の処方なし。12/18 の昼より症状消失。服薬後に発生し服薬を中止することで消失したため治験薬に起因する症状である可能性あり。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
腹部膨満	下腹部膨満感	20[redacted]/12/16 (投与 12 日後)	軽度	中止	無	消失	20[redacted]/12/18 (発現から 2 日後)	3
食欲不振	食欲不振	20[redacted]/12/16 (投与 12 日後)	軽度	中止	無	消失	20[redacted]/12/18 (発現から 2 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(13) 食欲不振 (食欲不振) (1771002**)**

[患者背景]

年齢：10 才，性別：男，体重：32.0 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：9 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

投与終了日に発現し，終了 4 日後に処置なく症状は消失した。併用薬の影響とも考えられるため、治験薬との因果関係は関係あるかもしれないと判断した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
口渇	口渇	[redacted](投与 8 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted](発現から 1 日後)	4
食欲不振	食欲不振	[redacted](投与 8 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted](発現から 4 日後)	3
血中クロール減少	Cl 低下	[redacted](投与 8 日後)	軽度	不変	無	軽快	[redacted](発現から 4 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(14) 食欲不振 (食欲不振) (1771601**)**

[患者背景]

年齢：2 才，性別：男，体重：14.5 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

日によって異なるが，治験薬投与 2 日後 ([redacted]) より食欲不振あり。服薬終了後、食欲不振は改善した。服薬期間と食欲不振の発現期間に相関があるため，治験薬との因果関係がある可能性が高い。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
下痢	下痢	[redacted](投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted](発現から 3 日後)	4
嘔吐	嘔吐	[redacted](投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted](発現から 6 日後)	3
食欲不振	食欲不振	[redacted](投与 2 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted](発現から 8 日後)	2
急性中耳炎	急性中耳炎(右)	[redacted](終了 4 日後)	中等度	不変	有	消失	[redacted](発現から 57 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(15) 食欲不振 (食欲不振) (1772105)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：男，体重：19.0 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：6 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

6/16 より嘔気，6/15 より食欲不振が発現し，治験薬を休薬。6/18 の診察時には臨床症状が改善していたため, 服薬は再開せずに終了とした。治験薬服薬中に嘔気, 食欲不振が発現し, 休薬することで消失したことから「2」と判定した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
便秘	便秘	20[redacted]/06/13 (投与 2 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/06/15 (発現から 2 日後)	3
食欲不振	食欲不振	20[redacted]/06/15 (投与 4 日後)	中等度	休薬	無	消失	20[redacted]/06/20 (発現から 5 日後)	2
悪心	嘔気	20[redacted]/06/16 (投与 5 日後)	中等度	休薬	無	消失	20[redacted]/06/17 (発現から 1 日後)	2

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(16) 悪心 (嘔気) (1660602)

[患者背景]

年齢：5 才，性別：男，体重：21.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

5 月 2 日と 3 日の夜，服薬後に発現した。服薬後 30 分以内に入浴したことも原因と考えられるが，治験薬投与期間中の事象であり，関係あるかもしれないと判断した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
発疹	発疹	20[redacted]/04/28 (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/04/30 (発現から 2 日後)	3
悪心	嘔気	20[redacted]/05/02 (投与 5 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/05/03 (発現から 1 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(17)悪心 (嘔気) (1772105**)**

[患者背景]

年齢：4 才，性別：男，体重：19.0 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：6 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

6/16 より嘔気，6/15 より食欲不振が発現し，治験薬を休薬。6/18 の診察時には臨床症状が改善していたため, 服薬は再開せずに終了とした。治験薬服薬中に嘔気, 食欲不振が発現し, 休薬することで消失したことから「2」と判定した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
便秘	便秘	20[redacted]/06/13 (投与 2 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/06/15 (発現から 2 日後)	3
食欲不振	食欲不振	20[redacted]/06/15 (投与 4 日後)	中等度	休薬	無	消失	20[redacted]/06/20 (発現から 5 日後)	2
悪心	嘔気	20[redacted]/06/16 (投与 5 日後)	中等度	休薬	無	消失	20[redacted]/06/17 (発現から 1 日後)	2

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(18) 腹痛 (腹痛) (1662804**)**

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：13.8 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

治験薬内服中に出現，下痢はない。内服継続中に消失しており,「関係あるかもしれない」と判断。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
腹痛	腹痛	[redacted] (投与 0 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 2 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(19)腹痛 (腹痛) (1770302**)**

[患者背景]

年齢：5 才，性別：女，体重：17.2 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：15 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

嘔吐後に腹痛を訴えた。母親から昼食后のチーズがあたったのではとのコメントと昼寝をして夕方には消失したことから食あたりによるものと考えられる。投与期間中発現している為「3」と判定した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
嘔吐	嘔吐	[redacted] (投与 13 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	3
腹痛	腹痛	[redacted] (投与 13 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 0 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(20) 腹痛 (腹痛) (1771312**)**

[患者背景]

年齢：3 才，性別：男，体重：15.0 kg，原疾患：急性細菌性中耳炎

治験薬服薬期間：7 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

11/1～11/3 お昼頃に腹痛を訴える。下痢はない。(治験薬服薬 3～5 時間後くらい。)

11/3 まで耳漏あり，耳痛とともに腹痛を訴え，そのストレスによると考えられるが，因果関係は否定できない。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
腹痛	腹痛	20[redacted]/11/01 (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/11/03 (発現から 2 日後)	3

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(21)上腹部痛 (上腹部痛) (1660601)

[患者背景]

年齢：11 才，性別：女，体重：36.5 kg，原疾患：マイコプラズマ肺炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

4/21，22 に治験薬服薬後 (計 4 回)，上腹部痛が発現。4/21，22 は服薬から食事までの時間がいつもより少し空いたことが原因と考えられるが，治験中の事象であり，因果関係はあるかもしれないと判断した。

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
好酸球数増加	好酸球増加	20[redacted]/04/18 (投与 2 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/04/23 (発現から 5 日後)	4
上腹部痛	上腹部痛	20[redacted]/04/21 (投与 5 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/04/22 (発現から 1 日後)	3
下痢	下痢	20[redacted]/05/07 (終了 14 日後)	軽度	不変	無	消失	20[redacted]/05/08 (発現から 1 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(22) 腹痛 (腹痛) (1660401)

[患者背景]

年齢：4 才，性別：女，体重：18.6 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8 日間，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

[担当医師のコメント]

排便時での痛みであり，下痢と関連している症状と考える

[治験中の有害事象]

有害事象名		発現日	程度	治験薬用量	処置	転帰	転帰確認日	因果関係
PT	症例報告書							
腹痛	腹痛	[redacted] (投与 1 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 4 日後)	3
下痢	下痢	[redacted] (投与 1 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 2 日後)	3
接触性皮膚炎	おしりかぶれ	[redacted] (投与 2 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 4 日後)	4
悪心	嘔気	[redacted] (投与 5 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 2 日後)	4
四肢痛	右下肢痛	[redacted] (投与 6 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 4 日後)	4
湿疹	耳介の湿疹	[redacted] (投与 1 日後)	軽度	不変	無	消失	[redacted] (発現から 8 日後)	4
腹痛	腹痛	[redacted] (終了 2 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 1 日後)	4
発熱	発熱	[redacted] (終了 2 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 1 日後)	4
発熱	発熱	[redacted] (終了 7 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 1 日後)	4
扁桃炎	扁桃炎	[redacted] (終了 11 日後)	軽度	不変	有	消失	[redacted] (発現から 1 日後)	4

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

6　まとめ

薬剤起因性の嘔吐の機序及びフルオロキノロン系抗菌薬の嘔吐に関する報告などをまとめ，小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で発現した嘔吐を考察した。

6.1　薬剤起因性嘔吐の機序[13)]

薬剤による嘔吐の機序には，下記のタイプが知られている。

(1)　薬剤が直接 CTZ を刺激するタイプ

CTZ (Chemoreceptor trigger zone：化学受容器引金帯) は血液脳関門の外に存在し，血行性に薬剤が直接CTZを刺激すると，この刺激が嘔吐中枢に伝達されて，嘔吐を惹起する。この代表例がアポモルフィンである。アポモルフィンの場合，CTZのD_2レセプターに作用し，嘔吐中枢が興奮し催吐作用を示す。このタイプの嘔吐は，投与後直ちに起こる。

(2)　薬剤が消化管の EC 細胞のセロトニン分泌を促し，嘔吐を惹起するタイプ

薬剤が小腸粘膜内に存在するエンテロクロマフィン (EC) 細胞を刺激することで，EC細胞からのセロトニン分泌を促し，迷走神経求心性線維の 5-HT_3受容体に作用し，求心性迷走神経線維を経て，嘔吐中枢に伝達され，嘔吐を惹起する。

この代表例が制癌剤シスプラチン (CDDP) である。一部にはCTZへの直接作用もある。CDDP嘔吐は，投与 1～2 時間後に起きる急性嘔吐と 24 時間以降 1 週間続く遅延性嘔吐がある。急性期嘔吐には 5-HT_3拮抗薬が著効を示すが，遅延性嘔吐には効果が弱い。5-HT_3拮抗薬の作用部位は，腸管のEC細胞や求心性迷走神経末梢の 5-HT_3受容体であることが分かっている。遅延性嘔吐の場合，CDDP投与により腸管障害や腸管粘膜の炎症が起き，上昇した 5-HT との複合現象により嘔吐が惹起されるため，5-HT_3拮抗薬に加えてステロイドの併用が有効である。

(3)　その他の嘔吐関連物質による嘔吐の関与

EC細胞から 5-HT遊離に関与する受容体には，5-HT_3受容体の他に 5-HT_4受容体，ヘテロ受容体としてムスカリン (M_3) 受容体，アドレナリン (β_1) 受容体なども関与するとされている。また，侵害性疼痛の神経伝達物質として知られるサブスタンスPやその類似ペプチドであるニューロキニンA，Bも嘔吐に関与するとされている。タキキニン受容体拮抗薬は制吐薬として米国で認可されている。

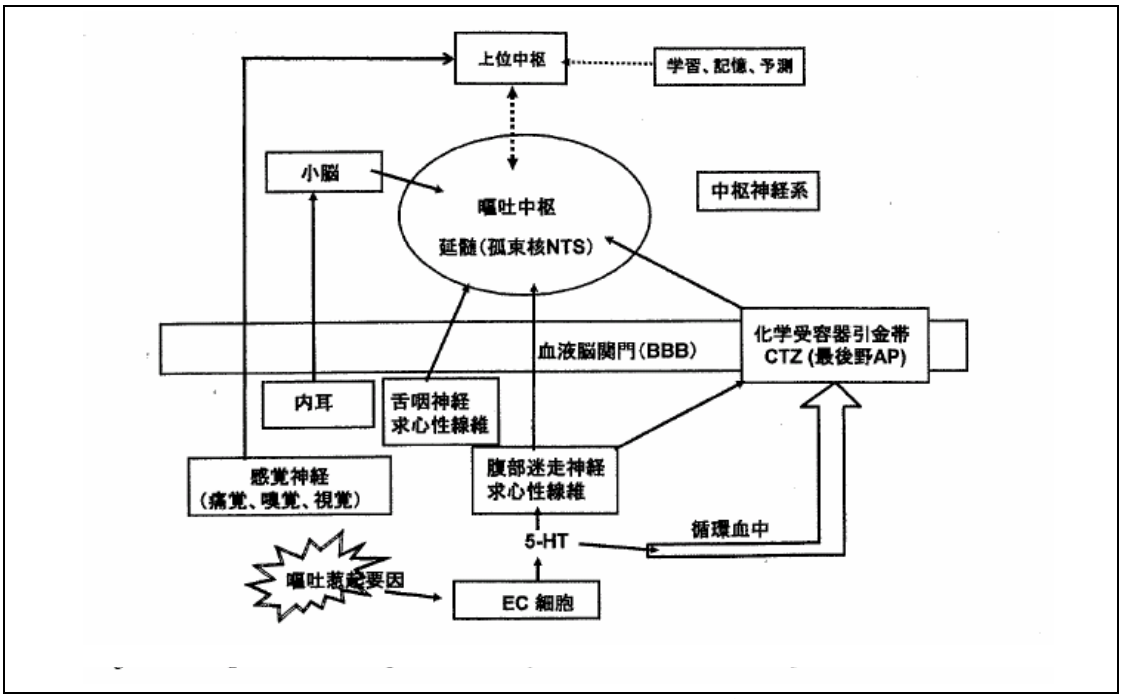
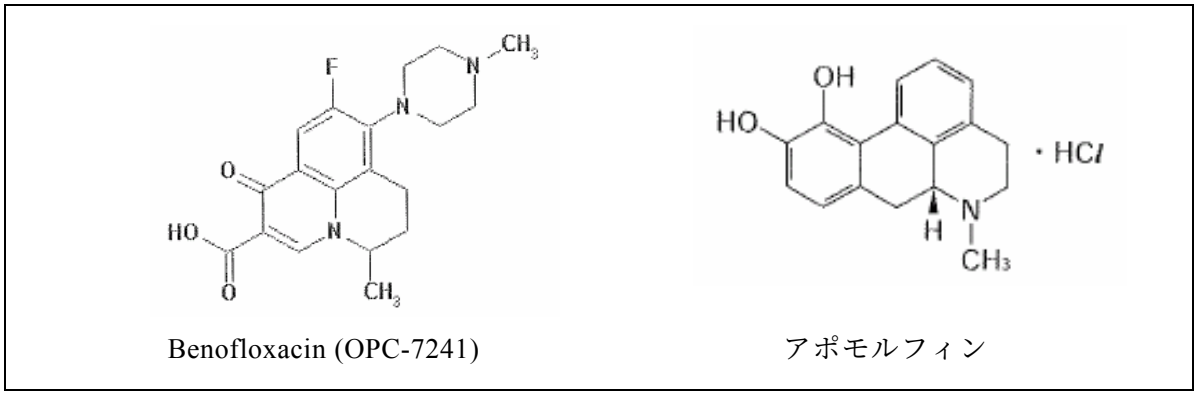


図 6-1　嘔吐のメカニズム[13)]

6.2　フルオロキノロン系抗菌薬による嘔吐

6.2.1　OPC-7241 (Benofloxacin) での嘔吐[14)]

OPC-7241 (動物用フルオロキノロン系抗菌薬) をイヌに 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 静脈内投与した場合，悪心及び嘔吐の発現率は 20 mg/kg で，悪心 67%，嘔吐 27%，40 mg/kg では 100%と用量依存的に増加する。この悪心及び嘔吐は，アポモルフィン投与による悪心及び嘔吐と同様に，直接に CTZ を刺激したためと考察されている。一方，オフロキサシン及びノルフロキサシンは同投与量で胃腸障害は全く観察されていない。構造的には，OPC-7241 はノルフロキサシンではなくオフロキサシンと似ているが，オフロキサシン，ノルフロキサシン共に嘔吐は惹起されていないことから，この 3 剤で嘔吐に関する構造相関活性を述べることは困難と報告されている。



Benofloxacin (OPC-7241)　　アポモルフィン

図 6-2　OPC-7241 及びアポモルフィンの化学構造

6.3　トスフロキサシンの脳内移行と中枢神経系の副作用[15)]

フルオロキノロン系抗菌薬の中枢神経系の副作用の発現に，ヒト髄液中 (CSF) への移行性・残存性は重要な要因であり，オフロキサシン，スパルフロキサシン，フレロキサシン，トスフロキサシン及びテマフロキサシンのヒト髄液内移行性が比較検討されている。ヒト髄液内へ移行しやすいのは，スパロフロキサシン，フレロキサシン ＞ オフロキサシン，テマフロキサシン ＞ トスフロキサシンの順であり，フレロキサシン及びテマフロキサシンは髄液内残存性を示した。

これらキノロン剤の中でフレロキサシンはヒト髄液中への移行性が高く，残存性も認められ，中枢神経系副作用の発現率が高かった。一方，トスフロキサシンは，ヒト髄液中への移行性は低く，中枢神経系の副作用は低いと推察される。

表 6-1　ヒト髄液内移行と中枢神経系副作用発現率

	Tosufloxacin	Ofloxacin	Sparfloxacin	Fleroxacin	Temafloxacin
Dose，po	150 mg	200 mg	200 mg	200 mg	150 mg
$CSF^{a)}_{max}$ (μg/mL)	0.025	0.80	0.44	0.87	0.58
$Serum^{b)}_{max}$ (μg/mL)	0.295	2.98	1.03	3.69	2.72
CSF / Serum (4 時間後)	0.109	0.175	0.204	0.239	0.122
CNS副作用[c)]	0.42% 18/4244	0.58% 80/13850	0.61% 17/2754	1.8% 21/1182	0.53% 13/2458

a) 髄液中薬物濃度，b) 血中薬物濃度，c) 回転性めまい，不眠，眠気，頭痛，振戦，その他

6.4　臨床試験成績のまとめと考察

本臨床試験 (小児肺炎試験及び小児中耳炎試験) で因果関係を否定できない悪心は 0.9% (2/235 名)，嘔吐は 4.3% (10/235 名)，食欲不振は 2.1% (5/235 名)，腹痛は 1.7% (4/235 名)，上腹部痛は 0.4% (1/235 名)の発現率であった。

本臨床試験での嘔吐の発現率はセフェム系，ペニシリン系，マクロライド系抗菌薬のインタビューフォーム上の副作用発現率より高かった。

因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象 (悪心，嘔吐，腹痛，上腹部痛，食欲不振) の投与量別の発現率は 4 mg/kg 投与で 6.4% (11/172 名), 6 mg/kg 投与で 11.1% (7/63 名) と用量が高くなると発現率も高くなっていた。しかし，因果関係を否定できない嘔吐の投与量別の発現率は 4 mg/kg 投与で 4.1% (7/172 名)，6 mg/kg 投与では 4.8% (3/63 名)であり，ほぼ同じであった。

因果関係を否定できない嘔吐は 10 名に発現しているが，投与開始日に 3 名，投与 1 日後に 2 名，投与 3 日後に 2 名，投与 5 日以降に 3 名発現しており，嘔吐の発生日に特徴的な傾向はなかった。また，食欲不振は投与初期 (投与開始日及び投与 1 日後) には発現しておらず，投与期間が長くなると発生する傾向があった。

年齢別の嘔吐の発現率には特徴的な傾向はなかったが，悪心及び腹痛などの自覚症状を伴った有害事象は年齢が高くなると，発現率も高くなっており，低年齢では自覚症状の訴えが乏しいために発現率が低くなっている可能性も考えられた。

本臨床試験での嘔吐の発生状況 (投与量，発現日，年齢) に特徴的な傾向は認められなかった。しかし，因果関係を否定できない嘔吐のうち，治験薬服薬から事象発現までの時間が判明している 9 名中 6 名は服薬から約 1 時間以内に嘔吐が発現しており，服薬から比較的短時間で発生していた。

本剤の髄液移行は他のフルオロキノロン系抗菌薬と比べ低く[15]，また，痙攣誘発作用及びGABA受容体結合阻害作用も他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて弱い[16),17)]。さらに，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象を発現した症例に，疲労感，不眠，頭痛及びふるえなどの中枢神経系の副作用を併発した症例は認められなかった。このため，中枢神経刺激が原因となり，嘔吐を誘発した可能性は低いと考えられた。

因果関係を否定でない嘔吐に関連する有害事象を発現した症例のC_{max}及びAUCの平均は，因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象を発現していない症例より共に高かったが，本臨床試験で発現した因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象は，食欲不振と悪心を併発し中等度と判定された 1 名を除き，すべて軽度で回復しており，臨床上問題となるものではないと考えた。

7　参考文献

1　Domagala JM. Review. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 685-706.
2　明治製菓 (株). メイアクトMS錠 100mg メイアクトMS小児用細粒 インタビューフォーム. 2007 年 1 月 (改訂第 2 版).
3　アステラス製薬 (株). セフゾン細粒小児用 インタビューフォーム. 2005 年 4 月 (改訂第 6 版).
4　アステラス製薬 (株). セフゾンカプセル 50mg セフゾンカプセル 100mg インタビューフォーム. 2007 年 3 月 (改訂第 9 版).
5　塩野義製薬 (株). フロモックス錠 75mg フロモックス錠 100mg フロモックス小児用細粒 100mg インタビューフォーム. 2006 年 2 月 (改訂第 7 版).
6　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).
7　グラクソ・スミスクライン (株). オーグメンチン錠 125・錠 250・小児用顆粒 インタビューフォーム. 2007 年 3 月 (新様式第 3 版).
8　アステラス製薬 (株). サワシリンカプセル サワシリン細粒 サワシリン錠 250 インタビューフォーム. 2005 年 4 月 (改訂第 6 版).
9　大正製薬 (株). クラリス錠 200 クラリス錠 50 小児用 クラリスドライシロップ 10%小児用 インタビューフォーム. 2008 年 5 月 (改訂第 12 版).
10　ファイザー (株). ジスロマック錠 250mg ジスロマック細粒小児用 ジスロマックカプセル小児用 100mg インタビューフォーム. 2008 年 7 月 (改訂第 12 版).
11　杏林製薬 (株). 小児用バクシダール錠 50mg インタビューフォーム. 2007 年 10 月 (改訂第 4 版).
12　杏林製薬 (株). バクシダール錠 100mg バクシダール錠 200mg インタビューフォーム. 2007 年 2 月 (改訂第 5 版).
13　南 勝, 遠藤 泰, 浜上 尚也, 平藤 雅彦. セロトニンと制癌剤誘起性嘔吐. 薬学雑誌 2004; 124: 491-507.
14　Itoh Z，Mitsuhashi S．Effect of new nalidixic acid analogues on gastrointestinal contractile activity in conscious dogs : Detection of side-effects on the gastrointestinal tract. Chemotherapy 1986; 34: 981-7.
15　稲土 博右，増田 愛一郎，在原 和夫，岡田 敬司，河村 信夫．ニューキノロン剤の中枢神経系副作用とヒト髄液内移行性の検討．Chemotherapy 1993; 41: 649-53.
16　野崎 正勝．新しいキノロン剤治療の現状と将来 けいれんとの関係．化学療法の領域 1991; 7: 64-72.
17　堀 誠治，斎藤 篤，嶋田 甚五郎，大森 雅久，柴 孝也，北条 敏夫，ほか．新キノロン薬, T-3262 及びその構造類似体の中枢神経毒性に関する研究．Chemotherapy 1988; 36: 116-20.

オゼックス細粒小児用 15%

2.7.5 参考文献

富山化学工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.1

なし

2.7.2

1) 中島 光好, 植松 俊彦, 金丸 光隆, 保田 隆, 渡辺 泰雄, 田井 賢. T-3262 の臨床第 I 相試験. Chemotherapy 1988; 36: 158-80.
2) 本屋 敏郎, 下園 拓郎, 山口 辰哉, 新川 輝俊, 中村 和男, 下堂薗 権洋, ほか. ニューキノロン系抗菌剤の吸収に及ぼす牛乳の影響. TDM 研究 1995; 12: 263-4.
3) 河村 正三, 藤巻 豊, 板橋 隆嗣, 渡辺 洋. 耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 1988; 36: 1341-53.
4) 那須 勝, 山崎 透, 山崎 仁志, 黒田 芳信, 後藤 陽一郎, 重野 秀明, ほか. T-3262 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床的検討. Chemotherapy 1988; 36: 699-709.
5) 前田 浩志, 藤井 明, 荒川 創一, 守殿 貞夫, 浜田 勝生, 宮崎 重, ほか. 腎機能低下例における T-3262 の体内動態. Chemotherapy 1988; 36: 187-94.
6) 山木 健市, 高木 健三, 佐々木 智康, 笹本 基秀, 野田 康信, 長谷川 高明, ほか. 気道感染症に対する T-3262 の臨床的検討および血中テオフィリン濃度におよぼす影響の検討. Chemotherapy 1988; 36: 567-74.
7) 二木 芳人, 角 優, 築山 邦規, 守屋 修, 梅木 茂宣, 副島 林造. T-3262 の経口テオフィリン血中濃度におよぼす影響. Chemotherapy 1988; 36: 201-7.
8) 川上 純一, 澤田 康文, 木原 英子, 中村 幸一, 山田 安彦, 櫻井 和子, ほか. ニューキノロン剤吸収に対する金属カチオン含有の制酸剤･消化性潰瘍用剤による時間依存的阻害と服薬のための設計. Jpn J Hosp Pharm 1992; 18: 1-21.
9) 柴 孝也, 坂本 光男, 中沢 靖, 進藤 奈邦子, 前澤 浩美, 吉田 正樹, ほか. トシル酸トスフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44: 429-36.
10) 越前 宏俊. 薬物動態と小児の薬物療法. 小児科; 47: 583-8.
11) International Conference on Harmonisation Harmonised Tripartite Guideline. 2000. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15e.pdf
12) Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 40: 45-57.
13) Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-7.

2.7.3

1) 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.

2) 砂川 慶介, 岩井 直一, 豊永 義清, 阪田 保隆, 春田 恒和, 佐藤 吉壮, ほか. 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. 日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 144-51.
3) 馬場 駿吉. 臨床薬効評価. 砂原 茂一監修. 臨床薬物治療学大系 4. 東京: 情報開発研究所; 1987. p.320-32.
4) 伊藤 真人, 白井 明子, 巽 亜希子, 吉崎 智一, 西村 俊郎, 古川 仭. 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌. 耳鼻臨床 1999; 92: 1071-9.
5) クラバモックス小児用ドライシロップ申請資料概要.
6) 江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 鈴木 宏, 堤 裕幸, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.
7) 鈴木 賢二, 黒野 祐一, 小林 俊光, 西村 忠郎, 馬場 駿吉, 原渕 保明, ほか. 第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2008; 26: 15-26.
8) 馬場 駿吉, 海野 徳二, 熊井 恵美, 佐々木 亨, 杉森 久一, 小崎 秀夫, ほか. 化膿性中耳炎に対する T-3262 (Tosufloxacin tosilate) と Ofloxacin の二重盲検比較試験成績. 耳鼻と臨床 1989; 35: 540-62.
9) 生方 公子, 小林 玲子, 千葉 菜穂子, 長谷川 恵子, 紺野 昌俊. 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析－肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ－. 日化療会誌 2003; 51: 60-70.
10) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI; 2008.
11) Purdue Pharmaceutical Products L.P. SPECTRACEF TABLETS (cefditoren pivoxil) Package Insert Text/OT00617C 300780-0C-001. 2005.1.
12) 岩田 敏. 抗菌薬の選択 小児感染症. 臨床と微生物 2004; 31: 687-95.
13) 成相 昭吉, 横田 俊平, 井上 松久. 外来小児下気道感染症に対する azithromycin (AZM) およびβラクタム薬の臨床効果と細菌学的効果. 小児感染免疫 2003; 15: 227-34.
14) 戸塚 恭一. PK/PD を応用した抗菌薬の使い方. 感染・炎症・免疫 2005; 35: 173-4.
15) 谷川原 祐介. 1.総論 抗菌薬の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD). 臨床薬理 2005; 36: 166-72.
16) Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 45-57.
17) Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-7.
18) 越前 宏俊. 薬物動態と小児の薬物療法. 小児科 2006; 47: 583-8.
19) 尾内 一信, 福永 真之介. 小児の肺炎. 総論. 小児の特殊性. 砂川 慶介, 尾内 一信, 編集. 東京: 医薬ジャーナル社; 2004. p.24-31.

2.7.4

1) 加藤 道幸. 関節への影響. キノロン薬. 上田 泰, 清水 喜八郎, 紺野 昌俊, 松本 文夫, 編. 東京: ライフ・サイエンス; 1991. p.344-9.
2) Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin*) ORAL SUSPENSION Package Insert Text/08935877, R.5. 2008.1.
3) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, 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
4) くすりの適正使用協議会　薬剤疫学部会・PE 研究会. 経口抗菌剤の使用成績調査　データベースの構築‐最終報告書‐. Jpn J Antibiot 2007; 60: 265-307.
5) 砂川 慶介, 岩田 敏. 小児における抗菌薬投与時の下痢. 化学療法の領域 1998; 14: 1000-7.
6) 稲土 博右, 増田 愛一郎, 在原 和夫, 岡田 敬司, 河村 信夫. ニューキノロン剤の中枢神経系副作用とヒト髄液内移行性の検討. Chemotherapy 1993; 41: 649-53.
7) 金井 正光, 関口 光夫, 野本 昭三. V. 糖質とその代謝関連物質 (有機酸). 金井 泉, 原著. 金井 正光, 編著. 臨床検査法提要. 改訂 31 版. 東京. 金原出版; 2002. p.524-43.
8) 中島 弘二. 血糖測定における解糖阻止剤の使いかた. 検査と技術　1988; 16: 1150-4.
9) 山木 健市, 高木 健三, 佐々木 智康, 笹本 基秀, 野田 康信, 長谷川 高明, ほか. 気道感染症に対する T-3262 の臨床的検討および血中テオフィリン濃度におよぼす影響の検討. Chemotherapy　1988; 36: 567-74.
10) 二木 芳人, 角 優, 築山 邦規, 守屋 修, 梅木 茂宣, 副島 林造. T-3262 の経口テオフィリン血中濃度におよぼす影響. Chemotherapy　1988; 36: 201-7.
11) 川上 純一, 澤田 康文, 木原 英子, 中村 幸一, 山田 安彦, 櫻井 和子, ほか. ニューキノロン剤吸収に対する金属カチオン含有の制酸剤･消化性潰瘍用剤による時間依存的阻害と服薬のための設計. Jpn J Hosp Pharm 1992; 18: 1-21.
12) 柴 孝也, 坂本 光男, 中沢 靖, 進藤 奈邦子, 前澤 浩美, 吉田 正樹, ほか. トシル酸トスフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44: 429-36.
13) 本屋 敏郎, 下園 拓郎, 山口 辰哉, 新川 輝俊, 中村 和男, 下堂薗 権洋, ほか. ニューキノロン系抗菌剤の吸収に及ぼす牛乳の影響. TDM 研究 1995; 12: 263-4.
14) 中村 孝, 橋本 伊久雄, 沢田 康夫, 清水 矩基雄. 外科領域における T-3262 の臨床的研究. Chemotherapy　1988; 36: 710-26.
15) 前田 浩志, 藤井 明, 荒川 創一, 守殿 貞夫, 浜田 勝生, 原 信二, ほか. 腎機能低下例における T-3262 の体内動態. Chemotherapy　1988; 36: 187-94.