

小児急性中耳炎患者を対象とした Cefditoren pivoxil 小児用 細粒の安全性および有効性の検討

川又さおり・山田 均・佐藤吉和

明治製菓株式会社信頼性保証センター市販後安全管理部

笹川裕次・岩間康弘・松本正人

明治製菓株式会社医薬データサイエンス部統計解析G

(2010年2月2日受付)

2006年3月に本邦の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性を考慮した『小児急性中耳炎診療ガイドライン』が提唱され、経口セフェム系抗菌薬である Cefditoren pivoxil (CDTR-PI, メイアクトMS[®]小児用細粒10%) が治療薬として推奨された。そこでガイドライン提唱後の使用実態下における適正使用情報を収集するため、CDTR-PIの小児急性中耳炎患者に対する特定使用成績調査を実施した。本調査では305医療機関から2,144例の調査票を収集し、安全性解析対象症例2,006例、有効性解析対象症例1,958例について検討を行った。

副作用発現率は1.79% (36例/2,006例) であり、未知または重篤な副作用は認められなかった。最も頻度が高かった副作用は下痢で、26件 (1.30%) に認められたが、いずれもCDTR-PI投与中もしくは中止または終了後に回復または軽快していた。またCDTR-PIの投与量が、常用量 (9 mg/kg/day) の1.5~2倍の高用量投与群で下痢の頻度が若干増加 (2.70%) していたが、2倍以上の更に高用量群での発現率の増加は認められず (1.92%)、また発現率そのものも高いものではなかった。

臨床効果の有効率は93.5% (1,831例/1,958例) であり、投与前の細菌学的検査で起炎菌が検出された832例1,217株での起炎菌別の有効率は、*Streptococcus pneumoniae* 89.7%、*Haemophilus influenzae* 90.3%、*Moraxella catarrhalis* 92.2%であった。また、投与後に菌の消長を判定した427例577株での起炎菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae* 83.3%、*H. influenzae* 87.1%、*M. catarrhalis* 88.9%であった。主な耐性菌に対する有効率は、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) 88.0%、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 90.1%、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) 92.5%であり、菌消失率は、PISP 85.7%、PRSP 77.5%、BLNAR 81.8%であった。

さらに、用量と有効性の関係をより明確に説明出来る集団として、「鼓膜切開未実施」かつガイドラインの重症度判定スコアで8点と重きをおいている「鼓膜の膨隆8点または耳漏8点」である集団 (457例) を特定した上で、本剤の用量と有効性の関係について検討を行ったところ、平均1日投与量「13.5 mg/kg 以上」群の有効率は「13.5 mg/kg 未満」群よりも有意に高い結果となった。

以上より、本剤は、小児急性中耳炎患者に対して、安全性および有効性ともに特筆すべき問題点は認められず、有用な薬剤であることが再確認された。

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は、明治製菓株式会社で創出された新規の経口セフェム系抗生物質である。抗菌活性を有するセフトレンの2位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基（ピボキシル基）をエステル結合させ、経口投与での吸収性を高めたエステル型プロドラッグで1994年4月に「メリアクト[®]錠100」及び「メリアクト[®]小児用顆粒」として製造承認を取得した。「メリアクト[®]小児用顆粒」は、1998年2月に「メリアクト[®]小児用細粒」へ、また、2004年2月にはカゼインナトリウムを含まない「メリアクトMS[®]小児用細粒」へと2回の製剤改良を行い、さらに、2008年12月には医療事故防止等に係わる販売名の変更により、販売名を「メリアクトMS[®]小児用細粒10%」に変更し、現在に至っている。なお、本剤は再審査期間（1994年から2000年）を終了し、再審査承認されている。

急性中耳炎の主要起炎菌は、インフルエンザ菌と肺炎球菌で約6割を占めると言われ、本邦では、インフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性化が進んでいる。こうした状況を踏まえ、2006年3月、急性中耳炎の起炎菌と薬剤感受性を考慮した『小児急性中耳炎診療ガイドライン¹⁾』（その後、2009年に改訂され2009年版となっている。以下、両ガイドラインを区別する必要がある場合は、ガイドライン2006年版等の年度を明記し、共通の場合はガイドラインと記載する）が制定された。ガイドラインは、小児急性中耳炎をその臨床症状および鼓膜所見でスコア化して重症度分類し、重症度別の治療指針を示したものであり、この中で治療薬の一つとしてCDTR-PIが推奨されている。

そこで、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PISP）、 β -ラクタ

マーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）に強い抗菌力を示す本剤の安全性及び有効性について、ガイドライン提唱後の使用実態下における使用状況について多くの情報を蓄積し、医療関係者へ適正な情報を提供することが重要であると考え、特定使用成績調査を実施した。今回その調査結果が得られたので以下に報告する。

なお、本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（GPSP）に関する省令」（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）に準じて実施した。

I. 調査方法

1. 使用薬剤

メリアクトMS[®]小児用細粒10%〔成分・含量：1g中CDTR-PI 100mg（力価）含有〕。

2. 調査対象

調査対象は、小児（15歳未満）急性中耳炎患者のうち本剤が投与された患者とした。

3. 調査期間

調査期間は、2006年7月から2008年6月までの2年間とした。

4. 調査方法

調査方法は、本剤投与開始後5日以内に登録センターにFax登録する中央登録方式で実施した。

5. 調査項目

調査項目は、患者背景（性別、年齢、集団保育、慢性中耳炎の家族歴、基礎疾患・合併症、

表1. 急性中耳炎の重症度分類

項目		スコア		
年齢		0 (3歳以上)	3 (3歳未満)	
臨床症状	耳痛	0 (なし)	1 (痛みあり)	2 (持続性の高度疼痛)
	発熱	0 (37℃未満)	1 (37℃から38℃未満)	2 (38℃以上)
	啼泣・不機嫌	0 (なし)	1 (あり)	
鼓膜所見	鼓膜発赤	0 (なし)	2 (ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤)	4 (鼓膜全体の発赤)
	鼓膜の膨隆	0 (なし)	4 (部分的な膨隆)	8 (鼓膜全体の膨隆)
	耳漏	0 (なし)	4 (外耳道に膿汁あるが鼓膜観察可能)	8 (鼓膜が膿汁のため観察できない)
重症度		軽症：5点以下 中等症：6～11点 重症：12点以上		

中耳炎既往歴、アレルギー歴等)、急性中耳炎の所見(耳痛、発熱、啼泣・不機嫌、鼓膜発赤、鼓膜の膨隆、耳漏)、治療内容(本剤の1日投与量、投与開始日、投与終了日、鼓膜切開、直前抗菌薬、併用薬等)、細菌学的検査(起炎菌名、起炎菌の消長等)、臨床効果(有効性)、有害事象(有害事象名、重篤性、本剤との因果関係等)とした。

6. 急性中耳炎の重症度分類

急性中耳炎の重症度は、ガイドライン2006年版を基に、急性中耳炎の臨床症状と鼓膜所見から分類を行った(表1)。

7. 評価指標

1) 安全性

本剤投与開始後に発現した医療上好ましくない所見(臨床検査値異常を含む)を有害事象とし、有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できないものを副作用とした。副作用発現率は、副作用発現症例数/安全性解析対象症例数×100(%)として算出した。なお、副作用の集計には「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」(Ver.11.1)を用いた。

2) 有効性

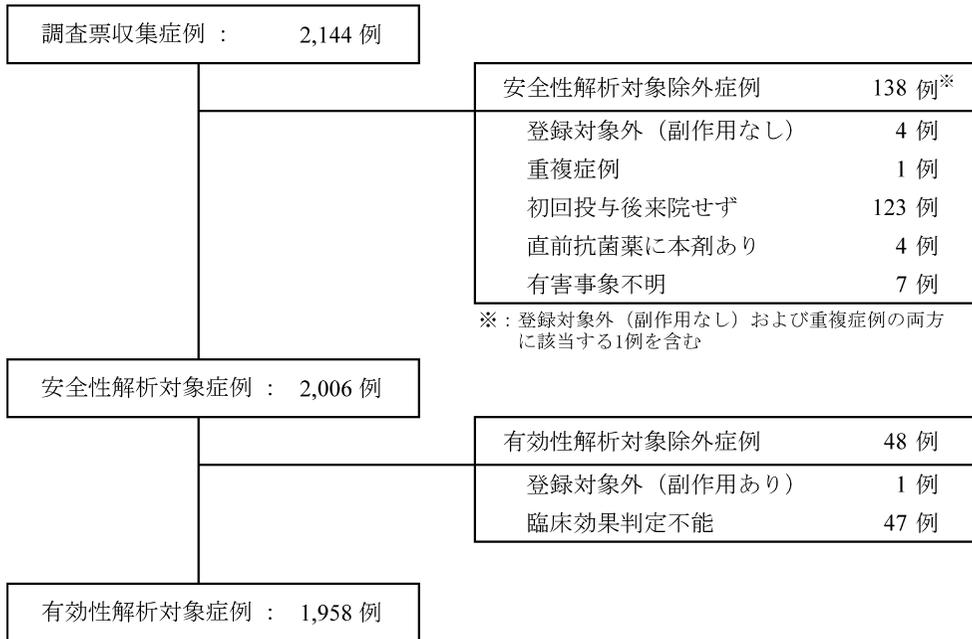
臨床効果は、本剤投与終了時の臨床症状及び鼓膜所見から主治医の判断により、「有効」、「無効」の2段階と「判定不能」で判定した。有効率は、有効症例数/有効性解析対象症例数×100(%)として算出した。

菌の消長は、投与前後の起炎菌の推移から主治医の判断により「消失」、「減少」、「不変」、「判定不能」で判定した。菌消失率は、消失株数/細菌学的効果評価対象株数×100(%)として算出した。

8. 統計解析方法

副作用発現率および有効率と患者背景に関する層別区分間との有意差検定は χ^2 検定を用いて行い、有意水準は両側5%とした。部分集団における用量群間比較には、Mantel-Haenszel検定を用い、有効率に影響を与える因子で調整した解析を行った。なお、有効率に影響を与える因子の特定には、多重ロジスティック回帰分析の変数選択(Stepwise)を用いた。

図1. 症例構成



II. 結果

1. 調査対象

305医療機関から2,144例の調査票が収集された。各解析対象症例および解析除外症例の内訳を図1に示す。

調査票収集症例2,144例のうち、「登録対象外で副作用なし症例」4例、「重複症例」1例、「初診日以降の来院なし症例」123例、「直前抗菌薬に本剤を使用した症例」4例、「有害事象の有無が不明であった症例」7例の計138例（除外理由の重複を含む）を除いた2,006例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例2,006例のうち、「登録対象外で副作用あり症例」1例、「臨床効果判定が判定不能の症例」47例の計48例を除く1,958例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象症例2,006例の患者背景を表

2-1, 2に示す。年齢は1ヶ月～14歳で中央値は3歳であった。1歳児が最も多く、3歳未満と3歳以上の割合はほぼ同数であった。投与前重症度は、中等症と重症で全体の約90%を占めていた。中耳炎の既往歴「有」の症例は52.1%であり、その内訳は重複も含め、急性中耳炎40.0%（803例／2,006例）、滲出性中耳炎13.2%（265例／2,006例）、反復性中耳炎8.5%（170例／2,006例）、慢性中耳炎0.2%（5例／2,006例）であった。急性中耳炎治療に対し、本剤投与前に抗菌薬を使用した症例は8.8%と少数であり、直前抗菌薬で多かった薬剤は重複も含め、Clavulanate/Amoxicillin (CVA/AMPC) が2.4%（49例／2,006例）、Amoxicillin (AMPC) が2.0%（40例／2,006例）、Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) が1.5%（31例／2,006例）、Clarithromycin (CAM) が1.2%（24例／2,006例）等であった。併用薬「有」の症例は94.1%を占めており、併用が多かった薬剤は重複も含め、去たん剤70.7%（1,419例／2,006例）、止しゃ剤・整腸剤42.9%（861例／2,006例）、抗

ヒスタミン剤42.6% (855例/2,006例)であった。平均1日投与量の中央値は10.0 mg/kgであり、本剤の常用量である9 mg/kgよりも高用量であった。また、総投与期間の中央値は7日であった。

安全性解析対象症例2,006例における、平均1日投与量及び総投与期間の投与前重症度別症例構

成を表3に示す。ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、本剤は、軽症の場合は常用量の5日間投与を、中等症及び重症の場合は高用量の5日間投与を推奨されている。本調査においても、平均1日投与量は投与前重症度が増すにつれて高用量投与の割合が増えていたが、総投与期間についても投与前重症度が増すにつれて「1~5日」群よ

表 2-1. 患者背景別の症例構成 (安全性解析対象)

患者背景項目		症例数	構成比 (%)
安全性解析対象		2,006	100.0
性別	男	1,068	53.2
	女	938	46.8
年齢	0歳	207	10.3
	1歳	417	20.8
	2歳	302	15.1
	3歳	293	14.6
	4歳	294	14.7
	5歳	223	11.1
	6歳	136	6.8
	7~14歳	134	6.7
	3歳未満	926	46.2
	3歳以上	1,080	53.8
	2歳未満	624	31.1
	2歳以上	1,382	68.9
	平均値±標準偏差		3.0±2.2 歳
中央値		3 歳	
25%値, 75%値		1 歳, 4 歳	
最小値~最大値		1ヶ月~14 歳	
投与前重症度	軽症	209	10.4
	中等症	833	41.5
	重症	952	47.5
	不明	12	0.6
集団保育	無	699	34.8
	有	1,277	63.7
	不明	30	1.5
慢性中耳炎の家族歴	無	1,475	73.5
	有	44	2.2
	不明	487	24.3
基礎疾患・合併症	無	1,519	75.7
	有	449	22.4
	不明	38	1.9
中耳炎既往歴	無	815	40.6
	有	1,045	52.1
	不明	146	7.3
アレルギー歴	無	1,550	77.3
	有	320	16.0
	不明	136	6.8

表2-2. 患者背景別の症例構成 (安全性解析対象)

患者背景項目		症例数	構成比 (%)
鼓膜切開	未実施	1,471	73.3
	実施	534	26.6
	未記載	1	0.05
直前抗菌薬	無	1,827	91.1
	有	176	8.8
	不明	3	0.1
併用薬	無	119	5.9
	有	1,887	94.1
平均1日投与量	< 9 mg/kg	300	15.0
	9 ≤, < 13.5 mg/kg	1,261	62.9
	13.5 ≤, < 18 mg/kg	333	16.6
	18 mg/kg ≤	104	5.2
	不明	8	0.4
	平均値±標準偏差	11.2±3.0 mg/kg	
	中央値	10.0 mg/kg	
	25%値, 75%値	9.0 mg/kg, 12.7 mg/kg	
	最小値~最大値	4.3 ~ 33.3 mg/kg	
	総投与量	< 45 mg/kg	331
45 ≤, < 90 mg/kg		1,021	50.9
90 ≤, < 135 mg/kg		395	19.7
135 mg/kg ≤		251	12.5
不明		8	0.4
平均値±標準偏差		83.8±52.6 mg/kg	
中央値		70.3 mg/kg	
25%値, 75%値		50.0 mg/kg, 100.0 mg/kg	
最小値~最大値		6.7 ~ 446.5 mg/kg	
総投与期間		1~5日	721
	6~10日	1,010	50.3
	11~15日	206	10.3
	16日以上	64	3.2
	不明	5	0.2
	平均値±標準偏差	7.4±3.8 日	
	中央値	7 日	
	25%値, 75%値	5 日, 8 日	
	最小値~最大値	1 ~ 34 日	

り「6~10日」群の割合が増えていた。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例2,006例における副作用発現状況を表4に示す。副作用は36例38件に認められ、副作用発現率は1.79%であった。主な副作用は下痢26件(1.30%)であり、全副作用の

68.4%(26件/38件)を占めていた。次いで嘔吐、発疹が多かった。なお、未知の副作用及び重篤な副作用は認められなかった。

副作用38件の詳細を表5に示す。年齢や平均1日投与量によって発現する副作用の種類に差異は認められなかった。副作用発現までの日数は、本剤投与開始後3日以内が55.3%(21件/38件)であり、94.7%(36件/38件)が本剤投与開始

表3. 投与前重症度別の平均1日投与量及び総投与期間の症例構成 (安全性解析対象)

投与前重症度	平均1日投与量別の症例数 (mg/kg) *1					総投与期間別の症例数 (日) *2				
	< 9	9 ≦, < 13.5	13.5 ≦, < 18	18 ≦	合計	1~5	6~10	11~15	16≦	合計
軽症	47 (22.5)	148 (70.8)	11 (5.3)	3 (1.4)	209 (100.0)	99 (47.4)	100 (47.8)	8 (3.8)	2 (1.0)	209 (100.0)
中等症	136 (16.4)	536 (64.6)	121 (14.6)	37 (4.5)	830 (100.0)	319 (38.4)	411 (49.5)	86 (10.3)	15 (1.8)	831 (100.0)
重症	116 (12.2)	572 (60.3)	196 (20.7)	64 (6.8)	948 (100.0)	299 (31.5)	494 (52.1)	109 (11.5)	47 (5.0)	949 (100.0)

*1: 投与前重症度「不明」または平均1日投与量「不明」の19例は除く

*2: 投与前重症度「不明」または総投与期間「不明」の17例は除く

表4. 副作用発現状況

調査施設数	304	
調査症例数	2,006	
副作用等の発現症例数	36	
副作用等の発現件数	38	
副作用等の発現症例率 (%)	1.79	
副作用等の種類*	発現症例数・件数	発現率 (%)
胃腸障害	30	(1.50)
腹痛	2	(0.10)
下痢	26	(1.30)
嘔吐	3	(0.15)
消化管運動障害	1	(0.05)
感染症および寄生虫症	1	(0.05)
口腔カンジダ症	1	(0.05)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.25)
薬疹	1	(0.05)
発疹	3	(0.15)
丘疹	1	(0.05)

* : 副作用等の種類は、「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version11.1の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計
網掛け部分: SOC (発現症例数), 非網掛け部分: PT (発現件数)

後8日以内に発現していた。患者の来院がなく転帰が不明の2件を除き、発現した副作用の75% (27件/36件) は7日以内に回復または軽快し、最も遅いものでも12日以内に回復していた。

2) 下痢の発現状況

主な副作用であった下痢の発現状況を表6に示

す。年齢では、「0歳」での発現率が高く、6歳以上では認められなかった。平均1日投与量別では、「13.5 mg/kg以上, 18 mg/kg未満」群が他の群と比べて発現率が高い結果であった。ガイドラインでは抗菌薬の内服投与時にはビフィズス菌製剤、耐性乳酸菌製剤を併用することが推奨されているが、本調査で整腸剤が併用されていた症例は

表5. 副作用種類別の発現状況

副作用等の種類*1	合計		年齢 (歳)				平均1日投与量*2 (mg/kg)			副作用発現までの日数 (日)			転帰			発現から転帰までの日数 (日)							
	0	1	2	3	4	5	<9	9≤, <13.5	13.5≤, <18	18≤	1	4	12	25	回復	軽快	不明	2	8				
																				8	6	4	3
副作用等の発現件数	38	11	8	6	4	6	3	5	18	12	3	21	15	1	1	35	1	2	27	9	2		
胃腸障害	30	8	6	6	3	5	2	3	16	9	2	17	13			27	1	2	21	7	2		
腹痛	2			1	1			2				1	1			2						2	
下痢	26	8	6	4	2	4	2	2	13	9	2	14	12			23	1	2	17	7	2		
嘔吐	3	1		1		1		1	2			3				3						2	1
消化管運動障害	1		1					1				1				1						1	
感染症および寄生虫症	1	1							1					1		1						1	
口腔カンジダ症	1		1						1					1		1						1	
皮膚および皮下組織障害	5	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	1	5				4	1			
薬疹	1		1					1				1				1						1	
発疹	3	1		1		1	1	1				1	1	1	3							2	1
丘疹	1	1							1				1		1							1	

*1: 副作用等の種類は、「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」 version11.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計
 網掛け部分: SOC (発現症例数), 非網掛け部分: PT (発現件数)

*2: 副作用発現までの平均1日投与量で集計

表6. 下痢発現状況

患者背景要因		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)	χ^2 検定 p値
合計		2,006	26	26	1.30	
性別	男	1,068	13	13	1.22	p=0.7389
	女	938	13	13	1.39	
年齢	0歳	207	8	8	3.86	p=0.0171
	1歳	417	6	6	1.44	
	2歳	302	4	4	1.32	
	3歳	293	2	2	0.68	
	4歳	294	4	4	1.36	
	5歳	223	2	2	0.90	
	6~14歳	270	0	0	—	
平均1日投与量 [※]	< 9 mg/kg	300	2	2	0.67	p=0.0699
	9 ≤, < 13.5 mg/kg	1,261	13	13	1.03	
	13.5 ≤, < 18 mg/kg	333	9	9	2.70	
	18 mg/kg ≤	104	2	2	1.92	
	不明	8	0	0	0.00	
併用整腸剤有無	無	1,145	9	9	0.79	p=0.0198
	有	861	17	17	1.97	

※：副作用発現症例では初発副作用発現までの期間で集計

42.9% (861例/2,006例)であった。併用薬剤のうち最も多かった薬剤は、耐性乳酸菌製剤であり、次いでビフィズス菌製剤であった。整腸剤の併用有無別では「無」より「有」の方が下痢の発現率が高い結果であった。なお、発現した下痢はすべて非重篤であった。

下痢は本剤投与開始後8日以内に発現しており、その53.8% (14例/26例)は本剤投与開始後3日以内に発現していた。また、患者の来院がなく転帰が不明の2例を除き、いずれも回復または軽快し、そのうち70.8% (17例/24例)は発現から7日以内に回復または軽快していた(表5)。

なお、下痢26例のうち、下痢発現当日に本剤の投与を中止した症例は12例、継続した症例は13例であった(残り1例は本剤投与終了後2日目に発現し、発現後5日目に回復した症例)。投与を中止した12例は、中止後約1週間以内に回復していた。また投与を継続した13例では、転帰が不明の2例を除き、1例は本剤継続中に回復

(下痢発現の翌日に回復)し、残り10例は本剤投与終了後に回復または軽快していた。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例1,958例における急性中耳炎に対する有効率は93.5% (1,831例/1,958例)であった。

2) 起炎菌別の臨床効果

有効性解析対象症例1,958例のうち、本剤投与前に細菌学的検査が実施されたのは49.3% (965例/1,958例)であった。このうち起炎菌が検出されたのは832例で1,217株であった。その内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 397株、*Haemophilus influenzae* 393株、*Moraxella catarrhalis* 166株、その他261株であった。急性中耳炎の3大起炎菌と言われる*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*が全体の78.6% (956

表7. 起炎菌別の有効率

起炎菌名	症例数	有効性		有効率* ¹ (%)
		有効	無効	
<i>S. pneumoniae</i>	397	356	41	89.7
PSSP	88	77	11	87.5
PISP	133	117	16	88.0
PRSP	101	91	10	90.1
分類不明* ²	75	71	4	94.7
<i>H. influenzae</i>	393	355	38	90.3
BLNAS	31	28	3	90.3
BLNAR	107	99	8	92.5
BLPAS	8	8	0	100.0
BLPAR	1	1	0	100.0
BLPACR	2	1	1	50.0
分類不明* ³	244	218	26	89.3
<i>M. catarrhalis</i>	166	153	13	92.2
その他	261	242	19	92.7

*1 : 有効率 (%) = 有効/症例数×100

*2 : 調査票に *S.pneumoniae* との記載のみで細分類については記載がなかったもの

*3 : 調査票に *H.influenzae* との記載のみで細分類については記載がなかったもの

株/1,217株)を占めていた。また、*S. pneumoniae*のうち耐性菌(PISP, PRSP)が占める割合は58.9%(234株/397株)であり、*H. influenzae*では耐性菌(BLNAR, BLPAR, BLPACR)が占める割合は28.0%(110株/393株)で、そのほとんどはBLNAR(27.2%:107株/393株)であった。

起炎菌別の有効率を表7に示す。起炎菌別の有効率は、*S. pneumoniae* 89.7%、*H. influenzae* 90.3%、*M. catarrhalis* 92.2%であった。また、主な耐性菌に対する有効率は、PISP 88.0%、PRSP 90.1%、BLNAR 92.5%であった。

3) 有効性に影響を与える要因

有効性解析対象症例1,958例における患者背景別の有効率を表8に示す。本剤の有効性に影響を与える要因を把握するために、患者背景別の解析を行った。患者背景要因として、「性別」、「年

齢」、「投与前重症度」、「罹病期間」、「集団保育の有無」、「慢性中耳炎家族歴の有無」、「基礎疾患・合併症の有無」、「中耳炎既往歴の有無」、「アレルギー歴の有無」を、また治療要因として、「鼓膜切開実施の有無」、「直前抗菌薬の有無」、「併用薬の有無」、「平均1日投与量」、「総投与量」、「総投与期間」について検討した。

その結果、「年齢」、「罹病期間」、「慢性中耳炎の家族歴の有無」、「鼓膜切開実施の有無」、「直前抗菌薬の有無」においてカテゴリー間で有効率に有意差が認められた。

4) 部分集団における用量別の有効性

本剤の用量と有効性の関係についてさらに詳細な検討を行うため、部分集団を特定した。鼓膜切開は、その実施自体が有効性に影響すると考えられるため、まず「鼓膜切開未実施」の症例を部分

表8. 患者背景別の有効率

患者背景要因		症例数	有効性		有効率 [※] (%)	χ^2 検定 p値	
			有効	無効			
合計		1,958	1,831	127	93.5		
性別	男	1,042	966	76	92.7	p=0.1218	
	女	916	865	51	94.4		
年齢	0歳	197	172	25	87.3	p<0.0001	
	1歳	409	362	47	88.5		
	2歳	293	278	15	94.9		
	3歳	284	275	9	96.8		
	4~6歳	643	619	24	96.3		
	7~14歳	132	125	7	94.7	p<0.0001	
	3歳未満	899	812	87	90.3		
	3歳以上	1,059	1,019	40	96.2		
投与前重症度	2歳未満	606	534	72	88.1	p<0.0001	
	2歳以上	1,352	1,297	55	95.9		
	軽症	205	197	8	96.1	p=0.1578	
	中等症	812	762	50	93.8		
重症	931	862	69	92.6			
不明	10	10	0	100.0			
罹病期間	0日	1,041	982	59	94.3	p<0.0001	
	1日	541	515	26	95.2		
	2日	123	112	11	91.1		
	3日	66	62	4	93.9		
	4日	35	33	2	94.3		
	5日	29	26	3	89.7		
	6日	18	17	1	94.4		
	7日	23	20	3	87.0		
	8日以上	81	64	17	79.0		
	5日以下	1,835	1,730	105	94.3		p<0.0001
	6日以上	122	101	21	82.8		
	集団保育	不明	1	0	1	0.0	
無		682	643	39	94.3	p=0.2553	
有		1,246	1,158	88	92.9		
不明	30	30	0	100.0			
慢性中耳炎の家族歴	無	1,438	1,348	90	93.7	p=0.0434	
	有	43	37	6	86.0		
	不明	477	446	31	93.5		
基礎疾患・合併症	無	1,484	1,381	103	93.1	p=0.2747	
	有	439	415	24	94.5		
	不明	35	35	0	100.0		
中耳炎既往歴	無	796	746	50	93.7	p=0.5114	
	有	1,020	948	72	92.9		
	不明	142	137	5	96.5		
アレルギー歴	無	1,513	1,418	95	93.7	p=0.2864	
	有	316	291	25	92.1		
	不明	129	122	7	94.6		
鼓膜切開	未実施	1,441	1,358	83	94.2	p=0.0286	
	実施	516	472	44	91.5		
	未記載	1	1	0	100.0		
直前抗菌薬	無	1,782	1,678	104	94.2	p=0.0001	
	有	173	150	23	86.7		
	不明	3	3	0	100.0		
併用薬	無	117	109	8	93.2	p=0.8735	
	有	1,841	1,722	119	93.5		
平均1日投与量	< 9 mg/kg	295	279	16	94.6	p=0.7124	
	9 ≦, < 13.5 mg/kg	1,228	1,149	79	93.6		
	13.5 ≦, < 18 mg/kg	326	301	25	92.3		
	18 mg/kg ≦	102	96	6	94.1		
	不明	7	6	1	85.7		
総投与量	< 45 mg/kg	319	292	27	91.5	p=0.2655	
	45 ≦, < 90 mg/kg	997	941	56	94.4		
	90 ≦, < 135 mg/kg	388	364	24	93.8		
	135 mg/kg ≦	247	228	19	92.3		
	不明	7	6	1	85.7		
総投与期間	1~5日	698	643	55	92.1	p=0.0776	
	6~10日	990	940	50	94.9		
	11~15日	203	186	17	91.6		
	16日以上	63	59	4	93.7		
	不明	4	3	1	75.0		

※ 有効率 (%) = 有効/症例数×100

表9. 部分集団における用量別の有効率

解析集団	年齢	罹病期間	有効率		Mantel-Haenszel 検定
			平均1日投与量 < 13.5 mg/kg	平均1日投与量 13.5 mg/kg ≤	
部分集団1* ¹	2歳未満	5日以下	87.3% (103/118)	92.3% (48/52)	p=0.0452
		6日以上	57.1% (4/7)	73.3% (11/15)	
	2歳以上	5日以下	93.7% (178/190)	98.3% (58/59)	
		6日以上	80.0% (4/5)	100.0% (11/11)	
部分集団2* ²	2歳未満	5日以下	87.3% (62/71)	97.3% (36/37)	p=0.0438
		6日以上	57.1% (4/7)	72.7% (8/11)	
	2歳以上	5日以下	94.9% (148/156)	98.1% (52/53)	
		6日以上	100.0% (3/3)	100.0% (10/10)	

*1: 「鼓膜切開未実施」かつ「鼓膜の膨隆8点または耳漏8点」である457症例

*2: 「鼓膜切開未実施」かつ「鼓膜の膨隆8点または耳漏8点(鼓膜の膨隆0点は除く)」である348症例

集団として選択した。さらに、重症な症例と比較検討すべきと考え、その重症の基準としてガイドラインの重症度判定スコアで8点と重きをおいている「鼓膜全体に膨隆がある(鼓膜の膨隆8点)または鼓膜が膿汁のため観察できない(耳漏8点)」を満たす症例を選択した。以上から「鼓膜切開未実施」かつ「鼓膜の膨隆8点または耳漏8点」である集団(457例)を部分集団1として定義した。

次に、有効性に影響を与える要因を検討するため多重ロジスティック回帰分析を実施したところ、「年齢」と「罹病期間」の要因が選択された。

用量区分としては、本調査の平均1日投与量は4.3 mg/kgから33.3 mg/kgまで幅広く分布していたため、常用量である9 mg/kgを基準に、その1.5倍未満である「13.5 mg/kg未満」群と1.5倍以上である「13.5 mg/kg以上」群に分けて比較した。

部分集団1における用量別の有効率を表9に示す。部分集団1を対象に「年齢(2歳未満, 2歳以上)」、「罹病期間(5日以下, 6日以上)」で調整解析を実施した結果、平均1日投与量「13.5 mg/kg以上」群の有効率は「13.5 mg/kg未満」群よりも有意に高いという結果(p=0.0452)

が認められた。なお、部分集団1において、耳漏8点の症例のうち、すでに鼓膜の膨隆がなくなっている症例(0点)を除いた集団(348例)を部分集団2と定義し、この集団を対象として同様の解析を実施した結果、平均1日投与量「13.5 mg/kg以上」群の有効率は、「13.5 mg/kg未満」群よりも有意に高いという同様の結果(p=0.0438)が得られた。

5. 菌の消長

投与前に起炎菌が検出され、かつ投与後に菌の消長を判定した症例は427例577株であった。起炎菌別の菌消失率を表10に示す。

起炎菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae* 83.3%、*H. influenzae* 87.1%、*M. catarrhalis* 88.9%であった。また、主な耐性菌に対する菌消失率は、PISP 85.7%、PRSP 77.5%、BLNAR 81.8%であった。

III. 考察

小児の急性中耳炎は上気道に関連した疾患としては最も頻度が高い疾患であり、抗菌薬が処方されることが最も多い感染症であるとされている²⁾。

表 10. 起炎菌別の菌消失率

起炎菌名	菌株数	起炎菌の消長			消失率 ^{※1} (%)
		消失	減少	不変	
<i>S. pneumoniae</i>	162	135	11	16	83.3
PSSP	40	32	3	5	80.0
PISP	49	42	3	4	85.7
PRSP	40	31	3	6	77.5
分類不明 ^{※2}	33	30	2	1	90.9
<i>H. influenzae</i>	194	169	9	16	87.1
BLNAS	16	11	3	2	68.8
BLNAR	55	45	2	8	81.8
BLPAS	8	8	0	0	100.0
BLPAR	1	1	0	0	100.0
BLPACR	1	0	0	1	0.0
分類不明 ^{※3}	113	104	4	5	92.0
<i>M. catarrhalis</i>	54	48	2	4	88.9
その他	167	162	1	4	97.0

※1：消失率 (%) = 消失 / 菌株数 × 100

※2：調査票に *S.pneumoniae* との記載のみで細分類については記載がなかったもの

※3：調査票に *H.influenzae* との記載のみで細分類については記載がなかったもの

この小児急性中耳炎で、近年、難治例、反復感染例が多くなってきており、臨床現場における治療指針を定めることが必要とされ³⁾、2006年にわが国の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性を考慮した、小児急性中耳炎診療ガイドライン¹⁾が提唱された。さらに、2009年にはその改訂版が作成されている。ガイドラインでは、小児急性中耳炎を臨床症状及び鼓膜所見のスコア化とその総点数により重症度分類し、重症度に応じた治療指針を示している。本剤は、軽症及び中等症の症例に対しては、前治療薬で改善が見られなかった場合に、常用量（軽症）及び高用量（中等症）投与を、また重症の症例に対しては最初から高用量投与が推奨されている。さらにガイドライン以外にも、小児急性中耳炎患者に対し本剤の高用量を投与し有用であったとの報告も認められている^{4),5)}。

そこで、ガイドライン提唱後の使用実態下にお

いて、小児急性中耳炎の重症度と関連した本剤の投与量情報を含めた使用状況について、最新の情報を収集し、医療関係者へ適正な情報を提供することが重要であると考え、特定使用成績調査を実施し、305医療機関の協力を得て、2,144例の情報を収集した。

1. 安全性

副作用は2,006例中36例に38件発現した。副作用発現率は1.79%（36例 / 2,006例）であり、再審査期間中に実施した使用成績調査の小児における副作用発現率2.35%（136例 / 5,783例）と変わらなかった。副作用のうち、最も多かったのは下痢であり、全副作用の68.4%（26件 / 38件）を占め、その発現率は1.30%（26件 / 2,006例）であった。次いで嘔吐、発疹が多かった。副作用の種類やその程度は再審査期間中に実施した使用

成績調査の結果と大差はなく、本剤の安全性が再確認されたと考える。なお、本調査では未知の副作用や重篤な副作用は認められなかった。

下痢の発現症例26例を患者年齢別に見ると、0歳児の発現が最も頻度が高く、次いで1歳児となっていた。一般に、小児への抗菌薬投与では低年齢児ほど腸内細菌叢の変化に伴い下痢が発現しやすいことが知られており⁶⁾、本剤においても同様の傾向が認められた。なお、本調査結果ではビフィズス菌製剤、耐性乳酸菌製剤等の整腸剤を併用していた症例の下痢発現率(1.97%)が併用していない症例の発現率(0.79%)より有意に高かった。この理由として、使用実態下では主治医が下痢を生じやすいと判断した患者には予め整腸剤が処方されるためと推察される。本調査において発現した下痢はすべて非重篤なものであり、本剤投与中止または終了後にいずれも回復ないし軽快していた。また、下痢発現率は、0歳児においても4%程度であり、投与量では常用量の1.5倍以上という比較的高用量が投与された患者群(13.5 mg/kg以上、18 mg/kg未満)においても3%弱であり、ガイドラインで推奨されている他薬剤での文献報告^{7,8)}に比べ低い発現率であった。

なお、ガイドラインでは抗菌薬の内服投与時にはビフィズス菌製剤、耐性乳酸菌製剤を併用することが推奨されているが、本調査で整腸剤が併用されていた症例は42.9%と半分以下であった。ペニシリン系薬剤に比べ、本剤の下痢発現リスクが低いことを考慮した臨床判断と思われるが、低年齢児あるいは高用量を投与する際には、下痢の発現リスクがやや高くなることを考慮し、投与中および投与後の消化器症状に留意することが望ましいと考えられた。

2. 有効性

本調査における有効率は93.5% (1,831例/1,958例)であった。再審査期間中に実施した使

用成績調査の中耳炎に対する有効率(94.3% : 543例/576例)と同様の結果であり、本剤の有効性が再確認された。

起炎菌別の有効率に関しては、*S. pneumoniae*全体では89.7%、耐性菌ではPISP 88.0%、PRSP 90.1%であり、また、*H. influenzae*全体では90.3%、耐性菌ではBLNAR 92.5%であった。いずれも感受性菌、耐性菌に関わらず90%前後の有効率を示しており、本剤の*S. pneumoniae*および*H. influenzae*に対する有用性が確認出来たと考える。また、*M. catarrhalis*に対する有効率も92.2%と良好であった。本調査で投与前に検出された起炎菌は1,217株であり、その内訳は*S. pneumoniae* 32.6% (397株/1,217株)、*H. influenzae* 32.3% (393株/1,217株)、*M. catarrhalis* 13.6% (166株/1,217株)と、急性中耳炎の3大起炎菌である*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*が全体の78.6%を占めていた。ガイドライン2009年版に拠ると、2007年の第4回耳鼻咽喉科領域臨床分離菌全国サーベイランス⁹⁾の結果として*S. pneumoniae* 34.1%、*H. influenzae* 24.2%及び*M. catarrhalis* 4.4%と報告されており、概ね、本調査の結果で得られた分離菌の頻度はそれを再現していると考えられた。

有効性に影響を与える要因を層別検討した結果では、「年齢」、「罹病期間」、「慢性中耳炎の家族歴の有無」、「鼓膜切開実施の有無」、「直前抗菌薬の有無」において有効率に有意差が認められた。「年齢」に関しては、2歳以上では95%前後の有効率であったのに対し、2歳未満(0歳および1歳)の低年齢で有効率が87.3%および88.5%と相対的に低い値となっていた。ガイドライン2006年版では、3歳未満は重症化しやすいため、重症度スコアに3点加算することを提唱していたが、その改訂版である2009年版¹⁰⁾では、このスコア加算の年齢を2歳未満(24ヶ月未満)に変更している。本調査結果では、ガイドライン2009年版の

年齢区分の妥当性が示された結果であった。「罹病期間」については、長くなるほど有効率が低くなる傾向が認められており、特に罹病期間8日以上での有効率は79%と低かった。「慢性中耳炎の家族歴の有無」では、「無」の有効率93.7%に対し「有」は86.0%と有効率が低かった。「鼓膜切開実施の有無」では、有効率が「未実施群」94.2%、「実施群」91.5%といずれも90%以上ではあったが、 χ^2 検定で群間に差が認められた。これは、2歳未満の患者の割合が、「未実施群」では27.0% (389例/1,441例)であったのに対し、「実施群」では42.1% (217例/516例)と多く、また、投与前重症度「重症」の割合が、「未実施群」で37.6% (542例/1,441例)であったのに対し、「実施群」では75.2% (388例/516例)を占めており、比較的有效率の低かった低年齢児及び重症例が「実施群」に多く含まれていた (χ^2 検定: $P < 0.0001$) という群間の偏りが原因と考えられた。「直前抗菌薬の有無」では、「有 (前治療無効)」群で有効率 (86.7%) が「無」群に比べ低かった。

一般に使用実態下の調査では、症状の重い患者に高用量が投与される傾向があるため、重症度別の有効性の差や用量別の有効性の差を検出することが難しい。本調査においても、単に患者背景を層別した結果では本剤の平均1日投与量と有効性の間に有意な相関は認められなかった。そこで、用量と有効性の関係を明確に出来る集団を特定した上で、その集団における本剤の用量と有効性の関係についてさらに検討を行った。

鼓膜切開による排膿、排液は病巣の治癒促進に有効であると考えられるため、本剤の用量と薬効の関係を評価する際には、鼓膜切開の影響を除外することは妥当と思われる。さらに、用量と有効性の関係は、一般に重症度の高い症例で差が明確になると考えられるが、その重症度の指標として、ガイドラインの重症度スコアで重きが置かれてい

る「鼓膜の膨隆8点または耳漏8点」の症例を選択することが妥当と判断した。そこで、これらの条件に該当した457例を特定集団とし、この特定集団に対して、解析感度を上げるため多重ロジスティック回帰分析を実施して、有効性に影響を与える要因を検討した。この多重ロジスティック回帰分析で影響が「有意」であった要因は、「年齢」と「罹病期間」であったため、「年齢 (2歳未満, 2歳以上)」と「罹病期間 (5日以下, 6日以上)」で調整解析を実施した。

その結果、この調整解析で層別したどの群においても、平均1日投与量「13.5 mg/kg 以上」群の有効率が「13.5 mg/kg 未満」群よりも有意に高いという結果が得られた。なお、耳漏8点の症例のうち、すでに鼓膜の膨隆がなくなっている症例 (0点) では、鼓膜切開を実施した場合と変わらない可能性が考えられるため、これを除いた集団 (348例) に対しても同様の解析を実施したが、平均1日投与量「13.5 mg/kg 以上」群の有効率が「13.5 mg/kg 未満」群よりも有意に高いという結果にはなかった。以上のことより、中耳炎の重症度が高い症例の治療に際しては、本剤の適時増量の範囲で高用量投与することは有用であることが示唆され、ガイドラインで推奨している治療アルゴリズムの妥当性が確認されたと考える。

起炎菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae* 83.3%、*H. influenzae* 87.1%、*M. catarrhalis* 88.9%であった。また、主な耐性菌に対する消失率は、PISP 85.7%、PRSP 77.5%、BLNAR 81.8%であった。PRSPの消失率がやや低かったが、これは、使用実態下では、本剤投与後に臨床症状の改善が認められた症例については投与後の細菌検査が実施されない場合が多く、菌消失症例が菌消失未確認となった可能性も考えられた。

3. まとめ

本剤は、小児急性中耳炎患者を対象とした本特

定使用成績調査において、安全性及び有効性ともに特筆すべき問題点は認められず、有用な薬剤であることが再確認できた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、CDTR-PIの特定使用成績調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供頂きました多くの先生方に深く御礼申し上げます。

文献

- 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27: 71～107, 2006
- 2) 藤原啓次, 保富宗城, 山中 昇：中耳炎に対する抗菌薬投与方法の基本的な考え方。日本化学療法学会雑誌55: 201～210, 2007
- 3) 菅原一真, 山下裕司：臨床現場での診療ガイドライン使用。JOHNS 24: 17～20, 2008
- 4) 伊藤真人, 古川 侑：鼻咽腔から肺炎球菌・インフルエンザ菌が検出された急性中耳炎に対するセフトレムの増量投与の検討。Jpn. J. Antibiotics 54 (Suppl.B): 37～38, 2001
- 5) 富山道夫：小児急性中耳炎症例における薬剤耐性菌の現況。Otol. Jpn. 17: 627～637, 2007
- 6) 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14: 1000～1007, 1998
- 7) 富山道夫：小児重症急性中耳炎症例に対するAMPC/CVA (14: 1)の有用性—3歳未満児における検討—。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌26: 189～195, 2008
- 8) 杉田麟也, 山中 昇, 工藤典代, 他：小児中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤(クラバモックス[®])小児用ドライシロップの有効性, 安全性の検討。Jpn. J. Antibiotics 60: 221～241, 2007
- 9) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 他：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誌26: 15～26, 2008
- 10) 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2009年版。30～34, 金原出版, 東京, 2009

Evaluation of the safety and efficacy of cefditoren pivoxil fine granules for pediatric use in pediatric patients with acute otitis media

SAORI KAWAMATA, HITOSHI YAMADA and YOSHIKAZU SATO
Pharmacovigilance Dept. Reliability & Quality Assurance Center,
Meiji Seika Kaisha, Ltd.

YUJI SASAGAWA, YASUHIRO IWAMA and MASATO MATUMOTO
Biostatistics & Data Management Clinical Data Science Dept., Pharmaceuticals,
Meiji Seika Kaisha, Ltd.

A Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children, in view of the causative organisms of the disease and their drug susceptibility, was issued in March 2006.

In the guideline, cefditoren pivoxil (CDTR-PI, Meiact MS[®] fine granules 10% for pediatric use) is recommended as an oral cephem antibiotic for the treatment of the disease. To collect information on the appropriate use of the drug in the clinical setting after issuance of the guideline, we conducted a specific postmarketing study of CDTR-PI in pediatric patients with acute otitis media. With this study, 2144 patients were enrolled in 305 medical institutions. Of them, 2006 and 1958 patients were chosen for safety and efficacy analysis, respectively.

The incidence of adverse drug reactions was 1.79% (36/2006 patients). No unexpected or serious adverse drug reactions were reported by this study. The most common adverse drug reaction was diarrhea, which was reported in 26 cases (1.30%). The symptom resolved or subsided during CDTR-PI therapy or after discontinuation or completion of the therapy in all cases. The incidence of diarrhea in patients treated with CDTR-PI at 1.5- to 2-fold the usual dose was 2.70%, which was slightly higher than the usual dose, but that in patients more than 2-fold the usual dose was 1.92% which was not higher than 1.5- to 2-fold the usual dose. The incidence of diarrhea itself was not substantially high.

Concerning the clinical efficacy of CDTR-PI, the response rate was 93.5% (1831/1958 patients). Among 1217 strains from whom 832 patients were detected as causative organisms at baseline bacteriological examination, the response rate by causative organism was 89.7% for *Streptococcus pneumoniae*, 90.3% for *Haemophilus influenzae*, and 92.2% for *Moraxella catarrhalis*. Among documented eradication of 577 strains with 427 patients, the bacterial eradication rate by causative organism was 83.3% for *S. pneumoniae*, 87.1% for *H. influenzae*, and 88.9% for *M. catarrhalis*. For each major resistant strain, the response rate was 88.0% for penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), 90.1% for penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), and 92.5% for β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR), while the bacterial eradication rate was 85.7% for PISP, 77.5% for PRSP, and 81.8% for BLNAR.

In addition, 457 patients “without myringotomy” and “tympanic swelling or otorrhea rated as a severity score of 8” (symptoms emphasized in the guideline) were selected as a subpopulation allowing us to define the dose-efficacy relationship more clearly. In this subpopulation, the relationship between the dose and the efficacy of CDTR-PI was assessed. The assessment revealed that the response rate was significantly higher in patients with a mean daily dose of at least 13.5 mg/kg than in those with a mean daily dose below 13.5 mg/kg.

In summary, CDTR-PI raised no noteworthy concerns about its safety or efficacy in pediatric patients with acute otitis media. These findings reconfirm the usefulness of the drug.