

【原著・臨床】

Cefditoren pivoxil 細粒高用量の小児における細菌性肺炎、急性中耳炎、
急性鼻副鼻腔炎を対象とした臨床試験砂川 慶介¹⁾・尾内 一信²⁾・鈴木 賢二³⁾・堀 誠治⁴⁾¹⁾ 北里大学感染制御研究機構*²⁾ 川崎医科大学小児科学講座³⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科⁴⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部

(平成 24 年 2 月 22 日受付・平成 24 年 4 月 24 日受理)

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 高用量投与による小児の細菌性肺炎、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、服用性および薬物動態を一般臨床試験で検討した。用法用量は 6 mg/kg、1 日 3 回食後経口投与、投与期間は 7 日間とした。

有効性解析対象 106 名における投与終了時 (中止時) の臨床効果は、細菌性肺炎で 100% (14 名/14 名)、急性中耳炎で 89.9% (71 名/79 名)、急性鼻副鼻腔炎で 92.3% (12 名/13 名) であった。投与終了時 (中止時) の原因菌の菌消失率は 88.5% (46 株/52 株) であった。原因菌としては、*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の分離頻度が高く、それぞれ 24.1% (13 株/54 株)、61.1% (33 株/54 株) であり、2 菌種で 85.2% を占めた。

安全性解析対象 115 名における自覚症状、他覚所見に関する副作用発現率は、31.3% (36 名/115 名) であった。また、臨床検査値に関する異常値発現率は 6.2% (7 名/113 名) であった。主な副作用は水様便、泥状便、無形軟便であり、すべて下痢関連の副作用であった。程度が重度のものは水様便 1 件のみであり、重篤な副作用は認められなかった。

服用性解析対象 115 名における易服用率は 93.0% (107 名/115 名) であった。

薬物動態について、解析の結果、 $T > MIC$ と臨床効果および細菌学的効果との関係を見出すことはできなかった。

これらの結果より、近年薬剤耐性化が進行している *S. pneumoniae* および *H. influenzae* を主要原因菌とする小児の肺炎、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する治療にあたって、CDTR-PI 1 回 6 mg/kg、1 日 3 回投与は有用な治療法であると考えられた。

Key words: cefditoren pivoxil, high dose, acute otitis media, pneumonia, child

セフジトレン ピボキシル (Cefditoren pivoxil, 略号: CDTR-PI, 商品名: メイアクト MS[®] 小児用細粒 10%) は、明治製菓株式会社 (現 Meiji Seika ファルマ株式会社) で創製されたセフェム系経口薬である。CDTR-PI は、活性本体である cefditoren (CDTR) の C2 位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基 (ピボキシル基) をエステル結合させ、経口吸収性を高めたエステル型プロドラッグである。経口投与された CDTR-PI は、腸管から吸収される際に、腸管壁のエステラーゼにより速やかに加水分解されて、活性本体である CDTR に変換される。CDTR は各種 β -ラクタマーゼに対して安定であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する広範な抗菌スペクトルを有している。特にブドウ球菌属、レンサ球菌属、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属等

に優れた抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。

CDTR-PI は、1994 年の承認以来、成人および小児の各種感染症に対して広く使用されており、その有効性および安全性はすでに確立されている。CDTR-PI は小児に対して 1 回 3 mg/kg の 1 日 3 回投与を常用量とし、年齢および症状に応じて適宜増減するとされており、1 回 6 mg/kg、1 日 3 回を中心とした高用量での使用経験も蓄積されている。なお、これまでの臨床試験および市販後調査の情報から、1 回 6 mg/kg の 1 日 3 回を中心とした高用量の使用でも安全性上特に留意すべき問題は報告されていない。

近年、小児の急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎、細菌性肺炎の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性化が進み、これら主要原因菌に対する既

*東京都港区白金 5-9-1

存の経口抗菌薬抗菌活性が低下し、感染症の難治化・遷延化が問題となっている。

2002年～2003年に全国の小児呼吸器感染症患児から分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する CDTR の MIC₉₀ はそれぞれ 1 μg/mL および 0.25 μg/mL であり¹⁾ 耐性化の方向にあった。また、2007年に実施された耳鼻咽喉科領域でのサーベイランス²⁾では、6歳未満の急性中耳炎の患児から検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* において、耐性 *S. pneumoniae* (中等度耐性菌 (I) および耐性菌 (R)) が 72.0%、*H. influenzae* については ABPC の MIC₉₀ ≥ 1 μg/mL の *H. influenzae* を耐性菌 (BLNAR および BLPAR) とした結果、60.9%であった。特に *H. influenzae* については、同サーベイランスの年次的推移を見ると耐性 *H. influenzae* の増加傾向が認められており、今後、耐性 *H. influenzae* による急性中耳炎の治療は特に重要視されてくるものと推察される。

このような疫学的背景と治療上の必要性から、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版」³⁾や「急性鼻副鼻腔炎ガイドライン 2010年版」⁴⁾では、中等症から重症の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対し、amoxicillin (AMPC) の高用量又は clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) と並んで CDTR-PI の高用量投与が推奨されている。また、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」⁵⁾「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」⁶⁾でも CDTR-PI は肺炎の治療薬の一つに推奨されており、セフェム系経口薬は、外来治療にあたり軽症であっても耐性菌による感染が疑われる場合は高用量を使用すべきと明記されている。しかし、CDTR-PI の小児に対する用法用量は、「通常、小児にセフジトレン ピボキシルとして 1回 3 mg (力価)/kg を 1日 3回食後に経口投与する。なお、年齢および症状に応じて適宜増減する。」とされ、高用量投与に関する明確な記載やどれだけの投与量を投与すべきかという具体的な記載はなく、十分な高用量があまり使用されていないと考えられる。

以上のような背景から、主要原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性化が問題となっている小児の細菌性肺炎、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象に CDTR-PI 高用量として 1回 6 mg/kg、1日 3回投与と用法用量を定め、その有効性、安全性、服用性および薬物動態の確認を目的とした試験を実施した。

なお、本臨床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)」ならびに臨床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. 臨床試験参加施設および実施機関

本試験は、全国 30施設において 2010年 10月から 2011年 3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肺炎、急性中耳炎又は急

性鼻副鼻腔炎と診断された患者を対象とした。年齢は生後 6カ月以上 16歳未満、体重は 7 kg 以上 33 kg 以下とした。

肺炎では、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾を参考に軽症又は中等症と診断された患児のうち、以下の①～③をすべて満たす患者とした。

- ①発熱、咳嗽などの呼吸器感染症としての症状が認められる
- ②胸部 X 線又は胸部 CT 写真により肺炎の所見が認められる
- ③白血球数が 10,000/μL 以上又は CRP が 2 mg/dL 以上の急性炎症所見が認められる

急性中耳炎では、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版」³⁾に基づいて全身症状および鼓膜所見より重症度を判定し、中等症以上の患児とした。

急性鼻副鼻腔炎では、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版」⁴⁾に基づいて臨床症状および鼻腔所見より重症度を判定し、中等症以上の患児とした。

また、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することとした。

3. 患者の同意

本臨床試験の実施に先立ち、代諾者より臨床試験の参加について文書で同意を取得した。ただし、7歳以上の患者の場合には、患者本人からも口頭又は文書にてインフォームド・アセントを取得した。

4. 投与方法

CDTR-PI として 1回 6 mg/kg (5.0 mg/kg 以上 7.0 mg/kg 未満) を、1日 3回食後経口投与した。投与期間は、7日間又は延べ 8日間とした。

5. 使用禁止薬および使用禁止療法

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剤および解熱鎮痛剤は、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。なお、解熱鎮痛剤は発熱時および急性中耳炎の場合には耳痛発現時の頓用に限定して使用可能とし、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、治癒判定時まで用量を増量しない限り使用可能とした。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。さらに、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎が対象の場合には、粘液溶解剤の使用、ネブライザー、細菌学的検査目的以外での外科的処置 (鼓膜穿刺・切開、上顎洞穿刺等)、鼓室洗浄、鼻洗浄、鼓膜換気チューブ留置、プレッツ置換法、ヤミック療法および上顎洞穿刺洗浄を禁止した。

6. 観察・検査・調査項目

各観察および検査は、投与開始前、投与 3日後、投与

終了時(中止時), さらに投与終了時に効果が認められた場合, 投与終了5~10日後(治癒判定時)に実施した。

1) 被験者の背景調査

本試験開始前に, 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, 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および手術歴, 投与開始時に有するすべての基礎疾患・合併症, アレルギー歴の有無, 本剤投与開始前7日間の前治療歴, 肺炎球菌ワクチンの予防接種歴の有無, 本人の集団保育の有無および兄弟姉妹の有無(有の場合は兄弟姉妹の上気道感染の有無)について調査した。急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎が対象の場合には, 3日以上の前治療がある被験者又は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被験者を「前治療無効」とした。また, 過去12カ月以内の急性中耳炎又は急性鼻副鼻腔炎の感染状況を調査し, 本剤投与開始前6カ月以内に3回以上又は12カ月以内に4回以上の罹患歴がある被験者を「反復」とした。

2) 臨床症状・所見

下記観察・調査を投与開始前, 投与3日後, 投与終了時(中止時), 治癒判定時に実施した。

肺炎では, 体温, 咳嗽, 呼吸数, 喀痰, 呼吸困難(努力呼吸), 胸痛, 脱水症状, チアノーゼ, ラ音および元気のなさを観察・調査した。

急性中耳炎では, 全身徴候又は症状として耳痛, 発熱および啼泣・不機嫌, 鼓膜所見として発赤, 膨隆, 耳漏および光錐減弱の有無および程度を観察・調査した。

急性鼻副鼻腔炎では, 臨床症状として体温, 鼻漏および不機嫌・湿性咳嗽, 鼻腔所見として鼻汁・後鼻漏の有無および程度を観察・調査した。

3) 細菌学的検査

肺炎では, 喀痰を投与開始前, 投与3日後, 投与終了時(中止時), 治癒判定時に採取可能な被験者で採取した。また, 上咽頭ぬぐい液を投与開始前, 投与終了時(中止時)〔「やや有効」又は「無効」と判定された場合〕, 治癒判定時〔「治癒せず」と判定された場合〕に採取した。

急性中耳炎では, 中耳貯留液又は耳漏を投与開始前, 投与3日後(耳漏が観察された場合), 投与終了時(中止時)(発赤かつ膨隆又は耳漏が観察された場合), 治癒判定時(発赤かつ膨隆又は耳漏が観察された場合)に採取した。

急性鼻副鼻腔炎では, 中鼻道分泌物を投与開始前, また検体がある場合に投与3日後, 投与終了時(中止時), 治癒判定時に採取した。

検体はそれぞれ三菱化学メディエンス株式会社において, 細菌学的検査(分離された細菌の菌種の同定, 菌量の測定および微量液体希釈法による薬剤感受性測定), 遺伝子学的検査(polymerase chain reaction (PCR)法による *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の検索,

治癒判定時に投与開始前と同一菌種が検出された場合にパルスフィールドゲル電気泳動による遺伝子パターン解析)を実施した。

4) 臨床検査

投与開始前, 投与終了時(中止時)に赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球数, 白血球分画, AST, ALT, γ -GTP, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, Na, K, ClおよびCRP(肺炎のみ)を測定した。尿蛋白, 尿糖および尿ウロビリノゲンについては, 可能な被験者で実施した。また, 治癒判定時には, これらの検査を必要に応じて実施した。肺炎では, 投与3日後にも炎症所見(CRP, 白血球数, 白血球分画)に限り, 必要に応じて実施した。

5) 血漿中薬物濃度測定

投与開始後から投与終了日(中止日)までの間のいずれか1日に, 目安として本剤服薬後1~5時間の間に間隔を設けて1~5回の採血を行うこととした。CDTRの血漿中薬物濃度測定は各医療機関にて血漿分離後, 三菱化学メディエンス株式会社においてLiquid chromatography-mass spectrometry/Mass spectrometry (LC-MS/MS)法にて実施した。なお, 本試験では喀痰, 中耳貯留液, 上顎洞等への各疾患の罹患部に対する薬剤の組織移行性は測定しなかった。

6) 血清中カルニチン濃度の測定

投与開始前, 投与終了時(中止時), 治癒判定時(原則実施)に採血を実施し, 三菱化学メディエンス株式会社において血清中カルニチン濃度を測定した。

7) 免疫学的検査(肺炎のみ)

投与開始前, 投与3日後(投与開始前未実施の場合), 投与終了時(中止時)又は治癒判定時にマイコプラズマ抗体価(particle agglutination (PA)), クラミジアニューモニエ抗体価(IgG, IgA, IgM)測定用の血液検体を採取した。それぞれの抗体価の測定は三菱化学メディエンス株式会社において実施した。

8) 胸部X線/胸部CT写真の撮影(肺炎のみ)

投与開始前, 投与終了時(中止時), また必要に応じて投与3日後, 治癒判定時に胸部X線又は胸部CT写真の撮影を実施した。

7. PK-PD解析

血漿中CDTR濃度を用いて母集団薬物動態パラメータを求め, ベイズ法により各患者の薬物動態パラメータを推定した。さらに, 推定した薬物動態パラメータおよび各患者から分離された起原菌のMICを用いて, 各患者のPK-PDパラメータ($T > MIC$)を算出した。

8. 判定方法

1) 臨床効果

(1) 投与終了時(中止時)の臨床効果

本試験実施医療機関の責任医師又は分担医師は, 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾を参考に, 主

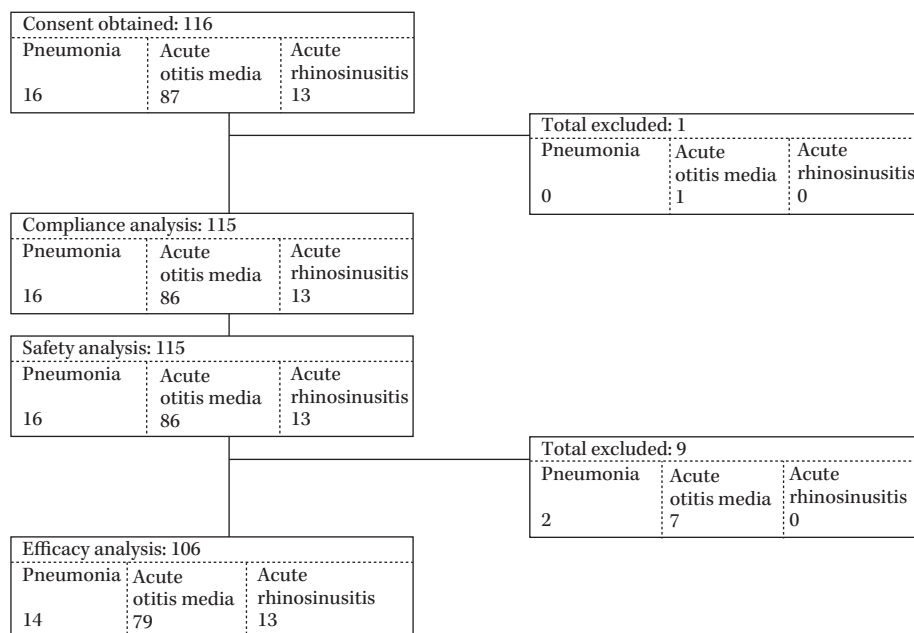


Fig. 1. Analysis population.

要な臨床症状・所見の推移をもとに臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」のいずれかで判定した。有効率は、「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合とした。

(2) 治癒判定時の臨床効果

本試験実施医療機関の責任医師又は分担医師は、投与終了時の臨床効果判定で「著効」, 「有効」, 「やや有効」と判定され、その後も抗菌薬あるいは使用禁止薬又は使用禁止療法が必要ないと判断された被験者において、「各科領域感染症の臨床評価のためのガイドランス(案)」⁸⁾の基準を参考に治癒判定時の臨床効果を「治癒」, 「治癒せず」, 「判定不能」のいずれかで判定した。治癒率は「治癒」, 「治癒せず」と判定された被験者のうち、「治癒」と判定された被験者の割合とした。

(3) 再燃、再感染の判定

治癒判定の来院対象被験者のうち、「治癒せず」と判定された被験者について、細菌学的検査（遺伝子パターン解析）の結果を加味して「再燃」又は「再感染」の判定を行った。なお、投与開始前又は治癒判定時の細菌学的検査で菌が検出されなかった場合は「判定不能」とした。

2) 細菌学的効果

(1) 原因菌の分布

肺炎では、喀痰より *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が検出された場合、*Moraxella catarrhalis* が菌量(++)以上で検出された場合、これらを原因菌と判定した。また、上咽頭より検出された菌についても同様に判定し、推定原因菌とした。

急性中耳炎では、中耳貯留液又は耳漏より *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*

が検出された場合、これらを原因菌と判定した。

急性鼻副鼻腔炎では、中鼻道分泌物より *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* が検出された場合、*Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* が単独かつ菌量(+++)で検出された場合、これらを原因菌と判定した。

(2) 細菌学的効果判定基準

消失率は、「陰性化」と判定された菌株数の割合とした。

- ①陰性化：原因菌が本剤投与後に消失した場合。なお、本剤投与後に臨床症状の改善とともに検体が消失した場合は「陰性化」として取り扱った。急性中耳炎では、さらに漿液性の貯留液が少量認められるものの、鼓膜の発赤が消失している場合にも「陰性化」として取り扱った。
- ②存続：原因菌が本剤投与後にも検出された場合。③判定不能：上記のいずれの判定もできない場合。

(3) 投与後出現菌

投与終了時（中止時）および治癒判定時に細菌学的検査において菌が出現していた場合、投与開始時には出現していなかったものを投与後出現菌、投与終了時に陰性化し、治癒判定時に再出現したものを再感染菌とした。

3) 安全性

本試験実施医療機関の責任医師又は分担医師が、有害事象と本剤との因果関係を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連あるかもしれない」, 「関連なし」, 「判定不能」のいずれかで判定した。また、有害事象の程度は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾に従い、「軽度」, 「中等度」, 「重度」の3段階で判定した。

便の性状については、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾に準じ、「正常便」, 「有形軟便」, 「無形軟便」, 「泥状便」, 「水様便」の5段階による判定を行い、

Table 1. Patient profiles

Item		Patients (%)			
		Pneumonia (n = 14)	Acute otitis media (n = 79)	Acute rhinosinusitis (n = 13)	Total (n = 106)
Gender	Male	6 (42.9)	51 (64.6)	5 (38.5)	62 (58.5)
	Female	8 (57.1)	28 (35.4)	8 (61.5)	44 (41.5)
Age (yr)	≥6- <16	0 (0.0)	16 (20.3)	4 (30.8)	20 (18.9)
	≥3- <6	8 (57.1)	26 (32.9)	8 (61.5)	42 (39.6)
	≥0.5- <3	6 (42.9)	37 (46.8)	1 (7.7)	44 (41.5)
Body weight (kg)	≥7- <10	2 (14.3)	10 (12.7)	1 (7.7)	13 (12.3)
	≥10- <20	12 (85.7)	58 (73.4)	9 (69.2)	79 (74.5)
	≥20- <30	0 (0.0)	10 (12.7)	3 (23.1)	13 (12.3)
	≥30-	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
Severity of infection	Mild	6 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.7)
	Moderate	8 (57.1)	24 (30.4)	6 (46.2)	38 (35.8)
	Severe	0 (0.0)	55 (69.6)	7 (53.8)	62 (58.5)
Underlying disease and/or complication	No	7 (50.0)	7 (8.9)	8 (61.5)	22 (20.8)
	Yes	7 (50.0)	72 (91.1)	5 (38.5)	84 (79.2)
Showing no response to previous treatment	No	14 (100.0)	74 (93.7)	11 (84.6)	99 (93.4)
	Yes	0 (0.0)	5 (6.3)	2 (15.4)	7 (6.6)
Recurrent	No	—	71 (89.9)	6 (46.2)	—
	Yes	—	8 (10.1)	7 (53.8)	—

Table 2. Causative organisms before administration

Item	Strains (%)					
	Pneumonia		Acute otitis media (n = 39)	Acute rhinosinusitis (n = 12)	Total	
	Causative organism (n = 3)	+ presumed causative organism (n = 14)			Causative organism (n = 54)	+ presumed causative organism (n = 65)
<i>S. pneumoniae</i>	0 (0/3)	2 (14.3)	11 (28.2)	2 (16.7)	13 (24.1)	15 (23.1)
<i>H. influenzae</i>	3 (3/3)	12 (85.7)	21 (53.8)	9 (75.0)	33 (61.1)	42 (64.6)
<i>M. catarrhalis</i>	0 (0/3)	0 (0.0)	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.4)	4 (6.2)
<i>S. pyogenes</i>	0 (0/3)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (8.3)	4 (7.4)	4 (6.2)

無形軟便、泥状便、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。臨床検査の基準値および検査項目ごとの異常変動の有無に関する判定は、原則として、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾に従った。

本剤との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を「副作用」(臨床検査値異常変動も含む)として取り扱った。

4) 服用性

本試験実施医療機関の責任医師又は分担医師が、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾に基づき、投与終了時(中止時)に本剤の服用性を、「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」のいずれかで判定した。易服用率は、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された被験者の割合とした。

9. 症例の取り扱い

本試験実施医療機関の責任医師又は分担医師が各評価項目を判定した後、臨床試験終了後に他施設での判定を統一する目的で、本試験で集められた症例に関する検討会を開催し、症例およびデータの妥当性の検討、確認を行った。なお、当検討会において判定内容の妥当性について指摘事項が生じた場合は、本試験実施医療機関の責任医師又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。

II. 結 果

1. 被験者の構成

1) 被験者の内訳

本試験では、116名の同意を取得し、同意を撤回した1名を除いた115名の被験者に本剤が投与された。本剤

Table 3. *S. pneumoniae* resistance distribution

Resistance		Strains (%)			
		Pneumonia (n = 2)	Acute otitis media (n = 11)	Acute rhinosinusitis (n = 2)	Total (n = 15)
CLSI (PCG)	S	0 (0/2)	5 (45.5)	1 (1/2)	6 (40.0)
	I	2 (2/2)	4 (36.4)	1 (1/2)	7 (46.7)
	R	0 (0/2)	2 (18.2)	0 (0/2)	2 (13.3)
Genotype of penicillin-binding proteins	gPISP (2x)	0 (0/2)	5 (45.5)	1 (1/2)	6 (40.0)
	gPISP (1a + 2x)	0 (0/2)	1 (9.1)	0 (0/2)	1 (6.7)
	gPISP (2x + 2b)	0 (0/2)	1 (9.1)	1 (1/2)	2 (13.3)
	gPISP (2b)	0 (0/2)	0 (0.0)	0 (0/2)	0 (0.0)
	gPRSP (1a + 2x + 2b)	2 (2/2)	4 (36.4)	0 (0/2)	6 (40.0)
CLSI (CAM)	S	0 (0/2)	0 (0.0)	0 (0/2)	0 (0.0)
	I	0 (0/2)	0 (0.0)	0 (0/2)	0 (0.0)
	R	2 (2/2)	11 (100.0)	2 (2/2)	15 (100.0)
Macrolide-resistance genotype	mefA	0 (0/2)	1 (9.1)	0 (0/2)	1 (6.7)
	ermB	0 (0/2)	9 (81.8)	2 (2/2)	11 (73.3)
	mefA + ermB	2 (2/2)	1 (9.1)	0 (0/2)	3 (20.0)

S: susceptible PCG MIC: $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, I: intermediate PCG MIC: $0.12\text{--}1 \mu\text{g/mL}$, R: resistant PCG MIC: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

Table 4. *H. influenzae* resistance distribution

Resistance		Strains (%)			
		Pneumonia (n = 12)	Acute otitis media (n = 21)	Acute rhinosinusitis (n = 9)	Total (n = 42)
CLSI (ABPC)	S	6 (50.0)	7 (33.3)	3 (33.3)	16 (38.1)
	I	1 (8.3)	1 (4.8)	2 (22.2)	4 (9.5)
	R	5 (41.7)	13 (61.9)	4 (44.4)	22 (52.4)
Genotype of penicillin-binding proteins	gBLNAS	3 (25.0)	4 (19.0)	2 (22.2)	9 (21.4)
	gLow-BLNAR	2 (16.7)	3 (14.3)	1 (11.1)	6 (14.3)
	gBLNAR	7 (58.3)	12 (57.1)	6 (66.7)	25 (59.5)
	gBLPACR-II	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (4.8)

S: susceptible CAM MIC: $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$, I: intermediate CAM MIC: $0.5 \mu\text{g/mL}$, R: resistant CAM MIC: $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

が投与された 115 名を安全性解析対象および服用性解析対象とした。また、安全性解析対象から除外基準抵触 5 名、使用禁止薬違反 2 名、服薬回数未達 1 名、服薬規定不遵守 1 名を除く 106 名を有効性解析対象とした (Fig. 1)。

なお、中止例は 5 名であり、中止の理由としては、同意撤回、有害事象発現、原疾患の悪化、除外基準抵触、使用禁止薬違反がそれぞれ 1 名であった。

2) 被験者背景

(1) 被験者背景因子

有効性解析対象 106 名における患者背景および投与開始前の臨床症状・所見を示した (Table 1)。年齢構成について、肺炎では 3 歳以上 6 歳未満が 57.1% (8 名/14 名)、急性中耳炎では 6 カ月以上 3 歳未満が 46.8% (37 名/79 名)、急性鼻副鼻腔炎では 3 歳以上 6 歳未満が 61.5% (8 名/13 名) と最も多く、全体では 6 歳未満が約 80% を占めていた。感染症の重症度については、肺炎では中等症

が 57.1% (8 名/14 名)、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎では重症がそれぞれ 69.6% (55 名/79 名)、53.8% (7 名/13 名) と最も多かった。

前治療が無効であった被験者は、急性中耳炎では 6.3% (5 名/79 名)、急性鼻副鼻腔炎では 15.4% (2 名/13 名) であったが、細菌性肺炎では該当被験者はいなかった。また、本治療で反復例に該当した被験者は、急性中耳炎では 10.1% (8 名/79 名)、急性鼻副鼻腔炎では 53.8% (7 名/13 名) であった。

(2) 原因菌および原因菌 (推定原因菌を含む) の分布
検出された原因菌および原因菌 (推定原因菌を含む) の内訳を示した (Table 2)。

有効性解析対象 106 名のうち、原因菌は 47 名より 54 株、原因菌 (推定原因菌を含む) は、56 名より 65 株が検出された。検出された原因菌 (推定原因菌を含む) 65 株の内訳は、*S. pneumoniae* 15 株、*H. influenzae* 42 株、*M. catarrhalis* 4 株、*S. pyogenes* 4 株であった。原因菌 (推定原

Table 5. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* drug susceptibility

Tested drug	<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. influenzae</i>			
	No. of strains	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	No. of strains	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
CDTR	15	≤ 0.06 -1	0.5	1	42	≤ 0.06 -0.5	0.12	0.5
TBPM	15	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	42	≤ 0.06 -2	0.5	2
PCG	15	≤ 0.06 -2	0.5	2	—	—	—	—
AMPC	15	≤ 0.06 -2	0.25	1	42	0.25->64	4	16
ABPC	—	—	—	—	42	0.12->128	4	8
CFDN	15	0.25-8	1	8	42	0.12-16	4	16
CFPN	15	≤ 0.06 -1	0.5	1	42	≤ 0.06 -8	1	4
CAM	15	2->64	>64	>64	42	2-16	8	16

CDTR: cefditoren, TBPM: tebipenem, PCG: penicillin, AMPC: amoxicillin, ABPC: ampicillin, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, CAM: clarithromycin

Table 6. Clinical efficacy and cure rate

Item	Patients (%)			Total (n = 106)
	Pneumonia (n = 14)	Acute otitis media (n = 79)	Acute rhinosinusitis (n = 13)	
Efficacy (%)	100.0	89.9	92.3	91.5 (97/106)
Excellent	6 (42.9)	36 (45.6)	1 (7.7)	
Good	8 (57.1)	35 (44.3)	11 (84.6)	
Fair	0 (0.0)	6 (7.6)	1 (7.7)	
Poor	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	
Cure rate (%)	100.0	85.5	75.0	86.0 (86/100)
Cure	Yes	12 (85.7)	65 (82.3)	9 (69.2)
	No	0 (0.0)	11 (13.9)	3 (23.1)

因菌を含む) が検出された被験者のうち, *S. pneumoniae* が検出された被験者は 26.8% (15 名/56 名), *H. influenzae* が検出された被験者は 73.2% (41 名/56 名) であった。

また, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* については, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) によって定められた MIC および PCR 法で解析した耐性機序に基づく遺伝子型で分類した (Tables 3, 4)。

原因菌 (推定原因菌を含む) として検出された *S. pneumoniae* 15 株のうち, CLSI 分類 (PCG) では 60.0% (9 株/15 株), PCR 法を用いた遺伝子型別分類では 100% (15 株/15 株) が耐性 *S. pneumoniae* であった。CLSI 分類 (PCG) で感性菌とされた 6 株すべてが, PCR 法を用いた遺伝子型別分類では *pbp2x* 変異の *gPISP* (2x) で, ペニシリン系に感性であるもののセフェム系薬に対して影響を及ぼす株であった。なお, CLSI 分類 (PCG) では感性菌 (S) 40.0% (6 株/15 株), 中等度耐性菌 (I) 46.7% (7 株/15 株) および耐性菌 (R) 13.3% (2 株/15 株) であり, PCR 法を用いた遺伝子型別分類では, *gPISP* 60.0% (9 株/15 株) および *gPRSP* 40.0% (6 株/15 株) であった。PCR 法を用いた遺伝子型別分類では, セフェム系薬の耐性に関与する *pbp2x* 変異が全耐性株に認められた。

また, マクロライド耐性度は, CLSI 分類 (CAM) およ

び PCR 法を用いた遺伝子型別で分類した結果, 15 株ともすべてマクロライド耐性株であり, すべての株が *mefA* 又は *ermB* 遺伝子を保有していた。

原因菌 (推定原因菌を含む) として検出された *H. influenzae* 42 株のうち, CLSI 分類 (ABPC) では 61.9% (26 株/42 株), PCR 法を用いた遺伝子型別分類では 78.6% (33 株/42 株) が耐性 *H. influenzae* であった。なお, CLSI 分類 (ABPC) では感性菌 (S) 38.1% (16 株/42 株), 中等度耐性菌 (I) 9.5% (4 株/42 株) および耐性菌 (R) 52.4% (22 株/42 株), PCR 法を用いた遺伝子型別分類では, *gBLNAS* は 21.4% (9 株/42 株), *gLow-BLNAR* は 14.3% (6 株/42 株), *gBLNAR* は 59.5% (25 株/42 株), *gBLPACR-II* は 4.8% (2 株/42 株) であった。

(3) 原因菌 (推定原因菌を含む) の感受性分布

検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤感受性分布を示した (Table 5)。

S. pneumoniae に対する MIC の範囲は, ≤ 0.06 ~ $1 \mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ 値は $1 \mu\text{g/mL}$, であった。感受性測定に供した他の経口抗菌薬の MIC₉₀ 値は tebipenem (TBPM) で $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, penicillin (PCG) で $2 \mu\text{g/mL}$, cefdinir (CFDN) で $8 \mu\text{g/mL}$, cefcapene (CFPN) で $1 \mu\text{g/mL}$, clarithromycin (CAM) で $>64 \mu\text{g/mL}$ であり, *S. pneu-*

Table 7. Clinical efficacy in recurrent or no response to previous treatment

Item	No.	Patients (%)				Cure rate (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute otitis media (n = 79)							
Severity of infection	Mild	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
	Moderate	24	15 (62.5)	8 (33.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	95.8
	Severe	55	21 (38.2)	27 (49.1)	5 (9.1)	2 (3.6)	87.3
Showing no response to previous treatment	No	74	36 (48.6)	30 (40.5)	6 (8.1)	2 (2.7)	89.2
	Yes	5	0 (0/5)	5 (5/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	5/5
Recurrent	No	71	32 (45.1)	33 (46.5)	4 (5.6)	2 (2.8)	91.5
	Yes	8	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	75.0
Recurrent or Showing no response to previous treatment	No	67	32 (47.8)	29 (43.3)	4 (6.0)	2 (3.0)	91.0
	Yes	12	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	83.3
Acute rhinosinusitis (n = 13)							
Severity of infection	Mild	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
	Moderate	6	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0
	Severe	7	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	85.7
Showing no response to previous treatment	No	11	1 (9.1)	9 (81.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	90.9
	Yes	2	0 (0/2)	2 (2/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	2/2
Recurrent	No	6	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	83.3
	Yes	7	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0
Recurrent or Showing no response to previous treatment	No	6	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	83.3
	Yes	7	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0

Table 8. Eradication by pathogen at end of treatment

Causative organism	Strains (%)		
	Eradication	Persistence	Total
<i>S. pneumoniae</i>	10 (83.3)	2 (16.7)	83.3 (10/12)
<i>H. influenzae</i>	28 (87.5)	4 (12.5)	87.5 (28/32)
<i>M. catarrhalis</i>	4 (4/4)	0 (0/4)	4/4
<i>S. pyogenes</i>	4 (4/4)	0 (0/4)	4/4
Total	46 (88.5)	6 (11.5)	88.5 (46/52)

moniae に強い抗菌力を示した TBPM には及ばないものの、CDTR はそれに次ぐ抗菌力を示した。なお、今回検出された *S. pneumoniae* 15 株のうち、PCG の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示した耐性株が 2 株存在していた。*H. influenzae* に対する MIC の範囲は、 $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ 値は $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。感受性測定に供した他の経口抗菌薬の MIC₉₀ 値は TBPM で $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、ampicillin (ABPC) で $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CFDN で $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CFPN で $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CAM で $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CDTR は感受性を測定した薬剤のなかで最も強い抗菌力を示した。なお、今回検出された *H. influenzae* 42 株のうち、ABPC の MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した耐性株が、22 株存在していた。

2. 有効性の評価

1) 臨床効果

有効性解析対象における投与終了時 (中止時) および治癒判定時の臨床効果を示した (Table 6)。投与終了時 (中止時) の有効率は、細菌性肺炎で 100% (14 名/14 名)、急性中耳炎で 89.9% (71 名/79 名)、急性鼻副鼻腔炎

で 92.3% (12 名/13 名) であった。治癒判定時の治癒率は、細菌性肺炎で 100% (12 名/12 名)、急性中耳炎で 85.5% (65 名/76 名)、急性鼻副鼻腔炎で 75.0% (9 名/12 名) であった。

急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎における感染症重症度、反復例又は前治療無効例を層別因子とした投与終了時 (中止時) の有効率を示した (Table 7)。重症の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎での有効率は、それぞれ 87.3% (48 名/55 名) および 6 名/7 名であった。また、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎における反復例又は前治療無効例に対する有効率は、それぞれ 83.3% (10 名/12 名) および 7 名/7 名であった。

2) 細菌学的効果

投与終了時 (中止時) の細菌学的効果を示した (Table 8)。原因菌の菌消失率は 88.5% (46 株/52 株) であった。原因菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae* で 83.3% (10 株/12 株)、*H. influenzae* で 87.5% (28 株/32 株)、*S. pyogenes* で 4 株/4 株、*M. catarrhalis* で 4 株/4 株であった。

Table 9. Adverse events (subjective symptoms/objective findings)

Relationship		All causality		Drug-related	
System organ class and preferred term (MedDRA/J V.14.0)		Events	Patients (%)	Events	Patients (%)
Ear and labyrinth disorders	Ear pain	1	1 (0.9)	—	—
Eye disorders	Conjunctivitis	1	1 (0.9)	—	—
Gastrointestinal disorder	Loose bowel	15	15 (13.0)	14	14 (12.2)
	Mushy stool	9	9 (7.8)	7	7 (6.1)
	Stools watery	7	7 (6.1)	7	7 (6.1)
	Abdominal pain	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
	Constipation	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
	Vomiting	3	3 (2.6)	1	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	2	2 (1.7)	1	1 (0.9)
Infections and infestations	Acute sinusitis	1	1 (0.9)	—	—
	Bronchitis	2	2 (1.7)	—	—
	Gastroenteritis	6	6 (5.2)	—	—
	Influenza	1	1 (0.9)	—	—
	Molluscum contagiosum	1	1 (0.9)	—	—
	Nasopharyngitis	5	5 (4.3)	—	—
	Otitis media acute	1	1 (0.9)	—	—
	Parotitis	1	1 (0.9)	—	—
	Pharyngitis	4	4 (3.5)	—	—
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	1	1 (0.9)	—	—
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma	3	3 (2.6)	1	1 (0.9)
	Cough	1	1 (0.9)	—	—
	Epistaxis	1	1 (0.9)	—	—
	Upper respiratory tract inflammation	1	1 (0.9)	—	—
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis contact	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
	Dermatitis diaper	1	1 (0.9)	—	—
	Dry skin	1	1 (0.9)	—	—
	Eczema	1	1 (0.9)	—	—
	Erythema	1	1 (0.9)	—	—
	Rash	3	3 (2.6)	2	2 (1.7)
	Urticaria	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
Total		78	56 (48.7)	37	36 (31.3)

Table 10. Incidence of diarrhea by age group

Diarrhea	Grade	3 years old or less (n = 47)		Over 3 years old (n = 68)		Total (n = 115)
		Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Patients (%)
Loose bowel	Mild	7	7 (14.9)	7	7 (10.3)	14 (12.2)
Mushy stool	Mild	3	3 (6.4)	4	4 (5.9)	7 (6.1)
Stools watery	Moderate	6	6 (12.8)	0	0 (0.0)	6 (5.2)
	Severe	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	1 (0.9)
Total		17	17 (36.2)	11	11 (16.2)	28 (24.3)

「存続」と判定された菌は、*S. pneumoniae* では、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎でそれぞれ1株ずつであり、PCR法を用いた遺伝子型別分類ではそれぞれgPRSPおよびgPISPであった。なお、CDTRのMICはいずれも0.5 μg/mLであった。*H. influenzae* では、急性中耳炎で1株、急性鼻副鼻腔炎で3株であった。急性中耳炎で存続した1株は、CLSI分類(ABPC)では耐性菌(R)、PCR法を用いた遺伝子型別分類ではgBLNARであり、CDTR

のMICは0.5 μg/mLであった。急性鼻副鼻腔炎で存続した3株は、CLSI分類(ABPC)では中等度耐性菌(I)1株および耐性菌(R)2株であり、PCR法を用いた遺伝子型別分類ではすべてがgBLNARであった。なお、CDTRのMICは2株が0.12 μg/mL、1株が0.25 μg/mLであった。

投与終了時(中止時)に投与後出現菌が4名に検出された。内訳は、*S. pneumoniae*(gPISP)が3名、*M. catarrhalis*

Table 11. Adverse drug reactions (abnormal laboratory data changes)

Preferred term (MedDRA/J V.14.0)	No. of subjects	Events	Patients (%)
Alanine aminotransferase increased	113	1	1 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	107	2	2 (1.9)
Blood potassium increased	107	1	1 (0.9)
White blood cell count decreased	113	1	1 (0.9)
White blood cell count increased	113	1	1 (0.9)
Platelet count increased	110	4	4 (3.6)
Total	113	10	7 (6.2)

Table 12. Concentrations of free carnitine in serum after CDTR-PI administration

(n = 87)	Concentrations of free carnitine in serum ($\mu\text{mol/L}$)		
	Before administration	End of administration	5-10 days after last administration
Mean \pm S.D.	35.69 \pm 8.60	11.70 \pm 4.34	31.57 \pm 8.56
Range	13.70-54.50	3.90-26.10	13.20-52.50

が1名であった。

治癒判定時における原因菌の菌消失率は、90.9% (40株/44株)であった。原因菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae*で7株/9株、*H. influenzae*で92.9% (26株/28株)、*M. catarrhalis*で3株/3株、*S. pyogenes*で4株/4株であった。

治癒判定時に投与後出現菌として、*H. influenzae*が急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎の2名に検出された。2名とも治癒判定時に「治癒せず」と判定されており、*H. influenzae*による「再感染」と判定された。また、治癒判定時に再感染菌として、*S. pneumoniae*および*H. influenzae*が1名に検出された。この被験者は治癒判定時に「治癒せず」と判定されており、「再燃」と判定された。

3. 安全性の評価

1) 有害事象および副作用

安全性解析対象115名における自覚症状、他覚所見に関する有害事象発現率は56名に78件認められ、有害事象発現率(発現被験者数/解析対象被験者数)は48.7% (56名/115名)であった。そのうち、副作用は36名に37件認められ、副作用発現率は31.3% (36名/115名)であった。本試験で認められた有害事象および副作用を示した(Table 9)。発現率が5%以上の自覚症状、他覚所見に関する副作用は、無形軟便12.2% (14名/115名)、泥状便6.1% (7名/115名)、水様便6.1% (7名/115名)であり、すべて下痢関連の事象であった。発現頻度の高かった下痢関連の副作用を年齢区分別に示した(Table 10)。下痢関連の副作用発現率は、3歳未満で36.2% (17名/47名)、3歳以上で16.2% (11名/68名)であった。また、中等度以上の事象はすべて水様便であり、3歳未満の被験者に発現した。そのうち、水様便1件のみが重度であった。

臨床検査値に関する有害事象は7名に10件認められ、すべて副作用であった(Table 11)。臨床検査値に関する

副作用発現率は6.2% (7名/113名)であった。なお、発現率が5%以上を示す副作用は認められなかった。

その他、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

2) カルニチン濃度

安全性解析対象115名のうち、87名において、投与開始前、投与終了時(中止時)および治癒判定時のすべての時点で血清中カルニチン濃度を測定した。血清中遊離カルニチンの変化を示した(Table 12)。血清中遊離カルニチン濃度は、投与開始前には35.69 \pm 8.60 $\mu\text{mol/L}$ であったが、投与終了時には11.70 \pm 4.34 $\mu\text{mol/L}$ と低下していた。しかし、治癒判定時には31.57 \pm 8.56 $\mu\text{mol/L}$ と投与開始前と同程度の値に回復した。

4. 薬物動態

同意を取得した116名のうち、78名より80時点の血漿中CDTR濃度を測定した。そのうち、採血直前の服薬規定不遵守2名2時点、血漿中薬物濃度測定値が定量限界未満であった1名1時点を除く75名77時点を薬物動態解析対象とした。1回投与量の平均は6.09 mg/kg、範囲は5.45~6.96 mg/kgであった。血漿中CDTR濃度の実測値および母集団平均パラメータを用いて算出した6 mg/kg投与時の血漿中CDTR濃度推移をFig. 2に示した。

これらの血漿中CDTR濃度を用いて求められた母集団薬物動態平均パラメータは、吸収速度定数 $k_a = 0.586 \text{ hr}^{-1}$ 、見かけの全身クリアランス $CL/F = 0.577 \text{ L/hr/kg}$ 、見かけの分布容積 $V/F = 1.11 \text{ L/kg}$ 、各薬物動態パラメータの個体間変動はそれぞれ、 $\omega(k_a) = 1.45\%$ 、 $\omega(CL/F) = 39.37\%$ 、 $\omega(V/F) = 87.41\%$ 、個体内変動は $\sigma = 0.001 \mu\text{g/mL}$ であった。

各被験者の背景情報に基づき、本剤6 mg/kg投与時の血漿中CDTR薬物動態パラメータをベイズ推定した。CDTRの t_{max} は $2.02 \pm 0.86 \text{ hr}$ 、 C_{max} は $2.18 \pm 0.94 \mu\text{g/mL}$ 、

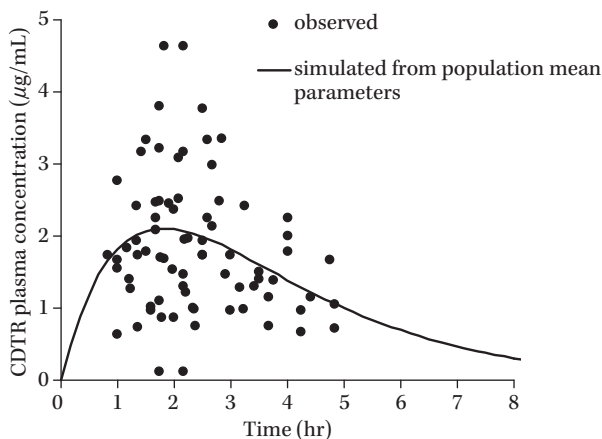


Fig. 2. CDTR plasma concentration after oral CDTR-PI administration.

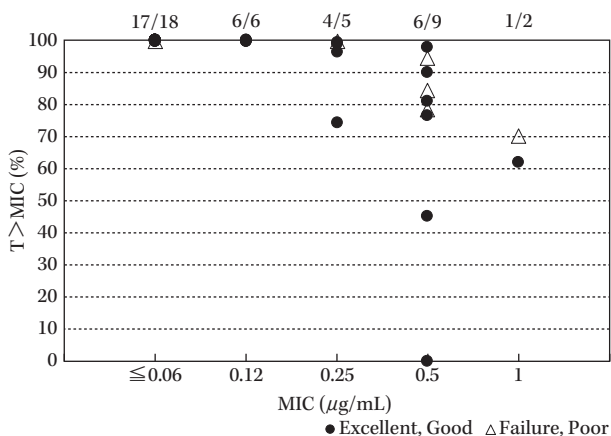


Fig. 3. Relationship between MIC and T > MIC with clinical efficacy.

$t_{1/2}$ は 2.77 ± 6.93 hr, AUC_{0-24h} は 33.55 ± 8.87 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。

薬物動態解析対象 75 名のうち、有効性解析対象は 69 名であり、原因菌（推定原因菌を含む）が特定でき、かつ MIC および血漿中 CDTR 濃度を測定した 40 名 47 株を対象に PK-PD を行った。算出された T > MIC と臨床効果および細菌学的効果の関係を、それぞれ Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

5. 服用性

服用性解析対象 115 名における服用性を示した (Table 13)。全体の易服用率は 93.0% (107 名/115 名) であった。年齢区分別では、生後 6 カ月以上 3 歳未満で 85.1% (40 名/47 名)、3 歳以上 6 歳未満 97.8% (45 名/46 名)、6 歳以上で 100% (22 名/22 名) であった。

III. 考 察

近年、小児が罹患する代表的な感染症である肺炎、中耳炎、鼻副鼻腔炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性菌が増加し、臨床の現場

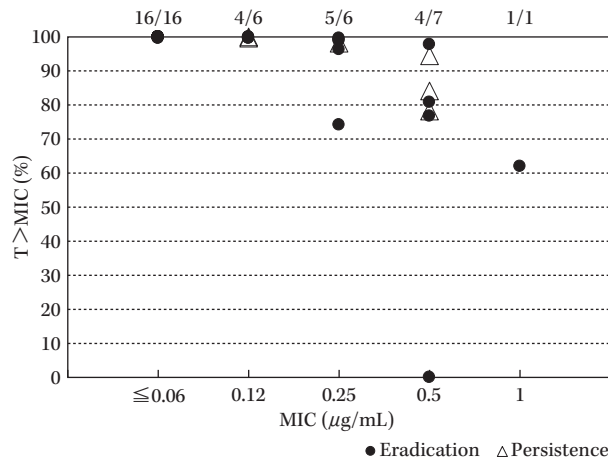


Fig. 4. Relationship between MIC and T > MIC with bacteriological efficacy.

では治療に難渋する症例も多くみられる。小児耐性菌研究会で薬剤感受性の年次推移を検討した結果、2001 年以降の各種経口ならびに注射用抗菌薬の MIC₉₀ を比較すると、*S. pneumoniae* ならびに *H. influenzae* とも検討した薬剤で変化はなく、2004 年以降わが国でこれら耐性菌がすでに広く蔓延し、日常診療に難渋する機会が多いことが裏付けられた。

本試験は、肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎における CDTR-PI 1 回 6 mg/kg、1 日 3 回投与の有効性、安全性、服用性および薬物動態について確認する目的で実施した。

有効性解析対象 106 名のうち、56 名から原因菌（推定原因菌を含む）として *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*S. pyogenes* の 4 菌種が 65 株検出された。このうち、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* の割合はそれぞれ 23.1% (15 株/65 株)、64.6% (42 株/65 株) であり、合計で原因菌（推定原因菌を含む）全体の 85% 以上を占めた。検出された *S. pneumoniae* の PCG 耐性度の CLSI 分類による耐性菌（中等度耐性菌を含む）の割合は 60.0% (9 株/15 株)、*H. influenzae* の ABPC 耐性度の CLSI 分類による耐性菌（中等度耐性菌を含む）の割合は 61.9% (26 株/42 株) であった。また、抗菌薬の感受性低下に影響するペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異の PCR 法による遺伝子型別分類では、PBP 遺伝子変異菌株が *S. pneumoniae* では 100% (15 株/15 株)、*H. influenzae* では 78.6% (33 株/42 株) と高い割合を占めており、肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎では薬剤耐性菌が原因菌の多数を占めていることが確認された。PCR 法による遺伝子型別分類にて変異が確認された菌は、MIC では感性菌であっても抗菌薬を使用する間に感受性が低下する危険性もあり、見かけの MIC 以上に薬剤耐性菌は多いと考える。

本試験では、肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎に対して、投与終了時（中止時）の有効率がそれぞれ 100%

Table 13. Medication compliance

Age (yr)	Patients (%)							"Easy to take" (%)
	Very easy to take	Easy to take	Common	Hard to take	Unable to take	Unknown	Total	
≥6- <16	20 (42.6)	20 (42.6)	5 (10.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	85.1
≥3- <6	20 (43.5)	25 (54.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	46	97.8
≥0.5- <3	6 (27.3)	16 (72.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22	100.0
Total	46 (40.0)	61 (53.0)	5 (4.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	115	93.0

(14名/14名), 89.9% (71名/79名), 92.3% (12名/13名), 治癒判定時の治癒率が100% (12名/12名), 85.5% (65名/76名), 75.0% (9名/12名)と各判定時において十分な臨床効果を示した。また, 既存の経口抗菌薬では治療に難渋していると考えられた急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎の反復例又は前治療無効例に対する投与終了時(中止時)の有効率は, それぞれ83.3% (10名/12名), 100% (7名/7名)であり, 高用量として設定した1回6 mg/kg, 1日3回投与により, CDTR-PIの十分な臨床効果が確認された。

解析の結果, $T > MIC$ と臨床効果又は細菌学的効果との関係を見出すことはできなかった。これは, 本剤1回6 mg/kg, 1日3回投与で, 高い血漿中CDTR濃度の維持が得られたことにより, 薬剤耐性菌を含むすべての原因菌において高い $T > MIC$ が確保できたためであり, その結果, 十分な臨床効果と細菌学的効果に繋がったものと考えられた。また, 杉田らは小児の急性中耳炎および副鼻腔炎に対し, CDTR-PI粒剤を1回3~5 mg/kg, 1日3回投与した1~5時間後において, 耳漏および鼻漏中のCDTR濃度が原因菌である*S. pneumoniae*, *H. influenzae*のMICをほぼ上回っていたと報告している^{9,10}。

このように肺炎, 急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎で検出された原因菌の薬剤耐性化が進展する危険性を考慮すると, 高い血漿中CDTR濃度が得られる本剤1回6 mg/kg, 1日3回投与は耐性菌の増加を抑止する観点からも重要性が高いと考えられた。

本試験での自覚症状, 他覚所見に関する副作用は, 31.3% (36名/115名)であった。本試験で認められた自覚症状, 他覚所見に関する副作用の大部分が下痢関連(無形軟便, 泥状便, 水様便)の事象であり, その副作用発現率は24.3% (28名/115名)であった。抗菌薬による小児の下痢・軟便の発現頻度については, 腸内細菌叢が確立される3歳前後で大きく変化することが知られている。本試験での年齢区分別の下痢関連の副作用発現率は, 3歳以上で16.2% (11名/68名), 3歳未満で36.2% (17名/47名)であり, 3歳未満で発現率が高い傾向が認められた。下痢関連の副作用はいずれも軽度および中等度がほとんどを占め, 重度の水様便が1件認められたが, 臨床的に問題となる事象は認められなかった。他の小児用抗菌薬と同様に重篤な脱水症状や有害事象を伴うことな

く, 临床上重大な問題とはならないと考えられた。臨床検査値に関する副作用発現率は6.2% (7名/113名)であり, 程度はすべて軽度であった。最も多く発現した事象は血小板数増加であり, 4件認められた。血小板は感染症の治癒過程において増加することが知られており¹¹, 本試験で発現した血小板数の増加についても, 感染症の治癒過程による一過性のものと考えられた。

また, CDTR-PIはピボキシル基を有する他の薬剤と同様, 血清中遊離カルニチン濃度を低下させることが知られている¹²⁻¹⁴。本試験においてもCDTR-PIの高用量(1回6 mg/kg, 1日3回)投与により血清中遊離カルニチン濃度は投与開始前の3分の1程度まで低下するものの, 投与終了5~10日後には投与開始前と同程度の値まで回復することが確認された。いずれの被験者でも血清中カルニチン濃度低下に伴う低血糖による有害事象は認められなかった。ただし, ピボキシル基を有する他の薬剤と同様に, 投与に際しては長期投与を避けること, 血清中カルニチン濃度の低下に注意することが必要であると考えられた。

このようにCDTR-PI高用量(1回6 mg/kg, 1日3回)投与においても主な副作用は下痢関連(無形軟便, 泥状便, 水様便)の事象であり, 新たな種類の有害事象の発現は認められていないことから, 常用量(1回3 mg/kg, 1日3回)投与からのリスク上昇はなく, 安全性プロファイルに変更はないと考えられた。

服用性について, 全体の易服用率は93.0% (107名/115名)であった。他の抗菌薬の細粒剤の小児での易服用率は, azithromycin (AZM) 59.8% (359名/600名), ceftoram pivoxil (CFTM-PI) 70.7% (183名/259名), CFDN 82.2% (60名/73名), cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 66.7% (32名/48名), tosufloxacin (TFLX) 97.7% (168名/172名)およびtebipenem pivoxil (TBPM-PI) 93.1% (201名/216名)と報告されている¹⁵⁻¹⁹。本試験では, 1回の服薬量が常用量の倍量であったものの, TFLXおよびTBPM-PIと同程度の服用性, その他の薬剤と比較して良好な服用性を示したことから, 高い服薬コンプライアンスが期待できると考えられた。

以上, CDTR-PI高用量(1回6 mg/kg, 1日3回)投与は, 薬剤耐性化が進行している*S. pneumoniae*又は*H. influenzae*を主要原因菌とする小児の肺炎, 急性中耳炎お

よび急性鼻副鼻腔炎に対し、十分な有効性を示した。また、重症の急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎や、反復例又は前治療無効例に対しても十分な有効性が期待できると考えられた。CDTR-PI高用量（1回6 mg/kg, 1日3回）投与時の安全性については、現在までのプロファイルとほとんど変わらず、臨床上大きな問題はないと考えられた。薬物動態に関しては、1回6 mg/kg投与により高い血漿中CDTR濃度が得られ、高いT>MICを確保することができた。

これらの結果より、近年薬剤耐性化が進行している *S. pneumoniae* 又は *H. influenzae* を主要原因菌とする小児の肺炎、急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する治療にあたり、特にガイドラインで規定されているように外来治療にあたり軽症であっても耐性菌感染が疑われる肺炎、中等症および重症の中耳炎、また各段階の重症度における鼻副鼻腔炎ではCDTR-PI 1回6 mg/kg, 1日3回投与は有用な治療法であり、耐性菌の増加を抑止する観点からも重要性は高いと考えられた。

謝 辞

本治験の実施に際し、ご参加いただいた下記30施設の治験責任医師（所属は治験実施当時）の先生方に深謝いたします（敬称略）。

JA北海道厚生連旭川厚生病院（小児科）：坂田宏，医療法人溪仁会手稲溪仁会病院（耳鼻咽喉科）：古田康，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，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，医療法人社団嗣業の会外房こどもクリニック：黒木春郎，菊名耳鼻咽喉科医院：澤木誠司，医療法人おだうじ会小田病院（耳鼻咽喉科）：小田幸江，社会医療法人水と会水島中央病院（小児科）：田中勲，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，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，株式会社麻生飯塚病院（小児科）：岩元二郎，医療法人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，医療法人社団菅野会菅野耳鼻咽喉科：菅野澄雄，市川こどもクリニック：市川正孝，医療法人宇野耳鼻咽喉科クリニック：宇野芳史，わたなべ小児科・アレルギー科クリニック：渡辺徹，医療法人親和すずらん小児科：今村啓作，独立行政法人国立病院機構小倉医療センター（小児科）：山下博徳，独立行政法人国立病院機構別府医療センター（小児科）：高橋伸，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院（小児科）：藤田尚代，富士重工工業健康保険組合総合太田病院（小児科）：佐藤吉壮，新潟県立新発田病院（小

児科）：大石智洋

砂川慶介および尾内一信はMeiji Seika ファルマ株式会社から資金援助を受けている。鈴木賢二および堀誠治は申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 砂川慶介：全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討（2002～2003年）—耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について—。感染症学雑誌 2005; 79: 887-94
- 2) 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誌 2008; 26: 15-26
- 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2009年版，第2版。金原出版，東京，2009
- 4) 日本鼻科学会：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版，日本耳鼻科学会，東京，2010
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007，協和企画，東京，2007
- 6) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011，協和企画，東京，2011
- 7) 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
- 8) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：小児感染症の臨床評価のためのガイダンス（案），2010年8月
- 9) 杉田麟也，出口浩一，木村 繁，原田晶子，藤巻 豊，渡辺 洋，他：PC低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対するCefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。Jpn J Antibiot 1996; 49: 386-98
- 10) 杉田麟也，出口浩一，藤巻 豊，原田晶子，清水浩二，木村 繁，他：小児副鼻腔炎に対するCefditoren pivoxil 顆粒の臨床効果と細菌学的検討。Jpn J Antibiot 1997; 50: 727-37
- 11) 水島 裕，塩川優一：炎症と抗炎症療法，医歯薬出版，1982; 57-63
- 12) 幸道直樹，木崎善郎，中島浩司，中嶋敏宏，上嶋泰生，井上文夫，他：ピバリン酸を側鎖に持つ抗生物質投与による低カルニチン血症と脂肪酸酸化障害について。日見誌 1994; 98: 247-52
- 13) 藤井良知，砂川慶介，横田隆夫，新田靖子，秋田浩伸，岩田 敏，他：小児感染症患者におけるS-1108の安全性およびカルニチン動態。Chemotherapy 1993; 41: 655-65
- 14) 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
- 15) 藤井良知，阿部敏明，田島 剛，小林正明，寺嶋 周，目黒英典，他：小児科領域におけるAzithromycin（細粒剤）の総合評価。Jpn J Antibiot 1995; 48: 1051-73
- 16) 黒木春郎，坂田 宏，佐藤吉壮，高島俊夫，岩井直一，尾内一信，他：小児呼吸器感染症患者におけるcefteram pivoxil高用量投与時の有効性と安全性。2008; 56: 453-61

- 17) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介 :
小児の急性上気道感染症に対する cefdinir 細粒および
cefcapene pivoxil 細粒の服用性, 有効性および安全性。
日化療会誌 2007; 55: 268-73
- 18) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 泰地秀信, 砂川慶
介 : Tosufloxacin 細粒 10% の小児急性化膿性中耳炎
を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌
2010; 58 (S-2): 50-68
- 19) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子,
砂川慶介 : 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)。日化療会誌 2009; 57 (S-1):
151-66

An open clinical study of high-dose cefditoren pivoxil in children with bacterial pneumonia, acute otitis media, or acute rhinosinusitis

Keisuke Sunakawa¹⁾, Kazunobu Ouchi²⁾, Kenji Suzuki³⁾ and Seiji Hori⁴⁾

¹⁾ Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

³⁾ Department of Otolaryngology, The Second Hospital, Fujita Health University

⁴⁾ Department of Infection Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine

The efficacy, safety, medication compliance, and pharmacokinetics of high-dose cefditoren pivoxil (CDTR-PI) in children with bacterial pneumonia, acute otitis media, or acute rhinosinusitis were investigated in a general clinical study. The dosage regimen was 6 mg/kg/dose t.i.d., administered orally after meals for a period of 7 days. In the efficacy analysis population (n = 106), the clinical efficacy at the end of treatment (at the time of discontinuation) was 100% (14/14 subjects) for bacterial pneumonia, 89.9% (71/79 subjects) for acute otitis media, and 92.3% (12/13 subjects) for acute rhinosinusitis. The eradication rate of the causative organism at the end of treatment (at the time of discontinuation) was 88.5% (46/52 strains). The most frequently isolated causative organisms were *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, at 24.1% (13/54 strains) and 61.1% (33/54 strains), respectively; thus these two organisms accounted for 85.2%. In the safety analysis population (n = 115), the incidence of subjective symptoms and objective findings of adverse reactions were 31.3% (36/115 subjects). The incidence of abnormal laboratory data was 6.2% (7/113 subjects). The main adverse reactions were watery stools, mushy stools, and loose bowels, which were all forms of diarrhea. The only severe event was one event of watery stools, and there were no other serious adverse reactions. In the compliance analysis population (n = 115), the drug was easy to take in 93.0% (107/115 subjects). Concerning the pharmacokinetics, a high T > MIC of over 70% was achieved in 37 of 40 subjects in the PK-PD analysis population, and 44 of 47 strains. Based on these results, we consider that CDTR-PI fine granules at a 6 mg/kg/dose t.i.d are useful for the treatment of pneumonia, acute otitis media, and acute rhinosinusitis in children, of which the major causative microorganisms, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, have become increasingly drug-resistant in recent years.