



肺炎，中耳炎に対する トスフロキサシントシル酸塩 小児用細粒 15% 「明治」 の使用成績調査

Meiji Seika ファルマ株式会社

神山和也¹⁾ / 松井大介¹⁾ / 笹川裕次²⁾ / 松本正人²⁾ / 島田誠也¹⁾

● 要旨

小児用ニューキノロン系経口抗菌剤であるトスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15% 「明治」の安全性，有効性および服用性を検討するため，肺炎および中耳炎を対象とした使用成績調査を 2016 年 4 月から 2017 年 3 月にかけて実施した。221 の医療機関から 870 例が登録され，調査票全例を回収し，服用性解析対象症例 783 例，安全性解析対象症例 782 例，有効性解析対象症例 708 例，細菌学的効果対象症例 33 例について検討した。

副作用発現率は 1.79% (14/782 例) であり，主な副作用は下痢などの胃腸障害が 1.15% (9/782 例) であった。発現した副作用は，いずれも既知非重篤であり，転帰は回復もしくは軽快であった。

有効率は 96.0% (680/708 例) であり，疾患別では肺炎が 96.1% (244/254 例)，中耳炎が 96.0% (430/448 例) であった。また，肺炎と中耳炎を併発していた 6 例は全例有効であった。本剤の適応菌種である *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* の原因菌別有効率はそれぞれ 100% (26/26 例)，4/5 例，90.0% (27/30 例) であった。*S. pneumoniae*, *M (B). catarrhalis*, *H. influenzae* の菌消失率はそれぞれ 8/9 株，2/4 株，86.7% (13/15 株) であった。

易服用率は 93.7% であり，年齢にかかわらず良好であった。

以上の結果から，本剤の安全性に問題は認められず，有効性も十分な効果が示された。更に，服用性も良好であり，小児の肺炎および中耳炎に対して有用な薬剤であると考えられた。しかし，本邦でもキノロン系抗菌薬低感受性菌が検出されており，その増加を抑制する観点からも，日常の安全性監視活動を継続し，本剤の適正使用を推進していく必要があると考える。

Key words: tosufloxacin, postmarketing surveillance, safety, efficacy, generic medicine

I. 序 文

Tosufloxacin (TFLX) はグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有するニューキノロン系の経口抗菌薬であり¹⁾，1990 年 4 月に錠剤として先発製剤が上市されている。TFLX の小児用細粒製剤は成人用製剤に

比較し，適応症，適応菌種は限られているものの，各種ガイドライン²⁾³⁾で示されている penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) 感染が強く疑われる肺炎や中等症以上の中耳炎の治療に有用な抗菌薬とされている。Meiji Seika ファルマ株式会社は，

1) 信頼性保証本部 安全管理統括部 2) 医薬開発本部 医薬データサイエンス部

【著者連絡先】

神山和也：〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16 TEL 03-3273-3394 FAX 03-3274-1018 E-mail kazuya.kouyama@meiji.com

小児感染症領域における治療の選択肢の一つとして先発製剤と同等の抗菌力を有する⁴⁾ トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」(以下、本剤という)を2015年6月に発売した。

近年、「経済財政運営と改革の基本方針2015」(骨太方針)⁵⁾により、後発医薬品に係る数量シェアの目標値を2020年度までに80%以上にすることが示され、国民の後発医薬品に対する注目が年々高まっている。また以前より、製薬企業においては、後発医薬品に対する医療関係者等の一層の理解が得られるよう自ら行った研究開発データを医療関係者等へ情報提供する体制を強化することが求められている⁶⁾。そこで我々は、本剤の安全性、有効性および服用性の検討結果を医療現場へ情報提供することが、後発医薬品の信頼性向上に寄与し、本剤の適正使用を推進する上で有益になるものと考え、今回トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」の使用成績調査(以下、本調査という)を実施したので、その結果を報告する。

II. 調査方法

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に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)およびその他関連法令を遵守し実施した。

1. 対象疾患, 対象患者

肺炎, コレラ, 中耳炎, 炭疽に対して本剤が投与された15歳未満の小児を対象とした。

2. 症例登録, 目標症例数

症例登録は中央登録方式とし、登録期間は2016年4月から2017年2月までとした。目標症例数は安全性解析対象症例として700例とした。

3. 調査項目

調査項目は、性別、年齢、感染症発現日、受診区分(外来の場合は、初回以降の来院の有無)、身長、体重、体温、使用理由、感染症の重症度、集団保育の有無、基礎疾患・合併症の有無、既往歴・手術歴の有無、アレルギー歴の有無、本剤の投与状況、服用性、本剤投与直前抗菌薬の有無、併用薬の有無、細菌学的検査、臨床効果、有害事象、臨床検査とした。

細菌学的検査を実施していた場合には、方法、菌検出の有無を調査した。更に菌が検出された場合に

は、採取日、検出菌名、分離材料名、感受性、細菌学的効果も調査した。

4. 評価指標

1) 安全性

本剤投与後に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状、または病気を有害事象とし、本剤との因果関係を否定できない事象を副作用とした。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で算出した。なお、集計に使用した副作用名はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Version 20.0を用いた。

2) 有効性

(1) 臨床効果

本剤投与後の臨床所見等から調査担当医師の判断により、「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階で判定された。有効率(%)は「有効症例数/有効性解析対象症例数」×100で算出した。また、使用理由別、原因菌別でもそれぞれ有効率を算出した。

(2) 細菌学的効果(菌消失率)

本剤投与前後の原因菌の推移から調査担当医師により、「消失」、「減少」、「不変」、「判定不能」の4段階で判定された。菌消失率(%)は「消失株数/細菌学的効果評価対象株数」×100で算出した。

3) 服用性

日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾に基づき、調査担当医師により、「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6段階で判定された。易服用率(%)は「(非常に飲みやすい+飲みやすい)/服用性解析対象症例数」×100で算出した。

5. 検定方法

副作用発現および有効性に影響を与える要因の解析は、 χ^2 検定を用い、有意水準は両側5%未満とした。

III. 結 果

1. 調査対象

221施設から870例が登録され、調査票全例を回収した。各解析対象の症例構成を図1に示す。

調査票回収症例のうち、再受診がなく安全性、有効性、服用性ともに判定不能の症例86例、および

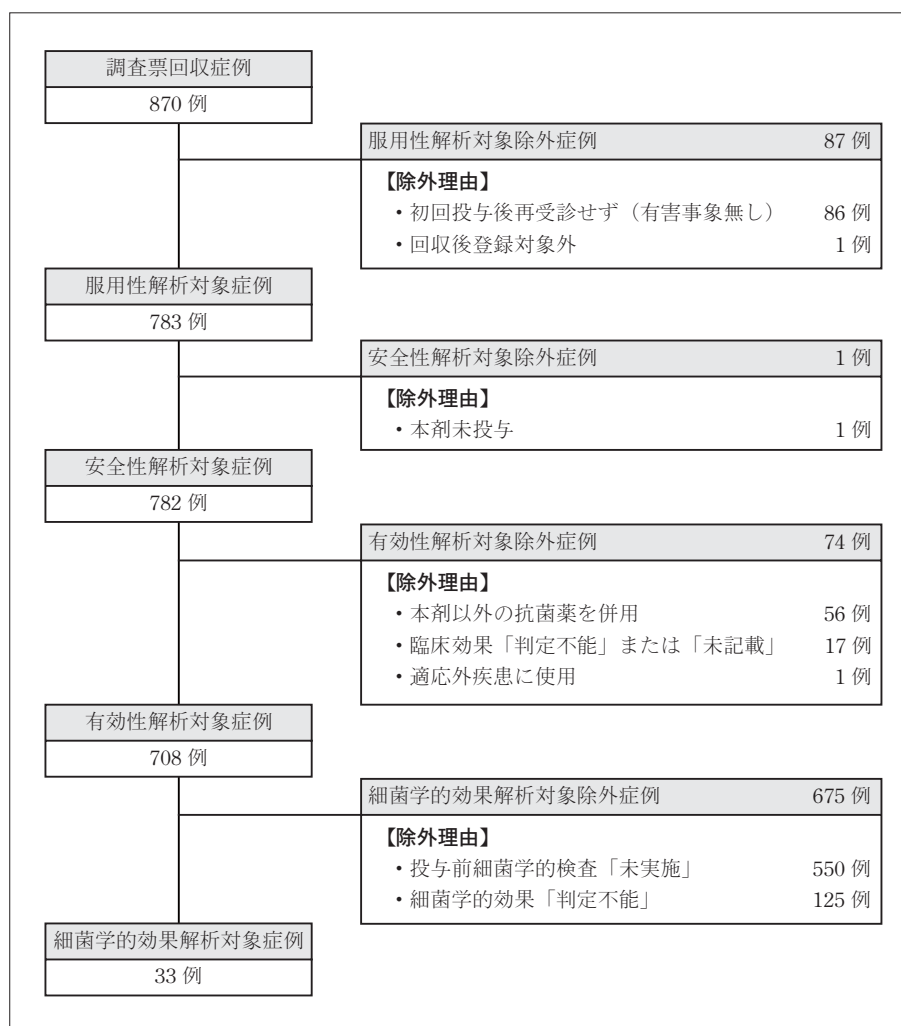


図1 症例構成図

調査票回収後に登録対象外となった症例1例を除いた783例を服用性解析対象症例とした。

服用性解析対象症例のうち、本剤を服用できなかった症例1例を除いた782例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例のうち、本剤以外の抗菌薬を併用した56例、臨床効果が「判定不能」または「未記載」であった症例17例、および適応外疾患に使用された症例1例を除いた708例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例のうち、投与前細菌学的検査が「未実施」であった550例、および細菌学的効果が「判定不能」であった125例を除いた33例を細菌学的効果解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象症例782例の患者背景一覧を表1に示す。平均年齢は3.3歳であり、0歳の症例が7.2

% (56/782例)、1歳以上6歳未満の症例が75.1% (587/782例)、6歳以上の症例が17.8% (139/782例)であった。1歳以上6歳未満の症例のうち、1歳毎の区分を見ると、1歳の症例が25.7% (201/782例)と最も多かった。使用理由別では、中耳炎が63.0% (493/782例)、肺炎が36.1% (282/782例)、肺炎と中耳炎の併発症例が0.9% (7/782例)であった。コレラおよび炭疽の症例は収集されなかった。受診区分別では外来が98.2% (768/782例)であった。感染症の重症度は、軽症31.7% (248/782例)、中等症56.0% (438/782例)、重症12.1% (95/782例)であった。基礎疾患・合併症を有する症例は63.2% (494/782例)であり、併用薬を使用していた症例は95.4% (746/782例)であった。総投与期間は5日以上8日未満が61.0% (477/782例)を占め、平均値は5.9日であった。

有効性解析対象症例の患者背景について、症例数

表 1-1 患者背景

患者背景要因		症例数 (%)			
		安全性解析対象	有効性解析対象		
			肺炎	中耳炎	
		782 (100.0)	254 (100.0)	448 (100.0)	
性別	男	410 (52.4)	130 (51.2)	236 (52.7)	
	女	372 (47.6)	124 (48.8)	212 (47.3)	
年齢	0歳	56 (7.2)	6 (2.4)	43 (9.6)	
	1歳以上 6歳未満	1歳	201 (25.7)	40 (15.7)	144 (32.1)
		2歳	89 (11.4)	33 (13.0)	52 (11.6)
		3歳	98 (12.5)	39 (15.4)	52 (11.6)
		4歳	119 (15.2)	39 (15.4)	65 (14.5)
		5歳	80 (10.2)	33 (13.0)	38 (8.5)
	6歳以上	139 (17.8)	64 (25.2)	54 (12.1)	
平均値±標準偏差 最低-最大		3.3±2.4歳 4か月-14歳	4.0±2.5歳 6か月-13歳	2.8±2.3歳 4か月-14歳	
体重	10kg未満	159 (20.3)	25 (9.8)	120 (26.8)	
	10kg以上 15kg未満	280 (35.8)	97 (38.2)	161 (35.9)	
	15kg以上 20kg未満	220 (28.1)	83 (32.7)	111 (24.8)	
	20kg以上 30kg未満	106 (13.6)	41 (16.1)	47 (10.5)	
	30kg以上	10 (1.3)	6 (2.4)	4 (0.9)	
	不明・未記載	7 (0.9)	2 (0.8)	5 (1.1)	
	平均値±標準偏差 最低-最大		14.5±5.2 kg 6.5 kg-40.2 kg	15.9±5.4 kg 6.5 kg-40.2 kg	13.5±4.8 kg 6.5 kg-32.0 kg
受診区分	外来	768 (98.2)	250 (98.4)	448 (100.0)	
	入院	10 (1.3)	3 (1.2)	0 (0.0)	
	入院⇔外来	4 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	
使用理由	肺炎	282 (36.1)	254 (100.0)	0 (0.0)	
	コレラ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	中耳炎	493 (63.0)	0 (0.0)	448 (100.0)	
	炭疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	肺炎+中耳炎	7 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
感染症の重症度	軽症	248 (31.7)	131 (51.6)	103 (23.0)	
	中等症	438 (56.0)	122 (48.0)	262 (58.5)	
	重症	95 (12.1)	1 (0.4)	83 (18.5)	
	不明・未記載	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
集団保育	無	189 (24.2)	80 (31.5)	88 (19.6)	
	有	588 (75.2)	174 (68.5)	356 (79.5)	
	不明・未記載	5 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)	
基礎疾患・合併症	無	288 (36.8)	131 (51.6)	127 (28.3)	
	有	494 (63.2)	123 (48.4)	321 (71.7)	
既往歴・手術歴	無	680 (87.0)	218 (85.8)	396 (88.4)	
	有	96 (12.3)	35 (13.8)	47 (10.5)	
	不明・未記載	6 (0.8)	1 (0.4)	5 (1.1)	

表 1-2 患者背景 (つづき)

患者背景要因		症例数 (%)		
		安全性解析対象	有効性解析対象	
			782 (100.0)	肺炎
			254 (100.0)	448 (100.0)
アレルギー歴	無	471 (60.2)	150 (59.1)	272 (60.7)
	有	297 (38.0)	102 (40.2)	164 (36.6)
	不明・未記載	14 (1.8)	2 (0.8)	12 (2.7)
本剤投与直前 抗菌薬	無	458 (58.6)	131 (51.6)	284 (63.4)
	有	322 (41.2)	121 (47.6)	164 (36.6)
	不明・未記載	2 (0.3)	2 (0.8)	0 (0.0)
併用薬	無	36 (4.6)	8 (3.1)	27 (6.0)
	有	746 (95.4)	246 (96.9)	421 (94.0)
細菌学的検査	未実施	556 (71.1)	217 (85.4)	296 (66.1)
	実施	226 (28.9)	37 (14.6)	152 (33.9)
臨床検査	未実施	625 (79.9)	137 (53.9)	437 (97.5)
	実施	156 (19.9)	116 (45.7)	11 (2.5)
	不明・未記載	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
初回一日投与量	12 mg/kg 未満	100 (12.8)	52 (20.5)	36 (8.0)
	12 mg/kg	571 (73.0)	165 (65.0)	353 (78.8)
	12 mg/kg 超	111 (14.2)	37 (14.6)	59 (13.2)
平均一日投与量 [#]	12 mg/kg 未満	100 (12.8)	52 (20.5)	36 (8.0)
	12 mg/kg	570 (72.9)	165 (65.0)	352 (78.6)
	12 mg/kg 超	112 (14.3)	37 (14.6)	60 (13.4)
最大一日投与量 [#]	12 mg/kg 未満	100 (12.8)	52 (20.5)	36 (8.0)
	12 mg/kg	570 (72.9)	165 (65.0)	352 (78.6)
	12 mg/kg 超	112 (14.3)	37 (14.6)	60 (13.4)
総投与量 [#]	24 mg/kg 未満	13 (1.7)	3 (1.2)	1 (0.2)
	24 mg/kg 以上 60 mg/kg 未満	216 (27.6)	85 (33.5)	106 (23.7)
	60 mg/kg 以上 96 mg/kg 未満	444 (56.8)	129 (50.8)	277 (61.8)
	96 mg/kg 以上 180 mg/kg 未満	103 (13.2)	36 (14.2)	59 (13.2)
	180 mg/kg 以上	6 (0.8)	1 (0.4)	5 (1.1)
	平均値 ± 標準偏差 最低 - 最大	71.4 ± 28.8 mg/kg 6.0 mg/kg - 228.0 mg/kg	68.9 ± 27.3 mg/kg 10.0 mg/kg - 204.8 mg/kg	74.5 ± 28.9 mg/kg 11.8 mg/kg - 228.0 mg/kg
総投与期間 [#]	2 日未満	9 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
	2 日以上 5 日未満	185 (23.7)	70 (27.6)	91 (20.3)
	5 日以上 8 日未満	477 (61.0)	146 (57.5)	291 (65.0)
	8 日以上 15 日未満	107 (13.7)	36 (14.2)	62 (13.8)
	15 日以上	4 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.7)
	平均値 ± 標準偏差 最低 - 最大	5.9 ± 2.3 日 0.5 日 - 19.0 日	5.8 ± 2.2 日 1.5 日 - 16.0 日	6.2 ± 2.3 日 1.0 日 - 19.0 日

[#]: 安全性解析対象における副作用発現症例では初発副作用発現までの期間で集計

が6例と少なかった肺炎と中耳炎の併発例を除く、肺炎、中耳炎の使用理由別に表1に示した。平均年齢は、肺炎で4.0歳、中耳炎で2.8歳であった。感染症の重症度に関して、肺炎での重症例は0.4% (1/254例)、中耳炎の重症例は18.5% (83/448例)であった。基礎疾患・合併症を有する症例は、肺炎で48.4% (123/254例)、中耳炎で71.7% (321/448例)であった。総投与期間は肺炎および中耳炎ともに5日以上8日未満が最も多く、ほぼ同様の分布を示した。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

副作用は14例に16件認められ、副作用発現率は1.79% (14/782例)であった(表2)。

発現した副作用は、下痢が5件 (0.64%, 5件/782例)と最も多く、次いで嘔吐および蕁麻疹がそれぞれ3件 (0.38%, 3件/782例)、譫妄、腹痛、多形紅斑、そう痒性皮膚炎および発熱がそれぞれ1件 (0.13%, 1件/782例)であった。いずれも添付文書から予測される既知事象であり、重篤な副作用は認められなかった。また、幼弱動物に対して発現が確認されている関節障害に関連する副作用は認められなかった。

2) 安全性に影響を与える要因

患者背景要因別の副作用発現状況を表3に示した。副作用発現率は、「使用理由」、「基礎疾患・合併症」、「総投与量」および「総投与期間」において有意差が認められた。

使用理由別の副作用発現率は、肺炎が3.55% (10/282例)、中耳炎が0.81% (4/493例)であり、肺炎の方が有意に高かった ($p=0.0207$)。また、肺炎と中耳炎の併発症例において副作用は認められなかった。基礎疾患・合併症の有無別の副作用発現率は、「無」が3.47% (10/288例)、「有」が0.81% (4/494例)であり、「無」で有意に高かった ($p=0.0068$)。総投与量別の副作用発現率は「24 mg/kg未満」で46.15% (6/13例)、総投与期間別では「2日未満」で44.44% (4/9例)であり、他のカテゴリと比較して有意に高かった (どちらも $p<0.0001$)。

4. 有効性

1) 使用理由別臨床効果

有効性解析対象症例708例における有効率は

表2 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	782
副作用発現症例数	14
副作用発現件数	16
副作用発現率	1.79%
副作用の種類	発現症例数, 件数, 率 (%)
精神障害	1 (0.13)
譫妄	1 (0.13)
胃腸障害	9 (1.15)
腹痛	1 (0.13)
下痢	5 (0.64)
嘔吐	3 (0.38)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.51)
多形紅斑	1 (0.13)
そう痒性皮膚炎	1 (0.13)
蕁麻疹	3 (0.38)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.13)
発熱	1 (0.13)

副作用の用語は、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Version 20.0の器官別大分類 (SOC: 灰色網掛け部分) および基本語 (PT: 非網掛け部分) を使用した

96.0% (680/708例)であった。6例全例有効であった肺炎と中耳炎の併発症例を除く使用理由別の有効率は肺炎が96.1% (244/254例)、中耳炎が96.0% (430/448例)であった(表4)。

2) 臨床効果に影響を与える要因

肺炎および中耳炎症例の患者背景要因別の有効率を表4に示した。有効率は、肺炎では「年齢」、「受診区分」、「集団保育」、「総投与量」および「総投与期間」で有意差が認められ、中耳炎では「本剤投与直前抗菌薬」、「総投与量」および「総投与期間」で有意差が認められた。

3) 原因菌別臨床効果 (有効率)

有効性解析対象症例708例のうち、細菌学的検査を行った症例は185例であった。そのうち推定原因菌も含め原因菌が判明した症例は113例であり、有効率は94.7% (107/113例)であった(表5-a)。本剤の適応菌種 (単独菌感染) の有効率は、*S. pneumoniae* が100% (26/26例)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が4/5例、*H. influenzae* が90.0% (27/30例)であった。また、肺炎における原因菌別有効率を表5-bに、中耳炎における原因

表 3-1 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因		症例数	副作用発現 症例数	発現率 (%)	χ^2 検定 p 値	
安全性解析対象		782	14	1.79	—	
性 別	男	410	4	0.98	p = 0.0713	
	女	372	10	2.69		
年 齢	0 歳	56	0	0.00	p = 0.3714	
	1 歳以上 6 歳未満	1 歳	201	1		0.50
		2 歳	89	5		5.62
		3 歳	98	0		0.00
		4 歳	119	1		0.84
		5 歳	80	3		3.75
6 歳以上	139	4	2.88			
受診区分	外 来	768	13	1.69	p = 0.1389	
	入 院	10	1	10.00		
	入院⇔外来	4	0	0.00		
使用理由	肺 炎	282	10	3.55	p = 0.0207*	
	コレラ	0	0	—		
	中耳炎	493	4	0.81		
	炭 疽	0	0	—		
	肺炎+中耳炎	7	0	0.00		
感染症の重症度	軽 症	248	5	2.02	p = 0.8316	
	中等症	438	8	1.83		
	重 症	95	1	1.05		
	不明・未記載	1	0	0.00		
集団保育	無	189	4	2.12	p = 0.7086	
	有	588	10	1.70		
	不明・未記載	5	0	0.00		
基礎疾患・合併症	無	288	10	3.47	p = 0.0068*	
	有	494	4	0.81		
既往歴・手術歴	無	680	13	1.91	p = 0.5488	
	有	96	1	1.04		
	不明・未記載	6	0	0.00		
アレルギー歴	無	471	10	2.12	p = 0.4335	
	有	297	4	1.35		
	不明・未記載	14	0	0.00		
本剤投与直前 抗菌薬	無	458	7	1.53	p = 0.5038	
	有	322	7	2.17		
	不明・未記載	2	0	0.00		
併用薬	無	36	1	2.78	p = 0.6473	
	有	746	13	1.74		
初回一日投与量	12 mg/kg 未満	100	4	4.00	p = 0.1804	
	12 mg/kg	571	9	1.58		
	12 mg/kg 超	111	1	0.90		

検定には、不明・未記載を含めていない

* : p < 0.05

表 3-2 患者背景要因別副作用発現状況 (つづき)

患者背景要因		症例数	副作用発現 症例数	発現率 (%)	χ^2 検定 p 値
安全性解析対象		782	14	1.79	—
平均一日投与量 [‡]	12 mg/kg 未満	100	4	4.00	p = 0.1795
	12 mg/kg	570	9	1.58	
	12 mg/kg 超	112	1	0.89	
最大一日投与量 [‡]	12 mg/kg 未満	100	4	4.00	p = 0.1795
	12 mg/kg	570	9	1.58	
	12 mg/kg 超	112	1	0.89	
総投与量 [‡]	24 mg/kg 未満	13	6	46.15	p < 0.0001*
	24 mg/kg 以上 60 mg/kg 未満	216	7	3.24	
	60 mg/kg 以上 96 mg/kg 未満	444	0	0.00	
	96 mg/kg 以上 180 mg/kg 未満	103	1	0.97	
	180 mg/kg 以上	6	0	0.00	
総投与期間 [‡]	2 日未満	9	4	44.44	p < 0.0001*
	2 日以上 5 日未満	185	8	4.32	
	5 日以上 8 日未満	477	1	0.21	
	8 日以上 15 日未満	107	1	0.93	
	15 日以上	4	0	0.00	

検定には、不明・未記載を含めていない

* : p < 0.05

‡ : 副作用発現症例では初発副作用発現までの期間で集計

菌別有効率を表 5-c に示した。

4) 細菌学的効果 (菌消失率)

細菌学的効果対象症例 33 例のうち、菌の消長が確認できた本剤の適応菌種 28 株における菌消失率を表 6 に示した。菌消失率は *S. pneumoniae* が 8/9 株、*M (B). catarrhalis* が 2/4 株、*H. influenzae* が 86.7% (13/15 株) であった。このうち、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、 β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)、 β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) の菌消失率はそれぞれ 6/7 株、1/1 株、6/7 株、0/1 株であった。

5. 服用性

服用性解析対象症例 783 例のうち、「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された症例の割合 (易服用率) は 93.7% (734/783 例) であった。年齢別では、全ての年齢区分で易服用率は 90% 以上であった (表 7)。

IV. 考 察

本調査は、トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒 15% 「明治」の使用実態下における安全性、有効性および服用性に関する情報を収集し、患児、その保護者および医療関係者等へ情報提供することを目的に実施した。

副作用発現率は 1.79% (14/782 例) であり、先発製剤の使用成績調査⁸⁾における副作用発現率と同程度であった。

副作用 16 件の内訳は、下痢が 5 件 (0.64%, 5 件/782 例) と最も多く発現し、次いで嘔吐および蕁麻疹がそれぞれ 3 件 (0.38%, 3 件/782 例)、譫妄、腹痛、多形紅斑、そう痒性皮疹、発熱がそれぞれ 1 件 (0.13%, 1 件/782 例) であった。これらは、いずれも発現率は低く、既知非重篤の事象であり、回復または軽快の転帰であったことから、臨床、特に問題となるものではないと判断した。TFLX は他のキノロン系抗菌薬よりも動物実験で関節毒性が弱いとの報告があり⁹⁾、先発製剤の使用成績調査⁸⁾と同様に、本調査においても、関節障害に

表4 患者背景要因別有効率

患者背景要因		肺炎		中耳炎		
		有効率 (%)	χ^2 検定 p 値	有効率 (%)	χ^2 検定 p 値	
有効性解析対象		96.1 (244/254)	—	96.0 (430/448)	—	
性別	男	95.4 (124/130)	p = 0.5692	94.5 (223/236)	p = 0.0901	
	女	96.8 (120/124)		97.6 (207/212)		
年齢	0歳	6/6	p = 0.0038*	95.3 (41/43)	p = 0.9708	
	1歳以上 6歳未満	1歳		100.0 (40/40)		96.0 (337/351)
		2歳		97.0 (32/33)		93.8 (135/144)
		3歳		100.0 (39/39)		94.2 (49/52)
		4歳		94.9 (37/39)		100.0 (52/52)
		5歳		100.0 (33/33)		98.5 (64/65)
	6歳以上	89.1 (57/64)		97.4 (37/38)		96.3 (52/54)
受診区分	外来	96.8 (242/250)	p < 0.0001*	96.0 (430/448)	—	
	入院	2/3		0/0		
	入院⇔外来	0/1		0/0		
感染症の重症度	軽症	96.2 (126/131)	p = 0.9732	96.1 (99/103)	p = 0.9695	
	中等症	95.9 (117/122)		95.8 (251/262)		
	重症	1/1		96.4 (80/83)		
集団保育	無	91.3 (73/80)	p = 0.0075*	96.6 (85/88)	p = 0.8187	
	有	98.3 (171/174)		96.1 (342/356)		
	不明・未記載	0/0		3/4		
基礎疾患・合併症	無	96.9 (127/131)	p = 0.4549	95.3 (121/127)	p = 0.6319	
	有	95.1 (117/123)		96.3 (309/321)		
既往歴・手術歴	無	96.3 (210/218)	p = 0.5644	96.0 (380/396)	p = 0.9438	
	有	94.3 (33/35)		95.7 (45/47)		
	不明・未記載	1/1		5/5		
アレルギー歴	無	95.3 (143/150)	p = 0.4910	95.6 (260/272)	p = 0.7018	
	有	97.1 (99/102)		96.3 (158/164)		
	不明・未記載	2/2		100.0 (12/12)		
本剤投与直前 抗菌薬	無	95.4 (125/131)	p = 0.6046	97.5 (277/284)	p = 0.0276*	
	有	96.7 (117/121)		93.3 (153/164)		
	不明・未記載	2/2		0/0		
併用薬	無	8/8	p = 0.5607	100.0 (27/27)	p = 0.2728	
	有	95.9 (236/246)		95.7 (403/421)		
初回一日投与量	12 mg/kg 未満	90.4 (47/52)	p = 0.0614	97.2 (35/36)	p = 0.8521	
	12 mg/kg	97.6 (161/165)		96.0 (339/353)		
	12 mg/kg 超	97.3 (36/37)		94.9 (56/59)		
平均一日投与量	12 mg/kg 未満	90.4 (47/52)	p = 0.0614	97.2 (35/36)	p = 0.8628	
	12 mg/kg	97.6 (161/165)		96.0 (338/352)		
	12 mg/kg 超	97.3 (36/37)		95.0 (57/60)		
最大一日投与量	12 mg/kg 未満	90.4 (47/52)	p = 0.0614	97.2 (35/36)	p = 0.8628	
	12 mg/kg	97.6 (161/165)		96.0 (338/352)		
	12 mg/kg 超	97.3 (36/37)		95.0 (57/60)		
総投与量	24 mg/kg 未満	1/3	p < 0.0001*	0/1	p = 0.0001*	
	24 mg/kg 以上 60 mg/kg 未満	96.5 (82/85)		95.3 (101/106)		
	60 mg/kg 以上 96 mg/kg 未満	96.9 (125/129)		96.0 (266/277)		
	96 mg/kg 以上 180 mg/kg 未満	97.2 (35/36)		98.3 (58/59)		
	180 mg/kg 以上	1/1		5/5		
総投与期間	2日未満	0/1	p < 0.0001*	0/1	p = 0.0001*	
	2日以上 5日未満	94.3 (66/70)		94.5 (86/91)		
	5日以上 8日未満	97.3 (142/146)		96.2 (280/291)		
	8日以上 15日未満	97.2 (35/36)		98.4 (61/62)		
	15日以上	1/1		3/3		

検定には、不明・未記載を含めていない

* : p < 0.05

表 5-a 原因菌別有効率 (全使用理由)

原因菌名	原因菌検出 症例数	有 効	無 効	有効率 (%)
<i>S. pneumoniae</i>	26	26	0	100.0
<i>M (B). catarrhalis</i>	5	4	1	4/5
<i>H. influenzae</i>	30	27	3	90.0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	13	13	0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	14	13	1	92.9
<i>M (B). catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	14	14	0	100.0
<i>M (B). catarrhalis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pyogenes</i>	2	2	0	2/2
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	7	6	1	6/7
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
総 計	113	107	6	94.7

表 5-b 原因菌別有効率 (肺炎)

原因菌名	原因菌検出 症例数	有 効	無 効	有効率 (%)
<i>M (B). catarrhalis</i>	1	1	0	1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1	0	1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
総 計	3	3	0	3/3

表 5-c 原因菌別有効率 (中耳炎)

原因菌名	原因菌検出 症例数	有 効	無 効	有効率 (%)
<i>S. pneumoniae</i>	26	26	0	100.0
<i>M (B). catarrhalis</i>	4	3	1	3/4
<i>H. influenzae</i>	29	26	3	89.7
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	13	13	0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	14	13	1	92.9
<i>M (B). catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	14	14	0	100.0
<i>M (B). catarrhalis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	7	6	1	6/7
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	1	0	1/1
総 計	110	104	6	94.5

関連する副作用は報告されなかった。しかし、関節障害に関連する副作用は服用終了後、一定時間経過後に発現するケースもあり¹⁰⁾、医薬情報担当者を通じた日常の、かつ継続的な安全性監視活動が重要と考える。

患者背景要因別の副作用発現率では、「使用理由」、「基礎疾患・合併症」、「総投与量」および「総投与期間」に有意差が認められた。「使用理由」で

は「肺炎」で、「基礎疾患・合併症」では「無」でそれぞれ副作用発現率が3.55% (10/282例)、3.47% (10/288例)であり、他のカテゴリーと比較して有意に高かったが、いずれも副作用発現率としては低く、临床上、特に問題となるものではないと考えられた。

総投与量では「24 mg/kg未満」で、また総投与期間では「2日未満」で他のカテゴリーと比べ副作

表6 原因菌別菌消失率

原因菌名	細菌学的効果 解析対象株数	細菌学的効果			
		消失	減少	不変	菌消失率 (%)
<i>S. pneumoniae</i>	9	8	0	1	8/9
PSSP	7	6	0	1	6/7
PISP	1	1	0	0	1/1
不明・未記載	1	1	0	0	1/1
<i>M (B). catarrhalis</i>	4	2	1	1	2/4
<i>H. influenzae</i>	15	13	1	1	86.7
BLNAS	7	6	1	0	6/7
BLNAR	1	0	0	1	0/1
不明・未記載	7	7	0	0	7/7

PSSP : penicillin-susceptible *S. pneumoniae*PISP : penicillin-intermediately-resistant *S. pneumoniae*BLNAS : β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae*BLNAR : β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*

表7 服用性

患者背景要因		合計	症例数 (%)					易服用率* (%)	
			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
服用性解析対象		783	118 (15.1)	616 (78.7)	20 (2.6)	13 (1.7)	5 (0.6)	11 (1.4)	93.7
年齢	0歳	56	2 (3.6)	52 (92.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	96.4
	1歳以上 6歳未満	587	99 (16.9)	448 (76.3)	16 (2.7)	10 (1.7)	3 (0.5)	11 (1.9)	93.2
	1歳	201	23 (11.4)	160 (79.6)	6 (3.0)	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (3.0)	91.0
	2歳	89	15 (16.9)	69 (77.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	94.4
	3歳	98	23 (23.5)	70 (71.4)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	94.9
	4歳	119	18 (15.1)	94 (79.0)	4 (3.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	94.1
	5歳	80	20 (25.0)	55 (68.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	93.8
6歳以上		140	17 (12.1)	116 (82.9)	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	95.0

* : 易服用率 (%) = (非常に飲みやすい + 飲みやすい) / (服用性解析対象症例数) × 100

用発現率が高かったが、これは副作用が発現した時点で投薬を中止した症例が多かったため、結果的に総投与量が少なく、総投与期間が短い患者で副作用発現率が高くなったと考えられた。

使用理由別の有効率は肺炎が96.1% (244/254例)、中耳炎が96.0% (430/448例)、肺炎と中耳炎の併発症例では6例全例有効であり、いずれの疾患においても90%以上の有効率を示し、良好な結果であった。

臨床効果に影響を与える患者背景要因の検討に関して、肺炎では「年齢」、「受診区分」、「集団保育」、「総投与量」、「総投与期間」で、中耳炎では「本剤

投与直前抗菌薬」、「総投与量」、「総投与期間」でそれぞれ有意差が認められた。肺炎において、「受診区分」で有意差が認められたが、「外来」の症例が250例であったのに対して、「入院」の症例は3例、「入院⇔外来」の症例は1例と少なく、「受診区分」が臨床効果に影響を与える要因であるかについて十分な考察を加えるには症例が少ないと考えられた。また、年齢および集団保育の有無で有意差が認められたが、いずれのカテゴリーも89%以上の高い有効率であることから、治療上問題となるものではないと考えられた。

中耳炎において、本剤投与直前抗菌薬「有」の有

効率が「無」と比較して有意に低かったが、本剤投与直前抗菌薬が「有」の症例は、直前抗菌薬が無効の難治症例であったために、本剤投与直前抗菌薬「無」と比較して有効率が低くなった可能性があると考えられた。ただし、本調査では本剤投与直前抗菌薬の有効性の有無に関する情報は収集しておらず、直前抗菌薬「有」症例で、直前抗菌薬が無効であったことを確認することはできなかった。一方で、本剤投与直前抗菌薬が「有」の有効率は93.3% (153/164例)と高く、治療上問題となるものではないと考えられた。

肺炎および中耳炎の両方において、総投与量では「24 mg/kg未満」で、総投与期間では「2日未満」で有効率が有意に低かったが、これらの症例では本剤が無効であったために、中止もしくは他剤に変更され、結果的に総投与量が少ない群、総投与期間が短い群で有効率が低くなったと考えられた。

肺炎および中耳炎の原因菌別の有効率は、*M. (B). catarrhalis*の単独菌感染の4/5例を除き、いずれの菌種においても85.0%以上の高い有効率を示していた。特に本剤の適応菌種であり、小児細菌感染症の主要な原因菌である*S. pneumoniae*および*H. influenzae*は、本邦においてペニシリン系抗菌薬に対する耐性化が問題となっているが¹¹⁾¹²⁾、本剤の有効率はそれぞれ100% (26/26例)、90.0% (27/30例)と良好であり、高い有効性が示された。

適応菌種別の菌消失率は*S. pneumoniae*が8/9株、*H. influenzae*が86.7% (13/15株)であったが、*M. (B). catarrhalis*は2/4株であり、他の菌種と比較して低かった。*M. (B). catarrhalis*に関しては、細菌学的効果評価対象株数が4株と少なかったため、菌消失率が低くなってしまった可能性が考えられるが、一方で、本調査とは別にキノロン耐性*M. (B). catarrhalis*の報告もあり¹³⁾、引き続き本剤の適正使用を推進していく必要があると考えられた。

本剤の易服用率は93.7%であり、他の小児用細粒剤と比べても遜色ない結果であった¹⁴⁾¹⁵⁾。また、小児、特に低年齢児における服薬コンプライアンスは薬効を発揮させる上で非常に重要な要素であるが、本剤は低年齢児を含め、いずれの年齢層でも易服用率に大きな差はなく、良好な服薬コンプライアンスを示した。

以上の結果から、本剤の安全性に問題は認められ

ず、有効性も十分な効果が示された。更に、服用性も良好であり、小児の肺炎および中耳炎に対して有用な薬剤であると考えられた。しかし、近年、*S. pneumoniae*および*H. influenzae*においてキノロン系抗菌薬低感受性菌の報告¹⁶⁾¹⁷⁾もあり、その増加を抑制する観点からも、日常の安全性監視活動を継続し、本剤の適正使用を推進していく必要があると考える。

利益相反

神山和也, 松井大介, 笹川裕次, 松本正人, 島田誠也は Meiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

謝 辞

トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」の使用成績調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に深く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 佐藤弓枝, 松崎薫, 村岡宏江, 他: 2003年以降に分離された各種臨床分離株に対するtosufloxacinの抗菌活性. 日治療会誌 **53**: 364-370, 2005.
- 2) 日本小児呼吸器学会, 日本小児感染症学会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017, 2017.
- 3) 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・エアロゾル学会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版, 2013.
- 4) 高田利彦, 山田恵子, 榎原四郎, 他: トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」の*in vitro*および*in vivo*有効性評価. 医学と薬学 **72**: 437-445, 2015.
- 5) 内閣府: 「経済財政運営と改革の基本方針2015～経済再生なくして財政健全化なし～」(骨太方針), 2015. <http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2015/decision0630.html> (閲覧日2017年9月13日)
- 6) 厚生労働省: 『後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム』, 2007. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html> (閲覧日2017年9月13日)
- 7) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 他: 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日治療会誌 **51**: 144-151, 2003.
- 8) 岩田 敏, 鈴木賢二, 高山真一郎, 他: 小児用tosufloxacin細粒の細菌性肺炎, 中耳炎に対する安全性と有効性の検討. 日治療会誌 **62**: 204-216, 2014.
- 9) 古坊真一, 福田 均, 小崎 司, 他: Tosufloxacin tosilate hydrateの幼若動物における毒性試験およびクラスエフェクトに関する検討. 日治療会誌 **58** (S-2): 12-23, 2010.

- 10) 堀 誠治, 故 入交昭一郎, 小井戸則彦, 他: Tosufloxacin 細粒 10%の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 **58** (S-2): 78-88, 2010.
- 11) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日化療会誌 **50**: 794-804, 2002.
- 12) 山中 昇, 保富宗城: 難治化する急性中耳炎—難治化の要因とその対策—. 感染症学雑誌 **77**: 595-605, 2003.
- 13) Iwata S, Sato Y, Toyonaga Y, et al: Genetic analysis of a pediatric clinical isolate of *Moraxella catarrhalis* with resistance to macrolides and quinolones. J Infect Chemother **21**: 308-311, 2015.
- 14) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 他: 小児の急性上気道感染症に対する cefdinir 細粒および cefcapene pivoxil 細粒の服薬性, 有効性および安全性. 日化療会誌 **55**: 268-273, 2007.
- 15) 片岡裕史, 笠原 浩, 笹川裕次, 他: Tebipenem pivoxil 小児用細粒の肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎に対する安全性と有効性の検討. Jpn J Antibiotics **69**: 53-76, 2016.
- 16) Takeuchi N, Ohkusu M, Hoshino T, et al: Emergence of quinolone-resistant strains in *Streptococcus pneumoniae* isolated from paediatric patients since the approval of oral fluoroquinolones in Japan. J Infect Chemother **23**: 218-223, 2017.
- 17) 木村 征, 早川広史, 宮下勝人: ニューキノロンにも耐性を示す gBLNAR のインフルエンザ菌が検出された乳幼児中耳炎4例. 耳鼻臨床 **109**: 665-670, 2016.

Postmarketing Surveillance of Tosufloxacin Tosilate Fine Granules 15% for Pediatric “MEIJI” for Pneumonia and Otitis Media

Kazuya KOUYAMA ¹⁾ / Daisuke MATSUI ¹⁾ / Yuji SASAGAWA ²⁾ /
Masato MATSUMOTO ²⁾ / Seiya SHIMADA ¹⁾

1) Safety Vigilance & Management Dept., Reliability & Quality Assurance Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
2) Clinical Data Science Dept., Pharmaceutical Development Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

Abstract

We conducted a postmarketing surveillance of tosofloxacin tosilate fine granules 15% for pediatric “MEIJI”, a new quinolone oral antibacterial agent for pediatric use, from April 2016 to March 2017 in patients with pneumonia and otitis media to assess safety, efficacy and drug compliance.

Our surveillance included 870 registered cases from 221 medical institutions with all case report forms collected, and of which 783 cases were evaluated for drug compliance, 782 cases for safety, 708 cases for efficacy, and 33 cases for bacteriological effect.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 1.79% (14/782 cases). Major ADRs included gastric intestinal disorders such as diarrhea (1.15%, 9/782 cases). All ADRs were listed non-serious events that either resolved or resolving in outcome.

The drug was effective in 96.0% (680/708 cases). Efficacy by indication was 96.1% (244/254 cases) for pneumonia, 96.0% (430/448 cases) for otitis media. Furthermore, the drug was effective in all 6 cases of concurrent pneumonia and otitis media. The efficacies against the applicable bacterial strains were as follows: 100.0% (26/26 cases) for *Streptococcus pneumoniae*, 4/5 cases for *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* and 90.0% (27/30 cases) for *Haemophilus influenzae*. The eradication rates for *S. pneumoniae*, *M. (B). catarrhalis* and *H. influenzae* were 8/9 strains, 2/4 strains and 86.7% (13/15 strains), respectively.

As to easiness of taking, drug compliance was 93.7% and the drug was taken well by patients in all ages.

The results of our surveillance demonstrated that the drug had good efficacy with no safety concerns. Furthermore, the drug would be useful in treating pediatric pneumonia and otitis media given favorable palatability.

However, given that there had been reports on detection of microorganisms having low susceptibility to quinolones antibiotics in Japan, continuous drug safety monitoring and promotion of appropriate use of the drug would be required to suppress further increase of such cases.