

## 小児急性鼻副鼻腔炎患者に対するクラブラン酸・アモキシシリン配合ドライシロップ (1:14) の有効性と安全性の検討

杉田麟也<sup>1)</sup>・山本修一<sup>2)</sup>・元山英勝<sup>2)</sup>・鎗田政男<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup> グラクソ・スミスクライン株式会社  
開発本部医薬品開発部門

<sup>3)</sup> グラクソ・スミスクライン株式会社  
開発本部開発基盤・サイエンス部門

(2015年4月3日受付)

小児急性鼻副鼻腔炎患者に対するクラブラン酸・アモキシシリン配合ドライシロップ (1:14) (以下, CVA/AMPC (1:14)) の臨床的有用性を明らかにするために, 小児急性鼻副鼻腔炎患者27例を対象にCVA/AMPC (1:14) の有効性, 安全性を非対照, 非盲検, 多施設共同試験で検討した。主要評価項目である治癒判定時の臨床効果は, 88.5%の患者で治癒と判定された。また, 急性鼻副鼻腔炎の主要な原因菌とされる *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が検出された症例の菌消失率は,  $\beta$ -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 および  $\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌: BLPAR ( $\beta$ -ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性インフルエンザ菌: BLPACR) を除き80%以上であった。CVA/AMPC (1:14) のMICはBLNAR および BLPAR (BLPACR) の各1株を除き, 4 $\mu$ g/mL以下であった。副作用は19% (5/27例) で報告されたが, いずれの事象も軽度であり, 抗菌薬では一般的な胃腸障害に分類される事象であった。

以上より, CVA/AMPC (1:14) の小児急性鼻副鼻腔炎への効果が確認され, 特に *M. catarrhalis* などの $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌を含む急性鼻副鼻腔炎に対する効果も期待でき, 臨床的有用性が示唆された。

### I. はじめに

急性鼻副鼻腔炎は, 日常臨床において頻度の高い気道炎症であり, 鼻閉, 鼻漏, 後鼻漏および咳嗽といった呼吸器症状を呈し, 頭痛, 頬部痛, 顔面圧迫感等を伴う疾患である<sup>1)</sup>。特に小児の急性

鼻副鼻腔炎は, 遷延化や再発が起こり易く, 急性化膿性中耳炎や滲出性中耳炎あるいは気管支炎の原因になると考えられている。したがって, 急性鼻副鼻腔炎を適切に治療することによって, 早期に膿性鼻汁を止め, 再発を防止することが中耳炎や気管支炎等の合併症を予防する上で重要である。

急性鼻副鼻腔炎の主要な原因菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*であり、特に5歳以下の小児では、これら3菌種が原因菌の約90%を占めている<sup>2)</sup>。実際には、副鼻腔から検出される原因菌は*S. pneumoniae*と*M. catarrhalis*, または*H. influenzae*と*M. catarrhalis*などの組合せで同時検出されることが多く、このような複数菌感染症例で病態の遷延化や再発が顕著になっている<sup>3)</sup>。この原因として、ペニシリン中等度耐性*S. pneumoniae* (Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*: PISP) やペニシリン耐性*S. pneumoniae* (Penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP) の増加、*M. catarrhalis*の産生するBRO型 $\beta$ -ラクタマーゼ、さらに $\beta$ -ラクタマーゼ産生*H. influenzae*等の関与が考えられる。

クラブラン酸・アモキシシリン (CVA/AMPC) (1:14) は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるCVAと広範囲に抗菌活性を有するペニシリン系抗菌薬であるAMPCを1:14の比率で配合した経口抗菌薬である。CVAとAMPCを配合することでAMPC単剤では有効性が期待できなかった $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌 (*Staphylococcus*属, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella*属, *Proteus*属等) にも高い抗菌活性を発揮するのが特徴である。近年の $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌や、異なる耐性機序を有するPRSP等の薬剤耐性菌の増加に伴い、CVAを高用量AMPCと配合することで、薬剤耐性菌に対しても有効性を示すことが明らかになっている<sup>4)</sup>。また、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の単独感染および複合感染においても高い臨床効果並びに微生物学的効果が期待でき、CVA/AMPC (1:14) に感受性を有する*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*等を適応菌種として中耳炎をはじめとする多くの感染症に対して適応を有している。

抗菌薬の適正使用を促す目的で2012年3月に発表された米国感染症学会の急性細菌性副鼻腔炎

の診療ガイドラインにおいては、細菌感染が疑われる急性鼻副鼻腔炎に対する経験的治療の第一選択薬としてCVA/AMPCが推奨されている<sup>5)</sup>。一方、本邦の急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版および追補版においては、CVA/AMPCは急性鼻副鼻腔炎に対する適応を有していないことから、その有効性について記載されているものの、保険診療上は使用し難いとされている<sup>1,6)</sup>。

以上のことから、急性鼻副鼻腔炎を有する生後3ヵ月以上15歳未満の日本人患者に対するCVA/AMPC (1:14) の臨床的有用性を明らかとするために、CVA/AMPC (1:14) を投与した際の臨床効果を主要目的として、微生物学的効果および安全性を副次目的としてそれぞれ検討するために本試験を計画した。

## II. 対象と方法

本試験は3つの医療機関で実施され、ヘルシンキ宣言、good clinical practice (GCP) に従って、倫理審査委員会 (関野病院治験審査委員会) の承認後に実施された。方法の詳細はClinicalTrials.gov (ID: NCT01934231) にも公開している。

### 1. 対象患者

2013年8月から11月までの外来急性鼻副鼻腔炎患者のうち、細菌感染症としての炎症の存在が明確で、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版<sup>1)</sup>に従って抗菌薬治療が推奨される中等症以上の生後3ヵ月以上15歳未満、かつ体重6kg以上40kg未満の患者27例を対象とした。また、試験組み入れ前に代諾者から文書同意を取得した。なお、患者が12歳以上の場合には患者本人からも文書同意を取得し、12歳未満の場合には可能な限り患者本人からも文書同意を取得した。

本試験では、他の抗菌薬、免疫抑制薬、血管収縮薬、副腎皮質ステロイド薬およびプロベネシド

は有効性と安全性に影響を与える可能性があることから、試験薬投与開始日から治癒判定時まで併用を禁止した。

## 2. 試験デザイン

本試験は小児急性鼻副鼻腔炎患者にCVA/AMPC (1:14) を投与した際の臨床効果を検討することを主要目的とし、微生物学的効果および安全性を検討することを副次目的とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験であった。7日間の治療期と、試験薬投与終了後7～14日間の後観察期で構成され、投与開始日 (Day 1)、中間観察日 (Day 4)、投与終了時 (Day 8)、治癒判定時 (Day 15) の全4回の来院を規定した。

投与開始日の体重に応じて、CVA 6.4mg (力価)/kg/日およびAMPC 90mg (力価)/kg/日に相当するドライシロップ剤の量として、CVA/AMPC (1:14) の現行の用法・用量と同様に、1日用量は体重6kg以上11kg未満では1.01g、11kg以上17kg未満では2.02g、17kg以上24kg未満では3.03g、24kg以上31kg未満では4.04g、31kg以上37kg未満では5.05g、37kg以上40kg未満では6.06gを、1日2回約12時間の間隔をあげ、哺乳直前または食直前に服薬することとした。CVA/AMPCは7日分処方し、投与開始日の来院が夕方であった場合には、来院日夕方から7日後の朝まで服用することとした。

## 3. 有効性

### 1) 臨床効果

臨床効果は治療終了時および治癒判定時に評価し、症状・徴候が消失あるいは改善し、以後、急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬治療が必要ないと判断された場合は「治癒」、症状・徴候が存続あるいは悪化し、追加の抗菌薬治療が必要であると判断された場合は「治癒せず」、来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合や他の抗菌薬が投

与された場合には「判定不能」に分類した。なお、本試験の主要評価項目は治癒判定時の臨床効果とした。

### 2) 重症度

すべての来院時に急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版の基準<sup>1)</sup>により、臨床症状として「鼻漏」、 「不機嫌・湿性咳嗽」、鼻腔所見として「鼻汁・後鼻漏」の性状と量をそれぞれ評価した。両側罹患の場合、重症度が同等の場合は右側、重症度に差がある場合には、重症度の高い側を観察側とし、試験期間を通して同一側について評価した。

### 3) 微生物学的効果

投与開始日に検出された菌の半定量値 (3+, 2+, 1+, FEW, NEG) を測定した。それら検出菌のうち、担当医師が原因菌の可能性があると考えた主要な検出菌に関して治療終了時の検体から同一菌が認められなかった場合には「消失」、同一菌が認められた場合には「存続」、検査が実施されなかった等いずれの判定もできない場合には「判定不能」に分類した。なお、治療終了時に臨床症状が改善または消失し、微生物学的検査のための検体採取が困難な場合は、患者に対する過剰処置として倫理上問題があるため検体採取は必須とせず、「消失」に分類した。症状の改善がみられず、検体からの分離培養が不可能であった場合には「存続」に分類した。

### 4) 薬剤感受性の測定および耐性菌分類

投与開始日に検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* について薬剤感受性を測定した。感受性測定に使用した薬剤は、CVA/AMPC (1:14), AMPC, cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), clarithromycin (CAM) の5剤とした。

さらに、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* については薬剤耐性菌の分類を目的として benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), oxacillin (MPIPC) に対する感受性を測定し、

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の基準<sup>7)</sup>に基づいて分類した。

#### a. *S. pneumoniae*

PCGのMinimum Inhibitory Concentration (MIC)に基づき、MIC  $\leq 2\mu\text{g/mL}$ をペニシリン感性肺炎球菌 (Penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP)、MIC =  $4\mu\text{g/mL}$ をPISP、MIC  $\geq 8\mu\text{g/mL}$ をPRSPに分類した。

#### b. *H. influenzae*

ABPCのMICおよび $\beta$ -ラクタマーゼの産生に基づき、MIC  $\leq 2\mu\text{g/mL}$ を $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase non-producing ABPC susceptible strain: BLNAS)、MIC  $\geq 4\mu\text{g/mL}$ を $\beta$ -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 ( $\beta$ -lactamase non-producing ABPC resistant strain: BLNAR) と $\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase producing ABPC resistant strain: BLPAR) に分類した。

#### c. *S. aureus*

MPIPCのMICに基づき、MIC  $\leq 2\mu\text{g/mL}$ をメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (methicillin susceptible *S. aureus*: MSSA)、MIC  $\geq 4\mu\text{g/mL}$ をメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *S. aureus*: MRSA) に分類した。

### 4. 安全性

安全性の評価項目は、有害事象および臨床検査とした。担当医師は有害事象と試験薬との因果関係を評価し、因果関係があると判断した場合、すなわち「CVA/AMPC (1:14) 投与により有害事象が生じたと考え得る合理的な可能性がある場合」には、その有害事象を副作用と定義した。

### 5. 服用性

投与終了日に患者もしくは代諾者からCVA/AMPC (1:14) の服用性を聴取し、「非常に飲み

やすい」、「飲みやすい」、「ふつう」、「飲みにくい」、「飲めない」、「不明」のいずれかに分類した。

### 6. 統計学的手法

解析対象集団は、試験薬を少なくとも1回投与され、かつ、投与開始日および投与開始後の有効性データがある患者をFull Analysis Set (FAS) と定義した。さらに、FASのうち①最初の3日分の試験薬を連続して投与され、②治療終了時および治癒判定時の有効性データがいずれもあり、③服薬順守率が80~100%であり、④本試験の実施計画書から重大な逸脱事項がない患者をPer Protocol Set (PPS) と定義し、有効性の主要な解析対象集団とした。PPSのうち、投与開始日に菌が検出されなかった患者および微生物学的効果で「判定不能」と評価された患者を除いた集団をBacteriology PPSと定義し、微生物学的効果に関する主要な解析対象集団とした。また、試験薬を少なくとも1回投与された全ての患者をSafety Population (SP) と定義し、安全性の解析対象とした。

臨床効果については頻度集計を行うとともに、「治癒」と判定された患者の割合を算出した。微生物学的効果については、菌種毎およびその薬剤耐性分類毎に「消失」または「存続」の頻度集計を行い、それぞれについて消失率を算出した。重症度評価では、投与開始日からのシフトテーブルを作成した。薬剤感受性については菌種毎およびその薬剤耐性分類毎にMICの頻度集計を行った。

有害事象はICH国際医薬用語集 (MedDRA) Version 16.1によりコード化し、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) に分類した。治療期および後観察期に発現した有害事象について、発現例数および発現頻度 (%) を集計した。臨床検査値については投与開始日からの変化量について要約統計量を算出した。

治療終了時に判定された服用性についてSPを対象に頻度集計を行った。

本試験の結果は予め規定した解析計画書に従い実施した。なお、主な検出菌種の内訳は、検出された菌数を母数とする集計を追加解析にて実施した。

### III. 結果

#### 1. 患者の内訳およびベースライン特性

本試験に組み入れられたすべての患者がCVA/AMPC (1:14) の投与を受け、有効性データを有したため、27例すべての患者がFASおよびSPであった。PPSは、最初の3日分の服用で飲み忘れのあった1例を除いた26例であった。さらに、Bacteriology PPSは投与開始日に菌が検出されなかった2例を除いた24例であった。

PPSの人口統計学的特性では、患者の平均年齢は6.5歳（範囲：1～12歳）であり、平均体重は23.07kg（範囲：11.0～36.5kg）であった。また、投与開始日の患者あたりの主要な検出菌数は、58%（14/24例）が単独感染であり、2菌種の複数菌感染が13%（3/24例）、3菌種の29%（7/24例）3菌種の複数菌感染であった。主な検出菌種の内訳は、39株中 *S. pneumoniae* が9株（23%）、*H. influenzae* が14株（36%）、*M. catarrhalis* が6株（15%）、*S. aureus* が5株（13%）であった。*S. pneumoniae* は9株中8株（89%）がPSSP、1株（11%）がPISPであり、PRSPは検出されなかった。*H. influenzae* では、14株中10株（71%）がBLNAS、3株（21%）がBLNAR、1株（7%）がBLPARであった。BLPAR 1株は、本菌に対するCVA/AMPCのMICが8μg/mLであったことから、β-ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン

酸耐性インフルエンザ菌（β-lactamase producing AMPC/CVA resistant strain: BLPACR）であると判定された。なお、*M. catarrhalis* は全株がβ-ラクタマーゼ産生株であり、*S. aureus* はすべてMSSAであった（表1）。

#### 2. 有効性

##### 1) 臨床効果

臨床効果が「治癒」であった患者の割合は、治療終了時で96.2%（25/26例）であったものの、治療判定時には2例で再発がみられ88.5%（23/26例）であった（表2）。いずれの時点においても治癒が認められなかった1例の経過について述べると、PSSP, BLNAS, *M. catarrhalis* の3菌種が治療開始日に検出され、治療終了時にはすべての菌種が消失したことが確認されている。しかしながら、急性鼻副鼻腔炎の症状は治療終了時、治療判

表1. 主な検出菌種と薬剤耐性分類の内訳

検出菌	CVA/AMPC(1:14) (N=39)
<i>S. pneumoniae</i>	9 (23%)
PSSP	8 (89%)
PISP	1 (11%)
<i>H. influenzae</i>	14 (36%)
BLNAS	10 (71%)
BLNAR	3 (21%)
BLPAR (BLPACR)	1 (7%)
<i>M. catarrhalis</i>	6 (15%)
β-ラクタマーゼ産生	6 (100%)
<i>S. aureus</i>	5 (13%)
MSSA	5 (100%)
<i>S. pyogenes</i>	1 (3%)
Other	4 (10%)

表2. 治癒判定時および治療終了時の臨床効果（PPS）

N=26	治癒	治癒せず	治癒率(95%信頼区間)
治癒判定時	23	3	88.5%(69.85-97.55)
治療終了時	25	1	96.2%(80.36-99.90)

定時ともに存続していたことから、急性鼻副鼻腔炎は「治癒せず」と判定された。再発例の2例のうち、1例は *M. catarrhalis* の単独感染であり、治療終了時には症状が消失していた。もう1例は PSSP, BLPAR, *M. catarrhalis* の3菌種感染であり、治療終了時には症状が改善していたものの、BLPARのみ存続していた。

## 2) 重症度

急性鼻副鼻腔炎の重症度は投与開始日から治癒判定時に、鼻漏で「軽度/少量」から「なし」, 「中等以上」から「なし」もしくは「軽度/少量」と改善方向にシフトした患者の合計は92% (24/26例) であり、同様に不機嫌・湿性咳嗽が改善方向にシフトした患者の合計は77% (20/26例), 鼻汁・後鼻漏の性状が改善方向にシフトした患者の合計は96% (25/26例) であった。不機嫌・湿性咳嗽では投与開始日に症状のなかった患者が4例であったが、これら患者を除いた場合, 91% (20/22例) の患者が改善方向にシフトしていた (表3)。

また、中間観察日の重症度では、鼻漏で77%, 不機嫌・湿性咳嗽で54% (投与開始日に症状のな

かった患者を除いた場合, 58%), 鼻汁・後鼻漏の性状で81%が改善方向にシフトし、治療終了時の重症度では鼻漏で92%, 不機嫌・湿性咳嗽で69% (投与開始日に症状のなかった患者を除いた場合, 78%), 鼻汁・後鼻漏で92%が改善方向にシフトした。

## 3) 微生物学的効果

菌の消失率は、*S. pneumoniae* では88.9% (8/9株) であった。*M. catarrhalis* では全株 (6/6株) がAMPC単剤では効果が期待できない $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌であり、菌消失率は100%であった。一方、*H. influenzae* の菌消失率は、BLNASで80% (8/10株), BLNAR (3株) およびBLPAR (1株) では消失がみられなかった (表4)。CVA/AMPCによる効果が期待されたBLPAR (1株) は、本菌に対するCVA/AMPCのMICが $8\mu\text{g/mL}$ であったことから、近年 *H. influenzae* 全体に占める割合は低いながらも報告例があるBLPACRであると判定された<sup>8)</sup>。

## 4) MIC

各薬剤耐性菌に対するCVA/AMPC (1:14) のMICは、PSSP (8株) に対して $\leq 0.06\sim 2\mu\text{g/mL}$ ,

表3. 投与開始日から治療判定時への重症度のシフトテーブル (PPS)

投与開始日	n	治療判定時		
		なし	軽度/少量	中等以上
<b>鼻漏</b>				
なし	0	0	0	0
軽度/少量	5	3 (12%)	2 (8%)	0
中等以上	21	15 (58%)	6 (23%)	0
<b>不機嫌・湿性咳嗽</b>				
なし	4	4 (15%)	0	0
軽度/少量	20	18 (69%)	2 (8%)	0
中等以上	2	2 (8%)	0	0
<b>鼻汁・後鼻漏</b>				
	n	漿液性	粘膿性少量	中等量以上
漿液性	0	0	0	0
粘膿性少量	6	5 (19%)	1 (4%)	0
中等量以上	20	16 (62%)	4 (15%)	0

網掛けなし: 改善

表4. 治療終了時の菌消失率 (Bacteriology PPS)

検出菌	CVA/AMPC (1:14) (N=24)			
	n	消失	存続	消失率
<i>S. pneumoniae</i>	9	8	1	88.9%
PSSP	8	7	1	87.5%
PISP	1	1	0	100%
<i>H. influenzae</i>	14	8	6	57.1%
BLNAS	10	8	2	80.0%
BLNAR	3	0	3	0%
BLPAR (BLPACR)	1	0	1	0%
<i>M. catarrhalis</i>	6	6	0	100%
β-ラクタマーゼ産生	6	6	0	100%
<i>S. aureus</i>	5	5	0	100%
MSSA	5	5	0	100%
<i>Staphylococcus (CNS)</i>	3	3	0	100%
<i>S. pyogenes</i>	1	1	0	100%
<i>Streptococcus sp.</i>	1	1	0	100%
<i>Enterobacter sp.</i>	1	1	0	100%
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1	0	100%

※PISP、*S. pyogenes*、*Streptococcus sp.*、*Enterobacter sp.*、*Corynebacterium sp.*はCVA/AMPC (1:14)の適応菌種ではない

PISP (1株) に対して $2\mu\text{g/mL}$ 、BLNAS (10株) に対して $0.5\sim 2\mu\text{g/mL}$ 、β-ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* (6株) に対して $\leq 0.06\sim 0.25\mu\text{g/mL}$ 、MSSA (9株) に対して $0.12\sim 2\mu\text{g/mL}$ であり、これら菌株に対する効果が期待される結果が得られた。一方、BLNAR (3株) に対するMICは $2\sim 8\mu\text{g/mL}$ であり、BLPACR (1株) に対するMICは $8\mu\text{g/mL}$ であった。

また、AMPC単剤のβ-ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* (6株) に対するMICは $0.12\sim 2\mu\text{g/mL}$ であった(表5)。

### 3. 安全性

本試験では41% (11/27例) の患者で有害事象が報告された。このうち副作用は19% (5/27例) であったが、いずれも抗菌薬では一般的な胃腸障害に分類される事象であった(表6)。有害事象は中等度の中耳炎1例を除き軽度であり、試験薬の投与中止を必要とした患者はいなかった。中等度の

中耳炎は、試験薬投与開始5日後に発現し、試験終了まで回復しなかったが、試験薬の投与は中止されず、試験薬との関連性は担当医師により否定されている。また、本試験では死亡、重篤な有害事象の報告はなく、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

### 4. 服用性

PPSにおける服用性は、「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」が26.9% (7/26例)、「ふつう」が38.5% (10/26例)であり、「ふつう」以上が65.4% (17/26例)であった。なお、「飲めない」と判定された患者はおらず、患者の服薬遵守率が全例で80~100%の範囲内であったことから、全例が試験薬の服用は可能であった。

## IV. 考察

本試験は生後3ヵ月以上15歳未満の小児急性

表5. 各薬剤耐性菌に対するMIC (Bacteriology PPS)

菌名 薬剤名	n	MIC (μg/mL)										
		≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
<b><i>S. pneumoniae</i></b>												
<b>PSSP</b>												
CVA/AMPC(1:14)	8	2	1		2	2	1					
AMPC	8	2	1		3	1	1					
CDTR	8		3	4		1						
CFPN	8			2	6							
CAM	8						1	2				5
<b>PISP</b>												
CVA/AMPC(1:14) <sup>a</sup>	1						1					
AMPC	1						1					
CDTR	1			1								
CFPN	1						1					
CAM	1								1			
<b><i>H. influenzae</i></b>												
<b>BLNAS</b>												
CVA/AMPC(1:14)	10				5	3	2					
AMPC	10			1	4	3	2					
CDTR	10	5	1	4								
CFPN	10	4	1	1		2	2					
CAM	10						1	1	7	1		
<b>BLNAR</b>												
CVA/AMPC(1:14)	3						1	1	1			
AMPC	3						1	2				
CDTR	3			2	1							
CFPN	3					1	2					
CAM	3							1	1	1		
<b>BLPAR(BLPACR)</b>												
CVA/AMPC(1:14)	1								1			
AMPC	1											1
CDTR	1			1								
CFPN	1							1				
CAM	1											1
<b><i>M. catarrhalis</i></b>												
<b>β-ラクタマーゼ産生</b>												
CVA/AMPC(1:14)	6	1	1	4								
AMPC <sup>b</sup>	6		1			2	3					
CDTR	6	1	3	1	1							
CFPN	6	1		1	3	1						
CAM	6	2	4									
<b><i>S. aureus</i></b>												
<b>MSSA</b>												
CVA/AMPC(1:14)	9		1	1	2	3	2					
AMPC	9		1	1		1	2	3	1			
CDTR	9			1	5	3						
CFPN	9					9						
CAM	9			3						1		5

a. PISPはCVA/AMPC(1:14)の適応菌種ではない

b. *M. catarrhalis*はAMPCの適応菌種ではない

表6. 全ての有害事象および副作用

器官別大分類 基本語	n(%)	CVA/AMPC(1:14) N=27	
		有害事象	副作用
<b>全発現例数</b>		<b>11 (41%)</b>	<b>5 (19%)</b>
<b>感染症及び寄生虫症</b>		<b>6 (22%)</b>	-
中耳炎		2 (7%)	-
気管支炎		1 (4%)	-
鼻咽頭炎		1 (4%)	-
急性中耳炎		1 (4%)	-
鼻炎		1 (4%)	-
<b>胃腸障害</b>		<b>5 (19%)</b>	<b>5 (19%)</b>
下痢		3 (11%)	3 (11%)
悪心		2 (7%)	1 (4%)
胃炎		1 (4%)	1 (4%)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		<b>3 (11%)</b>	-
鼻出血		1 (4%)	-
鼻部不快感		1 (4%)	-
アレルギー性鼻炎		1 (4%)	-
上気道の炎症		1 (4%)	-
<b>神経系障害</b>		<b>1 (4%)</b>	-
傾眠		1 (4%)	-
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		<b>1 (4%)</b>	-
湿疹		1 (4%)	-

※MedDRA version 16.1を使用してコード

鼻副鼻腔炎患者27例に対し、CVA/AMPC (1:14) を投与した際の有効性および安全性を検討することを目的とした非対照、非盲検試験であった。小児の急性鼻副鼻腔炎は、小学生、特に低学年に好発するとされており<sup>9)</sup>、本試験に組み入れられた患者の平均年齢は6.5歳であり、これまでの報告と同様であった。また、本邦におけるサーベイランスの結果では、急性副鼻腔炎の原因菌の割合は0~5歳においては、*S. pneumoniae*が33.3%、*H. influenzae*が33.3%、*M. catarrhalis*が20.8%、および6~19歳で、*S. pneumoniae*が7.7%、*H. influenzae*が15.4%、*M. catarrhalis*が7.7%と低年齢であるほど3大原因菌の占める割合が高く、また、薬剤耐性菌の比率が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。本試験における主要な検出菌種の割合は、*S. pneumoniae*が23%、*H. influenzae*が36%、*M. catarrhalis*が

15%であり、サーベイランスにおける検出率と類似するものであった。従って、本試験に組み入れられた患者集団は本邦における臨床環境を反映しているものと考えられた。

本試験の主要評価項目であった治癒判定時の臨床効果では88.5%、投与終了時の臨床効果では96.2%の患者が治癒と判定され、CVA/AMPC (1:14)の小児急性鼻副鼻腔炎患者に対し有効であることが示唆された。また、同製剤で過去に実施した小児中耳炎患者を対象とした多施設共同臨床試験での投与終了時の臨床効果は94%であり<sup>10)</sup>、CVA/AMPC (1:14)は小児急性鼻副鼻腔炎においても中耳炎と同等の効果を示すことが示唆された。副鼻腔と中耳は解剖学的には耳管により連絡のある部位であり、両者の感染症の原因菌はほぼ同様であることから<sup>2)</sup>、CVA/AMPC (1:14)の

急性鼻副鼻腔炎に対する効果を明確に示していると考えられる。各症状の重症度では、中間観察日では改善傾向は認められるものの十分ではなく、投与終了時、治癒判定時において十分な効果が認められたことから、CVA/AMPC (1:14) の投与期間として3~4日間では十分ではなく、7日間の投与による治療が必要であると考えられた。

ペニシリン製剤を中耳炎患者に使用する場合は、Time above MIC (T>MIC) (%) が40%以上である場合に臨床で微生物学的効果を発揮するとされており<sup>11)</sup>、先に述べた通り副鼻腔と中耳は解剖学的には耳管により連絡のある部位であることから、急性鼻副鼻腔炎治療においても同様のT>MIC (%) が必要となると考えられる。CVA/AMPC (1:14) の12時間投与間隔では、AMPCのMIC=4 $\mu$ g/mLの場合、T>MIC=46%となり、CVA/AMPC (1:14) に対するMICが4 $\mu$ g/mLの菌に対して効果を発揮すると考えられる<sup>10)</sup>。本試験における各菌種の分離株数は限られるものの、CVA/AMPC (1:14) が80%以上の微生物学的効果を示した主な検出菌 (菌消失率: MIC range) は、*S. pneumoniae* の PSSP (87.5%:  $\leq 0.06 \sim 2 \mu$ g/mL)、PISP (100%: 2 $\mu$ g/mL但し、CVA/AMPC (1:14) の非適応菌種)、*H. influenzae* の BLNAS (80.0%: 0.5~2 $\mu$ g/mL)、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* (100%:  $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu$ g/mL)、*S. aureus* の MSSA (100%: 0.12~2 $\mu$ g/mL) であり、MICが4 $\mu$ g/mL未満の検出菌に対して高い効果を示した。なお、AMPCの非適応菌種であるものの $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* に対するAMPC単剤でのMICは0.12~2 $\mu$ g/mLであり、CVA/AMPC (1:14) のMICはAMPC単剤に比し低い傾向が示された。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌はそれ自体で原因菌になる可能性があり、さらに $\beta$ -ラクタマーゼがペニシリン系、セフェム系抗菌薬の働きを阻害し、それらの抗菌薬の臨床効果発現を低減させる場合があり (間接的病原性)、*S. pneumoniae* と *M. catarrhalis*

が同時に存在すると *M. catarrhalis* が産生する $\beta$ -ラクタマーゼがペニシリンを分解し無効にすることがある<sup>12)</sup>。特に乳幼児の鼻汁中では複数菌感染の頻度が高く、*M. catarrhalis* が同時に検出されることも多く、食食の頻度も高いことから、治療に難渋することも多い。従って、このような難治例では *S. pneumoniae* に対し抗菌力が強く、さらに *M. catarrhalis* が産生する $\beta$ -ラクタマーゼの阻害薬を配合するCVA/AMPC (1:14) を選択することが好ましいと考えられる<sup>13)</sup>。本試験の結果、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* に対するCVA/AMPC (1:14) の菌消失率は100%で、そのMICも低く、*M. catarrhalis* への有効性が改めて確認されたことから、CVA/AMPC (1:14) の $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌への有効性が示されるものと考えられた。また、本試験で得られた検出菌に対するMICの結果は、これまでに報告されているCVA/AMPC (1:14) のMICと同様であった<sup>14)</sup>。一方、MICが8 $\mu$ g/mLを示した2株は、BLNAR (1株) およびBLPAR (BLPACR) (1株) と判定された。HOSHINO らのサーベイランスにおいて、*H. influenzae* 中BLPACRは、2007年の調査で1.6%、2010年の調査で4.8%と若干増えているとの報告もある<sup>8)</sup>。しかし、現時点では原因菌全体に占める割合は低くCVA/AMPC (1:14) の効果に大きな影響を及ぼすとは考え難い。今後のBLPACRの動向にも注意する必要があると考えられた。

安全性に関しては、副作用として胃腸障害に関連する事象のみが報告された。これらの事象はすべて軽度であり、発現頻度も小児中耳炎患者を対象とした多施設共同臨床試験と比較して高いものではなく<sup>9)</sup>、CVA/AMPC (1:14) の良好な忍容性が確認された。

以上より、CVA/AMPC (1:14) は本邦においても小児急性鼻副鼻腔炎に対し高い効果および忍容性を示し、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌を含む小児急性鼻副鼻腔炎に対する臨床的有用性が示唆された。

## 付記

本研究の実施、解析、本論文作成ならびに投稿に関する全ての費用はグラクソ・スミスクライン株式会社が負担した。本論文は著者およびグラクソ・スミスクライン株式会社により作成され、校正および監修された。

著者の杉田麟也は、本研究の計画、実施、結果の解釈等に関して、医学専門家として参加した。なお、杉田麟也は本研究に関する顧問料としてグラクソ・スミスクライン株式会社より支払いを受けた。著者の山本修一、元山英勝、鎗田政男はグラクソ・スミスクライン株式会社の社員である。

## 謝辞

本試験は以下の3施設にてご実施頂きました。貴重なデータをご提供下さいました先生方に厚く御礼申し上げます。

医療法人社団藤巻耳鼻咽喉科医院：藤巻 豊先生、医療法人社団三葉会おぎわら耳鼻咽喉科クリニック：荻原一郎先生、小松耳鼻咽喉科クリニック：小松信行先生（50音順）。

## 引用文献

- 1) 山中 昇, 飯野ゆき子, 宇野芳史, 他: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版. 日本鼻科学会誌49: 143~198, 2010
- 2) 鈴木健二, 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
- 3) 杉田麟也, 小松信行, 出口浩一, 他: 小児副鼻腔炎からの耐性肺炎球菌検出状況とclavulanic acid/amoxicillin投与症例の検討. Jpn. J. Antibiotics 52: 613~627, 1999
- 4) BROOK, I.; P. A. FOOTE & J. N. HAUSFELD: Eradication of pathogens from the nasopharynx after therapy of acute maxillary sinusitis with low- or high-dose amoxicillin/clavulanic acid. Int. J. Antimicrob. Agents 26: 416~419, 2005
- 5) CHOW, A. W.; M. S. BENNINGER, I. BROOK, *et al.*: ISDA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin. Infect. Dis. 54: e72~e112, 2012
- 6) 山中 昇, 飯野ゆき子, 宇野芳史, 他: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版 (追補版). 日本鼻科学会誌53: 103~160, 2014
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. 2013
- 8) HOSHINO, T.; Y. SATO, Y. TOYONAGA, *et al.*: Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan (second report). J. Infect. Chemother. 19: 495~503, 2013
- 9) 日本鼻科学会: 副鼻腔炎診療の手引き. 金原出版, 東京, 2007
- 10) 杉田麟也, 岩田 敏, 馬場駿吉: 高用量アモキシシリン/クラブラン酸製剤の有用性—小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験—. 新薬と臨床54: 1056~1072, 2005
- 11) CRAIG, W. A. & D. ANDES: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr. Infect. Dis. J. 15: 255~259, 1996
- 12) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科感染症の治療戦略. 感染症42: 119~141, 2012
- 13) 杉田麟也: ガイドラインに基づく乳幼児急性中耳炎, 鼻副鼻腔炎の抗菌薬療法. MB ENT 142: 9~17, 2012
- 14) 石田篤子, 長谷川直美, 岡野英幸, 他: Clavulanic acid/Amoxicillin (1:14) の小児患者由来株に対する抗菌活性—抗菌活性経年推移に関する特定使用成績調査—. Jpn. J. Antibiotics 66: 141~158, 2013

## Efficacy and safety of clavulanic acid/amoxicillin (1 : 14) dry syrup in the treatment of children with acute bacterial rhinosinusitis

RINYA SUGITA<sup>1)</sup>, SHUICHI YAMAMOTO<sup>2)</sup>, HIDEKATSU MOTOYAMA<sup>2)</sup> and MASAO YARITA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Sugita ENT Clinic

<sup>2)</sup> Medicines Development, Japan Development & Medical Affairs Division,  
GlaxoSmithKline K.K.

<sup>3)</sup> Clinical Platforms & Sciences, Japan Development & Medical Affairs Division,  
GlaxoSmithKline K.K.

To demonstrate clinical value of clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 1 : 14 combination dry syrup for acute bacterial rhinosinusitis (ABRS), the efficacy and safety were evaluated in a multicenter, open-label, uncontrolled study in 27 children with ABRS. The proportion of subjects who were 'cured' at the test of cure as the primary endpoint was 88.5%. In subjects with a major pathogenic bacteria at baseline (*i.e.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*) bacterial eradication was achieved in  $\geq 80\%$  of the subjects with the exception of  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*: BLNAR and  $\beta$ -lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae*: BLPAR ( $\beta$ -lactamase producing amoxicillin/clavulanic acid resistant *H. influenzae*: BLPACR). The MIC of CVA/AMPC (1 : 14) was not higher than  $4\mu\text{g/mL}$  for all pathogens except one strain each of BLNAR and BLPAR (BLPACR). Drug-related adverse events were reported in 19% of patients (5/27 patients). All of the reported drug-related adverse events were classified as gastrointestinal disorders that have been commonly reported with antibacterial drugs.

These results indicate that CVA/AMPC (1 : 14) was clinically useful for the treatment of ABRS and is also suggested that was effective especially for the treatment of ABRS in children caused by beta-lactamase-producing bacteria including *M. catarrhalis*.