

臨床試験結果 (JapicCTI-111714)

(1) 試験実施者：富山化学工業株式会社
(2) 商品名： ペントシリン注射用 1g, 同注射用 2g, 同静注用 1g バッグ, 同静注用 2g バッグ
(3) 有効成分名：ピペラシリンナトリウム (PIPC)
(4) 試験の名称： T-1220 の細菌性感染症患者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) 試験責任医師名：伊藤 清隆, 他 33 名
(6) 試験実施施設：独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院, 他 33 施設
(7) 公表文献：なし
(8) 治験実施期間： (最初の患者の同意取得日) 非公開 (最後の患者の検査・観察終了日) 非公開
(9) 試験のフェーズ：フェーズ 3
(10) 試験の目的： PIPC が適応を持つ全疾患の重症感染症患者を対象として、増量時の安全性及び有効性をオープンラベル多施設共同試験で検討する。また、薬物動態と安全性及び有効性との関係についても検討する。なお、主要な評価は安全性とする。
(11) 試験の方法： PIPC は国内外で 30 年以上使用され、その使用実績や PK-PD 理論に基づき、有効性はある程度の予測が可能であるが、高用量投与時の安全性は十分確立されているとはいいがたい。そのため、安全性検討を主目的とした臨床試験を実施して高用量投与時の安全性を確認することとした。有効性については、各適応症での臨床効果、細菌学的効果を検討し、合わせて用法・用量の適切性を PK-PD 理論に基づき考察することとした。 臨床試験を実施するに当たり、新たな用法・用量は国外での用法・用量及び TAZ/PIPC の国内の用法・用量を参考に、PK-PD 理論に基づき設定した。
(12) 被験者数 (計画時・解析時) ・成人 計画時：組入れ患者数：100 名 疾患ごとの目標患者数の目安は、以下のとおりとした。 ・肺炎 45 名 ・腎盂腎炎 15 名 ・慢性呼吸器病変の二次感染 10 名 ・敗血症 10 名 ・急性気管支炎, 肺膿瘍, 膿胸, 膀胱炎, 胆嚢炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 化膿性髄膜炎は合計 20 名 解析時：組入れ患者数：102 名 安全性解析対象集団採用患者数：102 名 FAS 採用患者数：102 名 PPS 採用患者数：86 名

PK 解析対象集団採用患者数：98 名
PK-PD 解析対象集団採用患者数：49 名
・小児
計画時：組入れ患者数：20 名
解析時：組入れ患者数：21 名
安全性解析対象集団採用患者数：21 名
FAS 採用患者数：21 名
PPS 採用患者数：18 名
PK 解析対象集団採用患者数：21 名
PK-PD 解析対象集団採用患者数：10 名

(13) 選択基準：

- 1) 性別：不問
- 2) 年齢：成人 20 歳以上，小児：生後 28 日以上 16 歳未満
- 3) 外来・入院：入院
- 4) 細菌感染症として症状・所見の明確な患者
- 5) 重症感染症で，かつ薬効評価に適した患者
- 6) その他

(14) 試験薬，用量・投与方法：

T-1220 注射用 2g

1 バイアル中にピペラシリンナトリウム 2 g (力価) を含有する。

成人は，PIPC を 1 回 4g (力価)，1 日 4 回点滴静注した。可能な限り 6 時間ごとに，約 30～60 分かけて投与した。投与期間は原則として 3 日間 (9 回)～21 日間 (84 回) とし，治癒した時点で終了した。

小児は，PIPC 1 回 100 mg (力価)/kg を 1 日 3 回点滴静注した。ただし，1 回当たり成人用量である 4g (力価) を超えないこととした。可能な限り 8 時間ごとに，約 30～60 分かけて投与した。投与期間は原則として，3 日間 (7 回)～21 日間 (63 回) とし，治癒した時点で終了した。

(15) 治療期間：

原則として 3 日～21 日間投与とし，治癒した時点で終了することが出来ることとしたが，有害事象の発現等により投与中止を余儀なくされた場合を除き，少なくとも 3 日間 (成人は 9 回投与，小児は 7 回投与) は投与した。

疾患別の最長投与期間の目安は，以下のとおりとした。

- 1) 敗血症：21 日間 (84 回)
- 2) 呼吸器系疾患
 1. 急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染：14 日間 (56 回)
 2. 肺膿瘍，膿胸：14 日間 (56 回) [場合により 6 週間 (168 回) まで可]
- 3) 泌尿器系疾患：14 日間 (56 回)
- 4) 外科系疾患：14 日間 (56 回)
- 5) 婦人科系疾患：14 日間 (56 回)
- 6) 化膿性髄膜炎：14 日間 (56 回)
- 7) 小児領域感染症
 1. 肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染，胆嚢炎，胆管炎，化膿性髄膜炎：14

日間 (42 回)

2. 敗血症：21 日間 (63 回)

(16) 対照薬，用量・投与方法：
なし

(17) エンドポイント：

・成人

安全性評価：

一般的な安全性は，投与開始から最終観察・検査終了時までには観察した自覚症状，他覚所見，バイタルサイン及び臨床検査値で評価した。有害事象の程度は，「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で，治験薬との因果関係は，「あり」，「なし」の 2 段階で判定した。なお，治験薬との因果関係が「関係あり」のものを副作用とした。

有効性評価：

治験責任医師又は治験分担医師は，各疾患の臨床効果，細菌学的効果で有効性を評価した。各種臨床評価のガイドラインに従い，泌尿器系疾患以外は，投与終了時又は中止時に有効性を判定し，臨床効果が有効と判定された患者のみ，投与終了 5～14 日後の治癒判定時にも有効性を判定した。泌尿器系疾患は，投与終了 5～9 日後の治癒判定時に有効性を判定し，細菌学的効果が有効と判定された患者のみ，投与終了 4～6 週後の再発判定時に有効性を判定した。

・小児

安全性評価：

一般的な安全性は，投与開始から最終観察・検査終了時までには観察した自覚症状，他覚所見，バイタルサイン及び臨床検査値で評価した。有害事象の程度は，「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で，治験薬との因果関係は，「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」の 4 段階で判定した。なお，治験薬との因果関係が 1～3 のものを副作用とした。

有効性評価：

治験責任医師又は治験分担医師は，各疾患の臨床効果，細菌学的効果で有効性を評価した。臨床評価のガイドラインに従い，投与終了時又は中止時に有効性を判定した。

(18) 統計手法：

1) 安全性の主な解析内容

安全性解析は 1 回以上投与され，経過観察が行われた患者による集団を対象に行った。

1. 有害事象

MedDRA/J ver.15.0 で有害事象名を読み替え，有害事象発現頻度について因果関係別，程度別，発現時期別，背景因子別に集計するとともに，発現率を算出した。

2. 臨床検査値及びバイタルサイン

2) 有効性の主な解析内容

有効性解析は，治験薬が 1 回以上投与され，経過観察が行われた患者のうち，対象疾患に合致した患者による集団 (FAS) と，FAS のうち治験実施計画書に適合した患者 (PPS) を対象に行った。

1. 評価時期ごとの臨床効果

PPS 及び FAS を対象に，評価時期ごと [投与終了時又は中止時 (泌尿器系疾患を除く)]，治

癒判定時、再発判定時 (泌尿器系疾患のみ) の臨床効果の頻度分布を対象疾患別に示し、有効率 (%) とその 95%信頼区間を算出した。なお、感染症診断名ごとの頻度分布も示し、有効率を同様に算出した。

2. 評価時期ごとの細菌学的効果

PPS 及び FAS を対象に、投与前に原因菌が検出された患者の評価時期ごと [投与終了時又は中止時 (泌尿器系疾患を除く)、治癒判定時、再発判定時 (泌尿器系疾患のみ)] の細菌学的効果の頻度分布を対象疾患別に示し、消失率又は細菌学的有効率 (%) 及びその 95%信頼区間を算出した。

3. 評価時期ごとの菌の消長

4. 検査所見及び臨床症状の推移

3) PK 解析及び PK-PD 解析内容

PK 及び PK-PD 解析は、治験薬が投与されたすべての患者のうち、血漿中薬物濃度の測定結果が得られ、治験薬の投与状況及び採血状況から PK パラメータの推定が可能である患者による集団、および原因菌とその感受性が確認された患者による集団を対象に行った。

1. PK パラメータの算出

2. PIPC の血漿中濃度に関する % Time above MIC の算出

3. 種々の MIC 値での % Time above MIC

(19) 要約・結論：

安全性の結果

成人の安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 75.5% (77/102 名) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 43.1% (44/102 名) に認められた。発現率 2% 以上の有害事象及び副作用は表 1 のとおりであった。

表 1 成人で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
患者数	102 名	102 名
全体	77 (75.5)	44 (43.1)
便秘	4 (3.9)	0
下痢	25 (24.5)	16 (15.7)
腹部不快感	2 (2.0)	1 (1.0)
嘔吐	3 (2.9)	2 (2.0)
口内炎	3 (2.9)	1 (1.0)
注射部位紅斑	5 (4.9)	1 (1.0)
注射部位反応	3 (2.9)	0
注射部位腫脹	3 (2.9)	0
肝機能異常	8 (7.8)	7 (6.9)
処置による疼痛	7 (6.9)	0
食欲減退	2 (2.0)	1 (1.0)
頭痛	2 (2.0)	1 (1.0)
譫妄	3 (2.9)	0

不眠症	4 (3.9)	0
腎機能障害	2 (2.0)	2 (2.0)
血尿	2 (2.0)	0
好酸球数増加	6 (5.9)	5 (4.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	6 (5.9)
肝機能検査異常	3 (2.9)	3 (2.9)
血中カリウム減少	2 (2.0)	0

患者数 (%)

小児の安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 66.7% (14/21 名) に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 42.9% (9/21 名) に認められた。有害事象及び副作用は表 2 のとおりであった。

表 2 小児で発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
患者数	21 名	21 名
全体	14 (66.7)	9 (42.9)
下痢	6 (28.6)	6 (28.6)
嘔吐	2 (9.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.8)	1 (4.8)
中耳炎	2 (9.5)	0
咽頭炎	1 (4.8)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)	0
おむつ皮膚炎	2 (9.5)	0
紅斑	2 (9.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.8)	0
好酸球数増加	2 (9.5)	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	3 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	2 (9.5)
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	1 (4.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	1 (4.8)

患者数 (%)

有効性の結果

成人と小児の有効性について、各疾患に対する評価時期ごとの臨床効果は、表 3 のとおりであった。

表 3 臨床効果

疾患群	疾患名	有効率 ^{注)}
敗血症		77.8% (7/ 9)

呼吸器系疾患	慢性呼吸器病変の二次感染	85.7% (6/ 7)
	肺炎	72.5% (29/ 40)
	肺膿瘍, 膿胸	54.5% (6/ 11)
泌尿器系疾患	腎盂腎炎	72.7% (8/ 11)
外科系疾患	胆嚢炎	83.3% (5/ 6)
婦人科系疾患	バルトリン腺炎	100% (1/ 1)
	子宮付属器炎	0% (0/ 1)
小児領域感染症		77.8% (14/ 18)

注) 投与終了時又は中止時, ただし尿路感染症は治癒判定時

細菌学的効果について, 泌尿器系疾患を除いた投与終了時又は中止時の消失率は 80.0% (32/40 名), 治癒判定時は 82.5% (33/40 名) であった。泌尿器系疾患の治癒判定時の細菌学的有効率は 45.5% (5/11 名), 再発判定時の有効性が評価された 5 名の細菌学的効果はいずれも有効であった。小児では, 投与終了時又は中止時の消失率は, 75.0% (9/12 名) であった。

PK-PD 解析対象集団から検出された原因菌をもとに % Time above MIC を算出した結果, 1 名を除き最大殺菌効果を示す 50%を超えた。推奨する用法・用量を検討する際に利用した臨床分離株をもとに, モンテカルロ・シミュレーションより, % Time above MIC 到達確率を算出した結果, PIPC が適応を持つ各疾患の主な原因菌に対して最大殺菌効果が期待できる % Time above MIC の到達確率は, 本用法・用量へ増量することで上昇しカバー範囲が広がった。

結論

成人, 小児の重症細菌性感染症患者に対して PIPC の既承認用法・用量からの増量は, 安全性に大きな懸念がなく, いずれの対象疾患でも良好な有効性を示し, PK-PD 理論からも有効性を裏付ける結果を得られたため, 妥当な用法・用量であると考えられた。

(20) 試験結果の概要の作成日: 2017 年 6 月 20 日