

【原著・臨床】

小児市中肺炎に対する tosufloxacin 細粒小児用 15% の有効性・安全性の臨床評価

坂田 宏¹⁾・岩田 敏²⁾・尾内 一信³⁾・佐藤 吉壮⁴⁾・津村 直幹⁵⁾・砂川 慶介⁶⁾¹⁾ 旭川厚生病院小児科*²⁾ 慶應義塾大学医学部感染症学教室³⁾ 川崎医科大学小児科学教室⁴⁾ 富士重工業健康保険組合太田記念病院⁵⁾ 久留米大学医学部小児科学教室⁶⁾ 北里大学感染制御研究機構

(平成 26 年 4 月 28 日受付・平成 26 年 6 月 26 日受理)

Tosufloxacin tosilate hydrate 細粒小児用 15% (TFLX 細粒) の有効性・安全性を評価し、小児の市中肺炎治療における TFLX 細粒の位置づけを検討することを目的として本研究を実施した。参加した医療機関は 15 施設で、2010 年 8 月から 2012 年 12 月に受診した 16 歳未満の市中肺炎患児を対象とした。感染症重症度は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 (GL2007) の判定基準に従うとしたが、本研究中に小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 (GL2011) が公表され、重症度の評価が大きく変わったことから、その検証も合わせて実施した。臨床効果等は小児科領域抗菌薬臨床試験の判定基準に従った。104 例が登録され、有効性解析対象症例は 95 例、安全性解析対象症例は 102 例であった。

有効率は全体で 94.7% (90/95 例)、そのうち細菌性肺炎が 97.7% (43/44 例)、マイコプラズマ肺炎が 96.3% (26/27 例) であった。初期治療で耐性菌感染が疑われる場合での有効率は 94.5% (69/73 例)、マクロライド耐性が疑われるマイコプラズマ肺炎の児では 100% (15/15 例) であった。感染症重症度別では GL2007 の基準で評価すると軽症 96.2% (25/26 例)、中等症 90.0% (27/30 例)、重症 97.4% (38/39 例) であった。GL2011 の基準で評価すると軽症 97.7% (43/44 例)、中等症 92.2% (47/51 例) であった。副作用発現率は 8.8% (9/102 例) であり、その内訳は下痢・軟便が 6.9% (7/102 例)、臨床検査値異常が 2.0% (2/102 例) であった。関節に関する副作用はなかった。

以上より、TFLX 細粒は小児市中肺炎の児に対しての有効性および安全性が確認された。

Key words: tosufloxacin, child, community-acquired pneumonia

近年、小児の市中肺炎の重要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* において penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 株、*Haemophilus influenzae* において β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) 株、 β -lactamase positive clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) resistant (BLPACR) 株といった耐性菌が増加している。さらに、*Mycoplasma pneumoniae* においてもマクロライド耐性株の増加が問題になっている¹⁾。

このような状況のなか、tosufloxacin tosilate hydrate 細粒小児用 15% (TFLX 細粒) は、フルオロキノロン系薬として 2009 年に本邦で初めて小児の細菌性肺炎、中耳炎の適応を取得し、2010 年より発売されている。TFLX 細粒は小児感染症の主な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対する抗菌活性に優れ、PRSP や BLNAR および BLPACR などの耐性菌に対しても良好な抗

菌力を有している。製造販売承認時の小児を対象とした臨床試験では、細菌性肺炎および中耳炎に対する有効率はそれぞれ 100% (48/48 例)、96.9% (157/162 例) であった^{2,3)}。さらに製造販売後調査でも細菌性肺炎に対して 100% (145/145 例)、中耳炎に対して 97.7% (506/518 例) といずれも高い有効性を示した⁴⁾。

抗菌薬の適正使用の理念のもと、小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会により小児呼吸器感染症診療ガイドラインが 2004 年に作成された⁵⁾。その後、2007 年⁶⁾と 2011 年⁷⁾に改訂版が公表され、原因菌とその薬剤耐性化の推移、重症度分類に基づいた抗菌薬療法が推奨されている。本研究は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 (GL2007)⁶⁾に基づき市中肺炎の児の重症度を分類し、有効性および安全性を評価することで、肺炎治療における TFLX 細粒の位置づけを検討することを目的として実施した。さらに、本研究中に小児呼吸器感染症

*北海道旭川市 1 条通 24 丁目 111

診療ガイドライン 2011(GL2011)⁷⁾が公表され、TFLX 細粒は「耐性菌が疑われる場合の初期治療薬」、「マクロライド耐性株による *M. pneumoniae* 肺炎の治療薬」の一つとしてとりあげられたが、エビデンスの集積が必要であるとされているため、その検証も併せて実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

本研究は全国の15の小児科施設で実施した。本研究は倫理審査委員会によって承認を受けヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守した。2010年8月から2012年12月までに各施設を受診し、市中肺炎と診断され、GL2007⁶⁾の重症度判定基準で軽症から重症に該当した16歳未満で、保護者に対し本研究の趣旨を説明し参加の同意を文書で取得した児を対象とした。また、可能なかぎり、患児本人よりアセントを文書で取得した。本研究では、①経口抗菌薬による治療で効果が期待できないと考えられる患児、または尿路感染症を合併している患児、②経口投与ができない患児、またはどの薬剤も服用を拒否する患児、③フルオロキノロン系薬にアレルギーの既往歴を有する患児、④TFLX 細粒投与前に抗菌薬が投与され、症状に改善傾向が認められる患児、⑤TFLX 細粒では効果が期待できないウイルス性肺炎等が疑われる患児、⑥その他、担当医師が不適当と判断した患児は対象から除外した。患者登録は中央登録方式で実施した。本研究はUMINに登録番号UMIN000013321で登録されている。

2. 抗菌薬投与

本研究では患児にTFLX tosilate hydrateとして1回6 mg/kg (TFLXとして4.1 mg/kg)を1日2回経口投与した。ただし、上限は1回180 mg、1日360 mg (TFLXとして1回122.4 mg、1日224.8 mg)を超えないこととした。投与期間は原則5日間から10日間とした。

3. 調査項目

本剤投与開始日または前日に患者背景(性別、年齢、体重、外来・入院の区分、集団保育の有無、感染症診断名、現病歴、基礎疾患・合併症、特記すべき既往歴、アレルギー歴・医薬品副作用歴)の調査、胸部画像診断、臨床検査を実施した。本剤投与開始日または前日、および投与終了時または中止時に臨床症状の観察、細菌学的検査、可能なかぎり *M. pneumoniae* および *Chlamydothila pneumoniae* 血清抗体価測定を実施した。*M. pneumoniae* 血清抗体価が微粒子凝集法において単血清で320倍以上または急性期と回復期で4倍以上の上昇を有意とした。*C. pneumoniae* 血清抗体価はELISA法において単血清でIgM抗体がID \geq 1.1の場合を有意とした。なお、検討にあたって *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* などの β -lactam系薬が無効な微生物による肺炎を非定型肺炎としてまとめた。

副作用は投与開始日から投与終了7日~14日後の観察終了時まで調査した。薬剤投与状況(本剤の1日投与

量、投与期間、本剤投与直前の抗菌薬投与、併用薬剤等)は投与開始時から投与終了時または中止時まで調査した。

4. 検査項目

原因微生物の分離、同定は本剤投与前および投与終了または中止時に喀痰または上咽頭ぬぐい液を採取し、北里大学抗感染症薬研究センターで実施した。*S. pneumoniae* はオプトヒン感受性試験(栄研化学株式会社)、胆汁酸試験、ニューモキット(ピオメリユー)にて、*H. influenzae* はXV因子要求試験(OXOID)、ウマ血液寒天培地(栄研化学株式会社)での非溶血性を確認、*M. catarrhalis* はIDテストHN-20ラピッド(日水製薬株式会社)にて同定した。

分離された一般細菌に対するTFLX, levofloxacin (LVFX), garenoxacin (GRNX), cefditoren (CDTR), ceftriaxone (CTRX), erythromycin (EM), CVA/AMPC, tebipenem (TBPM), ampicillin (ABPC), penicillin G (PCG)の抗菌薬感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 微量液体希釈法に準じ⁸⁾、ドライプレート(栄研化学株式会社)を用いて実施した。

M. pneumoniae はPleuropneumonia-Like Organisms (PPLO) 液体培地すなわち、BBL Mycoplasma Broth Base (Becton, Dickinson and Company)に、0.5% グルコース(関東化学株式会社)、0.002% Phenol Red (和光純薬工業株式会社)、2.5% 新鮮酵母エキス(日本甜菜製糖株式会社)、15% ウマ血清(コージンバイオ株式会社)、0.025% 酢酸タリウム溶液(和光純薬工業株式会社)を添加して増菌・分離培養を実施し、同定はPPLO寒天培地(日研生物医学研究所)に発育したコロニーの観察とpolymerase chain reaction (PCR)法⁹⁾にて実施した。TFLX, LVFX, GRNX, EM, azithromycin (AZM), minocycline (MINO)の薬剤感受性測定は、CLSI微量液体希釈法¹⁰⁾に準じ、SP4brothを使用し、ドライプレートにて測定した。また、*H. influenzae*, *M. catarrhalis*の β -lactamase産生性については、ニトロセフィン法(セフィナーゼ:BD)により確認した。*C. pneumoniae*の検出もPCR法により実施した¹¹⁾。

5. 評価判定

投与開始時の感染症重症度をGL2007⁶⁾に従い、専門家により構成された評価委員会で軽症、中等症、重症の3段階で判定した。また、本研究中にGL2011⁷⁾が公表されたことから、GL2011⁷⁾に従った重症度分類も併せて実施した。

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は日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹²⁾に従い評価した。また、安全性については評価委員会で検討した。

Table 1. Patient demographics

Classification	Parameter	Safety	Efficacy	
No. of patients in the analysis		102	95	
Gender	Male/Female	53 (52.0%)/49	49 (51.6%)/46	
Age (years)	Mean	5.6	5.4	
	Median	5.0	4.9	
	Range	0.4-15.4	0.4-14.1	
Weight (kg)	Mean	18.6	18.0	
	Median	17.0	17.0	
	Range	7.6-45.0	7.6-45.0	
Inpatient/Outpatient	Inpatient/Outpatient	19 (18.6%)/83	19 (20.0%)/76	
Attendance at a day nursery	Yes/No	77 (75.5%)/25	71 (74.7%)/24	
Severity of infection (GL2007)	Mild	29 (28.4%)	26 (27.4%)	
	Moderate	34 (33.3%)	30 (31.6%)	
	Severe	39 (38.2%)	39 (41.1%)	
Underlying disease and/or complication	Yes/No	38 (37.3%)/64	37 (38.9%)/58	
Previous antimicrobial treatment	Yes/No	53 (52.0%)/45 (44.1%)	47 (49.5%)/45 (47.4%)	
	Unknown	4 (3.9%)	3 (3.2%)	
Treatment period (days)	Mean	6.3	6.2	
	Median	6	6	
	Range	3-13	3-13	
Body temperature (°C)	Mean	38.5	38.5	
	Median	38.4	38.4	
	Range	36.2-40.6	37.1-40.6	
Laboratory findings before treatment	WBC (/μL)	< 10,000	74 (72.5%)	69 (72.6%)
		10,000 ≤, < 15,000	17 (16.7%)	16 (16.8%)
		15,000 ≤, < 20,000	7 (6.9%)	6 (6.3%)
		20,000 ≤	3 (2.9%)	3 (3.2%)
		Unknown	1 (1.0%)	1 (1.1%)
	CRP (mg/dL)	< 2.0	56 (54.9%)	54 (56.8%)
		2.0 ≤, < 5.0	36 (35.3%)	32 (33.7%)
		5.0 ≤, < 10.0	8 (7.8%)	7 (7.4%)
		10.0 ≤	1 (1.0%)	1 (1.1%)
		Unknown	1 (1.0%)	1 (1.1%)

GL: Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan

II. 結 果

1. 症例構成

本研究に組み入れられた症例は 104 例であった。このうち、初診日以降に来院がない 2 例を除く 102 例を安全性および服用性解析対象とした。また、投与量逸脱 4 例、および前治療薬の効果判定が不能であった 2 例、注射用抗菌薬との併用で有効性評価が不能な 1 例を除く 95 例を有効性解析対象とした。

2. 患者背景

1) 患者背景因子

患者背景を Table 1 に示す。安全性解析対象 102 例の年齢分布は生後 5 カ月から 15 歳までで、そのうち 1 歳以上 6 歳未満が 57.8% (59/102 例)、6 歳以上 16 歳未満が 41.2% (42/102 例) を占めており、中央値は 5.0 歳であった。体重の平均は 18.6 kg であった。投与開始はほとんどが外来診療時であった。基礎疾患は 37.3% (38/102 例) に認められ、内訳は気管支喘息 32 例、アレルギー性鼻炎 4 例、アレルギー性皮膚炎 3 例、中耳炎、咽頭炎、右難聴、

てんかん、染色体異常、発育遅延、副鼻腔炎、扁桃炎各 1 例であった (重複例あり)。抗菌薬の前投与歴があった児は 52.0% (53/102 例) で、そのうちの 51 例が前治療薬無効例と判断された。前治療薬無効例には AMPC, ABPC, clarithromycin, AZM, cefditoren pivoxil (CDTR-PI), cefcapene pivoxil (CFPN-PI), cefdinir, ceftemam pivoxil (CFTM-PI) が投与されていた (重複例あり)。

有効性解析対象のうち、*M. pneumoniae* の分離、*M. pneumoniae* 血清抗体価の有意な上昇、または PCR 法で *M. pneumoniae* 陽性のいずれかが認められた場合をマイコプラズマ肺炎、*C. pneumoniae* 血清抗体価の上昇または PCR 法で *C. pneumoniae* 陽性のいずれかが認められた場合をクラミジア肺炎とした。*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* の診断に加え、一般細菌が分離された場合を混合感染とした。

GL2007⁶⁾と GL2011⁷⁾に基づいて感染症重症度を判定した時の重症度の分布は、GL2007⁶⁾の基準では軽症 27.4% (26/95 例)、中等症 31.6% (30/95 例)、重症 41.1% (39/

Table 2. Pathogens of pneumonia evaluated by clinical efficacy

Pathogen	No. of patients
Bacterial pneumonia	44
<i>Haemophilus influenzae</i>	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3
Other*	4
Two or three species #	7
Unknown	14
Atypical pneumonia	51
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	27
<i>M. pneumoniae</i> + bacteria	13
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + bacteria #	7
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	3
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + bacteria #	1

* : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus* sp.

: The following organisms were detected: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Citrobacter koseri*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

95例)であったが、GL2011⁷⁾の基準で評価すると軽症46.3% (44/95例)、中等症53.7% (51/95例)であり、入院治療が推奨されている中等症以上の割合は減少した。

2) 原因菌の分布

有効性解析対象の市中肺炎95例の内訳は細菌性肺炎が44例、非定型肺炎(混合感染を含む)が51例であった(Table 2)。原因菌(推定原因菌を含む)は、81例より89株検出され、そのうち62株でTFLX細粒投与前後の菌の推移が判明した。非定型肺炎51例のうち*M. pneumoniae*が関与する肺炎は44例、そのうちの27例が*M. pneumoniae*単独の感染と考えられた。*M. pneumoniae*による感染の診断根拠は培養陽性が23例、PCRと血清抗体価の上昇が8例、血清抗体価の上昇のみが9例、PCR陽性のみが4例であった。*C. pneumoniae*による感染は11例で確認され、診断根拠は血清抗体価の上昇のみが9例、PCR陽性のみが2例であった。*C. pneumoniae*単独の感染例は認めなかった。

3) 原因菌の感受性分布

*M. pneumoniae*は培養で23株が分離されたが、10株は増菌しなかったため抗菌薬感受性試験は13株で実施した。*M. pneumoniae*に対するTFLXのMIC₉₀は0.5 µg/mLであり、GRNXに次いで低かった。*H. influenzae*および*M. catarrhalis*に対するTFLXのMIC₉₀は測定した抗菌薬のなかで最も低く、LVFXおよびGRNXと同等で0.06 µg/mL以下であった。*S. pneumoniae*に対するTFLXのMIC₉₀は0.25 µg/mLとGRNXおよびTBPMに次いで低かった(Table 3)。

3. 有効性の評価

1) 疾患別臨床効果

市中肺炎に対する有効率は94.7% (90/95例)であった(Table 4)。その内訳は、細菌性肺炎で97.7% (43/44

例)、混合感染を含めた非定型肺炎で92.2% (47/51例)であった。非定型肺炎のうち*M. pneumoniae*単独感染に対する有効率は96.3% (26/27例)であった。また、投与開始時の体温の平均±標準偏差は38.5±0.70°Cであり、投与開始1日後に37.3±0.75°C、3日後に36.8±0.57°C、投与終了時に36.6±0.44°Cに解熱した。

2) 重症度別臨床効果

GL2007⁶⁾に基づく重症度別有効率は、軽症で96.2% (25/26例)、中等症で90.0% (27/30例)、重症で97.4% (38/39例)であった。GL2011⁷⁾に基づく重症度別有効率は、軽症で97.7% (43/44例)、中等症で92.2% (47/51例)であり、重症に分類された症例はなかった。

3) 背景因子別臨床効果

耐性菌感染疑いの定義については、GL2007⁶⁾に記載がないため、本研究の調査票に記載されているTFLX細粒の使用理由から、①同じコミュニティで感染症がある、②前投与抗菌薬が無効、③繰り返し感染ありのいずれかに該当する症例と定義した。これに該当する症例での有効率は92.6% (75/81例)であった。GL2011⁷⁾で定義されている初期治療で耐性菌感染が疑われる場合での有効率は94.5% (69/73例)、マクロライド耐性が疑われる*M. pneumoniae*による肺炎の有効率は100% (15/15例)であった。

4) 原因菌別臨床効果

有効性解析対象95例のうち、原因菌は81例で検出された(*M. pneumoniae*および*C. pneumoniae*血清抗体価陽性例含む)(Table 4)。投与終了時または中止時の原因菌別有効率は全体で93.8% (76/81例)、単独菌感染で96.0% (48/50例)、複数菌感染で90.3% (28/31例)、*M. pneumoniae*の単独菌感染で96.3% (26/27例)であった。感受性を検討できた*M. pneumoniae*は7例で、EM感受性株の1例のみがやや有効であった。

原因菌の菌消失率は全体で79.0% (49/62株)であった(Table 5)。原因菌別の菌消失率は、*M. pneumoniae*で61.5% (8/13株)、*H. influenzae*で94.1% (16/17株)、*M. catarrhalis*で100% (13/13株)、*S. pneumoniae*で53.8% (7/13株)であった。

*M. pneumoniae*は投与前の培養で23例から検出されたが、投与後にも培養が実施できたのは13例であり、そのうち8例(61.5%)で菌が検出されなかった。PCRの成績では投与前に32例で陽性であったが、投与後には17例(53.1%)が陰性となった。投与後の培養で*M. pneumoniae*が検出され、感受性を測定できた7株のうち、EM感受性株3例中1例、EM耐性株4例中2例が消失した。*C. pneumoniae*はPCR陽性であった2例が投与後にいずれも陰性になった。

4. 安全性の評価

安全性解析対象症例102例中、副作用は9例に9件認められ、副作用発現率は8.8% (9/102例)であった(Ta-

Table 3. Antibacterial activity of TFLX and other agents against clinical isolates

Organism	No. of strains	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	50%	90%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13	TFLX	0.5-0.5	0.5	0.5
		LVFX	1-2	1	1
		GRNX	$\leq 0.03-0.06$	0.06	0.06
		EM	$\leq 0.004->64$	>64	>64
		AZM	$\leq 0.004->32$	>32	>32
		MINO	0.5-1	0.5	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	21	TFLX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		LVFX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		GRNX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		CDTR	$\leq 0.06-0.5$	0.125	0.25
		CTRX	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.25
		EM	0.5-8	4	8
		CVA/AMPC	0.5-32	4	8
		TBPM	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5
		ABPC	0.25-128	4	16
		PCG	0.25->16	4	>16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	14	TFLX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		LVFX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		GRNX	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		CDTR	$\leq 0.06-1$	0.5	0.5
		CTRX	0.25-1	1	1
		EM	$\leq 0.06-0.25$	0.125	0.25
		CVA/AMPC	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5
		TBPM	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		ABPC	0.5-16	8	16
		PCG	2-16	8	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19	TFLX	0.125-0.25	0.25	0.25
		LVFX	1-2	1	2
		GRNX	$\leq 0.06-0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06
		CDTR	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5
		CTRX	$\leq 0.06-1$	0.25	1
		EM	$\leq 0.06->128$	>128	>128
		CVA/AMPC	$\leq 0.06-1$	0.125	0.5
		TBPM	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06
		ABPC	$\leq 0.06-2$	0.25	2
		PCG	$\leq 0.06-1$	0.125	1

EM: erythromycin, AZM: azithromycin, MINO: minocycline, TFLX: tosufloxacin, LVFX: levofloxacin, GRNX: garenoxacin, CDTR: cefditoren, CTRX: ceftriaxone, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, TBPM: tebipenem, ABPC: ampicillin, PCG: penicillin G

ble 6)。内訳は下痢が7例7件、臨床検査値異常2例2件 (ALT 上昇および AST 上昇、各1件) であった。程度は下痢の1例1件が中等度であったが、乳酸菌製剤投与により本剤投与期間中に回復した。その他は軽度であった。TFLX を投与したすべての児で関節症状は認められなかった。

5. 服用性の評価

服用性解析対象症例 102 例中、「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された患児は全体の 72.5% (74/102 例) であった。「内服がきわめて難しい」は1例のみ認められた。

III. 考 察

小児呼吸器感染症診療ガイドラインが GL2007⁶⁾ から GL2011⁷⁾ に改訂された時に、肺炎の重症度分類はこれま

での軽症、中等症、重症、最重症の4つのカテゴリーから、軽症、中等症、重症の3つのカテゴリーに簡素化された。GL2011⁷⁾ では、重症度と治療場の関係が明確化され、外来治療の対象となる軽症の範囲が広がった。本研究においても、GL2007⁶⁾ では注射剤の治療対象の中等症、重症に分類されたが GL2011⁷⁾ では経口剤の治療対象の軽症に分類された症例も多く、GL2011⁷⁾ における軽症での TFLX 細粒の有効率は 97.7% (43/44 例) と高かった。このことより、注射剤の適応と評価されていた症例も TFLX 細粒により外来で十分に治療することが可能であることが示された。

本研究における小児の市中肺炎に対する投与終了時または中止時の有効率は 94.7% (90/95 例) と高かったが、菌消失率は 79.0% (49/62 株) にとどまり、有効率との乖

Table 4. Clinical efficacy classified by the type of pneumonia

Pathogen	No. of patients	Efficacy rate (%)
Total	95	90/95 (94.7%)
Bacterial pneumonia	44	43/44 (97.7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	9/10 (90.0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	6/6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	3/3
Other*	4	4/4
two or three species #	7	7/7
Unknown	14	14/14
Atypical pneumonia	51	47/51 (92.2%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	27	26/27 (96.3%)
<i>M. pneumoniae</i> + bacteria	13	11/13 (84.6%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + bacteria #	7	6/7
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	3	3/3
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + bacteria #	1	1/1

Efficacy rate (%) = Number of patients improved after treatment / Number of patients in whom the clinical efficacy was assessed × 100

* : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus* sp.

: The following organisms were detected: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Citrobacter koseri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. pneumoniae*, and *C. pneumoniae*.

Table 5. Bacteriological examination performed at the end of the treatment

	No. of strains	Eradication rate (%)
Total number of pathogens	62	49/62 (79.0%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	17	16/17 (94.1%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	7/13 (53.8%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	13	13/13 (100%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13	8/13 (61.5%)
Other*	6	5 [#] /6

Eradication rate (%) = Number of strains undetectable after treatment / Number of strains isolated before treatment × 100

* : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* sp., *Citrobacter koseri* and *Pseudomonas aeruginosa*

: Only *P. aeruginosa* was not eradicated.

離が認められた。この乖離の要因の一つとして、小児では成人と異なって、培養検査の検体として喀痰を採取することが難しいことから、本研究では喀痰の他に上咽頭ぬぐい液も培養検査の検体としたため常在菌を検出した可能性が考えられた。小児の呼吸器感染症の主要原因菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* であるが、これらの菌は常在菌としても鼻咽頭にも高率に認められる⁷⁾。そのため、上咽頭ぬぐい液を培養検査材料とした場合、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの菌が病原菌とされるが、小児では病原菌と常在菌が同一の菌種であるため、本来は常在菌であるために抗菌薬が投与されても検出され、見かけ上、菌消失率の低下に関与したと推測される。なお、TFLX 細粒の製造販売承認時の小児肺炎試験における臨床効果の有効率は 100% (48/48 例) であり、菌の消失率は、培養検査材料が喀痰の場合 7/7 株であったの対

し、鼻咽頭ぬぐい液では 66.7% (32/48 株) であった²⁾。

本研究は市中肺炎を対象に 2010 年 8 月より開始されたが、マイコプラズマ肺炎の流行時期であったため、原因が *M. pneumoniae* であった症例が多く登録された。本剤は肺炎が適応症であるが、菌種として *M. pneumoniae* は適応を有していない。しかし、TFLX の *M. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は 0.25~0.5 μg/mL であり¹³⁻¹⁵⁾、実際に小児のマイコプラズマ肺炎に本剤を投与して臨床効果を評価した成績でも有効であったとしている¹⁶⁾。また、本研究終了後に公表された GL2011 追補版では 8 歳未満のマクロライド耐性の *M. pneumoniae* 肺炎の児に TFLX 細粒を使用することが推奨されている¹⁷⁾。本研究においても TFLX の *M. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は 0.5 μg/mL であり、マイコプラズマ肺炎に対する有効率は 96.3% (26/27 例)、菌の消失率は 61.5% (8/13 株) であった。本剤投与後に菌が残存した症例でも、解熱および臨床症状の改善がみられており、再発・再燃も認められず、承認用法・用量内でマイコプラズマ肺炎に対する有効性が期待できると考えた。なお、臨床効果と細菌学的効果に乖離がみられたが、EM および MINO においても同様な現象が報告されている¹⁸⁾。*M. pneumoniae* は近年マクロライド系薬に対する耐性が問題となっており、本研究の分離株においても EM および AZM に高い耐性率を示した。感受性まで検討できた株は 7 株と少なかったが、EM 耐性株でも感受性株でも TFLX 細粒の効果には差が認められなかった。マイコプラズマ肺炎に対して、成人領域ではマクロライド系薬とともにフルオロキノロン系薬が広く使用されている。成人領域でマイコプラズマ肺炎に適応を有するフルオロキノロン系薬は GRNX, sitaflox-

Table 6. Incidence of adverse drug reactions

SOC, HLG PT	n	Adverse drug reactions		
		No. of patients	Incidence (%)	No. of events
Total	102	9	8.8	9
Gastrointestinal disorders	102	7	6.9	7
Diarrhoea	102	7	6.9	7
Investigations	102	2	2.0	2
Hepatobiliary investigations	102	2	2.0	2
Alanine aminotransferase increased	102	1	1.0	1
Aspartate aminotransferase increased	102	1	1.0	1

Incidence (%) = Number of patients with adverse drug reactions / Total number of patients × 100

SOC: System Organ Class, HLG: High Level Group Term, PT: Preferred Term

acin, moxifloxacin, LVFX の 4 剤であるが、いずれも小児には適応を有していない。そのため小児のマクロライド耐性 *M. pneumoniae* による肺炎はテトラサイクリン系薬で治療することになるが、歯牙形成期にある 8 歳未満の小児に投与した場合、歯牙の着色やエナメル質形成不全、一過性の骨発育不全を起こすことがある¹⁷⁾。テトラサイクリン系薬のなかで doxycycline (DOXY) は歯牙への着色が報告されているものの¹⁹⁾、影響が比較的少ない²⁰⁾ことから、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* による肺炎の小児への投与を推奨する報告も認められる^{21, 22)}。しかし、薬剤の影響は乳幼児が成人になって判明するものであり、やはり 8 歳未満の児への使用には十分に配慮が必要である。本研究では TFLX 細粒は MINO と同等の抗菌力と臨床的有効性を示し、小児のマクロライド耐性 *M. pneumoniae* による肺炎の治療に用いられる可能性が示された。

副作用発現率は 8.8% (9/102 例) であり、主な副作用は下痢の 7 例 (6.9%) であった。製造販売承認時の臨床試験における副作用発現率は 26.4% (62/235 例)、下痢・軟便の副作用発現率は 5.5% (13/235 例) であった²³⁾。製造販売後調査では、副作用発現率は 2.8% (21/759 例) であり、下痢・軟便の副作用発現率は 1.3% (10/759 例) であった⁴⁾。下痢・軟便の副作用発現率は、CVA/AMPC では 11.9% (40/337 例)²⁴⁾、TBPM pivoxil では 19.5% (86/440 例)²⁵⁾ であり、小児適応を有する他系統の薬剤と比べ、下痢・軟便の発現率は低かった。本研究で発現した下痢・軟便は重度のものではなく、臨床問題となるものではないと考えた。フルオロキノロン系薬は他系統の薬と比較して筋骨格系障害 (関節痛、関節炎等) の発現率が高かったとする海外からの報告があるが²⁶⁾、本剤の製造販売承認時の小児臨床試験では関節に関連する副作用発現率は 0.9% (2/235 例) であり²²⁾、いずれも軽度で一過性であった。TFLX 細粒もフルオロキノロン系薬であることから関節障害が懸念されていたが、本研究、製造販売承認時の臨床試験、製造販売後調査ともに臨床的に問題となる症例は報告されていない²⁻⁴⁾。また、フルオロキノロン系薬による重大な副作用として報告されている痙攣

や低血糖も認められなかった。

以上より、TFLX 細粒の小児市中肺炎患児に対する有効性および安全性は優れた結果が示された。なお、GL 2011⁷⁾の基準における中等症の外來治療にも臨床的有用性が期待でき、推奨薬剤として妥当であると考えられる。

謝 辞

本研究の実施に際し、ご協力いただいた下記施設の先生方に深謝いたします (順不同、研究実施時の所属)。

旭川厚生病院 五十嵐加弥乃先生、川崎医科大学附属病院 赤池洋人先生、藤本洋樹先生、富士重工業健康保険組合太田記念病院 山藤満先生、馬場啓隆先生、あざがみ小児クリニック 阿座上志郎先生、新潟県立新発田病院 大石智洋先生、独立行政法人労働者健康福祉機構 大阪労災病院 川村尚久先生、外房こどもクリニック 黒木春郎先生、国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院 成相昭吉先生、千葉県こども病院 星野直先生、独立行政法人国立病院機構東京医療センター 松原啓太先生、岡田隆文先生、山本恭平先生、池上千晶先生、独立行政法人国立病院機構栃木医療センター 山口禎夫先生、よこた小児科クリニック 横田隆夫先生、長井小児科医院 長井健祐先生、やまだ小児科クリニック 山田秀二先生、独立行政法人国立成育医療研究センター 高山真一郎先生。また、微生物学的評価でご協力をいただいた北里大学抗感染症薬研究センター 花木秀明先生、崔龍洙先生、鈴木由美子先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：著者、岩田敏、尾内一信、佐藤吉壮および砂川慶介は、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) Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, et al: In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 535-8
- 2) 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
- 3) 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
 - 4) 岩田 敏, 鈴木賢二, 高山真一郎, 砂川慶介: 小児用 tosufloracin 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。日化療会誌 2014; 62: 204-16
 - 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004, 第1版, 協和企画, 東京, 2004
 - 6) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 第1版, 協和企画, 東京, 2007
 - 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011, 第1版, 協和企画, 東京, 2011
 - 8) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-eighth edition, M7-A8. CLSI, Wayne, PA, 2009
 - 9) 佐々木次雄: マイコプラズマ肺炎の細菌学的診断法。日臨微生物誌 2003; 13: 101-6
 - 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial susceptibility testing for human mycoplasmas; Approved guideline, M 43-A. CLSI, Wayne, PA, 2011
 - 11) Kubota Y: A new primer pair for detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction. Microbiol Immunol 1996; 40: 27-32
 - 12) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 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。日化療会誌 2003; 51: 144-51
 - 13) 佐藤弓枝, 松崎 薫, 村岡宏江, 雑賀 威, 長谷川美幸, 小林寅喆: 2003年以降に分離された各種臨床分離株に対する tosufloracin の抗菌活性。日化療会誌 2005; 53: 364-70
 - 14) 神田裕子, 黒坂勇一, 藤川香津子, 千葉めぐみ, 山近伸一郎, 奥村 亮, 他: Sitafloxacin の細菌学的評価。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 1-17
 - 15) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 杉浦陽子, 久田晴美, 水永真吾, 他: Garenoxacin の in vitro 抗菌活性。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 1-20
 - 16) 坂田 宏: 小児のマイコプラズマ肺炎に対する tosufloracin の臨床投与成績。Jpn J Antibiot 2012; 65: 173-9
 - 17) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版 (平成 25 年 2 月 19 日) 小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方。
http://www.jspid.jp/pub/sguideline/2011_tsuihoban.pdf
 - 18) Smith C B, Friedewald W T, Chanock R M: Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. N Engl J Med 1967; 276: 1172-5
 - 19) Ayaslioglu E, Erkek E, Oba A A, Cebecioglu E: Doxycycline-induced staining of permanent adult dentition. Aust Dent J 2005; 50: 273-5
 - 20) Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M: Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 121-6
 - 21) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al: Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 2012; 55: 1642-9
 - 22) Lung D C, Yip E K, Lam D S, Que T L: Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*-associated community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 1396-9
 - 23) 堀 誠治, 入交昭一郎, 小井戸則彦, 砂川慶介: 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 2010; 58 (S-2): 78-88
 - 24) 尾内一信, 岩田 敏, 岡野英幸, 安部博晴: Clavulanic acid/amoxicillin (1:14) 小児用ドライシロップの特定使用成績調査。日化療会誌 2009; 57: 438-52
 - 25) 堀 誠治, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 192-204
 - 26) 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

Efficacy and safety of tosufloxacin tosilate hydrate for the treatment of community-acquired pneumonia in children

Hiroshi Sakata¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Kazunobu Ouchi³⁾,
Yoshitake Sato⁴⁾, Naoki Tsumura⁵⁾ and Keisuke Sunakawa⁶⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 24-111 Ichijo-dori, Asahikawa, Hokkaido, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

³⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

⁴⁾ Fuji Heavy Industries Health Insurance Society Ota Memorial Hospital

⁵⁾ Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

⁶⁾ Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences

The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of tosufloxacin tosilate hydrate fine granules (TFLX fine granules) for pediatric patients and to evaluate the position of TFLX fine granules in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in children. The study was conducted in patients with CAP younger than 16 years of age who visited one of the 15 institutions between August 2010 and December 2012. The severity of infection was classified according to the severity assessment criteria in the Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007 (GL2007). We also examined the Guidelines for Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2011 (GL2011), which were issued during the study, since the method for evaluation of the severity has greatly changed. The clinical efficacy, safety, and compliance of TFLX fine granules were evaluated based on the Criteria for Clinical Evaluation of Antibiotics in Pediatrics.

A total of 104 patients were enrolled in the study. Of these patients, 102 were included in the safety analysis and 95 were included in the efficacy analysis. The overall efficacy rate was 94.7% (90/95) in patients with CAP, 97.7% (43/44) in patients with bacterial pneumonia, and 96.3% (26/27) in patients with mycoplasma pneumonia. The efficacy rate was 94.5% (69/73) in patients suspected of having antibiotic-resistant bacterial infections at the initial treatment and 100% (15/15) in patients with mycoplasma pneumonia who were suspected of having macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection. By the severity of infection based on the GL2007, the efficacy rate was 96.2% (25/26) in mild cases, 90.0% (27/30) in moderate cases, and 97.4% (38/39) in severe cases of pneumonia. Based on the GL2011, the efficacy rate was 97.7% (43/44) in mild, 92.2% (47/51) in moderate cases of pneumonia.

The incidence of adverse drug reactions was 8.8% (9/102): diarrhoea (6.9%, 7/102) and abnormal laboratory values (2.0%, 2/102). No joint-related adverse drug reactions were noted.

Overall, TFLX fine granules showed good efficacy and safety in children with CAP.