

【原著・臨床】

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

岩田 敏¹⁾・岩井 直一²⁾・尾内 一信³⁾・坂田 宏⁴⁾・砂川 慶介⁵⁾¹⁾ 慶應義塾大学医学部感染制御センター*²⁾ 元 名鉄病院小児科³⁾ 川崎医科大学小児科学講座⁴⁾ JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科⁵⁾ 北里大学北里生命科学研究所特別研究部門

(平成 22 年 5 月 14 日受付・平成 22 年 7 月 29 日受理)

小児細菌性肺炎を対象に TFLX を 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与し、有効性、安全性、服用性を評価し、薬物濃度も測定した。

本薬剤の有効率は 100% (48/48) であった。また、細菌学的効果は 63.9% (23/36) であり、菌の消失率は 70.9% (39/55) であった。

服用性は「非常に飲みやすい」が 28.6% (18/63)、「飲みやすい」が 68.3% (43/63) であった。

有害事象は 45 例 109 件に発現し、発現率は 71.4% (45/63) であった。主な有害事象は下痢 22.2% (14/63)、嘔吐 20.6% (13/63) であり、高度なものはなく、中等度の有害事象は 6 例 6 件 [下痢 2 件、嘔吐、気管支炎、熱傷、鼻漏]、軽度なものは 45 例 103 件であった。副作用は 28 例 41 件で、発現率は 44.4% (28/63) であった。主な副作用は下痢 11.1% (7/63)、嘔吐 9.5% (6/63) であった。中等度の副作用は 1 例 1 件 (下痢)、軽度の副作用は 28 例 40 件であった。キノロンの小児投与で問題となる関節の有害事象は 5 例 5 件 (関節痛 2 件、頸部痛、四肢痛、疼痛) 発現した。頸部痛、四肢痛、疼痛の各 1 件は「関係なし」、関節痛 2 件は「関係あるかもしれない」と判定された。関節痛が発現した 2 例の MMP-3 値は、投与前後で高値を示さず、短期間に消失し臨床問題はなかった。また、背景因子別の有害事象発現率に差はなかった。用量別の有害事象発現率は、4 mg/kg で 65.8% (25/38)、6 mg/kg で 80.0% (20/25) であった。

小児細菌性肺炎患者の 4 mg/kg 又は 6 mg/kg の投与は、成人承認用量の 1 回 102 mg と 204 mg 投与時の血漿中薬物濃度範囲に収まることが確認でき、成人と同様の臨床効果が期待できる結果と考えられた。

以上より、小児細菌性肺炎に TFLX 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与することで高い臨床的有用性が期待できると考える。

Key words: tosufloxacin, child, pneumonia

tosufloxacin (TFLX) tosilate hydrate (Fig. 1) は富山化学工業株式会社で創製されたフルオロキノロン系薬で呼吸器感染症の原因菌とされる *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対して強い抗菌力をもつ薬剤として 1990 年に成人用の錠剤が承認され、今日にいたるまでに多くの各領域感染症において有効性と安全性が確認された薬剤である。また、小児に対する適応外使用例も報告されており、特に問題となる副作用は報告されていない¹⁾。

本薬は小児の呼吸器感染症で問題になる *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対して優れた抗菌力をもつことから、服用性および調剤性を考慮した細粒剤として小児感染症の治療

現場に導入することが検討され、非臨床試験にて関節毒性の検討がされた²⁾。また、成人の臨床薬理試験および小児の適応外使用経験より 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg の用量で成人での通常用量である 150 mg 錠 (TFLX として 102 mg) と同等の体内動態が得られることが推測されたため、小児の細菌性肺炎を対象に 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与することによる本薬の有効性、安全性および血漿中薬物濃度を検討するため、臨床試験を開始した。さらに、小児に危惧されるキノロン系薬の関節障害については、投与終了 1 年後まで調査した。

なお、本試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認

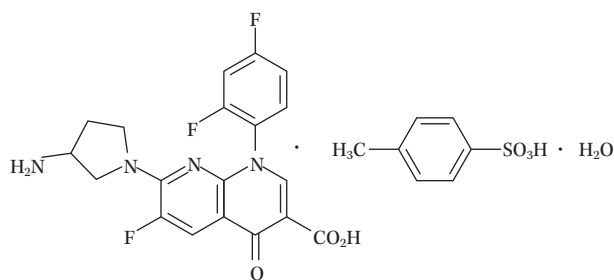


Fig. 1. Chemical structure of tosylloxacin tosylate hydrate.

を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」(厚生省令第28号)を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

2007年1月から2007年12月までに本試験に参画した29医療機関の小児科を受診し、細菌性肺炎と診断された患児を対象とした。

組入れ条件として年齢は1歳以上16歳未満、性別は不問とし、細菌性肺炎としての症状、所見の明確な患者で、かつ白血球数増多($\geq 10,000/\text{mm}^3$)又はCRP増加($\geq 2.0 \text{ mg/dL}$)のいずれかを満たす患者を対象とした。

対象年齢として、まず2歳以上16歳未満の患者に1回4 mg/kgの投与を行い、重篤な副作用、関節所見および血漿中薬物濃度を検討し、問題がなければ年齢を引き下げ、1歳の1回4 mg/kg投与および2歳以上の1回6 mg/kg投与を可能とした。1歳の1回4 mg/kg投与および2歳以上の1回6 mg/kg投与で、重篤な副作用、関節所見および血漿中薬物濃度を検討し、問題がなければ、1歳の1回6 mg/kg投与を可能とした。

安全性の点から症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者、キノロン系薬にアレルギーの既往のある患者、てんかんの合併・既往のある患者、又は過去1年間に痙攣の既往のある患者、関節症状(関節痛、関節の腫脹など)を有する患者、妊娠している患者、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者を除外した。また、有効性評価の観点から本感染エピソードに対しすでにTFLXが投与された患者、他の抗菌薬により症状が改善しつつある患者、原因菌などに対して感受性の面から治験薬の効果が期待しがたい患者、副腎皮質ステロイド薬の全身投与を受けている患者、吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害患者は除外することとした。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者の代諾者に試験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて説明文書で十分説明したうえで、試験参加については、自由意思による同意を文書にて得た。なお、12歳以上の患者については、上記内容について説明し、本人からも試

験に参加することのアセントを文書で得た。さらに、12歳未満の患者については、可能な限り低年齢から説明を行った。

3. 治験薬剤

試験薬剤は1g中にTFLXを100mg含有するストロベリーフレーバーの淡赤色の細粒剤を使用した。

4. 投与量、投与方法および投与期間

治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見からTFLXとして1回4 mg/kg又は6 mg/kgを1日2回経口投与した。

なお、1回の投与量の上限は1回4 mg/kgでは120 mg(30 kg以上)、1回6 mg/kgでは180 mg(30 kg以上)とし、途中で投与量の変更はできないこととした。

投与期間は最長14日間(28回)。3日間(5回)以上投与し、治癒した場合は終了することができることとした。また、有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合には治験責任医師等の判断により投与中止も可能とした。

5. 併用薬剤・併用療法

1) 併用禁止薬

治験薬投与開始時から投与終了時又は中止時の観察・検査時まで、他の抗菌薬(経口、注射、点鼻)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、副腎皮質ステロイド(吸入および局所投与は可)、解熱鎮痛薬[頓用(発熱・疼痛時に1日3回まで可)に限定]、他の治験中の薬剤の使用を禁止した。

2) 併用注意薬

テオフィリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬は相互作用が認められることがあるため、アルミニウム、マグネシウム、鉄、カルシウム含有製剤は吸収に影響を及ぼすことがあるため、注意して使用することとした。

3) 併用療法

治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる処置は、可能な限り避けることとした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別、生年月日、体重、身長、入院・外来の別、感染症診断例およびその重症度、基礎疾患・合併症の有無、現病歴、既往歴、手術歴、アレルギー既往歴、妊娠、妊娠の可能性および授乳の有無、他の治験参加の有無、過去のTFLX細粒の治験参加の有無、治験薬投与開始前7日以内の抗菌薬(薬剤例、投与量、投与期間、臨床効果)、本感染エピソードに対するTFLXの投与の有無、他科・他院の治療の有無、服薬状況等について調査した。

2) 臨床症状および検査所見の観察

治験薬投与前および投与終了時又は中止時に胸部X線診断を実施した。体温は1日1回以上連日測定した。チアノーゼ、呼吸困難、咳嗽は治験薬投与前、投与1日

後、投与3日後、投与5日後、投与7日後および投与終了時又は中止時に観察した。可能な症例では、胸部雑音、脱水症状、その他治験責任医師又は治験分担医師が細菌性肺炎の症状として必要と判断した症状を観察した。

3) 一般細菌学的検査

治験薬投与前、投与3日後および投与終了時又は中止時に細菌学的検査のための検体（鼻咽腔ぬぐい液又は喀痰）を採取し、細菌学的検査（細菌の分離、同定、菌数測定）は原則として治験実施医療機関で実施した。

各治験実施医療機関にて分離された推定原因菌および投与後出現菌を集中検査機関の株式会社三菱化学メディアエンス株式会社へ送付し、菌種の再同定を行い、各種抗菌薬に対する感受性測定を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じて実施した [benzylpenicillin (PCG) の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ を penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.12 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ を penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした]。また、*H. influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *cattarrhalis* の場合はニトロセフィン法による β -lactamase テストを実施した。さらに、*S. pneumoniae* の場合、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法でペニシリン結合蛋白質 (PBP) 変異遺伝子 (*pbp1a*, *2x*, *2b* 遺伝子) のパターンおよびマクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) の有無を調べた。*H. influenzae* の場合、PCR 法で PBP 変異遺伝子 (*pbp3-1*, *3-2* 遺伝子) のパターンを調べた。

4) 血清抗体価検査

投与前および投与終了時又は中止時に、血清抗体価検査 [マイコプラズマ抗体 {補体結合 (CF) 法, ゼラチン粒子凝集 (PA) 法}, *Chlamydomphila pneumoniae* IgG, IgA, IgM {酵素免疫測定 (ELISA) 法}] を実施した。

5) 臨床検査

治験薬投与前、投与3日後、投与7日後および投与終了時又は中止時に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総および直接ビリルビン、LDH、BUN、クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl), CPK、血糖、CRP (定量)、尿糖を測定した。また、血清抗体価、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) は治験薬投与前および投与終了時又は中止時に測定した。可能な症例では、尿蛋白、ウロビリノゲン、尿潜血、尿沈渣 (赤血球、白血球、円柱) を測定した。

異常変動の有無は、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⁾を参考に判定した。治験薬投与後、臨床検査値に異常変動が認められた場合には、患者の協力が得られる範囲内で投与開始時の値又は施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

6) 血漿中濃度測定

治験薬投与期間中に各患者より2回以上薬物濃度測定

用の採血を服薬1.5~3.5時間後、服薬6~12時間後の時間帯を目安に各1回以上実施した。TFLXの血漿中濃度を株式会社住化分析センターにおいて液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて測定した。

7) 有害事象の調査

本治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始時から投与終了2週間後の観察終了時まで投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候 (バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動)、症状又は病気を有害事象とした。有害事象が発現した場合には適切な処置を施すと同時に、患者の協力が得られる範囲内で予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

関節所見については、治験薬投与前、投与3日後、投与7日後、投与終了時又は中止時および投与終了2週間後観察した。また、治験中に関節の疼痛などが確認された場合、患者の協力が得られる範囲内で磁気共鳴画像法 (MRI) 検査を実施した。また、全症例で投与終了1年後 (投与終了11~13カ月後) に観察し、来院できない患者はアンケート調査を実施した。

7. 評価

1) 感染症重症度

投与開始時の感染症重症度を日本化学療法学会による「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾に従い、「軽症」、「中等症」および「重症」の3段階で判定した。

2) 臨床効果

投与終了時又は中止時の臨床効果を主要症状、検査所見などの推移から「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」³⁾を参考に、「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の4段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

3) 細菌学的効果

投与終了時又は中止時の細菌学的効果を「小児科領域抗菌薬臨床試験における細菌学的効果判定基準」³⁾に従い、「消失」、「減少又は一部消失」および「存続」の3段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。また、投与後出現菌がみられた場合には、「菌交代現象」又は「菌交代症」に判定した。

4) 安全性の評価

治験開始後に出現した有害事象について、治験薬との因果関係を「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」および「関係なし」の4段階で判定した。治験薬との因果関係が、「関係あり」、「多分関係あり」又は「可能性あり」と判定されたものを副作用として取り扱った。ただし、便中ウイルス (ロタウイルスなど) 検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用としなかった。*Clostridium difficile* のトキシン抗原検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用とした。

臨床検査項目で異常値がみられた場合には、治験薬との因果関係が、「関係あり」、「多分関係あり」又は「可能性あり」と判定されたものを副作用として取り扱った。

5) 服用性評価

治験薬投与終了時又は中止時に、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準」³⁾を参考に、「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段階で服用性を判定した。ただし、どんな薬でも服薬拒否する場合は「判定不能」とした。

8. 症例の取り扱いと固定

医学専門家、安全性医学専門家、治験調整委員、安全性評価者（治験に関与しない第三者）で構成された症例検討会において、治験責任医師等が評価した症例ごとの判定・評価の妥当性について検討した。症例検討会での疑義事項については、治験責任医師等に確認を行ったうえで取り扱いを決定した。また、解析対象集団は以下のように規定した。

1) 有効性評価に関する最大の解析対象集団 [full analysis set (FAS)]

治験薬が1回以上投与され、経過観察が行われた患者のうち、対象疾患に合致した患者による集団。

2) 治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)]

FASのうち、選択基準を満たし、以下の薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除く集団。

- ①除外基準違反に該当するもの
- ②併用禁止薬違反に該当するもの
- ③中止基準に該当するが中止しなかったもの
- ④用法・用量・投与期間の設定に違反したもの
- ⑤治験薬が3日間（5回）以上投与されていないもの
- ⑥投与終了時又は中止時の臨床効果の判定が行われていないもの

3) 薬物動態解析対象集団

治験薬が1回以上投与されたすべての患者のうち、1ポイント以上の血漿中薬物濃度の測定結果が得られた患者による集団。

4) 服用性解析対象集団

治験薬が処方された患者による集団。ただし、服用前の同意撤回例は除く。

5) 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、経過観察が行われた患者による集団。

9. 統計解析

1) 有効性の解析

PPSを対象として、投与終了時および中止時の臨床効果と細菌学的効果を解析した。臨床効果は疾患別に有効率とその95%信頼区間を算出した。さらに、原因菌および背景因子別の有効率ならびに原因菌別消失率を算出した。

た。

2) 薬物動態の解析

採血直前の服薬状況が「ほぼ全部」から「8割くらい」の血漿中薬物濃度データについて、濃度をY軸、直前投与からの経過時間をX軸とした散布図を作成した。

3) 服用性の解析

服用性判定（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、判定不能）の頻度分布および構成割合を示した。

4) 安全性の解析

有害事象、副作用の、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) で読み替えた有害事象の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別の頻度および発現率発現件数、発現例数、発現率を算出した。

II. 結 果

1. 症例構成

服用性解析対象集団は、治験に組み入れられた患者65例のうち、服用前同意撤回の2例を除外した63例、FASは、服用性解析対象集団から対象外疾患の8例を除外した55例、PPSは、FASから用法・用量違反4例、除外基準違反1例、投与期間不足1例および観察・検査項目の未実施および実施時期の逸脱1例の計7例を除外した48例、薬物動態解析対象集団は、服用性解析対象集団から採血未実施の3例を除外した60例であった (Fig. 2)。

2. 患者背景

1) 人口統計学的および他の基準値の特性

年齢の平均±標準偏差は3.2±1.9歳であり、1歳以下が31.3% (15/48例)、2歳以上5歳以下が58.3% (28/48例)であった。体重の平均±標準偏差は14.6±5.3kgであった。投与開始時に入院が56.3% (27/48例)、外来が43.8% (21/48例)であった。感染症重症度は、軽症が25.0% (12/48例)および中等症が75.0% (36/48例)であり、重症の患者はいなかった。投与開始時の併用薬剤が「あり」の患者は97.9% (47/48例)、併用療法が「あり」の患者は70.8% (34/48例)であった。治験薬投与直前の抗菌薬投与が「あり」の患者は37.5% (18/48例)であった (Table 1)。

2) 原因菌に対するMIC頻度分布

PPSで検出された原因菌56株に対するTFLXのMICは $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。TFLXのMIC₉₀は0.12 $\mu\text{g/mL}$ 、norfloxacin (NFLX)は4 $\mu\text{g/mL}$ 、levofloxacin (LVFX)は1 $\mu\text{g/mL}$ 、cefditoren (CDTR)は0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、cefcapene (CFPN)は2 $\mu\text{g/mL}$ 、Clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) (1:2)は8 $\mu\text{g/mL}$ 、azithromycin (AZM)は $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ であり、TFLXのMIC₉₀が最も低かった (Table 2)。

3) *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の抗菌薬感受性および薬剤耐性遺伝子

S. pneumoniae 22株のうち、PBP遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2x*,

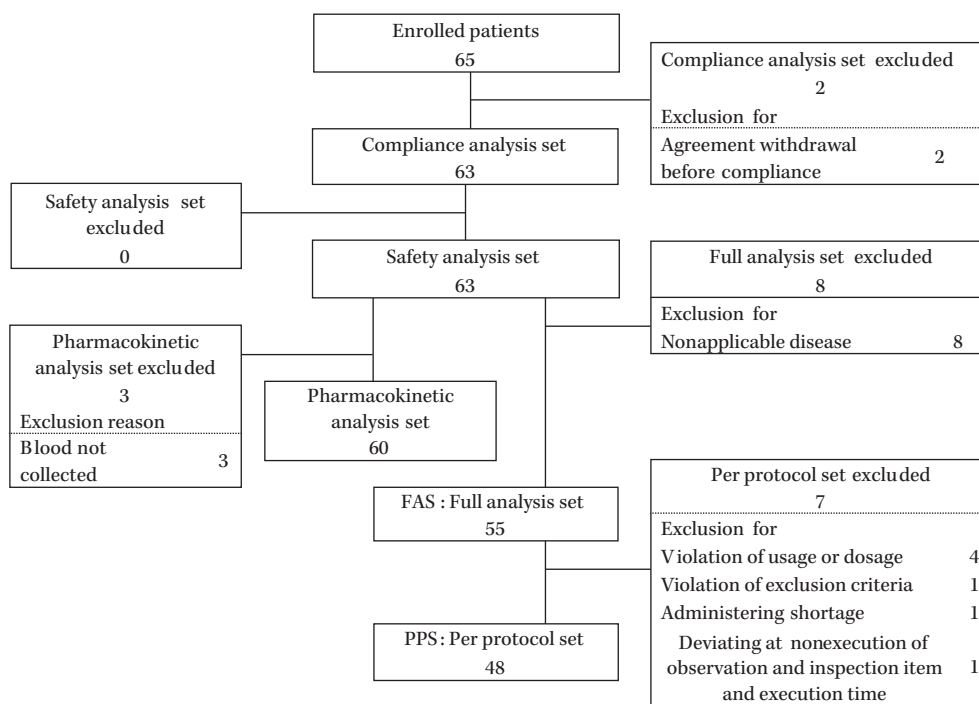


Fig. 2. Validity, medication, safety, compliance and analysis set.

pbp2b) の3変異株は10株 (PISP 6株, PRSP 4株), 2変異株は6株 (PISP 5株, PRSP 1株), 1変異株は4株 (PSSP 3株, PISP 1株) であり, まったく変異がなかったのは2株 (PSSP 2株) であった。また, マクロライド耐性遺伝子 *mefA* + *ermB* ありは2株 (PISP), *mefA* ありは7株 (PSSP 1株, PISP 3株, PRSP 3株), *ermB* ありは11株 (PSSP 3株, PISP 6株, PRSP 2株), マクロライド耐性遺伝子なしは1株 (PSSP) のみであった (Table 3)。

TFLX の MIC は薬剤耐性遺伝子の有無に関係なく, $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

また *H. influenzae* 28株のうち, PBP 遺伝子 (*pbp3-1*, *pbp3-2*) の2変異株は10株 [β -lactamase-nonproducing amoxicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) 4株, β -lactamase-nonproducing amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 6株], 1変異株は6株 (BLNAS 4株, BLNAR 2株) であり, まったく変異がなかったのは12株 (BLNAS) であった (Table 4)。

TFLX の MIC は PBP 遺伝子に関係なく, $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3. 有効性

1) 臨床効果

投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は100% (48/48例), 著効率は62.5% (30/48例) であった。4 mg/kg 群の著効率は53.3% (16/30例), 6 mg/kg 群は77.8% (14/18例) であった (Table 5)。

2) 原因菌別臨床効果

原因菌が37例 (単独菌感染: 22例, 複数菌感染: 15例) で検出され, 投与終了時又は中止時の原因菌別有効

率は, 単独菌感染, 複数菌感染ともに100% であった (Table 6)。

3) 背景因子別臨床効果

投与終了時又は中止時の臨床効果は背景因子にかかわらず, すべての患者で著効又は有効であった (Table 7)。

4) 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

治験薬投与直前 (治験薬投与開始前7日以内) に抗菌薬が投与された患者の系統別臨床効果は抗菌薬の系統および薬剤数にかかわらず, 臨床効果はすべて著効又は有効であった (Table 8)。

治験薬投与直前に投与された抗菌薬の系統 (単剤) で最も多かったのはマクロライド系であり, 18例中11例の患者に投与されていた。

5) 細菌学的効果

原因菌が判明した37例の投与終了時又は中止時の細菌学的効果の菌消失率は, 63.9% (23/36例) であり, 4 mg/kg 投与では73.9% (17/23例), 6 mg/kg 投与では46.2% (6/13例) であった (Table 9)。

また, 投与終了時又は中止時の単独・複数菌感染別の菌ごとの消失率は単独菌感染で81.0% (17/21株), 複数菌感染で64.7% (22/34株) であった (Table 10)。

4. 服用性

服用性が判定された患者63例のうち, 「飲みやすい」と判定された患者は全体の96.8% (61/63例) と高率であった (Table 11)。

5. 薬物動態

1) 血漿中濃度測定値の散布図

薬物動態解析対象集団60例の TFLX の血漿中濃度測

Table 1. Subject summaries

Classification	Parameter	FAS 55(%)	PPS 48(%)
Gender	Male	31 (56.4)	28 (58.3)
	Female	24 (43.6)	20 (41.7)
Age (yr)	≤ 1	17 (30.9)	15 (31.3)
	2-5	33 (60.0)	28 (58.3)
	6-11	5 (9.1)	5 (10.4)
	12 ≤	0 (0)	0 (0)
	Mean ± SD	3.1 ± 1.9	3.2 ± 1.9
	Median	3.0	3.0
	Min - Max	1 - 8	1 - 8
Height (cm)	Mean ± SD	95.0 ± 15.3	95.3 ± 15.9
	Median	96.3	97.3
	Min - Max	71.9 - 133.2	71.9 - 133.2
Weight (kg)	< 10	10 (18.2)	10 (20.8)
	≥ 10 - < 20	38 (69.1)	31 (64.6)
	≥ 20 - < 30	6 (10.9)	6 (12.5)
	≥ 30	1 (1.8)	1 (2.1)
	Mean ± SD	14.5 ± 5.0	14.6 ± 5.3
	Median	13.8	14.1
	Min - Max	7.2 - 33.0	7.2 - 33.0
Inpatient or outpatient	Inpatient	30 (54.5)	27 (56.3)
	Outpatient	25 (45.5)	21 (43.8)
Severity of infection	Mild	14 (25.5)	12 (25.0)
	Moderate	40 (72.7)	36 (75.0)
	Severe	1 (1.8)	0 (0)
Underlying disease and/ or complication	No	23 (41.8)	18 (37.5)
	Yes	32 (58.2)	30 (62.5)
Concomitant drug	No	1 (1.8)	1 (2.1)
	Yes	54 (98.2)	47 (97.9)
Previous antimicrobial treatment	No	32 (58.2)	30 (62.5)
	Yes	23 (41.8)	18 (37.5)
Maximum body temperature (°C)	< 37	3 (5.5)	3 (6.3)
	≥ 37 - < 38	10 (18.2)	9 (18.8)
	≥ 38	42 (76.4)	36 (75.0)
WBC (/mm ³)	< 10,000	12 (21.8)	11 (22.9)
	≥ 10,000 - < 15,000	27 (49.1)	23 (47.9)
	≥ 15,000 - < 20,000	12 (21.8)	11 (22.9)
	≥ 20,000	4 (7.3)	3 (6.3)
CRP (mg/dL)	< 2	12 (21.8)	11 (22.9)
	≥ 2 - < 5	27 (49.1)	23 (47.9)
	≥ 5 - < 10	14 (25.5)	13 (27.1)
	≥ 10	2 (3.6)	1 (2.1)

Table 2. Causative-organism drug susceptibility

Drug	No. of strains	MIC (μg/mL)									MIC ₉₀ (μg/mL)
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16	
TFLX	56	40	14	2							0.12
NFLX	56	26	3	3		1	7	12	3	1	4
LVFX	56	31	1	2	9	13					1
CDTR	56	22	6	10	15	3					0.5
CFPN	56	18	4	4	11	10	5	4			2
CVA/AMPC (1 : 2)	56	7	3	12	15	5	5	1	7	1	8
AZM	56	5			7	11	12	4	2	15	≥ 16

Table 3. Antimicrobial susceptibility and drug resistance gene of *S. pneumoniae*

Causative organism	ID No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							PBP genetic mutation			Macrolide tolerance gene	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA/AMPC (1:2)	AZM	<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>
PSSP	1660402	≤ 0.06	4	0.5	0.25	0.25	≤ 0.06	> 16	-	+	-	-	+
PSSP	1660602	0.12	4	1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	> 16	-	-	-	-	+
PSSP	1660901	0.12	8	1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	-	-	-	-	-
PSSP	1661005	0.12	8	1	0.12	0.25	≤ 0.06	> 16	-	+	-	-	+
PSSP	1661201	0.25	16	1	0.25	0.5	≤ 0.06	8	-	+	-	+	-
PISP	1660401	≤ 0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	> 16	+	+	+	-	+
PISP	1661001	≤ 0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.25	> 16	-	+	+	-	+
PISP	1661003	≤ 0.06	2	0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	4	+	+	+	+	-
PISP	1661006	≤ 0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.25	4	-	+	+	+	-
PISP	1661007	≤ 0.06	4	0.5	0.5	1	0.25	> 16	+	+	+	+	+
PISP	1662002	≤ 0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	> 16	+	+	+	-	+
PISP	1662003	≤ 0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.5	> 16	-	+	+	-	+
PISP	1660202	0.12	4	1	0.12	0.25	0.12	> 16	-	+	-	-	+
PISP	1662001	0.12	4	1	0.25	0.5	0.25	> 16	-	+	+	-	+
PISP	1662501	0.12	4	0.5	0.5	1	0.25	> 16	+	+	+	+	+
PISP	1662603	0.12	4	1	0.5	0.5	≤ 0.06	> 16	+	+	-	-	+
PISP	1662813	0.12	8	1	0.5	0.5	0.5	8	+	+	+	+	-
PRSP	1660101	0.12	4	1	1	1	1	2	+	+	+	+	-
PRSP	1660202	0.12	4	1	0.5	1	1	> 16	+	+	-	-	+
PRSP	1660302	0.12	4	1	0.5	1	1	> 16	+	+	+	-	+
PRSP	1660603	0.12	4	1	0.5	0.5	0.5	4	+	+	+	+	-
PRSP	1661002	0.12	4	1	0.5	1	1	1	+	+	+	+	-

定値は、ばらつきは大きいものの健康成人の血漿中濃度推移⁴⁾と類似していた (Fig. 3)。

6. 安全性

安全性解析対象集団 63 例に死亡はなかったが、重篤な有害事象が 1 件 (上気道の炎症: 入院) 発現した。治験責任医師は新たな感染によるものと考え、因果関係を「関係なし」と判定した。関節に関連する有害事象として 5 例に 5 件 (関節痛 2 件, 頸部痛, 四肢痛および疼痛各 1 件) 発現したが, 有害事象により投与中止となった患者はいなかった。治験責任医師は頸部痛, 四肢痛および疼痛各 1 件の因果関係を「関係なし」, 関節痛 2 件の因果関係を「関係あるかもしれない」と判定した。因果関係が否定できない関節痛が発現した 2 例の MMP-3 は, いずれも投与前と比較して投与後で高値を示すことはなかった。

有害事象は 63 例中 45 例に 109 件発現し, 発現率は 71.4% (45/63 例) であった。発現率が高かった有害事象は下痢 22.2% (14/63 例) および嘔吐 20.6% (13/63 例) であった。高度の有害事象はなく, 中等度の有害事象は 6 例に 6 件 [下痢 2 件, 嘔吐, 気管支炎, 熱傷 (線香による火傷) および鼻漏各 1 件], 軽度の有害事象は 45 例に

103 件発現した。副作用は 63 例中 28 例の患者に 41 件発現し, 発現率は 44.4% (28/63 例) であった。発現率が高かった副作用としては, 下痢 11.1% (7/63 例) および嘔吐 9.5% (6/63 例) であった。中等度の副作用は 1 例に 1 件 (下痢), 軽度の副作用は 28 例に 40 件発現した (Tables 12, 13)。

背景因子については, 性別の有害事象発現率は男性で 72.2% (26/36 例), 女性で 70.4% (19/27 例) であり, 大きな差はなかった。年齢別の有害事象発現率は, 1 歳以下では 75.0% (15/20 例) であり, 他の年齢区分とはほぼ同様であった。体重別の有害事象発現率は, 10 kg 未満では 50.0% (5/10 例) であり, 他の体重区分と比べて低かった。用量別の有害事象発現率は, 4 mg/kg 投与では 65.8% (25/38 例), 6 mg/kg 投与では 80.0% (20/25 例) であり, 6 mg/kg 投与の有害事象発現率は 4 mg/kg 投与に比べて高かった。

また, 年齢別の副作用発現率は, 1 歳以下では 35.0% (7/20 例) であり, 他の年齢区分と比べて低かった。体重別の副作用発現率は, 10 kg 未満では 20.0% (2/10 例) であり, 他の体重区分の半分以下であった。用量群別の副作用発現率は, 4 mg/kg 投与では 36.8% (14/38 例), 6

Table 4. Antimicrobial susceptibility and drug resistance gene of *H. influenzae*

Causative organism	ID No.	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)							PBP genetic mutation	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA/AMPC (1:2)	AZM	<i>pbp3-1</i>	<i>pbp3-2</i>
BLNAS	1660201	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	2	-	-
BLNAS	1660202	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	2	-	-
BLNAS	1660301	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	-	-
BLNAS	1660302	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	2	2	0.5	+	+
BLNAS	1660303	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.5	0.25	0.5	+	+
BLNAS	1660304	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	0.5	-	-
BLNAS	1660402	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	-	-
BLNAS	1660501	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	4	8	1	+	+
BLNAS	1660901	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	1	-	-
BLNAS	1660903	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	2	+	-
BLNAS	1661005	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	1	-	-
BLNAS	1661007	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	2	-	-
BLNAS	1661102	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	-	-
BLNAS	1661103	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	1	+	-
BLNAS	1661601	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	4	2	-	+
BLNAS	1662501	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	2	1	+	-
BLNAS	1662603	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	0.5	-	-
BLNAS	1662804	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	1	0.5	-	-
BLNAS	1662811	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	-	-
BLNAS	1662003	0.12	0.25	0.12	0.12	2	8	2	+	+
BLNAR	1660404	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	2	8	1	+	+
BLNAR	1661001	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	4	8	2	+	+
BLNAR	1661002	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	4	8	0.5	+	+
BLNAR	1662001	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	2	8	2	+	+
BLNAR	1662502	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	2	16	4	+	+
BLNAR	1662803	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	4	8	2	+	+
BLPAR	1662806	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	0.5	+	-
BLPAR	1662805	0.25	2	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	2	16	+	-

Table 5. Clinical efficacy

Dose (mg/kg)	No. of subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent rate* (%)	Efficacy** (%)
4	30	16	14	0	0	53.3	100
6	18	14	4	0	0	77.8	100
Total	48	30	18	0	0	62.5	100

* Excellent rate = No. of Excellent/No. of subjects \times 100**Efficacy = No. of "Excellent and Good" /No. of subjects \times 100

mg/kg 投与では 56.0% (14/25 例) であり, 6 mg/kg 投与の副作用発現率は 4 mg/kg 投与に比べて高かった (Table 14)。

III. 考 察

現在, わが国で承認されている抗菌薬のなかには添付文書に小児の用法・用量の記載がなく, 小児科医の責任のもとに使用せざるをえない薬剤が多い。このような適

応外使用の場合には, 小児の有効性, 安全性の情報が集積されがたいのが現状である。抗菌薬は原因菌の薬剤感受性情報が治療の重要な指標となるので, 承認申請時の薬剤感受性情報が非常に参考になる。

呼吸器感染症は小児科領域の日常診療において最も一般的な疾患であり, 厚生労働省平成 17 年患者調査報告では肺炎のうち半数は入院治療であった。

Table 6. Clinical efficacy classified by causative organism

Causative organism	No. of subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* (%)
Monomicrobial infection	22	9	13	0	0	100
Gram-positive bacteria	6	3	3	0	0	100
<i>S. pneumoniae</i>	6	3	3	0	0	100
PSSP	2	1	1	0	0	[2/2]
PISP	3	1	2	0	0	[3/3]
PRSP	1	1	0	0	0	[1/1]
Gram-negative bacteria	16	6	10	0	0	100
<i>H. influenzae</i>	16	6	10	0	0	100
BLNAS	11	3	8	0	0	100
BLNAR	3	3	0	0	0	[3/3]
BLPAR	2	0	2	0	0	[2/2]
Polymicrobial infection	15	12	3	0	0	100
PSSP + BLNAS	2	0	2	0	0	[2/2]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + BLNAS	4	3	1	0	0	[4/4]
PISP + BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]
MSSA + PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + <i>M. (B) catarrhalis</i> ± BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + PRSP ± BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i> ± BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]

*Efficacy = No. of "Excellent and Good" / No. of subjects × 100

小児の肺炎は症状が急速に進行するための確な治療が必要とされる一方で、成人で市中肺炎の治療に頻繁に使用されるレスピラトリーキノロン系薬が小児では適応になっていない。

また、主要原因菌の *S. pneumoniae* では PRSP, PISP, *H. influenzae* では BLNAR, β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPCR) の分離頻度が高くなっており、特に2歳以下の患児からの PRSP および PISP の分離頻度が有意に高いことが問題になっている⁵⁾。

これらの耐性菌が分離された症例では多くの場合、入院による注射薬の投与が必要となり患者の負担が大きくなるため、新たな経口薬の選択肢が求められ、日本小児科学会および日本小児感染症学会からキノロン系薬の小児への適応が要望された⁶⁾。

小児の肺炎はほとんどが市中肺炎であり、年齢によって原因菌に特徴があるといわれている⁷⁾。5歳児以下はウイルス肺炎以外では *H. influenzae*, *S. pneumoniae* による肺炎が多いとされ、6歳児以上ではマイコプラズマなど非定型病原体による肺炎が多いとされている⁵⁾。したがって小児呼吸器感染症診療ガイドラインでも原因微生物不明時の小児市中肺炎初期抗菌薬治療法の外来治療においては2カ月～5歳児では CVA/AMPC, AMPC 又は SBTPC の経口投与、あるいは広域セフェムの経口投与が推奨され、6歳児以上ではマクロライドあるいはテト

ラサイクリン（原則8歳以上）の経口投与が推奨されている⁵⁾。

今回の試験結果からも *S. pneumoniae* 又は *H. influenzae* が原因菌として検出された症例はすべて7歳児以下で特に1歳児で15例みられた。また、*M. (B) catarrhalis* は6症例から検出されたがこれらはすべて *S. pneumoniae* 又は *H. influenzae* との混合感染菌として分離された症例で7歳以下の患児はほとんどが *S. pneumoniae* 又は *H. influenzae* が関与した肺炎と言える。したがって、今回の臨床試験成績は6歳以下の肺炎に対して β ラクタム薬による治療を推奨する小児呼吸器感染症診療ガイドラインに記載された治療法と符合するものであった (Table 15)。

本薬の有効性は、投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は100% (48/48例)であり、PRSP および BLNAR などの耐性菌感染22例を含め、軽症および中等症の細菌性肺炎に対して、高い臨床効果を示した。

今回の試験では除外されたが、TFLX は、*Mycoplasma* spp., *Chlamydomphila* spp. に対しても感受性を示すことから、血清抗体価検査判定基準 (Table 16) でマイコプラズマ肺炎3例、マイコプラズマ混合感染2例、クラミジア肺炎2例と判定された症例においても5例が有効であり、マクロライド無効のマイコプラズマ肺炎においても有効であった (Table 17)。

一方、投与終了時又は中止時の菌消失率は70.9% (39/

Table 7. Overall clinical efficacy by subject summary

Classification	Parameter	Subjects	Clinical efficacy				Efficacy* (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Age (yr)	≤ 1	15	9	6	0	0	100
	2-5	28	17	11	0	0	100
	6-11	5	4	1	0	0	[5/5]
	12 ≤	0	0	0	0	0	—
Weight (kg)	< 10	10	6	4	0	0	100
	≥ 10-< 20	31	18	13	0	0	100
	≥ 20-< 30	6	5	1	0	0	100
	≥ 30	1	1	0	0	0	[1/1]
Inpatient or outpatient	Inpatient	27	19	8	0	0	100
	Outpatient	21	11	10	0	0	100
Severity of infection	Mild	12	7	5	0	0	100
	Moderate	36	23	13	0	0	100
	Severe	0	0	0	0	0	—
Underlying disease and / or complication	No	18	13	5	0	0	100
	Yes	30	17	13	0	0	100
Level of influence on infectious disease	Slightly	17	10	7	0	0	100
	Moderate	12	6	6	0	0	100
	Serious	1	1	0	0	0	[1/1]
Previous history	No	31	21	10	0	0	100
	Yes	17	9	8	0	0	100
Concomitant drug	No	1	0	1	0	0	[1/1]
	Yes	47	30	17	0	0	100
Previous antimicrobial treatment	No	30	18	12	0	0	100
	Yes	18	12	6	0	0	100
Medication compliance (%)	100	42	26	16	0	0	100
	≥ 80-< 100	6	4	2	0	0	100
	≥ 50-< 80	0	0	0	0	0	—
	< 50	0	0	0	0	0	—
Bacteria detection	No	11	9	2	0	0	100
	Yes	37	21	16	0	0	100

*Efficacy = “Excellent and Good” /Subjects × 100

Table 8. Clinical efficacy by invalid previous antimicrobial

Group	No. of subjects	Clinical efficacy				Efficacy* (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Penicillin	1	1	0	0	0	[1/1]
Cephem	2	2	0	0	0	[2/2]
Macrolide	11	6	5	0	0	100
Others**	2	2	0	0	0	[2/2]
Two or more	2	1	1	0	0	[2/2]

*Efficacy = “Excellent and Good” /Subjects × 100

**Excluding penicillin, cephem, macrolide, carbapenem, amino glycoside, tetracycline, and quinolone

Table 9. Bacteriological effect by dosage

Dose (mg/kg)	No. of subjects	Eradication	Decrease/Partial eradication	Persistence	Unknown	Eradication* (%)
4	30	17	4	2	7	73.9
6	18	6	5	2	5	46.2
Total	48	23	9	4	12	63.9

*Eradication = “Eradication” / “Eradication, Decrease/Partially eradication and Persistence” × 100

Table 10. Bacteriological efficacy

Causative organism	Strains	Eradication	Persistence	Unknown	Eradication* (%)
Monomicrobial infection	22	17	4	1	81.0
Gram-positive bacteria	6	3	3	0	50.0
<i>S. pneumoniae</i>	6	3	3	0	50.0
PSSP	2	0	2	0	[0/2]
PISP	3	2	1	0	[2/3]
PRSP	1	1	0	0	[1/1]
Gram-negative bacteria	16	14	1	1	93.3
<i>H. influenzae</i>	16	14	1	1	93.3
BLNAS	11	10	0	1	100
BLNAR	3	2	1	0	[2/3]
BLPAR	2	2	0	0	[2/2]
Polymicrobial infection	34	22	12	0	64.7
Gram-positive bacteria	17	8	9	0	47.1
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	[1/1]
MSSA	1	1	0	0	[1/1]
<i>S. pneumoniae</i>	16	7	9	0	43.8
PSSP	3	3	0	0	[3/3]
PISP	9	2	7	0	22.2
PRSP	4	2	2	0	[2/4]
Gram-negative bacteria	17	14	3	0	82.4
<i>M. (B) catarrhalis</i>	5	5	0	0	[5/5]
<i>H. influenzae</i>	12	9	3	0	75.0
BLNAS	9	6	3	0	66.7
BLNAR	3	3	0	0	[3/3]

*Eradication (%) = "Eradication" / "Eradication and Persistence" × 100

Table 11. Ease in taking

Subjects	Very easy to take	Easy to take	Neither	Hard to take	Unable to take
63	18 (28.6%)	43 (68.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)

(%) = number of "Very easy to take," "Easy to take," "Neither," or "Unable to take" / Subjects × 100

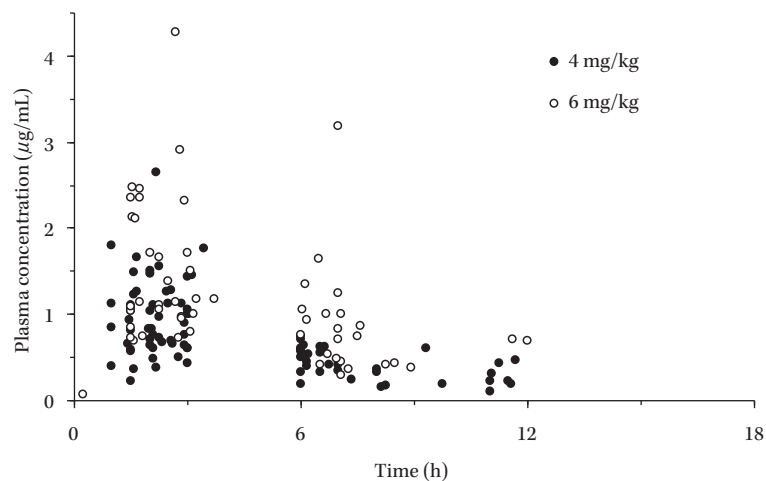


Fig. 3. Plasma tosylflouxacin concentration versus time profile.

55株)であり、有効率100% (48/48例)との乖離がみられた。

菌消失率と有効率の乖離がみられた要因として、小児の肺炎では良質な検査検体の採取が困難であるため原因

菌の特定が困難とされている。

成人では喀痰を検査材料とすることが可能であるが、小児では喀痰を採取することが難しい症例もあるため、本試験では、喀痰の他に鼻咽頭ぬぐい液も検査材料とし

Table 12. Incidence of adverse events (1)

Event	Subjects (Total)	Relationship ^{a)}					
		1-4			1-3		
		Subjects	Events	Incidence ^{b)}	Subjects	Events	Incidence ^{b)}
SOC, HLG T							
PT							
Total	63	45	109	71.4	28	41	44.4
Ear and labyrinth disorders	63	1	1	1.6	0	0	0
Ear pain	63	1	1	1.6	0	0	0
Gastrointestinal disorders	63	27	40	42.9	16	18	25.4
Diarrhoea	63	14	15	22.2	7	7	11.1
Vomiting	63	13	15	20.6	6	6	9.5
Abdominal pain	63	4	5	6.3	2	2	3.2
Nausea	63	2	2	3.2	1	1	1.6
Anal fissure	63	1	1	1.6	0	0	0
Constipation	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Abdominal pain upper	63	1	1	1.6	1	1	1.6
General disorders and administration site conditions	63	4	5	6.3	0	0	0
Infusion site swelling	63	2	2	3.2	0	0	0
Pyrexia	63	1	2	1.6	0	0	0
Pain	63	1	1	1.6	0	0	0
Infections and infestations	63	11	11	17.5	0	0	0
Bronchitis	63	4	4	6.3	0	0	0
Streptococcal infection	63	1	1	1.6	0	0	0
Gastroenteritis	63	1	1	1.6	0	0	0
Nasopharyngitis	63	1	1	1.6	0	0	0
Sinusitis	63	1	1	1.6	0	0	0
Tonsillitis	63	1	1	1.6	0	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	63	1	1	1.6	0	0	0
Herpangina	63	1	1	1.6	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	63	2	2	3.2	0	0	0
Arthropod sting	63	1	1	1.6	0	0	0
Thermal burn	63	1	1	1	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	63	4	4	6.3	2	2	3.2
Arthralgia	63	2	2	3.2	2	2	3.2
Neck pain	63	1	1	1.6	0	0	0
Pain in extremity	63	1	1	1.6	0	0	0
Nervous system disorders	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Somnolence	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Psychiatric disorders	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Delirium	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Reproductive system and breast disorders	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Balanoposthitis	63	1	1	1.6	1	1	1.6

^{a)} 1: Certain, 2: Probable, 3: Possible, 4: Unrelated

1/2

^{b)} Incidence (%) = Subjects (Relationship 1-4 or 1-3) / Subjects (Total) × 100

た。喀痰を検査材料とした場合の菌消失率は 100% (7/7 株) と、原因菌はすべて消失したのに対し、鼻咽頭ぬぐい液の場合の菌消失率は 66.7% (32/48 株) であった (Table 18)。

鼻咽腔粘液を検査材料とした場合には抗菌薬使用後も原因菌が気道の常在菌として残存する可能性があり^{8,9)}、小児の細菌性肺炎の主要原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* は小児上気道の常在細菌叢を形成する

Table 13. Incidence of adverse events (2)

Event	Subjects (Total)	Relationship ^{a)}					
		1-4			1-3		
SOC, HLG T		Subjects	Events	Incidence ^{b)}	Subjects	Events	Incidence ^{b)}
PT							
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63	8	8	12.7	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	63	6	6	9.5	0	0	0
Asthma	63	1	1	1.6	0	0	0
Rhinorrhoea	63	1	1	1.6	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	63	10	11	15.9	5	5	7.9
Dermatitis contact	63	2	2	3.2	0	0	0
Eczema	63	2	2	3.2	1	1	1.6
Erythema	63	2	2	3.2	2	2	3.2
Heat rash	63	2	2	3.2	0	0	0
Pruritus	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Rash	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Photodermatitis	63	1	1	1.6	0	0	0
Vascular disorders	63	2	3	3.2	2	2	3.2
Pallor	63	1	2	1.6	1	1	1.6
Flushing	63	1	1	1.6	1	1	1.6
Investigations	61	18	21	29.5	9	11	14.8
Enzyme investigations NEC	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Blood creatine phosphokinase increased	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Haematology investigations (incl blood groups)	61	11	11	18.0	5	5	8.2
Eosinophil count increased	61	6	6	9.8	3	3	4.9
White blood cell count decreased	60	3	3	5.0	2	2	3.3
Platelet count increased	59	2	2	3.4	0	0	0
Hepatobiliary investigations	61	1	2	1.6	1	2	1.6
Alanine aminotransferase increased	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Aspartate aminotransferase increased	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	61	2	2	3.3	2	2	3.3
Urinary casts	34	2	2	5.9	2	2	5.9
Water, electrolyte and mineral investigations	61	5	5	8.2	1	1	1.6
Blood sodium increased	61	2	2	3.3	0	0	0
Blood chloride increased	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Blood potassium decreased	61	1	1	1.6	0	0	0
Blood sodium decreased	61	1	1	1.6	0	0	0

^{a)} 1: Certain, 2: Probable, 3: Possible, 4: Unrelated

2/2

^{b)} Incidence (%) = Subjects (Relationship 1-4 or 1-3) / Subjects (Total) × 100

菌種でもある⁹⁾ことから、本治験でも鼻咽頭ぬぐい液を検査材料とした際に、この点を考慮する必要がある。他の小児用抗菌薬の臨床試験においても菌消失率と有効率の乖離がみられる試験が多く、下気道感染症に対して臨床効果が認められても、上咽頭由来の菌の除菌は薬剤感受

性や菌量にかかわらず容易ではないと報告されている¹⁰⁾。

また、本治験で中耳炎・副鼻腔炎合併ありの場合の菌消失率は33.3% (5/15株)であり、合併なしの場合85.0% (34/40株)に比べて低かったことから、上記した点を

Table 14. Harmful event and side effects by extraneous factor

Classification	Parameter	Adverse event rate (Relationship*1-4)	Side effect rate (relationship*1-3)
Total		71.4% (45/63)	44.4% (28/63)
Gender	Male	72.2% (26/36)	41.7% (15/36)
	Female	70.4% (19/27)	48.1% (13/27)
Age (yr)	≤ 1	75.0% (15/20)	35.0% (7/20)
	2-5	68.6% (24/35)	48.6% (17/35)
	6-11	85.7% (6/7)	57.1% (4/7)
	12 ≤	(0/1)	(0/1)
Weight (kg)	< 10	50.0% (5/10)	20.0% (2/10)
	≥ 10-< 20	79.1% (34/43)	51.2% (22/43)
	≥ 20-< 30	66.7% (4/6)	50.0% (3/6)
	≥ 30	(2/4)	(1/4)
Severity of infection	Mild	66.7% (12/18)	44.4% (8/18)
	Moderate	75.0% (33/44)	45.5% (20/44)
	Severe	(0/1)	(0/1)
Underlying disease and / or complication	No	67.9% (19/28)	50.0% (14/28)
	Yes	74.3% (26/35)	40.0% (14/35)
Previous history	No	70.5% (31/44)	45.5% (20/44)
	Yes	73.7% (14/19)	42.1% (8/19)
Medicine allergy	No	72.6% (45/62)	45.2% (28/62)
	Yes	(0/1)	(0/1)
Allergies other than medicine	No	80.0% (32/40)	42.5% (17/40)
	Yes	56.5% (13/23)	47.8% (11/23)
Concomitant drug	No	(1/1)	(1/1)
	Yes	71.0% (44/62)	43.5% (27/62)
Concurrent therapy with other agent	No	66.7% (8/12)	33.3% (4/12)
	Yes	72.5% (37/51)	47.1% (24/51)
Dose	4 mg/kg	65.8% (25/38)	36.8% (14/38)
	6 mg/kg	80.0% (20/25)	56.0% (14/25)

*1: Certain, 2: Probable, 3: Possible, 4: Unrelated

(/): Patients / Subjects

Table 15. Bacteria and clinical effectiveness by age

Causative organism	Age (yr)	1	2	3	4	5	6	7	8 ~
	Unknown		1/1*	2/2	3/3	2/2	2/2		
<i>H. influenzae</i>		7/7		2/2	5/5	2/2			
<i>S. pneumoniae</i>		1/1	1/1		1/1	1/1	1/1	1/1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		3/3	1/1	2/2		1/1	1/1	1/1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i>		2/2							
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i>					1/1				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		1/1			1/1				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>					1/1				

*1: "Excellent+Good" /Subjects

Table 16. Serum antibody inspection standard

Antibody	Method	Single serum	Paired serum
<i>Mycoplasma</i>	CF	64 times over	4 times over
	PA	320 times over	4 times over
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	ELISA IgG		Rise of ID 1.35 or more
	ELISA IgA		Rise of ID 1.00 or more
	ELISA IgM	ID 2.00 ≤	

CF: Complement fixation test, PA: Particle agglutination, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

Table 17. *Mycoplasma* vs. *Chlamydia* pneumonia

ID Age, Gender Height, Weight Chemotherapy just before treatment	Dose Dosage once, Administering period	WBC (/mm ³) CRP (mg/dL)	Diagnosis Severity of infection	<i>Mycoplasma</i> antibody value (CF/PA) <i>Chlamydia pneumoniae</i> antibody (IgM, IgA, IgG)	Underlying disease and / or complication	Isolated bacteria	Observation (days)	Clinical conditions				Clinical efficacy
								BT (°C)	Cyanosis	Breathing difficulties	Cough	
1660305 12 yr, Female 144.9 cm, 36.0 kg None	4 mg/kg 120 mg 8 days	5,600 2.53	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Mild	day 0 → 7 CF; < 4 → 256 PA; 40 → 2,560	Bronchitic asthma, Atopic dermatitis	None	0 1 3 5 7 End	- - - + - -	- - - + - -	- - - - - -	+ + + 2+ - -	Good
1660601 11 yr, Female 150.1 cm, 36.5 kg CAM	6 mg/kg 180 mg 8 days	7,000 2.11	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Moderate	day 0 → 7 CF; 64 → 2,048 PA; 1,280 → 5,120	None	None	0 1 3 5 7 End	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	2+ 2+ + + + -	Good
1662101 4 yr, Male 101.3 cm, 15.0 kg None	4 mg/kg 60.0 mg 4 days	9,400 2.47	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Moderate	day 0 → 5 CF; < 4 → 16 PA; 40 → 160	None	None	0 1 3 End	- - - -	- + - -	- - - -	+ 2+ + +	Poor
1660901 7 yr, Male 102.5 cm, 15.3 kg None	4 mg/kg 61.2 mg 7 days	6,700 2.40	Bacterial pneumonia <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Moderate	day 0 → 6 CF; < 4 → 64 PA; 40 → 5,120	Chronic bronchitis, Eczema	PSP BLNAS	0 1 3 5 End	- - - - -	- - - - -	- - - - -	2+ 2+ + + +	Good
1662003 1 yr, Male 78 cm, 10.7 kg CDTR-PI CFPN-PI	4 mg/kg 42.8 mg 6 days	10,050 3.78	Bacterial pneumonia <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Moderate	day 0 → 4 CF; < 4 → 32 PA; < 40 → < 40	Otitis media, Asthmatic bronchitis, Parasinusitis	PISP BLNAS	0 1 3 5 End	- - - - -	+ - - - -	- - - - -	2+ + + + +	Good
1661104 10 yr, Female 148.6 cm, 50.9 kg CFPN-PI	4 mg/kg 120 mg 12 days	10,800 1.64	Chlamydial pneumonia Moderate	day 0 → 6 → 11 IgM; 9.281 → 8.949 → 7.640 IgA; 1.319 → 2.059 → 1.398 IgG; 0.848 → 1.127 → 1.078	Asthma	None	0 1 3 5 7 End	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	2+ 2+ + + + +	Fair
1660604 4 yr, Male 99 cm, 15.6 kg CFPN-PI	6 mg/kg 93.6 mg 11 days	8,600 4.89	Chlamydial pneumonia Moderate	Day 0 → 10 IgM; 0.973 → 2.481 IgA; 0.054 → 0.061 IgG; 0.017 → 0.017	None	None	0 1 3 5 7 End	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	2+ + - - - -	Excellent

裏付ける結果と考えた。

したがって、エンピリックセラピーが原則となる小児の肺炎では、よりいっそう的確な細菌検査を実施し、原因菌の薬剤感受性情報を収集することで、小児に対し抗菌薬をさらに有効に使用することが可能になると考える。

安全性について、有害事象発現率は全体で 71.4% (45/63 例)、4 mg/kg 投与では 65.8% (25/38 例)、6 mg/kg 投与では 80.0% (20/25 例) であり、6 mg/kg 投与のほうが有害事象発現率が高いものの、高度の有害事象はなく、6 mg/kg 投与も使用可能と考えた。

また、キノロン系薬で報告されている血糖異常に関して、問題となるものはなかった。また、小児へのキノロン系薬の使用で懸念される関節障害に関連する有害事象として、関節痛 2 件、頸部痛、四肢痛および疼痛各 1 件が認められた。そのうち関節痛 2 件については、本薬との因果関係を否定することができなかったが、2 件とも軽度であり、発現翌日に消失し、MRI 検査を実施した 1 例で異常所見は認めなかった。関節リウマチ患者や各種の骨疾患患者で変動することが知られている臨床検査のうち、血清カテプシン D、血清ムコ多糖、ALP 活性および尿中ムコ多糖は、キノロン系薬投与により変動することが明らかとなっていないことから¹¹⁾、本試験ではこれらの臨床検査以外で早期から関節リウマチ患者で上昇することが知られている^{12,13)} MMP-3 を関節破壊の指標として測定した。本薬との因果関係を否定できない関節痛を発現した 2 例では投与前と比較して投与後で MMP-3 は高値を示さず、関節障害はなかったものと考えた。また、治験薬が投与されたすべての患者の MMP-3 値で問題となる変動はなかった。本治験での関節に関連する有害事象の発現率は 7.9% (5/63 例) であり、類薬である

ciprofloxacin (CPFX) の外国での投与開始後 6 週間までの発現率 9.3% (31/335 例) とほぼ同じであった¹⁴⁾。キノロン系薬による関節障害の発現機序は明らかになっていないこと、外国での小児を対象とした CPFX の臨床試験では関節障害に関してリスクがあることが示唆されていることから、本薬の使用にあたっては関節障害に引き続き注意が必要と考える。

一般的な有害事象としては下痢が最も多く、有害事象発現率は 22.2% (14/63 例)、副作用発現率はそれぞれ 11.1% (7/63 例) であったが、他薬剤の臨床試験結果 CVA/AMPC (1:14) 35.5% (38/107 例)¹⁵⁾、tebipenem pivoxil (TBPM-PI) 34.8% (23/66 例)¹⁶⁾ に比べて低いものであった。本治験で発現した下痢は高度のものではなく、臨床上問題となるものではないと考えた。

また、次に多かったのは嘔吐であり、有害事象発現率は 20.6% (13/63 例)、副作用発現率は 9.5% (6/63 例) であり、他薬剤の臨床試験結果 CVA/AMPC (1:14) 2.8% (3/107 例)、TBPM-PI 0% (0/66) に比べて高かったが、本治験で発現した嘔吐は高度のものではなく、すべて処置なしで回復した。

小児用の薬剤で重要となる服用性では、「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」と判定された患者は全体の 96.8% (61/63 例) であり、他の小児用抗菌薬と比べて、本薬の服用性は良いと考えた (Table 19)。

本薬は耐性菌感染による肺炎に対しても区別なく高い臨床効果を示し、服用性に関しても良好な結果が得られた。安全性に関しては、臨床上問題となる有害事象は発現しなかったが、小児へのキノロン系薬の投与で懸念される関節障害に対しては、今後も注意が必要と考える。

以上より、TFLX 細粒 10% は小児の細菌性肺炎患者に対する治療薬の選択肢を増やすために必要な薬剤であると考えられるが、小児領域に新しく導入されるレスピラトリーキノロン薬であるため、キノロン耐性菌を出現させないためにも適正使用が強く望まれる薬剤であり、今後その臨床的位置づけについては継続して検討していく必要がある。

Table 18. Overall bacteriological efficacy by material

Material	Sputum	Nasopharynx
Eradication*	100% (7/7)	66.7% (32/48)

* Eradication = "Eradication" / "Eradication and Persistence" × 100

Table 19. Comparison of antimicrobial agent compliance in pediatric

Compliance	T-3262 10% Granules	CFPN-PI ¹⁷⁾	CDTR-PI ¹⁸⁾	FRPM ¹⁹⁾	TBPM-PI ¹⁶⁾
Very easy to take	18 (28.6)	5 (0.9)	5 (1.1)	70 (11.6)	16 (24.4)
Easy to take	43 (68.3)	125 (21.7)	60 (13.1)	267 (44.4)	43 (65.2)
Common	1 (1.6)	399 (69.2)	351 (76.6)	237 (39.4)	7 (10.6)
Hard to take	0	32 (5.5)	39 (8.5)	4 (0.7)	0
Unable to take	1 (1.6)	6 (1.0)	1 (0.2)	0	0
Unknown	0 (0)	10 (1.7)	2 (0.4)	24 (4.0)	0
Total	63	577	458	602	66

(): Composition ratio

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします(順不同、敬称略、治験実施時の所属)。

国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科 小西好文、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、株式会社日立製作所水戸総合病院小児科 向田壮一、独立行政法人国立病院機構弘前病院小児科 野村由美子、独立行政法人国立病院機構榊木病院小児科 石井徹、千葉県こども病院感染症科 星野直、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、横浜市立みなと赤十字病院小児科 川野豊、高松赤十字病院小児科 関口隆憲、独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科 岡田賢司、大牟田市立総合病院小児科 村上義比古、独立行政法人国立病院機構小倉病院小児科 尾上泰弘、独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター小児科 水野勇司、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター小児科 田尻仁、特定医療法人財団石心会さやま総合クリニック小児科 豊永義清、外房こどもクリニック小児科 黒木春郎

文 献

- 1) 交久瀬善隆：小児へのニューキノロン薬の使用 2) 企業の立場から。化学療法の領域 2009; 25: 1336-41
- 2) 古坊真一, 福田 均, 小崎 司, 阿久根淳, 三善隆広：Tosufloxacin tosilate hydrate の幼若動物における毒性試験およびクラスエフェクトに関する検討。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 12-23
- 3) 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
- 4) 砂川慶介, 三上 洋：健康成人における tosufloxacin 細粒の薬物動態および忍容性の検討。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 24-31
- 5) 小児呼吸器感染症ガイドライン作成委員会：8. 肺炎。上原すゞ子, 砂川慶介 監修, 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
- 6) 佐藤吉壮：小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究。主任研究者 伊藤進, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成 19 年度研究報告書 H19-医薬一般-008：291-3
- 7) 尾内一信, 福永真之介：2. 小児の特殊性。砂川慶介, 尾内一信 編, 小児の肺炎, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004; 24-31
- 8) 岩田 敏：抗菌薬の選択 小児感染症。臨床と微生物 2004; 31: 687-95
- 9) 小児呼吸器感染症ガイドライン作成委員会：4. 小児呼吸器感染症の原因微生物とその検出法。上原すゞ子, 砂川慶介 監修, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 協和企画, 東京, 2007; 6-28
- 10) 成相昭吉, 横田俊平, 井上松久：外来小児下気道感染症に対する azithromycin (AZM) および β ラクタム薬の臨床効果と細菌学的効果。小児感染免疫 2003; 15: 227-34
- 11) 藤井良知, 目黒英典, 有益 修, 牛島廣治, 阿部敏明, 中澤 進, 他：小児科領域における Norfloxacin の総合評価。Jpn J Antibiot 1990; 43: 181-212
- 12) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, et al: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis 2000; 43: 852-8
- 13) Cunnane G, Fitzgerald O, Beeton C, Cawston T E, Bresnihan B: Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. Arthritis 2001; 44: 2263-74
- 14) Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin) ORAL SUSPENSION, Package Insert Text/08935877.R.5. 2008.1
- 15) グラクソ・スミスクライン (株)：クラバモックス小児用ドライシロップ (シロップ用クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物) 添付文書, 2007 年 9 月改訂版
- 16) 岩田 敏, 尾内一信, 岩井直一, 渡辺 彰, 戸塚恭一, 堀 誠治, 他：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)。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 151-66
- 17) 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
- 18) 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 粒剤の総合評価。Jpn J Antibiot 1993; 46: 95-114
- 19) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 佐藤 肇, 他：小児科領域における SY5555 の総合評価。Jpn J Antibiot 1994; 47: 383-408

An uncontrolled, open label study of 10% tosufloxacin granules in pediatric pneumonia

Satoshi Iwata¹⁾, Naoichi Iwai²⁾, Kazunobu Ouchi³⁾,
Hiroshi Sakata⁴⁾ and Keisuke Sunakawa⁵⁾

¹⁾ Infection Control Center, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Formerly: Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

³⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

⁴⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital

⁵⁾ Department of Research Project Studies, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University

Tosufloxacin(TFLX) granules, a fluoroquinolone antibiotic agent, was administered at 4 mg/kg or 6 mg/kg twice daily in children with bacterial pneumonia to evaluate its ease of administration, efficacy, safety and plasma concentration. The efficacy at dosing completion or discontinuation was 100% (48 of 48 cases), eradication was 70.9% (39 of 55 strains) and 23 (63.9%) of 36 patients showed bacteria eradication. In administration, 28.6% (18 of 63) of patients reported it "very easy to take" and 68.3% (43/63) "easy to take." Adverse events reported by 45 patients numbered 109 and occurrence was 71.4% (45 of 63). The most frequently reported adverse reactions were diarrhea (22.2%, 14 of 63 patients) and vomiting (20.6%, 13 of 63 patients). No severe adverse events were reported and 6 adverse events moderate in severity were reported by 6 patients (2 cases of diarrhea and 1 case each of vomiting, bronchitis, thermal burns and rhinorrhoea). Mild adverse events reported by 45 patients numbered 103. Of 63 patients, 28 reported 41 adverse reactions at an occurrence of 44.4%. Frequently reported adverse reactions were diarrhea (11.1%, 7 of 63 patients) and vomiting (9.5%, 6 of 63 patients). One moderate adverse reaction was reported by a patient (diarrhea) and 40 cases of mild adverse reactions were reported by 28. Five cases of joint-related adverse reactions in the use of quinolone antibiotics were reported by as many children (2 cases of arthralgia and 1 case each of neck pain, pain in extremity, and pain). Neck pain, pain in extremity, and pain were deemed unrelated to the study drug and two cases of arthralgia were deemed possibly related. MMP-3 collected from 2 patients with arthralgia was not elevated from values measured before dosing and arthralgia resolved within a short time and was not clinically significant. No clear correlation was observed between subject background factors and adverse event occurrence. Adverse event occurrence by dose regimen was 65.8% (25 of 38 patients) in the 4 mg/kg group and 80.0% (20 of 25 patients) in the 6 mg/kg group, meaning that adverse events occurred more frequently in the higher dosage group. Plasma drug concentration in children with bacterial pneumonia dosed at 4 mg/kg or 6 mg/kg fell within the range of plasma concentrations in adults dosed at 102 mg and 204 mg (approved dosage), suggesting the same level of efficacy in both. TFLX administration at 4 mg/kg or 6 mg/kg twice daily in children with bacterial pneumonia is thus expected to be clinically highly beneficial.