Tebipenem pivoxil小児用細粒の肺炎，中耳炎，副鼻腔炎に対する安全性と有効性の検討

片岡裕史[1]，笠原　浩[1,3]，笹川裕次[2]，松本正人[2]，島田誠也[1]

[1] Meiji Seikaファルマ株式会社信頼性保証本部安全管理統括部

[2] Meiji Seikaファルマ株式会社医薬開発本部医薬データサイエンス部統計解析G

[3] 現　Meiji Seikaファルマ株式会社信頼性保証本部薬制部

（2015年12月15日受付）

経口用カルバペネム系抗菌薬であるTebipenem pivoxil小児用細粒（オラペネム®小児用細粒10%）の肺炎，中耳炎および副鼻腔炎を対象とした使用成績調査を2010年4月から2013年3月まで実施し，安全性，有効性を検討した。

3,547例が登録され，そのうち調査票を回収した3,540例について解析を行った。3,540例の内訳は，安全性解析対象症例が3,331例，有効性解析対象症例が2,844例，臨床効果解析対象症例が2,769例，細菌学的効果解析対象症例が461例であった。

副作用発現率は9.97%（332/3,331例）であり，主な副作用は下痢などの「胃腸障害」が317例（9.52%）であった。「下痢」は313例（316件）発現したが，全て非重篤であり，94.9%（297/313例）が回復または軽快した。

有効率は94.0%（2,604/2,769例）であり，肺炎95.6%（415/434例），中耳炎93.7%（1,389/1,482例），副鼻腔炎93.6%（659/704例）であった。小児の肺炎，中耳炎，副鼻腔炎の主要な原因菌である*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*の菌消失率はそれぞれ94.4%（134/142株），92.2%（130/141株），97.8%（45/46株）であった。

服用性については，易服用率は83.1%（2,767/3,331例）であり，良好な結果であった。

以上，本剤の安全性について問題は認められず，有効性も十分な効果が示された。服用性も良好であり，小児の肺炎，中耳炎および副鼻腔炎に対して有用な薬剤であることが確認できた。

Tebipenem pivoxil（TBPM-PI）は日本ワイスレダリー株式会社（現　ファイザー株式会社）で発見され，その後，明治製菓株式会社（現　Meiji Seikaファルマ株式会社）で開発を行った世界初の経口用カルバペネム系抗菌薬である。

TBPM-PIの活性本体であるTBPMは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優れ，注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示す。特に，小児感染症領域で治療上問題となっているペニシリン系およびセフェム系抗菌薬に耐性を示す*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* *influenzae* に対しても優れた抗菌力を示す[1)]。

本邦では，これら耐性菌の増加により，既存の経口用抗菌薬では治療に難渋する症例が増えており，入院治療あるいは外来での注射用抗菌薬による治療（OPAT: outpatient parenteral antimicrobial therapy）も選択肢の一つと考えられていた[2)]。そこで，本剤の優れた経口吸収性による高い血漿中薬物濃度および耐性菌に対する強い抗菌力に注目し，肺炎，中耳炎および副鼻腔炎を対象とした小児用製剤の開発に着手し，2009年4月にオラペネム®小児用細粒10%の製造販売承認を取得した。

本剤は治療に難渋している小児感染症の治療に貢献するとともに，経口用抗菌薬での小児外来治療の可能性の幅を広げ得る薬剤としても期待されている。一方，使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐ観点から適正使用の推進が求められている。

そこで，本剤の使用実態下での安全性および有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施した。今回その調査結果を早期に広く医療関係各位に情報提供することは，本剤の適正使用を図る上で有益と考え，再審査申請に先立ち報告する。なお，本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）およびその他関連法令を遵守し実施した。

I. 調査方法

1. 使用薬剤

オラペネム®小児用細粒10%［成分・含量：細粒1g中Tebipenem pivoxil 100mg（力価）］。

2. 対象患者

全国の医療機関において本剤が投与された患者のうち，15歳未満の小児を対象として集計・解析を行った。

3. 調査方法

2010年4月から2013年3月までの3年間に，安全性解析対象症例として3,000例の収集を目標に中央登録方式で実施した。

4. 調査項目

調査項目は患者背景〔性別，年齢，発症日，入院・外来，身長，体重，予防接種歴，集団保育の有無，使用理由，重症度，基礎疾患・合併症，既往歴，アレルギー歴〕，本剤の投与方法〔1日投与量（1回投与量×1日投与回数），投与期間（開始日・終了日）〕，服用性，本剤投与直前抗菌薬，併用薬，細菌学的検査，臨床効果，有害事象および臨床検査とした。重点調査項目は「下痢発現に影響を及ぼす要因」および「1回4mg（力価）/kg×2回/日と1回6mg（力価）/kg×2回/日での安全性・有効性」の検討とした。

5. 観察期間および観察方法

観察期間は投与開始時から投与終了または中止時までとし，担当医師が日常診療で観察・判定した結果を調査票に記載した。

6. 評価方法

臨床効果，原因菌に対する細菌学的効果，副作用および服用性を日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」[3)] に従い評価した。

1） 安全性

本剤との因果関係の有無に関わらず，本剤が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常変動を含む），症状，または病気を有害事象とし，有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は（副作用発現症例数/安全性解析対象症例数）×100（%）として算出した。なお，副作用の集計には「ICH国際医薬品

用語集日本語版（MedDRA/J）」（Ver. 17.0）を用いた。

2）有効性

（1）臨床効果

本剤の投与終了または中止時に，自他覚所見および臨床検査値の推移から担当医師が「有効」，「無効」および「判定不能」で判定した。

（2）細菌学的効果（菌の消長）

本剤の投与前後の細菌学的検査結果から「消失」，「減少」，「不変」および「判定不能」で判定した。なお，治療により臨床症状が改善し，当初の感染病巣から検体が得られなかったものは「消失」に含めた。

3）服用性

本剤の投与終了または中止時に服用状況を確認し，「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」および「判定不能」で判定した。易服用率を［(「非常に飲みやすい」+「飲みやすい」)/安全性解析対象症例数］×100（%）として算出した。

7. 統計解析方法

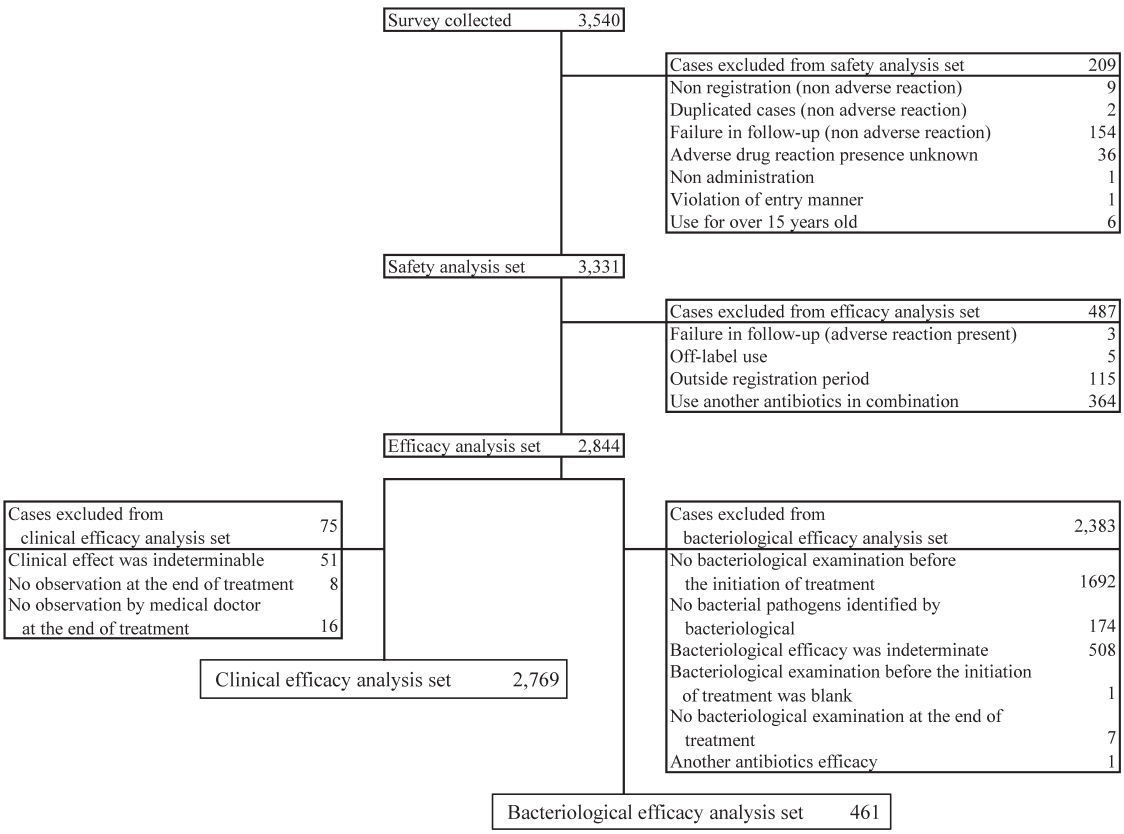
安全性および有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討は，χ^2検定を用い，有意水準は5%とした。なお，検定の際には「不明」の項目は除外した。

II. 結果

1. 解析対象の症例構成および患者背景

3,547例が登録され，そのうち調査票を回収した3,540例の内訳は，安全性解析対象症例が3,331

Fig. 1. Patient disposition



例，有効性解析対象症例が2,844例，臨床効果解析対象症例が2,769例，細菌学的効果解析対象症例が461例であった（Fig. 1）。

安全性解析対象症例における患者背景は，年齢は平均2.5歳であり，幼児（1歳以上6歳未満）の症例が78.8%（2,626/3,331例）を占め，外来の症例が98.4%（3,278/3,331例）であった。使用理由（対象疾患）は肺炎が15.7%（523/3,331例），中耳炎が55.7%（1,856/3,331例），副鼻腔炎が23.1%（769/3,331例）であった。また，複数疾患罹患症例では中耳炎と副鼻腔炎の合併例が4.4%（145/3,331例）であった。また，適応外疾患に使用された症例が5例あった。

基礎疾患・合併症を有する症例は56.6%（1,887/3,331例）であった。主な基礎疾患・合併症（10%以上）はアレルギー性鼻炎28.1%（530/1,887例），気管支喘息15.6%（295/1,887例），急性気管支炎12.0%（226/1,887例）であった。本剤投与直前抗菌薬「有」は66.9%（2,227/3,331例）であった。本剤の投与期間は4日以上7日以下が70.3%（2,343/3,331例）を占め，平均5.8日であった（Table 1）。

2. 安全性

副作用発現状況

安全性解析対象症例3,331例中332例に346件の副作用が認められ，副作用発現率は9.97%（332/3,331例）であった（Table 2）。重篤な副作用として1例1件に「多臓器不全」が認められたが，当該症例は3歳の患児で，本剤投与前から急性壊死性脳症，下垂体機能不全を有し，本剤の適応外疾患である尿路感染症に対して使用された。死亡した臨床経過との関与を完全に否定できる医学的根拠がないことから副作用とした。主な副作用は「下痢」が316件認められ，他には「嘔吐」6件，「発疹」4件，「胃腸炎」2件，「口腔カンジダ症」2件，「発熱」2件などが認められた。また，臨床検査値異常変動として，本剤投与前後で血液検査を実施した233例のうち2例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板数増加がそれぞれ1例認められた。

患者背景別の副作用発現率は，年齢，体重，使用理由（対象疾患），罹病期間，直前抗菌薬，併用薬，併用抗菌薬，平均1日投与量，最大1日投与量，総投与量および総投与期間において有意差が認められた（Table 1）。年齢別では乳児（1歳未満）が19.43%（68/350例），幼児（1歳以上6歳未満）が9.56%（251/2,626例）であり，小児（6歳以上15歳未満）では3.66%（13/355例）であった。幼児の中では1歳が13.65%（157/1,150例）と最も副作用発現率が高かったが，年齢が上がるにつれて低下した。

投与期間別の副作用発現率は，3日以下での発現が61.17%（219/358例）であった。他の投与期間区分での発現率に比べて有意（$p<0.0001$）に高く，3日以内に発現した副作用は下痢213件，嘔吐3件，胃腸炎，口腔カンジダ症，高トリグリセリド血症，筋緊張亢進，傾眠，眼充血，腹痛，口内炎，湿疹，蕁麻疹，発熱および血小板数増加が各1件であった。

3. 下痢発現状況

副作用のうち，最も発現率の高かった下痢の患者背景別発現状況を確認した（Table 3）。下痢の発現症例率は9.40%（313/3,331例）であった。年齢では1歳未満の発現症例率が19.14%（67/350例）と他の年齢に比べ高い結果であった（$p<0.0001$）。下痢予防のために整腸剤が併用されていた症例は46.1%（1,534/3,331例）であり，下痢発現症例率は12.45%（191/1,534例）であった。一方，整腸剤が併用されていない症例における下痢発現症例率は6.79%（122/1,797例）であり，整腸剤併用「無」より「有」の方が下痢の発現症例率が高かった。

下痢発現までの日数は，本剤投与2日目での発

現が全発現症例の33.5%（105/313例）と最も多く，本剤投与4日以内に82.7%（259/313例）の症例で発現していた（Fig. 2）。便の性状は無形軟便，泥状便，水様便がほぼ同じ割合であった。また，最も悪化した時の排便回数は1日2〜3回が43.8%（137/313例）と最も多く，下痢発現症例全体では53.4%（167/313例）で排便回数は3回以下であった（Table 4）。

Table 1. Incidence of adverse drug reactions by patient background factor

Background factor		No. of patients	Composition ratio (%)	Incidence of adverse drug reactions (%)		P value
Safety analysis set		3,331	100.0	332	(9.97)	
Gender	Male	1,797	53.9	186	(10.35)	p=0.4274
	Female	1,533	46.0	146	(9.52)	
	Unknown	1	0.03	0	(0.00)	
Age (years)	Infants (<1)	350	10.5	68	(19.43)	p<0.0001*
	Preschooler (≧1 - <6)	2,626	78.8	251	(9.56)	
	1	1,150	34.5	157	(13.65)	
	2	492	14.8	41	(8.33)	
	3	407	12.2	30	(7.37)	
	4	329	9.9	14	(4.26)	
	5	248	7.4	9	(3.63)	
	School children (≧6 - <15)	355	10.7	13	(3.66)	
	Mean ± SD	2.5 ± 2.2				
	Minimum - Maximum	2 months - 14 years				
Weight (kg)	＜10	795	23.9	121	(15.22)	p<0.0001*
	≧10 - ＜15	1,471	44.2	169	(11.49)	
	≧15 - ＜20	695	20.9	32	(4.60)	
	≧20 - ＜30	300	9.0	8	(2.67)	
	≧30 - ＜40	40	1.2	1	(2.50)	
	≧40	11	0.3	1	(9.09)	
	Unknown	19	0.6	0	(0.00)	
	Mean ± SD	13.3 ± 5.2				
	Minimum - Maximum	4.0 - 70.0				
Inpatient/Outpatient	Outpatient	3,278	98.4	325	(9.91)	p=0.4273
	Inpatient	53	1.6	7	(13.21)	
Type of infection	Pneumonia	523	15.7	59	(11.28)	p=0.0148*
	Otitis media	1,856	55.7	204	(10.99)	
	Sinusitis	769	23.1	54	(7.02)	
	Others	5	0.2	1	(20.00)	
	Pneumonia/Otitis media	25	0.8	5	(20.00)	
	Pneumonia/Sinusitis	7	0.2	1	(14.29)	
	Otitis media/Sinusitis	145	4.4	8	(5.52)	
	Pneumonia/Otitis media/Sinusitis	1	0.03	0	(0.00)	
Infection severity	Mild	577	17.3	50	(8.67)	p=0.4476
	Moderate	2,073	62.2	216	(10.42)	
	Severe	679	20.4	66	(9.72)	
	Unknown	2	0.1	0	(0.00)	
Disease duration (days)	≦3	1,228	36.9	116	(9.45)	p=0.0491*
	≧4 − ≦7	934	28.0	94	(10.06)	
	≧8 − ≦14	728	21.9	63	(8.65)	
	≧15	437	13.1	59	(13.50)	
	Unknown	4	0.1	0	(0.00)	
Group nursing	No	992	29.8	88	(8.87)	p=0.1949
	Yes	2,262	67.9	234	(10.34)	
	Unknown	77	2.3	10	(12.99)	
Underlying disease/complications	No	1,420	42.6	125	(8.80)	p=0.0503
	Yes	1,887	56.6	205	(10.86)	
	Unknown	24	0.7	2	(8.33)	
History of disease	No	2,793	83.8	274	(9.81)	p=0.3120
	Yes	496	14.9	56	(11.29)	
	Unknown	42	1.3	2	(4.76)	

Table 1. （Continued）

Background factor		No. of patients	Composition ratio (%)	Incidence of adverse drug reactions (%)		P value
Safety analysis set		3,331	100.0	332	(9.97)	
Allergy	No	2,199	66.0	232	(10.55)	p=0.1173
	Yes	1,132	34.0	100	(8.83)	
Antibiotics used to just before TBPM-PI administration	No	1,104	33.1	81	(7.34)	p=0.0004*
	Yes	2,227	66.9	251	(11.27)	
Concomitant drugs	No	268	8.0	10	(3.73)	p=0.0004*
	Yes	3,063	92.0	322	(10.51)	
Concomitant antibiotics except TBPM-PI	No	2,945	88.4	282	(9.58)	p=0.0372*
	Yes	386	11.6	50	(12.95)	
Average daily dosage (mg/kg)	＜8	72	2.2	7	(9.72)	p=0.0011*
	≧ 8 － ＜ 9	2,469	74.1	236	(9.56)	
	≧ 9 － ＜10	57	1.7	6	(10.53)	
	≧10 － ＜11	267	8.0	14	(5.24)	
	≧11 － ＜12	36	1.1	3	(8.33)	
	≧12 － ＜13	426	12.8	65	(15.26)	
	≧13	3	0.1	1	(33.33)	
	Unknown	1	0.03	0	0.00	
	Mean ± SD	8.7 ± 1.5				
	Minimum - Maximum	3.9 - 18.6				
Maximum daily dosage (mg/kg)	＜8	68	2.0	6	(8.82)	p=0.0018*
	≧ 8 － ＜ 9	2,472	74.2	237	(9.59)	
	≧ 9 － ＜10	56	1.7	6	(10.71)	
	≧10 － ＜11	264	7.9	14	(5.30)	
	≧11 － ＜12	35	1.1	3	(8.57)	
	≧12 － ＜13	433	13.0	65	(15.01)	
	≧13	3	0.1	1	(33.33)	
	Mean ± SD	8.7 ± 1.5				
	Minimum - Maximum	4.0 - 18.6				
Total dosage (mg/kg)	＜24	140	4.2	121	(86.43)	p<0.0001*
	≧ 24 － ＜ 56	1,741	52.3	182	(10.45)	
	≧ 56 － ＜112	1,426	42.8	29	(2.03)	
	≧112 － ＜168	21	0.6	0	(0.00)	
	≧168 － ＜224	1	0.03	0	(0.00)	
	≧224	1	0.03	0	(0.00)	
	Unknown	1	0.03	0	(0.00)	
	Mean ± SD	50.9 ± 20.2				
	Minimum - Maximum	7.0 - 260.0				
Total administration period (days)	≦3	358	10.7	219	(61.17)	p<0.0001*
	≧ 4 － ≦ 7	2,343	70.3	105	(4.48)	
	≧ 8 － ≦14	618	18.6	8	(1.29)	
	≧15 － ≦21	10	0.3	0	(0.00)	
	≧22 － ≦28	1	0.03	0	(0.00)	
	Unknown	1	0.03	0	(0.00)	
	Mean ± SD	5.8 ± 2.0				
	Minimum - Maximum	1.0 - 26.0				

*p<0.05
Incidence of adverse drug reactions (%) = (No. of patients with adverse drug reactions / No. of patients)×100

下痢の転帰は，回復（266例）または軽快（31例）が94.9%（297/313例）であった（Table 5）。なお，未回復の2例は，「多臓器不全」で患児が死亡した1例および「本剤投与終了日に来院したが以降の来院が無かった」1例であった。転帰が回復であった266例において，下痢の発現から回復までの日数は4～7日が55.3%（147/266例）と最も多く，7日以内に72.2%（192/266例）の症例が回復していた。

4. 服用性

安全性解析対象症例3,331例のうち，「非常に飲

Table 2. Incidence of adverse drug reactions

	Upon approval (Subjective symptoms or objective findings /Abnormal laboratory data changes)	Post marketing surveillance
Safety analysis set	440/432	3331
Patients with adverse drug reactions	101/23	332
Events of adverse drug reactions	119/25	346
Incidence of adverse drug reactions (%)	22.95/5.32	9.97
adverse drug reactions	Incidence of adverse drug reactions (%)	
Infections and infestations	0 (0.00)	4 (0.12)
*Gastroenteritis	0 (0.00)	2 (0.06)
*Oral candidiasis	0 (0.00)	2 (0.06)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.00)	1 (0.03)
*Hypertriglyceridaemia	0 (0.00)	1 (0.03)
Nervous system disorders	5 (1.14)	2 (0.06)
Headache	4 (0.91)	0 (0.00)
*Hypertonia	0 (0.00)	1 (0.03)
Somnolence	2 (0.45)	1 (0.03)
Eye disorders	0 (0.00)	1 (0.03)
*Ocular hyperaemia	0 (0.00)	1 (0.03)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.45)	1 (0.03)
Cough	1 (0.23)	0 (0.00)
Epistaxis	1 (0.23)	1 (0.03)
Gastrointestinal disorders	93 (21.14)	317 (9.52)
Abdominal pain	2 (0.45)	1 (0.03)
Abdominal pain upper	1 (0.23)	0 (0.00)
Diarrhoea	87 (19.77)	316 (9.49)
Faeces discoloured	1 (0.23)	0 (0.00)
*Gingival bleeding	0 (0.00)	1 (0.03)
Stomatitis	2 (0.45)	1 (0.03)
Vomiting	5 (1.14)	6 (0.18)
Hepatobiliary disorders	0 (0.00)	1 (0.03)
Hepatic function abnormal	0 (0.00)	1 (0.03)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1.82)	6 (0.18)
Dermatitis	1 (0.23)	0 (0.00)
Eczema	0 (0.00)	1 (0.03)
Erythema	1 (0.23)	0 (0.00)
Rash	6 (1.36)	4 (0.12)
Urticaria	0 (0.00)	1 (0.03)
Renal and urinary disorders	2 (0.45)	0 (0.00)
Chromaturia	1 (0.23)	0 (0.00)
Dysuria	1 (0.23)	0 (0.00)
General disorders and administration site conditions	3 (0.68)	3 (0.09)
Malaise	1 (0.23)	0 (0.00)
*Multi-organ failure	0 (0.00)	1 (0.03)
Pyrexia	1 (0.23)	2 (0.06)
Thirst	1 (0.23)	0 (0.00)
Investigations	23 (5.32)	2 (0.06)
Alanine aminotransferase increased	3 (0.69)	1 (0.03)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.69)	0 (0.00)
Blood urea increased	4 (0.93)	0 (0.00)
White blood cell count increased	4 (0.93)	0 (0.00)
Platelet count increased	7 (1.62)	1 (0.03)
Eosinophil percentage increased	3 (0.69)	0 (0.00)
Protein urine present	1 (0.23)	0 (0.00)

*: Unexpected from precautions described in the packages insert.
Incidence of adverse drug reactions (%) = (No. of patients with adverse drug reactions/No. of patients included in the safety analysis) ×100

Table 3. Incidence of diarrhoea by patient background factor

Background factor		Total No. of patients	No. of patients with diarrhoea	No. of events with diarrhoea	Incidence of diarrhoea (%)	P value
Safety analysis set		3,331	313	316	(9.40)	
Gender	Male	1,797	175	178	(9.74)	p=0.4679
	Female	1,533	138	138	(9.00)	
	Unknown	1	0	0	(0.00)	
Age (years)	Infants (<1)	350	67	68	(19.14)	p<0.0001*
	Preschooler (≧1 - <6)	2,626	237	239	(9.03)	
	1	1,150	151	152	(13.13)	
	2	492	41	41	(8.33)	
	3	407	25	26	(6.14)	
	4	329	12	12	(3.65)	
	5	248	8	8	(3.23)	
	School children (≧6 - <15)	355	9	9	(2.54)	
Weight (kg)	＜10	795	117	118	14.72	p<0.0001*
	≧10 － ＜15	1,471	162	163	11.01	
	≧15 － ＜20	695	25	26	3.60	
	≧20 － ＜30	300	7	7	2.33	
	≧30 － ＜40	40	1	1	2.50	
	≧40	11	1	1	9.09	
	Unknown	19	0	0	0.00	
Infection severity	Mild	577	44	44	(7.63)	p=0.2573
	Moderate	2,073	205	205	(9.89)	
	Severe	679	64	67	(9.43)	
	Unknown	2	0	0	(0.00)	
Disease duration (days)	≦3	1,228	110	112	(8.96)	p=0.0407*
	≧ 4 － ≦ 7	934	86	87	(9.21)	
	≧ 8 － ≦14	728	60	60	(8.24)	
	≧15	437	57	57	(13.04)	
	Unknown	4	0	0	(0.00)	
Vaccination	No	2,823	250	253	(8.86)	p=0.0008*
	Yes	355	51	51	(14.37)	
	Unknown	153	12	12	(7.84)	
Group nursing	No	992	83	84	(8.37)	p=0.2055
	Yes	2,262	221	223	(9.77)	
	Unknown	77	9	9	(11.69)	
Underlying disease/complications	No	1,420	118	120	(8.31)	p=0.0614
	Yes	1,887	193	194	(10.23)	
	Unknown	24	2	2	(8.33)	
History of disease	No	2,793	259	261	(9.27)	p=0.3226
	Yes	496	53	54	(10.69)	
	Unknown	42	1	1	(2.38)	
Allergy	No	2,199	223	225	(10.14)	p=0.0401*
	Yes	1,132	90	91	(7.95)	

みやすい」または「飲みやすい」と判定された症例（易服用率）は83.1%（2,767/3,331例）であった（Table 6）。乳児（1歳未満），幼児（1歳以上6歳未満）および小児（6歳以上15歳未満）のいずれの年齢区分でもほぼ同様であった。また，平均1日投与量別では4mg（力価）/kg×2回/日（以下，4mg/kg b.i.d.），6mg（力価）/kg×2回/日（以下，6mg/kg b.i.d.）を含む区分でそれぞれ，83.4%，81.5%であった。

5. 有効性

1）臨床効果

有効性解析対象症例2,844例のうち，臨床効果解析対象症例2,769例の有効率は94.0%（2,604/2,769例）であった（Table 7）。疾患別の有効率は肺炎が95.6%（415/434例），中耳炎が93.7%（1,389/1,482例），副鼻腔炎が93.6%（659/704例）であった。また，複数感染症罹患例では94.6%（141/149例）であり，中耳炎，副鼻腔炎合併例では95.0%（115/121例）であった。年齢別の有効率は，いずれの区分でも90%以上であった。

Table 3. （Continued）

Background factor		Total No. of patients	No. of patients with diarrhoea	No. of events with diarrhoea	Incidence of diarrhoea (%)	P value
Safety analysis set		3,331	313	316	(9.40)	
Antibiotics used to just before TBPM-PI administration	No	1,104	74	75	(6.70)	p=0.0002*
	Yes	2,227	239	241	(10.73)	
Concomitant drugs	No	268	9	9	(3.36)	p=0.0004*
	Yes	3,063	304	307	(9.92)	
Concomitant antibiotics except TBPM-PI	No	2,945	265	267	(9.00)	p=0.0296*
	Yes	386	48	49	(12.44)	
Concomitant drugs for intestinal disorders	No	1,797	122	122	(6.79)	p<0.0001*
	Yes	1,534	191	194	(12.45)	
Average daily dosage (mg/kg)	＜8	72	5	5	(6.94)	p=0.0015*
	≧ 8 － ＜ 9	2,469	224	226	(9.07)	
	≧ 9 － ＜10	57	6	6	(10.53)	
	≧10 － ＜11	267	13	13	(4.87)	
	≧11 － ＜12	36	3	3	(8.33)	
	≧12 － ＜13	426	61	62	(14.32)	
	≧13	3	1	1	(33.33)	
	Unknown	1	0	0	(0.00)	
Maximum daily dosage (mg/kg)	＜8	68	4	4	(5.88)	p=0.0020*
	≧ 8 － ＜ 9	2,472	225	227	(9.10)	
	≧ 9 － ＜10	56	6	6	(10.71)	
	≧10 － ＜11	264	13	13	(4.92)	
	≧11 － ＜12	35	3	3	(8.57)	
	≧12 － ＜13	433	61	62	(14.09)	
	≧13	3	1	1	(33.33)	
Total dosage (mg/kg)	＜24	137	114	115	(83.21)	p<0.0001*
	≧ 24 － ＜ 56	1,741	174	176	(9.99)	
	≧ 56 － ＜112	1,429	25	25	(1.75)	
	≧112 － ＜168	21	0	0	(0.00)	
	≧168 － ＜224	1	0	0	(0.00)	
	≧224	1	0	0	(0.00)	
	Unknown	1	0	0	(0.00)	
Total administration period (days)	≦3	354	210	213	(59.32)	p<0.0001*
	≧ 4 － ≦ 7	2,344	95	95	(4.05)	
	≧ 8 － ≦14	621	8	8	(1.29)	
	≧15 － ≦21	10	0	0	(0.00)	
	≧22 － ≦28	1	0	0	(0.00)	
	Unknown	1	0	0	(0.00)	

*p＜0.05
Incidence of diarrhoea（%）＝（No. of patients with diarrhoea/Total No. of patients）×100

本剤投与直前に抗菌薬を使用していた症例は66.3%（1,837/2,769例）であった。使用が多かった薬剤は重複も含め，cefditoren pivoxil 40.9%（911/2,227例），clavulanic acid/amoxicillin 13.8%（308/2,227例），amoxicillin 12.3%（274/2,227例），clarithromycin 10.1%（226/2,227例）であった。

2）原因菌別臨床効果

臨床効果解析対象症例2,769例のうち，原因菌が分離された症例は712例（複数原因菌検出を含む）であった。原因菌全体での臨床効果（有効率）は92.4%（658/712例）であった（Table 8）。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* が主な原因菌として検出され，*S. pneumoniae* が原因菌であった場合の有効率は94.2%（262/278例），*H. influenzae* が原因菌であった場合の有効率は92.0%（264/287例）といずれも高い有効率を示した。

3）細菌学的効果（菌の消長）

細菌学的効果解析対象症例461例のうち，菌の消長が確認できた252例351株における菌消失率は93.7%（329/351株）であった。原因菌別の消失率は *S. pneumoniae* 94.4%（134/142株），*H. influenzae* 92.2%（130/141株），*M*（*B*）*. catarrhalis* 97.8%（45/46株）であった（Table 9）。また，ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*（PRSP），*β*-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae*（BLNAR）に対しても，それぞれ92.6%（25/27株），91.4%

Fig. 2. Days until diarrhoea occurrence

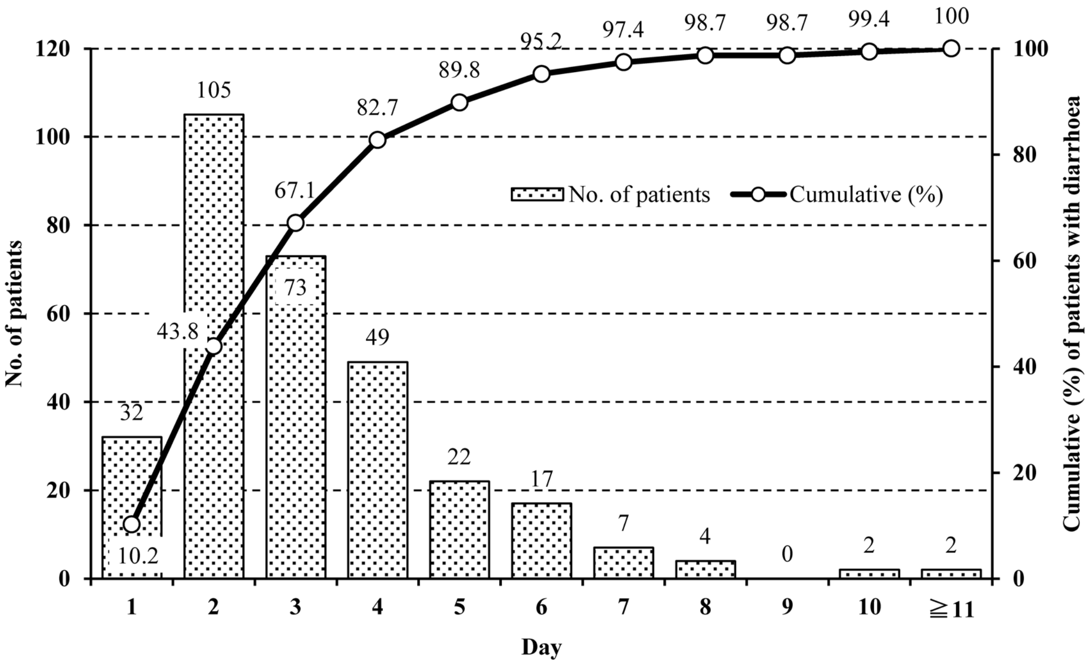


Table 4. Type and number/day of diarrhoea

		No. of patients (%)
Patients with diarrhoea		313 (100.0)
Type of diarrhoea	Loose bowel	98 (31.3)
	Mushy stool	114 (36.4)
	Stools watery	97 (31.0)
	Unknown	4 (1.3)
Maximum No. of diarrhoea per day	1	30 (9.6)
	2 ~ 3	137 (43.8)
	4 ~ 6	91 (29.1)
	7 ~ 10	16 (5.1)
	Over 11	1 (0.3)
	Unknown	38 (12.1)

Table 5. Outcome of diarrhoea

	Outcome			
Period	Recovery (%)	Remission (%)	Unrecovered (%)	Unknown (%)
1 ~ 3 days	45 (16.9)	4 (12.9)	0 0.0	3 (21.4)
4 ~ 7 days	147 (55.3)	16 (51.6)	1 (50.0)	1 (7.1)
8 ~ 10 days	36 (13.5)	7 (22.6)	0 0.0	0 0.0
Over 11 days	29 (10.9)	2 (6.5)	1 (50.0)	1 (7.1)
Unknown	9 (3.4)	2 (6.5)	0 0.0	9 (64.3)
Total	266 (100.0)	31 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)

Table 6. Compliance of tebipenem pivoxil granules

Background factor			Patients (%)							"Easy to take"(%)
			Total	Very easy to take	Easy to take	common	Hard to take	Unable to take	Unknown	
Safety analysis set			3,331	439 (13.2)	2,328 (69.9)	419 (12.6)	81 (2.4)	13 (0.4)	51 (1.5)	83.1
Age (years)	Infants (＜1)		350	28 (8.0)	246 (70.3)	54 (15.4)	7 (2.0)	3 (0.9)	12 (3.4)	78.3
	Preschooler (≧1-＜6)		2,626	364 (13.9)	1,825 (69.5)	330 (12.6)	62 (2.4)	9 (0.3)	36 (1.4)	83.4
		1	1,150	131 (11.4)	817 (71.0)	155 (13.5)	26 (2.3)	5 (0.4)	16 (1.4)	82.4
		2	492	82 (16.7)	335 (68.1)	50 (10.2)	16 (3.3)	2 (0.4)	7 (1.4)	84.8
		3	407	74 (18.2)	269 (66.1)	43 (10.6)	12 (2.9)	1 (0.2)	8 (2.0)	84.3
		4	329	44 (13.4)	231 (70.2)	44 (13.4)	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	83.6
		5	248	33 (13.3)	173 (69.8)	38 (15.3)	3 (1.2)	0 -	1 (0.4)	83.1
	School children (≧6-＜15)		355	47 (13.2)	257 (72.4)	35 (9.9)	12 (3.4)	1 (0.3)	3 (0.8)	85.6
Average daily dose (mg/kg)	＜8		72	7 (9.7)	43 (59.7)	13 (18.1)	3 (4.2)	0 -	6 (8.3)	69.4
	≧8-＜9		2,469	316 (12.8)	1,742 (70.6)	308 (12.5)	58 (2.3)	8 (0.3)	37 (1.5)	83.4
	≧9-＜10		57	11 (19.3)	41 (71.9)	4 (7.0)	0 -	0 -	1 (1.8)	91.2
	≧10-＜11		267	31 (11.6)	193 (72.3)	39 (14.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	83.9
	≧11-＜12		36	3 (8.3)	32 (88.9)	0 -	1 (2.8)	0 -	0 -	97.2
	≧12-＜13		426	71 (16.7)	276 (64.8)	53 (12.4)	18 (4.2)	2 (0.5)	6 (1.4)	81.5
	≧13		3	0 -	1 (33.3)	2 (66.7)	0 -	0 -	0 -	33.3
	unknown		1	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (100.0)	0 -	0.0

"Easy to take" (%)＝[(Very easy to take＋Easy to take)/Total]×100

(32/35株) と良好な結果を示した。

4) 本剤投与前後での薬剤感受性変化および交差耐性の有無

細菌学的効果解析対象症例461例のうち，本剤投与前後で抗菌薬の薬剤感受性を測定した症例は，細菌学的効果「不変」の2例のみであった。どちらも中耳炎に使用され，原因菌はそれぞれ*H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*であった。どちらの菌種も本剤投与前後でTBPMを含む薬剤感受性に変化は認められなかった。

6. 投与量別（4 mg/kg b.i.d.と6 mg/kg b.i.d.）安全性，有効性の比較

本剤は必要に応じて6 mg/kg b.i.d.まで増量できることから，常用量である4 mg/kg b.i.d.使用例との安全性および有効性を比較した。安全性解析対

Table 7. Clinical efficacy by patient background factor

Background factor		No. of patients	Effective	Ineffective	Efficacy (%)	P value
Clinical efficacy analysis set		2,769	2,604	165	(94.0)	
Type of infection	Pneumonia	434	415	19	(95.6)	p=0.7343
	Otitis media	1,482	1,389	93	(93.7)	
	Sinusitis	704	659	45	(93.6)	
	Pneumonia/Otitis media	21	19	2	(90.5)	
	Pneumonia/Sinusitis	6	6	0	6/6	
	Otitis media/Sinusitis	121	115	6	(95.0)	
	Pneumonia/Otitis media/Sinusitis	1	1	0	1/1	
Gender	Male	1,479	1,392	87	(94.1)	p=0.8515
	Female	1,289	1,211	78	(93.9)	
	Unknown	1	1	0	1/1	
Age (years)	Infants (<1)	275	256	19	(93.1)	p=0.0266*
	Preschooler (≧1 - <6)	2,188	2,070	118	(94.6)	
	1	934	875	59	(93.7)	
	2	416	399	17	(95.9)	
	3	342	324	18	(94.7)	
	4	273	261	12	(95.6)	
	5	223	211	12	(94.6)	
	School children (≧6 - <15)	306	278	28	(90.8)	
	Mean ± SD	2.6 ± 2.2				
	Minimum - Maximum	2 months - 14 years				
Weight (kg)	＜10	638	595	43	(93.3)	p=0.0538
	≧10 - ＜15	1,213	1,145	68	(94.4)	
	≧15 - ＜20	599	574	25	(95.8)	
	≧20 - ＜30	260	235	25	(90.4)	
	≧30 - ＜40	35	33	2	(94.3)	
	≧40	10	9	1	(90.0)	
	Unknown	14	13	1	(92.9)	
	Mean ± SD	13.4 ± 5.2				
	Minimum - Maximum	4.0 - 70.0				
Inpatient/Outpatient	Outpatient	2,731	2,567	164	(94.0)	p=0.3830
	Inpatient	38	37	1	(97.4)	
Vaccination	No	2,346	2,206	140	(94.0)	p=0.7909
	Yes	299	280	19	(93.6)	
	Unknown	124	118	6	(95.2)	
Group nursing	No	808	762	46	(94.3)	p=0.7150
	Yes	1,899	1,784	115	(93.9)	
	Unknown	62	58	4	(93.5)	
Infection severity	Mild	495	472	23	(95.4)	p=0.0047*
	Moderate	1,775	1,678	97	(94.5)	
	Severe	498	453	45	(91.0)	
	Unknown	1	1	0	1/1	
Disease duration (days)	≦3	1,008	965	43	(95.7)	p=0.0008*
	≧ 4 － ≦ 7	746	705	41	(94.5)	
	≧ 8 － ≦14	626	583	43	(93.1)	
	≧15	386	348	38	(90.2)	
	Unknown	3	3	0	3/3	
Underlying disease/complications	No	1,217	1,138	79	(93.5)	p=0.3018
	Yes	1,531	1,446	85	(94.4)	
	Unknown	21	20	1	(95.2)	
History of disease	No	2,325	2,186	139	(94.0)	p=0.7791
	Yes	409	386	23	(94.4)	
	Unknown	35	32	3	(91.4)	

Table 7.（Continued）

Background factor		No. of patients	Effective	Ineffective	Efficacy (%)	P value
Clinical efficacy analysis set		2,769	2,604	165	(94.0)	
Allergy	No	1,833	1,722	111	(93.9)	p=0.7633
	Yes	936	882	54	(94.2)	
Antibiotics used to just before TBPM-PI administration	No	932	883	49	(94.7)	p=0.2668
	Yes	1,837	1,721	116	(93.7)	
Concomitant drugs	No	252	231	21	(91.7)	p=0.0949
	Yes	2,517	2,373	144	(94.3)	
Average daily dosage (mg/kg)	＜8	58	56	2	(96.6)	p=0.7025
	≧ 8 － ＜ 9	2,047	1,923	124	(93.9)	
	≧ 9 － ＜10	46	43	3	(93.5)	
	≧10 － ＜11	227	209	18	(92.1)	
	≧11 － ＜12	31	29	2	(93.5)	
	≧12 － ＜13	359	343	16	(95.5)	
	≧13	1	1	0	1/1	
	Mean ± SD	8.7 ± 1.4				
	Minimum - Maximum	3.9 - 14.0				
Maximum daily dosage (mg/kg)	＜8	55	53	2	(96.4)	p=0.9516
	≧ 8 － ＜ 9	2,048	1,925	123	(94.0)	
	≧ 9 － ＜10	45	42	3	(93.3)	
	≧10 － ＜11	224	208	16	(92.9)	
	≧11 － ＜12	30	28	2	(93.3)	
	≧12 － ＜13	366	347	19	(94.8)	
	≧13	1	1	0	1/1	
	Mean ± SD	8.7 ± 1.4				
	Minimum - Maximum	4.0 - 14.0				
Total dosage (mg/kg)	＜24	10	7	3	(70.0)	p=0.0001*
	≧ 24 － ＜ 56	1,447	1,362	85	(94.1)	
	≧ 56 － ＜112	1,290	1,218	72	(94.4)	
	≧112 － ＜168	21	16	5	(76.2)	
	≧168 － ＜224	0	0	0	—	
	≧224	1	1	0	1/1	
	Mean ± SD	53.5 ± 18.7				
	Minimum - Maximum	8.0 - 260.0				
Total administration period (days)	≦3	121	102	19	(84.3)	p<0.0001*
	≧ 4 － ≦ 7	2,084	1,978	106	(94.9)	
	≧ 8 － ≦14	554	517	37	(93.3)	
	≧15 － ≦21	9	6	3	6/9	
	≧22 － ≦28	1	1	0	1/1	
	Mean ± SD	6.1 ± 1.8				
	Minimum - Maximum	1.0 - 26.0				

*p＜0.05
Efficacy（%）＝（Effective/No. of patients）×100

象3,331例のうち，本剤の用法・用量に従い投与期間中4 mg/kg b.i.d., 6 mg/kg b.i.d. で投与されていた症例は，それぞれ2,369例，412例であった。副作用発現症例率は4 mg/kg b.i.d. で9.46%（224/2,369例），6 mg/kg b.i.d. で15.29%（63/412例）であった（Table 10）。副作用の種類はどちらも「下痢」が最も多かった。「眼充血」，「腹痛」，「肝機能異常」，「多臓器不全」各1件が6 mg/kg b.i.d. でのみ認められた。

副作用のうち，「下痢」の発現症例率は4 mg/kg b.i.d. で 8.95%（212/2,369 例），6 mg/kg b.i.d. で14.32%（59/412例）であった（Table 11）。年齢別の下痢発現症例率はどちらの投与量も他の年齢区分に比べ1歳未満が最も高く，それぞれ18.83%（45/239例），26.79%（15/56例）であった。

臨床効果解析対象症例2,769例のうち，4 mg/kg b.i.d. は1,964例，6 mg/kg b.i.d. は348例であり，臨床効果（有効率）はそれぞれ93.8%（1,843/1,964

Table 8. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism (Clinical efficacy analysis set)		Total	Effective	Ineffective	Efficacy (%)
		712	658	54	92.4
*S. aureus**		27	25	2	92.6
Streptococcus sp.		16	13	3	81.3
	S. milleri group	1	1	—	1/1
	S. pyogenes	12	9	3	75.0
	β-*Streptococcus*	1	1	—	1/1
	β-*Streptococcus* group G	1	1	—	1/1
	Streptococcus sp.	1	1	—	1/1
S. pneumoniae		278	262	16	94.2
	PSSP	118	110	8	93.2
	PISP	42	40	2	95.2
	PRSP	52	50	2	96.2
	Others	7	7	—	7/7
	Unknown	59	55	4	93.2
M (*B*). *catarrhalis*		104	94	10	90.4
H. influenzae		287	264	23	92.0
	BLNAS	66	61	5	92.4
	BLNAR	77	67	10	87.0
	BLPAR	4	4	—	4/4
	Others	5	4	1	4/5
	Unknown	135	128	7	94.8

Efficacy (%)＝(Effective/Total)×100
*: except methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)
PSSP: Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*
PISP: Penicillin-intermediate *S. pneumoniae*
PRSP: Penicillin-resistant *S. pneumoniae*
BLNAS: *β*-lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible
BLNAR: *β*-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant
BLPAR: *β*-lactamase-producing ampicillin-resistant

例），95.7%（333/348例）であった（Table 12）。

III. 考察

開発時の小児臨床試験では安全性解析対象症例として440例を収集したが，投与された患者ならびに症例数が限られていることから，本剤の使用実態下での副作用，特に未知の副作用および他のカルバペネム系抗菌薬で特徴的に認められている有害事象（痙攣など）の発生状況を明らかにするため，ならびに安全性または有効性に影響を与えると考えられる要因について検討するために本使用成績調査を実施した。

本調査での副作用発現率は9.97%であり，開発時の小児臨床試験での副作用発現率の23.0%（101/440例）より低かった[4]。また，小児臨床試験で19.5%（86/440例）であった下痢・軟便の副作用発現率も本調査では9.40%（313/3,331例）であり，大幅に低かった。本剤による下痢・軟便の発現に関する適正使用情報が医療現場に浸透し，適切な下痢予防措置が取られたことが一因と考えられた。

小児臨床試験では臨床検査値異常変動は5.3%（23/432例）の症例に認められたが，本調査では本剤投与前後で血液検査を実施した233例のうちアラニンアミノトランスフェラーゼ増加および血小板数増加が各1例に認められ，担当医による何らかの処置が必要な異常変動は認められなかった。しかしながら，使用実態下では必ずしも臨床検査が実施されるわけではなく，また，治療により臨

Table 9. Eradication rate by causative organism

Causative organism (Bacteriological efficacy analysis set)		Total No. of strains	Eradication	Reduction	No changes	Eradication rate (%)
		351	329	13	9	93.7
*S. aureus**		11	10	1	—	90.9
Streptococcus sp.		11	10	0	1	90.9
	S. milleri group	1	1	—	—	1/1
	S. pyogenes	7	6	—	1	6/7
	β-*Streptococcus*	1	1	—	—	1/1
	β-*Streptococcus* group G	1	1	—	—	1/1
	Streptococcus sp.	1	1	—	—	1/1
S. pneumoniae		142	134	6	2	94.4
	PSSP	57	55	2	—	96.5
	PISP	22	20	1	1	90.9
	PRSP	27	25	1	1	92.6
	Others	1	1	—	—	1/1
	Unknown	35	33	2	—	94.3
M (*B*). *catarrhalis*		46	45	0	1	97.8
H. influenzae		141	130	6	5	92.2
	BLNAS	35	31	3	1	88.6
	BLNAR	35	32	1	2	91.4
	BLPAR	2	2	—	—	2/2
	Others	3	2	—	1	2/3
	Unknown	66	63	2	1	95.5

Eradication rate（%）=（Eradication/Total No. of strains）× 100
*: except methicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）
PSSP: Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*
PISP: Penicillin-intermediate *S. pneumoniae*
PRSP: Penicillin-resistant *S. pneumoniae*
BLNAS: *β*-lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible
BLNAR: *β*-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant
BLPAR: *β*-lactamase-producing ampicillin-resistant

床症状が改善した場合には本剤投与後の臨床検査が実施されないというケースもあることから，注意喚起の継続は必要と考える。

承認時までの試験では報告されていないが本調査で報告された副作用は，「胃腸炎」，「口腔カンジダ症」が0.06%（各2件），「高トリグリセリド血症」，「筋緊張亢進」，「眼充血」，「歯肉出血」および「多臓器不全」が0.03%（各1件）であった。いずれも頻度は低く，かつ本剤に特異的にみられる副作用である可能性は低いと考えた。

患者背景別副作用発現率では「年齢」，「体重」，「使用理由」，「罹病期間」，「本剤投与直前抗菌薬有無」，「併用薬有無」，「併用抗菌薬有無」，「平均1日投与量」，「最大1日投与量」「総投与量」および「総投与期間」で副作用発現率に有意差が認められた。年齢別では乳児（1歳未満）で最も高い副作用発現率を示したが，すべて非重篤で，回復または軽快していることから，特に問題になるものではないと判断した。また，総投与期間別では3日以下の副作用発現率が高かったが，これは副作用が発現した時点で投与を中止する症例が多かったため，結果的に投与期間が短い区分で副作用発現率が高くなり，有意差が認められたと考えた。

本調査では，本剤投与終了時または中止時に副作用が発現していなかった症例についての追跡調査を行っていないが，その後の医薬情報担当者による日常の副作用情報収集活動から新たな副作用が発現したことを示す報告はなかった。本調査の結果より，本剤により認められた副作用の種類は既存の小児用抗菌薬と同様であり[5~8]，その発現

Table 10. Incidence of adverse drug reactions by dosage

	4mg/kg b.i.d.		6mg/kg b.i.d.	
No. of patients	2,369		412	
Patients with adverse drug reactions	224		63	
Events of adverse drug reactions	232		68	
Incidence of adverse drug reactions (%)	9.46		15.29	
adverse drug reactions	Incidence of adverse drug reactions (%)			
Infections and infestations	2	(0.08)	―	
*Oral candidiasis	2	(0.08)	―	
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.04)	―	
*Hypertriglyceridaemia	1	(0.04)	―	
Nervous system disorders	1	(0.04)	―	
Somnolence	1	(0.04)	―	
Eye disorders	―		1	(0.24)
*Ocular hyperaemia	―		1	(0.24)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.04)	―	
Epistaxis	1	(0.04)	―	
Gastrointestinal disorders	215	(9.08)	60	(14.56)
Abdominal pain	―		1	(0.24)
Diarrhoea	214	(9.03)	60	(14.56)
*Gingival bleeding	1	(0.04)	―	
Stomatitis	1	(0.04)	―	
Vomiting	3	(0.13)	2	(0.49)
Hepatobiliary disorders	―		1	(0.24)
Hepatic function abnormal	―		1	(0.24)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(0.17)	2	(0.49)
Eczema	1	(0.04)	―	
Rash	2	(0.08)	2	(0.49)
Urticaria	1	(0.04)	―	
General disorders and administration site conditions	2	(0.08)	1	(0.24)
*Multi-organ failure	―		1	(0.24)
Pyrexia	2	(0.08)	―	
Investigations	2	(0.08)	―	
Alanine aminotransferase increased	1	(0.04)	―	
Platelet count increased	1	(0.04)	―	

*: Unexpected from precautions described in the packages insert.
Incidence of adverse drug reactions（%）＝（No. of patients with adverse drug reactions/No. of patients included in the safety analysis）×100

頻度も高くなかったことから，安全性に特段の問題はないと考えた。

副作用のうち最も発現頻度が高かった下痢の患者背景別副作用発現率は「年齢」，「体重」，「罹病期間」，「予防接種有無」，「アレルギー歴」，「本剤投与直前抗菌薬有無」，「併用薬有無」，「併用抗菌薬有無」，「整腸剤併用有無」，「平均1日投与量」，「最大1日投与量」，「総投与量」および「総投与期間」で有意差が認められた。年齢別の下痢発現率は乳児（1歳未満）が最も高かった。一般的に，小児に抗菌薬を投与した場合，低年齢児ほど腸内細菌叢の変化に伴い下痢が発現しやすいことが知られており[9]，本剤でも同様の傾向が認められた。また，整腸剤を併用していない症例に比べ，併用していた症例で下痢発現率が高かった。他の小児用抗菌薬でも同様の報告[7]があり，下痢を発現しやすいことがわかっている患児には，あらかじめ整腸剤が処方されたためと考えた。併用された整

Table 11. Incidence of diarrhoea by dosage

Background factor		4mg/kg b.i.d. Total No. of patients	4mg/kg b.i.d. No. of patients with diarrhoea	4mg/kg b.i.d. No. of events with diarrhoea	4mg/kg b.i.d. Incidence of diarrhoea (%)	6mg/kg b.i.d. Total No. of patients	6mg/kg b.i.d. No. of patients with diarrhoea	6mg/kg b.i.d. No. of events with diarrhoea	6mg/kg b.i.d. Incidence of diarrhoea (%)
Safety analysis set by dosage		2,369	212	214	(8.95)	412	59	60	(14.32)
Gender	Male	1,304	119	121	(9.13)	219	31	32	(14.16)
	Female	1,065	93	93	(8.73)	193	28	28	(14.51)
Age (years)	Infants (<1)	239	45	45	(18.83)	56	15	16	(26.79)
	Preschooler (≧1 - <6)	1,851	160	162	(8.64)	331	44	44	(13.29)
	1	826	104	105	(12.59)	150	29	29	(19.33)
	2	328	26	26	(7.93)	65	5	5	(7.69)
	3	277	14	15	(5.05)	54	6	6	(11.11)
	4	242	10	10	(4.13)	39	2	2	(5.13)
	5	178	6	6	(3.37)	23	2	2	(8.70)
	School children (≧6 - <15)	279	7	7	(2.51)	25	0	0	(0.00)
	Mean ± SD	2.6 ± 2.3				2.2 ± 1.9			
	Minimum - Maximum	2.0 months - 14.0 years				5.0 months - 11.0 years			
Weight (kg)	<10	558	80	80	(14.34)	114	25	26	(21.93)
	≧10 − <15	1,025	109	110	(10.63)	188	29	29	(15.43)
	≧15 − <20	495	16	17	(3.23)	80	4	4	(5.00)
	≧20 − <30	235	5	5	(2.13)	26	1	1	(3.85)
	≧30 − <40	34	1	1	(2.94)	2	0	0	(0.00)
	≧40	9	1	1	(11.11)	0	0	0	-
	Unknown	13	0	0	(0.00)	2	0	0	(0.00)
	Mean ± SD	13.5 ± 5.4				12.5 ± 4.3			
	Minimum - Maximum	4.0 - 70.0				6.0 - 33.0			
Inpatient/Outpatient	Outpatient	2,334	210	212	(9.00)	407	58	59	(14.25)
	Inpatient	35	2	2	(5.71)	5	1	1	(20.00)
Type of infection	Pneumonia	335	37	37	(11.04)	61	5	5	(8.20)
	Otitis media	1,360	131	133	(9.63)	241	41	42	(17.01)
	Sinusitis	551	36	36	(6.53)	88	10	10	(11.36)
	Others	2	0	0	(0.00)	2	1	1	(50.00)
	Pneumonia/Otitis media	17	3	3	(17.65)	1	1	1	(100.00)
	Pneumonia/Sinusitis	2	0	0	(0.00)	4	1	1	(25.00)
	Otitis media/Sinusitis	101	5	5	(4.95)	15	0	0	(0.00)
	Pneumonia/Otitis media /Sinusitis	1	0	0	(0.00)	0	0	0	-
Infection severity	Mild	409	32	32	(7.82)	59	8	8	(13.56)
	Moderate	1,470	135	135	(9.18)	249	42	42	(16.87)
	Severe	488	45	47	(9.22)	104	9	10	(8.65)
	Unknown	2	0	0	(0.00)	0	0	0	-

Table 11. （Continued）

Background factor		4mg/kg b.i.d. Total No. of patients	4mg/kg b.i.d. No. of patients with diarrhoea	4mg/kg b.i.d. No. of events with diarrhoea	4mg/kg b.i.d. Incidence of diarrhoea (%)	6mg/kg b.i.d. Total No. of patients	6mg/kg b.i.d. No. of patients with diarrhoea	6mg/kg b.i.d. No. of events with diarrhoea	6mg/kg b.i.d. Incidence of diarrhoea (%)
Safety analysis set by dosage		2,369	212	214	(8.95)	412	59	60	(14.32)
Disease duration (days)	≦3	855	72	74	(8.42)	159	23	23	(14.47)
	≧ 4 － ≦ 7	664	65	65	(9.79)	109	11	12	(10.09)
	≧ 8 － ≦14	525	38	38	(7.24)	88	11	11	(12.50)
	≧15	323	37	37	(11.46)	54	14	14	(25.93)
	Unknown	2	0	0	(0.00)	2	0	0	(0.00)
Vaccination	No	2,016	171	173	(8.48)	335	46	47	(13.73)
	Yes	225	34	34	(15.11)	65	9	9	(13.85)
	Unknown	128	7	7	(5.47)	12	4	4	(33.33)
Group nursing	No	709	57	58	(8.04)	108	11	11	(10.19)
	Yes	1,601	151	152	(9.43)	299	45	46	(15.05)
	Unknown	59	4	4	(6.78)	5	3	3	(60.00)
Underlying disease/complications	No	1,072	84	85	(7.84)	142	16	17	(11.27)
	Yes	1,280	126	127	(9.84)	268	43	43	(16.04)
	Unknown	17	2	2	(11.76)	2	0	0	(0.00)
History of disease	No	1,993	174	175	(8.73)	347	50	51	(14.41)
	Yes	344	37	38	(10.76)	62	9	9	(14.52)
	Unknown	32	1	1	(3.13)	3	0	0	(0.00)
Allergy	No	1,593	149	150	(9.35)	277	44	45	(15.88)
	Yes	776	63	64	(8.12)	135	15	15	(11.11)
Antibiotics used to just before TBPM-PI administration	No	770	52	53	(6.75)	162	13	13	(8.02)
	Yes	1,599	160	161	(10.01)	250	46	47	(18.40)
Concomitant drugs	No	203	7	7	(3.45)	42	1	1	(2.38)
	Yes	2,166	205	207	(9.46)	370	58	59	(15.68)
Concomitant antibiotics except TBPM-PI	No	2,094	179	181	(8.55)	369	51	51	(13.82)
	Yes	275	33	33	(12.00)	43	8	9	(18.60)
Concomitant drug for intestinal disorders	No	1,293	90	90	(6.96)	207	15	15	(7.25)
	Yes	1,076	122	124	(11.34)	205	44	45	(21.46)
Total dosage (mg/kg)	＜24	101	88	89	(87.13)	4	4	4	(100.00)
	≧ 24 － ＜ 56	1,402	114	115	(8.13)	88	41	42	(46.59)
	≧ 56 － ＜112	860	10	10	(1.16)	314	14	14	(4.46)
	≧112 － ＜168	6	0	0	(0.00)	6	0	0	(0.00)
	Mean ± SD	46.3 ± 15.7				70.8 ± 23.3			
	Minimum - Maximum	8.0 - 144.0				12.0 - 156.0			
Total administration period (days)	≦3	244	143	145	(58.61)	48	36	37	(75.00)
	≧ 4 － ≦ 7	1,685	62	62	(3.68)	277	22	22	(7.94)
	≧ 8 － ≦14	435	7	7	(1.61)	87	1	1	(1.15)
	≧15 － ≦21	5	0	0	(0.00)	0	0	0	-
	Mean ± SD	5.8 ± 2.0				5.9 ± 1.9			
	Minimum - Maximum	1.0 - 18.0				1.0 - 13.0			

Incidence of diarrhoea (%)＝(No. of patients with diarrhoea/Total No. of patients)×100

Table 12. Clinical efficacy by dosage

Background factor		4mg/kg b.i.d.				6mg/kg b.i.d.			
		No. of patients	Effective	Ineffective	Efficacy (%)	No. of patients	Effective	Ineffective	Efficacy (%)
Clinical efficacy analysis set by dosage		1,964	1,843	121	(93.8)	348	333	15	(95.7)
Type of infection	Pneumonia	280	268	12	(95.7)	47	47	0	(100.0)
	Otitis media	1,079	1,012	67	(93.8)	197	186	11	(94.4)
	Sinusitis	499	463	36	(92.8)	85	81	4	(95.3)
	Pneumonia/Otitis media	15	13	2	(86.7)	1	1	0	1/1
	Pneumonia/Sinusitis	2	2	0	2/2	3	3	0	3/3
	Otitis media/Sinusitis	88	84	4	(95.5)	15	15	0	(100.0)
	Pneumonia/Otitis media/Sinusitis	1	1	0	1/1	0	0	0	-
Gender	Male	1,078	1,009	69	(93.6)	179	172	7	(96.1)
	Female	886	834	52	(94.1)	169	161	8	(95.3)
Age (years)	Infants (<1)	185	174	11	(94.1)	44	42	2	(95.5)
	Preschooler (≧1 - <6)	1,536	1,451	85	(94.5)	283	271	12	(95.8)
	1	671	626	45	(93.3)	126	119	7	(94.4)
	2	275	268	7	(97.5)	56	53	3	(94.6)
	3	231	215	16	(93.1)	48	47	1	(97.9)
	4	199	191	8	(96.0)	32	31	1	(96.9)
	5	160	151	9	(94.4)	21	21	0	(100.0)
	School children (≧6 - <15)	243	218	25	(89.7)	21	20	1	(95.2)
	Mean ± SD	2.7 ± 2.3				2.2± 1.9			
	Minimum - Maximum	2 months - 14 years				5 months - 11 years			
Weight (kg)	＜10	446	419	27	(93.9)	92	85	7	(92.4)
	≧10 - ＜15	840	790	50	(94.0)	163	157	6	(96.3)
	≧15 - ＜20	427	408	19	(95.6)	66	65	1	(98.5)
	≧20 - ＜30	204	183	21	(89.7)	23	22	1	(95.7)
	≧30 - ＜40	30	28	2	(93.3)	2	2	0	2/2
	≧40	8	7	1	7/8	0	0	0	-
	Unknown	9	8	1	8/9	2	2	0	2/2
	Mean ± SD	13.6 ± 5.4				12.6 ± 4.3			
	Minimum - Maximum	4.0 - 70.0				6.0 - 33.0			
Inpatient/Outpatient	Outpatient	1,936	1,816	120	(93.8)	347	332	15	(95.7)
	Inpatient	28	27	1	(96.4)	1	1	0	1/1
Vaccination	No	1,678	1,571	107	(93.6)	278	268	10	(96.4)
	Yes	182	173	9	(95.1)	61	56	5	(91.8)
	Unknown	104	99	5	(95.2)	9	9	0	9/9
Group nursing	No	585	551	34	(94.2)	90	84	6	(93.3)
	Yes	1,329	1,246	83	(93.8)	255	246	9	(96.5)
	Unknown	50	46	4	(92.0)	3	3	0	3/3

Table 12.（Continued）

Background factor		4mg/kg b.i.d. No. of patients	4mg/kg b.i.d. Effective	4mg/kg b.i.d. Ineffective	4mg/kg b.i.d. Efficacy (%)	6mg/kg b.i.d. No. of patients	6mg/kg b.i.d. Effective	6mg/kg b.i.d. Ineffective	6mg/kg b.i.d. Efficacy (%)
Clinical efficacy analysis set by dosage		1,964	1,843	121	(93.8)	348	333	15	(95.7)
Infection severity	Mild	347	333	14	(96.0)	50	48	2	(96.0)
	Moderate	1,263	1,186	77	(93.9)	220	213	7	(96.8)
	Severe	353	323	30	(91.5)	78	72	6	(92.3)
	Unknown	1	1	0	1/1	0	0	0	-
Disease duration (days)	≦3	702	671	31	(95.6)	128	122	6	(95.3)
	≧4 − ≦7	524	497	27	(94.8)	89	87	2	(97.8)
	≧8 − ≦14	452	421	31	(93.1)	80	75	5	(93.8)
	≧15	284	252	32	(88.7)	50	48	2	(96.0)
	Unknown	2	2	0	2/2	1	1	0	1/1
Underlying disease/complications	No	925	864	61	(93.4)	120	113	7	(94.2)
	Yes	1,025	966	59	(94.2)	226	218	8	(96.5)
	Unknown	14	13	1	(92.9)	2	2	0	2/2
History of disease	No	1,652	1,551	101	(93.9)	292	279	13	(95.5)
	Yes	285	268	17	(94.0)	53	51	2	(96.2)
	Unknown	27	24	3	(88.9)	3	3	0	3/3
Allergy	No	1,328	1,249	79	(94.1)	230	220	10	(95.7)
	Yes	636	594	42	(93.4)	118	113	5	(95.8)
Antibiotics used to just before TBPM-PI administration	No	650	615	35	(94.6)	137	131	6	(95.6)
	Yes	1,314	1,228	86	(93.5)	211	202	9	(95.7)
Concomitant drugs	No	191	173	18	(90.6)	38	36	2	(94.7)
	Yes	1,773	1,670	103	(94.2)	310	297	13	(95.8)
Total dosage (mg/kg)	<24	5	3	2	3/5	0	0	0	-
	≧24 − <56	1,187	1,117	70	(94.1)	43	41	2	(95.3)
	≧56 − <112	765	719	46	(94.0)	298	285	13	(95.6)
	≧112 − <168	7	4	3	4/7	7	7	0	7/7
	Mean ± SD	48.2 ± 14.1				75.9 ± 18.9			
	Minimum - Maximum	8.0 - 144.0				24.0 - 156.0			
Total administration period (days)	≦3	88	75	13	(85.2)	11	11	0	(100.0)
	≧4 − ≦7	1,489	1,409	80	(94.6)	257	245	12	(95.3)
	≧8 − ≦14	382	356	26	(93.2)	80	77	3	(96.3)
	≧15 − ≦21	5	3	2	3/5	0	0	0	-
	Mean ± SD	6.0 ± 1.8				6.3 ± 1.6			
	Minimum - Maximum	1.0 - 18.0				2.0 - 13.0			

Efficacy（%）＝（Effective/No. of patients）×100

腸剤は，重複も含め，耐性乳酸菌製剤（配合剤を含む）77.4%（1,188/1,534例），酪酸菌製剤（配合剤を含む）16.2%（249/1,534例），ビフィズス菌製剤5.8%（89/1,534例）が多かった。整腸剤併用下での下痢発現率は，複数の整腸剤を使用しその個別の影響を判断し難い38例を除く1,496例で見ると，11.8%（177/1,496例）であった。また，整腸剤の系統別の下痢発現率は耐性乳酸菌製剤（配合剤を含む）11.4%（128/1,119例），酪酸菌製剤（配合剤を含む）13.1%（29/222例），ビフィズス菌製剤8.7%（6/69例）であった。

下痢が認められた症例では，本剤投与後2日目での発現が最も多く，3日目までに下痢発現症例の約70%で発現していることから，本剤投与後，少なくとも3日間程度は患者の状態を観察するとともに，必要に応じ整腸剤等を併用することが望ましいと考えられる。便の性状は，無形軟便，泥状便，水様便がほぼ同様の発現頻度を示したが，53.4%（167/313例）の症例では1日の排便回数は3回以下であり，また，発現後7日以内に72.2%の症例が回復していたことから，臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

ピボキシル基含有抗菌薬による低カルニチン血症等への懸念から2012年4月には医薬品医療機器総合機構から適正使用のお願い[10]が発出されている。類薬では使用実態下で低カルニチン血症および低血糖症の報告[11]があるが，本調査では認めらなかった。これは本剤の発売当初からの添付文書等による注意喚起が浸透しているものと考えられたが，発症予防のために今後も注意喚起を推進・継続する必要がある。

注射用カルバペネム系抗菌薬で，痙攣，意識障害等の中枢神経症状が現れることが報告され，そのリスクについても検討されているが[12]，本剤では承認時までおよび本調査においても痙攣，意識障害等の中枢神経症状の副作用は認められなかった。安全性解析対象症例3,331例のうち，基礎疾患・合併症として痙攣性疾患を有する患者に本剤が投与された症例は18例，また既往歴に同疾患を有する患者に投与された症例は25例（うち2例は基礎疾患・合併症と重複）認められた。しかし，いずれの症例にも痙攣性疾患の誘発もしくは悪化は認められなかった。

本調査において，肺炎，中耳炎，副鼻腔炎のいずれの疾患区分においても有効率は93%以上を示し，承認時における有効率と同程度であり，本剤の有効性が再確認された。

診療ガイドライン[13~15]で推奨されている，cefditoren pivoxil（CDTR-PI）の高用量投与による細菌性肺炎および急性中耳炎の有効率は100%（14/14例），89.9%（71/79例）であり[16]，また，tosufloxacin（TFLX）細粒の小児細菌性肺炎および中耳炎に対する有効率は100%（145/145例），97.7%（506/518例）と報告[17]されており，本剤も同様の効果を示した。

S. pneumoniae, *H. influenzae*および*M*（*B*）*. catarrhalis*に対する細菌学的効果（消失率）も有効率と同様に良好な結果が得られた。*S. pneumoniae*および*H. influenzae*については耐性菌に対しても良好な結果であり，これら原因菌の耐性化が臨床的に問題となっている状況下においても，有用な薬剤であると考えた。

小児用の経口用製剤ではその薬効を十分に発揮させるためにも服薬コンプライアンスが重要である。本調査における本剤の易服用率は83.1%であり，また，年齢別の易服用率にも大きな違いは無く，良好な服用性を確認することができた。セフェム系抗菌薬のなかで服用性の良いcefdinir細粒[18]と同程度であり，また本剤同様に難治性小児感染症に使用されるTFLX細粒[17]と比べても遜色のない服用性であった。

本剤は世界初の経口用カルバペネム系抗菌薬であり，臨床現場での使用に伴い，セフェム系抗菌薬，注射用カルバペネム系抗菌薬の感受性低下が

懸念されたことから，本調査においても使用実態下での細菌検査結果から検討を試みた。しかし，本剤投与前後で実際に薬剤感受性測定が可能であった症例はわずか2例であり，交差耐性，感受性低下は認められなかったものの，十分な結論を導き出すには至らなかった。

本剤の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意欄に「投与期間は，7日間以内を目安とすること」との記載がある。本調査では安全性解析対象症例3,331例中，7日以内の投与は81.1%（2,701/3,331例）であり，使用実態下として概ね適正に使用されているものと考えた。

臨床効果解析対象症例2,769例中，本剤投与直前に抗菌薬の使用が認められたのは1,837例（66.3%）であり，前投与抗菌薬無効例に対しての使用に関しても，臨床現場で理解されているものと考えられる。

以上，承認時までの成績と比較して，本剤には安全性，有効性ともに特筆すべき問題は認められず，有用性を確認することができた。また，本剤の特徴を把握した上で適正に使用されている実態も確認できた。しかし，小児感染症領域での薬剤耐性菌に対する効果の維持ならびに耐性菌出現の抑制のために，今後も本剤の適正使用を推進・継続していく必要があると考える。

謝辞

オラペネム®小児用細粒10%の使用成績調査の実施に際してご協力を賜り，貴重なデータをご提供くださいました先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告

著者の片岡裕史，笠原　浩，笹川裕次，松本正人，島田誠也はMeiji Seikaファルマ株式会社の社員である。

引用文献

1）山田恵子，菅野利恵，馬場信吉，他：Tebipenemの*in vitro*抗菌活性。日本化学療法学会雑誌57（S-1）: 1～14, 2009
2）岩田　敏，公文裕巳，二木芳人，他：小児細菌感染症に対するceftriaxone1日1回投与に関するアンケート調査。日本化学療法学会雑誌55: 463～472, 2007
3）砂川慶介，岩井直一，豊永義清，他：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日本化学療法学会雑誌51：144～151, 2003
4）堀　誠治，砂川慶介：Tebipenem pivoxil細粒の小児臨床試験における安全性の検討。日本化学療法学会雑誌57（S-1）: 192～204, 2009
5）青木宏二，大竹登志郎，吉田由希，他：小児を対象としたazithromycinの市販後調査。日本化学療法学会雑誌53: 371～383, 2005
6）杉田麟也，山中　昇，工藤典代，他：小児中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤（クラバモックス®）小児用ドライシロップの有効性，安全性の検討。Jpn. J. Antibiotics 60: 221～241, 2007
7）川又さおり，山田　均，佐藤吉和，他：小児急性中耳炎患者を対象としたCefditoren pivoxil小児用細粒の安全性および有効性の検討。Jpn. J. Antibiotics 63: 207～223, 2010
8）藤澤利行，鈴木賢二，伊藤靖浩，他：小児急性中耳炎に対するfaropenem小児用製剤（ファロム®ドライシロップ小児用10%）の有効性・安全性・服用性の検討。日本化学療法学会雑誌59: 474～485, 2011
9）砂川慶介，岩田　敏：小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域14: 1000～1007, 1998
10）医薬品医療機器総合機構PMDAからの医薬品適正使用のお願い「ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について」（http://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf）
11）藤井良知，千葉俊三，沼崎　啓，他：経口セフェムCefditoren pivoxilの小児カルニチン代謝に及ぼす影響。Jpn. J. Antibiotics 46: 926～937, 1993
12）Cannon, J. P.; T. A. Lee, N. M. Clark, *et al.*: The risk of seizures among the carbapenems: a

meta-analysis. J. Antimicrob. Chemother. 69: 2043～2055, 2014
13）小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会編：Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2011, 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会，東京，2011
14）小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会編：小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版，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，東京，2009
15）急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会編：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版，日本鼻科学会，2010
16）砂川慶介，尾内一信，鈴木賢二，他：Cefditoren pivoxil細粒高用量の小児における細菌性肺炎，急性中耳炎，急性副鼻腔炎を対象とした臨床試験。日本化学療法学会雑誌60: 478～491, 2012
17）岩田　敏，鈴木賢二，髙山真一郎，他：小児用tosufloxacin細粒の細菌性肺炎，中耳炎に対する安全性と有効性の検討。日本化学療法学会雑誌62: 204～216, 2014
18）佐藤吉壮，山藤　満，岩田　敏，他：小児の急性上気道感染症に対するcefdinir細粒およびcefcapene pivoxil細粒の服薬性，有効性および安全性。日本化学療法学会雑誌55: 268～273, 2007

Evaluation of safety and efficacy of tebipenem pivoxil granules for pediatric in pneumonia, otitis media and sinusitis

Hiroshi Kataoka[1], Hiroshi Kasahara[1, 3], Yuji Sasagawa[2], Masato Matsumoto[2] and Seiya Shimada[1]

[1] Safety Vigilance & Management Dept., Reliability & Quality Assurance Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
[2] Clinical Data Science Dept., Pharmaceutical Development Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
[3] Regulatory Registration & Quality Audit Dept., Reliability & Quality Assurance Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

We conducted a postmarketing surveillance of tebipenem pivoxil granules (Orapenem® fine granules 10% for pediatric), an oral carbapenem antibacterial agent, between April 2010 and March 2013 to evaluate the safety and efficacy in patients with pneumonia or otitis media, or sinusitis.

Of 3,547 patients enrolled, 3,540 from whom survey forms were collected were analyzed. Of these 3,540 patients, there were a total of 3,331 patients included in the safety analysis, 2,844 in the efficacy analysis, 2,769 in the clinical efficacy analysis, and 461 in the bacteriological efficacy analysis.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 9.97% (332/3,331 patients), and the major ADRs were gastrointestinal disorders including diarrhoea in 317 patients (9.52%).

Diarrhoea was reported in 313 patients (316 events), which were not clinically significant and 94.9% (297/313 patients) were recovery and/or remission.

The overall clinical efficacy rate was 94.0% (2,604/2,769 patients). The clinical efficacy rate by the type of infection was 95.6% (415/434 patients) for pneumonia, 93.7% (1,389/1,482 patients) for otitis media and 93.6% (659/704 patients) for sinusitis.

The eradication rate of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* which are major causative organisms in pediatric infection of pneumonia, otitis media and sinusitis were 94.4% (134/142 strains), 92.2% (130/141 strains) and 97.8% (45/46 strains), respectively.

The compliance was good in 83.1% of the patients (2,767/3,331 patients).

Overall, Orapenem® fine granules 10% for pediatric showed good safety, efficacy, and compliance. These results indicate that Orapenem® fine granules 10% for pediatric is a useful agent in pediatrics with pneumonia or otitis media, or sinusitis.