

【原著・臨床】

Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討

堀 誠 治¹⁾・砂 川 慶 介²⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座*²⁾ 北里大学大学院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 15 日受理)

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の安全性プロファイルの確認を目的として、小児を対象とした臨床試験の安全性解析対象である 440 例について解析を実施した。

1. 自覚症状に関する有害事象について

安全性解析対象 440 例の自覚症状に関する有害事象発現率は 46.6% (205/440)、副作用発現率は 23.0% (101/440) であった。有害事象の程度は軽度および中等度が 9 割以上を占めており、重度の事象と評価されたものはいずれも水様便であった。重篤な有害事象は 3 例 3 件が認められ、いずれもウイルス感染による偶発的な事象であり TBPM-PI との因果関係は否定された。主な有害事象は下痢・軟便で、その他に嘔吐、鼻咽頭炎が認められた。痙攣の報告は認められなかった。

2. 下痢・軟便の副作用について

安全性解析対象 440 例の下痢・軟便の副作用発現率は 19.5% (86/440) であった。年齢群別では、3 歳未満で発現率が高い傾向が認められ、また中等度および重度と評価されたものの占める割合が高かった。重度の事象を含め、脱水状態など全身状態に影響を及ぼすような事象は認められず、投与中止にいたった下痢・軟便の副作用は中等度の 1 例のみであった。

3. 臨床検査値異常について

臨床検査値異常解析対象 432 例の臨床検査値に関する有害事象発現率は 6.3% (27/432)、副作用発現率は 5.3% (23/432) であった。主な有害事象は血小板数増加、血中尿素増加、好酸球百分率増加であった。

以上の結果より、国内外で初めて開発された経口カルバペネム系抗菌薬である TBPM-PI の安全性プロファイルは、既存のカルバペネム系を含む β -ラクタム系抗菌薬と異なるものではなく、臨床問題となる重篤もしくは重大な副作用は認められず、小児感染症治療において安全に使用できる薬剤であると考えられた。

Key words: tebipenem pivoxil, child, adverse event

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、国内外で初めて開発された経口カルバペネム系抗菌薬で、C3 位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基をもつことが特徴であり、活性本体である TBPM の C2 位カルボン酸を pivoxil 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-PI は、ペニシリンおよびマクロライド耐性の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* を含む呼吸器系感染症原因菌に対して既存の経口抗菌薬にはない強い抗菌力や殺菌力を有し、優れた経口吸収性から高い血漿中濃度を示す特徴を有する^{1,2)}。小児呼吸器系感染症の主たる原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が耐性化しており、治療に難渋し遷延・反復あるいは重症化している今日、TBPM-PI は小児の臨床現場へ緊急に提供すべき薬剤である

と考えられ、本剤の開発が行われた。

非臨床試験にて、薬効薬理試験と薬物動態試験による特徴の確認および安全性薬理試験と毒性試験による安全性の確認がなされたうえで、PK-PD 理論に基づく用法・用量の推定をふまえ、成人での臨床試験が行われ、用法用量設定試験の結果、成人におけるその推奨用法用量は 250 mg×2 回/日であると判断された (Yamanaka N et al. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, 2005)。その後、非臨床試験にて幼若動物における安全性プロファイル、幼若動物と成熟動物の薬物動態の確認がなされたうえで、成人の用法用量をもとに PK-PD 解析を行い小児における用法用量を 4 mg/kg×2 回/日と推定し、小児の感染症患者を対象とした臨床試験が実施された。小児臨床試験として、急性中耳炎および上気道感染症を対象とした臨床第

*東京都港区西新橋 3-25-8

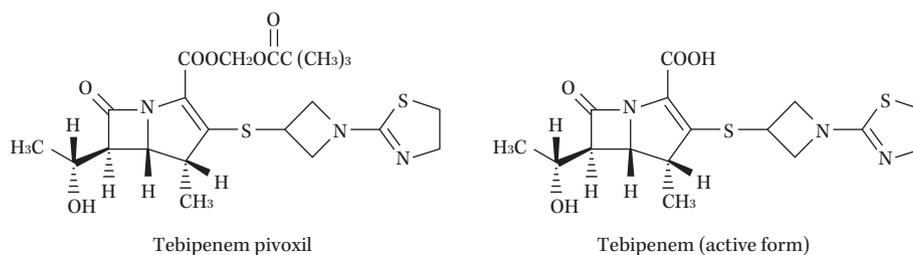


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

Table 1. Diarrhea severity criteria

No. of Events/day	1-5	6-10	11 or more
Loose bowel	Mild	Mild	Moderate
Mushy stool	Mild	Moderate	Moderate
Stools watery	Moderate	Severe	Severe

II 相試験, 急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした臨床第 II 相試験, 細菌性肺炎を対象とした臨床第 II 相試験および臨床第 III 相試験, 急性中耳炎を対象に cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 高用量を対照薬とした二重盲検比較試験が実施され, これらの感染症に対する小児での有効性, 安全性が検討された。本論文では, 小児を対象とした TBPM-PI の各臨床試験における有害事象・副作用をまとめて評価し, TBPM-PI の安全性プロファイルを明らかとする。

I. 対象および方法

1. 対象

小児を対象とした臨床試験の下記 6 試験 (実施期間: 2005 年 5 月~2008 年 1 月, 参加施設: のべ 150 施設) で, 試験への参加前に患者 (または代諾者, その両方) より文書による同意を取得し, TBPM-PI を 1 回以上服用した感染症 (中耳炎, 副鼻腔炎, 咽喉頭炎, 気管支炎, 肺炎) 患者のうち, 安全性解析対象とされた生後 6 カ月以上 16 歳未満の 440 名を対象とした。平均年齢は 4.28 歳で, TBPM-PI を 1 回 4 mg/kg または 6 mg/kg を 1 日 2 回, 1~9 日経口投与した。

対象とした臨床試験は, ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および平成 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) を遵守して実施された。

- 1) Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎および上気道感染症を対象とした一般臨床試験 (第 II 相試験) (砂川慶介ほか)
- 2) Tebipenem pivoxil 細粒の耳鼻咽喉科領域における小児感染症を対象とした一般臨床試験 (第 II 相試験) (山中昇ほか)
- 3) Tebipenem pivoxil 細粒の小児における細菌性肺炎を対象とした一般臨床試験 (第 II 相) (岩田敏ほか)
- 4) Tebipenem pivoxil 細粒の小児における細菌性肺

炎を対象とした一般臨床試験 (第 III 相試験) (岩田敏ほか)

- 5) Tebipenem pivoxil 細粒の小児における急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした一般臨床試験 (第 III 相試験) (馬場駿吉ほか)
- 6) Tebipenem pivoxil 細粒の小児における急性中耳炎を対象とした cefditoren pivoxil 高用量対照二重盲検比較による検証的試験 (第 III 相試験) (鈴木賢二ほか)

2. 安全性の判定方法

本剤の投与後に新たに発現したあらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候, 症状および病気を有害事象として取り扱った。試験開始日および投与終了時に臨床検査を行うとともに, 試験開始日から最終観察時までの期間中の有害事象について来院ごとに確認した。発現した有害事象は, 自覚症状と臨床検査値異常変動に分けて情報を収集した。臨床検査値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」³⁾に従い異常値の判定を行った。本剤との因果関係は「明らかにあり」「多分あり」「あるかもしれない」「なし」「判定不能」の 5 分類で判定した。有害事象のうち因果関係「なし」と評価されたもの以外のものは, 本剤に起因する「副作用」(臨床検査値異常変動も含む) として取り扱った。

3. 下痢・軟便の評価

下痢・軟便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」³⁾に準じて評価を行った。便性状を「正常便」「有形軟便」「無形軟便」「泥状便」「水様便」の 5 段階で評価し, 水様便および泥状便を下痢, 無形軟便を軟便として有害事象として取り扱い, 有形軟便は有害事象とはしなかった。投薬前に比べ便の性状に変化のないものは有害事象として取り扱わなかった。重症度は便性状と排便回数を参考に判定した (Table 1)。また, 中等度以上の下痢・軟便は, 原則として便中ウイルス (ロタウイルス, ノロウイルス) を酵素免疫測定法 (ELISA 法: Enzyme Linked Immunosorbent Assay 法) により集中測定機関 (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, 東京) にて測定し, 陽性の場合には本剤との因果関係を否定した。下痢・軟便が認められた症例のうち, 程度が重度と評価された症例では, 可能

な限り便中の *Clostridium difficile* 毒素 A を、酵素免疫測定法 (ELFA法: Enzyme Linked Fluorescent Assay 法) により集中測定機関 (三菱化学ビーシーエル) にて検出した。

4. 有害事象の集計

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) (Ver.10.0) にて読み替えを行った。なお、MedDRA/J の基本語では無形軟便、泥状便、水様便を区別して集計できないため、基本語を加工して集計を行った。

5. 腸内細菌叢の測定

腸内細菌叢の採取可能な被験者で、投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時、最終観察時 (投与終了7~14日後) に採便を実施し、腸内細菌叢の変動を観察した。腸内細菌の測定は集中測定機関 (三菱化学ビーシーエル) にて行った。

6. 血漿中 TBPM 濃度の測定

血漿中 TBPM 濃度の測定を目的とした採血に同意が得られかつ採血可能であった患者で、TBPM-PI を服用30分から3時間後に、1から5回の採血を実施した。血漿中 TBPM 濃度は、集中測定機関 (三菱化学ビーシーエル) にて LC-MS/MS 法で測定した⁴⁾。

7. 血清中カルニチン濃度の測定

血清中カルニチン濃度の測定を目的とした採血に同意し採血が可能であった患者で、投与開始前、投与終了・中止時、最終観察時 (投与終了7~14日後) に採血を実施した。血清中のカルニチン濃度は、集中測定機関 (三菱化学ビーシーエル) にて酵素サイクリング法で測定した。

II. 結 果

1. 背景因子

安全性解析対象 440 例の患者背景は、男女数はほぼ同じであり、平均年齢は 4.28 ± 2.90 歳、平均体重は 17.75 ± 7.91 kg であった (Table 2)。年齢区分では3歳以上6歳未満の割合が 43.2% と最も高く、次いで3歳未満の割合が 30.2% であった。投与量では臨床推奨用法用量である $4 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群が 359 例、 $6 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群が 81 例で、いずれも延べ日数で7から8日の投与が多かった。

安全性解析対象 440 例のうち、採血の未実施 3 例、採血量不足・溶血等によるデータ不採用 4 例、評価日以外に検査を実施した 1 例を除く 432 例を臨床検査値異常解析対象例とした。

2. 有害事象発現状況

安全性解析対象 440 例で、自他覚症状に関する有害事象発現率は 46.6% (205/440)、副作用発現率は 23.0% (101/440)、臨床検査値異常解析対象 432 例で臨床検査異常の有害事象発現率は 6.3% (27/432)、副作用発現率は 5.3% (23/432) であった (Table 3)。

重篤な有害事象は 3 例 3 件認められ、内訳は鼻咽頭炎、

インフルエンザ、熱性痙攣であった。鼻咽頭炎はウイルス性の咽頭炎によるもの、インフルエンザはインフルエンザウイルスによるもの、熱性痙攣は EB ウイルスによる咽喉頭炎の発熱により発現したと考えられた。いずれも入院加療が必要なために重篤と判定されたが、本剤投与終了後に認められた事象であることから偶発的な事象と考えられ TBPM-PI との因果関係は否定された。

投与中止の原因となった有害事象は 7 例 9 件認められた。胃腸障害 (水様便、無形軟便、嘔吐) が 3 例 4 件、発疹が 3 例 3 件、急性中耳炎および咽頭炎が 1 例 2 件であったが、いずれの事象も投与中止後に回復が確認された。また、胃腸障害の 4 件中 3 件はノロウイルス陽性または嘔吐下痢症によるものであり、TBPM-PI との因果関係は否定された。

3. 自他覚症状に関する有害事象および副作用

発現率が 5% 以上であった自他覚症状に関する有害事象とその発現率は、泥状便 9.3% (41/440)、無形軟便 8.0% (35/440)、水様便 8.4% (37/440)、鼻咽頭炎 6.6% (29/440)、嘔吐 6.1% (27/440) であり、胃腸障害が主な事象を占めていた (Table 4)。また、発現率が 5% 以上であった副作用とその発現率は、泥状便 7.5% (33/440)、無形軟便 7.0% (31/440)、水様便 5.0% (22/440) であった。

投与群別の有害事象発現率は、 $4 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群で 43.5% (156/359)、 $6 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群で 60.5% (49/81)、副作用発現率は $4 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群で 21.7% (78/359)、 $6 \text{ mg/kg} \times 2$ 回/日投与群で 28.4% (23/81) であった。

有害事象の程度は、軽度の事象が自他覚症状で 294 件中 200 件と半数以上を占めていた。重度の事象は自他覚症状で 294 件中 7 件に認められ、いずれも水様便であった。7 件中 4 件はノロウイルスまたは嘔吐下痢症等のウイルスの関与が考えられたため、さらに 1 件は投与終了後の発現でありそれぞれ因果関係が否定された。因果関係が否定されなかった 2 件については、下痢の回数が多いものの全身状態は保たれており、実施医療機関の責任医師の判断により投与を継続した。2 件とも投与終了 3 日後に回復を確認した。

4. 下痢・軟便について

安全性解析対象 440 例で、下痢・軟便の副作用発現率は 19.5% (86/440) であった。年齢区分別の副作用発現率は、3歳未満で 34.6% (46/133)、3歳以上で 13.0% (40/307) であり、3歳未満で下痢・軟便の副作用発現率が高い傾向が認められた (Table 5)。下痢・軟便の中等度以上の事象は、3歳未満で 46 件中 16 件 (34.8%)、3歳以上で 41 件中 6 件 (14.6%) であり、3歳未満でより程度の重い事象の占める割合が高かった。重度の事象を含め、脱水状態など全身状態に影響を及ぼすような事象はなく、投与中止にいたった下痢・軟便の副作用は中等度の 1 例のみで、その他の症例は投与を継続した。回復時期は、3

Table 2. Patient profiles

Item	Number of cases (%)				
Gender	Male Female	216 (49.1) 224 (50.9)			
	Age (yr)				
Age (yr)	≥ 0.5 < 3 ≥ 3 < 6 ≥ 6 < 16	133 (30.2) 190 (43.2) 117 (26.6)			
	Mean S.D. Minimum Maximum Median	4.28 2.90 0 15 4			
	Body weight (kg)	< 10 ≥ 10 < 20 ≥ 20 < 30 ≥ 30	43 (9.8) 281 (63.9) 79 (18.0) 37 (8.4)		
		Mean S.D.	17.75 7.91		
		Dosage	4 mg/kg b.i.d. 6 mg/kg b.i.d.	359 (81.6) 81 (18.4)	
			Diagnosis	Acute otitis media Acute rhinosinusitis Acute pharyngolaryngitis Acute bronchitis Bacterial pneumonia Others	315 (71.6) 40 (9.1) 11 (2.5) 7 (1.6) 60 (13.6) 7 (1.6)
Severity of infection		Mild Moderate Severe Unknown		44 (10.0) 170 (38.6) 225 (51.1) 1 (0.2)	
		Type of infection		Single Mixed Unknown	190 (43.2) 49 (11.1) 201 (45.7)
	Underlying disease and/or complication			Yes No	313 (71.1) 127 (28.9)
				History of allergy	Yes No
Previous antimicrobials	Yes No	134 (30.5) 306 (69.5)			
	Concomitant drugs	Yes No	257 (58.4) 183 (41.6)		

歳以上で 41 件中 34 件 (82.9%), 3 歳未満で 46 件中 25 件 (54.3%) が TBPM-PI の投与期間中の回復であった (Table 6)。

下痢・軟便が認められた症例のうち、程度が重度と評価された症例を中心に 35 例で便中の *C. difficile* 毒素 A を測定したが、陽性を示した例はなかった。

下痢・軟便に対して整腸剤の予防投与は、3 歳未満で 10.5% (14/133), 3 歳以上で 6.5% (20/307) に行われていた (Table 7)。下痢・軟便の副作用発現率は、3 歳未満では整腸剤の予防投与あり群で 50.0% (7/14), 予防投与なし群で 32.8% (39/119), 3 歳以上では整腸剤の予防投与あり群で 15.0% (3/20), 予防投与なし群で 12.9% (37/287) であった。下痢・軟便の副作用の発現した患者で、

整腸剤の処置の有無別の回復時期を年例群別に確認したところ、3 歳以上では 8 割以上が処置なしで回復し、3 歳未満でも約半数が処置なしで回復した (Table 8)。

小児 21 例で腸内細菌叢の菌量推移を分析した。投与開始前に便採取された例はなかったため TBPM-PI 投与前後の比較はできなかった。投与期間中の変動を観察した 6 例のうち、2 例において嫌気性菌総数の投与期間中の減少と投与終了後の回復が確認された。このうち 1 例で下痢 (水様便) が認められたが、投与期間中に回復した。

5. 臨床検査値異常変動について

臨床検査値異常変動解析対象 432 例で、有害事象発現率は 6.3% (27/432), 副作用発現率は 5.3% (23/432) であった (Table 9)。程度はすべて軽度であり、変動が認め

Table 3. Adverse event overview

Adverse event	Incidence (%) (No. of cases/No. of subjects analysed)	
	Adverse events	Adverse drug reactions
Subjective symptoms/objective findings	46.6 (205/440)	23.0 (101/440)
Abnormal laboratory data changes	6.3 (27/432)	5.3 (23/432)
Severe adverse events	0.7 (3/440)	0 (0/440)
Dropout due to adverse events	1.6 (7/440)	0.9 (4/440)

られた主な項目とその有害事象発現率は血小板数増加1.6% (7/432), 血中尿素増加1.2% (5/432), 好酸球百分率増加1.2% (5/432)であった。

血小板数の異常変動 (70万/ μ L以上)は, 疾患別に見ると肺炎が5例, 中耳炎が2例に認められた。異常変動ではなかった例も含めて血小板数値の投与前後値の比較を疾患別に示した (Fig. 2)。肺炎では投与終了時に全体的に血小板数が増加する傾向が認められた。中耳炎, 副鼻腔炎および上気道感染症でも肺炎ほどではないが同様の傾向が認められた。投与終了時に90万/ μ L近い値であった2例を含めて変動の認められた7例は, いずれも最終観察時に投与前値または正常値に回復していた。

6. 血漿中 TBPM 濃度と副作用発現との関連

安全性解析対象のうち, 血漿中 TBPM 濃度を測定した222例について, 自覚症状または臨床検査値に関する副作用発現の認められた74例と副作用が認められなかった148例の副作用発現と薬物動態パラメータ (AUC_{0-24h} , C_{max})との関連を検討した (Fig. 3, Table 10)。

副作用が認められなかった148例における TBPM の AUC_{0-24h} は 6.12~33.45 μ g \cdot hr/mL, C_{max} は 0.97~15.42 μ g/mL, 下痢, 軟便の副作用が認められた58例の AUC_{0-24h} は 7.79~22.18 μ g \cdot hr/mL, C_{max} は 1.06~11.18 μ g/mL であり, 下痢, 軟便の有無による AUC_{0-24h} および C_{max} の違いは認められなかった。また, 頭痛・傾眠, 発疹・紅斑, 肝機能に関する臨床検査値等の副作用発現についても AUC_{0-24h} および C_{max} との明らかな関連は認められなかった。

7. 血清中カルニチン濃度に及ぼす影響

安全性解析対象のうち324例で血清中カルニチン濃度に及ぼす影響を検討した。また143例は投与終了7~14日後における血清中カルニチン濃度の回復についても検討した。血清中遊離カルニチン濃度の変化を示した (Table 11)。

TBPM-PI 投与後の血清中遊離カルニチン濃度は, 投与前は 35.60 ± 10.23 μ mol/L であったが, 投与終了時には, 4 mg/kg 投与群では 19.19 ± 6.98 μ mol/L, 6 mg/kg 投与群では 11.66 ± 5.25 μ mol/L と低下していた。しかし, 最終観察時 (投与終了7~14日後)には投与前値まで回復していることが確認された。

また, 投与終了3日後に血清中遊離カルニチン濃度を測定した4例では, TBPM-PI の服用7~8日後に投与前値の20~55%まで低下したが, 投与終了3日後には回復傾向を示していた (Table 12)。

III. 考 察

国内外で初めて開発された経口カルバペネム系抗菌薬である TBPM-PI の安全性プロファイルを, 小児を対象とした臨床試験における成績を一括して解析した。

安全性解析対象440例で, 自覚症状に関する有害事象発現率は46.6% (205/440), 副作用発現率は23.0% (101/440), 臨床検査値異常解析対象432例の臨床検査値に関する有害事象発現率は6.3% (27/432), 副作用発現率は5.3% (23/432)であった。発現した有害事象の多くは下痢・軟便であり, その他に発現した事象も既存の経口 β -ラクタム系抗菌薬で認められる事象であった。

TBPM-PI の投与量と安全性との関係は, 副作用発現率は4 mg/kg \times 2回/日投与群で21.7% (78/359), 6 mg/kg \times 2回/日投与群で28.4% (23/81)であり, 6 mg/kg \times 2回/日投与群で若干発現率が高い傾向が認められた。一方, 薬物動態パラメータと副作用発現率との関連を検討したところ, 明確な関連性は認められなかった。臨床推奨用量である4 mg/kg \times 2回/日投与とともに, 高用量の6 mg/kg \times 2回/日投与群において, 臨床使用に際して安全性には大きな問題はないと考えられた (Tables 2-4)。

経口抗菌薬の服用による発現頻度の高い副作用として下痢・軟便があり, 他の抗菌薬で小児の下痢の発現頻度が3歳前後で大きく変化することが知られている⁵⁾。TBPM-PI においても下痢・軟便の年齢区別副作用発現率は, 3歳未満で34.6% (46/133), 3歳以上で13.0% (40/307)であり, 3歳未満で下痢・軟便の副作用発現率が高い傾向が認められた (Tables 5, 6)。

小児臨床第III相比較試験の成績では, TBPM-PI 投与群の下痢・軟便の副作用発現率は9.9% (11/111)であり, 対照薬であるCDTR-PI高用量投与群の10.9% (11/101)と同程度であった (Table 13, 鈴木賢二ほか, 日本化学療法学会雑誌特集号 印刷中)。

一方, 下痢・軟便の有害事象を同様の評価基準を用いて評価した amoxicillin/clavulanate potassium (14:1) の小児臨床試験での下痢・軟便の副作用発現率は35.5% (38/107)であり⁶⁾, この値と比較しても TBPM-

Table 4. Adverse events (subjective symptoms/objective findings)

	Adverse events										Adverse drug reactions									
	Total	Dosage					Total	Dosage					Total	Dosage						
		4 mg/kg b.i.d.	6 mg/kg b.i.d.	Mild	Moderate	Severe		4 mg/kg b.i.d.	6 mg/kg b.i.d.	Mild	Moderate	Severe		4 mg/kg b.i.d.	6 mg/kg b.i.d.	Mild	Moderate	Severe		
																			No. of events	No. of cases (%)
No. of subjects analysed	440	359	81			440	359	81			440	359	81							
No. of cases with AEs/ADRs (%)	205 (46.6)	156 (43.5)	49 (60.5)			101 (23.0)	78 (21.7)	23 (28.4)			101 (23.0)	78 (21.7)	23 (28.4)							
No. of events	294	219	75	200	87	7	119	93	26	25	2									
System Organ Class and Preferred Term (MeDRA)/V.10.0)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)				
Gastrointestinal disorders	159	132 (80.0)	113	96 (26.7)	46	36 (44.4)	116	7	36	7	98	93 (21.1)	74	70 (19.5)	24	23 (28.4)	74	23 (28.4)		
Abdominal pain	4	4 (0.9)	2	2 (0.6)	1	2 (2.5)	4	0	0	0	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	2	0 (0.0)		
Abdominal pain upper	2	2 (0.5)	1	1 (0.3)	1	1 (1.2)	2	0	0	0	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)	1	1 (1.2)		
Mushy stool	42	41 (9.3)	28	27 (7.5)	14	14 (17.3)	41	1	1	0	33	33 (7.5)	23	23 (6.4)	10	10 (12.3)	33	10 (12.3)		
Cheilitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Loose bowel	38	35 (8.0)	30	28 (7.8)	8	7 (8.6)	38	0	0	0	32	31 (7.0)	27	26 (7.2)	5	5 (6.2)	32	5 (6.2)		
Stools watery	37	37 (8.4)	26	26 (7.2)	11	11 (13.6)	0	30	7	7	22	22 (5.0)	15	15 (4.2)	7	7 (8.6)	20	7 (8.6)		
Enterocolitis	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Faeces discoloured	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
Nausea	2	2 (0.5)	1	1 (0.3)	1	1 (1.2)	2	0	0	0	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Stomatitis	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0.0)	1	2	0	0	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Vomiting	28	27 (6.1)	20	19 (5.3)	8	8 (9.9)	26	2	2	0	5	5 (1.1)	4	4 (1.1)	1	1 (1.2)	5	1 (1.2)		
General disorders and administration site conditions	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0.0)	3	0	0	0	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0.0)	3	0 (0.0)		
Malaise	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
Pyrexia	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
Thirst	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
Infections and infestations	66	60 (13.6)	51	47 (13.1)	15	13 (16.0)	35	31	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Acute sinusitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Acute tonsillitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	0	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Adenoviral conjunctivitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Bronchitis	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Erythema infectiosum	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	2	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Gastroenteritis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	0	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Gastroenteritis viral	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	2	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Hand-foot-and-mouth disease	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Herpes zoster	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0.0)	1	2	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Influenza	30	29 (6.6)	23	23 (6.4)	7	6 (7.4)	15	15	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Nasopharyngitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	0	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Otitis externa	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0.0)	1	2	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Otitis media	6	6 (1.4)	4	4 (1.1)	2	2 (2.5)	2	4	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Otitis media acute	5	5 (1.1)	3	3 (0.8)	2	2 (2.5)	4	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Pharyngitis	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	2	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Rhinitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	0	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Sinusitis	2	2 (0.5)	1	1 (0.3)	1	1 (1.2)	0	2	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Varicella	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Laryngopharyngitis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Otitis media viral	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)		

(Continued)

Table 4. (Continued)

System Organ Class and Preferred Term (MeDRA/V.10.0)	Adverse events												Adverse drug reactions											
	Total				Dosage				Grade				Total				Dosage				Grade			
	No. of events	No. of cases (%)	4 mg/kg b.i.d.		6 mg/kg b.i.d.		Mild No. of events	Moderate No. of events	Severe No. of events	No. of events	No. of cases (%)	4 mg/kg b.i.d.		6 mg/kg b.i.d.		Mild No. of events	Moderate No. of events	Severe No. of events						
			No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)						No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)									
Injury, poisoning and procedural complications	2	2 (0.5)	1	1 (0.3)	1	1 (1.2)	2	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Excoriation	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.2)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Contusion	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Nervous system disorders	11	10 (2.3)	8	7 (1.9)	3	3 (3.7)	10	1	0	5 (1.1)	5	4 (1.1)	1	1 (1.2)	6	0	0	0						
Febrile convulsion	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.2)	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Headache	6	5 (1.1)	5	4 (1.1)	1	1 (1.2)	6	0	0	3 (0.7)	3	2 (0.6)	1	1 (1.2)	4	0	0	0						
Somnolence	4	4 (0.9)	3	3 (0.8)	1	1 (1.2)	4	0	0	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	2	0	0	0						
Renal and urinary disorders	3	3 (0.7)	2	2 (0.6)	1	1 (1.2)	2	1	0	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	2	0	0	0						
Chromaturia	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Dysuria	2	2 (0.5)	1	1 (0.3)	1	1 (1.2)	1	1	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Reproductive system and breast disorders	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Pruritus genital	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25	24 (5.5)	19	18 (5.0)	6	6 (7.4)	18	7	0	2 (1)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	2	0	0	0						
Asthma	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	2	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Cough	8	8 (1.8)	7	7 (1.9)	1	1 (1.2)	5	3	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Epistaxis	8	7 (1.6)	7	6 (1.7)	1	1 (1.2)	8	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Rhinitis allergic	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.2)	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Sneezing	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Upper respiratory tract inflammation	5	5 (1.1)	2	2 (0.6)	3	3 (3.7)	2	3	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Skin and subcutaneous tissue disorders	24	23 (5.2)	21	20 (5.6)	3	3 (3.7)	13	11	0	8 (1.8)	7	7 (1.9)	1	1 (1.2)	5	3	0	0						
Dermatitis	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	2	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Dermatitis contact	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.2)	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Dermatitis diaper	7	7 (1.6)	6	6 (1.7)	1	1 (1.2)	3	4	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Dyshidrosis	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Eczema	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Erythema	2	2 (0.5)	2	2 (0.6)	0	0 (0)	1	1	0	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0						
Pruritus	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Rash	7	7 (1.6)	6	6 (1.7)	1	1 (1.2)	4	3	0	6 (1.4)	5	5 (1.4)	1	1 (1.2)	3	3	0	0						
Swelling face	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						
Urticaria	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0						

Table 5. Incidence of diarrhea by age group

Diarrhea (ADRs)		3 years old or less		Over 3 years old	
No. of subjects analysed		133		307	
Patients with ADRs (%)		46 (34.6)		40 (13.0)	
95% C.I.		26.6% - 43.3%		9.5% - 17.3%	
Diarrhea (ADRs)	Grade	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)
Loose bowel	Mild	13	13 (9.8)	19	18 (5.9)
Mushy stool	Mild	17	17 (12.8)	16	16 (5.2)
Stools watery	Moderate	14	14 (10.5)	6	6 (2.0)
	Severe	2	2 (1.5)	0	0 (0)

Table 6. Recovery comparison from diarrhea by age group

Diarrhea (ADRs)	Number of events in each period for recovery					
	3 years old or less			Over 3 years old		
	During admin.	After admin.	Unknown	During admin.	After admin.	Unknown
Loose bowel	7	6	0	17	2	0
Mushy stool	12	5	0	14	2	0
Stools watery	6	9	1*	3	3	0

*Including a case of "recovering" 12 days after last administration.

Table 7. Diarrhea occurrence and preventive probiotics administration

Diarrhea (ADRs)		Administration			
		3 years old or less		Over 3 years old	
		present	absent	present	absent
No. of subjects analysed		14	119	20	287
Patients with ADRs (%)		7 (50.0)	39 (32.8)	3 (15.0)	37 (12.9)
No. of events		7	39	3	38
Loose bowel	Mild	2	11	2	17
Mushy stool	Mild	4	13	1	15
Stools watery	Moderate	1	13	0	6
	Severe	0	2	0	0

Table 8. Recovery from diarrhea and probiotic treatment

Diarrhea (ADRs)		Number of events in recovery							
		3 years old or less				Over 3 years old			
		Treatment		No treatment		Treatment		No treatment	
		During	After	During	After	During	After	During	After
No. of events		13	11*	12	10	4	3	30	4
Loose bowel	Mild	0	3	7	3	1	0	16	2
Mushy stool	Mild	9	3	3	2	3	1	11	1
Stools watery	Moderate	4	4*	2	4	0	2	3	1
	Severe	0	1	0	1	0	0	0	0

*Including a case of "recovering" 12 days after last administration.

PI の下痢・軟便の発現率は高くなかった。また、他の抗菌薬において、 C_{max} および AUC が高い場合に下痢の発現率が高くなることが示されている⁷⁾。そこで下痢・軟便の発現の有無と C_{max} および AUC との関連を検討したが、明確な関連は認められなかった (Fig. 3)。

腸内細菌叢に抗菌薬が及ぼす影響として、腸内細菌叢の総菌数 (特に嫌気性菌総数) が著明に減った場合に、下痢を起こす頻度が高くなることが知られている⁵⁾。TBPM-PI においても、検討できた症例が少なく明確なことはいえないものの、2例で嫌気性総菌数の減少が認め

Table 9. Adverse events — abnormal laboratory data changes

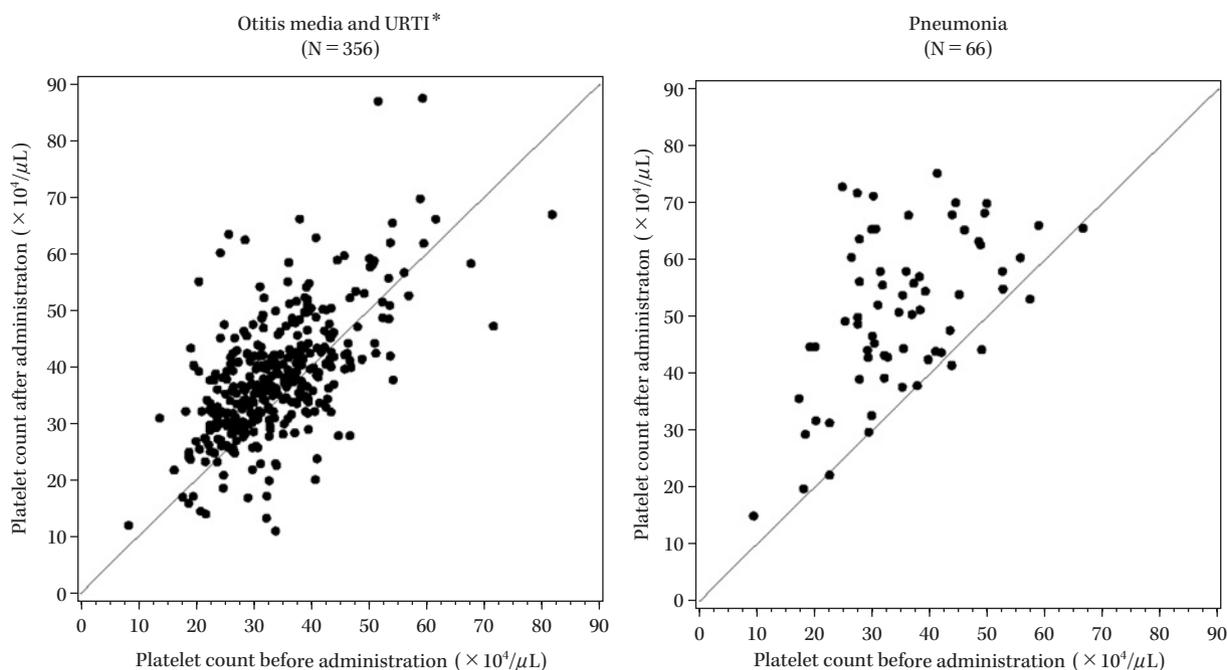
	Adverse events										Adverse drug reactions																			
	Total					Dosage					Grade					Total					Dosage					Grade				
						4 mg/kg b.i.d.					6 mg/kg b.i.d.					Mild					Moderate					Severe				
	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)				
No. of subjects analysed	432	27 (6.3)	353	19 (5.4)	79	8 (10.1)	79	353	16 (4.5)	79	432	23 (5.3)	17	8	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
No. of cases with AEs/ADRs (%)	27 (6.3)	19 (5.4)	8 (10.1)	79	353	16 (4.5)	79	432	23 (5.3)	17	8	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.10.0)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)	No. of events	No. of cases (%)				
Alanine aminotransferase increased	3	3 (0.7)	2	2 (0.6)	1	1 (1.3)	3	3 (0.7)	0	0	3	3 (0.7)	2	2 (0.6)	1	1 (1.3)	2	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0				
Aspartate aminotransferase increased	3	3 (0.7)	1	1 (0.3)	2	2 (2.5)	3	3 (0.7)	0	0	3	3 (0.7)	1	1 (0.3)	2	2 (2.5)	1	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0				
Blood urea increased	5	5 (1.2)	4	4 (1.1)	1	1 (1.3)	5	4 (0.9)	0	0	4	4 (0.9)	4	4 (1.1)	0	0 (0)	4	4 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0				
White blood cell count decreased	1	1 (0.2)	1	1 (0.3)	0	0 (0)	1	0 (0)	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0				
White blood cell count increased	4	4 (0.9)	2	2 (0.6)	2	2 (2.5)	4	4 (0.9)	0	0	4	4 (0.9)	2	2 (0.6)	2	2 (2.5)	2	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0				
Platelet count increased	7	7 (1.6)	5	5 (1.4)	2	2 (2.5)	7	7 (1.6)	0	0	7	7 (1.6)	5	5 (1.4)	2	2 (2.5)	5	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0				
Eosinophil percentage increased	5	5 (1.2)	5	5 (1.4)	0	0 (0)	5	3 (0.7)	0	0	3	3 (0.7)	3	3 (0.8)	0	0 (0)	3	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0				
Protein urine present	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.3)	1	1 (0.2)	0	0	1	1 (0.2)	0	0 (0)	1	1 (1.3)	0	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0				

られ、うち1例で水様便が認められた。また、健康成人男子での腸内細菌叢の変動を検討した結果、第4日目の総菌数においてのみ優位な低下が観察され、その内訳は嫌気性菌数の変動による影響と考えられたが、第7日にはその影響は少なくなることが確認されている(中島光好ほか、日本化学療法学会雑誌特集号 印刷中)。これらのことから、TBPM-PIの服用時に、腸内細菌叢のうち特に嫌気性菌数の低下が認められる場合があり、下痢を起こす可能性は否定できないが、その影響は大きくないと考えられる。安全性解析対象440例のうち、下痢の副作用により中止となったのは中等度の水様便1例のみであり、その他に全身状態に影響を及ぼすような重篤な下痢・軟便が認められた症例もなく、臨床使用のうえで大きく問題となることはないと考えられた。

TBPM-PIは側鎖に pivoxil 基を導入した経口抗菌薬である。pivoxil 基をもつ抗菌薬の投与により、血清中カルニチンが低下すること⁸⁻¹²⁾、また、pivoxil 基をもつ抗菌薬の単独または切り替えながらの長期投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖が起こることが知られている¹³⁾。そこでTBPM-PIの投与による血清中カルニチン濃度に及ぼす影響を検討した。TBPM-PIの投与により血清中遊離カルニチン濃度は、投与終了時に投与前値の約50%程度まで低下するものの、投与終了3日後には回復傾向を示し、投与終了7~14日後には投与開始前とほぼ同程度の値まで回復することが確認された(Table 11)。また、血清中カルニチン濃度の低下に伴う低血糖による有害事象は認められなかった。TBPM-PIの投与により血清中カルニチン濃度は低下するものの、投与を中止することにより回復することが確認され、カルニチン低下に起因すると考えられる有害事象も認められなかったことから、短期間の服用では安全性に問題はなかったと考えられた。ただし、TBPM-PIにおいても他の pivoxil 基を有する抗菌薬と同様に、投与に際しては長期投与を避けること、血清中カルニチン濃度の低下に注意することが必要であると考えられた。

カルバペネム系抗菌薬で注目されている副作用として痙攣がある^{14,15)}。TBPM-PIの臨床試験を通じて、小児での熱性痙攣1件を除き痙攣の発現は認められなかった。熱性痙攣はEBウイルスによる咽喉頭炎の発熱によるものであり、本剤によるものではないと考えられた。

抗菌薬の投与により、腎機能や肝機能の低下する可能性が知られている。今回の小児を対象とした臨床試験では、TBPM-PIの投与による臨床検査値異常変動としての血中クレアチニンの異常変動を伴う血中尿素増加は認められず、急性腎不全等の重篤な腎障害等の発現するリスクは低いものと考えられた。また、肝機能関連の臨床検査値の有害事象発現率は、AST増加0.7%(3/428)、ALT増加0.7%(3/429)と低く、TBPM-PIの小児の肝機能に対する影響は少ないものと考えられた。



*URTI: Rhinosinusitis, pharyngolaryngitis, and bronchitis

Fig. 2. Platelet count change before and after TBPM-PI administration.

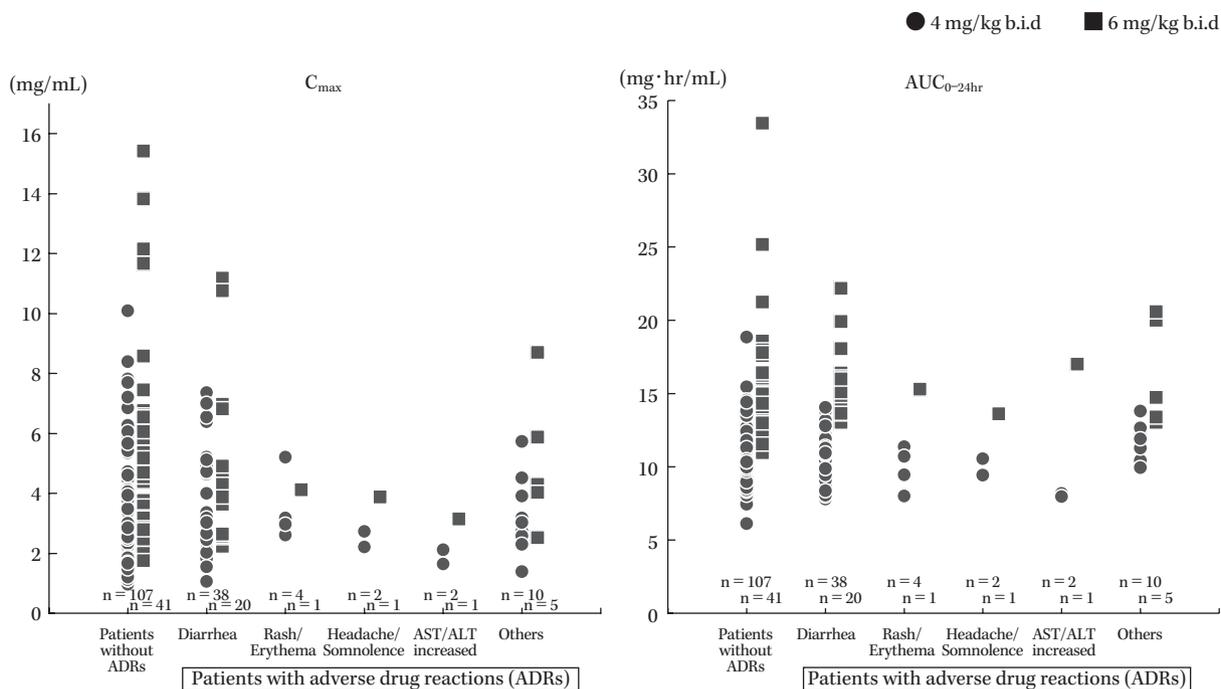


Fig. 3. Pharmacokinetic parameters with and without ADRs.

臨床検査値異常として血小板数の増加が認められたが、疾患別の血小板数の変動を見ると、肺炎で投与後の血小板数が増加する傾向が認められた。血小板数は感染症およびその治療過程において上昇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上昇することが知られている^{16,17)}。今回の結果も、既存の知見と同様の

成績が認められた。また追跡調査で投与終了7~10日後には正常範囲まで回復していることから、血小板数の増加は感染症およびその治療過程における一過性のものであると考えられた。

小児臨床第III相比較試験でCDTR-PI高用量を対照として比較した結果(鈴木賢二ほか, 日本化学療法学会

Table 10. Pharmacokinetic parameters with and without ADRs

Category	Dose (b.i.d.)	No. of cases	C _{max} (μg/mL)			AUC _{0-24h} (μg · hr/mL)		
			Mean ± S.D.	Min.	Max.	Mean ± S.D.	Min.	Max.
All patients	4 mg/kg	157	3.46 ± 1.65	0.97	10.09	10.97 ± 1.82	6.12	18.85
	6 mg/kg	65	5.20 ± 2.84	1.76	15.42	16.07 ± 3.35	10.91	33.45
	Total	222	3.97 ± 2.21	0.97	15.42	12.47 ± 3.32	6.12	33.45
Patients without ADRs	4 mg/kg	107	3.48 ± 1.68	0.97	10.09	11.18 ± 1.91	6.12	18.85
	6 mg/kg	41	5.39 ± 3.06	1.76	15.42	16.10 ± 3.82	10.91	33.45
	Total	148	4.01 ± 2.31	0.97	15.42	12.55 ± 3.39	6.12	33.45
Patients with ADRs	4 mg/kg	50	3.43 ± 1.58	1.06	7.36	10.53 ± 1.54	7.79	14.06
	6 mg/kg	24	4.87 ± 2.43	2.24	11.18	16.02 ± 2.44	13.03	22.18
	Total	74	3.90 ± 2.00	1.06	11.18	12.31 ± 3.19	7.79	22.18
Diarrhea	4 mg/kg	38	3.55 ± 1.68	1.06	7.36	10.46 ± 1.63	7.79	14.06
	6 mg/kg	20	4.74 ± 2.47	2.24	11.18	15.68 ± 2.18	13.03	22.18
	Total	58	3.96 ± 2.05	1.06	11.18	12.26 ± 3.09	7.79	22.18
Rash/Erythema	4 mg/kg	4	3.49 ± 1.17	2.61	5.21	9.88 ± 1.48	8.00	11.36
	6 mg/kg	1	4.12	—	—	15.30	—	—
	Total	5	3.62 ± 1.05	2.61	5.21	10.96 ± 2.74	8.00	15.30
Headache/Somnolence	4 mg/kg	2	2.47	2.21	2.73	9.99	9.42	10.55
	6 mg/kg	1	3.88	—	—	13.61	—	—
	Total	3	2.94 ± 0.85	2.21	3.88	11.19 ± 2.17	9.42	13.61
AST/ALT increased	4 mg/kg	2	1.88	1.64	2.12	8.08	7.97	8.18
	6 mg/kg	1	3.15	—	—	17.00	—	—
	Total	3	2.30 ± 0.77	1.64	3.15	11.05 ± 5.15	7.97	17.00
Others	4 mg/kg	10	3.22 ± 1.23	1.39	5.73	11.58 ± 1.16	9.94	13.79
	6 mg/kg	5	5.09 ± 2.35	2.52	8.70	16.35 ± 3.66	13.03	20.58
	Total	15	3.84 ± 1.84	1.39	8.70	13.17 ± 3.18	9.94	20.58

ADRs: adverse drug reactions

Table 11. Concentrations of free carnitine in serum after TBPM-PI administration

Dose	Summary	Observed (μmol/L)		
		Before administration	End of administration	7-14 days after last administration
4 mg/kg b.i.d.	Mean ± S.D.	36.72 ± 9.48	19.19 ± 6.98	39.23 ± 7.62
	Minimum, Maximum	11.7, 66.7	7.2, 45.8	18.1, 55.6
	No. of cases	246	243	114
6 mg/kg b.i.d.	Mean ± S.D.	32.03 ± 11.67	11.66 ± 5.25	30.51 ± 8.42
	Minimum, Maximum	10.1, 59.4	4.0, 33.7	9.6, 44.7
	No. of cases	78	78	29
Total	Mean ± S.D.	35.60 ± 10.23		
	Minimum, Maximum	10.1, 66.7		
	No. of cases	324		

Table 12. Changes in free carnitine serum concentration after TBPM-PI administration

No.	Dose (mg/kg b.i.d.)	Free carnitine serum concentration (% of initial) (μmol/L)			
		Before administration	End of administration	3 days after last administration	7 days after administration
1	6	26.1	8.8 (33.7)	15.7 (60.2)	20.6 (78.9)
2	6	39.9	7.8 (19.5)	16.0 (40.1)	Not measured
3	4	26.7	14.7 (55.1)	30.5 (114.2)	Not measured
4	6	57.4	16.2 (28.2)	29.8 (51.9)	Not measured

Table 13. Adverse event in double-blind study (Phase III)

Adverse event	Treatment group*	Incidence (%) (No. of cases/No. of subjects analysed)	
		Adverse events	Adverse drug reactions
Subjective symptoms/objective findings	TBPM-PI	38.7 (43/111)	15.3 (17/111)
	high-dose CDTR-PI	42.6 (43/101)	13.9 (14/101)
Diarrhea	TBPM-PI	12.6 (14/111)	9.9 (11/111)
	high-dose CDTR-PI	12.9 (13/101)	10.9 (11/101)
Abnormal laboratory data changes	TBPM-PI	2.8 (3/109)	1.8 (2/109)
	high-dose CDTR-PI	7.4 (7/ 94)	7.4 (7/ 94)
Serious adverse events	TBPM-PI	0 (0/111)	0 (0/111)
	high-dose CDTR-PI	1.0 (1/101)	0 (0/101)
Severe adverse events	TBPM-PI	0.9 (1/111)	0 (0/111)
	high-dose CDTR-PI	0 (0/101)	0 (0/101)
Dropout due to adverse events	TBPM-PI	0.9 (1/111)	0.9 (1/111)
	high-dose CDTR-PI	2.0 (2/101)	1.0 (1/101)

*TBPM-PI: 4 mg/kg, b.i.d., high-dose CDTR-PI: 4.2-6.0 mg/kg, t.i.d.

雑誌特集号 印刷中) より, TBPM-PI 投与群の有害事象および副作用発現率は CDTR-PI 高用量投与群に比較して同程度であったことから (Table 13), 他の経口 β -ラクタム系抗菌薬と安全性のうえで, 異なるものではないと考えられた。

以上の結果より, 国内外で初めて開発された経口カルバペネム系抗菌薬である TBPM-PI の小児における安全性プロファイルは, 既存のカルバペネム系を含む β -ラクタム系抗菌薬と異なるものではなく, 臨床上的問題となる重篤もしくは重大な副作用は認められず, 小児感染症治療に際して安全に使用できる薬剤であると考えられた。

謝 辞

TBPM-PI 小児臨床試験の実施に際しご協力いただいた各先生方に深謝いたします。

文 献

- Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, Shiba T, Kitamura M: In vitro antibacterial activity of LJC11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2010-6
- Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, Ishii Y, Matsumoto T, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organisms of respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 203-7
- 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
- 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
- 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

- 杉田麟也, 岩田 敏, 馬場駿吉: 高用量アモキシシリン/クラブラン酸製剤の有用性—小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験—. *新薬と臨床* 2005; 54: 1056-72
- 斎藤 厚, 谷川原祐介, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 河野 茂, 他: 呼吸器感染症に対する sitafloxacin の一般臨床試験. *日化療会誌* 2008; 56 (S-1): 63-79
- Holme E, Greter J, Jacobson C E, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, et al: Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 1989; 2: 469-73
- Holme E, Jodal U, Linstedt S, Nordin I: Effects of pivalic acid-containing prodrugs on carnitine homeostasis and on response to fasting in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 361-72
- 藤井良知, 千葉峻三, 沼崎 啓, 森 俊彦, 寺嶋 周, 目黒英典, 他: 経口セフェム剤 Cefditoren pivoxil の小児カルニチン代謝に及ぼす影響. *Jpn J Antibiot* 1993; 46: 926-37
- 藤井良知, 砂川慶介, 横田隆夫, 新田靖子, 秋田博伸, 岩田 敏, 他: 小児感染症患者における S-1108 の安全性およびカルニチン動態. *Chemotherapy* 1993; 40: 655-65
- Stanley C A: Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 42-51
- Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N, Koyama N: Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics* 2007; 120: e739-41
- Shimada J, Hori S, Kanemitsu K, Shoji Y, Nakashio S, Yanagawa A: A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. *Drugs Exptl Clin Res* 1992; 18: 377-81
- 堀 誠治, 金光敬二, 嶋田甚五郎: 新 carbapenem 系抗菌薬, biapenem の痙攣誘発作用と γ -アミノ酪酸受容体結合に及ぼす影響. *Chemotherapy* 1994; 42 (S-4): 115-20
- 水島 裕, 塩川優一: 炎症と抗炎症療法, 医歯薬出版,

1982; 54-7
17) 岩田 敏, 佐藤吉壮, 石川和夫, 秋田博伸, 砂川慶介 :

小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の臨床効果。Jpn J Antibiot 1989; 42: 598-611

Safety profile of tebipenem pivoxil, a new oral carbapenem, in pediatric patients

Seiji Hori¹⁾ and Keisuke Sunakawa²⁾

¹⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We assessed the clinical safety of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a new oral carbapenem, in 440 pediatric patients with respiratory tract infections, acute otitis media, and rhinosinusitis.

1. Adverse events (AEs) related to subjective symptoms and objective findings

We evaluated safety in 440 patients. The incidence of AEs was 46.6% (205/440) and adverse drug reactions (ADRs) 23.0% (101/440). Over 90% of AEs were mild or moderate and all severe AEs were stools watery. Three serious adverse events reported in 3 subjects were all incidental to viral infection and judged by the investigator to be unrelated to TBPM-PI. The most common AE was diarrhea (including loose bowel, mushy stool, and stools watery) and vomiting and nasopharyngitis. No convulsions were reported.

2. Diarrhea associated with TBPM-PI

The incidence of diarrhea related to TBPM-PI was 19.5% (86/440). A higher incidence was observed in patients less than 3 years old, and the rate of moderate and severe events was higher in this age group. No event such as dehydration adversely affected systemic conditions and only one subject discontinued therapy due to moderate drug-related diarrhea.

3. Abnormal laboratory test values

The incidence of AEs related to laboratory abnormalities evaluated in 432 subjects was 6.3% (27/432) and the incidence of ADRs 5.3% (23/432). Major AEs were increased platelet count, blood urea, and eosinophil percentage.

Results suggest that the safety profile of TBPM-PI does not differ from that of other beta-lactams, including carbapenems, and no event was clinically significant. TBPM-PI could thus be used safely in treating pediatric infectious diseases.