

【原著・臨床】

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）

馬場 駿吉¹⁾・鈴木 賢二²⁾・戸塚 恭一³⁾・堀 誠治⁴⁾・生方 公子⁵⁾・砂川 慶介⁶⁾

¹⁾ 名古屋市立大学名誉教授*

²⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科

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薬理学講座

⁵⁾ 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

⁶⁾ 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 21 年 1 月 5 日受理）

新規の経口カルバペネム系抗菌薬である TBPM-PI の小児の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する有効性、安全性および服用性を検討した。投与量は 4 mg/kg×2 回/日、さらに反復例または前治療無効例を対象に、症状・程度に応じて高用量 6 mg/kg×2 回/日の 7 日間投与とした。

1. 臨床効果：投与終了・中止時の有効率は、4 mg/kg×2 回/日投与群では急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ 98.0% (150/153), 79.2% (19/24), 6 mg/kg×2 回/日投与群ではそれぞれ 95.8% (23/24), 4/6 であった。
2. 細菌学的効果：投与終了・中止時の消失率は、4 mg/kg×2 回/日投与群, 6 mg/kg×2 回/日投与群でそれぞれ 99.1% (113/114), 100% (19/19) であった。検出された原因菌は、小児の急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎の主要感染菌と考えられている *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の 2 菌種で全体の 92.5% を占めた。
3. 安全性：自他覚症状に関する副作用は 21.9% (47/215) に、臨床検査値異常変動は 6.2% (13/211) に認められた。発現頻度の高い副作用は下痢・軟便で 18.6% (40/215) に発現した。本臨床試験では重篤な有害事象および副作用は認められなかった。
4. 服用性：「非常に飲みやすい」, 「飲みやすい」と判定された症例の割合は、全体で 93.1% (201/216) であった。

以上の成績から、TBPM-PI の 4 mg/kg×2 回/日投与により小児における急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する十分な臨床効果が期待でき、また急性中耳炎における反復例や前治療無効例などの注射用抗菌薬治療の対象となるような難治例に対しても、6 mg/kg×2 回/日投与により高い臨床的有用性が期待できることが示唆された。

Key words: tebipenem pivoxil, acute otitis media, acute rhinosinusitis, child, oral carbapenem

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、明治製菓株式会社が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¹⁾。C3 位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基をもつことが特徴であり、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が高いプロドラッグである (Fig. 1)。TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* をはじめ、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等以上の強い抗菌力を示し²⁾、これら菌種が主な原因菌となる小児感染症に対し臨床効果が期待できうるものと推測された。TBPM-PI は既存の経口抗菌薬に比べて血漿中薬物濃度が高く、その強い殺菌性から小児の中耳炎、副鼻腔炎および肺炎の原因菌の多くを占める耐性の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対して、短期間の投与により高い臨床効果が得られると考えられた。小児の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に起因する感染症に対する治療に既存の経口抗菌薬では難治する症例が増加していること、成人での用法用量設定試験の成績から小児領域、特にペニシリン

*愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

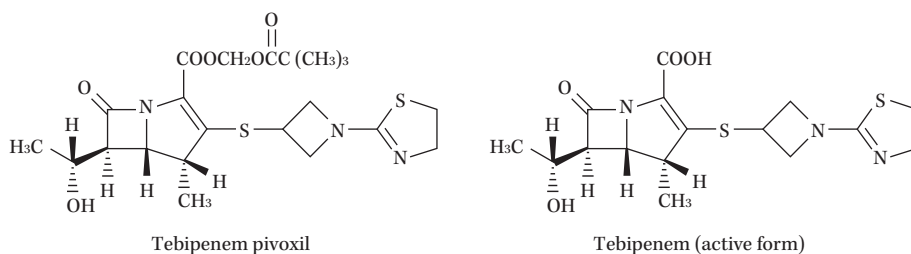


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

およびマクロライド耐性 *S. pneumoniae* が原因菌として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おいて臨床的有用性が期待されたことより、小児開発を進められてきた。小児臨床第II相試験では、急性中耳炎および呼吸器感染症を対象として、TBPM-PIの有効性、安全性および服用性を評価し、1回4 mg/kgの1日2回(4 mg/kg×2回/日)投与および1回6 mg/kgの1日2回(6 mg/kg×2回/日)投与に関する検討が行われた。安全性に大きな問題はなく、いずれの投与群においても中耳炎、副鼻腔炎および肺炎に対して高い有効率および消失率を示したことから、臨床推奨用法用量は4 mg/kg×2回/日投与であると推定された。しかしながら、少数例での検討であり、原因菌が検出された症例はさほど多くなかったため、多くの症例において検討する必要があると考えられた。

これらの段階を経て、今回小児における急性中耳炎および急性副鼻腔炎を対象に、臨床推奨用法用量とした4 mg/kg×2回/日7日間投与ならびに反復例または前治療無効例においては、症状・程度に応じて高用量である6 mg/kg×2回/日7日間投与について有効性および安全性を検討すべく本試験を計画した。

なお、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、「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、平成9年3月27日付)を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 臨床試験参加施設および実施期間

本臨床試験は、全国46施設において2006年10月から2007年2月までの期間に実施した。

2. 対象患者

一般細菌によると推定される急性中耳炎または急性鼻副鼻腔炎と診断された患者を対象として検討した。年齢は生後6カ月以上16歳未満³⁾、体重は7 kg以上50 kg未満とし、性別、入院・外来の別は問わないこととした。

急性中耳炎では、全身徴候または症状として耳痛、発熱、啼泣・不機嫌のいずれかを有する患者、鼓膜所見として、耳漏がない場合、発赤・黄変、膨隆の両方を満たす患者、耳漏がある場合、発赤・黄変、粘膿性の耳漏の両方を満たす患者とした。

急性鼻副鼻腔炎では、全身徴候または症状として鼻漏、

発熱、湿性咳嗽のうち2つ以上を有する患者、鼻内所見として鼻粘膜発赤、鼻粘膜の腫脹、粘膿性鼻汁または後鼻漏のうち2つ以上を有する患者とした。

また、感染症あるいは合併症の程度が重症であるなど臨床評価に適さない患者、てんかんなどの痙攣性疾患を有する患者や先天性カルニチン欠乏症を有する患者などは、安全性に配慮し対象から除外した。

3. 患者の同意

本臨床試験の実施に先立ち、代諾者(保護者)に対して十分な説明を行い、文書による同意が代諾者(保護者)から得られた患者を対象とした。また、患者の年齢が7歳以上の場合には本人に対しても説明を行ったうえでインフォームド・アセントを取得し、さらに12歳以上の場合にはできる限り本人から文書によるインフォームド・アセントを取得した。

4. 本剤、投与量・投与方法および投与期間

1) 本剤

1 g中にTBPM-PI 100 mg(力価)を含有する細粒を用いた。50 gボトル、または0.3 g分包、0.5 g分包を用意し、実施医療機関の実施体制に適したものを使用した。

2) 投与量・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、症状・程度に応じて1回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)、原則、朝夕食後経口投与した。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

他の抗菌薬、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、解熱鎮痛薬、粘液溶解剤(去痰剤)、耳鼻科用血管収縮剤は、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤として禁止した。バルプロ酸製剤はカルバペネム系抗菌薬と併用した場合、バルプロ酸製剤の血中濃度が低下するため使用を禁止した。また、安全性の面から、他の開発中の薬剤・医療器具の使用を禁止した。なお、解熱鎮痛薬は発熱時の頓用に限定して併用可能とし、副腎皮質ステロイドはプレドニゾロン5 mg/day以下で本剤投与開始2週間前から使用している場合、本剤投与終了まで用量を増減しない限り併用可能とした。

また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，鼻洗浄，鼓膜喚起チューブ留置，プレツク置換法，ヤミック療法，上顎洞穿刺洗浄，さらに急性鼻副鼻腔炎が対象の場合にはネプライザーを禁止した。

6. 観察・検査・調査項目

各検査は，本剤投与開始前，3日後，終了・中止時に行った。なお，可能な症例については1日後にも検査を行い，また終了時に効果が認められた場合には最終投与日の7~14日後（最終観察時）に検査を実施した。

1) 患者の背景調査

本臨床試験開始前に生年月日，性別，身長，体重，入院・外来の別，感染症診断名，感染症重症度，感染症の有効性・安全性の評価に影響を与えると考えられる既往歴・手術歴および基礎疾患・合併症，平熱，発熱から受診までの時間経過，アレルギー，本剤投与開始前7日間の前治療歴，併用薬・併用療法について調査した。なお，本臨床試験においては，本剤投与開始前6カ月以内に3回以上または12カ月以内に4回以上の当該対象疾患罹患歴がある患者を反復例，3日以上の前治療がある症例または3日未満の前治療であっても明らかに原疾患の悪化が認められる症例を前治療無効例とし，症状・程度に応じて6 mg/kg×2回/日を選択することができるものとした。

2) 臨床症状・所見

開始前，1日後（可能な症例について実施），3日後，終了・中止時，最終観察時に，急性中耳炎においては，体温，耳痛，啼泣・不機嫌，鼓膜所見として発赤・黄変，膨隆または耳漏の有無および程度を，急性鼻副鼻腔炎においては，体温，鼻漏，湿性咳嗽，粘膿性鼻汁または漿液性鼻汁，鼻粘膜の腫脹，鼻粘膜の発赤の有無および程度を観察することとした^{4,5)}。

3) 細菌学的検査

開始前，3日後，終了・中止時，最終観察時（原則実施）に検体（急性中耳炎：上咽頭ぬぐい液および中耳貯留液または耳漏，急性鼻副鼻腔炎：中鼻道分泌物）を採取した。検体はそれぞれ北里生命科学研究所において，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薬剤感受性の測定），迅速診断検査（塗抹鏡，polymerase chain reaction (PCR) 法による細菌およびウイルスの検索，*S. pneumoniae*，*H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の検索ならびに薬剤感受性の推定，生物学的型別試験（莢膜血清型））を実施した。

4) 臨床検査

開始前および終了・中止時に赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画，血小板数，AST，ALT， γ -GTP，総ビリルビン，BUN，血清クレアチニン，Na，K，Clを測定した。また可能な症例について尿検査（蛋白，糖，ウロビリノゲン）を実施した。

5) 血漿中薬物濃度測定

開始後から終了・中止時までの間のいずれか一日に，本剤服薬30分後から3時間後の間に間隔を設けて1回から5回の採血を行った。TBPMの血中薬物濃度は各医療機関にて血漿分離後，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））においてLC-MS/MS法にて測定した。

6) 耳漏中薬物濃度測定

可能な症例において開始前および開始後から1日後の間に，本剤服薬30分から4時間の間に中耳貯留液または耳漏を採取した。TBPMの耳漏中薬物濃度は集中測定機関（株式会社三菱化学ビーシーエル）においてLC-MS/MS法にて測定した。

7) 血清中カルニチン濃度測定

TBPM-PIの化学構造中に含まれるピポキシル基から体内にて遊離するピバリン酸の血清中カルニチンの低下におよぼす影響を調査するため，開始前，終了・中止時，最終観察時（原則実施）に採血を実施し，集中測定機関（株式会社ビーシーエル）において血清中カルニチン濃度を測定した。

8) 有害事象

投与開始後から最終観察時まで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，臨床症状を伴わない血清中カルニチン濃度の低下，対象の感染症に伴う徴候または症状であり，開始前より予測できるもの，効果が不十分なための感染症の悪化および再発は有害事象とはしないこととした。

また，既存の抗菌薬で問題となっている有害事象のうち下痢・軟便について詳細に調査を行うこととし，便性状について正常便，有形軟便，無形軟便，泥状便，水様便の5段階で判定を行った³⁾。正常便，有形軟便および開始前に比べ便性に変化のないものは有害事象とはしないこととした。

7. 評価

1) 感染症重症度

急性中耳炎については，「小児急性中耳炎診療ガイドライン」⁴⁾に従い，「軽症」，「中等度」および「重症」の3段階に分別した。

急性鼻副鼻腔炎については，「耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン」⁵⁾を参考に，「軽症」，「中等症」，「重症」の3段階に分別した。

2) 臨床効果

(1) 本剤投与終了・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は，自己覚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」³⁾に基づき，「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」，「判定不能」のいずれかを判定した。有効率は「著効」または「有効」と判定された症例の割合とした。

(2) 最終観察判定

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時の臨床効果が認められ、他の抗菌薬の追加投与の必要ないと判断した症例について、最終観察日の自他覚所見をもとに「再発なし」、「再発あり」、「判定不能」のいずれかを判定した。

(3) 服用性

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師は、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」³⁾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」のいずれかを判定した。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。

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、原因菌の消長について「陰性化」、「常在化」、「存続」のいずれかを判定した。また、「陰性化」および「常在化」した割合を消失率とした。

4) 安全性の評価

本剤との因果関係は、「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、「関連なし」以外の有害事象は本剤に起因する副作用（臨床検査値異常変動も含む）として取り扱った³⁾。

臨床検査項目で異常値がみられた場合は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾を参考に異常変動の有無を判定し、「有」と判定された場合は有害事象とみなした。

8. 症例の取扱い

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師にて判定された診断名および有効性などの判定の妥当性を、多施設での判定を統一する目的で設置した評価委員会で症例ごとに検討した。この検討会であげられた指摘事項については、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が指摘内容を考慮のうえ再判定し、本試験実施医療機関の責任医師による判定結果を最終判定として採用した。

9. 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、原因菌検出症例における投与終了・中止時の臨床効果、*S. pneumoniae* または *H. influenzae* による感染が確認された症例における投与終了・中止時の臨床効果および細菌学的効果、反復例または前治療無効例における投与終了・中止時の臨床効果および細菌学的効果、最終観察日における感染症の再発、PK および PK-PD とした。安全性の評価項目は副作用および有害事象の種類（自他覚症状、臨床検査値異常変動）および発現件数、血清中カルニチン濃度の推移とした。さらに服

用性を評価した。

II. 結 果

1. 症例構成

本臨床試験では、218 例の同意を取得し、同意撤回 1 例を除く 217 例の被験者に本剤が投与された (Fig. 2)。本剤投与症例 217 例のうち、規定用量を服薬しなかった 1 例を除いた 216 例を服用性解析対象とした。さらに本剤の苦味のためほとんど服薬できなかった 1 例を除いた 215 例を安全性解析対象とし、終了時に採血できなかった 2 例、強い溶血により検体として不適とされた 2 例を除いた 211 例を臨床検査値異常解析対象とした。また、安全性解析対象から選択基準違反 1 例、前治療薬違反 1 例、服薬未達 3 例、併用禁止薬・療法違反 3 例を除く 207 例を有効性解析対象とした。

2. 患者背景

1) 患者背景因子

有効性解析症例集団の用量別の患者背景因子を示した (Table 1)。年齢に関して 4 mg/kg×2 回/日投与群では 3 歳以上 6 歳未満が最も多く、42.4% (75/177) であり、6 mg/kg×2 回/日群では 3 歳未満が 46.7% (14/30) で最も多かった。感染症重症度は 4 mg/kg×2 回/日投与群では重症例は 57.6% (102/177) であったが、6 mg/kg×2 回/日投与群では 76.7% (23/30) であった。反復例または前治療無効例においては、症状・程度に応じて 6 mg/kg×2 回/日投与群を選択可能とした。反復例または前治療無効例に該当する 45 例のうち、4 mg/kg×2 回/日投与群が選択された症例は 42.2% (19/45)、6 mg/kg×2 回/日投与群が選択された症例は 57.8% (26/45) であった。

2) 原因菌の分布

検出された原因菌を示した (Table 2)。原因菌として *S. pneumoniae* 61 株、*H. influenzae* 62 株、*Moraxella catarrhalis* 3 株、*Streptococcus pyogenes* 6 株、*Staphylococcus aureus* 1 株が検出され、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* の 2 菌種が全体の 92.5% (123/133) を占めた。また、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 分類によって定められた MIC および PCR 法にて解析した耐性機序に基づいた遺伝子型^{6,7)}で分類した (Tables 3, 4)。*S. pneumoniae* は、benzyl penicillin (PCG) に対して 23.0% (14/61) が R (耐性)、27.9% (17/61) が I (中等度耐性) であった。*H. influenzae* は、ampicillin (ABPC) に対して 19.4% (12/62) が R (耐性)、21.0% (13/62) が I (中等度耐性) であった。また、遺伝子型について解析した結果、*S. pneumoniae* の 29.5% (18/61) が gPRSP、62.3% (38/61) が gPISP であり、*H. influenzae* の 1.6% (1/62) が gBLPACR-I、53.2% (33/62) が gBLNAR、8.1% (5/62) が gLow-BLNAR に分類された。

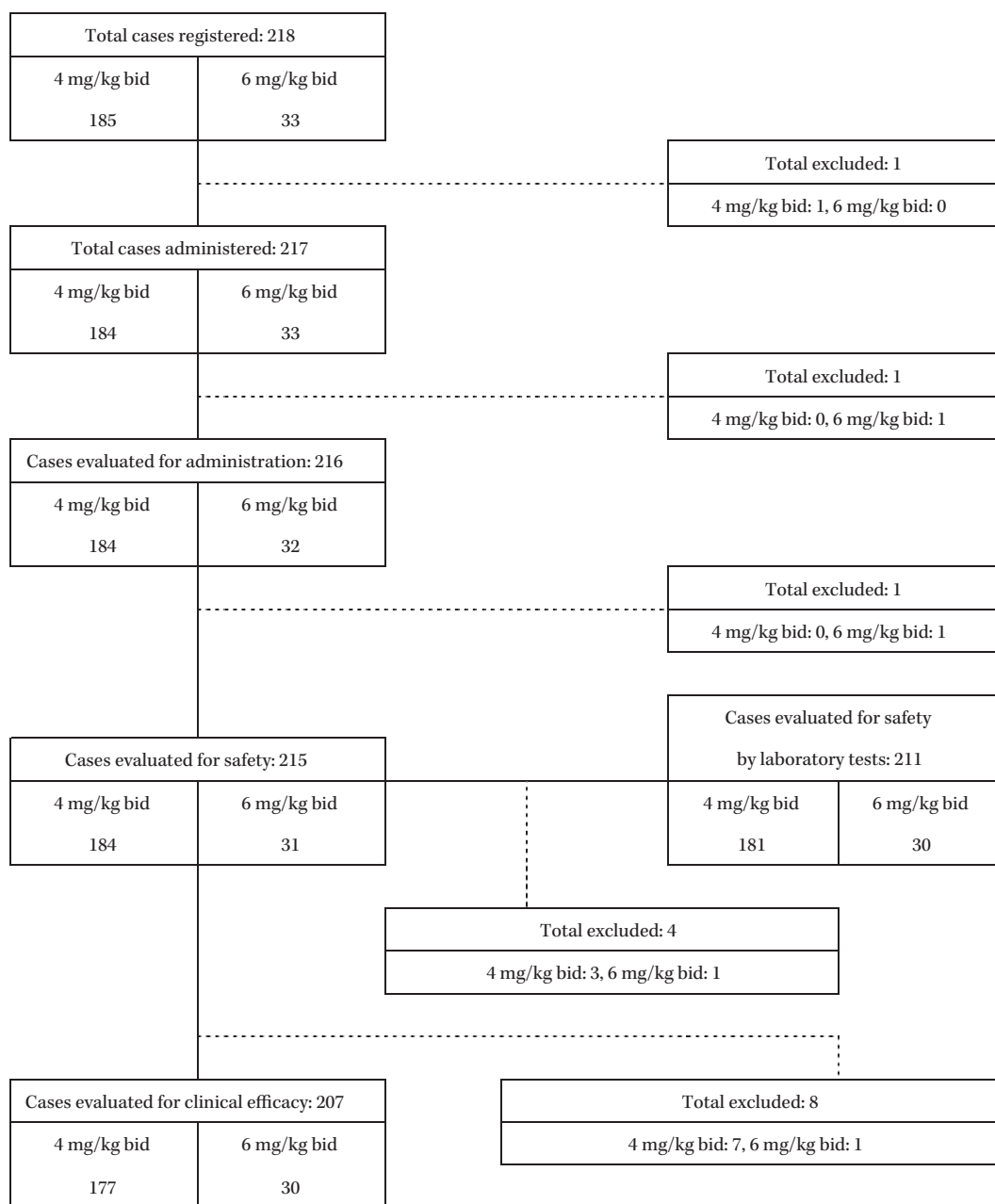


Fig. 2. Analyzed population.

3) 原因菌の感受性分布

原因菌に対する TBPM-PI の活性本体である TBPM の MIC の範囲は $\leq 0.001 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} 値は $0.5 \mu\text{g/mL}$ であり、感受性を測定した薬剤中、meropenem (MEPM) と同等であり、最も高い感受性を示した (Table 5)。

3. 有効性の評価

1) 臨床効果

(1) 投与終了・中止時の臨床効果

投与終了・中止時の臨床効果を示した (Table 6)。4 mg/kg \times 2 回/日投与群の有効率は急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ 98.0% (150/153), 79.2% (19/

24) であり、高い有効率を示した。6 mg/kg \times 2 回/日投与群においては対象が反復例または前治療無効例であることが選択条件となっているが、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ 95.8% (23/24), 4/6 であり、4 mg/kg \times 2 回/日投与群とほぼ同様の効果を示した。

(2) 原因菌検出例における投与終了・中止時の臨床効果

原因菌検出例における投与終了・中止時の 4 mg/kg \times 2 回/日投与群の有効率は、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ 97.5% (77/79), 83.3% (15/18) であった (Table 7)。また同様に 6 mg/kg \times 2 回/日投与群ではそれぞれ 100% (12/12), 2/3 であった。原因菌非検出例

Table 1. Patient profiles

Item		Patients (%)		
		4 mg/kg bid (n = 177)	6 mg/kg bid (n = 30)	Total (n = 207)
Gender	Male	88 (49.7)	16 (53.3)	104 (50.2)
	Female	89 (50.3)	14 (46.7)	103 (49.8)
Age (yr)	≥ 0.5 < 3	39 (22.0)	14 (46.7)	53 (25.6)
	≥ 3 < 6	75 (42.4)	10 (33.3)	85 (41.1)
	≥ 6 < 16	63 (35.6)	6 (20.0)	69 (33.3)
Body weight (kg)	≥ 7 < 10	5 (2.8)	6 (20.0)	11 (5.3)
	≥ 10 < 20	109 (61.6)	18 (60.0)	127 (61.4)
	≥ 20 < 30	39 (22.0)	4 (13.3)	43 (20.8)
	≥ 30 < 50	24 (13.6)	2 (6.7)	26 (12.6)
	Mean	20	15.8	19.39
	S.D.	8.75	7.67	8.71
Category	Outpatient	177 (100.0)	30 (100.0)	207 (100.0)
Diagnosis	Acute otitis media	153 (86.4)	24 (80.0)	177 (85.5)
	Acute rhinosinusitis	24 (13.6)	6 (20.0)	30 (14.5)
Severity of infection	Moderate	75 (42.4)	7 (23.3)	82 (39.6)
	Severe	102 (57.6)	23 (76.7)	125 (60.4)
Underlying disease and/or complication	No	56 (31.6)	7 (23.3)	63 (30.4)
	Yes	121 (68.4)	23 (76.7)	144 (69.6)
History of allergy	No	117 (66.1)	20 (66.7)	137 (66.2)
	Yes	60 (33.9)	10 (33.3)	70 (33.8)
Recurrent case	No	173 (97.7)	15 (50.0)	188 (90.8)
	Yes	4 (2.3)	15 (50.0)	19 (9.2)
Showing no response to previous treatment	No	161 (91.0)	11 (36.7)	172 (83.1)
	Yes	16 (9.0)	19 (63.3)	35 (16.9)
Recurrent or showing no response to previous treatment	No	158 (89.3)	4 (13.3)	162 (78.3)
	Yes	19 (10.2)	26 (86.7)	45 (21.7)

Table 2. Causative organisms before administration

Item		(strains)		
		4 mg/kg bid	6 mg/kg bid	Total
Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	42	6	48
	<i>H. influenzae</i>	41	6	47
	<i>M. catarrhalis</i>	1	1	2
	<i>S. pyogenes</i>	3	1	4
	<i>S. aureus</i>	1	0	1
Acute rhinosinusitis	<i>S. pneumoniae</i>	10	3	13
	<i>H. influenzae</i>	13	2	15
	<i>M. catarrhalis</i>	1	0	1
	<i>S. pyogenes</i>	2	0	2

との臨床効果の違いはみられなかった。

(3) *S. pneumoniae* または *H. influenzae* による感染が確認された症例における投与終了・中止時の臨床効果

S. pneumoniae 感染が確認された症例における投与終了・中止時の有効率は、95.1% (58/61) であった (Table 8)。PCG 感性菌 (S), 耐性菌 (I+R) ではそれぞれ 100.0%, 90.6% であり、差は認められなかった。また *H. influenzae* 感染が確認された症例における投与終了・中止時の有効率は、91.9% (57/62) であり、ABPC 感性菌 (S), 耐性菌 (I+R) ではそれぞれ 91.9%, 91.7% で、有効率の違い

は認められなかった。

(4) 反復例または前治療無効例における投与終了・中止時の臨床効果

反復例または前治療無効例に該当する患者は全体の 21.7% (45/207) であった。このうち、57.8% (26/45) が 6 mg/kg × 2 回/日投与を選択した。年齢別では、6 歳以上、3 歳以上 6 歳未満、3 歳未満でそれぞれ 7.2% (5/69), 22.4% (19/85), 39.6% (21/53) で、3 歳未満に多かった。反復例または前治療無効例に該当する症例および非該当例における投与終了・中止時の臨床効果は 4 mg/kg × 2

Table 3. *S. pneumoniae* resistance distribution

Resistance		(strains)		
		4 mg/kg bid (%) (N = 52)	6 mg/kg bid (%) (N = 9)	Total (%) (N = 61)
CLSI (PCG)	S	27 (51.9)	3 (33.3)	30 (49.2)
	I	13 (25.0)	4 (44.4)	17 (27.9)
	R	12 (23.1)	2 (22.2)	14 (23.0)
Genotype of penicillin-binding proteins	gPSSP	5 (9.6)	0 (0.0)	5 (8.2)
	gPISP (2x)	23 (44.2)	4 (44.4)	27 (44.3)
	gPISP (1a + 2x)	7 (13.5)	1 (11.1)	8 (13.1)
	gPISP (2x + 2b)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.3)
	gPISP (2b)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)
	gPRSP (1a + 2x + 2b)	14 (26.9)	4 (44.4)	18 (29.5)

S: Susceptible PCG MIC: $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, I: Intermediate PCG MIC: $0.12 - 1 \mu\text{g/mL}$, R: Resistant PCG MIC: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

Table 4. *H. influenzae* resistance type distribution

Resistance		(strains)		
		4 mg/kg bid (%) (N = 54)	6 mg/kg bid (%) (N = 8)	Total (%) (N = 62)
CLSI (ABPC)	S	34 (63.0)	3 (37.5)	37 (59.7)
	I	11 (20.4)	2 (25.0)	13 (21.0)
	R	9 (16.7)	3 (37.5)	12 (19.4)
Genotype of penicillin-binding proteins	gBLNAS	22 (40.7)	1 (12.5)	23 (37.1)
	gLow-BLNAR	4 (7.4)	1 (12.5)	5 (8.1)
	gBLNAR	27 (50.0)	6 (75.0)	33 (53.2)
	gBLPACR-I	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)

S: Susceptible MIC: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, I: Intermediate MIC: $2 \mu\text{g/mL}$, R: Resistant MIC: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

回/日投与群, 6 mg/kg \times 2回/日投与群でそれぞれ 94.7% (18/19), 88.5% (23/26) であり, 両群の有効率に大きな差はなかった (Table 9)。

2) 最終観察判定

有効性解析対象のうち, 180例について最終観察判定を行った (Table 10)。急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎の再発率は, それぞれ 7.8% (12/153), 7.4% (2/27) であった。また, 4 mg/kg \times 2回/日投与群および 6 mg/kg \times 2回/日投与群では 7.1% (11/156), 12.5% (3/24) であった。なお, 6 mg/kg \times 2回/日投与群で再発した 3例は, 全例が反復例であった。

3) 服用性

服用性解析対象について, 投与群別の服用性を示した (Table 11)。両投与群での易服用率は 93.1% (201/216) であった。年齢別では 6歳以上, 3歳以上 6歳未満ではそれぞれ 95.8%, 94.2%, 3歳未満においても 87.9% であり, いずれの年齢においても高い易服用率であった。また本薬剤の苦味のためにほとんど服薬できず「飲めない」と判定された 1例は 3歳未満の症例であり, 6 mg/kg \times 2回/日投与群であった。

4) 細菌学的効果

(1) 投与終了・中止時の細菌学的効果

原因菌ごとの投与終了・中止時の細菌学的効果を示した (Table 12)。「陰性化」および「常在化」した割合を消失率としたが, 「常在化」したものはなかった。投与終了・中止時の細菌学的効果は 4 mg/kg \times 2回/日投与群, 6 mg/kg \times 2回/日投与群でそれぞれ 99.1% (113/114), 100% (19/19) であった。なお, 消失しなかったのは 4 mg/kg \times 2回/日投与群の *H. influenzae* の 1株のみで, ABPC に対して R (耐性) であり, TEM 型の β -ラクタマーゼを産生し, かつ *fts I* 遺伝子変異によるアミノ酸置換を有する gBLPACR-I であった。

(2) 投与 3 日後の細菌学的効果

原因菌ごとの投与 3 日後の細菌学的効果を示した (Table 13)。4 mg/kg \times 2回/日投与群の投与 3 日後の細菌学的効果は 93.0% (106/114) であったが, 6 mg/kg \times 2回/日投与群においては, 投与 3 日後の時点で全菌株が消失した (100.0% (19/19))。

(3) *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の投与終了・中止時の細菌学的効果

S. pneumoniae および *H. influenzae* に対する投与終

Table 5. Causative organism drug susceptibility distribution before administration

Item		MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																	
		≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64
TBPM	frequency	2	25	14	8	8	8	28	13	10	15	2	0	0	0	0	0	0	
	cumulative (%)	1.5	20.3	30.8	36.8	42.9	48.9	69.9	79.7	87.2	98.5	100	100	100	100	100	100	100	
AZM	frequency	0	0	0	0	0	0	0	3	0	7	13	34	20	8	5	4	0	39
	cumulative (%)	0	0	0	0	0	0	0	2.3	2.3	7.5	17.3	42.9	57.9	63.9	67.7	70.7	70.7	100
FRPM	frequency	0	0	0	6	24	12	2	7	10	32	20	10	8	2	0	0	0	0
	cumulative (%)	0	0	0	4.5	22.6	31.6	33.1	38.3	45.9	69.9	85	92.5	98.5	100	100	100	100	100
CFDN	frequency	0	0	0	2	4	2	4	8	35	18	8	12	10	22	7	1	0	0
	cumulative (%)	0	0	0	1.5	4.5	6	9	15	41.4	54.9	60.9	69.9	77.4	94	99.2	100	100	100
CDTR	frequency	0	0	2	21	11	6	12	37	14	20	9	1	0	0	0	0	0	0
	cumulative (%)	0	0	1.5	17.3	25.6	30.1	39.1	66.9	77.4	92.5	99.2	100	100	100	100	100	100	100
CTX	frequency	0	0	1	7	24	5	5	13	21	28	27	1	1	0	0	0	0	0
	cumulative (%)	0	0	0.8	6	24.1	27.8	31.6	41.4	57.1	78.2	98.5	99.2	100	100	100	100	100	100
CAM	frequency	0	0	0	0	0	0	8	2	3	2	2	7	16	38	17	0	0	38
	cumulative (%)	0	0	0	0	0	0	6	7.5	9.8	11.3	12.8	18	30.1	58.6	71.4	71.4	71.4	100
PCG	frequency	0	0	0	0	11	8	18	9	19	10	12	24	9	8	4	1	0	0
	cumulative (%)	0	0	0	0	8.3	14.3	27.8	34.6	48.9	56.4	65.4	83.5	90.2	96.2	99.2	100	100	100
ABPC	frequency	0	0	0	0	2	9	25	8	15	18	13	29	8	5	1	0	0	0
	cumulative (%)	0	0	0	0	1.5	8.3	27.1	33.1	44.4	57.9	67.7	89.5	95.5	99.2	100	100	100	100
AMPC	frequency	0	0	0	0	11	21	9	7	13	14	23	10	9	3	12	1	0	0
	cumulative (%)	0	0	0	0	8.3	24.1	30.8	36.1	45.9	56.4	73.7	81.2	88	90.2	99.2	100	100	100
MEPM	frequency	0	0	5	12	24	10	25	15	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0
	cumulative (%)	0	0	3.8	12.8	30.8	38.3	57.1	68.4	87.2	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PAPM	frequency	1	10	22	10	9	5	16	3	16	14	18	4	4	0	1	0	0	0
	cumulative (%)	0.8	8.3	24.8	32.3	39.1	42.9	54.9	57.1	69.2	79.7	93.2	96.2	99.2	99.2	100	100	100	100

TBPM: tebipenem, AZM: azithromycin, FRPM: faropenem, CFDN: cefdinir, CDTR: cefditoren, CTX: cefotaxime, CAM: clarithromycin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem

了・中止時の細菌学的効果は、それぞれ 100% (61/61), 98.4% (61/62) であり、CLSI 分類における S (感性), I (中等度耐性), R (耐性) の間で消失率に違いは認められなかった (Table 14)。

(4) 反復例または前治療無効例における投与終了・中止時の細菌学的効果

反復例または前治療無効例に該当する症例では、耐性菌 (I+R) の検出率が高く、その割合は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* でそれぞれ 75.0% (9/12), 60.0% (9/15) と過半数を占めていた (Table 15)。反復例または前治療無効例に該当する症例における投与終了・中止時の細菌学的効果は 4 mg/kg \times 2 回/日投与群, 6 mg/kg \times 2 回/日投与群それぞれ、100% (12/12), 100% (15/15) であった。

5) 薬物動態

服薬後 30 分~3 時間の間に 1~3 時点採血を実施した 110 例 (4 mg/kg \times 2 回/日投与群 90 例, 6 mg/kg \times 2 回/日投与群 20 例) について血漿中 TBPM の薬物動態パラメータを算出した結果、4 mg/kg \times 2 回/日投与群, 6 mg/kg \times 2 回/日投与群において C_{\max} はそれぞれ 3.27 ± 1.46

(平均値 \pm 標準偏差), $4.38 \pm 0.80 \mu\text{g}/\text{ml}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ 11.09 ± 1.81 , $16.33 \pm 2.23 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 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 (Table 16)。 T_{\max} および $t_{1/2}$ は用量による違いは認められず、年齢による薬物動態の大きな違いはみられなかった。また、42 例 (4 mg/kg \times 2 回/日投与群 37 例, 6 mg/kg \times 2 回/日投与群 5 例) より投与 1 日後の耳漏を採取し、耳漏中 TBPM 濃度の測定を行い、血漿および耳漏中 TBPM 濃度より血漿中濃度に対する耳漏への移行率を算出した結果、4 mg/kg \times 2 回/日投与群および 6 mg/kg \times 2 回/日投与群それぞれ 0.3~86.1% および 40.5~83.6% であった。

原因菌が検出されかつ TBPM の MIC 測定がされた 56 例 66 株において、PK-PD パラメータを算出した結果、 AUCf/MIC が 4~4,010, $C_{\max\text{f}}/\text{MIC}$ が 0.4~2,580, $T > \text{MIC}$ が 0~100% の範囲であり、いずれも投与終了・中止時の細菌学的効果「あり」で、1 例を除いて臨床効果は有効以上であった。

Table 6. Clinical efficacy at end of treatment

Item			Patient (%)					Efficacy (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Total		
Acute otitis media	4 mg/kg bid	≥ 0.5 < 3	13	22	0	0	35	100.0	
		≥ 3 < 6	31	35	1	1	68	97.1	
		≥ 6 < 16	18	31	1	0	50	98.0	
		subtotal	62 (40.5)	88 (57.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	153	98.0	
	6 mg/kg bid	≥ 0.5 < 3	2	8	1	0	11	90.9	
		≥ 3 < 6	3	6	0	0	9	9/9	
		≥ 6 < 16	2	2	0	0	4	4/4	
		subtotal	7 (29.2)	16 (66.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	24	95.8	
	Total			69 (39.0)	104 (58.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	177	97.7
	Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	≥ 0.5 < 3	0	4	0	0	4	4/4
≥ 3 < 6			1	5	0	1	7	6/7	
≥ 6 < 16			0	9	4	0	13	69.2	
subtotal			1 (4.2)	18 (75.0)	4 (16.7)	1 (4.2)	24	79.2	
6 mg/kg bid		≥ 0.5 < 3	0	3	0	0	3	3/3	
		≥ 3 < 6	0	1	0	0	1	1/1	
		≥ 6 < 16	0	0	2	0	2	0/2	
		subtotal	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	6	4/6	
Total			1 (3.3)	22 (73.3)	6 (20.0)	1 (3.3)	30	76.7	
Total		4 mg/kg bid	subtotal	63 (35.6)	106 (59.9)	6 (3.4)	2 (1.1)	177	95.5
	6 mg/kg bid	subtotal	7 (23.3)	20 (66.7)	3 (10.0)	0 (0.0)	30	90.0	
	Total		70 (33.8)	126 (60.9)	9 (4.3)	2 (1.0)	207	94.7	

Table 7. Clinical efficacy in causative organisms detected at end of administration (at discontinuation)

Item		Patients					Efficacy (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Acute otitis media	4 mg/kg bid	33	44	1	1	79	97.5
	6 mg/kg bid	4	8	0	0	12	100.0
	Total	37	52	1	1	91	97.8
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	1	14	2	1	18	83.3
	6 mg/kg bid	0	2	1	0	3	2/3
	Total	1	16	3	1	21	81.0
Total	4 mg/kg bid	34	58	3	2	97	94.8
	6 mg/kg bid	4	10	1	0	15	93.3
	Total	38	68	4	2	112	94.6

Table 8. Clinical efficacy in confirmed infection by *S. pneumoniae* or *H. influenzae* at end of administration (at discontinuation)

Item		Patients					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
<i>S. pneumoniae</i>	4 mg/kg bid	18	32	2	0	52	96.2
	6 mg/kg bid	1	7	1	0	9	8/9
	Total	19	39	3	0	61	95.1
<i>H. influenzae</i>	4 mg/kg bid	15	35	2	2	54	92.6
	6 mg/kg bid	2	5	1	0	8	7/8
	Total	17	40	3	2	62	91.9

4. 安全性の評価

自覚症状に関する有害事象は、安全性解析対象 215 例中 93 例 136 件に発現した。このうち副作用は 47 例 54 件に認められ、発現率は 4 mg/kg × 2 回/日投与群, 6 mg/kg × 2 回/日投与群, 全体でそれぞれ、21.2% (39/184),

25.8% (8/31), 21.9% (47/215) であり、投与群による違いは認められなかった (Table 17)。臨床検査値異常に関する有害事象は、臨床検査値異常解析対象 211 例中 16 例 16 件に認められ、このうち副作用は 13 例 13 件であった (Table 18)。発現頻度の高い副作用は下痢・軟便であ

Table 9. Clinical efficacy in recurrent or no response to treatment at end of administration (at discontinuation)

Item		Patients					Efficacy (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Acute otitis media	4 mg/kg bid	6	8	0	0	14	100.0
	6 mg/kg bid	6	13	1	0	20	95.0
	Total	12	21	1	0	34	97.1
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	1	3	0	1	5	4/5
	6 mg/kg bid	0	4	2	0	6	4/6
	Total	1	7	2	1	11	72.7
Total	4 mg/kg bid	7	11	0	1	19	94.7
	6 mg/kg bid	6	17	3	0	26	88.5
	Total	13	28	3	1	45	91.1

Table 10. Judgment of recurrence on final observation day

Item		Patients			Recurrence (%)
		Recurrence		Total	
		No	Yes		
Acute otitis media	4 mg/kg bid	125	9	134	6.7
	6 mg/kg bid	16	3	19	15.8
	Total	141	12	153	7.8
Acute rhinosinusitis	4 mg/kg bid	20	2	22	9.1
	6 mg/kg bid	5	0	5	0/5
	Total	25	2	27	7.4
Total	4 mg/kg bid	145	11	156	7.1
	6 mg/kg bid	21	3	24	12.5
	Total	166	14	180	7.8

Table 11. Compliance

Item		Patients						"Easy to take" (%)	
		Very easy to take	Easy to take	Common	Hard to take	Unable to take	Total	Total	
≥ 0.5 < 3	4 mg/kg bid	12	25	3	2	0	42	88.1	87.9
	6 mg/kg bid	10	4	1	0	1	16	87.5	
≥ 3 < 6	4 mg/kg bid	45	26	4	1	0	76	93.4	94.2
	6 mg/kg bid	6	4	0	0	0	10	100.0	
≥ 6 < 16	4 mg/kg bid	34	29	3	0	0	66	95.5	95.8
	6 mg/kg bid	2	4	0	0	0	6	100.0	
Total	4 mg/kg bid	91	80	10	3	0	184	92.9	93.1
	6 mg/kg bid	18	12	1	0	1	32	93.8	

"Easy to take" = (Very easy to take + Easy to take) number of total × 100

り、無形軟便 8.4% (18/215)、泥状便 7.0% (15/215)、水様便 3.3% (7/215)であった。その他の副作用および臨床検査値異常は 2.0% 未満の発現率であった。また、副作用のうち水様便 1件 (6 mg/kg × 2回/日投与群) が重度と判定された。臨床検査値異常では副作用では重度と判定された項目はなく、いずれも軽度であった。

重要な有害事象は 4例 6件発現し、いずれの症例においても臨床試験中止となった。そのうち副作用は発疹の 2例 2件 (4 mg/kg × 2回/日投与群 1件, 6 mg/kg × 2

回/日投与群 1件)であり、咽頭炎および急性中耳炎を合併した症例 (6 mg/kg × 2回/日投与群 1件)、嘔吐および無形軟便を合併した症例 (6 mg/kg × 2回/日投与群 1件) は本剤との因果関係が否定された。

本試験において、死亡例および重篤な有害事象の発現例はなかった。

安全性解析対象 215例のうち、投与開始前 215例、投与終了・中止時 209例、最終観察時 122例で血清中カルニチン濃度の測定を実施した。投与終了・中止時の血清

Table 12. Eradication by pathogen at end of treatment

Causative organism		Strains (%)				Eradication (%)
		Dose	Eradication	Persistence	Total	
Gram (+)	<i>S. pneumoniae</i>	4 mg/kg bid	52	0	52	100.0
		6 mg/kg bid	9	0	9	9/9
	<i>S. pyogenes</i>	4 mg/kg bid	5	0	5	5/5
		6 mg/kg bid	1	0	1	1/1
	<i>S. aureus</i>	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	0	0	0	0/0
Gram (-)	<i>H. influenzae</i>	4 mg/kg bid	53	1	54	98.1
		6 mg/kg bid	8	0	8	8/8
	<i>M. catarrhalis</i>	4 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		6 mg/kg bid	1	0	1	1/1
	Total	4 mg/kg bid	113	1	114	99.1
		6 mg/kg bid	19	0	19	100.0
Total		132	1	133	99.2	

Eradication (%) = number of Eradication/number of total × 100

Table 13. Eradication by pathogen after 3 days

Causative organism		Strains				Eradication (%)
		Dose	Eradication	Persistence	Total	
Gram (+)	<i>S. pneumoniae</i>	4 mg/kg bid	51	1	52	98.1
		6 mg/kg bid	9	0	9	9/9
	<i>S. pyogenes</i>	4 mg/kg bid	4	1	5	4/5
		6 mg/kg bid	1	0	1	1/1
	<i>S. aureus</i>	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	0	0	0	0/0
Gram (-)	<i>H. influenzae</i>	4 mg/kg bid	48	6	54	88.9
		6 mg/kg bid	8	0	8	8/8
	<i>M. catarrhalis</i>	4 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		6 mg/kg bid	1	0	1	1/1
	Total	4 mg/kg bid	106	8	114	93.0
		6 mg/kg bid	19	0	19	100.0
Total		125	8	133	94.0	

Eradication (%) = number of Eradication/number of total × 100

中遊離カルニチン濃度は投与開始前の約 50% 程度であり、投与開始前との差は有意(両側 5%)に低下したが、最終観察時には投与開始前とほぼ同程度の水準まで回復することが確認された。いずれの症例においてもカルニチン低下に伴う低血糖などによると考えられる有害事象は認められなかった。

III. 考 察

小児における急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎の主要原因菌と考えられている *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* のなかで、特に多いものは *S. pneumoniae*, *H. influenzae* であり、その割合は近年増加傾向にある⁸⁾。さらに、近年最も大きな問題と考えられるのが、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* における耐性菌の増加である。1994 年から日本耳鼻咽喉科感染症研究会にて過去 4 回行ってきた全国サーベイランス^{8,9)}の結果、*S.*

pneumoniae の PCG 耐性株 (PISP+PRSP) は 50.1%, 50.9%, 59.6% と増加し、直近のサーベイランスでは 46.1% と減少に転じたものの依然として半数近くを占めている。また *H. influenzae* の ABPC 耐性株 (BLNAR+BLPAR) は 18.3%, 29.2%, 50.3%, 58.7% と大幅に増加しており、今後の動向に十分な注意が必要である。さらに、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* については耐性化していない株においても抗菌薬の感受性低下に影響する遺伝子レベルの解析で、 β -ラクタム系抗菌薬の標的酵素であるペニシリン結合蛋白 (PBP) のアミノ酸置換により薬剤の結合親和性を低下させた菌株が増加していることが示されている¹⁰⁾。この実態を反映し、小児急性中耳炎診療ガイドライン⁴⁾の治療アルゴリズムでは、amoxicillin (AMPC) 常用量で改善しない患者には AMPC 高用量、clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 1:14 製剤、

Table 14. Eradication by *S.pneumoniae* and *H. influenzae* at end of treatment

Causative organism		Strains				Eradication (%)
		Dose	Eradication	Persistence	Total	
<i>S.pneumoniae</i>	S	4 mg/kg bid	27	0	27	100.0
		6 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		Total	30	0	30	100.0
	I	4 mg/kg bid	13	0	13	100.0
		6 mg/kg bid	4	0	4	4/4
		Total	17	0	17	100.0
	R	4 mg/kg bid	12	0	12	100.0
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	14	0	14	100.0
<i>H.influenzae</i>	S	4 mg/kg bid	34	0	34	100.0
		6 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		Total	37	0	37	100.0
	I	4 mg/kg bid	11	0	11	100.0
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	13	0	13	100.0
	R	4 mg/kg bid	8	1	9	8/9
		6 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		Total	11	1	12	91.7

Eradication (%) = number of Eradication/number of total × 100

Table 15. Bacteriological efficacy in recurrentee or no response to treatment at end of administration (at discontinuation)

Item		Bacteriological efficacy		Total	Efficacy	
		Effect	Poor			
<i>S. pneumoniae</i>	S	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	3	0	3	3/3
	I	4 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		6 mg/kg bid	4	0	4	4/4
		Total	6	0	6	6/6
	R	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	3	0	3	3/3
<i>H. influenzae</i>	S	4 mg/kg bid	4	0	4	4/4
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	6	0	6	6/6
	I	4 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		6 mg/kg bid	2	0	2	2/2
		Total	5	0	5	5/5
	R	4 mg/kg bid	1	0	1	1/1
		6 mg/kg bid	3	0	3	3/3
		Total	4	0	4	4/4

あるいは cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 高用量といった一部経口用抗菌薬を通常用量よりも増量する対応策を推奨している。しかし、治療に難渋する反復性中耳炎についてはその対象から除外され、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。

本試験は、臨床推奨用法用量と推定された 4 mg/kg × 2 回/日の臨床効果、細菌学的効果について大規模に検討するとともに、急性中耳炎および急性副鼻腔炎の難治例

を対象として、高用量 6 mg/kg × 2 回/日投与の有効性と安全性を検索する目的で実施したものである。

投与終了・中止時の臨床効果は、4 mg/kg × 2 回/日投与群では急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎、全体でそれぞれ、98.0% (150/153), 79.2% (19/24), 95.5% (169/177)であり、それぞれ非常に高い有効率を示した。この結果は、小児急性中耳炎診療ガイドライン⁴⁾にて推奨されている CVA/AMPC の市販後臨床試験における急性中耳炎に対する有効率(95.5% (400/419))¹¹⁾より高い効果で

Table 16. Pharmacokinetic parameters

Age group	Dose (bid)	Subjects	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)
≧ 6 < 16	4 mg/kg bid	28	0.79 ± 0.34	3.62 ± 1.80	1.14 ± 0.78	12.03 ± 1.54
	6 mg/kg bid	3	0.85 ± 0.25	4.98 ± 0.72	1.01 ± 1.32	18.90 ± 3.05
≧ 3 < 6	4 mg/kg bid	37	0.71 ± 0.16	3.22 ± 0.83	0.94 ± 0.40	10.76 ± 1.74
	6 mg/kg bid	7	0.67 ± 0.18	4.41 ± 0.82	1.02 ± 0.31	16.40 ± 2.19
≧ 0.5 < 3	4 mg/kg bid	24	0.73 ± 0.15	2.92 ± 1.75	1.41 ± 1.00	10.52 ± 1.85
	6 mg/kg bid	9	0.73 ± 0.23	4.15 ± 0.77	0.99 ± 0.23	15.41 ± 1.37
whole	4 mg/kg bid	89	0.74 ± 0.23	3.27 ± 1.46	1.13 ± 0.74	11.09 ± 1.81
	6 mg/kg bid	19	0.73 ± 0.21	4.38 ± 0.80	1.00 ± 0.26	16.33 ± 2.23

Mean ± SD

Table 17. Adverse drug reactions (Subjective symptom/Objective finding)

Item (MeDRA/J V.10.0)		Patients (%)		
		4 mg/kg bid (n = 184)	6 mg/kg bid (n = 31)	Total (n = 215)
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
	Mushy stool	11 (6.0)	4 (12.9)	15 (7.0)
	Loose bowel	16 (8.7)	2 (6.5)	18 (8.4)
	Stools watery	6 (3.3)	1 (3.2)	7 (3.3)
	Stomatitis	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
General disorders and administration site conditions	Thirst	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Nervous system disorders	Headache	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Somnolence	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
Renal and urinary disorders	Dysuria	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Rash	3 (1.6)	1 (3.2)	4 (1.9)

Incidence of adverse event = Incidence cases/subjects evaluable for safety × 100

Table 18. Adverse drug reactions (Abnormal change in laboratory value)

Item (MeDRA/J V.10.0)	Patients (%)		
	4 mg/kg bid (n = 181)	6 mg/kg bid (n = 30)	Total (n = 211)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.5)
Blood urea increased	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
Eosinophil percentage increased	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.5)
White blood cell count	2 (1.1)	1 (3.3)	3 (1.4)
Platelet count increased	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
Protein urine present	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.3)

あった。また、6 mg/kg × 2 回/日投与群においても 95.8% (23/24), 66.7% (4/6), 90.0% (27/30) であり、4 mg/kg × 2 回/日投与群と同様の有効率を示した。6 mg/kg × 2 回/日投与群においては、86.7% (26/30) が反復例または前治療無効例該当症例であり、症例の構成についても重症症例が 76.7% (23/30) と、4 mg/kg × 2 回/日投与群の 57.6% (102/177) と比較して高い割合であったことから、難治例または重症例に対する 6 mg/kg × 2 回/日投与の有用性が示唆された。

細菌学的効果については、投与 3 日後において全体で

94.0% (125/133) の消失率を示し、投与終了・中止時には 4 mg/kg × 2 回/日投与群の *H. influenzae* 1 株を除き、すべて消失した。6 mg/kg × 2 回/日投与群においては投与 3 日後にすべての菌が消失しており、TBPM-PI の即効性が示された。

原因菌として、*S. pneumoniae* が 45.9% (61/133), *H. influenzae* が 46.6% (62/133) 検出され、2 菌種が全体の 92.5% を占めた。そのうち耐性株 (I+R) は、*S. pneumoniae* (PCG に対する) が 50.8% (31/61), *H. influenzae* (ABPC に対する) が 40.3% (25/62) であった。また、

Table 19. Severity score of bulge or otorrhea at start of administration in recurrence or ineffective treatment

Dose (bid)	Severity score of bulge or otorrhea	
	Moderate (4)	Severe (8)
4 mg/kg bid	9 (64.3%)	5 (35.7%)
6 mg/kg bid	6 (30.0%)	14 (70.0%)

遺伝子型による解析においては、*S. pneumoniae* について 91.8% (56/61)、*H. influenzae* についても 62.9% (39/62) が耐性を示した。原因菌検出例における投与終了・中止時の有効率は、4 mg/kg×2回/日投与群の急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ 97.5% (77/79)、83.3% (15/18)、6 mg/kg×2回/日投与群ではそれぞれ 100% (12/12)、2/3 であり、原因菌検出例、非検出例による臨床効果の差はなく、高い臨床効果を示した。また、反復例または前治療無効例に該当する症例においては、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* についてさらに高い割合 (75.0% (9/12)、60.0% (9/15)) で耐性菌 (I+R) が検出されたものの、投与終了・中止時の臨床効果、細菌学的効果ともに非該当例と同様の高い有効率が得られた。

さらに、反復例または前治療無効例に該当する症例のうち、急性中耳炎の重要な所見である鼓膜の膨隆または耳漏が高度 (スコア 8) に認められた症例については、6 mg/kg×2回/日投与を選択された症例が多かった (Table 19)。これらの症例における投与 3 日後の耳漏の消失率は、4 mg/kg×2回/日投与群で 1/5 であったのに対し、6 mg/kg×2回/日投与群では 71.4% (10/14) であり、高い効果が示された。また、反復例かつ前治療無効例の 5 症例においては、いずれの症例も 6 mg/kg×2回/日投与により臨床効果は有効以上であり、すべての症例において再発はなかった。急性中耳炎の症例において、反復例かつ前治療無効例である症例は、外来抗菌薬静注療法を含む注射用抗菌薬治療の適用となる場合も多いと考えられるが、これらの結果から、耳鼻咽喉科における重症例に対し、経口薬による在宅治療も期待できると考えた^{4,12,13)}。

TBPM-PI 細粒の易服用率は 4 mg/kg×2回/日投与群、6 mg/kg×2回/日投与群でそれぞれ 92.9% (171/184)、93.8% (30/32) であった。小児領域で使用されている抗菌薬である Azithromycin (AZM)、cefcapene pivoxil (CFPN-PI)、cefдинир (CFDN) の細粒剤の臨床試験における易服用率は、それぞれ 59.8% (359/600)、63.2% (48/76)、82.2% (60/73) であり、TBPM-PI 細粒剤の易服用率はこれらの薬剤に比べて高く、小児における服用性が良好であり、朝・夕 2 回の投与方法も合わせて高い服薬コンプライアンスが示唆された^{14,15)}。

薬物動態においては、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、母集団薬物動態およ

びベイズ推定により得られた C_{max} および AUC_{0-24h} は、用量の増加に伴った増大が確認され、血漿中濃度推移および薬物動態パラメータに年齢による大きな差はみられなかった。また、血漿中濃度に対する罹患部位である耳漏への移行性は既存のセフェム系抗菌薬と同程度と考えられた。

安全性について、副作用発現率は 4 mg/kg×2回/日投与群、6 mg/kg×2回/日投与群でそれぞれ 21.2%、25.8% で、投与量別に差はなく、また年齢区分においても差は認められなかった。また死亡例、重篤な有害事象の発現はなかった。自覚症状に関する副作用の主なものは下痢・軟便で、投与群合計の発現率は無形軟便 8.4% (18/215)、泥状便 7.0% (15/215)、水様便 3.3% (7/215) で、下痢・軟便としての副作用発現率は 18.6% であった。投与量別の下痢・軟便の副作用発現率はほぼ同程度で、年齢の低下に伴い発現率が増加したものの、臨床上で特に問題となる副作用は認められなかった。また、カルニチン代謝におよぼす影響は、ピボキシル基を有するほかの抗菌薬と同程度で¹⁶⁾、投与終了後およそ 1 週間で回復することを確認した。

以上より、TBPM-PI の 4 mg/kg×2回/日投与により小児における *S. pneumoniae*、*H. influenzae* が原因菌の多くを占める急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する高い有効性と安全性が期待できるものと考えた。また、急性中耳炎における注射用抗菌薬治療の対象となるような反復例や前治療無効例などの難治症例に対しても、6 mg/kg×2回/日投与を行うことで適切な効果が期待できると考えられた。

謝 辞

本臨床試験の実施に際し、ご参加いただいた下記 46 施設の本試験実施医療機関の責任医師 (所属は臨床試験実施当時) の先生方に深謝いたします。

橋本耳鼻咽喉科医院：橋本紘治、上埜耳鼻咽喉科：上埜光紀、北海道社会保険病院 (耳鼻咽喉科)：金谷健史、医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 (耳鼻咽喉科)：堂坂善弘、医療法人社団佐野耳鼻咽喉科：佐野宏行、医療法人社団根本耳鼻咽喉科クリニック：根本聰彦、医療法人社団ていね耳鼻咽喉科クリニック：國分武彦、石狩湾耳鼻科：間口四郎、医療法人アパンドみみ・はな・のど横浜クリニック：横浜優樹、医療法人社団すがぬま耳鼻科クリニック：菅沼俊哉、独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院 (耳鼻咽喉科)：大山健二、医療法人社団芝恵会東浦和耳鼻咽喉科：芝恵美子、みなみ耳鼻咽喉科医院：南定、医療法人社団栄文会坂口耳鼻咽喉科：坂口文雄、医療法人社団西野会西野耳鼻咽喉科：西野裕仁、医療法人社団星川耳鼻咽喉科：星川智英、医療法人社団菅野会菅野耳鼻咽喉科：菅野澄雄、菊名耳鼻咽喉科医院：澤木誠司、医療法人餘薫会おたに耳鼻咽喉科：尾谷良博、酒井耳鼻咽喉科医院：酒井正喜、医療法人徳寿会徳田耳

鼻咽喉科：徳田寿一，耳鼻咽喉科きしもとクリニック：岸本厚，黒部市民病院(耳鼻咽喉科)：丸山裕美子，国立大学法人金沢大学医学部附属病院(耳鼻咽喉科)：伊藤真人，小森耳鼻咽喉科医院：小森貴，公立松任石川中央病院(耳鼻咽喉科)：八木清香，ほりかわクリニック：堀川勲，独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山労災病院(耳鼻咽喉科)：横山道明，和歌山県立医科大学附属病院(耳鼻咽喉科)：藤原啓次，医療法人佑々会しらさぎ台耳鼻咽喉科：林泰弘，社会保険紀南病院(耳鼻咽喉科)：寒川高男，医療法人おだうじ会小田病院(耳鼻咽喉科)：小田幸江，医療法人社団宇野耳鼻咽喉科クリニック：宇野芳史，医療法人社団平田耳鼻咽喉科：平田賢三，国立大学法人山口大学医学部附属病院(耳鼻咽喉科)：山下裕司，耳鼻咽喉科しみず医院：清水敏昭，医療法人社団立英会耳鼻咽喉科クニカ厚南：井上英輝，医療法人社団坂本耳鼻咽喉科：坂本邦彦，おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科：緒方正彦，医療法人すみれ会ひよしくクリニック：日吉正明，医療法人平田耳鼻咽喉科医院：平田昭二，福岡大学病院(耳鼻咽喉科)：山野貴史，今村耳鼻咽喉科医院：今村信秀，医療法人野上耳鼻咽喉科医院：野上兼一郎，医療法人井上耳鼻咽喉科クリニック：井上朝登，たけすえ耳鼻科クリニック：武末淳

文 献

- 1) Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, Shiba T, Kitamura M: In vitro antibacterial activity of LJC11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2010-6
- 2) Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, Ishii Y, Matsumoto T, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organism of respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 203-7
- 3) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 144-51
- 4) 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
- 5) 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. *化学療法の領域* 2002; 18: 70-7
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 鈴木賢二, 黒野裕一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 山中 昇, 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
- 9) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 山中 昇, 馬場駿吉, 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
- 10) 島田 純, 保富宗城, 九鬼清典, 山中 昇, 横田俊平, 満田年宏: 小児上気道感染における気炎菌の分子生物学的検討—急性中耳炎における鼻咽腔の肺炎球菌およびペニシリン結合蛋白遺伝子の検索—. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2000; 103: 552-9
- 11) 杉田麟也, 山中 昇, 工藤典代, 伊藤理恵, 川合基司, 永田 傳, 他: 小児急性中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤(クラバモックス®)小児用ドライシロップの有用性, 安全性の検討. *Jpn J Antibiot* 2007; 60: 221-41
- 12) 林 達哉: 反復する中耳炎への対応. *小児内科* 2007; 39: 80-6
- 13) 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: 103-14
- 14) 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. *日本化学療法学会雑誌* 2007; 55: 268-73
- 15) Tajima T, Kobayashi M, Terashima I, Meguro H, Sunakawa K, Fujii R, et al: Pharmacokinetic and clinical studies with azithromycin (fine granule) in the pediatric field. *Pediatric Study Group of Azithromycin. Jpn J Antibiot* 1995; 48: 1051-73
- 16) 藤井良知, 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

General study of tebipenem pivoxil in children with acute otitis media and acute rhinosinusitis (Phase III)

Shunkichi Baba¹⁾, Kenji Suzuki²⁾, Kyoichi Totsuka³⁾,
Seiji Hori⁴⁾, Kimiko Ubukata⁵⁾ and Keisuke Sunakawa⁶⁾

¹⁾ Nagoya City University Medical School, 1 Mizuho Kawasumi, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology, The Second Hospital, Fujita Health University

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

⁴⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

⁵⁾ Laboratory of Molecular Epidemiology for Infectious Agents, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

⁶⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We assessed efficacy, safety, and drug compliance for a new oral carbapenem antibiotic, TBPM-PI, in pediatric patients with acute otitis media and acute rhinosinusitis. Dosage was 4 mg/kg bid, and, in recurrence or ineffective cases, 6 mg/kg bid based on symptom and severity, for 7 days.

1. Clinical effect: Efficacy in the 4 mg/kg bid group at the end of administration/at discontinuation was 98.0% (150/153) for acute otitis media and 79.2% (19/24) for acute rhinosinusitis, and in the 6 mg/kg bid group 95.8% (23/24) and 4/6.
2. Bacteriological effect: Eradication at the end of administration or at discontinuation was 99.1% (113/114) in the 4 mg/kg bid group and 100% (19/19) in the 6 mg/kg bid group. Causative microorganisms detected were 2 strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, considered primary infective strains in pediatric patients with acute otitis media and acute rhinosinusitis, occupying 92.5% of the whole.
3. Safety: Adverse drug reactions associated with subjective symptoms and objective findings were noted at 21.9% (47/215) and those associated with abnormal changes in laboratory test values at 6.2% (13/211). Common adverse drug reactions were diarrhea and loose stools, noted at 18.6% (40/215). No serious adverse events or adverse drug reactions were seen.
4. Drug compliance: Judgments of "Very easy to take" and "Easy to take" were 93.1% (201/216) in all subjects.

Results suggest sufficient clinical effects of TBPM-PI 4 mg/kg bid administration, on acute otitis media and acute rhinosinusitis and high clinical usefulness 6 mg/kg bid administration in intractable patients, including recurrence or ineffective cases in previous treatment that would be the target of treatment of acute otitis media with injectable antibiotics.