

【原著・臨床】

Tebipenem pivoxil 細粒の小児耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした 非盲検非対照臨床試験（第II相試験）

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

¹⁾ 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科*

²⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科

³⁾ 東京女子医科大学病院感染対策部感染症科

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院消化器・肝臓内科

⁵⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

⁶⁾ 元 名鉄病院小児科

⁷⁾ 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

⁸⁾ 同 感染制御科学府感染症学研究室

（平成20年9月26日受付・平成20年11月20日受理）

小児の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象として、TBPM-PIの4 mg/kg×2回/日および6 mg/kg×2回/日における有効性、安全性および服用性を一般臨床試験にて評価した。

- 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%（11/11）、6 mg/kg×2回/日投与群で100%（10/10）であり、全例で臨床効果が認められた。
- ②細菌学的効果：分離された原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* 5株、*Haemophilus influenzae* 4株、*Moraxella catarrhalis* 2株であり、投与終了・中止時の菌消失率は、全体で90.9%（10/11）であった。6 mg/kg×2回/日投与群における*H. influenzae* 1株以外は消失した。
- ③安全性：自覚症状に関する副作用発現率は、投与群合計で28.0%（7/25）であり、4 mg/kg×2回/日投与群で33.3%（4/12）、6 mg/kg×2回/日投与群で23.1%（3/13）であった。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、両投与群ともに認められなかった。
- ④服用性：両投与群の易服用率は、96.0%（24/25）であり、4 mg/kg×2回/日投与群で100%（12/12）、6 mg/kg×2回/日投与群で92.3%（12/13）であった。また、3歳以上6歳未満では、92.9%（13/14）、3歳未満では、100%（11/11）であった。

以上より、成人試験より体重換算された4 mg/kg×2回/日投与群において、臨床効果および細菌学的効果が十分に認められ、安全性においても特に臨床上問題となる事象もなかったことから、小児の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する臨床推奨用法用量は1回4 mg/kgの1日2回投与であると考えられた。

Key words: tebipenem pivoxil, acute otitis media, acute rhinosinusitis, PK-PD, compliance, 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経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PI は、C3位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基をもつことが構造的な特徴であり、活性本体であるTBPMのC2位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである。TBPM-PI は、既

存の多くの経口β-ラクタム系抗菌薬に比べて経口吸収性に優れている。

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、他の注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示す。特に、近年小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)、マクロラ

*和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

イド耐性 *S. pneumoniae* およびアンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有する。

最近の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^{1,2)}では、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎の原因菌として、薬剤耐性の *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が高率に検出されており、既存の経口抗菌薬では治療が困難な難治例や遷延例あるいは反復例が増加し、入院での治療や外来での注射用抗菌薬の治療例もみられているのが実状である³⁻⁶⁾。そこで、TBPM-PI が既存の経口抗菌薬に比べて血漿中薬物濃度が高く、その殺菌性から短期間の投与により中耳炎、副鼻腔炎に有効性を示すことに着目し、今回、一般細菌によると推定される小児の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とする臨床試験を計画した。用法用量は、成人臨床試験の結果より体重換算された TBPM-PI の 4 mg/kg×2 回/日および 6 mg/kg×2 回/日とし、この用法用量における有効性、安全性および服用性を一般臨床試験にて評価し、臨床推奨用量および高用量に関する検討を行ったので、その試験成績を報告する。

本試験は各施設の臨床試験審査委員会 (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に関する省令 (GCP) (厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

2005 年 9 月から 2006 年 3 月までに実施医療機関 (全国 11 施設) を受診した耳鼻咽喉科領域感染症患者のうち、急性中耳炎または急性鼻副鼻腔炎と診断され、年齢が生後 6 カ月以上 6 歳未満、体重が 7 kg 以上 50 kg 未満の患者を対象とした。臨床症状・検査所見は本剤投与開始前に以下の条件を満たす患者とした。

急性中耳炎では、①耳痛、②発熱、③啼泣・不機嫌・食欲低下の全身徴候または症状項目のいずれかを有し、鼓膜所見については、耳漏がない場合は、①発赤/黄変、②膨隆、③中耳貯留液の存在、④光錐減弱/混濁、耳漏がある場合は、①発赤/黄変、②粘膿性の耳漏のうち、2 つ以上を有する患者を対象とした。

急性鼻副鼻腔炎では、①鼻漏、②発熱、③湿性咳嗽、④顔面痛・前頭部痛の全身徴候項目のうち 2 つ以上、①鼻粘膜発赤、②鼻粘膜の腫脹 (鼻腔の狭小化)、③粘膿性鼻汁または後鼻漏の鼻内所見について、2 つ以上を有する患者を対象とした。

さらに、本剤投与開始前の他の抗菌薬投与については、その抗菌薬が 3 日間 (72 時間) 以上投与されており、効果が認められていない症例は本試験の対象とした。azithromycin 製剤については、薬剤の特性から、本剤投与開始前 7 日以内の投与を禁止した。

また、主に安全性の観点から、てんかん等の痙攣性疾患または熱性痙攣の既往のある患者、重篤な肝または腎機能障害を有する患者、 β -ラクタム系抗菌薬にアレルギー

ギーの既往歴を有する患者、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、本剤の有効性・安全性の判定が困難な患者等を除外した。

臨床試験の登録に相当であると判断される患者が受診した場合には、登録センターに登録状況を確認し、投与する用法・用量を聴取することとした。

2. 同意取得

本試験の参加に先立ち、臨床試験の目的および方法、予期される臨床上の利益または不便、健康被害補償等について代諾者に説明し、代諾者の自由意思による臨床試験参加の同意を文書で得た。

3. 本剤の投与量、投与方法および投与期間

TBPM-PI 細粒 (1 g 中に TBPM-PI を 100 mg (力価) を含有する帯黄淡赤色の細粒) を 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、原則、朝夕食後経口投与した。投与期間は、7 日間とし、投与期間中の用法・用量の変更は行わないものとした。なお、治療目的が達成された場合または中止基準に該当する場合は 7 日以内であっても投与を終了・中止とした。

4. 併用薬・併用療法

1) 併用禁止薬

TBPM-PI 投与開始時から投与終了・中止時 (再発判定対象例は再発判定時) まで、他の抗菌薬 (マクロライドの少量投与、抗結核薬も含む)、耳鼻咽喉科用以外の外用剤の使用は可能)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤 (G-CSF 等)、バルプロ酸製剤 (抗てんかん薬)、耳鼻科用血管収縮剤、消炎酵素剤、粘液溶解剤、他の開発中の薬剤・医療器具について併用を禁止した。

副腎皮質ステロイドについては、全身または吸入投与は禁止した。ただしプレドニゾロン換算量で 10 mg/day 以下でステロイド薬を本剤投与開始 2 週間前から使用し、かつ本試験での終了まで増量しなければ服用は可能とした。

解熱鎮痛薬は、TBPM-PI の薬効評価に影響を及ぼすため、やむをえず必要とする場合は頓服に限って使用可能とした。ただし、自覚症状の評価日において評価前の使用は禁止した。

2) 併用禁止療法

TBPM-PI 投与開始時から投与終了・中止時 (再発判定対象例は再発判定時) まで、ネブライザー、細菌学的検査以外の目的での外科的処理 (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、ブレッツ置換法、ヤミック療法、上顎洞穿刺洗浄を禁止した。両側罹患の場合、試験での観察側、非観察側を問わず禁止した。

5. 検査・観察時期および実施時期

1) 患者の背景調査

本臨床試験開始前に、性別、生年月日、身長、体重、

入院・外来の別、感染症診断名、感染症重症度、既往歴、基礎疾患・合併症、平熱、発熱（ただし発熱のない場合には発症）から受診までの時間経過、アレルギー、前治療歴、手術歴、併用薬・併用療法、他臨床試験の参加有無、他科・他院の受診内容について調査した。

2) 臨床症状の観察

臨床症状の観察を、投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時、必要に応じて投与終了7日後に行った。観察項目は、急性中耳炎の場合、体温、耳痛、啼泣・不機嫌・食欲低下、鼓膜の膨隆、発赤/黄変、光錐減弱/混濁、耳漏（中耳分泌物）の性状・量とした。

急性鼻副鼻腔炎については、体温、鼻漏、湿性咳嗽、顔面痛、前頭部痛、鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の腫脹（鼻腔の狭小化）、鼻汁の性状・量とした。

3) 細菌学的検査

TBPM-PI 投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時、必要に応じて投与終了7日後に検体を採取した。疾患別の検査材料は、急性中耳炎では、中耳分泌物（中耳貯留液または耳漏）および上咽頭ぬぐい液とし、急性鼻副鼻腔炎では、中鼻道分泌物とし、採取できない場合は上咽頭ぬぐい液とした。なお、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（塗抹鏡検、分離培養、polymerase chain reaction (PCR)^{7,8)}）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。

4) 臨床検査

臨床検査の項目は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、BUN、血中クレアチニン(Cr)、血清電解質 (Na, K, Cl) を投与開始前、投与終了・中止時に必須とし、尿検査(糖、蛋白、ウロビリノゲン)については、採取可能な症例について、投与開始前、投与終了・中止時に実施した。

5) 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1日に実施し、本剤服薬30分後から3時間の間に1回約0.3 mLの採血を行った。採血回数は原則3回以下とした。測定は、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）が LC-MS/MS 法⁹⁾により行った。

6) 血清中カルニチン濃度測定

臨床検査と同時に別途全血 1.5 mL を投与開始前、投与終了・中止時に採取し、血清を分離して、血清中カルニチン濃度を測定した。測定は、集中測定機関（株式会社三菱化学ビーシーエル）で実施した。

6. 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。ただし、以下の徴候・症状は有害事象とはしなかった。

①血清中カルニチン濃度の低下

②本試験の対象疾患に伴う徴候または症状であり、被験者の臨床試験開始前の状態から予測されるもの

③有形軟便、または投薬前に比べ便性に変化のみられないもの

TBPM-PI の投与開始後に患者や代諾者からの自発報告あるいは医師の診察により有害事象を認めた場合には、適切な処置を施し、万全の策を講じるとともに、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実施した。

7. 評価方法

1) 感染症重症度

「耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン」¹⁰⁾を参考に症状スコア、鼓膜スコアまたは鼻内スコアをつけ、そのスコアをもとに重症度を判定した。

急性中耳炎については、症状スコアおよび鼓膜所見のスコアにより、「重症」、「中等症」または「軽症」で評価した (Tables 1, 2)。

急性鼻副鼻腔炎については、症状スコアおよび鼻内スコアにより、「重症」、「中等症」または「軽症」で評価した (Tables 3, 4)。

2) 臨床効果

主治医判定として、投与3日後、投与終了・中止時の臨床症状の推移をもとに、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹¹⁾に準じて、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階または「判定不能」で判定した (Table 5)。また、投与開始時のスコア合計および投与終了・中止時のスコア合計の差を改善度とし、統一判定表に従い判定を行った (Table 6)。なお、重症度が重症から軽症となったものについては「有効」とし、いずれにも該当しない場合は、「判定不能」とした。

主治医判定と統一判定の間に乖離が認められた場合には、原則として主治医判定を優先した。

3) 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、起炎性のある菌種として、*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* を設定し、「陰性化」、「常在化」、「存続」の3段階で原因菌の消長を判定した。判定は、培養結果、塗抹鏡検による polymorphonuclear leukocytes (PMN) の存在を確認することによりその妥当性を決定した。ただし、投与後出現菌については、PMN が認められない場合は、「起炎性なし」とした。なお、投与後出現菌とは、投与終了・中止時または最終観察日に出現した原因菌以外の菌、再排菌とは、投与終了・中止時に陰性化し、最終観察日に再出現した原因菌とした。

Table 1. Clinical scores and tympanic membrane scores of acute otitis media

(1) Clinical score			
Otalgia	0: None	1: Slight (bearable)	3: Severe (analgesic required)
Fever ^{a)}	0: $\leq 37^{\circ}\text{C}$	1: $37.1 - 37.9^{\circ}\text{C}$	3: $38^{\circ}\text{C} \leq$
Crying/irritated/appetite ^{b)}	0: None	1: Slight (appetite moderate)	3: Severe (appetite loss)

^{a)}If normal patient temperature (NT) is beyond 37.0°C , 0; NT, 1; $< \text{NT} + 1.0^{\circ}\text{C}$, 3; $\geq \text{NT} + 1.0^{\circ}\text{C}$.

^{b)}If patient is younger enough to complain of otalgia, double the score of crying/irritated appetite.

(2) Tympanic membrane score			
No ear discharge			
Bulging	0: None	2: Slight (part of tympanic membrane)	6: Severe (bulging of total tympanic membrane)
Erythema/yellowish	0: None	1: Slight (part of tympanic membrane)	2: Severe (total tympanic membrane)
Loss of light cone/opacity	0: None	1: Positive	
Ear discharge or middle ear effusion by myringotomy			
Otorrhea (middle ear discharge)		1: Small amount (attached to the tympanic membrane, by myringotomy)	3: Moderate or large amount (overflow of ear canal or by myringotomy)
Characteristic of otorrhea		1: Serous	3: Muco-purulent
Erythema/yellowish	0: None	1: Slight (part of tympanic membrane)	2: Severe (total tympanic membrane)
Loss of light cone/opacity	0: None	1: Positive	

Table 2. Acute otitis media severity classification

		Clinical scores											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Tympanic membrane scores	1	Mild											
	2												
	3	Moderate											
	4												
	5												
	6	Severe											
	7												
	8												
	9												

なお、細菌学的効果判定において、「陰性化」、「常在化」と判定された割合を菌消失率とした。

4) 安全性

患者に有害事象が発生した場合は、症状の種類、発現日、重篤度、程度、投薬(医師による判断)、処置の有無、転帰・転帰日、TBPM-PI との因果関係を下記の4段階と判定不能で判定し、TBPM-PI との因果関係が「関連なし」以外と判定された事象を副作用とした。

①明らかに関連あり、②多分関連あり、③関連あるかもしれない、④関連なし、⑤判定不能。

臨床検査値異常が認められた場合は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹¹⁾に従い、基準値を逸脱する場合を異常値とし、患者の基礎疾患・合併症等を勘案したうえで、判定した。そのなかで、異常変動「有」の場合を有害事象とし、TBPM-PI との因果関係が「関連な

し」以外と判定された事象を臨床検査値異常変動とした。

5) 服用性

投与終了・中止時において、本剤の服用性を「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹¹⁾に従い判定し、易服用率を算出した。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。

6) 症例の取扱い

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、症例の取扱い(疾患の診断、適格性等)および臨床効果判定の妥当性の検討、原因菌および細菌学的効果の判定、血漿中薬物濃度および Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) パラメータと効果の關係の検討を行った。必要な場合には本試験実施医療機関の責任医師へ問い合わせを行い、協議のうえ、症例を最終固定した。また、重篤な有害事象の発現など、臨床試験を継続するうえで問題となる有害事象等についての提言・助言については、安全性委員会にて実施した。

II. 結果

1. 症例構成

解析対象例の症例構成を示した (Fig. 1)。

代諾者の同意が得られ、本試験に組み入れられた症例は26例であった。そのうち、同意取得後の未投与例1例を除いた25例を安全性解析対象例とした。臨床検査値については、投与開始前の検体が溶血により不採用となった1例を除いた24例を対象とした。

安全性解析対象例25例のうち、有効性解析対象例は、服薬量未達であった3例、前治療薬違反であった1例を除いた21例とした。服用性については、服用があった25

Table 3. Clinical scores and nasal findings of acute rhinosinusitis

Clinical scores			
Rhinorrhea	0: None	1: Mild (blowing nose 1-5 times a day discomfort in pharynx)	3: Moderate (blowing nose \geq 6 times a day postnasal drip)
Fever	0: $\leq 37^{\circ}\text{C}$	1: $37.1-37.9^{\circ}\text{C}$	3: $38^{\circ}\text{C} \leq$
Productive cough	0: None	1: Slight (sometimes)	2: Severe (frequently)
Facial pain/forehead pain	0: None	1: Present	
Nasal findings scores			
Mucopurulent rhinorrhea/postnasal drip	0: None	3: Mild (discharge in middle nasal meatus depositing postnasal drip)	6: Moderate to severe (discharge in common nasal meatus apparent postnasal drip)
Serous rhinorrhea/postnasal drip	0: None	1: Mild	2: Moderate to severe
Hypertrophy of nasal mucosa	0: None	1: Mild	2: Severe (obstructed)
Redness of nasal mucosa	0: None	1: Reddish	

Table 4. Acute rhinosinusitis severity classification

		Clinical scores										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Nasal findings scores	1	Mild										
	2	Mild										
	3					Moderate						
	4					Moderate						
	5					Moderate						
	6					Moderate						
	7									Severe		
	8									Severe		
	9									Severe		

例を解析対象とした。

2. 患者背景

有効性解析対象例 21 例の背景因子について、投与群別に層別して比較した結果を示した (Table 7)。

3. 臨床効果

1) 投与終了・中止時の主治医臨床効果

投与終了・中止時の主治医臨床効果は、4 mg/kg \times 2 回/日投与群で 100% (11/11)、6 mg/kg \times 2 回/日投与群で 100% (10/10) であり、全例「著効」または「有効」と判断された (Table 8)。そのうち、原因菌が確認された症例は、急性中耳炎で 2 例 (4 mg/kg \times 2 回/日投与群のみ)、急性鼻副鼻腔炎で 4 例 (6 mg/kg \times 2 回/日投与群のみ) であった。

2) 統一判定による臨床効果

投与終了・中止時の統一判定による臨床効果を示した (Table 9)。投与群別の有効率は、4 mg/kg \times 2 回/日投与群 90.9% (10/11)、6 mg/kg \times 2 回/日投与群 90.0% (9/10) であった。また、疾患別の有効率は、急性中耳炎において、4 mg/kg \times 2 回/日投与群 90.0% (9/10)、6 mg/kg \times 2 回/日投与群 6/6 であり、急性鼻副鼻腔炎においては、4 mg/kg \times 2 回/日投与群 1/1、6 mg/kg \times 2 回/日投与群

3/4 であった。

3) 再発判定

投与終了 7 日後における再発判定を実施した 19 例における再発率は、4 mg/kg \times 2 回/日投与群 10.0% (1/10)、6 mg/kg \times 2 回/日投与群 2/9 であった。疾患別では、急性中耳炎において 14.3% (2/14)、急性鼻副鼻腔炎においては、1/5 に認められた。年齢別の再発率は、3 歳以上 6 歳未満で 9.1% (1/11)、3 歳未満で 2/8 であった。

4. 細菌学的効果

1) *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* による感染が確認された症例における細菌学的効果

S. pneumoniae, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* による感染が確認された症例における投与終了・中止時の菌消失率は、全体で 90.9% (10/11) であり、投与群別の菌消失率は、4 mg/kg \times 2 回/日投与群で 4/4、6 mg/kg \times 2 回/日投与群で 6/7 であった。存続した 1 株は *H. influenzae* であり、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準で ampicillin (ABPC) に対して耐性 (R; MIC は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり、その遺伝子型を解析した結果、(*ftsI* 遺伝子変異により PBP3 にアミノ酸置換を有する) gBLNAR に分類され¹²⁾、TBPM に対する MIC は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この菌を含め、検出された各菌に対する TBPM の MIC は、*S. pneumoniae* で 0.002~0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*H. influenzae* で 0.016~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*M. catarrhalis* で 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) 投与後出現菌・再排菌

投与終了・中止時の細菌学的効果判定例 6 例において、投与終了・中止時に投与後出現菌が認められた症例はなかった。また、投与終了 7 日後に投与後出現菌が認められた症例は 2 例あり、いずれの症例も 6 mg/kg \times 2 回/日投与群であった。このうち、1 例は PMN が(±)で、「起炎性あり」と判定された投与後出現菌として *S. pneumoniae* と *H. influenzae* がそれぞれ 1 株検出された。投与

Table 5. Criteria for judgment by attending physician

Grade	Contents
Excellent	Clinical symptoms and laboratory findings of infection tended to improve (degradation of fever is at 37°C) within 1 day, and was almost resolved within 3 days after start of treatment.
Good	Clinical symptoms and laboratory findings of infection tended to improve (degradation of fever is at 37°C) within 3 day, and was almost resolved within 5 days after start of treatment.
Fair	Clinical symptoms and laboratory findings of infection improved, but required longer than 5 days
Poor	Clinical symptoms and laboratory findings of infection did not improve or got worse.
Unable to evaluate	Not assigned to any of the above categories.

Table 6. Standardized judgment

1) Acute otitis media

		Symptoms	Score 0 at completion of treatment	Improvement		
				8-6	5-3	≤ 2
Improvement	Tympanic membrane	≥ 7	Excellent	Excellent	Good	Good
		6-4	Good	Good	Good	Fair
		3-2	Good	Fair	Fair	Fair
		≤ 1	Fair	Poor	Poor	Poor

Judgment when serous trapped fluid is noted at completion of treatment

When the symptom score is 0 and redness of the tympanic membrane has disappeared at completion of treatment but a small amount of serous trapped fluid is noted (symptom score 0, tympanic membrane score 2) or it is seen through the tympanic membrane, a judgment of "clinical cure (good)" is made even if "fair" is judged in accordance with the table for standardized judgments shown above. No recurrence should be confirmed by physical examination or checking by phone one week later.

2) Acute rhinosinusitis

		Symptoms	Score 0 at completion of treatment	Improvement		
				8-6	5-3	≤ 2
Improvement	Intranasal	≥ 7	Excellent	Excellent	Good	Good
		6-4	Good	Good	Good	Fair
		3-2	Good	Fair	Fair	Fair
		≤ 1	Fair	Poor	Poor	Poor

Judgment when serous nasal discharge is noted at completion of treatment

When the symptom score is 0 and redness/swelling of the nasal membrane have disappeared at completion of treatment but a small amount of serous nasal discharge is noted (symptom score 0, intranasal score 1), a judgment as "clinical cure (good)" is made even if "fair" is judged in accordance with the table for standardized judgments shown above. No recurrence should be confirmed by physical examination or checking by phone one week later.

開始時にも原因菌として *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が検出されていたが、生物学的型別試験(莢膜血清型)^{13,14)} および PCR による遺伝子型別分類の結果が原因菌と異なるため、投与後出現菌と判定された。もう 1 例は、PMN が (-) で「起炎性なし」と判定された投与後出現菌として、*S. pneumoniae* 1 株が検出された。この症例も先の症例同様、生物学的型別試験(莢膜血清型)の結果から原因菌と異なっていたため、投与後出現菌と判定された。

投与終了 7 日後の細菌学的効果判定例 5 例において、

投与終了・中止時に消失した原因菌が投与終了 7 日後に再度、認められた症例が 1 例あった。この症例は、急性鼻副鼻腔炎に対して、6 mg/kg×2 回/日投与された症例であった。原因菌として *S. pneumoniae* が検出されており、投与 3 日後、投与終了時には、PMN の陰性化とともに菌の消失が確認されていたが、投与終了 7 日後に同一菌株が再び検出された。しかし、症状の再発は認めなかった。

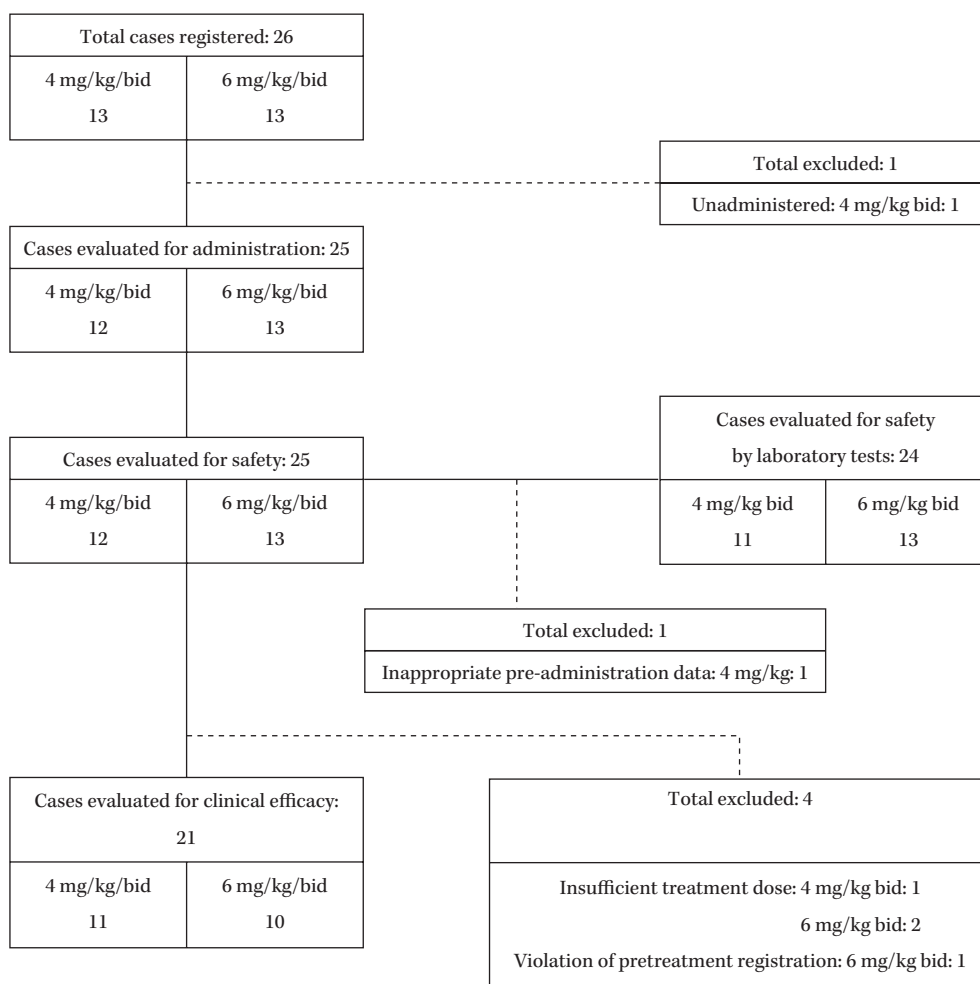


Fig. 1. Analyzed population.

5. 安全性の評価

安全性解析対象例 25 例のうち、重篤な有害事象は認められなかった。投与が中止された症例は 2 例あり、そのうち 1 例は、中等度の発疹、水様便で、因果関係はともに「多分関連あり」であった。他の 1 例は重度の水様便であり、事象発生時に採取した便検体からノロウイルスが検出されたことから、因果関係は「関連なし」と判定された。本剤との因果関係を問わない自覚症状に関する有害事象は、17 例 25 件（4 mg/kg×2 回/日投与群 8 例 11 件、6 mg/kg×2 回/日投与群 9 例 14 件）に認められた。また、臨床検査値異常変動は認められなかった。

投与群合計での発現率が 5% 以上の自覚症状に関する有害事象は、水様便、泥状便、鼻咽頭炎、嘔吐であり、それぞれ 20.0% (5/25)、16.0% (4/25)、16.0% (4/25)、8.0% (2/25) であった。

副作用は、7 例 9 件（4 mg/kg×2 回/日投与群 4 例 6 件、6 mg/kg×2 回/日投与群 3 例 3 件）に認められた。投与群合計での発現率が 5% 以上の副作用は、泥状便、水様便であり、それぞれ 12.0% (3/25)、8.0% (2/25) であった。既存の抗菌薬と同様に下痢・軟便が多く認めら

れたが、TBPM-PI 特有の有害事象や副作用は認められなかった。

また、血清中遊離カルニチン濃度に関しては、投与前と比較して投与終了・中止時には低下を認めたが、血清中遊離カルニチン濃度低下による低血糖症状などの臨床問題となる症状は認められなかった。

6. 服用性

両投与群の易服用率は、96.0% (24/25) であり、4 mg/kg×2 回/日投与群で 100% (12/12)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 92.3% (12/13) であった。また、3 歳以上 6 歳未満では、92.9% (13/14)、3 歳未満では、100% (11/11) であり、年齢による違いも認められなかった。

7. 薬物動態および PK-PD 解析

血液が採取可能であった 22 例から本剤服薬後 30 分から 3 時間の間に各 1~3 ポイントの採血を行い、血漿中 TBPM 濃度を測定した。4 mg/kg×2 回/日投与群および 6 mg/kg×2 回/日投与群において、 C_{max} はそれぞれ 3.05 ± 1.55 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) および $4.20 \pm 1.52 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 12.29 ± 3.89 および $19.06 \pm 2.09 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、 T_{max} はそれぞ

Table 7. Patient profiles

Item		Patients (%)		
		4 mg/kg bid (N = 11)	6 mg/kg bid (N = 10)	Total (N = 21)
Gender	Male	7 (63.6)	3 (30.0)	10 (47.6)
	Female	4 (36.4)	7 (70.0)	11 (52.4)
Age (yr)	≥ 3 < 6	6 (54.5)	6 (60.0)	12 (57.1)
	≥ 0.5 < 3	5 (45.5)	4 (40.0)	9 (42.9)
Body weight (kg)	≥ 7 < 10	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (19.0)
	≥ 10 < 20	8 (72.7)	8 (80.0)	16 (76.2)
	≥ 20 < 30	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (4.8)
	≥ 30 < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Category	Outpatient	11 (100.0)	10 (100.0)	21 (100.0)
Diagnosis	Acute otitis media	10 (90.9)	6 (60.0)	16 (76.2)
	Acute rhinosinusitis	1 (9.1)	4 (40.0)	5 (23.8)
Severity of infection	Moderate	3 (27.3)	5 (50.0)	8 (38.1)
	Severe	8 (72.7)	5 (50.0)	13 (61.9)
Type of infection	Single	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (9.5)
	Mixed	2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)
	Unknown	9 (81.8)	6 (60.0)	15 (71.4)
Medical history	No	5 (45.5)	4 (40.0)	9 (42.9)
	Yes	6 (54.5)	6 (60.0)	12 (57.1)
Underlying disease And/or complication	No	5 (45.5)	3 (30.0)	8 (38.1)
	Yes	6 (54.5)	7 (70.0)	13 (61.9)
Previous antimicrobial treatment	No	9 (81.8)	8 (80.0)	17 (81.0)
	Yes	2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)

Table 8. Clinical effects judged by attending physician at end of administration (at discontinuation)

Diagnosis	Dose	Patients					Total	Efficacy (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor			
Acute otitis media	4 mg/kg bid	4	6	0	0	10	100.0	
	6 mg/kg bid	2	4	0	0	6	6/6	
	Total	6	10	0	0	16	100.0	
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	0	1	0	0	1	1/1	
	6 mg/kg bid	0	4	0	0	4	4/4	
	Total	0	5	0	0	5	5/5	
Total	4 mg/kg bid	4	7	0	0	11	100.0	
	6 mg/kg bid	2	8	0	0	10	100.0	
	Total	6	15	0	0	21	100.0	

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

れ 0.61 ± 0.43 および 0.57 ± 0.36 hr, $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.20 ± 1.01 および 1.24 ± 0.57 hr であった。 C_{max} および AUC_{0-24h} は、用量の増加に伴った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、TBPM の MIC が測定された 6 例 (11 株) において PK-PD 解析を行った。細菌学的効果が認められなかった症例における PK-PD パラメータの範囲は、 $AUCf/MIC$ が 6, $C_{max} f/MIC$ が 1, $T > MIC$ が 5% であり、細菌学的効果が認められた症例における PK-PD パラメータは、 $AUCf/MIC$ が 55~2,370, $C_{max} f/MIC$ が 7~990, $T > MIC$ が 35~100% であった。

III. 考 察

近年、急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎の原因菌の耐性化

により、経口抗菌薬投与では容易には軽快せず、耳漏や発熱が持続するため入院と注射用抗菌薬投与による治療例が増加し、小児、とりわけ 2 歳の幼児を頂点とする生後 4 カ月から 6 歳までの患者に感染の反復化、治療の遷延化がみられ、大きな社会問題となっている。この実態を反映し、小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版¹⁵⁾ の治療アルゴリズムでは、amoxicillin (AMPC) 常用量で改善しない中等症および重症の患者には、AMPC 高用量、clavulanate/amoxicillin 1 : 14 製剤あるいは cefditoren pivoxil 高用量といった一部経口抗菌薬を通常用量よりも増量する対策を推奨している。さらに治療に難渋する反復性中耳炎については、ガイドラインではその対

Table 9. Clinical effects judged by standardized method at end of administration (at discontinuation)

Diagnosis	Patients						Efficacy (%)
	Dose	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Acute otitis media	4 mg/kg bid	5	4	1	0	10	90.0
	6 mg/kg bid	3	3	0	0	6	6/6
	Total	8	7	1	0	16	93.8
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	1	0	0	0	1	1/1
	6 mg/kg bid	1	2	1	0	4	3/4
	Total	2	2	1	0	5	4/5
Total	4 mg/kg bid	6	4	1	0	11	90.9
	6 mg/kg bid	4	5	1	0	10	90.0
	Total	10	9	2	0	21	90.5

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

Table 10. Relationship between clinical effects judged by attending physician and by standardized method

Item		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Judged by attending physician	Excellent	3	7	0	0	10
	Good	3	6	0	0	9
	Fair	0	2	0	0	2
	Poor	0	0	0	0	0
	Total	6	15	0	0	21

象から除外され、入院での治療または注射用抗菌薬の外來使用による治療を選択せざるをえない状況となっている^{5,16)}。中耳炎は、約70%の小児が3歳までの間に一度は罹患するといわれるきわめて頻度の高い疾患であり¹⁷⁾、原因菌として*S. pneumoniae*、*H. influenzae*の2菌種で50%以上を占め、経時的にも増加傾向を示している^{1,2)}。副鼻腔炎の原因菌も、中耳炎と同様に*S. pneumoniae*、*H. influenzae*の2菌種が重要である^{2,18)}。また、副鼻腔炎は中耳炎発症のリスクファクターの一つとなっており、中耳炎と密接にかかわっている^{19,20)}。近年、耐性化した*S. pneumoniae*、*H. influenzae*がとりわけ小児から多く検出されることが報告されている²¹⁾。「肺炎球菌等による市中感染症研究会(1997年~2000年)」および「上気道細菌叢研究会(2002年~2004年)」においても*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、耐性菌の出現頻度の増加と期を同じくして、小児における急性中耳炎、下気道炎での入院例が増加しているとの報告もある²²⁾。このような外來治療を取り巻く急速な変化から、外來で使用でき、耐性菌による感染にも確実に奏功し、さらに反復例や前治療無効例などの難治例にも有効な経口抗菌薬の登場が小児診療の現場から強く求められている。

TBPMは幅広い抗菌スペクトルを有し、特にペニシリンおよびマクロライド耐性の*S. pneumoniae*、アンピシリン耐性の*H. influenzae*に対しても強い抗菌力を示し、経口薬でありながら血漿中薬物濃度が従来の経口抗菌薬に

比して高く、強い殺菌性を有することから、小児における*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*に起因する中耳炎や副鼻腔炎に対する治療に現行の経口抗菌薬では限界と考えられる現在、外來治療に貢献できると考えられた。

通常、小児領域における医薬品の開発は、抗菌薬臨床評価のガイドラインにも記載されているとおり、成人領域での本剤の有効性、安全性を確認した後に開始する。本剤についても、1999年より成人における軽症および中等症の下部呼吸器感染症、複雑性尿路感染症を対象とした前期臨床第II相試験を開始し、高い有効性、安全性を確認した。次いで、後期臨床第II相試験として、2003年より耳鼻咽喉科感染症および細菌性肺炎を対象に用法用量確認試験を実施し、1回250mgの1日2回投与が最も有効性が高く、安全性も問題ないことを確認し、この用法用量が臨床推奨用法用量であると考えられた。TBPM-PIは成人領域での有効性および安全性が確認されたことから、小児領域、特にペニシリンおよびマクロライド耐性*S. pneumoniae*が原因菌として臨床的課題となっている急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎での臨床有用性が類推されたため、ICH-E11ガイドライン²³⁾および抗菌薬臨床評価ガイドライン²⁴⁾を考慮して、小児領域試験を開始した。そこで、小児における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することを目的に、一般細菌によると推定される小児の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象として、成人領域における臨床推奨用法用量を体重換算した1日2回、4mg/

kgあるいは6 mg/kgでの検討を行った。ただし、小児領域では消化器症状、特に下痢・軟便に関して、重篤な副作用へと移行する可能性があるため、評価尺度を図説し、処置の標準化、ロタウイルス等の検査を試験計画に組み込んだ。

本試験において、有効性評価に影響があるものと思われる因子について層別解析を行った。影響を与えるような因子は認められなかったが、重症患者や反復例（本剤投与開始前6カ月以内に3回、または12カ月以内に4回以上の急性中耳炎、または急性鼻副鼻腔炎の罹患歴がある症例）患者が多い傾向であった。また、これまでに報告があるように、原因菌が検出された症例においては、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* による感染が全体の8割を占めていた。

今回、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対して、全例で有効以上の成績であり、4 mg/kg×2回/日投与群および6 mg/kg×2回/日投与群いずれの投与群においても優れた臨床効果を示した。また、本試験においては主治医判定の他にスコアの改善率に基づく統一判定により臨床効果の判定を実施した。なお、急性中耳炎の臨床評価法としては、Hotomiらにより報告され^{25,26)}、海外でも評価されている和歌山県立医科大学スコアリングシステムを参考にした。2006年に発表された小児急性中耳炎診療ガイドライン¹⁶⁾においても本スコアリングシステムが参考にされている。主治医臨床効果と統一判定による臨床効果の関係を示した(Table 10)。臨床効果を「有効」以上とそれ以外に区切った場合、2つの評価方法に乖離が認められた症例の割合は9.5% (2/21)であった。2例とも主治医臨床効果判定は「有効」と判定されたものの、統一判定による臨床効果では「やや有効」と判定された症例であった。両症例とも、投与終了・中止時に症状スコアおよび所見(鼓膜・鼻内)スコアの改善が認められたが、投与開始前の症状スコアの合計が低かったこと、その状況下でありながら、所見スコアが高かったこと、一部の症状スコアが存続した結果、改善度が低く、統一判定による臨床効果において「やや有効」と評価され、主治医臨床効果との乖離が生じたと考えられた。

細菌学的効果において、TBPMに対するMICが1 μg/mLであったβ-lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 1株が存続したが、他の原因菌は消失した。BLNARが存続した症例は、*S. pneumoniae* ならびに *H. influenzae* が原因菌として分離された急性鼻副鼻腔炎の混合感染例であり、投与終了時の臨床効果は「有効」であった。投与終了時には、*S. pneumoniae* は消失しており、症状スコアおよび鼻内スコアの改善が認められ、主治医臨床効果は「有効」、統一判定においても「有効」と判定された。その後、投与終了7日後の再発判定においても、再発は認められなかったことから、本症例では、*S. pneumoniae* の原因菌としての寄与が

大きかったと考えられた。

自他覚症状に関する有害事象は25件認められた。このうち重度な有害事象は1件であったが、因果関係は否定された。また、副作用により臨床試験を中止した症例はなかった。自他覚症状に関する有害事象発現率は、投与群合計で68.0% (17/25)、副作用発現率は、投与群合計で28.0% (7/25)であった。投与群別合計での発現率が5%以上の自他覚症状に関する有害事象は、水様便、泥状便、鼻咽喉炎、嘔吐であり、副作用は、泥状便、水様便と消化器症状に関するものであった。一方、臨床検査値に関する有害事象や、カルニチン低下による低血糖症状などの臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

また、服用性においても1例(「ふう」)を除き、「非常に飲みやすい」、または「飲みやすい」と判定された。年齢による違いも認められなかったことから、TBPM-PIが飲みやすいことが示された。

以上のことから、4 mg/kg×2回/日投与群および6 mg/kg×2回/日投与群いずれの投与群においても、高い有効性および安全性が確認された。したがって、小児におけるTBPM-PIの臨床推奨用法用量は、成人における臨床推奨用量から体重換算された1回4 mg/kgの1日2回が妥当と判断した。

謝 辞

耳鼻咽喉科領域における小児感染症を対象とした一般臨床試験の実施に際し、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(名称は臨床試験実施当時、敬称略)。

独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院：大山健二、国立大学法人金沢大学医学部附属病院：伊藤真人、黒部市民病院：丸山裕美子、市立砺波総合病院：山本環、独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山労災病院：横山道明、社会保険紀南病院：寒川高男、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、医療法人すみれ会ひよしくりニック：日吉正明、おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科：緒方正彦、館林厚生病院：室井昌彦

文 献

- 1) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他: 第3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 2004; 22: 12-23
- 2) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原潤保明, 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
- 3) 山内一真, 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) 保富宗城, 藤原啓次, 宇野芳史, 寒川高男, 木下和也, 小林政美, 他: 急性鼻副鼻腔炎に対する gatifloxacin の有用性—スコアリングシステムを用いた評価—。日化療会誌 2008; 56: 7-15
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H, et al: Population pharmacokinetics of Tebipenem Pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. Drug Metab Pharmacokinet 2008; 23: 434-46
 - 10) 保富宗城, 山中 昇: 耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン(2)日本におけるガイドライン。化学療法の領域 2002; 18 (S-1): 70-7
 - 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: 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) Tristram S, Jacobs M R, Appelbaum P C: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 368-89
 - 13) Sorensen U B: Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. J Clin Microbiol 1993; 31: 2097-100
 - 14) Newman R B, Stevens R W, Gaafar H A: Latex agglutination test for the diagnosis of *Haemophilus influenzae meningitis*. J Lab Clin Med 1970; 76: 107-13
 - 15) 豊永義清: 小児科医における小児急性中耳炎のアンケート調査結果。化学療法の領域 2007; 23: 791-4
 - 16) 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: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版, 金原出版, 東京, 2006
 - 17) 山中 昇: 小児科医のための耳鼻咽喉科疾患—変貌する急性中耳炎—。小児科臨床 2004; 57: 2053-65
 - 18) 草刈 章, 武内 一, 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均: 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—。外来小児科 2005; 8: 146-73
 - 19) 山中 昇, 保富宗城: 小児中耳炎のマネジメント, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2006; 218-29
 - 20) 原淵保明: 急性中耳炎や滲出性中耳炎におけるアレルギー, 副鼻腔炎の関与。ENTONI 2002; 15: 47-58
 - 21) 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年~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
 - 22) 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
 - 23) 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(ICH-E11 ガイドライン)
 - 24) 平成 10 年 8 月 25 日付 医薬審第 743 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価ガイドライン」
 - 25) Hotomi M, Yamanaka N, Ikeda Y, Shimada J, Faden H: Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. Eur J Pediatr 2005; 164: 3-8
 - 26) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumoto M, Sakai A, Shimada J, et al: Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004; 113: 846-52

A open clinical trial study of tebipenem pivoxil fine granule for treatment of pediatric patients with otolaryngological infections

Noboru Yamanaka¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Kyoichi Totsuka³⁾, Yoshio Aizawa⁴⁾,
Seiji Hori⁵⁾, Naoichi Iwai⁶⁾, Kimiko Ubukata⁷⁾ and Keisuke Sunakawa⁸⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Jikei University Aoto Hospital

⁵⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

⁶⁾ Formerly Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

⁷⁾ Laboratory of Molecular Epidemiology for Infectious Agents, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

⁸⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We conducted a phase II open clinical study in pediatric patients with acute otitis media and acute rhinosinusitis to assess efficacy, safety, and drug compliance with TBPM-PI 4 mg/kg bid and 6 mg/kg bid administration.

1. Clinical effect: Efficacy at the end of administration or at discontinuation was 100% (11/11) in the 4 mg/kg bid group and 100% (10/10) in the 6 mg/kg bid group, showing good clinical effect in all subjects.
2. Bacteriological effect: Isolated causal microorganisms were 5 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 4 strains of *Haemophilus influenzae*, and 2 strains of *Moraxella catarrhalis*. Eradication at the end of administration or at discontinuation was 90.9% (10/11) in all subjects. All strains excluding 1 strain of *H. influenzae* in the 6 mg/kg bid were eradicated.
3. Safety: The incidence of adverse drug reactions associated with subjective symptoms and objective findings was 28.0% (7/25) in all subjects, consisting of 33.3% (4/12) in the 4 mg/kg bid and 23.1% (3/13) in the 6 mg/kg. Common adverse drug reactions were diarrhea and loose stool. No adverse drug reactions were associated with clinical laboratory tests in any treatment group.
4. Drug compliance: Compliance was 96.0% (24/25) in both treatment groups, i.e., 100% (12/12) in the 4 mg/kg bid group and 92.3% (12/13) in the 6 mg/kg bid group. Compliance in the age group of ≥ 3 years old and < 6 years old was 92.9% (13/14) and 100% (11/11) in the age group of < 3 years old.

Sufficient clinical and bacteriological effects were noted in the 4 mg/kg bid group of the dose converted by that from the adult study, and no specific clinical problem occurred in safety. The recommended clinical dose for pediatric patients with acute otitis media and acute rhinosinusitis was therefore 4 mg/kg bid.