

(1) 治験実施者：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) 試験の名称： T-3262細粒小児用15%の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第III相試験
(5) 治験責任医師名：小野 龍太，他 31 名
(6) 治験実施施設：医療法人ひまわり会神奈川ひまわりクリニック，他 31 施設
(7) 公表文献： 尾内一信，高山信一郎，藤岡慶壮，故 砂川慶介，岩田 敏：Tosufloxacin 細粒小児用 15% の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2017;65:585-96
(8) 治験実施期間： 1 年 8 ヶ月間 (最初の患者の同意取得日) 2013 年 12 月 10 日 (最後の患者の検査・観察終了日) 2015 年 7 月 28 日
(9) 試験のフェーズ：フェーズ 3
(10) 試験の目的： クラリスドライシロップ10%小児用 [クラリスロマイシンとして1回5 mg/kg (力価)，1日2回14日間経口投与] を対照薬とし，小児マイコプラズマ肺炎に対するT-3262細粒小児用15% (トスフロキサシントシル酸塩水和物として1回6 mg/kg，1日2回14日間経口投与) の有効性及び安全性を，ランダム化オープンラベル多施設共同試験で検討する。
(11) 試験の方法： 治験薬を1日2回可能な限り12時間間隔で，食直前又は食後に経口投与した。投与開始日に治験薬を2回投与した場合は，投与間隔を少なくとも6時間以上はあけた。治験薬の用量は，割り付けられた投与群の用量に従った。 T群 (T-3262細粒小児用15%投与群)： トスフロキサシントシル酸塩水和物として1回6 mg/kg (1回の上限は180 mg) C群 (クラリスドライシロップ10%小児用投与群)： クラリスロマイシンとして1回5 mg/kg (1回の上限は200 mg) 投与期間は14日間とした。ただし，投与7日後の観察・検査時に治験責任医師又は治験分担医師が解熱及びすべての臨床症状・所見の消失を確認した場合は，その時点で投与を終了可能とした。
(10) 被験者数 (計画時・解析時) 計画時：登録患者数として T群：50名，C群：50名 合計100名 解析時：登録患者数として T群：33名，C群：30名 合計63名 ITT解析対象集団採用患者数：63名 PPS解析対象集団採用患者数：14名 安全性解析対象集団採用患者数：63名
(13) 主な選択基準： 1) 年齢：1歳以上15歳以下 2) 投与前に下記の症状・所見がすべて認められマイコプラズマ肺炎が疑われる患者

<p>1. 体温38.0°C以上 (登録直前)</p> <p>2. 咳嗽</p> <p>3. 間質性陰影, スリガラス状陰影, 網状陰影又はSkip lesionなどの胸部X線画像所見</p> <p>3) 代諾者からの文書同意取得が可能な患者</p>
<p>(14) 試験薬, 用量・投与方法:</p> <p>T-3262細粒小児用15%</p> <p>試験薬は, 1日2回可能な限り12時間間隔で, 食直前又は食後に経口投与した。なお, 投与開始日に試験薬を2回投与する場合は, 投与間隔を少なくとも6時間以上はあけた。試験薬の用量は, 割り付けられた投与群の用量に従った。</p>
<p>(15) 治療期間:</p> <p>投与期間は14日間とした。ただし, 投与7日後の観察・検査時に試験責任医師又は試験分担医師が解熱及びすべての臨床症状・所見の消失を確認した場合は, その時点で投与を終了可能とした。</p>
<p>(16) 対照薬, 用量・投与方法:</p> <p>クラリスドライシロップ10%小児用</p> <p>試験薬は, 1日2回可能な限り12時間間隔で, 食直前又は食後に経口投与した。なお, 投与開始日に試験薬を2回投与する場合は, 投与間隔を少なくとも6時間以上はあけた。試験薬の用量は, 割り付けられた投与群の用量に従った。</p>
<p>(17) エンドポイント:</p> <p>有効性:</p> <p>1) 解熱率</p> <p>投与終了時又は中止時の観察, 検査時点で試験責任医師又は試験分担医師が測定した体温(腋窩温)が37.5°C未満に低下した患者を「解熱した患者」と定義し, 解熱した患者の割合を算出した。ただし, アセトアミノフェン使用後4時間以内に測定した体温は「解熱した患者」の評価に含めないものとした。</p> <p>2) 発熱持続期間</p> <p>体温(腋窩温)が初めて37.5°C未満に低下した時点を「解熱」と定義し, 試験薬投与開始時から解熱までの時間を発熱持続期間として算出した。ただし, アセトアミノフェン使用後4時間以内に測定した体温は「解熱」の評価に含めないものとした。</p> <p>3) 臨床効果</p> <p>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」のうち, マイコプラズマ肺炎と同様に咳を主要症状とする百日咳の基準である「百日咳の臨床効果判定基準」を参考とした臨床効果判定基準を用い, 投与終了時又は中止時の臨床効果を体温および臨床症状・所見の推移から「著効」, 「有効」, 「やや有効」および「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。</p> <p>4) 治癒判定</p> <p>臨床効果が有効以上と判定された患者に対し, 投与終了又は中止+7~10日後(以下, 治癒判定時と示す)の治癒判定を臨床症状・所見の推移から「治癒」および「治癒せず」の2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。</p> <p>5) 完全治癒判定</p> <p>治癒判定が治癒と判定された患者に対し, 投与終了又は中止+14~28日後(以下, 関節評価</p>

時と示す) の完全治癒判定を臨床症状・所見の推移およびマイコプラズマ培養検査の結果から「完全治癒」, 「再発又は再感染」, 「マイコプラズマ感染」および「マイコプラズマ以外の感染」の4段階で判定した。

#### 6) 微生物学的効果

投与終了時又は中止時, 治癒判定時および関節評価時の細菌学的効果を抗菌薬臨床評価ガイドライン (案) の別添である「微生物学的評価法のためのガイダンス」を参考とした判定基準により, 「消失」および「存続」の2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。

#### 7) 安全性の評価

治験投与開始後に出現した有害事象に対し, 治験薬との因果関係を「関係あり」および「関係なし」の2段階で判定した。

(18) 統計手法：

1) 有効性の解析

主要な解析として、ITTを対象に投与終了時又は中止時の投与群毎の解熱率とその95%信頼区間、解熱率の群間差とその95%信頼区間を算出した。ただし、投与直前の測定で37.5℃未満の患者、服薬が3日未満（投与開始日に2回服薬の場合は5回未満、投与開始日に1回服薬の場合は4回未満）の患者および投与終了時又は中止時の体温のデータがない患者は判定不能とし、判定不能も対象者数に含めて計算した。

副次的な解析として、PPSを対象に投与終了時又は中止時の解熱率を、ITT又はPPSを対象に発熱持続期間、投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率、投与終了時又は中止時、治癒判定時、関節評価時の*Mycoplasma pneumoniae*の消失率、投与終了時又は中止時の原因菌として検出された一般細菌の消失率、*M. pneumoniae*の薬剤感受性別有効率、治癒判定時の治癒率、関節評価時の完全治癒率を算出した。マクロライド耐性*M. pneumoniae*の定義は、日本マイコプラズマ学会で報告されているブレイクポイント暫定案および国立感染症研究所の「肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 検査マニュアル」を基に、「クラリスロマイシンのMICが16 µg/mL以上又は23SリボソームRNAドメインV領域の遺伝子変異 (A2063C, A2063G, A2064G又はC2617G) のいずれかが認められた株」と設定した。

2) 安全性の解析

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) で読み替えた有害事象の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別の対象者数、発現者数、発現件数を示し、発現率およびその95%信頼区間を算出した。

(19) 要約・結論：

有効性：

1) 投与終了時又は中止時の解熱率 (ITT)

投与終了時又は中止時の解熱率およびその95%信頼区間は、T群で93.9% (31/33名) および79.8%~99.3%，C群で80.0% (24/30名) および61.4%~92.3%であった。また、解熱率の群間差は13.9%で、その95%信頼区間は-2.5%~30.4%であった。

投与直前の測定で37.5°C未満 (T群1名、C群5名) および服薬が3日未満 (T群1名) を判定不能とし対象から除いた場合、投与終了時又は中止時の解熱率およびその95%信頼区間は、T群で100% (31/31名) および88.8%~100%，C群で96.0% (24/25名) および79.6%~99.9%であった。また、解熱率の群間差は4.0%で、その95%信頼区間は-3.7%~11.7%であった。

ITTに対する治験薬の投与期間の平均±標準偏差 (中央値, 範囲) は、T群で9.8±2.9日間 (9.0日間, 2~14日間), C群で9.4±3.3日間 (8.0日間, 3~15日) であった。

2) 投与終了時又は中止時の解熱率 (PPS)

投与終了時又は中止時の解熱率は、T群で100% (6/6名), C群で75.0% (6/8名) であった。

3) 発熱持続期間

ITTでの発熱持続期間の中央値は、T群で30.1時間、C群で50.4時間であった。PPSでの発熱持続期間の中央値は、T群で48.3時間、C群で40.9時間であった。

4) 投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率

ITTの有効率は、T群で97.0% (32/33名), C群で90.0% (27/30名) であった。判定不能の患者 (T群1名) を対象から除いた場合の有効率は、T群で100% (32/32名), C群で90.0% (27/30名) であった。

PPSの有効率は、T群で100% (6/6名), C群で100% (8/8名) であった。

5) 投与終了時又は中止時、治癒判定時、関節評価時の*M. pneumoniae*の消失率

ITTのうち*M. pneumoniae*が検出された患者の評価時期ごとの患者別菌消失率は、投与終了時又は中止時ではT群で4/4名、C群で3/5名、治癒判定時ではT群で3/3名、C群で3/4名、関節評価時ではT群で4/4名、C群で4/5名であった。また、評価時期ごとの*M. pneumoniae*の菌消失率は、投与終了時又は中止時ではT群で4/4株、C群で66.7% (4/6株)、治癒判定時ではT群で3/3株、C群で3/4株、関節評価時ではT群で4/4株、C群で83.3% (5/6株) であった。

*M. pneumoniae*が検出された患者に対する治験薬の投与期間は、T群で8~13日、C群で7~15日であった。なお、治癒判定の実施時期に関する逸脱がT群で1名およびC群で1名あったため、治癒判定時の対象患者はT群で3名およびC群で4名であった。

PPSの評価時期ごとの*M. pneumoniae*の患者別菌消失率および*M. pneumoniae*の菌消失率は、ITTと同一であった。

6) 投与終了時又は中止時の一般細菌の消失率

一般細菌が原因菌として検出された患者の投与終了時又は中止時の患者別菌消失率は、ITTではT群で81.0% (17/21名), C群で40.0% (8/20名), PPSではT群で60% (3/5名), C群で3/4名であった。

原因菌として検出された一般細菌の投与終了時又は中止時の菌消失率は、ITTではT群で85.2% (23/27株), C群で57.1% (16/28株), PPSではT群で60% (3/5株), C群で83.3% (5/6株) であった。

ITTで検出された主な原因菌の投与終了時又は中止時の菌消失率は、T群では

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*で100% (9/9株), *Haemophilus influenzae*で87.5% (7/8株)であり, C群では*M. (B.) catarrhalis*で77.8% (7/9株), *H. influenzae*で30.0% (3/10株)であった。

7) *M. pneumoniae*の薬剤感受性別有効率

ITTのうち*M. pneumoniae*が検出された患者のマクロライド耐性の有無別の有効率は, T群でいずれも2/2名, C群で2/2名および4/4名であった。

PPSのうち*M. pneumoniae*が検出された患者のマクロライド耐性の有無別の有効率は, ITTと同一であった。

8) 治癒判定時の治癒率

ITTのうち投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上の患者を対象とした治癒判定時の治癒率は, T群で83.3% (25/30名), C群で84.6% (22/26名)であった。

PPSのうち投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上の患者を対象とした治癒判定時の治癒率は, T群で100% (5/5名), C群で100% (7/7名)であった。なお, 治癒判定の実施時期に関する逸脱がT群で1名およびC群で1名あったため, 治癒判定時の対象患者はT群で5名およびC群で7名であった。

9) 関節評価時の完全治癒率

ITTのうち治癒判定時に治癒と判定された患者を対象とした関節評価時の完全治癒率は, T群で84.0% (21/25名), C群で86.4% (19/22名)であった。いずれの投与群でも再発又は再感染はなかった。

PPSのうち治癒判定時に治癒と判定された患者を対象とした関節評価時の完全治癒率は, T群で100% (5/5名), C群で71.4% (5/7名)であり, いずれの投与群でも再発又は再感染はなかった。

安全性 :

安全性解析対象集団63名に死亡, その他の重篤な有害事象は発現しなかった。重篤以外の重要な有害事象は, T群で4名に4件, C群で5名に6件発現した。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象は, T群で1名に1件 (多形紅斑), C群で1名に2件 (下痢および嘔吐各1件)発現した。投与中止の理由となった有害事象は, T群で治験薬との因果関係ありの有害事象 (多形紅斑) が1名に1件発現し, C群では発現しなかった。

有害事象の発現率は, T群で66.7% (22/33名, 34件), C群で66.7% (20/30名, 31件)であった。治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は, T群で15.2% (5/33名, 5件), C群で10.0% (3/30名, 4件)であった。

発現率5%以上の有害事象は, T群では鼻咽頭炎および上気道の炎症が各15.2% (5/33名, 5件), 嘔吐, 便秘, ヘルパンギーナおよび蕁麻疹が各6.1% (2/33名, 2件)であった。C群では下痢が13.3% (4/30名, 4件), 嘔吐, 胃腸炎および鼻漏が各10.0% (3/30名, 3件), 気管支炎, 上気道の炎症, 喘息および発疹が各6.7% (2/30名, 2件)であった。

関節所見の異常はT群, C群ともに発現しなかった。関節に関連する有害事象はT群およびC群で成長痛が各1件発現し, 薬剤との因果関係はいずれもなしであった。

(20) 試験結果の概要の作成日 : 2018年2月27日