

소아청소년 영역에서의 새로운 항미생물제

가천의과대학교 의학전문대학원 소아과학교실

은병욱

New Antimicrobial Agents for Children

Byung Wook Eun, M.D.

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

There are relatively few novel antimicrobial agents despite the dramatic increase in antimicrobial resistance and multiple drug resistance of clinical isolates worldwide. Vancomycin is still the most widely used antibiotic for treating resistant Gram-positive coccal infections in children, especially for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. For children with Gram-positive coccal infections where vancomycin is not effective or older therapeutic agents cannot be tolerated, linezolid, quinupristin-dalfopristin or daptomycin may be useful in the appropriate clinical setting. For Gram-negative bacterial infections, new carbapenems await clinical application. Tebipenem pivoxil is a novel oral carbapenem undergoing clinical trials for acute otitis media in pediatric patients. Antiviral drug development is now progressing at the pace of antibiotic development 30 years ago. Newer antiviral agents used for the treatment of herpes viruses and hepatitis C virus infections in children are included in this review. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:6-12)

Key Words : Anti-Bacterial agents, Antiviral agents, Child

최근 개발된 항생제

1. 그람 양성균에 대한 항생제

1) Linezolid

MRSA에 대한 새로운 항생제 중에서 linezolid가 유일하게 미국 식약청에서 소아에 대한 사용을 승인 받은 약이다. Linezolid는 단백질합성 억제제로서 oxazolidinone 이라는 새로운 계열의 항생제 중 최초의 항생제이다. 살균(bactericidal) 효과보다는 주로 정균(bacteriostatic) 작용을 한다. Linezolid는 50S ribosomal subunit의 23S rRNA에 결합하여 70S initiation complex의 형성을 방해한다. Linezolid

는 경구 투여시 거의 100% 흡수되므로 정맥 제제와 경구 제제를 동량으로 전환해서 사용할 수 있다.

(1) 임상 적응증

소아에서는 지역사회와 병원내에서 발생하는 중증 항생제 내성 그람양성균 감염의 치료에 vancomycin 만큼 효과적이지만²⁾ 높은 가격이 사용의 제한점이다. 성인에서는 MRSA 피부 및 연부조직감염, MRSA 폐렴, MRSA 또는 vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE) 균혈증, penicillin 내성 폐렴알균에 의한 폐렴의 치료에 승인을 받았으며, VRE 심내막염, MRSA 골관절감염, 뇌수막염 치료에 시도되고 있다.

항생제 내성 그람양성균에 의해 골관절이 감염된 소아가 vancomycin 치료를 견디지 못하는 경우 step-down 요법으로 유용할 수 있다³⁾. 또한 경구로 투여함으로써 장기간 혈관 경로를 확보해야 하는 필요나 혈관 경로와 관련된 위험을 피할 수 있다³⁾.

접수 : 2009년 5월 10일, 수정 : 2009년 5월 20일

승인 : 2009년 6월 5일

책임저자 : 은병욱, 가천의과대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel : 032)460-8312, Fax : 032)460-3224

E-mail : acet0125@gilhospital.com

(2) 사용 가이드라인

권장 용량은 대부분의 감염에 12세 미만에서는 10 mg/kg의 용량을 하루 3회 투여한다. 기간은 성인에서 매일 600 mg 2회 사용한 임상 시험 결과 28일까지는 대체로 안전하고 복용에 별 어려움이 없었다. 소아에서도 같은 결과가 예상되지만, linezolid가 여전히 비교적 신약이라, 특히 소아에서 광범위하게 사용되지 않았고 안전성에 대한 우려가 있어 많은 저자들이 14일 이상 사용시 주의할 것을 권하고 있다^{4, 5}. 불필요한 내성의 증가를 피하기 위해 linezolid를 1차 선택제제로 고려해서는 안 되겠다.

(3) 안정성 및 내약성(tolerability)

소아에서 가장 흔한 이상반응은 설사, 묽은 변과 구토이다⁵. 혈액학적 독성은 vancomycin과 동등하다. Linezolid는 약한, 가역적인 monoamine oxidase inhibitor이다. 따라서 tyramine이 많이 포함된 음식을 먹는 소아에게 투여시 고혈압이 발생할 가능성에 대한 우려가 있었으나, 1상부터 3상 시험까지 이러한 이상 반응은 없었다⁶. 따라서 linezolid를 투여 받는 소아는 일상적인 식사를 계속하되 아드레날린작용약 또는 세로토닌작용약을 복용하거나 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자는 주의가 필요하겠다⁷.

2) Quinupristin/dalfopristin

Streptogramin은 *Streptomyces pristinaespiralis*의 자연 산물로부터 얻어진 항생제 유도체로서 이 중 quinupristin과 dalfopristin은 병용 투여시 많은 그람양성균에

살균 작용을 보여 왔다. Quinupristin/dalfopristin은 50S ribosomal subunit의 23S rRNA에 결합한다.

(1) 임상 적응증

1999년 Synercid란 상품명으로 미국 식약청 허가를 받고, 성인에서는 vancomycin 내성 *Enterococcus faecium*에 의한 중증 균혈증의 치료에 승인되었다. 하지만 더 흔한 장구균인 *Enterococcus faecalis*에는 효과가 없다. 포도알균(메치실린 감수성)과 A군 사슬알균에 의한 피부 및 피부부조물 감염의 치료에 승인되었다. 소아에 대한 사용은 미국 식약청의 승인을 받지 못하였지만, 대체 요법이 불가능한 중증 그람 양성균의 치료에 선택할 수 있다⁸. 하지만 내성을 보이는 세균의 기전이 많이 보고되어⁹ 임상적인 유용성이 제한되었고, 포도알균과 VRE에 대한 더 새로운 약들이 나와서 quinupristin/dalfopristin을 대부분 대체하였다⁶.

(2) 사용 가이드라인

Cytochrome P450의 활성을 주된 억제제이므로, 약물상호작용에 주의를 기울일 필요가 있다.

(3) 안전성 및 내약성

가장 흔한 이상 반응은 빌리루빈의 증가로 대조군에 비해 2-3배 더 흔히 발생한다. 주사 부위에 염증과 통증이 상당한 문제로서 대조군이 25% 미만인데 비해 quinupristin/dalfopristin 투여군에서 40% 이상 발생한다⁶.

3) Daptomycin

Daptomycin은 포도알균, 장구균과 사슬알균을 포함한 그

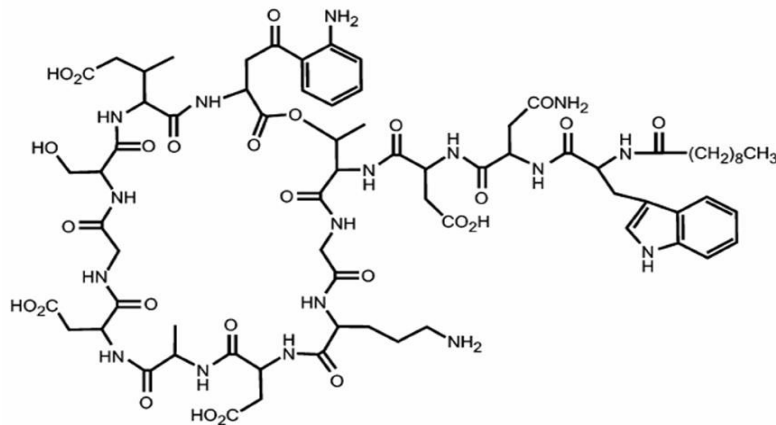


Fig. 1. Chemical structure of daptomycin, a cyclic lipopeptide antibiotic (Adapted from the FDA-approved package insert for Cubicin).

람양성균에 대한 새로운 살균제이다. 구조적으로 daptomycin은 세포막으로 삽입되는 지질친화성 꼬리와 13개 아미노산으로 만들어진 고리 모양의 펩티드로 구성된 지질펩티드이다(Fig. 1). 작용기전은 화합물이 칼슘 의존성으로 균의 세포질막으로 삽입되고(중합반응) 이로 인한 탈분극화와 전기화학적 경사가 무너져 균이 죽는 것이다¹⁰⁾.

(1) 임상 적응증

2003년 성인에서 MRSA를 포함한 황색포도알균, 사슬알균과 장구균에 의한 합병 피부 및 피부구조물 감염(complicated skin and skin structure infection, cSSSTI)의 치료에 daptomycin이 미국 식약청의 승인을 받았고 2006년에는 균혈증과 우측 심내막염 치료에 대해서도 승인받았다. 하지만 폐렴의 치료에는 적응증이 되지 않는데, 폐렴 치료시 효과가 낮은 이유는 폐표면 활성제와의 상호작용으로 인한 항균 효과의 억제 때문이다¹¹⁾. 소아에서는 침습성 그람양성균 감염 치료시 재래식 항생제 요법에 불구하고 임상적인 호전을 보이지 않거나 균이 지속적으로 배양되는 경우에 사용되어 대부분 호전을 보였다¹²⁾.

(2) 사용 가이드라인

성인의 권장용량은 피부 및 피부구조물 감염의 치료시 4 mg/kg을 하루 1회, 균혈증과 우측 심내막염 치료시 6 mg/kg을 하루 1회이다. 소아의 권장용량은 아직 정해지지 않았으나 청소년과 성인보다 daptomycin의 혈장 청소율이 더 빠르기 때문에 체중을 기준으로 한 용량 계산시 더 높은 용량을 필요로 하겠다¹³⁾. Daptomycin 치료를 받는 동안은 근육병증의 우려 때문에 성인에서는 매주 creatine phosphokinase 수치를 주 1회씩 검사하도록 권고되므로¹⁴⁾ 소아에서도 주의가 필요하다.

(3) 안전성 및 내약성

12시간 간격으로 약을 투여한 1상 시험에서 근육병증이 시험군에서 훨씬 높게 나타났다. 이유는 불명확하지만 투여간격을 늘리면 골격근에 대한 독성의 위험이 상당히 감소하여, 24시간 간격으로 투여시에는 시험군과 대조군 사이에 creatine phosphokinase 증가되는 비율의 차이가 별로 없었다. 임상 시험 중에 심각한 우려를 일으킨 다른 이상반응은 없었다⁶⁾. 소아를 대상으로한 소규모 임상시험에서 4 mg/kg으로 투여

시 내약성은 좋은 편이었고 creatine phosphokinase 증가가 관찰되지는 않았다^{12, 13)}.

2. 다제내성 그람음성균에 대한 항생제

1) Ertapenem

Carbapenem으로 알려진 광범위 β-lactam 항생제의 새로운 계열이 1970년대 후반에 발견된 이래로 imipenem, meropenem과 ertapenem이 현재 가장 널리 사용 가능한 carbapenem이고 doripenem은 개발 후기의 새로운 carbapenem이다. 최근 제안된 분류 체계에 따르면 ertapenem은 1군 carbapenem이고, imipenem과 meropenem은 2군 carbapenem이다¹⁵⁾. 1군 carbapenem은 비발효(non-fermentative) 그람음성간균에 대해 제한적인 효과를 가진 광범위 제제이고 지역사회획득 감염시 사용에 가장 적합한 반면, 2군 carbapenem은 비발효 그람음성간균에 효과가 있고 원내감염시 특히 유용한 광범위 제제이다. 구체적으로, ertapenem은 imipenem, meropenem과는 달리 비발효 그람음성간균인 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter spp.*에 대한 항균작용이 부족하다^{16, 17)}. 장구균에 대한 항균작용도 부족하지만, 여러군(polymicrobial) 복강내 감염, 골반 감염 치료시 장구균의 유무에 따른 치료용에는 별 차이가 없었다¹⁸⁾.

Ertapenem은 imipenem과 meropenem의 약동학적 단점인 짧은 반감기를 해결하기 위해 개발된 새로운 carbapenem로서, 반감기가 긴 것이 장점이다. 작용기전은 다른 carbapenem과 같이 특정 페니실린 결합 단백질에 결합하여 세균벽 합성을 방해하여 균의 성장을 억제하고 용해(lysis)시키는 것이다.

(1) 임상 적응증

cSSSI, 합병 복강내 감염, 합병 요로감염, 급성 골반 감염 등의 여러군 감염 또는 혼합 혐기성 감염이 흔한 경우에 경험적 치료로 사용하기에 적합하다. Ertapenem은 소아에서 cSSSI 또는 합병 요로감염시 ceftriaxone과 유사한 높은 효능을 보였으며, 합병 복강내 감염과 급성 골반 감염시 ticarcillin/clavulanate과 유사한 높은 효능을 보였다¹⁹⁾. 하지만 각각의 경우에 ceftriaxone 또는 piperacillin/tazobactam

보다 우선해서 사용할지는 더 연구가 필요하다¹⁸⁾.

(2) 사용 가이드라인

미국에서는 3개월 이상의 소아 환자에게 사용이 승인되어 있다. 권장 용량은 만 13세 이상의 소아에게는 하루 1회 1 g, 만 3개월부터 12세까지 소아에게는 하루 2회 15 mg/kg이다.

(3) 안전성 및 내약성

이상반응은 성인과 유사하였고, 가장 흔한 이상 반응은 설사, 주사 부위 통증/발적과 구토 순이었다²⁰⁾.

2) Tebipenem pivoxil

새로운 경구 carbapenem으로서 최근 일본에서 3상 임상 시험이 수행되었다^{21, 22)}. Tebipenem은 *Streptococcus pneumoniae* 균주의 페니실린 결합 단백질 1a, 2b와 3에 강한 친화력을 보였다²³⁾.

(1) 임상 적응증

광범위 항균 작용과 β-lactamase 안정성을 가진 경구 제제이므로, 외래에서 광범위 항생제를 요하는 감염의 치료에 특이 유용할 수 있다¹⁸⁾. 3상 임상시험에서 이중맹검 비교 결과 경구 cefditoren 만큼 소아 급성 세균성 중이염에 효과적이었고 특히 페니실린 내성 폐구균과 β-lactamase 비생성 ampicillin 내성 *Haemophilus influenzae* 제거에 매우 효과적이었다²²⁾.

(2) 사용 가이드라인

용량은 4 mg/kg 또는 6 mg/kg를 하루 2회 투여한다²⁴⁾.

(3) 안정성 및 내약성

3상 임상 시험까지 진행된 결과 중증 이상 반응은 없었다²²⁾.

최근 개발된 항바이러스제

1. Famciclovir

Acyclovir는 경구 생체이용률(bioavailability)이 10-20%로 낮고 세포내 반감기가 1시간 이내로 짧다. 이러한 한계를 극복하기 위해 famciclovir 또는 valaciclovir 같은 생체이용률이 더 높은 항(抗)헤르페스 제제가 개발되었다. Famciclovir는 penciclovir의 전구약물(prodrug)이다. Penciclovir는 복용시 생체이용률이 낮아 단지 국소 제형만 쓰인다.

반면, Famciclovir는 경구 투여시 빠르게 흡수되고 절대 생체 이용률이 77%이다.

1) 작용기전

효소에 의한 가수분해와 산화작용의 두 단계에 의해 활성 대사물인 penciclovir로 전환된다. Penciclovir는 바이러스에 감염된 세포 내에서 바이러스의 thymidine kinase에 의해 penciclovir monophosphate로 전환되고 이어서 세포의 kinase에 의해 penciclovir triphosphate라는 활성형으로 인산화되어 바이러스의 복제를 억제한다.

2) 임상적응증

대상포진 감염에 사용되고, 단순헤르페스바이러스 감염에 의한 재발성 입술헤르페스와 생식기 헤르페스의 치료와 억제에 쓰인다.

3) 사용 가이드라인

1-12세에서는 체중을 기준으로 한 8단계 투여 요법이 제시되었다(≥40 kg은 500 mg 하루 2회)²⁵⁾. Penciclovir는 대부분 변하지 않고 소변으로 배출되므로²⁶⁾, 신(腎)장 장애가 있는 환자에게는 용량을 감량해야 한다.

4) 안전성 및 내약성

소아에서 가장 흔한 이상 반응은 구토와 설사(~10%)였고 중증 이상 반응은 없었다²⁵⁾.

2. Valganciclovir

Valganciclovir (VGCV)는 ganciclovir (GCV)의 L-valyl ester 전구약물이다. Valganciclovir는 GCV의 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 개발되어 2001년 미국 식약청의 승인을 받았다. GCV와는 달리 VGCV는 장벽에 있는 peptide transporter의 기질이어서 경구 투약시 생체이용률이 높다. 성인 연구에서 음식과 함께 섭취시 흡수가 향상되어 경구 생체이용률이 60%로 GCV의 생체이용률 6%와 비교하여 10배 높다.

1) 임상 적응증

GCV와 유사하다. CMV 망막염의 유도 및 유지 요법에 승인을 받았다. 증상이 있는 선천성 CMV 질환의 치료에 시도되고 있다. 소아에서는 이식을 받는 환자의 CMV 예방에 효과적일 것으로 보고²⁷⁾ 어린 소아의 약동학적 자료가 만들어

지고 있다²⁸⁾.

2) 사용 가이드라인

정맥 GCV로 증상이 있는 선천성 CMV 질환을 치료한 연구들은 6 mg/kg의 용량을 12시간 간격으로 투여하였다. Kimberlin 등^{29, 30)}은 정맥 GCV 또는 경구 VGCV를 선천성 CMV 질환을 가진 신생아에게 6주간 투여하여 약동학을 연구한 결과 경구 VGCV 14 mg/kg이 정맥 GCV 6 mg/kg에 상당하는 양임을 밝혔다. 신장 기능이 저하된 환자는 대략 크레아티닌 청소율의 감소에 비례하여 투여량을 감량해야 한다³¹⁾. 혈액학적 독성이 가장 흔한 이상 반응이므로 치료 기간 동안 전체혈구계산을 감시해야 한다³²⁾.

3) 안전성 및 내약성

선천성 CMV 질환의 치료시 내약성은 좋은 편이었다. 가장 흔한 이상반응은 호중구감소증으로 피험자의 38%가 중등증 또는 중증의 호중구감소증을 보여 GCV와 유사한 수준이었다^{29, 30)}. 소아에서 신경독성이 보고된 바 있다³³⁾.

3. Imiquimod 크림

Imiquimod는 국소 면역조절자(immune modulator)로서 감염 부위의 면역 반응을 증가시켜 바이러스 복제를 억제한다. 하지만 자체로 직접적인 항바이러스 특성은 없다.

1) 임상 적응증

인유두종바이러스에 의한 외부생식기와 항문주위 사마귀 치료에 승인된 약으로 소아 전염성 연속종과³⁴⁾ 보통사마귀에 사용될 수 있다. 또한 영아 혈관종 치료³⁵⁾ 및 소아 화상 후 비대흉터와 켈로이드 예방 및 치료에 사용될 수 있다³⁶⁾.

2) 사용 가이드라인

적정 용량은 하루씩 띄워서 일주일에 3회이다. 잠들기 전에 그 부위에 얇게 펴서 바르고, 잠든 6-10시간 후에 일어나 비누와 물로 씻어낸다. 사마귀가 없어질 때까지 지속하는데 대체로 8-10주에 사라지고, 최대 치료기간은 16주이다.

3) 안전성 및 내약성

내약성은 대체로 좋은 편이며 전신 부작용은 보고되지 않았다. 흔한 이상 반응은 국소 발적(33-80%)과 국소 자극(20%) 등이다³⁴⁾.

4. Peginterferon-a2b

성인에서 interferon (IFN)-a와 ribavirin이 C형 간염의 치료에 표준치료였으나³⁷⁾ 2002년부터는 peginterferon (PEG-IFN)-a와 ribavirin이 권장되었다³⁸⁾. PEG-IFN-a는 interferon (IFN)-a 단백질에 polyethylene glycol moiety를 공유결합시켜 만들어졌다. 이로써 혈청내 반감기가 늘어나 주 1회 투여가 가능해졌고, 치료 중단 후 24주 후에 혈청내 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) RNA가 검출되지 않는 '지속적 바이러스 반응' 비율이 크게 향상되었다³⁹⁾.

1) 임상 적응증

소아에게 사용은 2008년 12월 미국 식약청의 승인을 받았다. HCV RNA 3년 이상 검출되고 alanine aminotransferase가 증가된 3-16세 만성 C형 간염 환아들에게 ribavirin과 함께 투여한 연구 결과 효과가 증명되었다⁴⁰⁾. 성인에서는 lamivudine과 함께 사용시 만성 B형 간염 치료에 IFN-a 보다 더 효과가 있었으나, 소아에서는 결과가 확정적이지 않다⁴¹⁾.

2) 사용 가이드라인

소아에서 약동학 연구가 시행된 적이 없어 위 연구에서는 성인에서 효과를 보인 낮은 용량인 1.0 µg/kg/wk을 피하 주사로 ribavirin 15 mg/kg/d와 함께 유전형에 따라 24주 또는 48주를 투여하였다⁴⁰⁾.

3) 안전성 및 내약성

위 연구 결과 내약성은 상당히 좋은 편이었고 예상치 못한 이상반응이나 영구적인 이상반응은 없었다⁴⁰⁾.

References

- 1) Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351:523-6.
- 2) Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:677-86.
- 3) Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:985-8.

- 4) Meissner HC, Townsend T, Wenman W, Kaplan SL, Morfin MR, Edge-Padbury B, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S186-92.
- 5) Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, Wible K, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, et al. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S193-200.
- 6) Bradley JS. Newer antistaphylococcal agents. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:71-7.
- 7) Velissariou IM. Use of linezolid in children: an overview of recent advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:947-52.
- 8) Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, Grethe NI, Stephens JW, Gray SL, et al. Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:950-6.
- 9) Hershberger E, Donabedian S, Konstantinou K, Zervos MJ. Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. *Clin Infect Dis* 2004;38:92-8.
- 10) Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5:209-18.
- 11) Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;191:2149-52.
- 12) Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Jr., Sanchez PJ. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1128-32.
- 13) Abdel-Rahman SM, Benziger DP, Jacobs RF, Jafri HS, Hong EF, Kearns GL. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:330-4.
- 14) Daptomycin for injection. Full prescribing reference. Monograph: Cubicin. Lexington, MA: Cubist Pharmaceutical; 2006.
- 15) Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-42.
- 16) Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1915-8.
- 17) Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1860-7.
- 18) Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, Noreddin A, Gin A, Vercaigne L, et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:23-39.
- 19) Yellin AE, Johnson J, Higareda I, Congeni BL, Arrieta AC, Fernsler D, et al. Ertapenem or ticarcillin/clavulanate for the treatment of intra-abdominal infections or acute pelvic infections in pediatric patients. *Am J Surg* 2007;194:367-74.
- 20) Merck and Co. INVANZ[®] (ertapenem for injection): prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.merck.com> [Access 2009 May 10].
- 21) Ubukata K, Morozumi M, Chiba N, Kishii K, Sunakawa K, Suzuki K, et al. Antimicrobial activity of tebipenem (TBPM), a novel oral carbapenem, and beta-lactams for pathogens from pediatric acute otitis media [abstract no. G2-1309]. 48th Annual ICCAC/IDSA 46th Annual Meeting: 2008 Oct 25-28; Washington, DC.
- 22) Suzuki K, Baba S, Ubukata K, Totsuka K, Hori S, Nakashima M, et al. A double blind comparative study of a novel oral carbapenem tebipenem pivoxil (ME1211) vs. cefditoren pivoxil in pediatric patients with acute bacterial otitis media [abstract no. G2-1310]. 48th Annual ICCAC/IDSA 46th Annual Meeting: 2008 Oct 25-28; Washington, DC.
- 23) Kobayashi R, Konomi M, Hasegawa K, Morozumi M, Sunakawa K, Ubukata K. In vitro activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:889-94.
- 24) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H, et al. Population pharmacokinetics of Tebipenem Pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23:434-46.
- 25) Saez-Llorens X, Yogev R, Arguedas A, Rodriguez A, Spigarelli MG, De Leon Castrejon T, et al. Pharmacokinetics and safety of famciclovir in children with herpes simplex or varicella-zoster virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1912-20.
- 26) Chakrabarty A, Tyring SK, Beutner K, Rauser M.

- Recent clinical experience with famciclovir—a "third generation" nucleoside prodrug. *Antivir Chem Chemother* 2004;15:251–3.
- 27) Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Paediatr Drugs* 2002;4:279–90.
 - 28) Allen UD. Current status and impact of CMV prevention following pediatric organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:389–92.
 - 29) Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836–45.
 - 30) Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:867–72.
 - 31) Cocohoba JM, McNicholl IR. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother* 2002;36:1075–9.
 - 32) Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611–20.
 - 33) Peyriere H, Jeziorsky E, Jalabert A, Cociglio M, Benketira A, Blayac JP, et al. Neurotoxicity related to valganciclovir in a child with impaired renal function: usefulness of therapeutic drug monitoring. *Ann Pharmacother* 2006;40:143–6.
 - 34) Bayerl C, Feller G, Goerdts S. Experience in treating molluscum contagiosum in children with imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:S25–9.
 - 35) Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC, Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881–4.
 - 36) Berman B, Viera MH, Amini S, Huo R, Jones IS. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg* 2008;19:989–1006.
 - 37) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485–92.
 - 38) Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S121–7.
 - 39) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
 - 40) Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.
 - 41) Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399–404.