

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒 (オゼックス®細粒小児用15%) 使用成績調査における中耳炎に対する有効性・安全性の 検討および使用実態の調査

岩田 昇 藤澤利行 中田誠一 鈴木賢二

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

An investigation of the validity, safety and using situation to otitis media in the using record of OZEX[®] 15%

Noboru IWATA, Toshiyuki FUJISAWA, Seiichi NAKATA, and Kenji SUZUKI

Department of Otorhinolaryngology; Department of Head and Neck Surgery, Fujita Health University Banbuntane Hotokukai Hospital

Tosufloxacin tosilate (Ozex[®] fine granules 15%) (hereinafter, TFLX) was approved for the first time in Japan in October 2009 for use in the treatment of pneumonia and otitis media in children. After it was marketed, information collection was mandated for inclusion criteria, exclusion criteria, etc., as a part of the approval review. Accordingly, the use-results survey was conducted in pediatric patients with otitis media and pneumonia, and the efficacy, safety and appropriate-use conditions of TFLX were confirmed.

The survey was conducted in children younger than 15 years old with otitis media or pneumonia who were treated with TFLX at 174 medical institutions nationwide between March 2010 and March 2011. The survey was focused on the occurrence of nausea, vomiting, and joint symptoms, which occurred more frequently in children as compared to adults at the time of the drug development. Among the patients from whom the survey sheets were collected, the data of 567 patients with otitis media who were included in the safety analysis were summarized and analyzed.

Among the evaluated pediatric patients with otitis media, children who were 3 months or older and younger than 1 year accounted for 5.8%, 1 year to 5 year-old patients accounted for 84.3%, and patients who were 6 years or older and younger than 15 accounted for 9.9%; 55.4% of the patients had recurrent infections.

The incidence of adverse reactions was 2.77% in the patients with otitis media and pneumonia combined (21/759 patients), 2.29% in patients with otitis media, and 3.49% in patients with

pneumonia, showing no significant difference between the patient groups with the two diseases. The incidence of nausea and vomiting, on which as mentioned above, the survey was focused had reduced to 1.05%, falling below 4.07%, the estimated incidence at the time of the drug development. No adverse reactions involving the joints were observed.

The clinical efficacy rate in the patients with otitis media was 97.7% (515/527 patients). When the efficacy rates were assessed by the disease severity (as judged by the attending physician), it was 95.8% in patients with mild disease, 99.3% in those with moderate disease, and 95.7% in those with severe disease; on the other hand, the efficacy rate was 96.2% in patients with recurrent infections and 97.7% in patients in whom the prior medication (during the 7 days before the start of TFLX administration) had no effect, indicating the favorable efficacy of the drug regardless of the severity or recurrent nature of the infections. Clinical efficacy evaluation by the causative agent revealed a clinical efficacy rate of 93.3% against infections caused by *pneumococcus sp.*, 100% against infections caused by *hemophilus influenzae*, and 92.2% against infections caused concurrently by both bacteria, indicating high efficacy rates irrespective of the causative agent.

Thus, favorable effects of TFLX have been observed even after the drug was marketed, and we confirmed the absence of any particular problem in terms of the frequency of nausea, vomiting and joint symptoms, which were of concern at the time of the drug development. In the current era of proliferation of drug-resistant strains of *pneumococcus sp.*, *hemophilus influenzae*, etc., TFLX appears to be a useful drug; therefore, it is essential to avoid its abuse and promote its proper use.

はじめに

近年の耐性菌増加から治療に難渋する小児感染症に対し、2012年1月12日、国内初の小児用ニューキノロン系抗菌薬である、トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒剤（商品名オゼックス®細粒小児用15%，以下本剤と称す）が発売された。これはトスフロキサシンに感性的肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）を含む）、モラクセラ（ブランハマメラ）・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌が適応菌種であり、耳鼻咽喉科領域では小児中耳炎に適応となる。

今回本剤に対する発売後の使用成績調査における中耳炎への有効性と安全性、さらに使用実態について検討したので報告する。

小児急性化膿性中耳炎の原因菌調査

1994年から2007年まで当科で調査した急性化膿性中耳炎の分離菌頻度を示す¹⁾ (Fig. 1)。肺炎球菌検出頻度は増加傾向であり、2007年第4回耳鼻咽喉科領域主要検出菌全国サーベイランスでは34.1%を占め、インフルエンザ菌は2003年までは増加傾向であったが、2007年ではやや減少し24.2%。モラクセラ・カタラーリスは2003年調査で7.1%、2007年は4.4%と減少した、しかし2007年調査ではこれら三菌種で全体の62.7%を占めた。

0歳から19歳までの年齢別分離菌頻度を示す¹⁾ (Fig. 2)。0歳から5歳まではインフルエンザ菌と肺炎球菌の占める割合が多いことが示された。慢性中耳炎の原因となる緑膿菌や真菌は認められなかった。

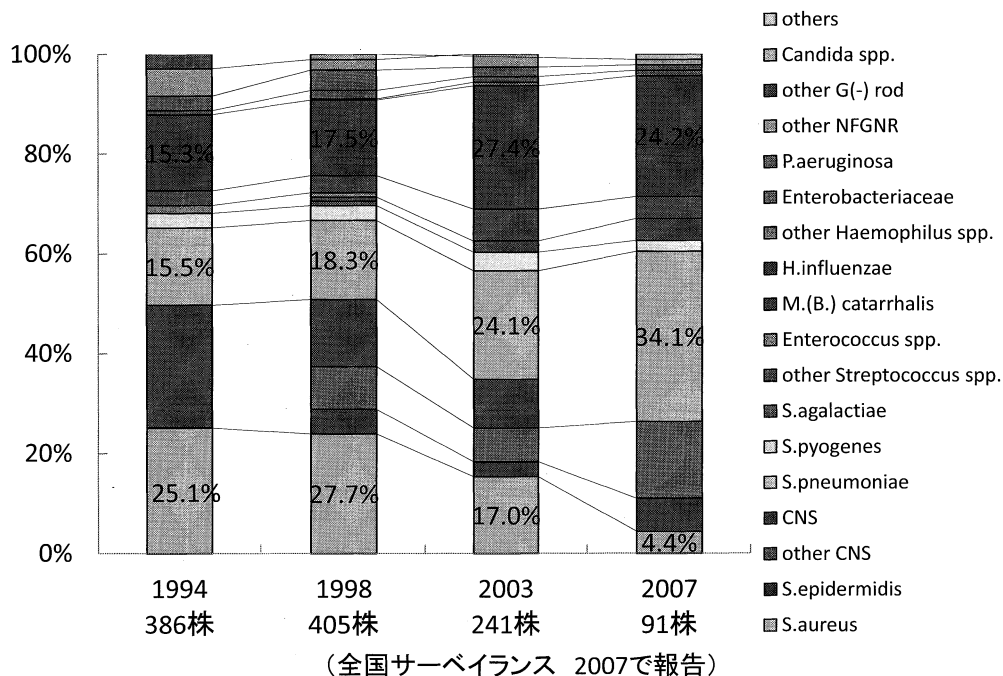


Fig. 1 frequency of separate bacterium in AOM / change of age group

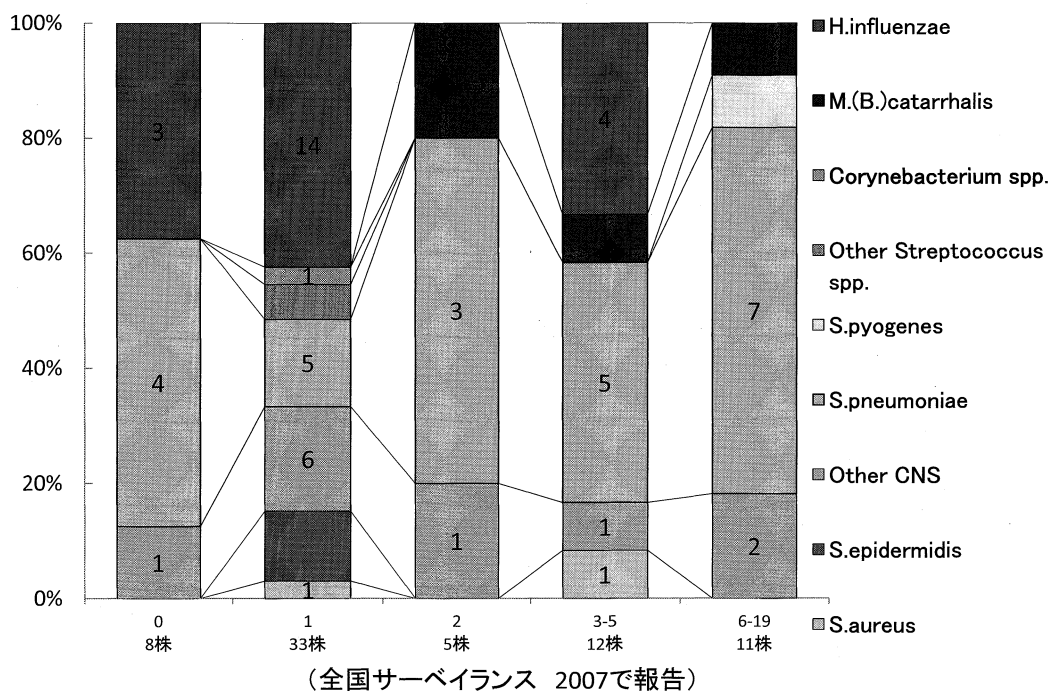


Fig. 2 acute otitis media / separate frequency of age group

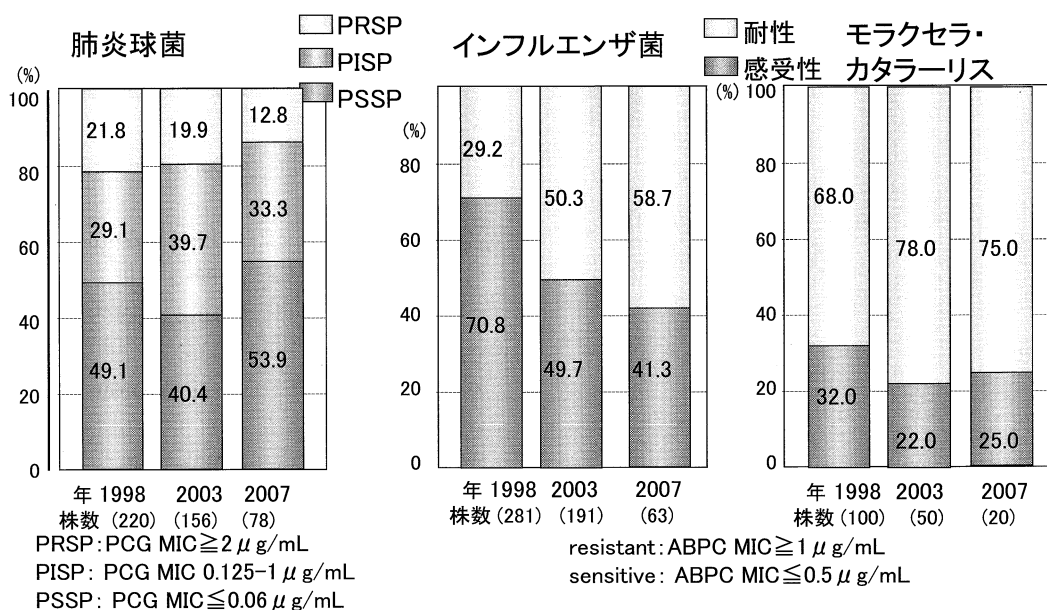
耳鼻咽喉科感染症領域の主要起炎菌における耐性菌分離頻度の推移を示す。肺炎球菌において2007年PRSPは減少傾向にあるが、約半数近くが耐性または中等度耐性を示した。しかしインフルエンザ菌ではβラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)を中心とした耐性菌が2007年で半数を超え、モラクセラ・カタラーリスでは75%が耐性化を占め、両者とも増加傾向にあり、これら3菌全体でみても耐性化が進んでいることが判明した^{1) 2)} (Fig. 3)。よって治療に難渋する症例や再発反復例が増加していることと一致する。

背景と目的

本剤はフルオロキノロン系抗菌薬として2009年10月本邦初の小児中耳炎と肺炎の適応を取得した。承認審査過程で市販後選択基準や除外基準等で患者制限無しでの情報収集を求められた。急性中耳炎を対象とした使用成績調査を実施し、本剤の有効性・安全性を確認することを目的とした。

使用成績調査の概要

調査期間は本剤が発売されてから2か月後の2010年3月1日から2011年3月31日の13か月間。対象は生後3か月から15歳未満の小児急性中耳炎。本剤の安全性を確認するため重点をおいた調査項目に①関節症状(海外で他のキノロン系薬は筋骨格筋系障害発現率が高いとの報告あり)、②悪心・嘔吐(本剤開発時、副作用発現率が成人より高率であった)の2項目を挙げた。患者背景別症例数のまとめをFig. 4に示す。対象は小児急性化膿性中耳炎567人。最多は1歳から5歳の478人で全体の84.3%を占めた。男女比は11:9と男児にやや多い傾向であった。現病歴別では、初回感染が253人、反復感染(過去半年以内に3回以上、1年以内に4回以上罹患)が314人と後者が多い結果となった。本剤投与前3か月以内に他剤前投薬があったのは403人の71.1%であり、耐性菌の増加との関連性が示唆された。



耳鼻咽喉科感染症領域の主要起炎菌の約半数以上が耐性菌

鈴木賢二他: 日耳鼻感染誌26: 1: 15-26, 2008より改変引用

Fig. 3 separative frequency's change in antibiotic-resistant bacteria

症例数		中耳炎(567人)
年齢	3か月～1歳未満	33人(5.8%)
	1歳～5歳	478人(84.3%)
	6歳～15歳未満	56人(9.9%)
性別	男児	312人(55.0%)
	女児	255人(45.0%)
現病歴	初回感染	253人(44.6%)
	反復感染	314人(55.4%)
前投薬抗菌薬 (3か月以内投薬)	なし	143人(25.2%)
	あり	403人(71.1%)
	不明	21人(3.7%)

Fig. 4 the case of patient's background (%)

本剤の臨床効果

担当医判断による重症度において、軽症から重症いずれも95%以上の臨床効果を示し、初回感染に対し99.6%、反復感染に対し96.2%と高い臨床効果を示した。さらに本剤投与前7日間に他剤内服例に対し97.7%と、これも高い効果を示した。

小児中耳炎の耐性化で重要なインフルエンザ菌単独感染例では100% (35/35例)、肺炎球菌単独例では93.8% (15/16例)であり、複数菌(他の菌と前述2菌いずれかが合併感染)混合感染例においても96.4% (27/28例)と高い有効率を示した。

本剤服用中の安全性に対する検討

本剤適応疾患である小児中耳炎と細菌性肺炎に対する投与後の安全性について検討した。

対象症例797例のうち、安全性が確認された759例中21例にFig. 5に示した副作用を認め、その発現率は2.77% (21/759例)であった。下痢・嘔吐などの胃腸障害が2.11% (16/759例)と最多であり、重点項目の嘔吐は8例であり、発現率は1.05%であった。もう一方の重点項目である関節症状は認められなかった。

ま と め

①中耳炎に対する有効率は97.7% (515/527例)であり、重症度や反復感染例に関わらず治療効果は良好であった。

副作用あり・・・2.77%(21/759例)

副作用名	発現例数(%)	発現件数
胃腸障害	16例(2.11%)	下痢(10件)、嘔吐(8件)、腹痛(1件)
皮膚および皮下組織障害	2例(0.26%)	蕁麻疹(2件)
感染症および寄生虫症	1例(0.13%)	口腔カンジダ症
眼障害	1例(0.13%)	眼充血
呼吸器、胸部および循環障害	1例(0.13%)	咳嗽
腎および尿路障害	1例(0.13%)	血尿
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(0.13%)	発熱

※重点調査項目の嘔吐は8件(1.05%)、関節症状は無し
(第7回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 鈴木賢二らより改変抜粋)

Fig. 5 safety of internal using Tosufloxacin tosilate (otitis media, pneumonia)

- ②中耳炎分離菌はS.pneumoniae, H.influenzaeが多く、分離菌別臨床効果は97.5%と良好であった。
- ③副作用発現率は中耳炎と肺炎全体で2.77% (21/759例)であり、重点調査項目である悪心・嘔吐、関節症状にも問題なかった。
- ④中耳炎に対する本剤の有効性が確認できた。引き続き適正使用に努め、耐性菌の蔓延を防止するよう心掛ける必要がある。

参 考 文 献

- 1) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光ほか: 第4回耳鼻咽喉科領域主要検出菌全国サーベイランス結果報告. 耳鼻咽喉科感染症研究会誌. 26: 15-26, 2008.
- 2) 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編集: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版, 金原出版, 2009年, 東京

連絡先: 岩田 昇

〒454-8509

名古屋市市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学坂元文種徳會病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科内

TEL 052-321-8171 FAX 052-331-6843