

【市販後調査】

Clavulanic acid/Amoxicillin (1:14) 小児用ドライシロップの特定使用成績調査

尾内 一信¹⁾・岩田 敏²⁾・岡野 英幸³⁾・安部 博晴³⁾¹⁾ 川崎医科大学小児科学講座*²⁾ 国立病院機構東京医療センター小児科³⁾ グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部 PMS 部

(平成 21 年 7 月 6 日受付・平成 21 年 7 月 30 日受理)

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤であるクラバモックス[®]小児用ドライシロップ (clavulanic acid/amoxicillin (1:14), CVA/AMPC (1:14)) の市販後における安全性および有効性を検討することを目的に、2007 年 11 月から 2008 年 10 月にかけて小児の呼吸器感染症、皮膚感染症および尿路感染症患者を対象に特定使用成績調査を実施した。68 施設の医療機関から 363 例の調査票を収集し、安全性解析対象症例 337 例、有効性解析対象症例 308 例について検討を行った。

安全性解析対象症例 337 例における副作用発現率は 12.8% (43/337 例) であった。最も多い副作用は下痢で 11.9% (40/337 例) に認められ、低年齢児での発現率が高かった。下痢の重症度はすべて非重篤で、CVA/AMPC (1:14) 投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快した。

有効性解析対象症例 308 例における有効率は、呼吸器感染症が 95.4% (267/280 例)、皮膚感染症が 96.6% (28/29 例)、尿路感染症が 2 例中 1 例有効であり、全体では 95.1% (293/308 例) であった。また、調査対象疾患の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* および *Moraxella catarrhalis* に対する原因菌別有効率は 91.7~100% であった。

以上に示すように、CVA/AMPC (1:14) は、市販後の使用実態下において呼吸器感染症、皮膚感染症等の小児感染症に対して優れた有効性ならびに安全性を示し、有用な薬剤であると考えられた。

Key words: clavulanic acid/amoxicillin, postmarketing surveillance, child, safety, efficacy

クラバモックス[®]小児用ドライシロップ (CVA/AMPC (1:14)) は、グラクソ・スミスクライン株式会社が開発した β -ラクタマーゼ阻害薬の clavulanic acid (CVA) とペニシリン系抗菌薬 amoxicillin (AMPC) を 1:14 の比率で配合した製剤である。CVA/AMPC (1:14) は、本邦ですでに使用されているオーグメンチン[®] (錠, 小児用顆粒) の CVA と AMPC の配合比 1:2 を 1:14 とし、CVA を減量し AMPC を高用量にすることで効果の増強を図り、薬剤耐性菌による難治化が問題となっている小児中耳炎に対する治療薬として開発された。2005 年 11 月に承認された後、市販後の安全性および有効性を評価するため、2006 年 2 月から 9 月にかけて小児中耳炎患者を対象に特定使用成績調査が実施され、その有用性が報告されている¹⁾。

CVA/AMPC (1:14) の発売時の適応症は中耳炎のみであったが、CVA/AMPC (1:14) の用法・用量、抗菌スペクトル、耐性菌に対する効果などの特性からその他の小児感染症に対しても有効性が期待できると考えられたため、呼吸器感染症、皮膚感染症および尿路感染症の領域で適応拡大が進

められ、2007 年 9 月に効能追加となった。それに伴い、新たに適応症に加えられた小児疾患を対象に、CVA/AMPC (1:14) の市販後の安全性および有効性を評価する目的で、2007 年 11 月から 2008 年 10 月にかけて特定使用成績調査を実施し、全登録症例を収集した。今回、その調査結果が得られたので以下に報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)²⁾ に則り実施した。

I. 対象と方法

1. 調査対象薬

クラバモックス[®]小児用ドライシロップ [成分・含量: 1.01 g 中 CVA 42.9 mg (力価), AMPC 600 mg (力価)]。

2. 調査対象患者

調査対象患者は、CVA/AMPC (1:14) が初めて投与された小児の呼吸器感染症 (咽頭炎, 喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎), 皮膚感染症 (表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症) およ

*岡山県倉敷市松島 577

び尿路感染症(膀胱炎, 腎盂腎炎)患者とした。

3. 調査方法

調査方法はプロスペクティブ調査とし、患者の登録は、対象症例を無作為に抽出するためにCVA/AMPC (1:14) 投与開始後5日以内に登録センター(グラクソ・スミスクライン株式会社内)に登録する中央登録方式にて行った。登録された症例は、担当医に調査票の記入を依頼し、観察期間終了後に調査票を回収した。調査期間は2007年11月から2008年10月までとし、300例を目標症例数とした。観察期間は、原則としてCVA/AMPC(1:14) 投与開始時から投与中止/終了時までとした。

4. 調査項目

調査項目は、患者背景(性別, 年齢, 使用理由, 入院・外来の区分, 投与前重症度, 基礎疾患の有無および疾患名, 特記すべき体質・過敏性素因, CVA/AMPC(1:14) 投与開始前(1カ月以内)に使用した他の抗菌薬等), 治療内容(CVA/AMPC (1:14) の投与量, 投与回数, 投与期間, 併用薬剤, 併用療法, 服薬状況等), 臨床経過(体温, 自覚症状), 細菌学的検査, 臨床検査, 有効性評価, 有害事象, 下痢の発現状況(便の性状, 発現時期, 発現時の重症度, 下痢の持続日数, 整腸薬等の使用の有無)等とした。

5. 評価指標

1) 安全性

安全性については、CVA/AMPC (1:14) との関連性の有無にかかわらず、CVA/AMPC (1:14) 投与開始後に発現したすべての有害事象(疾患, 症状, 臨床検査値異常等)について担当医が問診等により聴取し、有害事象「有」の症例の場合は、重篤性, 転帰, CVA/AMPC (1:14) との関連性, CVA/AMPC (1:14) 以外に関連が疑われる要因(薬剤, 疾患, 処置等)等を調査した。有害事象のうち、CVA/AMPC (1:14) との関連性が「否定できない」事象はすべて副作用とし、副作用発現率は[副作用発現症例数/安全性解析対象症例数×100(%)]として算出した。

さらに下痢発現症例については、以下に示すとおり、CVA/AMPC (1:14) 配合剤の海外臨床試験のプロトコル³⁾で規定された基準(PDD: Protocol Defined Diarrhea)に準拠し評価した。

- ・1日3回以上の水様便
- ・2日間連続した1日2回の水様便
- ・薬剤投与の中止にいたった下痢
- ・重篤な有害事象に該当する下痢

2) 有効性

有効性については、CVA/AMPC (1:14) の投与開始から投与終了時または投与中止時の細菌学的検査, 臨床症状等から担当医が総合的に判断し、「有効」, 「無効」の2段階および「判定不能」で判定した。有効率は[有効症例数/有効性解析対象症例数×100(%)]として算出した。

3) 統計解析方法

副作用発現率および有効率の患者背景に関する層別区分間の解析はFisher直接確率法, χ^2 検定およびlogistic回帰分析を用いて行い、有意水準は両側5%未満を有意とした。

6. アンケート調査

小児感染症の発症および難治要因の一つとして、集団保育児における薬剤耐性菌の伝播, 保菌が関係すると考えられており、また、小児用製剤では「飲みやすさ」が重要となることから、調査対象患者に対して患者の生活環境ならびにCVA/AMPC (1:14) の使用感について患者アンケートを実施した。投与開始時(初診時)にアンケート調査票を患者(保護者)に手渡し、CVA/AMPC (1:14) 使用後に「幼稚園または保育園への通園状況」, 「幼稚園または保育園での薬の服用」, 「CVA/AMPC (1:14) の服用性」, 「CVA/AMPC (1:14) の服用方法」, 「CVA/AMPC (1:14) の次回使用」について記入してもらい回収した。

7. 薬剤感受性調査

対象疾患の主要原因菌に対する最新の薬剤感受性状況を確認するため、本調査と並行して薬剤感受性調査を実施した。対象菌株は、2008年1月~8月に全国の一次医療機関において15歳未満の小児の皮膚, 膿, 喀痰, 咽頭および尿から分離された菌株(10菌種282株)を使用した。薬剤はCVA/AMPC(1:14), cefditoren(CDTR), cefcapene(CFPN), cefdinir(CFDN), benzylpenicillin(PCG), ampicillin(ABPC)を使用し、薬剤感受性測定は、三菱化学メディエンス株式会社中央総合ラボラトリーにおいて、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁴⁾に準じた微量液体希釈法にて実施した。

II. 結 果

1. 症例構成

全国68施設の医療機関から363例が登録され、全例の調査票が回収された。安全性解析対象症例数, 有効性解析対象症例数および解析除外症例数の内訳をFig.1に示す。

調査票回収症例363例のうち、初診日以降来院のなかった症例15例, 登録違反症例11例の計26例を除いた337例を安全性解析対象症例とした。さらに安全性解析対象症例337例のうち、効果判定不能症例28例および登録違反症例1例を除いた308例を有効性解析対象症例とした。また、調査対象患者(保護者)に記入を依頼したアンケート調査表は224例から回収した。

2. 安全性

1) 患者背景

安全性解析対象症例337例の患者背景をTable1に示す。年齢は3カ月~11歳(平均 3.1 ± 2.3 歳)で、全体の90.5%が6歳以下であった。入院・外来区分は、全例が外来患者であった。投与対象疾患は、呼吸器感染症が91.1%

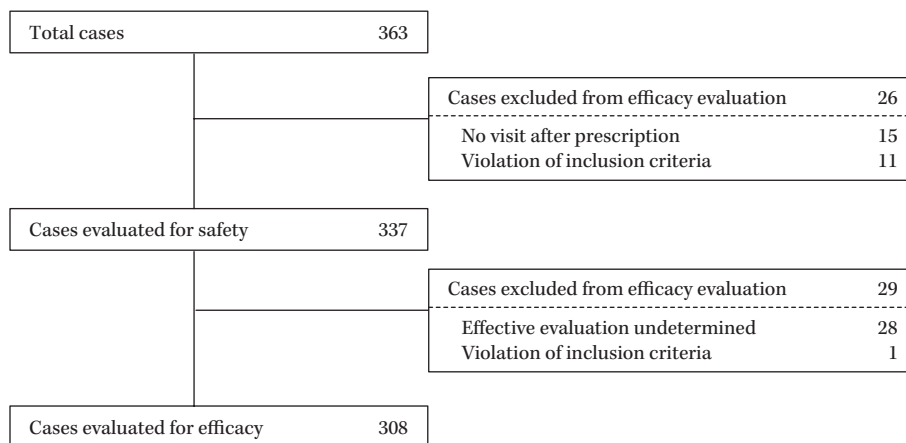


Fig. 1. Case breakdown.

Table 1. Background of cases evaluated for safety

| Background factor | | Cases | % | Background factor | | Cases | % |
|---------------------------|----------------|-------|-----------|---|-----------------------------------|-------|------|
| Cases examined | | 337 | 100 | Mean daily dosage (mg/kg) | 60 < 96.4 | 15 | 4.5 |
| Gender | Male | 192 | 57.0 | | 96.4 | 305 | 90.5 |
| | Female | 145 | 43.0 | | 96.4 < 154.6 | 15 | 4.5 |
| | | | | | Unknown | 2 | 0.6 |
| Age (years) | 0 | 25 | 7.4 | Frequency of administration per day | Twice | 334 | 99.1 |
| | 1-6 | 280 | 83.1 | | Three times | 2 | 0.6 |
| | 7-11 | 32 | 9.5 | | Unknown | 1 | 0.3 |
| | Mean ± S.D. | | 3.1 ± 2.3 | | Duration of administration (days) | 1-3 | 52 |
| Infection type* | Respiratory | 307 | 91.1 | 4-7 | | 243 | 72.1 |
| | Dermatological | 32 | 9.5 | 8-19 | | 41 | 12.2 |
| | Urinary | 2 | 0.6 | Unknown | | 1 | 0.3 |
| Severity before treatment | Mild | 232 | 68.8 | Antibiotics administered within 1 month | No | 239 | 70.9 |
| | Moderate | 102 | 30.3 | | Yes | 98 | 29.1 |
| | Severe | 3 | 0.9 | Concomitant drugs | No | 25 | 7.4 |
| Underlying disease | No | 179 | 53.1 | | Yes | 312 | 92.6 |
| | Yes | 158 | 46.9 | Concomitant treatment | No | 304 | 90.2 |
| Allergy | No | 316 | 93.8 | | Yes | 33 | 9.8 |
| | Yes | 21 | 6.2 | | | | |

*Overlap

(307/337 例)と大半を占め、皮膚感染症は9.5% (32/337 例)、尿路感染症は0.6% (2/337 例)であった(重複あり)。投与前重症度は、99.1% (334/337 例)が軽症または中等症であった。基礎疾患「有」の症例は46.9% (158/337 例)であり、主な基礎疾患は、アレルギー性鼻炎(16.9%)、喘息(11.6%)、急性副鼻腔炎(9.5%)、中耳炎(6.2%)、アトピー性皮膚炎(5.3%)等であった。CVA/AMPC(1:14)投与開始前1カ月以内に他の抗菌薬を使用していた症例は29.1% (98/337 例)であり、抗菌薬の系統はほとんどがセフェム系薬、ペニシリン系薬、マクロライド系薬であった。CVA/AMPC(1:14)の総投与日数は1~19日で、87.5% (295/337 例)が7日以内であった。併用薬剤「有」の症例は92.6% (312/337 例)で、整腸薬等を併用していた症例は63.8% (215/337 例)であった。

2) 副作用発現状況

安全性解析対象症例337例中43例に43件の副作用が

認められ、副作用発現率は12.8% (43/337 例)であった(Table 2)。本調査における副作用43例のうち、41例(12.2%)が「胃腸障害」であり、その内訳は下痢が40例(11.9%)、嘔吐が1例(0.3%)であった。「胃腸障害」以外では、「皮膚および皮下組織障害」の発疹および薬疹が各1例(各0.3%)に認められた。

副作用はすべて非重篤であり、CVA/AMPC(1:14)投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快した。なお、有害事象により薬剤投与を中止した症例は16例(4.7%)であった。

なお、中耳炎の適応症に関する承認時までの副作用発現率は38.3% (41/107 例)であり、胃腸障害は38例(35.5%)であった。また、中耳炎患者を対象に実施された特定使用成績調査の副作用発現率は23.3% (106/455 例)¹⁾であり、胃腸障害は106例(23.3%)であった。

Table 2. ADRs

| | Approved data of otitis media | Specific postmarketing study | | Total |
|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------|------------|
| | | Otitis media | Our study | |
| Institutes investigated | 12 | 126 | 67 | 201 |
| Cases investigated | 107 | 455 | 337 | 899 |
| Cases with ADRs | 41 | 106 | 43 | 190 |
| Occurrence of ADRs | 51 | 111 | 43 | 205 |
| Incidence of ADRs (%) | 38.3 | 23.3 | 12.8 | 21.1 |
| Types of ADRs | Numbers and incidence of ADRs (%) | | | |
| Gastrointestinal disorders | 38 (35.5) | 106 (23.3) | 41 (12.2) | 185 (20.6) |
| Diarrhea | 38 (35.5) | 103 (22.6) | 40 (11.9) | 181 (20.1) |
| Vomiting | 3 (2.8) | 3 (0.7) | 1 (0.3) | 7 (0.8) |
| Nausea | 1 (0.9) | 1 (0.2) | — | 2 (0.2) |
| Cheilitis | — | 1 (0.2) | — | 1 (0.1) |
| Stomatitis | — | 1 (0.2) | — | 1 (0.1) |
| Skin and subcutaneous disorders | 5 (4.7) | 2 (0.4) | 2 (0.6) | 9 (1.0) |
| Contact dermatitis | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Eczema | 2 (1.9) | 1 (0.2) | — | 3 (0.3) |
| Pruritus | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Eruption | 1 (0.9) | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 3 (0.3) |
| Drug eruption | — | — | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| Systemic disorders | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Myasthenia | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Infections and parasitic disease | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Candida diaper eruption | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Clinical examination | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Blood BUN increase | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Metabolic and nutritional disorder | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |
| Feeding disorder | 1 (0.9) | — | — | 1 (0.1) |

ADRs: Adverse drug reactions

3) 安全性に影響を与える要因

安全性に影響を与える要因を検討するため、患者背景別の解析を行った (Table 3)。患者背景別の副作用発現率は、「呼吸器感染症の種類」, 「発症時期」, 「特記すべき体質・過敏性素因の有無」および「CVA/AMPC (1 : 14) 投与開始前 (1 カ月以内) に使用した他の抗菌薬の有無」において χ^2 検定あるいは Fisher 直接確率法で有意差が認められた。

呼吸器感染症の種類別の副作用発現率は、急性気管支炎が 21.6% (22/102 例) で、他の呼吸器感染症の 6.9~11.0% に比べて高かった ($p < 0.01$)。発症時期別の副作用発現率は、0~3 日前が 9.3% (22/237 例)、4~7 日前が 19.0% (12/63 例)、8~14 日前が 30.0% (6/20 例)、15 日以上前が 18.8% (3/16 例) であり、感染症の発症からの期間が経過している場合に高かった ($p < 0.05$)。特記すべき体質・過敏性素因の有無別の副作用発現率は、「無」群が 11.7% (37/316 例)、「有」群が 28.6% (6/21 例) で、「有」群で有意に高かった ($p < 0.05$)。CVA/AMPC (1 : 14) 投与開始前 (1 カ月以内) に使用した他の抗菌薬の有無別の副作用発現率は、「無」群が 7.9% (19/239 例)、

「有」群が 24.5% (24/98 例) で、「有」群で有意に高かった ($p < 0.001$)。

なお、有意差は認められなかったが、年齢別の副作用発現率は、0 歳が 24.0% (6/25 例)、1~6 歳が 12.5% (35/280 例)、7 歳以上が 6.3% (2/32 例) であり、低年齢児で高い傾向が認められた。このため、年齢を 3 歳未満と 3 歳以上に区分し logistic 回帰分析による解析を行ったところ、3 歳未満で副作用の発現リスクが高いことが確認された (オッズ比 [OR] : 2.129, 95% 信頼区間 [95% CI] : 1.101~4.118)。また、副作用を下痢に限定した場合の発現リスクも、3 歳未満で高かった (OR : 2.083, 95% CI : 1.056~4.111)。

4) 下痢の発現状況

安全性解析対象症例 337 例において、下痢の副作用は 11.9% (40/337 例) に認められ、全体の副作用発現件数の 93.0% (40/43 件) を占めた。

下痢発現症例 40 例の概要を Table 4 に示す。便の性状は、泥状便 40.0% (16/40 例)、無形軟便 35.0% (14/40 例) および水様便が 25.0% (10/40 例) であり、重症度は 97.5% (39/40 例) が軽症または中等症であった。下痢の

Table 3. ADR incidence by patient profile

| Background factor | | ADR incidence (%) | Test (excluded unknown) |
|---|---------------------|-------------------|----------------------------|
| Cases evaluated for safety | | 12.8 (43/337) | — |
| Gender | Male | 13.5 (26/192) | N.S. ¹⁾ |
| | Female | 11.7 (17/145) | |
| Age (years) | 0 | 24.0 (6/25) | N.S. ²⁾ |
| | 1 | 18.0 (16/89) | |
| | 2 | 11.6 (5/43) | |
| | 3 | 13.0 (6/46) | |
| | 4 | 7.8 (4/51) | |
| | 5 | 9.7 (3/31) | |
| | 6 | 5.0 (1/20) | |
| | 7 | 6.7 (1/15) | |
| | 8 | 7.7 (1/13) | |
| | 9-11 | — (0/4) | |
| | 0 | 24.0 (6/25) | N.S. ²⁾ |
| | 1-6 | 12.5 (35/280) | |
| | 7-11 | 6.3 (2/32) | |
| Infection type | Respiratory | 14.0 (43/307) | N.S. ²⁾ |
| | Dermatological | 0.0 (0/32) | |
| | Urinary | — (0/2) | |
| Type of respiratory tract infection | Pharyngitis | 10.3 (16/155) | p < 0.05 ²⁾ |
| | Laryngitis | 6.9 (2/29) | |
| | Tonsillitis | 11.0 (8/73) | |
| | Acute bronchitis | 21.6 (22/102) | |
| Onset time | 0-3 days before | 9.3 (22/237) | p < 0.05 ²⁾ |
| | 4-7 days before | 19.0 (12/63) | |
| | 8-14 days before | 30.0 (6/20) | |
| | Over 15 days before | 18.8 (3/16) | |
| | Unknown | — (0/1) | |
| Severity before administration | Mild | 15.1 (35/232) | N.S. ²⁾ |
| | Moderate | 7.8 (8/102) | |
| | Severe | — (0/3) | |
| Underlying disease | No | 10.1 (18/179) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 15.8 (25/158) | |
| Allergy | No | 11.7 (37/316) | p < 0.05 ¹⁾ |
| | Yes | 28.6 (6/21) | |
| Antibiotics administered within 1 month | No | 7.9 (19/239) | p < 0.001 ¹⁾ |
| | Yes | 24.5 (24/98) | |
| Mean daily dosage (mg/kg) | 60- < 96.4 | 0.0 (0/15) | N.S. ²⁾ |
| | 96.4 | 14.1 (43/305) | |
| | 96.4 < -154.6 | 0.0 (0/15) | |
| | Unknown | — (0/2) | |
| Concomitant drugs | No | 8.0 (2/25) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 13.1 (41/312) | |
| Concomitant treatment | No | 12.5 (38/304) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 15.2 (5/33) | |

ADR: Adverse drug reaction

N.S.: Not significant

¹⁾ Fisher's exact probability test²⁾ χ^2 test

持続日数は転帰不明の5例を除く80.0% (28/35例)が7日以内であり、全例がCVA/AMPC (1:14)投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快した。

下痢発現症例をPDD (海外臨床試験のプロトコールで規定された下痢)の基準に準拠して評価を行うと、発現

率は5.3% (18/337例)であり、基準中の「重篤」に該当するものはなく、「投与中止」に該当するものは4.2% (14/337例)であった (Table 5)。

下痢発現症例およびPDD発現症例における年齢別の発現率をTable 6に、発現までの日数をTable 7に示す。

Table 4. Diarrhea ADRs

| Background factor | | Diarrhea cases | % | |
|------------------------------------|----------------|----------------|------|------|
| Total | | 40 | 100 | |
| Properties of stool ¹⁾ | | | | |
| | Formless loose | 14 | 35.0 | |
| | Caddy | 16 | 40.0 | |
| | Watery | 10 | 25.0 | |
| Severity of diarrhea ²⁾ | Formless loose | Mild | 14 | 35.0 |
| | | Moderate | 0 | 0.0 |
| | | Severe | 0 | 0.0 |
| | Caddy | Mild | 14 | 35.0 |
| | | Moderate | 2 | 5.0 |
| | | Severe | 0 | 0.0 |
| Watery | Mild | 4 | 10.0 | |
| | Moderate | 5 | 12.5 | |
| | Severe | 1 | 2.5 | |
| Duration of diarrhea (days) | | | | |
| 1-3 | | 8 | 22.9 | |
| 4-7 | | 20 | 57.1 | |
| 8-18 | | 7 | 20.0 | |
| Unknown | | 5 | — | |

ADRs: Adverse drug reactions

1) Properties of stool

| | |
|----------------|--|
| Formless loose | somewhat formed but loose |
| Caddy | very loose or watery |
| Watery | mainly water but formed grain remained |

2) Severity of diarrhea

| Frequency of defecation per day | 1-5 | 6-10 | 11 ≤ |
|---------------------------------|----------|----------|----------|
| Formless loose stool | Mild | Mild | Moderate |
| Caddy stool | Mild | Moderate | Moderate |
| Watery stool | Moderate | Severe | Severe |

Table 5. PDD criteria and incidence

| PDD criteria | Incidence by PDD criteria (%) | |
|---|-------------------------------|--------------|
| Diarrhea, defined as severe ADR | 0.0 (0/337) | 5.3 (18/337) |
| Diarrhea, requiring drug withdrawal | 4.2 (14/337) | |
| More than three times a day of watery stool | 1.8 (6/337) | |
| Twice a day of watery stool for a second successive day | 0.9 (3/337) | |

PDD: Protocol defined diarrhea

Table 6. Incidence of diarrhea by age

| Age (years) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 ≤ |
|-----------------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| Cases evaluated for safety | 25 | 89 | 43 | 46 | 51 | 31 | 20 | 15 | 13 | 4 |
| Cases of diarrhea | 5 (20.0) | 15 (16.9) | 5 (11.6) | 6 (13.0) | 3 (5.9) | 3 (9.7) | 1 (5.0) | 1 (6.7) | 1 (7.7) | 0 |
| Cases of diarrhea in PDD criteria | 2 (8.0) | 6 (6.7) | 2 (4.7) | 4 (8.7) | 2 (3.9) | 1 (3.2) | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 |

PDD: Protocol defined diarrhea

(): %

年齢区別の発現率は、0歳が20.0% (5/25例)、1~2歳が15.2% (20/132例)と低年齢児での発現率が高く、PDD発現症例も同様の傾向であった。下痢の発現までの日数は、投与2~3日目が最も多く、全体の65.0% (26/40

例)を占めていた。

5) 下痢の予防および治療における整腸薬等の使用状況

CVA/AMPC (1 : 14) の投与時に整腸薬等が併用され

Table 7. Days to diarrhea onset and diarrhea in PDD criteria

| Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7≤ | Unknown | Total |
|-----------------------------------|---|----|---|---|---|---|----|---------|-------|
| Cases of diarrhea | 1 | 17 | 9 | 5 | 2 | 3 | 1 | 2 | 40 |
| Cases of diarrhea in PDD criteria | 1 | 9 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 18 |

PDD: Protocol defined diarrhea

Table 8. Clinical efficacy by infection type

| Infection type | Clinical efficacy (%) |
|---|-----------------------|
| Respiratory tract infection ¹⁾ | 95.4 (267/280) |
| Pharyngitis | 97.1 (134/138) |
| Laryngitis | 96.6 (28/29) |
| Tonsillitis | 97.0 (64/66) |
| Acute bronchitis | 92.9 (91/98) |
| Dermatological infection | 96.6 (28/29) |
| Superficial skin infection | 95.8 (23/24) |
| Deep skin infection | — (4/4) |
| Lymphangitis, Lymphadenitis | — (1/1) |
| Urinary tract infection | — (1/2) |
| Cystitis | — (1/2) |
| Total ²⁾ | 95.1 (293/308) |

¹⁾ Overlap: Pharyngitis + Laryngitis 25 cases

Pharyngitis + Tonsillitis 7 cases

Pharyngitis + Acute bronchitis 8 cases

Tonsillitis + Acute bronchitis 4 cases

Pharyngitis + Laryngitis + Tonsillitis 2 cases

Pharyngitis + Laryngitis + Acute bronchitis 1 case

Pharyngitis + Tonsillitis + Acute bronchitis 1 case

²⁾ Overlap: Respiratory tract infection + Dermatological infection 3 cases

ていた症例は 63.8% (215/337 例) であり、主な薬剤は乳酸菌製剤であった。整腸薬の併用症例における下痢の発現率は 14.9% (32/215 例)、PDD 発現率は 7.0% (15/215 例)、一方、整腸薬の非併用症例における下痢の発現率は 6.6% (8/122 例)、PDD 発現率は 2.5% (3/122 例) であり、整腸薬の併用症例のほうが高かった。下痢発現後に整腸薬等による治療が行われた割合は、下痢発現症例では 27.5% (11/40 例)、PDD 発現症例では 22.2% (4/18 例) であった。

3. 有効性

1) 疾患別臨床効果

有効性解析対象症例 308 例における疾患別有効率を Table 8 に示す。呼吸器感染症の咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎および急性気管支炎に対する有効率は 92.9~97.1% で、全体では 95.4% (267/280 例) であった。皮膚感染症の表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症およびリンパ管・リンパ節炎に対する有効率は 96.6% (28/29 例) であった。尿路感染症の膀胱炎に対する有効性は 2 例中 1 例有効であった。有効性解析対象症例 308 例全体での有効率は 95.1% (293/308 例) であった。

Table 9. Clinical efficacy by causative organism

| Causative organism | Clinical efficacy (%) |
|---------------------------------|-----------------------|
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 100.0 (27/27) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 95.0 (19/20) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100.0 (17/17) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 91.7 (22/24) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 100.0 (15/15) |
| Others | — (8/8) |

2) 原因菌別臨床効果

有効性解析対象症例 308 例において、CVA/AMPC (1:14) 投与前に細菌学的検査が実施されたのは 28.6% (88/308 例) であった。分離菌は 111 株 (*Streptococcus pyogenes* 27 株, *Haemophilus influenzae* 24 株, *Streptococcus pneumoniae* 20 株, *Staphylococcus aureus* 17 株, *Moraxella catarrhalis* 15 株, その他 8 株) であり、主要 5 菌種については皮膚感染症由来の *S. aureus* 6 株, *S. pyogenes* 1 株, 尿路感染症由来の *S. aureus* 1 株以外は、すべて呼吸器感染症由来株であった。主要 5 菌種における原因菌別有効率はすべて 90% 以上であった (Table 9)。

3) 臨床症状の推移

呼吸器感染症の咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、急性気管支炎および皮膚感染症を対象に、主要臨床症状の推移について評価を行った。なお、臨床症状がほぼ同じである咽頭炎と扁桃炎は合算して集計した。

各疾患における投与前後の主要臨床症状 (投与前に患者の 20% 以上に認められた症状) の推移を Fig. 2 に示す。咽頭炎・扁桃炎では、発熱、咽頭痛、白苔および嚥下障害の消失率は 90% 以上であり、咽頭扁桃発赤、咳の消失率は 80% 以下であった。喉頭炎では、発熱の消失率が 100% で、喉頭発赤、咳の消失率も 85% 以上であった。急性気管支炎では、発熱の消失率は 98.1% と高かったが、その他の症状の消失は比較的緩やかで、特に痰、咳の残存例がそれぞれ 39 例、44 例と多かった。呼吸器感染症全体でみると、発熱の消失率はいずれの疾患も 95% 以上と高かったが、発赤、咳、痰は遷延する傾向が認められた。なお、残存した症状の重症度は、咳、痰で若干中等度が多かった以外はほとんどが軽度であった。皮膚感染症は、痛み、発赤、腫脹および膿疱で評価を行ったが、各種症状の消失率は 84.6~92.3% と全体的に高率であった。

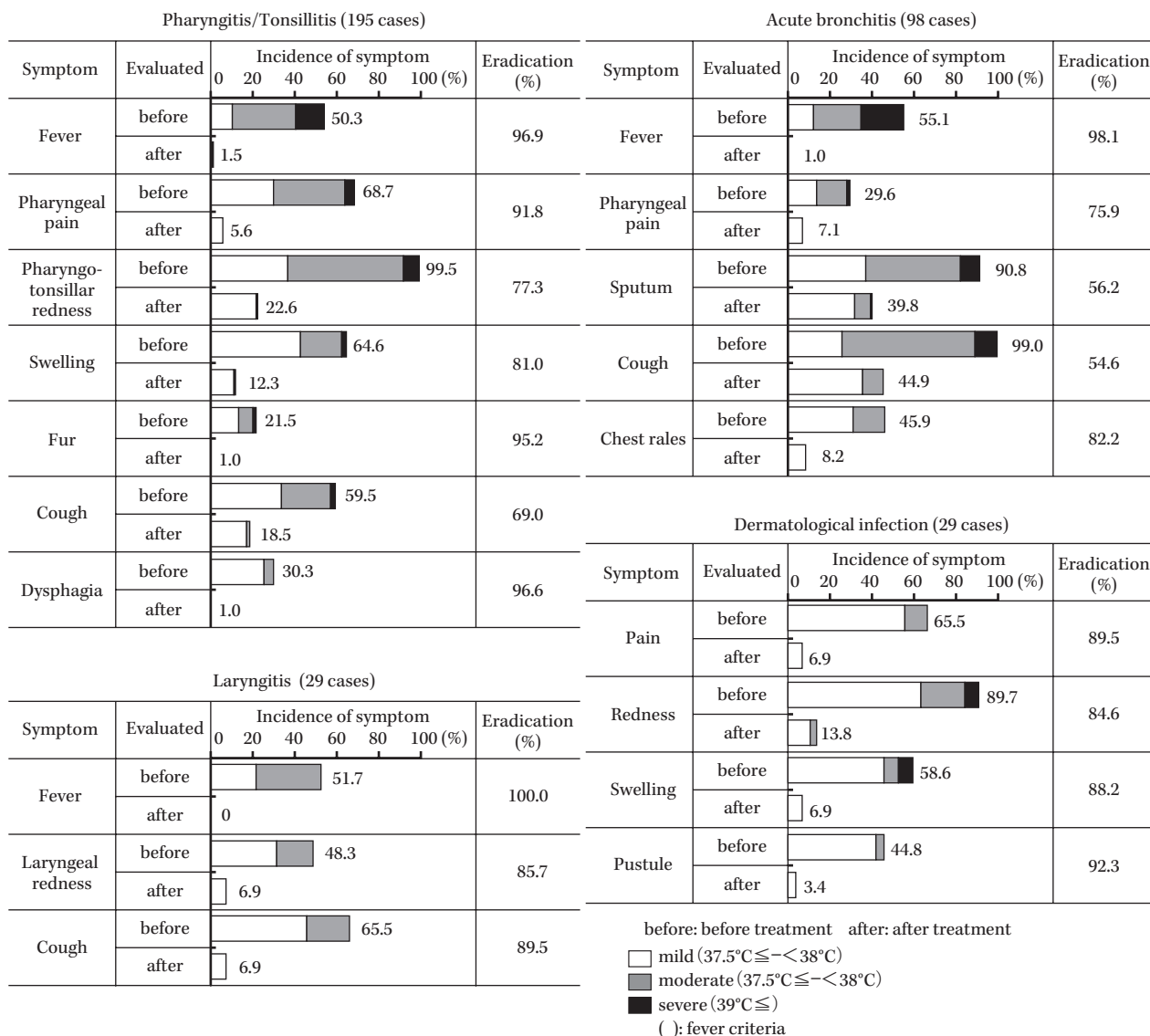


Fig. 2. Transition in clinical symptoms.

4) 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例 308 例における患者背景別の有効率を Table 10 に示す。患者背景の「発症時期」において χ^2 検定で有意差が認められ、15 日以上前から発症した患者で、有効率が 81.3% (13/16 例) と若干低かった。その他の患者背景では「併用療法の有無」で有意差が認められた。

4. 薬剤感受性

10 菌種 282 株に対して実施した薬剤感受性測定の結果を Table 11 に示す。CVA/AMPC (1 : 14) のグラム陽性菌に対する MIC₉₀ は、*S. pneumoniae* 1 μ g/mL, *S. aureus* (methicillin susceptible *S. aureus* : MSSA) 2 μ g/mL, *S. pyogenes* \leq 0.06 μ g/mL であり、耐性 *S. pneumoniae* の penicillin intermediate *S. pneumoniae* (PISP), penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に対しても 0.5 および 1 μ g/mL であった。グラム陰性菌に対する MIC₉₀

は、*M. catarrhalis* は 0.25 μ g/mL であったが、*H. influenzae* 等のその他の菌に対しては 8~16 μ g/mL であった。

5. アンケート調査結果

回収したアンケート調査票は 224 例であり、その集計結果を Table 12 に示す。

幼稚園または保育園に通園していた患者の割合は 62.5% (125/200 例) で、通園回数はほとんどが週 5 回または 6 回であった。通園率を年齢別にみると、0 歳 14.3% (2/14 例), 1~4 歳 63.0% (97/154 例), 5~6 歳 92.6% (25/27 例) であった。本調査における 4 歳以下の通園率は、中耳炎患者を対象に実施した特定使用成績調査におけるアンケート調査の通園率¹⁾より若干低く、平成 12 年度幼児健康度調査報告書⁵⁾における乳幼児全体の通園率よりも明らかに高かった (Table 13)。幼稚園または保育園での薬の服用に関しては、「飲ませてくれない」場合が 34.7% (42/121 例) あった。

Table 10. Clinical efficacy by patient profile

| Background factor | | Clinical efficacy (%) | Test (excluded unknown) |
|---|---------------------|-----------------------|----------------------------|
| Cases evaluated for efficacy | | 95.1 (293/308) | — |
| Gender | Male | 96.5 (167/173) | N.S. ¹⁾ |
| | Female | 93.3 (126/135) | |
| Age (years) | 0 | 100.0 (24/24) | N.S. ²⁾ |
| | 1-6 | 94.5 (240/254) | |
| | 7-11 | 96.7 (29/30) | |
| Infection type | Respiratory | 95.4 (267/280) | — |
| | Dermatological | 96.6 (28/29) | |
| | Urinary | — (1/2) | |
| Severity before administration | Mild | 94.7 (196/207) | N.S. ²⁾ |
| | Moderate | 95.9 (94/98) | |
| | Severe | — (3/3) | |
| Onset time | 0-3 days before | 94.9 (203/214) | p<0.05 ²⁾ |
| | 4-7 days before | 98.2 (56/57) | |
| | 8-14 days before | 100.0 (20/20) | |
| | Over 15 days before | 81.3 (13/16) | |
| | Unknown | — (1/1) | |
| Underlying disease | No | 93.8 (152/162) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 96.6 (141/146) | |
| Allergy | No | 95.2 (277/291) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 94.1 (16/17) | |
| Antibiotics administered within 1 month | No | 95.3 (204/214) | N.S. ¹⁾ |
| | Yes | 94.7 (89/94) | |
| Mean daily dosage (mg/kg) | 60-< 96.4 | 83.3 (10/12) | N.S. ²⁾ |
| | 96.4 | 95.8 (271/283) | |
| | 96.4 <- 154.6 | 91.7 (11/12) | |
| | Unknown | — (1/1) | |
| Duration of administration (days) | 2 | — (2/3) | — |
| | 3 | 92.3 (36/39) | |
| | 4 | 97.1 (68/70) | |
| | 5 | 94.6 (105/111) | |
| | 6 | 100.0 (15/15) | |
| | 7 | 96.6 (28/29) | |
| | 8 | 100.0 (18/18) | |
| | 9 | — (4/4) | |
| | 10 | — (9/9) | |
| | 11-19 | 80.0 (8/10) | |
| | Concomitant drugs | No | |
| Yes | | 94.8 (271/286) | |
| Concomitant treatment | No | 94.6 (263/278) | p<0.001 ¹⁾ |
| | Yes | 100.0 (30/30) | |

N.S.: Not significant

¹⁾ Fisher's exact probability test²⁾ χ^2 test

CVA/AMPC (1 : 14) の服用性については、対象患者のほとんどが乳幼児であったため保護者の観察に基づき評価した。「非常に飲みやすい」または「比較的飲みやすい」とする評価が 48.9% (108/221 例) と約半数を占める一方で、「非常に飲みにくい」とする評価も 10.0% (22/221 例) あった。服用性の評価は年齢による差が大きく、「非常に飲みやすい」または「比較的飲みやすい」とする評価は低年齢児ほど多く、「少し飲みにくい」または「非常

に飲みにくい」とする評価は高年齢児ほど多かった (Fig. 3)。

「非常に飲みやすい」または「比較的飲みやすい」と評価した理由は、「味が甘いから」が 45.4% (49/108 例)、「1 日 2 回投与だから」34.3% (37/108 例)、「飲み薬全般が好きだから」29.6% (32/108 例) の順であり、「少し飲みにくい」または「非常に飲みにくい」と評価した理由は、「味が嫌い」52.9% (37/70 例)、「ドロドロする」

Table 11. Antibiotics susceptibility in causative organism isolated from pediatric infection

| | Antibiotics | MIC ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | |
|--|-------------------|--------------------------|-------|------|-----|----|----|----|----|----|----|----|------------|-------------------|-------------------|-------------|
| | | ≤ 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 \leq | | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 60) | CVA/AMPC (1 : 14) | 29 | 6 | 4 | 9 | 11 | 1 | | | | | | | | 0.125 | 1 |
| | PCG | 29 | 2 | 6 | 4 | 8 | 11 | | | | | | | | 0.125 | 2 |
| | CDTR | 7 | 16 | 14 | 21 | 1 | | 1 | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | CFPN | 6 | 5 | 18 | 21 | 9 | | 1 | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFDN | 4 | 1 | 18 | 12 | 3 | 4 | 15 | 2 | 1 | | | | | 0.5 | 4 |
| PSSP (n = 29) | CVA/AMPC (1 : 14) | 29 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | CDTR | 7 | 11 | 10 | 1 | | | | | | | | | | 0.125 | 0.25 |
| | CFPN | 6 | 3 | 12 | 8 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | CFDN | 4 | 1 | 14 | 8 | 2 | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| PISP (n = 20) | CVA/AMPC (1 : 14) | | 6 | 4 | 9 | 1 | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | CDTR | | 5 | 4 | 11 | | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 |
| | CFPN | | 2 | 6 | 10 | 2 | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 |
| | CFDN | | | 4 | 4 | 1 | 4 | 7 | | | | | | | 2 | 4 |
| PRSP (n = 11) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | | 10 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 |
| | CDTR | | | | 9 | 1 | | 1 | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFPN | | | | 3 | 7 | | 1 | | | | | | | 1 | 1 |
| | CFDN | | | | | | | 8 | 2 | 1 | | | | | 4 | 8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (n = 46) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | 9 | 1 | 26 | 10 | | | | | | | | 1 | 2 |
| | CDTR | | | | 20 | 26 | | | | | | | | | 1 | 1 |
| | CFPN | | | | | 29 | 17 | | | | | | | | 1 | 2 |
| | CFDN | | | 28 | 18 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (n = 30) | CVA/AMPC (1 : 14) | 30 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | ABPC | 30 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | CDTR | 30 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | CFPN | 30 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | CFDN | 30 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (n = 50) | CVA/AMPC (1 : 14) | | 1 | 12 | 14 | 5 | 5 | 1 | 12 | | | | | | 0.5 | 8 |
| | ABPC | | 4 | 14 | 5 | 9 | 4 | 4 | 7 | | | | 2 | | 1 | 8 |
| | CDTR | 302 | 4 | 13 | 3 | | | | | | | | | | ≤ 0.06 | 0.25 |
| | CFPN | 4 | 5 | 1 | 1 | 5 | 11 | 3 | | | | | | | 0.125 | 2 |
| | CFDN | | | 14 | 8 | 9 | 6 | 3 | 9 | 1 | | | | | 1 | 8 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> (n = 20) | CVA/AMPC (1 : 14) | | 5 | 13 | 2 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.25 |
| | CDTR | 2 | 1 | 4 | 10 | 3 | | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFPN | | 1 | 1 | 10 | 8 | | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFDN | | 11 | 9 | | | | | | | | | | | 0.125 | 0.25 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 30) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | | 1 | 5 | 17 | 6 | 1 | | | | | 4 | 8 |
| | CDTR | 2 | 11 | 14 | 3 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.25 |
| | CFPN | | 2 | 7 | 11 | 10 | | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFDN | 12 | 12 | 5 | 1 | | | | | | | | | | 0.125 | 0.25 |
| <i>Escherichia coli</i> (n = 30) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | | | 1 | 22 | 3 | 2 | 2 | | | | 4 | 16 |
| | CDTR | | 6 | 18 | 6 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | CFPN | | | 9 | 16 | 5 | | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | CFDN | | 10 | 13 | 6 | 1 | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (n = 10) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | 4 | 4 | | 1 | | 1 | | | | | 1 | 8 |
| | CDTR | 2 | 6 | 1 | | | | | | | 1 | | | | 0.125 | 0.25 |
| | CFPN | 6 | 3 | | | | | | | | | 1 | | | ≤ 0.06 | 0.125 |
| | CFDN | 5 | 3 | 1 | | | | | | | | 1 | | | ≤ 0.06 | 0.25 |
| <i>Bacteroides spp.</i> (n = 4) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | 1 | 1 | | | 1 | | 1 | | | | — | — |
| | CDTR | | | | | | | 1 | | | 1 | | 2 | | — | — |
| | CFPN | | | | | | | | | 1 | | 1 | 2 | | — | — |
| | CFDN | | | | | | | | 1 | | 1 | | 2 | | — | — |
| <i>Prevotella spp.</i> (n = 2) | CVA/AMPC (1 : 14) | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | — | — |
| | CDTR | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | — | — |
| | CFPN | | | | | | | | | | | 1 | | 1 | — | — |
| | CFDN | | | | | | | | | | | 1 | | 1 | — | — |

PSSP: penicillin susceptible *S. pneumoniae* PISP: penicillin intermediate *S. pneumoniae* PRSP: penicillin resistant *S. pneumoniae*

CVA/AMPC (1 : 14): clavulanic acid/amoxicillin (1 : 14) PCG: benzylpenicillin ABPC: ampicillin

CDTR: cefditoren CFPN: cefcapene CFDN: cefdinir

Table 12. Questionnaire result

| Question | Answer | Cases (%) |
|---|---------------------------|------------|
| Does your child go to kindergarten or nursery school ? | Yes | 125 (62.5) |
| | No | 75 (37.5) |
| | Unknown | 24 — |
| Does the facility help your child take the drug ? Kindergarten or nursery school children: 125 cases | Yes, as is | 43 (35.5) |
| | Yes, with some conditions | 36 (29.8) |
| | No | 42 (34.7) |
| | Unknown | 4 — |
| Was the drug easy/difficult to take ? | Very easy | 38 (17.2) |
| | Relatively easy | 70 (31.7) |
| | Indeterminate | 43 (19.5) |
| | Somewhat difficult | 48 (21.7) |
| | Very difficult | 22 (10.0) |
| | Unknown | 3 — |
| How does your child take the drug ? | As is | 158 (70.5) |
| | Mix with something | 62 (27.7) |
| | Both | 4 (1.8) |
| Do you accept the drug next time ? | Definitely, yes | 8 (3.7) |
| | Yes | 28 (13.0) |
| | Yes, if prescribed | 156 (72.2) |
| | No | 18 (8.3) |
| | Absolutely not | 6 (2.8) |
| | Unknown | 8 — |

Total cases: 224

Table 13. Group nursery (kindergarten/nursery school) attendance

| | | Age (year) | | | | | | |
|---|-------------------------------|------------|------|------|------|------|------|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5・6 | 7≤ |
| Our study (cases analyzed for safety) | Cases | 14 | 59 | 31 | 27 | 37 | 27 | 5 |
| | Cases attending group nursery | 2 | 23 | 18 | 20 | 36 | 25 | 1 |
| | Attendance (%) | 14.3 | 39.0 | 58.1 | 74.1 | 97.3 | 92.6 | — |
| Specific postmarketing study (otitis media) | Attendance (%) | 24.2 | 55.1 | 57.4 | 80.4 | 98.4 | 84.1 | 0 |
| Children's health performance study | Attendance (%) | — | 17.0 | 24.2 | 45.0 | 77.1 | 86.9 | — |

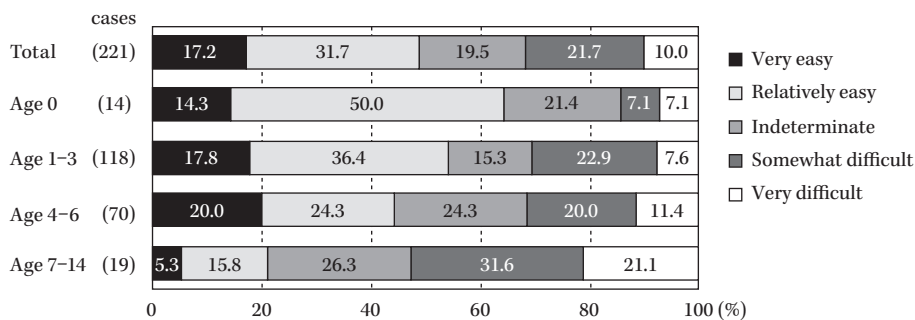


Fig. 3. Ease/difficulty in taking the drug by age.

40.0% (28/70 例), 「量が多い」 25.7% (18/70 例), 「においが強い」 17.1% (12/70 例), 「ザラザラする」 4.3% (3/70 例) の順であった (重複あり)。

CVA/AMPC (1:14) の服用方法については, 「何かと混ぜて服用」が約 30% あり, 混ぜるものは, 水・白湯 66.7% (44/66 例), ジュース・果汁 16.7% (11/66 例),

アイスクリーム 12.1% (8/66 例), ヨーグルト 7.6% (5/66 例), 牛乳・母乳 6.1% (4/66 例) の順であった (重複あり)。

CVA/AMPC (1:14) の次回使用については, 「ぜひ使用したい」または「使用したい」が 16.7% (36/216 例) で, 「処方されたら使用する」まで含めると 88.9% (192/216

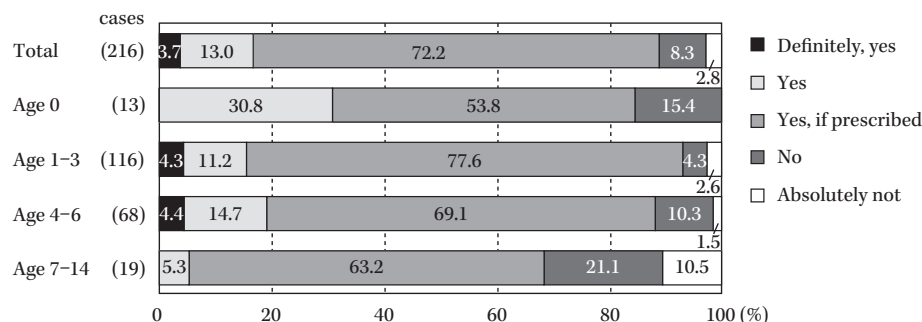


Fig. 4. Acceptance of the drug at the next administration by age.

例)であった。「ぜひ使用したい」または「使用したい」の割合は0歳が最も高く「使用したくない」または「絶対使用したくない」の割合は7~14歳が最も高かった(Fig. 4)。なお、7~14歳の19例中、「使用したくない」または「絶対使用したくない」と回答した6例(31.6%)は、すべて服用性の評価が「少し飲みにくい」(2例)または「非常に飲みにくい」(4例)であり、その理由は「味が嫌い」(5例)と「ドロドロする」(4例)(重複あり)であった。

III. 考 察

小児感染症の治療において大きな問題となっているのが薬剤耐性菌である。中耳炎や呼吸器感染症などでは、小児は成人に比べて薬剤耐性菌(主に *S. pneumoniae*, *H. influenzae*)が分離される頻度が高く、特に5歳以下の乳幼児の *S. pneumoniae* でその傾向が強い⁹⁾。その背景には、低年齢からの集団保育が一般化したことで、乳幼児間における薬剤耐性菌の伝播が起り、幼稚園児、保育園児に高頻度に PRSP などが常在菌として定着していることも影響している⁷⁾。

CVA/AMPC (1 : 14) は、こうした薬剤耐性菌に対する効果および発現防止に主眼を置いて開発された薬剤である。 β -ラクタマーゼ阻害薬の CVA を配合することで、*M. catarrhalis* や *S. aureus* などの β -ラクタマーゼ産生菌に対して効果を示し、さらに AMPC の 1 日投与量を 90 mg/kg という高用量にすることで、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対する効果が増強されている。

近年、抗菌薬の臨床効果や投与方法を評価するための方法として PK-PD 理論に基づく検討が行われているが、 β -ラクタム系抗菌薬では Time above MIC (TAM) が臨床効果と相関する PK-PD パラメータになる。TAM における効果の目標値は、ペニシリン系抗菌薬では増殖抑制作用が 30% TAM, 最大殺菌作用が 50% TAM とされており⁸⁾、新生児や乳児など免疫学的に未熟な症例もあるが、患者の多くは免疫機能が正常なため、細菌増殖抑制作用の 30% TAM が臨床効果を期待できる目安となる。CVA/AMPC (1 : 14) の場合、AMPC の 1 日投与量が 90 mg/kg と、AMPC 単剤の 1 日投与量 20~40 mg/kg の倍量以上であるため、 C_{max} も 16.8 μ g/mL (AMPC として 45 mg/kg 単回投与, 19 例の平均値)⁹⁾ と高くな

り、MIC 4 μ g/mL の細菌に対しても目標値の TAM が達成できるとされている¹⁰⁾。

すでに、CVA/AMPC (1 : 14) 開発時の適応症であった中耳炎に対する有効性は確立されている。申請時の臨床試験での有効率は 93.5% (72/77 例)⁹⁾、特定使用成績調査での有効率は 95.2% (412/433 例)¹¹⁾ であり、小児急性中耳炎診療ガイドライン¹¹⁾にも治療推奨薬として記載されている。一方、効能追加された呼吸器感染症、皮膚感染症および尿路感染症については、承認申請に際してそれぞれの適応症での臨床試験は実施していない。

本調査における有効性の評価は、呼吸器感染症の有効率が 95.4% (267/280 例)、皮膚感染症の有効率が 96.6% (28/29 例) であり、高い有効性が認められた。なお、尿路感染症については、評価対象症例が 2 例と少なく、今回の成績からは有効性評価はできないと判断した。

原因菌別有効率は、主要 5 菌種 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*) ですべて 90% を超えており、薬剤耐性菌の増加が問題視されている *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対して、それぞれ 95.0%, 91.7% であった。原因菌別有効率について別途実施した薬剤感受性調査の成績から推察すると、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* の 4 菌種は MIC₉₀ が $\leq 0.06 \sim 2 \mu$ g/mL であり、臨床効果とほぼ相関する結果と考えられた。一方、*H. influenzae* に対してはペニシリン系抗菌薬の抗菌力が弱いとされ CVA/AMPC (1 : 14) の MIC₉₀ も 8 μ g/mL であったが、臨床での有効率は 91.7% と比較的高かった。これは、CVA/AMPC (1 : 14) の AMPC の 1 日投与量が 90 mg/kg と高用量であるために、標的組織に十分量の薬剤が移行し、一部の症例では MIC 8 μ g/mL の菌にまで有効域が拡大していた可能性が推察された。

患者背景別の有効率では、「発症時期」で有意差が認められた。CVA/AMPC (1 : 14) 投与開始より 15 日以上前に発症した場合の有効率が 81.3% (13/16 例) と有意に低く、「15 日以上前」群において治療に抵抗する難治例の割合が高かった可能性が考えられた。また、「併用療法の有無」でも有意差が認められ、病態に応じて併用療法を追加することは有効性の向上につながると考えられたが、

有効率自体は「無」群 94.6% (263/278 例), 「有」群 100% (30/30 例) と差はわずかであった。

疾患別臨床効果を見ると, 呼吸器感染症では, 咽頭炎, 喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎に対して 92.9~97.1% (全体では 95.4%) の有効率が得られており, 気道感染症全般に有効性を示すことが確認された。この成績は, 他の小児用抗菌薬の製造販売後調査における呼吸器感染症の有効率 (faropenem 94.2%¹²⁾, cefcapene-pivoxil 95.3%¹³⁾, azithromycin 88.8%¹⁴⁾) と比べても遜色ない成績であった。

臨床症状では, 発熱に対する改善効果が最も優れており, 咽頭痛に対する効果も高かった。臨床症状のなかでも, 発熱や痛みは患者にとっての苦痛が大きく食事や睡眠にも影響を及ぼすため, これらの症状に対して高い改善効果を示すことは治療における大きな利点と考えられた。一方, 遷延傾向がみられた症状には, 咽頭炎・扁桃炎における咽頭扁桃発赤と咳, 急性気管支炎における痰と咳があり, 残存率が比較的高かった。しかし, 重症度の判定では軽度が多く, 日常生活に支障を来すほどの症状ではないと推察された。

皮膚感染症は, 表在性皮膚感染症が全体の 82.8% (24/29 例) を占めており, 全体での有効率は 96.6% (28/29 例) であった。小児皮膚感染症の治療において重要となる原因菌は *S. aureus* と *S. pyogenes* であるが¹⁵⁾, 今回の薬剤感受性調査において CVA/AMPC (1:14) はこれらの菌に対して強い抗菌力を示すことが確認されており, 有効性を裏づける要因の一つと考えられた。

尿路感染症は, 症例数が少なく有効性の評価が実施できなかった。CVA/AMPC (1:14) より AMPC の投与量が少ないオーグメンチン®小児用顆粒で実施された臨床試験では, 尿路感染症に対する有効率が 94.9% (75/79 例) であることが報告されているが¹⁶⁾, 現在は主要原因菌に対する薬剤感受性が変化している可能性もあり, 今後の追加検討が必要と考えられる。

安全性の評価では, 安全性解析対象症例 337 例中 43 例, 43 件に副作用が認められ, 副作用発現率は 12.8% であった。この副作用発現率は, 承認時の 38.3% (41/107 例), 中耳炎での特定使用成績調査の 23.3% (106/455 例)¹⁾ より低下しており, 発売から時間が経過したことで CVA/AMPC (1:14) の特徴や使用方法などが臨床現場に浸透し, 下痢に対する適切な患者指導や予防対策が行われたことが影響していると考えられた。

CVA/AMPC (1:14) の副作用として最も多かった下痢は 40 例 (11.9%) に発現したが, すべて非重篤で, 脱水症状や偽膜性大腸炎など臨床問題となるような重篤例は認められなかった。下痢による投与中止例は 14 例で, 残りの 26 例は発現後も CVA/AMPC (1:14) の投与が継続されており, 詳細調査ができず転帰不明であった 3 例を除けば, すべての患者が回復または軽快してい

た。また PDD の発現率も 5.3% (18/337 例) と, 承認時の 8.4% (9/107 例), 中耳炎での特定使用成績調査の 8.4% (38/455 例)¹⁾ に比べて低かった。以上の点から, CVA/AMPC (1:14) による下痢の副作用は, 事前に患者指導や予防対策をきちんと行い, 発現時にも適切な処置を行えば, 大きな問題とはならないと考えられた。

患者背景別の副作用発現率では, 「呼吸器感染症の種類」, 「発症時期」, 「特記すべき体質・過敏性素因の有無」および「CVA/AMPC (1:14) 投与開始前 1 カ月以内に使用した抗菌薬の有無」で有意差が認められ, また「年齢」では 3 歳未満で発現リスクが高いことが確認された。このなかで最も重要な要因と考えられるのが「年齢」である。一般に, 抗菌薬投与時には低年齢児ほど腸内細菌叢の変化等に伴って下痢が発現しやすいとされており¹⁷⁾, 本調査の結果も同様であった。「呼吸器感染症の種類」では, 急性気管支炎の副作用発現率が 21.6% と高かったが, これは下痢が発現しやすい 0~1 歳児の割合が 44.1% (45/102 例) と高かったことが主な原因と考えられた。「特記すべき体質・過敏性素因の有無」では, 有の場合に発現率が 28.6% と高く, 食物アレルギーおよび薬物アレルギーの影響で, 下痢の発現頻度が増加した可能性が考えられた。「発症時期」, 「CVA/AMPC (1:14) 投与 1 カ月前に使用した抗菌薬の有無」については, 発症時期が 4 日以上前, および CVA/AMPC (1:14) 投与開始前 1 カ月以内に使用した抗菌薬が有の場合に, 副作用発現率が高かった。これは, 発症からある程度期間が経過している患者の多くが CVA/AMPC (1:14) 使用前に別の抗菌薬を使用しており, 前治療薬によって生じた腸内細菌叢の乱れが十分に回復していない状態で CVA/AMPC (1:14) を使用したために, 下痢が発現しやすくなったことが要因の一つであると推察された。また, 整腸薬等の併用の有無で下痢の発現率を比較した時に, 整腸薬等の併用症例のほうが非併用症例より発現率が高かった。その理由として, 体質的に下痢・軟便を発現しやすい患者, 原疾患によりすでに下痢・軟便が発現している患者, 過去に抗菌薬が原因で下痢・軟便が発現した経験のある患者に対して整腸薬等が併用されたことが推察される。本調査においても, 下痢が発現しやすい患者に予め整腸薬が投与されるケースが多かったことが, 発現率の上昇につながったと考えられた。

小児用製剤では, 有効性, 安全性とともに, 「飲みやすさ」も重要であり, コンプライアンスの良し悪しは治療効果に影響を与える要因となる¹⁸⁾。この「飲みやすさ」には, 味などの服用性とともに, 投与回数も関係しており, アンケート調査において CVA/AMPC (1:14) が「非常に飲みやすい」または「比較的飲みやすい」と評価した理由として, 「1 日 2 回だから」が 34.3% (37/108 例) を占めていた。現在 1 日 2 回投与が可能なペニシリン系抗菌薬は CVA/AMPC (1:14) のみであり, マクロライド

系抗菌薬やセフェム系抗菌薬でも1日2回投与が可能な薬剤は一部の薬剤に限られている。特に集団保育児は、幼稚園や保育園で薬を飲ませてくれないケースも多く、家庭内だけで服用できる薬剤は、コンプライアンスを向上させると考えられる。

以上、CVA/AMPC (1:14) は市販後の使用実態下において優れた有効性ならびに安全性を示すことが確認され、薬剤耐性菌に対する効果も期待でき、コンプライアンスも良好であることから、呼吸器感染症、皮膚感染症等の小児感染症の治療において有用な薬剤であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、CVA/AMPC (1:14) の特定使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 杉田麟也, 山中 昇, 工藤典代, 伊藤理恵, 川合基司, 大脇一郎, 他: 小児中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤(クラバモックス)小児用ドライシロップの有効性, 安全性の検討。Jpn J Antibiot 2007; 60: 221-41
- 2) 厚生労働省: 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
- 3) Bottenfield G W, Burch D J, Hedrick J A, Schaten R, Rowinski C A, Davies J T: Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 963-8
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement (M100-S17, 2007)
- 5) 社団法人日本小児保健協会: 平成12年度幼児健康度調査報告書。小児保健研究 2001; 60: 543-87
- 6) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣絃治, 山中 昇, 他: 第3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 2004; 22: 12-23
- 7) 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—。感染症誌 2003; 77: 595-605
- 8) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- 9) 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 2005; 54: 1056-72
- 10) 平潟洋一, 小松真由美, 村谷哲郎, 賀来満夫: 診療所における小児呼吸器感染症分離菌に対する小児用抗菌薬の薬剤感受性。Jpn J Antibiot 2009; 62: 90-102
- 11) 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研究会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン。小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107
- 12) 堤 重子, 窪田博明, 引田 篤, 船橋一照, 佐藤俊一, 久保田幸雄, 他: Faropenem 小児用製剤の市販後調査成績(第2報)。日化療会誌 2003; 51: 782-95
- 13) 石川陽子, 榎 晴通, 大瀧 明, 岩倉 哲, 嶋田甚五郎: Cefcapene pivoxil 小児用細粒の市販後調査成績。日化療会誌 2004; 52: 508-20
- 14) 青木宏二, 大竹登志郎, 吉田由希, 南山茎子, 今村恭子: 小児を対象としたazithromycinの市販後調査。日化療会誌 2005; 53: 371-83
- 15) 渡辺晋一: 皮膚感染症。日本感染症学会・日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005; 146-51
- 16) オグメンチン小児用顆粒添付文書, 2006年11月改訂(第9版)
- 17) 砂川慶介, 岩田 敏: 小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域 1998; 14: 1000-7
- 18) 岩井直一: 小児用製剤の問題点。小児科臨床 1989; 42: 259-85

A specific postmarketing study of clavulanic acid/amoxicillin (1 : 14) dry syrup for pediatric in pediatric patients with infection

Kazunobu Ouchi¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Hideyuki Okano³⁾ and Hiroharu Abe³⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

³⁾ Post-Marketing Surveillance Department, Development and Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline KK

A specific postmarketing study of a combination preparation of penicillin antibiotic and β -lactamase inhibitor, clavamox[®] dry syrup for pediatric (clavulanic acid/amoxicillin (1 : 14), CVA/AMPC (1 : 14)), was conducted from November 2007 to October 2008 to evaluate postmarketing safety and efficacy in pediatric patients with infections of the respiratory tract, skin, and urinary tract. Subjects were 363 cases from 68 medical institutes. Safety was evaluated for 337 cases and efficacy for 308.

Adverse drug reactions (ADRs) occurred in 337 cases, or 12.8% (43/337 cases). The most frequently observed ADR was diarrhea, observed in 11.9% (40/337 cases). The diarrhea incidence tended to be higher in younger children, but symptoms were mild and were resolved or reduced during administration or after withdrawal of the drug.

Efficacy in 308 cases was 95.1% (293/308 cases). Efficacy by infection type was 95.4% for the respiratory tract (267/280 cases), 96.6% for the skin (28/29 cases), and 1/2 cases for the urinary tract. Efficacy for major causative organism of infections studied, including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, and *Moraxella catarrhalis*, was 91.7–100%.