

【原著・臨床】

Tosufloxacin 細粒 10% の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験

鈴木 賢二¹⁾・飯野ゆき子²⁾・工藤 典代³⁾・泰地 秀信⁴⁾・砂川 慶介⁵⁾¹⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科*²⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター外科系診療部耳鼻咽喉科³⁾ 千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科⁴⁾ 独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部耳鼻咽喉科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 18 日受付・平成 22 年 9 月 7 日受理)

小児急性化膿性中耳炎患者を対象にニューキノロン系薬である tosufloxacin (TFLX) を 1 回 4 mg/kg または 6 mg/kg を 1 日 2 回投与し、有効性、安全性、服用性を評価し、血漿中薬物濃度も測定した。

投与終了時または中止時の有効率は 4 mg/kg 投与群では 97.7% (125/128 例)、6 mg/kg 投与群では 94.1% (32/34 例) であり、全体として 96.9% (157/162 例) であった。また、集団保育の有無、中耳炎重症度および前治療抗菌薬の有無にかかわらず、高い有効率を示した。また、原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* が主に検出され、Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP)、Penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、 β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) 等の耐性菌を含めて、投与終了時または中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株) であった。投与終了 2 週間後の再発率は 7.0% (10/142 例) であった。服用性が「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された患者は 97.7% (168/172 例) であった。

有害事象は全体で 102 例に 165 件発現し、発現率は 59.3% (102/172 例) であり、副作用は 34 例 48 件で、副作用発現率は 19.8% (34/172 例) であった。発現率が高かった有害事象は、下痢 8.1% (14/172 例) および嘔吐 6.4% (11/172 例) であった。関節に関連する有害事象は、3 例 3 件 (関節痛 2 件および挫傷 1 件) 発現したが、薬剤との因果関係は否定された。

以上、TFLX 細粒は、各種耐性菌を含む難治化のリスクファクターがある小児急性中耳炎の治療薬の選択肢として有用であると考えた。

Key words: tosufloxacin, child, acute otitis media

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、小児科医および耳鼻咽喉科医の経験をもとに使用せざるをえない薬剤がみられる。

小児急性中耳炎の原因菌は、主に *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* である。近年、小児患者を対象とした疫学調査や耳鼻咽喉科領域感染症における全国規模のサーベイランスによると、急性中耳炎では特に *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の検出頻度が高く、2 菌種で 58.3~91.3% を占め^{1,2)}、この 2 菌種の耐性株 (penicillin 耐性 *S. pneumoniae* および ampicillin (ABPC) 耐性 *H. influenzae*) が近年高頻度に検出されている¹⁾。そのため、小児急性中耳炎は既存の経口抗菌薬では治療が困難な難治例や遷延例、反復例が増加し、入院や外来を問わず注射用抗菌薬を使用せざるをえない症例が増加し、深刻な問題となってきている³⁻⁵⁾。

急性中耳炎原因菌の耐性化 (penicillin 耐性 *S. pneumoniae* および ABPC 耐性 *H. influenzae* の割合の増加) の状況について、2007 年に日本耳鼻咽喉科感染症研究会が行った第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス¹⁾によると、*H. influenzae* の ABPC 耐性株は 58.7% と報告されており、過去 4 回の調査の耐性菌割合の推移から *H. influenzae* の耐性株が増加している。一方、*S. pneumoniae* は、penicillin G (PCG) 耐性株の割合が、2004 年の前回調査時に比べて減少はしたものの、46.1% と依然高い耐性化率を示していた。さらに *H. influenzae* および *S. pneumoniae* については、抗菌薬に対して感受性の菌株においても、遺伝子レベルの解析で、penicillin binding protein (PBP) 変異耐性遺伝子を有していることが示されており⁴⁾、抗菌薬暴露に伴う細菌の耐性化についても、今後も注意が必要である。

成人の中耳炎の治療においては、ニューキノロン系薬が頻

*愛知県名古屋市市中川区尾頭橋 3-6-10

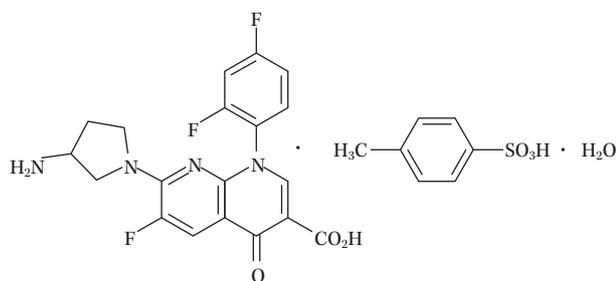


Fig. 1. Chemical structure of tosofloxacin tosylate hydrate.

繁に使用されているが、小児では適応になっていない。小児急性中耳炎診療ガイドライン⁶⁾では、中耳炎重症度が重症であれば amoxicillin (AMPC) 高用量、clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC 1:14 製剤)、cefditoren pivoxil (CTDR-PI) 高用量のいずれか鼓膜切開を行い、改善しなければ上記薬剤のなかで、感受性を考慮し薬剤を変更し鼓膜切開を行うことを推奨している。実際、小児の急性中耳炎患者に対して、経口抗菌薬の選択肢が少ないのが現状である。

このような背景から、日本小児科学会および日本小児感染症学会からニューキノロン系薬の小児への適応の要望がなされた⁷⁾。

Tosofloxacin (TFLX) tosylate hydrate は富山化学工業株式会社で創製されたニューキノロン系薬で呼吸器感染症の主要原因菌とされる *S. pneumoniae*, *H. 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領域の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 (Fig. 1)。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⁸⁾。

本薬は小児の呼吸器感染症で問題になる細菌、特に *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た。臨床での検討に先立ち、非臨床試験にて関節毒性の検討が行われ、本薬との関係が疑われる関節毒性は認められなかった⁹⁾。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 または 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、小児の急性中耳炎患者を対象に 1 回 4 mg/kg または 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臨床試験を計画した。

I. 対象と方法

1. 対象

2006 年 12 月から 2008 年 1 月までに本試験に参画した 38 医療機関の耳鼻咽喉科を受診し、急性中耳炎と診断された患者を対象とした。

組入れ条件として年齢は 1 歳以上 16 歳未満、入院・外来・性別は不問とし、発症から 21 日以内の患者で、膿性

または粘液性の中耳貯留液または耳漏を認め、発熱、耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、鼓膜の膨隆・腫脹、光錐減弱のうち 2 つ以上の症状があり、小児急性中耳炎診療ガイドラインの基準⁶⁾で中耳炎重症度が中等症以上と判定された患者を対象とした。

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、ニュー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、または過去 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、妊娠または、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てすでに 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たい患者、副腎皮質ステロイド薬 (経口、坐薬、注射、吸入、点鼻、点耳) の投与を受けている患者、吸収不良症候群または薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害患者、観察対象耳でのチューブ留置患者、頭蓋・顔面奇形の患者、慢性穿孔性中耳炎患者等は除外することとした。

臨床試験の実施にあたり、まず、2 歳以上 16 歳未満の患者を対象に 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、問題がないと判断した後に年齢を引き下げ、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。

2. 本試験の実施

本試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、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) を遵守して実施した。

3. 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を用いて十分説明したうえで、患者の試験参加について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、上記内容を説明し、本人からも試験に参加することの同意を文書で得た。さらに、12 歳未満の患者についても、可能な限り説明を行い、本人からのアセント (法的規制を受けない小児被験者からの同意) を文書で得た。

4. 治験薬剤

試験薬剤は 1 g 中に TFLX を 100 mg 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。

5. 投与量、投与方法および投与期間

治験責任医師または治験分担医師が患者の症状・所見

Table 1. Degree of clinical symptom and tympanic membrane

Item	Criteria of clinical symptom and tympanic membrane			
	- (None)	+ (Slight)	2 + (Moderate)	3 + (Severe)
Otalgia	- (None)	+ (Slight)	2 + (Moderate)	3 + (Severe)
Ear fullness	- (None)	+ (Slight)	2 + (Moderate)	3 + (Severe)
Redness of tympanic membrane (mucosa of tympanic cavity)	- (None)	+ (Slight)	2 + (Moderate)	3 + (Severe)
Volume of middle ear effusion	- (None)	+ (Small amount)	2 + (Moderate amount)	3 + (Large amount)
Bulging or swelling of tympanic membrane	- (None)	+ (Slight)	2 + (Moderate)	3 + (Severe)
Tympanic membrane perforation	- (None)	+ (Small)	2 + (Moderate)	3 + (Large)
Loss of light cone/opacity	- (None)	+ (Slight)	2 + (Severe)	
Characteristic of middle ear effusion	- (None)	+ (Serous or viscous)	2 + (Moderate)	3 + (Purulent)

から1回投与量を決定し、TFLXとして1回4 mg/kgまたは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 (体重30 kg以上)、1回6 mg/kgでは180 mg (体重30 kg以上)とし、途中での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)とした。本薬を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る投与中止も可能とした。

6. 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2週間後の再発・再感染判定日までは、他の抗菌薬(経口、注射、吸入、点鼻、点耳)、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(経口、坐薬、注射、吸入、点鼻、点耳)、解熱鎮痛薬[やむをえず使用する場合は頓用(発熱・疼痛時に1日3回まで、かつ連続3日まで)に限定。原則、アセトアミノフェンを使用。]、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、また、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

治験薬投与開始時から投与終了2週間後の再発・再感染判定時まで、鼓膜切開、穿刺、排膿などの外科的処置、鼓室洗浄および耳管通気、副鼻腔洗浄および抗菌薬、副腎皮質ステロイドを含む鼻ネブライザーの併用療法、他の治験中の医療用具の併用を禁止した。

7. 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、感染症診断名およびその重症度、基礎疾

患・合併症の有無および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴、過去1年間の急性中耳炎の罹患歴、チューブ留置の有無、中耳手術歴、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(薬剤名、投与量、投与期間、臨床効果)投与の有無、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、未就学の場合は集団保育の有無、服薬状況等について調査した。中耳炎の重症度は、小児急性中耳炎診療ガイドライン⁶⁾に従って判定した。

2) 臨床症状および検査所見の観察

治験薬投与前、投与3日後、投与7日後および投与終了時または中止時に体温、耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、中耳分泌物量、鼓膜の膨隆・腫脹、鼓膜穿孔、光錐減弱、中耳分泌物性状を観察し、各症状の程度はTable 1の基準に従い評価した。

投与終了時の臨床効果が著効または有効と判定された患者において、投与終了2週間後にも、上記項目を観察した。ただし、投与終了2週間後までに新たな中耳炎の症状が発現した場合はその時点で観察を行った。

3) 一般細菌学的検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時に中耳分泌物の検体を採取した。投与終了時の臨床効果が著効または有効と判定された患者において、投与終了2週間後にも、中耳分泌物の採取を行った。ただし、投与終了2週間後までに新たな中耳炎の症状が発現した場合はその時点で採取を行った。ただし、治癒、改善により、中耳分泌物が得られなくなった場合は検体採取を行わなかった。なお、患者の病態に応じて、投与3日後、投与7日後にも中耳分泌物の検体採取を行った。

補足データとして、治験薬投与前および投与終了時または中止時に、鼻咽腔ぬぐい液も採取した。なお、患者の病態に応じて、投与3日後、投与7日後にも実施した。

細菌学的検査は、株式会社三菱化学メディエンス株式会社で集中的に細菌の培養、分離、同定、菌数測定を实

施した。また、可能な限り各治験実施医療機関でも細菌の培養、分離、同定、菌数測定を実施した。

分離された推定原因菌および投与後出現菌に対し、TFLX, levofloxacin (LVFX), norfloxacin (NFLX), cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), CVA/AMPC = 1 : 2 製剤, CVA/AMPC = 1 : 14 製剤, azithromycin (AZM) に対する薬物感受性測定を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法¹⁰⁾に準じた微量液体希釈法で実施した。さらに、*H. influenzae* の場合は ABPC, *S. pneumoniae* の場合は PCG, *Staphylococcus aureus* の場合は oxacillin (MIPIC) に対する感受性測定も行った。また、*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* 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 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) のパターンの有無を調べた。投与終了時の臨床効果が著効または有効と判定され、かつ投与終了 2 週間後に投与前の原因菌と同一菌種が検出された場合、血清型別またはパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法による調査を実施した。

なお、*S. pneumoniae* については、PCG の MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を Penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.12~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP), 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を Penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) と分類した。*H. influenzae* については、 β -lactamase 非産生株で ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を β -lactamase non-producing ampicillin susceptible *H. influenzae* (BLNAS), 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) と分類した。 β -lactamase 産生株で ABPC の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を β -lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLPAR), β -lactamase 産生株で CVA/AMPC の MIC が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を β -lactamase producing CVA/AMPC resistant *H. influenzae* (BLPACR) と分類した。*S. aureus* については、MIPIC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を methicillin susceptible *S. aureus* (MSSA), 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) と分類した。

4) 臨床検査

治験薬投与前および投与終了時また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、GOT、GPT、 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, CRP (定量), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) を測定した。なお、患者の病態に応じて、投与 3 日後、投与 7 日後にも実施した。また、可能な症例では、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、

尿潜血、尿沈渣 (赤血球、白血球、円柱)、血糖を測定した。

臨床検査値異常変動の有無は、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」¹¹⁾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または施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

5) 血漿中濃度測定

治験薬投与終了時または中止時に各患者より薬物濃度測定用の採血を服薬 1.5~3.5 時間後または服薬 6~12 時間後の時間帯を目安に実施した。なお、可能な症例では、治験薬投与期間中にも薬物濃度測定用の採血を実施した。TFLX の血漿中濃度は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。

6) 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に治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくないまたは意図しない徴候 (バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動)、症状また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ともに、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。

ニューキノロン系薬で小児に危惧される関節障害の評価を行うために、治験薬投与前、投与 3 日後、投与 7 日後、投与終了時または中止時および投与終了 2 週間後に、関節所見として、歩行障害および主要な関節 (股関節および左右の肩、肘、手首、膝および足首) の腫脹、疼痛、熱感、可動制限を観察した。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、治験薬が投与されたすべての症例で投与終了 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。

8. 評価

1) 感染症重症度

投与開始時の急性中耳炎の重症度は「小児急性中耳炎診療ガイドライン」⁶⁾に準じて「軽症」、「中等度」、「重症」の 3 段階で判定した。

2) 有効性の臨床効果判定

(1) 臨床効果の判定基準¹²⁾

臨床効果の判定には、耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤および中耳分泌物量の臨床症状および鼓膜所見を用いた。治験薬投与開始前、投与 3 日後、投与 7 日後および投与終了時または中止時の各症状の程度を Table 2 のスコアリング方法に従って判定した。次に、投与開始前と投与 3 日後、投与開始前と投与 7 日後、投与開始前と投与終了時または中止時との各評価項目のスコアの差をとり、

Table 2. Clinical symptom and tympanic membrane

Item	Criteria of clinical symptom and tympanic membrane							
	Score	Degree	Score	Degree	Score	Degree	Score	Degree
Otalgia	0	- (None)	1	+ (Slight)	2	2 + (Moderate) - 3 + (Severe)		
Ear fullness	0	- (None)	1	+ (Slight)	2	2 + (Moderate) - 3 + (Severe)		
Redness of tympanic membrane (mucosa of tympanic cavity)	0	- (None)	1	+ (Slight)	2	2 + (Moderate)	3	3 + (Severe)
Volume of middle ear effusion	0	- (None)	1	+ (Small amount)	2	2 + (Moderate amount)	3	3 + (Large amount)

$$\frac{\text{Otalgia} + \text{Ear fullness} + \text{Redness of tympanic membrane (mucosa of tympanic cavity)}}{\text{Number of symptoms and tympanic membrane scores}} + \text{Volume of middle ear effusion}$$

Fig. 2. Improvement calculation.

Table 3. Improvement

Degree of improvement	Criteria of improvement
≥ 4	Marked improvement I
≥ 3 < 4	Improvement II
≥ 1 < 3	Slight improvement III
< 1	No improvement IV

Fig. 2 の式に従って計算した。計算値(実数)を基に、Table 3 の「改善度の判定基準」に準じて、各観察日の改善度を著明改善, 改善, やや改善, 改善せずの4段階で判定した。

Table 3 に従って判定した各観察日の改善度の成績により、Table 4 に示した「臨床効果判定基準」に準じて、著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。判定できない場合は判定不能とした。また、Table 4 の判定基準で有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても、判定日に評価項目のすべてが消失していれば著効とした。また、やや有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても、判定日に中耳分泌物が消失していれば、他の評価項目が残っていても有効とした。また、著効と判定された患者であっても、判定日に中耳分泌物が残存していれば有効とした。

(2) 再発・再感染の判定基準

投与終了時の臨床効果が著効または有効と判定され、かつ投与終了2週間後に鼓膜所見を観察した症例について、投与終了2週間後の鼓膜所見が投与終了時と比較して増悪がみられない場合を「再発・再感染せず」とし、増悪がみられる場合を「再発・再感染あり」とした。さらに「再発・再感染あり」の場合は、細菌学的検査の結果を考慮して、投与終了2週間後に検出された菌が、投与前の検出菌と同一と認められた場合は「再発」、同一と認められない場合は「再感染」、投与開始前に原因菌が検

出されない場合や投与終了2週間後に細菌検査未実施の場合は「判定不能」とした。ただし、投与終了2週間後までに新たな中耳炎の症状が発現した場合はその時点で判定した。

3) 細菌学的効果

投与終了時または中止時の細菌学的効果を日本化学療法学会「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」¹¹⁾に従い、「消失」、「減少または一部消失」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」または「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「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」および「関係なし」の4段階で判定した。また、有害事象の程度を「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階で判定した。治験薬との因果関係が、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」または「関係あるかもしれない」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、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」または「関係あるかもしれない」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

治験薬投与終了時または中止時に、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」¹¹⁾を参考に、「非常に飲みやすい」、「飲みやすい」、

Table 4. Clinical efficacy

		Degree of improvement at 3 days after administration			
		I	II	III	IV
Degree of improvement at 3 days after administration or 7 days after administration or end of treatment	I	Excellent			
	II		Good		
	III		Fair		
	IV		Poor		

「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。

9. 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, 以下のような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投与終了時また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, 検出限界以上の血漿中薬物濃度の測定結果が1ポイント以上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いた。

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。

10. 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, 原因菌別消失率ならびに投与終了2週間後の再発率を算出した。

2) 薬物動態の解析

薬物濃度測定用採血の直前の服薬状況が「ほぼ全部」および「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。服薬時刻, 採血時刻の記録がない検体の測定結果は不採用とした。

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)の構成割合を算出した。

4) 安全性の解析

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, 発現例数, 発現件数を算出した。

II. 結 果

1. 症例構成

本試験の症例構成をFig.3に示す。服用性解析対象集団は, 治験に組み入れられた患者177例のうち, 服用前同意撤回の3例および服用前に対象として不適切であることが判明した2例を除外した172例, FASは, 服用性解析対象集団から経過観察未実施2例を除外した170例, PPSは, FASから投与期間不足4例, 除外基準違反2例, 服薬率80%未満1例および主要評価判定不能1例を除外した162例であった。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9例および全データ検出限界未満1例を除外した162例であった。

2. 患者背景

1) 人口統計学的特性

PPSでは性別は男63.6%(103/162例), 女36.4%(59/162例), 年齢の平均±標準偏差は4.1±2.8歳で, 2歳以上5歳以下が54.9%(89/162例)と最も多かった。体重の平均±標準偏差は17.4±8.6kgで, 10kg以上20kg未満が66.7%(108/162例)であった。また, すべて外来患者で, 中耳炎の重症度は中等症および重症ともに50%(81/162例)であった。集団保育ありの患者は64.8%(105/162例)であり, 基礎疾患・合併症は「あり」が78.4%(127/162例)で, 主に急性副鼻腔炎, 急性鼻炎等の疾患を合併

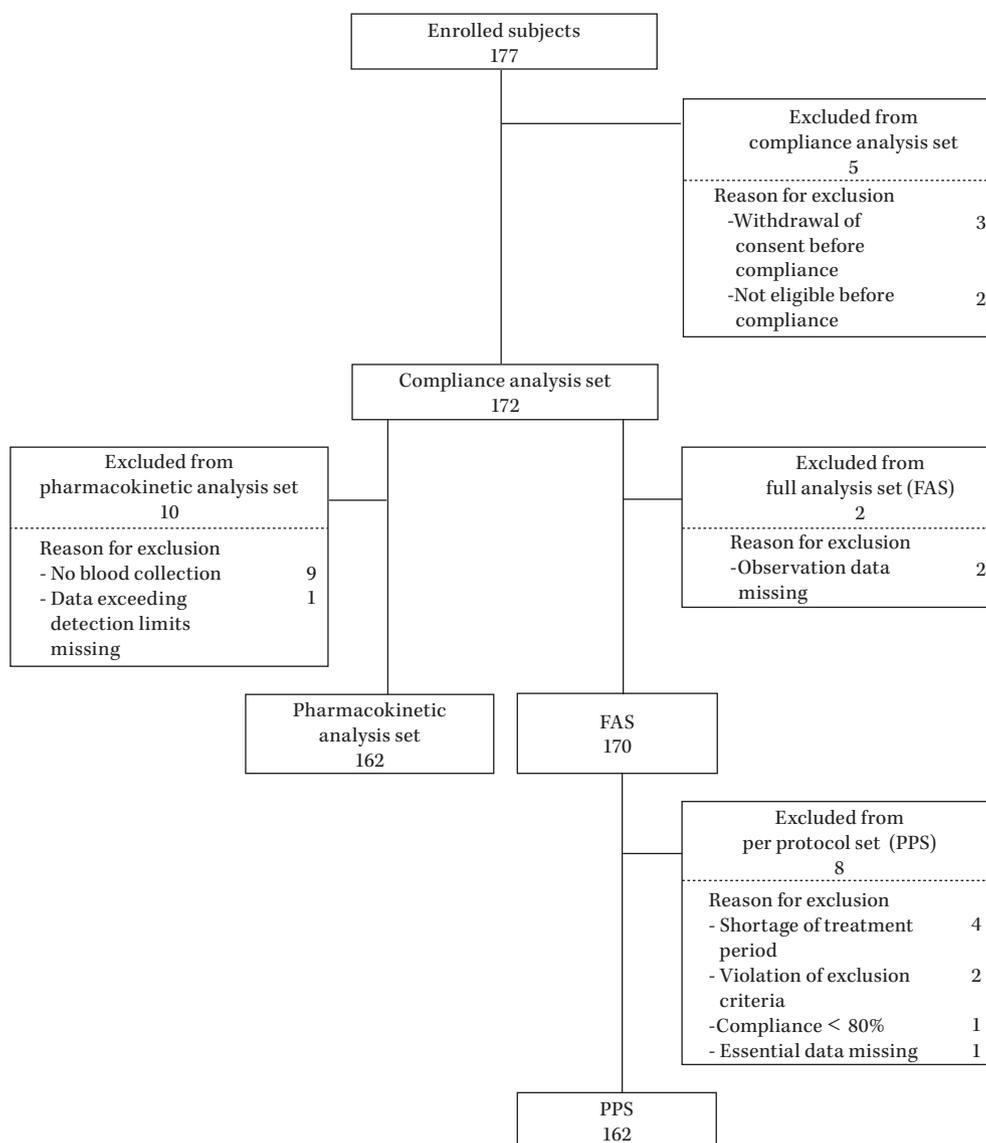


Fig. 3. Analyzed population.

していた。また、過去1年間の急性中耳炎の罹患歴は「あり」が49.4% (80/162例)であった (Table 5)。

2) 原因菌に対するMIC頻度分布

中耳分泌物から98株の原因菌が検出され、その内訳は、*H. influenzae* 43株、*S. pneumoniae* 39株、*M.(B.) catarrhalis* 9株、*S. pyogenes* 5株、*S. aureus* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株であった。原因菌98株に対するTFLXのMIC₉₀は0.12 μg/mL、その他の薬剤のMIC₉₀は0.5 μg/mL以上であり、今回検討を行ったNFLX、LVFX、CDTR、CFPN、CVA/AMPC(1:2)、CVA/AMPC(1:14)およびAZMと比較してTFLXのMIC₉₀が最も低かった (Table 6)。

また、主要な原因菌に対する各抗菌薬のMIC頻度分布 (Tables 7~9)からも、TFLXは他の抗菌薬と比べて、より感受性側にシフトしていた。

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 39株のうちPBP遺伝子変異株は35株 (89.7%)であり、マクロライド耐性遺伝子変異株は36株 (92.3%)であった (Tables 10, 11)。*S. pneumoniae* に対するTFLXのMIC₉₀は0.12 μg/mLであった (Table 7)。

H. influenzae 43株のうちPBP遺伝子変異株は30株 (69.8%)であった (Table 12)。*H. influenzae* に対するTFLXのMIC₉₀は≤0.06 μg/mLであった (Table 8)。

3. 有効性

1) 臨床効果

投与終了時または中止時の有効率は全体で、96.9% (157/162例)であり、4 mg/kg×2回/日投与群では97.7% (125/128例)、6 mg/kg×2回/日群では94.1% (32/34例)であった (Table 13)。

Table 5. Subject summaries

Item		Number (%)	
		FAS	PPS
Number analyzed		170	162
Gender	Male	107 (62.9)	103 (63.6)
	Female	63 (37.1)	59 (36.4)
Age (yr)	1	38 (22.4)	34 (21.0)
	≥ 2 - < 5	92 (54.1)	89 (54.9)
	≥ 6 - < 11	35 (20.6)	34 (21.0)
	≥ 12	5 (2.9)	5 (3.1)
	Mean ± SD	4.0 ± 2.8	4.1 ± 2.8
Body height (cm)	Mean ± SD	101.2 ± 19.6	101.5 ± 19.6
Body weight (kg)	< 10	17 (10.0)	14 (8.6)
	≥ 10 - < 20	112 (65.9)	108 (66.7)
	≥ 20 - < 30	30 (17.6)	29 (17.9)
	≥ 30	11 (6.5)	11 (6.8)
	Mean ± SD	17.3 ± 8.5	17.4 ± 8.6
Category	Outpatient	170 (100)	162 (100)
Group nursing	Preschool No	28 (16.5)	26 (16.0)
	Yes	110 (64.7)	105 (64.8)
	School	32 (18.8)	31 (19.1)
Severity of infection	Moderate	83 (48.8)	81 (50.0)
	Severe	87 (51.2)	81 (50.0)
Underlying disease and/or complication	No	38 (22.4)	35 (21.6)
	Yes	132 (77.6)	127 (78.4)
History of acute otitis media (AOM) within one year	No	86 (50.6)	82 (50.6)
	Yes	84 (49.4)	80 (49.4)
Previous antimicrobial treatment	No	107 (62.9)	104 (64.2)
	Yes	63 (37.1)	58 (35.8)
Body temperature (°C)	< 37	71 (41.8)	68 (42.0)
	≥ 37 - < 38	65 (38.2)	62 (38.3)
	≥ 38	34 (20.0)	32 (19.8)
Otalgia	-	34 (20.0)	33 (20.4)
	+	61 (35.9)	56 (34.6)
	2 +	54 (31.8)	53 (32.7)
	3 +	21 (12.4)	20 (12.3)
Ear fullness	-	30 (17.6)	30 (18.5)
	+	60 (35.3)	56 (34.6)
	2 +	65 (38.2)	62 (38.3)
	3 +	15 (8.8)	14 (8.6)
Redness of tympanic membrane	-	6 (3.5)	6 (3.7)
	+	24 (14.1)	22 (13.6)
	2 +	84 (49.4)	80 (49.4)
	3 +	56 (32.9)	54 (33.3)
Volume of middle ear effusion	-	0 (0)	0 (0)
	+	30 (17.6)	29 (17.9)
	2 +	65 (38.2)	64 (39.5)
	3 +	75 (44.1)	69 (42.6)

2) 原因菌別有効率

投与前に細菌が検出され、治験実施計画書に適合した集団を対象に、原因菌別有効率を検討した (Table 14)。*S. pyogenes* (TFLX MIC : 0.5 μg/mL) 感染患者 1 例、*S. pneumoniae* (PSSP) (TFLX MIC : ≤ 0.06 μg/mL) および *H. influenzae* (BLNAS) (TFLX MIC : ≤ 0.06 μg/

mL) の複数菌感染患者 1 例の 2 例を除き、臨床効果は著効または有効であり、98.6% (71/72 例) であった。

3) 投与終了 2 週間後の再発率

投与終了時の臨床効果が著効または有効の患者を対象とし、投与終了 2 週間後 (投与終了 +7 ~ +21 日後) の再発・再感染を判定された患者 142 例のうち再発・再感染

Table 6. Susceptibility for antimicrobial agents of the bacteria isolated in this trial

Agent	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
TFLX	frequency	98	67	26	1	3		1				0.12
	cumulative (%)		68.4	94.9	95.9	99.0	99.0	100	100	100	100	
NFLX	frequency	98	42	7	3			15	15	12	4	8
	cumulative (%)		42.9	50.0	53.1	53.1	53.1	68.4	83.7	95.9	100	
LVFX	frequency	98	52		1	19	22	3			1	1
	cumulative (%)		53.1	53.1	54.1	73.5	95.9	99.0	99.0	99.0	100	
CDTR	frequency	98	34	16	23	22	2				1	0.5
	cumulative (%)		34.7	51.0	74.5	96.9	99.0	99.0	99.0	99.0	100	
CFPN	frequency	98	28	8	7	16	17	14	7		1	2
	cumulative (%)		28.6	36.7	43.9	60.2	77.6	91.8	99.0	99.0	100	
CVA/AMPC (1:2)	frequency	98	24	5	15	13	16	9	6	4	6	8
	cumulative (%)		24.5	29.6	44.9	58.2	74.5	83.7	89.8	93.9	100	
CVA/AMPC (1:14)	frequency	98	24	5	13	14	16	10	6	3	7	8
	cumulative (%)		24.5	29.6	42.9	57.1	73.5	83.7	89.8	92.9	100	
AZM	frequency	98	12	5	2	9	20	11	7	3	29	≥ 16
	cumulative (%)		12.2	17.3	19.4	28.6	49.0	60.2	67.3	70.4	100	

TFLX: tosufloxacin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AZM: azithromycin

Blank: data not available

Table 7. Susceptibility for antimicrobial agents of *S. pneumoniae* isolated in this trial

Agent	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
TFLX	frequency	39	14	24	1							0.12
	cumulative (%)		35.9	97.4	100	100	100	100	100	100	100	
NFLX	frequency	39						12	15	11	1	8
	cumulative (%)							30.8	69.2	97.4	100	
LVFX	frequency	39				18	21					1
	cumulative (%)					46.2	100	100	100	100	100	
CDTR	frequency	39	7	9	8	13	2					0.5
	cumulative (%)		17.9	41.0	61.5	94.9	100	100	100	100	100	
CFPN	frequency	39	6	6	6	11	9	1				1
	cumulative (%)		15.4	30.8	46.2	74.4	97.4	100	100	100	100	
CVA/AMPC (1:2)	frequency	39	18	2	5	3	9	2				1
	cumulative (%)		46.2	51.3	64.1	71.8	94.9	100	100	100	100	
CVA/AMPC (1:14)	frequency	39	18	2	5	3	9	2				1
	cumulative (%)		46.2	51.3	64.1	71.8	94.9	100	100	100	100	
AZM	frequency	39		2	1		1		4	3	28	≥ 16
	cumulative (%)			5.1	7.7	7.7	10.3	10.3	20.5	28.2	100	

TFLX: tosufloxacin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AZM: azithromycin

Blank: data not available

ありと判定された患者は10例で、再発率は7.0% (10/142例)であった (Table 15)。再発と判定された3例の患者から、再発時の細菌学的検査において *H. influenzae* を検出した。

4) 臨床症状の推移

臨床症状は投与3日後にはほとんどが改善し、投与終了時には体温および光錐減弱以外は85%以上が正常化

した。

5) 部分集団の検討

投与終了時または中止時の背景因子別有効率は、集団保育および治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、感染症重症度にかかわらず、有効率はほぼ同様であった (Table 16)。また、治験薬投与直前の抗菌薬投与「あり」の患者で、当該疾患に対して投与された抗菌薬が無効または再

Table 8. Susceptibility for antimicrobial agents of *H. influenzae* isolated in this trial

Agent	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
TFLX	frequency	43	43									≤ 0.06
	cumulative (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	
NFLX	frequency	43	42	1								≤ 0.06
	cumulative (%)		97.7	100	100	100	100	100	100	100	100	
LVFX	frequency	43	43									≤ 0.06
	cumulative (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	
CDTR	frequency	43	20	7	14	2						0.25
	cumulative (%)		46.5	62.8	95.3	100	100	100	100	100	100	
CFPN	frequency	43	16	2		1	4	13	7			4
	cumulative (%)		37.2	41.9	41.9	42.2	53.5	83.7	100	100	100	
CVA/AMPC (1 : 2)	frequency	43			5	9	7	7	6	4	5	≥ 16
	cumulative (%)				11.6	32.6	48.8	65.1	79.1	88.4	100	
CVA/AMPC (1 : 14)	frequency	43		1	3	10	6	8	6	3	6	≥ 16
	cumulative (%)			2.3	9.3	32.6	46.5	65.1	79.1	86.0	100	
AZM	frequency	43	1		1	9	19	10	3			2
	cumulative (%)		2.3	2.3	4.7	25.6	69.8	93.0	100	100	100	

TFLX: tosufloxacin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AZM: azithromycin

Blank: data not available

Table 9. Susceptibility for antimicrobial agents of *M. (B.) catarrhalis* isolated in this trial

Agent	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
TFLX	frequency	9	9									≤ 0.06
	cumulative (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	
NFLX	frequency	9		6	3							0.25
	cumulative (%)			66.7	100	100	100	100	100	100	100	
LVFX	frequency	9	9									≤ 0.06
	cumulative (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	
CDTR	frequency	9	2		1	6						0.5
	cumulative (%)		22.2	22.2	33.3	100	100	100	100	100	100	
CFPN	frequency	9	1		1	4	3					1
	cumulative (%)		11.1	11.1	22.2	66.7	100	100	100	100	100	
CVA/AMPC (1 : 2)	frequency	9	1	3	5							0.25
	cumulative (%)		11.1	44.4	100	100	100	100	100	100	100	
CVA/AMPC (1 : 14)	frequency	9	1	2	5	1						0.5
	cumulative (%)		11.1	33.3	88.9	100	100	100	100	100	100	
AZM	frequency	9	9									≤ 0.06
	cumulative (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	

TFLX: tosufloxacin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AZM: azithromycin

Blank: data not available

Table 10. Susceptibility vs. number of PBP resistance genes in *S. pneumoniae*

Causative organisms	PBP gene type						Total	TFLX MIC ₉₀
	—	2x	1a + 2x	2x + 2b	2b	1a + 2x + 2b		
<i>S. pneumoniae</i>	4 (10.3)	9 (23.1)	3 (7.7)	6 (15.4)	2 (5.1)	15 (38.5)	39	0.12
PSSP	4	9	1		2		16	0.12
PISP			2	6		11	19	0.12
PRSP						4	4	0.12

Table 11. Susceptibility vs. number of macrolide resistance genes in *S. pneumoniae*

Causative organisms	Macrolide resistance gene type				Total	TFLX MIC ₉₀
	—	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>	<i>mefA</i> + <i>ermB</i>		
<i>S. pneumoniae</i>	3 (7.7)	9 (23.1)	19 (48.7)	8 (20.5)	39	0.12
PSSP	3	2	11		16	0.12
PISP		6	6	7	19	0.12
PRSP		1	2	1	4	0.12

Table 12. Susceptibility vs. number of PBP resistance genes in *H. influenzae*

Causative organisms	PBP gene type				Total	TFLX MIC ₉₀
	—	3-1	3-2	3-1,2		
<i>H. influenzae</i>	13 (30.2)	7 (16.3)	0 (0)	23 (53.5)	43	≤ 0.06
BLNAS	12	7		15	34	≤ 0.06
BLNAR				6	6	≤ 0.06
BLPAR	1				1	≤ 0.06
BLPACR				2	2	≤ 0.06

Table 13. Clinical efficacy at end of treatment

Daily dose	Total	Clinical efficacy				Excellent (%)	Efficacy (%)	95% confidence interval
		Excellent	Good	Fair	Poor			
4 mg/kg bid	128	98	27	3	0	76.6	97.7	93.3–99.5
6 mg/kg bid	34	26	6	2	0	76.5	94.1	80.3–99.3
Total	162	124	33	5	0	76.5	96.9	92.9–99.0

Excellent (%) = Excellent/Total × 100

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

Table 14. Clinical efficacy by causative organism at end of treatment

Causative organism	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Monomicrobial infection	72	58	13	1	0	98.6
Aerobic Gram-positive bacteria	34	26	7	1	0	97.1
<i>S. pyogenes</i>	3	1	1	1	0	[2/3]
<i>S. pneumoniae</i>	31	25	6	0	0	100
PSSP	13	11	2	0	0	100
PISP	15	12	3	0	0	100
PRSP	3	2	1	0	0	[3/3]
Aerobic Gram-negative bacteria	38	32	6	0	0	100
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	1	2	0	0	[3/3]
<i>H. influenzae</i>	34	30	4	0	0	100
BLNAS	25	21	4	0	0	100
BLNAR	6	6	0	0	0	100
BLPAR	1	1	0	0	0	[1/1]
BLPACR	2	2	0	0	0	[2/2]
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
Polymicrobial infection	13	8	4	1	0	92.3
MSSA + <i>S. pyogenes</i>	1	0	1	0	0	[1/1]
<i>S. pyogenes</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + BLNAS	3	1	1	1	0	[2/3]
PISP + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	2	0	0	0	[2/2]
PISP + BLNAS	2	1	1	0	0	[2/2]
PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
<i>M. (B.) catarrhalis</i> + BLNAS	3	2	1	0	0	[3/3]

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

Table 15. Recurrence within 2 weeks after treatment completion

Daily dose	Total	No determination	No recurrence nor new infection	Recurrence or new infection			Recurrence (%)	95% confidence interval
				Recurrence	New infection	Unable to determine		
4 mg/kg bid	125	12	106	2	0	5	6.2	2.5-12.3
6 mg/kg bid	32	3	26	1	0	2	10.3	2.2-27.4
Total	157	15	132	3	0	7	7.0	3.4-12.6

Population: PPS that clinical efficacy were judged "Excellent" or "Good" at end of treatment

No determination: Observation data missing within 7 to 21 days after treatment completion

Recurrence (%) = (Recurrence + New infection + Unable to determine)/(Total - "No determination") × 100

Table 16. Clinical efficacy by subject summary at end of treatment

Item	Total	Clinical efficacy				Efficacy (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Age (yr)	1	34	23	10	1	0	97.1
	≥ 2- < 5	89	73	15	1	0	98.9
	≥ 6- < 11	34	25	6	3	0	91.2
	≥ 12	5	3	2	0	0	[5/5]
Body weight (kg)	< 10	14	10	3	1	0	92.9
	≥ 10- < 20	108	83	24	1	0	99.1
	≥ 20- < 30	29	23	3	3	0	89.7
	≥ 30	11	8	3	0	0	100
Category	Outpatient	162	124	33	5	0	96.9
Group nursing	Preschool No	26	19	6	1	0	96.2
	Yes	105	84	19	2	0	98.1
	School	31	21	8	2	0	93.5
Severity of infection	Moderate	81	64	16	1	0	98.8
	Severe	81	60	17	4	0	95.1
Underlying disease and/or complication	No	35	28	6	1	0	97.1
	Yes	127	96	27	4	0	96.9
History of AOM within one year	No	82	64	16	2	0	97.6
	Yes	80	60	17	3	0	96.3
Previous antimicrobial treatment	No	104	78	23	3	0	97.1
	Yes	58	46	10	2	0	96.6
Causative organisms	No	77	58	16	3	0	96.1
	Yes	85	66	17	2	0	97.6

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

発であった患者に対する本薬の有効率は 94.6% (35/37 例) であり、2 薬剤以上の抗菌薬を投与された患者が 17 例と最も多かった。

6) 細菌学的効果

投与終了時または中止時の細菌学的効果は、消失が 98.8% (84/85 例) であり、4 mg/kg 群、6 mg/kg 群間ではほぼ同等であった (Table 17)。菌消失率は全体で 99.0% (97/98 株) であり、*S. pyogenes* の 1 株を除くすべての菌が消失した。グラム陽性菌の菌消失率は、97.8% (44/45 株) であり、グラム陰性菌は 100% (53/53 株) であった (Table 18)。また、投与 3 日後には、全体で 96.8% (60/62 株) と高い菌消失率を示した。

4. 服用性

服用性が判定された 172 例のうち、「非常に飲みやす

い」91 例 (52.9%)、「飲みやすい」77 例 (44.8%) で、ほとんどの患者が「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」であった (Table 19)。

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 162 例の TFLX の血漿中濃度測定値は、ばらつきは大きいものの健康成人の血漿中濃度推移¹³⁾と類似していた (Fig. 4)。

6. 安全性

安全性解析対象集団 172 例に死亡はなく、重篤な有害事象が 3 例 3 件 (肝機能異常、気管支肺炎および敗血症：いずれも入院) 発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」であった。

有害事象は 102 例 165 件発現し、発現率は 59.3% (102/

Table 17. Bacteriological efficacy at end of treatment

Daily dose	Total	Eradication	Decrease or partially persistence	Persistence	Unable to determine	Eradication (%)
4 mg/kg bid	128	64	0	0	64	100
6 mg/kg bid	34	20	0	1	13	95.2
Total	162	84	0	1	77	98.8

$$\text{Eradication (\%)} = \text{Eradication} / (\text{Eradication} + \text{Decrease or partially persistence} + \text{Persistence}) \times 100$$

Table 18. Bacteriological eradication by treatment duration

Causative organism	Eradication (%)		
	3 days after administration	7 days after administration	End of treatment
Total	60/62 (96.8)	85/88 (96.6)	97/98 (99.0)
Gram-positive bacteria	25/27 (92.6)	40/43 (93.0)	44/45 (97.8)
<i>S. aureus</i>	—	0/1	1/1
MSSA	—	0/1	1/1
<i>S. pyogenes</i>	1/2	3/5	4/5
<i>S. pneumoniae</i>	24/25 (96.0)	37/37 (100)	39/39 (100)
PSSP	9/9 (100)	15/15 (100)	16/16 (100)
PISP	13/14 (92.9)	18/18 (100)	19/19 (100)
PRSP	2/2	4/4	4/4
Gram-negative bacteria	35/35 (100)	45/45 (100)	53/53 (100)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	5/5	8/8 (100)	9/9 (100)
<i>H. influenzae</i>	29/29 (100)	36/36 (100)	43/43 (100)
BLNAS	23/23 (100)	29/29 (100)	34/34 (100)
BLNAR	4/4	5/5	6/6 (100)
BLPAR	—	1/1	1/1
BLPACR	2/2	1/1	2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1/1	1/1	1/1

$$\text{Eradication (\%)} = \text{Eradication} / (\text{Eradication} + \text{Persistence}) \times 100$$

Table 19. Compliance

Total	Subjects (%)				
	Very easy to take	Easy to take	Common	Hard to take	Unable to take
172	91 (52.9)	77 (44.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)

Population: Compliance analysis set

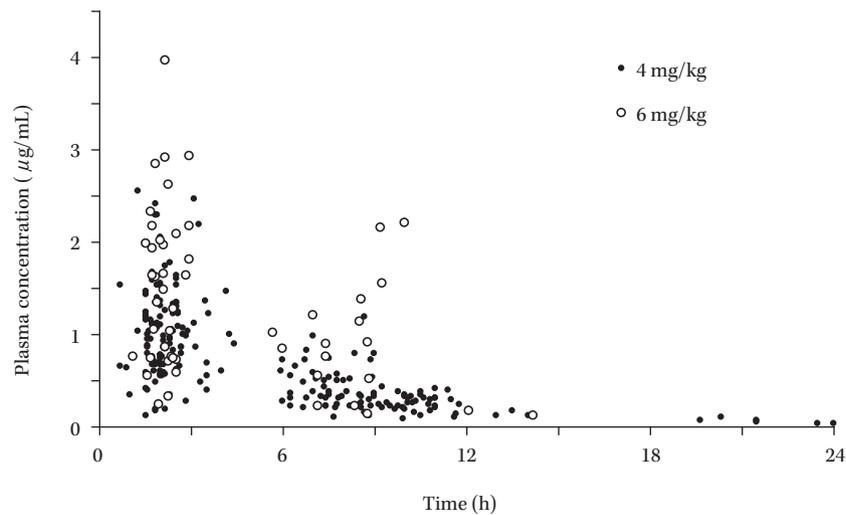


Fig. 4. Plasma TFLX concentration in pediatric acute bacterial otitis media.

172 例)であり、副作用は 34 例 48 件で、副作用発現率は 19.8% (34/172 例)であった。発現率が高かった有害事象は、下痢 8.1% (14/172 例) および嘔吐 6.4% (11/172 例)であった (Table 20)。

関節に関連する有害事象は 3 例 3 件 (関節痛 2 件および挫傷 1 件)、投与中止の理由となった有害事象は 6 例 7 件 (発疹 2 件、腹部膨満、食欲不振、マイコプラズマ性肺炎、急性副鼻腔炎および関節痛 各 1 件)、高度の有害事象が 2 例 2 件 (発疹 2 件)であった。

有害事象発現率と副作用発現率は、背景因子に関係なく同様の傾向を示した。

本試験において治験薬が投与されたすべての患者で、因果関係が否定できない関節に関連する有害事象はなく、MMP-3 では問題となる変動はなかった。

投薬終了 1 年後までに発生した関節に関連する有害事象の発現率は 8.9% (15/168 例)であったが、幼弱動物でみられるような関節毒性はなく、すべての患者で因果関係が否定された。

III. 考 察

中等症以上の小児急性化膿性中耳炎を対象とし、TFLX として 1 回 4 mg/kg または 6 mg/kg を 1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 経口投与した。本試験は、オープンラベル多施設共同試験で、本薬の有効性および安全性を検討した。

今回の試験で得られた原因菌の検出割合および耐性化率は、これまでの小児急性中耳炎の原因菌および耐性菌および耐性遺伝子頻度に関する報告とほぼ一致した^{1,14,15)}。薬剤感受性試験では PSSP や BLNAS に分類されていた菌でも、1 つ以上の耐性遺伝子を有している株が高頻度に検出されており、抗菌薬暴露に伴う耐性化が懸念された⁴⁾。

投与終了時または中止時の有効率は全体で 96.9% (157/162 例)であり、4 mg/kg×2 回/日投与群では 97.7% (125/128 例)、6 mg/kg×2 回/日群では 94.1% (32/34 例)と、4 mg/kg 群および 6 mg/kg 群の有効率の 95% 信頼区間が重なったことから、両投与群の有効率は同等と考えられた。4 mg/kg 群でも、有効性が期待できる血漿中薬物濃度を維持していたことから、小児急性中耳炎患者に対して TFLX 4 mg/kg を 1 日 2 回投与することにより、高い臨床効果が期待できると考えられた。

また、本試験と同一の判定基準で検討された試験ではないものの、小児急性中耳炎診療ガイドライン⁶⁾で推奨されている CVA/AMPC (1 : 14 製剤)¹⁶⁾の急性中耳炎に対する有効率と比べると、日本での有効率 93.5% (72/77 例)に対して本薬の有効率は 96.9% (157/162 例)とほぼ同等の結果であった。*S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* に対する菌消失率についても、本薬 100% (91/91 株)、CVA/AMPC (1 : 14 製剤) 100% (50/50 株) と同等の結果であった。投与終了 2 週間後での再

発率は、CVA/AMPC (1 : 14 製剤) の再発率 14.2% (21/148 例)と比べて、本薬 7.0% (10/142 例)であり、再発率は低かったため、CVA/AMPC (1 : 14 製剤) に比べてより完治に近い状態になっていると考えられる。

患者背景別の有効率について検討を行った。中耳炎の重症度が重症の患者に対する有効率は 95.1% (77/81 例)であり、中等症の患者に対する有効率と同様に高値を示した。直前投与抗菌薬無効患者に対する有効率は 94.6% (35/37 例)、集団保育児に対しては 98.1% (103/105 例)、1 歳以上 5 歳以下の低年齢の患者に対しては 98.4% (121/123 例)と高い有効率を示した。これらのことから、重症および直前投与抗菌薬無効患者、ならびに中耳炎の難治化のリスクファクターである集団保育児、低年齢の患者¹⁵⁾に対しても本薬は高い臨床効果が期待できると考えられた。

投与終了時または中止時の菌消失率は全体で 99.0% (97/98 株)であり、PRSP 4 株、PISP 19 株、BLNAR 6 株および β -lactamase 産生 *M. (B.) catarrhalis* 9 株に対する菌消失率は、いずれも 100% であり、小児急性中耳炎で問題となっている耐性菌¹⁴⁾に対して高い菌消失率を示した。また、投与 3 日後において、*S. pneumoniae* 1 株および *S. pyogenes* 1 株を除くすべての菌が消失しており、96.8% (60/62 株)と高い消失率を示し、早期の改善傾向が認められた。

本試験で検出されたすべての原因菌に対する TFLX の MIC₉₀ は 0.12 μ g/mL で、主要な原因菌では、*S. pneumoniae* 0.12 μ g/mL および *H. influenzae* \leq 0.06 μ g/mL であった。また、*S. pneumoniae* の PCG 耐性株および *H. influenzae* の ABPC 耐性株に対しても、TFLX はそれぞれの感受性株と同じ MIC 値を示した。本薬はニューキノロン系薬であることから、PCG および ABPC とは交叉耐性を示さないため、それぞれの感受性株と同じ MIC 値を示したと考えられた。高い菌消失率を裏付ける結果となったと考えられる。

本試験で検出されたすべての原因菌に対して本薬は、 β -ラクタム系薬およびマクロライド系薬と比べて強い抗菌力を示した。また、本薬は過去 1 年間の急性中耳炎の罹患回数によらず、高い有効率を示した (Table 21)。これらの結果は、本薬はニューキノロン系薬であり、これまで小児に使用されてきた系統の抗菌薬とは異なる作用機序を示したためと考えられる。

抗菌薬治療により急性中耳炎がいったん治癒しても、その後中耳炎を繰り返し、反復性中耳炎を発症する患者が報告されている。反復性中耳炎のリスクファクターとして、中耳炎罹患歴、集団保育、起炎菌の耐性化という要因が考えられている⁶⁾。反復性中耳炎発症に対する本薬の効果をリスクファクターごとに retrospective で検討を行った。反復性中耳炎の発症の指標には光錐減弱^{17,18)}の持続期間を用いて検討した (Table 22)。その結果、該当

Table 20. Incidence of adverse events

Event SOC, HLGT PT	Subjects (Total)	Relationship ^{a)}					
		1-4			1-3		
		Subjects	Events	Incidence ^{b)}	Subjects	Events	Incidence ^{b)}
Total	172	102	165	59.3	34	48	19.8
Eye disorders	172	2	2	1.2	0	0	0
Eyelid oedema	172	1	1	0.6	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	172	1	1	0.6	0	0	0
Gastrointestinal disorders	172	28	38	16.3	13	16	7.6
Diarrhoea	172	14	15	8.1	6	6	3.5
Vomiting	172	11	12	6.4	4	4	2.3
Nausea	172	3	3	1.7	1	1	0.6
Abdominal pain	172	2	2	1.2	2	2	1.2
Stomatitis	172	2	2	1.2	0	0	0
Constipation	172	1	1	0.6	1	1	0.6
Abdominal distension	172	1	1	0.6	1	1	0.6
Faeces discoloured	172	1	1	0.6	0	0	0
Lip blister	172	1	1	0.6	1	1	0.6
General disorders and administration site conditions	172	11	12	6.4	9	9	5.2
Pyrexia	172	7	7	4.1	5	5	2.9
Thirst	172	5	5	2.9	4	4	2.3
Hepatobiliary disorders	172	1	1	0.6	0	0	0
Hepatic function abnormal	172	1	1	0.6	0	0	0
Infections and infestations	172	42	46	24.4	0	0	0
Nasopharyngitis	172	10	10	5.8	0	0	0
Otitis media acute	172	5	6	2.9	0	0	0
Acute sinusitis	172	4	4	2.3	0	0	0
Otitis externa	172	3	3	1.7	0	0	0
Otitis media	172	3	3	1.7	0	0	0
Acute tonsillitis	172	2	2	1.2	0	0	0
Bronchitis	172	2	2	1.2	0	0	0
Pharyngitis	172	2	2	1.2	0	0	0
Laryngopharyngitis	172	2	2	1.2	0	0	0
Herpangina	172	2	2	1.2	0	0	0
Bronchopneumonia	172	1	1	0.6	0	0	0
Gastroenteritis	172	1	1	0.6	0	0	0
Paronychia	172	1	1	0.6	0	0	0
Rhinitis	172	1	1	0.6	0	0	0
Sepsis	172	1	1	0.6	0	0	0
Pneumonia mycoplasmal	172	1	1	0.6	0	0	0
Exanthema subitum	172	1	1	0.6	0	0	0
Molluscum contagiosum	172	1	1	0.6	0	0	0
Mumps	172	1	1	0.6	0	0	0
Viral pharyngitis	172	1	1	0.6	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	172	5	5	2.9	0	0	0
Arthropod sting	172	4	4	2.3	0	0	0
Contusion	172	1	1	0.6	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	172	6	6	3.5	5	5	2.9
Anorexia	172	6	6	3.5	5	5	2.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	172	2	2	1.2	0	0	0
Arthralgia	172	2	2	1.2	0	0	0
Nervous system disorders	172	6	6	3.5	4	4	2.3
Somnolence	172	5	5	2.9	4	4	2.3
Headache	172	1	1	0.6	0	0	0

(continued)

Table 20. (continued)

Event	Subjects (Total)	Relationship ^{a)}					
		1-4			1-3		
		Subjects	Events	Incidence ^{b)}	Subjects	Events	Incidence ^{b)}
Renal and urinary disorders	172	2	2	1.2	1	1	0.6
Dysuria	172	1	1	0.6	0	0	0
Enuresis	172	1	1	0.6	1	1	0.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	172	6	8	3.5	0	0	0
Epistaxis	172	3	3	1.7	0	0	0
Rhinorrhoea	172	2	2	1.2	0	0	0
Cough	172	1	1	0.6	0	0	0
Dyspnoea	172	1	1	0.6	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	172	1	1	0.6	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	172	11	11	6.4	4	4	2.3
Rash	172	3	3	1.7	3	3	1.7
Eczema	172	2	2	1.2	0	0	0
Erythema	172	2	2	1.2	1	1	0.6
Heat rash	172	2	2	1.2	0	0	0
Dermatitis contact	172	1	1	0.6	0	0	0
Dry skin	172	1	1	0.6	0	0	0
Vascular disorders	172	2	2	1.2	1	1	0.6
Pallor	172	2	2	1.2	1	1	0.6
Investigations	164	21	24	12.8	7	8	4.3
Enzyme investigations NEC	163	1	1	0.6	1	1	0.6
Blood creatine phosphokinase increased	163	1	1	0.6	1	1	0.6
Haematology investigations (incl blood groups)	162	11	12	6.8	3	3	1.9
Eosinophil count increased	159	6	6	3.8	1	1	0.6
Platelet count increased	158	3	3	1.9	0	0	0
Lymphocyte count increased	159	1	1	0.6	0	0	0
Monocyte count increased	159	1	1	0.6	1	1	0.6
White blood cell count decreased	159	1	1	0.6	1	1	0.6
Metabolic, nutritional and blood gas investigations	85	2	2	2.4	0	0	0
Blood glucose decreased	85	2	2	2.4	0	0	0
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	163	1	2	0.6	1	2	0.6
Blood urine present	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Red blood cells urine positive	61	1	1	1.6	1	1	1.6
Water, electrolyte and mineral investigations	161	6	7	3.7	2	2	1.2
Blood chloride decreased	161	5	5	3.1	2	2	1.2
Blood sodium decreased	161	2	2	1.2	0	0	0

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

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

患者数は少ないものの、リスクファクターの有無にかかわらず、高い有効率および同等の治療期間および光錐減弱の持続期間であったことから、本薬の投与より急性中耳炎の反復化は起こりにくいと思われる。

安全性に関して、有害事象は全体で 102 例に 165 件発現し、発現率は 59.3% (102/172 例) であり、副作用は 34 例、48 件で、副作用発現率は 19.8% (34/172 例) であっ

た。発現率が高かった有害事象は、下痢および嘔吐の胃腸障害に関する事象であった。しかし、他薬剤と比べると、本治験の下痢の副作用発現率 3.5% (6/172 例) は、CDTR-PI¹⁹⁾ の 3.7% (17/456 例) と大きく変わらず、CVA/AMPC (1:14 製剤)^{16,20)} の 35.5% (38/107 例) に比べて低く、臨床上問題となる事象ではないと考えた。本薬の嘔吐の副作用発現率は 2.3% (4/172 例) であり、CVA/

Table 21. Clinical efficacy by history of AOM within one year

History of AOM (frequency)	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
0	90	71	17	2	0	97.8
1	37	26	10	1	0	97.3
2	19	14	3	2	0	89.5
3	9	8	1	0	0	100
4	1	1	0	0	0	[1/1]
5	1	1	0	0	0	[1/1]
6	1	1	0	0	0	[1/1]
7	2	2	0	0	0	[2/2]
10	1	0	1	0	0	[1/1]
11	1	0	1	0	0	[1/1]

$$\text{Efficacy (\%)} = \text{Excellent} + \text{Good} / \text{Total} \times 100$$

Table 22. Duration of reduction of pyramid of light by risk factor

Risk factor	Total	Efficacy ^{a)} (%)	Duration of administration ^{b)} (day)	Loss of light cone/opacity			
				No. of subjects	Duration of loss of light cone/opacity ^{c)} (day)		
1) History of AOM within one year	< 4	155	96.8	8.7	136	9.9	
	≥ 4	7	100	8.7	4	8.3	
	Total	162	96.9	8.7	140	9.8	
2) Group nursing	No	26	96.2	8.6	20	10.5	
	Yes	105	98.1	8.7	94	9.9	
	Total	131	97.7	8.7	114	10.0	
3) Drug-resistant strain	<i>S.pneumoniae</i>	PSSP	16	93.8	8.9	15	9.9
		PISP + PRSP	23	100	9	21	10.2
		Total	39	97.4	9	36	10.1
	<i>H.influenzae</i>	BLNAS	34	97.1	9.1	29	8.8
		BLNAR + BLPAR + BLPACR	9	100	9.1	8	10.1
		Total	43	97.7	9.1	37	9.1

^{a)} Efficacy (%) = Excellent + Good/Total × 100

^{b)} Average duration of administration

^{c)} Average duration from “≥ + 1” to “-” of loss of light cone/opacity

AMPC (1:14 製剤)2.8% (3/107 例)と大きく変わらなかった。嘔吐は原疾患である中耳炎でもみられる症状であり、中耳炎との関係も否定できない事象である。本治験で発現した嘔吐はすべて軽度で、処置なしで回復しており、臨床上問題となる事象ではないと考えた。

小児へのニューキノロン系薬の投与で懸念される関節障害について、本治験では関節に関連する有害事象は関節痛2件および挫傷1件が発現した。いずれも治験薬との因果関係はないことから、本薬による関節障害の可能性は低いと判断した。また、投薬終了1年後までに発生した関節に関連する有害事象の発現率は8.9% (15/168 例)であったが、幼弱動物でみられるような関節毒性はなく、すべての患者で因果関係が否定された。しかし、ニュー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臨床試験ではCPFXおよびLVFXともに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^{21,22)}、本薬の臨床使用にあたっては関節障害に対して引き続き注意を払う必要があると考える。

小児用の経口薬は、その有効性もさることながら、服薬コンプライアンスも薬剤を評価するうえで、非常に重要なファクターである。本薬の服用性は、「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」が97.7% (168/172 例)であった。小児領域で用いられているcefdinir細粒、cefcapene pivoxil細粒、cefteram pivoxil細粒、azithromycin細粒およびtebipenem pivoxil細粒の服用性(「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」と判定された患者の割合)について、それぞれ82.2% (60/73 例)、66.7% (32/48 例)、

70.7% (183/259 例), 59.8% (359/600 例) および 93.1% (201/216 例) と報告されている²³⁻²⁶⁾。本薬は tebipenem pivoxil 細粒とはほぼ同等の服用性を示し, その他の薬剤に比べて良好な服用性を示した。本薬は他剤無効例や耐性菌が疑われる症例に対して使用が想定されることから, 良好な服用性は不十分な服薬による耐性菌の出現防止につながり, 高い臨床効果を実証するために必要であると考えた。

以上の結果から TFLX 細粒は, 各種耐性菌を含む集団保育児など, 難治化のリスクファクターを有する小児の急性中耳炎の治療薬の選択肢として有用であると考えた。

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)。

独立行政法人国立病院機構栃木病院耳鼻咽喉科: 田代昌継, 医療法人社団阜八会武田耳鼻咽喉科: 武田哲男, 医療法人高坂耳鼻咽喉科医院: 馬場完仁, 医療法人社団康友会原田歯科耳鼻咽喉科医院: 佐多由紀, 医療法人社団杉田会杉田耳鼻咽喉科医院: 杉田佳信, 医療法人社団藤巻耳鼻咽喉科医院: 藤巻豊, 千葉県こども病院耳鼻咽喉科: 仲野敦子, 医療法人社団祐紀会小松耳鼻咽喉科医院: 小松健祐, 医療法人社団宏生会クリニック柏の葉: 村川康子, 小松耳鼻咽喉科クリニック: 小松信行, 医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科: 杉田麟也, 医療法人社団ひよこ会ぬまざわ小児科耳鼻咽喉科クリニック: 沼澤環, 大塚耳鼻咽喉科医院: 大塚健司, 本村耳鼻咽喉科クリニック: 本村美雄, 国立成育医療センター第二専門診療部耳鼻咽喉科: 泰地秀信, 北郷耳鼻咽喉科クリニック: 北郷秀人, 独立行政法人国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科: 山本一博, なごや耳鼻咽喉科クリニック: 名古屋孝夫, ザ・クリニック横浜: 呉橋宜宗, 富山県立中央病院: 北川和久, 医療法人社団松原耳鼻いんこう科医院: 松原茂規, 医療法人社団暁洋会矢島耳鼻咽喉科気管食道科医院: 矢島洋, 医療法人絃寿会若林耳鼻咽喉科クリニック: 稲垣光昭, 医療法人千里会おがわ耳鼻咽喉科: 小川佳伸, 耳鼻咽喉科岡クリニック: 岡しおり, 国立大学法人島根大学医学部附属病院: 川内秀之, 医療法人宇野耳鼻咽喉科クリニック: 宇野芳史, 国立大学法人山口大学医学部附属病院: 山下裕司, 独立行政法人国立病院機構関門医療センター: 奥園達也, 耳鼻咽喉科しみず医院: 清水敏昭, 医療法人すみれ会ひよしクリニック: 日吉正明, 松田耳鼻咽喉科医院: 松田孝一, 医療法人ただ耳鼻咽喉科医院: 竹田和夫, 医療法人さとう耳鼻咽喉科医院: 佐藤祐司, 医療法人豊泉会豊永耳鼻咽喉科医院: 友永和宏, 医療法人友耳会府内耳鼻咽喉科: 植山茂宏, 国立大学法人鹿児島大学医学部・歯学部附属病院感覚器センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科: 黒野祐一,

せんだい耳鼻咽喉科: 内菌明裕

文 献

- 1) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原淵保明, 他: 第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2008; 26: 15-26
- 2) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子, 中島光好, 他: Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 高用量対照ランダム化二重盲検比較臨床試験(第 III 相試験)。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 167-85
- 3) 山中一真, 山中 昇: 中耳炎と副鼻腔炎の診断・治療の EBM。化学療法の領域 2007; 23: 755-60
- 4) 藤原啓次, 保富宗城, 山中 昇: 中耳炎に対する抗菌薬投与方法の基本的な考え方。日化療会誌 2007; 55: 201-10
- 5) 山中 昇, 田原卓浩, 遠藤廣子, 伊藤真人, 横田俊平: 耳鼻咽喉科および小児科感染症に対する外来抗菌薬静注療法の使用に関する検討。化学療法の領域 2007; 23: 617-28
- 6) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版, 金原出版, 東京, 2008; 1-75
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Test, M100-S15, CLSI; 2005
- 11) 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
- 12) 馬場駿吉: 臨床薬効評価。砂原茂一 監修, 臨床薬物治療学大系 4, 情報開発研究所, 東京, 1987; 320-32
- 13) 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
- 14) 遠藤廣子: 市中感染と耐性菌—急性気道感染症と中耳炎。小児感染免疫 2003; 15: 59-67
- 15) 山中 昇, 保富宗城: 難治化する急性中耳炎—難治化の要因とその対策—。感染症学雑誌 2003; 77: 595-605
- 16) クラバモックス小児用ドライシロップ インタビューフォーム, グラクソ・スミスクライン, 2009 年 12 月(新様式第 4 版)
- 17) 小上真史, 保富宗城, 山中 昇: 急性中耳炎のスコアと重症度—ガイドライン版と和歌山医大版の比較検討—。化学療法の領域 2007; 23: 807-10
- 18) 保富宗城, 山中 昇: 耳鼻咽喉科領域における難治性疾患 乳幼児中耳炎—反復化および遷延化とその対策—。JOHNS 2005; 21: 1282-6
- 19) メイアクト MS 小児用細粒 (セフジトレン ピボキシ

- ル細粒)添付文書, 明治製菓, 2009年11月改訂(第3版)
- 20) クラバモックス小児用ドライシロップ申請資料概要, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 新薬の承認審査に関する情報
- 21) CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO(ciprofloxacin*) ORAL SUSPENSION, Package Insert Text/08935877, R.5, Bayer HealthCare, 2008. 1
- 22) Noel G J, Bradley J S, Kauffman R E, Duffy C M, Gerbino P G, Arguedas A, et al: Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 879-91
- 23) 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 細粒の服薬性, 有効性および安全性。日化療会誌 2007; 55: 268-73
- 24) 黒木春郎, 坂田 宏, 佐藤吉壮, 高島俊夫, 岩井直一, 尾内一信, 他: 小児呼吸器感染症患者における ceftoram pivoxil 高用量投与時の有効性と安全性。日化療会誌 2008; 56: 453-61
- 25) 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
- 26) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした非盲検非対照臨床試験(第III相試験)。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 151-66

An uncontrolled, open label study of tosufloxacin granules 10% in pediatric acute otitis media (AOM)

Kenji Suzuki¹⁾, Yukiko Iino²⁾, Fumiyo Kudo³⁾,
Hidenobu Taiji⁴⁾ and Keisuke Sunakawa⁵⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology, Second Hospital, Fujita Health University, School of Medicine, 3-6-10 Ootobashi, Nakagawa-ku, Nagoya, Aichi, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

³⁾ Department of Nutrition, Faculty of Health Care Science, Chiba Prefecture University of Health Science

⁴⁾ Department of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development

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

We evaluated the efficacy, safety, and compliance of tosufloxacin(TFLX), a new quinolone antibacterial agent, 4 mg/kg or 6 mg/kg twice daily in the treatment of pediatric acute bacterial otitis media. The plasma concentration of TFLX was also measured.

Clinical efficacy posttreatment was 97.7% (125/128) in the 4 mg/kg b. i. d. group and 94.1% (32/34) in the 6 mg/kg b.i.d. group. Overall clinical efficacy was 96.9% (157/162). Despite risk factors such as group nursing or severity of infection or previous antimicrobial treatment, clinical efficacy was high.

Streptococcus pneumoniae and *Haemophilus influenzae* were mainly detected as the causative bacteria. Overall bacteriological eradication including resistant strains, such as Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*(PISP), Penicillin resistant *S. pneumoniae*(PRSP) and β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*(BLNAR), posttreatment was 99.0% (97/98). Recurrence within 2 weeks after treatment completion was 7.0% (10/142). The proportion of subjects finding medication "very easy to take" or "easy to take" was 97.7% (168/172).

The 165 adverse events were observed in 102 subjects and the incidence was 59.3% (102/172). The 48 drug-related adverse events were observed in 34 subjects and the incidence was 19.8% (34/172). Main adverse events were diarrhea (14/172 ; 8.1%), and vomiting (11/172 ; 6.4%). Although 3 adverse events of arthrosis (2 arthralgia and 1 contusion) were observed in 3 subjects, there was no relation to TFLX.

These results suggest that TFLX granules can be used to treat resistant-strain acute bacterial otitis media in pediatric subjects.