

リアルワールドデータを用いたピボキシル基を有する抗菌薬の使用実態並びにカルニチン欠乏症発現リスクに関する研究

Research on the Actual Clinical Use of Pivoxil-Conjugated Antibiotics and the Associated Risks of Carnitine Deficiency Using Real-World Data

令和4年度入学 鈴木香帆 (Suzuki, Kaho)

1. 序論

ピボキシル基を有する抗菌薬（PV）はバイオアベラビリティを改善させるため、抗菌成分にピバリン酸を付加した薬剤で、本邦では中耳炎等の感染症の治療に汎用されている。側鎖のピバリン酸を体外へ排出する際にカルニチン抱合が行われることから、PVの副作用としてカルニチン欠乏症が知られているが、その中でも特に小児はもともとの血中カルニチン量が少ないことから、投与した際に重篤なカルニチン欠乏症を伴い、低血糖や痙攣等が副作用として発現する症例が報告されている。2012年4月には医薬品医療機器総合機構から医薬品適正使用のお願いが発出され、PVの小児への使用について注意喚起がなされている。また、同年に公益社団法人日本小児科学会から同様の注意喚起がなされた。現在のところ、小児へのPVの処方実態や処方に伴うカルニチン欠乏症の発現状況、カルニチン欠乏症発現後の治療内容等に関する症例報告は存在するものの、大規模な実態調査は行われていない。また、小児に対して投与される他の抗菌薬と比較した際のPVのカルニチン欠乏症発現リスクについては、低血糖に関して調査した報告はあるものの、カルニチン欠乏症そのものの発現リス

クの検討を目的とした大規模な研究は実施されておらず、その点について明確にする研究報告が求められている。¹⁾ そのため、国立成育医療研究センターが保有する小児医療情報収集システム（Pediatric Medical Information Collection System, P-MICS）を利用し、①PV の処方実態調査、②PV によるカルニチン欠乏症の発現と投与日数の関係及び発現時の検査/治療状況の調査、③PV 投与時のカルニチン欠乏症発現リスク調査を行うこととした。²⁾

2. 研究方法

本研究のデータベースには P-MICS を使用した。P-MICS は全国の小児病院 11 施設、主に小児科を標榜するクリニック 30 施設（2023 年 7 月現在）の電子カルテから網羅的に情報を収集しており、約 71 万人分の医療情報等が含まれている。

PV 処方実態及び PV によるカルニチン欠乏症の発現と投与日数の関係及び発現時の検査/治療状況の調査では P-MICS からデータ期間が 2016 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日のデータのうち、性別/生年月日が不明の症例を除く全ての症例から ATC コード及び YJ コードを用いて、PV の処方が観察される 15 歳未満の症例を研究対象症例データセットとして抽出した。PV 投与時のカルニチン欠乏症発現リスク調査では、P-MICS を利用し後方視的コホート観察研究を実施するため、PV に加え比較対照とする抗菌薬であるアモキシシリン（AM）が処方された 15 歳未満の症例のコホートを抽出した。なお、AM は抗微生物薬適正使用の手引きで中耳炎や咽頭炎等、PV が多く使用される疾患に対して第一選択薬となっていることから、比較対照として選定した。本観察研究では傾向スコア・マッチング法を用いて解析を行った。傾向スコア算出モデルの割当変数を薬剤群とし、共変量には、施設区分、性別、年齢、年齢区分、観察期間の受診回

数、観察期間の処方薬剤数等を使用した。アウトカムは最終投与後 90 日間の有害事象病名データとし、PV 群と AM 群それぞれの有害事象発現例数及び発現割合を比較した。有害事象病名データは PV 又は AM の最終投与から 90 日以内に登録された病名のうち、カルニチン欠乏症及びそれに伴う典型的な症状（低血糖、意識障害、痙攣）の病名データを ICD10 コード用いて抽出し、利用した。

なお、PV によるカルニチン欠乏症の発現と投与日数の関係及び発現時の検査/治療状況の調査では、PV の初回投与前 180 日間のデータが存在しない症例、PV 最終投与後 90 日間のデータが存在しない症例、PV 初回投与前に解析対象とする有害事象と同様の病名が観察された症例、PV 初回投与以前にレボカルニチンの補充投与を受けている症例は除外した。また、PV 投与時のカルニチン欠乏症発現リスク調査では、上記基準に加え、PV と AM 両方の投与が観察された症例を除外した。

データの抽出・加工・統計解析には SAS 9.4 TS Level 1M7 を使用した。

3. 結果

まず調査期間中の年度ごと（同年 4 月から翌年 3 月まで）の PV の処方推移を確認した（図 1）。

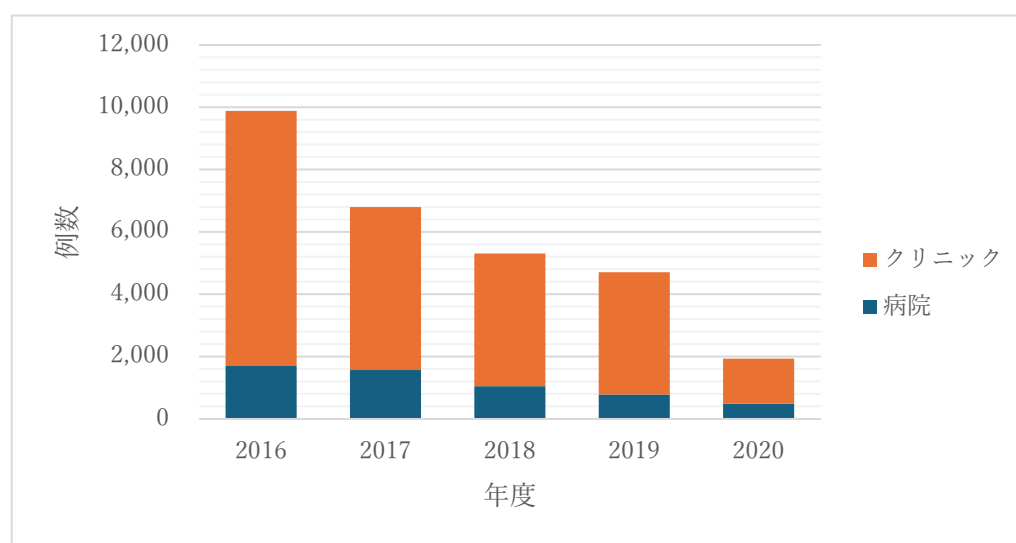


図 1 年度ごとのピボキシル基含有抗菌薬（PV）の処方例数

その結果、調査開始の 2016 年度以降、年々処方例数が減少していることが分かった。

次にカルニチン欠乏症関連の有害事象が発現した症例のうち、発現時の検査/治療状況について調査した。その結果、カルニチン欠乏症の診断がついている症例は少なく、その多くが低血糖と診断されていることが分かった。また、意識障害や痙攣が発現した症例は見られなかった（表 1）。加えて、カルニチン欠乏症及び関連症状が発現した際の検査及び治療について、カルニチン欠乏症と診断された症例のうち、半数の症例でカルニチン検査が行われており、一部の症例でカルニチン補充療法が実施されていたが、低血糖と診断された症例では、カルニチン検査及びカルニチン補充が実施された症例は見られなかった。

表 1 カルニチン欠乏症関連の有害事象の発現例数と有害事象発現時の検査/治療

病名分類	例数 (n = 22,364) n (%)	検査 (n)				治療 (n)			
		アシルカルニチン検査		遊離カルニチン検査		カルニチン血清検査		カルニチン補充	
		有	無	有	無	有	無	有	無
カルニチン欠乏症	14 (0.06)	5	9	5	9	*	*	11	3
低血糖	44 (0.20)	0	44	0	44	0	44	0	44
意識障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*1 例又は 2 例の場合は P-MICS の利用規定に従い、個人情報保護のため、例数にマスキングを行っている。

PV 投与時のカルニチン欠乏症発現リスク調査では、データ抽出の結果、本研究には合計 47,004 例（PV 投与例: 19,110 例, AM 投与例: 27,894 例）が組入れられた。また、マッチング後は両群とも 11,107 例となった。AM を対照群とした傾向スコア・マッチングでは、PV でのカルニチン欠乏症及び関連症状の発現頻度について、AM と比較し有意に高い項目はなかった（表 2）。観察された有害事象のうち、両群共に低血糖が最も多く、次

いでカルニチン欠乏症が多かった。また、意識障害は AM 群でのみ発現し、痙攣は両群共に観察されなかった。

表 2 カルニチン欠乏症関連有害事象に関する傾向スコアマッチング解析結果

AE発現症例 (n = 11,107)		p-Value	OR (95%CI)
n (%)			
PV群	AM群		
カルニチン欠乏症			
6 (0.05)	10 (0.09)	0.3171	0.60 (0.22–1.65)
低血糖			
21 (0.19)	27 (0.24)	0.386	0.78 (0.44–1.38)
意識障害			
0 (0.00)	*	0.3173	NA
痙攣			
0 (0.00)	0 (0.00)	NA	NA
合計			
27 (0.24)	36 (0.32)	0.2562	0.75 (0.45–1.24)

* 1 例又は 2 例の場合は P-MICS の利用規定に従い、個人情報保護のため、例数にマスキングを行っている。AE, adverse event; PV, pivoxil-conjugated antibiotic; AM, amoxicillin; NA, not applicable; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

4. 考察

PV の処方実態について調査した結果、調査開始の 2016 年度以降、年々処方例数が減少していることが分かった（図 1）。これは 2016 年に発行された薬剤耐性（AMR）アクションプランにおいて、抗菌薬の使用方法に関する考え方が周知されたこと等より、抗菌薬の適正使用が促進されたことが一因であると考えられた。

また、低血糖と診断された症例では、カルニチン検査及びカルニチン補充が実施された症例は認められなかったことから、PV 投与時に低血糖が発現した際は低血糖を引き起こす他の要因の有無を確認すると同時に、カルニチン欠乏に起因している可能性があることについて、さらなる注意喚起が必要であると考えられた（表 1）。

PV におけるカルニチン欠乏症及び関連症状の発現頻度については、AM と比較し有意差は認められなかった（表 2）。この結果から、現状に

においては小児における PV 使用時のカルニチン欠乏症の発現リスクは他の抗菌薬（AM）と比較して特段高いものではないことが示唆された。PV の処方件数が年々減少していることも踏まえると、PMDA や日本小児科学会からの注意喚起によって PV 投与時のカルニチン欠乏症の発現の可能性が認知され、適正使用が促進された可能性がある。なお、本研究にはいくつかの Limitation がある。今回の調査では、有害事象の発現頻度を PV 群で 0.06%、AM 群で 0.001%と仮定した場合には十分なサンプル数であったものの、PV での発現頻度がこれ以下であった場合又は AM での発現頻度がこれ以上高かった場合には傾向スコア・マッチングに使用したサンプル数（マッチング後で各群 11,107 例）が、有害事象発現率の検出に不足していた可能性がある。また、各群の患者の疾患背景が異なっていた可能性がある。施設区分や観察期間の受診回数、服用薬剤数等、共変量に患者の疾患背景に影響すると考えられる因子を加えているが、AM は PV よりも使用可能な適応症が多いことも踏まえると、各群の患者の重症度に差があった可能性は否定できない。そのため、今後のさらなるデータ集積の後、再度、検討する必要がある。

本研究より、現状では小児での PV 使用時のカルニチン欠乏症の発現リスクは他の抗菌薬（AM）と比較して特段高いものではないことが示唆された。抗菌薬の適正使用を継続していくことが重要であり、本研究結果は臨床現場での抗菌薬選択及び適正使用推進の一助となると考える。

《参考文献》

- 1) Tatebe Y., Koyama T., Mikami N., Kitamura Y., Sendo T., Hinotsu S., *J. Infect. Chemother.* 26, 86-91 (2020).
- 2) Suzuki-Yoshida K., Nakano K., Nakakuni M., Deguchi N., Mitsui S., Kobayashi S., Yamatani A., Akabane M., *Children.*, 11, 150 (2024).