

オゼックス細粒小児用 15%

2.7 臨床概要

富山化学工業株式会社

2.7 臨床概要

本剤の開発及び申請は、他の抗菌薬における小児用細粒剤の一般的な含量・投与量及び調剤時の計算の容易性を考慮し、活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒（トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%）として開発した。しかし、本剤と同一原薬で既承認の成人用錠剤が「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算で表示されており、本剤が異なる換算表示にて市場に流通することによる医療現場の混乱が懸念された。

そこで、本剤についても錠剤と同様の「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算の表示とし、さらに含量を14.7%から15%とした販売名「オゼックス細粒小児用15%」に変更した。

CTDでは、開発時の製剤（活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒（トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%））の記載であり、市販予定製剤と申請製剤では有効成分の含量が異なる（詳細はCTD 2.3を参照）。

オゼックス細粒小児用 15%

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

富山化学工業株式会社

【目次】

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

1. 背景及び概観	3
1.1 製剤開発過程.....	3
1.2 関連する分析法の概要	3
2. 個々の試験結果の要約	4
2.1 細粒単回投与試験	4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析	5

※略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発過程

トスフロキサシントシル酸塩水和物の小児用経口薬として、小児（特に幼児）の服薬コンプライアンスが高い細粒剤を開発目標として検討を行った。その結果、XXXXXXXXXXとして白糖及び含水二酸化ケイ素、XXXXXXXXXXとしてヒドロキシプロピルセルロース、XXXXXXXXXXとしてアスパルテーム、XXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXとして三二酸化鉄を選択し、細粒 1 g 中にトスフロキサシン 100 mg（トスフロキサシントシル酸塩水和物として 147.04 mg）を含有する淡赤色の T-3262 10% (free base) 細粒（T-3262 細粒）の処方を決定した。

T-3262 細粒の溶出性を市販の T-3262 錠（オゼックス錠 150）と比較した結果、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX (2.3.P.2.2.4 物理的・化学的及び生物学的性質 参照)。

健康成人男子を対象に、T-3262 細粒 100, 200 及び 300 mg（トスフロキサシン換算）を単回投与する非ランダム化オープンラベル試験（細粒単回投与試験）を実施し、その血漿中濃度及び尿中濃度を錠剤のデータと比較したところ、T-3262 細粒は錠剤とほぼ同様の血漿中濃度推移及び尿中排泄率を示した。

全ての臨床試験に用いた T-3262 細粒は、申請するオゼックス細粒小児用 10% と同一成分、同一処方であり、開発過程を通じて処方変更はなかった。

1.2 関連する分析法の概要

ヒト血漿中及び尿中のトスフロキサシン濃度測定は、液体クロマトグラフィー質量分析装置を用いて行った。各測定法は分析法バリデーションを実施し、定量性及び安定性を確認した。表 2.7.1.1-1 に分析法バリデーションの概略を示した。

表 2.7.1.1-1 ヒト血漿中及び尿中濃度測定法の分析法バリデーションの概略

		血漿中	尿中
定量範囲			
内標準物質			
同時再現性	精度		
	真度		
日差再現性	精度		
	真度		
安定性	試料中		
	前処理後の試料中		
	標準溶液中		

(添付資料 5.3.1.4.1 の表 1～10 及び 5.3.1.4.2 の表 1～8 より抜粋，改変)

2. 個々の試験結果の要約

2.1 細粒単回投与試験：20■■年■■月

添付資料 E3 (5.3.3.1.1)

(1) T-3262 細粒の血漿中薬物濃度推移

健康成人男子 24 名を対象とし、T-3262 細粒（トスフロキサシンとして 100, 200, 300 mg）を 1 群 8 例の 3 群で食直前単回投与した。投与 30 分後には血漿中にトスフロキサシンが検出された。その後、トスフロキサシン濃度は速やかに上昇し、投与量に依存した最高血漿中濃度に到達し、投与 4 時間後以降緩やかに低下した。 $C_{\max}$ の平均はそれぞれ 0.54, 1.06 及び 1.35 $\mu\text{g/mL}$ 、AUCの平均はそれぞれ 4.84, 9.99 及び 12.69 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、用量に依存して増加した。 $T_{\max}$ はそれぞれ 2.4, 2.5 及び 2.6 hr、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.5, 6.3 及び 6.4 hrで、ほぼ一定の値であった（添付資料 2.7.2 の 2.1.1 細粒単回投与試験 参照）。

(2) T-3262 細粒と T-3262 錠の薬物動態パラメータの比較

T-3262 細粒（トスフロキサシンとして 100, 200, 300 mg）、T-3262 錠（150 mg 錠の 1 錠及び 2 錠）を投与し、投与後 12 時間までの血漿中濃度で算出した薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示した。

T-3262 細粒（トスフロキサシンとして 100 及び 200 mg）の $C_{\max}$ はそれぞれ 0.54 及び 1.06 $\mu\text{g/mL}$ 、AUCはそれぞれ 4.41 及び 9.12 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、T-3262 錠の 1 錠及び 2 錠（トスフロキサシンとして 102 及び 204 mg）の $C_{\max}$ はそれぞれ 0.54 及び 1.06 $\mu\text{g/mL}$ 、AUCはそれぞれ 4.95 及び 8.97 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、トスフロキサシンの 1 回投与量がほぼ同じところで比較した場合、 $C_{\max}$ 、AUCともにほぼ同様の値であった。また、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ に大きな違いはなかった。

表 2.7.1.2-1 T-3262 細粒と T-3262 錠の薬物動態パラメータの比較

1 回投与量 ^{a)}	患者数 (名)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
102 mg (150 mg 錠 1 錠)	34	0.54	4.95	2.0	4.85
100 mg (細粒)	8	0.54	4.41	2.4	4.8
204 mg (150 mg 錠 2 錠)	5	1.06	8.97	2.16	4.44
200 mg (細粒)	8	1.06	9.12	2.5	4.8
300 mg (細粒)	8	1.35	11.64	2.6	5.1

0～12 時値で算出

(添付資料 5.3.3.1.1 の表 13a より抜粋、改変)

a) トスフロキサシン換算 (150 mg 錠：トスフロキサシントシル酸塩水和物量)

また、表 2.7.1.2-2 に示すように、T-3262 細粒（トスフロキサシンとして 100 mg）と T-3262 錠 1 錠（トスフロキサシンとして 102 mg）の累積尿中排泄率を比較した結果、排泄率に大きな差はなかった。

表 2.7.1.2-2 T-3262 細粒と T-3262 錠の累積尿中排泄率 (%)

1 回投与量 ^{a)}	患者数 (名)	0～2 hr	0～4 hr	0～6 hr	0～8 hr	0～12 hr	0～24 hr
102 mg (150 mg 錠 1 錠)	6	12.1	21.5	28.1	33.0	39.4	45.8
100 mg (細粒)	8	8.7	19.1	27.1	33.3	42.3	49.7
200 mg (細粒)	8	7.6	16.5	23.8	29.6	36.1	43.1
300 mg (細粒)	8	6.6	14.9	21.3	25.8	32.4	38.9

a) トスフロキサシン換算 (150 mg 錠：トスフロキサシントシル酸塩水和物量)

(添付資料 5.3.3.1.1 の 13b より抜粋，改変)

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

トスフロキサシントシル酸塩水和物の小児用経口薬として、1 g 中にトスフロキサシン 100 mg を含有する淡赤色の T-3262 細粒を開発した。

T-3262 細粒は市販の T-3262 錠と比較して溶出性は速やかであったが、血漿中濃度推移及び累積尿中排泄率は錠剤のデータと比較し、ほぼ同様の値を示した。

全ての臨床試験に用いた T-3262 細粒は、申請するオゼックス細粒小児用 10%と同一成分、同一処方であり、開発過程を通じて処方変更はなかった。

オゼックス細粒小児用 15%

2.7.2 臨床薬理の概要

富山化学工業株式会社

【目次】

2.7.2 臨床薬理の概要	
1. 背景及び概観	3
2. 個々の試験結果の要約	3
2.1 臨床薬理試験	3
2.1.1 細粒単回投与試験：20■年■月	3
2.2 臨床第 III 相試験	7
2.2.1 小児の薬物動態：20■年■月～20■年■月	7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析	11
3.1 小児患者の薬物動態	11
3.2 小児患者の PK/PD 解析	12
3.2.1 有効性の PK/PD 解析	12
3.2.2 安全性の PK/PD 解析	14
3.3 薬物動態からの投与量の妥当性	16
3.4 薬物動態からの用量調節の必要性	17
3.5 薬物相互作用	17
4. 特別な試験	18
5. 付録	18
表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約	19
表 2.7.2.5-2 臨床薬理試験の患者背景一覧	20
表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC _{max} の分布 (因果関係 1-4)	21
表 2.7.2.5-4 有害事象別程度別AUC及びC _{max} の分布 (因果関係 1-3)	26

※略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

1. 背景及び概観

トスフロキサシントシル酸塩水和物は 1990 年 1 月に経口抗菌薬（錠剤）として承認され、薬物動態、有効性及び安全性データの蓄積がされている。

トスフロキサシントシル酸塩水和物錠（T-3262 錠）投与時の薬物動態に関しては以下の報告がある。

- (1) トスフロキサシントシル酸塩水和物の吸収は食事による影響を受け、食後投与の方が血漿中濃度は高く尿中排泄率も増加する¹⁾。
- (2) 牛乳と同時摂取で、トスフロキサシントシル酸塩水和物の吸収が低下する²⁾。
- (3) T-3262 錠を成人に経口投与した場合の組織内移行は良好である^{3, 4)}。
- (4) 腎機能障害者では腎機能の低下に伴い血漿中半減期の延長が認められ、尿中への排泄率が減少する⁵⁾。
- (5) 薬物相互作用としては、テオフィリンの肝での代謝を抑制してテオフィリンの血中濃度を上昇させる^{6, 7)}。また、金属カチオンと難溶性の錯塩を形成してトスフロキサシンの消化管からの吸収が低下する^{8, 9)}。

したがって、小児肺炎試験、小児中耳炎試験では、治験薬の投与時期を食後又は食直前（食事直前）とし、テオフィリンを併用注意薬、乳製品及び金属カチオン含有製剤との同時服薬を避けることとした。

今回、T-3262 10% (free base) 細粒（T-3262 細粒）を開発するにあたり、T-3262 細粒の薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人男子を対象に、T-3262 細粒 100, 200 及び 300 mg（トスフロキサシン換算）を単回投与する非ランダム化オープンラベル試験（細粒単回投与試験）を行った。薬物動態解析用の血液及び尿は投与 24 時間後まで採取し、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いてトスフロキサシン濃度を測定した。

また、T-3262 細粒は小児に使用することを目的とした開発であるため、小児肺炎試験、小児中耳炎試験では小児での薬物動態も検討することとした。小児では採血できる回数及び量が限られていることから、採血の負担軽減のため臨床検査の必須回数に合わせ、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の各患者から 2 つの時間帯（服薬 1.5～3.5 時間、服薬 6～12 時間後）を目安に 2 ポイント以上（小児中耳炎試験では 1 ポイント以上）の薬物濃度を測定し、両試験を併せて解析した小児の薬物動態の結果を成人の薬物動態と比較して考察をすることとした。なお、健康成人を対象とした細粒単回投与試験の薬物濃度データを利用してシミュレーションを行い、この採血計画で母集団薬物動態パラメータが推定可能であることを、試験開始前に確認した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 臨床薬理試験

2.1.1 細粒単回投与試験：20■■年■■月

添付資料 E3 (5.3.3.1.1)

健康成人男子 24 名を対象に、T-3262 細粒 100, 200 及び 300 mg（トスフロキサシン換算）単回投与時の薬物動態及び安全性を検討した。

(1) 血漿中及び尿中薬物濃度推移

T-3262 細粒 100, 200 及び 300 mg（トスフロキサシン換算）を食直前単回投与した時の血漿中トスフロキサシン濃度（平均±標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-1 に、尿中排泄量及び累積尿

中排泄率の平均推移を図 2.7.2.2-2 に示した。

T-3262 細粒経口投与 30 分後には血漿中にトスフロキサシンが検出された。その後、トスフロキサシン濃度は速やかに上昇し、投与 2～4 時間後に最高濃度（それぞれ 0.47, 0.99, 1.27 $\mu\text{g/mL}$ ）に到達し、それ以降緩やかに低下した。尿中排泄量はいずれの投与量でも投与 2～4 時間後で最も高く、その平均値はそれぞれ 10.45, 17.86 及び 24.94 mg と用量に依存して増加した。投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ 49.7, 43.1 及び 38.9%であった（2.7.6 の表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 参照）。

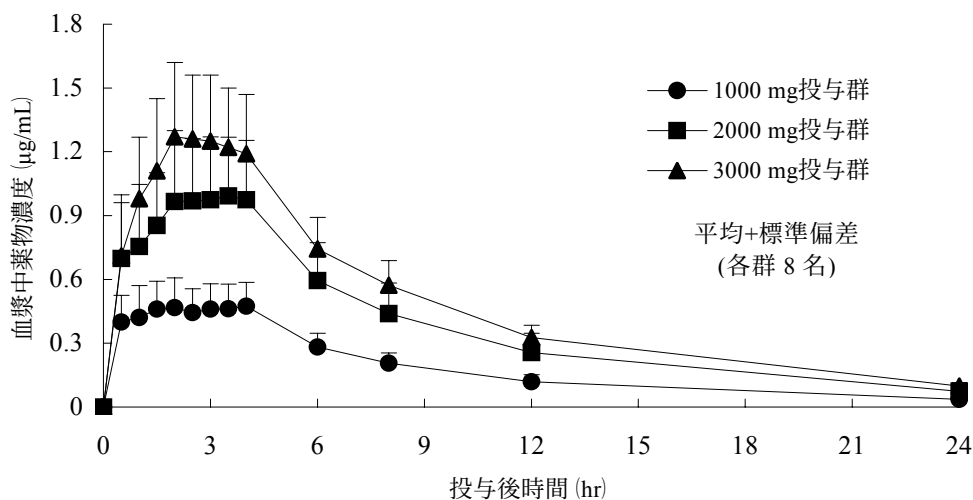
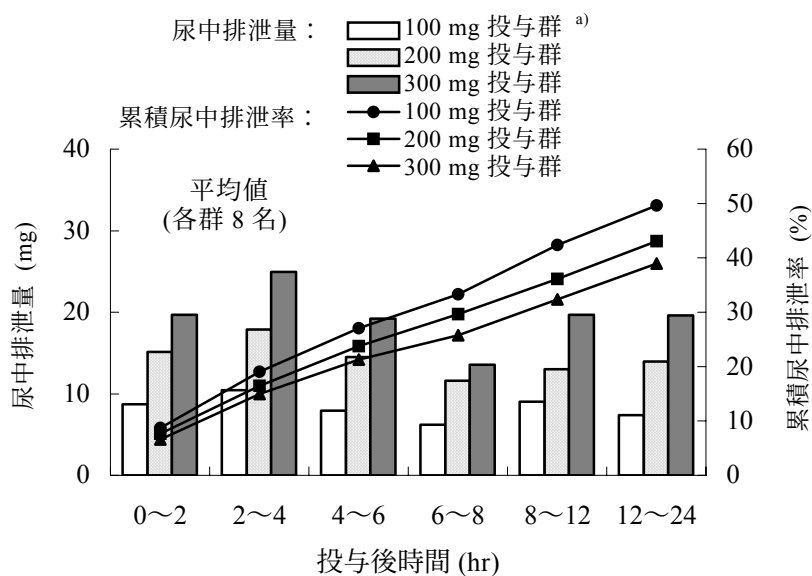


図 2.7.2.2-1 血漿中トスフロキサシン濃度の推移
(添付資料 5.3.3.1.1 の図 11.4.1a より抜粋，改変)



a) トスフロキサシン換算

図 2.7.2.2-2 尿中排泄量及び累積尿中排泄率の平均推移
(添付資料 5.3.3.1.1 の表 14.2a より作成)

(2) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-1 に示した。

$C_{\max}$ の平均±標準偏差は 100, 200 及び 300 mg投与群でそれぞれ 0.54 ± 0.12 , 1.06 ± 0.29 及び 1.35 ± 0.33 $\mu\text{g/mL}$, AUC の平均±標準偏差はそれぞれ 4.84 ± 1.11 , 9.99 ± 3.19 及び 12.69 ± 2.45 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, $C_{\max}$, AUCともに用量に依存して増加した。その他の薬物動態パラメータのうち, $t_{\max}$ は, 100, 200 及び 300 mg投与群でそれぞれ 2.4, 2.5 及び 2.6 hr, $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.5, 6.3 及び 6.4 hrであり, ほぼ一定の値であった。

表 2.7.2.2-1 薬物動態パラメータの要約統計量

パラメータ (単位)	要約統計量	100 mg投与群 ^{b)} 8 名	200 mg投与群 ^{b)} 8 名	300 mg投与群 ^{b)} 8 名
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	平均±標準偏差 幾何平均 最小値～最大値	0.54 ± 0.12 0.52 0.370 ~ 0.725	1.06 ± 0.29 1.03 0.745 ~ 1.460	1.35 ± 0.33 1.32 0.909 ~ 1.940
$t_{\max}$ (hr)	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	2.4 ± 1.4 2.5 0.5 ~ 4.0	2.5 ± 1.1 2.3 0.5 ~ 4.0	2.6 ± 0.7 2.8 1.5 ~ 3.5
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	平均±標準偏差 幾何平均 最小値～最大値	4.84 ± 1.11 4.73 3.70 ~ 6.58	9.99 ± 3.19 9.56 6.81 ~ 14.91	12.69 ± 2.45 12.47 8.87 ~ 16.67
$t_{1/2}$ (hr)	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	6.5 ± 0.5 6.3 5.94 ~ 7.48	6.3 ± 0.6 6.3 5.42 ~ 7.01	6.4 ± 0.6 6.5 5.44 ~ 7.12
CL/F (L/hr)	平均±標準偏差 幾何平均 最小値～最大値	21.58 ± 4.51 21.14 15.2 ~ 27.0	21.83 ± 6.51 20.93 13.4 ~ 29.4	24.46 ± 4.92 24.05 18.0 ~ 33.8
CL_r (L/hr)	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	10.51 ± 1.49 10.56 8.63 ~ 12.36	8.95 ± 1.24 9.28 7.18 ~ 10.46	9.35 ± 1.77 9.56 6.79 ~ 12.24
MRT (hr)	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	8.6 ± 0.6 8.5 7.81 ~ 9.67	8.6 ± 0.7 8.8 7.61 ~ 9.44	8.9 ± 0.5 9.0 7.90 ~ 9.71
Vd/F (L)	平均±標準偏差 幾何平均 最小値～最大値	202.63 ± 53.73 196.32 136 ~ 291	197.00 ± 64.19 188.16 134 ~ 297	226.63 ± 60.28 219.96 141 ~ 347
UR ^{a)} (%)	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	49.7 ± 6.6 50.7 38.4 ~ 57.4	43.1 ± 8.1 43.9 34.0 ~ 53.5	38.9 ± 7.9 36.6 30.9 ~ 54.8

a) 投与 24 時間後までの累積 UR

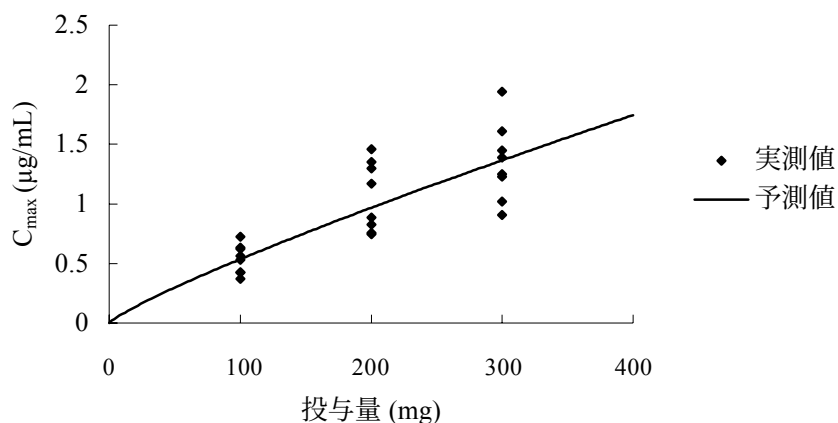
(添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.4.1a より抜粋, 改変)

b) トスフロキサシン換算

(3) 濃度依存性の検討

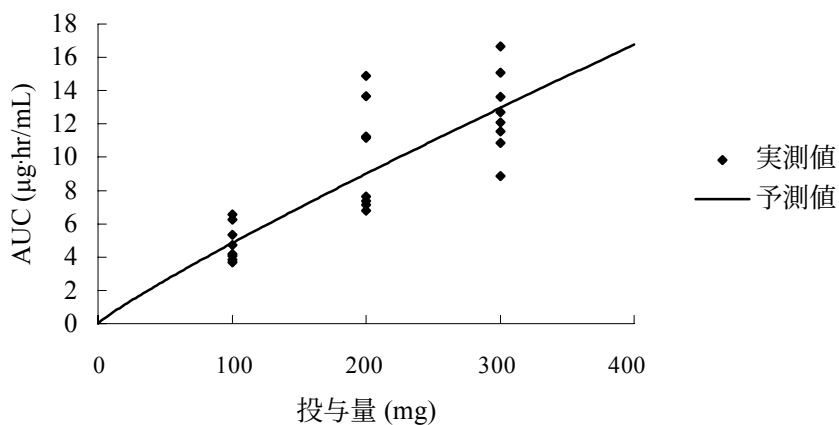
投与量と $C_{\max}$ 及びAUCの関係を図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に、薬物動態の用量比例性の検討結果を表 2.7.2.2-2 に示した。

$C_{\max}$ 及びAUCそれぞれを目的変数 (Y), 投与群を説明変数 (X) とした変数を対数変換した値を用いて単回帰分析を実施した。 $C_{\max}$ 及びAUCは用量に依存して増加し、その β の推定値はそれぞれ 0.8520 及び 0.8967, β の 95%信頼区間はそれぞれ 0.6180~1.0860 及び 0.6654~1.1279 といずれも 1 を含んでいた。



(添付資料 5.3.5.3.1 の図 1 より抜粋, 改変)

図 2.7.2.2-3 T-3262 細粒単回投与時の投与量と $C_{\max}$ の関係



(添付資料 5.3.5.3.1 の図 2 より抜粋, 改変)

図 2.7.2.2-4 T-3262 細粒単回投与時の投与量と AUC の関係

表 2.7.2.2-2 薬物動態の比例性の検討

対象パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間
$\log C_{\max}$	0.8520	0.6180~1.0860
$\log AUC$	0.8967	0.6654~1.1279

(添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.4.1b より抜粋, 改変)

(4) 定常状態の検討

各被験者について単回投与時の血漿中トスフロキサシン濃度推移から1日2回又は3回反復投与のシミュレーションを行った結果、 $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ は投与3日後以降変化が見られなかったため、投与3日後の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ 推定値を $C_{ss,\max}$ 及び $C_{ss,\min}$ に相当すると推定した。また、投与3日後の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ 推定値を100%とし、それぞれのパラメータが95%へ到達した時点を定常状態到達日とした場合、1日2回及び3回投与のいずれも、血漿中トスフロキサシン濃度は投与2日後に定常状態に達していると判断された [添付資料 5.3.3.1.1 の 11.4.1 (4) 反復投与時の定常状態の検討 参照]。

(5) 安全性

本治験では死亡を含め重篤又は重要な有害事象の発現及び有害事象による中止例はなかった。24名中4名(16.7%)に6件の有害事象が発現し、いずれも200mg投与群での発現であった。そのうち副作用は1名(4.2%)、1件(白血球数減少)であった。有害事象の程度はすべて軽度であった (添付資料 5.3.3.1.1 の 12.2.1 有害事象の簡潔な要約 参照)。

2.2 臨床第Ⅲ相試験

2.2.1 小児の薬物動態：20■年■月～20■年■月

添付資料 E4 (5.3.4.2.1)

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で T-3262 細粒を経口投与された患者の血漿中トスフロキサシン濃度データを併せ、薬物動態を検討した。血漿中薬物濃度の測定結果が検出限界未満であった採血ポイントを除いた416ポイント(222名)[1回4mg/kg投与：307ポイント(165名)、1回6mg/kg投与：109ポイント(57名)]を解析対象とした。

(1) モデル式の検討

NONMEM[®]による最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.2-3 に示した。

1-コンパートメントモデルによる最終的モデルではトスフロキサシンのクリアランス(CL/F)及び分布容積(Vd/F)はともに体重の影響を受け、それぞれ、以下の式で示された。

$$\begin{aligned} \text{CL/F (L/hr)} &= 7.98 \times (\text{体重}/15)^{0.719} \\ \text{Vd/F (L)} &= 44.3 \times (\text{体重}/15)^{0.821} \quad \text{ka (/hr)} = 1.06 \end{aligned}$$

個体間変動の変動係数(CV%)は、CL/F、Vd/F、kaがそれぞれ40.7%、40.2%、42.7%であり、個体内変動のCV%は28.8%であった (添付資料 5.3.4.2.1 の表 10 参照)。

表 2.7.2.2-3 最終モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	±	標準誤差	95%信頼区間
$\text{CL/F (L/hr)} = \theta_1 \times (\text{体重}/15)^{\theta_2}$				
θ_1	7.98	±	0.256	7.48 ~ 8.48
θ_2	0.719	±	0.0702	0.581 ~ 0.857
$\text{Vd/F (L)} = \theta_3 \times (\text{体重}/15)^{\theta_4}$				
θ_3	4.43	±	2.90	38.6 ~ 50.0
θ_4	0.821	±	0.129	0.568 ~ 1.074
ka (/hr)	1.06	±	0.172	0.72 ~ 1.40

薬物動態解析対象集団

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 10 より抜粋，改変)

(2) 小児の血漿中薬物濃度の推移

小児患者の血漿中トスフロキサシン濃度推定曲線と実測値のプロットを図2.7.2.2-5に示した。

T-3262細粒経口投与後の定常状態時の血漿中トスフロキサシン濃度の予測値を算出したところ4 mg/kg投与及び6 mg/kg投与とも速やかに上昇し、最高血漿中濃度に到達した後、緩やかに低下する推移となった。

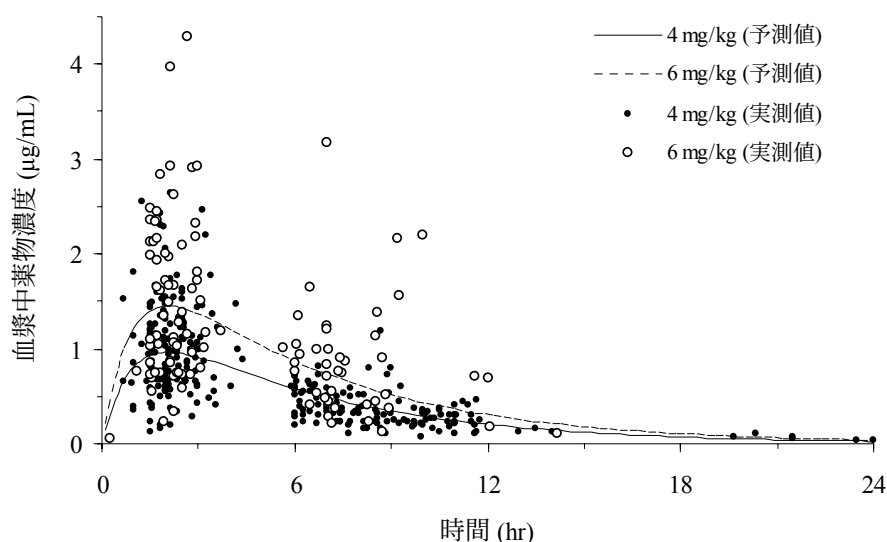


図 2.7.2.2-5 小児患者の血漿中濃度推定曲線と実測値
(添付資料 5.3.4.2.1 の図 4 より抜粋, 改変)

(3) 小児の薬物動態パラメータ

ベイズ法により算出した用量別薬物動態パラメータの平均を表 2.7.2.2-4 に示した。

小児の薬物動態パラメータのうち C_{max} の平均値は4 mg/kg投与及び6 mg/kg投与でそれぞれ0.96 及び 1.48 $\mu\text{g/mL}$, AUCの平均値はそれぞれ7.58 及び 12.51 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, C_{max} では6 mg/kg投与の値は4 mg/kg投与の値の1.54 倍, AUCは1.65 倍であった。その他の薬物動態パラメータでは, t_{max} は4 mg/kg投与及び6 mg/kg投与でそれぞれ2.0 及び 2.1 hr, $t_{1/2}$ はそれぞれ3.8 及び 4.0 hrであり, ほぼ一定の値であった。

表 2.7.2.2-4 小児患者におけるパラメータ

用量群	患者数 (名)	パラメータ						
		$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)
4 mg/kg	165	0.96 ± 0.30	0.19 ± 0.07	7.58 ± 2.38	2.0 ± 0.2	3.8 ± 0.5	0.56 ± 0.16	3.01 ± 0.74
6 mg/kg	57	1.48 ± 0.54	0.33 ± 0.22	12.51 ± 6.24	2.1 ± 0.3	4.0 ± 0.8	0.55 ± 0.19	3.07 ± 0.86

ベイズ法により算出した患者別パラメータの平均 $\pm$ 標準偏差 (添付資料 5.3.4.2.1 の表 11 より抜粋, 改変)

a) 初回投与時の C_{max} 及び C_{min}

b) 初回投与時のAUC及び定常状態時のAUC₀₋₁₂

(4) 患者背景因子との関連性の検討

ベイズ法により算出した年齢別薬物動態パラメータの値を表 2.7.2.2-5、散布図を図 2.7.2.2-6 に、体重別薬物動態パラメータの値を表 2.7.2.2-6、散布図を図 2.7.2.2-7 に示した。

年齢別では、1 歳児では他の年齢区分に比べて $C_{\max}$ 及びAUCは低値を示した。1 歳とそれ以外の年齢区分とで 4 mg/kg投与の平均値を比較したところ $C_{\max}$ で最大 22.6%、AUCで最大 27.4%の低下を認めた。小児では体内水分量が成人に比べて多い¹⁰⁾こと、年齢が 1 から 2 歳までは肝及び腎クリアランスが急速に成熟する時期であり、医薬品のクリアランスは成人値を上回る可能性があると言われている¹¹⁾。Vd/Fが高かったこと、並びにCL/Fが高かったこと及び $t_{1/2}$ が短かったことが $C_{\max}$ 並びにAUCが他の年齢区分と比較して低値を示した要因であると推測された。

体重別では、 $C_{\max}$ 及びAUCは体重増加に伴い増加した。体重 10 kg未満とそれ以外の体重区分とで 4 mg/kg投与の平均値を比較したところ $C_{\max}$ で最大 26.9%、AUCで最大 35.2%の低下を認めた。これは、一般的に年齢が低い小児は体重が軽いためと考えられた。一方、4 mg/kg投与の患者では体重が「30 kg以上」の区分の $C_{\max}$ 及びAUCは、体重が「20 kg以上 30 kg以下」の区分とほぼ同じであった。これは、体重 30 kg以上の患者に対し投与量の上限値を設けたため、 $C_{\max}$ 及びAUCの上昇を防げたものと考えられた。

6 mg/kg投与の 2 名 (症例番号 1660201, 1773309)でAUCがそれぞれ 38.95 及び 35.11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と高値を示した。これらの患者では $C_{\max}$ もそれぞれ 3.10 及び 2.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と他の患者より高値であり、 $t_{1/2}$ もそれぞれ 6.4 及び 7.1 hrと長かった。このうち 1 名 (症例番号 1660201) に副作用 (中等度の下痢, 軽度の尿円柱) が発現したが、臨床上問題となるものではなかった (図 2.7.2.3-2 及び添付資料 5.3.4.2.1 の解析帳票の表 11.4.3 参照)。

表 2.7.2.2-5 小児患者の年齢別パラメータ

年齢	用量群													
	L 群 (4 mg/kg)							H 群 (6 mg/kg)						
	患者数 (名)	$C_{\max}^a$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)	患者数 (名)	$C_{\max}^a$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)
1 歳	42	0.82	6.26	2.0	3.6	0.68	3.52	12	1.34	10.12	2.0	3.6	0.66	3.34
2 歳以上 5 歳以下	84	1.00	7.81	2.0	3.8	0.54	2.90	37	1.55	13.28	2.1	4.1	0.53	2.97
6 歳以上 11 歳以下	33	1.06	8.62	2.1	4.0	0.48	2.76	8	1.39	12.54	2.2	4.3	0.53	3.12
12 歳以上	6	0.97	7.79	2.1	4.0	0.42	2.47	0	—	—	—	—	—	—

ベイズ法により算出した患者別パラメータの平均

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 11 より抜粋, 改変)

a) 初回投与時の $C_{\max}$

b) 初回投与時のAUC及び定常状態時のAUC₀₋₁₂

2.7.2 臨床薬理の概要

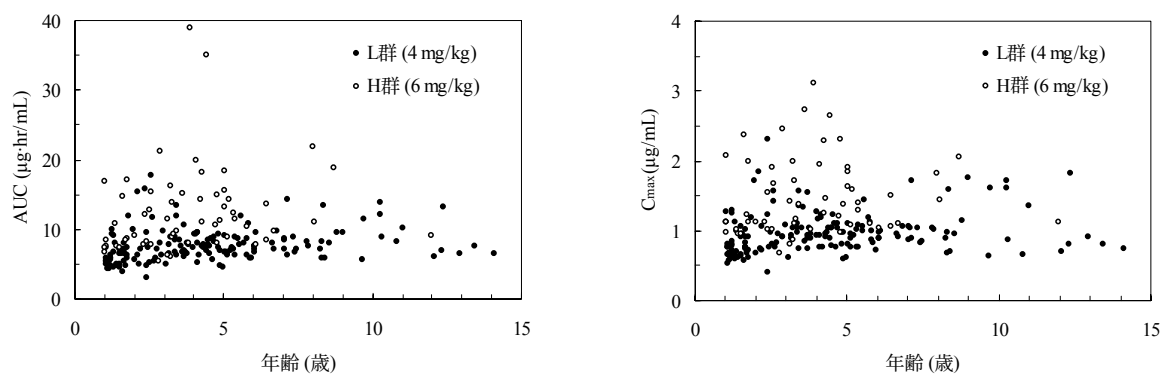


図 2.7.2.2-6 小児患者のAUC及び C_{max} の年齢別の散布図
(添付資料 5.3.4.2.1 の図 6 より抜粋, 改変)

表 2.7.2.2-6 小児患者の体重別パラメータ

体重	用量群													
	L 群 (4 mg/kg)							H 群 (6 mg/kg)						
	患者数 (名)	C_{max}^a (μg/mL)	AUC ^{b)} (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)	患者数 (名)	C_{max}^a (μg/mL)	AUC ^{b)} (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)
10 kg 未満	19	0.79	5.72	2.0	3.4	0.73	3.63	5	1.33	9.13	1.9	3.3	0.71	3.39
10 kg 以上 20 kg 未満	104	0.96	7.49	2.0	3.7	0.57	3.03	44	1.49	12.66	2.1	4.0	0.55	3.06
20 kg 以上 30 kg 未満	28	1.04	8.55	2.1	4.0	0.49	2.82	7	1.54	14.48	2.3	4.6	0.45	2.90
30 kg 以上	14	1.08	8.83	2.1	4.1	0.41	2.46	1	1.11	8.98	2.0	3.9	0.55	3.10

ベイズ法により算出した患者別パラメータの平均

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 12 より抜粋, 改変)

a) 初回投与時の C_{max}

b) 初回投与時のAUC及び定常状態時のAUC₀₋₁₂

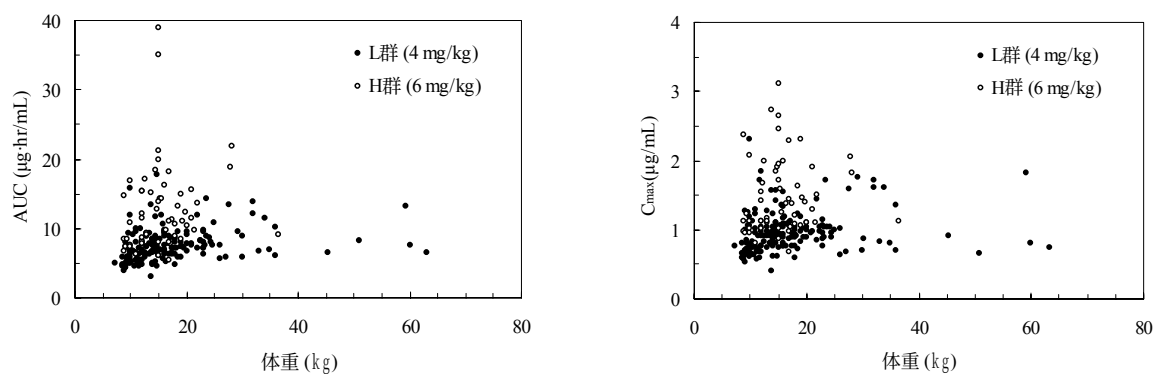


図 2.7.2.2-7 小児患者のAUC及び C_{max} の体重別の散布図
(添付資料 5.3.4.2.1 の図 7 より抜粋, 改変)

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

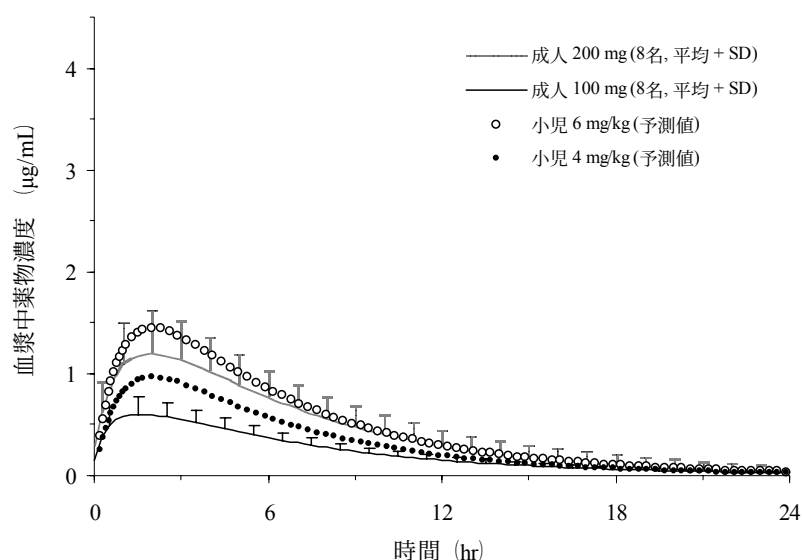
3.1 小児患者の薬物動態

T-3262 細粒を単回経口投与した際の健康成人のデータを基に定常状態における血漿中濃度推定曲線を作成し、小児患者の定常状態における血漿中濃度推定曲線と比較した(図 2.7.2.3-1)。

小児患者の血漿中濃度推定曲線は、4 mg/kg 投与では健康成人の 100 mg 及び 200 mg の平均血漿中濃度の間で推移した。また、小児患者の 6 mg/kg 投与では 200 mg 投与の平均血漿中濃度を上回って推移したが、その標準偏差以上に上回ることにはなかった。

薬物母集団解析により得られた小児患者の薬物動態パラメータと健康成人の薬物動態パラメータを比較した(表 2.7.2.3-1)。T-3262 細粒投与では、小児患者の 4 mg/kg 投与と健康成人の 200 mg 投与、小児患者の 6 mg/kg 投与と健康成人の 300 mg 投与の C_{max} 及び AUC はそれぞれ類似していた。

また、健康成人では、トスフロキサシンのほぼ同じ投与量で T-3262 細粒と T-3262 錠の C_{max} 及び AUC を比較した場合、ともにほぼ同様の値であった (2.7.1 の 2.1 細粒単回投与試験 参照)。



投与量：トスフロキサシン換算

図 2.7.2.3-1 健康成人の血漿中薬物濃度推移図と小児患者予測値のプロット
(添付資料 5.3.4.2.1 の図 10 より抜粋，改変)

表 2.7.2.3-1 健康成人と小児患者の薬物動態パラメータの比較

1 回投与量 ^{a)}	剤型	対象	患者数 (名)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-12} ^{b)} (µg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
102 mg (150 mg 錠, 1 錠)	錠剤	健康成人	34	0.54	4.95	2.0	4.85
100 mg	細粒	健康成人	8	0.54±0.12	4.41±1.12	2.4±1.4	4.8±0.5
204 mg (150 mg 錠, 2 錠)	錠剤	健康成人	5	1.06	8.97	2.16	4.44
200 mg	細粒	健康成人	8	1.06±0.29	9.12±2.92	2.5±1.1	4.8±0.4
4 mg/kg	細粒	小児	165	0.96±0.30	7.58±2.38	2.0±0.2	3.8±0.5
300 mg	細粒	健康成人	8	1.35±0.33	11.64±2.29	2.6±0.7	5.1±0.4
6 mg/kg	細粒	小児	57	1.48±0.54	12.51±6.24	2.1±0.3	4.0±0.8

平均値又は平均値±SD

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 18 より抜粋，改変)

a) トスフロキサシン換算

b) 初回投与時パラメータ：健康成人対象のパラメータは 0～12 時間で計算，小児対象のパラメータはベイズ推定値で計算

3.2 小児患者の PK/PD 解析

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の患者 119 名を対象に fAUC/MIC と有効性（臨床効果）との関係について解析した。なお、PK/PD 解析では定常状態における 1 日用量（1 日 2 回投与）の AUC（AUC₀₋₁₂ の 2 回分に相当）を用いた。

3.2.1 有効性の PK/PD 解析

フリー体換算の AUC/MIC（fAUC/MIC）の分布を表 2.7.2.3-2 に示した。

フルオロキノロン系抗菌薬の臨床効果は fAUC/MIC に相関し、*S. pneumoniae* では fAUC/MIC が 25～30 以上で、グラム陰性菌では 100～125 以上で有効性が期待できると報告されている^{12,13)}。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の PK/PD 対象集団 119 名から分離された原因菌 150 株の投与量別 fAUC/MIC の平均±標準偏差は 4 mg/kg 投与では 125.4±51.1、6 mg/kg 投与では 223.1±170.8 であり、4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ともに fAUC/MIC の平均が 100 を超えていた。fAUC/MIC が 30 及び 100 を超えた割合は 4 mg/kg 投与ではそれぞれ 98.1% 及び 72.0%、6 mg/kg 投与ではそれぞれ 100% 及び 90.7% であった。このことは、本剤 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与により着実な効果が期待されることを裏付ける結果であった。

今回の臨床試験では、小児肺炎患者の有効率が 100%、小児中耳炎患者の有効率が 97.6% であった。臨床効果が「有効以上」でなかった患者は、小児肺炎試験 37 名では該当患者がなく、小児中耳炎試験では 82 名中 2 名と少数であり、PK/PD 解析集団での本剤の有効性が確認された（2.7.3 の 2 個々の試験結果の要約 参照）。

表 2.7.2.3-2 fAUC/MIC の分布

	4 mg/kg 投与	6 mg/kg 投与	全体
fAUC/MIC 統計量			
原因菌株数	107	43	150
平均±標準偏差	125.4±51.1	223.1±170.8	156.3±111.6
中央値	128.7	182.2	135.0
25%点-75%点	87.7-160.4	134.2-296.2	103.7-175.4
最小値-最大値	2.8-246.7	54.8-812.8	2.8-812.8
fAUC/MIC 構成割合			
30 以下	1.9% (2/107)	0% (0/43)	1.3% (2/150)
30 超	98.1% (105/107)	100% (43/43)	98.7% (148/150)
100 以下	28.0% (30/107)	9.3% (4/43)	22.7% (34/150)
100 超	72.0% (77/107)	90.7% (39/43)	77.3% (116/150)

PK/PD 解析対象集団 (添付資料 5.3.4.2.1 の表 13 より抜粋，改変)

fAUC/MIC は定常状態における 1 日用量（1 日 2 回投与）の AUC（AUC₀₋₁₂ の 2 回分に相当）を用いた。

原因菌別 fAUC/MIC 別消失率を表 2.7.2.3-3 に示した。

グラム陽性菌では *S. pneumoniae* の fAUC/MIC は全例で 30 を超えており、菌消失率は 80.0% (48/60 株) であった。fAUC/MIC が 30 超の場合、PSSP, PISP 及び PRSP の菌消失率はそれぞれ 90.5% (19/21 株)、73.3% (22/30 株) 及び 77.8% (7/9 株) であり、グラム陽性菌での有効性を期待できる AUC/MIC 30 超での有効性が本剤においても確認された。また、同様にグラム陰性菌での有効性が期待できる fAUC/MIC が 100 を超える割合は *M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* でそれぞれ 14/14 株及び 66/69 株であり、fAUC/MIC が 100 を超える場合の菌消失率はそれぞれ 100% (14/14 株) 及び 95.5% (63/66 株) であった。BLNAS, BLNAR, BLPAR 及び BLPACR の菌消失率はそれぞれ 96.0% (48/50 株)、91.7% (11/12 株)、2/2 株及び 2/2 株であり、本剤においても AUC/MIC が 100 超での有効性が確認された。

表 2.7.2.3-3 原因菌別 fAUC/MIC 別消失率

原因菌	fAUC/MIC 区分別消失率 ^{a)}	
	30 以下	30 超
好気性グラム陽性菌	1/1	51/64 (79.7)
<i>S. aureus</i>		1/1
MSSA		1/1
<i>S. pyogenes</i>	1/1	2/3
<i>S. pneumoniae</i>		48/60 (80.0)
PSSP		19/21 (90.5)
PISP		22/30 (73.3)
PRSP		7/9 (77.8)
原因菌	fAUC/MIC 区分別消失率 ^{a)}	
	100 以下	100 超
好気性グラム陰性菌	3/4	77/80 (96.3)
<i>M. (B) catarrhalis</i>		14/14 (100)
<i>H. influenzae</i>	2/3	63/66 (95.5)
BLNAS	1/2	48/50 (96.0)
BLNAR		11/12 (91.7)
BLPAR	1/1	2/2
BLPACR		2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1/1	

PK/PD 解析対象集団 (添付資料 5.3.4.2.1 の表 14 より抜粋, 改変)

fAUC/MIC は定常状態における 1 日用量 (1 日 2 回投与) の AUC (AUC₀₋₁₂ の 2 回分に相当) を用いた。

a) 消失率 = 消失患者数 / 起炎菌検出患者数

3.2.2 安全性の PK/PD 解析

AUC及びC_{max}と有害事象との関係を表 2.7.2.3-4 に示した。また、副作用の有無別の血漿中薬物濃度実測値と健康成人にT-3262 細粒を投与した際の血漿中薬物濃度推移の上限との関係を図 2.7.2.3-2 に示した。

AUC及びC_{max}を算出可能な患者数が均等になるように薬物動態解析対象集団 222 名を 4 分割し、各区分の有害事象及び副作用の発現率を算出した。有害事象の発現率とAUC及びC_{max}との間には関連を認めなかったが、副作用の発現率はC_{max}に依存する傾向が認められ、C_{max}が大きくなるほど発現率が上昇する傾向を示した。

薬物動態解析対象集団 222 名に高度の有害事象は 4 名に 4 件発現した。これら高度な有害事象が発現した患者のAUC及びC_{max}の値の区分は肝機能異常 (AUC：6.41～7.72 µg・hr/mL, C_{max}：0.811～0.984 µg/mL), 敗血症 (AUC：7.72～9.60 µg・hr/mL, C_{max}：1.222 µg/mL以上), 発疹 (AUC：7.72～9.60 g・hr/mL, C_{max}：0.984～1.222 µg/mL並びにAUC：9.60 µg・hr/mL以上, C_{max}：1.222 µg/mL以上) であった (表 2.7.2.5-3 参照)。程度が高度の有害事象の発現がAUC及びC_{max}が高い患者で多くなることはなかった。

細粒単回投与と試験のデータから、T-3262 細粒 200 mg を健康成人に反復投与し、定常状態に到達した後の最大血漿中薬物濃度推移曲線を算出した。この推移曲線を超える血漿中薬物濃度を示した小児患者 34 名で発現した副作用は 12 名に 20 件であった。この集団での副作用発現率は 35.3% (12/34 名) と、安全性解析対象集団の副作用発現率 26.4% (62/235 名) より高かったが、程度が高度と判定された副作用はなく、中等度と判定された副作用も下痢、悪心及び食欲不振が各 1 件であり、その他の副作用はすべて軽度であった。血漿中薬物濃度が高い値を示した小児患者で発現した副作用の程度が高いことはなかった。

以上のように、副作用の発現率はC_{max}値に依存する傾向が認められ、高い血漿中薬物濃度を示した集団で高かったが、T-3262 細粒 4～6 mg/kg投与の範囲では血漿中薬物濃度が高い値を示した小児患者で発現した副作用の程度が高いということとはなかった。

表 2.7.2.3-4 AUC及びC_{max}別有害事象の発現率

	用量群	対象患者数	AUC (µg・hr/mL)				C _{max} (µg/mL)			
			6.41 未満	6.41 以上 7.72 未満	7.72 以上 9.60 未満	9.60 以上	0.811 未満 0.984 未満	0.811 以上 0.984 以上 1.222 未満	0.984 以上 1.222 未満	1.222 以上
有害事象 (因果関係 ^{a)} ：1-4)	4 mg/kg	98/165 (59.4)	26/53 (49.1)	37/50 (74.0)	22/41 (53.7)	13/21 (61.9)	31/54 (57.4)	30/50 (60.0)	20/36 (55.6)	17/25 (68.0)
	6 mg/kg	40/57 (70.2)	1/3	4/5	13/15 (86.7)	22/34 (64.7)	1/2	3/5	16/19 (84.2)	20/31 (64.5)
	全体	138/222 (62.2)	27/56 (48.2)	41/55 (74.5)	35/56 (62.5)	35/55 (63.6)	32/56 (57.1)	33/55 (60.0)	36/55 (65.5)	37/56 (66.1)
副作用 (因果関係：1-3)	4 mg/kg	34/165 (20.6)	6/53 (11.3)	15/50 (30.0)	9/41 (22.0)	4/21 (19.0)	10/54 (18.5)	10/50 (20.0)	6/36 (16.7)	8/25 (32.0)
	6 mg/kg	23/57 (40.4)	1/3	1/5	7/15 (46.7)	14/34 (41.2)	1/2	0/5	10/19 (52.6)	12/31 (38.7)
	全体	57/222 (25.7)	7/56 (12.5)	16/55 (29.1)	16/56 (28.6)	18/55 (32.7)	11/56 (19.6)	10/55 (18.2)	16/55 (29.1)	20/56 (35.7)

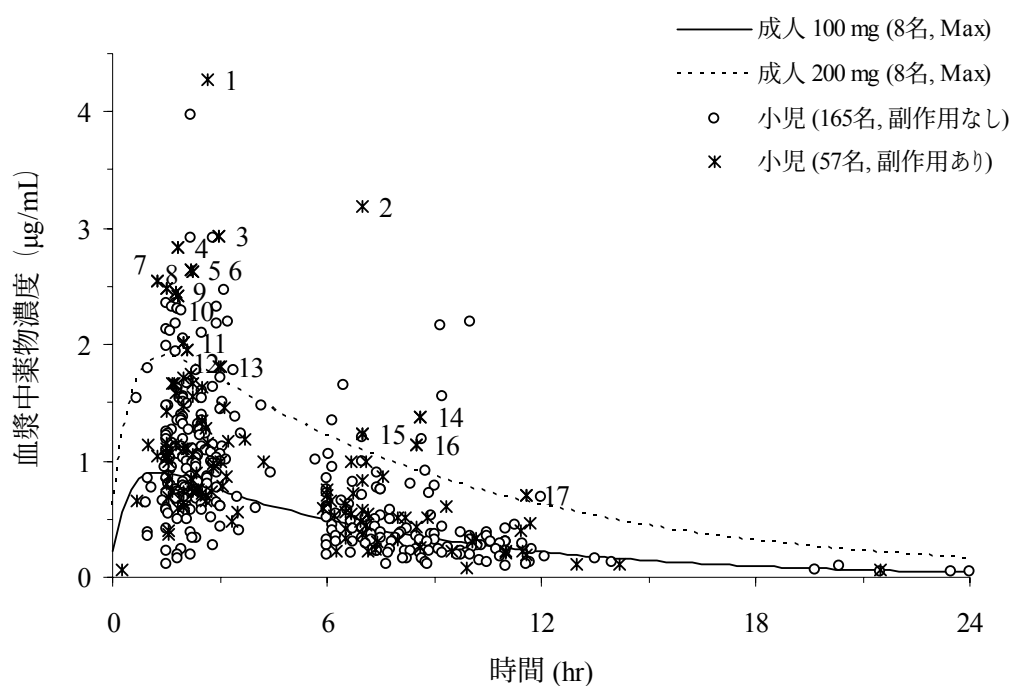
薬物動態解析対象集団

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 15 より抜粋, 改変)

a) 因果関係：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

有害事象の発現率：発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

2.7.2 臨床薬理の概要



図中 番号	症例番号 ^{a)}	用量群	投与後時間 (hr)	濃度 (μg/mL)	副作用
1	1660201	6 mg/kg	2.7	4.28	下痢 (中), 尿円柱
2			7.0	3.18	
3	1773306	6 mg/kg	3.0	2.93	口渇
13			3.0	1.81	
4	1772105	6 mg/kg	1.8	2.84	悪心 (中), 食欲不振 (中), 便秘
5	1662813	4 mg/kg	2.2	2.64	譫妄
6	1771303	6 mg/kg	2.3	2.62	発熱
7	1771002	4 mg/kg	1.3	2.55	血中クロール減少, 食欲不振
8	1661101	6 mg/kg	1.5	2.48	紅斑
17			11.6	0.707	
9	1661201	6 mg/kg	1.8	2.45	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
15			7.0	1.24	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
					亀頭包皮炎
10	1770301	4 mg/kg	1.8	2.42	食欲不振
					腹部膨満
11	1773503	6 mg/kg	2.0	2.01	白血球数減少
12	1771306	6 mg/kg	2.1	1.96	口渇, 蒼白
14	1773310	6 mg/kg	8.6	1.38	口渇
16			8.5	1.13	

薬物動態解析対象集団
(中): 中等度その他は軽度

(添付資料 5.3.4.2.1 の図 9 より抜粋, 改変)

図 2.7.2.3-2 副作用有無別血漿中薬物濃度実測値及び副作用一覧

3.3 薬物動態からの投与量の妥当性

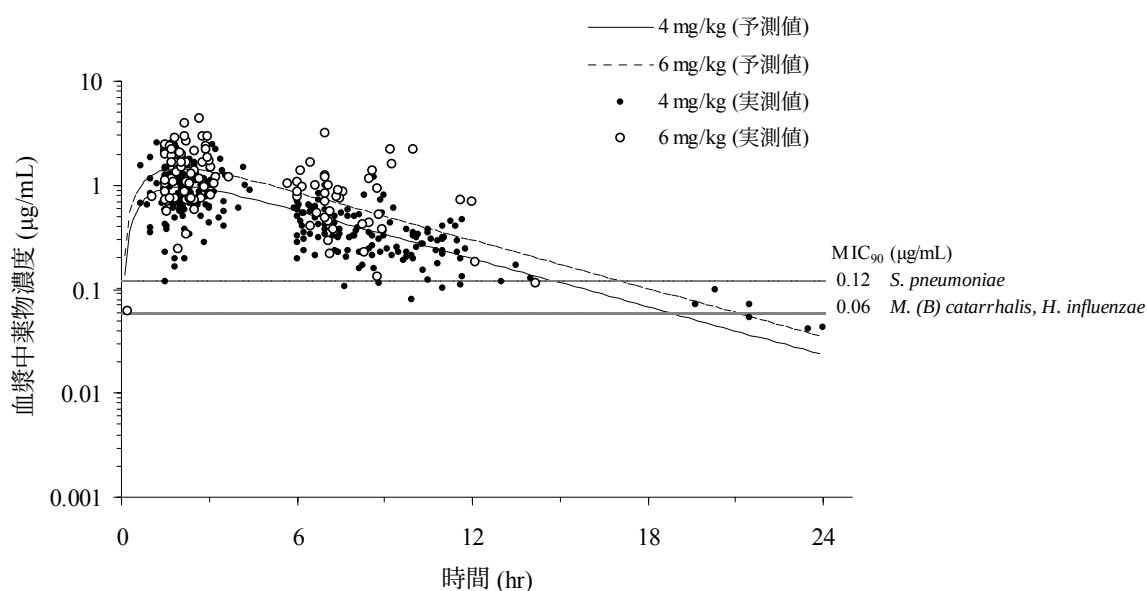
小児患者と成人の PK 解析の結果、小児患者に T-3262 細粒 4 mg/kg 及び 6 mg/kg を投与した場合、健康成人に T-3262 錠の承認用量を投与した場合と同様の血漿中濃度の推移を示すと推測された (3.1 小児患者の薬物動態 参照)。

また、本試験で分離された原因菌の MIC₉₀ と小児の血漿中薬物濃度との関係を検討したところ、T-3262 細粒 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与後の血漿中薬物濃度推移の予測値は *S. pneumoniae*, *M. (B) catarrhalis*, *H. Influenzae* の MIC₉₀ を 12 時間以上にわたり上回った (図 2.7.2.3-3 参照)。

更に、原因菌 150 株の fAUC/MIC の平均±標準偏差は 4 mg/kg 投与では 125.4±51.1 であり、有効性が期待されるターゲット値 (グラム陽性菌 30, グラム陰性菌 100) を超えていた (表 2.7.2.3-2 参照)。つぎに、fAUC/MIC のターゲット値を上回る到達確率を用量別にモンテカルロシミュレーションにより算出した (表 2.7.2.3-5 参照)。

本治験で分離された *S. pneumoniae* の MIC₉₀ は 0.12 µg/mL であった (添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.3 参照) が、グラム陽性菌に対するターゲット値 30 への到達確率は、MIC が 0.12 µg/mL の場合 4 mg/kg 投与では 99.5% であり、6 mg/kg 投与では 100% であった。また、本治験で分離された *M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* の MIC₉₀ は共に ≤ 0.06 µg/mL であった (添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.3 参照) が、グラム陰性菌に対するターゲット値 100 への到達確率は、MIC が 0.06 µg/mL の場合 4 mg/kg 投与では 87.1% であり、6 mg/kg 投与では 98.7% であった。

以上の結果は、本剤 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与により、小児肺炎試験では臨床効果の有効率がともに 100%、小児中耳炎試験ではそれぞれ 97.7% 及び 94.1% と小児患者に対する良好な臨床効果が得られたことを裏付けた。



薬物動態解析対象集団

図 2.7.2.3-3 血漿中濃度と原因菌の薬剤感受性

(添付資料 5.3.4.2.1 の図 11 より抜粋, 改変)

表 2.7.2.3-5 MIC 別 fAUC/MIC のターゲット値 (30, 100) への到達確率

fAUC/MIC	用量群	MIC (μg/mL)			
		0.06	0.12	0.25	0.5
30	4 mg/kg	100	99.5	71.7	14.2
	6 mg/kg	100	100	94.7	44.9
100	4 mg/kg	87.1	28.4	0.8	0
	6 mg/kg	98.7	65.5	8.8	0.2

薬物動態解析対象集団

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 17 より抜粋, 改変)

fAUC/MICは定常状態における1日用量(1日2回投与)のAUC(AUC₀₋₁₂の2回分に相当)を用いた。
最終モデルを用いて、体重15 kgで計算した。

3.4 薬物動態からの用量調節の必要性

小児患者では1回4 mg/kg投与により成人と同様に良好な臨床効果が期待できると考えたが、年齢及び体重などによって用量調節が必要か否かを検討した。

年齢別では、1歳児のAUC及びC_{max}は他の年齢区分と比較して若干低値を示した(表2.7.2.2-5参照)。また、本剤の投与量は体重あたりで決定しているが、AUC及びC_{max}は体重増加に伴い増加し、体重が10 kg未満の患者では他の体重区分と比較して若干低値を示した(表2.7.2.2-6参照)。

しかし、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の年齢区分ごとの有効率は91.2%~100%、体重区分ごとの有効率は89.7%~100%であり、1歳児及び体重が10 kg未満の患者で有効率が低くなることはなかった(2.7.3の表2.7.3.3-7参照)ことから、1歳児及び体重が10 kg未満の患者でも投与量を増量する必要はないと考えた。

3.5 薬物相互作用

今回の臨床試験で薬物相互作用は検討しなかった。

しかし、T-3262錠はテオフィリンの肝での代謝を抑制してテオフィリンの血中濃度を上昇させると報告されている^{6,7)}ため、臨床第III相試験ではテオフィリンを併用注意薬とした。また、牛乳との同時摂取でトスフロキサシントシル酸塩水和物の吸収が低下すること、金属カチオンと難溶性の錯塩を形成してトスフロキサシンの消化管からの吸収が低下することが報告されている^{8,9)}ため、乳製品及び金属カチオン含有製剤との同時服薬を避けることとした。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ではテオフィリン併用患者が6名存在し、5名に8件の有害事象が認められた。テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣など)との関係が疑われる有害事象が2件(下痢:症例番号1660403、胃腸炎:症例番号1660404)発現した。いずれも軽度であり、下痢は本剤とテオフィリンの併用中に消失したこと、胃腸炎は患者の母親にも同様の症状が認められていることから、テオフィリンの中毒症状とは異なると考えられた(表2.7.2.3-6参照)。

表 2.7.2.3-6 テオフィリン併用患者での有害事象

症例番号	投与量 (mg/kg)	有害事象の 有無	有害事象名(程度)
1660403	4	有	下痢(軽度)
1660404	4	有	胃腸炎(軽度)
1661602	6	有	副鼻腔炎(軽度)、潮紅(軽度)
1662002	4	有	気管支炎(軽度)、関節痛(軽度)、好酸球数増加(軽度)
1770602	4	無	
1772701	4	有	結膜充血(軽度)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 44 より抜粋, 改変)

また、金属イオン製剤併用患者が6名存在した。臨床第III相試験では金属イオン製剤と本剤の同時服用を制限しており、併用患者数も少ないため、本剤とアルミニウム製剤並びに本剤と鉄製剤との併用と薬物濃度の関係は明確にならなかった。臨床効果はすべて「有効以上」、細菌学的効果は「消失」3名、「判定不能」3名であり、金属イオン製剤との併用が無かった患者と有効性は同様であった(表2.7.2.3-7参照)。

なお、本剤4 mg/kg投与の $C_{\max}$ は $0.96 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$ 、AUCは $7.58 \pm 2.38 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、6 mg/kg投与の $C_{\max}$ は $1.48 \pm 0.54 \mu\text{g/mL}$ 、AUCは $12.51 \pm 6.24 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった(表2.7.2.3-1参照)。

表 2.7.2.3-7 金属イオン製剤併用患者の薬物動態パラメータ

症例番号	併用薬剤名 (一般名)	投与量 (mg/kg)	推定 $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	推定 AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	臨床効果	細菌学的 効果
1660201	アドソルビン (天然ケイ酸アルミニウム)	6	3.10	38.95	有効	消失
1660502	アドソルビン (天然ケイ酸アルミニウム)	4	0.72	6.24	著効	判定不能
1771807	インクレミン (ピロリン酸第二鉄)	4	1.13	9.15	有効	消失
1771808	インクレミン (ピロリン酸第二鉄)	4	0.81	5.55	有効	判定不能
1771809	インクレミン (ピロリン酸第二鉄)	4	0.83	6.64	著効	消失
1771810	インクレミン (ピロリン酸第二鉄)	6	1.11	7.49	有効	判定不能

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 45 より抜粋，改変)

4. 特別な試験

該当なし。

5. 付録

以下の図表を添付した。

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約

表 2.7.2.5-2 臨床薬理試験の患者背景一覧

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及び $C_{\max}$ の分布 (因果関係 1-4)

表 2.7.2.5-4 有害事象別程度別AUC及び $C_{\max}$ の分布 (因果関係 1-3)

2.7.2 臨床薬理の概要

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約

試験名	試験の目的	試験のデザイン	剤型・投与量 ^{b)} ・投与経路 [ロット番号]	被験者数：名 (男/女) 被験者の種類 年齢の平均： 歳（範囲）	薬物動態パラメータ					
					算術平均値±SD (幾何平均：C _{max} , AUC)					
					C _{max} (μg/mL)	AUC (μghr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F ^{a)} (L/hr)	Vd/F ^{a)} (L)
臨床第Ⅰ相 細粒単回 投与試験 ^{c)}	T-3262 細粒を健康 成人男子に単回投与 した際の安全性及 び薬物動態の検討	オープンラベル 単回投与試験	T-3262 細粒 100 mg 経口 [A *]	8 (8/0) 健康成人 24.1 (20～34)	0.54±0.12 (0.52)	4.84±1.11 (4.73)	2.4±1.4	6.5±0.5	21.58±4.51	202.63±53.73
			T-3262 細粒 200 mg 経口 [A *]	8 (8/0) 健康成人 23.6 (21～28)	1.06±0.29 (1.03)	9.99±3.19 (9.56)	2.5±1.1	6.3±0.6	21.83±6.51	197.00±64.19
			T-3262 細粒 300 mg 経口 [A *]	8 (8/0) 健康成人 24.8 (23～26)	1.35±0.33 (1.32)	12.69±2.45 (12.47)	2.6±0.7	6.4±0.6	24.46±4.92	226.63±60.28
臨床第Ⅲ相 小児試験 ^{d)}	T-3262 細粒を小児 患者に投与した際 の薬動動態の検討	オープンラベル 14 日間投与	T-3262 細粒 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 経口 [A *]	222 (138/84) 小児肺炎患者 小児中耳炎患者 3.9 (1.0～14.0)	4 mg/kg 0.96±0.30	7.58±2.38	2.0±0.2	3.8±0.5	0.56±0.16	3.01±0.74
					6 mg/kg 1.48±0.54	12.51±6.24	2.1±0.3	4.0±0.8	0.55±0.19	3.07±0.86

a) 小児試験は kg 換算の値

b) トスフロキサシン換算

c) 添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.4.1a より抜粋，改変

d) 添付資料 5.3.4.2.1 の表 11 より抜粋，改変 (小児肺炎試験及び小児中耳炎試験を併せて解析)

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.5-2 臨床薬理試験の患者背景一覧

項目	細粒単回投与試験 ^{a)}				臨床第III相試験 ^{b)}	
	100 mg n=8	200 mg n=8	300 mg n=8	合計 n=24	薬物動態解析 対象集団 n=222	PK/PD 解析 対象集団 n=119
年齢 (歳)	20～34	21～28	23～26	20～34	1～14	1～12
平均±SD	24.1±4.6	23.6±2.9	24.8±1.3	24.2±3.1	3.9±2.8	3.3±2.3
身長 (cm)	167.1～182.4	163.6～176.7	167.7～176.9	163.6～182.4	52.0～166.0	69.3～159.2
平均±SD	173.1±5.2	168.3±4.2	172.1±3.5	171.2±4.7	100.3±19.6	97.2±17.1
体重 (kg)	56.6～65.2	52.4～67.4	56.8～72.2	52.4～72.2	7.2～63.2	7.2～59.2
平均±SD	60.9±3.1	58.8±4.7	65.1±5.7	61.6±5.2	17.0±8.4	15.4±7.0

投与量：トスフロキサシン換算

上段の数値：最小値～最大値

a) 添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.2 より抜粋，改変

b) 添付資料 5.3.4.2.1 の表 7 より抜粋，改変

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-4)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41~ < 7.72	7.72~ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811~ < 0.984	0.984~ < 1.222	1.222 ≤
まとめ		138/222	27/56	41/55	35/56	35/55	32/56	33/55	36/56	37/55
耳痛	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
眼瞼浮腫	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
結膜充血	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
腹部膨満	軽度	1	.	.	1	.	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
腹痛	軽度	6	.	2	3	1	1	.	3	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
上腹部痛	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
裂肛	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
便秘	軽度	2	.	.	1	1	.	.	1	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
下痢	軽度	25	6	8	7	4	6	5	9	5
	中等度	3	1	.	1	1	1	.	1	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
変色便	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
悪心	軽度	4	.	1	1	2	.	1	.	3
	中等度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
口内炎	軽度	2	.	2	.	.	.	2	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
嘔吐	軽度	19	4	3	6	6	5	3	6	5
	中等度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
口唇水疱	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
疼痛	軽度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
発熱	軽度	5	.	.	2	3	.	.	1	4
	中等度	2	1	.	1	.	.	1	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
口渇	軽度	5	.	.	1	4	.	.	1	4
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
注入部位腫脹	軽度	2	.	1	.	1	.	1	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
肝機能異常	軽度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	1	.	1	.	.	.	1	.	.

薬物動態解析対象集団

1/5

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-4)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41~ < 7.72	7.72~ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811~ < 0.984	0.984~ < 1.222	1.222 ≤
急性副鼻腔炎	軽度	3	.	1	1	1	.	1	1	1
	中等度	1	.	1	.	.	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
急性扁桃炎	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
気管支炎	軽度	4	1	3	.	.	.	4	.	.
	中等度	2	.	2	.	.	1	1	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
胃腸炎	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
手足口病	軽度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
ヘルパンギーナ	軽度	3	3	.	.	.	3	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
伝染性軟属腫	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
ムンプス	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
鼻咽頭炎	軽度	9	5	1	3	.	5	3	1	.
	中等度	2	.	1	1	.	.	1	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
外耳炎	軽度	3	.	1	1	1	.	.	2	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
中耳炎	軽度	2	.	.	2	.	.	1	1	.
	中等度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
急性中耳炎	軽度	3	1	1	.	1	1	.	1	1
	中等度	2	1	.	.	1	1	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
爪囲炎	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
咽頭炎	軽度	2	1	.	1	.	.	1	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
マイコプラズマ性肺炎	軽度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	中等度	1	1	.	.	.	.	1	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
鼻炎	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
敗血症	軽度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	1	.	.	1	.	.	.	.	1
副鼻腔炎	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
扁桃炎	軽度	1	.	.	1	.	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
ウイルス性咽頭炎	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

2/5

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-4)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41~ < 7.72	7.72~ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811~ < 0.984	0.984~ < 1.222	1.222 ≤
咽喉頭炎	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
レンサ球菌感染	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
節足動物刺傷	軽度	5	1	3	.	1	.	2	1	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
挫傷	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
熱傷	軽度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	中等度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ 増加	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ 増加	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クロール減少	軽度	5	.	1	1	3	1	.	.	4
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クロール増加	軽度	1	.	.	1	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	軽度	2	1	1	.	.	1	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中ブドウ糖減少	軽度	2	1	.	1	.	1	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中カリウム減少	軽度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中ナトリウム減少	軽度	3	.	.	2	1	.	.	1	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中ナトリウム増加	軽度	2	.	1	1	.	.	1	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
好酸球数増加	軽度	11	1	5	2	3	1	4	3	3
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
尿中血陽性	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
リンパ球数増加	軽度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
単球数増加	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
尿中赤血球陽性	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
尿円柱	軽度	2	.	.	.	2	.	.	.	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

3/5

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-4)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41~ < 7.72	7.72~ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811~ < 0.984	0.984~ < 1.222	1.222 ≤
白血球数減少	軽度	4	1	1	2	.	1	2	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血小板数増加	軽度	5	.	.	3	2	.	.	3	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
食欲不振	軽度	5	1	.	1	3	1	.	.	4
	中等度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
関節痛	軽度	4	.	1	1	2	.	1	2	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
頸部痛	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
四肢痛	軽度	1	.	.	1	.	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
頭痛	軽度	1	1	.	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
傾眠	軽度	5	.	3	2	.	.	4	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
譫妄	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
排尿困難	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
遺尿	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
亀頭包皮炎	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
喘息	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
咳嗽	軽度	1	.	1	.	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
呼吸困難	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
鼻出血	軽度	3	.	2	1	.	.	3	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
鼻漏	軽度	2	.	1	1	.	.	.	2	.
	中等度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
上気道の炎症	軽度	7	2	3	1	1	3	1	2	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
接触性皮膚炎	軽度	3	1	1	1	.	1	.	1	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
皮膚乾燥	軽度	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

4/5

2.7.2 臨床薬理の概要

表 2.7.2.5-3 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-4)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41～ < 7.72	7.72～ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811～ < 0.984	0.984～ < 1.222	1.222 ≤
湿疹	軽度	4	.	1	3	.	.	.	2	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
紅斑	軽度	3	1	1	.	1	2	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
紅色汗疹	軽度	4	.	3	.	1	2	1	1.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
そう痒症	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
発疹	軽度	2	.	1	.	1	.	1	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	2	.	.	1	1	.	.	1	1
光線性皮膚症	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
潮紅	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
蒼白	軽度	3	1	.	.	2	1	.	.	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

5/5

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 12.2.3.2 より抜粋，改変)

表 2.7.2.5-4 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-3)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41~ < 7.72	7.72~ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811~ < 0.984	0.984~ < 1.222	1.222 ≤
まとめ		57/222	7/56	16/55	16/56	18/55	11/56	10/55	16/56	20/55
腹部膨満	軽度	1	.	.	1	.	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
腹痛	軽度	4	.	1	3	.	1	.	2	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
上腹部痛	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
便秘	軽度	2	.	.	1	1	.	.	1	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
下痢	軽度	11	3	4	3	1	3	2	3	3
	中等度	2	1	.	.	1	1	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
悪心	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
嘔吐	軽度	7	2	.	2	3	3	.	3	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
口唇水疱	軽度	1	1	.	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
発熱	軽度	3	.	.	1	2	.	.	1	2
	中等度	1	1	.	.	.	.	1	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
口渇	軽度	4	.	.	1	3	.	.	1	3
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ 増加	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ 増加	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クロール減少	軽度	2	.	1	.	1	1	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クロール増加	軽度	1	.	.	1	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	軽度	2	1	1	.	.	1	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
好酸球数増加	軽度	4	.	2	1	1	.	1	2	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
尿中血陽性	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
単球数増加	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
尿中赤血球陽性	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

1/2

2.7.2 臨床薬理の概要

表 2.7.2.5-4 有害事象別程度別AUC及びC_{max}の分布 (因果関係 1-3)

有害事象 PT	程度	発現 患者数	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			< 6.41	6.41～ < 7.72	7.72～ < 9.60	9.60 ≤	< 0.811	0.811～ < 0.984	0.984～ < 1.222	1.222 ≤
尿円柱	軽度	2	.	.	.	2	.	.	.	2
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
白血球数減少	軽度	3	.	1	2	.	.	2	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
食欲不振	軽度	4	1	.	1	2	1	.	.	3
	中等度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
関節痛	軽度	2	.	1	.	1	.	1	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
傾眠	軽度	5	.	3	2	.	.	4	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
譫妄	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
遺尿	軽度	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
亀頭包皮炎	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
湿疹	軽度	1	.	1	.	.	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
紅斑	軽度	2	1	.	.	1	1	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
そう痒症	軽度	1	.	1	.	.	1	.	.	.
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
発疹	軽度	2	.	1	.	1	.	1	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	2	.	.	1	1	.	.	1	1
潮紅	軽度	1	.	.	.	1	.	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
蒼白	軽度	2	1	.	.	1	1	.	.	1
	中等度	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	高度	.	.	.	.	.	.	.	.	.

薬物動態解析対象集団

2/2

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 12.2.3.3 より抜粋, 改変)

オゼックス細粒小児用 15%

2.7.3 臨床的有効性の概要

富山化学工業株式会社

【目次】

2.7.3 臨床的有効性の概要

1. 背景及び概観	3
2. 個々の試験結果の要約	7
2.1 小児肺炎試験 (20■年■月～20■年■月)	7
2.2 小児中耳炎試験 (20■年■月～20■年■月)	11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析	18
3.1 試験対象集団	18
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	21
3.2.1 試験結果	21
3.2.2 T-3262錠との比較	22
3.3 部分集団における結果の比較	24
3.3.1 背景因子別臨床効果	24
3.3.2 原因菌別臨床効果	26
3.3.3 菌の消長	27
3.3.4 <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>H. influenzae</i> の遺伝子解析及び有効性	29
3.3.5 多剤非感受性 <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>H. influenzae</i> に対する有効性	31
3.4 存続菌	32
3.5 臨床効果が有効でなかった症例	34
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	37
5. 効果の持続, 耐薬性	42
6. 付録	42
表 2.7.3.6-1 部分集団の有効性の比較	43
表 2.7.3.6-2 多剤非感受性 <i>S. pneumoniae</i> に対する有効性	44
表 2.7.3.6-3 多剤非感受性 <i>H. influenzae</i> に対する有効性	46
表 2.7.3.6-4 原因菌存続症例一覧	48

※略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

1. 背景及び概観

トスフロキサシントシル酸塩水和物は、*S. pneumoniae* を含むグラム陽性菌及び *H. influenzae* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、 β -ラクタム系薬及びマクロライド系薬の耐性菌に対しても良好な抗菌力を示す。

小児の薬物動態が成人の薬物動態と大きく異ならなければ、有効性と安全性が確認されている成人での用量内で小児の投与量の設定が可能と考え、小児科領域で年々耐性菌が増えていることから開発が要望されている肺炎及び中耳炎を対象とした小児の臨床試験を実施した。トスフロキサシントシル酸塩水和物錠 (T-3262 錠) で成人の有効性及び安全性データが十分得られていること、市販後調査で小児への使用実績があり、286 名の有効性及び安全性データが集積されていること、今回の試験では細粒剤の有効性及び安全性が錠剤と同様であることの確認を目的としていることから、オープンラベル試験で実施することとした。

小児肺炎試験では、治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見より判断し、投与量 (1 回 4 mg/kg, 6 mg/kg) を決定した。小児中耳炎試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、中耳炎の重症度により投与量 (4 mg/kg, 6 mg/kg) を決定した (重症度は「小児急性中耳炎診療ガイドライン」¹⁾を参考に判定することとした)。

有効性の評価は、小児肺炎試験では小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準²⁾を、小児中耳炎試験では成人の基準³⁾を参考に判定することとし、主要評価項目は投与終了時又は中止時の臨床効果とした。小児中耳炎試験での細菌学的効果 (原因菌、投与後出現菌) は中耳分泌物で判定し、鼻咽腔ぬぐい液での判定は必ずしも確定的ではないため参考とした。

中耳炎試験では、集団保育を受けている患児は耐性菌が原因菌である可能性が高い⁴⁾ことから、集団保育の有無を調査し、耐性菌に対する臨床効果を検討することとした。また、中耳炎は反復・難治化する傾向があり問題となっているため、投与終了 2 週間後に再発・再感染を判定し、本剤により治癒した患者が投与終了 2 週間後に再発していないことを確認することとした。

小児用の薬剤は剤型や味など飲みやすさも重要な要素の 1 つと考えられることから服用性も併せて評価し、小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準²⁾を参考に 5 段階で判定することとした。

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.1-1 に示した。

有害事象は MedDRA/J (ver.10.0) に基づき PT に読み替えて記載した。

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験名 添付資料	小児肺炎試験 5.3.5.2.1 (E5)	小児中耳炎試験 5.3.5.2.2 (E6)
治験実施医療 機関	他計 29 施設	他計 38 施設
治験実施期間, 登録状況, 総登録数 /登録目標数	20 年 月～20 年 月 完了 65/60	20 年 月～20 年 月 完了 177/180
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験	
被験薬, 投与量 ^{a)} , 投与経路, 投与方法 [ロット番号]	被験薬：T-3262 細粒 1 回 4 又は 6 mg/kg (治験開始時は 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与の 1 回投与量 の上限を、トスフロキサシンとして 204 mg としていたが、治験実施中に 30 kg 以上の患者では血漿中薬物濃度が高濃度になる可能性が予想されたため、1 回 投与量の上限を 4 mg/kg 投与ではトスフロキサシンとして 120 mg, 6 mg/kg 投 与ではトスフロキサシンとして 180 mg とした。) 1 日 2 回経口投与 [B*]	
試験の目的	有効性と安全性	
解析対象例数 /投与症例数	(4 mg/kg 投与) 有効性：30/38, 安全性：38/38 (6 mg/kg 投与) 有効性：18/25, 安全性：25/25	(4 mg/kg 投与) 有効性：128/134, 安全性：134/134 (6 mg/kg 投与) 有効性：34/38, 安全性：38/38
投与期間	最長 14 日間	
男性/女性	有効性：28/20, 安全性：36/27	有効性：103/59, 安全性：109/63
年齢の 平均±標準偏差 (範囲)	有効性：3.2±1.9 (1～8) 安全性：3.4±2.5 (1～12)	有効性：4.1±2.8 (1～14) 安全性：4.0±2.8 (1～14)

1/3

- a) 小児肺炎試験では、前治療無効例に対しては、治験開始時は 6 mg/kg 投与のみとしていたが、治験実施中に小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で予想よりも血漿中薬物濃度が高い傾向がみられたことから治験実施計画書を改訂し、4 mg/kg 投与も可能とした。
- 小児中耳炎試験では、「中等症」の場合、治験開始時は 4 mg/kg 投与のみとしていたが、治験実施中に治験実施計画書を改訂し、患者の症状・所見より、6 mg/kg 投与も可能とすることとした。また、「重症」又は「前治療無効」の場合、治験開始時は 6 mg/kg 投与のみとしていたが、治験実施中に治験実施計画書を改訂し、4 mg/kg 投与又は 6 mg/kg 投与とした。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験名 添付資料	小児肺炎試験 5.3.5.2.1 (E5)	小児中耳炎試験 5.3.5.2.2 (E6)
選択基準		
入院・外来	不問	
性別	不問	
年齢	1 歳以上 15 歳以下	
臨床症状・ 検査所見	(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 (≥10000/mm ³) 又は CRP増加 (≥2.0 mg/dL) のいずれかを満たす患者	(1) 治験薬投与開始前 (投与開始前 2 日以内) に以下の条件を満たす患者 1) 膿性又は粘液性の中耳貯留液又は耳漏を認めること 2) 重症度が中等症以上であること (重症度は「小児急性中耳炎診療ガイドライン」を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判定する) 3) 以下の 6 項目のうち 2 つ以上を認めること a) 37.0℃以上の発熱 b) 耳痛又は耳痛を疑わせる所見 (啼泣, 不機嫌) c) 耳閉塞感又は耳閉塞感を疑わせる所見 (耳を触るしぐさなど) d) 鼓膜の発赤 e) 鼓膜の膨隆・腫脹 f) 光錐の減弱 (2) 発症から 21 日以内の患者
同意	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		
(1) 治験薬の有効性及び安全性評価に影響する特異的事項		
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 細粒の治験への参加歴のある患者		
6) 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 (例えばウイルス, 真菌, 抗酸菌など)		
7) 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		
8) 関節症状 (関節痛, 関節の腫脹など) を有する患者		
9) その他 小児肺炎試験: ・他の抗菌薬により症状が改善しつつある患者 ただし, 治験薬投与開始前に他の抗菌薬が 3 日間以上 (例: 1 日 2 回投与の薬剤では 5 回以上, 1 日 3 回投与の薬剤では 7 回以上) 投与され, 改善傾向を認めない患者は組入れ可とする。また, 2 日間分 (例: 1 日 2 回投与の薬剤では 4 回, 1 日 3 回投与の薬剤では 6 回) の投与でも症状の増悪が明らかに認められる患者は組入れ可とする。 なお, アジスロマイシンが治験薬投与開始前 7 日以内に 1 日でも投与された場合は, 効果にかかわらず組入れ不可とする。 ・副腎皮質ステロイド薬の全身投与を受けている患者 (吸入及び局所投与は組入れ可)		

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験名 添付資料	小児肺炎試験 5.3.5.2.1 (E5)	小児中耳炎試験 5.3.5.2.2 (E6)
9) その他 (続き) 小児中耳炎試験:	・ 治験薬投与開始前 3 日間に全身性の抗菌薬 (経口, 注射) が使用された患者 ただし, 「3 日間以上投与され, 改善傾向が認められない患者」, 「中耳炎以外の疾患に抗菌薬が使用され, 新たに中耳炎を発症した患者」は組み入れ可とする。 ・ アジスロマイシンが治験薬投与開始前 7 日以内に 1 日でも投与された患者 ・ 対象耳での中耳炎に対する手術の既往のある患者 ただし, チューブ留置の既往に関しては, 除外基準に抵触しないものとする。 ・ 副腎皮質ステロイド薬 (経口, 坐薬, 注射, 吸入, 点鼻, 点耳) の投与を受けている患者 ・ 対象耳でのチューブ留置患者 ・ 頭蓋・顔面奇形の患者 ・ 慢性穿孔性中耳炎の急性増悪患者	
(2) 患者の安全性に関わる一般的配慮		
1) 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		
2) 重篤な心・肝又は腎機能障害を有する患者		
3) 重篤な基礎疾患・合併症を有する患者		
4) 治験薬投与前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者		
(3) その他		
1) 治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者		
調査項目	(1) 患者背景 (2) 服薬状況 (3) 臨床所見 (4) 関節所見 (治験中) (5) 関節所見経過観察 (1 年後) (6) 胸部 X 線 (7) 一般細菌学的検査 (8) 臨床検査 (9) 有害事象	(1) 患者背景 (2) 服薬状況 (3) 臨床所見 (4) 関節所見 (治験中) (5) 関節所見経過観察 (1 年後) (6) 一般細菌学的検査 (7) 臨床検査 (8) 有害事象
有効性の 評価項目	(1) 臨床効果 (有効率) ^{b)} 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」を参考に, 投与終了時又は中止時の臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階で判定する。	(1) 臨床効果 (有効率) ^{b)} 観察日ごとの改善度を基に, 「臨床効果の判定基準」に準じて, 投与 3 日後, 投与 7 日後, 投与終了時又は中止時の臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階で判定する。
	(2) 細菌学的効果の消失率 (3) 原因菌別消失率 (4) 原因菌の薬剤感受性別臨床効果	(2) 細菌学的効果の消失率 (3) 原因菌別消失率 (4) 原因菌の薬剤感受性別臨床効果 (5) 投与終了 2 週間後の再発率
主要エンド ポイント	投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率	
安全性の 評価項目	有害事象の頻度と種類	
その他	(1) 服用性 (2) 血漿中薬物濃度	

b) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

3/3

2. 個々の試験結果の要約

2.1 小児肺炎試験 (20■年■月～20■年■月)

添付資料：5.3.5.2.1 (E5)

小児の細菌性肺炎患者を対象に T-3262 細粒を用い、トスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回経口投与した時の有効性及び安全性を検討した。投与期間は 3 日間 (5 回) 以上最長 14 日間 (28 回) とした。

投与患者数は 63 名であり、FAS は 55 名、PPS は 48 名であった。

(1) 有効性の評価

1) 投与終了時又は中止時の臨床効果

投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.3.2-1 に示した。

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。また、全体の著効率は 62.5% (30/48 名)、4 mg/kg 投与では 53.3% (16/30 名)、6 mg/kg 投与では 77.8% (14/18 名) であり、6 mg/kg 投与の著効率は 4 mg/kg 投与より高かった。

FAS の有効率は 98.2% (54/55 名)、その 95%信頼区間は 90.3～100%であり、PPS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.3.2-1 投与終了時又は中止時の臨床効果

対象集団	対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	著効率 ^{a)} (%)	有効率 ^{b)} (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
PPS	L群 ^{c)}	30	16	14	0	0	53.3	100	
	H群 ^{c)}	18	14	4	0	0	77.8	100	
	合計	48	30	18	0	0	62.5	100	92.6～100
FAS	55	34	20	0	1	0		98.2	90.3～100

a) 著効率＝著効患者数／対象患者数×100

b) 有効率＝著効及び有効患者数／対象患者数×100

c) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.1, 表 11.4.2.6 及び表 11.4.4a より抜粋, 改変)

2) 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を表 2.7.3.2-2 に示した。

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%であり、4 mg/kg 投与では 73.9% (17/23 名)、中等症の割合が高かった 6 mg/kg 投与では 46.2% (6/13 名) であった (表 2.7.3.3-7 参照)。

表 2.7.3.2-2 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 (%)
L群 ^{b)}	30	17	4	2	7	73.9	
H群 ^{b)}	18	6	5	2	5	46.2	
合計	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

b) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.2a 及び表 11.4.4b より抜粋, 改変)

3) 原因菌に対する MIC 分布, 原因菌別臨床効果及び菌消失率

a) 原因菌に対する MIC 分布

本試験で分離された原因菌 56 株に対するトスフロキサシンの MIC 分布を表 2.7.3.2-3 に示した。

トスフロキサシンの MIC 範囲は $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$, その内訳は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ が 40 株, $0.12 \mu\text{g/mL}$ が 14 株, $0.25 \mu\text{g/mL}$ が 2 株であった。MIC₉₀は $0.12 \mu\text{g/mL}$ であった。

表 2.7.3.2-3 原因菌に対するトスフロキサシンの MIC 分布

原因菌 (株)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									不明	MIC ₉₀
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
株数	56	40	14	2							0.12
累積%	71.4	96.4	100	100	100	100	100	100	100		

空欄は該当データなし

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.2b より抜粋, 改変)

b) 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果を表 2.7.3.2-4 に示した。

原因菌が 37 名 (単独菌感染: 22 名, 複数菌感染: 15 名) から分離され, 投与終了時又は中止時の原因菌別有効率は, 単独菌感染, 複数菌感染ともに 100% (単独菌感染: 22/22 名, 複数菌感染: 15/15 名) であった。

表 2.7.3.2-4 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

原因菌	該当患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 ^{a)} (%)
単独菌感染	22	9	13	0	0	100
好気性グラム陽性菌	6	3	3	0	0	100
<i>S. pneumoniae</i>	6	3	3	0	0	100
PSSP	2	1	1	0	0	[2/2]
PISP	3	1	2	0	0	[3/3]
PRSP	1	1	0	0	0	[1/1]
好気性グラム陰性菌	16	6	10	0	0	100
<i>H. influenzae</i>	16	6	10	0	0	100
BLNAS	11	3	8	0	0	100
BLNAR	3	3	0	0	0	[3/3]
BLPAR	2	0	2	0	0	[2/2]
複数菌感染	15	12	3	0	0	100
PSSP + BLNAS	2	0	2	0	0	[2/2]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + BLNAS	4	3	1	0	0	[4/4]
PISP + BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PRSP + BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]
MSSA + PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + <i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAR	1	1	0	0	0	[1/1]

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 該当患者数 $\times 100$
ただし, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.3c より抜粋, 改変)

c) 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の消長を表 2.7.3.2-5 に示した。

投与終了時又は中止時の菌消失率は 70.9% (39/55 株) であった。なお, *M. (B) catarrhalis* 5 株の β -lactamase 産生能はすべて「+」であった (添付資料 5.3.5.3.1 の表 15 参照)。

菌消失率 70.9% (39/55 株) と有効率 100% (48/48 名) との乖離については「3.4 存続菌」に記載した。

表 2.7.3.2-5 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	分離株数	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]	—
MSSA	1	1	0	0	[1/1]	—
<i>S. pneumoniae</i>	22	10	12	0	45.5	24.4~67.8
PSSP	5	3	2	0	[3/5]	—
PISP	12	4	8	0	33.3	9.9~65.1
PRSP	5	3	2	0	[3/5]	—
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
BLNAS	20	16	3	1	84.2	60.4~96.6
BLNAR	6	5	1	0	83.3	35.9~99.6
BLPAR	2	2	0	0	[2/2]	—

a) 菌消失率=消失株数/消失及び存続株数×100 (添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.2b より抜粋, 改変)
ただし, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

d) MIC 別菌の消長

MIC 別菌の消長を表 2.7.3.2-6 に示した。

菌消失率は, トスフロキサシンの MIC が ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ で 82.1% (32/39 株), 0.12 $\mu\text{g/mL}$ で 42.9% (6/14 株), 0.25 $\mu\text{g/mL}$ で 1/2 であった。

存続原因菌 16 株のうち, PSSP 1 株の MIC が投与前 (0.25 $\mu\text{g/mL}$) に比べて投与終了時 (8 $\mu\text{g/mL}$) で高かった (症例番号 1661201: 詳細は 3.4 存続菌 参照)。

表 2.7.3.2-6 MIC 別菌の消長

	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									不明
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
原因菌株数 (56 株) ^{a)}	40 ^{a)}	14	2							
菌の消長 (消失)	32	6	1							
消失株数/消失及び存続株数	32/39	6/14	1/2							
菌消失率 (%)	82.1	42.9	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	

菌消失率=消失株数/消失及び存続株数×100

累積菌消失率=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

ただし, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

空欄は該当データなし

a) 消長不明の菌 1 株を含む

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.3a より抜粋, 改変)

(2) 安全性の評価

死亡した患者はなく、重篤な有害事象は 4 mg/kg 投与で 1 名に 1 件（上気道の炎症：入院）、他の重要な有害事象は 4 mg/kg 投与で 4 名に 4 件（頸部痛、四肢痛、疼痛及び関節痛が各 1 件）、6 mg/kg 投与で 1 名に 1 件（関節痛）発現した。

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) であり、そのうち、臨床検査値異常変動の発現率は 29.5% (18/61 名) であった。発現率 5%以上の有害事象は、下痢 22.2% (14/63 名)、嘔吐 20.6% (13/63 名)、好酸球数増加 9.8% (6/61 名)、上気道の炎症 9.5% (6/63 名)、腹痛 6.3% (4/63 名)、気管支炎 6.3% (4/63 名)、尿円柱 5.9% (2/34 名) 及び白血球数減少 5.0% (3/60 名) であった。有害事象発現率が高かった下痢及び嘔吐の投与量別発現率は、下痢が 4 mg/kg 投与で 18.4% (7/38 名)、6 mg/kg 投与で 28.0% (7/25 名)、嘔吐が 4 mg/kg 投与で 18.4% (7/38 名)、6 mg/kg 投与で 24.0% (6/25 名) であった。

副作用は 63 名中 28 名に 41 件発現し、発現率は 44.4% (28/63 名) であった。発現率 5%以上の副作用は、下痢 11.1% (7/63 名)、嘔吐 9.5% (6/63 名) 及び尿円柱 5.9% (2/34 名) であった。副作用発現率が高かった下痢及び嘔吐の投与量別発現率は、下痢が 4 mg/kg 投与で 10.5% (4/38 名)、6 mg/kg 投与で 12.0% (3/25 名)、嘔吐が 4 mg/kg 投与で 7.9% (3/38 名)、6 mg/kg 投与で 12.0% (3/25 名) であった（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.2 及び 12.3、添付資料 5.3.5.3.1 の表 28 及び表 29 参照）。

(3) 服用性の評価

服用性判定の頻度分布を表 2.7.3.2-7 に示した。

服用性が評価された 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%) であり、「飲みやすい」以上と判定された患者は全体の 96.8% (61/63 名) であった。

「飲めない」と判定された患者 1 名 (5 歳) は、治験薬を 1 回服用し、服薬状況は「ほぼ全部」であったが、それ以降の治験薬の服用を嫌がったために、「同意撤回、中止の申し出」により中止となり、服用性は「飲めない」と判定された。

表 2.7.3.2-7 服用性判定の頻度分布

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%

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.3h より抜粋、改変)

(4) まとめ

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)、著効率は 62.5% (30/48 名) であり、小児の細菌性肺炎に対して良好な有効性を示した。安全性に関して、フルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で懸念される関節障害も含めて問題となる事象が発現しなかった。服用性が評価された 63 名のうち、「飲みやすい」以上と判定された患者は全体の 96.8% (61/63 名) であり、服用に関しても良好な結果が得られた。

2.2 小児中耳炎試験 (2011年11月～2012年11月)

添付資料：5.3.5.2.2 (E6)

小児の急性細菌性中耳炎患者を対象に T-3262 細粒を用い、トスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与した時の有効性及び安全性を検討した。投与期間は 3 日間 (5 回) 以上最長 14 日間 (28 回) とした。

投与患者数は 172 名であり、FAS は 170 名、PPS は 162 名であった。

(1) 有効性の評価

1) 投与終了時又は中止時の臨床効果

投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.3.2-8 に示した。

PPS の投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名), その 95%信頼区間は 92.9～99.0%であった。有効率は 4 mg/kg 投与では 97.7% (125/128 名), 6 mg/kg 投与では 94.1% (32/34 名) であった。また, 全体の著効率は 76.5% (124/162 名), 4 mg/kg 投与では 76.6% (98/128 名), 6 mg/kg 投与では 76.5% (26/34 名) であった。有効率, 著効率とも, 両群でほぼ同様であった。

FAS の有効率は 92.9% (158/170 名), その 95%信頼区間は 88.0～96.3%であり, PPS とほぼ同様であった。

表 2.7.3.2-8 投与終了時又は中止時の臨床効果

対象集団	対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	著効率 ^{a)} (%)	有効率 ^{b)} (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
PPS	L群 ^{c)}	128	98	27	3	0	76.6	97.7	
	H群 ^{c)}	34	26	6	2	0	76.5	94.1	
	合計	162	124	33	5	0	76.5	96.9	92.9～99.0
FAS	170	125	33	7	2	3		92.9	88.0～96.3

a) 著効率 = 著効患者数 / 対象患者数 × 100

b) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

c) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.1, 表 11.4.1.3a 及び表 11.4.2.6 より抜粋, 改変)

2) 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を表 2.7.3.2-9 に示した。

投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率は 98.8% (84/85 名), その 95%信頼区間は 93.6～100%であり, 4 mg/kg 投与では 100% (64/64 名), 6 mg/kg 投与では 95.2% (20/21 名) であった。

表 2.7.3.2-9 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 (%)
L群 ^{b)}	128	64	0	0	64	100
H群 ^{b)}	34	20	0	1	13	95.2
合計	162	84	0	1	77	98.8

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

b) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2a 及び表 11.4.4 より抜粋, 改変)

3) 原因菌に対する MIC 分布，原因菌別臨床効果及び菌の消長

a) 原因菌に対する MIC 分布

本試験で中耳分泌物から分離された原因菌 98 株に対するトスフロキサシンの MIC 分布を表 2.7.3.2-10 に示した。

トスフロキサシンの MIC 範囲は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ ，その内訳は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ が 67 株， $0.12 \mu\text{g/mL}$ が 26 株， $0.25 \mu\text{g/mL}$ が 1 株， $0.5 \mu\text{g/mL}$ が 3 株， $2 \mu\text{g/mL}$ が 1 株 (*P. aeruginosa*) であった。MIC₉₀は $0.12 \mu\text{g/mL}$ であった。

表 2.7.3.2-10 原因菌に対するトスフロキサシンの MIC 分布

	原因菌 (株)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									不明	MIC ₉₀
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16		
株数	98	67	26	1	3		1					0.12
累積%		68.4	94.9	95.9	99.0	99.0	100	100	100	100		

空欄は該当データなし

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2b より抜粋，改変)

b) 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果を表 2.7.3.2-11 に示した。

原因菌が 85 名 (単独菌感染：72 名，複数菌感染：13 名) から分離され，投与終了時又は中止時の原因菌別有効率は，単独菌感染では 98.6% (71/72 名)，複数菌感染では 92.3% (12/13 名) であった。単独菌感染でやや有効であった 1 名 (*S. pyogenes*) は 6 mg/kg 投与，複数菌感染でやや有効であった 1 名 (PSSP + BLNAS) は 4 mg/kg 投与であった。

表 2.7.3.2-11 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

原因菌	該当患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 ^{a)} (%)
単独菌感染	72	58	13	1	0	98.6
好気性グラム陽性菌	34	26	7	1	0	97.1
<i>S. pyogenes</i>	3	1	1	1	0	[2/3]
<i>S. pneumoniae</i>	31	25	6	0	0	100
PSSP	13	11	2	0	0	100
PISP	15	12	3	0	0	100
PRSP	3	2	1	0	0	[3/3]
好気性グラム陰性菌	38	32	6	0	0	100
<i>M. (B) catarrhalis</i>	3	1	2	0	0	[3/3]
<i>H. influenzae</i>	34	30	4	0	0	100
BLNAS	25	21	4	0	0	100
BLNAR	6	6	0	0	0	100
BLPAR	1	1	0	0	0	[1/1]
BLPACR	2	2	0	0	0	[2/2]
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
複数菌感染	13	8	4	1	0	92.3
MSSA + <i>S. pyogenes</i>	1	0	1	0	0	[1/1]
<i>S. pyogenes</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + BLNAS	3	1	1	1	0	[2/3]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	2	2	0	0	0	[2/2]
PISP + BLNAS	2	1	1	0	0	[2/2]
PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
<i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAS	3	2	1	0	0	[3/3]

a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100
ただし，分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.3f より抜粋，改変)

c) 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の消長を表 2.7.3.2-12 に示した。

投与終了時又は中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株)、好気性グラム陽性菌では 97.8% (44/45 株)、好気性グラム陰性菌では 100% (53/53 株) であった。なお、*M. (B) catarrhalis* 9 株の β -lactamase 産生能はすべて「+」であった (添付資料 5.3.5.3.1 の表 15 参照)。

表 2.7.3.2-12 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	分離株数	消失	存続	不明	菌消失率 ^{a)} (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
全体	98	97	1	0	99.0	94.4～100
好気性グラム陽性菌	45	44	1	0	97.8	88.2～99.9
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	[1/1]	—
MSSA	1	1	0	0	[1/1]	—
<i>S. pyogenes</i>	5	4	1	0	[4/5]	—
<i>S. pneumoniae</i>	39	39	0	0	100	91.0～100
PSSP	16	16	0	0	100	79.4～100
PISP	19	19	0	0	100	82.4～100
PRSP	4	4	0	0	[4/4]	—
好気性グラム陰性菌	53	53	0	0	100	93.3～100
<i>M. (B) catarrhalis</i>	9	9	0	0	100	66.4～100
<i>H. influenzae</i>	43	43	0	0	100	91.8～100
BLNAS	34	34	0	0	100	89.7～100
BLNAR	6	6	0	0	100	54.1～100
BLPAR	1	1	0	0	[1/1]	—
BLPACR	2	2	0	0	[2/2]	—
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	[1/1]	—

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。

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2b より抜粋，改変)

d) MIC 別菌の消長

MIC 別菌の消長を表 2.7.3.2-13 に示した。

菌消失率は、トスフロキサシンの MIC が ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ で 100% (67/67 株), 0.12 $\mu\text{g/mL}$ で 100% (26/26 株), 0.25 $\mu\text{g/mL}$ で 1/1, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ で 2/3, 2 $\mu\text{g/mL}$ で 1/1 であった。

表 2.7.3.2-13 MIC 別菌の消長

	MIC (μg/mL)									不明
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
原因菌株数 (98 株)	67	26	1	3		1				
菌の消長 (消失)	67	26	1	2		1				
消失株数／消失及び存続株数	67/67	26/26	1/1	2/3		1/1				
菌消失率	100	100	1/1	2/3		1/1				
累積菌消失率 (%)	68.4	94.9	95.9	98.0	98.0	99.0	99.0	99.0	99.0	

菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 $\times 100$

累積菌消失率 = 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) $\times 100$

ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

空欄は該当データなし

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.3e より抜粋, 改変)

4) 投与終了 2 週間後の再発率

投与終了時の臨床効果が著効又は有効の患者を対象とした、投与終了 2 週間後の再発率を表 2.7.3.2-14 に示した。

投与終了 2 週間後の再発・再感染を判定された患者 142 名のうち、再発・再感染せずが 132 名、再発・再感染ありが 10 名で、再発率は 7.0% (10/142 名) であり、CVA/AMPC (1:14 製剤) の再発率 14.2% (21/148 名)⁵⁾と比べて低かった。本剤の投与量別の再発率は、4 mg/kg 投与では 6.2% (7/113 名)、6 mg/kg 投与では 10.3% (3/29 名) であり、両群で大きな差はみられなかった。

再発と判定された 3 名のうち、2 名の原因菌は BLNAS, 1 名の原因菌は BLNAR であった。いずれの原因菌も、投与前及び投与終了 2 週間後の MIC は ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与前と投与終了 2 週間後で MIC に変化はなかった。

表 2.7.3.2-14 投与終了 2 週間後の再発率

用量群 ^{a)}	対象患者数	判定なし ^{b)}	再発・再感染せず	再発・再感染あり			再発率 ^{d)} (%)	再発率の 95%信頼区間 (%)
				再発	再感染	判定不能 ^{c)}		
L 群	125	12	106	2	0	5	6.2	2.5~12.3
H 群	32	3	26	1	0	2	10.3	2.2~27.4
合計	157	15	132	3	0	7	7.0	3.4~12.6

対象：投与終了時の臨床効果が著効又は有効の患者

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

b) 投与終了 2 週間後の観察がなかった患者

c) 以下の条件のいずれかに該当する場合、判定不能とした。

・投与開始前に原因菌が分離されなかった場合

・投与開始前に原因菌が分離され、投与終了時又は投与終了 2 週間後に細菌学的検査未実施の場合 (投与終了時又は投与終了 2 週間後の細菌学的効果：判定不能)

d) 再発率 = 再発・再感染ありの患者数 / 判定なしの患者を除く対象患者数 $\times 100$

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2d より抜粋, 改変)

5) 集団保育の有無別臨床効果

集団保育の有無別臨床効果を表 2.7.3.2-15 に示した。

小学生未満の患者 131 名のうち、「集団保育なし」の有効率は 96.2% (25/26 名), 「集団保育あり」の有効率は 98.1% (103/105 名) であり, 集団保育の有無による有効率の違いはなかった。なお, 小学生以上の患者の有効率は 93.5% (29/31 名) であった。

表 2.7.3.2-15 集団保育の有無別臨床効果

水準		該当患者数	臨床効果				有効率 ^{a)} (%)
			著効	有効	やや有効	無効	
小学生未満	集団保育なし	26	19	6	1	0	96.2
	集団保育あり	105	84	19	2	0	98.1
小学生以上		31	21	8	2	0	93.5

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 該当患者数 × 100 (添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.2.8 より抜粋, 改変)

(2) 安全性の評価

死亡した患者はなく, 重篤な有害事象は 4 mg/kg 投与で 1 名に 1 件 (肝機能異常: 入院), 6 mg/kg 投与で 2 名に 2 件 (気管支肺炎: 入院, 敗血症: 入院が各 1 件), 他の重要な有害事象は 4 mg/kg 投与で 5 名に 6 件 (腹部膨満, 食欲不振, マイコプラズマ性肺炎, 急性副鼻腔炎, 発疹及び挫傷が各 1 件), 6 mg/kg 投与で 3 名に 3 件 (関節痛 2 件及び発疹 1 件) 発現した。

有害事象は 172 名中 102 名に 165 件発現し, 発現率は 59.3% (102/172 名) であり, そのうち, 臨床検査値異常変動の発現率は 12.8% (21/164 名) であった。発現率 5% 以上の有害事象は, 下痢 8.1% (14/172 名), 嘔吐 6.4% (11/172 名) 及び鼻咽頭炎 5.8% (10/172 名) であった。有害事象発現率が高かった下痢及び嘔吐の投与量別発現率は, 下痢が 4 mg/kg 投与で 9.0% (12/134 名), 6 mg/kg 投与で 5.3% (2/38 名), 嘔吐が 4 mg/kg 投与で 6.7% (9/134 名), 6 mg/kg 投与で 5.3% (2/38 名) であった。

副作用は 172 名中 34 名に 48 件発現し, 発現率は 19.8% (34/172 名) であった。発現率 5% 以上の副作用はなかったが, 下痢の発現率がもっとも高く, 3.5% (6/172 名) であった (添付資料 5.3.5.2.2 の 12.2 及び 12.3, 添付資料 5.3.5.3.1 の表 28 及び表 29 参照)。

(3) 服用性の評価

服用性判定の頻度分布を表 2.7.3.2-16 に示した。

服用性が評価された 172 名のうち、「非常に飲みやすい」が 91 名 (52.9%)、「飲みやすい」が 77 名 (44.8%) であり、「飲みやすい」以上と判定された患者は全体の 97.7%であった。

「飲みにくい」と判定された患者 1 名 (3 歳) は、治験薬を 1 回服用後に「同意撤回、中止の申し出」により中止した患者で、服薬状況は「半分くらい」であったため、服用性は「飲みにくい」と判定された。また、「飲めない」と判定された患者 1 名 (1 歳) は、治験薬を 4 回服用後、有害事象により中止した患者で、服薬状況は 1 回目が「ほぼ全部」、2 回目が「全く飲めない」、3 回目が「ほぼ飲めない」、4 回目が「半分くらい」であったことから、服用性は「飲めない」と判定された。

表 2.7.3.2-16 服用性判定の頻度分布

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
172	91 (52.9)	77 (44.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)

服用性解析対象集団
() 内は構成割合%

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.3j より抜粋, 改変)

(4) まとめ

PPS の投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名)、著効率は 76.5% (124/162 名) であり、小児の急性細菌性中耳炎に対して良好な有効性を示した。安全性に関して、フルオロキノロン系抗菌薬の小児使用で懸念される関節障害も含めて問題となる事象が発現しなかった。服用性が評価された 172 名のうち、「飲みやすい」以上と判定された患者は全体の 97.7%であり、服用性に関しても良好な結果が得られた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に示した。

患者集団の男女比は男性が 62.4% (131/210 名), 女性が 37.6% (79/210 名) であった。年齢は, 1 歳が 23.3% (49/210 名), 2 歳以上 5 歳以下が 55.7% (117/210 名) であり, 1~5 歳で約 80%を占めた。体重では, 10 kg 未満が 11.4% (24/210 名), 10 kg 以上 20 kg 未満が 66.2% (139/210 名), 20 kg 以上 30 kg 未満が 16.7% (35/210 名), 30 kg 以上が 5.7% (12/210 名) であった。また, 小児肺炎試験では入院が 56.3% (27/48 名), 外来が 43.8% (21/48 名) であり, 小児中耳炎試験ではすべての患者 (162 名) が外来であった。

2005 年 10 月の厚生労働省の患者調査結果を表 2.7.3.3-2 に, 2005 年のペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 感染症の報告数を表 2.7.3.3-3 に示した。

2005 年 10 月の厚生労働省の患者調査では, 0~14 歳の小児肺炎患者及び小児中耳炎患者の推計患者数 3900 名及び 25400 名中, 入院の割合はそれぞれ 48.7% (1900/3900 名) 及び 0.4% (100/25400 名) であり, 小児肺炎患者の約半数が入院, 小児中耳炎患者のほとんどが外来であったと報告されている。今回の臨床試験の患者背景 (入院, 外来) はこの結果と類似していた。また, ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による感染症患者の 1 年間の累積報告数は, 0~14 歳の小児患者のうち 1~4 歳が 69.2% (2922/4222 例) で最も多く, 今回の臨床試験も同様に低年齢層が多かった。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 では, 2005 年の小児気管支肺感染症の原因菌の調査で, *H. influenzae*が 55%, *S. pneumoniae*が 24%, *H. influenzae*及び*S. pneumoniae*の複数菌感染が 18%であったことが報告されている⁶⁾。更に, 第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告では, 急性化膿性中耳炎についての年齢区分別の原因微生物分布調査 (2008 年) の結果, 0~5 歳で*H. influenzae*が 36.2%, *S. pneumoniae*が 29.3%であったことが示されている⁷⁾。原因菌として*S. pneumoniae*及び*H. influenzae*が多かったことは今回の臨床試験も同様であった。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (有効性解析対象集団)

項目	水準／ 要約統計量	小児肺炎試験	小児中耳炎試験	合計
対象患者数		48	162	210
性別	男 女	28 (58.3) 20 (41.7)	103 (63.6) 59 (36.4)	131 (62.4) 79 (37.6)
年齢 (歳)	1 2 以上 5 以下 6 以上 11 以下 12 以上 15 以下 平均 標準偏差	15 (31.3) 28 (58.3) 5 (10.4) 0 (0) 3.2 1.9	34 (21.0) 89 (54.9) 34 (21.0) 5 (3.1) 4.1 2.8	49 (23.3) 117 (55.7) 39 (18.6) 5 (2.4) 3.9 2.7
身長 (cm)	平均 標準偏差	95.3 15.9	101.5 19.6	100.1 19.0
体重 (kg)	10 未満 10 以上 20 未満 20 以上 30 未満 30 以上 平均 標準偏差	10 (20.8) 31 (64.6) 6 (12.5) 1 (2.1) 14.6 5.3	14 (8.6) 108 (66.7) 29 (17.9) 11 (6.8) 17.4 8.6	24 (11.4) 139 (66.2) 35 (16.7) 12 (5.7) 16.8 8.0
投与開始時の 入院・外来の別	入院 外来	27 (56.3) 21 (43.8)	0 (0) 162 (100)	27 (12.9) 183 (87.1)
感染症重症度	軽症 中等症 重症	12 (25.0) 36 (75.0) 0 (0)	— 81 (50.0) 81 (50.0)	12 (5.7) 117 (55.7) 81 (38.6)
基礎疾患・合併症	なし あり	18 (37.5) 30 (62.5)	35 (21.6) 127 (78.4)	53 (25.2) 157 (74.8)
感染症に及ぼす 影響の程度	軽度 中等度 重度	17 (35.4) 12 (25.0) 1 (2.1)	48 (29.6) 70 (43.2) 9 (5.6)	65 (31.0) 82 (39.0) 10 (4.8)
既往歴	なし あり	31 (64.6) 17 (35.4)	147 (90.7) 15 (9.3)	178 (84.8) 32 (15.2)
薬剤アレルギー既往歴	なし あり	47 (97.9) 1 (2.1)	159 (98.1) 3 (1.9)	206 (98.1) 4 (1.9)
薬剤以外のアレルギー 既往歴	なし あり	31 (64.6) 17 (35.4)	124 (76.5) 38 (23.5)	155 (73.8) 55 (26.2)
投与開始時の併用薬剤	なし あり	1 (2.1) 47 (97.9)	83 (51.2) 79 (48.8)	84 (40.0) 126 (60.0)
投与開始時の併用療法	なし あり	14 (29.2) 34 (70.8)	161 (99.4) 1 (0.6)	175 (83.3) 35 (16.7)
治験薬投与直前の 抗菌薬投与	なし あり	30 (62.5) 18 (37.5)	104 (64.2) 58 (35.8)	134 (63.8) 76 (36.2)

患者数 (構成割合%)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 3 より抜粋, 改変)

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.3-2 患者調査 (2005 年 10 月)

疾病分類	推計患者数総数 (名)	小児 (0～14 歳) 推計患者数 (名)		
		入院	外来	合計
肺炎	42800	1900	2000	3900
中耳炎	50500	100	25300	25400

推計患者数調査は 10 月に実施

(厚生労働省 平成 17 年患者調査報告)

表 2.7.3.3-3 ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 感染症 (2005 年)

年齢	報告数 (No. of cases)	定点当たり ^{a)} (/sentinel)
0 歳	843	1.79
1～4 歳	2922	6.20
5～9 歳	401	0.85
10～14 歳	56	0.12
小児合計	4222	8.96
15～69 歳	938	1.99
70 歳以上	1073	2.28
合計	6233	13.23

a) 関係医師会などの協力を得て選定した定点 (医療機関) からの報告数

(国立感染症研究所感染症情報センター 感染症発生動向調査事業年報 2007)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 試験結果

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の結果一覧を表 2.7.3.3-4 に示した。

投与終了時又は中止時の有効率は小児肺炎試験で 100% (48/48 名), 小児中耳炎試験で 96.9% (157/162 名) であり, とともに良好であった。

投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率は小児肺炎試験で 63.9% (23/36 名), 小児中耳炎試験で 98.8% (84/85 名), 菌消失率は小児肺炎試験で 70.9% (39/55 株), 小児中耳炎試験で 99.0% (97/98 株) であった。小児肺炎試験の菌消失率は小児中耳炎試験より低かった。

表 2.7.3.3-4 有効性試験の結果

試験名	小児肺炎試験	小児中耳炎試験
治療群	1 回 4 又は 6 mg/kg 1 日 2 回経口投与	1 回 4 又は 6 mg/kg 1 日 2 回経口投与
解析対象例数/投与症例数	48/63	162/172
主要評価項目		
投与終了時又は中止時の有効率	100% (48/48 名)	96.9% (157/162 名)
副次評価項目		
投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率	63.9% (23/36 名)	98.8% (84/85 名)
投与終了時又は中止時の菌消失率	全体 70.9% (39/55 株) <i>S. aureus</i> 1/1 株 <i>S. pneumoniae</i> 45.5% (10/22 株) <i>M. (B) catarrhalis</i> 5/5 株 <i>H. influenzae</i> 85.2% (23/27 株)	全体 99.0% (97/98 株) <i>S. aureus</i> 1/1 株 <i>S. pyogenes</i> 4/5 株 <i>S. pneumoniae</i> 100% (39/39 株) <i>M. (B) catarrhalis</i> 100% (9/9 株) <i>H. influenzae</i> 100% (43/43 株) <i>P. aeruginosa</i> 1/1 株
投与 3 日後の菌消失率	全体 78.2% (43/55 株)	全体 96.8% (60/62 株)
投与 7 日後の菌消失率		全体 96.6% (85/88 株)

(添付資料 5.3.5.2.1 の 11.1 及び 11.4, 5.3.5.2.2 の 11.1 及び 11.4 参照)

3.2.2 T-3262 錠との比較

小児肺炎試験及び T-3262 錠初回申請時の肺炎試験成績を表 2.7.3.3-5 に、小児中耳炎試験及び T-3262 錠初回申請時の中耳炎試験成績を表 2.7.3.3-6 に示した (CTD1.13 の T-3262 錠承認時概要 参照)。

T-3262 細粒を用いた小児の試験と T-3262 錠を用いた成人の試験では、判定方法、実施時期及び原因菌種が異なっているが、大まかな比較は可能であると考えた。小児では、成人と異なり、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B) catarrhalis* の 3 菌種で原因菌のほぼすべてを占めていた。

(1) 肺炎

T-3262 錠を用いた比較試験での細菌性肺炎の有効率は 81.4% (35/43 名)、一般臨床試験での肺炎の有効率は 90.2% (111/123 名) であったのに対し、T-3262 細粒を用いた小児肺炎試験での細菌性肺炎の有効率は 100% (48/48 名) であった。また、T-3262 錠を用いた比較試験での菌消失率は 78.6% (66/84 株)、一般臨床試験の慢性気管支炎での菌消失率は 84.2% (123/146 株) であったのに対し、T-3262 細粒を用いた小児肺炎試験での菌消失率は 70.9% (39/55 名) であった。小児肺炎試験で菌消失率が低かったのは、細菌学的検査に用いた検査材料が成人と小児で異なっていたことが要因と考えた。

表 2.7.3.3-5 小児肺炎試験及び T-3262 錠初回申請時の肺炎試験成績

試験名	小児肺炎試験	T-3262 錠初回申請時	
		比較試験 (呼吸器感染症試験)	一般臨床試験 (呼吸器感染症)
対象	小児の細菌性肺炎	細菌性肺炎 慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、その他慢性呼吸器疾患の二次感染	肺炎 上気道炎、咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性気道感染症、慢性呼吸器疾患の二次感染、その他の呼吸器感染症
試験薬剤 及び 投与方法	T-3262 細粒 トスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg (上限：トスフロキサシンとして 120 又は 180 mg) ^{a)} 1 日 2 回経口投与	T-3262 錠 450 mg 分 3 (トスフロキサシンとして 306 mg 分 3) 経口投与	T-3262 錠 150～1350 mg/day (トスフロキサシンとして 102～918 mg/day) [常用：450 mg 分 3 (トスフロキサシンとして 306 mg 分 3)] 経口投与
投与期間	最長 14 日間	14 日間	4～14 日 (85.5%)、最長 92 日 ^{b)}
患者背景	男性/女性：28/20 年齢：3.2±1.9 歳 (1～8) 重症度 (重/中/軽)：0/36/12		男性/女性：463/453 ^{c)} 年齢：49.5±19.0 歳 (15-19～90 以上) ^{b)} 重症度 (重/中/軽)：26/475/360 ^{c)}
有効率	細菌性肺炎 100% (48/48 名)	細菌性肺炎 81.4% (35/43 名)	肺炎 90.2% (111/123 名)
	投与量別		1 日投与量別
	4 mg/kg 100% (30/30 名) 6 mg/kg 100% (18/18 名)		300 mg 分 2 89.3% (25/28 名) 450 mg 分 3 88.7% (63/71 名)
菌消失率	全体 70.9% (39/55 株)	全体 78.6% (66/84 株)	慢性気管支炎 84.2% (123/146 株)
	<i>S. aureus</i> 1/1 株	<i>S. aureus</i> 4/5 株	<i>S. aureus</i> 84.6% (11/13 株)
	<i>S. pneumoniae</i> 45.5% (10/22 株)	<i>S. pneumoniae</i> 81.0% (17/21 株)	<i>S. pneumoniae</i> 88.9% (24/27 株)
	<i>M. (B) catarrhalis</i> 5/5 株	<i>M. (B) catarrhalis</i> 100% (7/7 株)	<i>M. (B) catarrhalis</i> 100% (13/13 株)
	<i>H. influenzae</i> 85.2% (23/27 株)	<i>P. aeruginosa</i> 14.3% (2/14 株) <i>H. influenzae</i> 96.6% (28/29 株)	<i>H. influenzae</i> 98.1% (53/54 株)

a) 試験開始時から試験実施計画書変更までの上限は、トスフロキサシンとして 204 mg

b) 内科、泌尿器科、産婦人科、外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科で実施された一般臨床試験のデータ

c) 内科で実施された一般臨床試験のデータ

(2) 中耳炎

T-3262 錠を用いた比較試験での急性化膿性中耳炎の有効率は 82.9% (29/35 名)、一般臨床試験での急性中耳炎の有効率は 73.9% (17/23 名) であったのに対し、T-3262 細粒を用いた小児中耳炎試験での急性細菌性中耳炎の有効率は 96.9% (157/162 名) であった。また、T-3262 錠を用いた比較試験での菌消失率は 70.5% (79/112 株)、一般臨床試験での菌消失率は 86.3 (69/80 株)～93.3% (111/119 株) であったのに対し、T-3262 細粒を用いた小児中耳炎試験での菌消失率は 99.0% (97/98 株) であった。

表 2.7.3.3-6 小児中耳炎試験及び T-3262 錠初回申請時の中耳炎試験成績

試験名	小児中耳炎試験	T-3262 錠初回申請時	
		比較試験 (中耳炎試験)	一般臨床試験 (耳鼻科領域感染症)
対象	小児の急性細菌性中耳炎	急性化膿性中耳炎 慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中耳炎 (急性, 慢性, 慢性的急性増悪), 外耳炎, 副鼻腔炎 (急性, 慢性, 慢性的急性増悪), 化膿性唾液腺炎
試験薬剤 及び 投与方法	T-3262 細粒 トスフロキサシンとして 1 回 4 又は 6 mg/kg (上限: トスフロキサシンと して 120 又は 180 mg) ^{a)} 1 日 2 回経口投与	T-3262 錠 450 mg 分 3 (トスフロキサシンと して 306 mg 分 3) 経口投与	T-3262 錠 225～450 mg/day (トスフロキサシン として 153～306 mg/day) [繁用: 450 mg 分 3 (トスフロキサシン として 306 mg 分 3), 300 mg 分 2 (ト スフロキサシンとして 204 mg 分 2)] 経口投与
投与期間	最長 14 日間	7 日間	4～14 日 (85.5%), 最長 92 日 ^{b)}
患者背景	男性/女性: 103/59 年齢: 4.1±2.8 歳 (1～14) 重症度 (重/中): (81/81)		男性/女性: 129/158 ^{c)} 年齢: 49.5±19.0 歳 (15-19～80-89) ^{b)} 重症度 (重/中/軽): 20/232/35 ^{c)}
有効率	急性細菌性中耳炎 96.9% (157/162 名) 投与量別 4 mg/kg 97.7% (125/128 名) 6 mg/kg 94.1% (32/34 名)	急性化膿性中耳炎 82.9% (29/35 名)	急性中耳炎 73.9% (17/23 名) 1 日投与量別 300 mg 分 2 57.1% (8/14 名) 450 mg 分 3 100% (9/9 名)
菌消失率	全体 99.0% (97/98 株) <i>S. aureus</i> 1/1 株 <i>S. pyogenes</i> 4/5 株 <i>S. pneumoniae</i> 100% (39/39 株) <i>M. (B) catarrhalis</i> 100% (9/9 株) <i>H. influenzae</i> 100% (43/43 株) <i>P. aeruginosa</i> 1/1 株	全体 70.5% (79/112 株) ^{s)} <i>S. aureus</i> 71.2% (37/52 株) CNS 71.4% (10/14 株) <i>S. pneumoniae</i> 2/2 株 <i>H. influenzae</i> 1/1 株 <i>P. aeruginosa</i> 52.9% (9/17 株)	1 日投与量別 300 mg 分 2 86.3% (69/80 株) 450 mg 分 3 93.3% (111/119 株)

a) 治験開始時から治験実施計画書変更までの上限は、トスフロキサシンとして 204 mg

b) 内科, 泌尿器科, 産婦人科, 外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 口腔外科で実施された一般臨床試験のデータ

c) 耳鼻咽喉科で実施された一般臨床試験のデータ

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 背景因子別臨床効果

部分集団の有効性の比較を表 2.7.3.6-1 に示した。そのうち、主な部分集団の有効性の比較を表 2.7.3.3-7 に示した。

表 2.7.3.3-7 主な部分集団の有効性の比較

項目	水準／ 要約統計量	小児肺炎試験			小児中耳炎試験		
		L群 ^{a)}	H群 ^{a)}	合計	L群	H群	合計
年齢 (歳)	1	100 (11/11)	(4/4)	100 (15/15)	96.4 (27/28)	100 (6/6)	97.1 (33/34)
	2 以上 5 以下	100 (16/16)	100 (12/12)	100 (28/28)	98.5 (65/66)	100 (23/23)	98.9 (88/89)
	6 以上 11 以下	(3/3)	(2/2)	(5/5)	96.6 (28/29)	(3/5)	91.2 (31/34)
	12 以上 15 以下	—	—	—	(5/5)	—	(5/5)
体重 (kg)	10 未満	100 (7/7)	(3/3)	100 (10/10)	91.7 (11/12)	(2/2)	92.9 (13/14)
	10 以上 20 未満	100 (19/19)	100 (12/12)	100 (31/31)	98.8 (79/80)	100 (28/28)	99.1 (107/108)
	20 以上 30 未満	(3/3)	(3/3)	100 (6/6)	96.0 (24/25)	(2/4)	89.7 (26/29)
	30 以上	(1/1)	—	(1/1)	100 (11/11)	—	100 (11/11)
投与開始時の 入院・外来の別	入院	100 (17/17)	100 (10/10)	100 (27/27)	—	—	—
	外来	100 (13/13)	100 (8/8)	100 (21/21)	97.7 (125/128)	94.1 (32/34)	96.9 (157/162)
感染症重症度	軽症	100 (10/10)	(2/2)	100 (12/12)	—	—	—
	中等症	100 (20/20)	100 (16/16)	100 (36/36)	98.8 (79/80)	(1/1)	98.8 (80/81)
	重症	—	—	—	95.8 (46/48)	93.9 (31/33)	95.1 (77/81)
治験薬投与直前 の抗菌薬投与	なし	100 (21/21)	100 (9/9)	100 (30/30)	97.7 (86/88)	93.8 (15/16)	97.1 (101/104)
	あり	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (18/18)	97.5 (39/40)	94.4 (17/18)	96.6 (56/58)

有効率 (著効及び有効患者数/該当患者数)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 4 より抜粋, 改変)

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(1) 年齢別

小児肺炎試験では、いずれの年齢区分でも有効率は 100%であった。小児中耳炎試験の年齢別有効率は、1 歳では 97.1% (33/34 名)、2 歳以上 5 歳以下では 98.9% (88/89 名)、6 歳以上 11 歳以下では 91.2% (31/34 名)、12 歳以上 15 歳以下では 5/5 であった。小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、年齢による有効率の違いはなかった。

(2) 体重別

小児肺炎試験では、いずれの体重区分でも有効率は 100%であり、体重による有効率の違いはなかった。小児中耳炎試験の体重別有効率は、10 kg 未満では 92.9% (13/14 名)、10 kg 以上 20 kg 未満では 99.1% (107/108 名)、20 kg 以上 30 kg 未満では 89.7% (26/29 名)、30 kg 以上では 100% (11/11 名) であり、体重による大きな違いはみられなかった。

(3) 入院・外来別

小児肺炎試験では、投与開始時が入院、外来の患者の有効率はいずれも 100%であり、入院・外来による有効率の違いはなかった。小児中耳炎試験ではすべての患者が投与開始時に外来であり、有効率は 96.9% (157/162 名) であった。

(4) 感染症重症度別

小児肺炎試験では感染症重症度によらず有効率は 100%であった。小児中耳炎試験の感染症重症度別有効率は、中等症では 98.8% (80/81 名)、重症では 95.1% (77/81 名) であった。小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、感染症重症度による有効率の違いはなかった。

(5) 治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無別

小児肺炎試験では、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無によらず有効率は100%であった。治験薬投与直前に抗菌薬が投与された18名のうち、単剤投与ではマクロライド系抗菌薬が投与された患者(11名)が最も多かった(表2.7.3.3-8 参照)。

小児中耳炎試験では、治験薬投与直前の抗菌薬投与が「あり」の患者の有効率は96.6%(56/58名)、「なし」では97.1%(101/104名)であった。治験薬投与直前に抗菌薬が投与された58名のうち、単剤投与ではセフェム系抗菌薬が投与された患者(16名)が最も多かった(表2.7.3.3-9 参照)。

小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無による有効率の違いはなかった。

表 2.7.3.3-8 治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者の臨床効果 (小児肺炎試験)

系統	該当患者数	臨床効果				有効率 ^{a)} (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
ペニシリン系	1	1	0	0	0	[1/1]
セフェム系	2	2	0	0	0	[2/2]
マクロライド系	11	6	5	0	0	100
その他 ^{b)}	2	2	0	0	0	[2/2]
2剤以上	2	1	1	0	0	[2/2]

該当患者：治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者 (添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.3g より抜粋，改変)

a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100

b) 上記系統，カルバペネム系，アミノグリコシド系，テトラサイクリン系及びキノロン系以外の系統

表 2.7.3.3-9 治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者の臨床効果 (小児中耳炎試験)

系統	該当患者数	臨床効果				有効率 ^{a)} (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
ペニシリン系	11	9	2	0	0	100
セフェム系	16	12	4	0	0	100
マクロライド系	5	5	0	0	0	[5/5]
キノロン系	1	0	1	0	0	[1/1]
その他 ^{b)}	2	1	1	0	0	[2/2]
2剤以上	23	19	2	2	0	91.3

該当患者：治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者 (添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.3h より抜粋，改変)

a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100

b) 上記系統，カルバペネム系，アミノグリコシド系及びテトラサイクリン系以外の系統

3.3.2 原因菌別臨床効果

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果を表 2.7.3.3-10 に示した。

原因菌別の有効率は、単独菌感染で 98.9% (93/94 名)、複数菌感染で 96.4% (27/28 名) であった。無効の患者はなかったが、やや有効であったのは、*S. pyogenes* の単独菌感染患者 1 名及び PSSP + BLNAS の複数菌感染患者 1 名であった。

表 2.7.3.3-10 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

原因菌	著効			有効			やや有効			無効			全体	有効率 ^{a)} (%)
	合計 (名)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	合計 (名)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	合計 (名)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	合計 (名)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験		
単独菌感染	67	9	58	26	13	13	1	0	1	0	0	0	94	98.9
好気性グラム陽性菌	29	3	26	10	3	7	1	0	1	0	0	0	40	97.5
<i>S. pyogenes</i>	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	3	[2/3]
<i>S. pneumoniae</i>	28	3	25	9	3	6	0	0	0	0	0	0	37	100
PSSP	12	1	11	3	1	2	0	0	0	0	0	0	15	100
PISP	13	1	12	5	2	3	0	0	0	0	0	0	18	100
PRSP	3	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	4	[4/4]
好気性グラム陰性菌	38	6	32	16	10	6	0	0	0	0	0	0	54	100
<i>M. (B) catarrhalis</i>	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
<i>H. influenzae</i>	36	6	30	14	10	4	0	0	0	0	0	0	50	100
BLNAS	24	3	21	12	8	4	0	0	0	0	0	0	36	100
BLNAR	9	3	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	100
BLPAR	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
BLPACR	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
複数菌感染	20	12	8	7	3	4	1	0	1	0	0	0	28	96.4
MSSA + <i>S. pyogenes</i>	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
<i>S. pyogenes</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PSSP + BLNAS	1	0	1	3	2	1	1	0	1	0	0	0	5	[4/5]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
PISP + BLNAS	4	3	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	6	100
PISP + BLNAR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PRSP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PRSP + BLNAS	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
PRSP + BLNAR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
<i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAS	2	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
MSSA + PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PSSP + <i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAS	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PISP + PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]
PISP + <i>M. (B) catarrhalis</i> + BLNAR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 該当患者数 × 100

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 5 より抜粋, 改変)

ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

3.3.3 菌の消長

(1) 菌の消長

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の投与終了時又は中止時の菌の消長を表 2.7.3.3-11 に、投与量別菌消失率を表 2.7.3.3-12 に示した。

両試験で分離された原因菌は 154 株 (好気性グラム陽性菌：68 株，好気性グラム陰性菌：86 株) であった。全体の菌消失率は 88.9% (136/153 株)，好気性グラム陽性菌では 80.9% (55/68 株)，好気性グラム陰性菌では 95.3% (81/85 株) であった。また，*S. pneumoniae* の菌消失率は 80.3% (49/61 株) であり，PSSP は 90.5% (19/21 株)，PISP は 74.2% (23/31 株)，PRSP は 77.8% (7/9 株) であった。*H. influenzae* の菌消失率は 94.3% (66/70 株) であり，BLNAS は 94.3% (50/53 株)，BLNAR は 91.7% (11/12 株)，BLPAR は 3/3 株，BLPACR は 2/2 株であった。

存続と判定された原因菌は，小児肺炎試験では *S. pneumoniae* 12 株 (PSSP 2 株，PISP 8 株，PRSP 2 株) 及び *H. influenzae* 4 株 (BLNAS 3 株，BLNAR1 株)，小児中耳炎試験では *S. pyogenes* 1 株であった (3.4 存続菌 参照)。

投与量別菌消失率は，4 mg/kg 群では 92.6% (100/108 株)，6 mg/kg 群では 80.0% (36/45 株) であった。

表 2.7.3.3-11 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	消失			存続			不明			全体	菌消失率 ^{a)} (%)
	合計 (株)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	合計 (株)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験	合計 (株)	小児 肺炎 試験	小児 中耳炎 試験		
全体	136	39	97	17	16	1	1	1	0	154	88.9
好気性グラム陽性菌	55	11	44	13	12	1	0	0	0	68	80.9
<i>S. aureus</i>	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
MSSA	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
<i>S. pyogenes</i>	4	0	4	1	0	1	0	0	0	5	[4/5]
<i>S. pneumoniae</i>	49	10	39	12	12	0	0	0	0	61	80.3
PSSP	19	3	16	2	2	0	0	0	0	21	90.5
PISP	23	4	19	8	8	0	0	0	0	31	74.2
PRSP	7	3	4	2	2	0	0	0	0	9	77.8
好気性グラム陰性菌	81	28	53	4	4	0	1	1	0	86	95.3
<i>M. (B) catarrhalis</i>	14	5	9	0	0	0	0	0	0	14	100
<i>H. influenzae</i>	66	23	43	4	4	0	1	1	0	71	94.3
BLNAS	50	16	34	3	3	0	1	1	0	54	94.3
BLNAR	11	5	6	1	1	0	0	0	0	12	91.7
BLPAR	3	2	1	0	0	0	0	0	0	3	[3/3]
BLPACR	2	0	2	0	0	0	0	0	0	2	[2/2]
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	[1/1]

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。

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 6 より抜粋，改変)

表 2.7.3.3-12 投与量別菌消失率

原因菌	L群 ^{a)}	H群 ^{a)}	合計
全体	92.6% (100/108)	80.0% (36/45)	88.9% (136/153)
好気性グラム陽性菌	86.0% (37/43)	72.0% (18/25)	80.9% (55/68)
<i>S. aureus</i>	(1/1)	(1/1)	(2/2)
MSSA	(1/1)	(1/1)	(2/2)
<i>S. pyogenes</i>	(3/3)	(1/2)	(4/5)
<i>S. pneumoniae</i>	84.6% (33/39)	72.7% (16/22)	80.3% (49/61)
PSSP	100% (13/13)	75.0% (6/8)	90.5% (19/21)
PISP	76.2% (16/21)	70.0% (7/10)	74.2% (23/31)
PRSP	(4/5)	(3/4)	77.8% (7/9)
好気性グラム陰性菌	96.9% (63/65)	90.0% (18/20)	95.3% (81/85)
<i>M. (B) catarrhalis</i>	100% (11/11)	(3/3)	100% (14/14)
<i>H. influenzae</i>	96.2% (51/53)	88.2% (15/17)	94.3% (66/70)
BLNAS	95.1% (39/41)	91.7% (11/12)	94.3% (50/53)
BLNAR	100% (9/9)	(2/3)	91.7% (11/12)
BLPAR	(3/3)	—	(3/3)
BLPACR	—	(2/2)	(2/2)
<i>P. aeruginosa</i>	(1/1)	—	(1/1)

菌消失率 (消失株数/消失及び存続株数)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 7 より抜粋, 改変)

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

(2) MIC 別菌の消長

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の両試験で分離された原因菌の MIC 別菌の消長を表 2.7.3.3-13 に示した。

両試験で分離された 154 株のうち, 147 株が MIC 0.12 µg/mL 以下であり, その累積菌消失率は 85.6% (131/153 株) であった。

表 2.7.3.3-13 MIC 別菌の消長

	MIC (μg/mL)									不明
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
原因菌株数 (154 株) ^{a)}	107 ^{a)}	40	3	3		1				
菌の消長 (消失)	99	32	2	2		1				
消失株数／消失及び存続株数	99/106	32/40	2/3	2/3		1/1				
菌消失率 (%)	93.4	80.0	2/3	2/3		1/1				
累積菌消失率 (%)	64.7	85.6	86.9	88.2	88.2	88.9	88.9	88.9	88.9	

菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

累積菌消失率 = 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

ただし, 分母が 5 以下の場合には分数表示とした。

空欄は該当データなし

a) 消長不明の菌 1 株を含む

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 8 より抜粋, 改変)

(3) 年齢別菌消失率

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の年齢別菌消失率を表 2.7.3.3-14 に示した。

年齢別菌消失率は、1 歳では 83.0% (39/47 株)、2 歳以上 5 歳以下では 90.9% (80/88 株)、6 歳以上 11 歳以下では 93.3% (14/15 株)、12 歳以上 15 歳以下では 3/3 であった。

表 2.7.3.3-14 年齢別菌消失率

原因菌	年齢 (歳)				合計
	1	2 以上 5 以下	6 以上 11 以下	12 以上 15 以下	
全体	83.0% (39/47)	90.9% (80/88)	93.3% (14/15)	(3/3)	88.9% (136/153)
好気性グラム陽性菌	64.7% (11/17)	84.6% (33/39)	90.0% (9/10)	(2/2)	80.9% (55/68)
<i>S. aureus</i>	—	(2/2)	—	—	(2/2)
MSSA	—	(2/2)	—	—	(2/2)
<i>S. pyogenes</i>	(1/1)	(2/2)	(1/2)	—	(4/5)
<i>S. pneumoniae</i>	62.5% (10/16)	82.9% (29/35)	100% (8/8)	(2/2)	80.3% (49/61)
PSSP	(2/3)	92.3% (12/13)	(4/4)	(1/1)	90.5% (19/21)
PISP	63.6% (7/11)	75.0% (12/16)	(3/3)	(1/1)	74.2% (23/31)
PRSP	(1/2)	83.3% (5/6)	(1/1)	—	77.8% (7/9)
好気性グラム陰性菌	93.3% (28/30)	95.9% (47/49)	(5/5)	(1/1)	95.3% (81/85)
<i>M. (B) catarrhalis</i>	100% (7/7)	(5/5)	(1/1)	(1/1)	100% (14/14)
<i>H. influenzae</i>	90.9% (20/22)	95.5% (42/44)	(4/4)	—	94.3% (66/70)
BLNAS	92.3% (12/13)	94.4% (34/36)	(4/4)	—	94.3% (50/53)
BLNAR	85.7% (6/7)	(5/5)	—	—	91.7% (11/12)
BLPAR	(2/2)	(1/1)	—	—	(3/3)
BLPACR	—	(2/2)	—	—	(2/2)
<i>P. aeruginosa</i>	(1/1)	—	—	—	(1/1)

菌消失率 (消失株数/消失及び存続株数)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 43 より抜粋, 改変)

3.3.4 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の遺伝子解析及び有効性

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の両試験で分離された *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の遺伝子変異型別有効率及び菌消失率を表 2.7.3.3-15 に示した。

(1) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 61 株のうち、*pbp*遺伝子変異なしは 9.8% (6/61 株)、*pbp*遺伝子変異ありは 90.2% (55/61 株)で、*pbp*遺伝子変異ありの 55 株の内訳は、1 変異株 15 株、2 変異株 15 株、3 変異株 25 株 であった。また、マクロライド耐性遺伝子なしは 6.6% (4/61 株)、マクロライド耐性遺伝子ありは 93.4% (57/61 株) で、マクロライド耐性遺伝子ありの 57 株の内訳は、1 変異株が 47 株、2 変異株が 10 株であった。1998～2000 年に調査された *S. pneumoniae* 1945 株の遺伝子解析結果は、*pbp*遺伝子変異なしは 15.6% (304/1945 株)、*pbp*遺伝子変異ありは 84.4% (1641/1945 株) で、マクロライド耐性遺伝子なしは 22.1% (429/1945 株)、マクロライド耐性遺伝子ありは 77.9% (1516/1945 株) であった⁹⁾。今回の臨床試験及び 1998～2000 年の調査結果とも、遺伝子解析を実施した菌の大部分が*pbp*遺伝子変異あり、マクロライド耐性遺伝子ありであった。

pbp 遺伝子の変異、マクロライド耐性遺伝子の有無にかかわらず、有効率は 92.3～100%と

良好であった。また、菌消失率は、*pbp* 遺伝子の変異なしでは 83.3% (5/6 株)、*pbp* 遺伝子の 1 変異株では 86.7% (13/15 株)、2 変異株では 73.3% (11/15 株)、3 変異株では 80.0% (20/25 株) であり、マクロライド耐性遺伝子なしでは 4/4 株、マクロライド耐性遺伝子の 1 変異株では 76.6% (36/47 株)、2 変異株では 90.0% (9/10 株) であった。*pbp* 遺伝子の変異、マクロライド耐性遺伝子の有無による大きな違いはなかった。

(2) *H. influenzae*

H. influenzae 71 株のうち、*pbp* 遺伝子変異なしは 35.2% (25/71 株)、*pbp* 遺伝子変異ありは 64.8% (46/71 株) であった。*pbp* 遺伝子変異ありの 46 株の内訳は、1 変異株 13 株、2 変異株 33 株であった。

pbp 遺伝子の変異の有無に関わらず、有効率は 97.0～100%、菌消失率は 92.0～100%と良好であった。

表 2.7.3.3-15 遺伝子変異型別有効率及び菌消失率

<*S. pneumoniae*>

<i>pbp</i> 遺伝子変異型	該当株数 (構成割合)	著効・ 有効株数	有効率 ^{a)} (%)	消失 株数	消失株数／ 消失及び存続株数	菌消失率 ^{b)} (%)
変異なし	6 (9.8%)	6	100	5	5/6	83.3
<i>pbp1a</i>	—	—	—	—	—	—
<i>pbp2x</i>	13 (21.3%)	12	92.3	11	11/13	84.6
<i>pbp2b</i>	2 (3.3%)	2	[2/2]	2	2/2	[2/2]
<i>pbp1a</i> + <i>pbp2x</i>	5 (8.2%)	5	[5/5]	4	4/5	[4/5]
<i>pbp1a</i> + <i>pbp2b</i>	—	—	—	—	—	—
<i>pbp2x</i> + <i>pbp2b</i>	10 (16.4%)	10	100	7	7/10	70.0
<i>pbp1a</i> + <i>pbp2x</i> + <i>pbp2b</i>	25 (41.0%)	25	100	20	20/25	80.0

<*S. pneumoniae*>

マクロライド 耐性遺伝子変異型	該当株数 (構成割合)	著効・ 有効株数	有効率 ^{a)} (%)	消失 株数	消失株数／ 消失及び存続株数	菌消失率 ^{b)} (%)
変異なし	4 (6.6%)	4	[4/4]	4	4/4	[4/4]
<i>mefA</i>	16 (26.2%)	15	93.8	12	12/16	75.0
<i>ermB</i>	31 (50.8%)	31	100	24	24/31	77.4
<i>mefA</i> + <i>ermB</i>	10 (16.4%)	10	100	9	9/10	90.0

<*H. influenzae*>

<i>pbp</i> 遺伝子変異型	該当株数 (構成割合)	著効・ 有効株数	有効率 ^{a)} (%)	消失 株数	消失株数／ 消失及び存続株数	菌消失率 ^{b)} (%)
変異なし	25 (35.2%)	25	100	23	23/25	92.0
<i>pbp3-1</i>	12 (16.9%)	12	100	12	12/12	100
<i>pbp3-2</i>	1 (1.4%)	1	[1/1]	1	1/1	[1/1]
<i>pbp3-1</i> + <i>pbp3-2</i>	33 (46.5%)	32	97.0	30	30/32	93.8

a) 有効率＝著効及び有効株数／該当株数×100

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 9 及び表 10 より抜粋，改変)

b) 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。

3.3.5 多剤非感受性 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する有効性

2種類以上の系統別抗菌薬に非感受性 (MIC: LVFX ≥ 4 , CDTR ≥ 0.25 , CVA/AMPC (1:2) 及びCVA/AMPC (1:14) ≥ 4 , AZM ≥ 1)^{10, 11)}を示す*S. pneumoniae*を多剤非感受性*S. pneumoniae*, 2種類以上の系統別抗菌薬に非感受性 (MIC: LVFX ≥ 4 , CDTR ≥ 0.25 , CVA/AMPC (1:2) 及びCVA/AMPC (1:14) ≥ 8 , AZM ≥ 8)^{10, 11)}を示す*H. influenzae*を多剤非感受性*H. influenzae*と規定し, 小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で収集した*S. pneumoniae* 61 株及び*H. influenzae* 71 株に対して, 対照薬とともにMIC測定及び遺伝子解析を行い, 更にその有効率及び菌消失率について検討した。

多剤非感受性 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する有効性をそれぞれ表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に示した。

多剤非感受性 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を原因菌とした患者の有効率はそれぞれ 97.4% (38/39 名) 及び 100% (16/16 名) であった。

多剤非感受性 *S. pneumoniae* に対するトスフロキサシンの MIC は $\leq 0.06 \sim 0.25$ $\mu\text{g/mL}$, 投与終了時又は中止時の菌消失率は 79.5% (31/39 株), 多剤非感受性 *H. influenzae* に対する MIC は ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$, 投与終了時又は中止時の菌消失率は 93.3% (14/15 株) であり, 多剤非感受性菌に対してもトスフロキサシンの MIC は低く, 菌消失率も良好であった。

なお, 本治験で原因菌として分離された多剤非感受性 *S. pneumoniae* に対する小児で既承認のノルフロキサシンの MIC 2~16 $\mu\text{g/mL}$ に対し, トスフロキサシンの MIC は $\leq 0.06 \sim 0.25$ $\mu\text{g/mL}$ であった。また, 多剤非感受性 *H. influenzae* に対するノルフロキサシン及びトスフロキサシンの MIC はともに ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。

3.4 存続菌

(1) 存続菌

原因菌が存続した症例の一覧を表 2.7.3.6-4 に示した。

単独菌感染では PSSP 2 株, PISP 1 株, BLNAR 1 株, *S. pyogenes* 1 株の計 5 株が存続し, 複数菌感染では PISP 7 株, PRSP 2 株, BLNAS 3 株の計 12 株が存続した。

小児中耳炎試験で原因菌が存続したのは *S. pyogenes* 1 株 (MIC: 0.5 µg/mL) のみであり, 本患者の臨床効果はやや有効であった。その他の存続菌は小児肺炎試験の 13 名の患者から分離されたが, これらの患者の臨床効果はすべて著効又は有効であった。

小児肺炎試験で原因菌が存続した 13 名の患者背景は, 年齢別では 1 歳が 7 名, 2 歳以上 5 歳以下が 6 名, 投与量別では 4 mg/kg 投与が 6 名, 6 mg/kg 投与が 7 名であり, 感染症重症度の内訳は, 軽症が 4 名, 中等症が 9 名であった。

治験薬投与終了から投与終了 2 週間後までに対象疾患に関連する症状と考えられる有害事象が, 原因菌存続症例 13 名中 6 名に 8 件発現した。有害事象の内訳は, 上気道の炎症 (投与終了 5, 8, 10 日後) が 3 名に 3 件, 発熱 (投与終了 2, 7 日後) 及び扁桃炎 (投与終了 11 日後) が 1 名に 3 件, 鼻咽頭炎 (投与終了 10 日後) が 1 名に 1 件, 気管支炎 (投与終了 6 日後) が 1 名に 1 件であった。治験薬投与終了から投与終了 2 週間後までに対象疾患に関連する症状と考えられる有害事象が発現しなかった 7 名は, 投与終了時に原因菌は存続していたものの, 治療効果は十分であったと考えられる。

(2) 存続菌の投与前後におけるトスフロキサシンの感受性

小児肺炎試験では, 存続菌 16 株のうち, PSSP 1 株が投与前に比べて投与後で MIC が高かった (投与前: 0.25 µg/mL → 投与終了時: 8 µg/mL)。本菌が分離された患者は 1 歳の中等症の細菌性肺炎患者で, 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回, 10 日間投与された。発熱は投与 5 日後 (投与前: 39.4°C → 投与 5 日後: 37.0°C), 胸部雑音は投与 2 日後 (投与前: 「+」 → 投与 2 日後: 「-」) に改善したものの, 咳嗽が継続したため 10 日間投与され, 投与終了時の臨床効果は有効であった。PPK 解析により算出した本患者の C_{max} は 1.99 µg/mL, C_{min} は 0.46 µg/mL, AUC は 16.98 µg·hr/mL であり, PSSP に対する fAUC/MIC は 85.1 であった (添付資料 5.3.4.2 の表 11.4.3 参照) が, 投与 4 日後の夜の服薬状況が「全く飲めない」, 投与 5 日後の朝が「半分くらい」, 投与 6 日後の朝が「全く飲めない」であったことから, 治験薬投与期間中に一時的に血漿中薬物濃度が低下していた可能性があった。本菌に対するトスフロキサシンの感受性低下の原因は不明であるが, 投与終了時に分離された PSSP は菌交代によるものである可能性が否定できないものの, 血清型が投与前と投与終了時で同一であったため, 治験責任医師は同一菌の可能性が高いと判断した。

また, 小児中耳炎試験では, 存続菌は *S. pyogenes* 1 株のみであり, 投与前の MIC が 0.5 µg/mL, 投与終了時が 1 µg/mL であった。

(3) 検査材料別菌消失率

小児肺炎試験では、投与終了時又は中止時の菌消失率は 70.9% (39/55 株) であり、有効率 100% (48/48 名) との乖離がみられた。一方、小児中耳炎試験では、投与終了時又は中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株) であり、有効率 96.9% (157/162 名) との乖離はみられなかった。

小児肺炎試験で菌消失率と有効率の乖離がみられた要因として、細菌学的検査に用いた検査材料が考えられる。成人の肺炎を対象とした試験では喀痰を細菌学的検査の検査材料とすることが可能であるが、小児では喀痰を採取することは技術的に難しいため、小児肺炎試験では、喀痰の他に鼻咽頭ぬぐい液も検査材料とした。一方、小児中耳炎試験では、中耳分泌物の採取が小児からでも可能であることから中耳分泌物を検査材料とし、鼻咽腔ぬぐい液の菌消失率は参考データとした。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の投与終了時又は中止時の検査材料別菌消失率を表 2.7.3.3-16 に示した。

小児肺炎試験での菌消失率は、喀痰で 100% (7/7 株)、鼻咽頭ぬぐい液で 66.7% (32/48 株) であった。鼻咽腔粘液を検査材料とした場合に気道の常在菌が混入することが知られている^{6, 12)}こと、小児の細菌性肺炎の主要原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は小児上気道の常在細菌叢を形成する菌種でもある⁶⁾ことから、小児肺炎試験でも鼻咽頭ぬぐい液を検査材料とした際に、上気道の常在菌が混入した可能性がある^{と推察される}。他の小児用抗菌薬の臨床試験においても菌消失率と有効率の乖離がみられており、下気道感染症に対して臨床効果を認めても、上咽頭由来の菌の除菌は薬剤感受性や菌量にかかわらず容易ではないと報告されている¹³⁾。アジスロマイシン及びβ-ラクタム系薬 (スルタミシリン、セフジトレンピボキシル、セフカペンピボキシル) を用いた下気道感染症を対象とした試験では、アジスロマイシン群の臨床効果の有効率 100% (30/30 名)、β-ラクタム系薬群 90% (18/20 名) に対し、臨床効果が有効以上の患者では、上咽頭培養で分離された初回分離菌の菌消失率は、アジスロマイシン群で 76.5% (26/34 株)、β-ラクタム系薬群で 56.0% (14/25 株) であった¹³⁾。

また、小児中耳炎試験での菌消失率は、中耳分泌物で 99.0% (97/98 株)、鼻咽腔ぬぐい液で 77.4% (205/265 株) であった。小児肺炎試験、小児中耳炎試験の両試験で、鼻咽頭ぬぐい液又は鼻咽腔ぬぐい液の菌消失率が喀痰又は中耳分泌物より低かったことから、菌消失率と有効率の乖離は上気道由来の常在菌の混入が原因である可能性を示唆していると考えた。

表 2.7.3.3-16 投与終了時又は中止時の検査材料別菌消失率

試験名 検査材料	小児肺炎試験		小児中耳炎試験	
	喀痰	鼻咽頭ぬぐい液	中耳分泌物	鼻咽腔ぬぐい液 ^{b)}
菌消失率 ^{a)}	100% (7/7)	66.7% (32/48)	99.0% (97/98)	77.4% (205/265)

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 11 より抜粋, 改変)

b) 小児中耳炎試験の鼻咽腔ぬぐい液の菌消失率は参考データ

3.5 臨床効果が有効でなかった症例

小児肺炎試験では、すべての患者の臨床効果は著効又は有効であった。小児中耳炎試験では、臨床効果が無効の患者はなく、やや有効が5名であり、これらの患者の詳細を以下に示した。

(1) 症例番号 1771309 (女, 6 歳, 体重 21.5 kg, H 群, 外来)

投与期間 (投与回数): 14 日間 (26 回), 総投与量: 3354 mg

診断名 (重症度): 急性細菌性中耳炎 (重症)

過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴: 観察側 2 回, 非観察側なし

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度): 急性副鼻腔炎 (中等度)

投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果:

セフトロキシムプロキシセチル錠「TCK」(経口)/無効, フロモックス (経口)/無効

ロメフロン耳科用液 (点耳)/無効

投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果: なし

原因菌 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌 物量	中耳分泌 物性状
なし	判定不能	開始日	36.5	+	3+	+	3+	膿性
		3 日後	36.3	-	2+	+	-	なし
		7 日後	36.3	+	+	+	+	漿液性
		終了時	37.1	-	+	-	+	漿液性

(2) 症例番号 1771402 (男, 6 歳, 体重 23 kg, L 群, 外来)

投与期間 (投与回数): 8 日間 (16 回), 総投与量: 1472 mg

診断名 (重症度): 急性細菌性中耳炎 (中等症)

過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴: 観察側 1 回, 非観察側なし

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度): 急性副鼻腔炎 (中等度)

投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果: なし

投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果: なし

原因菌 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌 物量	中耳分泌 物性状
なし	判定不能	開始日	36.7	2+	2+	2+	3+	膿性
		3 日後	36.4	-	+	-	3+	粘膿性
		7 日後	36.5	-	+	-	2+	粘性
		終了時	36.4	-	+	-	2+	粘性

(3) 症例番号 1771806 (女, 1 歳, 体重 9 kg, L 群, 外来)

投与期間 (投与回数): 15 日間 (27 回), 総投与量: 972 mg

診断名 (重症度): 急性細菌性中耳炎 (重症)

過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴: 観察側なし, 非観察側なし

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度):

気管支喘息 (中等度), 鉄欠乏性貧血 (中等度), アレルギー性鼻炎疑い (中等度),
急性副鼻腔炎 (重度)

投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果:

メイアクト (経口)/無効, タリビッド耳科用 (点耳)/無効

投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果:

メイアクト (経口)/無効, タリビッド (点耳)/無効, クラバモックス (経口)/無効,
ミノマイシン (経口)/無効, パセトシン細粒 (経口)/無効, バクシダール小児用 (経口)/無効, ロセフィン (注射)/無効, フロモックス小児用 (経口)/無効

原因菌 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌 物量	中耳分泌 物性状
なし	判定不能	開始日	37.0	—	—	3+	3+	膿性
		3 日後	36.6	—	—	+	3+	粘膿性
		7 日後	36.8	—	+	+	+	粘膿性
		終了時	36.9	—	—	2+	3+	膿性

(4) 症例番号 1772102 (男, 7 歳, 体重 28.2 kg, H 群, 外来)

投与期間 (投与回数): 7 日間 (12 回), 総投与量: 2030.4 mg

診断名 (重症度): 急性細菌性中耳炎 (重症)

過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴: 観察側なし, 非観察側なし

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度): 溶連菌感染症 (中等度)

投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果: なし

投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果:

メイアクト MS 錠 (経口)/有効, クラリス錠小児用 (経口)/有効

原因菌 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌 物量	中耳分泌 物性状
<i>S. pyogenes</i> 0.5	存続	開始日	39.0	2+	2+	2+	3+	膿性
		3 日後	37.0	—	+	+	2+	粘膿性
		7 日後	37.4	—	+	+	2+	粘膿性
		終了時	37.4	—	+	+	2+	粘膿性

2.7.3 臨床的有効性の概要

(5) 症例番号 1773802 (男, 3 歳, 体重 15.6 kg, L 群, 外来)

投与期間 (投与回数): 11 日間 (20 回), 総投与量: 1248 mg

診断名 (重症度): 急性細菌性中耳炎 (重症)

過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴: 観察側 2 回, 非観察側なし

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度): なし

投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果: なし

投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果:

サワシリン細粒 10% (経口)/有効, タリビッド耳科用 (点耳)/有効

原因菌 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌物量	中耳分泌物性状
PSSP ≤ 0.06 BLNAS ≤ 0.06	消失	開始日	36.9	+	+	-	3+	膿性
		3 日後	36.0	-	2+	+	3+	粘膿性
		7 日後	36.6	-	-	-	2+	粘膿性
		終了時	37.1	-	-	-	3+	粘膿性

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) 投与回数について

フルオロキノロン系抗菌薬は、AUC/MICが有効性の指標であり、1日の投与回数よりも24時間における総投与量が重要であるとの報告^{14, 15)}がある。T-3262錠の1日投与回数は2～3回であるが、本剤投与後の血漿中トスフロキサシン濃度推移の予測値は、申請菌種のMIC₉₀を12時間以上にわたり上回ったため、安全性と有効性の観点から成人で安全性が確認された血漿中薬物濃度範囲内で最大のAUC及びC_{max}を確保することに加え、低感受性菌への対応や保育園児への服用コンプライアンスも考慮して1日2回とした。

(2) 投与量について

T-3262錠の承認用量は、通常量としては、1日204～306 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物として1日300～450 mg) を2～3回に分割して投与し、重症又は効果不十分な症例には408 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物として600 mg) を投与できることになっている。

本剤の開発に当たって、細粒剤投与時と錠剤投与時の薬物動態が類似していること、小児の薬物動態が成人の薬物動態と大きく異なることが確認できれば、有効性と安全性が確認されている成人での用量内での小児の投与量の設定が可能であると考えた。そこで、まず健康成人を対象にT-3262細粒の単回投与試験を実施し、T-3262錠とT-3262細粒の薬物動態パラメータが大きく異なることを確認した(2.7.2の図2.7.2.3-1及び表2.7.2.3-1参照)。

本剤の申請適応症は、*S. pneumoniae*や*H. influenzae*などの耐性菌も多くみられる小児肺炎及び中耳炎である。フルオロキノロン系抗菌薬の臨床効果はfAUC/MICに相関し、*S. pneumoniae*ではfAUC/MICが30以上で有効性が期待できると報告されている^{16, 17)}。小児由来臨床分離株の*S. pneumoniae*及び*H. influenzae*のMIC₉₀はそれぞれ0.25 µg/mL及び0.0078 µg/mLで、グラム陰性菌のMICは*S. pneumoniae*のMIC₉₀に比べ十分低く本剤に高感受性であったことから、有効性の指標をグラム陽性菌である*S. pneumoniae*のfAUC/MIC > 30とした。

第I相試験(健康成人)では1回100 mg及び200 mg投与時のAUCは4.41 µg・hr/mL及び9.12 µg・hr/mLであり、*S. pneumoniae*のMIC₉₀を0.25 µg/mLと仮定し、本剤の蛋白結合率37.4%を勘案し算出した1日fAUC/MIC (fAUC×2/MIC) は、1回100 mg群で22.1、1回200 mg群で45.7となった(表2.7.3.4-1参照)。

表 2.7.3.4-1 *S. pneumoniae* に対する fAUC/MIC の算出 (成人薬物動態解析から)

1回投与量 ^{a)}	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ ^{b)} (µg・hr/mL)	1日AUC (µg・hr/mL)	1日fAUC/ MIC ₉₀
100 mg	0.54	4.41	8.82	22.1
200 mg	1.06	9.12	18.24	45.7
300 mg	1.35	11.64	23.28	58.3

トスフロキサシン蛋白結合率37.4%、*S. pneumoniae*のMIC₉₀：0.25 µg/mL

1日AUC=AUC×2、1日fAUC=AUC×2×(100-37.4)÷100

a) トスフロキサシン換算

b) 初回投与時パラメータ：成人対象のパラメータは0～12時間で計算、小児対象のパラメータはベイズ推定値で計算(2.7.2の表2.7.2.3-1の値から算出)

小児での臨床第III相試験を実施するにあたり、小児の投与量4 mg/kgは、健康成人の投与量1回200 mgを健康成人の体重を50 kgとして体重換算した値であり、成人での承認用量内に収まり、有効性も期待できることから設定した。また、幼若犬と成犬の血中薬物濃度を比

較した場合、幼若犬では成犬に比べ血中薬物濃度が半分程度となる結果が得られていること、小児では体内水分量が成人に比べて多い¹⁸⁾ことから血漿中薬物濃度が低くなる可能性を考慮して高用量 6 mg/kgを設定した。

第 III 相試験では血漿中薬物濃度測定も行い、PPK 解析を実施したところ、小児 1 回 4 mg/kg 及び 6 mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度 (PPK 解析) は、健康成人の 1 回 200 mg 投与に比べ小児 4 mg/kg はやや低かった。6 mg/kg は健康成人の 200 mg 投与の平均血漿中濃度を上回って推移したが、その標準偏差以上に上回ることにはなかった (2.7.2 の図 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-1 参照)。

1) 有効性の観点からの検討

第 III 相試験での細菌性肺炎に対する臨床効果の有効率は 100% (48/48 名)、急性細菌性中耳炎に対する臨床効果の有効率は 96.9% (157/162 名) と高い有効率であった。投与量別有効率は、小児肺炎試験では 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ともに 100%であり、小児中耳炎試験では 1 回 4 mg/kg 投与で 97.7%、6 mg/kg 投与で 94.1%であった (表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-8 参照)。

患者の背景別では、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ともに年齢又は体重に関係なく 89% 以上の高い有効率を示し、小児肺炎試験で投与された入院患者 27 名の有効率は 100%であった。治験薬投与直前の抗菌薬の有無別では、「抗菌薬あり」の患者の有効率は、小児肺炎試験では 100% (18/18 名)、小児中耳炎試験では 96.6% (56/58 名)、「抗菌薬なし」の患者の有効率は小児肺炎試験では 100% (30/30 名)、小児中耳炎試験では 97.1% (101/104 名) と、治験薬投与直前の抗菌薬治療が十分ではなく、本剤の投与を受けた患者においても高い有効率が確認された (表 2.7.3.3-7 参照)。

以上のことから、1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 投与を 1 日 2 回投与した場合、各集団においても変わらない有効性が確認された。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の患者を対象に fAUC/MIC と有効性 (臨床効果) との関係について解析した。今回の臨床試験では、小児肺炎患者の有効率が 100%、小児中耳炎患者の有効率が 97.6%であった。臨床効果が「有効以上」でなかった患者は、小児肺炎試験 37 名では該当患者がなく、小児中耳炎試験では 82 名中 2 名と少数であり、PK/PD 解析集団での本剤の有効性が確認された (添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.1.4.3 参照)。

また、1 日 fAUC/MIC と原因菌の消失率について検討した結果、グラム陽性菌では *S. pneumoniae* の 1 日 fAUC/MIC は全例で 30 を超えており、菌消失率は 80.0% (48/60 株) であった。PSSP, PISP 及び PRSP の菌消失率はそれぞれ 90.5% (19/21 株)、73.3% (22/30 株) 及び 77.8% (7/9 株) であり、グラム陽性菌での有効性を期待できる AUC/MIC 30 超での有効性が本剤においても確認された。また、同様にグラム陰性菌での有効性が期待できる AUC/MIC 100 を超える割合は、*M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* でそれぞれ 14/14 株及び 66/69 株であり、fAUC/MIC が 100 を超える場合の菌消失率はそれぞれ 100% (14/14 株) 及び 95.5% (63/66 株) であった。BLNAS, BLNAR, BLPAR 及び BLPACR の菌消失率はそれぞれ 96.0% (48/50 株)、91.7% (11/12 株)、2/2 株及び 2/2 株であり、本剤においても AUC/MIC が 100 超での有効性が確認された (2.7.2 の表 2.7.2.3-3 参照)。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された原因菌 154 株のほとんどは小児肺炎及び中耳炎の三大原因菌である *S. pneumoniae*、*M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* であった。グラ

ム陽性菌全体に対する菌消失率は 80.9% (55/68 株)であり、グラム陰性菌全体の菌消失率は 95.3% (81/85 株)であった。また、*S. pneumoniae*, *M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対する菌消失率は、それぞれ 80.3% (49/61 株), 100% (14/14 株) 及び 94.3% (66/70 株)であった。

S. pneumoniae における PSSP, PISP 及び PRSP に対する菌消失率は 90.5% (19/21 株), 74.2% (23/31 株) 及び 77.8% (7/9 株) であり、*H. influenzae* における BLNAS, BLNAR, BLPAR 及び BLPACR に対する菌消失率は、94.3% (50/53 株), 91.7% (11/12 株), 3/3 株及び 2/2 株と耐性菌にも変わらない効果を示した (添付資料 5.3.5.3.1 の表 42 参照)。

2) 安全性の観点からの検討

臨床試験で T-3262 細粒を投与された 235 名の有害事象の発現率は 62.6% (147/235 名) であり、比較的良好にみられた有害事象 (発現率 3%以上) は、下痢 11.9% (28/235 名), 嘔吐 10.2% (24/235 名), 好酸球数増加 5.5% (12/220 名), 鼻咽頭炎 4.7% (11/235 名), 発熱 3.4% (8/235 名), 上気道の炎症 3.0% (7/235 名) であった (2.7.4 の表 2.7.4.8-2 参照)。副作用の発現率は 26.4% (62/235 名) であり、比較的良好にみられた副作用 (発現率 3%以上) は、下痢 5.5% (13/235 名), 嘔吐 4.3% (10/235 名) であった (2.7.4 の表 2.7.4.8-3 参照)。高度な有害事象は発疹が 2 名, 肝機能異常, 気管支肺炎及び敗血症が各 1 名に発現し, 発疹 2 名は因果関係が否定できなかった (2.7.4 の表 2.7.4.2-7 参照)。有害事象の種類は, 成人の T-3262 錠の開発時及び市販後調査で認められたものと変わらず, 発現頻度は小児の方が成人と比べて高かったが, 程度はほとんどが軽度であり臨床上問題となる有害事象はなかった。また, 懸念されていた関節の有害事象の発現率は 3.4% (8/235 名) であり, 因果関係が否定されなかった 2 名についても問題になるものではなかった (2.7.4 の 8 付録 (3)「関節に関する報告書」参照)。

患者背景別では, 男性及び女性の有害事象発現率はそれぞれ 60.0% (87/145 名) 及び 66.7% (60/90 名), 副作用発現率は 25.5% (37/145 名) 及び 27.8% (25/90 名) であり, 性差はなかった。年齢区分別の有害事象発現率は 58.6%~67.8%, 副作用発現率は 16.7%~29.7%であり, 年齢区分による大きな差はなかった。体重区分別の有害事象発現率は 10 kg 未満で 55.6% (15/27 名), 10 kg 以上 20 kg 未満で 65.6% (103/157 名), 20 kg 以上 30 kg 未満で 50.0% (18/36 名) 及び 30 kg 以上で 73.3% (11/15 名) であり, 30 kg 以上で高かったが, 副作用発現率は 16.7%~29.9%であり, 各区分で大きな差はなかった (2.7.4 の表 2.7.4.5-1 参照)。

投与量別の有害事象発現率は 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ではそれぞれ 59.9% (103/172 名) 及び 69.8% (44/63 名), 副作用発現率はそれぞれ 22.1% (38/172 名) 及び 38.1% (24/63 名) であり, 6 mg/kg 投与の方が高かった (2.7.4 の表 2.7.4.5-3 参照)。

AUC及び C_{max} 別有害事象の発現率では, 有害事象の発現率とAUC及び C_{max} との間には関連を認めなかったが, 副作用の発現率は C_{max} の上昇に伴い高くなった (2.7.2 の表 2.7.2.3-4 参照)。

副作用有無別年齢又は体重と薬物動態パラメータとの関係は, 1 回 4 mg/kg 投与と 6 mg/kg 投与では 1 回 6 mg/kg 投与に副作用が多く認められるが, 年齢又は体重と副作用に相関関係はみられなかった (添付資料 5.3.5.3.1 の図 3 及び図 4 参照)。

以上のことから, 小児の肺炎及び中耳炎に対する本剤 1 回 4 mg/kg 投与又は 6 mg/kg 投与の有効性及び安全性は確認できたと考え, 通常の感染症に対しては 1 回 4 mg/kg 投与で十分対応可能なことから通常量を「トスフロキサシンとして 1 日 8 mg/kg (1 回 4 mg/kg×2)」と設定した。

3) 1 回 6 mg/kg 投与が必要な症例について

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された原因菌の MIC と菌消失率との関係を表

2.7.3.4-2 に示した。

本剤は MIC が 0.12 µg/mL 以下の菌が 95.5%を占め、その累積有効率は 94.2%、累積菌消失率は 85.6%であったことから、MIC が 0.12 µg/mL 以下の菌に対して本剤の効果が期待できると考えた。MIC が 0.25 µg/mL 以上の原因菌は 7 株あり、*S. pneumoniae* (PSSP) 2 株及び *H. influenzae* (BLPAR) 1 株は MIC が 0.25 µg/mL であった (表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 参照)。また、申請菌種ではない *S. pyogenes* 3 株及び *P. aeruginosa* 1 株は MIC がそれぞれ 0.5 µg/mL 及び 2 µg/mL であった (添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2c 参照)。

表 2.7.3.4-2 原因菌の MIC と菌消失率との関係

	MIC (µg/mL)					
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2
原因菌株数 (154 株) ^{a)}	107 ^{a)}	40	3	3		1
累積分布 (%)	69.5	95.5	97.4	99.4		100
臨床効果の有効率 (%)	98.1	100				
	105/107	40/40	3/3	2/3		1/1
累積有効率 (%)	68.2	94.2	96.1	97.4		98.1
	105/154	145/154	148/154	150/154		151/154
菌の消長 (消失)	99	32	2	2		1
消失株数/消失及び存続株数	99/106	32/40	2/3	2/3		1/1
菌消失率 (%)	93.4	80.0	2/3	2/3		1/1
累積菌消失率 (%)	64.7	85.6	86.9	88.2	88.2	88.9

菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100,

空欄は該当データなし

累積菌消失率 = 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

ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

a) 消長不明の菌 1 株を含む

(表 2.7.3.3-13, 添付資料 5.3.5.2.1 の表 11.4.1.2d 及び添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4.1.2c より抜粋, 改変)

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の PPK 解析からグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する fAUC/MIC のターゲット値への到達確率を求めた。グラム陽性菌に対するターゲット値 30 への到達確率は、4 mg/kg 投与では MIC が 0.12 µg/mL で 99.5%, 0.25 µg/mL で 71.7%であり、6 mg/kg 投与では MIC が 0.12 µg/mL で 100%, 0.25 µg/mL で 94.7%であった。また、グラム陰性菌に対するターゲット値 100 への到達確率は、4 mg/kg 投与では MIC が 0.06 µg/mL で 87.1%, 0.12 µg/mL で 28.4%であり、6 mg/kg 投与では MIC が 0.06 µg/mL で 98.7%, 0.12 µg/mL で 65.5%であった (2.7.2 の表 2.7.2.3-5 参照)。

グラム陰性菌について、今回の試験で分離された *M. (B) catarrhalis* と *H. influenzae* の感受性は 0.06 以下までしか測定しなかったが、2010～2019 年に収集された小児由来 *H. influenzae* 120 株に対するトスフロキサシンの MIC₉₀ は BLNAR, BLNAS とともに 0.0078 µg/mL であることから、本剤の効果が十分期待できると考えられた (2.6.2 の表 2.6.2.2-15 及び表 2.6.2.2-18 参照)。

したがって、4 mg/kg 投与では MIC が 0.12 µg/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06 µg/mL 以下のグラム陰性菌に、6 mg/kg 投与では MIC が 0.25 µg/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06 µg/mL 以下のグラム陰性菌に対する有効性が期待できると考えた。

今回実施した小児肺炎試験での有効率は、1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ともに 100 % であったが、著効率は 1 回 6 mg/kg 投与で 77.8% (14/18 名) と 4 mg/kg 投与の 53.3% (16/30 名) より約 25%高かった (表 2.7.3.2-1 参照)。また、小児中耳炎試験での有効率は、1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与でそれぞれ 97.7% (125/128 名) 及び 94.1% (32/34 名) であったが、投与 3 日後の有効率では 1 回 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与でそれぞれ 46.1% (59/128 名) 及び

55.9% (19/34 名) と 1 回 6 mg/kg 投与の方が高かった (2.7.6 の表 2.7.6.3-20 参照)。これらの結果から、早期の症状改善や治療を考えた場合に 1 回 6 mg/kg 投与も必要と考えた。

また、今回の臨床試験で 1 回 6 mg/kg が投与された小児患者を分析したところ以下のような患者であった。

小児肺炎試験においては、治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見より判断して投与量を選択することとしたが、1 回 6 mg/kg を投与された患者は小児肺炎試験では 37.5% (18/48 名) であった。このうち、55.6% の 10 名が入院患者であった。

小児中耳炎試験においては、当初、重症又は前化療無効の場合は 1 回 6 mg/kg を投与することとしたが、試験途中から医師の判断により投与量を選択できるようにした結果、21.0% (34/162 名) が 1 回 6 mg/kg を投与された。このうち本剤投与直前に抗菌薬を使用した症例が 18 名 (52.9%)、小学生未満で集団保育「あり」の症例が 21 名 (61.8%) であった。

よって、肺炎では入院治療を考慮するような患者には 1 回 6 mg/kg 投与が考えられる。具体的には、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」⁶⁾で小児市中肺炎の入院の目安として挙げられている項目を参考に、「重症度分類で中等症以上」, 「既存の経口薬治療で改善が認められない」, 「基礎疾患がある」, 「脱水が認められるが、重度ではなく、自己水分摂取により回復が見込まれる」を考えている。また、中耳炎では感染症重症の患者、前化療無効の患者及び集団保育で感染が重症化する予備軍には 1 回 6 mg/kg 投与が考えられる。

更に、今回の試験で分離された *S. pneumoniae* では 90% 以上が *pbp* 遺伝子、マクロライド遺伝子の変異株であり、*H. influenzae* の約 65% が *pbp* 遺伝子変異株であった (表 2.7.3.3-15 参照)。小児臨床試験において、本剤 1 回 4 mg/kg 投与時の *S. pneumoniae* における $fAUC/MPC$ 及び fC_{max}/MPC は、耐性菌を出現させないとされる $fAUC/MPC \geq 13.4$ 及び $fC_{max}/MPC \geq 1.2$ より大きく、本剤の使用による耐性菌出現の可能性は低いと考えられた (2.6.2 の 6.1 効力を裏付ける試験 参照) が、今後、原因菌の耐性化進行による MIC の上昇を考慮した場合の耐性化抑制のためにも 1 回 6 mg/kg 投与を選択肢として残す必要があると考えた。

以上、本剤は前化療無効の患者や耐性菌が予想される患者に使用される薬剤であることも考慮して、症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には 1 回 6 mg/kg 投与も必要であると考えた。

(3) 投与時期について

T-3262 錠については、投与時期について特に規定していないが、食後投与は空腹時投与に比べ血中濃度が高くなることが報告されている (2.7.2 の 1 背景及び概観 参照)。

幼児は食後の満腹時には薬の服用を嫌がる傾向があることから食直前 (食事直前) が望ましいと考えており、本剤の小児患者を対象とした臨床試験では、食直前又は食後に服薬するよう指導を行った。

よって、用法・用量の使用上の注意において「本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい。」の記載を行う予定である。

(4) 投与量の上限について

小児患者を対象に臨床試験を実施した結果、小児患者での本剤の薬物動態は、 t_{max} , $t_{1/2}$ は健康成人より多少短いものの、健康成人の薬物動態と類似しており、年齢による影響は大きなものではなかった。当初は、健康成人でのトスフロキサシンとしての上限量を超えないよ

う、「1 回 204 mg, 1 日 408 mgを超えないこと」と、投与量の上限を設定して治験を実施したが、一般的に成人の投与量を使用する目安とされる体重が 30 kg近辺以上¹⁹⁾の小児では、血漿中薬物濃度が高くなる例が散見されたため、治験中に 30 kg以上の患者の組入れを一時中断した。小児感染症研究会で安全性、有効性の観点から検討し、30 kg以上の患者に対し、1 回用量の上限を 4 mg/kg投与では 120 mg (4 mg/kg×30 kg), 6 mg/kg投与では 180 mg (6 mg/kg×30 kg) に変更して患者の組入れを再開した。

本治験のPPK解析では C_{max} 及びAUCは体重増加に伴い増加したが、4 mg/kg投与の患者では体重が「30 kg以上」の区分の C_{max} 及びAUCは体重が「20 kg以上 30 kg以下」の区分とほぼ同じであった。これは、体重 30 kg以上の患者に対し投与量の上限値を設けたため、 C_{max} 及びAUCの上昇を防げたものと考えられた (2.7.2 の表 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 参照)。また、上限以上の投与量での安全性は確認していない。

したがって、投与量の上限規定として「1 回 180 mg, 1 日 360 mg を上限とする」を設定し、加えて、用法・用量の使用上の注意において、上限用量を超えない旨の注意喚起を行う予定である。

以上のことから、用法・用量を「通常、小児に対してはトスフロキサシンとして 1 日 8 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には 1 日 12 mg/kg まで増量できる。ただし、1 回 180 mg, 1 日 360 mg を上限とする。」と設定した。

5. 効果の持続，耐薬性

本剤は急性疾患に対する薬剤であることから、特に記載するデータはない。

6. 付録

表 2.7.3.6-1 部分集団の有効性の比較

表 2.7.3.6-2 多剤非感受性 *S. pneumoniae* に対する有効性

表 2.7.3.6-3 多剤非感受性 *H. influenzae* に対する有効性

表 2.7.3.6-4 原因菌存続症例一覧

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-1 部分集団の有効性の比較

項目	水準／ 要約統計量	小児肺炎試験			小児中耳炎試験		
		L群 ^{a)}	H群 ^{a)}	合計	L 群	H 群	合計
年齢 (歳)	1	100 (11/11)	(4/4)	100 (15/15)	96.4 (27/28)	100 (6/6)	97.1 (33/34)
	2 以上 5 以下	100 (16/16)	100 (12/12)	100 (28/28)	98.5 (65/66)	100 (23/23)	98.9 (88/89)
	6 以上 11 以下	(3/3)	(2/2)	(5/5)	96.6 (28/29)	(3/5)	91.2 (31/34)
	12 以上 15 以下	—	—	—	(5/5)	—	(5/5)
体重 (kg)	10 未満	100 (7/7)	(3/3)	100 (10/10)	91.7 (11/12)	(2/2)	92.9 (13/14)
	10 以上 20 未満	100 (19/19)	100 (12/12)	100 (31/31)	98.8 (79/80)	100 (28/28)	99.1 (107/108)
	20 以上 30 未満	(3/3)	(3/3)	100 (6/6)	96.0 (24/25)	(2/4)	89.7 (26/29)
	30 以上	(1/1)	—	(1/1)	100 (11/11)	—	100 (11/11)
投与開始時の 入院・外来の別	入院	100 (17/17)	100 (10/10)	100 (27/27)	—	—	—
	外来	100 (13/13)	100 (8/8)	100 (21/21)	97.7 (125/128)	94.1 (32/34)	96.9 (157/162)
集団保育	小学生 なし	—	—	—	94.1 (16/17)	100 (9/9)	96.2 (25/26)
	未満 あり	—	—	—	97.6 (82/84)	100 (21/21)	98.1 (103/105)
	小学生以上	—	—	—	100 (27/27)	(2/4)	93.5 (29/31)
感染症重症度	軽症	100 (10/10)	(2/2)	100 (12/12)	—	—	—
	中等症	100 (20/20)	100 (16/16)	100 (36/36)	98.8 (79/80)	(1/1)	98.8 (80/81)
	重症	—	—	—	95.8 (46/48)	93.9 (31/33)	95.1 (77/81)
基礎疾患・合併症	なし	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (18/18)	96.0 (24/25)	100 (10/10)	97.1 (34/35)
	あり	100 (21/21)	100 (9/9)	100 (30/30)	98.1 (101/103)	91.7 (22/24)	96.9 (123/127)
感染症に及ぼす 影響の程度	軽度	100 (10/10)	100 (7/7)	100 (17/17)	100 (37/37)	100 (11/11)	100 (48/48)
	中等度	100 (10/10)	(2/2)	100 (12/12)	98.3 (58/59)	81.8 (9/11)	95.7 (67/70)
	重度	(1/1)	—	(1/1)	85.7 (6/7)	(2/2)	88.9 (8/9)
過去1年間の急性 中耳炎の罹患歴	なし	—	—	—	98.5 (64/65)	94.1 (16/17)	97.6 (80/82)
	あり	—	—	—	96.8 (61/63)	94.1 (16/17)	96.3 (77/80)
対象側の中耳 手術歴	なし	—	—	—	97.6 (123/126)	94.1 (32/34)	96.9 (155/160)
	あり	—	—	—	(2/2)	—	(2/2)
既往歴	なし	100 (20/20)	100 (11/11)	100 (31/31)	97.5 (115/118)	93.1 (27/29)	96.6 (142/147)
	あり	100 (10/10)	100 (7/7)	100 (17/17)	100 (10/10)	(5/5)	100 (15/15)
併用薬剤 ^{b)}	なし	—	(1/1)	(1/1)	96.0 (48/50)	92.3 (12/13)	95.2 (60/63)
	あり	100 (30/30)	100 (17/17)	100 (47/47)	98.7 (77/78)	95.2 (20/21)	98.0 (97/99)
併用療法 ^{b)}	なし	(4/4)	(5/5)	100 (9/9)	97.6 (121/124)	93.9 (31/33)	96.8 (152/157)
	あり	100 (26/26)	100 (13/13)	100 (39/39)	(4/4)	(1/1)	(5/5)
治験薬投与直前 の抗菌薬投与	なし	100 (21/21)	100 (9/9)	100 (30/30)	97.7 (86/88)	93.8 (15/16)	97.1 (101/104)
	あり	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (18/18)	97.5 (39/40)	94.4 (17/18)	96.6 (56/58)
服薬率 (%)	100	100 (28/28)	100 (14/14)	100 (42/42)	98.1 (101/103)	93.3 (28/30)	97.0 (129/133)
	80 以上 100 未満	(2/2)	(4/4)	100 (6/6)	96.0 (24/25)	(4/4)	96.6 (28/29)
	50 以上 80 未満	—	—	—	—	—	—
	50 未満	—	—	—	—	—	—
原因菌分離	なし	100 (6/6)	(5/5)	100 (11/11)	96.9 (62/64)	92.3 (12/13)	96.1 (74/77)
	あり	100 (24/24)	100 (13/13)	100 (37/37)	98.4 (63/64)	95.2 (20/21)	97.6 (83/85)

有効率 (著効及び有効患者数/該当患者数)

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 4 より抜粋, 改変)

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

b) 有害事象治療目的を除く

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-2 多剤非感受性 *S. pneumoniae* に対する有効性

原因菌	症例 番号	MIC (μg/mL)								<i>pbp</i> 遺伝子変異			マクロライド 耐性遺伝子		臨床 効果	消長
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA /AMPC (1:2)	CVA /AMPC (1:14)	AZM	<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>		
PSSP	1660402	≤0.06	4	0.5	0.25	0.25	≤0.06	△	> 16	—	+	—	—	+	有効	消失
PSSP	1660602	0.12	4	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	△	> 16	—	—	—	—	+	著効	存続
PSSP	1660901	0.12	8	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	△	2	—	—	—	—	—	有効	消失
PSSP	1661005	0.12	8	1	0.12	0.25	≤0.06	△	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1661201	0.25	16	1	0.25	0.5	≤0.06	△	8	—	+	—	+	—	有効	存続
PSSP	1771205	≤0.06	2	0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	—	—	—	—	—	著効	消失
PSSP	1773307	≤0.06	4	0.5	0.12	0.25	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1773606	≤0.06	2	0.5	0.25	0.5	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1773802	≤0.06	2	0.5	0.25	0.5	≤0.06	≤0.06	4	—	+	—	+	—	やや 有効	消失
PSSP	1770305	0.12	8	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	—	—	—	—	—	著効	消失
PSSP	1771006	0.12	2	0.5	0.12	0.12	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	有効	消失
PSSP	1771306	0.12	8	1	0.12	0.25	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1772103	0.12	4	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	> 16	—	—	+	—	+	著効	消失
PSSP	1772903	0.12	4	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	> 16	—	—	+	—	+	著効	消失
PSSP	1773103	0.12	8	1	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1773303	0.12	4	0.5	0.5	1	≤0.06	≤0.06	> 16	+	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1773305	0.12	8	1	0.12	0.25	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	有効	消失
PSSP	1773407	0.12	8	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	4	—	—	—	+	—	著効	消失
PSSP	1773603	0.12	2	1	0.12	0.12	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	著効	消失
PSSP	1773610	0.12	8	1	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	—	—	—	—	—	著効	消失
PSSP	1771001	0.25	16	1	0.25	0.5	≤0.06	≤0.06	> 16	—	+	—	—	+	有効	消失
PISP	1660401	≤0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	△	> 16	+	+	+	—	+	有効	存続
PISP	1661001	≤0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.25	△	> 16	—	+	+	—	+	著効	消失
PISP	1661003	≤0.06	2	0.5	≤0.06	0.12	0.12	△	4	+	+	+	+	—	著効	存続
PISP	1661006	≤0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.25	△	4	—	+	+	+	—	著効	存続
PISP	1661007	≤0.06	4	0.5	0.5	1	0.25	△	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1662002	≤0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	△	> 16	+	+	+	—	+	著効	消失
PISP	1662003	≤0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.5	△	> 16	—	+	+	—	+	有効	存続
PISP	1660202	0.12	4	1	0.12	0.25	0.12	△	> 16	—	+	—	—	+	著効	存続
PISP	1662001	0.12	4	1	0.25	0.5	0.25	△	> 16	—	+	+	—	+	著効	存続
PISP	1662501	0.12	4	0.5	0.5	1	0.25	△	> 16	+	+	+	+	+	著効	存続
PISP	1662603	0.12	4	1	0.5	0.5	≤0.06	△	> 16	+	+	—	—	+	著効	存続
PISP	1662813	0.12	8	1	0.5	0.5	0.5	△	8	+	+	+	+	—	有効	消失
PISP	1771207	≤0.06	4	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	> 16	—	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1771312	≤0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	4	+	+	+	+	—	著効	消失
PISP	1771314	≤0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.25	0.25	> 16	—	+	+	—	+	有効	消失
PISP	1771601	≤0.06	2	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	> 16	+	+	+	—	+	著効	消失
PISP	1772601	≤0.06	2	0.5	0.5	1	1	1	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1772904	≤0.06	2	0.5	0.25	1	1	1	> 16	—	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1773309	≤0.06	4	0.5	0.5	1	0.25	0.25	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1773405	≤0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	> 16	+	+	+	—	+	有効	消失
PISP	1773503	≤0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	> 16	—	+	+	+	+	有効	消失
PISP	1770101	0.12	4	0.5	0.5	1	1	1	> 16	+	+	+	—	+	有効	消失

非感受性株に該当する MIC [LVFX ≥4, CDTR ≥0.25, CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14) ≥4, AZM ≥1] を網掛けで示した。

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 12 より抜粋, 改変)

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-2 多剤非感受性 *S. pneumoniae* に対する有効性

原因菌	症例 番号	MIC (μg/mL)								<i>pbp</i> 遺伝子変異			マクロライド 耐性遺伝子		臨床 効果	消長
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA /AMPC (1:2)	CVA /AMPC (1:14)	AZM	<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>		
PISP	1770203	0.12	8	1	0.12	0.25	0.25	0.25	8	—	+	+	+	—	著効	消失
PISP	1770501	0.12	4	0.5	0.25	0.5	1	1	> 16	—	+	+	—	+	著効	消失
PISP	1771202	0.12	8	1	1	2	≤0.06	≤0.06	1	+	+	—	+	—	著効	消失
PISP	1771204	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	8	+	+	+	+	—	著効	消失
PISP	1771809	0.12	4	1	0.5	1	1	1	8	+	+	+	+	—	著効	消失
PISP	1772303	0.12	4	1	0.5	0.5	≤0.06	≤0.06	> 16	+	+	—	—	+	著効	消失
PISP	1772603	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PISP	1773005	0.12	8	1	0.25	0.25	0.5	0.5	4	+	+	+	+	—	著効	消失
PISP	1773401	0.12	8	1	0.5	1	0.25	0.25	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PRSP	1660101	0.12	4	1	1	1	1	1	2	+	+	+	+	—	著効	消失
PRSP	1660202	0.12	4	1	0.5	1	1	1	> 16	+	+	—	—	+	著効	消失
PRSP	1660302	0.12	4	1	0.5	1	1	1	> 16	+	+	+	—	+	著効	存続
PRSP	1660603	0.12	4	1	0.5	0.5	0.5	0.5	4	+	+	+	+	—	著効	存続
PRSP	1661002	0.12	4	1	0.5	1	1	1	1	+	+	+	+	—	著効	消失
PRSP	1771315	≤0.06	4	0.5	1	1	1	1	> 16	+	+	+	+	+	著効	消失
PRSP	1770902	0.12	4	1	0.5	1	2	2	> 16	+	+	+	+	—	著効	消失
PRSP	1772001	0.12	8	1	0.25	0.5	2	2	> 16	+	+	+	—	+	有効	消失
PRSP	1773607	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	> 16	+	+	+	—	+	著効	消失

非感受性株に該当する MIC [LVFX ≥4, CDTR ≥0.25, CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14) ≥4, AZM ≥1] を網掛けで示した。

2/2

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 12 より抜粋, 改変)

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-3 多剤非感受性 *H. influenzae* に対する有効性

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)								pbp 遺伝子変異		臨床 効果	消長
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA /AMPC (1:2)	CVA /AMPC (1:14)	AZM	pbp3-1	pbp3-2		
BLNAS	1660201	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		2	—	—	有効	消失
BLNAS	1660202	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		2	—	—	著効	存続
BLNAS	1660301	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		1	—	—	有効	消失
BLNAS	1660302	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	2		0.5	+	+	著効	消失
BLNAS	1660303	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.5	0.25		0.5	+	+	有効	消失
BLNAS	1660304	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		0.5	—	—	有効	消失
BLNAS	1660402	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		1	—	—	有効	消失
BLNAS	1660501	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	4	8		1	+	+	著効	不明
BLNAS	1660901	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25		1	—	—	有効	消失
BLNAS	1660903	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		2	+	—	有効	消失
BLNAS	1661005	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25		1	—	—	著効	消失
BLNAS	1661007	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		2	—	—	著効	消失
BLNAS	1661102	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		1	—	—	有効	消失
BLNAS	1661103	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2		1	+	—	有効	消失
BLNAS	1661601	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4		2	—	+	有効	消失
BLNAS	1662501	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2		1	+	—	著効	消失
BLNAS	1662603	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25		0.5	—	—	著効	存続
BLNAS	1662804	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1		0.5	—	—	著効	消失
BLNAS	1662811	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5		1	—	—	著効	消失
BLNAS	1662003	0.12	0.25	0.12	0.12	2	8		2	+	+	有効	存続
BLNAS	1770101	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	1	1	1	+	+	有効	消失
BLNAS	1770303	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1	1	2	—	—	著効	消失
BLNAS	1770306	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	0.5	—	—	著効	消失
BLNAS	1770406	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	1	1	0.25	+	+	著効	消失
BLNAS	1770602	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	1	4	4	1	+	+	有効	消失
BLNAS	1770907	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	4	4	4	0.5	+	+	著効	消失
BLNAS	1770909	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2	2	2	+	—	著効	消失
BLNAS	1771201	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	4	4	1	+	+	著効	消失
BLNAS	1771310	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	1	—	—	著効	消失
BLNAS	1771604	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	2	—	—	著効	消失
BLNAS	1771802	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	1	2	2	1	+	+	著効	消失
BLNAS	1771804	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	1	—	—	著効	消失
BLNAS	1771807	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	1	+	—	有効	消失
BLNAS	1771902	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1	0.25	0.12	≤0.06	+	+	著効	消失
BLNAS	1772104	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	1	1	1	+	+	著効	消失
BLNAS	1772105	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	1	—	—	有効	消失
BLNAS	1772204	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.5	—	—	著効	消失
BLNAS	1772207	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1	1	1	+	—	著効	消失
BLNAS	1772301	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.5	1	+	—	著効	消失
BLNAS	1772604	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	4	—	—	著効	消失
BLNAS	1772801	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	2	2	1	+	—	有効	消失
BLNAS	1772902	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	4	4	1	+	+	著効	消失
BLNAS	1772905	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	4	4	1	+	—	著効	消失
BLNAS	1772908	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	2	2	2	+	+	著効	消失

非感受性株に該当する MIC [LVFX ≥4, CDTR ≥0.25, CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14) ≥8, AZM ≥8] を網掛けで示した。

1/2
(添付資料 5.3.5.3.1 の表 13 より抜粋, 改変)

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-3 多剤非感受性 *H. influenzae* に対する有効性

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)								<i>pbp</i> 遺伝子変異		臨床効果	消長
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA /AMPC (1:2)	CVA /AMPC (1:14)	AZM	<i>pbp</i> 3-1	<i>pbp</i> 3-2		
BLNAS	1773302	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	4	16	16	4	+	+	著効	消失
BLNAS	1773303	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.5	—	—	著効	消失
BLNAS	1773305	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	1	—	—	有効	消失
BLNAS	1773309	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	4	4	1	+	+	著効	消失
BLNAS	1773406	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	2	2	—	—	著効	消失
BLNAS	1773408	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	2	2	2	+	—	著効	消失
BLNAS	1773501	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	0.5	1	—	—	著効	消失
BLNAS	1773602	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	1	1	1	+	+	有効	消失
BLNAS	1773607	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	1	2	2	0.5	+	+	著効	消失
BLNAS	1773802	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	0.5	0.5	2	+	+	やや有効	消失
BLNAR	1660404	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	8		1	+	+	著効	消失
BLNAR	1661001	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	4	8		2	+	+	著効	消失
BLNAR	1661002	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	8		0.5	+	+	著効	消失
BLNAR	1662001	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	8		2	+	+	著効	消失
BLNAR	1662502	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	16		4	+	+	著効	存続
BLNAR	1662803	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	8		2	+	+	著効	消失
BLNAR	1770308	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	2	8	8	0.5	+	+	著効	消失
BLNAR	1771302	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	2	16	16	2	+	+	著効	消失
BLNAR	1772202	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	8	8	1	+	+	著効	消失
BLNAR	1773402	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	8	8	0.5	+	+	著効	消失
BLNAR	1773604	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	16	16	2	+	+	著効	消失
BLNAR	1773605	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	16	16	2	+	+	著効	消失
BLPAR	1662806	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2		0.5	+	—	有効	消失
BLPAR	1662805	0.25	2	0.25	≤0.06	≤0.06	2		16	+	—	有効	消失
BLPAR	1773505	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1	2	0.5	—	—	著効	消失
BLPACR	1771304	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	4	8	16	4	+	+	著効	消失
BLPACR	1772304	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	2	16	16	0.5	+	+	著効	消失

非感受性株に該当する MIC [LVFX ≥4, CDTR ≥0.25, CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14) ≥8, AZM ≥8] を網掛けで示した。

2/2

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 13 より抜粋, 改変)

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.6-4 原因菌存続症例一覧

	症例 番号	年齢 体重	用量群 ^{a)} 投与期間	重症度	基礎疾患・ 合併症	原因菌名	投与前 MIC (μg/mL)	終了時 ^{b)} 消長	終了時 ^{b)} MIC (μg/mL)	fAUC/MIC	有害事象 ^{c)} (治験薬投与終了からの経過日, 因果関係 ^{d)})
小児肺炎試験											
単独菌 感染	1660401	4 歳 18.6 kg	L 群 8 日間	軽症	急性中耳炎, アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎	PISP	≤0.06	存続	≤0.06	196.5	腹痛 (終了 2 日後, 因果関係 4) 発熱 (終了 2 日後, 因果関係 4) 発熱 (終了 7 日後, 因果関係 4) 扁桃炎 (終了 11 日後, 因果関係 4)
	1660602	5 歳 21.0 kg	H 群 8 日間	中等症	気管支喘息, 便秘症	PSSP	0.12	存続	0.12	120.3	—
	1661201	1 歳 12.5 kg	H 群 10 日間	中等症	—	PSSP	0.25	存続	8	85.1	—
	1662502	1 歳 8.8 kg	H 群 6 日間	軽症	じんましん, 中耳炎	BLNAR	≤0.06	存続	≤0.06	306.7	—
2 菌種 感染	1660302	5 歳 14.5 kg	H 群 8 日間	中等症	—	PRSP BLNAS	0.12 ≤0.06	存続 消失	0.12 —	190.7 381.3	裂肛 (終了 1 日後, 因果関係 4)
	1660603	1 歳 8.6 kg	L 群 8 日間	中等症	喘息性気管支炎, おむつ皮膚炎	PRSP <i>M. (B) catarrhalis</i>	0.12 ≤0.06	存続 消失	0.12 —	50.6 101.2	鼻咽頭炎 (終了 10 日後, 因果関係 4)
	1661006	1 歳 8.8 kg	H 群 8 日間	中等症	急性中耳炎	PISP <i>M. (B) catarrhalis</i>	≤0.06 ≤0.06	存続 消失	≤0.06 —	140.5 140.5	上気道の炎症 (終了 5 日後, 因果関係 4)
	1662001	1 歳 12.0 kg	L 群 5 日間	軽症	中耳炎	PISP BLNAR	0.12 ≤0.06	存続 消失	0.12 —	67.1 134.1	上気道の炎症 (終了 10 日後, 因果関係 4)
	1662003	1 歳 10.7 kg	L 群 6 日間	中等症	中耳炎, 喘息様気管支炎, 副鼻腔炎	PISP BLNAS	≤0.06 0.12	存続 存続	≤0.06 ≤0.06	93.0 46.5	ヘルパンギーナ (終了 10 日後, 因果関係 4)
	1662501	1 歳 8.75 kg	H 群 7 日間	中等症	アトピー性皮膚炎, 気管支喘息	PISP BLNAS	0.12 ≤0.06	存続 消失	0.12 —	87.7 175.4	便秘 (終了 1 日後, 因果関係 3) 上気道の炎症 (終了 8 日後, 因果関係 4)
	1662603	3 歳 14.3 kg	L 群 7 日間	軽症	副鼻腔炎, ウイルス性扁桃炎	PISP BLNAS	0.12 ≤0.06	存続 存続	0.12 ≤0.06	75.6 151.2	好酸球数増加 (終了 1 日後, 因果関係 2) 気管支炎 (終了 6 日後, 因果関係 4)
	1660202	4 歳 19.4 kg	H 群 6 日間	中等症	慢性副鼻腔炎疑い	PISP PRSP BLNAS	0.12 0.12 ≤0.06	存続 消失 存続	0.12 — ≤0.06	114.8 114.8 229.6	好酸球数増加 (終了 2 日後, 因果関係 3)
3 菌種 感染	1661003	4 歳 23.3 kg	L 群 7 日間	中等症	喘息性気管支炎, 胃腸炎	MSSA PISP <i>M. (B) catarrhalis</i>	≤0.06 ≤0.06 ≤0.06	消失 存続 消失	— ≤0.06 —	159.1 159.1 159.1	—
小児中耳炎試験											
単独菌 感染	1772102	7 歳 28.2 kg	H 群 7 日間	重症	溶連菌感染症	<i>S. pyogenes</i>	0.5	存続	1	54.8	—

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

b) 投与終了時又は中止時

c) 治験薬投与終了から投与終了 2 週間後までに発現した有害事象

d) 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

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 14 より抜粋, 改変)