

小児急性中耳炎に対するテビペネム(TBPM-PI)の有用性 - CDTR-PI 高容量との他施設共同二重盲検比較試験の成績から -

鈴木賢二 山中昇 馬場駿吉
生方公子 戸塚恭一 堀誠治 砂川慶介
(ME1211 開発研究班)

日本耳鼻咽喉科感染症研究会事務局

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Efficacy of Tebipenem Pivoxil (TBPM-PI) against Pediatric Patients with Acute Otitis Media - Result from A Double Blind Comparative Study with A High Dose Cefditoren Pivoxil by Multi Institutes -

Kenji SUZUKI, Noboru YAMANAKA, Shunkichi BABA,

Kimiko UBUKATA, Kyouichi TOTSUKA, Seiji HORI, Keisuke SUNAKAWA

(ME1211 Pediatric study group)

Japan Society for Infectious Diseases in Otolaryngology

Department of Otolaryngology, Second Hospital Fujita Health University School of Medicine

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a novel oral carbapenem possessing excellent activity against *S. pneumonia* and *H. influenza*, was clinically evaluated in pediatric patients with acute otitis media. We conducted a double-blind comparative study by 7 days administration to evaluate the efficacy and safety of TBPM-PI, setting cefditoren pivoxil (CDTR-PI) as the comparator. The clinical efficacy rate in 204 subjects for efficacy analysis was 98.2% (108/110) in the TBPM-PI group and 92.6% (87/94) in the CDTR-PI group. The eradication rate of causative bacteria at the end of administration was 100% (69/69) in the TBPM-PI group and 98.5% (64/65) in the CDTR-PI group. From the results mentioned above, it was suggested that TBPM-PI (>3.5 to < 5 mg/kg b.i.d.) for 7 days could be clinically preferable for the treatment of acute bacterial otitis media (ABOM) in children to CDTR-PI, which is the standard medication for ABOM in Japan.

はじめに

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) 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、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ている。

TBPM-PI の小児臨床第Ⅱ相試験および小児臨床第Ⅲ相試験において、TBPM-PI の小児における臨床推奨用量は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 の臨床推奨用量である1回4 mg/kgの1日2回投与における小児急性中耳炎に対す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。

対象および方法

本研究は、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、中等症以上の急性中耳炎204例を対象として、年齢は生後6ヶ月以上16歳未満、体重は7 kg以上28 kg以下とした。代諾者の自由意思による同意を文書で得た。

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、識別不能無作為割付けを行った。

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回とプラセボ群1回の計1日3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。投与期

間は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、治験責任医師または治験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、本研究の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治療法は禁止した。

観察、検査、調査項目として、患者の背景、臨床症状・所見、臨床検査値、細菌学的検査を行った。細菌検索は、北里大学北里生命科学研究所において、分離菌の同定、菌量測定および薬剤感受性測定、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³⁾に基づき、それぞれ薬剤耐性S(感性)、I(中等度耐性)およびR(耐性)に分類し、PCR法解析にて遺伝子型別も分類した。

結 果

有効性解析対象集団204例において、性別は、TBPM-PI投与群では男児が45.5% (50/110)、女児が54.5% (60/110)であり、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、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)であった。

投与開始時における原因菌の検出内訳は、*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。

H. influenzae の耐性菌 (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。

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) であった。

原因菌として耐性 *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) であった。

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、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： $p=0.0016$)。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。

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。

自他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、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。

有害事象発現率は、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。

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⁴⁻⁶⁾。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⁷⁾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いる⁸⁻¹⁰⁾。

本研究における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った。*S. pneumoniae* に関して、CLSI (PCG) 分類における耐性菌の割合は、2007 年のサーベイランス⁷⁾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、本研究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 ヶ月以上 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研究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、本研究で検出された *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、CLSI (ABPC) 分類における耐性菌の割合は、本研究では 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。

ま と め

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

本治験の実施に際し、ご参加頂いた下記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。

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，医療法人社団いでね耳鼻咽喉科クリニック：國分武彦，医療法人アバンドみみ・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，医療法人社団芝恵会東浦和耳鼻咽喉科：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：澤水誠司，ほりかわクリニック：堀川勲，医療法人佑々会しらすぎ台耳鼻咽喉科：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：内菌明裕，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

以上

参 考 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 : 2010-2016
- 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 : 203-207
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; sixteenth informational supplement. M100-S16 ; 2006
- 4) Ubukata K : Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J Infect Chemother 2003 ; 9 : 285-291
- 5) 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 : 887-894
- 6) 藤原啓次, 保富崇城, 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 : 201-210
- 7) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原渕保明, 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
- 8) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子 : 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎, 下気道炎の検討 - 1994 ~ 1997年, ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加 -. 日化療会誌 1999 ; 47 : 30-34
- 9) 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 : 791-794
- 10) 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 : 617-628

連絡先：鈴木賢二

〒454-8509

名古屋市市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

TEL 052-323-5647 FAX 052-331-6843

E-mail ken-suzu@fujita-hu.ac.jp