

【臨床試験】

小児感染症患者における cefcapene pivoxil 小児用細粒の有効性、安全性および薬物動態の検討

砂川 慶介¹⁾・西村 忠史²⁾・本廣 孝³⁾・岩井 直一⁴⁾
 矢野 義孝⁵⁾・輪嶋 恵宏⁵⁾・藤井 良知⁶⁾

¹⁾北里大学医学部感染症学*

²⁾医療法人仙養会北摂総合病院

³⁾社会福祉法人ゆうかり学園

⁴⁾名鉄病院小児科

⁵⁾塩野義製薬株式会社解析センター

⁶⁾帝京大学医学部名誉教授

(平成 18 年 2 月 27 日受付・平成 18 年 5 月 29 日受理)

経口セフェム系抗菌薬である cefcapene pivoxil (CFPN-PI, フロモックス[®]小児用細粒 100 mg) の小児患者における薬物動態と有効性および安全性を検討するために、市販後臨床試験を多施設共同試験として実施し、集積した 128 例において以下の結果を得た。

- ①薬物動態評価対象症例 110 例のデータについてポピュレーション解析を行った結果、みかけのクリアランス (CL/F)、みかけの分布容積 (Vd/F) はともに体重に比例することが示され、また、体重が 10 kg 以下の群と 10 kg を超える群との間で薬物動態に差はみられなかった。
- ②臨床効果については、呼吸器感染症に対して 88.1% (96 例/109 例)、尿路感染症に対して 100% (6 例/6 例) と、高い有効率が得られた。
- ③Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) を含む肺炎球菌に対する MIC を他の経口セフェム系薬と比較した結果、CFPN-PI が強い抗菌力を保持していることが確認された。
- ④副作用 (症状) は 128 例中 18 例 (18 件) に認められ、発疹 1 件を除き、残り 17 件はすべて消化器症状であった。副作用 (臨床検査値異常) は 116 例中 11 例 (15 件) に認められ、AST 上昇、ALT 上昇が各 4 件で最も多かった。

以上より、本薬は乳児 (新生児を除く) を含む小児の患者において、承認された用法・用量で十分な薬物動態が得られ、また、高い有効性および安全性を示すことが確認できた。

Key words: cefcapene pivoxil, clinical trial, pediatric infection, pharmacokinetic

Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) は塩野義製薬株式会社により創製・開発されたエステル型経口用セフェム系抗菌薬であり、*Staphylococcus aureus* および *Streptococcus spp.* 等のグラム陽性菌および *Haemophilus influenzae* 等のグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し¹⁻⁵⁾、小児においても多くの感染症に対して優れた治療成績と高い安全性が示されている^{6,7)}。また、近年小児において問題となっている Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) に対しても本薬剤は良好な抗菌力を有する⁴⁾ことが知られており、小児科領域における臨床上的有用性が高いと考えられる。

一般的に医薬品の開発段階では、乳児等の低年齢層における薬物動態を検討することは困難である。CFPN-PI に関してもこのような低年齢層、特に体重 10 kg 以下の患者での検討が十分ではなかったことから、今回乳児 (新生児を除く) を含む小児患者を対象として、CFPN-PI の薬物動態と有効性およ

び安全性を検討するために本市販後臨床試験を実施した。

なお、本試験は「医薬品の市販後調査の基準 (GPMS) に関する省令」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) および「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成 10 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は平成 11 年 1 月から平成 12 年 9 月の間に本試験実施施設 (全国 15 施設) を受診した本試験薬感性菌によると考えられる下記感染症に罹患した 16 歳未満の小児 (新生児を除く) を対象とした。

呼吸器感染症：咽喉頭炎 (咽喉頭の膿瘍)、急性気管支炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、肺炎
 尿路感染症：腎盂腎炎、膀胱炎

ただし、本試験薬の成分によるショックの既往歴のあ

*神奈川県相模原市北里 1-15-1

る患者、経口抗菌薬による治療では効果が期待できない患者、およびその他市販後臨床試験責任医師もしくは市販後臨床試験分担医師が不適当と判断した患者は対象から除外した。

なお、本試験への参加にあたっては代諾者（患者に代わって同意をなしえる者）に、本試験の目的および方法、予想される副作用および危険性等を十分説明し、内容が十分に理解されたことを確認したうえで、患者が本試験に参加することについての自由意思による同意を文書で得た。また、可能な限り患者本人の同意も得た。

2. 投与方法

フロモックス[®]小児用細粒 100 mg〔成分・含量：1 g 中 CFPN-PI 100 mg（力価）〕を用い、CFPN-PI として 1 回 3 mg（力価）/kg を、1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は、疾病の治療上必要な最小限の期間とした。

3. 併用禁止薬

有効性および安全性評価に影響を与える可能性のある他の抗菌薬、治験薬の併用を禁止した。

4. 薬物動態

1) 採血・濃度測定方法

血清中濃度測定用採血に関して同意が得られた患者に対して、以下に示す①、②のいずれか実施可能な方法で採血を行った。

①服薬してから 2, 3, 4, 6 時間後を目安に経時的に採血（最多採血回数：4 回）する。

②服薬してから 6 時間後までの間に 1~2 回採血する。

約 0.6 mL の血液を採血管に採取後、すみやかに遠心分離し、血清を所定の容器に入れ、ただちに -20℃ 以下で凍結保存した。

血清中の CFPN-PI 濃度は塩野義製薬株式会社にて Bioassay 法あるいは HPLC 法で測定した。

2) 薬物動態解析

薬物動態評価対象症例の年齢、体重、臨床検査値（腎機能の指標として血清クレアチニン、BUN、肝機能の指標として AST、ALT）を要約した。

薬物動態評価対象症例から得られた全血清中濃度データに対して母集団薬物動態解析を行い、母集団平均パラメータ値および個体間変動分散、個体内変動分散の値を推定し、被験者集団における平均的な血清中濃度推移や個体間および個体内でのばらつきの程度を評価した。また、薬物動態に及ぼす変動要因について検討した。解析に母集団薬物動態解析ソフトウェア NONMEM (Ver. 5) を用い、FOCE (First-Order Conditional Estimation) オプションを用いて各パラメータ値を推定した。

母集団薬物動態解析には、ラグタイムを伴う 1 次吸収 1-コンパートメントモデルを用い、バイオアベイラビリティで補正したみかけのクリアランス (CL/F)、バイオアベイラビリティで補正したみかけの分布容積 (Vd/F)、1 次吸収速度定数 (Ka)、吸収時のラグタイム (Lag Time)

を推定パラメータとした。この時、結果が flip-flop (Ka < Ke) になることを避けるため、Ka については NONMEM において $Ka = CL/Vd + \theta$ と定義し、 θ が正の数になるよう拘束条件を設け、 θ を推定すべきパラメータとした。予備検討の結果、吸収相のデータ数が少なく、Ka に対する個体間変動を推定することが困難であると判断し、Ka に対する個体間変動は設定せず、CL/F、Vd/F、Lag Time についてのみ個体間変動を設定した。これら 3 つの個体間変動および個体内変動に対して相対誤差モデルを仮定した。また、CL/F、Vd/F に対して体重が有意な変動要因になるか否かを検討した。さらに、体重 10 kg 以下の群と 10 kg を超える群に層別し、両群間での薬物動態を比較した。年齢の影響については、年齢と体重との相関性が高いため（相関係数 $R = 0.911$ ）、変動要因として考慮しなかった。腎機能検査値（血清クレアチニン、BUN）、肝機能検査値（AST、ALT）はほとんどの患者で正常範囲にあり、また、一部の患者で検査値が得られていないこともあり、これらの値を考慮した検討は行わなかった。

母集団薬物動態解析におけるモデル選択は、前進変数選択法 (Forward Estimation) により行い、検定は尤度比検定 (χ^2 検定) により行った。検定の際の有意水準は 5% とし、有意な変動要因を組み込んだモデルを最終モデルとした。さらに、最終モデルにおける母集団パラメータ値と患者個人のデータから、ベイジアン法を用いて患者ごとの薬物動態パラメータを推定し、1 回投与量を 3 mg/kg と想定した場合の患者ごとの初回投与時における Cmax および AUC を推定した。計算には NONMEM の posthoc オプションを利用した。推定した Cmax および AUC を体重に対してプロットすることにより、体重の違いによる薬物動態の差について考察した。

5. 臨床効果

1) 観察項目

呼吸器感染症の症例では発熱、呼吸困難、白血球数、CRP、脱水、チアノーゼについて共通して経過を観察した。加えて、咽喉頭炎（咽喉頭の膿瘍）および扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）の症例では咽頭（扁桃）発赤、膿苔、膿栓子、咽頭（扁桃）痛、嚥下痛について、急性気管支炎の症例では咳嗽、喘鳴、胸部ラ音について、肺炎の症例では咳嗽、胸部ラ音、胸部 X 線所見、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体について経過を観察した。

尿路感染症の症例では、発熱、尿混濁、膿尿、細菌尿、白血球数、CRP、頻尿、排尿痛について経過を観察した。

2) 評価方法

個々の症例における臨床効果は、症状の経過および検査データの推移を総括して、「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階で、投与終了時に判定した。

本試験薬の臨床効果は、著効率（「著効」と判定された症例の臨床効果評価対象症例に対する割合）および有効

率(「著効」,「有効」と判定された症例の臨床効果評価対象症例に対する割合)を用いて評価した。

6. 細菌学的効果

1) 検査項目

細菌学的検査に供する検体を投与開始前および投与終了時に採取し、三菱化学ビーシーエルにおいて、菌を分離同定したうえで、血清型の判別、菌数測定およびMIC測定(日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により 10^6 CFU/mLの接種菌量で測定)を実施した。MIC測定を実施する薬剤はCFPN-PI, cefditoren (CDTR), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN)およびceftiofur (CCL)とし、検出菌が*S. aureus*の場合はoxacillin (MIPIC), *Streptococcus pneumoniae*の場合はpenicillin G (PCG), *H. influenzae*の場合はampicillin (ABPC)についても測定した。

なお、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)およびPRSPの判定はNational Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)(2005年1月Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSIに名称変更)の基準を参考にPCGのMICが $0.05 \mu\text{g/mL}$ 以下をPSSP, MICが $0.10 \mu\text{g/mL}$ 以上 $0.78 \mu\text{g/mL}$ 以下をPISP, MICが $1.56 \mu\text{g/mL}$ 以上をPRSPとして区分した。

2) 評価方法

個々の症例における細菌学的効果は、起炎菌と推定される検出菌に対し、「消失」,「減少」,「不変」,「不明」の4段階で判定した。

本試験薬の各起炎菌に対する細菌学的効果は、消失率(該当する起炎菌が「消失」と判定された症例のその起炎菌が検出された症例に対する割合)を用いて評価した。

7. 有害事象

1) 有害症状

本試験薬投与中に新たに発現または悪化した症状・徴候を有害症状として、その詳細を調査した。

2) 臨床検査値異常

本試験薬投与開始前および投与終了時(または投与中止時)に各医療機関で臨床検査を実施し、その異常変動を臨床検査値異常として、その詳細を調査した。なお、血液一般検査として、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、生化学検査として、AST, ALT, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, クレアチンキナーゼ, 尿検査として、尿糖, 尿蛋白, ウロビリノーゲンを実施した。

3) 評価方法

(1) 有害症状

有害症状の程度は、「軽度」,「中等度」,「高度」の3段階で判定した。また、本試験薬との因果関係は「明らかに関係あり」,「多分関係あり」,「関係あるかもしれない」,「関係ないらしい」,「関係なし」の5段階で判定し、因果

関係が「明らかに関係あり」,「多分関係あり」,「関係あるかもしれない」と判定されたものを本試験薬に起因する副作用(症状)として取り扱った。

(2) 臨床検査値異常

各実施医療機関における臨床検査値の基準範囲、および日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁸⁹⁾を参考に、本試験薬投与前後において検査値が「正常→異常」または「異常→異常(増悪)」に推移した検査項目について、異常変動であるかどうかを判定した。異常変動「有」と判定したのものについては、本試験薬との因果関係について、有害症状と同様に5段階で判定したうえ、因果関係が「明らかに関係あり」,「多分関係あり」,「関係あるかもしれない」と判定されたものを本試験薬に起因する副作用(臨床検査値)として取り扱った。

(3) 安全性

個々の症例における安全性は、副作用(症状、臨床検査値)の発現状況を総括して、「安全である」,「ほぼ安全である」,「安全性に問題がある」,「安全でない」,「判定不能」の5段階で判定した。

本試験薬の安全性については、安全率(「安全である」,「ほぼ安全である」と判定された症例の安全性評価対象症例全体に対する割合)を用いて評価した。

8. 統計解析

臨床効果、細菌学的効果、副作用発現の有無、安全性判定について、各評価項目のカテゴリー別の頻度を計数し、臨床効果の有効率について95%信頼区間を推定した。その推定にはClopper-Pearson法を適用した。なお、臨床効果と副作用については、体重が10 kg以下の群と10 kgを超える群に層別して検討した。参考までに実施した群間の率の比較には、Fisherの直接確率計算法を適用し、有意水準は両側5%とした。

II. 結 果

1. 症例構成

解析対象症例の症例構成をFig. 1に示した。

本試験に組み入れられた症例は129例であった。そのうち本試験薬が投与されなかった1例を除き、安全性評価対象症例は128例であった。

安全性評価対象症例128例のうち、臨床効果評価対象症例は不適格8例、処置違反4例、観測項目不備1例を除いた115例であった。

臨床効果評価対象症例115例のうち、起炎菌が検出された症例は90例であり、そのうち細菌学的効果評価対象症例は起炎菌の判定が不明であった13例を除いた77例であった。

安全性評価対象症例128例のうち、薬物動態評価対象症例は血清中濃度未測定4例、採血時間違反5例、用法・用量違反1例、測定値検出限界以下8例を除いた110例であった。

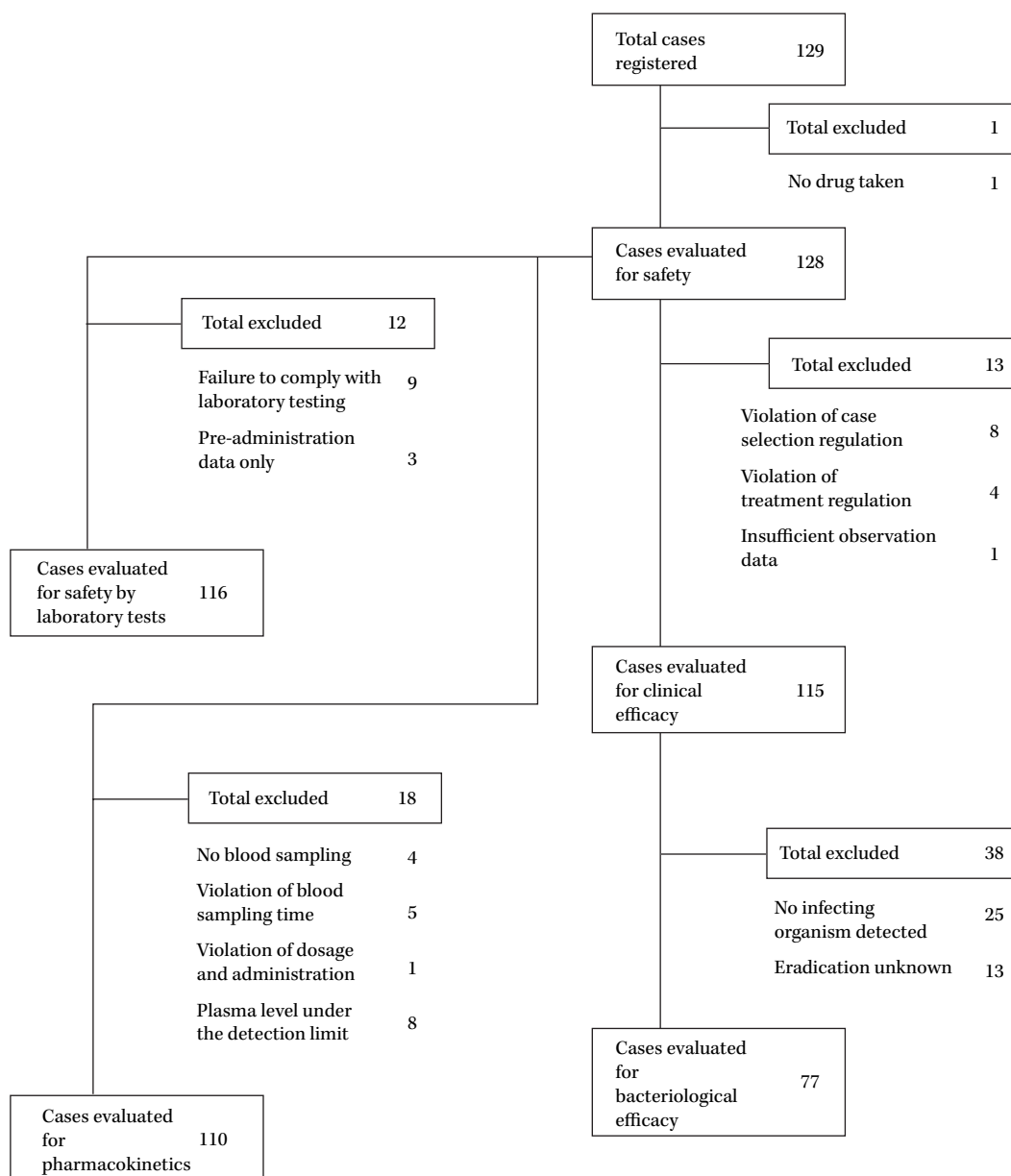


Fig. 1. Breakdown of cases.

安全性評価対象症例 128 例のうち、臨床検査値異常評価対象症例は臨床検査未実施 9 例、開始時のみ実施 3 例を除いた 116 例であった。

2. 症例背景

臨床効果評価対象症例 115 例の背景因子について、体重 10 kg 以下の群と体重 10 kg を超える群に層別して比較した結果を Table 1 に示した。

3. 薬物動態解析

薬物動態評価対象症例 110 例中、男児は 66 例、女児は 44 例であった。1 人あたり 4 ポイントの血清中濃度が測定された患者は 18 例(体重 10 kg 以下の患者 12 例、体重 10 kg を超える患者 6 例)、1 人あたり 2 ポイントの血清中濃度が測定された患者は 3 例、1 人あたり 1 ポイント

の血清中濃度が測定された患者は 89 例であった。全患者から得られた血清中濃度データ数は合計 167 ポイントで、体重あたりの 1 回投与量は 2.53~3.70 mg/kg であった。

薬物動態評価対象症例の背景因子(患者数、年齢、体重、性別、血清クレアチニン、BUN、AST、ALT)を Table 2 に要約した。なお、一部の患者においては血清クレアチニン、BUN、AST、ALT が測定されていなかった。

得られた血清中濃度データ(症例数 110 例、定量下限未満のデータを除いた 164 ポイント)を母集団薬物動態解析の対象とした。

NONMEM による系統的な解析の結果、CL/F および Vd/F がともに体重に比例するとしたモデルを最終モデ

Table 1. Background of the subjects of the efficacy evaluation

Item	Category	≤ 10kg		> 10 kg		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender	male	30	54.5	40	66.7	70	60.9
	female	25	45.5	20	33.3	45	39.1
Age (yr)	< 0.5	11	20.0	0	0.0	11	9.6
	≥ 0.5 < 1	25	45.5	2	3.3	27	23.5
	≥ 1 < 2	17	30.9	6	10.0	23	20.0
	≥ 2 < 6	2	3.6	41	68.3	43	37.4
	≥ 6 < 12	0	0.0	11	18.3	11	9.6
Body weight (kg)	≤ 5 kg	4	7.3	0	0.0	4	3.5
	> 5 kg ≤ 10 kg	51	92.7	0	0.0	51	44.3
	> 10 kg ≤ 20 kg	0	0.0	51	85.0	51	44.3
	> 20 kg	0	0.0	9	15.0	9	7.8
In/Out-patient	In-Patient	19	34.5	14	23.3	33	28.7
	Out-Patient	33	60.0	42	70.0	75	65.2
	In-out Patient	3	5.5	4	6.7	7	6.1
Diagnosis of infection	pharyngolaryngitis	13	23.6	21	35.0	34	29.6
	acute bronchitis	22	40.0	16	26.7	38	33.0
	tonsillitis	4	7.3	14	23.3	18	15.7
	pneumonia	11	20.0	8	13.3	19	16.5
	pyelonephritis	2	3.6	1	1.7	3	2.6
	cystitis	3	5.5	0	0.0	3	2.6
Severity of infection	mild	39	70.9	53	88.3	92	80.0
	moderate	13	23.6	7	11.7	20	17.4
	severe	3	5.5	0	0.0	3	2.6
Underlying disease	absent	42	76.4	36	60.0	78	67.8
	present	13	23.6	24	40.0	37	32.2
Complicating disease	absent	46	83.6	50	83.3	96	83.5
	present	9	16.4	10	16.7	19	16.5
Allergy	absent	50	90.9	48	80.0	98	85.2
	present	5	9.1	12	20.0	17	14.8
Antibiotic administration before the trial	absent	35	63.6	40	66.7	75	65.2
	present	16	29.1	20	33.3	36	31.3
	unknown	4	7.3	0	0.0	4	3.5
Causative agents	monomicrobial agents	19	34.5	24	40.0	43	37.4
	polymicrobial agents	21	38.2	26	43.3	47	40.9
	unknown agents	15	27.3	10	16.7	25	21.7

Table 2. Background of the subjects of the pharmacokinetic evaluation (110 patients, 66 boys and 44 girls)

	n	Mean	SD	minimum	maximum
Age (years)	110	2.49	2.34	0.10	11.72
Body Weight (kg)	110	11.95	5.08	4.36	29.0
Serum Creatinine (mg/dL)	96	0.33	0.13	0.1	1.0
BUN (mg/dL)	96	8.62	3.54	1.9	21.0
ALT (IU/L)	100	33.36	13.70	14	91
AST (IU/L)	100	19.53	13.30	5	74

ルとして採用した。ここで、体重 10 kg 以下の群と 10 kg を超える群との間で CL/F および Vd/F に有意な差は認められなかった。得られた母集団平均パラメータ値および変動分散値 (CV%として表示) を Table 3 に示した。また、投与量を 3 mg/kg と想定したときに母集団平均パラメータ値から推定した平均的な Cmax, AUC, t_{1/2} に

ついても Table 3 に示した。母集団薬物動態パラメータを用いてベイジアン法により推定した体重あたりの CL/F の平均値は、10 kg 以下の群で 0.884 L/hr/kg, 10 kg を超える群において 0.882 L/hr/kg で有意差は認められなかった (p=0.9815)。体重あたりの Vd/F についても 10 kg 以下の群で 1.62 L/kg, 10 kg を超える群におい

Table 3. Estimated final population parameters of CFPN-PI in pediatric patients

Parameter		Population mean	Interindividual variability (CV%)
CL/F	(L/hr/kg)	0.872	46.6%
Vd/F	(L/kg)	1.41	89.4%
Ka	(hr ⁻¹)	0.62	—
Lag Time	(hr)	0.175	117.5%
Intraindividual variability	(CV%)		11.8%
Secondary parameters calculated from the population mean (Dose = 3 mg/kg)			
C _{max}	(μg/mL)	0.784	
AUC	(μg · hr/mL)	3.44	
t _{1/2}	(hr)	1.12	

CL/F: Apparent total body clearance (F: bioavailability),
Vd/F: Apparent distribution volume, Ka: Absorption rate constant

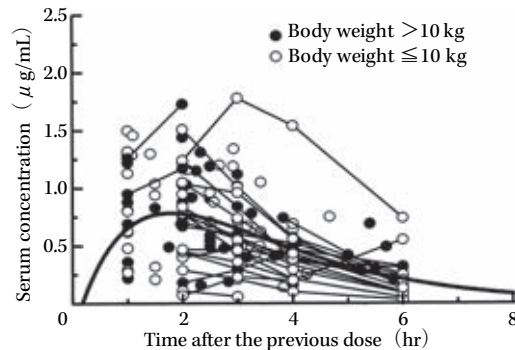


Fig. 2. Serum concentration data and the population pharmacokinetic profile of CFPN-PI in pediatric patients. The plots show the observed serum concentration data, and the curve shows the average profile of the population (dose = 3 mg/kg).

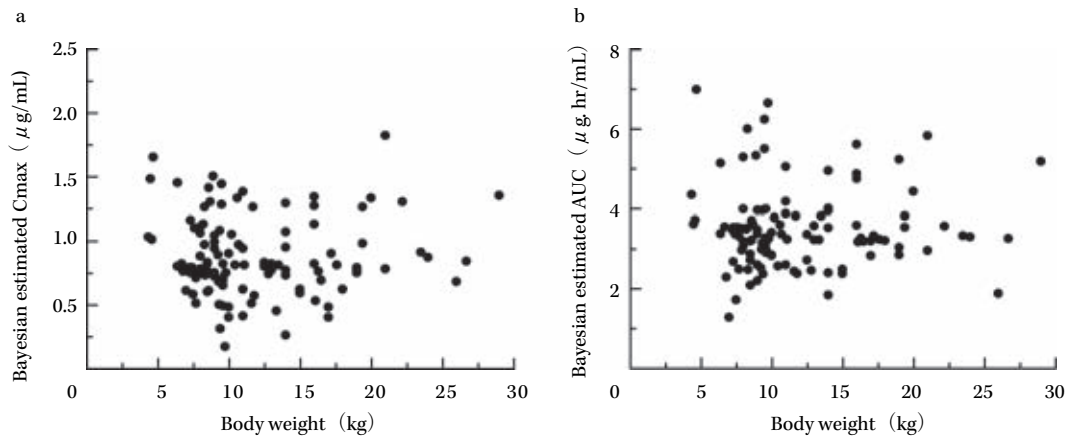


Fig. 3. Relationships between body weight and individual C_{max} value (a) and AUC value (b) estimated by the Bayesian method.

て 1.50 L/kg で有意差は認められなかった ($p=0.6752$)。

血清中濃度の実測値、および母集団平均パラメータ値を用いて推定した母集団平均血清中濃度推移曲線を Fig. 2 に示した。実測値は投与量換算していない値を示し、母集団平均血清中濃度推移は 1 回投与量を 3 mg/kg と想

定した場合の理論曲線を示している。なお、Fig. 2 においては、体重が 10 kg 以下の患者と 10 kg を超える患者とで実測値の記号 (プロット) を区別して表示したが、実測値から判断しても両者に差はないと思われた。

次に、得られた母集団薬物動態パラメータ値を用いて

Table 4. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis of infection	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Excellent rate (%)	Efficacy rate (%)
respiratory tract infection	38	58	11	2	109	34.9	88.1
pharyngolaryngitis	18	13	3	0	34	52.9	91.2
acute bronchitis	9	24	4	1	38	23.7	86.8
tonsillitis	6	9	3	0	18	33.3	83.3
pneumonia	5	12	1	1	19	26.3	89.5
urinary tract infection	1	5	0	0	6	16.7	100.0
pyelonephritis	0	3	0	0	3	0/3	3/3
cystitis	1	2	0	0	3	1/3	3/3
total	39	63	11	2	115	33.9	88.7

Table 5. Clinical effect according to body weight category

body weight	excellent	good	fair	poor	total	efficacy rate (%)	95% C.I. (lower, upper)	p value
≤ 10 kg	17	33	4	1	55	90.9	80.0, 97.0	0.5629
> 10 kg	22	30	7	1	60	86.7	75.4, 94.1	
total	39	63	11	2	115	88.7	81.4, 93.8	

C.I.: Confidence Interval

Table 6. Clinical efficacy according to serotype of *H. influenzae* and *S. pneumoniae*

Strain	Serotype	Clinical efficacy					total	Excellent rate (%)	Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor				
<i>Haemophilus influenzae</i>	b	0	1	0	1	2	0/2	1/2	
	d	3	4	2	0	9	33.3	77.8	
	NT	2	3	0	0	5	2/5	5/5	
	unknown	8	14	1	0	23	34.8	95.7	
	total	13	22	3	1	39	33.3	89.7	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	2	1	0	0	3	2/3	3/3	
	10	0	1	0	0	1	0/1	1/1	
	14	1	0	0	0	1	1/1	1/1	
	19	1	0	0	0	1	1/1	1/1	
	23	3	1	0	0	4	3/4	4/4	
	unknown	1	3	0	0	4	1/4	4/4	
	total	8	6	0	0	14	57.1	100.0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	3	4	0	0	7	42.9	100.0	
MRSA	—	1	2	0	0	3	1/3	3/3	
<i>Staphylococcus simulans</i>	—	0	1	0	0	1	0/1	1/1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	—	8	6	0	0	14	57.1	100.0	
<i>Escherichia coli</i>	—	1	1	0	0	2	50.0	100.0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	0	1	0	0	1	0/1	1/1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	—	9	9	2	0	20	45.0	90.0	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	16	15	1	0	32	50.0	96.9	
total		59	67	7	0	133	44.4	94.7	

NT: Non Typable

ベイジアン法により患者ごとの Cmax および AUC を推定した。推定した各患者での Cmax および AUC と体重との関係を Fig. 3 に示した。ばらつきは大きいものの推定された Cmax, AUC とともに体重に対して依存性はみられなかった。

以上の結果から、体重が 10 kg 以下の群と 10 kg を超える群との間で薬物動態に差はないと結論できた。このことから、患者の体重に関係なく、1 回投与量を体重あたりの量として揃えることにより患者間でほぼ類似した血清中濃度推移が得られると考えられた。

Table 7. Eradication rates stratified by strain isolated

Strain isolated	Eradicated	Reduced	Unchanged	Total	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1	1	7	71.4
MRSA	2	1	0	3	2/3
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	0	1	1	0/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14	0	0	14	100.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4	5	14	35.7
<i>Escherichia coli</i>	2	0	0	2	2/2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	1	1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	31	3	5	39	79.5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16	3	1	20	80.0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	19	8	5	32	59.4
total	95	20	18	133	71.4

4. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果を Table 4 に示した。有効率は、呼吸器感染症 88.1% (96 例/109 例)、尿路感染症 100% (6 例/6 例) と高い臨床効果を示唆するものであった。また、個々の疾患別にみても 80% 以上の高い有効率が得られた。

2) 体重別臨床効果

体重別臨床効果を Table 5 に示した。有効率は体重 10 kg 以下の群で 90.9% (50 例/55 例)、10 kg を超える群で 86.7% (52 例/60 例) と両群ともに高い値を示し、両群間で有意差は認められなかった ($p=0.5629$)。

3) 菌種別臨床効果

H. influenzae と *S. pneumoniae* の血清型別の臨床効果およびその他の起炎菌の臨床効果を Table 6 に示した。

H. influenzae では、血清型は b 型が 2 例、d 型が 9 例、NT が 5 例であり、臨床効果は「著効」5 例、「有効」8 例、「不変」2 例、「無効」1 例であった。

S. pneumoniae では血清型は「23 型」4 例、「6 型」3 例と多く、「10 型」、「14 型」、「19 型」は各 1 例分離され、臨床効果は「著効」7 例、「有効」3 例であり、いずれも有効以上と判定された。

各種起炎菌に対する臨床効果も 94.7% の有効率が得られ、44.4% の菌株について著効が得られた。

5. 細菌学的効果

1) 起炎菌別消失率

起炎菌別の消失率を Table 7 に示した。

細菌学的効果評価対象症例 77 例において、133 株が起炎菌として分離され、多く分離された起炎菌は *H. influenzae* および *Moraxella catarrhalis* であった。菌消失率は *Streptococcus pyogenes*、*Haemophilus parainfluenzae*、*H. influenzae* についてはそれぞれ 100%、80.0%、79.5% と高い値を示したが、*S. pneumoniae* は 35.7% と残存する例が多くみられた。

2) 分離菌別 MIC

本試験における臨床分離株のうち、*S. aureus*、*S. pneu-*

moniae、*M. catarrhalis*、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae* について各薬剤別の MIC 分布を Table 8 に、また、*S. pneumoniae* 40 株のうち、PSSP 8 株、PISP + PRSP 32 株の MIC 分布を Table 9 に示した。

本試験において得られた MIC 分布は、過去に実施した感受性サーベイランスと同様の結果⁴⁾を示したことから、CFPN-PI は肺炎球菌の MIC 分布からみて 40 株中 3 株は C_{max} 以上である $6.25 \mu\text{g/mL}$ の MIC を示したが、全株あるいは PISP + PRSP に対しても 90% 以上の菌株に C_{max} 以下の MIC を示し、また同様に *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を保持していることが示唆された。

6. 副作用

1) 副作用 (症状)

安全性評価対象症例 128 例において認められた各副作用 (症状) の程度、本薬剤の処置、転帰のカテゴリー別分布を Tables 10, 11 に示した。

18 例に 18 件の副作用 (症状) が認められたが、発疹の 1 件を除き、17 件はすべて下痢・軟便等の消化管障害であった。程度は「軽度」が 14 件であった。消化管障害が発現した症例では全例において本試験薬の服用を継続することができ、服用を中止した症例は「発疹」の 1 例のみであった。

2) 副作用 (臨床検査値)

臨床検査値異常評価対象症例 116 例において認められた各副作用 (臨床検査値) の程度、本薬剤の処置、転帰のカテゴリー別分布を Tables 10, 12 に示した。

11 例に 15 件の副作用 (臨床検査値) が認められ、肝臓・胆管系障害としては「AST 上昇」と「ALT 上昇」が各 4 件発現した。程度は「軽度」が最も多く 11 件、「中等度」が 4 件であった。本薬剤投与中に副作用 (臨床検査値) が発現したすべての症例において本薬剤は継続投与された。

3) 副作用発現率

副作用 (症状) 発現率および副作用 (臨床検査値) 発現率を Tables 10~12 に示した。消化管障害の 17 例が最

Table 8. Susceptibility distribution

Strain	Anti-biotic	Number of strains with the MIC ($\mu\text{g/mL}$) below														total
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	CFPN-PI						5	11	6	2		1			8	33
	CDTR-PI					1	6	15	2		1		1	6	1	33
	CFDN					15	7		2	1			2	4	2	33
	CPDX-PR							6	15	1	2		1		8	33
	CCL								15	7		1	1		9	33
	MCIPC				3	13	6		2			1		4	3	32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CFPN-PI	2	2	6	4	19	4			3						40
	CDTR-PI	2	2	8	6	11	8	1	2							40
	CFDN	2	1	8	5	5	7	5	4	1	2					40
	CPDX-PR	1	1	1	10	5	10	8		1	3					40
	CCL				1		3	8	4	6	5	3	3	3	4	40
	PCG	2	6	5	3	5	8	8	3							40
<i>Moraxella catarrhalis</i>	CFPN-PI	3	2	1	6	22	19	9								62
	CDTR-PI	2	4	17	4	19	16									62
	CFDN			6	31	22	3									62
	CPDX-PR				5	13	29	15								62
	CCL					1	20	7	5	9	13	6	1			62
<i>Haemophilus influenzae</i>	CFPN-PI	17	26	18	14	5	1	6	1	1						89
	CDTR-PI	39	21	17	6	4	1	1								89
	CFDN			1		22	29	12	14	6	4	1				89
	CPDX-PR		3	28	19	15	15	2	4	1	1	1				89
	CCL							3	6	19	17	13	17	12	2	89
	ABPC					12	15	18	17	13	7		2	1	3	88
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	CFPN-PI	10	3	14	21	9	2	2								61
	CDTR-PI	14	13	23	7	3		1								61
	CFDN	2		1	6	3	3	28	11	6	1					61
	CPDX-PR	3	5	4	2	27	14	4	2							61
	CCL			1		1	1	3	5	1	7	10	23	7	2	61

CFPN-PI: cefcapene pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, CFDN: cefdinir, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CCL: cefaclor, PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, MCIPC: cloxacillin

Table 9. Susceptibility distribution of PISP + PRSP and PSSP

Strain	Anti-biotic	Number of strains with the MIC ($\mu\text{g/mL}$) below														total
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
PISP + PRSP	CFPN-PI			4	3	18	4			3						32
	CDTR-PI		1	5	4	11	8	1	2							32
	CFDN			1	3	4	5	7	5	4	1	2				32
	CPDX-PR			1	5	4	10	8		1	3					32
	CCL						1	4	3	6	5	3	3	3	4	32
	PCG			5	3	5	8	8	3							32
PSSP	CFPN-PI	2	2	2	1	1										8
	CDTR-PI	2	1	3	2											8
	CFDN			2		5	1									8
	CPDX-PR	1	1		5	1										8
	CCL				1		2	4	1							8
	PCG	2	6													8

CFPN-PI: cefcapene pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, CFDN: cefdinir, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CCL: cefaclor, PCG: benzylpenicillin, PISP: Penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*, PRSP: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PSSP: Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

も多く、次いで肝臓・胆管系障害の6例であった。副作用(症状)発現例が18例、副作用(臨床検査値)発現例が11例、症状および臨床検査値の副作用をいずれも発現

した症例は1例であった。そのため何らかの副作用を発現した症例は28例であり、安全性評価対象例128例における副作用発現率は21.9%(28例/128例)であった。

Table 10. Number of adverse drug reactions

Kind of adverse drug reactions	Number of events	Severity			Administration of CFPN-PI after onset				Outcome				Number of patients	Incidence (%)			
		Mild	Moderate	Severe	Discontinued	Dose reduced	No change	Already completed	Resolved	Improved	No change	Unknown					
Skin and appendages disorders	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.8
Rash	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.8
Gastrointestinal system disorders	17	14	2	1	0	0	17	0	0	0	3	0	6	8	0	17	13.3
Vomiting	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.8
Diarrhea	10	7	2	1	0	0	11	0	0	0	2	0	4	5	0	10	8.6
Loose stools	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	1	0	1	3	0	5	3.9
Mushy stools	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.8
Total	18	14	3	1	1	0	17	0	0	0	3	0	7	8	0	18	14.1
Liver and biliary system disorders	8	6	2	0	0	0	5	0	0	0	0	3	0	5	0	6	5.2
AST elevation	4	3	1	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	2	0	4	3.4
ALT elevation	4	3	1	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	3	0	4	3.4
Metabolic and nutritional disorders	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1.7
Al-P elevation	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.9
CK elevation	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.9
Leukocyte and RES disorders	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1.7
Neutropenia	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.9
Eosinophilia	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
Platelet, bleeding, and clotting disorder	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	2	1.7
Thrombocytosis	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.9
Thrombocytopenia	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.9
Urinary system disorders	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
Urine-protein-positive	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
Laboratory Tests Total	15	11	4	0	0	0	9	6	0	0	0	6	1	7	0	11	9.5

また、体重 10 kg 以下の群と体重 10 kg を超える群に層別した副作用発現率を Table 13 に示した。副作用（症状）では体重 10 kg 以下の群が体重 10 kg を超える群より有意に発現率が高かった ($p=0.0041$)。副作用（臨床検査値）については、両群間で副作用発現率に有意差が認められなかった ($p=0.5311$)。

4) 安全率

体重別安全性判定の分布を Table 14 に示した。安全率は体重 10 kg 以下の群が 85.9%，体重 10 kg を超える群が 96.9% で、体重 10 kg 以下の群がやや低い値を示したが、有意差は認められなかった ($p=0.0542$)。

III. 考 察

一般的に医薬品の開発段階では、乳児等の低年齢層における薬物動態を検討することは非常に困難であり、本試験薬の開発段階においても、乳児等の低年齢層における有効性、薬物動態について検討が十分になされなかった。したがって、本試験では、特に開発段階において検討が不十分であったと考えられる体重 10 kg 以下の群で

の薬物動態および有効性について、体重 10 kg を超える群での成績と比較検討し、さらに低年齢層における用量の妥当性について確認することを目的とした。

薬物動態の検討をするため本試験で得られた血清中濃度データに対して母集団薬物動態解析を行った。みかけのクリアランス (CL/F)、みかけの分布容積 (Vd/F) がともに体重に比例することが示され、また、体重が 10 kg 以下の群と 10 kg を超える群との間で薬物動態に差は認められなかった。以上の結果から、小児患者においては患者の体重に関係なく、1 回投与量を体重あたりの量として投与することにより、患者間でほぼ類似した血

Table 11. Incidence of adverse drug reactions in the form of symptoms (total 128 patients)

Adverse drug reactions	Symptome	Number of patients	Incidence (%)
	Rash	1	0.8
Gastrointestinal system disorders		17	13.3
	Vomiting	1	0.8
	Diarrhea	11	8.6
	Loose stools	5	3.9
	Mushy stools	1	0.8
Total		18	14.1

Table 12. Incidence of adverse drug reactions in the form of laboratory test data (total 116 patients)

Adverse drug reactions	Laboratory test data	Number of patients	Incidence (%)
	AST (GOT) elevation	4	3.4
	ALT (GPT) elevation	4	3.4
Metabolic and nutritional disorders		2	1.7
	Al-P elevation	1	0.9
	CK (CPK) elevation	1	0.9
Leukocyte and RES disorders		2	1.7
	Neutropenia	1	0.9
	Eosinophilia	1	0.9
Platelet, bleeding, and clotting disorders		2	1.7
	Thrombocytosis	1	0.9
	Thrombocytopenia	1	0.9
Urinary system disorders		1	0.9
	Urine-protein-positive	1	0.9
Total		11	9.5

Table 13. Body weight and Incidence of adverse drug reactions

	Body weight	Absent	Present	Total	Incidence (%)	p value
	> 10 kg	61	3	64	4.7	
	total	110	18	128	14.1	
Laboratory Tests	≤ 10 kg	53	7	60	11.7	0.5311
	> 10 kg	52	4	56	7.1	
	total	105	11	116	9.5	

Table 14. Body weight and Safety rate

Body weight	Safe	Almost safe	Safety concerned	Unsafe	Not determined	Total	Safety rate (%)	p value
≤ 10 kg	41	14	7	0	2	64	85.9	0.0542
> 10 kg	54	8	1	0	1	64	96.9	
total	95	22	8	0	3	128	91.4	

清中濃度推移が得られることが示された。

本試験の母集団薬物動態解析により得られた小児における薬物動態パラメータ値 (Cmax, AUC, $t_{1/2}$) を、健康成人男性 (通常用量である 100 mg 食後単回投与時) における結果¹⁰⁾と比較した。小児, 健康成人 (平均±標準偏差) において, Cmax は, 0.784 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.08±0.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC は, 3.44 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 3.32±0.44 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ は, 1.12 hr, 1.10±0.29 hr であった。このように, 小児に 3 mg/kg で投与した場合の薬物動態パラメータ値は成人に 100 mg 投与した場合の薬物動態パラメータ値に近似していた。また, 本試験で得られた小児における血清中薬物濃度推移を, 健康成人男性における血清中薬物濃度推移と合わせてプロットしたところ, 小児における血清中薬物濃度はバラツキが大きかったものの, その推移は成人における血清中薬物濃度推移と類似していた。これらの薬物動態に関する検討結果から, 小児において本薬剤を 3 mg/kg で投与した場合, 成人に通常用量である 100 mg 投与した場合と類似した血清中薬物濃度推移を得ることができ, これらの血清中薬物濃度は成人において十分な有効性が得られた値であることから, 小児においても十分な有効性が期待できる抗菌力を示す濃度であると考えられる。

臨床効果については, 体重 10 kg 以下の群, 体重 10 kg を超える群ともに高い有効率が得られ, また, 承認用法・用量である 3 mg/kg で体重 10 kg 以下の小児患者にも十分な臨床効果が得られることが確認できた。

細菌別臨床効果については, *H. influenzae* や *S. pneumoniae* を含めた分離された菌種全体において 94.7% の臨床の有効率が認められ, 本試験薬は優れた臨床的有効性を保持していることが確認できた。しかし, *S. pneumoniae* 40 株中 3 株, *H. influenzae* 89 株中 2 株に Cmax を超える MIC 値を示す菌株が分離されており, 耐性菌の今後の動向には注意が必要と考えられる。

副作用 (症状) 発現率については, 体重 10 kg 以下の群で有意に高かったが, 副作用 (臨床検査) では両群間で差がなかった。

また, 安全率については, 体重 10 kg 以下の群では, 体重 10 kg を超える群に比べやや低かったが, 有意差は認められなかった。

以上, 体重 10 kg 以下の患者では副作用が発現しやすい傾向にあったが, ほとんどが軽度の症状であり安全性に大きな問題はないと考えられた。このような低年齢層の患者に承認用法・用量である 3 mg/kg で本薬剤を投

与する場合には, この点に十分に配慮する必要があると考えられた。

また, 重篤ではない下痢等の消化管障害の副作用が多く認められたが, 発疹の 1 例を除き服用を中止, 休業, 減量が必要と判断された症例はなく, 服用を継続されていた。一般的に, 3 歳未満の乳児は抗菌薬投与により軟便・下痢がよく発現することが知られている¹¹⁾。軽度の下痢等の消化管障害が多く発現したのは, 本試験において被験者に乳児が多く含まれていたことによるものと考えられた。

以上より, 本薬は体重 10 kg 以下の乳児 (新生児を除く) を含む小児の患者において, 承認された用法・用量で十分な薬物動態が得られ, また, 高い有効性および安全性を示すことが確認できた。

文 献

- 1) 井上邦雄, 井上栄子, 浜名洋子, 他: 新しい経口セフェム剤 s-1108 の細菌学的検討。Chemother 1993; 41 (Suppl 1): 1-12
- 2) 桑原京子, 横田 健: S-1008 の基礎的抗菌力の検討。Chemother 1993; 41 (Suppl 1): 30-9
- 3) 加藤直樹, 加藤はる, 田中保知, 他: 新エステル型セファロsporin 系抗菌薬 S-1108 の活性体 S-1006 の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemother 1993; 41 (Suppl 1): 40-9
- 4) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 1 1994 年分離グラム陽性球菌について—。Chemother 1996; 44: 595-609
- 5) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 2 1994 年分離グラム陰性菌について—。Chemother 1996; 44: 610-25
- 6) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 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
- 7) 石川陽子, 岩倉 哲, 嶋田甚五郎, 他: Cefcapene pivoxil 小児用細粒の市販後調査成績。Chemother 2004; 52: 508-20
- 8) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemother 1991; 39: 687-9
- 9) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。Chemother 1995; 43: 巻頭
- 10) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 他: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の第 I 相臨床試験。Chemother 1993; 41 (Suppl 1): 109-25
- 11) 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

Efficacy, safety, and pharmacokinetics of cefcapene pivoxil in children

Keisuke Sunakawa¹⁾, Tadafumi Nishimura²⁾, Takashi Motohiro³⁾, Naoichi Iwai⁴⁾,
Yoshitaka Yano⁵⁾, Yasuhiro Wajima⁵⁾ and Ryochi Fujii⁶⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Kitasato University of Medicine,
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

²⁾Hokusetsu General Hospital

³⁾Social Welfare Corporation, Yukari-gakuen

⁴⁾Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

⁵⁾Statistical Analytic Department, Shionogi & Co., Ltd.

⁶⁾Honorary Professor, Teikyo University of Medicine

An oral cephalosporin antibiotic, cefcapene pivoxil (CFPN-PI), was administered to 128 pediatric patients in a multi-centered post-marketing clinical trial, and its pharmacokinetics efficacy, and safety were investigated. The results obtained are described below.

1. Population Pharmacokinetics

CL/F and Vd/F were in proportion to body weight, and there were no differences in pharmacokinetic data between patients under 10 kg and patients over 10 kg (110 evaluated patients).

2. Efficacy

The efficacy rate against respiratory infections and urology infections were very high (88.1% and 100%, respectively).

3. Bacteriological Efficacy

CFPN-PI displayed potent antibacterial activity against various bacteria, including Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP).

4. Safety

Adverse drug reactions manifested as clinical symptoms were observed in 18 of the 128 cases (18 events). All events except 1 rash consisted of gastrointestinal symptoms. Adverse drug reactions in the form of abnormal laboratory test values were observed in 11 of 116 cases (15 events), including 4 cases each AST elevation and ALT elevation.

The above results, confirmed that CFPN-PI is efficacious, safe and yields favorable pharmacokinetic data when administered to pediatric patients, including infants (except for newborns), at the approved dosage and administration method.