

【市販後調査】

Cefditoren pivoxil の市販後特別調査 (第1報)

—PRSP, BLNAR 感染症との関連について—

須藤 梢¹⁾・岸部 和也²⁾・藤川 弘之²⁾・酒井 正史¹⁾・小山 義之¹⁾
横田 正幸¹⁾・真山 武志¹⁾・生方 公子³⁾・紺野 昌俊⁴⁾¹⁾明治製薬株式会社医薬情報センター*²⁾同 臨床統計部³⁾微生物化学研究所⁴⁾帝京大学

(平成13年2月13日受付・平成13年3月5日受理)

本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌、 β -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の実態を把握し、それらの菌に対する cefditoren pivoxil (CDTR-PI, 販売名: メイアクト[®]錠 100, メイアクト[®]小児用細粒) の感受性と使用実態を市販後特別調査として実施した。本報においてはその感染像と、CDTR-PI 投与時に主治医が判断した臨床の手応えと、安全性について解析した。①本調査の年齢構成は、生後4か月の乳児を含む1歳を頂点とする6歳以下の小児が92.6%を占めるという特徴が見られた。②肺炎球菌検出例が188例、インフルエンザ菌検出例が157例で、両菌の同時検出例が99例であった。③PCR法によって、肺炎球菌の1~2つの薬剤耐性遺伝子に変異が生じている株 (PISP) は81株 (43.1%), 3つの薬剤耐性遺伝子に変異が生じている株 (PRSP) は89株 (47.3%) であった。インフルエンザ菌ではペニシリン結合蛋白3 (PBP3) に変化がみられる BLNAR が62株 (39.5%), β -lactamase 産生株は7株 (4.5%) であった。また、BLNAR に β -lactamase を産生する株が5株 (3.2%) 認められた。④これらの症例のうち、前化学療法「あり」の群における PSSP 検出率は「なし」の群に比して有意に低く (4.0%: 11.5%), PRSP 検出率は逆に高い (60.0%: 40.5%) という結果が示された。⑤これらの症例には38℃台の高熱が持続する例が多く、膿性の鼻汁の有無が難治の指標となること、中耳炎が合併するなどの実態が示された。⑥主治医の臨床的手応えもまた発熱や膿性鼻汁に重点がおかれ、難治となった中耳炎が示す臨床症状の改善も判断根拠となっていた。⑦主治医の臨床的手応えをもとに CDTR-PI の有効率を算出すると85.1% (211/248) となり、肺炎球菌検出例で81.9% (154/188), インフルエンザ菌検出例で87.3% (137/157) となった。⑧副作用発現率は5.60% (15/269) で、承認時の発現率とほぼ同等であった。消化管障害が主で重篤症例はなく、副作用・感染症報告に該当する症例はなかった。

Key words: cefditoren pivoxil, PRSP, BLNAR, 市販後特別調査

肺炎球菌、インフルエンザ菌は小児期における呼吸器感染症、耳鼻咽喉科感染症の重要な起因菌の一種である。肺炎球菌については、1981年に本邦でペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: 以下 PRSP) の検出が報告されて以来¹⁾、数多くの報告がなされており耐性化が年々問題になってきている。

1993年に行われた「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」の全国的な疫学調査²⁾によれば、肺炎球菌の耐性率は41.8%であったが、近年、ペニシリン系だけではなく、セフェム系、マクロライド系に対しても高度に耐性を示す株が報告され、耐性化が進んでいる傾向にある³⁻⁶⁾。また、インフルエンザ菌に関しても同様で β -lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (以下 BLNAR) の出現が増加傾向にあると報告されている⁵⁻⁸⁾。

このような状況下、多くの β -ラクタム系抗生物質がこれらの耐性菌に対する抗菌力を失いつつあるが、cefditoren pivoxil (CDTR-PI, 販売名: メイアクト[®]錠 100, メイアクト[®]小児用細粒) はこれらの耐性菌に対しても強い抗菌活性を有することが報告されている⁹⁾。CDTR-PI は、明治製薬株式会社により開発された経口セフェム系抗生物質であり、グラム陽性および陰性菌に対して広域な抗菌スペクトルを有する。本剤は1994年4月に製造承認され、同年6月に発売された。本剤の小児科領域をはじめとする多くの感染症に対する安全性と有効性については、すでに本剤の承認時^{10,11)}および市販後調査¹²⁾ (使用成績調査) で報告されているが、今回、上述した PRSP, BLNAR の出現状況に鑑み、それらの感染症の実態を明らかにすると共に、CDTR-PI 使用時におけるこれら耐性菌の消長を診療の実態下で追求し、くわえて

その安全性・有効性に関する実態調査をもあわせて行う必要があると考え、市販後特別調査を行った。

本報(第1報)においては、その診療実態下での PRSP、BLNAR の検出状況、ならびに臨床像について解析を行い、あわせて CDTR-PI 投与時の安全性と有効性について検討した成績を報告する。なお、本調査の精度の検証ならびに耐性菌の消長を調査した成績については今後検討し、報告する。

I. 調査の方法

1. 調査対象症例の選択

1999 年 10 月から 2000 年 9 月までの期間に、「肺炎球菌等による市中感染症研究会(代表世話人; 紺野昌俊)」に参加している医療機関で、本調査への参加を承諾した施設(全国 69 施設)と契約を締結し、調査を実施した。

対象領域は小児科および耳鼻咽喉科とした。調査対象は原則として急性上気道感染症(咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎など)ならびに急性中耳炎と診断され、発症後の抗菌薬投与の有無にかかわらず、高熱、咳嗽、膿性鼻汁あるいは耳漏などの炎症症状が、発症後 3 日以上経過しても持続あるいは悪化している症例とした。またその際、細菌学的検査が行われたものを登録症例とし、医療機関で採取した検体を 2 分し、1 つはそれぞれの医療機関にて細菌検査を実施し、他の 1 つは生方らによって以下に述べる方法により、細菌学的検討を実施した。また、症例の偏りを避けるために、1 施設あたりの解析対象例は 5 症例を上限とし、肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌が検出された症例に限って抽出し、プロスペクティブな連続調査とすることにした。

2. 細菌学的検討方法

細菌学的検討は、主としてシードスワブ®2 号「栄研」(栄研化学株式会社)で採取された上咽頭ぬぐい液について行ったが、その他、患者の状態に応じて採取された鼓膜切開液、耳漏あるいは咽頭ぬぐい液などについても行った。上咽頭採取液を主たる調査対象とした理由は、さきに行われた『肺炎球菌等による市中感染症』研究会において、PRSP ならびに BLNAR の関与がもっとも効率よく検討できることが明らかになっていたからである⁶⁾。送付されてきたこれらの検体は 2 mL のミューラーヒントン・ブロス中で混釈し、型のとおり、その 1 白金耳を血液寒天培地ならびにチョコレート寒天培地に塗抹して炭酸ガス培養を行い、残りの混釈液は 5,000 回転で 5 分間遠心した後、その沈渣 5 μ L をプレパレートに塗抹してグラム染色検鏡に供した。血液寒天培地ならびにチョコレート培地に発育した菌の集落は、型のごとく生物学的同定を行った。このうち肺炎球菌ならびにインフルエンザ菌と同定された菌株については、PCR 法^{13,14)}によって薬剤耐性遺伝子による耐性型の検討を行った。これらの薬剤耐性型の分類については、Table 1 に示した。また、これらの方法により収集された肺炎球

菌とインフルエンザ菌は、後にまとめて寒天平板法による感受性試験に供したが、それらの検討結果については今後検討し、報告する。

3. 臨床評価法について

本調査の主たる目的は、PRSP や BLNAR の実態を把握すると共に、それらの症例に CDTR-PI を投与した際の臨床経過をつぶさに調べることにある。しかし、PRSP や BLNAR の検出については、それらの菌の検出が確実な上咽頭ぬぐい液の培養に依存するところが多く、くわえて上咽頭におけるこれら細菌の常在性と臨床効果との関連は不明なことが多いことから、これらの関連をも調査する必要があると考え、調査対象例の CDTR-PI 使用時の臨床評価については、あえて基準を設定せず、主治医の「臨床的手応え」に委ね、その「臨床的手応え」の根拠について調査票に記述していただくこととした。そしてその臨床的手応えを「効果は顕著であった」、「効果はあった」、「効果はまあまあであった」、「効果はなかった」、「悪化した」の 5 段階で記述していただき、「効果は顕著であった」および「効果はあった」と記載している場合を「CDTR-PI 有効例」と判定

Table 1. Classification of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*

1) *S. pneumoniae*

	<i>pbp 1 a</i> abnormal	<i>pbp 2 x</i> abnormal	<i>pbp 2 b</i> abnormal
PSSP	-	-	-
PISP	+	-	-
	+	+	-
	+	-	+
	-	+	-
	-	+	+
PRSP	+	+	+

PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*

PISP: penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae*

PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

2) *H. influenzae*

	β -lactamase (TEM type)	PBP 3 (<i>ftsI</i>) mutation
Ampicillin susceptible	-	-
BLNAR	-	+
β -lactamase producing	+	-
β -lactamase producing + BLNAR	+	+

BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (identified mutation(s) on *ftsI* genes encoding PBP 3 by PCR)

PBP: penicillin-binding protein

し、その他を「CDTR-PI 無効例」として解析を行った。

4. 対象薬剤および用法・用量

対象薬剤はメリアクト®錠 100 およびメリアクト®小児用細粒とし、CDTR-PI としてメリアクト®錠 100 では 1 回 100 mg (力価)、メリアクト®小児用細粒では 1 回 3 mg (力価)/kg を 1 日 3 回食後に経口投与することを基準とした。また、投与量の増減については本調査が使用実態下での調査であるため主治医に委ねた (文中および表中の用量はいずれも抗菌力価に換算し表示した)。

5. 調査票記入項目

(1) 患者特性; 患者略名, カルテ番号, 生年月日, 性別, 体重, 入外区分, 診断名, 重症度, 病型, 基礎疾患・合併症およびその重症度, 既往歴, アレルギー既往歴, 初発年月日, 現病歴, 外科的処置の有無および内容

(2) 前化学療法・併用薬剤; 本剤投与直前の抗菌薬, 併用薬剤

(3) 投与方法; 本剤の 1 回量, 1 日投与回数, 投与期間, コンプライアンス

(4) 診察時所見; 診察年月日, 自他覚所見: 咽頭 (扁桃) 痛, 嚥下痛, 咽頭発赤, 扁桃発赤, 扁桃肥大, 膿苔, 膿栓子, 咳嗽, 喘鳴, 呼吸困難, 脱水, チアノーゼ, 鼻汁性状, 耳痛, 耳閉塞感, 鼓膜・鼓室粘膜発赤, 鼓膜膨隆・鼓膜粘膜腫脹, 鼓膜穿孔, 中耳分泌物量, 中耳分泌物性状

(5) 判定; 臨床的手応え, 細菌学的効果, 服用性

(6) 有害事象; 種類, 発現日, 重篤性, 本剤の処置, 本剤との因果関係, 判定日, 転帰, 本剤以外の被疑薬・被疑療法, 併用薬の影響

(7) 本剤投与終了後の経過; 本剤の投与終了・中止の年月日, 理由, 中止後の経過処置, 本剤投与終了直後の他の抗菌薬

(8) 臨床検査値; 臨床検査を実施した項目の検査日, 検査値

II. 調査結果

1. 症例構成

本調査への登録総症例は 560 例であった。そのうち初回の細菌学的検討で肺炎球菌, インフルエンザ菌が検出されず, 調査対象外になった症例は 175 例である。この 175 例の患者背景あるいは調査対象外にしたことに対する妥当性の検証は今後検討し, 報告する。また, 1 施設 5 症例を超えた登録症例 56 例, 登録時に本剤を投与しなかった症例 12 例, 調査期間終了後の登録症例 1 例, さらに調査期間内に調査票を回収できなかった症例 23 例を除く 293 例が調査対象症例 (調査票総症例数) となった。

そのうちさらに Fig. 1 に示す事項にもとづき除外症例 (調査依頼日・開始前投与症例, 登録違反症例など) 11 例を除いた 282 症例を今回の解析対象症例とした。

このうち安全性解析対象症例は解析対象症例より再来院しなかった 13 症例を除いた 269 症例とし, これらの症例からさらに有効性判定不能, 承認適応症以外投与例などに該当する 21 症例を除いた 248 症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 269 症例の患者背景は以下のとおりであった (Table 2)。

1) 年齢・性別について

年齢構成は 0 歳 38 例 (14.1%), 1 歳 77 例 (28.6%), 2 歳 42 例 (15.6%), 3 歳 33 例 (12.3%), 4~6 歳 59 例 (21.9%), 7 歳以上 20 例 (7.4%) で, 1 歳を頂点とし, 6 歳以下の小児に集中する (92.6%) という特異的な分布を示した。特に 0 歳児のなかには抗体産生がまだ十分でない生後 6 か月以下の症例が 4 例 (4 か月 1 例, 5 か月 1 例, 6 か月 2 例) 含まれており, 0 歳から 2 歳までの症例が 157 例 (58.4%) と著しく多いのが特徴であった。男女比はほぼ 3:2 であった。

2) 入院・外来区分について

外来 264 例 (98.1%), 入院・外来 5 例 (1.9%) で, 外来患者が圧倒的に多かった。

3) 診断名, 病型および重症度について

疾患名は中耳炎 113 例 (42.0%), 咽頭炎 83 例 (30.9%) が多く, 次いで気管支炎 25 例 (9.3%), 副鼻腔炎 17 例 (6.3%), 扁桃炎 15 例 (5.6%), 喉頭炎 4 例 (1.5%) の順で, その他の疾患が 12 例 (4.5%) であった。大多数は急性疾患であったが, 慢性疾患の急性増悪とする症例が 18 例含まれていた。慢性疾患の多くは慢性副鼻腔炎あるいは慢性中耳炎であった。本剤投与前の重症度は軽症 94 例 (34.9%), 中等症 159 例 (59.1%), 重症 16 例 (5.9%) で, 軽症, 中等症が全体の 9 割以上を占め, 重症のほとんどは中耳炎の症例であった。耳鼻咽喉科的外科的処置については実施していない症例が 210 例 (78.1%) であったが, 中耳炎の症例では 113 例中 53 例が実施されていた。

4) 罹病期間について

罹病期間については, 当初の調査対象例を発症後 3 日以上経過しても臨床症状の改善されないものにするを原則としたが, 結果的には発症後 3 日以内である症例が 153 例 (58.9%) と多数を占めるに至った。使用実態下の調査であることからやむを得ないものと考え, むしろそのことをふまえて, PRSP あるいは BLNAR が関連した感染症の罹病期間と臨床症状との関係, あるいは臨床評価におよぼす影響についても解明することとし, これらの症例をあえて除外しないこととした。これらについては「3. 罹病期間について」の項で述べる。

5) 合併症について

合併症なし 179 例 (66.5%), 合併症あり 90 例 (33.5%) で, 主な合併症は中耳炎, 喘息, 気管支炎などで,

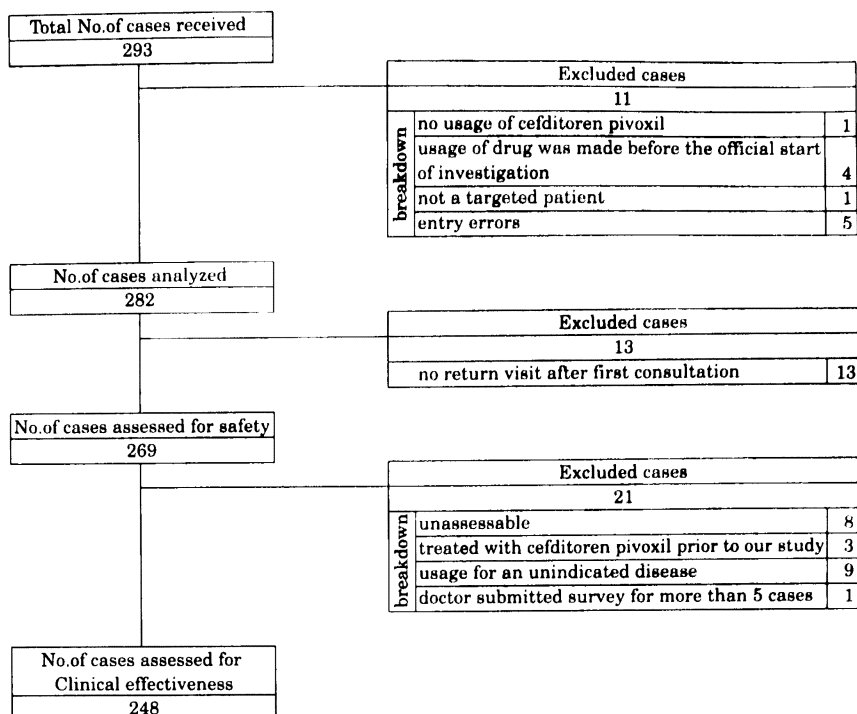


Fig. 1. Breakdown of cases analyzed.

ことに咽頭炎をはじめとする気道感染症に中耳炎が併発するという症例が多くみられたことが注目に値する。肝障害を有する症例はなく、腎障害を有する症例が膀胱尿管逆流の1例のみであった。

6) 前化学療法, 併用薬剤について

CDTR-PI 投与前に抗菌薬が用いられていた症例は79例(29.4%)と必ずしも多くなかったが、前化学療法の「あり」「なし」はその後の細菌検出状況に影響を与えと考え、これらを層別して、患者背景について検討したが、これらについては「5. 細菌学的検討」の項で述べる。

ここでは前化学療法が行われていた症例における使用抗菌薬を Fig. 2 に示した。肺炎球菌およびインフルエンザ菌に適応を有するセフェム系薬とマクロライド系薬が多く使用されていることが注目に値する。

また、CDTR-PI 投与中に他の薬剤が併用されていた症例は217例(80.7%)と多数を占めていたが、そのうち、肺炎球菌またはインフルエンザ菌に適応とする抗菌薬が併用されていた症例は35例(16.1%)で、その多くはオフロキサシンの点耳薬であった。

7) 1日投与量, 投与期間について

本剤の小児における承認用量は、1回3 mg/kgを1日3回計9 mg/kgであるが、今回の調査においては、1日投与量がこの承認用量である「9 mg/kg 投与群」が210例(78.1%)と大多数を占めていた。また12 mg/kg, 15 mg/kg および18 mg/kg 投与されていた症例はそれぞれ32例(11.9%), 11例(4.1%), 6例(2.2%)であったがこれらの投与群における安全性および有効性に

については「6. 安全性について」「7. 臨床的手応え(有効性)について」の項で述べる。また、投与期間は、8~14日間が142例(53.0%)と比較的長期にわたる症例が全体の過半数を占め、次いで4~7日間が96例(35.8%)で、14日以下の症例が全体の約9割を占めていた。

8) 薬剤およびその他のアレルギー既往歴の有無について

薬剤アレルギーの既往歴を有する患者は3例のみで、その内訳は副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤および抗菌薬(薬剤名不明)の各1例であった。その他のアレルギー既往についても「あり」とする症例は15例と少なかったが、その多くは気管支喘息あるいは食物アレルギー(卵など)であった。

9) 初診時の臨床症状について

初診時の臨床症状に関しては、体温が37℃以上の症例は体温の記載があった193例のうち152例(78.8%)と多数を占め、ことに38℃以上のものが52.3%を占めていることが特異的であった。鼻汁性状では、性状の記載のある194例中で粘膿性、膿性鼻汁である症例が104例(53.6%)であることが特徴的であった。また、咳嗽も2プラス以上のものが症状の記載のあった188例中69例(36.7%)であることも注目された。

3. 罹病期間について

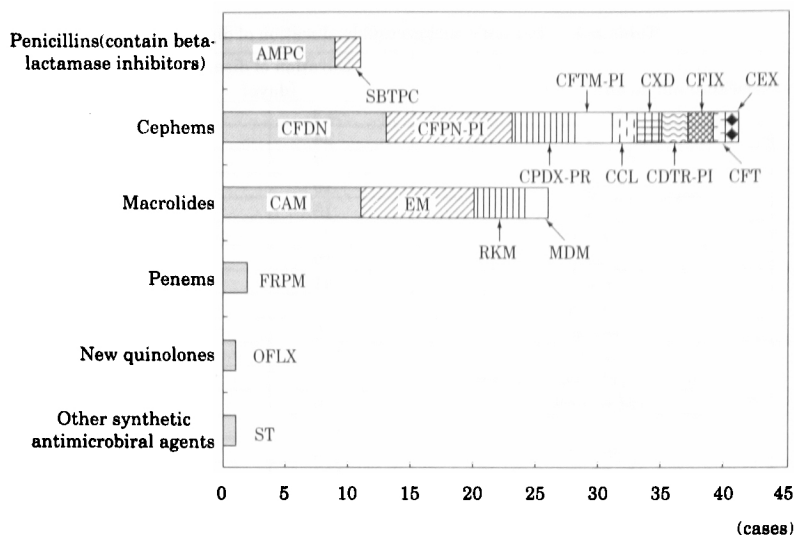
前述したとおり、本調査においては、発症後「3日以内」の症例が約60%を占めている。このことをPRSPあるいはBLNAR感染症の実態把握に活用するため、症例を発症「3日以内」と「4日以降」に層別して、主

Table 2-1. Patient's background

Patient's background factors		Number of cases	Rate (%)
Sex	male	162	60.2
	female	107	39.8
Age (year)	0	38	14.1
	1	77	28.6
	2	42	15.6
	3	33	12.3
	4~6	59	21.9
	≥7	20	7.4
In/outpatients	out	264	98.1
	in-out	5	1.9
Diagnosis	pharyngitis	83	30.9
	laryngitis	4	1.5
	tonsillitis	15	5.6
	otitis media	113	42.0
	sinusitis	17	6.3
	bronchitis	25	9.3
	other diseases	12	4.5
Type	acute	250	92.9
	acute exacerbation of chronic	18	6.7
	not recorded	1	0.4
Severity	mild	94	34.9
	moderate	159	59.1
	severe	16	5.9
Duration of disease (days)	1	57	21.2
	2	57	21.2
	3	39	14.5
	4	26	9.7
	5	15	5.6
	6	12	4.5
	7~14	40	14.9
	≥15	19	7.1
	unknown	4	1.5
Surgical treatment	without	210	78.1
	with	58	21.6
	not recorded	1	0.4
Underlying disease or complication	absent	179	66.5
	present	90	33.5

Table 2-2. Patient's background

Patient's background factors		Number of cases	Rate (%)
Pretreatment with other antimicrobial agents	absent	181	67.3
	present	79	29.4
	unknown	9	3.3
Concomitant drugs	absent	52	19.3
	present	217	80.7
	(antimicrobial agents)	(35/217)	(16.1)
Daily dose (mg/kg)	≤ 6 mg/kg group	5	1.9
	9 mg/kg group	210	78.1
	12 mg/kg group	32	11.9
	15 mg/kg group	11	4.1
	18 mg/kg group	6	2.2
	uncountable	5	1.9
Duration of treatment (days)	~3	11	4.1
	4~7	96	35.8
	8~14	142	53.0
	15~30	18	6.7
	≥31	1	0.4
	uncountable	1	0.4
Drug allergic history	absent	266	98.9
	present	3	1.1
Other allergic history	absent	254	94.4
	present	15	5.6
Body temperature (℃)	36≤, <37	41	15.2
	37≤, <38	51	19.0
	≥38	101	37.5
	not recorded	76	28.3
Property of pituita	-	32	11.9
	M (mucous)	58	21.6
	PM	73	27.1
	P (puruloid)	31	11.5
	Not recorded	75	27.9
Cough	-	58	21.6
	+	60	22.3
	2+	59	21.9
	3+	10	3.7
	Unknown	1	0.4
	Not recorded	81	30.1



AMPC: amoxicillin, SBTPC: sultamicillin, CFN: cefdinir, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CFTM-PI: ceftazidime pivoxil, CCL: cefaclor, CXD: cefuroxime, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, CFI: cefixime, CFT: cefatrizine, CEX: cephalexin, CAM: clarithromycin, EM: erythromycin, RKM: rokitamycin, MDM: midecamycin, FRPM: faropenem, OFLX: ofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

Fig. 2. Kind of antimicrobial agents used during pretreatment.

要な要因との関係を調べ Table 3 に示した。

年齢は有意な差とはならなかったが ($p=0.103$), 0 歳児に「3 日以内」の症例が多く, 1~2 歳の幼児は「4 日以降」の症例にやや多い傾向が示されている。また, 重症度は中等症・重症に「3 日以内」の症例が多い傾向にあり ($p=0.128$), 病型では慢性疾患の急性増悪に「4 日以降」の症例が有意に多く ($p<0.01$), 合併症 (主として気道感染症と中耳炎) もまた「4 日以降」に多い ($p=0.018$)。これらのことは, 感染症という疾患からもうなずけることである。くわえて, 耳鼻咽喉科的な外科的処置 ($p=0.044$) や点耳などの抗菌薬の使用が発症後「3 日以内」に多い ($p=0.007$)。また, 前化学療法「あり」の例が「4 日以降」に多い ($p=0.001$) こともうなずけることである。

一方, 疾患名に有意の差が見られているが ($p=0.022$), これは中耳炎の発症には, 先行疾患としての咽頭炎などの気道感染症があることが必須であるが, 一般にはそれぞれの疾患が発症してから病日が記録されることに起因すると思われる。

問題は検出される肺炎球菌やインフルエンザ菌との関係であるが, ともに有意差はないが ($p=0.163$, $p=0.617$), 肺炎球菌では PSSP は「3 日以内」にやや多く検出され, PRSP は「4 日以降」にやや多く検出されることが示されている。このことは後述する前化学療法「あり」「なし」との関連があるので, ここに指摘しておく。

臨床症状としては, 体温においてやや異なる傾向が見られている ($p=0.073$)。すなわち, 「3 日以内」では 37°C 以下の症例は「4 日以降」の症例に比べてやや多くな

っており, 「4 日以降」の患者において 38°C 以上の高熱患者は「3 日以内」に比してやや少ないものの, 37°C 以上の患者が多くなっていることが注目される。

その他の臨床症状としては, 嚥下痛, 扁桃肥大や耳痛, 耳閉塞感, 鼓膜発赤, 鼓膜腫脹, 中耳分泌物の量およびその性状など, 気道感染症や中耳炎の急性初期に多く見られる臨床症状の多くには「3 日以内」に見られることが有意となっている。つまり, これらのことから, これらの疾患はいずれも発症初期においては典型的な急性感染症を呈するけれども, 「4 日以降」も 37°C 以上の発熱が持続している患者が多いことを示唆している。

4. 前化学療法について

前述したごとく, 前化学療法の「あり」「なし」は細菌の検出状況に影響を与える可能性を有する。このことから, Table 4 に前化学療法「あり」「なし」との関係について解析した主要な項目を示す。

年齢については有意の差はないが ($p=0.165$), 罹病期間と同様に 0 歳児や 1 歳児に前化学療法「あり」の症例が多い。罹病期間では, 当然のことながら, 罹病病日が短いほど有意に前化学療法は行われていない ($p<0.001$)。

問題は体温にも鼻汁, 咳嗽, あるいは中耳分泌物の量や性状などの臨床症状に前化学療法の「あり」「なし」によって有意の差が見られていないことである。すなわち, 前化学療法「あり」がこれらの臨床症状の改善に影響を与えていないということである。そして, もっとも注目すべきことは, 検出される肺炎球菌の薬剤耐性型に明らかな差が見られていることである ($p=0.007$)。つ

Table 3-1. Patient's background by duration of disease

Patient's background factors		Duration of disease (days)		Total	χ^2 analysis
		≤ 3	≥ 4		
Age (year)	0	24	12	36	N. S. ($p = 0.103$)
	1	34	34	68	
	2	19	21	40	
	3	15	13	28	
	4~6	35	17	52	
	≥ 7	15	5	20	
Severity	mild	41	42	83	N. S. ($p = 0.128$)
	moderate	91	55	146	
	severe	10	5	15	
Type	acute	141	90	231	$p < 0.01$
	acute exacerbation of chronic	1	11	12	$p = 0.001$
	not recorded	0	1	1	
Underlying disease or complication	absent	104	60	164	$p < 0.05$
	present	38	42	80	$p = 0.018$
Surgical treatment	without	104	85	189	$p < 0.05$
	with	38	16	54	$p = 0.044$
	not recorded	0	1	1	
Concomitant drugs	absent	32	15	47	N. S.
	present	110	87	197	($p = 0.126$)
Concomitant use of other antimicrobial agents	absent	115	95	210	$p < 0.01$
	present	27	7	34	$p = 0.007$
Pretreatment with other antimicrobial agents	absent	117	51	168	$p < 0.01$
	present	21	47	68	$p = 0.001$
	unknown	4	4	8	
Other allergic history	absent	139	92	231	$p < 0.01$
	present	3	10	13	$p = 0.008$
Diagnosis	pharyngitis	39	40	79	$p < 0.05$ $p = 0.022$
	laryngitis	2	2	4	
	tonsillitis	7	5	12	
	otitis media	76	31	107	
	sinusitis	6	10	16	
	bronchitis	10	13	23	
	other diseases	2	1	3	
WBC infiltration	-	11	4	15	N. S. ($p = 0.115$)
	+	47	29	76	
	2+	57	55	112	
	3+	19	8	27	
	Not recorded	8	6	14	
Volume of <i>S. pneumoniae</i>	-	11	8	19	N. S. ($p = 0.274$)
	+	39	34	73	
	2+	47	22	69	
	3+	14	13	27	
	Not recorded	31	25	56	
Type of <i>S. pneumoniae</i>	PSSP	13	5	18	N. S. ($p = 0.163$)
	PISP	48	31	79	
	PRSP	44	43	87	
	-	37	23	60	
Volume of <i>H. influenzae</i>	-	14	10	24	N. S. ($p = 0.215$)
	+	43	34	77	
	2+	35	22	57	
	3+	6	12	18	
	Not recorded	44	24	68	
Type of <i>H. influenzae</i>	Ampicillin-susceptible	44	38	82	N. S. ($p = 0.617$)
	β -lactamase producing (TEM type)	3	4	7	
	BLNAR (PBP 3 mutation)	35	27	62	
	β -lactamase producing + BLNAR (PBP 3 mutation)	4	1	5	
	-	56	32	88	
Body temperature (°C)	< 37	24	12	36	N. S. ($p = 0.073$)
	$37 \leq, < 38$	20	25	45	
	≥ 38	58	35	93	
	Not recorded	40	30	70	
Pharyngalgia	-	49	50	99	N. S. ($p = 0.653$)
	+	18	16	34	
	2+	11	7	18	
	Unknown	4	7	11	
	Not recorded	60	22	82	
Odynophagia	-	63	65	128	N. S. ($p = 0.104$)
	+	11	5	16	
	2+	5	1	6	
	Unknown	4	9	13	
	Not recorded	59	22	81	

Table 3-2. Patient's background by duration of disease

Patient's background factors		Duration of disease (days)		Total	χ^2 analysis
		≤ 3	≥ 4		
Redness of pharynx	-	13	19	32	N.S. ($p = 0.361$)
	+	32	29	61	
	2+	37	33	70	
	3+	4	1	5	
	Not recorded	56	20	76	
Redness of tonsilla	-	33	39	72	N.S. ($p = 0.250$)
	+	33	20	53	
	2+	18	21	39	
	3+	2	1	3	
	Unknown	0	1	1	
	Not recorded	56	20	76	
Enlargement of tonsilla	-	46	59	105	$p < 0.05$ $p = 0.037$
	+	25	15	40	
	2+	13	6	19	
	3+	2	0	2	
	Unknown	0	2	2	
	Not recorded	56	20	76	
Cough	-	33	20	53	N.S. ($p = 0.280$)
	+	25	27	52	
	2+	23	27	50	
	3+	4	6	10	
	Unknown	0	1	1	
	Not recorded	57	21	78	
Property of pituita	-	15	13	28	N.S. ($p = 0.851$)
	M	28	27	55	
	PM	32	31	63	
	P	11	15	26	
	Not recorded	56	16	72	
Otalgia	-	41	43	84	$p < 0.01$ $p = 0.001$
	+	22	7	29	
	2+	26	6	32	
	3+	9	1	10	
	Unknown	11	12	23	
	Not recorded	33	33	66	
Feeling of blocking of atosalphinx	-	49	43	92	$p < 0.01$ $p = 0.008$
	+	25	6	31	
	2+	14	5	19	
	3+	5	0	5	
	Unknown	14	15	29	
	Not recorded	35	33	68	
Redness of eardrum	-	21	28	49	$p < 0.01$ $p = 0.002$
	+	30	22	52	
	2+	41	15	56	
	3+	14	2	16	
	Unknown	1	1	2	
	Not recorded	35	34	69	
Swelling of eardrum	-	41	43	84	$P < 0.01$ $p = 0.003$
	+	25	13	38	
	2+	28	10	38	
	3+	13	1	14	
	Unknown	0	1	1	
	Not recorded	35	34	69	
Preforation of eardrum	-	94	56	150	N.S. ($p = 0.839$)
	+	10	8	18	
	2+	3	2	5	
	Unknown	0	1	1	
	Not recorded	35	35	70	
Volume of secretion of middle ear	-	56	50	106	$p < 0.05$ $p = 0.027$
	+	14	4	18	
	2+	20	7	27	
	3+	14	4	18	
	Unknown	3	3	6	
	Not recorded	35	34	69	
Property of secretion of middle ear	-	55	50	105	$p < 0.05$ $p = 0.024$
	M	13	4	17	
	PM	22	7	29	
	P	13	4	17	
	Unknown	4	3	7	
	Not recorded	35	34	69	

Table 4. Patient's background with or without pretreatment

Patient's background factors		Pretreatment with other antimicrobial agents		Total	χ^2 analysis
		present	absent		
Age (year)	0	13	21	34	N. S. ($p = 0.165$)
	1	25	41	66	
	2	11	28	39	
	3	5	23	28	
	4~6	13	41	54	
	≥ 7	3	16	19	
Severity	mild	23	58	81	N. S. ($p = 0.635$)
	moderate	41	103	144	
	severe	6	9	15	
Duration of disease (days)	1	4	49	53	$p < 0.001$
	2	7	44	51	
	3	10	24	34	
	4	4	21	25	
	5	6	6	12	
	6	5	4	9	
	7~14	23	12	35	
	≥ 15	9	8	17	
Underlying disease or complication	absent	42	118	160	N. S. ($p = 0.209$)
	present	28	52	80	
Surgical treatment	absent	52	134	186	N. S. ($p = 0.499$)
	present	18	35	53	
Body temperature ($^{\circ}\text{C}$)	< 37	10	27	37	N. S. ($p = 0.742$)
	$37 \leq, < 38$	14	30	44	
	≥ 38	30	58	88	
Property of pituita	-	7	19	26	N. S. ($p = 0.426$)
	M	20	34	54	
	PM	19	43	62	
	P	12	14	26	
Cough	-	15	40	55	N. S. ($p = 0.324$)
	+	15	35	50	
	2+	19	28	47	
	3+	5	5	10	
Volume of secretion of middle ear		29	76	105	N. S. ($p = 0.939$)
	+	4	14	18	
	2+	7	19	26	
	3+	4	14	18	
Property of secretion of middle ear	-	29	75	104	N. S. ($p = 0.962$)
	+	4	13	17	
	2+	7	21	28	
	3+	4	13	17	
Type of <i>S. Pneumoniae</i>	PSSP	2	15	17	$P < 0.01$ $p = 0.007$
	PISP	15	63	78	
	PRSP	33	53	86	
	-	20	39	59	
Type of <i>H. influenzae</i>	Ampicillin-susceptible	16	62	78	N. S. ($p = 0.221$)
	β -lactamase producing (TEM type)	1	6	7	
	BLNAR (PBP 3 mutation)	21	40	61	
	β -lactamase producing + BLNAR (PBP 3 mutation)	2	3	5	
	-	30	59	89	

まり、PSSP の検出率は前化学療法「あり」の群 (4.0%: 2/50) においては「なし」の群 (11.5%: 15/131) より低く、PRSP は逆に高い (あり: 66.0%, なし: 40.5%) ということである。しかも肺炎球菌が検出されなかった症例をカウントすると「あり」の群の方が検出されない例がやや多いという結果が出てくる ($p=0.016$)。このことから、前化学療法の施行により、PSSP などの肺炎球菌は抑制される傾向にあるが、一方、多くの例では臨床症状の改善を見ることがなく、PRSP などの耐性菌に置き換えられていることが示唆されている。この傾向は有意とはならなかったが、インフルエンザ菌においても見られている ($p=0.221$)。すなわち、BLNAR (PBP 3-mutation) は前化学療法「あり」の群において多く検出され (52.5%: 21/40)、ABPC 感性菌は「なし」の群において多く検出される (55.9%: 62/111) 傾向にあることが示されている。BLNAR もまた前化学療法として投与された抗菌薬の抗菌力に応じた選択圧によって検出されるようになるといわざるを得ない現象が見られている。

5. 細菌学的検討

有効性解析対象症例 248 例における初回検査時の肺炎球菌、インフルエンザ菌の検出状況を Table 5 に示す。本調査では初回検査で肺炎球菌とインフルエンザ菌のいずれも検出されなかった症例は調査対象外としたので、両菌の検出頻度は高く、両菌が同時に検出された症例は 99 例 (39.9%) に達する。検出された肺炎球菌のうち、PCR 法にて PSSP と判定された菌は 18 株 (9.6%) を占めるに過ぎず、残りの 90.4% は薬剤耐性に関与する遺伝子になんらかの変異を有する菌株で、PISP と判定されたものは 81 株 (43.1%)、PRSP と判定されたものは 89 株 (47.3%) を占めていた。

一方、インフルエンザ菌は ABPC 感性菌 83 株 (52.9%)、BLNAR (PBP 3-mutation) 62 株 (39.5%)、 β -lactamase (TEM 型) 産生菌 7 株 (4.5%)、BLNAR (PBP 3-mutation) + β -lactamase (TEM 型) 産生菌 5 株 (3.2%) という成績であった。

「4. 前化学療法について」の項でも述べたように、前化学療法の「あり」「なし」は、細菌の検出率や検出された細菌の薬剤耐性型に大きな影響を与える。肺炎球菌の PSSP や PRSP の検出率に差が見られ ($p=0.007$)、この傾向はインフルエンザ菌においても見られているということである。

一方、これらの解析対象例からの肺炎球菌、インフルエンザ菌以外の細菌の検出率は、検体の多くが上咽頭ぬぐい液であることもあり、*Moraxella catarrhalis* 以外に検出される細菌は少なく、わずかに前化学療法「なし」群において A 群溶連菌が 4 株 (2.4%)、MSSA が 6 株 (3.6%) 検出されたことがややめだつという結果であった。

6. 安全性について

本調査における副作用 (本剤との因果関係が否定できない有害事象) の種類と発現症例数および発現件数を Table 6 に示した。安全性解析対象症例 269 例中、副作用発現症例は 15 例 (16 件) で、副作用発現症例率は 5.60% であった。臨床検査値異常を含むメイアクト[®]小児用細粒の承認時迄の副作用発現率 (6.36%) とほぼ同等であった。器官分類別では、消化管障害 13 件 (4.83%) がもっとも多く、次いで皮膚・皮膚付属器障害 3 件 (1.12%) であった。いずれの副作用も既知の事象で重篤な症例はなく、程度は軽微、もしくは非軽微であり、副作用・感染症報告として当局に報告した症例はなかった。患者背景因子ごとに副作用との関連を χ^2 検定により検定した結果を Table 7 に示した。性別、年齢、診断名、重症度、1 日量 (mg/kg) では統計学的有意差は認められなかった。一方、総投与期間においては、有意差 ($p=0.001$) が認められ、本剤投与開始後 3 日までが多かった。Fig. 3 に副作用が発現するまでの期間を示したが、消化管障害は投与後比較的早期に症状が発現し、ことに 3 日以内に副作用が発現した 7 例はすべて下痢であり、本剤の処置は投与中止・休薬 3 例、継続 3 例、減量 1 例であった。アレルギー症状 (3 例) が 6~9 日後に生じていることもまた注目すべきであるが、これらの現象はいずれの β -ラクタム系抗菌薬とほぼ同様な結果であった。

7. 臨床的手応え (有効性) について

CDTR-PI 投与後の有効性の評価については、前述したごとく主治医の臨床的手応えに委ねた。その結果は Table 8 に示すとおりで、「効果は顕著であった」85 例 (34.3%)、「効果はあった」126 例 (50.8%)、「効果はまあまあであった」27 例 (10.9%)、「効果はなかった」10 例 (4.0%) という結果であった。

これらの結果にもとづき、「効果は顕著であった」と「効果はあった」をまとめて「CDTR-PI 有効群」、「効果はまあまあであった」と「効果はなかった」をまとめ

Table 5. Isolation of bacteria in 248 patients

Organisms	No. of cases
<i>S. pneumoniae</i>	188
PSSP	18 (9.6%)
PISP	81 (43.1%)
PRSP	89 (47.3%)
<i>H. influenzae</i>	157
Ampicillin susceptible	83 (52.9%)
BLNAR (PBP 3-mutation)	62 (39.5%)
β -lac producing (TEM type)	7 (4.5%)
β -lac producing (TEM type) + BLNAR (PBP 3-mutation)	5 (3.2%)

β -lac producing: β -lactamase producing

Table 6. Incidence of ADRs

Period of investigation	Up to approval	this investigation (Oct. 1999–Sept. 2000)
Total No. of medical facilities surveyed ^①	34	65
Total No. of cases surveyed ^②	456	269
Total No. of cases with ADRs ^③	29*	15
Total No. of occurrences of ADRs ^④	29	16
Incidence of ADRs (^③ / ^② × 100%)	6.36%	5.60%
Type of ADRs	No. of occurrences of ADRs (%)	
Skin and appendages disorders	1 (0.22)	3 (1.12)
Eczema	0 (0.00)	1 (0.37)
Rash	1 (0.22)	1 (0.37)
Drug Eruption	0 (0.00)	1 (0.37)
Gastro-intestinal system disorders	17 (3.73)	13 (4.83)
Vomiting	0 (0.00)	2 (0.74)
Diarrhoea	17 (3.73)	11 (4.09)
Liver and biliary system disorders	3 (0.66)	0 (0.00)
GOT Increased	1 (0.22)	0 (0.00)
GPT Increased	2 (0.44)	0 (0.00)
Metabolic and nutritional disorders	1 (0.22)	0 (0.00)
ALP Increased	1 (0.22)	0 (0.00)
Vascular (extracardiac) disorders	1 (0.22)	0 (0.00)
Redness	1 (0.22)	0 (0.00)
White cell and RES disorders	5 (1.10)	0 (0.00)
Eosinophilia	5 (1.10)	0 (0.00)
Platelet, bleeding & clotting disorders	1 (0.22)	0 (0.00)
Thrombocytosis	1 (0.22)	0 (0.00)

ADRs: adverse drug reactions

*The ADR up to approval contains abnormal laboratory test values

て「CDTR-PI 無効群」として、有効率を算出し、患者背景因子との関連について検討した。ただし、初診時の臨床症状のうち、咽頭痛、嚥下痛、咽頭発赤、扁桃肥大、咳嗽などの各症状については、それらの臨床症状が多く見られる上気道感染症（咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎）と診断された症例に限定して検討を行い、耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、鼓膜腫脹、中耳分泌物量、中耳分泌物性状などの症状については中耳炎の症例に限定して検討を行った。その結果を Table 9 に示す。

年齢別においては有意差を見出すには至らなかった ($p=0.173$) が、0 歳児での有効率 (77.8%: 28/36) が、他の年齢層の小児の有効率に比べやや低値であることが注目された。また、重症度別においても重症例における有効率がやや低値 (73.3%: 11/15) であった ($p=0.384$)。病型では慢性の急性増悪での有効率が低い (64.3%: 9/14) ことが有意であった ($p=0.025$)。罹病期間

については 6 日以降の症例において「6 日」「15 日以上」で有効率がやや低くなったが (63.6%: 7/11, 76.5%: 13/17), 病日による一定の傾向を見出すには至らなかった。

CDTR-PI の投与量と有効率との関係を検討する必要があるが、前述したごとく、ほとんどの症例が本剤の常用量が投与されており、投与量による有効率を検討するに足るだけの成績は得るには至らなかった。ただし、常用量以上を投与した群では、症例数は少ないが、有効率は常用投与量に比べ 70% 前後とやや低い値を示しており、難治症例における抗菌薬投与量との関係を解析することが今後の研究課題である。

一方、小児の場合、投与された抗菌薬を医師の指示どおりに服用しているか否かということもまた、臨床効果に与える影響が大きい。そのため服用性についても検討することが必要である。その結果は有意とはならなかつ

Table 7. Incidence and total numbers of ADRs according to patient's background

Patient's background factors		Total no. of cases	Occurrence of ADRs			χ^2 analysis
			no. of cases	no. of occurrences	Incidence of ADRs (%)	
Sex	male	162	8	8	4.9	N. S. ($p=0.575$)
	female	107	7	8	6.5	
Age (year)	0	38	2	2	5.3	N. S. ($p=0.839$)
	1	77	5	6	6.5	
	2	42	3	3	7.1	
	3	33	1	1	3.0	
	4~6	59	4	4	6.8	
	≥ 7	20	0	0	0.0	
Diagnosis	pharyngitis	83	3	3	3.6	N. S. ($p=0.849$)
	laryngitis	4	0	0	0.0	
	tonsillitis	15	0	0	0.0	
	otitis media	113	8	9	7.1	
	sinusitis	17	1	1	5.9	
	bronchitis	25	2	2	8.0	
	other diseases	12	1	1	8.3	
Severity	mild	94	7	7	7.4	N. S. ($p=0.436$)
	moderate	159	8	9	5.0	
	severe	16	0	0	0.0	
Daily dose (mg/kg)*	≤ 6 mg/kg group	5	0	0	0.0	N. S. ($p=0.923$)
	9 mg/kg group	209	11	12	5.3	
	12 mg/kg group	31	2	2	6.5	
	15 mg/kg group	12	1	1	8.3	
	18 mg/kg group	6	0	0	0.0	
	uncountable	6	1	1	16.7	
Duration of treatment* (days)	~3	17	7	7	41.2	$p<0.05$ $p=0.001$
	4~7	95	3	3	3.2	
	8~14	136	4	5	2.9	
	15~30	18	0	0	0.0	
	≥ 31	1	0	0	0.0	
	uncountable	2	1	1	50.0	

ADRs: adverse drug reactions

*Total dosage prior to appearance of ADR

たが ($p=0.125$), 「非常に飲みやすい」と記載されている症例ほど高い有効率を示した (91.4%: 32/35) のは興味深い。

本調査においては, 前述したように前化学療法の「あり」「なし」により, 検出される肺炎球菌の薬剤耐性型に有意差がみられている。それが「CDTR-PI 有効群」にいかなる影響をおよぼすかについて検討したが, 前化学療法の「あり」「なし」のいかんにかかわらず, 有効率は 84% 台という結果であった。また, 点耳など抗菌薬療

法に影響をおよぼす抗菌薬との併用の有無においても, 有意差は見られず, 「CDTR-PI 有効群」は, 前化学療法の「あり」「なし」や点耳薬などの抗菌薬療法の影響を受けないという結果であった。

検出された細菌と「CDTR-PI 有効群」との関係であるが, 炎症の有無の指標となる検体の塗抹グラム染色による検鏡所見においては, 炎症の程度による差は見られなかった。しかし, 肺炎球菌の菌量においては有意な差とはならないが ($p=0.294$), (+) から (3+) に至る

菌量に比例して有効率が減少傾向にあることが注目された。同様に肺炎球菌の薬剤耐性型と有効率の間には、有意な差は認められなかったが ($p=0.072$) 肺炎球菌が関与していない疾患(－)のカラム)であるほど有効率は高く (95.0%: 57/60), 次いで PSSP (88.9%: 16/18), PRSP (82.0%: 73/89) であった。その中間にある PISP の有効率が 80.3% (65/81) と理に合わないことになるが、このことについては検出された肺炎球菌の臨床経過中に示される菌の消長と関連するので、今後検討し、報告する。

インフルエンザ菌についても、有意差とはならないが、前述の肺炎球菌とほぼ同様なことがいえる。ただし、肺炎球菌とは逆に、菌(－)の症例での有効率がやや低値 (81.3%: 74/91) となる結果であった。肺炎球菌とインフルエンザ菌の病原性と感染発症機序との関連において興味深い。薬剤耐性型も肺炎球菌とは異なり BLNAR (PBP 3-mutation) は感性菌と同様、CDTR-PI で十分に対応できる耐性菌であることが示された。一方、 β -lactamase 産生菌あるいは β -lactamase 産生 + PBP 3-mutation という複数の耐性因子を有するインフルエンザ菌については、症例数は少ないものの、有効率がやや低く、今後の検討が必要である。

臨床症状と有効率との関係については、記載が十分にされている項目についてのみ記すが、上気道感染症、中耳炎共に共通してみられる鼻汁の性状においては、有意とはならないが注目すべき所見が見られている ($p=0.090$)。つまり、鼻汁が粘膿性である場合には有効率は高い (90.9%: 60/66) が、完全な膿性となると有効率

はやや低下している (73.1%: 19/26)。感染症の経過と修復機転を反映するものと考えられた。この他には、気道感染症、中耳炎共に本剤の臨床的手応えに有意に関与する臨床症状はみられなかった。

8. 主治医による臨床的手応えについての評価

冒頭にも述べたごとく、今回の特別調査においては、あえて CDTR-PI 投与時の臨床効果についての基準を設けなかった。その理由は前述したとおりであるが、主治医が患者のいかなる臨床症状をもって臨床的手応えを判断したかということ、それにくわえてその判断をいかなる時点で行ったかということはきわめて大切である。このうち、いつの時点で臨床的手応えを判断したかについては、臨床経過が追跡できる症例で検討することがより正確と考え、今後検討し、報告する。

ここでは、調査票「臨床的手応えの根拠」の欄に記載してある主治医のコメントをまとめたものを Figs. 4, 5 に示す。「CDTR-PI 有効群」に記載されていたものは、肯定的事象が多く、なかでも「症状改善」と抽象的に書かれているものが多い。しかし、具体的な事象として記載されているものには、解熱 (17%), 鼻汁改善 (10%), 鼓膜所見改善 (9%), 耳漏停止 (8%), 咽頭所見改善 (6%), 咳嗽改善 (8%) などがめだち、主治医はこれらの臨床症状の改善を多角的に捉えて、臨床的手応えを判断していることとなる。一方、「CDTR-PI 無効群」でも、「症状改善せず」という抽象的なものもあるが、解熱せず (7%), 鼻汁が続く (9%) という記載がめだち、その他には鼓膜発赤、中耳分泌物貯留、あるいは耳漏持続といったような難治となった中耳炎が示す症状が多岐にわたって記載されていた。すなわち、これが PRSP あるいは BLNAR における難治となった症例の臨床像と考えられた。

9. 服用性について

メイアクト®小児用細粒の服用性について Table 10 に示した。269 例中「非常に飲みやすい」もしくは「飲みやすい」が 145 例 (53.9%), 「普通」が 111 症例 (41.3%) で、「飲みにくい」が 7 例 (2.6%), 「飲めない」が 1 例 (0.4%) であった。「飲みにくい」もしくは「飲めない」とした 8 例での理由の内訳は 5 例が「味もしくはざらつき」、1 例は「くすり嫌い」、他 2 例は「明確な理由がない」および「理由未記載」であった。これら 8 例のうち、2 例では 1/2 未満、他 6 例では 2/3～全量それぞれ服用していた。「7. 臨床的手応え (有効性) について」の項でも述べたとおり、小児の場合、抗菌薬

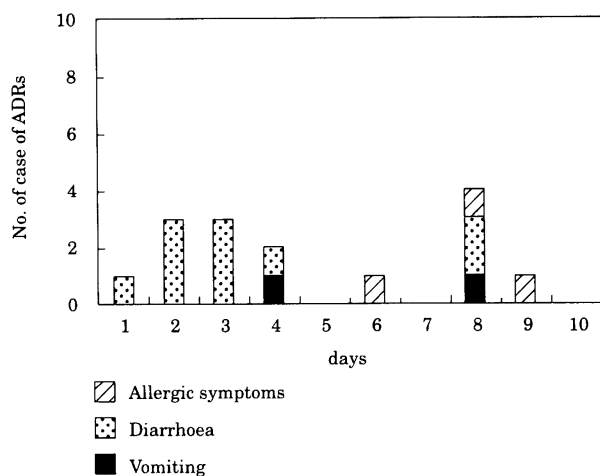


Fig. 3. Days until appearance of ADRs.

Table 8. Clinical effectiveness

Clinical effect	Markedly effective	Effective	Mildly effective	Not effective	Effectiveness rate (%)
Number of cases (%)	85 (34.3%)	126 (50.8%)	27 (10.9%)	10 (4.0%)	211 248 (85.1%)

Table 9-1. Clinical effectiveness according to patient's background

Patient's background factors		Clinical effect		Total	Effectiveness rate (%)	χ^2 analysis
		effective	not effective			
Sex	male	127	22	149	85.2	N. S. (p = 0.933)
	female	84	15	99	84.9	
Age (year)	0	28	8	36	77.8	N. S. (p = 0.173)
	1	56	13	69	81.2	
	2	37	3	40	92.5	
	3	24	5	29	82.8	
	4 ~ 6	46	8	54	85.2	
	≥ 7	20	0	20	100.0	
Diagnosis	pharyngitis	70	11	81	86.4	N. S. (p = 0.902)
	laryngitis	3	1	4	75.0	
	tonsillitis	10	2	12	83.3	
	otitis media	93	15	108	86.1	
	sinusitis	13	4	17	76.5	
	bronchitis	19	4	23	82.6	
	other diseases	3	0	3	100.0	
Severity	mild	71	13	84	84.5	N. S. (p = 0.384)
	moderate	129	20	149	86.6	
	severe	11	4	15	73.3	
Type	acute	201	32	233	86.3	N. S. (p = 0.025)
	acute exacerbation of chronic	9	5	14	64.3	
	not recorded	1	0	1	100.0	
Duration of disease (days)	1	50	5	55	90.9	N. S. (p = 0.441)
	2	43	8	51	84.3	
	3	31	5	36	86.1	
	4	21	4	25	84.0	
	5	11	1	12	91.7	
	6	7	4	11	63.6	
	7 ~ 14	31	6	37	83.8	
	≥ 15	13	4	17	76.5	
	unknown	4	0	4	100.0	
Underlying disease or complication	absent	139	27	166	83.7	N. S. (p = 0.397)
	present	72	10	82	87.8	
History of disease	absent	182	29	211	86.3	N. S. (p = 0.215)
	present	29	8	37	78.4	
Surgical treatment	no	167	26	193	86.5	N. S. (p = 0.209)
	yes	43	11	54	79.6	
	not recorded	1	0	1	100.0	
Pretreatment with other antimicrobial agents	absent	144	26	170	84.7	N. S. (p = 0.935)
	present	59	11	70	84.3	
	unknown	8	0	8	100.0	
Concomitant drugs	absent	40	7	47	85.1	N. S. (p = 0.996)
	present	171	30	201	85.1	
Concomitant use of other antimicrobial agents	absent	182	32	214	85.1	N. S. (p = 0.970)
	present	29	5	34	85.3	
	Not recorded	1	0	1	100.0	
Daily dose (mg/kg)	≤ 6 mg/kg group	4	1	5	80.0	N. S. (p = 0.273)
	9 mg/kg group	174	26	200	87.0	
	12 mg/kg group	20	6	26	76.9	
	15 mg/kg group	6	3	9	66.7	
	18 mg/kg group	2	1	3	66.7	
	uncountable	5	0	5	100.0	
Palatability	Very easily ingested	32	3	35	91.4	N. S. (p = 0.125)
	Easily ingested	84	14	98	85.7	
	Ingested	86	18	104	82.7	
	Reluctantly ingested	5	1	6	83.3	
	Ingested with difficulty	0	1	1	0.0	
	unknown	4	0	4	100.0	
WBC infiltration	-	13	2	15	86.7	N. S. (p = 0.941)
	+	67	11	78	85.9	
	2+	98	15	113	86.7	
	3+	23	5	28	82.1	
	Not recorded	10	4	14	71.4	
Volume of <i>S. pneumoniae</i>	-	18	1	19	94.7	N. S. (p = 0.294)
	+	64	10	74	86.5	
	2+	57	13	70	81.4	
	3+	22	7	29	75.9	
	Not recorded	50	6	56	89.3	
	Not recorded	16	2	18	88.9	
Type of <i>S. pneumoniae</i>	PISP	65	16	81	80.3	N. S. (p = 0.072)
	PRSP	73	16	89	82.0	
	-	57	3	60	95.0	
	-	19	5	24	79.2	
Volume of <i>H. influenzae</i>	+	70	8	78	89.7	N. S. (p = 0.579)
	2+	49	8	57	86.0	
	3+	15	3	18	83.3	
	Not recorded	58	13	71	81.7	
	Not recorded	74	9	83	89.2	
Type of <i>H. influenzae</i>	Ampicillin-susceptible	74	9	83	89.2	N. S. (p = 0.181)
	β-lactamase producing (TEM type)	5	2	7	71.4	
	BLNAR (PBP3 mutation)	55	7	62	88.7	
	β-lactamase producing + BLNAR (PBP 3 mutation)	3	2	5	60.0	
	-	74	17	91	81.3	

Table 9-2. Clinical effectiveness according to patient's background

Patient's background factors		Clinical effect		Total	Effectiveness rate (%)	χ^2 analysis
		effective	not effective			
Body temperature (°C)	<37	31	6	37	83.8	N. S. (p = 0.606)
	37 ≤ <38	38	7	45	84.4	
	≥38	83	10	93	89.2	
	Not recorded	59	14	73	80.8	
Pharyngalgia	-	43	8	51	84.3	N. S. (p = 0.699)
	+	21	4	25	84.0	
	2+	13	1	14	92.9	
	Unknown	5	1	6	83.3	
	Not recorded	1	0	1	100.0	
Odynophagia	-	62	11	73	84.9	N. S. (p = 0.670)
	+	9	2	11	81.8	
	2+	4	0	4	100.0	
	Unknown	7	1	8	87.5	
	Not recorded	1	0	1	100.0	
Redness of pharynx	-	7	0	7	100.0	N. S. (p = 0.132)
	+	24	8	32	75.0	
	2+	49	5	54	90.7	
	3+	3	1	4	75.0	
Redness of tonsilla	-	25	5	30	83.3	N. S. (p = 0.120)
	+	28	7	35	80.0	
	2+	28	1	29	96.6	
	3+	1	1	2	50.0	
	Unknown	1	0	1	100.0	
Enlargement of tonsilla	-	44	8	52	84.6	N. S. (p = 0.952)
	+	21	4	25	84.0	
	2+	15	2	17	88.2	
	3+	1	0	1	100.0	
	Unknown	2	0	2	100.0	
Cough	-	19	3	22	86.4	N. S. (p = 0.834)
	+	35	6	41	85.4	
	2+	24	5	29	82.8	
	3+	4	0	4	100.0	
	Unknown	1	0	1	100.0	
Property of puituita	-	21	7	28	75.0	N. S. (p = 0.090)
	M	48	8	56	85.7	
	PM	60	6	66	90.9	
	P	19	7	26	73.1	
	Not recorded	63	9	72	87.5	
Otalgia	-	19	5	24	79.2	N. S. (p = 0.442)
	+	21	4	25	84.0	
	2+	29	2	31	93.5	
	3+	9	1	10	90.0	
	Unknown	15	3	18	83.3	
Feeling of blocking of atosalphinx	-	30	4	34	88.2	N. S. (p = 0.895)
	+	26	4	30	86.7	
	2+	15	2	17	88.2	
	3+	4	0	4	100.0	
	Unknown	18	5	23	78.3	
Redness of eardrum	-	3	1	4	75.0	N. S. (p = 0.784)
	+	31	5	36	86.1	
	2+	45	7	52	86.5	
	3+	14	1	15	93.3	
	Unknown	0	1	1	0.0	
Swelling of eardrum	-	17	6	23	73.9	N. S. (p = 0.282)
	+	30	4	34	88.2	
	2+	33	4	37	89.2	
	3+	13	1	14	92.9	
Perforation of eardrum	-	75	10	85	88.2	N. S. (p = 0.410)
	+	13	4	17	76.5	
	2+	4	1	5	80.0	
	Unknown	1	0	1	100.0	
Volume of secretion of middle ear	-	39	4	43	90.7	N. S. (p = 0.294)
	+	12	4	16	75.0	
	2+	24	3	27	88.9	
	3+	13	4	17	76.5	
	Unknown	5	0	5	100.0	
Property of secretion of middle ear	-	38	4	42	90.5	N. S. (p = 0.482)
	M	12	4	16	75.0	
	PM	24	4	28	85.7	
	P	13	3	16	81.3	
	Unknown	6	0	6	100.0	

を医師の指示どおり服薬しているか否かということも臨床効果を左右する因子として重要である。ことに、肺炎球菌やインフルエンザ菌のように疾患としては経口薬が適応となる感染症においてはきわめて大切で、それらの疾患が PRSP や BLNAR のように軽度な薬剤耐性菌と

して関与する場合にはなおさら重要である。その意味では得られた結果は満足すべきものであった。

III. 考 察

肺炎球菌、インフルエンザ菌は小児期の呼吸器感染症、耳鼻咽喉科感染症で重要な起因菌である。従来はべ

ニシリン系抗菌薬の投与によって除菌することができたため、両菌による感染症が問題となることは少なかった。しかし、1981年に本邦で初めてペニシリン耐性肺炎球菌が検出されて以来、肺炎球菌の耐性化は進んでいる。1993年から1996年にかけて、「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」によって、全国規模でPRSPの検出状況の検討、各種抗菌薬に対する感受性測定が行われた。1994年、1995年の調査では分離頻度はそれぞれPSSP 58.2%, 59.2%, PISP 10.8%, 11.1%, PRSP 31.0%, 29.6%で、耐性菌の大多数はマクロライド系抗菌薬やミノサイクリンに耐性であったと報告されている³⁾。

1999年10月から2000年9月に全国規模で実施した本調査の細菌学的検討結果では、分離頻度は、PISP 43.1%, PRSP 47.3%で、PISPを含めた肺炎球菌の耐性率は90.4%であった。PSSP検出例は少数であり、耐性化がかなり進行していることがうかがわれた。インフルエンザ菌に関しては、BLNARの分離頻度は39.5%で、生方⁶⁾seki⁷⁾の調査と同様な頻度であったが、 β -lactamase産生菌が減少していたことが興味深い結果である。

患者背景別の解析結果において特記すべきことは、対象となった患者の年齢層に抗体産生が十分でない生後4か月から6か月ごろまでの乳児が4例含まれていたことである。また、年齢構成が1歳を頂点とする生後4か月から6歳ごろまでの小児に集中していることがPRSPあるいはBLNARによる感染症を念頭においた本特別調査のもっとも大きな特徴であった。この結果は今までに報告^{1,2,3,6,15,16)}されている論文と同様で、低年齢層の乳幼児において肺炎球菌とインフルエンザ菌の検出頻度は高く、しかも、これらの肺炎球菌やインフルエン

ザ菌にはPRSPあるいはBLNARが多く含まれており、それらが遷延あるいは反復する小児の気道感染症や中耳炎に深く関わり合っていることを示唆するものであった。またこのことは諸家の報告¹⁷⁻¹⁹⁾、ことに低年齢層における保育園児の増加がハイリスクの一因であるということとも共通するところであった。

また、これらの症例において前化学療法の「あり」「なし」によって層別して検討すると、肺炎球菌では「あり」の群でPSSPの検出率が低く、PRSPの検出率が高いことが示され、インフルエンザ菌でもBLNARにおいて同様な傾向が見られた。このことは、菌交代現象あるいは菌交代症としてのPRSPならびにBLNARの実態を知る上で重要な示唆を与えるものであった。

一方、この調査対象例は、原則として発症後3日以降を経ても症状の改善しないものとしたが、実際には58.9%の症例が発症後3日以内であるという結果となった。そのため、当初の調査とは多少視点を変えて、発症後「3日以内」の症例と「4日以上」の症例に層別して検討することにより、PRSPあるいはBLNARによる感染症に示される特徴に何があるかを解析することにした。

本調査の症例に見られるもっとも大きな特徴は、37℃または38℃以上の高熱が持続すること(37℃以上: 78.8%, 38℃以上: 52.3%)が示されたことである。主治医の臨床的手応えもまた、解熱の有無に大きく依存していた。しかも、これらの高熱は「3日以内」と「4日

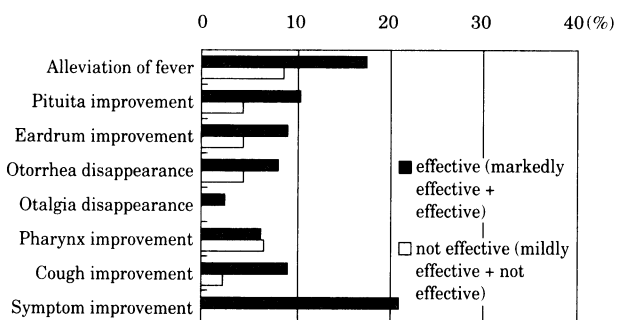


Fig. 4. Positive event used for clinical judgment by attending physician.

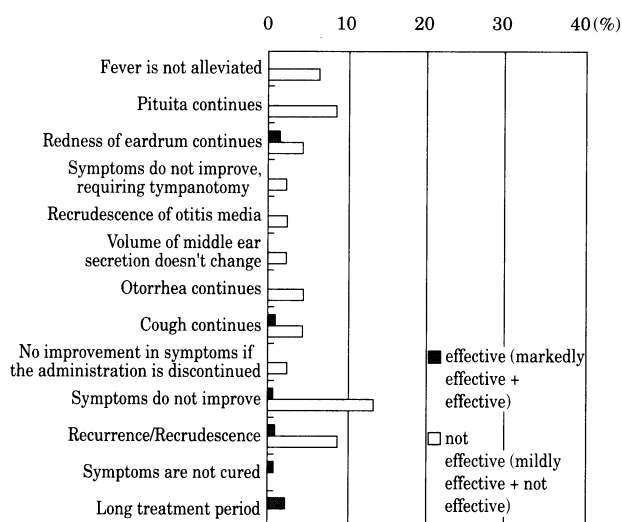


Fig. 5. Negative event used for clinical judgment by attending physician.

Table 10. Palatability of cefditoren pivoxil fine granules

Palatability	Very easily ingested	Easily ingested	Ingested	Reluctantly ingested	Ingested with difficulty	Unknown
No. of cases	38	107	111	7	1	5

以上」の群においても有意差が認められず、4日以降も高熱が持続するということが重要な臨床症状として浮かび上がってきた。通常の小児の急性気道感染症では、よほどの特殊な感染症でもない限り、4日以上高熱が続くことは稀有なことである。このことは全国規模で行われた PRSP に関する疫学調査のなかでも述べられている¹⁶⁾。

次に重要な臨床症状として鼻汁の持続と性状にあることが示された。鼻汁が粘膿性あるいは膿性である症例は 53.6% を占めていた。ことに膿性であるほど難治であり、主治医の臨床的手応えもまた、膿性の鼻汁の改善度に大きなウエイトをおいていた。

上述の調査結果をまとめると、PRSP、BLNAR などによる感染症は、①抗体産生の不十分な生後 4 か月の乳児から見られはじめ、1 歳を頂点として 2~3 歳ごろまでの乳幼児、さらには 6 歳ごろまでの幼児期に多発する疾患であること、しかも、②抗菌薬の投与いかんによっては PRSP あるいは BLNAR がより多く関与してくること、③多くは 4 日以降においても持続する 38℃ 以上の高熱であること、④膿性の鼻汁の有無が重要で、その性状が難治の指標となること、⑤患児の多くには中耳炎が合併しているという実態が本調査によっても示された。

本調査においては、主治医に委ねた臨床的手応えにもとづく臨床評価についても解析を加えたが、上述した耐性菌の検出状況あるいは患者の背景因子によって臨床評価は左右されることなく、有効率は 85.1% であった。そして、主治医の臨床的手応えの根拠もまた、上記高熱、鼻汁などに依存していることが明らかになった。一方、CDTR-PI との因果関係が疑われる有害事象には重篤なものではなく、本剤承認申請時の発現率と異なるところはなかった。

PRSP あるいは BLNAR が示すような薬剤耐性菌による小児感染症では、それらの耐性菌に対して感受性を有することが必須条件であるが、医師の指示どおりに抗菌薬を服用しているか否かということも重要な要因となる。その意味では、小児が服用しやすいか否かということに対する調査もまた、重要なポイントとなる。今回の調査で「非常に飲みやすい」とした患児における有効率がきわめて高かったことは、今後のこの種の薬剤耐性菌による感染症対策としては重要な問題と考えられた。

今回の特別調査においては、前述したとおり、当初立案した調査対象例とは多少異なる様相を呈したが、発症「3 日以内」の症例が 60% 近くを占めていたことも、PRSP あるいは BLNAR による感染症の実態を把握する上では重要であることが示唆される結果となった。つまり、前化学療法のいかんによっては PRSP あるいは BLNAR が関与する感染症となる確率が高くなることが今回の調査で示された。当然、この際、いかなる抗菌薬

を投与することがもっとも適切かということが問題として生じてくる。その意味では、本調査において約 60% の症例には発症「3 日以内」から CDTR-PI が投与されていたことになる。主治医の臨床的手応えによれば、「3 日以内」の症例においても「4 日以上」の症例においても、 χ^2 検定によれば「CDTR-PI 有効群」の成績には、特別に有意差は見られなかった。今後、上述したさまざまな検討結果とあわせて考えれば、手応えが十分であったもの、あるいは十分でなかったもののフォローアップをしていくことが、次の課題として浮き上がってくる。それらについては今後の検討課題とし、本報においては、主として特別調査開始時の患者背景ならびに PRSP および BLNAR の検出状況、それにくわえて CDTR-PI 投与時の主治医による臨床的手応えを基礎にして、PRSP ならびに BLNAR に起因する感染症の実態を解析した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、市販後特別調査にご協力いただきました各施設の先生方に深く謝意を表します。

文 献

- 1) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性. *Jap. J. Antibiotics* 34: 95~105, 1981
- 2) 紺野昌俊, 他: 「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」: 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究. *感染症誌* 68: 1338~1351, 1994
- 3) Ubukata K, Asahi Y, Okuzami K, et al., the Working Group of Penicillin-Resistant *S. pneumoniae*: Incidence of Penicillin-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* in Japan, 1993~1995. *J Infect Chemother* 1: 177~184, 1996
- 4) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的、細菌学的検討. *日治療誌* 46: 396~403, 1998
- 5) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Antimicrobial activities of cefditoren against respiratory pathogens isolated from children in Japan. *J Infect Chemother* 5: 16~20, 1999
- 6) 生方公子: 各研究会施設から送られてきた検体からの検出菌と薬剤感受性について。再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—。 *Jap J Antibiotics* 52 (supple B): 48~56, 1999
- 7) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Chemotherapy* 45: 15~21, 1999
- 8) 岡藤郁夫, 菊池 清, 中谷 茂, 他: 小児呼吸器感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* と *Haemophilus parainfluenzae* の抗菌薬感受性. *小児科臨床* 53: 1479~1483, 2000
- 9) 原 哲郎, 荒明美奈子, 田村 淳, 他: 新規経口セフェム剤 Cefditoren Pivoxil の臨床分離菌に対する抗菌力. *基礎と臨床* 28: 191~211, 1994
- 10) 藤井良和, 西村忠史, 本廣 孝, 他: 小児科領域にお

- ける Cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価。Jap J Antibiotics 46-1: 95~114, 1993
- 11) 川村正三, 市川銀一郎, 江渡篤子, 他: 化膿性中耳炎に対する ME 1207 の臨床的検討。耳鼻 38: 644~662, 1992
- 12) 社内資料: メイアクト小児用細粒, メイアクト小児用顆粒再審査申請資料概要
- 13) Ubukata K, Muraki T, Konno M, et al.: Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J Infect Chemother 3: 190~197, 1997
- 14) 生方公子, 千葉菜穂子, 紺野昌俊, 他: 薬剤耐性機構からみた β -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴。日本臨床微生物学雑誌 9: 22~29, 1999
- 15) 紺野昌俊, 生方公子: 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌。ペニシリン耐性肺炎球菌研究会, p.53~63, 協和企画通信, 1999
- 16) 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する Cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。Jap J Antibiotics 49: 386~398, 1996
- 17) 市丸智浩, 宮崎澄雄, 永沢善三, 他: ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況に関する臨床的研究。日小誌 101: 1485~1491, 1997
- 18) 伊藤真人, 白井明子, 巽亜希子, 他: 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌。耳鼻臨床 92: 1071~1079, 1999
- 19) 保富宗城: 中耳炎のリスクファクターと治療ガイドライン, 変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌中耳炎の現状と対策—(山中 昇編), p.169~185, 金原出版, 東京, 2000

Post-marketing surveillance of cefditoren pivoxil (The first report)

—Special investigation of PRSP and BLNAR infections—

Kozue Sudo¹⁾, Kazuya Kishibe²⁾, Hiroyuki Hujikawa²⁾, Masashi Sakai¹⁾,
Yoshiyuki Koyama¹⁾, Masayuki Yokota¹⁾, Takeshi Mayama¹⁾,
Kimiko Ubukata³⁾ and Masatoshi Konno⁴⁾

¹⁾Pharmaceutical Information Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd., 2-4-16 Kyobashi, Chuo-ku,
Tokyo 104-8002, Japan

²⁾Clinical Biostatistics Dept., Meiji Seika Kaisha, Ltd.

³⁾Institute of Microbial Chemistry

⁴⁾Emeritus professor, Teikyo University

A post-marketing surveillance study on the practical use of cefditoren pivoxil (CDTR-PI) was performed between October 1999 and September 2000. The purpose of this study was to investigate the recent occurrences of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), and beta-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) and to determine the susceptibility of these resistant organisms to CDTR-PI in Japan. At the same time, several clinical signs of these infections were investigated, and the clinical effectiveness and safety of CDTR-PI chemotherapy was evaluated by the physicians. The following findings were obtained:

① In this study, 92.6% of all patients consisted of nursing infants under the age of 6 years, the majority of whom were only 1-year old (including a 4-month-old nursing baby).

② *S. pneumoniae* was detected in 188 patients, *H. influenzae* in 157 patients and both organisms were detected in 99 patients, out of a total of 248 patients.

③ *S. pneumoniae* with alterations in 1 or 2 *pbp* genes (PISP) was detected by PCR in 81 strains (43.1%) and alterations in 3 *pbp* genes (PRSP, *pbp 1a*, *pbp 2x* and *pbp 2b*), were detected in 89 strains (47.3%). Out of the *H. influenzae* clinical isolates, in 67 strains (42.7%) were BLNAR and contained a mutation in penicillin-binding protein 3 (PBP 3), encoded by the *ftsI* gene; 7 strains (4.5%) produced TEM-type beta-lactamase. In addition, 5 strains (3.2%) were BLNAR and produced TEM-type beta-lactamase.

④ PSSP was detected at a lower frequency (4.0%) in patients with a history of chemotherapy than in patients without a history (11.5%); this difference was significant. On the other hand, PRSP was detected at a higher frequency (60.0%) in patients with a history of chemotherapy than in patients without a history (40.5%).

⑤ Most of the patients had a fever of 38°C or over that persisted for 3 days or longer. The presence or absence of purulent puita and its grade could be used as an index for intractability. Most of the patients had otitis media complications.

⑥ The presence or absence of a fever, puruloid puita and improvement of severe otitis media symptoms were the main criteria used to judge clinical efficacy.

⑦ The efficacy rate based on the clinical evaluations of effectiveness by the physicians was 85.1% (211/248). The efficacy rates in patients from whom *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were detected were 81.9% (154/188) and 87.3% (137/157), respectively.

⑧ Adverse drug reactions occurred in 5.60% (15/269) of the patients, which is a nearly identical rate to that present at the time of the approval of this antibiotic. The main adverse drug reactions were Gastro-intestinal system disorders. None of the adverse drug reactions were serious, and none of the reactions were reported to the regulatory authority as adverse drug reactions or infections.