

肺炎試験概要

1) 治験依頼者名：富山化学工業株式会社	
2) 商品名：オゼックス細粒小児用 15%	
3) 有効成分名：トスフロキサシントシル酸塩水和物	
4) 治験の標題：T-3262 10% (free base) 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験－オープンラベル多施設共同試験－	
5) 治験責任医師：29 名	
6) 治験実施医療機関：29 施設	
7) 公表論文：なし	
8) 治験実施期間 (年数)：1 年 (最初の患者の同意取得日) 2007 年 1 月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2007 年 12 月	9) 開発のフェーズ： フェーズ 3
10) 目的： 小児の細菌性肺炎患者に対して T-3262 10% (free base) 細粒を用い、TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 経口投与し、投与終了時又は中止時の臨床効果をオープンラベル多施設共同試験で検討するとともに、安全性も確認する。	
11) 治験方法： 治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見から投与量 (L 群, H 群) を決定した。なお、途中で投与量の変更はできないものとした。 L 群：TFLX として 4 mg/kg。ただし、1 回の上限を TFLX として 120 mg とした。 H 群：TFLX として 6 mg/kg。ただし、1 回の上限を TFLX として 180 mg とした。 T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝、夕 1 日 2 回、食直前又は食後投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。 投与期間は最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し、治癒した場合は終了することができることとした。 薬物濃度測定用の採血は、服薬 1.5～3.5 時間後及び服薬 6～12 時間後の 2 つの時間帯を目安に各 1 回以上行った。	
12) 患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：60 名 主要評価項目の評価可能患者数：47 名 解析時：組入れ患者数：65 名 FAS 採用患者数：55 名 PPS 採用患者数：48 名 薬物動態解析対象集団採用患者数：60 名 服用性解析対象集団採用患者数：63 名 安全性解析対象集団採用患者数：63 名	

13) 診断及び主要な組入れ基準：

選択基準：以下の基準を満たす1歳以上15歳以下の細菌性肺炎の患者を対象とした。

- (1) 細菌性肺炎としての症状，所見の明確な患者
- (2) 白血球数増多($\geq 10000/\text{mm}^3$)又はCRP増加($\geq 2.0 \text{ mg/dL}$)のいずれかを満たす患者
- (3) 代諾者から文書同意が可能な患者(12歳以上の場合は，本人からアセント文書同意が可能な患者)

除外基準：本治験に特有な除外基準として，以下の基準に該当する患者を除外した。

- (1) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者
- (2) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者
- (3) てんかんの合併，既往のある患者，又は過去1年間に痙攣の既往のある患者
- (4) 本感染エピソードに対しトスフロキサシントシル酸塩水和物が投与された患者
- (5) T-3262 10% (free base) 細粒の治験への参加歴のある患者
- (6) 他の抗菌薬により症状が改善しつつある患者
- (7) 原因菌などに対して感受性の面から治験薬の効果が期待し難い患者
- (8) 副腎皮質ステロイド薬の全身投与を受けている患者
- (9) 吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害患者
- (10) 関節症状 (関節痛，関節の腫脹など) を有する患者
- (11) 妊娠している患者，妊娠している可能性のある患者，授乳中の患者

14) 被験薬，ロット番号：

T-3262 10% (free base) 細粒：JF503P100

1 g 中に TFLX を 100 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物として 147.04 mg) 含有する。

用量及び投与方法：

験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見から投与量 (L 群，H 群) を決定した。なお，途中で投与量の変更はできないものとした。

L 群：TFLX として 4 mg/kg。ただし，1 回の上限を TFLX として 120 mg とした。

H 群：TFLX として 6 mg/kg。ただし，1 回の上限を TFLX として 180 mg とした。

T-3262 10% (free base) 細粒を朝，夕 1 日 2 回投与した。(投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。

15) 治療期間：

最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。

16) 対照治療，ロット番号，用量及び投与方法：なし

17) 評価基準：

有効性：

(1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果

治験責任医師又は治験分担医師は、主要症状、検査所見などの推移から「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」の表を参考に、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準

判定	判定基準
著効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後1日[3日]以内に明らかな改善傾向(解熱は37℃台)を示し、3日[5日]以内にほとんど消失した場合
有効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後3日[5日]以内に明らかな改善傾向(解熱は37℃台)を示し、5日[7日]以内にほとんど消失した場合
やや有効	主要症状が改善したが、改善が有効に定めた日数以上を要した場合
無効	投薬開始後主要症状が改善しないか、又は悪化した場合

[]内は重症例の場合を示す

(2) 副次評価項目：1) 細菌学的効果及び菌の消長

2) 原因菌の薬剤感受性別臨床効果

安全性：有害事象の頻度と種類

治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始時から投与終了2週間後の観察終了時まで治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気を有害事象とした。ただし、治験薬の効果不十分による対象疾患の症状の悪化は有害事象として取り扱わなかった。また、基礎疾患・合併症による症状は有害事象としないが、治験薬投与中に悪化した場合(新たな処置が必要な場合など)は有害事象とした。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。

症状の程度は、「有害事象の程度」、「下痢・軟便の有害事象の程度」の表に示した基準を参考に判定した。臨床検査値異常変動の程度は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。

治験薬との因果関係は、「因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に判定した。なお、治験薬との因果関係が1~3のものを副作用とした。ただし、便中ウイルス(ロタウイルスなど)検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用としなかった。*C. difficile* のトキシン抗原検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用とした。

有害事象の程度

程 度	基 準
1. 軽 度	処置を必要としないか、又は簡便な処置 (数日間の服薬) により、比較的速やかな消失をみて、治験の継続が可能な程度
2. 中 等 度	処置を行わなければ治験の継続が困難な程度
3. 高 度	治験を中止せざるを得ない程度

下痢・軟便の有害事象の程度

排便回数	1～5 回	6～10 回	11 回以上
軟便 ^{a)}	軽 度	軽 度	中等度
泥状便	軽 度	中等度	中等度
水様便	中等度	重 度	重 度

a) 無形軟便を軟便とする

因果関係の判定基準

分類	基 準
1. 明らかに関係あり	時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり、再投与により同様の症状、所見を認める場合、又はその治験薬に既知 (基礎試験からの知見を含む) の反応を示す場合
2. 多分関係あり	時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
3. 関係あるかもしれない	時間的な相関関係 (投与中止後の経過も含む) が不明であり、治験薬による可能性も除外できないが、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因の可能性も推定される場合
4. 関係なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因によると考えられる場合

服用性：

治験薬投与終了時又は中止時に、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準」の表を参考に、「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」の5段階で服用性を判定した。ただし、どんな薬でも服薬拒否する場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準

判 定	判定基準
非常に飲みやすい	患者がよろこんで服用した場合
飲みやすい	問題なく全部服用した場合
ふつう	時に服用をいやがったが全部服用可能の場合
飲みにくい	服用をいやがったが大部分服用できた場合
飲めない	服薬拒否や服用後毎回はいってしまう場合
判定不能	どんな薬でも服薬を拒否する児の場合

18) 統計手法：

(1) 主要評価項目の解析

PPSを対象として投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率及びその95%信頼区間を算出した。

(2) 副次評価項目の解析

PPSを対象として、以下の結果を示した。

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率とその95%信頼区間を算出した。

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

投与終了時又は中止時の菌消失率とその95%信頼区間を算出した。

3) 投与3日後の菌の消長

投与3日後の菌消失率とその95%信頼区間を算出した。

4) MIC別臨床効果

原因菌ごとにMIC別の有効以上の割合を示した。

(3) 服用性の解析

服用性解析対象集団の服用性判定の頻度分布を示した。

(4) 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、MedDRA/J (ver. 10.0) で読み替えた有害事象のSOC及びPT別の頻度及び発現率を算出した。

19) 要約・結論：

有効性の結果：

(1) 主要評価項目

PPS の投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 100% (48/48 名), その 95%信頼区間は 92.6~100%であった。

表 1 投与終了時又は中止時の臨床効果

対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 ^{a)} (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
48	30	18	0	0	100	92.6~100

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

(2) 副次評価項目

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

PPS の投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率は 63.9% (23/36 名), その 95%信頼区間は 46.2~79.2%であった。

表 2 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

対象患者数	消失	減少又は一部消失	存続	判定不能	消失率 ^{a)} (%)	消失率の 95%信頼区間 (%)
48	23	9	4	12	63.9	46.2~79.2

a) 消失率 = 消失患者数 / 消失, 減少又は一部消失並びに存続患者数 × 100

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

PPS の原因菌 56 株の内訳は, *S. aureus* 1 株, *S. pneumoniae* 22 株, *M. (B) catarrhalis* 5 株及び *H. influenzae* 28 株であった。投与終了時又は中止時の菌消失率は全体では 70.9% (39/55 株), *S. pneumoniae* では 45.5% (10/22 株), *H. influenzae* では 85.2% (23/27 株) であった。

表 3 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	検出株数	消失	存続	不明	菌消失率 ^{a)} (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
全体	56	39	16	1	70.9	57.1~82.4
好気性グラム陽性菌	23	11	12	0	47.8	26.8~69.4
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	[1/1]	-
<i>S. pneumoniae</i>	22	10	12	0	45.5	24.4~67.8
好気性グラム陰性菌	33	28	4	1	87.5	71.0~96.5
<i>M. (B) catarrhalis</i>	5	5	0	0	[5/5]	-
<i>H. influenzae</i>	28	23	4	1	85.2	66.3~95.8

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100
ただし, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

3) 投与 3 日後の菌の消長

PPS の投与 3 日後の菌消失率は全体では 78.2% (43/55 株), *S. pneumoniae* では 59.1% (13/22 株), *H. influenzae* では 88.9% (24/27 株) であった。

4) MIC 別臨床効果

PPS の MIC 0.25 µg/mL 以下の原因菌に対して、臨床効果はすべて著効又は有効であった。

表 4 MIC 別臨床効果

原因菌	MIC (µg/mL)									不明
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
好気性グラム陽性菌	9/9	13/13	1/1							
<i>S. aureus</i>	1/1									
<i>S. pneumoniae</i>	8/8	13/13	1/1							
好気性グラム陰性菌	31/31	1/1	1/1							
<i>M. (B) catarrhalis</i>	5/5									
<i>H. influenzae</i>	26/26	1/1	1/1							
原因菌全体	40/40	14/14	2/2							

著効及び有効株数/著効、有効、やや有効及び無効株数
空欄は該当データなし

5) MIC 別菌の消長

PPS の消失及び存続株数に対する消失株数の割合は、*S. pneumoniae* では MIC が ≤0.06 µg/mL で 4/8 株、0.12 µg/mL で 6/13 株、0.25 µg/mL で 0/1 株、*H. influenzae* では MIC が ≤0.06 µg/mL で 22/25 株、0.12 µg/mL で 0/1 株、0.25 µg/mL で 1/1 株であった。

表 5 MIC 別菌の消長

原因菌	MIC (µg/mL)									不明
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
好気性グラム陽性菌	5/9	6/13	0/1							
累積菌消失率 (%) ^{a)}	21.7	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	
<i>S. aureus</i>	1/1									
<i>S. pneumoniae</i>	4/8	6/13	0/1							
好気性グラム陰性菌	27/30	0/1	1/1							
累積菌消失率 (%)	84.4	84.4	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
<i>M. (B) catarrhalis</i>	5/5									
<i>H. influenzae</i>	22/25	0/1	1/1							
原因菌全体	32/39	6/14	1/2							
累積菌消失率 (%)	58.2	69.1	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	

消失株数/消失及び存続株数
空欄は該当データなし

a) 該当する MIC 以下の消失株数/消失及び存続株数 (MIC 不明を除く)×100

服用性の結果：

服用性が判定された患者 63 名のうち、「非常に飲みやすい」が 18 名 (28.6%)、「飲みやすい」が 43 名 (68.3%) であった。

表 6 服用性

対象患者数	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	判定不能
63	18 (28.6)	43 (68.3)	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)

服用性解析対象集団
() 内は構成割合%

安全性の結果：

- (1) 安全性解析対象集団 63 名に死亡はなかったが、重篤な有害事象が 1 名に 1 件 (上気道の炎症：入院) 発現した。治験責任医師は新たな感染によるものと考え、因果関係を「関係なし」と判定した。他の重要な有害事象が関節に関連する有害事象として 5 名に 5 件 (関節痛 2 件、頸部痛、四肢痛及び疼痛各 1 件) 発現したが、有害事象により投与中止となった患者はいなかった。治験責任医師は頸部痛、四肢痛及び疼痛各 1 件の因果関係を「関係なし」、関節痛 2 件の因果関係を「関係あるかもしれない」と判定した。因果関係が否定できない関節痛が発現した 2 名の MMP-3 は、いずれも投与前と比較して投与後で高値を示すことはなかった。
- (2) 有害事象は 63 名中 45 名に 109 件発現し、発現率は 71.4% (45/63 名) であった。発現率が高かった有害事象は下痢 22.2% (14/63 名) 及び嘔吐 20.6% (13/63 名) であった。高度の有害事象はなく、中等度の有害事象は 6 名に 6 件 (下痢 2 件、嘔吐、気管炎、熱傷及び鼻漏各 1 件)、軽度の有害事象は 45 名に 103 件発現した。副作用は 63 名中 28 名の患者に 41 件発現し、発現率は 44.4% (28/63 名) であった。発現率が高かった副作用は下痢 11.1% (7/63 名) 及び嘔吐 9.5% (6/63 名) であった。中等度の副作用は 1 名に 1 件 (下痢)、軽度の副作用は 28 名に 40 件発現した。
- (3) 背景因子の違いによる有害事象発現率の差は特になかった。用量群別の有害事象発現率は、L 群では 65.8% (25/38 名)、H 群では 80.0% (20/25 名) であり、H 群の有害事象発現率は L 群に比べて高かった。
- (4) 血糖で異常値がいくつか認められたが、特に問題となるようなものはなかった。

表 7 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 ^{a)}	発現患者数 (名)	発現例数 ^{b)} (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)
有害事象	1~3	28	41	41	44.4
	1~4	45	103	109	71.4
臨床検査値異常変動	1~3	9	11	11	14.8
	1~4	18	21	21	29.5
臨床検査値異常変動以外	1~3	24	30	30	38.1
	1~4	43	82	88	68.3
重篤な有害事象	1~3	0	0	0	0
	1~4	1	1	1	1.6
他の重要な有害事象 ^{c)}	1~3	2	2	2	3.2
	1~4	5	5	5	7.9
投与中止の理由となった有害事象	1~3	0	0	0	0
	1~4	0	0	0	0

a) 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり, 3 関係あるかもしれない, 4 関係なし

b) 集計項目に該当する患者ごとの PT 別の有害事象数の合計を示す

c) 重篤な有害事象を除く

対象患者数 63 名 (臨床検査値異常変動対象患者数は 61 名)

発現率 = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

結論：

T-3262 10% (free base) 細粒は、耐性菌感染による肺炎に対しても区別なく高い臨床効果を示した。また、服用性に関しても良好な結果が得られた。安全性に関しては、臨床問題となる有害事象は発現しなかったが、小児へのニューキノロン系抗菌薬の投与で懸念される関節障害に対しては、今後も注意が必要と考える。投与量に関しては、H群でも高度の有害事象は発現していないことから、H群は患者の状態に応じて使用することも有用であると考えた。

以上より、T-3262 10% (free base) 細粒は小児の細菌性肺炎患者に対する治療薬の選択肢を増やすために必要な薬剤であると考えた。

20) 概要作成日：2010年6月30日