

【原著・臨床】

Tebipenem pivoxil 細粒の小児における急性中耳炎および上気道感染症を対象とした 非盲検非対照臨床試験（第 II 相試験）

砂川 慶介¹⁾・山中 昇²⁾・岩田 敏³⁾・戸塚 恭一⁴⁾
相澤 良夫⁵⁾・堀 誠治⁶⁾・岩井 直一⁷⁾・生方 公子⁸⁾

¹⁾ 北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室*

²⁾ 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

³⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科

⁴⁾ 東京女子医科大学病院感染対策部感染症科

⁵⁾ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院消化器・肝臓内科

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

⁷⁾ 元 名鉄病院小児科

⁸⁾ 北里大学大学院感染制御科学府病原微生物分子疫学研究室

(平成 20 年 9 月 26 日受付・平成 20 年 11 月 20 日受理)

新規経口カルバペネム系抗菌薬 tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の小児急性中耳炎および急性上気道感染症に対する有効性、安全性および服用性を一般臨床試験にて評価した。用法・用量は、成人での用量用量確認試験の結果より設定した 4 mg/kg×2 回/日および 6 mg/kg×2 回/日を用いて検討を行った。

- ①臨床効果：投与終了・中止時の有効率は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 100% (12/12)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 100% (10/10) であった。
- ②細菌学的効果：分離された原因菌 7 株 (4 mg/kg×2 回/日投与群 3 株、6 mg/kg×2 回/日投与群 4 株) については、投与終了・中止時においてすべて細菌学的効果ありと判定された。
- ③安全性：副作用発現率 (自他覚所見) は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 16.7% (2/12)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 36.4% (4/11) であり、主な副作用は下痢・軟便であった。臨床検査値に関する副作用は、6 mg/kg×2 回/日投与群で 1 例のみに AST 増加および ALT 増加が認められた。なお、本剤の投薬中に有害事象の発現を理由に試験を中止した症例はなかった。
- ④薬物動態および PK-PD 解析：血漿中 TBPM 濃度が測定できた 22 例の薬物動態を検討した結果、 C_{max} および AUC_{0-24h} は用量の増加に伴った増大が認められ、PK-PD 解析の対象となった 6 例 7 株の PK-PD パラメータの範囲は、 $AUCf/MIC$ が 13~4,810、 $C_{max}f/MIC$ が 9~3,145、 $T>MIC$ が 11~100% であった。
- ⑤服用性：「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された割合は 95.7% であった。

以上の結果より、小児の急性中耳炎および急性上気道感染症の治療において、TBPM-PI の 4 mg/kg×2 回/日投与は臨床推奨用法・用量として妥当と判断した。

Key words: tebipenem pivoxil, acute otitis media, upper respiratory tract infection, child, oral carbapenem

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、日本ワイスレダリー株式会社 (現 ワイス株式会社) で発見され、その後、2003 年 3 月締結のライセンス契約に基づき、明治製薬株式会社が単独で開発を行ってきたプロドラッグ型の経口カルバペネム系抗菌薬である (Fig. 1)。

TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、*Enterococcus faecium* および *Pseudomonas aeruginosa* など一部の菌種を除く多

くの臨床分離株に対し、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬より強く、注射用カルバペネム系抗菌薬と同等以上の強い抗菌力を示す。特に、近年、小児の感染症治療において問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有する。

1997 年から第 I 相試験により本剤の忍容性および体内動

*東京都港区白金 5-9-1

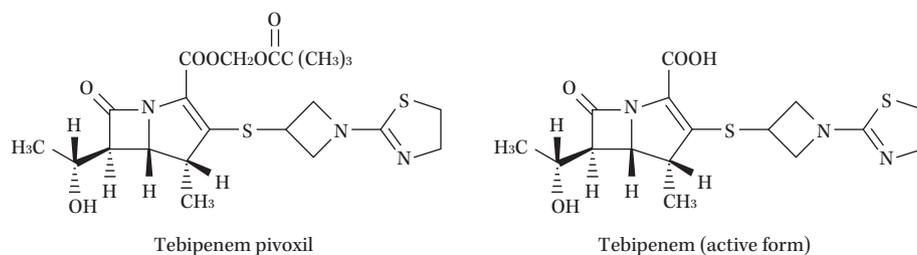


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

態を確認した後、下部呼吸器感染症および複雑性尿路感染症を対象とした前期第II相試験が実施され、有効性および安全性が確認された。次いで後期第II相試験では、耳鼻咽喉科領域感染症および細菌性肺炎を対象とした用法用量確認試験が実施され、成人での臨床推奨用法用量は250 mg×2回/日投与であると判断された。また、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK-PD) 解析の結果から、AUCf/MIC と有効性との関係が認められ、AUCf/MIC 値がターゲット値を上回った症例が250 mg×2回/日投与で約9割以上を占めたことから、PK-PD 解析により用法用量の妥当性が確認された。

近年、小児感染症の原因菌として分離される *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に関して、β-ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が問題となっている^{1,2)}。「肺炎球菌等による市中感染症研究会 (1997～2000年)」および「上気道細菌叢研究会 (2002年～2004年)」において、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* が小児の上気道感染症および中耳炎の重要な原因菌であるとともに、両菌種の耐性化が進んでいることが確認されている。また、2007年1月から6月までに行われた日本耳鼻咽喉科感染症研究会の第4回全国サーベイランス結果³⁾についても、*S. pneumoniae* の耐性比率は46.1%と高く、特に低年齢ほど高い状況にあり、*H. influenzae* については、ampicillin (ABPC) 耐性菌の比率が58.7%、特に5歳以下では60.9%と非常に高かったと報告されている。これら耐性菌の増加とともに、小児感染症においては、既存の経口抗菌薬では治療に難渋する症例や遷延例が増加し、入院加療または注射薬による侵襲性を伴う治療を選択せざるをえない状況となっており⁴⁻⁹⁾、小児診療の現場からは、このような症例に対して外来使用で有効な新規経口抗菌薬の開発が強く求められている。

そのような状況をふまえ、成人での用法用量確認試験の結果、小児領域、特に耐性菌が問題となっている急性中耳炎および急性上気道感染症に対して臨床的有用性が類推されたこと、また、日本化学療法学会小児臨床試験検討委員会での検討の結果、小児臨床試験の早期実施が妥当であるとの見解が得られたことから、今回小児開発を成人領域より先行して進めることとした。

本試験では小児の急性中耳炎および急性上気道感染症を対象に、TBPM-PIの有効性、安全性および服用性を一般臨床試験にて評価し、臨床推奨用量に関する検討を行ったので、その

試験結果を報告する。小児における用法用量は、成人での試験結果から体重換算にて4 mg/kg×2回/日ないし6 mg/kg×2回/日と設定した。

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

I. 対象および方法

1. 試験デザイン

本試験は、TBPM-PIが初めて小児に投与される試験であることから、特に安全性に留意した試験デザイン、すなわち小児の対象年齢を生後6カ月以上3歳未満、3歳以上6歳未満、6歳以上16歳未満の3つの層に分け、年齢の高い層から投与を開始し、有効性、安全性および薬物動態を検討したのち、次の年齢層へ移行するデザインとした。各年齢層では4 mg/kg投与、6 mg/kg投与の順で検討を行った。

2. 対象

2005年1月から2006年3月までの期間に本試験に参加した15施設を受診し、一般細菌感染によると推定される急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎 (気管支肺炎および肺炎合併例を除く) のいずれかと診断された小児で、体重が7 kg以上50 kg未満、年齢が生後6カ月以上16歳未満の患者を対象とした。

なお、患者の本試験への参加にあたっては、代諾者による自由意思による同意を文書で得た。また、すべての7歳以上の患者から署名または口頭によるインフォームド・アセントを得た。

選択基準および除外基準は、以下のとおり設定した。

発熱 (38.0℃以上)、またはCRP陽性あるいは白血球数が基準値を超えることが確認され、以下の観察項目より感染症としての症状・所見が明確な軽症または中等症の患者を対象とした。

(1) 急性中耳炎：耳痛、鼓膜発赤、膿性または膿粘性の中耳貯留液 (耳漏) 等

(2) 急性鼻副鼻腔炎：膿性または膿粘性の鼻汁、X線所見 (6歳以上) 等

(3) 急性咽喉頭炎：咽頭痛、咽頭発赤、膿性分泌物等

(4) 急性気管支炎：喘鳴、咳嗽、胸部ラ音等

なお、感染症重症度については「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾を参考に判定した。

また、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者や TBPM-PI 投与前の他の抗菌薬の投与期間が3日間未満であり、抗菌薬の効果が認められている患者など、臨床評価に影響を及ぼすと考えられる患者は本試験の対象から除外した。てんかん等の痙攣性疾患または熱性痙攣の既往がある患者、脂質代謝異常または先天性カルニチン欠乏症を有する患者、 β -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往歴を有する患者などは、患者の安全性に配慮し、本試験の対象から除外した。

3. 投与方法および投与期間

TBPM-PI として1回4(3.5以上4.5未満)mg/kg ないし6(5.5以上6.5未満)mg/kg を1日2回、7日間(または延べ8日間)とし、原則、朝夕食後に経口投与した。

4. 併用禁止薬

試験期間中は、他の抗菌薬(耳鼻科用以外の外用剤の使用は可)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、バルプロ酸製剤、副腎皮質ステロイドの全身または吸入投与(プレドニゾロン換算量で10mg/day以下、TBPM-PI 投与開始2週間前から使用し、かつ投与終了まで増量しない場合は可)、解熱鎮痛薬(頓用は可)、耳鼻科用血管収縮剤、消炎酵素剤、粘液溶解剤、殺菌作用のある含嗽剤(急性咽喉頭炎、急性気管支炎のみ)、他の開発中の薬剤・医療器具の使用を禁止した。

5. 併用禁止療法

試験期間中は、ネブライザー、細菌学的検査以外の目的での外科的処置(鼓膜穿刺・切開、上顎洞穿刺等)、鼓室洗浄、鼓膜換気チューブ留置、鼻洗浄、プレッツ置換法、ヤミック療法、上顎洞穿刺洗浄、咽頭処置を禁止した。

6. 観察・検査・調査項目

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

1) 臨床症状・所見

疾患ごとに下記臨床症状・所見を観察した。

①急性中耳炎：発熱、耳痛、鼓膜発赤、鼓膜膨隆、耳漏量、耳漏性状

②急性鼻副鼻腔炎：発熱、鼻漏、後鼻漏、頭重・頭痛、副鼻腔 X 線所見

③急性咽喉頭炎：発熱、咽頭痛・嚥下痛、咽頭発赤、嗄声

④急性気管支炎：発熱、喘鳴、咳嗽、胸部ラ音

2) 臨床検査

投与開始前および投与終了・中止時に、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画、AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、Cl、CRP、尿検査項目(蛋

白、糖、ウロビリノゲン)を測定した。

3) 細菌学的検査

投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時、必要に応じて最終観察時に検体を採取した。細菌学的検査(分離菌の同定、菌量の測定および寒天平板希釈法によるMIC測定)については集中測定機関(株式会社SBS(現株式会社エスアールエル))で、迅速診断検査(塗抹検鏡、分離培養、polymerase chain reaction(PCR)^{11,12)}については集中測定機関(北里大学北里生命科学研究所)で実施した。検体は疾患ごとに以下のとおり採取した。

①急性中耳炎：中耳貯留液または耳漏、加えて上咽頭ぬぐい液

②急性鼻副鼻腔炎：中鼻道分泌物(採取不可の場合は、上咽頭ぬぐい液)

③急性咽喉頭炎：咽頭ぬぐい液

④急性気管支炎：上咽頭ぬぐい液(可能な場合は、喀痰も採取)

4) 血漿中薬物濃度測定

投与開始後から投与終了・中止時までの間のいずれかの1日において、服薬30分後から3時間後の間に、最大5回まで採血を行った。採取した血液から血漿0.1mL以上を分離し、約-20℃で凍結保存した。血漿中TBPM濃度は集中測定機関(株式会社三菱化学ビーシーエル(現三菱化学メディエンス株式会社))にてLC-MS/MS法¹³⁾で測定した。

5) 血清中カルニチン濃度の測定

投与開始前および投与終了・中止時に採血を実施した。採取した血液から血清0.5mL以上を分離し、約-20℃で凍結保存した。血清中カルニチン濃度測定は集中測定機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)にて実施した。

7. 有害事象

本剤の投与開始後から最終観察時までに新たに発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気を有害事象として取り扱った。便性状については「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾に準じ、「正常便」「有形軟便」「無形軟便」「泥状便」「水様便」の5段階による判定を行い、「無形軟便」「泥状便」および「水様便」を有害事象とした。ただし、投薬前の便性状と変化がない場合は、有害事象として取り扱わなかった。また、有害事象が発現した場合には、回復または軽快等により患者の安全性が確認されるまで可能な限り追跡調査をした。

8. 有効性の判定方法

1) 臨床効果

(1) 投与終了・中止時の臨床効果判定

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、臨床症状・所見の推移をもとに「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾に基づき、「著効」「有効」「やや有

効」「無効」「判定不能」の分類で判定した。

(2) 再発判定

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、投与終了・中止時の臨床効果が認められ、他の抗菌薬の追加投与の必要性がないと判断した症例について、最終観察時の臨床症状・所見をもとに「再発なし」「再発あり」「判定不能」の分類で判定した。

2) 細菌学的効果

多施設での判定を統一する目的で設置した評価委員会において、原因菌の消長に基づき、投与終了・中止時の細菌学的効果を「陰性化」「常在化」「存続」で判定し、「陰性化」および「常在化」を「細菌学的効果あり」として取り扱った。また、投与後出現菌の有無についても判定し、有の場合には「起炎性のある投与後出現菌」「起炎性のない投与後出現菌」「再排菌」のいずれかに判定した。

9. 安全性の判定方法

安全性については、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、TBPM-PIとの因果関係を「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」「判定不能」の5分類で判定した。TBPM-PIとの因果関係が「なし」以外の有害事象を「副作用」(臨床検査値異常変動も含む)として取り扱った。また、有害事象の程度は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾に従い、「軽度」「中等度」「重度」の3段階で判定した。

10. 服用性の判定方法

服用性については、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が、投与終了・中止時に、保護者の意見を参考として「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾に従い、「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」「不明」の分類で判定した。易服用率は「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された症例の割合とした。

11. 症例の取扱い

試験終了後に医学専門家、判定委員、その他各アドバイザー出席の下で症例検討会を開催し、症例およびデータの妥当性および取り扱いを協議し決定した。なお、疑義が生じた場合は、本試験実施医療機関の責任医師が指摘内容を考慮のうえ再判定し、その結果を採用した。

12. 評価項目

有効性の評価項目は、投与終了・中止時の臨床効果および細菌学的効果、最終観察時における感染症の再発、薬物動態およびPK-PD解析とした。安全性の評価項目は、副作用および有害事象(自覚症状、臨床検査値異常変動)とした。また、服用性についても評価した。

II. 結 果

1. 症例構成

1) 症例の内訳

本試験に組み入れられた24例(4 mg/kg×2回/日投

与群13例、6 mg/kg×2回/日投与群11例)のうち、未服薬1例を除いた23例(4 mg/kg×2回/日投与群12例、6 mg/kg×2回/日投与群11例)を服用性解析対象とし、さらに服薬量不足1例を除いた22例(4 mg/kg×2回/日投与群12例、6 mg/kg×2回/日投与群10例)を有効性解析対象とした(Fig. 2)。また、TBPM-PIが投与された23例(4 mg/kg×2回/日投与群12例、6 mg/kg×2回/日投与群11例)を安全性解析対象(自覚症状)とし、臨床検査を規定範囲外で実施した1例を除いた22例(4 mg/kg×2回/日投与群12例、6 mg/kg×2回/日投与群10例)を臨床検査値異常解析対象とした。

2) 患者背景

有効性解析対象22例の患者背景を示した(Table 1)。4 mg/kg×2回/日投与群および6 mg/kg×2回/日投与群の平均年齢はそれぞれ4.92歳および4.70歳、平均体重はそれぞれ20.1 kgおよび18.9 kgであった。対象疾患については、両投与群ともに急性咽喉頭炎および急性気管支炎が多く認められた。対象疾患の重症度はすべて軽症であった。

2. 有効性の評価

1) 臨床効果

投与終了・中止時の有効率は、4 mg/kg×2回/日投与群100% (12/12)、6 mg/kg×2回/日投与群100% (10/10)であり、すべての対象疾患(急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎)において優れた臨床効果を示した(Table 2)。

2) 再発率

最終観察時における再発率は、投与群合計で5.0% (1/20)であり、6 mg/kg×2回/日投与群で1例(急性咽喉頭炎)のみ再発が認められた。この症例からは、起炎性のある再排菌として*Streptococcus pyogenes*が検出された。感染経路については家族内感染の疑いもあるが、詳細は不明であった。

3) 細菌学的効果

原因菌は、4 mg/kg×2回/日投与群で*S. pneumoniae* 1株、*S. pyogenes* 2株、6 mg/kg×2回/日投与群で*S. pyogenes* 2株、*H. influenzae* 2株の計7株分離され、投与終了・中止時においてすべての菌株について細菌学的効果ありと判定された(Table 3)。なお、分離された*S. pneumoniae*のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)分類¹⁴⁾(benzylpenicillin (PCG))による耐性度はS(感性)、PCR法を用いた遺伝子型別分類ではgenotypic penicillin sensitive *S. pneumoniae* (gPSSP)であった。また、分離された*H. influenzae* 2株のCLSI分類(ABPC)による耐性度はS(感性)およびI(中等度耐性)であり、PCR法を用いた遺伝子型別分類では、それぞれgenotypic β -lactamase non-producing ampicillin susceptible および genotypic β -lactamase non-producing ampicillin resistantであった。

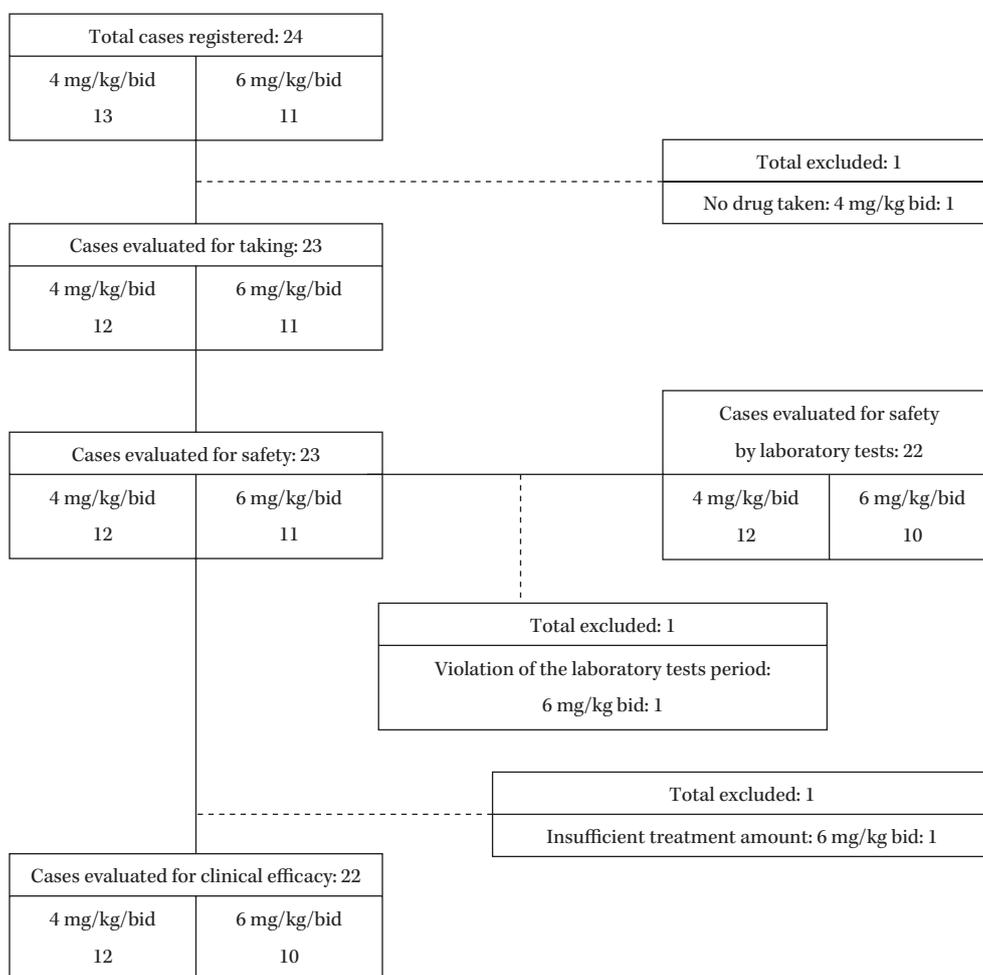


Fig. 2. Analyzed population.

3. 安全性の評価

1) 自他覚所見に関する有害事象および副作用

自他覚所見に関する有害事象は、安全性解析対象 23 例中 16 例 (69.6%) に 19 件、4 mg/kg×2 回/日投与群で 12 例中 9 例 (75.0%) に 10 件、6 mg/kg×2 回/日投与群で 11 例中 7 例 (63.6%) に 9 件認められた。そのなかで副作用は、安全性解析対象 23 例中 6 例 (26.1%) に 7 件、4 mg/kg×2 回/日投与群で 12 例中 2 例 (16.7%) に 2 件、6 mg/kg×2 回/日投与群で 11 例中 4 例 (36.4%) に 5 件認められた (Table 4)。発現した 7 件の副作用は、無形軟便 2 件 (4 mg/kg×2 回/日投与群 1 件、6 mg/kg×2 回/日投与群 1 件)、泥状便 3 件 (6 mg/kg×2 回/日投与群)、水様便 1 件 (4 mg/kg×2 回/日投与群)、頭痛 1 件 (6 mg/kg×2 回/日投与群) であった。そのなかで、症状の程度が重度であった副作用は水様便であり、その他の副作用はすべて軽度であった。水様便については、投与開始 2 日後に発現し、整腸薬の併用により TBPM-PI 投与終了 3 日後に回復した。

臨床検査値に関する有害事象は、22 例中 1 例 (4.5%) に 2 件 (6 mg/kg×2 回/日投与群) 認められ、いずれも副作

用と判定された (Table 5)。発現した 2 件の副作用は、AST 増加および ALT 増加であり、程度に関してはいずれも軽度であった。また、投与開始前および投与終了・中止時に血清中カルニチン濃度を測定した 22 例については、血清中カルニチン濃度低下によると考えられる有害事象を認めた症例はなかった。なお、TBPM-PI 投薬中に有害事象の発現を理由に試験を中止した症例はなかった。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象として、熱性痙攣 (中等度) が 6 mg/kg×2 回/日投与群で 1 例に認められた。本事象は TBPM-PI 投与終了 3 日後に発現し、発現日翌日には回復した。本事象追跡調査で EB ウイルスが検出されたため、本試験実施医療機関の責任医師は、熱性痙攣は EB ウイルスによる咽喉頭炎に伴う発熱が原因と判断し、TBPM-PI との関連性はないと判定した。

4. 薬物動態および PK-PD 解析

血漿中 TBPM 濃度を測定した 22 例 (4 mg/kg×2 回/日投与群 12 例、6 mg/kg×2 回/日投与群 10 例) の薬物動態について検討した。4 mg/kg×2 回/日投与群および

Table 1. Patient profiles

Item		Patients (%)		
		4 mg/kg bid (N = 12)	6 mg/kg bid (N = 10)	Total (N = 22)
Gender	Male	6 (50.0)	6 (60.0)	12 (54.5)
	Female	6 (50.0)	4 (40.0)	10 (45.5)
Age (yr)	≥ 0.5 < 3	3 (25.0)	3 (30.0)	6 (27.3)
	≥ 3 < 6	5 (41.7)	3 (30.0)	8 (36.4)
	≥ 6 < 16	4 (33.3)	4 (40.0)	8 (36.4)
	Mean	4.92	4.70	4.82
	S.D.	2.75	3.40	2.99
Body weight (kg)	≥ 7 < 10	1 (8.3)	2 (20.0)	3 (13.6)
	≥ 10 < 20	5 (41.7)	3 (30.0)	8 (36.4)
	≥ 20 < 30	4 (33.3)	4 (40.0)	8 (36.4)
	≥ 30 < 50	2 (16.7)	1 (10.0)	3 (13.6)
	Mean	20.10	18.92	19.57
S.D.	9.15	8.04	8.48	
Category	Inpatient	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (18.2)
	Outpatient	12 (100)	6 (60.0)	18 (81.8)
Diagnosis	Acute otitis media	2 (16.7)	2 (20.0)	4 (18.2)
	Acute rhinosinusitis	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
	Acute pharyngolaryngitis	5 (41.7)	5 (50.0)	10 (45.5)
	Acute bronchitis	4 (33.3)	3 (30.0)	7 (31.8)
Severity of infection	Mild	12 (100)	10 (100)	22 (100)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Underlying disease And/or complication	No	5 (41.7)	4 (40.0)	9 (40.9)
	Yes	7 (58.3)	6 (60.0)	13 (59.1)
History of allergy	No	6 (50.0)	5 (50.0)	11 (50.0)
	Yes	6 (50.0)	5 (50.0)	11 (50.0)
Previous antimicrobial treatment	No	11 (91.7)	8 (80.0)	19 (86.4)
	Yes	1 (8.3)	2 (20.0)	3 (13.6)

Table 2. Clinical efficacy at end of treatment

Diagnosis	Patients (%)						Efficacy (%)
	Dose	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Acute otitis media	4 mg/kg bid	0	2	0	0	2	2/2
	6 mg/kg bid	1	1	0	0	2	2/2
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	1	0	0	0	1	1/1
	6 mg/kg bid	0	0	0	0	0	—
Acute pharyngolaryngitis	4 mg/kg bid	2	3	0	0	5	5/5
	6 mg/kg bid	2	3	0	0	5	5/5
Acute bronchitis	4 mg/kg bid	1	3	0	0	4	4/4
	6 mg/kg bid	0	3	0	0	3	3/3
Total	4 mg/kg bid	4	8	0	0	12	100
	6 mg/kg bid	3	7	0	0	10	100

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

6 mg/kg×2回/日投与群の C_{max} はそれぞれ 4.59 ± 2.39 $\mu\text{g/mL}$ (平均値±標準偏差, 以下同様), 6.96 ± 6.00 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24h} はそれぞれ 14.82 ± 3.46 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 20.79 ± 3.28 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, 用量の増加に伴った薬物動態パラメータの増大が確認された。さらに原因菌が検出され, MICが測定できた6例7株においてPK-PD解析を実施した結果, PK-PDパラメータの範囲は, $AUCf/MIC$ が

13~4,810, $C_{max}f/MIC$ が9~3,145, $T > MIC$ が11~100%であった。

5. 服用性の評価

TBPM-PI細粒の易服用率は95.7% (22/23)であった。4 mg/kg×2回/日投与群の1例のみが服用性について「ふつう」と判定されたが, 服薬率は100%であった。

Table 3. Bacteriological efficacy at end of treatment

Causative organism		Strains (%)			Efficacy (%)	
		Dose	Effective	Not effective		Total
Gram (+)	<i>S. pyogenes</i>	4 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	0	0	0	—
Gram (-)	<i>H. influenzae</i>	4 mg/kg bid	0	0	0	—
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
Total		4 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		6 mg/kg bid	4	0	4	4/4
		Total	7	0	7	7/7

Efficacy (%) = number of Effective/number of Total × 100

Table 4. Adverse drug reactions

	Daily dose				Total	
	4 mg/kg b.i.d.		6 mg/kg b.i.d.			
	Patients evaluated for safety	12		11		23
Patients with adverse drug reaction (%)	2 (16.7)		4 (36.4)		6 (26.1)	
Events	2		5		7	
System organ class and preferred term	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Gastrointestinal disorders	2 (16.7)	2	4 (36.4)	4	6 (26.1)	6
Loose bowel	1 (8.3)	1	1 (9.1)	1	2 (8.7)	2
Mushy stool	0	0	3 (27.3)	3	3 (13.0)	3
Stools watery	1 (8.3)	1	0	0	1 (4.3)	1
Nervous system disorders	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.3)	1
Headache	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.3)	1

Table 5. Adverse laboratory drug reactions

	Daily dose				Total	
	4 mg/kg b.i.d.		6 mg/kg b.i.d.			
	Patients evaluated for safety	12		10		22
Patients with adverse drug reaction (%)	0		1 (10.0)		1 (4.5)	
Events	0		2		2	
Investigations	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (10.0)	1	1 (4.5)	1
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (10.0)	1	1 (4.5)	1

III. 考 察

本試験では、小児の急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽喉頭炎および急性気管支炎に対する TBPM-PI の有効性、安全性および服用性を評価するとともに臨床推奨用量に関する検討を行った。小児における用法用量は、成人での試験結果から体重換算およびモンテカルロシミュレーションにより設定した 4 mg/kg × 2 回/日ないし 6 mg/kg × 2 回/日とした。

臨床効果については、有効性解析対象 22 例(急性中耳炎 4 例、急性鼻副鼻腔炎 1 例、急性咽喉頭炎 10 例、急性気管支炎 7 例) 全例が有効以上であり、4 mg/kg × 2 回/日投与で十分な臨床効果を得られることが確認できた。

このなかで、前治療無効例に該当した患者は 3 例(4 mg/kg × 2 回/日投与群 1 例、6 mg/kg × 2 回/日投与群 2 例) 認められ、治療に難渋している遷延例、反復例に対しても効果が期待できるものと考えられた。「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾に基づいて判定された有効性解析対象 22 例の重症度はすべて軽症であったため、本試験では重症度の高い(中等症)患者に対する有効性については確認することができなかった。

細菌学的効果については、原因菌として分離された *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* 計 7 株(4 mg/kg × 2 回/日投与群 3 株、6 mg/kg × 2 回/日投与群 4 株) すべてについて細菌学的効果ありと判定され、4 mg/kg × 2

回/日投与で十分な細菌学的効果が得られることが確認できた。なお、分離された *S. pneumoniae* の CLSI 分類 (PCG) による耐性度では S (感性) (PCR 法を用いた遺伝子型別分類では gPSSP) であり、今回は耐性 *S. pneumoniae* に対する効果については確認することができなかった。今後は、本剤の特性をより明確にするために、より重症度の高い感染症患者や、耐性菌、特に本剤の主なターゲットとなる耐性 *S. pneumoniae* による感染症患者に対する有効性データの集積が望まれる。

安全性については、自覚症状の副作用発現率は、投与群合計で 26.1%、4 mg/kg×2 回/日投与群では 16.7%、6 mg/kg×2 回/日投与群では 36.4% であり、高用量の方がやや高い発現率であった。発現した副作用 7 件のうち 6 件が下痢・軟便 (無形軟便、泥状便、水様便) であり、4 mg/kg×2 回/日投与群で無形軟便 1 件、水様便 1 件、6 mg/kg×2 回/日投与群で無形軟便 1 件、泥状便 3 件認められ、症状の程度は、水様便の重度 1 例を除き、すべて軽度であった。また、これら副作用は投与中もしくは投与終了後速やかに回復した。本試験における下痢・軟便に関する副作用発現率は、成人における発現率 21.6% (107/496) と比較して大きな違いは認められなかった。また、脱水など全身状態に影響を及ぼすような臨床的問題となる事象は認められず、投与中止にいたった症例もなかった。

臨床検査値に関する副作用発現率は、投与群合計で 4.5% であり、6 mg/kg×2 回/日投与群で 1 例のみ AST 増加および ALT 増加が認められた。この 1 例の C_{max} および AUC は他の症例と比較し、著しい高値ではなかった。本試験の結果から、TBPM-PI の小児の肝機能に対する影響は低いものと考えられた。

TBPM-PI と同様にピボキシル基を有する抗菌薬では、その投与により、血清中カルニチン濃度が低下することが知られている^{15,16)}ことから、TBPM-PI 投与開始前および投与終了・中止時に血清中カルニチン濃度を測定した 22 例において、類薬と同様に TBPM-PI 投与により血清中カルニチン濃度は低下するものの、痙攣や意識障害などの血清中カルニチン濃度の低下に伴うと考えられる有害事象は認められなかった。

本試験では、TBPM-PI 特有の副作用の発現もなく、安全性については特に大きな問題はないと考えられた。また、副作用の発現と薬物動態パラメータとの関連を検討したが、明確な関係は認められなかった。

血漿中 TBPM 濃度を測定した 22 例 (4 mg/kg×2 回/日投与群 12 例、6 mg/kg×2 回/日投与群 10 例) において、母集団薬物動態解析およびベイズ推定により得られた C_{max} および AUC_{0-24h} は、4 mg/kg×2 回/日投与群ではそれぞれ $4.59 \pm 2.39 \mu\text{g/mL}$ 、 $14.82 \pm 3.46 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、6 mg/kg×2 回/日投与群ではそれぞれ $6.96 \pm 6.00 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.79 \pm 3.28 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、用量の増加に伴った

薬物動態パラメータの増大が確認された。一般に小児においては、薬物動態の年齢差が大きいため、今回 3 つの年齢層 (生後 6 カ月以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満) に区切って薬物動態を検討したが、薬物動態パラメータおよび血漿中 TBPM 濃度推移において、年齢による大きな差は認められなかった。また、血漿中 TBPM 濃度を測定した 22 例のうち、原因菌が検出され、MIC が測定できた 6 例 7 株において PK-PD 解析を実施した結果、PK-PD パラメータの範囲は、 $AUCf/MIC$ が 13~4,810、 $C_{max}f/MIC$ が 9~3,145、 $T > MIC$ が 11~100% であった。この結果は、成人の耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした後期第 II 相試験において算出された $AUCf/MIC$ および $C_{max}f/MIC$ の PK-PD パラメータのターゲット値、それぞれ 10~20 および 3~4 と同程度もしくは上回る結果であった。

本剤の服用性においては、易服用率が 95.7% であった。細粒剤を服用する機会の多い小児では、製剤の味や匂いは、特に小児の服薬コンプライアンスに大きな影響を及ぼす重要な要素である。現在小児科領域で使用されている経口抗菌薬である cefdinir 細粒、cefcapene pivoxil 細粒、cefteram pivoxil 細粒および azithromycin 細粒の小児における服用性について検討された報告^{17~19)}では、易服用率はそれぞれ 82.2% (60/73)、66.7% (32/48)、70.7% (183/259)、59.8% (359/600) であった。これら薬剤の結果と比較すると TBPM-PI 細粒は非常に服用しやすく、高い服薬コンプライアンスが期待できる薬剤であると考えられた。

以上より、両投与群とも急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎に対して優れた臨床効果を示すとともに、*S. pneumoniae* や *H. influenzae*、*S. pyogenes* に対しても優れた細菌学的効果を示し、PK-PD の観点からも十分有効性が期待できると考えられた。また、安全性については、両投与群で臨床上添に大きな問題となる副作用は認められなかった。したがって、小児における急性中耳炎および上気道感染症に対する TBPM-PI の臨床推奨用法用量は、4 mg/kg×2 回/日が妥当であると判断した。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記医療機関の責任医師の先生方に深謝いたします (名称は試験実施当時、敬称略)。

JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科：坂田宏、独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院小児科：石澤志信、富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科：佐藤吉壮、館林厚生病院小児科：岡田恭典、医療法人社団青山医仁会めぐろクリニック小児科：目黒英典、財団法人博慈会記念総合病院小児科：田島剛、横浜市立市民病院小児科：石原淳、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、神戸市立中央市民病院小児科：

久保田優, 川崎医科大学附属病院小児科: 尾内一信, 特定医療法人水と会総合病院水島中央病院小児科: 田中勲, 県立広島病院小児科: 坂野堯, 福岡大学病院小児科: 山口覚, 久留米大学病院小児科: 津村直幹

文 献

- 1) 砂川慶介: 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002~2003 年) —耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について—. 感染症学雑誌 2005; 79: 887-94
- 2) 富山道夫: 小児上気道感染症に対する抗生物質選択と薬剤耐性菌の検出頻度に関する検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2004; 107: 156-68
- 3) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原測保明, 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会誌 2008; 26: 15-26
- 4) 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
- 5) 保富宗城, 山中 昇: 耳鼻咽喉科感染症: 難治性中耳炎の発症病態. 化学療法の領域 2008; 24: 391-8
- 6) 工藤典代: 小児急性中耳炎が難治化しているのはなぜか. 化学療法の領域 2005; 21: 18-24
- 7) 矢野寿一: 保育園児に蔓延する急性中耳炎の園児間感染の実態調査と効果的予防に関する研究. Jpn J Antibiot 2003; 56: 87-92
- 8) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎, 下気道炎の検討—1994~1997 年, ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加—. 日化療会誌 1999; 47: 30-4
- 9) 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
- 10) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 11) Nagai K, Shibasaki Y, Hasegawa K, Davies T A, Jacobs M R, Ubukata K, et al: Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and β -lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 915-8
- 12) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Nagai K, Jacobs M R, et al: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. Microb Drug Resist 2003; 9: 39-46
- 13) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H, et al: Population pharmacokinetics of Tebipenem Pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. Drug Metab Pharmacokin 2008; 23: 434-46
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. M100-S 16; 2006
- 15) 藤井良和, 千葉峻三, 沼崎 啓, 森 俊彦, 寺嶋 周, 目黒英典, 他: 経口セフェム剤 Cefditoren pivoxil の小児カルニチン代謝に及ぼす影響. Jpn J Antibiot 1993; 46: 926-37
- 16) 藤井良和, 砂川慶介, 横田隆夫, 新田靖子, 秋田浩伸, 岩田 敏, 他: 小児感染症患者における S-1108 の安全性およびカルニチン動態. Chemotherapy 1993; 40: 655-65
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 藤井良和, 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

An open clinical study of tebipenem pivoxil in children with acute otitis media and acute upper respiratory tract infection (Phase II)

Keisuke Sunakawa¹⁾, Noboru Yamanaka²⁾, Satoshi Iwata³⁾, Kyoichi Totsuka⁴⁾,
Yoshio Aizawa⁵⁾, Seiji Hori⁶⁾, Naoichi Iwai⁷⁾ and Kimiko Ubukata⁸⁾

¹⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University

³⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

⁴⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Jikei University Aoto Hospital

⁶⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

⁷⁾ Formerly Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

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

We conducted an open clinical study of an oral carbapenem, tebipenem pivoxil (TBPM-PI), in pediatric patients with acute otitis media and acute upper respiratory tract infection to assess efficacy, safety, and drug compliance. We also assessed dosage and administration at 4 mg/kg bid and 6 mg/kg bid set based on confirmatory study results for dosage and administration in adult patients.

1. Clinical effect: Response at the end of administration or at discontinuation was 100% (12/12) in the 4 mg/kg bid group and 100% (10/10) in the 6 mg/kg bid group.
2. Bacteriological effect: Bacteriological effectiveness was shown for all 7 strains of causative microorganisms isolated—3 strains in the 4 mg/kg bid group and 4 strains in the 6 mg/kg bid group—at the end of administration or at discontinuation.
3. Safety: The incidence of adverse drug reaction (subjective symptoms and objective findings) were 16.7% (2/12) in the 4 mg/kg bid group and 36.4% (4/11) in the 6 mg/kg bid group. Common adverse drug reactions included diarrhea and loose stool. In adverse drug reactions related to laboratory tests one case in the 6 mg/kg bid group showed increased AST and ALT. No cases withdrew from the study due to adverse events.
4. Pharmacokinetics and PK-PD: Pharmacokinetics were examined in 22 cases for whom plasma TBPM concentration could be measured, and increase in C_{max} and AUC_{0-24h} were noted as dosage increased. PK-PD parameters in 7 strains in 6 cases analyzed for PK-PD showed 13 to 4,810 for $AUCf/MIC$, 9 to 3,145 for $C_{max}f/MIC$, and 11 to 100% for $T > MIC$.
5. Drug compliance: The proportion of cases judged to be “very easy to take” or “easy to take” was 95.7%.

In conclusion, clinically recommended dosage and administration of TBPM-PI in the treatment of pediatric acute otitis media and acute upper respiratory tract infection was 4 mg/kg bid.