

A群溶血性連鎖球菌による小児咽頭・喉頭炎、扁桃炎患者 を対象とした Cefditoren pivoxil 小児用細粒の 安全性及び有効性の検討

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4月16日受付)

A群溶血性連鎖球菌（溶連菌）感染症では、リウマチ熱や急性糸球体腎炎が続発することが知られており、適切な抗菌薬投与により早期に溶連菌の除去が必要とされている。溶連菌感染症の治療薬としては、ペニシリン系抗菌薬の10日間投与が推奨されているが、セフェム系抗菌薬も用いられるようになってきており、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007において、推奨薬の一つにCefditoren pivoxil (CDTR-PI)が挙げられている。そこで、CDTR-PIの溶連菌感染症に対する使用実態下における適正使用情報を収集するため本特定使用成績調査を実施した。本調査では147医療機関から790例の調査票を収集し、安全性解析対象症例734例、有効性解析対象症例718例について安全性及び有効性の検討を行った。

副作用は11例11件に認め、副作用発現率は1.50%（11例／734例）であった。件数の多かった副作用は下痢及び血尿各3件であった。使用上の注意から予測できない未知の副作用は尿中血陽性1件、血尿3件であったが、投与後の尿検査が陽性であった以外に問題となるような臨床症状は認められなかった。発現した副作用は、患者の来院がなく転帰が不明の3例を除き、いずれも回復または軽快していた。なお、本調査において重篤な副作用は認められなかった。

臨床効果は、咽頭・喉頭炎に対する有効率98.5%（457例／464例）、扁桃炎に対する有効率98.4%（250例／254例）であった。患者背景別での有効率は、いずれの群においても95%以上の高い有効率を示した。また、溶連菌の除菌率は、咽頭・喉頭炎94.6%（194例／205例）、扁桃炎92.4%（110例／119例）であった。

以上より、溶連菌による小児咽頭・喉頭炎、扁桃炎患者に対し、CDTR-PIは優れた安全性と有効性を示し、有用な薬剤であることが再確認された。

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI：以下、本剤)は、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位カルボン酸にピパ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「メイアクト[®]錠100」及び「メイアクト[®]小児用顆粒」として製造承認を取得した。「メイアクト[®]小児用顆粒」は、1998年2月に「メイアクト[®]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「メイアクト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「メイアクト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。

A群溶血性連鎖球菌（溶連菌）感染症の治療薬としては、ペニシリン系抗菌薬の10日間投与が推奨されている¹⁾。また、感染症発生動向調査によると、近年、小児を中心として溶連菌感染症の発生が増加している。溶連菌感染症では、リウマチ熱や、急性糸球体腎炎が合併することが知られ、適切な抗菌薬投与が必要とされており、ペニシリン系の他、セフェム系抗菌薬も用いられるようになってきている。また、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007¹⁾においても本剤が推奨薬の一つに挙げられている。

そこで、セフェム系抗菌薬の一つである、本剤の溶連菌感染症に対する使用実態下における安全性及び有効性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、本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

メイアクト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、迅速診断キットまたは細菌学的検査で溶連菌を認めた咽頭・喉頭炎及び扁桃炎の小児（15歳未満）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、2007年3月から2008年7月までの1年5ヶ月間とした。

4. 調査方法

調査方法は、本剤が投与された症例を、投与開始日順に連続して契約例数に達するまで処方記録票に記入する連続調査方式で実施した。

5. 調査項目

調査項目は、患者背景（性別、年齢、使用理由、溶連菌感染歴、集団保育、基礎疾患・合併症、既往歴、アレルギー歴等）、臨床症状及び他覚所見（発熱、咽頭痛／嚥下痛、不機嫌、扁桃の発赤、白苔の付着／膿栓、咽頭の発赤／腫脹）、治療内容（本剤の1日投与量、投与開始日、投与終了日、直前抗菌薬、併用薬等）、本剤投与後の除菌確認（検査の種類、実施日、検査結果）、本剤投与後の尿検査（実施日、検査結果）、臨床効果（有効性）、有害事象（有害事象名、重篤性、本剤との因果関係など）とした。

6. 本剤投与後の除菌確認

本剤投与後に迅速診断キットまたは細菌学的検査により、可能な限り除菌確認を実施した。

表1. 臨床症状・他覚所見の判定

項目		スコア		
臨床症状	発熱	0 (38℃以下)	1 (38.1～38.9℃)	2 (39℃以上)
	咽頭痛／嚥下痛	0 (なし)	1 (軽度)	2 (高度)
	不機嫌	0 (よい)	1 (軽度)	2 (高度)
他覚所見	扁桃の発赤	0 (なし)	1 (軽度)	2 (高度)
	白苔の付着／膿栓	0 (なし)	1 (少量)	2 (高度)
	咽頭の発赤／腫脹	0 (なし)	1 (軽度)	2 (高度)

表2. 投与前重症度の判定

		臨床症状					
		1	2	3	4	5	6
他 覚 所 見	1	軽症					
	2						
	3				中等症		
	4						
	5				重症		
	6						

7. 本剤投与後の尿検査

本剤投与後に尿検査（尿潜血及び尿蛋白）を可能な限り実施した。

8. 重症度分類

小児咽頭・扁桃炎の重症度分類と効果治療判定基準²⁾を用いて、表1に従い臨床症状及び他覚所見を判定し、臨床症状及び他覚所見それぞれの合計点から表2により投与前重症度を判定した。

9. 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）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）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他覚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。

3) 溶連菌の除菌

溶連菌の除菌については、迅速診断キットの場合は「陰性」、「陽性」で判定し、細菌学的検査の場合は、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。迅速診断キットでは「陰性」、細菌学的検査では「消失」と判定されたものを「除菌」とし、除菌率は、除菌症例数/除菌確認実施症例数×100 (%)として算出した。

10. 統計解析方法

副作用発現率及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。

II. 結果

1. 調査対象

147医療機関から790例の調査票が収集された。各解析対象症例及び解析除外症例の内訳を図1に

示す。

調査票収集症例790例のうち、「契約期間外に投与を開始した症例」18例、「調査対象外年齢であった症例」5例、「初診日以降来院がなかった症例」29例、「有害事象の有無が不明であった症例」3例、「本剤を投与しなかった症例」3例の計56例（除外理由の重複を含む）を除く734例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例734例のうち、「臨床効果判定が判定不能の症例」15例、「使用理由が咽頭・喉頭炎、扁桃炎以外であった症例」1例の計16例を除く718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734例及び有効性解析対象

図1. 症例構成図

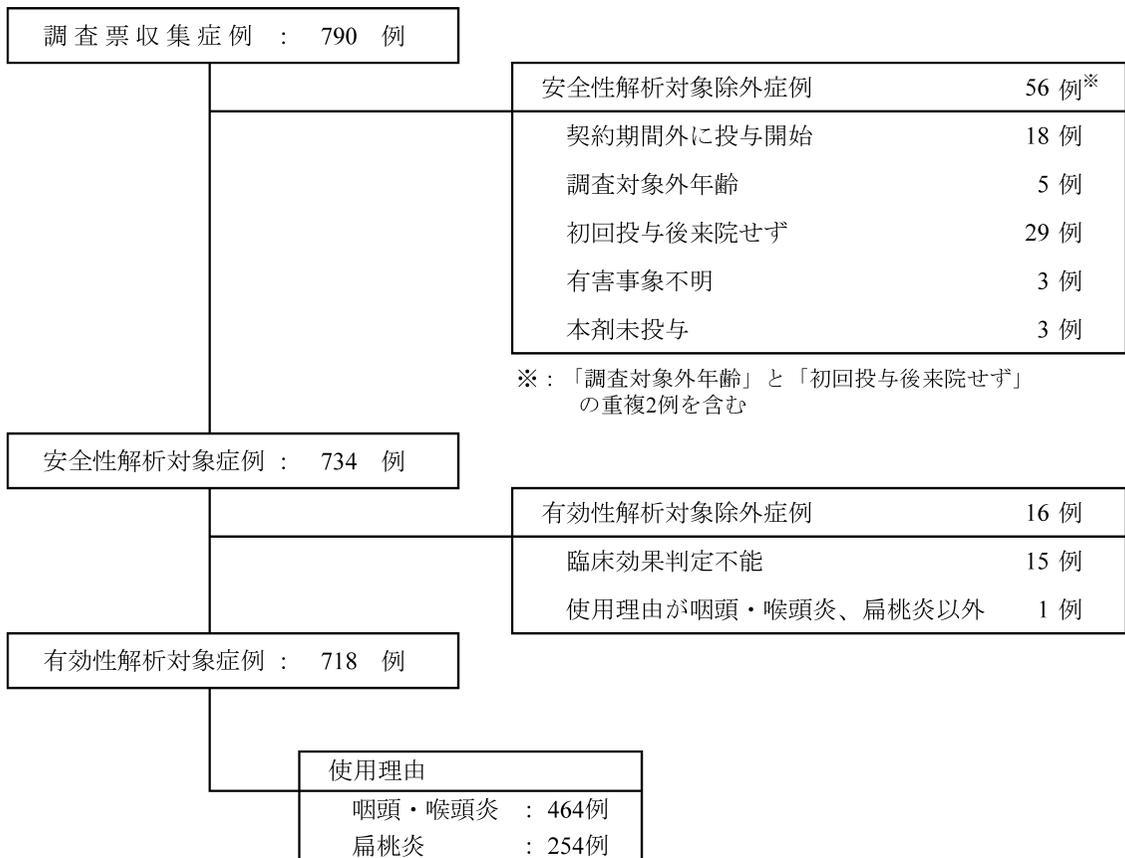


表3. 患者背景別の症例構成

患者背景項目		安全性解析対象症例		有効性解析対象			
				咽頭・喉頭炎		扁桃炎	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
合計		734	100.0	464	100.0	254	100.0
性別	男	387	52.7	241	51.9	134	52.8
	女	347	47.3	223	48.1	120	47.2
年齢	0～3歳	152	20.7	95	20.5	50	19.7
	4～6歳	376	51.2	245	52.8	124	48.8
	7～14歳	206	28.1	124	26.7	80	31.5
	平均値±標準偏差	5.4±2.3 歳		5.3±2.1 歳		5.7±2.4 歳	
	中央値	5 歳		5 歳		5 歳	
	25%値, 75%値	4 歳, 7 歳		4 歳, 7 歳		4 歳, 7 歳	
	最小値～最大値	9ヶ月～14歳		9ヶ月～12歳		1歳～14歳	
投与前重症度	軽症	275	37.5	220	47.4	49	19.3
	中等症	379	51.6	215	46.3	155	61.0
	重症	79	10.8	28	6.0	50	19.7
	不明	1	0.1	1	0.2	0	0.0
溶連菌感染歴	初回感染	610	83.1	398	85.8	203	79.9
	反復感染	104	14.2	58	12.5	40	15.7
	不明	20	2.7	8	1.7	11	4.3
罹病期間	1日	382	52.0	241	51.9	132	52.0
	2日	225	30.7	141	30.4	81	31.9
	3日	64	8.7	39	8.4	23	9.1
	4日～	63	8.6	43	9.3	18	7.1
	平均値±標準偏差	2.0±2.3 日		2.1±2.7 日		1.8±1.4 日	
	中央値	1 日		1 日		1 日	
	25%値, 75%値	1 日, 2 日		1 日, 2 日		1 日, 2 日	
最小値～最大値	1～38 日		1～38 日		1～12 日		
集団保育	無	150	20.4	95	20.5	55	21.7
	有	578	78.7	363	78.2	199	78.3
	不明	6	0.8	6	1.3	0	0.0
基礎疾患・合併症	無	583	79.4	366	78.9	208	81.9
	有	150	20.4	98	21.1	45	17.7
	不明	1	0.1	0	0.0	1	0.4
既往歴	無	630	85.8	389	83.8	228	89.8
	有	101	13.8	72	15.5	26	10.2
	不明	3	0.4	3	0.6	0	0.0

症例718例(咽頭・喉頭炎464例, 扁桃炎254例)の患者背景を表3に示す。年齢は9ヶ月～14歳で中央値は5歳であった。投与前重症度は, 咽頭・喉頭炎では軽症47.4%, 中等症46.3%, 重症6.0%であり, 扁桃炎では軽症19.3%, 中等症61.0%, 重症19.7%であった。溶連菌感染は初回感染が約80%を占めていた。併用薬「有」の症例は約60%を占め, 併用が多かった薬剤は重複も含め, 去た

ん剤29.8% (219例/734例), 抗ヒスタミン剤26.6% (195例/734例), 止しゃ剤・整腸剤24.7% (181例/734例)であった。

安全性解析対象症例734例について, 初回感染及び反復感染における平均1日投与量と総投与期間の分布を表4に示す。初回感染では, 「平均1日投与量(9mg/kg以上, 13.5mg/kg未満), 総投与期間(8日間)」投与が最も多く, 反復感染では,

表3. (続き)

患者背景項目		安全性解析対象症例		有効性解析対象			
				咽頭・喉頭炎		扁桃炎	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
アレルギー歴	無	579	78.9	378	81.5	190	74.8
	有	150	20.4	85	18.3	60	23.6
	不明	5	0.7	1	0.2	4	1.6
直前抗菌薬	無	701	95.5	442	95.3	245	96.5
	有	33	4.5	22	4.7	9	3.5
併用薬	無	267	36.4	168	36.2	96	37.8
	有	467	63.6	296	63.8	158	62.2
平均1日投与量	< 9 mg/kg	205	27.9	133	28.7	68	26.8
	9 ≤, < 13.5 mg/kg	521	71.0	328	70.7	181	71.3
	13.5 mg/kg ≤	8	1.1	3	0.6	5	2.0
	平均値±標準偏差	9.3±1.1 mg/kg		9.3±1.0 mg/kg		9.4±1.2 mg/kg	
	中央値	9.2 mg/kg		9.2 mg/kg		9.2 mg/kg	
	25%値, 75%値	8.9 mg/kg, 10.0 mg/kg		8.9 mg/kg, 10.0 mg/kg		8.9 mg/kg, 10.0 mg/kg	
	最小値~最大値	4.8 ~ 16.7 mg/kg		4.8 ~ 15.0 mg/kg		5.7 ~ 16.7 mg/kg	
総投与量	< 45 mg/kg	35	4.8	19	4.1	12	4.7
	45 ≤, < 90 mg/kg	447	60.9	291	62.7	146	57.5
	90 mg/kg ≤	252	34.3	154	33.2	96	37.8
	平均値±標準偏差	79.0±25.2 mg/kg		79.6±25.1 mg/kg		79.2±25.0 mg/kg	
	中央値	73.6 mg/kg		74.3 mg/kg		74.4 mg/kg	
	25%値, 75%値	62.3 mg/kg, 96.8 mg/kg		63.0 mg/kg, 96.9 mg/kg		62.3 mg/kg, 96.8 mg/kg	
	最小値~最大値	17.8 ~ 207.1 mg/kg		30.0 ~ 207.1 mg/kg		27.3 ~ 180.0 mg/kg	
総投与期間	~5日	76	10.4	44	9.5	26	10.2
	6~10日	498	67.8	318	68.5	171	67.3
	11日~	160	21.8	102	22.0	57	22.4
	平均値±標準偏差	8.5±2.4 日		8.6±2.4 日		8.4±2.3 日	
	中央値	8 日		8 日		8 日	
	25%値, 75%値	7 日, 10 日		7 日, 10 日		7 日, 10 日	
	最小値~最大値	2 ~ 19 日		3 ~ 19 日		3 ~ 15 日	

「平均1日投与量(9 mg/kg以上, 13.5 mg/kg未満), 総投与期間(7日間)」投与が最も多い状況であった。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例734例における副作用発現状況を表5に示す。副作用は11例11件に認められ、副作用発現率は1.50%(11例/734例)であった。副作用の種類別では、下痢及び血尿が各3件、尿中血陽性、尿蛋白、尿中蛋白陽性、蛋白尿、発疹が各1件であった。使用上の注意から予

測できない未知の副作用は、尿中血陽性1件、血尿3件であった。

副作用11件の詳細を表6に示す。副作用は6歳以下で発現し、患者の来院がなく転帰が不明の3例を除き、いずれも回復または軽快していた。本調査において重篤な副作用は認められなかった。

2) 本剤投与後の尿検査結果

安全性解析対象症例734例のうち、本剤投与後に尿検査を実施した症例は629例で、尿検査実施率は85.7%(629例/734例)であった。尿検査の結果は、尿潜血は(+++)1例、(++)1例、

表4. 初回感染及び反復感染における平均1日投与量と総投与期間の症例構成（安全性解析対象）

総投与期間	平均1日投与量 (mg/kg) 別の症例数、構成比 [※]								
	< 9		9 ≤ , < 13.5		13.5 ≤		合 計		
	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比	
初回感染	～5日	17	2.8%	46	7.5%	0	—	63	10.3%
	6日	21	3.4%	38	6.2%	1	0.2%	60	9.8%
	7日	27	4.4%	70	11.5%	1	0.2%	98	16.1%
	8日	43	7.0%	100	16.4%	2	0.3%	145	23.8%
	9日	2	0.3%	14	2.3%	0	—	16	2.6%
	10日	22	3.6%	73	12.0%	0	—	95	15.6%
	11日～	34	5.6%	96	15.7%	3	0.5%	133	21.8%
	合 計	166	27.2%	437	71.6%	7	1.1%	610	100.0%
反復感染	～5日	3	2.9%	5	4.8%	0	—	8	7.7%
	6日	1	1.0%	5	4.8%	0	—	6	5.8%
	7日	9	8.7%	17	16.3%	0	—	26	25.0%
	8日	12	11.5%	14	13.5%	0	—	26	25.0%
	9日	0	—	3	2.9%	0	—	3	2.9%
	10日	2	1.9%	10	9.6%	0	—	12	11.5%
	11日～	10	9.6%	13	12.5%	0	—	23	22.1%
	合 計	37	35.6%	67	64.4%	0	—	104	100.0%

※：初回感染610例または反復感染104例に対する構成比

表5. 副作用発現状況

調査施設数	147
調査症例数	734
副作用等の発現症例数	11
副作用等の発現件数	11
副作用等の発現症例率 (%)	1.50
副作用等の種類 [※]	発現症例数・件数 発現率 (%)
胃腸障害	3 (0.41)
下痢	3 (0.41)
臨床検査	3 (0.41)
* 尿中血陽性	1 (0.14)
尿蛋白	1 (0.14)
尿中蛋白陽性	1 (0.14)
腎および尿路障害	4 (0.54)
* 血尿	3 (0.41)
蛋白尿	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.14)
発疹	1 (0.14)

※：副作用等の種類は、「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」 version 11.1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)

*：添付文書第1版 (2009年1月作成) の「使用上の注意」から予測できない副作用

表6. 副作用種類別の発現状況

副作用等の種類 ^{※1}		重篤性	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)
胃腸障害	下痢	非重篤	0	7.8	4	回復	12
	下痢	非重篤	1	9.9	2	回復	11
	下痢	非重篤	3	10	2	回復	4
臨床検査	尿中血陽性	非重篤	5	9.8	22	回復	8
	尿蛋白	非重篤	5	10.2	9	不明	—
	尿中蛋白陽性	非重篤	5	8.3	35	不明	—
腎および 尿路障害	血尿	非重篤	1	9	10	回復	6
	血尿	非重篤	3	8.6	11	回復	30
	血尿	非重篤	5	9.5	33	不明	—
	蛋白尿	非重篤	6	9	29	軽快	4
皮膚および 皮下組織障害	発疹	非重篤	6	9	4	回復	2

※1：副作用等の種類は、「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」 version 11.1の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計

※2：副作用発現までの平均1日投与量で集計

(+) 4例, (±) 27例であり, (±) 以上は5.2% (33例/629例) であった。また, 尿蛋白は(++) 1例, (+) 5例, (±) 36例であり, (±) 以上は6.7% (42例/629例) であった。尿潜血及び尿蛋白ともに(±) 以上は1.0% (6例/629例) であった。これらはいずれも尿検査が陽性であった以外に, 問題となるような臨床症状は認められなかった。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例718例における使用理由ごとの有効率を表7に示す。咽頭・喉頭炎に対する有効率は98.5% (457例/464例), 扁桃炎は98.4% (250例/254例) であった。

有効性が「無効」と判定された症例は11例 (咽頭・喉頭炎7例, 扁桃炎4例) であった。詳細を表8に示す。これら11例について, 小児咽頭・扁桃炎の重症度分類と効果治療判定基準²⁾を用いて臨床症状及び他覚所見スコア推移から臨床効果判定をした結果, 投与終了後スコアがどち

らも0 (著効) であった症例が3例, 臨床症状スコアが0, 他覚所見スコアが減少であった症例が5例 (著効1例, 有効4例), スコアが不変または増加 (無効) であった症例が2例であった (残り1例は判定不能)。なお, これら11例の本剤投与後の溶連菌の除菌確認結果では, 9例で非除菌, 1例で判定不能 (残り1例は未実施) であった。また, いずれの症例も副作用は認められなかった。

2) 有効性に影響を与える要因

咽頭・喉頭炎464例, 扁桃炎254例における患者背景別の有効率を表7に示す。いずれの群においても95%以上の高い有効率を示した。また, 各患者背景の層別区分と有効性について χ^2 検定を実施した結果, 有意差は認められず, 有効性に影響を与える要因は特に認められなかった。

3) 溶連菌の除菌率

溶連菌の除菌率を表9に示す。有効性解析対象症例718例のうち, 本剤投与後に細菌学的検査または迅速診断キットで溶連菌の除菌確認を実施し

表7. 患者背景別の有効率

患者背景要因		咽頭・喉頭炎 ^{※1}				扁桃炎 ^{※1}			
		症例数	有効性		有効率 ^{※2} (%)	症例数	有効性		有効率 ^{※2} (%)
			有効	無効			有効	無効	
合計		464	457	7	98.5	254	250	4	98.4
性別	男	241	237	4	98.3	134	132	2	98.5
	女	223	220	3	98.7	120	118	2	98.3
年齢	0~3歳	95	93	2	97.9	50	49	1	98.0
	4~6歳	245	241	4	98.4	124	122	2	98.4
	7~14歳	124	123	1	99.2	80	79	1	98.8
投与前重症度	軽症	220	216	4	98.2	49	49	0	100.0
	中等症	215	212	3	98.6	155	152	3	98.1
	重症	28	28	0	100.0	50	49	1	98.0
	不明	1	1	0	-	-	-	-	-
溶連菌感染歴	初回感染	398	391	7	98.2	203	200	3	98.5
	反復感染	58	58	0	100.0	40	39	1	97.5
	不明	8	8	0	-	11	11	0	100.0
罹病期間	1日	241	236	5	97.9	132	130	2	98.5
	2日	141	141	0	100.0	81	80	1	98.8
	3日	39	38	1	97.4	23	22	1	95.7
	4日~	43	42	1	97.7	18	18	0	100.0
集団保育	無	95	94	1	98.9	55	54	1	98.2
	有	363	357	6	98.3	199	196	3	98.5
	不明	6	6	0	-	-	-	-	-
基礎疾患・合併症	無	366	362	4	98.9	208	204	4	98.1
	有	98	95	3	96.9	45	45	0	100.0
	不明	-	-	-	-	1	1	0	-
既往歴	無	389	383	6	98.5	228	224	4	98.2
	有	72	71	1	98.6	26	26	0	100.0
	不明	3	3	0	-	-	-	-	-
アレルギー歴	無	378	372	6	98.4	190	186	4	97.9
	有	85	84	1	98.8	60	60	0	100.0
	不明	1	1	0	-	4	4	0	-
直前抗菌薬	無	442	435	7	98.4	245	241	4	98.4
	有	22	22	0	100.0	9	9	0	-
併用薬	無	168	165	3	98.2	96	95	1	99.0
	有	296	292	4	98.6	158	155	3	98.1
平均1日投与量	< 9 mg/kg	133	131	2	98.5	68	66	2	97.1
	9 ≤, < 13.5 mg/kg	328	323	5	98.5	181	180	1	99.4
	13.5 mg/kg ≤	3	3	0	-	5	4	1	-
総投与量	< 45 mg/kg	19	19	0	100.0	12	12	0	100.0
	45 ≤, < 90 mg/kg	291	287	4	98.6	146	143	3	97.9
	90 mg/kg ≤	154	151	3	98.1	96	95	1	99.0
総投与期間	~5日	44	44	0	100.0	26	26	0	100.0
	6~10日	318	311	7	97.8	171	168	3	98.2
	11日~	102	102	0	100.0	57	56	1	98.2

※1：患者背景（層別区分）と有効性（有効、無効）で、 χ^2 検定を実施した結果、有意差が認められた項目はなかった。

※2：有効率（%）= 有効／症例数×100

表8. 主治医判定「無効」11症例の詳細

使用理由	投与前 重症度	スコア ^{※1}		臨床効果 判定 ^{※2}	除菌確認 結果	溶連菌 感染歴	性別	投与 開始時 年齢	副作用 有無
		投与前	投与後						
咽頭・喉頭炎	軽症	2/2	0/0	著効	非除菌	初回	女	12	無
	軽症	2/2	2/3	無効	非除菌	初回	男	6	無
	軽症	1/2	2/2	無効	非除菌	初回	男	6	無
	中等症	4/4	0/1	著効	非除菌	初回	男	6	無
	中等症	1/3	0/2	有効	未実施	初回	女	1	無
	中等症	1/3	0/1	有効	非除菌	初回	女	4	無
扁桃炎	不明	—	—	—	非除菌	初回	男	3	無
	中等症	1/3	0/0	著効	非除菌	反復	男	5	無
	中等症	2/4	0/3	有効	判定不能	初回	男	6	無
	中等症	1/3	0/2	有効	非除菌	初回	女	9	無
	重症	1/5	0/0	著効	非除菌	初回	女	3	無

※1：臨床症状スコア／他覚所見スコア

※2：重症度分類と効果治療判定基準²⁾より判定

表9. 溶連菌の除菌率

使用理由	検査方法	症例数	除菌確認結果 ^{※1}		除菌率 ^{※2} (%)
			除菌	非除菌	
咽頭・喉頭炎	細菌学的検査	120	117	3	97.5
	迅速診断キット	85	77	8	90.6
	計	205	194	11	94.6
扁桃炎	細菌学的検査	70	68	2	97.1
	迅速診断キット	49	42	7	85.7
	計	119	110	9	92.4
合計		324	304	20	93.8

※1：細菌学的検査「消失」、迅速診断キット「陰性」と判定されたものを「除菌」とした。また、細菌学的検査及び迅速診断キットの両方を実施していた場合は、細菌学的検査の結果を採用した。

※2：除菌率(%) = 除菌/症例数×100

た症例は324例（咽頭・喉頭炎205例，扁桃炎119例）で，実施率は45.1%（324例／718例）であった。これらの症例における溶連菌の除菌率は，咽頭・喉頭炎94.6%（194例／205例），扁桃炎92.4%（110例／119例）であった。

III. 考察

溶連菌による咽頭・喉頭炎，扁桃炎は，小児に

よくみられる上気道感染症として知られており，溶連菌感染症の発生動向調査によると，近年，小児を中心として溶連菌感染症の発生が増加している。溶連菌感染症では，リウマチ熱や，急性糸球体腎炎が続発することが知られており，適切な抗菌薬投与により早期に溶連菌の除去が必要とされている³⁾。溶連菌感染症の治療薬としては，ペニシリン系抗菌薬の10日間投与が推奨されているが，ペニシリン系の他，セフェム系抗菌薬も用い

られるようになってきている。実際、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007¹⁾ (ガイドライン)において、溶連菌による咽頭・扁桃炎の抗菌薬療法の推奨薬の一つに本剤が挙げられている。

本剤は、再審査期間中に実施した使用成績調査の小児症例において、副作用発現率は2.35% (136例/5,783例)、有効率は、咽喉頭炎97.9% (791例/808例)、扁桃炎95.5% (746例/781例)と安全性及び有効性は確認されているが、ガイドラインが公表されたのを機会に、溶連菌感染症に対する本剤の安全性及び有効性について、最新の情報を多く集積し、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、147医療機関の協力を得て、790例の情報を収集した。

ガイドラインにおいて本剤は常用量である9mg/kg/日を5日間投与することが推奨されている。また、再排菌例に対する処方例として9mg/kg/日の10日間投与が示されている。本調査において、投与量は9.2mg/kg/日 (中央値)とガイドラインの推奨量とほぼ同様の結果であったが、投与期間は8日 (中央値)であり、わが国での第一選択薬のペニシリン系抗菌薬の投与期間とされている10日間投与よりは短い、ガイドラインの推奨投与日数よりも長い結果であった。日常診療下では、より確実な溶連菌の除菌を考慮した投与日数設定をしているものと推察された。

1. 安全性

副作用は安全性解析対象734例中11例11件発現した。副作用発現率は1.50% (11例/734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)と差はなかった。使用上の注意から予測できない未知の副作用として、尿中血陽性1件、血尿3件が認められたが、これらを含む臨床検査3件、腎および尿路障害の4件の計7件の副作用は、い

ずれも本剤投与後の尿検査で陽性を示したものであり、問題となるような臨床症状は認められなかった。上記以外で発現した副作用は下痢3件 (0.41%)、発疹1件 (0.14%)のみで、どちらもすでに添付文書等により注意喚起されている既知の事象であった。副作用発現率も低く、また重篤な副作用も認められず、本調査結果より本剤の安全性が再確認されたと考える。

溶連菌感染後には、リウマチ熱や急性糸球体腎炎が続発して発症することが知られている。本調査においては、リウマチ熱に関する追跡調査は実施していないが、収集された安全性情報の中にリウマチ熱あるいはそれを疑わせる有害事象や検査値異常は認められなかった。一方、急性糸球体腎炎については、本剤投与後に尿検査を可能な限り実施した。本剤投与後に尿検査を実施した629例の結果は、尿潜血 (+++) 1例、(++) 1例、(+) 4例、(±) 27例であり、(±) 以上は5.2% (33例/629例)であった。尿潜血が(±)以上の割合は、他の報告⁴⁾と同程度の結果であった。また、尿蛋白では(++) 1例、(+) 5例、(±) 36例であり、(±) 以上は6.7% (42例/629例)であった。これらはいずれも尿検査が陽性であった以外に、問題となるような臨床症状は認められなかった。

2. 有効性

有効性解析対象症例718例における使用理由ごとの有効率は、咽頭・喉頭炎に対して98.5% (457例/464例)、扁桃炎に対して98.4% (250例/254例)であった。また、患者背景別の有効率においても、いずれの群でも95%以上の高い有効率を示した。主治医判定で「無効」と判定された11例について、小児咽頭・扁桃炎の重症度分類と効果治療判定基準²⁾を用いて臨床効果を判定したところ、投与前重症度不明のため判定不能の1例を除き、8例は有効以上 (著効4例、有効4

例)であり、無効と判定される症例は2例のみであった。主治医判定の無効例は、いずれも本剤投与後の溶連菌の除菌確認で「非除菌」(未実施1例、判定不能1例の2例を除く)となっており、主治医判定の有効性評価はこの結果が反映されたものと考えられた。

また、有効性に影響を及ぼす要因について、各患者背景要因を層別して χ^2 検定を実施した結果、いずれにおいても有意差は認められず、有効性に影響を与える要因は特に認められなかった。

以上から本剤の溶連菌感染による咽頭・喉頭炎、扁桃炎に対する高い有用性が再確認された。

3. 溶連菌の除菌

溶連菌感染では臨床効果だけでなく、続発するリウマチ熱や急性糸球体腎炎の発症を可能な限り防止するため、速やかに除菌することが重要である。

本調査において、有効性解析対象症例718例のうち、本剤投与前後に細菌学的検査または迅速診断キットで溶連菌の除菌確認を実施した症例324例(咽頭・喉頭炎205例、扁桃炎119例)における溶連菌の除菌率は、咽頭・喉頭炎で94.6%、扁桃炎で92.4%であった。中山ら⁴⁾あるいは坂田⁵⁾の報告で、本剤の除菌率は94.3%あるいは94.9%とされており、ほぼ同様の高い除菌率が再現されたと考える。

4. まとめ

本剤はA群溶血性連鎖球菌による小児咽頭・喉頭炎、扁桃炎患者を対象とした本特定使用成績調査において、優れた安全性と有効性を示し、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) 上原すゝ子, 砂川慶介 監修: 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 咽頭・扁桃炎。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007: 31~34, 協和企画, 東京, 2007
- 2) 九鬼清典: 細菌性, ウイルス性炎症をどう鑑別するか, 小児の扁桃炎の治療。山中 昇, 横田俊平 (編), 薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略: 112~122, 金原出版, 東京, 2002
- 3) 石和田稔彦: 小児感染症治療のポイント。抗菌薬適正使用生涯教育テキスト, 日本化学療法学会発行: 194~204, 2008
- 4) 中山栄一, 砂押克彦, 鈴木悦子, 他: A群溶血レンサ球菌性咽頭炎・扁桃炎例に対する経口抗菌薬投与後の除菌率の比較。日本化学療法学会雑誌 52: 426~432, 2004
- 5) 坂田 宏: 小児A群溶血連鎖球菌感染症に対する cefditoren pivoxil 7日間投与の効果。Jpn. J. Antibiotics 60: 257~263, 2007

Evaluation of the safety and efficacy of cefditoren pivoxil fine granules for pediatric use in pediatric patients with laryngopharyngitis and tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes*

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.

Rheumatic fever and acute glomerulonephritis are known to occur secondary to infection with *Streptococcus pyogenes*, and early elimination of the *Streptococcus pyogenes* by treatment with an appropriate antibiotic is required. Treatment with penicillins for 10 days has been recommended for *Streptococcus pyogenes* infections, but cepheems are also now being used, and cefditoren pivoxil (CDTR-PI) is listed as one of the recommended drugs in the Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Disease in Children in Japan 2007. We therefore conducted this study in order to collect appropriate use information in the clinical setting of CDTR-PI to treat *Streptococcus pyogenes* infections. In this study, 790 patients were enrolled in 147 institutions. Of them, 734 and 718 patients were chosen for safety and efficacy analysis, respectively.

There were 11 adverse drug reactions in 11 patients, and the incidence of adverse drug reactions was 1.50% (11/734 patients). The most common adverse drug reactions were diarrhea and hematuria, and there were 3 events of each, but a positive urinalysis after administration were only observed without the clinical symptoms. With the exception of the 3 patients in which the patient did not return to the hospital and the outcome is unknown, the patients either recovered from all of the adverse drug reactions or they were relieved. No serious adverse drug reactions were reported in this study.

The response rate was 98.5% for laryngopharyngitis (457/464 patients) and 98.4% (250/254 patients) for tonsillitis. Examination of the response rates according to patient background showed that they were high, 95% or more, in every group. The *Streptococcus pyogenes* eradication rate was 94.6% for laryngopharyngitis (194/205 patients) and 92.4% (110/119 patients) for tonsillitis.

In summary, CDTR-PI exhibited excellent safety and efficacy in laryngopharyngitis and tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes*, and CDTR-PI was reconfirmed as a useful drug.