

【市販後調査報告】

小児用 tosylloxacin 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

岩田 敏¹⁾・鈴木 賢二²⁾・高山真一郎³⁾・砂川 慶介⁴⁾¹⁾ 慶應義塾大学医学部感染症学教室*²⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科³⁾ 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部⁴⁾ 北里大学感染制御研究機構

(平成 26 年 1 月 10 日受付・平成 26 年 1 月 22 日受理)

小児用の経口キノロン系薬 tosylloxacin 細粒 (オゼックス®細粒小児用 15%) の細菌性肺炎、中耳炎を対象とした使用成績調査を 2010 年 3 月から 2011 年 3 月まで実施し、安全性、有効性ならびに服薬性を検討した。

808 例が登録され、そのうち調査票を回収した 797 例について解析した。内訳は、服薬性解析対象が 760 例、安全性解析対象が 759 例、有効性解析対象が 688 例、原因菌別臨床効果解析対象が 100 例、細菌学的効果解析対象が 20 例であった。

副作用発現率は 2.77% (21/759 例) であり、主な副作用は下痢などの「胃腸障害」が 16 例 (2.11%) であった。また、重点調査項目に設定した「悪心または嘔吐」および「関節症状」については、嘔吐が 8 例 (1.05%) に認められたが、臨床的に問題となるものではなく、「関節症状」は認められなかった。

有効率は 98.1% (675/688 例) であり、細菌性肺炎で 100% (145/145 例)、中耳炎で 97.7% (506/518 例) であった。小児の肺炎・中耳炎の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* の菌消失率はそれぞれ 7/8 株、93.3% (14/15 株) であった。

服薬性については、易服用率は 87.5% (665/760 例) であり、良好であった。

以上、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。服薬性も良好であり、小児の細菌性肺炎、中耳炎に対して有用な薬剤であることが確認できた。本剤は今後も引き続き適正使用を推進しつつ、育薬すべき薬剤と考えられた。

Key words: tosylloxacin, child, pneumonia, otitis media, post-marketing surveillance

Tosylloxacin (TFLX) は富山化学工業株式会社で創製されたキノロン系薬で、「オゼックス®錠 75」「オゼックス®錠 150」として 1990 年 1 月に製造販売承認を取得し、今日までに各種領域感染症において有効性と安全性が確認されている¹⁻⁴⁾。TFLX は、小児感染症治療で近年、問題となっている penicillin 耐性菌を含む *Streptococcus pneumoniae*、ampicillin 耐性菌や clavulanic acid/amoxicillin 耐性菌を含む *Haemophilus influenzae* に対しても優れた抗菌力を示し⁵⁾、海外で小児への適応を有している ciprofloxacin や本邦で小児に適応を有する norfloxacin に比べてキノロン系薬で問題となっている幼若動物での関節への影響が弱かったことから⁶⁾、服薬性および調剤性を考慮した細粒剤「オゼックス®細粒小児用 15%」として小児の診療現場に導入することが検討され、臨床試験においてその効果が確認されたため^{7,8)}、2009 年 10 月に製造販売承認を取得した。

本剤は 2010 年 1 月に発売を開始し、小児感染症治療におい

て、他剤無効例などの難治性感染症や、本来、入院治療が必要な患児に対して、外来治療の選択肢を増やす薬剤となることが期待される。そこで、本剤の使用状況を把握し、早期に医療現場に情報を供することが有益と考え、使用実態下での本剤の安全性および有効性について検討したので報告する。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：以下 GPSP) で規定する使用成績調査であり、GPSP およびその他関連法令を遵守し実施した。

I. 対象と方法

1. 使用薬剤

オゼックス®細粒小児用 15% [成分・含量：細粒 1g 中 TFLX 102 mg (力価)]

2. 対象患者

全国の医療機関において本剤が投薬された患者のうち、① 15 歳未満の小児(性別、入院・外来は問わない)、

*東京都新宿区信濃町 35

②本剤を初めて投薬する症例または前回の投薬終了から8日以上経過している症例（同一エピソード患者の登録を避けるため）を対象とした。本剤の投薬が禁忌の症例（TFLX に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある女性）は対象から除外した。

3. 調査方法

2010年3月から2011年3月までの1年間に、安全性解析対象例数として700例の収集を目標に中央登録方式で実施した。

4. 調査項目

調査項目は、患者背景〔性別、生年月日、体重、集団生活の有無、入院・外来、使用理由(対象疾患)、対象疾患の重症度、現病歴(初回感染、繰り返し感染)、基礎疾患・合併症、医薬品副作用歴、アレルギー歴、特記すべき既往歴・手術歴、投薬開始時の悪心または嘔吐の所見、関節の所見、TFLX 製剤の投薬歴等〕、前投与抗菌薬(本剤の投薬前3カ月間)、本剤の投薬状況〔選択理由、1日量(1回量×回数)、投薬期間、服薬状況、終了・中止理由〕、併用薬剤、臨床経過、臨床検査、細菌検査、臨床効果、服薬性および有害事象とした。重点調査項目は「悪心または嘔吐」ならびに「関節症状」の発現とした。

5. 観察期間および観察方法

観察期間は投薬開始時から投薬終了または中止時までとし、担当医師が通常診療で観察・判定した結果を調査票に記載した。また、担当医師による観察とは別に、患者の保護者を対象にアンケート調査を実施した。

6. 評価判定

調査総括医師、調査調整医師からなる小委員会を設置し、臨床効果、原因菌に対する細菌学的効果、副作用および服用性を日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁹⁾に従い評価した。

1) 安全性

本剤との因果関係にかかわらず、本調査の観察期間中に認められた医学的に好ましくない、または意図しない徴候、疾病、症状等を有害事象とし、有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。

2) 有効性

(1) 臨床効果

本剤の投薬終了時に、自他覚所見および臨床検査値の推移から担当医師が「有効」「無効」および「判定不能」で判定した。

(2) 細菌学的効果(菌の消長)

菌の消長は、本剤の投薬前後の細菌学的検査結果から「消失」および「存続」で判定した。

3) 服薬性

本剤の投薬終了時に服薬状況を確認し、「非常に飲みやすい」「飲みやすい」「ふつう」「飲みにくい」「飲めない」および「判定不能」で判定した。

4) 適正使用状況

調査票回収症例のうち「繰り返し感染」「抗菌薬の副作用歴がある」「本剤投与前3カ月以内に他の抗菌薬を使用した」「前投与抗菌薬が無効である」「保育園・幼稚園等と同じ感染症を発症した患者がいる」「家族内に同じ感染症を発症した10歳未満または65歳以上の患者がいる」のいずれかに該当する症例を本剤が適正に使用された症例と定義した。

7. アンケート調査

患者の保護者を対象に携帯電話によるアンケート調査を実施し、本剤投薬後の感染症再発および関節症状発現の有無を確認した。初診時に担当医師よりアンケートの趣旨・質問内容を説明し、アンケート参加の同意を得て、携帯電話のメールアドレスを登録した。

投薬開始後1カ月と投薬終了1年から2年後の2012年3月に、保護者のメールアドレスにアンケートの案内メールを送付し、保護者がアンケートのウェブサイトへアクセスすることにより回答を得た。

アンケートの内容は、投薬前の罹患状況、投薬後の再発・再感染、関節症状について、「はい」、「いいえ」、「わからない」の3択で回答できる内容とした。

「関節症状あり」と回答した保護者に対しては、追加アンケートを実施し、症状の詳細やその後の転帰を確認した。なお、個人情報保護の観点から、登録したメールアドレスはアンケート調査終了後に適切に抹消した。

8. 統計・解析方法

安全性および有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討は、有意水準を両側5%とした χ^2 検定を用いた。ただし、期待値が5未満の場合はFisherの直接確率法を用いた。

II. 結 果

1. 解析対象の症例構成および患者背景

808例(126施設)が登録され、そのうち調査票を回収した797例(122施設)についての各解析対象の内訳をFig.1に示す。服薬性解析対象が760例、安全性解析対象が759例、有効性解析対象が688例、原因菌別臨床効果解析対象が100例、細菌学的効果解析対象が20例であった。

安全性解析対象症例における患者背景をTable1に示す。年齢は平均2.9歳であり、幼児(1歳以上6歳未満)の症例が81.3%を占め、97.8%が外来の症例であった。使用理由(対象疾患)は中耳炎が73.4%、細菌性肺炎が20.3%であり、初回の感染が55.2%、繰り返し感染が44.8%であった。基礎疾患・合併症を有する症例は56.1%であった。重点調査項目である「悪心または嘔吐」および「関節症状」について、投薬開始時に所見を認めなかった症例はともに98.9%であった。本剤の投薬歴のない症例は84.1%であった。また、3カ月以内の「前投与抗菌薬あり」は73.0%、このうち7日以内の「前投与抗菌

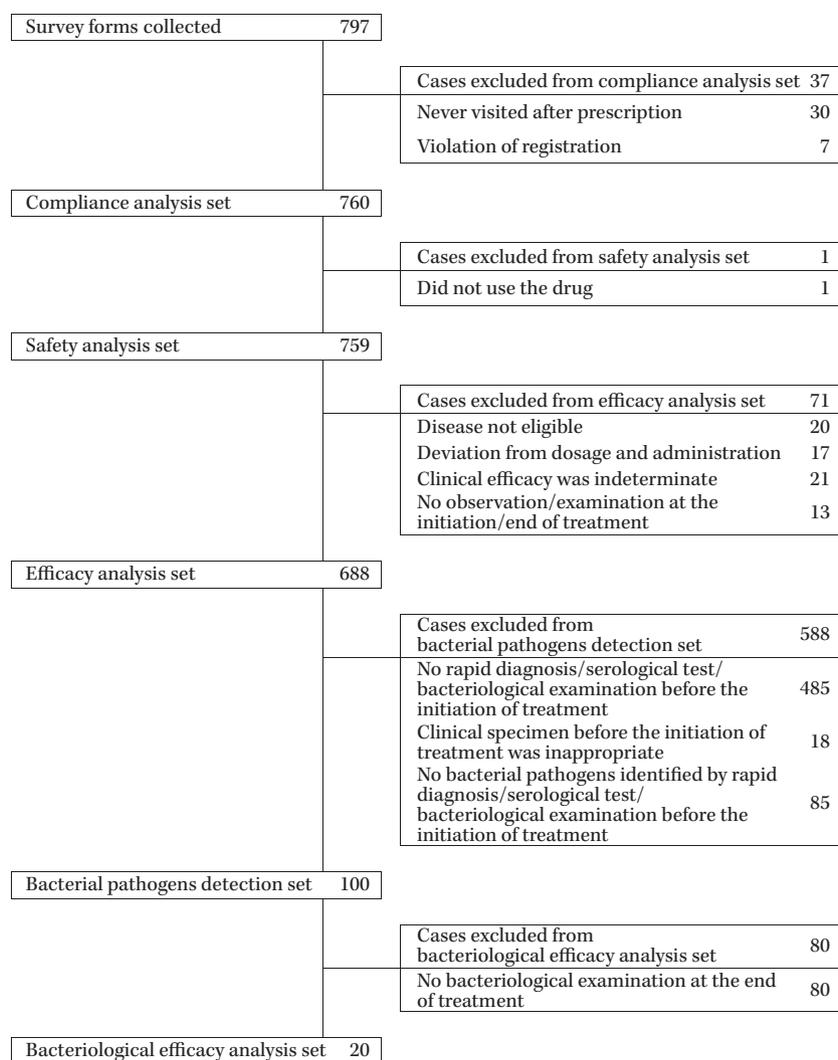


Fig. 1. Disposition of patients.

薬あり」は56.9%であった。投薬期間は5日以上7日以下が58.9%を占め、平均6.4日間であった。

2. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例759例中21例に26件の副作用が認められ、副作用発現率は2.77%(21/759例)であった。発現した副作用に本剤特有のものは認められなかった(Table 2)。重篤な副作用として1例1件の発熱が認められたが、本剤の投薬中止5日後に回復した。当該症例は3歳の患児で、合併症として急性鼻炎および急性気管支炎を有し、入院加療を施したため重篤と判定された。重篤以外の主な副作用は胃腸障害2.11%(16/759例)であり、下痢が10件、嘔吐が8件、腹痛1件であった。重点調査項目とした関節症状は認められなかった。

患者背景別の副作用発現率は、年齢および投薬期間においてFisherの直接確率法で有意差が認められた(Table 1)。年齢別では新生児・乳児(1歳未満)が13.95%(6/43例)、幼児(1歳以上6歳未満)が2.43%(15/617

例)であり、小児には発現しなかった($P=0.0004$)。幼児のなかでは2歳の3.65%(5/137例)、3歳の2.75%(3/109例)、1歳の2.30%(5/217例)の順に発現率が高かった。新生児・乳児では下痢4例、口腔カンジダ症および嘔吐各1例ですべて非重篤で回復または軽快した。幼児では発熱1例は重篤であったものの、下痢6例、嘔吐7例、蕁麻疹2例、眼充血、咳嗽、腹痛および血尿各1例(重複を含む)は非重篤であり、すべて回復または軽快した。

投薬期間別の副作用発現率は、2日以上4日以下が7.69%(9/117例)で、他の投薬期間区分での発現率に比べて有意に高かった($P=0.0263$)。9例のうち7例は副作用発現のため本剤の投薬を中止した症例であった。発現した副作用は嘔吐5例、下痢3例、眼充血、咳嗽、腹痛、蕁麻疹、血尿および発熱各1例(重複を含む)であり、副作用の種類に特定の傾向は認められなかった。

3. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例688例の有効率は98.1%(675/688

Table 1. Incidence of ADRs by patient background factor

Background factor		Number of patients	Composition ratio(%)	Incidence of ADRs (%)		P value	
Safety analysis set		759	(100)	21	(2.77)		
Gender	Male	414	(54.5)	13	(3.14)	χ^2 0.4922	
	Female	345	(45.5)	8	(2.32)		
Age (year)	Newborns/infants (<1)	43	(5.7)	6	(13.95)	Fisher 0.0004*	
	Preschool children (≥ 1 -<6)	1	217	(28.6)	5		(2.30)
		2	137	(18.1)	5		(3.65)
		3	109	(14.4)	3		(2.75)
		4	89	(11.7)	1		(1.12)
		5	65	(8.6)	1		(1.54)
	School children (≥ 6 -<15)	99	(13.0)	0	(0.00)		
Mean	2.9						
Weight (kg)	≥ 6 -<10	112	(14.8)	5	(4.46)	Fisher 0.0632	
	≥ 10 -<15	358	(47.2)	15	(4.19)		
	≥ 15 -<20	186	(24.5)	1	(0.54)		
	≥ 20 -<30	86	(11.3)	0	(0.00)		
	≥ 30 -<40	12	(1.6)	0	(0.00)		
	≥ 40 -<50	0	—	0	—		
	≥ 50 -<59.5	3	(0.4)	0	(0.00)		
Unknown	2	(0.3)	0	(0.00)			
Inpatient/Outpatient	Inpatient	17	(2.2)	0	(0.00)	Fisher 1.0000	
	Outpatient	742	(97.8)	21	(2.83)		
Type of infection	Bacterial pneumonia	154	(20.3)	6	(3.90)	Fisher 0.1319	
	Otitis media	557	(73.4)	13	(2.33)		
	Cholera	0	—	0	—		
	Anthrax	0	—	0	—		
	Others	20	(2.6)	2	(10.00)		
Multiple infections	28	(3.7)	0	(0.00)			
History of present illness	Initial infection	419	(55.2)	12	(2.86)	χ^2 0.8562	
	Recurrent infection	340	(44.8)	9	(2.65)		
Underlying diseases/Complications	No	328	(43.2)	7	(2.13)	Fisher 0.4615	
	Yes	426	(56.1)	14	(3.29)		
	Unknown	5	(0.7)	0	(0.00)		
History of adverse drug reactions	No	732	(96.4)	20	(2.73)	Fisher 0.5375	
	Yes	21	(2.8)	1	(4.76)		
	Unknown	6	(0.8)	0	(0.00)		
Allergy	No	540	(71.1)	16	(2.96)	Fisher 0.4848	
	Yes	199	(26.2)	4	(2.01)		
	Unknown	20	(2.6)	1	(5.00)		
Medical history/Surgical history	No	731	(96.3)	20	(2.74)	Fisher 0.5507	
	Yes	22	(2.9)	1	(4.55)		
	Unknown	6	(0.8)	0	(0.00)		
Symptom of nausea/vomiting at the start of medication	No	751	(98.9)	20	(2.66)	Fisher 0.0643	
	Yes	6	(0.8)	0	(0.00)		
	Unknown	2	(0.3)	1	(1/2)		
Symptom of joint disorder at the start of medication	No	751	(98.9)	21	(2.80)	Fisher 1.0000	
	Yes	0	—	0	—		
	Unknown	8	(1.1)	0	(0.00)		
Medication history of TFLX	No	638	(84.1)	20	(3.13)	Fisher 0.0528	
	Yes	110	(14.5)	0	(0.00)		
	Unknown	11	(1.4)	1	(9.09)		
Maximum daily dosage (mg/kg)	≥ 6.0 -<12	24	(3.2)	0	(0.00)	Fisher 0.1044	
	12	732	(96.4)	20	(2.73)		
	>12 - ≤ 13.6	3	(0.4)	1	(1/3)		

(Continued)

Table 1. (Continued)

Background factor		Number of patients	Composition ratio(%)	Incidence of ADRs (%)		P value
Safety analysis set		759	(100)	21	(2.77)	
Administration period (day)	<2	1	(0.1)	0	(0.00)	Fisher 0.0263*
	≥2-≤4	117	(15.4)	9	(7.69)	
	≥5-≤7	447	(58.9)	8	(1.79)	
	≥8-≤14	189	(24.9)	4	(2.12)	
	≥15	5	(0.7)	0	(0.00)	
Mean		6.4				
Total dosage (mg/kg)	<24	1	(0.1)	0	(0.00)	Fisher 0.0437
	≥24-≤60	126	(16.6)	9	(7.14)	
	≥60-≤96	441	(58.1)	8	(1.81)	
	≥96-≤180	186	(24.5)	4	(2.15)	
	180≤	5	(0.7)	0	(0.00)	
	Unknown	0	—	0	—	
Antibiotics administered within 3 months	No	180	(23.7)	4	(2.22)	Fisher 0.9005
	Yes	554	(73.0)	17	(3.07)	
	Unknown	25	(3.3)	0	(0.00)	
Antibiotics administered within 7 days	No	302	(39.8)	6	(1.99)	Fisher 0.4115
	Yes	432	(56.9)	15	(3.47)	
	Unknown	25	(3.3)	0	(0.00)	
Concomitant drugs	No	93	(12.3)	0	(0.00)	Fisher 0.0956
	Yes	666	(87.7)	21	(3.15)	
Antibiotics except TFLX	No	703	(92.6)	19	(2.70)	Fisher 0.6633
	Yes	56	(7.4)	2	(3.57)	

*P<0.05

Incidence of ADRs (%) = Number of patients with ADRs/Total number of patients × 100

例)であった (Table 3)。疾患別の有効率は細菌性肺炎が100% (145/145例)、中耳炎が97.7% (506/518例)、細菌性肺炎または中耳炎を含む複数感染症罹患例では96.0% (24/25例)であった。年齢別では、新生児・乳幼児 (1歳未満)の有効率は89.2% (33/37例)であったものの、それ以外の年齢区分で90%以上であった。また、その他の患者背景別ではすべての項目で90%以上であった。

2) 前投与抗菌薬無効例に対する臨床効果

本剤の投薬7日以内に抗菌薬を投与し無効であった前投与抗菌薬の系統はセフェム系、マクロライド系およびペニシリン系の順に多かった (Table 4)。前投与抗菌薬無効例での本剤の有効率は98.1% (318/324例)であり、特にセフェム系無効例に対して97.4% (150/154例)、マクロライド系無効例に対して98.8% (79/80例)であった。

3) 原因菌別臨床効果

原因菌が判明した症例100例の有効率は98.0% (98/100例)であり、単数菌感染では98.5% (65/66例)、複数菌感染では97.1% (33/34例)であった (Table 5)。*H. influenzae*, *S. pneumoniae*が主な原因菌として検出され、*S. pneumoniae*に対する有効率は94.7% (18/19例)、*H. influenzae*は100% (47/47例)といずれも高い値を示した。

4) 細菌学的効果 (菌の消長)

消長が確認できた原因菌23株における菌消失率は91.3% (21/23株)であり、そのうち*S. pneumoniae*が7/

8株、*H. influenzae*が93.3% (14/15株)であった (Table 6)。単数菌感染の*S. pneumoniae*および*H. influenzae*の各菌種別では全例で消失した。

4. 服薬性

服薬性解析対象症例760例のうち、「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された患者 (易服用率)は87.5% (665/760例)であった。新生児・乳児 (1歳未満)、幼児 (1歳以上6歳未満)および小児 (6歳以上15歳未満)の年齢区分別でも、大きな違いはなく、6歳未満で「飲みにくい」または「飲めない」が6例認められたものの、すべて80%以上であった (Table 7)。

5. 適正使用状況

調査票回収症例における適正使用の状況を Table 8 に示す。

適正使用に該当する症例は、87.0% (693/797例)であり、疾患別では細菌性肺炎83.6% (133/159例)、中耳炎87.1% (513/589例)であった。適正使用の理由としては、「本剤投与前3カ月間以内に他の抗菌薬を使用した」が72.4% (577/797例)、「前投与抗菌薬が無効である」が53.3% (425/797例)、「繰り返し感染」が44.3% (353/797例)等であった (重複を含む)。

6. アンケート調査

患者の保護者を対象に実施したアンケート調査結果を Table 9 に示す。

Table 2. Incidence of ADRs

	Upon approval	Post marketing surveillance
Safety analysis set	235	759
Patients with ADRs	62	21
No. of ADRs	89	26
Incidence of ADRs (%)	26.38%	2.77%
ADRs	Incidence of ADRs (%)	
Infections and infestations	0 (0.00)	1 (0.13)
Oral candidiasis	0 (0.00)	1 (0.13)
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.13)	0 (0.00)
Decreased appetite	5 (2.13)	0 (0.00)
Psychiatric disorders	1 (0.43)	0 (0.00)
Delirium	1 (0.43)	0 (0.00)
Nervous system disorders	5 (2.13)	0 (0.00)
Somnolence	5 (2.13)	0 (0.00)
Eye disorders	0 (0.00)	1 (0.13)
Ocular hyperaemia	0 (0.00)	1 (0.13)
Vascular disorders	3 (1.28)	0 (0.00)
Flushing	1 (0.43)	0 (0.00)
Pallor	2 (0.85)	0 (0.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.00)	1 (0.13)
Cough	0 (0.00)	1 (0.13)
Gastrointestinal disorders	29 (12.34)	16 (2.11)
Abdominal distension	1 (0.43)	0 (0.00)
Abdominal pain	4 (1.70)	1 (0.13)
Abdominal pain upper	1 (0.43)	0 (0.00)
Constipation	2 (0.85)	0 (0.00)
Diarrhoea	13 (5.53)	10 (1.32)
Nausea	2 (0.85)	0 (0.00)
Vomiting	10 (4.26)	8 (1.05)
Lip blister	1 (0.43)	0 (0.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (3.83)	2 (0.26)
Eczema	1 (0.43)	0 (0.00)
Erythema	3 (1.28)	0 (0.00)
Pruritus	1 (0.43)	0 (0.00)
Rash	4 (1.70)	0 (0.00)
Urticaria	0 (0.00)	2 (0.26)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0.85)	0 (0.00)
Arthralgia	2 (0.85)	0 (0.00)
Renal and urinary disorders	1 (0.43)	1 (0.13)
Enuresis	1 (0.43)	0 (0.00)
Haematuria	0 (0.00)	1 (0.13)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.43)	0 (0.00)
Balanoposthitis	1 (0.43)	0 (0.00)
General disorders and administration site conditions	9 (3.83)	1 (0.13)
Pyrexia	5 (2.13)	1 (0.13)
Thirst	4 (1.70)	0 (0.00)
Investigations	16 (6.81)	0 (0.00)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.43)	0 (0.00)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.43)	0 (0.00)
Blood chloride decreased	2 (0.85)	0 (0.00)
Blood chloride increased	1 (0.43)	0 (0.00)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.85)	0 (0.00)
Eosinophil count increased	4 (1.70)	0 (0.00)
Blood urine present	1 (0.43)	0 (0.00)
Monocyte count increased	1 (0.43)	0 (0.00)
Red blood cells urine positive	1 (0.43)	0 (0.00)
Urinary casts	2 (0.85)	0 (0.00)
White blood cell count decreased	3 (1.28)	0 (0.00)

Incidence of ADRs (%) = [Number of patients with ADRs (number of ADRs)/Number of patients included in the safety analysis] × 100

Table 3. Efficacy by background factor

Background factor	Efficacy (%)	P value
Efficacy analysis set	98.1 (675/688)	
Gender	Male 97.3 (361/371) Female 99.1 (314/317)	χ^2 0.0930
Age (year)	Newborns/infants (<1)	89.2 (33/37)
	Preschool children (≥ 1 -<6)	98.8 (562/569)
	1	97.5 (195/200)
	2	98.4 (123/125)
	3	100 (99/99)
	4	100 (88/88)
5	100 (57/57)	
School children (≥ 6 -<15)	97.6 (80/82)	Fisher 0.0029*
Weight (kg)	≥ 6 -<10	97.0 (97/100)
	≥ 10 -<15	97.6 (322/330)
	≥ 15 -<20	99.4 (167/168)
	≥ 20 -<30	98.8 (79/80)
	≥ 30 -<38	8/8
	Unknown	2/2
Group nursing	No	97.2 (140/144)
	Yes	99.0 (482/487)
	Unknown	93.0 (53/57)
Inpatient/Outpatient	Inpatient	100 (14/14)
	Outpatient	98.1 (661/674)
Type of infection	Bacterial pneumonia	100 (145/145)
	Otitis media	97.7 (506/518)
	Multiple infections	96.0 (24/25)
	Bacterial pneumonia + <i>Mycoplasma</i> infection	3/3
	Bacterial pneumonia + <i>Mycoplasma</i> infection + <i>Chlamydia</i>	1/1
	Bacterial pneumonia + <i>Mycoplasma</i> infection	7/8
	Bacterial pneumonia + Pharyngitis	2/2
	Bacterial pneumonia + Parotitis	1/1
	Bacterial pneumonia + Otitis media	4/4
	Bacterial pneumonia + Tonsillitis	1/1
	Otitis media + Bronchitis	2/2
Otitis media + Acute sinusitis	2/2	
Otitis media + Upper respiratory infection	1/1	Fisher 0.0724
History of present illness	Initial infection	99.5 (378/380)
	Recurrent infection	96.4 (297/308)
Underlying diseases/Complications	No	98.0 (287/293)
	Yes	98.2 (383/390)
	Unknown	5/5
Medical history/Surgical history	No	98.3 (651/662)
	Yes	90.0 (18/20)
	Unknown	6/6
Symptom of nausea/vomiting at the start of medication	No	98.2 (668/680)
	Yes	6/6
	Unknown	1/2
Symptom of joint disorder at the start of medication	No	98.1 (667/680)
	Yes	—
	Unknown	8/8
Medication history of TFLX	No	98.3 (575/585)
	Yes	96.9 (93/96)
	Unknown	7/7

(Continued)

Table 3. (Continued)

Background factor		Efficacy (%)	P value
Efficacy analysis set		98.1 (675/688)	
Reason for use of TFLX	There are patients suffering from the same infection in the home.	100 (20/20)	Fisher 0.4671
	There are patients suffering from the same infection in nursery or kindergarten.	100 (69/69)	
	Previous antibiotics treatment was not effective.	98.4 (362/368)	
	Others	97.0 (224/231)	
Maximum daily dosage (mg/kg)	≥9.4<12	8/8	Fisher 1.0000
	12	98.1 (666/679)	
	>12≤12.6	1/1	
Administration period (day)	≥2<4	94.1 (95/101)	Fisher 0.0095*
	≥5<7	99.3 (406/409)	
	≥8<14	97.7 (170/174)	
	≥15	4/4	
Total dosage (mg/kg)	≥24<60	94.1 (96/102)	Fisher 0.0095*
	≥60<96	99.3 (407/410)	
	≥96<180	97.7 (168/172)	
	≥180	4/4	
	Unknown	—	
Antibiotics administered within 3 months	No	98.8 (162/164)	Fisher 0.4218
	Yes	98.0 (490/500)	
	Unknown	95.8 (23/24)	
Antibiotics administered within 7 days	No	97.8 (271/277)	Fisher 0.3452
	Yes	98.4 (381/387)	
	Unknown	95.8 (23/24)	
Concomitant drugs	No	97.6 (80/82)	Fisher 0.6606
	Yes	98.2 (595/606)	
Antibiotics except TFLX	No	98.3 (624/635)	Fisher 0.2643
	Yes	96.2 (51/53)	

*P<0.05

Efficacy (%) = [effective/(effective + poor)] × 100

Table 4. Clinical efficacy in patients with treatment failure on antibiotics administered within 7 days

Group of antibiotics	Patients	Efficacy of TFLX		Efficacy (%)
		Effective	Poor	
Total ^{a)}	324	318	6	98.1
Penicillin	47	47	0	100
Penicillin combined with a β-lactamase inhibitor	20	19	1	95.0
Cephem	154	150	4	97.4
Carbapenem	10	10	0	100
Penem	13	13	0	100
Macrolide	80	79	1	98.8
Others	0	0	0	—

^{a)}Double count for combination use

本剤の投薬開始1カ月後に実施した1回目のアンケート調査は、808例の対象症例から237例の回答を得た。本剤の投薬後に同じ疾患に感染しなかったと回答した症例が180例(75.9%)であった。関節症状については、症状ありと回答した症例は3例(1.3%)であった。これら3例の関節症状が発現した部位と発現に関与したと考えられる原因は、それぞれ「膝下近くのすね：遊んだ後に痛がった」、「耳：不明」、「足首：熱が出たため(かぜをひ

いた、インフルエンザにかかった等)」であった。

投薬終了1年から2年後の2012年3月に実施した2回目のアンケート調査では、808例の対象症例から168例より回答を得た。本剤投薬後に同じ疾患に感染しなかったと回答された症例は110例(65.5%)であった。1回目のアンケート調査で「関節症状あり」と回答された3例では症状が消失したことを確認したが、別の新たな5例(3.0%)から「関節症状あり」との回答を得た。これ

Table 5. Efficacy by causative organism

Causative organism		Efficacy (%)
Bacterial pathogens detection set		98.0 (98/100)
Monomicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i>	94.7 (18/19)
	<i>H. influenzae</i>	100 (47/47)
	Subtotal	98.5 (65/66)
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	1/1
	Group A <i>Streptococcus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1/1
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	95.2 (20/21)
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	7/7
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	2/2
	<i>H. influenzae</i> + <i>M (B). catarrhalis</i>	2/2
Subtotal		97.1 (33/34)

$$\text{Efficacy (\%)} = [\text{effective}/(\text{effective} + \text{poor})] \times 100$$

Table 6. Eradication by causative organism

Causative organism	Strains	Bacteriological efficacy		Eradication (%)
		Eradication	Persistence	
Bacteriological efficacy analysis set	23	21	2	91.3
<i>S. pneumoniae</i>	8	7	1	7/8
<i>H. influenzae</i>	15	14	1	93.3

$$\text{Eradication rate (\%)} = [\text{Eradication}/(\text{Eradication} + \text{Persistence})] \times 100$$

Table 7. Ease of administration

Age	Patients (%)							"Easy to take" (%)
	Total	Very easy to take	Easy to take	Neither easy nor hard to take	Hard to take	Unable to take	Unknown	
Compliance analysis set	760	118 (15.5)	547 (72.0)	88 (11.6)	5 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	87.5
Newborns · infants (<1 year)	44	7 (15.9)	30 (68.2)	5 (11.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 —	84.1
Preschool children (≥1 year-<6 years)	617	96 (15.6)	445 (72.1)	71 (11.5)	4 (0.6)	0 —	1 (0.2)	87.7
School children (≥6 years-<15 years)	99	15 (15.2)	72 (72.7)	12 (12.1)	0 —	0 —	0 —	87.9

$$\text{"Easy to take"} : (\text{Very easy to take} + \text{Easy to take})/\text{total} \times 100$$

ら5例の症状発現部位と発現の原因はそれぞれ「足首(2例):熱が出たため、運動をした」、「ひざ(2例):不明」、「ひじ、手首、ひざ(1例):寝ている時に腕や足が痛い痛い」と泣いた。成長痛なのかよくわからない」であった。

なお、1回目および2回目のアンケート調査で「関節症状あり」と回答した8例にはさらに2012年4月に発現状況の把握を目的に追加のアンケート調査を実施し、そのうち7例の関節症状が消失したことを確認した。1例は連絡が取れず、その後の経過は不明であった。回答を得た7例中、3例の痛みの発現部位は「膝下近くのすね」1例、「足首」2例であり、当日のみの持続であり、特に処置せず消失し、本剤との因果関係は否定された。1~2週間程度痛みが持続した症例が2例あり、発現部位は「足

首」、「ひざ」であったが、特に処置せず消失した。1カ月以上痛みが持続した症例が1例あったが、発現部位は「耳」であり、本剤との因果関係は否定された。持続期間がわからないと回答された1例は「ひざ」に痛みが発現したが、特に処置なく消失した。

III. 考 察

本剤開発時の小児臨床試験では235症例を収集したが^{7,8)}、多様な患者背景や多くの併用薬剤が使用される製造販売後の状況を十分反映できているとは言えないことから、市販後の安全性情報の集積が望まれていた。そこで今回、日常診療の使用実態下での本剤の使用状況を確認するため、使用成績調査を実施した。本剤は、耐性菌の増加が臨床的に問題となっている小児の肺炎・中耳炎

Table 8. Status of proper use

Proper use	Total		Bacterial pneumonia		Otitis media		Others		Multiple infections	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Suitable for administration	693 (87.0)	104 (13.0)	133 (83.6)	26 (16.4)	513 (87.1)	76 (12.9)	19 (95.0)	1 (5.0)	28 (96.6)	1 (3.4)
Recurrent infections	353 (44.3)	444 (55.7)	18 (11.3)	141 (88.7)	320 (54.3)	269 (45.7)	5 (25.0)	15 (75.0)	10 (34.5)	19 (65.5)
Antibiotics administered within 3 months	577 (72.4)	220 (27.6)	120 (75.5)	39 (24.5)	413 (70.1)	176 (29.9)	17 (85.0)	3 (15.0)	27 (93.1)	2 (6.9)
Previous antibiotics treatment within 7 days was not effective	425 (53.3)	372 (46.7)	108 (67.9)	51 (32.1)	288 (48.9)	301 (51.1)	12 (60.0)	8 (40.0)	17 (58.6)	12 (41.4)
There were patients suffering from the same infection in nursery or kindergarten	78 (9.8)	719 (90.2)	9 (5.7)	150 (94.3)	66 (11.2)	523 (88.8)	2 (10.0)	18 (90.0)	1 (3.4)	28 (96.6)
History of adverse drug reactions with antibiotics	22 (2.8)	775 (97.2)	1 (0.6)	158 (99.4)	21 (3.6)	568 (96.4)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	29 (100)
There were patients suffering from the same infection in the home	10 (1.3)	787 (98.7)	2 (1.3)	157 (98.7)	8 (1.4)	581 (98.6)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	29 (100)

Table 9. Questionnaire result

Schedule/Target	No. of responses	Question	Answer	No. of cases (%)
One month after the initiation of treatment 808	237	1. Have you often (many times) suffered from pneumonia (including cough, high fever) and otitis media before taking "OZEX fine granules"?	Yes	141 (59.5)
			No	88 (37.1)
			I don't know	8 (3.4)
		2. After taking "OZEX fine granules", did you suffer from pneumonia (including cough, high fever) and otitis media again?	Yes	57 (24.1)
			No	180 (75.9)
		3. Did you have symptoms such as pain, swelling, or lack of joint movement to date after taking "OZEX fine granules"?	Yes	3 (1.3)
Part: Cause	Shin just below the knee (1 case): It was painful after playing. Ear (1 case): Unknown Ankle (1 case): Because of fever			
March 2012 (One to two years after the end of treatment) 808	168	1. After treatment with "OZEX fine granules" was finished, did you suffer from pneumonia (including cough, high fever) and otitis media to date?	Yes	58 (34.5)
			No	110 (65.5)
		2. Did you have any symptom such as pain, swelling, or lack of joint movement to date after treatment with "OZEX fine granules" was finished?	Yes	5 (3.0)
			Part: Cause	Ankle (2 cases): Because of fever, Exercising Knee (2 cases): Unknown Elbow, wrist, knee (1 case): Unknown whether it might be growing pains
		No	163 (97.0)	

へ効果が期待される一方、既存のキノロン系薬で認められた幼若動物に対する関節毒性⁶⁾や海外小児臨床試験での筋骨格系障害の発現率上昇の報告から¹⁰⁾、関節症状等の副作用の発現が懸念されていた。また、小児臨床試験結果^{7,8)}から、悪心または嘔吐の発現も懸念点であった。そこで、小児臨床試験での発現率が成人での集積情報(錠剤)と比較して高かった「悪心」または「嘔吐」を、また幼若動物に対するキノロン系薬に特有な副作用である

「関節症状」⁶⁾を重点調査項目に設定し、積極的な情報収集を行った。

本調査の副作用発現率は2.77% (21/759例)であり、臨床試験時の副作用発現率の26.38% (62/235例)より低かった。「悪心」または「嘔吐」の副作用は、嘔吐が1.05% (8件)であり、悪心は認められなかった。また、下痢の発現も1.32% (10件)であり、臨床試験時の5.53% (13/235例)より大幅に低かった。医療現場において、胃腸障

害のリスクを考慮して、十分な注意喚起がされたためと考えられた。なお、もう一つの重点調査項目に設定した関節症状の副作用は認められなかった。

承認時には報告されていないが本調査で報告されている副作用は、蕁麻疹が0.26% (2/759例)、口腔カンジダ症、眼充血、咳嗽、および血尿がそれぞれ0.13% (1/759例)であった。いずれも頻度は低く、かつ、本剤に特異的にみられる副作用である可能性は低いと考えた。

患者背景別副作用発現率では「年齢」および「投薬期間」で副作用発現率に有意差が認められた。年齢別では新生児・乳児(1歳未満)が最も高い副作用発現率を示したが、すべて非重篤で、回復または軽快していることから、特に問題となるものではないと判断した。また、投薬期間区別では2日以上4日以下の副作用発現率が高かった。発現した副作用はほとんどが投薬3日後までに発現しており、副作用が発現した時点で投薬を中止する症例が多かったため、結果的に投薬期間が短い群で副作用発現率が高くなったと考えられた。発現した事象は嘔吐5件、下痢3件、咳嗽、眼充血、血尿、発熱、腹痛、蕁麻疹各1件であり、薬剤の蓄積に起因して発現したと思われる副作用は認められなかった。本調査の結果より、本剤による副作用発現状況は既存の抗菌薬と同程度であり¹¹⁻¹⁴⁾、その発現頻度も高くはなかったことから、安全性に特段の問題はないと考えた。

関節症状については、本剤の投薬後に実施したアンケート調査で「関節症状あり」との回答があった8例に対して行った追加アンケート調査で回答を得た7例は本剤との因果関係はないと判断されたことや、特に処置なく症状が消失したことから、現時点では臨床で大きな問題となるものではないと判断した。「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」¹⁵⁾、「小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版」¹⁶⁾で推奨されている cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の高用量投与における CDTR-PI の細菌性肺炎および急性中耳炎の有効率はそれぞれ100% (14/14例)、89.9% (71/79例)であり¹⁷⁾、本剤は同等の効果を示した。

本剤は、セフェム系無効例に対して97.4% (150/154例)、マクロライド系無効例に対して98.8% (79/80例)の有効率を示し、前投与抗菌薬無効例に対しても良好な効果を有することが確認された。本剤は、セフェム系やマクロライド系と作用機序が異なり、薬剤交差耐性を示さないことから、薬剤選択の幅を広げる有用な薬剤となることが期待される。

S. pneumoniae および *H. influenzae* に対する細菌学的効果(消失率)は有効率と同様の良好な結果が得られた。これらの菌のなかに耐性菌が存在したかについては本調査ではMICを測定するものではなかったため不明だが、近年、小児の肺炎および中耳炎の主要原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の耐性化が臨床的に問題

となっている状況下においても、本剤は多剤耐性菌を含むこれら菌種による小児の肺炎・中耳炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

小児領域の経口薬では、期待される薬効を十分に発揮させるために服薬コンプライアンスが重要である。本調査での服薬性は「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」の症例の合計が87.5%であり、セフェム系薬のなかで服薬性の評価の高い cefdinir 細粒と同程度であった¹⁸⁾。年齢別でも大きな違いはなく、良好な服薬性を示した。

現在、小児に用いることのできるキノロン系薬は norfloxacin と本剤だけであり、成人に比べて使用頻度の低いことが耐性菌の頻度の低い一因と考えられるが、今後、ジェネリック品等の安価な製剤が市場に導入されることで使用頻度が増加し、小児領域においても耐性菌の出現が危惧される。本剤の使用上の注意にある「本剤の使用に際しては、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用すること」を今後も順守し、耐性菌に対する効果ならびに耐性菌出現の抑制のためにも適正使用を推進する必要がある。今回われわれの定義した適正使用の条件に該当する症例は87.0%であり、医療現場においては適正な投与対象が選択されていることが確認できた。

以上、本剤には安全性および有効性で特筆すべき問題は認められず、有用性が確認されたものの、小児領域感染症に薬剤耐性菌が蔓延している現在、本剤は適正使用を推進し大切に利用すべき薬剤と考えられた。

謝 辞

オゼックス®細粒小児用の使用成績調査の実施に際してご協力を賜り、貴重なデータをご提供くださいました先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告：鈴木賢二および砂川慶介は大正富山医薬品株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- 1) 藤森一平, 斎藤 玲, 中山一朗, 富沢磨須美, 武部和夫, 牛村光男, 他: 呼吸器感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin との薬効比較試験成績。日治療会誌 1989; 37: 1086-118
- 2) 河田幸道, 熊本悦明, 土田正義, 阿曾佳郎, 町田豊平, 斉藤 功, 他: 複雑性尿路感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と norfloxacin の比較検討。日治療会誌 1989; 37: 646-69
- 3) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 王 欣暉: 産婦人科領域における T-3262 の臨床応用。日治療会誌 1989; 36: 1209-13
- 4) 高橋 久, 呉 貴郷, 奥田 賢, 久木田淳, 大畑弘幸, 木村康隆, 他: 浅在性化膿性疾患に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin の二重盲検比較試験。日治療会誌 1989; 37: 796-837
- 5) 藤巻一雄, 能見寿彦, 浜名洋子, 三橋 進, 井上松久: T-3262 の *in vitro* および *in vivo* における細菌学的評価。日治療会誌 1988; 36 (S-9): 1-18

- 6) 古坊真一, 福田 均, 小崎 司, 阿久根淳, 三善隆広: 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。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 12-23
- 7) 岩田 敏, 岩井直一, 尾内一信, 坂田 宏, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 32-49
- 8) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 泰地秀信, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 50-68
- 9) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春日恒和, 佐藤吉壮, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 10) Noel G J, Bradley J S, Kauffman R E, Duffy C M, Gerbino P G, Arguedas A, et al: Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 879-91
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 川又さおり, 山田 均, 佐藤吉和, 笹川裕次, 岩間康弘, 松本正人: 小児急性中耳炎患者を対象とした Cefditoren pivoxil 小児用細粒の安全性および有効性の検討。*Jpn J Antibiot* 2010; 63: 207-23
- 14) 藤澤利行, 鈴木賢二, 伊藤靖浩, 近藤清隆, 大鹿正紀, 小関晶嗣, 他: 小児急性中耳炎に対する faropenem 小児用製剤 (ファロム[®]ドライシロップ小児用 10%) の有効性・安全性・服用性の検討。日化療会誌 2011; 59: 474-85
- 15) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 編: *Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2011*, 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 東京, 2011
- 16) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版, 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, 東京, 2009
- 17) 砂川慶介, 尾内一信, 鈴木賢二, 堀 誠治: Cefditoren pivoxil 細粒高用量の小児における細菌性肺炎, 急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎を対象とした臨床試験。日化療会誌 2012; 60: 478-91
- 18) 藤井良知, 吉岡 一, 奥野晃正, 藤田晃三, 室野晃一, 丸山静男, 他: 小児科領域における Cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価。*Jpn J Antibiot* 1993; 46: 95-114

Evaluation of safety and efficacy of tosufloxacin granules for children in bacterial pneumonia and otitis media

Satoshi Iwata¹⁾, Kenji Suzuki²⁾, Shinichiro Takayama³⁾ and Keisuke Sunakawa⁴⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology, The Second Hospital, Fujita Health University

³⁾ Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development

⁴⁾ The Kitasato Institute, Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences

We conducted a postmarketing surveillance of tosufloxacin granules (OZEX[®] fine granules 15%), an oral quinolone antibacterial agent for children, between March 2010 and March 2011 to evaluate the safety, efficacy, and compliance in patients with bacterial pneumonia or otitis media.

Of 808 patients enrolled, 797 from whom survey forms were collected were analyzed. Of these 797 patients, there were a total of 760 patients included in the compliance analysis, 759 in the safety analysis, 688 in the efficacy analysis, 100 in the clinical efficacy analysis by causative organism, and 20 in the bacteriological efficacy analysis.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 2.77% (21/759), and the major ADRs were gastrointestinal disorders including diarrhea in 16 patients (2.11%). Nausea/vomiting and joint disorders were intensively investigated. Vomiting was reported in 8 patients (1.05%), which was not clinically significant. No joint disorders were reported.

The overall efficacy rate was 98.1% (675/688). The efficacy rate by the type of infection was 100% (145/145) for bacterial pneumonia and 97.7% (506/518) for otitis media.

The eradication rates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* which are major causative organisms in pediatric infections of pneumonia and otitis media were 7/8 and 93.3% (14/15), respectively.

The compliance was good in 87.5% of the patients (665/760).

Overall, OZEX[®] fine granules 15% showed good safety, efficacy, and compliance. These results indicate that OZEX[®] fine granules 15% is a useful agent in children with pneumonia or otitis media. We consider that we should maximize the value of OZEX[®] fine granules 15% with promotion of the proper use.