

【原著・臨床】

Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 高用量対照ランダム化二重盲検比較臨床試験（第 III 相試験）

鈴木 賢二¹⁾・馬場 駿吉²⁾・戸塚 恭一³⁾・堀 誠治⁴⁾
生方 公子⁵⁾・中島 光好⁶⁾・砂川 慶介⁷⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科*

²⁾ 名古屋市立大学名誉教授

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⁾ 株式会社浜松シーピーティ研究所

⁷⁾ 北里大学大学院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 12 月 19 日受理）

新規の経口カルバペネム系抗菌薬である tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の小児の急性中耳炎に対する有効性、安全性を検討する目的で、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の高用量を対照とした二重盲検群間比較試験を実施した。

TBPM-PI は 1 回 4 mg/kg (3.5 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満) の 1 日 2 回, CDTR-PI は高用量 (1 回 4.2 mg/kg 以上 6.0 mg/kg 未満) の 1 日 3 回とし、いずれも 7 日間経口投与した。

1. 臨床効果

有効性解析対象 204 例における投与終了・中止時の有効率は、TBPM-PI 投与群が 98.2% (108/110), CDTR-PI 高用量投与群が 92.6% (87/94) であり、TBPM-PI の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。

2. 細菌学的効果

有効性解析対象 204 例のうち 125 例から 138 株の原因菌が検出された。投与 3 日後の菌消失率は、TBPM-PI 投与群 98.2% (55/56), CDTR-PI 高用量投与群が 80.3% (53/66) であった。投与終了・中止時の菌消失率は、TBPM-PI 投与群が 100% (69/69), CDTR-PI 高用量投与群が 98.5% (64/65) であった。

3. 安全性

安全性解析対象 212 例における自覚症状に関する副作用発現率は、TBPM-PI 投与群が 15.3% (17/111), CDTR-PI 高用量投与群が 13.9% (14/101) であった。また、臨床検査値に関する副作用発現率は、TBPM-PI 投与群が 1.8% (2/109), CDTR-PI 高用量投与群が 7.4% (7/94) であった。

以上の結果より、TBPM-PI の 1 回 4 mg/kg, 1 日 2 回 7 日間投与は、小児の急性中耳炎に対して、高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: acute otitis media, double blind trial, tebipenem pivoxil, cefditoren pivoxil, oral carbapenem

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、明治製薬株式会社により開発された経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PI は、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したプロドラッグであり (Fig. 1), その経口吸収性は、既存の多くの経口 β-ラクタム系抗菌薬に比べて優れている。現在、臨床で使用されているカルバペネム系抗菌薬は

すべて注射薬であるため、TBPM-PI は唯一の経口薬となる。TBPM はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの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¹⁾。また、ペニシリン

*愛知県名古屋市市中川区尾頭橋 3-6-10

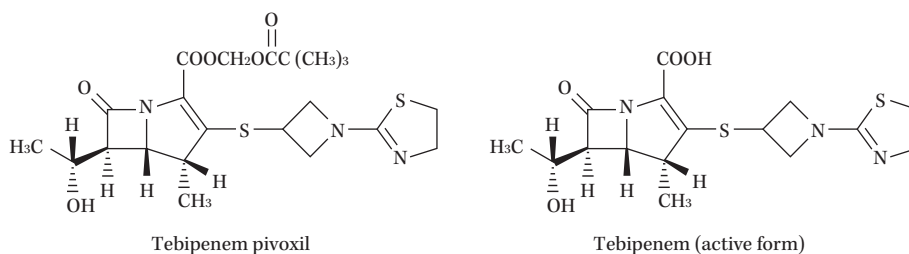


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

耐性あるいはマクロライド耐性の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有する²⁾。

本邦では、特に小児の細菌感染症において *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の耐性化が問題となっており、既存の経口抗菌薬では改善しない遷延例や反復例などの難治例が増加し、入院での治療あるいは外来での注射用抗菌薬による治療例もみられている。このように、耐性菌を含む *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を原因菌とする小児の細菌感染症に対する外来治療のニーズを勘案し、TBPM-PIの小児における開発が実施された。

小児臨床第II相試験では、pharmacokinetics (PK) /pharmacodynamics (PD) の概念を応用して、成人の臨床推奨用法用量からの体重換算と原因菌のMIC分布を考慮し、用法用量を1回4 mg/kgもしくは1回6 mg/kgの1日2回投与と設定し、中耳炎および呼吸器感染症を対象とした有効性、安全性の検討を行った。その結果、いずれの用法用量においても高い有効率および菌消失率を示すとともに、安全性上の問題はなかったことから、TBPM-PIの小児における臨床推奨用法用量は1回4 mg/kgの1日2回投与と判断された。

その後、小児臨床第III相試験において、中耳炎および鼻副鼻腔炎、ならびに肺炎を対象とした一般臨床試験を実施し、臨床推奨用法用量とした1回4 mg/kgの1日2回投与の妥当性と、反復例や前治療無効例などの難治例に対して症状、程度に応じて1回6 mg/kgを1日2回投与した場合の有効性、安全性および服用性を検討した。その結果、いずれの疾患においても1回4 mg/kgの1日2回投与で高い有効性が確認され、難治例に対しても1回6 mg/kgの1日2回投与により高い有効性が確認された。安全性に関しては、主な副作用は他の経口抗菌薬と同様に下痢・軟便であり、3歳未満において発現率が高い傾向が認められたものの臨床上で特に問題となる事象は認められなかった。また、服用性に関しては、全体で92.6%が飲みやすいとの結果であり、両投与群ともに良好であった。したがって、TBPM-PIの小児における臨床推奨用法用量は1回4 mg/kgの1日2回投与であり、必要に応じて1回6 mg/kgの1日2回投与も有用であると考えられた。

以上の結果をふまえ、TBPM-PIの臨床推奨用法用量である1回4 mg/kgの1日2回投与における有効性および安全性を客観的に評価することを目的として、cefditoren pivoxil

(CDTR-PI) の高用量投与を対照とした二重盲検群間比較試験を実施したので、その結果を報告する。

なお、本試験は各施設の臨床試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)」ならびに試験実施計画書を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1. 対象

本試験は、2007年3月から2008年1月までの期間に全国42施設で実施された。

年齢は生後6カ月以上16歳未満、体重が7 kgより大きく28 kg以下とし、性別、入院・外来の別は不問とした。

対象疾患は、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾における中等症以上の急性中耳炎とし、「耳痛、発熱、啼泣・不機嫌のうち、1症状(徴候)以上認められる」、「耳漏がない場合は発赤/黄変かつ膨隆が認められ、耳漏がある場合は発赤/黄変かつ粘膿性の耳漏が認められる」の2項目を満たす患者を選択した。

なお、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有す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。

2. 同意の取得

本試験への組み入れにあたっては、代諾者に対し、説明文書を手渡したうえで十分に説明した後、患者の本試験への参加について、代諾者の自由意思による同意を文書で得た。なお、7歳以上の患者の場合には、患者本人からも文書もしくは口頭でのインフォームド・アセントを取得した。

3. 試験薬剤

被験薬としてTBPM-PI細粒(1 g中にTBPM-PIを100 mg(力価)含有する細粒)、対照薬としてCDTR-PI細粒(1 g中にCDTR-PIを100 mg(力価)含有する細粒)を用いた。また、プラセボとしてTBPM-PIプラセボ細粒(TBPM-PI実薬細粒と外見上識別不能な細粒)を用いた。

なお、本試験に使用したTBPM-PI細粒、TBPM-PIプラセボ細粒およびCDTR-PI細粒は、明治製菓株式会社

Treatment group	Administration time		
	Morning	Noon	Evening
Tebipenem	●	○	●
Cefditoren	■	■	■

● tebipenem pivoxil, ○ tebipenem pivoxil placebo, ■ high-dose cefditoren pivoxil

Fig. 2. Dosage schedule.

社より提供を受けた。

4. 薬剤の割付け

薬剤割付け責任者は、TBPM-PI 投与群 2 例および CDTR-PI 高用量投与群 2 例の計 4 例を 1 組とした無作為割付けを行った。薬剤割付け表およびマスキングが施された正副 2 部のエマージェンシー・キー・テーブルは、薬剤割付け責任者および医学専門家が開錠時まで厳重に保管した。試験薬の外見上の識別不能性の確認・保証は薬剤割付け責任者が行った。

5. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

1 日投与量は、TBPM-PI 投与群が TBPM-PI 1 回 4 mg/kg (3.5 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満) を 1 日 2 回、CDTR-PI 高用量投与群が CDTR-PI の高用量 (1 回 4.2 mg/kg 以上 6.0 mg/kg 未満) を 1 日 3 回とした。1 日投与量の内容について示した (Fig. 2)。

2) 投与期間

TBPM-PI 投与群、CDTR-PI 高用量投与群ともに 7 日間投与とした。ただし、3 日間 (服薬回数として 7 回) 以上投与されており、本試験実施医療機関の責任医師または分担医師により治療目的が達成されたと判断された場合は、投与を終了できるものとした。また、同意が撤回された場合、重篤な有害事象が発現した場合、試験薬投与期間中に併用禁止薬もしくは併用禁止療法を併用した場合、責任医師または分担医師が中止すべきと判断した場合は、投与を中止することとした。

3) 投与方法

患者の体重に合致した試験薬を 1 日 3 回、原則として、朝・昼・夕食後経口投与した。

6. 併用禁止薬および併用禁止療法

安全性に対する配慮から、バルプロ酸製剤および他の開発中の薬剤・医療機器の併用を禁止した。

また、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある他の抗菌薬、人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、粘液溶解剤の併用を禁止した。

ただし、副腎皮質ステロイドについては、試験薬投与開始 2 週間前から使用し、用法・用量を変更しなければ併用可能とし、解熱鎮痛薬については、頓服での使用は可能とした。

その他、本試験の有効性評価に影響を及ぼす可能性の

ある療法として、併用禁止薬を含有するネブライザー、細菌学的検査以外の目的での外科的処置、鼓室洗浄、鼻洗浄、鼓膜換気チューブ留置、プレッツ置換法、ヤミックス療法の併用を禁止した。

7. 観察、検査、調査項目

1) 患者の背景調査

本試験開始前に、性別、生年月日、身長、体重、入外区分、感染症診断名および重症度、原疾患に関連する既往歴および手術歴、基礎疾患・合併症、平熱、発熱 (発症) から受診までの時間経過、アレルギー既往、過去 12 カ月以内の急性中耳炎の感染状況、試験薬投与開始前 7 日間の前治療歴および治療状況について調査した。

2) 臨床症状・所見

投与開始前、投与 3 日後、投与終了・中止時、最終観察日 (投与終了 7~14 日後) に、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾に基づき、全身徴候または症状として「耳痛」、「発熱」、「啼泣・不機嫌」、鼓膜所見として耳漏がない場合には「発赤/黄変」および「膨隆」、耳漏がある場合には「発赤/黄変」および「耳漏」の項目について観察・判定することを原則とした。スコアリングの方法を示した (Table 1)。

重症度は、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾に従い、「軽症」、「中等症」、「重症」の 3 段階で判定した。なお、3 歳未満は 3 点を加算した。

3) 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、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 の検査を実施することを原則とした。また、尿検査 (蛋白、糖、ウロビリノゲン) については可能な症例で実施することとした。

異常変動の有無は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁴⁾に準じて判定し、異常変動と判定された場合は有害事象とみなした。

4) 細菌学的検査

中耳貯留液または耳漏については投与開始前、投与 3 日後 (鼓膜が穿孔し耳漏が観察される場合)、投与終了・中止時 (検体がある場合)、最終観察日 (再発が疑われる場合)、上咽頭ぬぐい液については投与開始前、投与 3 日後、投与終了・中止時、最終観察日 (再発が疑われる場合) に細菌学的検査を実施することを原則とした。

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

(1) Clinical	
Otalgia	0: None, 1: Slight, 2: Severe
Fever ^{a)}	0: < 37.0°C, 1: ≥ 37.0–≤ 37.9°C, 2: ≥ 38.0°C
Crying/irritation ^{b)}	0: None, 1: Present
^{a)} Patient's normal temperature (NT) exceeds 37.0°C, 0: NT, 1: < NT + 1.0°C, 2: ≥ NT + 1.0°C	
^{b)} Patient unable to report otalgia, double the crying/irritation score.	
(2) Tympanic membrane	
No ear discharge	
Bulging	0: None, 4: Slight (part of tympanic membrane), 8: Severe (bulging of total tympanic membrane)
Erythema/yellow	0: None, 2: Slight (part of tympanic membrane), 4: Severe (total tympanic membrane)
Ear discharge or middle ear effusion by myringotomy	
Otorrhea	0: None, 4: Muco purulent, small amount (tympanic membrane observed), 8: Muco purulent, moderate or large amount (tympanic membrane not observed)
Erythema/yellow	0: None, 2: Slight (part of tympanic membrane), 4: Severe (total tympanic membrane)

採取された検体は、北里大学北里生命科学研究所において、分離された細菌の菌種の同定、菌量の測定および寒天平板希釈法による薬剤感受性測定、塗抹検鏡、polymerase chain reaction (PCR) 法による細菌およびウイルスの検索、PCR 法による *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の検索が実施された。

なお、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁵⁾に基づき、それぞれ penicillin G (PCG) および ampicillin (ABPC) に対する薬剤感受性により、S (感性)、I (中等度耐性) および R (耐性) に分類した。また、PCR 法^{6,7)}を用いて解析された遺伝子型により、*S. pneumoniae* は gPSSP, gPISP および gPRSP, *H. influenzae* は gBLNAS, gLow-BLNAR, gBLNAR および gBLPACR-II に分類した。

5) 血漿中薬物濃度測定

試験薬投与開始日から投与終了日までのいずれか一日の朝または夕服用薬後に可能な症例において、試験薬服薬 1~3 時間後の間で 1~5 回の採血を実施した。採取された検体は、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、東京) において、LC-MS/MS 法にて TBPM または CDTR-PI の活性本体である CDTR の血漿中濃度が測定された。

6) 有害事象

試験薬の投与開始から投与終了・中止時までに (最終観察対象症例は最終観察日まで) 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)、症状または病気のこととし、試験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

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」⁴⁾に従い、「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することとした。

8. 有効性の判定

1) 臨床効果

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁴⁾に基づき、投与終了・中止時の臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の 5 段階で判定した。

2) 感染症の再発

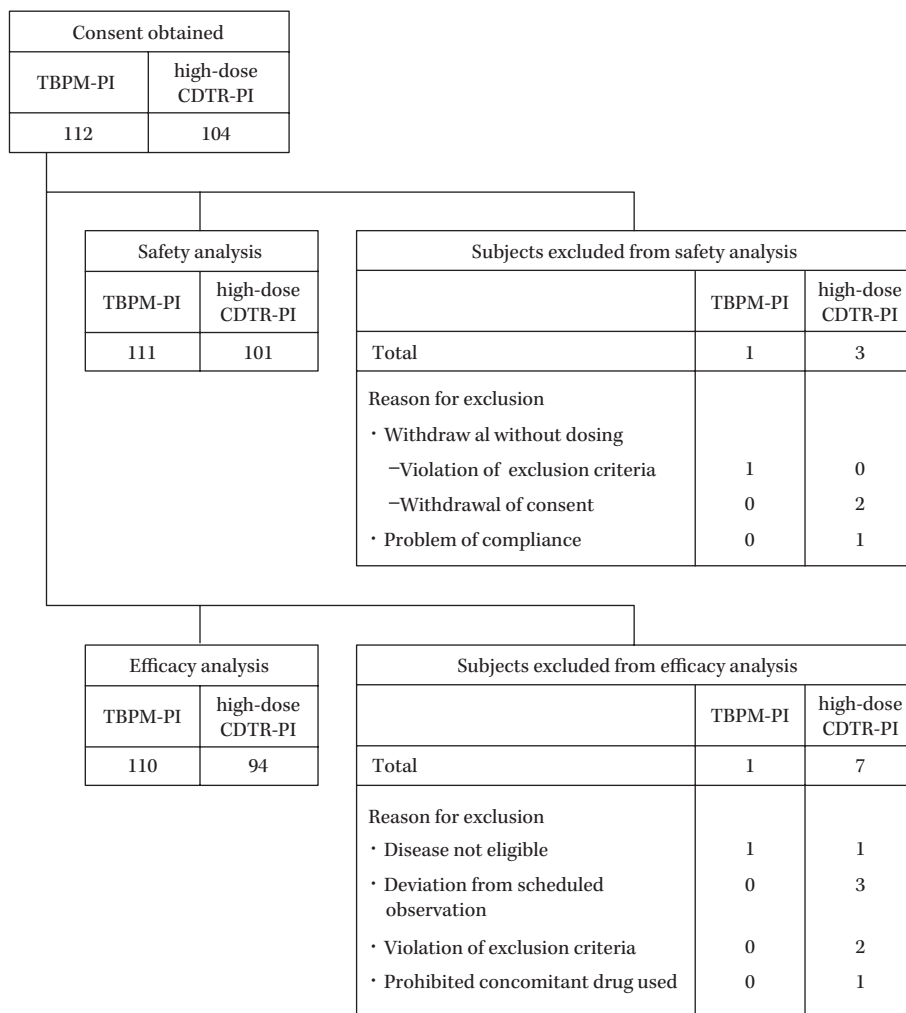
投与終了時の臨床効果が認められ、他の抗菌薬の追加投与の必要性がないと判断された症例において、最終観察日の自他覚所見から新たな抗菌薬の投与は必要ないと判定された場合は「再発なし」、新たな抗菌薬の投与を必要とするような症状・徴候が再出現した場合は「再発あり」とし、併用禁止薬もしくは併用禁止療法の使用等により判定できない場合は「判定不能」とした。

3) 細菌学的効果

(1) 原因菌

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* が中耳貯留液または耳漏から検出された場合は原因菌とした。*Staphylococcus aureus* に関しては中耳貯留液または耳漏から白血球浸潤像を伴って検出され、同一時点の上咽頭ぬぐい液からも検出された場合に原因菌とした。

また、投与開始前の中耳貯留液または耳漏から PCR 法により非定型の病原体またはウイルスが検出された場合は、それらを起炎性のある病原微生物として取り扱った。



TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Fig. 3. Subjects analyzed.

(2) 細菌学的効果

投与3日後および投与終了・中止時における原因菌の消長を「陰性化（推定消失）」、「存続」、「判定不能」の3分類で判定し、「陰性化（推定消失）」を「消失」として取り扱った。なお、各観察時期において耳漏および膨隆の評価がされていない場合や、耳漏または膨隆のスコアが「4」以上だが中耳貯留液または耳漏が採取されていない場合の細菌学的効果、投与終了・中止時の臨床効果が「判定不能」であった症例の投与終了・中止時の細菌学的効果は「判定不能」とした。

(3) 投与後出現菌の有無およびその判別

投与終了・中止時および最終観察日において、投与後出現菌（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）または再感染菌（投与終了時に陰性化し最終観察日に再出現した原因菌）の有無を判定した。

9. 有害事象の判定

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」⁴⁾に従い、「軽度」、「中等度」、「重度」の3

段階で判定した。試験薬との因果関係は、「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段階で判定した。副作用とは、因果関係「関連なし」以外と判定された有害事象とした。

なお、下痢・軟便の有害事象においては、可能な限り集中測定機関（株式会社三菱化学ビーシーエル）にてロタウイルスおよびノロウイルスを検査し、陽性的場合には「関連なし」とした。

10. 症例の取り扱いと固定

本試験実施医療機関の責任医師または分担医師が各評価項目を判定した後、試験終了後に多施設での判定を統一する目的で設置した評価委員会（効果判定委員会）を開催した。効果判定委員会は事前に取り決められた効果判定委員により構成され、症例またはデータの採否、臨床効果判定および再発判定の妥当性、原因菌および投与後出現菌の判定、細菌学的効果の判定が検討された。効果判定委員会において指摘事項が生じた場合は、責任医師または分担医師が指摘内容を考慮したうえで、最終判

Table 2-1. Patient profiles

Patient profiles		Number of cases (%)			Test ^{a)}
		TBPM-PI	high-dose CDTR-PI	Total	
Number of subjects analyzed		110	94	204	
Gender	Male	50 (45.5)	47 (50.0)	97 (47.5)	Fisher p = 0.5744
	Female	60 (54.5)	47 (50.0)	107 (52.5)	
Age (yr)	≥ 0.5 - < 3	35 (31.8)	33 (35.1)	68 (33.3)	Fisher p = 0.4158
	≥ 3 - < 6	53 (48.2)	49 (52.1)	102 (50.0)	
	≥ 6	22 (20.0)	12 (12.8)	34 (16.7)	
	Mean SD	4.16 2.15	3.87 2.02	4.03 2.09	t p = 0.3238
Body weight (kg)	> 7 - ≤ 10	12 (10.9)	10 (10.6)	22 (10.8)	Fisher p = 0.8607
	> 10 - ≤ 14	32 (29.1)	32 (34.0)	64 (31.4)	
	> 14 - ≤ 20	51 (46.4)	42 (44.7)	93 (45.6)	
	> 20 - ≤ 28	15 (13.6)	10 (10.6)	25 (12.3)	
	Mean SD	15.75 4.80	15.15 4.32	15.47 4.59	t p = 0.3494
Body height (cm)	< 80	11 (10.0)	10 (10.6)	21 (10.3)	Fisher p = 0.5198
	≥ 80 - < 100	42 (38.2)	45 (47.9)	87 (42.6)	
	≥ 100 - < 120	45 (40.9)	31 (33.0)	76 (37.3)	
	≥ 120	12 (10.9)	8 (8.5)	20 (9.8)	
	Mean SD	99.02 15.76	97.45 13.91	98.30 14.92	t p = 0.4556
Severity of infection	Moderate Severe	31 (28.2) 79 (71.8)	19 (20.2) 75 (79.8)	50 (24.5) 154 (75.5)	Fisher p = 0.1964
Normal body temperature (°C)	≤ 36.9 ≥ 37.0 - ≤ 37.4 ≥ 37.5	110 (100.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	91 (96.8) 3 (3.2) 0 (0.0)	201 (98.5) 3 (1.5) 0 (0.0)	Fisher p = 0.0961
Time elapsed since fever onset (hr)	≤ 24 > 24 - < 48 ≥ 48	82 (74.5) 17 (15.5) 11 (10.0)	75 (79.8) 10 (10.6) 9 (9.6)	157 (77.0) 27 (13.2) 20 (9.8)	Fisher p = 0.6295
Type of infection 1	Single Mixed Unknown	58 (52.7) 6 (5.5) 46 (41.8)	55 (58.5) 6 (6.4) 33 (35.1)	113 (55.4) 12 (5.9) 79 (38.7)	Fisher p = 0.6125
Type of infection 2	Microbial Viral + Microbial Atypical + Microbial Atypical + Viral + Microbial	101 (91.8) 8 (7.3) 1 (0.9) 0 (0.0)	85 (90.4) 8 (8.5) 1 (1.1) 0 (0.0)	186 (91.2) 16 (7.8) 2 (1.0) 0 (0.0)	Fisher p = 0.8989

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Fisher: Fisher's exact test, t: Student's t-test

定した。

すべての症例のデータが固定された後、薬剤割付け責任者により薬剤割付け表が開封された。

11. 評価項目

有効性に関する主要評価項目は、「投与終了・中止時の臨床効果」とした。また、副次評価項目は、「*S. pneumoniae* 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」、「投与3日後および投与終了・中止時の細菌学的効果」、「*S. pneumoniae* に対する投与3日後および投与終了・中止時の細菌学的効果」、「最終観察日における感染症の再発」とした。

安全性に関する主要評価項目は、「副作用(自覚症状、臨床検査値異常変動)」、副次評価項目は、「有害事象(自

他覚症状、臨床検査値異常変動)」とした。

12. 統計解析

人口統計学および他の基準値の特性について、投与群ごとに集計し、各因子のカテゴリ化については開鍵前に決定した。

有効性に関する主要評価項目については、有効性解析対象集団において臨床効果が「著効」または「有効」と評価された症例の割合を有効率として投与群ごとに算出し、その95%信頼区間を求めた。また、投与群間の有効率の差(TBPM-PI投与群 - CDTR-PI高用量投与群)とその95%信頼区間を求め、差の95%信頼区間の下限値が-10%を下回らなければ、TBPM-PIのCDTR-PI高用量に対する非劣性が検証できたものと判定した。

Table 2-2. Patient profiles

Patient profiles		Number of cases (%)			Test ^{a)}
		TBPM-PI	high-dose CDTR-PI	Total	
Number of subjects analyzed		110	94	204	
<i>S. pneumoniae</i> infection	Yes	31 (28.2)	33 (35.1)	64 (31.4)	Fisher p = 0.2944
	No	79 (71.8)	61 (64.9)	140 (68.6)	
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> infection (CLSI: PCG) ^{b)}	Yes	15 (13.6)	18 (19.1)	33 (16.2)	Fisher p = 0.3416
	No	95 (86.4)	76 (80.9)	171 (83.8)	
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> infection (PCR) ^{c)}	Yes	28 (25.5)	32 (34.0)	60 (29.4)	Fisher p = 0.2178
	No	82 (74.5)	62 (66.0)	144 (70.6)	
<i>H. influenzae</i> infection	Yes	33 (30.0)	28 (29.8)	61 (29.9)	Fisher p = 1.0000
	No	77 (70.0)	66 (70.2)	143 (70.1)	
Medical history	Yes	73 (66.4)	57 (60.6)	130 (63.7)	Fisher p = 0.4654
	No	37 (33.6)	37 (39.4)	74 (36.3)	
Underlying disease and/or complication	Yes	93 (84.5)	76 (80.9)	169 (82.8)	Fisher p = 0.5770
	No	17 (15.5)	18 (19.1)	35 (17.2)	
History of allergy	Yes	37 (33.6)	26 (27.7)	63 (30.9)	Fisher p = 0.3669
	No	73 (66.4)	68 (72.3)	141 (69.1)	
Previous antimicrobials ^{d)}	Yes	29 (26.4)	19 (20.2)	48 (23.5)	Fisher p = 0.3247
	No	81 (73.6)	75 (79.8)	156 (76.5)	
Previous antimicrobials ^{d)} for current episode	Yes	7 (6.4)	7 (7.4)	14 (6.9)	Fisher p = 0.7877
	No	103 (93.6)	87 (92.6)	190 (93.1)	
Recurrent case	Yes	14 (12.7)	8 (8.5)	22 (10.8)	Fisher p = 0.3727
	No	96 (87.3)	86 (91.5)	182 (89.2)	
Unresponsive to previous antimicrobials ^{d)}	Yes	6 (5.5)	4 (4.3)	10 (4.9)	Fisher p = 0.7556
	No	104 (94.5)	90 (95.7)	194 (95.1)	
Recurrent case and/or unresponsive to previous antimicrobials ^{d)}	Yes	20 (18.2)	10 (10.6)	30 (14.7)	Fisher p = 0.1655
	No	90 (81.8)	84 (89.4)	174 (85.3)	
Concomitant drugs	Yes	64 (58.2)	54 (57.4)	118 (57.8)	Fisher p = 1.0000
	No	46 (41.8)	40 (42.6)	86 (42.2)	
Prophylactic administration of antituberculous	Yes	9 (8.2)	13 (13.8)	22 (10.8)	Fisher p = 0.2579
	No	101 (91.8)	81 (86.2)	182 (89.2)	

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Fisher: Fisher's exact test

^{b)}Infection with *S. pneumoniae*, MIC to penicillin G \geq 0.125 μ g/mL

^{c)}Infection with *S. pneumoniae*, genotype classified as gPISP or gPRSP

^{d)}Within 7 days before treatment

安全性に関する主要評価項目については、安全性解析対象集団において副作用の種類（項目）とその程度の頻度分布を投与群ごとに求め、副作用を発現した症例の割合を発現率として投与群ごとに算出し、その95%信頼区間を求めた。また、投与群間の発現率の差（TBPM-PI投与群 - CDTR-PI高用量投与群）とその95%信頼区間を求めた。

副次評価項目およびその他の項目についての解析は、それぞれ主要評価項目に準じて実施した。

なお、検定を実施する場合、原則として有意水準は両側5%、信頼係数は両側95%、非劣性限界値(Δ)は-10%とした。

II. 結 果

1. 症例構成

有効性および安全性の解析対象集団の内訳および解析

除外理由を示した（Fig. 3）。

同意を取得した216例のうち試験実施計画書に適合した有効性解析対象集団は204例（TBPM-PI投与群：110例、CDTR-PI高用量投与群：94例）であった。また、安全性解析対象集団は212例（TBPM-PI投与群：111例、CDTR-PI高用量投与群：101例）であった。

2. 患者背景

有効性解析対象集団204例における患者背景因子を検討した（Table 2）。

性別は、TBPM-PI投与群では男児が45.5%（50/110）、女児が54.5%（60/110）とやや女児が多かったが、CDTR-PI高用量投与群ではいずれの性も50.0%（47/94）であった。年齢は、両投与群ともに6歳未満が多く、TBPM-PI投与群では80.0%（88/110）、CDTR-PI高用量投与群では87.2%（82/94）を占めていた。また、感染症重症度は、

Table 2-3. Patient profiles

Pretherapy clinical signs and symptoms		Number of cases (%)			Test ^{a)}
		TBPM-PI	high-dose CDTR-PI	Total	
Number of subjects analyzed		110	94	204	
Body temperature (°C)	< 37.0	40 (36.4)	26 (27.7)	66 (32.4)	Fisher p = 0.3339
	≥ 37.0 - ≤ 37.9	45 (40.9)	40 (42.6)	85 (41.7)	
	≥ 38.0	25 (22.7)	28 (29.8)	53 (26.0)	
	Mean	37.41	37.51	37.46	t p = 0.3760
	SD	0.85	0.86	0.85	
Otagia	Score	0	10 (9.1)	7 (7.4)	Fisher p = 0.8754
		1	66 (60.0)	59 (62.8)	
		2	25 (22.7)	24 (25.5)	
		Unknown	9 (8.2)	4 (4.3)	
Fever	Score	0	52 (47.3)	37 (39.4)	Fisher p = 0.4982
		1	40 (36.4)	41 (43.6)	
		2	18 (16.4)	16 (17.0)	
Crying/irritation	Score	0	37 (33.6)	20 (21.3)	Fisher p = 0.0487
		1	64 (58.2)	70 (74.5)	
		2	9 (8.2)	4 (4.3)	
Erythema/yellow	Score	2	23 (20.9)	25 (26.6)	Fisher p = 0.4082
		4	87 (79.1)	69 (73.4)	
Bulging	Score	0	18 (16.4)	13 (13.8)	Fisher p = 0.9013
		4	26 (23.6)	23 (24.5)	
		8	66 (60.0)	58 (61.7)	
Otorrhea	Score	0	92 (83.6)	81 (86.2)	Fisher p = 0.2429
		4	11 (10.0)	4 (4.3)	
		8	7 (6.4)	9 (9.6)	
Bulging + Otorrhea	Score	4	37 (33.6)	27 (28.7)	Fisher p = 0.5451
		8	73 (66.4)	67 (71.3)	

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Fisher: Fisher's exact test, t: Student's t-test

重症の占める割合が高く、TBPM-PI投与群では71.8% (79/110)、CDTR-PI高用量投与群では79.8% (75/94)であった。難治例である反復例または前治療無効例に該当する症例は、TBPM-PI投与群では18.2% (20/110)、CDTR-PI高用量投与群では10.6% (10/94)であり、TBPM-PI投与群においてやや多かった。なお、患者はすべて外来患者であった。

有意水準両側5%で投与群間に不均衡が認められた項目は、開始前の臨床症状・所見の「啼泣・不機嫌」(Fisherの直接確率: $p=0.0487$)のみであったが、本項目は、投与終了・中止時の臨床効果に影響を及ぼさないことが確認されていた。

投与開始時における原因菌の検出例数および菌株数は、TBPM-PI投与群が64例70株、CDTR-PI高用量投与群が61例68株であり、原因菌の内訳は、*S. pneumoniae* 65株、*H. influenzae* 61株、*M. catarrhalis* 7株、*S. pyogenes* 4株および*S. aureus* 1株であった。

*S. pneumoniae*の内訳は、PCG感受性による分類ではS: 47.7% (31/65)、I: 23.1% (15/65) および R: 29.2% (19/65) であり、耐性菌 (I+R) の割合は52.3% (34/65) で

あった。なお、遺伝子型別分類では、gPSSP: 6.2% (4/65)、gPISP: 55.4% (36/65) および gPRSP: 38.5% (25/65) であり、耐性菌 (gPISP+gPRSP) の割合は93.8% (61/65) に及んでいた。

一方、*H. influenzae*の内訳は、ABPC感受性による分類ではS: 49.2% (30/61)、I: 23.0% (14/61) および R: 27.9% (17/61) であり、耐性菌 (I+R) の割合は50.8% (31/61) であった。なお、遺伝子型別分類では、gBLNAS: 42.6% (26/61)、gLow-BLNAR: 6.6% (4/61)、gBLNAR: 47.5% (29/61)、gBLPACR-II: 3.3% (2/61) であった。

原因菌に対するTBPMおよびCDTRのMICの範囲は、それぞれ0.002~1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.008~8 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀値はともに0.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、TBPMはmeropenem (MEPM)と同程度の最も高い感受性を示した (Table 3)。また、*S. pneumoniae*に対するTBPMおよびCDTRのMICの範囲は、それぞれ0.002~0.125 $\mu\text{g/mL}$ 、0.016~8 $\mu\text{g/mL}$ であり、MIC₉₀値はそれぞれ0.063 $\mu\text{g/mL}$ および1 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、*H. influenzae*に対するTBPMおよびCDTRのMICの範囲は、それぞれ

Table 3. Causative-organism drug susceptibility

Tested drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 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	138	0	19	16	8	10	9	33	10	12	14	7	0	0	0	0	0	0	0	0.002-1	0.063	0.5
AZM	138	0	0	0	0	0	0	0	5	3	18	17	19	15	10	2	3	4	42	0.125-64<	4	> 64
FRPM	138	0	0	0	7	23	8	6	3	19	32	9	6	12	13	0	0	0	0	0.008-8	0.5	4
CFDN	138	0	0	0	0	4	0	3	7	33	23	3	7	11	23	16	7	1	0	0.016-64	0.5	16
CDTR	138	0	0	0	6	22	9	5	28	30	25	12	0	0	1	0	0	0	0	0.008-8	0.125	0.5
CTX	138	0	0	0	10	19	5	6	7	22	19	43	5	1	0	1	0	0	0	0.008-16	0.25	1
CAM	138	0	0	0	0	0	1	11	5	1	0	8	4	17	29	18	4	1	39	0.031-64<	8	> 64
PCG	138	0	0	0	0	5	7	23	2	7	18	15	21	6	6	14	13	0	1	0.016-64<	1	32
ABPC	138	0	0	0	0	4	7	17	10	25	12	13	31	7	3	7	1	0	1	0.016-64<	0.5	4
AMPC	138	0	0	0	0	3	19	14	5	7	31	20	10	7	5	4	9	3	1	0.016-64<	0.5	16
MEPM	138	0	3	4	10	23	10	29	12	20	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0.002-1	0.063	0.5
PAPM	138	0	7	23	15	3	13	13	2	10	7	9	20	11	5	0	0	0	0	0.002-8	0.063	4

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

Table 4. Causative-organism susceptibility to tebipenem and cefditoren

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)														Test ^{a)}	
			≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8		> 8
TBPM	TBPM-PI	70	0	7	10	4	6	4	13	8	6	9	3	0	0	0	0	U
	high-dose CDTR-PI	68	0	12	6	4	4	5	20	2	6	5	4	0	0	0	0	p = 0.4234
CDTR	TBPM-PI	70	0	0	0	4	11	4	4	14	18	9	5	0	0	1	0	U
	high-dose CDTR-PI	68	0	0	0	2	11	5	1	14	12	16	7	0	0	0	0	p = 0.3339

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren

^{a)}U: Mann-Whitney's U-test

0.031~1 $\mu\text{g/mL}$, 0.008~1 $\mu\text{g/mL}$ であり, MIC₉₀ 値はそれぞれ 1 $\mu\text{g/mL}$ および 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。

なお, TBPM および CDTR に対する感受性において, 有意水準両側 5% で投与群間に不均衡は認められなかった (Table 4)。

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

有効性解析対象集団における投与終了・中止時の臨床効果を示した (Table 5)。

投与終了・中止時の有効率は, TBPM-PI 投与群が 98.2% (108/110), CDTR-PI 高用量投与群が 92.6% (87/94) であり, 有効率の差は 5.6% であった (Fisher の直接確率: $p=0.0836$)。有効率の差の 95% 信頼区間は -0.2~11.5% であり, 差の 95% 信頼区間の下限値が非劣性限界値 (Δ) の -10% を下回らないことから, TBPM-PI の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。なお, TBPM-PI 投与群の有効率は 98.2% と 100% に近く, 差の 95% 信頼区間の下限値が -0.2% と 0 に近いことから, TBPM-PI 投与群は CDTR-PI 高用量投与群に対して同等もしくはそれ以上の有効率であることが確認され

た。

(2) *S. pneumoniae* 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

有効性解析対象集団における原因菌別の投与終了・中止時の臨床効果を示した (Table 6)。

原因菌として *S. pneumoniae* が検出された例数は, TBPM-PI 投与群では 31 例, CDTR-PI 高用量投与群では 33 例であった。このうち, 耐性 *S. pneumoniae* (I+R) が検出された例数は, TBPM-PI 投与群では 15 例, CDTR-PI 高用量投与群では 18 例であった。

S. pneumoniae による感染が確認された症例における有効率は, TBPM-PI 投与群が 96.8% (30/31), CDTR-PI 高用量投与群が 84.8% (28/33) であり, 有効率の差は 11.9% であった。差の 95% 信頼区間は -1.8~25.6% であり, 統計学的には投与群間の明らかな違いは認められなかったものの TBPM-PI 投与群の有効率がほぼ 100% であることを考慮すると, TBPM-PI 投与群は CDTR-PI 高用量投与群と比較して *S. pneumoniae* 感染例に対する有効率が高い傾向にあると考えられた。

また, 耐性 *S. pneumoniae* による感染が確認された症例における有効率は, TBPM-PI 投与群が 100% (15/15),

Table 5. Clinical efficacy at end of treatment

Treatment group	Number of cases					Efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Difference in efficacy ^{c)} (%)	Difference in efficacy ^{c)} (%) 95% C.I. ^{b)}
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total				
TBPM-PI	38	70	2	0	110	98.2	93.6-99.8	5.6	- 0.2 - 11.5
high-dose CDTR-PI	25	62	3	4	94	92.6	85.3-97.0		

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Efficacy (%) = number of (Excellent + Good)/number of total × 100

^{b)}C.I.: confidence interval

^{c)}Difference in efficacy (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

Table 6. Clinical efficacy classified by causative organism at end of treatment

Causative organism	Treatment group	Number of cases					Efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Difference in efficacy ^{c)} (%)	Difference in efficacy ^{c)} (%) 95% C.I. ^{b)}	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total					
<i>S. aureus</i>	TBPM-PI	0	0	0	0	0	0/0	/	/	/	
	high-dose CDTR-PI	0	1	0	0	1	1/1	2.5-100.0	/	/	
<i>S. pyogenes</i>	TBPM-PI	0	1	0	0	1	1/1	2.5-100.0	/	/	
	high-dose CDTR-PI	1	2	0	0	3	3/3	29.2-100.0	/	/	
<i>S. pneumoniae</i> ^{d)} (CLSI: PCG)	S	TBPM-PI	2	13	1	0	16	93.8	69.8-99.8	0.4	- 16.9 - 17.7
		high-dose CDTR-PI	5	9	1	0	15	93.3	68.1-99.8		
	I	TBPM-PI	5	2	0	0	7	100.0	59.0-100.0	12.5	- 10.4 - 35.4
		high-dose CDTR-PI	0	7	0	1	8	87.5	47.3-99.7		
	R	TBPM-PI	3	5	0	0	8	100.0	63.1-100.0	30.0	1.6 - 58.4
		high-dose CDTR-PI	2	5	0	3	10	70.0	34.8-93.3		
	I + R	TBPM-PI	8	7	0	0	15	100.0	78.2-100.0	22.2	3.0 - 41.4
		high-dose CDTR-PI	2	12	0	4	18	77.8	52.4-93.6		
	Total	TBPM-PI	10	20	1	0	31	96.8	83.3-99.9	11.9	- 1.8 - 25.6
		high-dose CDTR-PI	7	21	1	4	33	84.8	68.1-94.9		
<i>M. catarrhalis</i>	TBPM-PI	2	3	0	0	5	5/5	47.8-100.0	/	/	
	high-dose CDTR-PI	0	2	0	0	2	2/2	15.8-100.0	/	/	
<i>H. influenzae</i> ^{e)} (CLSI: ABPC)	S	TBPM-PI	7	9	0	0	16	100.0	79.4-100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	3	11	0	0	14	100.0	76.8-100.0	/	/
	I	TBPM-PI	4	5	0	0	9	100.0	66.4-100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	1	4	0	0	5	5/5	47.8-100.0	/	/
	R	TBPM-PI	3	4	1	0	8	87.5	47.3-99.7	- 12.5	- 35.4 - 10.4
		high-dose CDTR-PI	4	5	0	0	9	100.0	66.4-100.0		
	Total	TBPM-PI	14	18	1	0	33	97.0	84.2-99.9	- 3.0	- 8.9 - 2.8
		high-dose CDTR-PI	8	20	0	0	28	100.0	87.7-100.0		

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Efficacy (%) = number of (Excellent + Good)/number of total × 100

^{b)}C.I.: confidence interval

^{c)}Difference in efficacy (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

^{d)}Classified by MIC to penicillin G: ≤ 0.06 μg/mL as susceptible (S), 0.125 - 1 μg/mL as intermediate (I), ≥ 2 μg/mL as resistant (R)

^{e)}Classified by MIC to ampicillin: ≤ 1 μg/mL as susceptible (S), 2 μg/mL as intermediate (I), ≥ 4 μg/mL as resistant (R)

CDTR-PI 高用量投与群が 77.8% (14/18) であり、有効率の差は 22.2% であった。差の 95% 信頼区間は 3.0~41.4% であったことから、TBPM-PI 投与群は特に耐性 *S. pneumoniae* 感染例に対して、CDTR-PI 高用量投与群と比較して高い臨床効果を示すことが確認された。

なお、TBPM-PI 投与群で「やや有効」であった 1 例の原因菌である *S. pneumoniae* の PCG 感受性による分類は

S であり、遺伝子型別分類では gPISP であった。本症例の投与 2 日後および投与終了時の耳漏からは *P. aeruginosa* が検出されたことから、菌交代が起こったために TBPM-PI が奏効しなかったものと考えられた。一方、CDTR-PI 高用量投与群で「無効」であった 4 例の原因菌の PCG 感受性による分類および遺伝子型別分類は、3 株が R および gPRSP、1 株が I および gPISP であり、

Table 7. Bacteriological efficacy after 3 days of administration

Causative organism	Treatment group	Number of strains			Eradication ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Difference in eradication ^{c)} (%)	Difference in eradication ^{c)} (%) 95% C.I. ^{b)}	
		Eradication	Persistence	Total					
<i>S. aureus</i>	TBPM-PI	0	0	0	0/0	/	/	/	
	high-dose CDTR-PI	1	0	1	1/1	2.5-100.0	/	/	
<i>S. pyogenes</i>	TBPM-PI	0	0	0	0/0	/	/	/	
	high-dose CDTR-PI	3	0	3	3/3	29.2-100.0	/	/	
<i>S. pneumoniae</i> ^{d)} (CLSI: PCG)	S	TBPM-PI	13	0	13	100.0	75.3-100.0	33.3	9.5 - 57.2
		high-dose CDTR-PI	10	5	15	66.7	38.4-88.2		
	I	TBPM-PI	6	0	6	100.0	54.1-100.0	50.0	15.4 - 84.6
		high-dose CDTR-PI	4	4	8	50.0	15.7-84.3		
	R	TBPM-PI	8	0	8	100.0	63.1-100.0	30.0	1.6 - 58.4
		high-dose CDTR-PI	7	3	10	70.0	34.8-93.3		
	Subtotal	TBPM-PI	27	0	27	100.0	87.2-100.0	36.4	20.0 - 52.8
		high-dose CDTR-PI	21	12	33	63.6	45.1-79.6		
<i>M. catarrhalis</i>	TBPM-PI	4	0	4	4/4	39.8-100.0	50.0	- 19.3 - 100.0	
	high-dose CDTR-PI	1	1	2	1/2	1.3-98.7			
<i>H. influenzae</i> ^{e)} (CLSI: ABPC)	S	TBPM-PI	11	0	11	100.0	71.5-100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	13	0	13	100.0	75.3-100.0		
	I	TBPM-PI	7	0	7	100.0	59.0-100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	5	0	5	5/5	47.8-100.0		
	R	TBPM-PI	6	1	7	85.7	42.1-99.6	- 14.3	- 40.2 - 11.6
		high-dose CDTR-PI	9	0	9	100.0	66.4-100.0		
	Subtotal	TBPM-PI	24	1	25	96.0	79.6-99.9	- 4.0	- 11.7 - 3.7
		high-dose CDTR-PI	27	0	27	100.0	87.2-100.0		
Total	TBPM-PI	55	1	56	98.2	90.4-100.0	17.9	7.7 - 28.1	
	high-dose CDTR-PI	53	13	66	80.3	68.7-89.1			

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Eradication (%) = number of eradications/number of total × 100

^{b)}C.I.: confidence interval

^{c)}Difference in eradication (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

^{d)}Classified by MIC to penicillin G: ≤ 0.06 μg/mL as susceptible (S), 0.125 - 1 μg/mL as intermediate (I), ≥ 2 μg/mL as resistant (R)

^{e)}Classified by MIC to ampicillin: ≤ 1 μg/mL as susceptible (S), 2 μg/mL as intermediate (I), ≥ 4 μg/mL as resistant (R)

「やや有効」であった1例の原因菌1株は、SおよびgPISPであった。

2) 細菌学的効果

(1) 投与3日後の細菌学的効果

有効性解析対象集団において、投与3日後の細菌学的効果の評価が可能であった109例122株における細菌学的効果を示した (Table 7)。

原因菌に対する投与3日後の消失率は、TBPM-PI投与群が98.2% (55/56)、CDTR-PI高用量投与群が80.3% (53/66)であり、消失率の差は17.9%であった。差の95%信頼区間は7.7~28.1%であったことから、TBPM-PI投与群はCDTR-PI高用量投与群と比較して有意に高い消失率であることが確認された (Fisherの直接確率: p=0.0016)。

また、*S. pneumoniae*に対する投与3日後の消失率は、TBPM-PI投与群が100% (27/27)、CDTR-PI高用量投与

群が63.6% (21/33)であり、消失率の差は36.4%であった。差の95%信頼区間は20.0~52.8%であったことから、TBPM-PI投与群はCDTR-PI高用量投与群と比較して有意に高い消失率であることが確認された (Fisherの直接確率: p=0.0003)。特に耐性*S. pneumoniae*に対する投与3日後の消失率は、TBPM-PI投与群が100% (14/14)、CDTR-PI高用量投与群が61.1% (11/18)であり、TBPM-PI投与群の耐性*S. pneumoniae*に対する高い細菌学的効果が確認された。

なお、投与3日後に存続した原因菌は、TBPM-PI投与群では*H. influenzae* 1株であり、ABPC感受性による分類はR、遺伝子型別分類ではgBLNARであった。本症例の投与終了時の細菌学的効果は「陰性化」、臨床効果は「有効」であった。一方、CDTR-PI高用量投与群では、*S. pneumoniae* 12株および*M. catarrhalis* 1株が存続し、*S. pneumoniae*のPCG感受性による分類の内訳は、S: 5株、

Table 8. Bacteriological efficacy at end of treatment

Causative organism	Treatment group	Number of strains			Eradication ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Difference in eradication ^{c)} (%)	Difference in eradication ^{c)} (%) 95% C.I. ^{b)}	
		Eradication	Persistence	Total					
<i>S. aureus</i>	TBPM-PI	0	0	0	0/0	/	/	/	
	high-dose CDTR-PI	1	0	1	1/1	2.5 - 100.0	/	/	
<i>S. pyogenes</i>	TBPM-PI	1	0	1	1/1	2.5 - 100.0	/	/	
	high-dose CDTR-PI	3	0	3	3/3	29.2 - 100.0	/	/	
<i>S. pneumoniae</i> ^{d)} (CLSI: PCG)	S	TBPM-PI	16	0	16	100.0	79.4 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	14	0	14	100.0	76.8 - 100.0	/	/
	I	TBPM-PI	7	0	7	100.0	59.0 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	7	0	7	100.0	59.0 - 100.0	/	/
	R	TBPM-PI	8	0	8	100.0	63.1 - 100.0	10.0	- 8.6 - 28.6
		high-dose CDTR-PI	9	1	10	90.0	55.5 - 99.7	/	/
	Subtotal	TBPM-PI	31	0	31	100.0	88.8 - 100.0	3.2	- 3.0 - 9.4
		high-dose CDTR-PI	30	1	31	96.8	83.3 - 99.9	/	/
<i>M. catarrhalis</i>	TBPM-PI	5	0	5	5/5	47.8 - 100.0	/	/	
	high-dose CDTR-PI	2	0	2	2/2	15.8 - 100.0	/	/	
<i>H. influenzae</i> ^{e)} (CLSI: ABPC)	S	TBPM-PI	16	0	16	100.0	79.4 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	14	0	14	100.0	76.8 - 100.0	/	/
	I	TBPM-PI	9	0	9	100.0	66.4 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	5	0	5	5/5	47.8 - 100.0	/	/
	R	TBPM-PI	7	0	7	100.0	59.0 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	9	0	9	100.0	66.4 - 100.0	/	/
	Subtotal	TBPM-PI	32	0	32	100.0	89.1 - 100.0	/	/
		high-dose CDTR-PI	28	0	28	100.0	87.7 - 100.0	/	/
Total	TBPM-PI	69	0	69	100.0	94.8 - 100.0	1.5	- 1.5 - 4.5	
	high-dose CDTR-PI	64	1	65	98.5	91.7 - 100.0	/	/	

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Eradication (%) = number of eradications/number of total × 100

^{b)}C.I.: confidence interval

^{c)}Difference in eradication (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

^{d)}Classified by MIC to penicillin G: ≤0.06 μg/mL as susceptible (S), 0.125 - 1 μg/mL as intermediate (I), ≥2 μg/mL as resistant (R)

^{e)}Classified by MIC to ampicillin: ≤1 μg/mL as susceptible (S), 2 μg/mL as intermediate (I), ≥4 μg/mL as resistant (R)

I: 4 株, R: 3 株であり, 耐性菌 (I+R) が 58.3% (7/12) を占めていた。

(2) 投与終了・中止時の細菌学的効果

投与終了・中止時の細菌学的効果の評価が可能であった 121 例 134 株における細菌学的効果を示した (Table 8)。

原因菌に対する投与終了・中止時の消失率は, TBPM-PI 投与群が 100% (69/69), CDTR-PI 高用量投与群が 98.5% (64/65) であり, 消失率の差の 95% 信頼区間は -1.5~4.5% であった。

また, *S. pneumoniae* に対する投与終了・中止時の消失率は, TBPM-PI 投与群が 100% (31/31), CDTR-PI 高用量投与群が 96.8% (30/31) であり, 消失率の差の 95% 信頼区間は -3.0~9.4% であった。

これらの結果から, 両投与群ともに投与終了・中止時において高い細菌学的効果を示すことが確認された。

なお, CDTR-PI 高用量投与群で投与終了・中止時に持続した原因菌 1 株は *S. pneumoniae* であり, PCG 感受性による分類は R, 遺伝子型別分類では gPRSP であった。本症例の投与終了・中止時の臨床効果は「無効」であった。

(3) 最終観察日における感染症の再発

有効性解析対象集団のうち, 最終観察日に再発判定を実施した 183 例における感染症の再発率を示した (Table 9)。

感染症の再発率は, TBPM-PI 投与群が 9.0% (9/100), CDTR-PI 高用量投与群が 7.2% (6/83) であった。再発率の差の 95% 信頼区間は -6.1~9.7% であり, 投与群間で違いは認められなかった。

再発が認められた症例のうち, 投与後出現菌は, TBPM-PI 投与群では認められず, CDTR-PI 高用量投与群では 6 例中 3 例において *H. influenzae* 3 株が認められ

Table 9. Infection recurrence within 7 to 14 days after treatment completion

Treatment group	Number of cases			Recurrence ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Difference in recurrence ^{c)} (%)	Difference in recurrence ^{c)} (%) 95% C.I. ^{b)}
	No recurrence	Recurrence	Total				
TBPM-PI	91	9	100	9.0	4.2-16.4	1.8	- 6.1 - 9.7
high-dose CDTR-PI	77	6	83	7.2	2.7-15.1		

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Recurrence (%) = number of recurrences/number of total × 100

^{b)}C.I.: confidence interval

^{c)}Difference in recurrence (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

Table 10. Organisms detected in recurrence

Organism	Treatment group	Number of strains		
		New infection	Repeat infection	
<i>S. pneumoniae</i> ^{a)} (CLSI: PCG)	I	TBPM-PI	0	1
		high-dose CDTR-PI	0	0
<i>H. influenzae</i> ^{b)} (CLSI: ABPC)	S	TBPM-PI	0	0
		high-dose CDTR-PI	1	2
	I	TBPM-PI	0	1
		high-dose CDTR-PI	1	0
R	TBPM-PI	0	1	
	high-dose CDTR-PI	1	0	
Total	TBPM-PI	0	3	
	high-dose CDTR-PI	3	2	

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}Classified by MIC to penicillin G: ≤0.06 μg/mL as susceptible (S), 0.125-1 μg/mL as intermediate (I), ≥2 μg/mL as resistant (R)

^{b)}Classified by MIC to ampicillin: ≤1 μg/mL as susceptible (S), 2 μg/mL as intermediate (I), ≥4 μg/mL as resistant (R)

た。また、再感染菌は、TBPM-PI 投与群では 9 例中 3 例において *S. pneumoniae* 1 株および *H. influenzae* 2 株が認められ、CDTR-PI 高用量投与群では 6 例中 2 例において *H. influenzae* 2 株が認められた (Table 10)。

4. 安全性の評価

安全性解析対象集団における有害事象発現頻度の概括を示した (Table 11)。また、有害事象名ごとの発現頻度を示した (Table 12)。

自覚症状に関する有害事象は、TBPM-PI 投与群では 43 例 58 件、CDTR-PI 高用量投与群では 43 例 55 件が認められ、このうち副作用は、TBPM-PI 投与群が 17 例 22 件、CDTR-PI 高用量投与群が 14 例 14 件であった。

自覚症状に関する副作用発現率は、TBPM-PI 投与群が 15.3% (17/111)、CDTR-PI 高用量投与群が 13.9% (14/101) であった。副作用発現率の差の 95% 信頼区間は -8.0~11.0% であり、投与群間で違いは認められなかった。また、有害事象発現率においても、TBPM-PI 投与群が 38.7% (43/111)、CDTR-PI 高用量投与群が 42.6% (43/101) であり、投与群間で違いは認められなかった。

主な副作用は、いずれの投与群においても泥状便および無形軟便であった。下痢・軟便 (水様便、泥状便、無

形軟便) の副作用発現率は、TBPM-PI 投与群が 9.9% (11/111)、CDTR-PI 高用量投与群が 10.9% (11/101) であった。

また、TBPM-PI 投与群の 3.6% (4/111) において、嘔吐の副作用が認められたが、いずれも軽度であり、投与開始日から投与 6 日後までの期間に 1 回のみ認められたもので、試験薬投与継続による再発はなかった。

臨床検査に関する有害事象は、TBPM-PI 投与群では 3 例 3 件、CDTR-PI 高用量投与群では 7 例 8 件が認められ、TBPM-PI 投与群における好酸球百分率増加の 1 例 1 件を除き、すべてが副作用と判断された。

臨床検査値に関する副作用発現率は、TBPM-PI 投与群が 1.8% (2/109)、CDTR-PI 高用量投与群が 7.4% (7/94) であった。副作用発現率の差の 95% 信頼区間は -11.5~0.3% であり、投与群間で違いは認められなかった。また、有害事象発現率においても、TBPM-PI 投与群が 2.8% (3/109)、CDTR-PI 高用量投与群が 7.4% (7/94) であり、投与群間で違いは認められなかった。

本試験では、重篤な有害事象として、CDTR-PI 高用量投与群において喘息 1 例 1 件が認められたが、偶発的に発現した気管支喘息の初回発作と考えられたため、試験

Table 11. Adverse event overview

Adverse event	Relationship ^{a)}	Treatment group	No. of subjects analyzed	No. of events	No. of cases	Incidence ^{b)} (%)	95% C.I. ^{c)}	Difference in incidence ^{d)} (%)	Difference in incidence ^{d)} (%) 95% C.I. ^{c)}
Subjective symptoms/ Objective findings	All causality	TBPM-PI	111	58	43	38.7	29.6-48.5	- 3.8	- 17.1 - 9.4
		high-dose CDTR-PI	101	55	43	42.6	32.8-52.8		
	Drug-related	TBPM-PI	111	22	17	15.3	9.2-23.4	1.5	- 8.0 - 11.0
		high-dose CDTR-PI	101	14	14	13.9	7.8-22.2		
Abnormal changes in laboratory data	All causality	TBPM-PI	109	3	3	2.8	0.6-7.8	- 4.7	- 10.8 - 1.4
		high-dose CDTR-PI	94	8	7	7.4	3.0-14.7		
	Drug-related	TBPM-PI	109	2	2	1.8	0.2-6.5	- 5.6	- 11.5 - 0.3
		high-dose CDTR-PI	94	8	7	7.4	3.0-14.7		
Serious adverse events	All causality	TBPM-PI	111	0	0	0.0	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	1	1	1.0	/		
	Drug-related	TBPM-PI	111	0	0	0.0	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	0	0	0.0	/		
Severe adverse events	All causality	TBPM-PI	111	1	1	0.9	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	0	0	0.0	/		
	Drug-related	TBPM-PI	111	0	0	0.0	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	0	0	0.0	/		
Dropout due to adverse events	All causality	TBPM-PI	111	1	1	0.9	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	2	2	2.0	/		
	Drug-related	TBPM-PI	111	1	1	0.9	/	/	/
		high-dose CDTR-PI	101	1	1	1.0	/		

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}All causality: Certain, Probable, Possible, Unrelated, Drug-related: Certain, Probable, Possible

^{b)}Incidence (%) = number of incidences/number of subjects analyzed × 100

^{c)}C.I.: confidence interval

^{d)}Difference in incidence (%) = TBPM-PI group - high-dose CDTR-PI group

薬との因果関係は否定された。

投与の中止にいたった有害事象は、TBPM-PI 投与群では水様便 1 例 1 件、CDTR-PI 高用量投与群では蕁麻疹 1 例 1 件およびウイルス性胃腸炎 1 例 1 件であり、このうち、副作用は水様便、蕁麻疹であった。中止の理由となった有害事象および副作用は、試験薬投与中止後にすべて回復が確認された。

5. 薬物動態

血漿中薬物濃度が測定された例数および採血ポイント数は、TBPM-PI 投与群では 5 例 11 ポイント、CDTR-PI 高用量投与群では 7 例 15 ポイントであり、いずれも各患者より 2~3 ポイント採血された。TBPM および CDTR の薬物動態パラメータを示した (Table 13)。

また、原因菌の MIC データが取得された TBPM-PI 投与群の 2 例 2 株および CDTR-PI 高用量投与群の 4 例 4 株について、血漿蛋白非結合率 (TBPM: 33.0%, CDTR: 8.5%) を考慮した PK-PD パラメータを算出した。

TBPM-PI 投与群 2 例における PK-PD パラメータは、AUCf/MIC: 7 および 853, C_{max}f/MIC: 2 および 325, T>MIC: 12% および 47% であり、いずれも投与終了・

中止時の細菌学的効果は「陰性化」、臨床効果は「著効」および「有効」であった。

CDTR-PI 高用量投与群 4 例における PK-PD パラメータの範囲は、AUCf/MIC: 5~24, C_{max}f/MIC: 0.5~2, T>MIC: 0~42% であり、いずれも投与終了・中止時の細菌学的効果は「陰性化」、臨床効果は「有効」であった。

また、薬物動態を確認した TBPM-PI 投与群の 1 例において、泥状便 1 件の副作用が発現したが、本症例における薬物動態パラメータは、C_{max}: 3.03 μg/mL, AUC_{0-24hr}: 8.36 μg·hr/mL, T_{max}: 0.61 hr, t_{1/2}: 0.65 hr と、平均値と大きく乖離しない値であり、薬物濃度と副作用との関連性は明らかにならなかった。

III. 考 察

小児における急性中耳炎の主な原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* は、近年耐性菌の増加が問題となっている^{8~10)}。2007 年に実施された第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス¹¹⁾の報告によると、*S. pneumoniae* は、ここ数年耐性化に歯止めがかかっているものの、penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP) および penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の割合が 46.1% であり、特に 5 歳以下の

Table 12-1. Adverse events (subjective symptoms/objective findings)

Treatment group		TBPM-PI		high-dose CDTR-PI	
Number of subjects analyzed		111		101	
Relationship ^{a)}		All causality	Drug-related	All causality	Drug-related
System organ class and preferred term (MeDRA/J V.10.0)		No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)
Ear and labyrinth disorders	Ear hemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Ear pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Eye disorders	Conjunctivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mushy stool	6 (5.4)	5 (4.5)	9 (8.9)	9 (8.9)
	Loose bowel	6 (5.4)	5 (4.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
	Stool watery	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
	Vomiting	6 (5.4)	4 (3.6)	5 (5.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	Malaise	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pyrexia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
Infection and infestation	Adenoviral conjunctivitis	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Infectious erythema	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Gastroenteritis	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Viral Gastroenteritis	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
	Genital candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Influenza	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Nasal vestibulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Nasopharyngitis	8 (7.2)	0 (0.0)	13 (12.9)	0 (0.0)
	Acute otitis media	3 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Rhinosinusitis	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vaginal candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Varicella	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
External viral otitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Injury, poisoning, and procedural complications	Contusion	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	Cough	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epistaxis	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dyshidrosis	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Eczema	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Rash	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Swelling face	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}All causality: Certain, Probable, Possible, Unrelated, Drug-related: Certain, Probable, Possible

低年齢では 72.0% と高率を占めていた。また、*H. influenzae* の耐性化は、急速に進んでおり、 β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) 株に注目すると、5 歳以下では 54.3%、6 歳以上では 47.1% を占めるまでに増加していた。このように耐性菌が増加している現状を反映し、小児の急性中耳炎は、既存の経口抗菌薬では改善しない遷延例あるいは反復例などの難治例が増加してきており、入院での治療例あるいは外来での注射用抗菌薬による治療例もみられているのが実情である^{12~14)}。

このように、耐性化した *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が原因菌の多くを占める小児の感染症に対して既存の経口抗菌薬では限界と考えられる現在、外来治療への貢献が期待できる TBPM-PI の開発は急務といえる。本試験では、対照薬として、既存の小児用経口抗菌薬のなかで、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対して最も良好な抗菌力を有し、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾における推奨薬の一つである CDTR-PI の高用量を用い、TBPM-PI の小児臨床推奨用法用量である 1 回 4 mg/kg

Table 12-2. Adverse events (abnormal laboratory data changes)

Treatment group	TBPM-PI		high-dose CDTR-PI	
Number of subjects analyzed	109		94	
Relationship ^{a)}	All causality	Drug-related	All causality	Drug-related
Preferred term (MeDRA/J V.10.0)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
Blood urea increased	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.1)
White blood cell count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
Platelet count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.2)
Eosinophil percentage increased	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

^{a)}All causality: Certain, Probable, Possible, Unrelated, Drug-related: Certain, Probable, Possible

Table 13. Pharmacokinetic parameters

Treatment group	No. of subjects	Age (yr)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg · hr/mL)
TBPM-PI	5	4.9 ± 2.9	0.83 ± 0.37	2.97 ± 0.59	0.88 ± 0.27	10.16 ± 1.08
high-dose CDTR-PI	7	3.7 ± 1.5	1.50 ± 0.84	2.57 ± 0.57	1.90 ± 0.18	31.66 ± 2.39

TBPM-PI: tebipenem pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Each value represents mean ± SD.

の1日2回投与における有効性および安全性を客観的に評価することを目的とした二重盲検群間比較試験を実施した。

本試験において、原因菌は両投与群で138株が検出され、*S. pneumoniae*が47.1% (65/138)、*H. influenzae*が44.2% (61/138)と全体の90%以上がこれら2菌種による感染であり、小児における急性中耳炎の原因菌に関するこれまでの報告^{11,15,16)}とほぼ一致していた。*S. pneumoniae*に関して、PCG感受性による分類における耐性菌の割合は、2007年のサーベイランス¹¹⁾によると5歳以下の患者において72.0%と報告されており、本試験における耐性菌の割合は52.3% (34/65)とやや低かった。しかしながら、年齢別に見た耐性菌の割合は、生後6カ月以上3歳未満:72.0% (18/25)、3歳以上6歳未満:48.4% (15/31)、6歳以上:1/9であり、低年齢ほど耐性菌の問題が深刻であることは本試験においても明らかであった。また、遺伝子型別分類におけるgPISPおよびgPRSPの割合は93.8% (61/65)であったことから、本試験で検出された*S. pneumoniae*の遺伝子レベルでの耐性化率は非常に高かったといえる。一方、*H. influenzae*に関して、ABPC感受性による分類における耐性菌の割合は、本試験では50.8% (31/61)であり、同サーベイランスで報告されている5歳以下の患者におけるABPC耐性菌の割合である60.9%と比べて大きな違いはなかった。

主要評価項目である投与終了・中止時の有効率は、TBPM-PI投与群が98.2% (108/110)、CDTR-PI高用量投与群が92.6% (87/94)であり、TBPM-PIのCDTR-PI高用量に対する非劣性が検証された。さらに、TBPM-PI投与群の有効率はほぼ100%であり、有効率の差の95%

信頼区間は-0.2%~11.5%とその下限値が0に近いことから、TBPM-PIの臨床効果はCDTR-PI高用量と同等もしくはそれ以上であることが確認された。今回のTBPM-PI投与群の有効率は、小児第III相一般臨床試験における1回4mg/kgの1日2回投与群の中耳炎に対する有効率98.0%と類似したものであった。CDTR-PI高用量投与群については、これまでに本試験と同一の判定基準で検討された試験はないものの、常用量(1回3mg/kgの1日3回投与)を含め、72.5~100%の有効率であると報告されており^{17,21)}、今回の結果と相違ないと考えられた。

また、投与終了・中止時の臨床効果において、「著効」とは「主要症状が投与開始日を0日として開始後1日以内に明らかな改善傾向(解熱は37℃台)を示し、3日以内にほとんど消失した場合」と定義され⁴⁾、臨床症状・所見の改善速度の指標と考えられる。「著効」と判定された症例の割合は、TBPM-PI投与群が34.5% (38/110)、CDTR-PI高用量投与群が26.6% (25/94)であり、TBPM-PI投与群において改善が速い傾向が認められた。TBPM-PI投与群ではCDTR-PI高用量投与群よりも投与3日後時点での原因菌の消失率が有意に高く、このことが臨床症状・所見の速やかな改善と関係している可能性が示唆された。

TBPM-PIは、これまでの臨床試験の結果において、*S. pneumoniae*に対する良好な臨床効果および細菌学的効果が認められていることから、本試験では、特に*S. pneumoniae*に対する効果についてもCDTR-PI高用量との比較検討を行った。

*S. pneumoniae*に対する消失率は、投与終了・中止時で

は投与群間の違いは認められなかったものの、投与 3 日後の時点では TBPM-PI 投与群が 100% (27/27)、CDTR-PI 高用量投与群が 63.6% (21/33) であったことから、TBPM-PI 投与群は CDTR-PI 高用量投与群に比べて早期の細菌学的効果において優れていた。また、*S. pneumoniae* 感染例における投与終了・中止時の有効率において、投与群間の違いは認められなかったものの、著効率を比較すると、TBPM-PI 投与群が 32.3% (10/31)、CDTR-PI 高用量投与群が 21.2% (7/33) であり、TBPM-PI 投与群において改善が早い傾向が認められた。さらに、*S. pneumoniae* 感染例のうちの 51.6% (33/64) を占める耐性 *S. pneumoniae* 感染例において、TBPM-PI 投与群は全例が有効以上の判定であり、CDTR-PI 高用量投与群に比べて特に耐性 *S. pneumoniae* に対する有効性が優れていることが確認された。

一方、*H. influenzae* に対する消失率は、投与 3 日後では TBPM-PI 投与群が 96.0% (24/25)、CDTR-PI 高用量投与群が 100% (27/27) であり、投与終了・中止時ではいずれの投与群においても 100% (TBPM-PI 投与群：32/32、CDTR-PI 高用量投与群：28/28) であった。原因菌として検出された *H. influenzae* のうち、耐性菌 (I+R) の割合は 50.8% (31/61) であったことから、両投与群ともに耐性菌を含む *H. influenzae* に対して優れた細菌学的効果を示すことが確認された。TBPM-PI 投与群において、*H. influenzae* (ABPC 感受性による分類：R、遺伝子型別分類：gBLNAR) を原因菌とする 1 例が「やや有効」と判定された。しかしながら、*H. influenzae* 感染例における投与終了・中止時の有効率は、TBPM-PI 投与群が 97.0% (32/33)、CDTR-PI 高用量投与群が 100% (28/28) と両投与群ともに高く、著効率は、TBPM-PI 投与群が 42.4% (14/33)、CDTR-PI 高用量投与群が 28.6% (8/28) と TBPM-PI 投与群において改善が速い傾向が認められたことから、TBPM-PI 投与群は CDTR-PI 高用量投与群に匹敵する高い臨床効果を示したといえる。

両投与群における最終観察日の感染症の再発率は同程度であり、再発時に検出された投与後出現菌または再感染菌の 8 株中 7 株は *H. influenzae* であった。最近、バイオフィーム形成および上皮細胞内への侵入、寄生といった機序が報告されている²²⁾が、本研究において *H. influenzae* が遷延化した理由の一つとして、これらの機序により、抗菌薬が奏効しなかった一部の菌が上咽頭に残存し、再燃の原因になったと考えられた。

安全性に関しては、自他覚症状および臨床検査値に関する副作用発現率において、投与群間の違いは認められなかった。比較的発現頻度の高い副作用は、いずれの投与群においても下痢・軟便であり、その発現率は、両投与群でほぼ同程度であった。さらに、年齢別にみた下痢・軟便の副作用発現率は、両投与群ともに生後 6 カ月以上 3 歳未満の低年齢で最も高く、TBPM-PI 投与群が 20.0%

(7/35)、CDTR-PI 高用量投与群が 20.5% (8/39) であり、両投与群における下痢・軟便の発現の傾向は類似したものであった。また、TBPM-PI 投与群における比較的発現頻度の高い副作用として嘔吐が認められた。しかしながら、いずれも軽度かつ 1 回のみで発現であり、試験薬との因果関係を否定する明確な根拠がなかったために副作用と判断されたが、体調不良に伴う偶発的なものと推察され、TBPM-PI 特有の重要な有害事象ではないと考えられた。

両投与群ともに重篤な副作用および程度が重度の副作用は発現せず、すべての副作用について回復もしくは軽快が確認できた。

以上、小児の急性中耳炎に対する TBPM-PI の有効性および安全性を検討した結果、投与終了・中止時の臨床効果における TBPM-PI の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。また、投与 3 日後の細菌学的効果、*S. pneumoniae* に対する投与 3 日後の細菌学的効果および耐性 *S. pneumoniae* の感染が確認された症例における投与終了・中止時の臨床効果において、TBPM-PI は CDTR-PI 高用量に比較して優れた効果を示した。安全性に関して、TBPM-PI および CDTR-PI 高用量における副作用または有害事象の発現率、および発現した個々の事象に大きな違いはなく、臨床上問題となる副作用は認められなかった。

したがって、TBPM-PI 1 回 4 mg/kg の 1 日 2 回 7 日間投与は、耐性菌を含む *S. pneumoniae* および *H. influenzae* による感染をはじめとした小児の急性中耳炎において、CDTR-PI 高用量と同等もしくはそれ以上の効果を有し、既存の経口抗菌薬では治療に難渋している中耳炎の治療にも貢献できると考えられた。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記試験実施医療機関の責任医師（所属は試験実施当時）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、医療法人溪仁会手稲溪仁会病院耳鼻咽喉科：目須田康・古田康・高田訓、医療法人社団根本耳鼻咽喉科クリニック：根本聰彦、医療法人社団いね耳鼻咽喉科クリニック：國分武彦、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、医療法人社団西野会西野耳鼻咽喉科：西野裕仁、医療法人社団菅野会菅野耳鼻咽喉科：菅野澄雄、医療法人餘薫会おたに耳鼻咽喉科：尾谷良博、黒部市民病院耳鼻咽喉科：丸山裕美子、医療法人おだうじ会小田病院耳鼻咽喉科：小田幸江、医療法人社団平田耳鼻咽喉科：平田賢三、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、医療法人平田耳鼻咽喉科医院：平田昭二、医療法人社団芝

恵東浦和耳鼻咽喉科：芝恵美子，医療法人社団栄文会
 坂口耳鼻咽喉科：坂口文雄，菊名耳鼻咽喉科医院：澤木
 誠司，ほりかわクリニック：堀川勲，医療法人佑々会し
 らさぎ台耳鼻咽喉科：林泰弘，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リニ
 カ厚南：井上英輝，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クリニック：日
 吉正明，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，医療法人社団和康会河合医院：
 河合晃充，医療法人社団長山耳鼻咽喉科医院：長山郁生，
 医療法人社団松原耳鼻いんこう科医院：松原茂規，酒井
 耳鼻咽喉科医院：酒井正喜，医療法人絃寿会若林耳鼻咽
 喉科クリニック：稲垣光昭，医療法人宇野耳鼻咽喉科ク
 リニック：宇野芳史，たけすえ耳鼻科クリニック：武末
 淳，医療法人豊泉会豊永耳鼻咽喉科医院：友永和宏，せ
 んだい耳鼻咽喉科：内蘭明裕，もりやま耳鼻咽喉科：森
 山一郎，医療法人いとう耳鼻科：伊東一則，医療法人健
 幸会あまたつクリニック：原田みずえ，耳鼻咽喉科田崎
 クリニック：田崎洋

文 献

- 1) Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, Shiba T, Kitamura M: In vitro antibacterial activity of LJC 11,036, 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 organisms of respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 203-7
- 3) 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
- 4) 小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会，小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準作成委員会：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. M100-S16; 2006
- 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) Ubukata K: Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J Infect Chemother* 2003; 9: 285-91
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 鈴木賢二，黒野祐一，小林俊光，西村忠郎，馬場駿吉，原淵保明，他：第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2008; 26: 15-26
- 12) 遠藤廣子，末武光子，入間田美保子：入院治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
- 13) 豊永義清：第 5 回 URIEM 報告集 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
- 14) 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
- 15) 杉田麟也：上気道感染症，特に急性中耳炎。化学療法の領域 2003; 19: 1918-25
- 16) 大石智洋，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) —抗菌薬前投与のない児の鼻咽頭培養についての検討—。感染症学雑誌 2007; 81: 449-55
- 17) 伊藤真人，吉崎智一，西村俊郎，山崎芳文，窄中香織，浦本直紀，他：急性中耳炎に対する CDTR-PI 増量投与の検討。耳鼻臨床 2000; 93: 509-16
- 18) 須藤 梢，岸部和也，藤川弘之，酒井正史，小山義之，横田正幸，他：Cefditoren pivoxil の市販後特別調査 (第 1 報) —PRSP, BLNAR 感染症との関連について—。Chemotherapy 2001; 49: 185-204
- 19) 伊藤真人，古川 侃：鼻咽腔から肺炎球菌・インフルエンザ菌が検出された急性中耳炎に対するセフトレノンの増量投与の検討。Jpn J Antibiot 2001; 54 (Suppl. B): 37-8
- 20) 木村光宏，片岡真吾，清水保彦，森倉一郎，佐野啓介，川内秀之：急性中耳炎における細菌学的検討と臨床効果。Otol Jpn 2004; 14: 668-75
- 21) 菅原一真，綿貫浩一，竹本成子，橋本 誠，下郡博明，山下裕司：小児急性中耳炎診療ガイドライン (案) の有効性，安全性について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2007; 25: 25-9
- 22) 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; 53-5

Double-blind comparative study of tebipenem pivoxil and high-dose cefditoren pivoxil in children with acute otitis media (Phase III)

Kenji Suzuki¹⁾, Shunkichi Baba²⁾, Kyoichi Totsuka³⁾, Seiji Hori⁴⁾,
Kimiko Ubukata⁵⁾, Mitsuyoshi Nakashima⁶⁾ and Keisuke Sunakawa⁷⁾

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

²⁾ Nagoya City University Medical School

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⁾ Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics

⁷⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We conducted a double-blind comparative study to assess efficacy and safety of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a new carbapenem antibiotic, in children with acute otitis media, setting high-dose cefditoren pivoxil (CDTR-PI) as the control.

TBPM-PI was administered orally at 4 mg/kg (≥ 3.5 mg/kg- < 5.0 mg/kg) 2 times daily and high-dose CDTR-PI (≥ 4.2 mg/kg- < 6.0 mg/kg) 3 times daily for 7 days.

1. Clinical efficacy

Efficacy analysis at the end of treatment in 204 subjects was 98.2% (108/110) in the TBPM-PI group and 92.6% (87/94) in the high-dose CDTR-PI group, demonstrating the noninferiority of TBPM-PI to high-dose CDTR-PI.

2. Bacteriological efficacy

In 125 of 204 subjects, we determined 138 strains of causative organisms. In subjects evaluable for bacteriological efficacy, eradication 3 days after administration was 98.2% (55/56) in the TBPM-PI group and 80.3% (53/66) in the high-dose CDTR-PI group. Eradication at the end of treatment was 100% (69/69) in the TBPM-PI group and 98.5% (64/65) in the high-dose CDTR-PI group.

3. Safety

The incidence of adverse drug-related reactions associated with subjective symptoms and objective findings in 212 subjects analyzed for safety was 15.3% (17/111) in the TBPM-PI group and 13.9% (14/101) in the high-dose CDTR-PI group. The incidence of adverse drug-related reactions associated with abnormal changes in laboratory data was 1.8% (2/109) in the TBPM-PI group and 7.4% (7/94) in the high-dose CDTR-PI group.

Our results suggest that 4 mg/kg of TBPM-PI administered 2 times daily for 7 days is clinically useful in pediatric acute otitis media treatment.