

Tebipenem pivoxilの成人耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験における有効性・安全性およびPK-PD解析

馬場駿吉

名古屋市立大学名誉教授

山中 昇

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

鈴木賢二

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科

古川 侑

国立大学法人金沢大学

古屋信彦

国立大学法人群馬大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

生方公子

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

戸塚恭一

東京女子医科大学感染対策部感染症科

(2009年2月13日受付)

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は抗菌活性を有するTBPMをプロドラッグ化して経口吸収性を高めた新規の経口カルバペネム系抗菌薬である。今回、TBPM-PIの成人耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性および安全性を検討し、臨床推奨用法用量の決定およびPK-PD解析を実施する目的で、二重盲検比較試験を実施した。

耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌5菌種 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* および *Haemophilus influenzae*) による感染が確認された症例を対象として、TBPM-PIの投与量は、450 mg投与群 (150 mg×3回/日)、500 mg投与群 (250 mg×2回/日) または900 mg投与群 (300 mg×3回/日) の3群とし、いずれも7日間経口投与した。

1. 臨床効果：有効性解析対象症例112例における投与終了時（中止時）の有効率は、450 mg 投与群72.1%（31例/43例）、500 mg 投与群88.6%（31例/35例）、900 mg 投与群85.3%（29例/34例）であり、500 mg および900 mg 投与群では80%以上の高い有効率を示した。
2. 細菌学的効果：投与終了時（中止時）の原因菌（主要5菌種）の消失率は、450 mg 投与群92.2%（47株/51株）、500 mg 投与群94.7%（36株/38株）、900 mg 投与群91.7%（33株/36株）であり、各群ともに高い消失率を示した。*S. pneumoniae*は、PRSPを含むすべての株が消失し、*S. pyogenes*および*M. catarrhalis*もすべて消失した。*H. influenzae*の消失率は、全体では78.6%であったが、450 mg 投与群76.9%、500 mg 投与群100%、900 mg 投与群66.7%と投与群間で差が見られた。
3. PK-PD解析：TBPMの血漿中濃度が測定でき、かつ原因菌のMICを測定した111例124株のデータを解析対象としてPK-PD解析を実施した。AUCf/MICおよび C_{\max} f/MICと細菌学的効果に関連が認められ、それらの関係からAUCf/MICおよび C_{\max} f/MICのターゲット値はそれぞれ10~20、および4と算定された。また、 $T > MIC$ と細菌学的効果との間には明確な関係は認められなかった。
4. 安全性：自覚症状に関する副作用の発現率は、450 mg 投与群で28.8%（21例/73例）、500 mg 投与群で35.8%（24例/67例）、900 mg 投与群で30.6%（22例/72例）であった。臨床検査値異常変動の発現率は、450 mg 投与群で8.2%（6例/73例）、500 mg 投与群で9.2%（6例/65例）、900 mg 投与群で9.9%（7例/71例）であった。いずれも投与群間で差はなく、用量と発現率との相関はないものと考えられた。

以上より、主要5菌種による感染が確認された症例における投与終了時（中止時）の臨床効果において、500 mg 投与群で85%以上の高い有効率が得られたこと、いずれの投与群においても投与終了時（中止時）の細菌学的効果において、90%を超える消失率が得られたこと、安全性に関してもいずれの投与群も問題となる事象は認められなかったことから、成人耳鼻咽喉科領域感染症におけるTBPM-PIの臨床推奨用法用量は1回250 mgの1日2回投与であると考えられた。

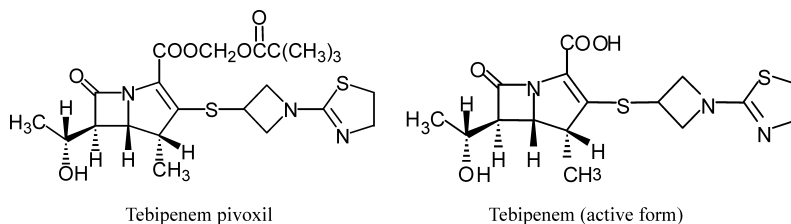
Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、明治製菓株式会社により開発された新規経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PIは、活性本体であるTBPMのC2位カルボン酸をピボキシル基でエステル化したプロドラッグであり (Fig. 1)、その経口吸収性は、既存の多くの経口 β -ラクタム系抗菌薬に比べて優れている。

TBPM-PIの活性本体であるTBPMは、緑膿菌を除くほとんどすべての菌種に対して既存の β -ラクタム系抗菌薬に比して強く、注射用カルバペネ

ム系抗菌薬と比べても同等以上の抗菌活性を有する¹⁾。特に、近年小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対し強い抗菌活性を示し、また呼吸器感染症の原因菌として高頻度に検出される *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌活性を有する²⁾。

そこで今回、成人耳鼻咽喉科領域における臨床推奨用法用量の検討およびPK-PD解析を実施する目的で、耳鼻咽喉科領域での主要原因菌5菌種 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumo-*

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



niae, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* および *H. influenzae*) 感染症例における有効性および安全性を検討する二重盲検比較試験を実施した。

用法用量は、「臨床PK-PD ガイダンス (案)」³⁾ を参考にし、マウス大腿部感染モデルにおけるPK-PD 検討結果⁴⁾、対象とする主要5菌種に対するTBPMの推定 Breakpoint MIC ($MIC_{90}=0.25 \mu\text{g/ml}$) および健康成人におけるTBPM-PIの薬物動態結果⁵⁾に基づき、有効性が期待できる用法用量として450 mg 投与群 (150 mg \times 3回/日)、500 mg 投与群 (250 mg \times 2回/日) を選択し、また高用量として900 mg 投与群 (300 mg \times 3回/日) を設定した。

なお、本試験は各試験実施施設の臨床試験審査委員会の承認を得ると共に、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。

対象および方法

1. 対象

本試験は、耳鼻咽喉科領域感染症 (中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎 (咽喉炎を含む)) と診断された患者を対象とした。

選択基準は、性別、入院・外来の別は不問としたが、年齢は20歳以上79歳以下とし、かつ細菌

感染症として炎症の存在が明確な症例として、以下の条件を満たす患者とした。

中耳炎では耳漏または鼓膜の膨隆を認めること。慢性中耳炎の急性増悪は増悪後10日以内とした。副鼻腔炎では膿性または粘性 (粘膿性) の鼻汁を認めること。扁桃炎では膿苔、膿栓を認めること。咽喉頭炎では膿性分泌物 (咽頭側索、咽頭後壁に膿胞、膿苔等が形成されている) を認めること。

なお、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、肝または腎機能の著しく低下している患者、 β -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往歴を有する患者、てんかんなどの痙攣性疾患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

本試験への参加に先立ち、患者に試験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、患者の自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得た。

3. 試験薬剤

TBPM-PI 100 mg 錠 (1錠中にTBPM-PIを100 mg (力価) 含有する白色のフィルムコーティング錠) およびTBPM-PI 150 mg 錠、識別不能な有効成分を含まないTBPM-PI 100 mg プラセボ錠およびTBPM-PI 150 mg プラセボ錠を用いた。

Fig. 2. Dosage schedules.

Treatment group	Administration time		
	Morning	Noon	Evening
150 mg t.i.d	●○○	●○	●○○
250 mg b.i.d	●○●	○○	●○●
300 mg t.i.d	●●○	●●	●●○

● : TBPM-PI 100mg Tab. ○ : placebo 100mg Tab.

●● : TBPM-PI 150mg Tab. ○○ : placebo 150mg Tab.

4. 投与量, 投与期間および投与方法

(1) 投与量

1日投与量は, 450 mg 投与群が1回150 mg (150 mg 錠1錠) 1日3回投与, 500 mg 投与群が1回250 mg (100 mg 錠1錠および150 mg 錠1錠) 1日2回投与, 900 mg 投与群が1回300 mg (150 mg 錠2錠) 1日3回投与とした。

(2) 投与期間

7日間(延べ8日間)投与とした。ただし, 治療目的が達成された場合または投与を中止すべきと判断された場合は7日以内であっても投与を終了・中止した。

(3) 投与方法

Fig. 2に示す様にプラセボ錠を組み合わせたものを1日分とし, 1日3回, 各分包の表示のとおり, 朝, 昼, 夕に食後経口投与した。

いずれの群も, 朝に「朝」の3錠, 昼に「昼」の2錠, 夕に「夕」の3錠を食後経口投与した。

5. 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, ヒト免疫グロブリン製剤, コロニー刺激因子製剤, 副腎皮質ステロイド, 解熱鎮痛剤, 粘液溶解剤, 殺菌作用がある含嗽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, プレドニゾロン換算量で10 mg/日以下で試験薬剤投与開始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, 解熱鎮痛剤については, 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, 抗菌薬やステロイド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(上顎洞穿刺, 鼓膜穿刺・切開等)を禁止した。

6. 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, 入院・外来の別, 感染症診断名および重症度, 基礎疾患・合併症, 現病歴, アレルギー既往, 試験薬剤投与開始前7日間の前治療歴について調査した。

(2) 臨床症状・所見

投与開始前, 投与3日後, 投与終了時(中止時), 再燃調査(投与終了7日後)に, 以下の項目を観察した。

中耳炎については体温, 耳痛, 耳閉塞感, 鼓膜(鼓室粘膜)の発赤, 中耳分泌物量および中耳分泌物性状とした。副鼻腔炎については鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 疼痛, 鼻粘膜発赤, 鼻粘膜浮腫・腫脹, 鼻汁量, 後鼻漏量とした。扁桃炎では体温, 咽頭痛, 発赤, 膿苔または膿栓とした。咽喉頭炎

では体温、咽頭痛、発赤、嗄声とした。

また、両側罹患の場合は重症度が同等の時は右側、重症度に差がある時は重症側について観察した。

(3) 副鼻腔X線撮影（副鼻腔炎のみ）

投与開始前と投与終了時（中止時）に、単純撮影法により頭部正面およびウォータース位の2方向についてX線撮影を実施し、上顎洞、篩骨洞の陰影を観察した。

(4) 細菌学的検査

原則として、投与開始前、投与3日後、投与終了時（中止時）に実施した。その他、必要に応じて投与終了7日後にも実施した。疾患別の検体は、中耳炎では、中耳貯留液（鼓膜切開液、穿刺液）または中耳分泌物とし、合せて、上咽頭ぬぐい液も同時に採取した。副鼻腔炎では、上顎洞穿刺液または中鼻道分泌物とし、扁桃炎では、膿苔または膿栓、咽喉頭炎では膿性分泌物（側索および後壁に付着した膿胞・膿苔等）とした。

検体採取器具は原則としてシードスワブ[®]γ2号（栄研化学株式会社製）を使用し、採取された検体は、集中的に細菌の培養、分離、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を実施した。加えて、北里大学北里生命科学研究所において、塗沫検鏡、polymerase chain reaction (PCR) 法による6菌種（*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ）の検索並びに *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の検索を実施し、*S. pneumoniae* は gPSSP, gPISP (2x), gPISP (1a+2x), gPISP (2x+2b) および gPRSP に、*H. influenzae* は gBLNAS, gLow-BLNAR, gBLNAR および gBLPACR-II に分類した。

(5) 臨床検査

投与開始前および投与終了時（中止時）に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、GOT (AST), GPT

(ALT), LDH, γ-GTP, ALP, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿検査（蛋白, 糖, ウロビリノゲン）を実施した。

(6) 血漿中TBPM濃度測定および薬物動態解析

投与終了時（中止時）の朝に可能な症例において、試験薬剤服薬0.5~3時間後の間で1ないし2回の採血を実施した。血漿中TBPM濃度をLC/MS/MS法にて測定し、母集団薬物動態解析により薬物動態を検討した。血漿中TBPM濃度測定法および薬物動態解析方法は、KIJIMAらの報告⁶⁾に準じた。

(7) 有害事象

試験薬剤の投与開始から投与終了時（中止時）までに新たに発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気を有害事象とした。投与終了時（中止時）観察以降に認められた有害事象は、副作用と判定された場合のみ調査の対象とした。

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した。

7. 有効性の判定

(1) 臨床効果

投与開始日から投与開始3日後および投与終了時（中止時）の自覚症状および他覚所見の改善度から、「臨床薬物治療学大系4臨床薬効評価」⁷⁾の効果判定基準に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階または「判定不能」で判定した。

(2) 感染症の再燃

投与終了時（中止時）の臨床効果が「著効」または「有効」の症例において投与終了（中止）7日後の自他覚所見から、新たな抗菌薬の投与は必要ないと判定された場合は「再燃なし」、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「再燃あり」とした。なお、投与終了時（中止時）の臨床効果が「やや有効」または「無効」の症例や投与終了後（中止後）に再燃の有無に関わらず他の抗菌薬が投与された場合は「再燃あり」とした。また本感染症以外で他の抗菌薬が投与された場合は「判定不能」とした。

(3) 細菌学的効果

投与3日後および投与終了時（中止時）における原因菌の消長を「消失（推定消失）」もしくは「存続」で判定した。

投与終了時（中止時）において、投与後出現菌の有無を判定した。

8. PK-PD解析

(1) PK-PDパラメータの算出

PK-PDパラメータは以下により算出した。

AUCf/MIC：血漿中タンパク非結合型TBPM濃度より算出した投与24時間後までのAUCをMICで除した値

C_{\max} f/MIC：血漿中タンパク非結合型TBPMの C_{\max} をMICで除した値

T>MIC：血漿中タンパク非結合型TBPM濃度がMICを超えている時間の24時間に対する割合
なお、血漿中タンパク非結合率(f)は0.33を用いた⁵⁾。

(2) ターゲット値の算出

PK-PDパラメータと細菌学的効果との関係から、有効性が期待できるPK-PDパラメータのターゲット値を以下の2通りの方法（方法1および方法2）を用いて算出した。

方法1：PK-PDパラメータと累積消失率および累積存続率との関係から求める方法とした。この方法では、その値を上回れば約80%以上の消失率が得られ、それを下回る場合は約50%以上が存続となるPK-PDパラメータの値をターゲット値とした。

方法2：FORRESTら⁸⁾のRange毎に分類したPK-PDパラメータと消失率の関係から求める方法とした。この方法では、消失率が約80%を上回るPK-PDパラメータの値をターゲット値とした。

9. 有害事象の判定

有害事象の程度は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁹⁾を参考に、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。試験薬剤との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」もしくは「判定不能」で判定した。「関連なし」以外と判定された有害事象を副作用として取り扱った。

10. 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、有効性解析対象症例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。安全性に関する主要評価項目については、安全性解析対象症例において副作用および臨床検査値異常変動について発現事象の種類（項目）とその程度の頻度分布を投与群ごとに求め、発現した症例（または件数）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。

結果

1. 症例構成

本試験で集積された症例は全体で212例（450mg投与群（150mg×3回/日）73例、500mg投与群（250mg×2回/日）67例、900mg投与群（300mg×3回/日）72例）であり、すべての症例

に試験薬剤が投与された。212例のうち試験実施計画書に適合した有効性解析対象188例(450mg投与群68例, 500mg投与群58例, 900mg投与群62例)を有効性解析対象症例(主要5菌種感染例以外を含む)とした。さらに主要5菌種を原因菌とする感染が確認された112例(450mg投与群43例, 500mg投与群35例, 900mg投与群34例)を主要5菌種感染症例として主たる有効性解析対象症例とし, 主要な有効性解析に用いた。

また, 血漿中TBPM濃度が測定でき, かつ原因菌のMICを測定した111例124株をPK-PD解析対象とした。

さらに, 試験薬剤が投与された全症例212例を安全性解析対象症例とした。

2. 患者背景

主要5菌種感染症例112例における患者背景因子をTable 1に示した。性別ではいずれの群も女性が多く, 平均年齢では40歳前後, 入院・外来別では全例が外来患者であった。感染症診断名では急性中耳炎, 急性副鼻腔炎が多くを占め, 重症度は軽症はほとんどなく, 中等症ないし重症が半々であった。3群間での背景因子の不均衡($p < 0.15$)は認められなかった。

投与前原因菌について症例単位の内訳をTable 2に, 菌株単位の内訳をTable 3に示した。単独感染例では*S. pneumoniae*感染例が最も多く, 次いで*H. influenzae*感染例であったが, 混合感染例を含めると*S. aureus*, *M. catarrhalis*の頻度も高まり, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*の順であった。一方, *S. pyogenes*の検出頻度は他の4菌種に比べて低かった。投与前原因菌(主要5菌種)の薬剤感受性分布をTable 4に示した。TBPMは主要5菌種からなる投与前原因菌125株に対して, MIC₅₀で0.016 µg/ml, MIC₉₀で0.25 µg/mlと感受性測定に供した他の抗菌薬, カルバペネム系薬(Imipenem (IPM)), ペネ

ム系薬(Faropenem (FRPM)), セフェム系薬(Cefdinir (CFDN), Cefditoren (CDTR)), キノロン系薬(Levofloxacin (LVFX), Gatifloxacin (GFLX)), マクロライド系薬(Clarithromycin (CAM)), ペニシリン系薬(Benzylpenicillin (PCG), Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC))のいずれよりも優れた抗菌力を示した。

3. 有効性の評価

(1) 臨床効果

1) 投与終了時(中止時)の臨床効果

主要5菌種感染症例における投与終了時(中止時)の臨床効果をTable 5に示した。各投与群の有効率は450mg投与群72.1%(31例/43例), 500mg投与群88.6%(31例/35例), 900mg投与群85.3%(29例/34例)であり, 500mgおよび900mg投与群で80%以上の有効率であった。

さらに, 主要5菌種感染症例における, 感染症診断名ごとの投与終了時(中止時)の臨床効果をTable 6に示した。急性副鼻腔炎における各投与群の有効率は450mg投与群68.0%(17例/25例), 500mg投与群93.8%(15例/16例), 900mg投与群84.2%(16例/19例)であった。450mg投与群と500mg投与群との有効率には25.8%の差があり, 有効率の差の95%信頼区間は4.0%~47.5%であった。

(2) 細菌学的効果

1) 投与終了時(中止時)の細菌学的効果

投与前原因菌(主要5菌種)に対する投与終了時(中止時)の細菌学的効果をTable 7, 8に示した。投与終了時(中止時)については*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の2菌種をさらに遺伝子型別耐性型に区分けした。*S. pneumoniae*は, PRSPを含むすべての株が消失し, *S. pyogenes*および*M. catarrhalis*もすべての株が消失した。投与終了時(中止時)の原因菌の消失率は500mg投与群が最も高く, 次いで, 450mg投与群, 900mg投与群

Table 1. Patient profiles.

Patient profiles		Number of subjects (%)				Test ^{a)}
		450mg	500mg	900mg	Total	
Number of subjects in analysis		43	35	34	112	
Gender	Male	8 (18.6)	13 (37.1)	8 (23.5)	29 (25.9)	Fisher p=0.1925
	Female	35 (81.4)	22 (62.9)	26 (76.5)	83 (74.1)	
Age (yr)	~29	10 (23.3)	7 (20.0)	8 (23.5)	25 (22.3)	χ^2 p=0.9777
	30~39	17 (39.5)	10 (28.6)	13 (38.2)	40 (35.7)	
	40~49	7 (16.3)	7 (20.0)	6 (17.6)	20 (17.9)	
	50~59	2 (4.7)	3 (8.6)	3 (8.8)	8 (7.1)	
	60~69	5 (11.6)	5 (14.3)	3 (8.8)	13 (11.6)	
	70~	2 (4.7)	3 (8.6)	1 (2.9)	6 (5.4)	Fisher p=0.5951
	~64	38 (88.4)	29 (82.9)	31 (91.2)	98 (87.5)	
	65~	5 (11.6)	6 (17.1)	3 (8.8)	14 (12.5)	oneway-ANOVA p=0.4508
	Mean	39.65	43.34	39.35	40.71	
	SD	14.43	15.62	14.52	14.81	
Minimum	22.00	22.00	21.00	21.00		
Maximum	74.00	74.00	79.00	79.00		
Body weight (kg)	~39	1 (2.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.7)	χ^2 p=0.6184
	40~49	13 (30.2)	5 (14.3)	7 (20.6)	25 (22.3)	
	50~59	15 (34.9)	14 (40.0)	13 (38.2)	42 (37.5)	
	60~69	9 (20.9)	10 (28.6)	6 (17.6)	25 (22.3)	
	70~79	4 (9.3)	2 (5.7)	5 (14.7)	11 (9.8)	
	80~	1 (2.3)	2 (5.7)	2 (5.9)	5 (4.5)	oneway-ANOVA p=0.1850
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.9)	
	Mean	55.23	58.12	60.25	57.63	
	SD	10.71	11.16	13.89	11.95	
	Minimum	38.60	37.00	45.00	37.00	
Maximum	92.00	87.00	103.00	103.00		
Category	Outpatient	43 (100.0)	35 (100.0)	34 (100.0)	112 (100.0)	Fisher -
	Inpatient	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diagnosis	Tonsillitis	4 (9.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	6 (5.4)	χ^2 p=0.6731
	Acute otitis media	6 (14.0)	9 (25.7)	8 (23.5)	23 (20.5)	
	Chronic otitis media	4 (9.3)	4 (11.4)	5 (14.7)	13 (11.6)	
	Acute sinusitis	25 (58.1)	16 (45.7)	19 (55.9)	60 (53.6)	
	Chronic sinusitis	2 (4.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	4 (3.6)	
	Pharyngo-laryngitis (Pharyngitis)	2 (4.7)	2 (5.7)	2 (5.9)	6 (5.4)	
Severity	Mild	1 (2.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.7)	Fisher p=0.5476
	Moderate	21 (48.8)	17 (48.6)	21 (61.8)	59 (52.7)	
	Severe	21 (48.8)	16 (45.7)	13 (38.2)	50 (44.6)	
Type of infection (Causative organisms)	Single	34 (79.1)	29 (82.9)	31 (91.2)	94 (83.9)	Fisher p=0.3604
	Mixed	9 (20.9)	6 (17.1)	3 (8.8)	18 (16.1)	
Underlying disease and/or complication	No	23 (53.5)	18 (51.4)	22 (64.7)	63 (56.3)	Fisher p=0.5040
	Yes	20 (46.5)	17 (48.6)	12 (35.3)	49 (43.8)	
Previous antimicrobial treatment	No	39 (90.7)	31 (88.6)	30 (88.2)	100 (89.3)	Fisher p=0.9317
	Yes	4 (9.3)	4 (11.4)	4 (11.8)	12 (10.7)	
Concomitant drugs	No	27 (62.8)	23 (65.7)	20 (58.8)	70 (62.5)	Fisher p=0.8291
	Yes	16 (37.2)	12 (34.3)	14 (41.2)	42 (37.5)	

a) Fisher; Fisher's exact test

Table 2. Causative organisms before administration (patients).

Item		Number of subjects (%)			
		450mg	500mg	900mg	Total
Number of subjects in analysis		43	35	34	112
Single	<i>H. influenzae</i>	11 (25.6)	4 (11.4)	8 (23.5)	23 (20.5)
	<i>M. catarrhalis</i>	6 (14.0)	5 (14.3)	2 (5.9)	13 (11.6)
	<i>S. aureus</i>	5 (11.6)	6 (17.1)	9 (26.5)	20 (17.9)
	<i>S. pneumoniae</i>	9 (20.9)	12 (34.3)	9 (26.5)	30 (26.8)
	<i>S. pyogenes</i>	3 (7.0)	2 (5.7)	3 (8.8)	8 (7.1)
Mixed	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
	<i>M. catarrhalis</i> + others ^{a)}	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	<i>S. aureus</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2 (4.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.7)
	<i>S. aureus</i> + others ^{a)}	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
	<i>S. aureus</i> + other ^{a)}	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (2.7)
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1 (2.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.7)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.7)	

a) without major 5 strains

Table 3. Causative organisms before administration (strain).

Item		Number of strains (%)			
		450mg	500mg	900mg	Total
Number of strains in analysis		55	42	37	134
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	10 (18.2)	10 (23.8)	10 (27.0)	30 (22.4)
	<i>S. constellatus</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.7)
	<i>S. pyogenes</i>	3 (5.5)	2 (4.8)	3 (8.1)	8 (6.0)
	<i>S. pneumoniae</i>	14 (25.5)	14 (33.3)	11 (29.7)	39 (29.1)
	Subtotal	27 (49.1)	26 (61.9)	25 (67.6)	78 (58.2)
Gram (-)	<i>M. catarrhalis</i>	11 (20.0)	6 (14.3)	3 (8.1)	20 (14.9)
	<i>H. influenzae</i>	13 (23.6)	6 (14.3)	9 (24.3)	28 (20.9)
	Subtotal	24 (43.6)	12 (28.6)	12 (32.4)	48 (35.8)
anaerobic bacteria	<i>P. asaccharolyticus</i>	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
	<i>P. magnus</i>	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
	<i>P. micros</i>	1 (1.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.5)
	Anaerobic GPR	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Anaerobic GNR	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	<i>Prevotella</i> sp.	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Pigmented <i>Prevotella/Porphyromonas</i>	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Subtotal	4 (7.3)	4 (9.5)	0 (0.0)	8 (6.0)	

Table 4. Drug susceptibility of causative organisms (5 major bacterial species).

Tested drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																(strains)	
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)																	
		≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		64
TBPM	frequency	5	22	5	14	35	12	4	11	7	5	3	0	2	0	0	0	0	0
	Cumulative (%)	4.0	21.6	25.6	36.8	64.8	74.4	77.6	86.4	92.0	96.0	98.4	98.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
IPM	frequency	0	0	16	15	21	22	13	9	2	4	5	2	6	5	2	3	0	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	12.8	24.8	41.6	59.2	69.6	76.8	78.4	81.6	85.6	87.2	92.0	96.0	97.6	100.0	100.0	100.0
FRPM	frequency	0	0	0	13	15	8	3	26	19	15	8	6	4	4	2	0	0	2
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	10.4	22.4	28.8	31.2	52.0	67.2	79.2	85.6	90.4	93.6	96.8	98.4	98.4	98.4	100.0
CFDN	frequency	0	0	0	3	5	1	5	17	30	22	8	6	10	6	5	4	1	2
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	2.4	6.4	7.2	11.2	24.8	48.8	66.4	72.8	77.6	85.6	90.4	94.4	97.6	98.4	100.0
CDTR	frequency	0	0	0	9	13	10	10	16	24	18	20	1	1	0	0	1	2	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	7.2	17.6	25.6	33.6	46.4	65.6	80.0	96.0	96.8	97.6	97.6	97.6	98.4	100.0	100.0
LVFX	frequency	0	0	0	4	21	11	11	16	13	8	32	8	0	0	1	0	0	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	3.2	20.0	28.8	37.6	50.4	60.8	67.2	92.8	99.2	99.2	99.2	100.0	100.0	100.0	100.0
GFLX	frequency	0	0	1	14	11	23	14	12	33	13	3	0	1	0	0	0	0	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.8	12.0	20.8	39.2	50.4	60.0	86.4	96.8	99.2	99.2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
CAM	frequency	0	0	0	0	0	0	16	31	10	2	2	4	4	22	8	3	0	23
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.8	37.6	45.6	47.2	48.8	52.0	55.2	72.8	79.2	81.6	81.6	100.0
PCG	frequency	0	0	1	8	7	13	9	6	12	12	15	8	9	10	10	4	0	1
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.8	7.2	12.8	23.2	30.4	35.2	44.8	54.4	66.4	72.8	80.0	88.0	96.0	99.2	99.2	100.0
ABPC	frequency	0	0	0	2	11	8	11	12	13	13	28	12	5	5	4	1	0	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.0	1.6	10.4	16.8	25.6	35.2	45.6	56.0	78.4	88.0	92.0	96.0	99.2	100.0	100.0	100.0
AMPC	frequency	0	0	1	1	14	11	3	7	15	17	21	11	4	8	4	3	5	0
	Cumulative (%)	0.0	0.0	0.8	1.6	12.8	21.6	24.0	29.6	41.6	55.2	72.0	80.8	84.0	90.4	93.6	96.0	100.0	100.0

Table 5. Clinical efficacy at end of administration (at discontinuation) (5 major bacterial species).

(patients)

Item		Number of subjects (%)					Efficacy rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total		
Dose	450mg	15 (34.9)	16 (37.2)	9 (20.9)	3 (7.0)	43	72.1	56.3~84.7
	500mg	17 (48.6)	14 (40.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	35	88.6	73.3~96.8
	900mg	14 (41.2)	15 (44.1)	4 (11.8)	1 (2.9)	34	85.3	68.9~95.0
	Total	46 (41.1)	45 (40.2)	17 (15.2)	4 (3.6)	112	81.3	72.8~88.0

a) Efficacy rate (%) = (number of (Excellent + Good) / number of total) × 100

b) C.I.; confidence interval

Table 6. Clinical efficacy at end of administration (at discontinuation) by diagnosis (5 major bacterial species).

	Efficacy rate ^{a)} (%)			
	450mg	500mg	900mg	Total
Tonsillitis	3/4	2/2	—	5/6 (83.3)
Acute otitis media	6/6 (100.0)	9/9 (100.0)	8/8 (100.0)	23/23 (100.0)
Chronic otitis media	2/4	2/4	3/5	7/13 (53.8)
Acute sinusitis	17/25 (68.0)	15/16 (93.8)	16/19 (84.2)	48/60 (80.0)
Chronic sinusitis	1/2	1/2	—	2/4
Pharyngo-laryngitis (Pharyngitis)	2/2	2/2	2/2	6/6 (100.0)

a) Efficacy rate (%) = (number of (Excellent + Good) / number of total) × 100

Table 7. Bacteriological efficacy at end of administration (at discontinuation) (5 major bacterial species).

Item		Number of strains (%)			Eradication rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		Eradication	Persistence	Total		
Dose	450mg	47 (92.2)	4 (7.8)	51	92.2	81.1~97.8
	500mg	36 (94.7)	2 (5.3)	38	94.7	82.3~99.4
	900mg	33 (91.7)	3 (8.3)	36	91.7	77.5~98.2
	Total	116 (92.8)	9 (7.2)	125	92.8	86.8~96.7

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

b) C.I.; confidence interval

Table 8. Bacteriological efficacy at end of administration (at discontinuation) by bacterium (5 major bacterial species).

Item		Eradication	Persistence	Total	Eradication rate ^{a)} (%)		
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	450mg	9	1	10	90.0	
		500mg	8	2	10	80.0	
		900mg	10	0	10	100.0	
		Total	27	3	30	90.0	
	<i>S. pyogenes</i>	450mg	3	0	3	3/3	
		500mg	2	0	2	2/2	
		900mg	3	0	3	3/3	
		Total	8	0	8	100.0	
	<i>S. pneumoniae</i>	gPSSP	450mg	2	0	2	2/2
			500mg	4	0	4	4/4
			900mg	2	0	2	2/2
			Total	8	0	8	100.0
		gPISP (2x)	450mg	5	0	5	5/5
			500mg	6	0	6	100.0
			900mg	3	0	3	3/3
			Total	14	0	14	100.0
		gPISP (1a+2x)	450mg	0	0	0	—
			500mg	1	0	1	1/1
			900mg	1	0	1	1/1
			Total	2	0	2	2/2
gPISP (2x+2b)		450mg	3	0	3	3/3	
		500mg	1	0	1	1/1	
		900mg	1	0	1	1/1	
		Total	5	0	5	5/5	
gPRSP		450mg	4	0	4	4/4	
		500mg	2	0	2	2/2	
		900mg	4	0	4	4/4	
		Total	10	0	10	100.0	
Total	450mg	14	0	14	100.0		
	500mg	14	0	14	100.0		
	900mg	11	0	11	100.0		
	Total	39	0	39	100.0		
Gram (—)	<i>M. catarrhalis</i>	450mg	11	0	11	100.0	
		500mg	6	0	6	100.0	
		900mg	3	0	3	3/3	
		Total	20	0	20	100.0	
	<i>H. influenzae</i>	gBLNAS	450mg	3	0	3	3/3
			500mg	2	0	2	2/2
			900mg	2	0	2	2/2
			Total	7	0	7	100.0
		gLow-BLNAR	450mg	1	0	1	1/1
			500mg	1	0	1	1/1
			900mg	0	0	0	—
			Total	2	0	2	2/2
		gBLNAR	450mg	6	2	8	75.0
			500mg	3	0	3	3/3
			900mg	4	3	7	57.1
			Total	13	5	18	72.2
		gBLPACR-II	450mg	0	1	1	0/1
			500mg	0	0	0	—
			900mg	0	0	0	—
			Total	0	1	1	0/1
Total		450mg	10	3	13	76.9	
		500mg	6	0	6	100.0	
		900mg	6	3	9	66.7	
		Total	22	6	28	78.6	

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

Table 9. Recurrence of infection within 7 days after treatment.

		(patients)					
Item		Not recurrence	Recurrence	Unjudged	Total	Recurrence rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
Dose	450mg	30 (73.2)	9 (22.0)	2 (4.9)	41	23.1	11.1~39.3
	500mg	27 (77.1)	6 (17.1)	2 (5.7)	35	18.2	7.0~35.5
	900mg	26 (76.5)	7 (20.6)	1 (2.9)	34	21.2	9.0~38.9
	Total	83 (75.5)	22 (20.0)	5 (4.5)	110	21.0	13.6~30.0

a) Recurrence rate (%) = (Number of recurrence / (Number of recurrence + Number of not recurrence)) × 100

b) C.I.; confidence interval

Table 10. Recurrence of infection within 7 days after treatment in patients of excellent and good in clinical efficacy.

		(patients)					
Item		Not recurrence	Recurrence	Unjudged	Total	Recurrence rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
Dose	450mg	21 (72.4)	6 (20.7)	2 (6.9)	29	22.2	8.6~42.3
	500mg	25 (80.6)	4 (12.9)	2 (6.5)	31	13.8	3.9~31.7
	900mg	25 (86.2)	3 (10.3)	1 (3.4)	29	10.7	2.3~28.2
	Total	71 (79.8)	13 (14.6)	5 (5.6)	89	15.5	8.5~25.0

a) Recurrence rate (%) = (Number of recurrence / (Number of recurrence + Number of not recurrence)) × 100

b) C.I.; confidence interval

であった。投与終了時（中止時）における *H. influenzae* の消失率は、全体では 78.6% であったが、450 mg 投与群 76.9%，500 mg 投与群 100%，900 mg 投与群 66.7% と投与群間で差が見られた。

2) 投与後出現菌

主要 5 菌種感染症例 112 例における投与後出現菌は 450 mg 投与群に重複感染として認められた 1 例のみであり、*Klebsiella pneumoniae* による感染であった。

(3) 投与終了 7 日後における感染症の再燃

主要 5 菌種感染症例における、感染症の再燃の有無を Table 9 に示した。なお、主要 5 菌種感染症例 112 例中 2 例が再燃調査時に来院せず調査出来なかったため、110 例での評価となった。また、

主要 5 菌種感染症例中、投与終了時（中止時）の臨床効果が「著効」または「有効」と評価された症例での感染症の再燃の有無を Table 10 に示した。いずれも 450 mg 投与群に比べ、500 mg 投与群および 900 mg 投与群では感染症の再燃がなかった。

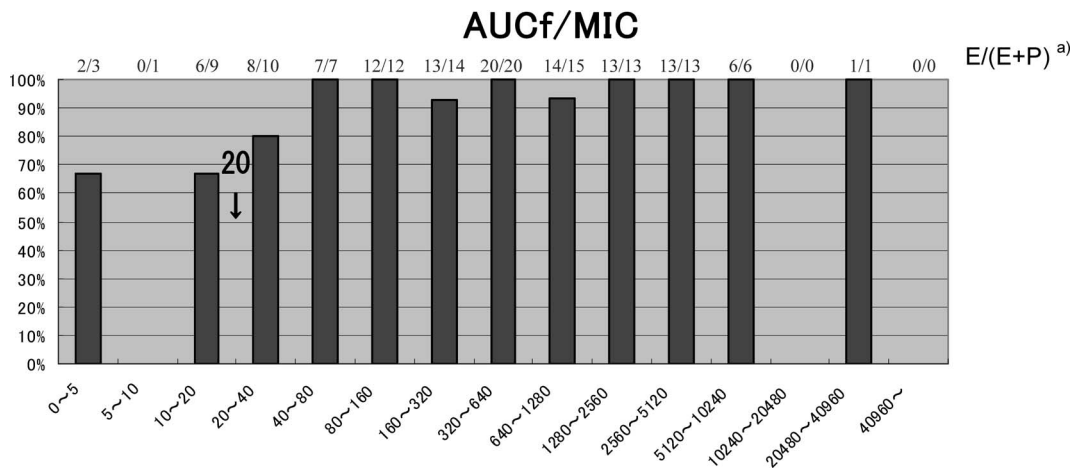
4. PK-PD 解析

投与終了時（中止時）の血漿中 TBPM 濃度の測定は、投与症例 212 例中 192 例で実施され、うち 2 回実施症例は 187 例、1 回実施症例は 5 例であった。実施できなかった症例は、ほとんどが中止例であった。血漿中 TBPM 濃度が測定でき、かつ原因菌の MIC を測定した PK-PD 解析対象

Table 11. Relation between the target value of PK-PD parameters and the bacteriological efficacy.

PK-PD parameter	Target value	Bacteriological efficacy, (strains)		
		Eradication proportion	Persistence proportion	Total of strains
AUCf/MIC	≥ 10	94% (113)	6% (7)	(120)
	< 10	50% (2)	50% (2)	(4)
$C_{\max}f/MIC$	≥ 4	97% (111)	3% (4)	(115)
	< 4	44% (4)	56% (5)	(9)
$T > MIC$	(≥ 10)	94% (113)	6% (7)	(120)
	(0)	50% (2)	50% (2)	(4)
Total		93% (115)	7% (9)	(124)

Fig. 3. Relation between AUCf/MIC and the bacteriological efficacy in patients.



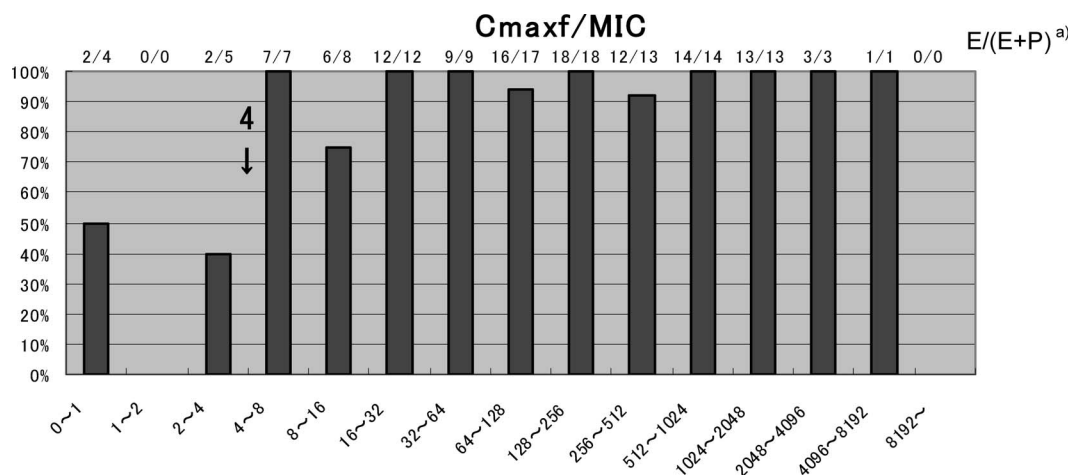
a) Eradication/(Eradication+Persistence)

(111例124株)における細菌学的効果は良好であり、「消失」と判定された菌株数は115株、「存続」と判定された菌株数は9株のみであった。

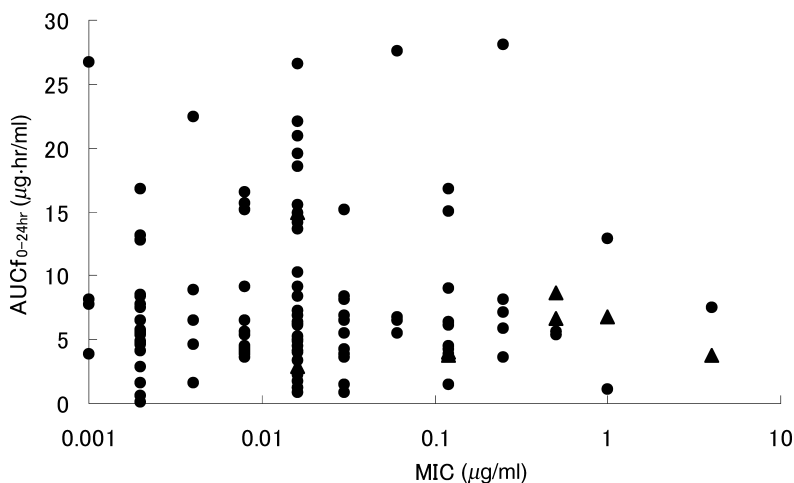
AUCf/MIC, $C_{\max}f/MIC$ または $T > MIC$ と細菌学的効果との関係を方法1(累積消失率および累積存続率による方法)により解析した結果をTable 11に示した。AUCf/MICが10以上の場合の消失率は94%であり, 10未満の場合の存続率は50%であったことからAUCf/MICのターゲット値は10と算定された。また, $C_{\max}f/MIC$ が4以上の場合の消失率は97%であり, 4未満の場合の存続

率は56%であったことから $C_{\max}f/MIC$ のターゲット値は4と算定された。さらに, $T > MIC$ が10を超える場合の消失率は94%であったが, 10未満の $T > MIC$ はすべて0であり, $T > MIC$ のターゲット値の算定は不可能であった。

AUCf/MICまたは $C_{\max}f/MIC$ と細菌学的効果の関係を方法2(Range毎の消失率による方法)により解析した結果をFig. 3またはFig. 4に示した。AUCf/MICが20以上の消失率は80%以上であったことから, AUCf/MICのターゲット値は20と算定された。また, $C_{\max}f/MIC$ が4以上の消失率は,

Fig. 4. Relation between $C_{\max}f/MIC$ and the bacteriological efficacy in patients.

a) Eradication/(Eradication+Persistence)

Fig. 5. Relation between MIC and AUC_{0-24hr} with the bacteriological efficacy in patients.

Bacteriological efficacy: ●; Eradication, ▲; Persistence

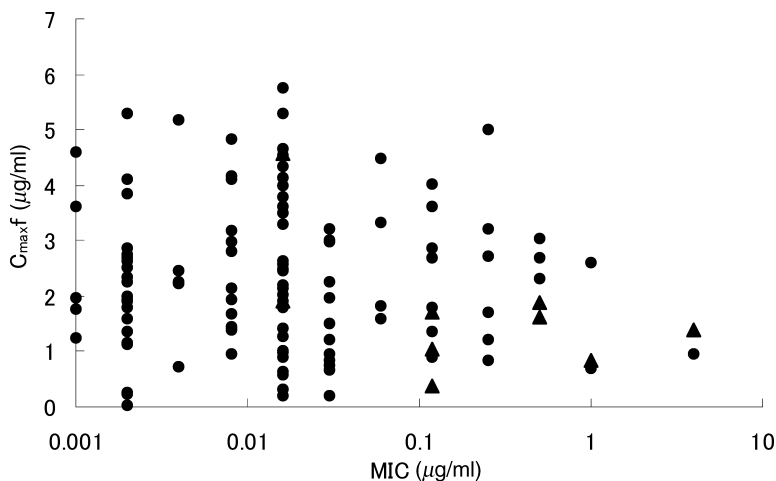
ほぼ80%以上であったことから、 $C_{\max}f/MIC$ のターゲット値は4と算定された。

PK-PD解析対象におけるMICとAUCfおよびMICと $C_{\max}f$ の関係を、細菌学的効果を含めてそれぞれFig. 5およびFig. 6に示した。AUCf_{0-24hr}は、0.07~28.12 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、 $C_{\max}f$ は、0.04~5.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MICは、0.001~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲に分布していた。また、PK-PDパラメータ (AUCf/MIC,

$C_{\max}f/MIC$) の範囲はそれぞれ、AUCf/MICは0.94~26790、 $C_{\max}f/MIC$ は0.24~4590の範囲に分布していた。

5. 安全性の評価

安全性 (自他覚症状) 解析対象症例212例において自他覚症状に関する副作用が発現した症例数およびその割合をTable 12に示した。また、安全

Fig. 6. Relation between MIC and C_{\max} with the bacteriological efficacy in patients.

Bacteriological efficacy: ●; Eradication, ▲; Persistence

Table 12. Overview of adverse reactions (Subjective symptom/Objective finding).

Item		Not incidence (%)	Incidence (%)	Total	Incidence rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
Dose	450mg	52 (71.2)	21 (28.8)	73	28.8	18.8~40.6
	500mg	43 (64.2)	24 (35.8)	67	35.8	24.5~48.5
	900mg	50 (69.4)	22 (30.6)	72	30.6	20.2~42.5
	Total	145 (68.4)	67 (31.6)	212	31.6	25.4~38.3

a) Incidence rate (%)=(number of Incidence / number of total) × 100

b) C.I.; confidence interval

Table 13. Overview of adverse reactions (Abnormal change in laboratory value).

Item		Not incidence (%)	Incidence (%)	Total	Incidence rate ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
Dose	450mg	67 (91.8)	6 (8.2)	73	8.2	3.1~17.0
	500mg	59 (90.8)	6 (9.2)	65	9.2	3.5~19.0
	900mg	64 (90.1)	7 (9.9)	71	9.9	4.1~19.3
	Total	190 (90.9)	19 (9.1)	209	9.1	5.6~13.8

a) Incidence rate (%)=(number of Incidence / number of total) × 100

b) C.I.; confidence interval

Table 14. Adverse reactions (Subjective symptom/Objective finding).

System organ	Adverse reaction	Number of patients (%)			
		450mg (N=73)	500mg (N=67)	900mg (N=72)	Total (N=212)
Skin and appendages disorders	Pruritus genital	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Itching	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
	Rash	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Musculo-skeletal system disorders	Lumbar pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Central & peripheral nervous system disorders	Dizziness	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Psychiatric disorders	Sleepiness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Gastro-intestinal system disorders	Nausea	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.8)	3 (1.4)
	Retching	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	3 (1.4)
	Diarrhoea	0 (0.0)	4 (6.0)	4 (5.6)	8 (3.8)
	Stools watery	3 (4.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	6 (2.8)
	Stools loose	10 (13.7)	12 (17.9)	8 (11.1)	30 (14.2)
	Mushy stool	3 (4.1)	5 (7.5)	6 (8.3)	14 (6.6)
	Stomach feeling heavy	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Stomach discomfort	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	3 (1.4)
	Stomachache	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Abdomen enlarged feeling of	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Epigastric pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)	
Respiratory system disorders	Coughing	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Body as a whole-general disorders	Face oedema	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (0.9)
	Fever	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
	Fatigability generalized	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

性（臨床検査値）解析対象症例209例において臨床検査値異常変動が発現した症例数およびその割合を Table 13 に示した。なお、発現した臨床検査値異常変動は、すべて試験薬剤との因果関係が否定されなかった。

副作用名ごとの自覚症状に関する副作用発現症例数および発現率（症例数/症例数）を Table 14 に示した。同一症例で同じ副作用が複数回発現した事例はなかった。各投与群合計での発現率が1%以上の自覚症状に関する副作用は、軟便14.2%（30例/212例）、泥状便6.6%（14例/212例）、下痢3.8%（8例/212例）、水様便2.8%（6例/212例）、嘔気1.4%（3例/212例）、嘔吐1.4%

（3例/212例）、胃不快感1.4%（3例/212例）であった。

臨床検査値異常変動の項目ごとの発現件数および発現率（件数/件数）を Table 15 に示した。各投与群合計での発現率が1%以上の臨床検査値異常変動は、GOT (AST) 上昇2.9%（6件/209件）、GPT (ALT) 上昇2.9%（6件/209件）、好中球減少2.5%（5件/204件）、リンパ球増多（症）1.5%（3件/204件）、好酸球増多（症）1.0%（2件/204件）であった。

Table 15. Adverse reactions (Abnormal change in laboratory value).

Adverse reaction	450mg	500mg	900mg	Total
	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)
Leucopenia	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Leukocytosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Eosinophilia	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Neutropenia	2 (2.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.5)
Lymphocytosis	1 (1.4)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
GOT increased	1 (1.4)	2 (3.1)	3 (4.2)	6 (2.9)
GPT increased	2 (2.7)	1 (1.5)	3 (4.2)	6 (2.9)
Gamma-GT increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
ALP increased	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Serum bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
LDH decreased	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Urinary protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Urine sugar positive	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)

考察

今回、成人耳鼻咽喉科領域における臨床推奨用法用量の検討を目的として、急性中耳炎および急性副鼻腔炎を中心に症例を集積し、小児耳鼻咽喉科領域感染症でも多く分離される主要5菌種による感染症例に絞った投与終了時（中止時）の臨床効果、細菌学的効果並びに安全性を二重盲検比較試験により検討した。

TBPMは主要5菌種からなる投与前原因菌125株に対して、MIC₅₀では0.016 µg/ml、MIC₉₀では0.25 µg/mlと、現在、耳鼻咽喉科領域感染症治療に用いられている他の経口抗菌薬であるペネム系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬¹⁰⁾に比べて強い抗菌活性を示した。

さらに、用法用量の設定に当たってPK-PDを考慮し、主要原因菌のBreakpoint MIC値とTBPMの薬物動態から、PK-PDパラメータを指標とした解析に基づき、十分な薬効を示すことが期

待される投与量として1日投与量450 mg以上と設定したことにより、主要評価項目とした主要5菌種による感染が確認された症例における投与終了時（中止時）の臨床効果において、いずれの投与群においても高い有効率が得られた。しかし、450 mg投与群では72.1%（95%信頼区間：56.3%~84.7%）、500 mg投与群では88.6%（95%信頼区間：73.3%~96.8%）および900 mg投与群では85.3%（95%信頼区間：68.9%~95.0%）と、ほぼ同じ1日投与量の2回分割投与である500 mg投与群は、3回分割投与である450 mg投与群に比べて有効率が高かったことから、1回投与量も有効性に関して重要な要因になり得ると考えられた。また、500 mg投与群と900 mg投与群ではいずれも85%以上のほぼ等しい有効率が得られた。

感染症診断名別では、急性中耳炎において、PRSPが原因菌であった症例を含め全症例が「有効」以上であった。また、急性副鼻腔炎においては、500 mg投与群が450 mg投与群に比べ、有効率が高い傾向が認められた。なお、500 mg投与群

と 900 mg 投与群の有効率はほぼ等しかった。咽喉頭炎および扁桃炎についても、症例数は少ないものの、80%以上の有効率が得られた。

本試験での細菌学的検討は、従来からの培養による菌種の同定に加え、炎症所見に関する検鏡、PCR法による薬剤耐性遺伝子を含めた菌種の検索を採用し、常在菌も多く分離される耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌を特定する精度を上げる工夫を加えた。

細菌学的効果の消失率は、投与終了時（中止時）にはいずれの投与群も90%を超えていた。特に *S. pneumoniae* (PRSPを含む)、*S. pyogenes*、*M. catarrhalis* はすべての株が消失(100%)し、非臨床成績で示されたTBPMの強い殺菌力が裏付けられた。なお、*H. influenzae*の消失率は、全体では78.6% (22株/28株)であったが、450 mg 投与群76.9% (10株/13株)、500 mg 投与群100% (6株/6株)、900 mg 投与群66.7% (6株/9株)で、900 mg 投与群の存続例はいずれも菌量は減少しており、検鏡所見においても白血球浸潤像は認められなかった。TBPMの強い抗菌活性とPK-PDパラメータを指標とした投与量設定がこれらの高い細菌学的効果に寄与したものと考えられた。

血漿中TBPM濃度が測定でき、かつ原因菌のMICを測定したPK-PD解析対象についてPK-PD解析を行った結果、AUCf/MICまたは C_{\max} f/MICと細菌学的効果との関係が得られ、薬効が期待できる指標として有用であるPK-PDパラメータのターゲット値として、AUCf/MICは10~20、 C_{\max} f/MICは4と算定することができた。抗菌薬の有効性に関連するPK-PDパラメータ(AUC/MIC、 C_{\max} /MIC、 $T > MIC$)は、抗菌薬のクラスにより分類され¹¹⁾、一般的に既存のカルバペネム系抗菌薬を含む β -ラクタム系抗菌薬の細菌学的効果は、 $T > MIC$ と最も関連があると報告されている^{12,13)}。本試験の結果、 β -ラクタム系抗菌薬に分類されるTBPM-PIにおいて、AUCf/MIC

または C_{\max} f/MICと細菌学的効果との関係からターゲット値が算定されたことは、TBPMの短時間殺菌力が強いことに加え、post-antibiotic effectあるいはpost-antibiotic sub-MIC effectが比較的長いという特性が反映されたためと考えられた。また、ヒトにおけるTBPMの半減期は約1時間⁵⁾であるが、1日2回投与において十分な有効性が得られた理由の一つとして、薬効に最も関連するPK-PDパラメータがAUCf/MICであることが寄与している可能性が考えられた。さらに、PK-PD解析の結果は本試験で設定した用法用量の妥当性を確認する上でも大変有益な結果であると考えられた。

各投与群の自他覚症状に関する副作用の発現率は、約29%から約36%であった。副作用の発現率に関して、500 mg 投与群は450 mg 投与群および900 mg 投与群より高い値を示したが、その差は小さいものと考えられた。また、「重度」または「重篤」と評価された副作用はなかった。臨床検査値異常変動の発現率は3投与群において約8%から約10%で、いずれも投与群間で差はなく、用量と発現率との相関はないものと考えた。「重度」または「重篤」と評価された臨床検査値異常変動はなかった。試験薬剤との因果関係は否定された有害事象において、扁桃炎(900 mg 投与群)の1件が「重度」とされたが、他の有害事象および臨床検査値異常変動の程度は、いずれも「軽度」または「中等度」と判定され、自他覚症状に関する有害事象および副作用、臨床検査値異常変動について、用量と程度との相関はないものと考えた。

自他覚症状に関する副作用のうち、主な事象は、下痢関連事象(下痢、水様便、泥状便、軟便)であり、症状の程度から下痢と軟便に分類した場合、それらの発現率はそれぞれ13.2% (28例/212例)、14.2% (30例/212例)であった。下痢は1回投与量が250 mg以上になると発現率が上昇

した。しかし、下痢または軟便は、重度なものではなく、多くは投与中または投与終了後数日以内に回復し、また、下痢または軟便による中止症例は1例のみであった。これらの結果から、本試験薬剤投与により発生する下痢などの消化器症状は、臨床的には大きな問題とならないと考えた。

臨床検査値異常変動の主な項目は、GOT (AST) 上昇、GPT (ALT) 上昇でそれぞれ2.9% (6件/209件) の発現率を示したが、1件を除いてすべての臨床検査値異常変動は処置なしで回復しており、臨床的に問題はないものと考えた。

これらより、自覚症状に関する副作用発現率において、500 mg 投与群がわずかに高かったものの、いずれの投与群も問題となる事象は認められておらず、安全性に大きな問題はないものと考えた。

以上に示したように、主要5菌種による感染が確認された症例における投与終了時(中止時)の臨床効果において、500 mg 投与群で85%以上の高い有効率が得られたこと、いずれの投与群においても投与終了時(中止時)の細菌学的効果において、90%を超える消失率が得られたこと、安全性に関してもいずれの投与群も問題となる事象は認められなかったことから、成人耳鼻咽喉科領域感染症におけるTBPM-PIの臨床推奨用法用量は1回250 mgの1日2回投与と判断されたとともに、TBPM-PIは急性中耳炎および急性副鼻腔炎を中心とする耳鼻咽喉科領域感染症の治療において、高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

謝辞

本臨床試験の実施に際し、ご参加頂いた下記38施設の本試験実施医療機関の責任医師(所属は臨床試験実施当時)の先生方に深謝いたします。

医療法人 湊仁会 手稲湊仁会病院(耳鼻咽喉科)・堂坂善弘、橋本耳鼻咽喉科医院・橋本紘治、

医療法人 社団 ていね耳鼻咽喉科クリニック・國分武彦、上埜耳鼻咽喉科・上埜光紀、医療法人 社団 木村医院・木村 裕、札幌医科大学附属病院(耳鼻咽喉科)・坪田 大、市立小樽病院(耳鼻咽喉科)・松井利憲・小島 正、北海道済生会小樽病院(耳鼻咽喉科)・児玉広幸、国立大学法人 東北大学病院(耳鼻咽喉・頭頸部外科)・千葉敏彦・須納瀬 弘、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、東北厚生年金病院(耳鼻咽喉科)・栗田口敏一、国立大学法人 群馬大学医学部附属病院(耳鼻咽喉科)・鎌田英男、社会保険群馬中央総合病院(耳鼻咽喉科)・竹越哲男、桐生厚生総合病院(耳鼻咽喉科)・渡辺健二、公立藤岡総合病院附属外来センター(耳鼻咽喉科)・若旅正、国立大学法人 金沢大学医学部附属病院(耳鼻咽喉科)・伊藤真人、特別医療法人財団薫仙会 恵寿総合病院(耳鼻咽喉科)・杉本寿史、富山県立中央病院(耳鼻咽喉科)・北川和久、独立行政法人労働者健康福祉機構 富山労災病院(耳鼻咽喉科)・渋谷和郎、黒部市民病院(耳鼻咽喉科)・丸山裕美子、市立砺波総合病院(耳鼻咽喉科)・山本 環、ほりかわクリニック・堀川勲、小森耳鼻咽喉科医院・小森 貴、名古屋市立大学病院(耳鼻咽喉科)・小関晶嗣、愛知県厚生農業協同組合連合会 海南病院(耳鼻咽喉科)・田中伊佐武、愛知県厚生農業協同組合連合会 加茂病院(耳鼻咽喉科)・宮本直哉、春日井市民病院(耳鼻咽喉科)・松田太志、医療法人 大雄会 大雄会クリニック・三矢昭治、和歌山県立医科大学附属病院(耳鼻咽喉科)・藤原啓次、独立行政法人労働者健康福祉機構 和歌山労災病院(耳鼻咽喉科)・横山道明、済生会有田病院(耳鼻咽喉科)・小林政美、社会保険 紀南病院(耳鼻咽喉科)・寒川高男、有田市立病院(耳鼻咽喉科)・荒井 潤・島田 純、医療法人 宇野耳鼻咽喉科クリニック・宇野芳史、国立大学法人

山口大学医学部附属病院 (耳鼻咽喉科)・山下裕司, 医療法人すみれ会 ひよしくリニック・日吉正明, 医療法人社団 立英会 耳鼻咽喉科クリニック厚南・井上英輝, おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科・緒方正彦。

文献

- 1) HIKIDA, M.; K. ITAHASHI, A. IGARASHI, *et al.*: *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.* 43: 2010~2016, 1999
- 2) MIYAZAKI, S.; T. HOSOYAMA, N. FURUYA, *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.* 45: 203~207, 2001
- 3) 社団法人日本化学療法学会 PK/PD 検討委員会: 臨床 PK/PD ガイダンス (案)。日本化学療法学会雑誌 55: 24~28, 2007
- 4) 菅野利恵, 吉田卓史, 山田恵子, 他: Tebipenem pivoxil の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性とマウス大腿感染モデルを用いた PK-PD 解析。日本化学療法学会雑誌 57 (S-1): 38~48, 2009
- 5) 中島光好, 森田 順, 相澤一雅: 健康成人男性における tebipenem pivoxil 錠の薬物動態および安全性の検討。日本化学療法学会雑誌 57 (S-1): 82~89, 2009
- 6) KIJIMA, K.; N. SATO, N. MITOMI, *et al.*: Population pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Jpn. J. Antibiotics* 投稿準備中
- 7) 砂原茂一, 植木昭和, 海老原昭夫, 他: 臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価。情報開発研究所; 320~332
- 8) FORREST, A.; D. E. NIX, C. H. BALLOW, *et al.*: Pharmacodynamics of intervenous ciprofloxacin seriously ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1073~1081, 1993
- 9) 日本化学療法学会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」。*Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 10) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第 2 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 18: 48~63, 2001
- 11) ANDES, D.; J. ANON, M. R. JACOBS, *et al.*: Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin. Lab. Med.* 24: 477~502, 2004
- 12) KUTI, J. L.; C. H. NIGHTINGALE, D. P. NICOLAU: Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: data collected in North America in 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 2464~2470, 2004
- 13) CRAIG, W. A. & D. ANDES: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15: 255~259, 1996

Clinical efficacy, safety and PK-PD analysis of tebipenem pivoxil on a phase II clinical trial in otolaryngological infections

SHUNKICHI BABA

Nagoya City University

NOBORU YAMANAKA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Wakayama Medical University

KENJI SUZUKI

Department of Otolaryngology, The Second Hospital, Fujita Health University

MITSURU FURUKAWA

Kanazawa University

NOBUHIKO FURUYA

Department of Otolaryngology, Gunma University Hospital

KIMIKO UBUKATA

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

KYOICHI TOTSUKA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

We conducted a double-blind intergroup comparative study investigating the efficacy, safety and PK-PD analysis of the new oral carbapenem antibacterial drug tebipenem pivoxil (TBPM-PI) for the treatment of otolaryngological infections in adults to establish the recommended clinical dosage.

The primary endpoint was the clinical effect of a 7-day oral administration of TBPM-PI to subjects with confirmed cases of infection by any of the 5 major bacterial species causative for otolaryngological infections (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae*) assigned to three groups set according to the TBPM-PI dosage, namely, a 450 mg group (150 mg t.i.d), a 500 mg group (250 mg b.i.d), and a 900 mg group (300 mg t.i.d).

1. Clinical efficacy : At the end of administration or at discontinuation, the efficacy rate for the 112 subjects in the efficacy analysis set was 72.1% (31/43 subjects) in the 450 mg group, 88.6% (31/35 subjects) in the 500 mg group, and 85.3% (29/34 subjects) in the 900 mg group. Both the 500 mg and 900 mg groups showed a high efficacy rate of over 80%.

2. Bacteriological efficacy : The disappearance rate of the pre-administration causative bacteria (5 major bacterial species) at the end of administration (at discontinuation), it was 92.2% (47/51 strains) in the 450 mg group, 94.7% (36/38 strains) in the 500 mg group, and 91.7% (33/36 strains) in the 900 mg group. All the groups showed a high disappearance rate, with no large differences among them. All strains of *S. pneumoniae*, including PRSP, as well as those of *S. pyogenes* and *M. catarrhalis* disappeared. The overall disappearance rate of *H. influenzae* was 78.6%, namely, 76.9% in the 450 mg group,

100% in the 500 mg group, and 66.7% in the 900 mg group, showing differences among the groups.

3. PK-PD : The PK-PD analysis was executed in 124 strains isolated from 111 subjects in which the plasma TBPM concentration and the MIC of causative organism were measured. The target value of the PK-PD parameter was examined from the relation between PK-PD parameter and bacteriological efficacy. The presumed target value of $AUCf/MIC$ was 10–20, $C_{max}f/MIC$ was 4. On the other hand, a clear relation was not found between $T > MIC$ and the bacteriological efficacy.

4. Safety : The incidence of adverse reactions related to symptoms and signs was 28.8% (21/73 subjects) in the 450 mg group, 35.8% (24/67 subjects) in the 500 mg group, and 30.6% (22/72 subjects) in the 900 mg group. The incidence of abnormal changes in laboratory test values was 8.2% (6/73 subjects) in the 450 mg group, 9.2% (6/65 subjects) in the 500 mg group, and 9.9% (7/71 subjects) in the 900 mg group. There were no differences in either of these categories among the groups, and the incidence was considered not to be correlated with dose.

Based on the above, we considered that TBPM-PI at doses of 250 mg b.i.d (500 mg/day) promises high clinical usefulness for the treatment of otolaryngological infections in adults.