

【原著・臨床】

Tebipenem pivoxil 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験 (第 II/第 III 相試験)

岩田 敏¹⁾・尾内 一信²⁾・岩井 直一³⁾・渡辺 彰⁴⁾・戸塚 恭一⁵⁾
堀 誠治⁶⁾・相澤 良夫⁷⁾・生方 公子⁸⁾・砂川 慶介⁹⁾

¹⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科

²⁾ 川崎医科大学小児科学講座

³⁾ 元 名鉄病院小児科

⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

⁵⁾ 東京女子医科大学病院感染対策部感染症科

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

⁷⁾ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院消化器・肝臓内科

⁸⁾ 北里大学大学院感染制御科学府病原微生物分子疫学研究室

⁹⁾ 同 感染制御科学府感染症学研究室

(平成 20 年 9 月 26 日受付・平成 20 年 12 月 19 日受理)

新規経口カルバペネム系抗菌薬である tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の小児における細菌性肺炎に対する有効性、安全性、服用性および薬物動態を一般臨床試験で検討した。用法用量および投与期間は、4 mg/kg×2 回/日または 6 mg/kg×2 回/日の 7 日間投与とした。

有効性解析対象 59 例における臨床効果は、有効率 98.3% (58/59) であり、投与群別有効率の内訳は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 100% (35/35)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 95.8% (23/24) であった。喀痰を採取できた 10 例のうち、全例において投与終了時までには喀痰は消失し、細菌学的効果は消失率 100% (16/16) であった。原因菌として、*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の分離頻度が高く、それぞれ 5 株、9 株であった。

安全性解析対象 66 例における自他覚症状に関する副作用発現率は、4 mg/kg×2 回/日投与群が 40.0% (16/40)、6 mg/kg×2 回/日投与群が 30.8% (8/26) であった。また、臨床検査値に関する副作用発現率は、4 mg/kg×2 回/日投与群が 10.0% (4/40)、6 mg/kg×2 回/日投与群が 11.5% (3/26) であった。投与量の増加による発現率の増加は認められなかった。主な副作用は、水様便、泥状便、無形軟便および血小板数増加であった。程度が重度のものはなく、重篤な副作用も認められなかった。

服用性については、両投与群での易服用率は 89.4% (59/66) であり、「飲みにくい」「飲めない」と判定された症例はなかった。

血漿中 TBPM 濃度が測定できた 65 例における薬物動態については、 C_{max} および AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴った増大が認められた。 T_{max} および $t_{1/2}$ は投与量による違いは認められなかった。

以上の結果から、TBPM-PI は小児における細菌性肺炎において、4 mg/kg×2 回/日投与群で高い有効性を期待でき、安全性においても重大な問題はないと考えられた。また、高用量の投与が必要と判断された 6 mg/kg×2 回/日投与群で、CRP 値、白血球数および耐性株の検出率が高かったにもかかわらず高い有効性を示したことから、症状・程度に応じて 6 mg/kg×2 回/日投与も有用であると考えられた。

Key words: tebipenem pivoxil, oral carbapenem, bacterial pneumonia, child

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI, 臨床試験コード: ME1211) は、明治製薬株式会社が開発した経口カルバペネム系抗菌薬である。

TBPM-PI は、C3 位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基をも

つことが構造的な特徴であり、活性本体である TBPM の C2 位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである (Fig. 1)。

TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、*Enterococcus fae-*

cium および *Pseudomonas aeruginosa* など一部の菌種を除く多くの臨床分離株に対し、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬より強く、他の注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示した。特に、近年小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有する。

最近の小児患者を対象とした「肺炎球菌等による市中感染症研究会 (1997年~2000年)」および「上気道細菌叢研究会 (2002年~2004年)」において、中耳炎を含む上気道感染症や細菌性肺炎の原因菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の耐性化が表面化してきており、既存の経口抗菌薬では治療が困難な難治例や遷延例あるいは反復例が増加し、入院での治療や外来での注射用抗菌薬の治療例もみられているのが実状である。

今回、一般細菌によると推定される小児の軽症ないし中等症の肺炎を対象として、TBPM-PI の臨床推奨用量である 4 mg/kg×2回/日投与群および高用量の 6 mg/kg×2回/日投与群における有効性、安全性、服用性および薬物動態を一般臨床試験で評価したので、その試験成績を報告する。本結果は第II相試験および第III相試験の合算である。

なお、本臨床試験は各施設の臨床試験審査委員会の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、平成9年3月27日付 厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」ならびに臨床試験実施計画書を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1. 臨床試験参加施設および実施期間

第II相試験は、全国15施設において2005年12月から2006年6月までの期間に、第III相試験は、全国21施設において2006年10月から2007年2月までの期間に実施した。

2. 対象患者

両臨床試験とも対象疾患は、一般細菌によると推定される軽症ないし中等症の肺炎とした。なお、肺炎の重症度について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」¹⁾を参考に判定した。

選択基準として、以下の条件を設定した。

- ① 臨床症状および検査所見として下記の3項目が認められる患者。
 - Ⓐ 発熱、咳嗽等の呼吸器感染症としての症状が認められる患者。
 - Ⓑ 胸部X線または胸部CT写真により肺炎の所見が認められる患者。
 - Ⓒ 白血球数が10,000/ μ L以上またはCRPが2 mg/dL以上の急性炎症所見が認められる患者。
- ② 同意取得時の年齢が生後6カ月以上16歳未満、体重7 kg以上50 kg未満の外来または入院の患者。また、感染症あるいは合併症の程度が重症であるなど

臨床評価に適さない患者、てんかんなどの痙攣性疾患を有する患者や先天性カルニチン欠乏症を有する患者は、安全性に配慮し対象から除外した。

3. 患者の同意

本臨床試験の実施に先立ち、代諾者より臨床試験の参加について文書で同意を取得した。ただし、7歳以上の患者の場合には、患者本人からもインフォームド・アセントを取得した。さらに、12歳以上の患者の場合には、患者本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得した。

4. 投与方法

1) 第II相試験

6カ月以上16歳未満の患者において、4 mg/kg×2回/日投与群の症例数と6 mg/kg×2回/日投与群の症例数が偏らないように、登録センターが割り付けた。投与期間中の用法用量の変更は行わないものとした。

2) 第III相試験

原則、4 mg/kg×2回/日投与群とした。ただし、症状・程度に応じて6 mg/kg×2回/日投与群とすることができるとした。投与期間中の用法用量の変更は行わないものとした。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

以下に示す薬剤の併用は、投与開始から投与終了・中止時 (最終観察実施対象症例は最終観察日) まで禁止した。

- ①他の抗菌薬 (マクロライドの少量投与、抗結核薬も禁止した。なお、外用剤の使用は可能とした。)
- ②人免疫グロブリン製剤
- ③コロニー刺激因子製剤 (G-CSF等)
- ④バルプロ酸製剤 (抗てんかん薬)
- ⑤全身または吸入投与の副腎皮質ステロイド (ただしプレドニゾン換算量で5 mg/day以下の副腎皮質ステロイド薬を本剤投与開始2週間前から使用し、かつ本剤投与終了まで増量しなければ可とした。)
- ⑥解熱鎮痛薬 (患者の利益性のために頓用での使用は可能とした。ただし、自他覚症状の評価日において評価前6時間以内の使用は不可とした。「頓用」とは、連続・断続にかかわらず、本剤投与中の合計投与日数は3日以内とした。目安として38.5℃以上の発熱が持続する時、1日3回までとし、1日の常用量未満とした。投与間隔は6時間以上空けた。)
- ⑦他の開発中の薬剤・医療器具

6. 観察・検査・調査項目

各観察および検査は、投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時に行った。なお、投与終了例では投与終了7~14日後 (以下、最終観察日) に最終観察を実施した。

1) 患者の背景調査

本臨床試験開始前に、性別、生年月日、身長、体重、入院・外来の別、感染症診断名および重症度、平熱、基礎疾患・合併症、アレルギー、既往歴、前治療歴、手術歴、併用薬・併用療法について調査した。

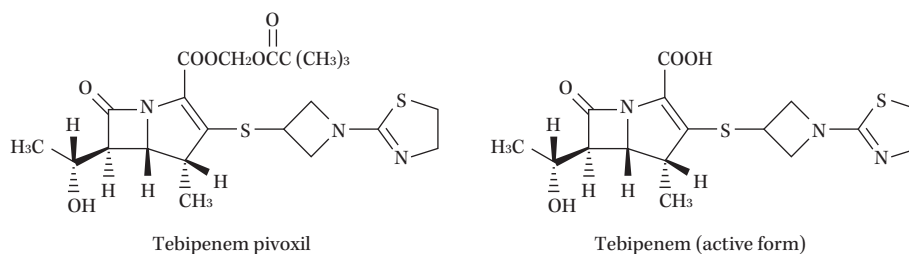


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

2) 臨床症状・所見

投与開始前, 投与3日後, 投与終了・中止時, 最終観察日に, 体温, 咳嗽, 呼吸数, 喀痰, 呼吸困難(努力呼吸), 胸痛, 脱水症状, チアノーゼ, ラ音および元気のなさを観察・調査した。

3) 臨床検査

投与開始前および投与終了・中止時に CRP(定量), 白血球数, 白血球分画, RBC, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, AST, ALT, γ -GTP, T-bil, BUN, 血清クレアチニン, Na, K, Cl を測定した。尿蛋白, 尿糖, 尿ウロビリノゲンにおいては, 可能な症例で実施した。また, 投与3日後および最終観察日においては, 尿蛋白, 尿糖, 尿ウロビリノゲンを除く上記検査を, 必要に応じて実施した。

4) 細菌学的検査

投与開始前, 投与3日後および投与終了・中止時, ならびに原則として最終観察日に喀痰および上咽頭ぬぐい液を採取した。喀痰が採取できない場合, 上咽頭ぬぐい液のみを採取した。なお, 細菌学的検査結果に影響を与えるような処置を検体採取前に行うことは, 禁止とした。検体から分離された細菌の菌種の同定, 菌量の測定および寒天平板希釈法による薬剤感受性測定, Polymerase chain reaction (PCR) 法による細菌およびウイルスの検索^{2,3)}, PCR 法による *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の検索^{4,5)} および生物学的型別試験^{6,7)} は, 集中測定機関(北里生命科学研究所)で実施した。

5) 血漿中/尿中薬物濃度測定

投与開始後から投与終了・中止時までの間のいずれかの一日に, 目安として本剤服薬30分後から3時間後の間に最多5回採血した。また, 採尿可能な症例において, 血漿中薬物濃度測定と同日の本剤服薬後から6時間までの間の随時尿を蓄尿した。血漿中/尿中薬物濃度測定は集中測定機関(株式会社三菱化学ビーシーエル: 現三菱化学メディエンス株式会社)で実施, Liquid chromatograph-mass spectrometry/Mass spectrometry 法⁸⁾で測定した。

6) 免疫学的検査

投与開始前, 投与終了・中止時~最終観察日にマイコプラズマ抗体価(PA: Particle agglutination), クラミジ

アニューモニエ抗体価 IgG, IgA および IgM (EIA: Enzyme immunoassay)用の血液検体を採取した。測定は集中測定機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)にてPA法またはEIA法で実施した。

7) 血清中カルニチン濃度測定

投与開始前および投与終了・中止時に血清中カルニチン濃度測定用の血液検体を採取した。測定は集中測定機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)にて酵素サイクリング法で実施した。

8) 胸部 X 線/胸部 CT 所見

投与開始前, 投与終了・中止時に, 胸部 X 線撮影, 可能であれば胸部 CT 検査を実施した。肺炎スコアは, 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁹⁾の胸部 X 線陰影点数の判定基準に準拠して, 胸部画像所見を判定する評価委員会において判定した。

7. 有効性の判定方法

1) 臨床効果

(1) 投与終了・中止時の臨床効果判定

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師は, 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」¹⁾に基づき, 主要な臨床症状・所見の推移をもとに臨床効果を「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階または「判定不能」で判定した。有効率は, 「著効」または「有効」と判定された症例の割合とした。

(2) 最終観察判定

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師は, 投与終了時に臨床効果が認められ, その後も抗菌薬および併用禁止薬の追加投与の必要性がないと判断した場合について, 投与終了時から最終観察日の臨床症状・所見をもとに原疾患に関する判定を以下の基準で実施した。ただし, 投与終了・中止時に臨床効果が認められず, 他の抗菌薬の追加投与を必要とした場合については「治癒せず」とし, 最終観察日の観察・調査等は実施しなかった。なお, 最終観察日に来院が困難な場合には電話による確認も可能とした。

①治癒: 投与終了時から最終観察日までに, 臨床症状・所見から, 新たな抗菌薬の投与を必要としない場合。
②治癒せず: 投与終了時から最終観察日までに,

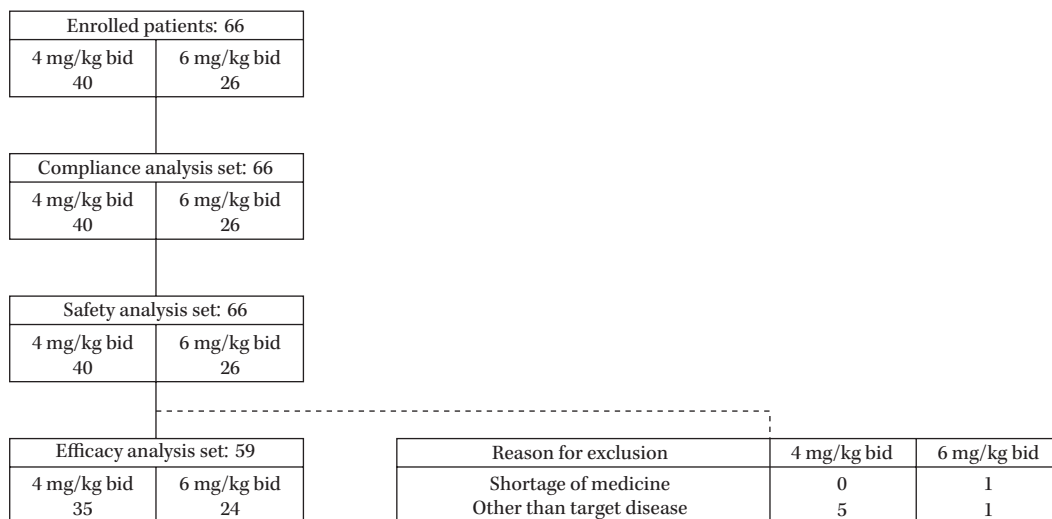


Fig. 2. Analysis population.

原疾患に対して新たな抗菌薬の投与を必要とした場合。③判定不能：上記のいずれの判定もできない場合、原疾患以外に対して他の抗菌薬、併用禁止薬が投与された場合。

なお、治癒率は、「治癒」と判定された症例の割合とした。

2) 細菌学的効果

(1) 原因菌

喀痰から検出された菌（Geckler 分類における検体性状も加味した）。

(2) 推定原因菌

上咽頭ぬぐい液から検出された菌のなかから、以下の基準を満たした菌。

① *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が白血球浸潤像を伴って菌量が（++： $1 \times 10^3 \sim 9.6 \times 10^3$ CFU/sample）以上で検出された場合。② *Moraxella catarrhalis* が白血球浸潤像を伴って菌量が（++）以上で検出され、かつ貪食像を伴って検出された場合。③その他、効果判定委員会で推定原因菌とすべきと判断された場合。

(3) 細菌学的効果判定基準

消失率は、「陰性化」と判定された菌株数の割合とした。

①陰性化：原因菌が、本剤投与後に消失した場合。なお、本剤投与後に臨床症状の改善とともに喀痰消失した場合は、「陰性化」として取り扱った。②存続：原因菌が本剤投与後に消失しなかった場合。③判定不能：種々の理由で上記のいずれの判定もできない場合

8. 安全性の判定方法

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、有害事象と TBPM-PI との因果関係を「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」の4段階または「判定不能」で判定した。また、有害事象の

程度は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁾に従い、「軽度」「中等度」「重度」の3段階で判定した。

便性状については「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁾に準じ、「正常便」「有形軟便」「無形軟便」「泥状便」「水様便」の5段階による判定を行い、無形軟便、泥状便および水様便を有害事象とした。ただし、投薬前の便性状と変化がない場合は、有害事象として取り扱わなかった。臨床検査の基準値および検査項目ごとの異常変動の有無に関する判定は、原則として、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁾に従った。

TBPM-PI との因果関係が「なし」以外の有害事象を「副作用」（臨床検査値異常変動も含む）として取り扱った。

9. 服用性の判定方法

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁾に基づき、投与終了・中止時における本剤の服用性を、「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段階または「不明」で判定した。易服用率は、「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された症例の割合とした。

10. 症例の取扱い

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が各評価項目を判定した後、臨床試験終了後に多施設での判定を統一する目的で設置した評価委員会（効果判定委員会）を開催し、症例およびデータの妥当性の検討、確認を行った。なお、効果判定委員会において判定内容の妥当性について指摘事項が生じた場合は、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が指摘内容を考慮のうえ再判定し、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師による判定結果を最終判定として採用した。

Table 1. Patient profiles

Item		Patients (%)			Test ^{a)}
		4 mg/kg bid (N = 35)	6 mg/kg bid (N = 24)	Total (N = 59)	
Gender	Male	15 (42.9)	13 (54.2)	28 (47.5)	Fisher p = 0.4359
	Female	20 (57.1)	11 (45.8)	31 (52.5)	
Age (yr)	≥ 6 < 16	5 (14.3)	6 (25.0)	11 (18.6)	Fisher p = 0.6138
	≥ 3 < 6	16 (45.7)	9 (37.5)	25 (42.4)	
	≥ 0.5 < 3	14 (40.0)	9 (37.5)	23 (39.0)	
Body weight (kg)	≥ 7 < 10	5 (14.3)	4 (16.7)	9 (15.3)	Fisher p = 0.2928
	≥ 10 < 20	25 (71.4)	15 (62.5)	40 (67.8)	
	≥ 20 < 30	4 (11.4)	1 (4.2)	5 (8.5)	
	≥ 30 < 50	1 (2.9)	4 (16.7)	5 (8.5)	
Category	Inpatient	9 (25.7)	9 (37.5)	18 (30.5)	Fisher p = 0.3950
	Outpatient	26 (74.3)	15 (62.5)	41 (69.5)	
Severity of infection	Mild	13 (37.1)	6 (25.0)	19 (32.2)	Fisher p = 0.4019
	Moderate	22 (62.9)	18 (75.0)	40 (67.8)	
Type of infection	Monomicrobial	15 (42.9)	10 (41.7)	25 (42.4)	Fisher p = 0.6336
	Polymicrobial	8 (22.9)	8 (33.3)	16 (27.1)	
	Unknown	12 (34.3)	6 (25.0)	18 (30.5)	
Medical history	No	18 (51.4)	17 (70.8)	35 (59.3)	Fisher p = 0.1806
	Yes	17 (48.6)	7 (29.2)	24 (40.7)	
Underlying disease and/or complication	No	17 (48.6)	9 (37.5)	26 (44.1)	Fisher p = 0.4358
	Yes	18 (51.4)	15 (62.5)	33 (55.9)	
Previous antimicrobial treatment	No	25 (71.4)	12 (50.0)	37 (62.7)	Fisher p = 0.1092
	Yes	10 (28.6)	12 (50.0)	22 (37.3)	

^{a)}Fisher: Fisher's exact test

II. 結 果

1. 症例構成

1) 症例の内訳

本剤が投与されたのは66例であり、内訳は4 mg/kg×2回/日投与群で40例、6 mg/kg×2回/日投与群で26例であった。これら全例を服用性解析対象および安全性解析対象とした。安全性解析対象66例のうち、対象外疾患6例、服薬量未達症例1例を除いた59例を有効性解析対象とした(Fig. 2)。なお、中止例は4例であり、中止理由としては「対象外疾患」が3例、「除外基準に抵触」が1例であった。

2) 患者背景

(1) 患者背景因子

有効性解析対象59例における両投与群の患者背景および投与開始前の臨床症状・所見を示した(Tables 1, 2)。

投与の内訳は、59例中4 mg/kg×2回/日投与群が59.3% (35/59)、6 mg/kg×2回/日投与群が40.7% (24/59)であった。肺炎の重症度は4 mg/kg×2回/日投与群では軽症37.1% (13/35)、中等症62.9% (22/35)であるのに対し、6 mg/kg×2回/日投与群では軽症25.0% (6/24)、中等症75.0% (18/24)であった。

有効性解析対象における症例の背景を投与群で比較すると、肺炎の重症度に関連する臨床検査項目であるCRP

および白血球数の投与前値について、4 mg/kg×2回/日投与群ではCRP 5 mg/dL以上が28.6% (10/35)、白血球数15,000/μL以上が40.0% (14/35)に対して、6 mg/kg×2回/日投与群ではCRP 5 mg/dL以上が45.8% (11/24)、白血球数15,000/μL以上が41.7% (10/24)であり、6 mg/kg×2回/日投与群においてCRP 5 mg/dL以上の症例の割合が多かった。

(2) 原因菌および原因菌(推定原因菌を含む)の分布
原因菌および原因菌(推定原因菌を含む)の菌株単位の内訳を示した(Table 3)。原因菌(推定原因菌を含む)は*S. pneumoniae* 36.8% (21/57)、*H. influenzae* 52.6% (30/57)の2菌種で89.4%を占めた。

また、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁰⁾によって定められたMICおよびPCR法で解析した耐性機序に基づく遺伝子型で分類した(Tables 4, 5)。

S. pneumoniae のbenzylpenicillin (PCG)に対する耐性株(I+R)の割合は71.4% (15/21)であったが、21株すべてがPCG耐性に寄与するPBPのアミノ酸置換を有していた。また、*S. pneumoniae* のclarithromycin (CAM)に対する耐性株(R)の割合は90.5% (19/21)であり、耐性株のすべてがermBもしくはmefAを保有していた。*H. influenzae* のampicillin (ABPC)に対する耐性株(I+R)の割合は53.3% (16/30)であり、73.3% (22/30)

Table 2. Patient profiles

Item		Patients (%)			Test ^{a)}
		4 mg/kg bid (N = 35)	6 mg/kg bid (N = 24)	Total (N = 59)	
Highest body temperature (°C)	- < 38	12 (34.3)	7 (29.2)	19 (32.2)	Fisher p = 0.8474
	38- < 39	13 (37.1)	9 (37.5)	22 (37.3)	
	39- < 40	9 (25.7)	6 (25.0)	15 (25.4)	
	40-	1 (2.9)	2 (8.3)	3 (5.1)	
CRP (mg/dL)	- < 2	6 (17.1)	3 (12.5)	9 (15.3)	Fisher p = 0.3208
	2- < 5	19 (54.3)	10 (41.7)	29 (49.2)	
	5- < 10	9 (25.7)	7 (29.2)	16 (27.1)	
	10-	1 (2.9)	4 (16.7)	5 (8.5)	
	Mean S.D.	4.08 2.79	5.70 3.34	4.74 3.10	t p = 0.0484
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	- < 10	12 (34.3)	1 (4.2)	13 (22.0)	Fisher p = 0.0208
	10- < 15	9 (25.7)	13 (54.2)	22 (37.3)	
	15- < 20	9 (25.7)	7 (29.2)	16 (27.1)	
	20-	5 (14.3)	3 (12.5)	8 (13.6)	
	Mean S.D.	13.22 5.35	14.63 3.82	13.79 4.80	t p = 0.2699
Respiration rate (times/min)	No data	1 (2.9)	1 (4.2)	2 (3.4)	Fisher p = 0.9215
	- < 30	17 (48.6)	12 (50.0)	29 (49.2)	
	30- < 40	8 (22.9)	5 (20.8)	13 (22.0)	
	40- < 50	7 (20.0)	4 (16.7)	11 (18.6)	
	50- < 60	1 (2.9)	2 (8.3)	3 (5.1)	
	60-	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	
Cough	Mild	12 (34.3)	7 (29.2)	19 (32.2)	Fisher p = 0.7804
	Severe	23 (65.7)	17 (70.8)	40 (67.8)	
Sputum	No	5 (14.3)	9 (37.5)	14 (23.7)	Fisher p = 0.0612
	Yes	30 (85.7)	15 (62.5)	45 (76.3)	
Dyspnea	No	25 (71.4)	17 (70.8)	42 (71.2)	Fisher p = 1.0000
	Yes	10 (28.6)	7 (29.2)	17 (28.8)	
Chest pain	No data	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.7)	Fisher p = 0.5565
	No	34 (97.1)	21 (87.5)	55 (93.2)	
	Mild	1 (2.9)	2 (8.3)	3 (5.1)	
Dehydration	No	32 (91.4)	18 (75.0)	50 (84.7)	Fisher p = 0.1392
	Yes	3 (8.6)	6 (25.0)	9 (15.3)	
Cyanosis	No	35 (100.0)	24 (100.0)	59 (100.0)	
Rales	No data	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.7)	Fisher p = 0.8177
	No	8 (22.9)	4 (16.7)	12 (20.3)	
	Mild	18 (51.4)	14 (58.3)	32 (54.2)	
	Severe	9 (25.7)	5 (20.8)	14 (23.7)	
Cheerlessness	No	14 (40.0)	5 (20.8)	19 (32.2)	Fisher p = 0.1606
	Yes	21 (60.0)	19 (79.2)	40 (67.8)	

^{a)}Fisher: Fisher's exact test, t: Student's t-test

が ABPC 耐性に寄与する *ftsI* 遺伝子変異によるアミノ酸置換を有していた。

投与群別における *S. pneumoniae* の PCG に対する耐性株 (I+R) の割合は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 60% (6/10)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 81.8% (9/11) であり、*H. influenzae* の ABPC に対する耐性株 (I+R) の割合は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 38.9% (7/18)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 75.0% (9/12) であった。いずれの菌についても 6 mg/kg×2 回/日投与群において耐性株 (I+R) の割合が高かった。

(3) 原因菌の感受性分布

検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤感受性分布を示した (Table 6, Fig. 3, Fig. 4)。

S. pneumoniae に対する TBPM の MIC の範囲は 0.002~0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ は 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、感受性を測定した薬剤のうち最も強い抗菌力を示した。*H. influenzae* に対する TBPM の MIC の範囲は 0.008~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、感受性を測定した薬剤のうち、最も感受性の優れていた cefditoren (CDTR) の 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に次ぎ、meropenem (MEPM)

Table 3. Causative organisms

Organism	Causative organism (N = 16)	Causative organism + presumed Causative organism (N = 57)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (31.3%)	21 (36.8%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	9 (56.3%)	30 (52.6%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0.0%)	3 (5.3%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (12.5%)	3 (5.3%)

Table 4. *S. pneumoniae* resistance distribution

Resistance		4 mg/kg bid (N = 10)	6 mg/kg bid (N = 11)	Total (N = 21)	Test ^{a)}
CLSI (PCG) ^{b)}	S	4 (40.0)	2 (18.2)	6 (28.6)	Fisher p = 0.5902
	I	5 (50.0)	7 (63.6)	12 (57.1)	
	R	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (14.3)	
Genotype of penicillin-binding proteins	gPISP (2x)	5 (50.0)	2 (18.2)	7 (33.3)	Fisher p = 0.2248
	gPISP (1a + 2x)	2 (20.0)	2 (18.2)	4 (19.0)	
	gPISP (2x + 2b)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (9.5)	
	gPISP (2b)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	
	gPRSP (1a + 2x + 2b)	2 (20.0)	5 (45.5)	7 (33.3)	
CLSI (CAM) ^{c)}	S	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)	Fisher p = 1.0000
	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	R	9 (90.0)	10 (90.9)	19 (90.5)	
Macrolide-resistance genotype	Negative for mechanisms tested	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)	Fisher p = 0.6594
	ermB	5 (50.0)	8 (72.7)	13 (61.9)	
	mefA	4 (40.0)	2 (18.2)	6 (28.6)	

gPISP (2x): genotypic penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae* (penicillin-binding protein 2x)

gPISP (1a + 2x): genotypic penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae* (penicillin-binding protein 1a + 2x)

gPISP (2x + 2b): genotypic penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae* (penicillin-binding protein 2x + 2b)

gPISP (2b): genotypic penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae* (penicillin-binding protein 2b)

gPRSP (1a + 2x + 2b): genotypic penicillin-resistant *S. pneumoniae* (penicillin-binding protein 1a + 2x + 2b)

^{a)} Fisher: Fisher's exact test

^{b)} Classified by MIC to PCG: $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ as susceptible (S), $0.125\text{--}1 \mu\text{g/mL}$ as intermediate (I), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ as resistant (R)

^{c)} Classified by MIC to CAM: $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ as susceptible (S), $0.5 \mu\text{g/mL}$ as intermediate (I), $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ as resistant (R)

と同等であった。

2. 有効性の評価

1) 臨床効果

有効性解析対象における投与終了・中止時の臨床効果を示した (Table 7)。有効率は、4 mg/kg × 2 回/日投与群では 100% (35/35)、6 mg/kg × 2 回/日投与群では 95.8% (23/24)、両投与群では 98.3% (58/59) の有効率であった。

有効性解析対象における原因菌 (推定原因菌を含む) 検出有無別の投与終了・中止時の臨床効果を示した (Table 8)。有効率は、原因菌 (推定原因菌を含む) 検出症例で 97.6% (40/41)、原因菌 (推定原因菌を含む) 不明症例で 100% (18/18) であり、原因菌 (推定原因菌を含む) 検出の有無により、有効率に大きな違いは認められなかった。

有効性解析対象における最終観察判定について、「治癒せず」と判定された症例は 3 例であった。この内訳は、投与終了時に臨床効果が認められず他の抗菌薬の追加投与を必要とした症例が 1 例、最終観察日に「治癒せず」と判定された症例が 2 例あった。治癒率は 94.4% (51/54) であった。

2) 細菌学的効果

有効性解析対象における投与終了・中止時の細菌学的効果の消失率は、100% (16/16) であった。「陰性化」の判定は、すべて臨床症状の改善に伴う喀痰消失によるものであった。

3. 安全性の評価

1) 副作用

本臨床試験で認められた副作用を示した (Table 9)。安

Table 5. *H. influenzae* resistance distribution

Resistance		4 mg/kg bid (N = 18)	6 mg/kg bid (N = 12)	Total (N = 30)	(strains) Test ^{a)}
CLSI (ABPC) ^{b)}	S	11 (61.1)	3 (25.0)	14 (46.7)	Fisher p = 0.0330
	I	2 (11.1)	7 (58.3)	9 (30.0)	
	R	5 (27.8)	2 (16.7)	7 (23.3)	
Genotype of penicillin-binding proteins	gBLNAS	5 (27.8)	2 (16.7)	7 (23.3)	Fisher p = 0.6368
	gLow-BLNAR	3 (16.7)	1 (8.3)	4 (13.3)	
	gBLNAR	9 (50.0)	8 (66.7)	17 (56.7)	
	gBLPACR-II	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	
	gBLPAR	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (3.3)	

gBLNAS: β -lactamase non-producing ampicillin susceptible *H. influenzae*

gLow-BLNAR: β -lactamase-nonproducing and low-level ampicillin-resistant *H. influenzae*

gBLNAR: β -lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae*

gBLPACR-II: β -lactamase positive amoxicillin-clavulanate resistant *H. influenzae* (from BLNAR)

gBLPAR: β -lactamase positive ampicillin resistant *H. influenzae*

^{a)}Fisher: Fisher's exact test

^{b)}Classified by MIC to ampicillin: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ as susceptible (S), $2 \mu\text{g/mL}$ as intermediate (I), $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ as resistant (R)

Table 6. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* drug susceptibility

Tested drug	<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. influenzae</i>			
	No. of strains	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	No. of strains	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
TBPM	21	0.002-0.063	0.008	0.063	30	0.008-0.5	0.125	0.5
AZM	21	0.5-64 <	> 64	> 64	30	1-4	2	4
FRPM	21	0.008-0.5	0.125	0.5	30	0.125-4	1	4
CFDN	21	0.063-16	1	8	30	0.125-16	4	16
CDTR	21	0.031-2	0.25	1	30	0.002-1	0.063	0.25
RKM	7	0.25-32	8	32				
CTX	21	0.063-2	0.5	1	30	0.004-2	0.125	1
CAM	21	0.063-64 <	> 64	> 64	30	4-16	8	16
PCG	21	0.031-2	0.125	2	30	0.25-32	2	8
ABPC	21	0.031-4	0.25	2	30	0.25-16	2	4
AMPC	21	0.016-1	0.125	1	30	0.25-32	4	16
MEPM	21	0.016-0.5	0.063	0.5	30	0.031-0.5	0.125	0.5
PAPM	21	0.002-0.125	0.016	0.063	30	0.125-4	0.5	4

TBPM: tebipenem, AZM: azithromycin, FRPM: faropenem, CFDN: cefdinir, CDTR: cefditoren, RKM: rokitamycin, CTX: cefotaxime, CAM: clarithromycin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem

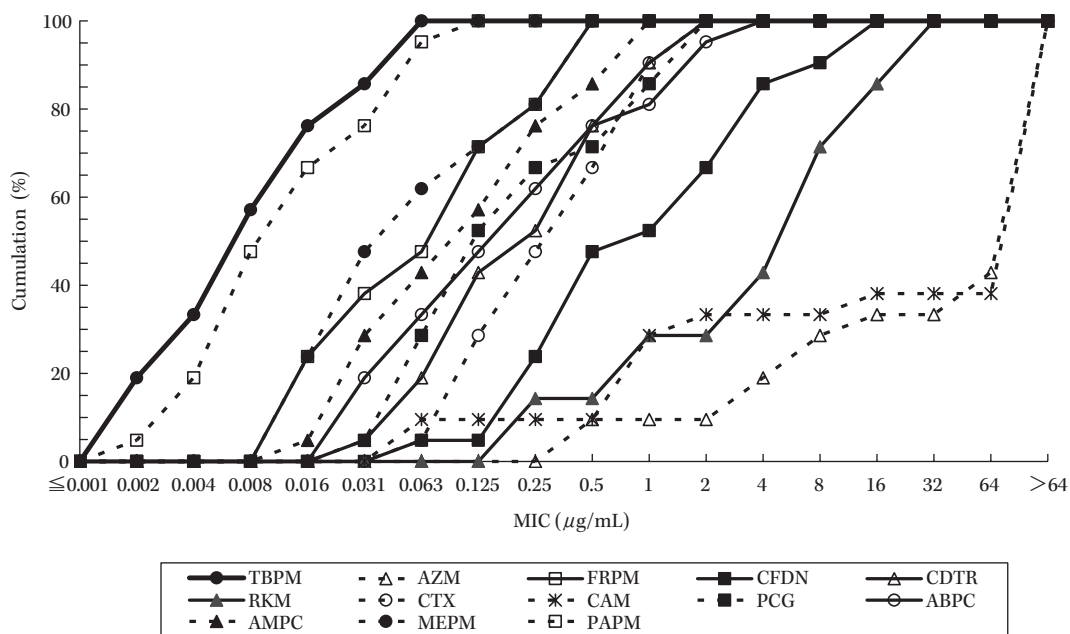
全性解析対象 66 例における自覚症状に関する副作用発現率は 36.4% (24/66), 臨床検査値に関する副作用発現率は 10.6% (7/66) であり, 発現率 5% 以上の副作用とその発現率は, 水様便 16.7% (11/66), 泥状便 10.6% (7/66), 無形軟便 7.6% (5/66), 血小板数増加 7.6% (5/66) であった。

自覚症状に関する副作用発現率は, 4 mg/kg \times 2 回/日投与群が 40.0% (16/40), 6 mg/kg \times 2 回/日投与群が 30.8% (8/26) であった。また, 臨床検査値に関する副作用発現率は, 4 mg/kg \times 2 回/日投与群が 10.0% (4/40), 6 mg/kg \times 2 回/日投与群が 11.5% (3/26) であった。投

与群別による発現率 5% 以上の副作用とその発現率は, 4 mg/kg \times 2 回/日投与群では, 水様便 15.0% (6/40), 泥状便 15.0% (6/40), 無形軟便 7.5% (3/40), 血小板数増加 7.5% (3/40) であり, 6 mg/kg \times 2 回/日投与群では, 水様便 19.2% (5/26), 無形軟便 7.7% (2/26), 血小板数増加 7.7% (2/26) であった。

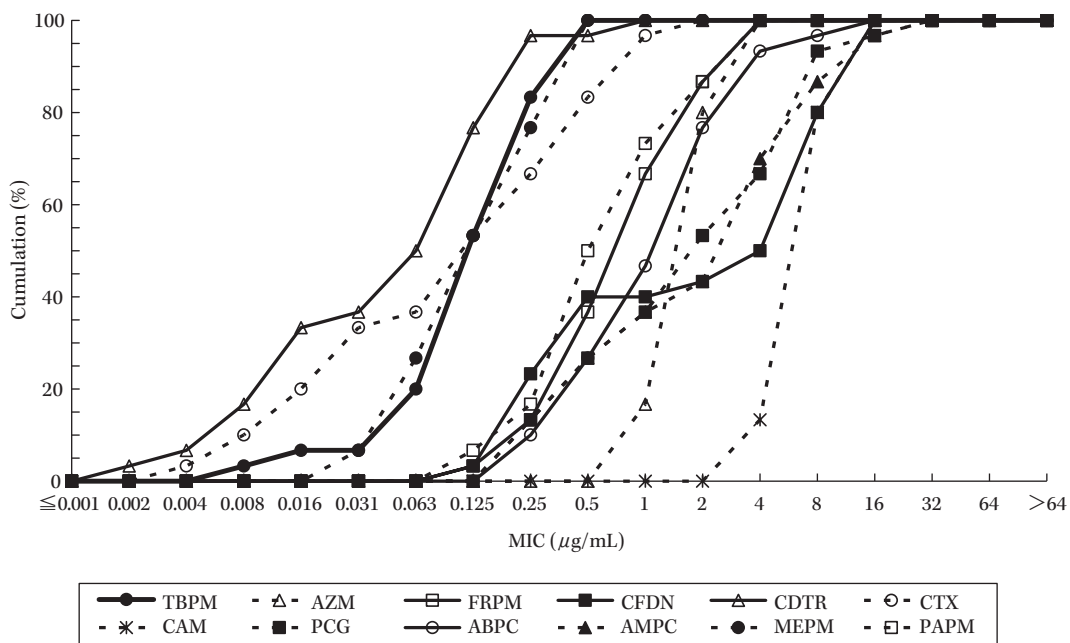
重度と判定された副作用は認められず, 中等度と判定された副作用は水様便のみであった。

なお, 有害事象発現による臨床試験中止症例は 1 例も認められなかった。



TBPM: tebipenem, AZM: azithromycin, FRPM: faropenem, CFDN: cefdinir, CDTR: cefditoren, RKM: rokitamycin, CTX: cefotaxime, CAM: clarithromycin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem

Fig. 3. *S. pneumoniae* susceptibility distribution.



TBPM: tebipenem, AZM: azithromycin, FRPM: faropenem, CFDN: cefdinir, CDTR: cefditoren, CTX: cefotaxime, CAM: clarithromycin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem

Fig. 4. *H. influenzae* susceptibility distribution.

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、4 mg/kg×2回/日投与群1例にインフルエンザ1件、6 mg/kg×2回投与群1例に鼻咽頭炎1件が認められた。両事象とも、患者が症状の経過観

察目的で入院したため、重篤な有害事象となった。

インフルエンザの発現は本剤投与終了から6日経過しており、入院時の検査でインフルエンザA抗原が検出された。インフルエンザの感染は偶発的なものであり、本

Table 7. Clinical efficacy judged at end of treatment

Dose	Efficacy					Efficacy (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
4 mg/kg bid	18	17	0	0	35	100.0
6 mg/kg bid	14	9	0	1	24	95.8
Total	32	26	0	1	59	98.3

Efficacy (%) = number of ("Excellent" + "Good")/number of "Total" × 100

Table 8. Clinical efficacy by major causative organisms at end of treatment

Item			Efficacy					Efficacy (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Causative organisms	Monomicrobial	<i>H. influenzae</i>	9	7	0	1	17	94.1
		<i>S. pneumoniae</i>	4	3	0	0	7	7/7
		<i>S. pyogenes</i>	0	1	0	0	1	1/1
	Polymicrobial	<i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	1	1/1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	7	4	0	0	11	100.0
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2	0	0	0	2	2/2
		<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	0	0	1	1/1
		<i>S. pyogenes</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1	1/1
	Unknown		8	10	0	0	18	100.0

Efficacy (%) = number of ("Excellent" + "Good")/number of "Total" × 100

試験実施医療機関の責任医師は本剤との因果関係を否定した。また、鼻咽頭炎の発現については、本試験実施医療機関の責任医師がウイルス性によるものと考え、本剤との因果関係を否定した。

4. 服用性の評価

全症例 66 例における投与群別および年齢区分別の服用性を示した (Table 10)。

両投与群での易服用率は 89.4% (59/66) であった。4 mg/kg × 2 回/日投与群の 4 例および 6 mg/kg × 2 回/日投与群の 3 例で「ふつう」と判定されたが、「飲みにくい」、「飲めない」と判定された症例はなかった。

5. 薬物動態

1) 各患者の個別 pharmacokinetics (PK) パラメータおよび尿中排泄率の算出

血漿中 TBPM 濃度を測定した 65 例 (4 mg/kg × 2 回/日投与群 40 例, 6 mg/kg × 2 回/日投与群 25 例) について、母集団薬物解析を実施し、薬物動態を検討した。ベイズ法により推定した各症例の薬物動態パラメータを用いて、各症例の投与条件における C_{max} , AUC_{0-24h} , T_{max} および $t_{1/2}$ を算出し、投与群別の平均値と標準偏差を求めた。

4 mg/kg × 2 回/日投与群, 6 mg/kg × 2 回/日投与群において C_{max} はそれぞれ $3.72 \pm 1.75 \mu\text{g/mL}$ および $5.87 \pm 3.17 \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24h} はそれぞれ $10.65 \pm 1.47 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ および $16.11 \pm 4.97 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、投与量の増加に伴った C_{max} および AUC_{0-24h} の増大が確認された。 T_{max} はそれぞれ $0.75 \pm 0.30 \text{ hr}$ および $0.68 \pm 0.26 \text{ hr}$, $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.93 ± 0.59 および $0.89 \pm 0.59 \text{ hr}$ であり、投与量に

よる違いは認められなかった。また、年齢による薬物動態の大きな違いはみられなかった (Table 11)。

また、4 mg/kg × 2 回/日投与群の尿中 TBPM 排泄率を 3 例で算出した。尿中 TBPM 排泄率は、32.7% (2 時間 30 分後) から 57.9% (5 時間 55 分後) であった。

2) Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) パラメータ

血漿中 TBPM 濃度を測定した 65 例のうち、原因菌が検出され、かつ TBPM の MIC を測定した症例において PK-PD パラメータを算出した。

原因菌が検出されかつ TBPM の MIC を測定した 10 例 16 株における PK-PD パラメータ (範囲) は、 AUC_{f0-24h}/MIC が 10~3,400, C_{max}/MIC が 3~1,115, $T > MIC$ が 14~100% であった。

PK-PD パラメータと細菌学的効果および臨床効果の間には、明確な関係は見出せなかった。

III. 考 察

本臨床試験は、TBPM-PI の小児肺炎への有効性、安全性、服用性および薬物動態を検討することを目的として、臨床推奨用法用量である 4 mg/kg × 2 回/日投与、または症状・程度に応じて 6 mg/kg × 2 回/日投与での検討を実施した。

投与終了・中止時の臨床効果の有効率は 98.3% (58/59) であり、今般耐性菌が増加傾向であるにもかかわらず、小児の肺炎に適応を有し現在臨床で使用されている経口抗菌薬の臨床試験時の有効率と比較しても、同程度の効果を示した^{11,12)}。

また、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験

Table 9. Adverse drug reactions

System organ class and preferred term ^{a)}		Patients (%)			Test ^{b)}
		4 mg/kg bid (N=40)	6 mg/kg bid (N=26)	Total (N=66)	
Gastrointestinal disorders	Mushy stool	6 (15.0)	1 (3.8)	7 (10.6)	Fisher p = 0.2306
	Loose bowel	3 (7.5)	2 (7.7)	5 (7.6)	Fisher p = 1.0000
	Stools watery	6 (15.0)	5 (19.2)	11 (16.7)	Fisher p = 0.7405
	Faeces discoloured	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	Fisher p = 1.0000
	Vomiting	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)	Fisher p = 0.3939
Renal and urinary disorders	Chromaturia	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	Fisher p = 1.0000
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	Fisher p = 1.0000
Abnormal findings of laboratory data	Alanine aminotransferase increased	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	Fisher p = 1.0000
	Aspartate aminotransferase increased	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	Fisher p = 1.0000
	White blood cell count increased	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)	Fisher p = 0.3939
	Platelet count increased	3 (7.5)	2 (7.7)	5 (7.6)	Fisher p = 1.0000

^{a)}MedDRA/ J V. 10.0, ^{b)}Fisher: Fisher's exact test

Table 10. Medication compliance

Item		Patients						"Easy to take" ^{a)} (%)	Test ^{b)}
		Very easy to take	Easy to take	Common	Hard to take	Unable to take	Total		
Age (yr)	≥ 6 < 16	4	8	2	0	0	14	85.7	Fisher p = 0.1939
	≥ 3 < 6	7	20	1	0	0	28	96.4	
	≥ 0.5 < 3	5	15	4	0	0	24	83.3	
Dose	4 mg/kg bid	10	26	4	0	0	40	90.0	Fisher p = 1.0000
	6 mg/kg bid	6	17	3	0	0	26	88.5	
Total		16	43	7	0	0	66	89.4	

^{a)}"Easy to take" (%) = number of ("Very easy to take" + "Easy to take")/number of "Total" × 100

^{b)}Fisher: Fisher's exact test

における判定基準¹⁾に基づく、著効経過率(著効/(著効+有効))は4 mg/kg×2回/日投与群 51.4% (18/35), 6 mg/kg×2回/日投与群 60.9% (14/23)であり, 6 mg/kg×2回/日投与群の早期効果が認められた。

現在, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン¹³⁾では, 肺炎に対して年齢別, 重症度別での診療方針が定められている。有効性解析対象 59 例のうち, 小児呼吸器感染症診療ガイドラインの重症度判定で重症度を判定すると, 軽症は 7 例のみであり, 中等症 14 例, 重症 38 例であった。TBPM-PI は, 上記重症度判定における中等症および重症例に対して 100% の有効性を示し, また CRP 10 mg/

dL 以上または白血球数 20,000/μL 以上などの注射剤治療も考慮されるような症例¹⁴⁾(CRP 10 mg/dL 以上かつ白血球数 20,000/μL 以上 1 例, CRP 10 mg/dL 以上 4 例, 白血球数 20,000/μL 以上 7 例) に対しても有効性を示した。これらの症例について, 著効経過率は 4 mg/kg×2回/日投与群では 3/6 であるのに対し, 6 mg/kg×2回/日投与群では 6/6 であり, 注射剤治療も考慮されるような症例に限っても 6 mg/kg×2回/日投与群の早期効果が認められた。以上のことから, 症状・程度に応じて 6 mg/kg×2回/日投与も有用であると考えられた。

安全性解析対象 66 例において, 自他覚症状に関する副

Table 11. Pharmacokinetic parameters

Age group	Age (yr)	Dosage (bid)	n	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-12h} (μg·hr/mL)	AUC _{0-24h} (μg·hr/mL)
≥ 6 < 16	8.75 ± 2.75	4 mg/kg	8	0.86 ± 0.37	3.56 ± 1.92	1.07 ± 0.54	5.98 ± 1.04	11.96 ± 2.08
	9.39 ± 2.45	6 mg/kg	6	0.66 ± 0.14	7.84 ± 4.37	0.78 ± 0.73	10.02 ± 3.89	20.04 ± 7.78
≥ 3 < 6	4.43 ± 0.89	4 mg/kg	18	0.66 ± 0.28	4.00 ± 1.87	0.94 ± 0.75	5.35 ± 0.38	10.69 ± 0.76
	4.38 ± 1.02	6 mg/kg	9	0.73 ± 0.33	5.35 ± 2.32	0.89 ± 0.42	7.81 ± 1.32	15.61 ± 2.63
≥ 0.5 < 3	1.69 ± 0.66	4 mg/kg	14	0.82 ± 0.26	3.46 ± 1.55	0.84 ± 0.36	4.93 ± 0.64	9.85 ± 1.27
	1.58 ± 0.66	6 mg/kg	10	0.65 ± 0.26	5.16 ± 2.84	0.96 ± 0.69	7.10 ± 1.68	14.20 ± 3.37
overall	4.33 ± 2.89	4 mg/kg	40	0.75 ± 0.30	3.72 ± 1.75	0.93 ± 0.59	5.33 ± 0.73	10.65 ± 1.47
	4.46 ± 3.36	6 mg/kg	25	0.68 ± 0.26	5.87 ± 3.17	0.89 ± 0.59	8.06 ± 2.48	16.11 ± 4.97

(mean ± S.D.)

作用のほとんどは下痢・軟便の事象であり、投与群別の下痢・軟便の副作用発現率は、4 mg/kg×2回/日投与群 37.5% (15/40)、6 mg/kg×2回/日投与群 30.8% (8/26) であり、投与量の増加による発現率の増加は認められなかった。年齢区分別の下痢・軟便の副作用発現率は3歳未満 54.2% (13/24)、3歳以上6歳未満 28.6% (8/28)、6歳以上16歳未満 14.3% (2/14) であり、3歳未満での発現率が高く、cefdinir (CFDN) など他の抗菌薬とも同様な発現傾向であった¹⁵⁾。しかし、本臨床試験においては、程度が重度の事象はなく、60.9% (14/23) が投与終了日までに回復していること、ならびに副作用の発現により投与を中止した症例はなかったことから、臨床で大きな問題となるものではないと考えた。

臨床検査値異常変動は、両投与群で 10.6% (7/66) であった。投与群別の臨床検査値に関する副作用発現率は、4 mg/kg×2回/日投与群 10.0% (4/40)、6 mg/kg×2回/日投与群 11.5% (3/26) であり、投与量と副作用発現に相関は認められなかった。

2例以上発現した臨床検査値異常変動として、血小板数増加が4 mg/kg×2回/日投与群に3例、6 mg/kg×2回/日投与群2例の計5例に認められたが、血小板数増加に伴う症状は発現しなかった。血小板数は感染症治療過程において増加することが知られており、感染症のなかでも特に肺炎において増加することが知られている¹⁶⁾。本臨床試験においても、血小板数増加は感染症治療過程によるものと考えられた。なお、追跡調査を実施した3例については最終観察日に回復が確認された。

服用性の検討において、易服用率は両投与群で 89.4% (59/66) であった。小児科領域で使用されている経口抗菌薬である azithromycin, CFDN および cefcapene pivoxil の細粒剤の臨床試験^{17, 18)}における易服用率は、それぞれ 59.8% (359/600)、82.2% (60/73)、66.7% (32/48) であり、本剤の易服用率はこれらの薬剤に比べ高く、小児における服用性が良好で、高い服薬コンプライアンスが期待できる薬剤であると考えられた。

薬物動態では、4 mg/kg×2回/日および 6 mg/kg×2

回/日投与群において、母集団薬物動態解析およびベイズ推定により得られた C_{max} および AUC_{0-24h} は、投与量の増加に伴った増大が確認された。また、今回3つの年齢区分で動態を検討したが、血漿中薬物濃度および薬物動態パラメータ (C_{max} および AUC_{0-24h}) に年齢による大きな違いはみられなかった。

以上を総括すると、TBPM-PI は小児における細菌性肺炎において、4 mg/kg×2回/日投与で高い有効性を示した。また、安全性においても 4 mg/kg×2回/日投与および 6 mg/kg×2回/日投与で臨床上特に問題のある事象は認められなかった。高用量の投与が必要と判断された 6 mg/kg×2回/日投与群で、CRP 値、白血球数および耐性株の検出率が高かったにもかかわらず高い有効性を示したことから、症状・程度に応じて 6 mg/kg×2回/日投与も有用であると考えられた。

謝 辞

本臨床試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の責任医師 (所属は臨床試験実施当時) の先生方に深謝いたします (敬称略)。

JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科: 坂田宏, 社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院小児科: 角谷不二雄, 市立士別総合病院小児科: 平野至規, 独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院小児科: 石澤志信, 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科: 佐藤吉壮, 館林厚生病院小児科: 岡田恭典, 社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院小児科: 野本泰正, 外房こどもクリニック小児科: 黒木春郎, 財団法人博慈会博慈会記念総合病院小児科: 田島剛, 特定医療法人財団慈啓会大口東総合病院小児科: 新納憲司, 国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院小児科: 番場正博, 国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科: 城崎慶治, 新潟県立新発田病院小児科: 田口哲夫・大石智洋, 富山県立中央病院小児科: 畑崎喜芳, 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科: 奥田則彦, 大阪府済生会中津病院小児科: 末廣豊, 独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科: 川村尚久, 川崎医科大学附属病院

小児科：尾内一信，特定医療法人水と会総合病院水島中央病院小児科：田中勲，株式会社麻生飯塚病院小児科：松尾勇作・岩元二郎，公立学校共済組合九州中央病院小児科：徳川健，久留米大学病院小児科：津村直幹，久留米大学医療センター小児科：伊藤雄平

文 献

- 1) 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: 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
- 2) Morozumi M, Nakayama E, Iwata S, Aoki Y, Hasegawa K, Kobayashi R, et al: Simultaneous detection of pathogens in clinical samples from patients with community-acquired pneumonia by real-time PCR with pathogen-specific molecular beacon probes. J Clin Microbiol 2006; 44: 1440-6
- 3) Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, Kobayashi R, Chiba N, Iitsuka T, et al: Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. J Infect Chemother 2007; 13: 305-13
- 4) Nagai K, Shibasaki Y, Hasegawa K, Davies T A, Jacobs M R, Ubukata K, et al: Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and β -lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 915-8
- 5) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Nagai K, Jacobs M R, et al: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. Microb Drug Resist 2003; 9: 39-46
- 6) Sorensen U B S: Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. J Clin Microbiol 1993; 31: 2097-100
- 7) Newman R B, Stevens R W, Gaafar H A: Latex agglutination test for the diagnosis of *Haemophilus influenzae* meningitis. J Lab Clin Med 1970; 76: 107-13
- 8) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H, et al: Population Pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. Drug Metab Pharmacokinet 2008; 23: 434-46
- 9) 日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI (Formerly NCCLS) document M100-S16; 2006
- 11) 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 剤の総合評価. Jpn J Antibiot 1993; 46: 95-114
- 12) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 森 淳夫, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価. Jpn J Antibiot 1995; 48: 921-41
- 13) 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, 協和企画, 東京, 2007; 45-69
- 14) 砂川慶介, 尾内一信: 小児の肺炎, 医菌ジャーナル社, 大阪, 2004; 123-30
- 15) 砂川慶介, 岩田 敏: 小児における抗菌薬投与時の下痢. 化学療法の領域 1998; 14: 1000-7
- 16) 水島 裕, 塩川優一: 炎症と抗炎症療法, 医菌薬出版, 東京, 1982; 57-63
- 17) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 小林正明, 寺嶋 周, 目黒英典, 他: 小児科領域における Azithromycin (細粒剤) の総合評価. Jpn J Antibiot 1995; 48: 1051-73
- 18) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介: 小児の急性上気道感染症に対する cefdinir 細粒および cefcapene pivoxil 細粒の服用性, 有効性および安全性. 日化療会誌 2007; 55: 268-73

An open clinical study of tebipenem pivoxil in children with bacterial pneumonia

Satoshi Iwata¹⁾, Kazunobu Ouchi²⁾, Naoichi Iwai³⁾,
Akira Watanabe⁴⁾, Kyoichi Totsuka⁵⁾, Seiji Hori⁶⁾,
Yoshio Aizawa⁷⁾, Kimiko Ubukata⁸⁾ and Keisuke Sunakawa⁹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

³⁾ Formerly, Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

⁴⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁵⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

⁶⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

⁷⁾ Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Jikei University Aoto Hospital

⁸⁾ Laboratory of Molecular Epidemiology for Infectious Agents, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

⁹⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We conducted an open clinical study of a new oral carbapenem antibacterial agent, tebipenem pivoxil (TBPM-PI), in pediatric patients with bacterial pneumonia to assess efficacy, safety, medication compliance, and pharmacokinetics. Dosage and administration were 4 mg/kg bid or 6 mg/kg bid, and treatment was 7 days.

Clinical efficacy in 59 subjects was 98.3% (58/59), and efficacy by treatment group was 100% (35/35) in the 4 mg/kg bid group and 95.8% (23/24) in the 6 mg/kg bid group. In 10 subjects from whom sputum could be collected, sputum had disappeared by the end of administration. Bacteriological eradication was 100% (16/16). Isolation frequency was high for *Streptococcus pneumoniae* (5 strains) and *Haemophilus influenzae* (9 strains) as causative organisms.

The incidence of drug-related adverse reactions associated with subjective symptoms/objective findings in 66 subjects for safety analysis was 40.0% (16/40) in the 4 mg/kg bid group and 30.8% (8/26) in the 6 mg/kg bid group. The incidence of drug-related adverse reactions associated with abnormal changes in laboratory data was 10.0% (4/40) in the 4 mg/kg bid group and 11.5% (3/26) in the 6 mg/kg bid group, showing no increase in incidence with dosage increase. Common adverse drug reactions included stools watery, mushy stool, loose bowel, and platelet count increase. No severe or serious adverse drug reactions were seen.

Drug compliance in both groups was 89.4% (59/66), and no administration was judged "Hard to take" or "Unable to take."

Concerning pharmacokinetics in 65 subjects for whom plasma TBPM concentrations could be measured, C_{max} and AUC_{0-24h} increased with dosage. No difference in T_{max} or $t_{1/2}$ depended on dosage.

Results suggest that TBPM-PI could be expected to show high efficacy at 4 mg/kg bid in pediatric patients with bacterial pneumonia and no significant safety problems. High efficacy was shown in patients requiring a high dose and given 6 mg/kg bid despite high CRP, WBC, and detection of resistant strains, and administration of 6 mg/kg bid was judged to be useful depending on symptom and severity.