
《座談会》

難治化する小児感染症～新薬小児用 トスフロキサシン製剤の実力を検証する

砂川慶介（司会）

北里大学北里生命科学研究所特別研究部門教授

岩田 敏

慶應義塾大学医学部感染制御センター教授

鈴木賢二

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授

（発言順）

小児の肺炎、中耳炎に適応を有する国内初の小児用ニューキノロン系抗菌薬であるトスフロキサシントシル酸塩水和物細粒剤（商品名：オゼックス® 細粒小児用 15%）が、2010年1月12日に発売された。耐性菌の増加から治療に難渋する小児感染症に対する有用性が期待されているが、2010年8月現在において関連する診療ガイドライン最新版への記載はない。そこで、本座談会では開発の背景となった耐性菌の現状および臨床試験時の成績を再確認し、議論を通じて小児感染症治療における同剤の位置づけを探ることにした。

（以下敬称略）

●開発の経緯～小児感染症治療現場 からの強い要望に答えて

【砂川（司会）】本日はお忙しい中、ご出席いただきありがとうございます。小児の肺炎、中耳炎

に適応を有する国内初の小児用ニューキノロン系抗菌薬として2010年1月に発売されましたトスフロキサシン (TFLX) の小児用製剤について、今後の小児感染症治療における位置づけを展望するということで、臨床試験に従事された岩田敏先生と鈴木賢二先生を交えて議論してまいりたいと思います。

そもそも TFLX 小児用製剤開発の背景には、小児の肺炎や中耳炎において治療の中心であった経口セフェム系薬等の β -ラクタム系抗生物質が効かない例が1990年以降に急増したことが挙げられます¹⁾。難治例から分離された原因菌とみられる肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性化が憂慮すべき状況にあったことから、従来の治療の中心であった経口セフェム系薬等 β -ラクタム系抗生物質に代わる薬剤の開発が急務とされました。そうした耐性菌にも抗菌力を持ち、成人領域での長い使用経験があり、安全性も確認されていたことから、



砂川慶介 博士

候補薬剤となったのがTFLXというわけです。その小児臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)を確認してみると、小児の肺炎、中耳炎における3大原因菌と言われる肺炎球菌、インフルエンザ

菌、モラクセラ・カタラーリスに優れた抗菌力を有し、なかでも耐性菌として問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)や 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)に対し同剤が優れた抗菌活性を有することがわかります(図1・図2・図3)。

日本小児感染症学会は、平成18年(2006年)3月30日に開催された厚生労働省小児薬物療法検討会議に対し、検討対象薬物にTFLXを推薦し(表1)²⁾、それを受けて同剤の臨床試験が開始されました。TFLX小児用製剤の臨床試験は、試験

自体の安全性に重点を置き慎重に進められました。まず、実地臨床における小児への適応外使用例特別調査が行われ、使用実態、有効性、安全性が検討された上で、2歳以上を対象に低用量群での検討を開始、血中濃度を確認後、段階的に高用量群や1歳以上を含んだ症例での検討を行いました。

平成20年(2008年)8月25日には小児感染症におけるPRSP、BLNARに対応するためとして、日本小児科学会が厚生労働大臣に「キノロン系抗菌薬の小児への適応拡大に関する要望書」を提出するなど、同剤の保険適用が支持されました。このように、耐性菌に対する治療薬が少ない小児領域の要望に応えるべく開発されたのが本剤ということになります。

図4に示すのは臨床試験全体の成績ですが、優れた有効率を示し、なかでも著効の割合が非常に多いという特徴がみられます。TFLX小児用製剤

図1. 小児由来臨床分離PRSP 33株に対する各種抗菌薬の抗菌活性

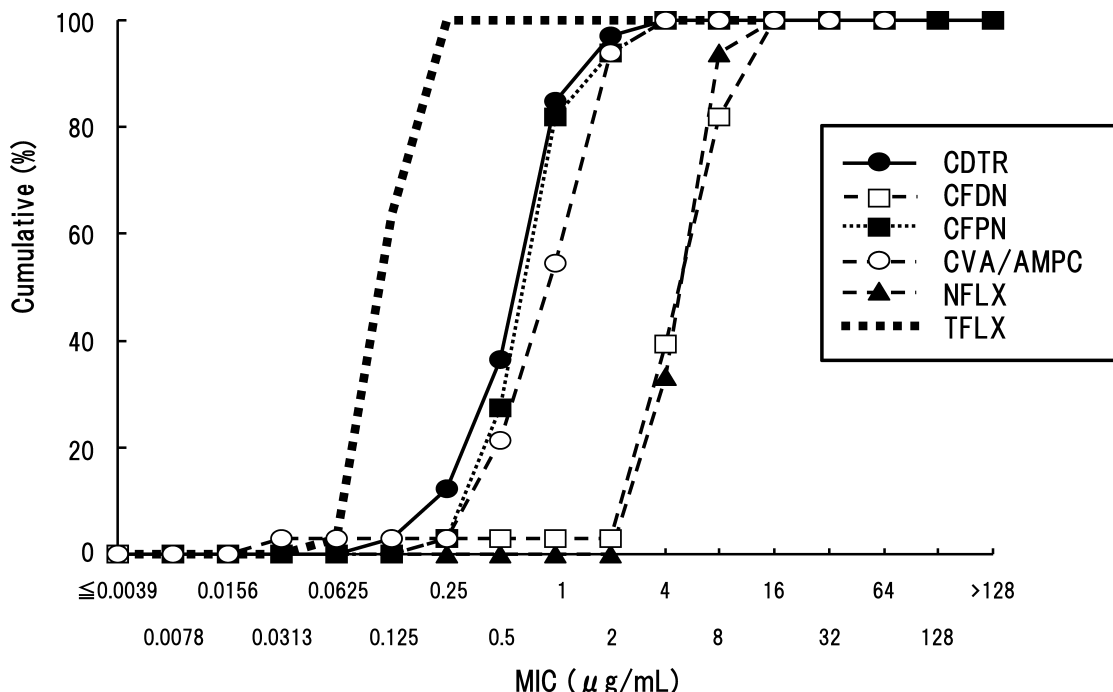
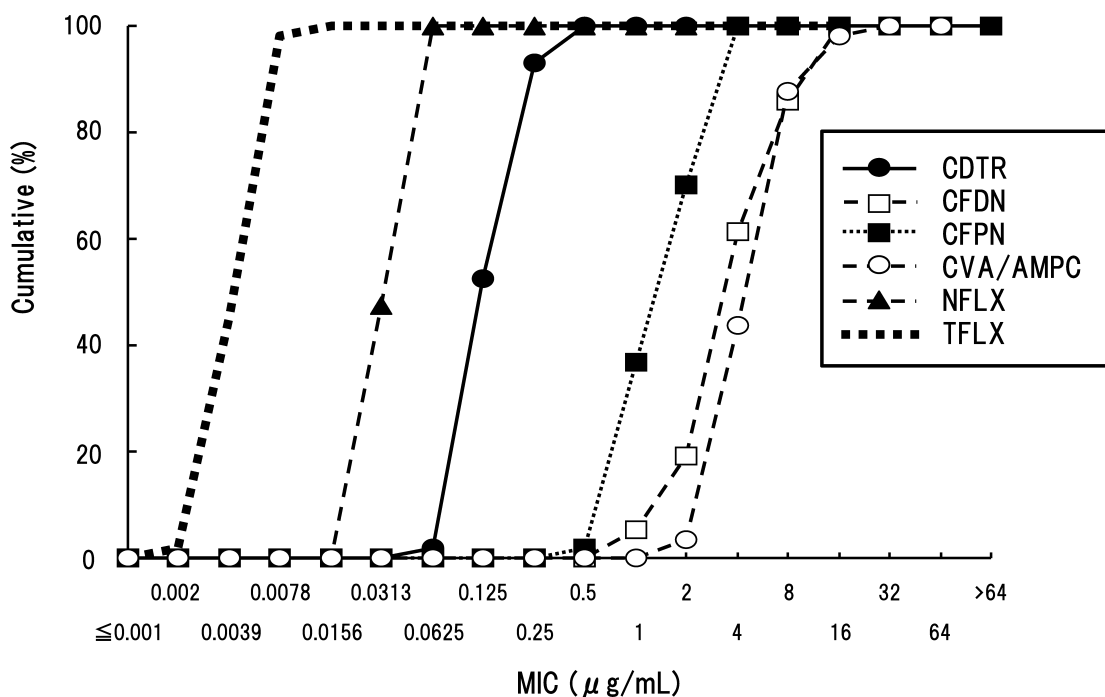
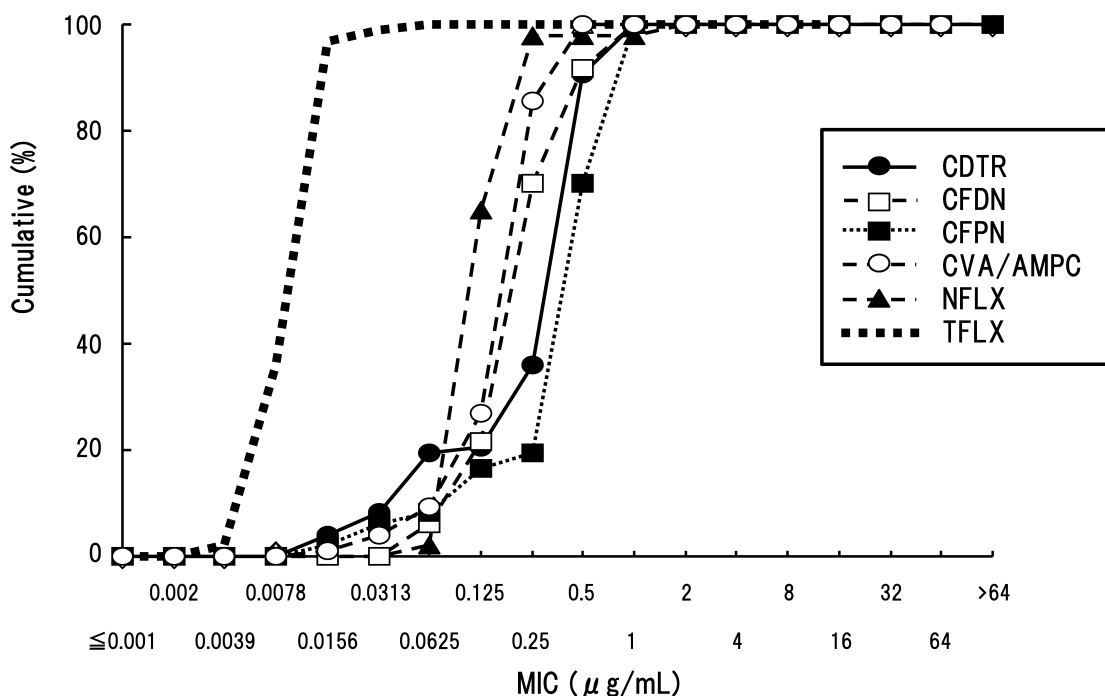


図2. 小児由来臨床分離 BLNAR 57 株に対する各種抗菌薬の抗菌活性
(ABPC MIC: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, β -ラクタマーゼ非産生)



山田 尚, 他: 第56回日本化学療法学会東日本支部総会 (2009年)

図3. 小児由来臨床分離 *M. catarrhalis* 97 株に対する各種抗菌薬の抗菌活性



山田 尚, 他: 第56回日本化学療法学会東日本支部総会 (2009年)

表1. 厚生労働省 第1回小児薬物療法検討会議において検討する薬物療法(平成18年3月30日)

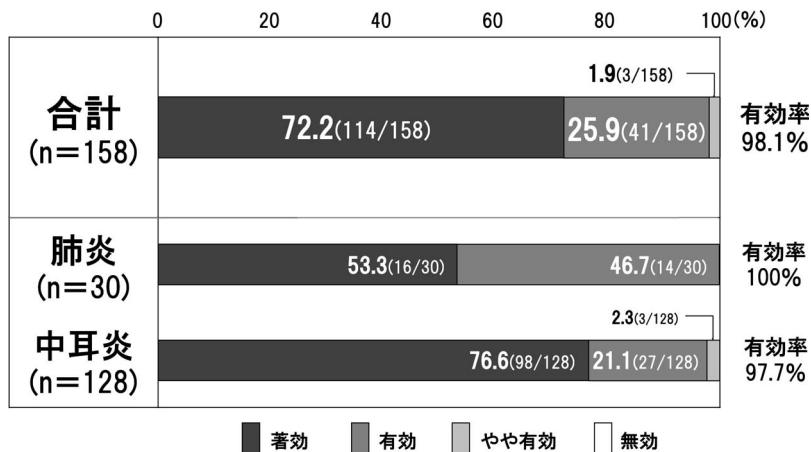
資料(7)「小児薬物療法検討会議」において検討する薬物療法の候補(案)

学会名: 日本小児感染症学会

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー 分類		海外承認(当該効能) △: 他の年齢で適応あり				
				医薬品の 類型	優先度の 根拠	米	英	独	仏	他
シプロフロキサシン注	β-ラクタム剤無効 の重症感染症	幼児・学童	1	2)-(イ)-②	(ア)-① (イ)-① (ウ)-②	○	○	○	○	
塩酸オセルタミビル ドライシロップ3%	乳児(1歳未満)への 用法・用量の追加	1歳未満 (乳児)	2	2)-(ア)	(ウ)-① 又は (ウ)-③	△	△	△	△	△
塩酸パラシクロビル	単純疱疹に対する 小児適応の追加	小児	3	2)-(イ)-②	(イ)-③ (ウ)-③	△	△	△	△	△
トシル酸 トスフロキサシン (オゼックス)	小児の用法用量の 追加	小児 (7歳以下)	4	1) 2)-(ア)-②	(イ)-③ (ウ)-① (ウ)-③	×	×	×	×	韓 △

第1回 小児薬物療法検討会議 議事次第より抜粋

図4. 疾患別有効率



承認時資料

が、小児感染症領域の要望に応えられるだけの力を十分に持っていることがうかがえます。

それでは、臨床試験に携わったお二人の先生から、それぞれの試験の詳細についてうかがいたいと思います。

まず、小児の細菌性肺炎について、岩田先生、いかがでしょうか。

●小児肺炎に対するトスフロキサシンの有効性を確認～臨床試験成績から

【岩田】小児肺炎に対する TFLX 小児用製剤の臨床試験は、小児細菌性肺炎患者を対象に、オーブンラベル多施設共同試験で行いました。ここでは承認用量に関する成績を報告します。

対象患児 30 症例の患者背景については、性別

は女児 14 例/男児 16 例，感染症重症度は軽症 10 例/中等症 20 例，年齢分布は 1～5 歳が 90% (27/30 例) を占めていました。試験の結果，小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準を用いた投与終了時の臨床効果は，著効 53.3%，有効 46.7% で，有効率 100.0% でした。なお，対象には前投薬無効例 9 例が含まれていましたが，

全例有効以上でした (表 2)。推定原因菌は，分離菌 34 株中インフルエンザ菌が 18 株，肺炎球菌が 12 株，モラクセラ・カタラーリスが 3 株で，米国臨床検査標準委員会 (CLSI) 基準を用いるとインフ



岩田 敏 博士

表 2. 前投与無効の抗菌薬別臨床効果

系 統	該当患者数	臨床効果				有効率 ^{a)} (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
セフェム系	1	1	0	0	0	[1/1]
マクロライド系	6	2	4	0	0	[6/6]
その他 ^{b)}	1	1	0	0	0	[1/1]
2剤以上	1	0	1	0	0	[1/1]

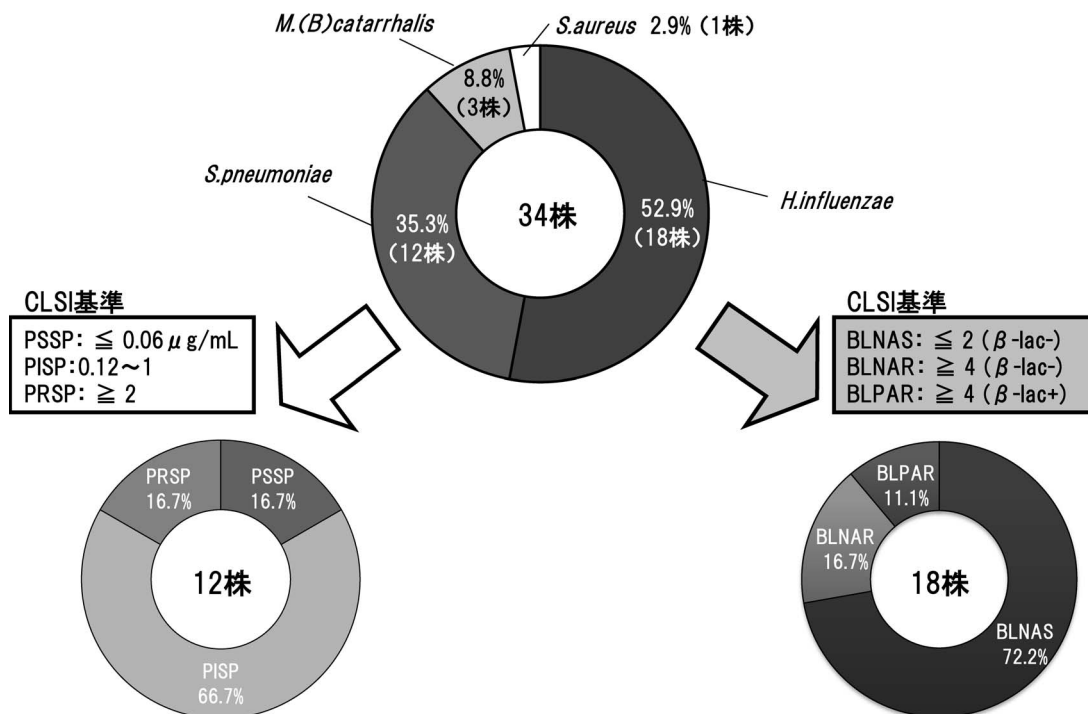
a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100

b) 上記系統，カルバペネム系，アミノグリコシド系，テトラサイクリン系及びキノロン系以外の系統

★前投与抗菌薬無効例に対しても全例有効であった。

承認時資料

図 5. 推定原因菌



承認時資料 一部改変

ルエンザ菌では β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性菌 (BLNAS) 72.2%, BLNAR 16.7%, β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌 (BLPAR) 11.1%, 肺炎球菌ではペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) 66.7%, ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) と PRSP はともに 16.7% でした (図5)。

PBP 遺伝子変異でみると, gPISP と gPRSP の合計が 91.7% (11/12 株) となり, 高い耐性化率が確認されました。TFLX 小児用製剤の投与終了時原因菌別臨床効果は上述したように有効率 100.0% で, 単独感染 (グラム陽性菌, グラム陰性菌), 複数感染のいずれにおいても有効以上でした。喀痰を検体とした原因菌別消失率は分離 6 株で 100.0% でした。服用性も患児の年齢にかかわらず良好で, 服用できなかった例はありませんでした。

【砂川】臨床治験の結果から, 耐性菌が関与するような小児細菌性肺炎に対しても, TFLX 小児

用製剤は高い効果が期待できるということがわかりました。

実地診療においては, 入院が必要な症例でもさまざまな事情により外来での治療が余儀なくされることがあると思いますが, そういうケースでも使用できそうですか。

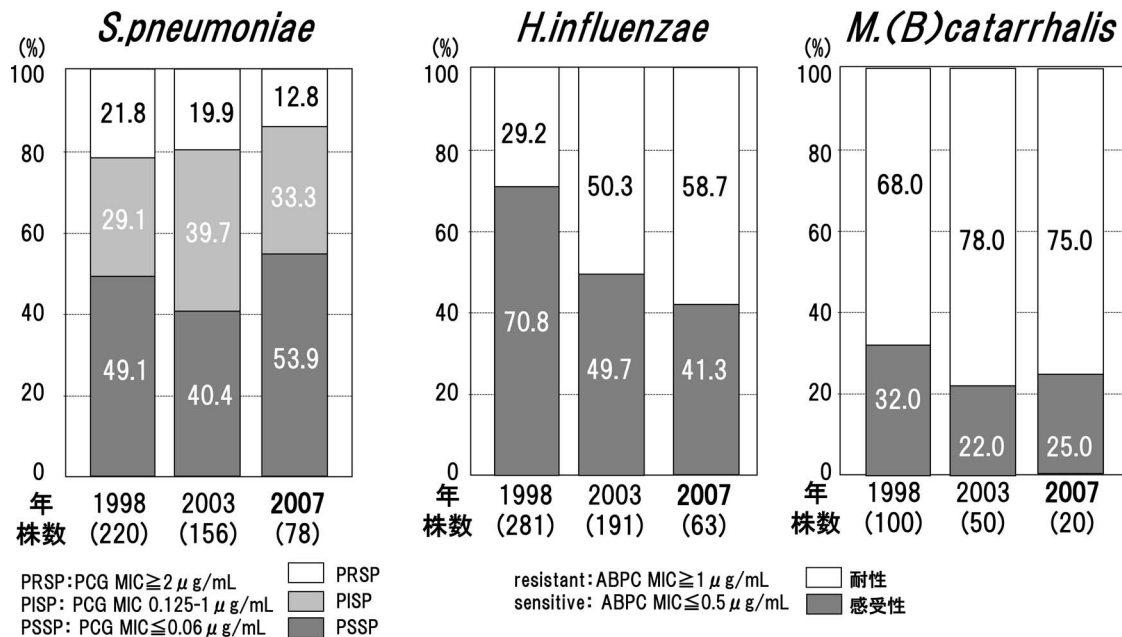
【岩田】TFLX 小児用製剤に最も期待されるところだと思いますが, 今回の試験においては症例数が少ないので, これからさらに検討していく必要があると思います。

●小児中耳炎に対するトスフロキサシンの有効性を確認～臨床試験成績から

【砂川】続いて, 鈴木先生に小児急性中耳炎に対する臨床試験についておうかがいしたいと思います。

【鈴木】まずは耳鼻咽喉科感染症領域の主要起

図6. 耳鼻咽喉科感染症領域の主要起炎菌の耐性菌分離頻度の推移 (全国サーベイランス結果)



耳鼻咽喉科感染症領域の主要起炎菌の約半数以上が耐性菌

炎菌の耐性化を確認しておきます。図6は過去3回の全国サーベイランスの結果で、全体では耐性菌が半数を超える状況にあることがわかりただけだと思います。

【砂川】これをみると、肺炎球菌の耐性化は一度ピークを迎えた後、減少してきていますが、インフルエンザ菌については耐性化が続いていますね。

【鈴木】はい、このような耐性菌による感染症の難治化は深刻な状況にあります。難治化による入院加療を回避するには耐性菌にも効果が期待できる新規の抗菌薬が必要であり、成人の急性中耳炎に対する有効性を示したエビデンス²⁾の存在などから TFLX がその有力な選択肢のひとつと考えられ、臨床試験が行われることになったわけです。

【砂川】では、その臨床試験の詳細を教えてください。ありがとうございます。

【鈴木】対象は1歳以上15歳以下の急性中耳炎

患者です。肺炎と同様に承認

用量での成績を報告します。

患者年齢分布は1～5歳が

75.9%を占め、性別は女兒46

例/男児82例、重症度は中等

症80例/重症48例でした。臨

床効果は投与開始から7日時

点で有効率85.8% (97/113例)、投与終了・中止

時では有効率97.7% (125/128例) でした。投与

終了・中止時の菌消失率は、肺炎球菌、インフル

エンザ菌、モラクセラ・カタラーリスともに

100.0%と、強力な除菌効果が確認されました

(図7)。難治化の危険因子である集団保育、重症

度別 (中等症 vs. 重症)、抗菌薬による前治療の

有無の臨床効果に差はなく、いずれも94%以上の

高い有効率を示していました (図8)。有効以上の

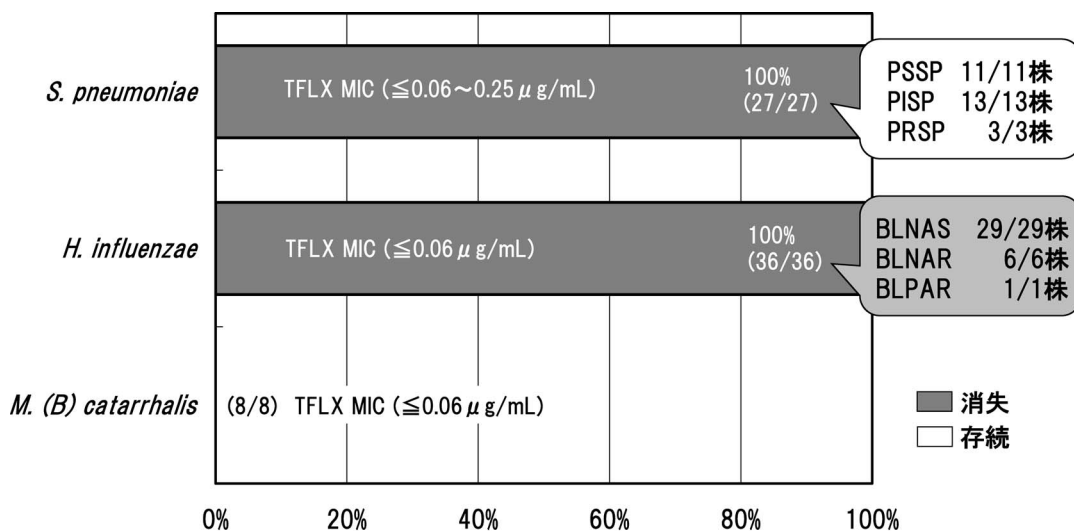
症例125例についての投与終了後7～21日後まで

の再発率は6.2%でした。また、反復性中耳炎の



鈴木賢二 博士

図7. 菌消失率 (投与終了・中止時)



PRSP: PCG MIC ≥ 2 μg/mL

PISP: PCG MIC 0.125-1 μg/mL

PSSP: PCG MIC ≤ 0.06 μg/mL

BLNAS : ABPC MIC ≤ 2 μg/mL & βラクタマーゼ (-)

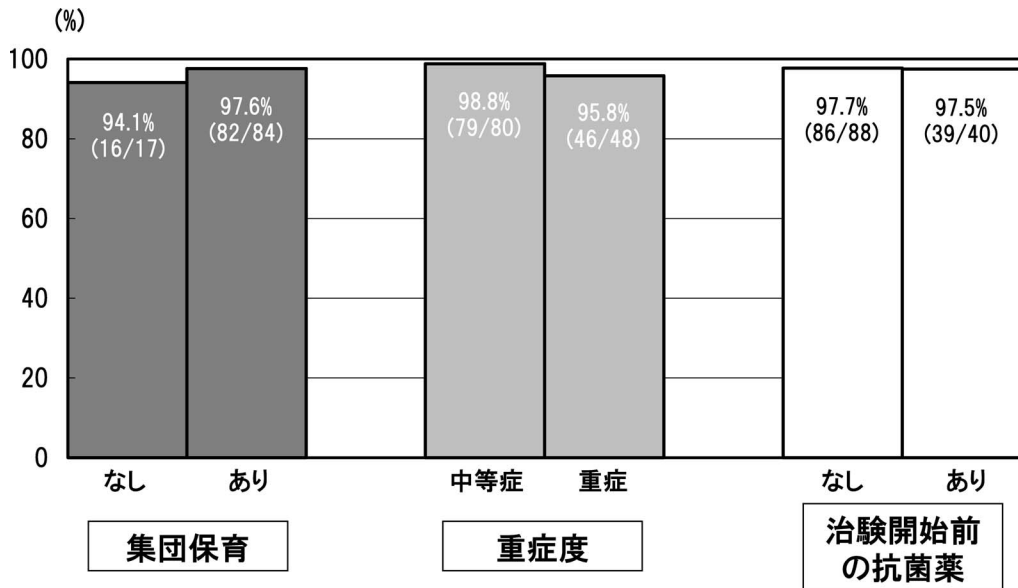
BLNAR : ABPC MIC ≥ 4 μg/mL & βラクタマーゼ (-)

BLPAR : ABPC MIC ≥ 4 μg/mL & βラクタマーゼ (+)

BLPACR: ABPC/CVA MIC ≥ 8 μg/mL & βラクタマーゼ (+)

承認時資料 一部改変

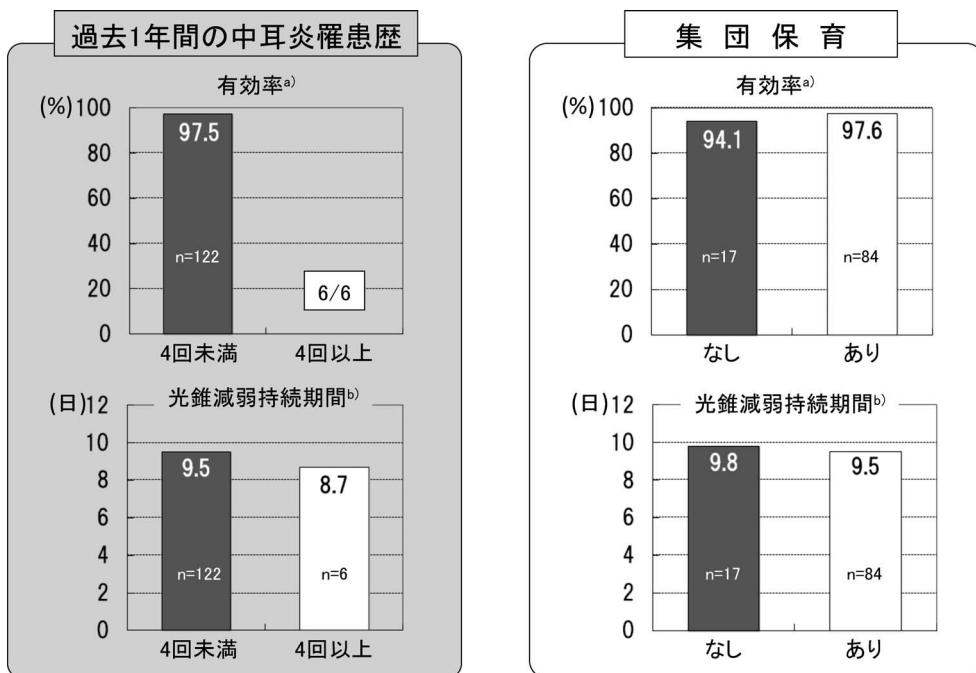
図8. 患者背景別有効率



集団保育、中耳炎重症度、治験開始前の抗菌薬の有無にかかわらず、94%以上の有効率を示した。

承認時資料

図9. 反復性中耳炎のリスクファクター①



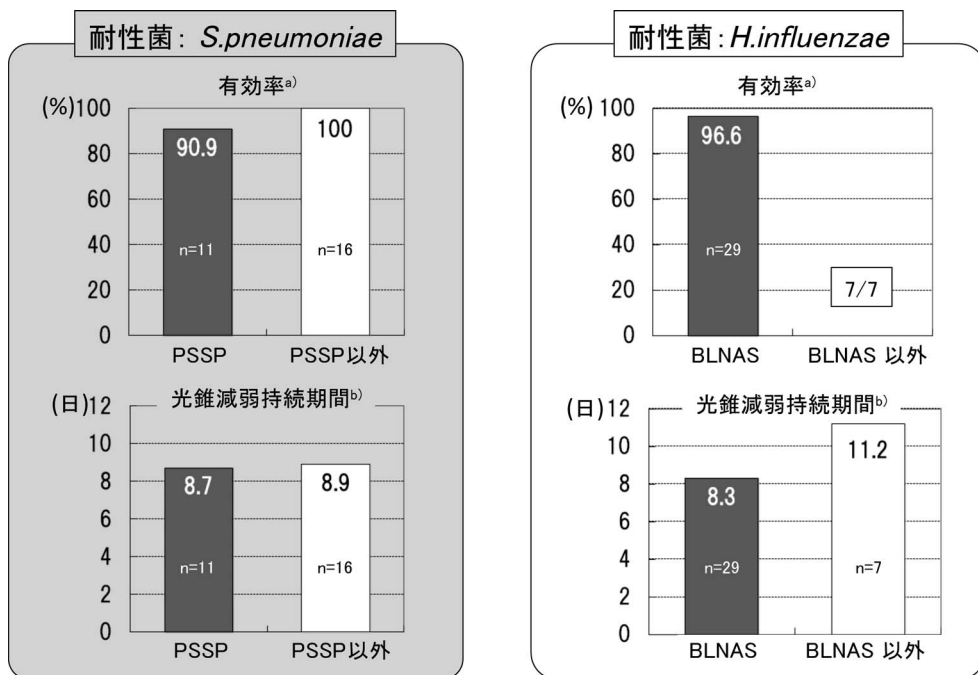
4mg群

a) 有効率＝著効及び有効患者数／著効、有効、やや有効及び無効患者数×100

b) 投与前の光錐減弱が1+以上で投与後に初めて「-」が確認されるまでの平均日数

鈴木賢二ほか；日本化学療法学会雑誌 58 (S-2): 50-68, 2010 より改変引用

図10. 反復性中耳炎のリスクファクター②



4mg群 a) 有効率＝著効及び有効患者数／著効、有効、やや有効及び無効患者数×100
 b) 投与前の光錐減弱が1+以上で投与後に初めて「-」が確認されるまでの平均日数

鈴木賢二ほか；日本化学療法学会雑誌 58 (S-2): 50-68, 2010より改変引用

危険因子である過去1年間の中耳炎罹患回数の多少（4回以上 vs. 4回未満），集団保育および耐性菌感染の有無で有効率と光錐減弱持続時間を比較しましたが，いずれも差はありませんでした（図9・図10）。ちなみに光錐とは鼓膜の光の反射を表し，光錐の減弱は鼓膜の浮腫性変化を示します。

服用性は，1患児が“普通”とした以外は全例“飲みやすい”“非常に飲みやすい”と回答しました。

【砂川】集団保育や，抗菌薬による前治療の有無にかかわらず有効で，除菌効果が極めて高いということは，耐性菌感染による中耳炎の治療においても効果が期待できそうですね。

【鈴木】はい。今回の試験では，耐性菌のリスクが高い症例に対しても TFLX 小児用製剤は有効でしたので，私も十分期待できるという感触を得

ています。

【砂川】また，患者が小児の場合には服用性が常に問題になります。これについても細菌性肺炎試験，急性中耳炎試験のいずれにおいても良好な成績が得られたことは朗報です。

●トスフロキサシンの安全性～臨床試験成績と市販後の状況から

【砂川】さて，TFLX 小児用製剤の臨床試験は，先に述べましたように試験自体を安全に実施するための配慮がなされていましたが，市販後の実地臨床で有害事象および副作用の発現状況が気になるところです。2010年1月12日の発売から同年3月31日までの市販直後状況調査の中間報告によれば，有害事象・副作用の報告は全体で15例17件，うち胃腸障害が5例6件で，その中の下痢は

表3. 副作用発現頻度—副作用の種類

副作用の種類	発現件数(%)		
	全体	8mg/kg/日	12mg/kg/日※
<胃腸障害>			
下痢	13 (5.5)	9 (5.2)	4 (6.3)
嘔吐	10 (4.3)	7 (4.1)	3 (4.8)
腹痛	4 (1.7)	3 (1.7)	1 (1.6)
便秘	2 (0.9)		2 (3.2)
悪心	2 (0.9)		2 (3.2)
腹部膨満	1 (0.4)	1 (0.6)	
上腹部痛	1 (0.4)		1 (1.6)
口唇水泡	1 (0.4)	1 (0.6)	
<全身障害および投与局所様態>			
発熱	5 (2.1)	4 (2.3)	1 (1.6)
口渴	4 (1.7)	1 (0.6)	3 (4.8)
<代謝および栄養障害>			
食欲不振	5 (2.1)	4 (2.3)	1 (1.6)
<筋骨格系および結合組織障害>			
関節痛	2 (0.9)	1 (0.6)	1 (1.6)

副作用の種類	発現件数(%)		
	全体	8mg/kg/日	12mg/kg/日※
<神経系障害>			
傾眠	5 (2.1)	4 (2.3)	1 (1.6)
<精神障害>			
せん妄	1 (0.4)	1 (0.6)	
<腎および尿路障害>			
遺尿	1 (0.4)		1 (1.6)
<生殖系および乳房障害>			
亀頭包皮炎	1 (0.4)		1 (1.6)
<皮膚および皮下組織障害>			
発疹	4 (1.7)	2 (1.2)	2 (3.2)
紅斑	3 (1.3)	2 (1.2)	1 (1.6)
湿疹	1 (0.4)	1 (0.6)	
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.6)	
<血管障害>			
蒼白	2 (0.9)		2 (3.2)
潮紅	1 (0.4)		1 (1.6)

発現率(%)=(発現件数/対症例数)×100

※承認用量外

承認時資料

3件となっており、問題となる副作用は報告されていないようです。臨床試験時の有害事象・副作用の発現率は、肺炎領域では44.4%、中耳炎領域では19.8%、全体で26.4%と報告されていますが、小児で問題となる下痢についてはいかがでしたか。

【岩田】下痢の発現率は全体で5.5%でした（表3）。もともとキノロン系薬は嫌気性菌に抗菌活性を示さないため、腸内細菌叢へ与える影響は少ないと考えられます。

【砂川】患児の年齢別にはどうですか。

【岩田】通常は2~3歳以下の患児に下痢が多く、それよりも年長児であれば少ないとされますが、TFLX小児用製剤の場合は年齢による差はありませんでした。

【砂川】市販直後ということで発現頻度での議論は困難ですが、キノロン系薬ゆえに懸念されるのは神経系と関節の障害です。現時点では、特に重大なものは報告されていないようですが、臨床試験においてはいかがでしたか。

【岩田】小児肺炎の臨床試験では、投与終了か

ら1年間の経過観察において7例12件の関節関連有害事象が認められ、うち1例4件がTFLX小児用製剤との因果関係を否定できないとされましたが、その後の経過で症状は消失しています。

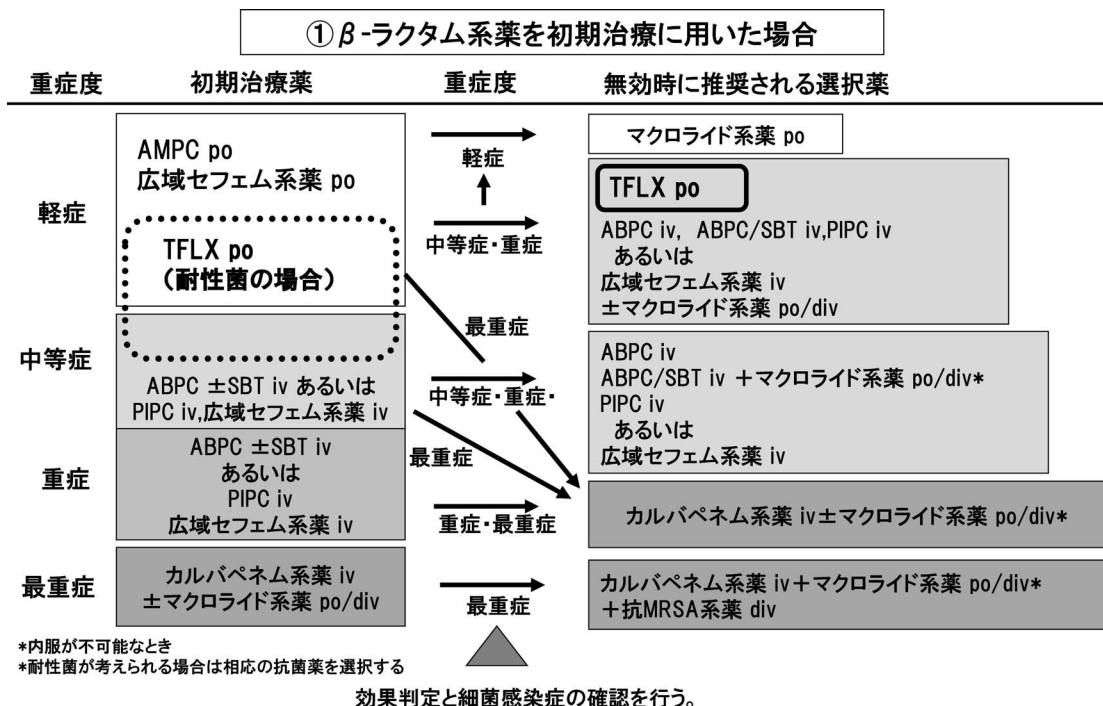
【鈴木】中耳炎領域の臨床試験では、投与終了から1年間の経過観察において15例22件の関節関連有害事象を経験していますが、いずれもTFLXとの因果関係はなく、症状は全例で消失しています。

【砂川】臨床試験終了後の経過観察、市販直後調査の状況から、現時点ではTFLX小児用製剤の安全性に大きな問題は生じていないようですが、今後とも注意深くみていく必要があると思います。

●小児感染症治療におけるトスフロキサシンの位置づけに関する展望

【砂川】さて、TFLX小児用製剤は経口カルバペネム系薬テビペネムとともに、小児感染症に特化した治療薬として承認されています。お二人の

図 11. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 での TFLX の位置づけ (私案)



先生が解説されたように TFLX 小児用製剤の有効性の高さは疑いのないところですが、耐性菌の増加につながらないように適正に使用することが強く求められます。安全性の確立も含め、使用方法あるいは位置づけといったものが今後は課題となってきますので、その方向性についてのご意見を頂戴したいと思います。

【岩田】小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 に示された、肺炎に対する β -ラクタム系抗生物質を初期治療に使用する場合の図に、TFLX 小児用製剤を位置づけてみました (図 11)。軽症から中等症で耐性菌感染が強く疑われる場合、たとえば再発例、反復例、集団保育児、抗菌薬の前投薬無効例などでは第一選択としてよいと考えています (表 4)。加えて、他剤無効例に対し注射剤の投与を考慮する際の選択肢としても考えられるのではないのでしょうか。

また、これらのほかにマクロライド耐性マイコ

表 4. TFLX 第一選択を考慮するケース

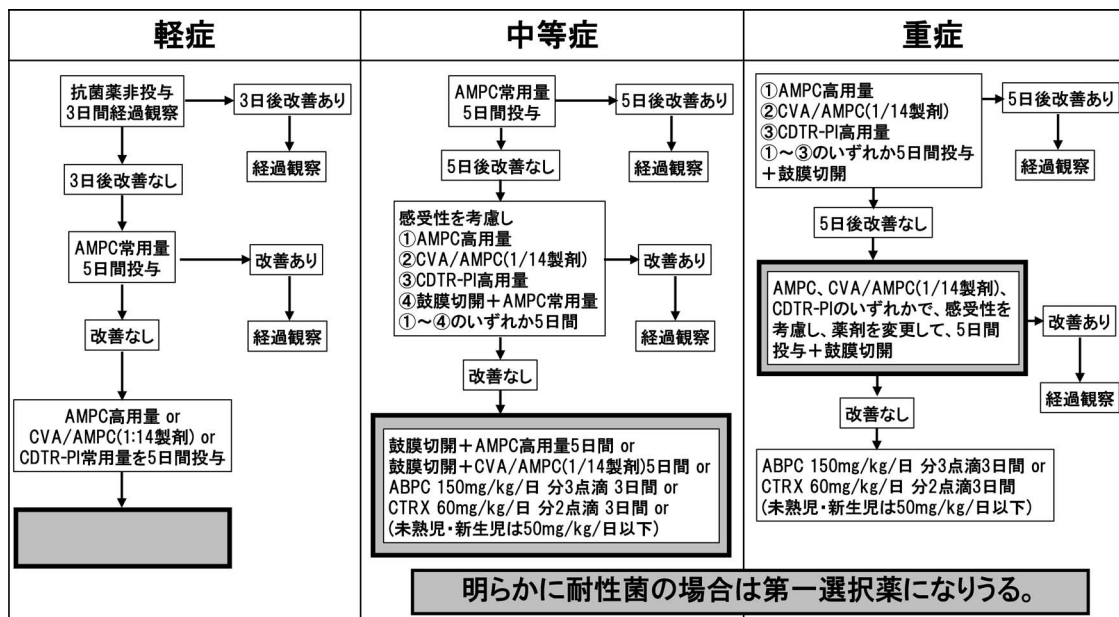
- 再発例
- 反復例
- 集団保育児
- 抗菌薬の前投薬無効例

プラズマ肺炎に対しても TFLX 小児用製剤の有効性が期待されることから、早急な市販後のエビデンス確立が望まれるところだと思います。

【砂川】鈴木先生、小児急性中耳炎についてはいかがでしょう。

【鈴木】小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版に示された治療フローの中に、TFLX 小児用製剤を位置づけてみました (図 12)。なお、耳鼻咽喉科領域では患者年齢、発熱、膿汁などの臨床

図12. 小児急性中耳炎診療ガイドラインでのTFLXの位置づけ (私案)



TFLXの位置づけ

所見をスコア化し軽症から重症まで3段階に分類し、それぞれに応じた治療を推奨しています。そこで重症度別にみますと、軽症ではアモキシシリン (AMPC) 高用量、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 (1:14) (CVA/AMPC)、セフトレニピボキシル (CDTR-PI) 常用量のいずれかの5日間投与で無効な場合、中等症ではAMPC高用量、CVA/AMPC、CDTR-PI高用量、鼓膜切開+AMPC常用量のいずれか5日間投与で無効な場合の次の段階の選択肢のひとつ、重症ではAMPC高用量、CVA/AMPC、CDTR-PI高用量のいずれか5日間投与+鼓膜切開で無効な場合の次の段階の選択肢のひとつに位置づけられるのではないかと考えています。反復例や菌検索で耐性菌感染が明らかになった場合は、いずれもこれより早期に使用を考慮してよいと思いますし、明らかな耐性菌感染の場合は第一選択となると考えています。

【砂川】耐性菌ではBLNARなどのインフルエンザ菌の耐性化が進んでいるという話を冒頭で鈴

木先生からご紹介いただきましたが、インフルエンザ菌の耐性菌検出例はTFLX小児用製剤の適切な適応となるのではないですか。

【鈴木】TFLXがBLNARに対しても優れた抗菌力を有しているのはすでにご紹介いただいたとおりですから、インフルエンザ菌検出例では耐性菌を考慮に入れてTFLX小児用製剤投与を検討してもよいかもしれません。

【砂川】ありがとうございました。お二人の先生から、TFLX小児用製剤の位置づけについて、現行の診療ガイドラインを参照する形で具体的な方向性をお示しいただきました。議論の中で示されましたように、TFLX小児用製剤は薬剤耐性を有する肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌に極めて有効ですが、臨床現場では耐性菌感染の判断を待ってから投与することは非現実的であり、集団保育児、抗菌薬の前投薬無効例、反復発症例などそのリスクの高いケースを選んで菌検索結果を待たずに投与されることになると予想されます。そ

のような観点から、読者の先生方には的確なリスク評価と適応の判断をもってこの新たな小児感染症に特化した薬剤を実地臨床で活かしていただくことをお願いして、本座談会を閉じたいと存じます。

文 献

- 1) 生方公子：小児感染免疫 15: 53～58, 2003
- 2) 第1回 小児薬物療法検討会議 資料7. 厚生労働省 平成18年3月30日
- 3) 馬場駿吉，他：耳鼻と臨床 35(3): 540～562, 1989
- 4) 第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会，第56回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会プログラム・抄録集 57～62, 2009
- 5) 鈴木賢二，他：日本化学療法学会雑誌 58: (S-2): 50～68, 2010



2010年8月22日（日）於 ザ・プリンスパークタワー東京
（左から鈴木先生，砂川先生，岩田先生）