

【原著・臨床】

小児呼吸器感染症患者における cefteram pivoxil 高用量投与時の有効性と安全性

黒木 春郎¹⁾・坂田 宏²⁾・佐藤 吉壮³⁾・高島 俊夫⁴⁾
岩井 直一⁵⁾・尾内 一信⁶⁾・砂川 慶介⁷⁾

¹⁾ 外房こどもクリニック*

²⁾ 旭川厚生病院小児科

³⁾ 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

⁴⁾ 高島小児科医院

⁵⁾ 名鉄病院小児科

⁶⁾ 川崎医科大学小児科学

⁷⁾ 北里大学医学部感染症学 (現 北里生命科学研究所大学院感染制御科学府)

(平成 19 年 12 月 19 日受付・平成 20 年 3 月 5 日受理)

Cefteram pivoxil 細粒 (以下, CFTM-PI 細粒) の承認最大用量での有効性と安全性を確認し, あわせて他の経口セフェム細粒群 (以下, CE 群) と副作用発現頻度について比較した。2005 年 9 月~2006 年 3 月までに調査施設に受診し, 咽頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎と診断された 15 歳未満の小児 CFTM-PI 細粒群 259 例 (中央値 4.2 歳), CE 群 108 例 (cefcapene pivoxil 45 例, cefditoren pivoxil 49 例, その他 14 例) (中央値 3.5 歳) を対象とした。投薬量は CFTM-PI 細粒 18 mg/kg, 原則 5 日間 (肺炎は 7 日間)・分 3 の投薬とし, 5 日後 (肺炎は 7 日後) までに有効性を評価した。CE 群の投薬量は承認用法・用量とし, 投薬期間は定めなかった。有害事象は投薬終了時に確認した。

CFTM-PI 細粒群および CE 群の投薬期間は各 5.96 ± 1.76 日, 6.27 ± 1.94 日であった。CFTM-PI 細粒群の有効性解析対象症例は 223 例であり, 臨床効果は 4.21 ± 1.18 日後に評価され, 有効率は咽頭炎 96.2% (128/133), 扁桃炎 97.4% (37/38), 急性気管支炎 97.4% (38/39), 肺炎 100% (13/13), 全体で 96.9% (216/223) であった。主な検出菌別の臨床効果は延べ症例数で, *Streptococcus pneumoniae* 100% (28/28), *Streptococcus pyogenes* 98.8% (85/86), *Haemophilus influenzae* 95.0% (57/60), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 100% (24/24) であった。このうち, *S. pneumoniae* 28 例中 PISP 6 例, PRSP 7 例, *H. influenzae* 60 例中に BLNAR 9 例が認められた。服薬性は, 70.7% (183/259) が「飲みやすい」以上であった。副作用は CFTM-PI 細粒群, CE 群ともに全例消化器症状であり, 発現率は各 5.4% (14/259), 13.0% (14/108) であり, 3 歳未満の副作用発現率は CFTM-PI 細粒群 9.4%, CE 群 26.2% で CFTM-PI 細粒群が有意に低かった ($p=0.0129$)。

以上のことより, CFTM-PI 細粒の高用量投薬は, 小児呼吸器感染症に対して十分な治療効果を示し, 耐性菌による感染症への有効な治療法として期待できる。

Key words: cefteram pivoxil, pediatric respiratory infection, high dosing, post-marketing surveillance

各種感染症治療において, 耐性微生物の出現を抑制する抗微生物薬療法として, 「十分な必要量をできるだけ短期間にとどめて使用する」投薬方法が注目されてきている。小児呼吸器感染症においても, 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007¹⁾」で同様の指摘がなされている。小児呼吸器感染症に対してこのような療法を行うには, 承認用法・用量の範囲内の高用量をできるだけ短期間にとどめた投薬を行う必要があるが, 以下のようにいくつかの課題が存在する。すなわち, 小児感染症に対する承認用法・用量に幅がない薬剤が多いこと,

高用量では消化器系副作用 (下痢, 軟便等) の発現が多くなる可能性があること, 1 回に服薬する薬剤量が多くなり服薬性の低下が懸念される。また, 高用量投薬においても, すでに出現しているペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) や β -lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) などの耐性菌も除菌できる血中濃度に達することが必要である。

Cefteram pivoxil 細粒 (以下, CFTM-PI 細粒) は 1990 年に上市されたエステル型の経口セフェム系抗菌薬で, 広い抗菌

*千葉県いすみ市岬町和泉 1880-4

スペクトラム, 強い抗菌力, β -lactamase に対する高い安定性, 良好な体内動態と服薬性を特長としている²⁾。CFTM-PI 細粒は1日用量が9~18 mg/kg の幅を有し, 18 mg/kg の高用量では最近問題になっている PRSP や BLNAR に対しても高い有効性が期待できる血中濃度に達する³⁾。また, CFTM-PI 細粒は, 小児呼吸器感染症に多い *Streptococcus pyogenes* による咽頭炎や扁桃炎において, 比較的短い投薬期間でも有効であることが示されている^{4,5)}。しかし, 高用量での臨床的な有効性および安全性ならびに服薬性については十分な検討が行われているとは言えない。

そこで今回, 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」において経口セフェム系抗菌薬の投薬が推奨されている疾患に対する CFTM-PI 細粒の承認最大用量での5日間投薬の有効性, 安全性および服薬性を検討したので報告する。なお, 安全性および服薬性評価においては, 近年発売された経口セフェム系抗菌薬 (以下, CE 群) と比較した。

I. 対象と方法

1. 参加施設と調査期間

地域および施設による偏りをなくするため中央登録方式とし, Table 1 に示す 27 施設参加の共同特定使用成績調査として, 2005 年 9 月から 2006 年 3 月に実施した。

CE 群は近年発売された cefcapene pivoxil (CFPN-PI), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), cefdinir (CFDN), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) の小児用製剤 (細粒剤, ドライシロップ剤) とし, 同一施設で CFTM-PI 細粒群と CE 群が 2:1 の割合で症例を収集した。割付は, 調査前にそれぞれの施設担当医師と無作為性を考慮して方法を決めた。

2. 対象患者

担当医師が, 咽喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎と診断し, 初診時の体温が 37.5°C 以上の発熱を認めた軽症または中等症の患児を対象とした。重症度判定は, 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁶⁾ (以下, 小児判定基準) に従った。すなわち, 基礎疾患, 合併症, 原因菌, 年齢, 外科的処置の必要性を考慮したうえで, 咽喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎は原則軽症とし, 高熱が長期間 (4 日以上) 続く, CRP 高値 (10 mg/dL 以上), 白血球数増多 (15,000/ μ L 以上) のうち 2 つ以上ある症例, 全身状態が不良と考えられる症例は中等症とした。また, 喉頭炎については呼吸困難がある症例を中等症とした。細菌性肺炎は中等症としたが, 全身状態をはじめとする臨床症状や検査所見が比較的軽く外来治療が適当な症例は軽症に, 呼吸困難, チアノーゼがあるなど全身状態が不良の場合には重症とした。

3. 抗菌薬投与

CFTM-PI 細粒の1日投薬量は 18 mg/kg とし, これを1日3回に分割して, 原則5日間の投薬とした。但し, 肺炎に対しては, 原則7日間の投薬とした。安全性評価の比較対照とした他の経口セフェム系抗菌薬では, 用法用

Table 1. Institutions and investigators in this study

Site
Pediatric and Allergy Clinic, Wagatsuma
Matsuura Children's Clinic
Nagai Children's Clinic
Akita Clinic
National Hospital Organization Tokyo Medical Center
Misato Kenwa Hospital
Sekishinkai Sayama Hospital
Sotobo Children's Clinic
Azagami Children's Clinic
Yokota Children's Clinic
Ishihara Clinic
General Ota Hospital Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd.
Saiseikai Sanjo Hospital
Niigata City General Hospital
Tachikawa General Hospital
Itoigawa General Hospital
Takashima Children's Clinic
Yamagami Children's Clinic
Ohkura Clinic
Kawasaki Medical School Hospital
Nippon Kokan Fukuyama Hospital
Onomichi General Hospital
Mizushima Central Hospital
National Kagawa Children's Hospital
Okada Children's Clinic
Shimada Children's Clinic
Ikezawa Children's Clinic

量に制限を設けず, 各製剤の承認用法用量の範囲内での投薬とした。

4. 迅速検査および細菌培養検査

迅速検査は, 患児の所見より必要に応じて, インフルエンザウイルス, A 群 β 溶連菌等の検査を各施設で実施した。細菌培養検査は, 各施設で実施するとともに, 可能な施設においては, 検体の一部を集中検査機関へ送付し, 集中検査を行った。結果は, 集中検査機関の結果を優先したが, 集中検査の結果が陰性または実施されていない場合は, 当該施設の検査結果が陽性例に限り施設の結果を採用した。

下痢・軟便等の消化器系有害事象が発現した場合は, 便中ウイルス迅速診断キット「ラビットテスタ[®]ロターアデノ」を可能な限り実施した。

5. 臨床効果判定

担当医師が小児判定基準に準じて, 投薬5日後 (肺炎は7日後) までに「有効」, 「無効」の2段階判定および「判定不能」で判定した。

6. 有害事象

本薬または対照薬剤の投薬中, 投薬終了後に有害事象の有無を確認した。有害事象が発現した場合は, 症状, 重症度, 発現日, 転帰, 本薬剤との因果関係を記録した。有害事象のうち担当医師が CFTM との因果関係を否定

した事象以外を副作用とした。なお、下痢・軟便については小児判定基準に従い、水様便・泥状便を下痢、無形軟便を軟便とし、有形軟便（普通便）あるいは投薬前に比較して便性に変化のないものは有害事象としなかった。

7. 小委員会による検討

小委員会を設け、症例の採否の確認、担当医師による臨床効果判定の確認、有害事象発現症例の確認を行い、参加施設全体の統一化を行った。なお、判定にあたっては、必要に応じて担当医師と協議した。

投薬前に分離した検出菌について、検体の妥当性の確認、起炎菌としての可能性等を協議し、検出菌としての取り扱い基準を作成し、検出菌の採否の統一化を行った。

すなわち、各疾患における検体採取部位は、咽喉頭炎が中咽頭、咽頭、鼻咽頭、扁桃炎が中咽頭、扁桃、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭、急性気管支炎・肺炎が喀痰、鼻咽頭とした。咽喉頭炎、扁桃炎から検出された細菌は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* が菌量 (1+) 以上、*Staphylococcus aureus*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, 溶血連鎖球菌 (C, G 群) が菌量 (2+) 以上を、急性気管支炎、肺炎から検出された細菌は、*S. pneumoniae* が菌量 (1+) 以上、*S. aureus*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* が菌量 (2+) 以上、ただし、上記の菌種で洗浄喀痰による培養の場合は菌量 (1+) 以上を検出菌として採用した。また、A 群 β 溶連菌迅速検査で陽性の場合、*S. pyogenes* 検出例とした。

8. 服薬性

投薬終了後の再来院時に服薬性を確認し、小児判定基準に従って、「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」の5段階判定および「不明」で判定した。なお、どの薬も服薬拒否する症例の場合には判定を保留しその旨調査票に記載した。

9. 検出菌の感受性測定

1) 使用菌株

集中検査機関に送付された呼吸器系検体から分離同定された *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae* を用いた。施設より送付された菌株については、集中検査機関で再同定を行い、再同定の結果が、上記菌種であった場合は MIC の測定菌株とした。

S. pneumoniae では、penicillin G (PCG) の MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下をペニシリン感受性肺炎球菌 (Penicillin susceptible *S. pneumoniae*; PSSP), 0.12~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (Penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*; PISP), 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を PRSP とした。*H. influenzae* では、 β -lactamase 陰性で ampicillin (ABPC) の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を BLNAR, β -lactamase 陽性で clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) の MIC が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を β -lactamase positive amoxicillin/clavulanate resistant *H. influenzae*

(BLPACR) とした。

2) 使用薬剤

測定薬剤として、いずれも純度の明らかな CFTM, CDTR, CFPN, CFDN, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), azithromycin (AZM), PCG および ABPC を用いた。

3) 最小発育濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC)

MIC 測定は微量液体希釈法 CLSI 法 M7-A7, 2006⁷⁾ および M100-S16, 2006⁸⁾ に準じて行った。

II. 結 果

1. 患者背景

CFTM-PI 細粒群の登録例数は 266 例であり、登録期間外 4 例、1 日の投薬量不足 3 例を除く 259 例を安全性解析対象例数とした。有効性解析対象例は、対象外疾患 12 例、開始時体温が 37.5°C 未満 4 例、投薬日数の不足 3 例、観察日のずれ 13 例、登録前より同薬剤を使用 1 例、判定不能 3 例を除く 223 例であった。

CE 群の登録は 109 例であり、登録期間外の 1 例を除く 108 例を安全性解析対象例とした。投薬薬剤の内訳は、CDTR-PI 49 例、CFDN 11 例、CFPN-PI 45 例、CPDX-PR 3 例であった。

安全性解析対象症例の患者背景を Table 2 に示す。

CFTM-PI 細粒群は、1~3 歳 41.3%、4~6 歳 42.5% が多く、中央値は 4.2 歳であった。発熱から来院までの期間は、0 日 16.6%、1 日 51.0%、2 日 17.8% で、約 85% の患児が発熱の 2 日以内に来院していた。重症度は、78.0% が軽症で、投薬期間は、4~5 日 39.8%、6~7 日 41.7%、平均 5.96 \pm 1.76 日で、有効性の評価終了後も投薬されていた。

CE 群は、1~3 歳 49.1%、4~6 歳 35.2% が多く、中央値は 3.5 歳であった。重症度は 89.8% が軽症で、投薬期間は、4~5 日 34.3%、6~7 日 40.7% が多く、平均 6.27 \pm 1.94 日であった。

CFTM-PI 細粒群、CE 群の性別、年齢、投薬期間に有意差は認められず、重症度は CFTM-PI 細粒群が高かった ($p=0.0079$)。

2. 臨床効果

以下、CFTM-PI 細粒群について述べる。

1) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果を Table 3 に示す。咽喉頭炎 96.2% (128/133)、扁桃炎 97.4% (37/38)、急性気管支炎 97.4% (38/39)、肺炎 100% (13/13)、全体で 96.9% (216/223) の有効率であった。なお、データには示さなかったが、臨床効果判定は、投薬 1 日~7 日後に判定されておりその平均は 4.21 \pm 1.18 日であった。

2) 検出菌別臨床効果

有効性解析対象症例 223 例中、161 例に菌が検出された (Table 4)。検出症例の有効率は 97.5% (157/161) で

Table 2. Patient profiles

Parameter		CFTM group (%)		CE group (%)	
Gender	male	152	58.7	55	50.9
	female	107	41.3	53	49.1
Age (years)	< 1	17	6.6	10	9.3
	1-3	107	41.3	53	49.1
	4-6	110	42.5	38	35.2
	7-12	24	9.3	6	5.6
	13-14	1	0.4	1	0.9
	median		4.2		3.5
Arrival date from attack of fever (days)	0	43	16.6	/	
	1	132	51.0		
	2	46	17.8		
	3	23	8.9		
	4	10	3.9		
	5-9	4	1.5		
Duration of administration (days)	≤ 3	10	3.9	4	3.7
	4-5	103	39.8	37	34.3
	6-7	108	41.7	44	40.7
	8-10	32	12.4	18	16.7
	11-15	6	2.3	5*	4.6
	mean±S.D.		5.96 ± 1.76		6.27 ± 1.94
Severity	mild	202	78.0	97	89.8
	moderate	57	22.0	11	10.2

* 11-12 days

Table 3. Clinical efficacy in respiratory infection

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%)
		Good	Poor	
Laryngeal pharyngitis	133	128	5	96.2
Tonsillitis	38	37	1	97.4
Acute bronchitis	39	38	1	97.4
Pneumonia	13	13	0	100.0
Total	223	216	7	96.9

あった。また、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* による複数菌感染例が多いため、延べ症例数による検出菌別の臨床効果を検討した (Table 5)。有効率は、*S. pyogenes* 98.8% (85/86), PISP および PRSP 13 例を含む *S. pneumoniae* 100% (28/28), BLNAR 9 例を含む *H. influenzae* 95.0% (57/60), *M. (B.) catarrhalis* 100% (24/24) であった。なお、PISP および PRSP 13 例, BLNAR 9 例は、全例有効であった。

S. pyogenes に無効であった 1 例は、中等症の扁桃周囲炎の症例で CFTM-PI 細粒の投薬は 5 日間であった。投薬 1 日後に解熱を認めたが、投薬終了 3 日後に発熱を認め、他のセフェム系抗菌薬にて治療を行ったため無効と判定された。服薬性は「ふつう」であった。*H. influenzae* に無効であった 3 例は、軽症 2 例、中等症 1 例の咽頭炎の症例で、中等症の 1 例は group G streptococci との複数菌感染の咽頭炎で、投薬開始後も熱型・症状の変化がなく CFTM-PI 細粒投薬 4 日後にマイコプラズマ等を考え

clarithromycin に変更したところ解熱した。軽症の 1 例は、投薬前に *H. influenzae* が 1+ で検出された咽頭炎で、CFTM-PI 細粒を 5 日間投薬するも 37°C の熱が続いたため無効とされた症例で、ceftriaxone の点滴にて軽快した。他の 1 例は、投薬前に β -lactamase 産生 *H. influenzae* が 1+ で検出された咽頭炎で、CFTM-PI 細粒を 5 日間投薬中に flomoxef の点滴静注を 1 回併用したが、解熱を認めず無効とされた症例である。服薬性はそれぞれ「飲みやすい」、「ふつう」であった。

3) 検出菌別の解熱までの日数

延べ症例数による検出菌別の解熱までの日数を Table 6 に示す。*S. pyogenes* 分離例では、投薬 1 日後までに 86 例中 74 例 (86.0%) が、3 日後までに全例が解熱した。*S. pneumoniae* 分離例では、投薬 1 日後までに 9 例 (32.1%) が、3 日後までに全例が解熱し、そのうち PISP および PRSP 13 例は、投薬 1 日後までに 4 例が、3 日後までに全例が解熱した。*H. influenzae* 分離例では、投薬 1 日後までに 31 例 (51.7%) が、3 日後までに 57 例 (95.0%) が解熱したが、3 例は解熱を認めなかった。また、BLNAR 9 例は、投薬 1 日後までに 7 例が、3 日後までに全例が解熱した。*M. (B.) catarrhalis* 分離例では、投薬 1 日後までに 8 例 (33.3%) が解熱し、4 日後までに全例が解熱した。

3. 安全性

CFTM-PI 細粒群および CE 群の副作用の種類と発現率を Table 7 に示す。副作用の種類はともに全例消化器症状であり、CFTM-PI 細粒群での発現率は 5.4% (14/259) で、内訳は下痢 11 例、下痢・嘔吐 1 例、軟便 2 例

Table 4. Isolated bacteria (patient-based)

	Bacteria	No. of patients	%	Clinical efficacy		Efficacy (%)
				Good	Poor	
Single	<i>S. aureus</i>	1	0.6	1	0	1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	12	7.5	12	0	100
	PSSP	4	2.5	4	0	4/4
	PISP	2	1.2	2	0	2/2
	PRSP	2	1.2	2	0	2/2
	<i>S. pneumoniae</i> (resistance unknown)	4	2.5	4	0	4/4
	<i>S. pyogenes</i>	80	49.7	79	1	98.8
	Group C <i>Streptococcus</i>	1	0.6	1	0	1/1
	<i>H. influenzae</i>	25	15.5	23	2	92.0
	BLNAR	4	2.5	4	0	4/4
	<i>H. influenzae</i> (resistance unknown)	21	13.0	19	2	90.5
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	6	3.7	6	0	6/6
Two or more	Two	27	16.8	26	1	96.3
	Three	9	5.6	9	0	9/9
Total		161	100.0	157	4	97.5

Table 5. Clinical efficacy by the isolated bacteria (organism based)

Organism	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%)
		Good	Poor	
<i>S. pyogenes</i>	86	85	1	98.8
<i>S. pneumoniae</i>	28	28	0	100.0
PSSP	7	7	0	7/7
PISP	6	6	0	6/6
PRSP	7	7	0	7/7
<i>S. pneumoniae</i> (resistance unknown)	8	8	0	100.0
<i>H. influenzae</i>	60	57	3	95.0
BLNAR	9	9	0	100.0
<i>H. influenzae</i> (resistance unknown)	51	48	3	94.1
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	24	24	0	100.0
Others	8	7	1	7/8

であった。CE群での発現率は13.0% (14/108)で、内訳は下痢10例、下痢・嘔吐1例、軟便1例、消化不良2例であった。3歳未満、3歳以上の副作用の発現率は、CFTM群が9.4% (9/96)、3.1% (5/163)、CE群が26.2% (11/42)、4.5% (3/66)であった。

これらの副作用は両群ともに3歳以上に比べて3歳未満の患児での発現率が高く、3歳未満の患児でのCFTM-PI細粒群の副作用発現率はCE群に比べて有意に低かった ($p=0.0129$)。

4. 服薬性

服薬性が確認できたCFTM-PI細粒群259例およびCE群108例について集計した (Fig. 1)。CFTM細粒群の

「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」は70.7%、CE群は63.0%であり、CFTM-PI細粒18mgの高用量においても良好な服薬性を示した。

5. 抗菌力

今回の調査で呼吸器系の検体から検出された主な菌株の感受性測定結果をTable 8に示す。PISP、PRSP 19株を含む*S. pneumoniae* 26株に対するCFTMのMICは、0.06~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC50、MIC80、MIC90はそれぞれ、1、1、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、PISP、PRSP 19株に対するMIC50、MIC80は同値で、MIC90は2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ あった。*S. pyogenes*に対するCFTMのMICは、 $\leq 0.004\sim 0.008$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC50、MIC80、MIC90はそれぞれ ≤ 0.004 、0.008、0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CFTMは比較薬剤中最も強い抗菌活性を示した。BLNAR 13株を含む*H. influenzae* 54株に対するCFTMのMICは、 $\leq 0.06\sim 2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC50、MIC80、MIC90はそれぞれ、 ≤ 0.06 、0.5、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。BLNAR 13株に対するCFTMのMICは、0.12~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、CDTRに次いで強い抗菌活性を示した。また、データは示さなかったが、CVA/AMPCのMICが8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のBLPACRが2株検出され、CFTMの感受性はそれぞれ1、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*M. (B.) catarrhalis* 44株に対するCFTMのMICは、 $\leq 0.06\sim 2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC50、MIC80、MIC90はそれぞれ、1、1、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

III. 考 案

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007¹⁾」においても言及されているように耐性菌の出現を最小限にとどめるために、十分な必要量をできるだけ短期間にとどめて

Table 6. Days until fever alleviated by isolated bacteria (bacteria-based)

Organism	No. of patients	No. of patients following duration for fever—days					
		0	1	2	3	4	not alleviated
<i>S. pyogenes</i>	86	5	69	8	4	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	28	0	9	13	6	0	0
PSSP	7	0	3	3	1	0	0
PISP	6	0	2	3	1	0	0
PRSP	7	0	2	4	1	0	0
<i>S. pneumoniae</i> (resistance unknown)	8	0	2	3	3	0	0
<i>H. influenzae</i>	60	0	31	14	12	0	3
BLNAR	9	0	7	1	1	0	0
<i>H. influenzae</i> (resistance unknown)	51	0	24	13	11	0	3
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	24	0	8	7	7	2	0
Others	8	0	2	2	2	1	1
Bacteria negative	60	3	26	23	5	2	1
Total	266	8	145	67	36	5	5

Table 7. Side effects

Side effect	CFTM			CE		
	All patients (N = 259)	< 3 years old (N = 96)	≥ 3 years old (N = 163)	All patients (N = 108)	< 3 years old (N = 42)	≥ 3 years old (N = 66)
Diarrhea	11	8	3	10	7	3
Diarrhea + vomit	1	1	0	1	1	0
Mucous stool	2	0	2	1	1	0
Dyspepsia	0	0	0	2	2	0
Total	14 (5.4%)	9 (9.4%)	5 (3.1%)	14 (13.0%)	11 (26.2%)	3 (4.5%)

p = 0.0129

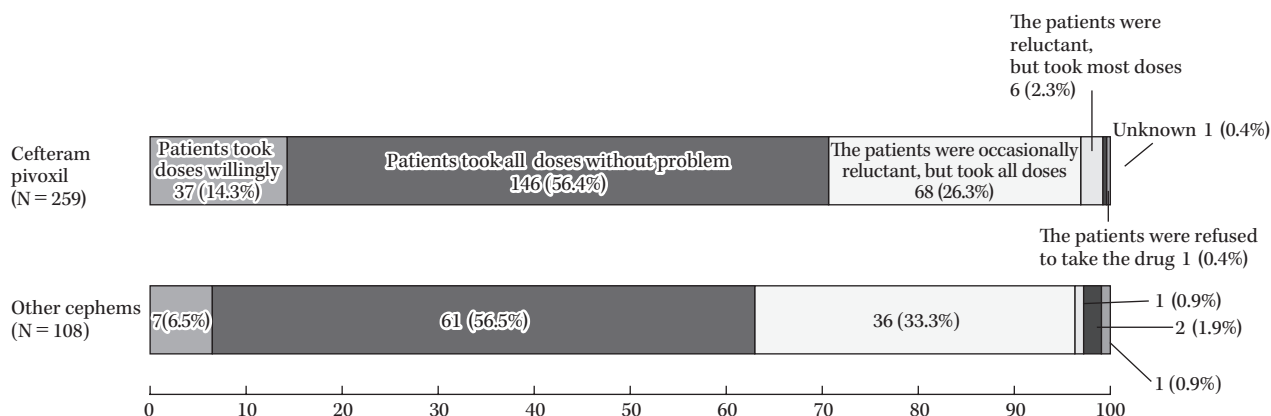


Fig. 1. Compliance for cefteram pivoxil and other cepheims.

使用する投薬方法が推奨されているが、承認用法・用量の関係で十分な用量を投薬できる薬剤が少ない。特に小児用経口抗菌薬の承認用法・用量は制限されており、用法・用量を変えての検討が困難な状況にある。そのなかで、CFTM-PI 細粒は 1 日用量が 9~18 mg/kg の幅を有

し、他の経口セフェム系抗菌薬よりも高用量の投薬が可能であり、高用量では PRSP や BLNAR に対する抗菌力^{9,10)}と血中濃度推移¹¹⁾から小児感染症で問題になっているこれらの耐性菌感染症にも十分な有効性が期待できることが推定される。また、小児に抗菌薬の高用量を投薬

Table 8. Comparative activity of cefteram and others against clinical isolates from pediatric respiratory infections

Organisms	(No. of strain)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
			Range	MIC 50	MIC 80	MIC 90
<i>S. pneumoniae</i>	26	CFTM	$\leq 0.06-4$	1	1	1
		CDTR	$\leq 0.06-2$	0.5	0.5	0.5
		CFPN	$\leq 0.06-2$	0.5	1	1
		CFDN	$\leq 0.06-16$	2	4	4
		CVA/AMPC	$\leq 0.06-1$	0.5	0.5	1
		AZM	$\leq 0.06-> 16$	4	> 16	> 16
		PCG	$\leq 0.06-2$	1	2	2
PSSP	7	CFTM	$\leq 0.06-1$	0.12	0.12	1
		CDTR	$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.12	0.5
		CFPN	$\leq 0.06-1$	0.12	0.25	1
		CFDN	$\leq 0.06-2$	0.25	0.25	2
		CVA/AMPC	$\leq 0.06-0.25$	≤ 0.06	0.12	0.25
		AZM	$\leq 0.06-> 16$	> 16	> 16	> 16
		PCG	$\leq 0.06-0.12$	0.12	0.12	0.12
PISP + PRSP	19	CFTM	0.25-4	1	1	2
		CDTR	0.12-2	0.5	0.5	1
		CFPN	0.25-2	0.5	1	2
		CFDN	0.5-16	4	4	8
		CVA/AMPC	0.12-1	0.5	1	1
		AZM	2-> 16	4	> 16	> 16
		PCG	0.25-2	1	2	2
<i>S. pyogenes</i>	25	CFTM	$\leq 0.004-0.008$	≤ 0.004	0.008	0.008
		CDTR	0.008-0.015	0.008	0.015	0.015
		CFPN	0.008-0.015	0.008	0.015	0.015
		CFDN	0.008-0.015	0.015	0.015	0.015
		CVA/AMPC	0.008-0.015	0.015	0.015	0.015
		AZM	0.06-> 8	0.12	0.12	> 8
<i>H. influenzae</i>	54	CFTM	$\leq 0.06-2$	≤ 0.06	0.5	1
		CDTR	$\leq 0.06-1$	≤ 0.06	0.25	0.25
		CFPN	$\leq 0.06-4$	≤ 0.06	1	2
		CFDN	$\leq 0.06-16$	1	4	8
		CVA/AMPC	0.12-8	0.5	4	8
		AZM	0.12-2	1	1	2
		ABPC	0.12- ≥ 128	1	4	8
		BLNAR	13	CFTM	0.12-2	0.5
CDTR	$\leq 0.06-1$	0.12	0.25	0.25		
CFPN	0.25-4	1	2	2		
CFDN	2-16	4	8	8		
CVA/AMPC	2-8	8	8	8		
AZM	0.12-2	1	1	2		
ABPC	4-8	4	8	8		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	44	CFTM	$\leq 0.06-2$	1	1	2
		CDTR	$\leq 0.06-2$	0.5	0.5	0.5
		CFPN	$\leq 0.06-1$	0.5	0.5	0.5
		CFDN	$\leq 0.06-1$	0.25	0.25	0.5
		CVA/AMPC	$\leq 0.06-0.25$	0.12	0.25	0.25
		AZM	$\leq 0.06-0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

するにあたって安全性の面で最も懸念される下痢等の消化管症状の発現が CFTM-PI 細粒では少ない可能性も報告されている¹²⁾。

今回、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」で経口セフェム系抗菌薬の投薬が推奨されている疾患におけ

る CFTM-PI 細粒の承認最大用量における有効性と安全性を検討し、高用量投薬の有用性を検討した。

CFTM-PI 細粒の承認最大用量の 18 mg/kg 投薬の臨床効果は良好であり、投薬 4.21 ± 1.18 日後の臨床効果判定では、223 例中 216 例が有効と判定された。また、PISP、

PRSP, BLNAR 分離例の臨床効果は全例有効と判定され、これら症例では3日後までに全例が解熱していた。佐藤ら³⁾はCFTM-PI細粒の投薬量を1回3 mg/kg, 6 mg/kgでTime above MIC (以下TAM) 40%ライン維持可能なMICはそれぞれ0.67 μ g/mL, 1.6 μ g/mLであり、投薬量を増量することでTAM 40%ラインのMICの上昇が期待できると報告している。今回の調査で得られたPISP+PRSPおよびBLNARに対するCFTM-PI細粒の抗菌力はMIC₉₀がそれぞれ2, 1 μ g/mLであり、増量したことで意義が臨床的に確認されたものと言える。その他、 β 溶血レンサ球菌感染症は通常、10~14日間の投薬が推奨されているが、CFTM-PI細粒の高用量の投薬では*S. pyogenes*感染症に対しても投薬3日後までに全例解熱を得た。

安全性面では、CFTM-PI細粒群の重症度が高いにもかかわらず他の経口セフェム群と同等の副作用発現率を認めた。また、3歳未満の患児においては、CFTM-PI細粒群の副作用発現率が他の経口セフェム系抗菌薬に比べて有意に低かった。今回観察された副作用はすべて消化器系の副作用であった。CFTM-PI細粒は幼若動物での検討から腸内細菌層に対する影響が少なく、他の経口 β -ラクタム系抗菌薬に比べて下痢が発現しにくいことが長谷川ら¹²⁾によって基礎的、臨床的に研究報告されており、今回の結果は長谷川らの報告と同様のものであった。今回の結果および長谷川らの成績を総合すると、CFTM-PI細粒の高用量投薬の安全性については、3歳未満の患児での消化器症状の副作用発現に留意する必要があるもののその他については特段の問題がないと考えられた。

小児感染症に対する経口抗菌薬による治療においては、服薬性が重要な要素³⁾であり、高用量投薬では服薬性に問題が生じる可能性も考慮する必要がある。今回の検討では、CFTM-PI細粒の高用量投薬時の服薬性は、他の経口セフェム系抗菌薬の通常用法用量の投薬と同等以上であり、特に問題はみられなかった。高用量の投薬は、服薬性が確実にされてはじめて耐性菌出現抑制にとっても有効な療法となり、耐性菌出現抑制の観点からも、服薬コンプライアンスの重要性をさらに推奨する必要があると思われる。

以上、CFTM-PI細粒の高用量5日間投薬の有用性について、有効性、安全性および服薬性の面から検討した。その結果、CFTM-PI細粒の高用量5日間投薬は他の経口セフェム系抗菌薬の通常用法用量の投薬では治療に難渋する可能性のあるPISP, PRSP, BLNAR感染症治療の選択肢の一つとなりうることが示唆された。また、*S. pyo-*

*genes*感染症にも短期間治療で対応でき、耐性菌出現抑制の観点からも期待できる投薬方法と考えられる。

CFTM-PI細粒の高用量短期間(18 mg/kg/日 \times 5日間)投薬の有用性は、耐性菌の出現を抑制するとのエビデンスが示されて初めて完全なものとなる。現在までこのようなエビデンスは得られていないが、今後は、この方面の研究が進展することを期待する。

文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 日本小児呼吸器疾患学会/日本小児感染症学会作成, 東京, 2007
- 2) 大泉耕太郎, 岩井直一: 抗菌薬見直しシリーズ セフトラム ピボキシル. The Japanese Journal of Antibiotics 1994; 47: 1613-20
- 3) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介: PK/PD理論を用いた経口セフェム系薬 ceferam pivoxilの投与方法の検討. 小児科臨床 2006; 59: 521-31
- 4) 土田晋也, 田村知史: A群 β 溶連菌感染症に対するセフトラム ピボキシル5日間投与療法. 小児科診療 2001; 10: 1605-8
- 5) 茂木洋一, 川嶋伸明: A群 β 溶連菌感染症に対するセフトラム ピボキシルの効果. 小児科臨床 2002; 65: 2170-5
- 6) 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. 小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会(委員長 砂川慶介). 日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 144-51
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard-6th ed., M7-A 7. NCCLS, Wayne, PA, 2006
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: MIC testing supplemental tables, M100-S16. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2006
- 9) 藤村享滋, 吉田 勇, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. 日本化学療法学会雑誌 2006; 54: 330-54
- 10) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. 日本化学療法学会雑誌 2006; 54: 335-77
- 11) 中村はるひ, 岩井直一: 小児期における経口抗生物質についての薬動学的検討(第2報) 小児期におけるCeferam pivoxilについての薬物学的検討. The Japanese Journal of Antibiotics 1989; 42: 1981-2003
- 12) 長谷川裕美, 奥城法之, 杉浦陽子, 南新三郎, 渡辺泰雄, 清水喜八郎: 経口 β -ラクタム剤投与後の下痢・軟便発症に関する基礎的・臨床的検討. 化学療法の領域 2002; 18: 1031-45

The efficacy and safety of cefteram pivoxil(CFTM-PI) fine granules at the maximum approved dosager in pediatric with respiratory tract infections

Haruo Kuroki¹⁾, Hiroshi Sakata²⁾, Yoshitake Sato³⁾, Toshio Takashima⁴⁾,
Naoichi Iwai⁵⁾, Kazunobu Ouchi⁶⁾ and Keisuke Sunakawa⁷⁾

¹⁾ Sotobo Children's Clinic, 1880-4 Misakimachi-Izumi, Isumi, Chiba, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

³⁾ Department of Pediatrics, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd.

⁴⁾ Takashima Children's Clinic

⁵⁾ Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

⁶⁾ Kawasaki Medical School Hospital

⁷⁾ Division of Infectious Disease, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University

We compared the efficacy and safety of cefteram pivoxil(CFTM-PI) fine granules at the maximum approved dosager and the frequency of adverse events compared to a group of other oral cepheims (CE group). Among children under 15 years of age who visited designated medical facilities from September 2005 to March 2006 and were diagnosed with laryngeal pharyngitis, tonsillitis, acute bronchitis, or pneumonia, 259 in the CFTM-PI fine granules group (median age: 4.2 years) and 108 in the CE group (45 administered cefcapene pivoxil, 49 cefditoren pivoxil, and 14 other agents) (median age: 3.5 years). CFTM-PI fine granules were administered at 18 mg/kg/day in 3 divided doses for, in principle, 5 days (or 7 days for pneumonia), and efficacy was evaluated by day 5 or day 7 for pneumonia. For the CE group, although the duration of administration was not predetermined, dosage was determined based on the approved dosage and dosage regimen. Adverse events were assessed at the end of administration.

Duration of administration of CFTM-PI fine granules was 5.96 ± 1.76 days and CE groups 6.27 ± 1.94 days. In the CFTM-PI granules group, 223 cases were subjected to efficacy analysis; clinical efficacy was evaluated after 4.21 ± 1.18 days, resulting in efficacy of 96.2% (128/133) for pharyngitis, 97.4% (38/39) for acute bronchitis, 97.4% (37/38) for tonsillitis, 97.4% (37/38) for tonsillitis, 100% (13/13) for pneumonia, and 96.9% (216/223) overall. Clinical efficacy for each major detected bacterium was 100% (28/28) for *Streptococcus pneumoniae*, 98.8% (85/86) for *Streptococcus pyogenes*, 95.0% (57/60) for *Haemophilus influenzae*, and 100% (24/24) for *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Out of 28 strains of *S. pneumoniae*, 6 of PISP and 7 of PRSP were found, whereas 9 of BLNAR were found among 60 strains of *H. influenzae*. Organoleptic evaluation showed that 70.7% (183/259) of patients felt the drug was "easy to take". Adverse events observed in all cases gastrointestinal symptoms and the incidence in CFTM-PI fine granules group was 5.4% (14/259) and in CE group 13.0% (14/108). For children under 3 years of age, the incidence of adverse reactions was 26.2% in the CE group and 9.4% in the CFTM-PI fine granules group, the latter being significantly lower than that in the CE group ($p = 0.0129$).

These findings suggest that a high dosage of CFTM-PI fine granules produces a sufficient therapeutic effect in children with respiratory tract infections and can be expected to be effective for treating infectious diseases caused by resistant bacteria.