オゼックス細粒小児用 15%

2.7.6 個々の試験のまとめ

富山化学工業株式会社

【目次】

2.7.6 個々の試験のまとめ
1. 細粒単回投与試験の概要 3
1.1 試験目的及び方法 3
1.2 試験成績 6
1.2.1 対象被験者 6
1.2.2 薬物動態の評価 9
1.2.3 安全性の評価 15
1.3 まとめ及び考察 18
2. 小児肺炎試験の概要 20
2.1 試験目的及び方法 20
2.2 試験成績 25
2.2.1 対象患者 25
2.2.2 有効性の評価 34
2.2.3 安全性の評価 49
2.3 まとめ及び考察 56
3. 小児中耳炎試験の概要 58
3.1 試験目的及び方法 58
3.2 試験成績 65
3.2.1 対象患者 65
3.2.2 有効性の評価 75
3.2.3 安全性の評価 88
3.3 まとめ及び考察 99

1. 細粒単回投与試験の概要

試験名：T-3262 10% (free base) 細粒の臨床薬理試験
健康成人における薬物動態と安全性の検討

1.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

なお, 本試験の投与量 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg は, トスフロキサシンの 100 mg, 200 mg, 300 mg に相当する。

表 2.7.6.1-1 試験方法

項目	内容
目的	健康成人男子を対象とし，T-3262 細粒 1000 mg，2000 mg，3000 mg 単回投与時の，薬物動態及び安全性を検討する。
治験デザイン	非ランダム化オープンラベル試験
治験方法	T-3262 細粒をステップ 1 では 1 回 1000 mg 及び 2000 mg, ステップ 2 では 1 回 3000 mg を，いずれも食直前単回経口投与した。治験責任医師又は治験分担医師はステップ 1 における治験薬投与 3 日後の事後検査･観察終了までの有害事象を調査し，1000 mg 投与群及び 2000 mg 投与群のいずれにおいても中等度以上の有害事象が 8 例中 3 例以上に認められなかった場合は，ステップ 2 に移行することとした。 血液は投与前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，24 時間後の計 13 回採取した。尿は投与 0～2，2～4，4～6，6～8，8～12 時間後のスポット尿 (新鮮尿) 及び投与 12～24 時間後の蓄尿の一部を分取した。 [用法・用量の設定根拠] T-3262 細粒 1000 mg，2000 mg は，T-3262 錠の単回あたりの承認用量である 150 mg，300 mg (トスフロキサシンとして 102 mg，204 mg) にほぼ相当するため，設定した。T-3262 細粒 3000 mg (トスフロキサシンとして 300 mg) は，小児では体内水分量が多く，成人より血漿薬物濃度が低くなることが予想され, T-3262 錠の承認用量以上の用量が使用される可能性があるため，設定した。また，トスフロキサシントシル酸塩水和物は空腹時投与に比べて食後投与で血漿中濃度が高くなるが, 小児では食後に薬剤を服用させることが難しいことから，食直前投与とした。
投与期間	各用量ともに 1 日間 (単回投与)
診断及び主要な組み入れ基準	(1) 選択基準 1) 本治験の参加に自発的に志願し，文書同意の取得が可能な者 2) スクリーニング時の同意取得日の年齢が 20 歳以上 35 歳未満である者 3) BMI [体重 (kg)/{身長 (m)}^{2}] が 17.6～26.4 の範囲内にある者 4) 本治験開始前のスクリーニング検査及び投与前検査において, 治験責任医師又は治験分担医師が本治験に適格と判断した者

項目	内容
診断及び主要な組み入れ基準	(2) 除外基準 1) 吸収に影響を及ぼすことが明らかな胃・腸管の手術歴のある者 (ただし，虫垂切除を除く) 2) 薬物アレルギーの既往がある者，又はそれが疑われる者 3) 薬物依存，アルコール依存の既往歴あるいは現病歴がある者 4) てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある者 5) 治験薬投与開始前 7 日以内に，薬剤 (一般用薬含む) を服用した者 6) 治験薬投与開始前 120 日以内に，他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者 7) 治験薬投与開始前 30 日以内に 200 mL, 又は 90 日以内に 400 mL を超える採血 (献血) を行った者 8) 治験責任医師又は治験分担医師が，治験対象として不適当と判断した者
被験者数	計画時：ステップ 1：1000 mg 投与群 8 名，2000 mg 投与群 8 名 ステップ 2：3000 mg 投与群 8 名 合計 24 名 解析時：薬物動態解析対象集団 24 名，安全性解析対象集団 24 名 [被験者数の設定根拠] T-3262 錠申請時の臨床第 I 相試験は被験者各群 6 名で実施したが，より精度を高めるために本治験では各群 8 名とした。
被験薬の用量及び投与方法，製造番号	用量及び投与方法： 投与群ごとに定められた用量 (1000 mg，2000 mg，3000 mg) の T-3262 細粒 (1 g 中にトスフロキサシンを 100 mg 含有) を，服用直前に 100 mL の精製水に懸濁し，経口投与した。また，使用した容器を 50 mL の精製水で共洗いし，この懸濁液についても速やかに経口投与した。共洗いは容器に残渣が残らないよう，合計 2 回行った。 製造番号： A *
評価基準	(1) 薬物動態 1) 血漿中及び尿中薬物濃度推移 2) モデルに依存しない解析法による薬物動態パラメータの算出 3) C_{max}及びAUCを用いた薬物動態の線形性の検討 4) 血漿中濃度推移シミュレーションによる反復投与時の定常状態の検討

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(2) 安全性
1) 有害事象の検討
治験薬との因果関係は，下表に基づき 4 段階で評価した。因果関係が 1，2，3 のものを副作用として取り扱った。

有害事象の因果関係の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 明らかに関係あり</td><td>時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり，再投与により同様の症状，所見を認める場合，又はその治験薬に既知 (基礎試験からの知見を含む) の反応を示す場合</td></tr><tr><td>2. 多分関係あり</td><td>時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり，かつ原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因がほぼ除外される場合</td></tr><tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>時間的な相関関係 (投与中止後の経過も含む) が不明であり，治験薬による可能性も除外できないが，原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因の可能性も推定される場合</td></tr><tr><td>4. 関係なし</td><td>時間的に相関関係がないと考えられる場合，又は原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因によると考えられる場合</td></tr></table>
2) 尿中結晶の観察
鏡検による尿中結晶 (トスフロキサシン) の有無</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>(1) 薬物動態の解析
1) 血漿中及び尿中薬物濃度推移
血漿中薬物濃度の経時的推移，尿中の薬物濃度及び累積排泄率の経時的推移を示した。
2) モデルに依存しない解析法による薬物動態パラメータの算出
モデルに依存しない解析法を用いて以下のパラメータを算出した。ただし，C_{max}，t_{max}は血漿中濃度実測値を使用した。薬物動態パラメータは，各投与量別に要約統計量も示した。
C_{max}，AUC，t_{max}，$t_{1/2}$，UR，CL/F，CL_r，MRT，Vd/F
3) C_{max}及びAUCを用いた薬物動態の線形性の検討
C_{max}，AUCを目的変数 (Y)，投与群を説明変数 (X) としたそれぞれの変数を対数変換した値を用い以下の式で単回帰分析を行った。
$\mathrm{Log}(Y)=\alpha+\beta\mathrm{Log}(X)+\varepsilon$
βの推定値の検討を行うとともに，βの 95%信頼区間が 1 を含む場合に，用量に比例し線形性ありと判定することとした。また，C_{max}，AUCをBMI及び体重で補正し対数変換した値について同様に検討した。
4) 血漿中濃度推移シミュレーションによる反復投与時の定常状態の検討
各被験者について投与開始日の血漿中濃度推移に基づく重ね合わせ法により，1 日 2 回及び 3 回反復シミュレーションを行い，反復投与時の$C_{ss,\,max}$及び$C_{ss,\,min}$を推定した。
(2) 安全性の解析
有害事象について発現被験者数及び発現率を示すとともに，MedDRA/J Ver. 9.0 の SOC と PT の分類別の発現被験者数及び発現率を集計した。各事象については，程度で分類した集計も行った。副作用 (臨床検査値異常を含む) も同様に集計した。各検査時点の臨床検査値及びバイタルサイン，心電図，尿中結晶の有無について解析した。</td></tr>
</table>

項目	内容
治験実施期間	約[redacted]週間 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])
治験実施医療機関	[redacted]

1.2 試験成績

1.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

文書による治験参加同意を取得した後，スクリーニング検査を 36 名に実施した。そのうち適格と判断された 24 名が治験に組み入れられ，治験薬を投与された。中止例はなく，全 24 名が治験を完了した。

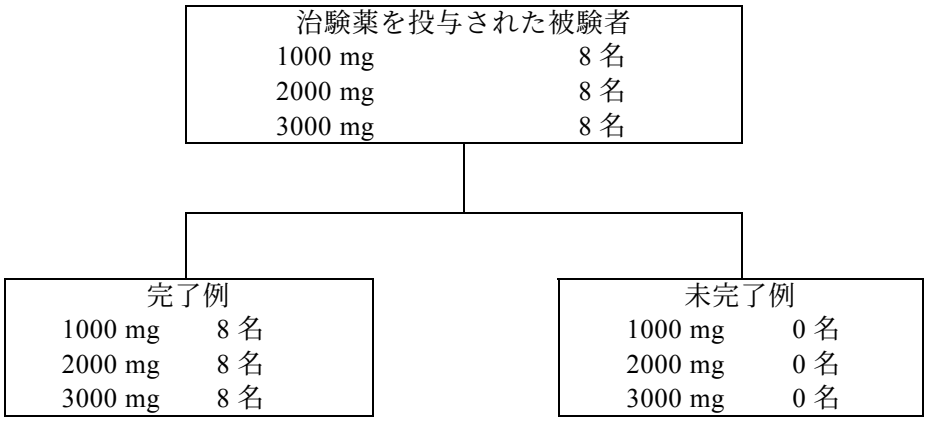


図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

(2) 解析対象集団の構成

解析対象集団の構成を図 2.7.6.1-2 に示した。

安全性解析対象は治験薬が投与され，経過観察が行われた被験者，薬物動態解析対象は選択基準に合致し，除外基準に抵触せず，治験薬が投与され，薬物動態の評価が可能なデータがある被験者とした。

安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団とも各群 8 名，計 24 名であった。

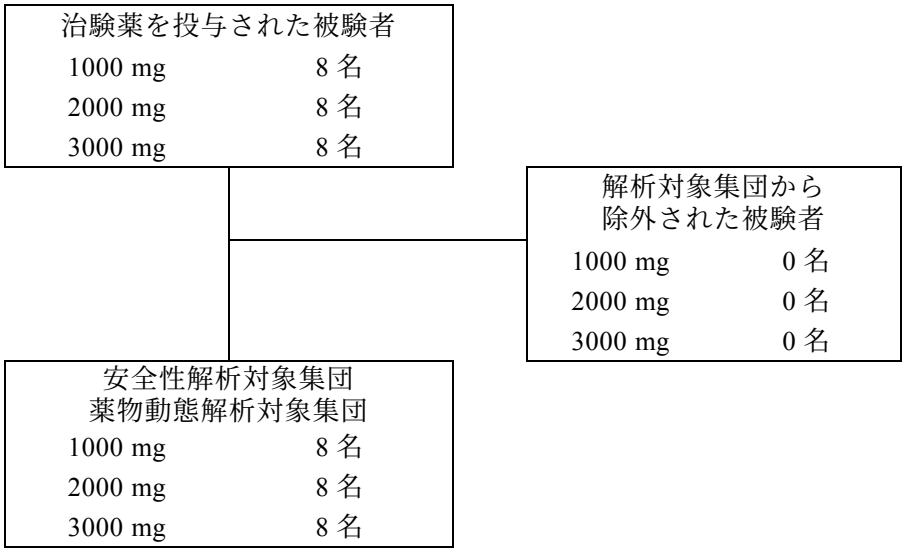


図 2.7.6.1-2 解析対象集団の構成

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

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 2.7.6.1-2 に示した。

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の被験者 24 名の要約統計量 (平均±標準偏差) は, 年齢が 24.2±3.1 歳, 身長が 171.2±4.7 cm, 体重が 61.6±5.2 kg, BMIが 21.0±1.8 kg/m^2 及びCL_{cr}が 118.5±13.4 mL/minであった。

表 2.7.6.1-2 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子	水準/要約統計量	薬物動態解析対象集団 安全性解析対象集団 被験者数 (%)			合計
		1000 mg 投与群	2000 mg 投与群	3000 mg 投与群	
-対象被験者-		8	8	8	24
性別	男	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	女	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	24.1±4.6	23.6±2.9	24.8±1.3	24.2±3.1
	最小値～最大値	20～34	21～28	23～26	20～34
	中央値	22.5	22.0	25.0	23.0
身長 (cm)	平均±標準偏差	173.1±5.2	168.3±4.2	172.1±3.5	171.2±4.7
	最小値～最大値	167.1～182.4	163.6～176.7	167.7～176.9	163.6～182.4
	中央値	172.5	168.0	171.3	170.4
体重 (kg)	平均±標準偏差	60.9±3.1	58.8±4.7	65.1±5.7	61.6±5.2
	最小値～最大値	56.6～65.2	52.4～67.4	56.8～72.2	52.4～72.2
	中央値	61.1	57.6	64.8	61.0
BMI (kg/m^2)	平均±標準偏差	20.4±1.5	20.7±1.1	22.0±2.3	21.0±1.8
	最小値～最大値	18.5～22.3	19.3～22.3	19.3～25.5	18.5～25.5
	中央値	20.3	20.6	21.4	20.9
CL_{cr} (mL/min)	平均±標準偏差	124.8±8.3	108.9±11.9	121.9±14.6	118.5±13.4
	最小値～最大値	112～134	94～131	100～143	94～143
	中央値	128.0	108.5	120.0	117.5
薬剤アレルギー既往歴	なし	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基礎疾患・合併症	なし	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	なし	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	16 (66.7)
	あり	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	8 (33.3)
治験薬投与前 7 日以内の喫煙の有無	なし	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1.2.2 薬物動態の評価

(1) 血漿中及び尿中薬物濃度

T-3262 細粒 1000 mg，2000 mg 及び 3000 mg 単回経口投与時の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-3 に示した。

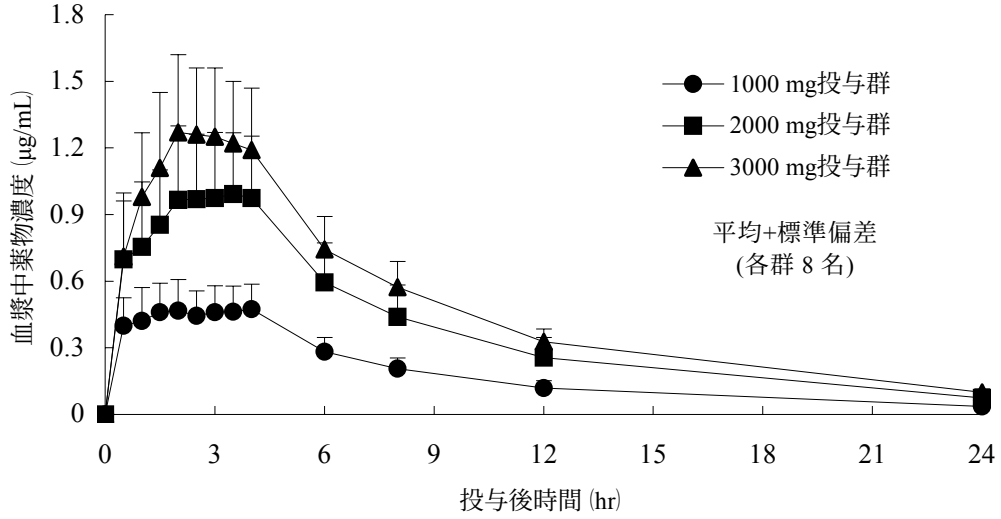


図 2.7.6.1-3 血漿中薬物濃度の推移

表 2.7.6.1-3 血漿中薬物濃度の推移

投与後時間		1000 mg 投与群		2000 mg 投与群		3000 mg 投与群	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
投与前	(–1 hr)	—	—	—	—	—	—
投与 0.5 時間後	(0.5 hr)	0.40	0.13	0.70	0.30	0.71	0.25
投与 1 時間後	(1 hr)	0.42	0.15	0.75	0.29	0.98	0.29
投与 1.5 時間後	(1.5 hr)	0.46	0.13	0.85	0.25	1.11	0.34
投与 2 時間後	(2 hr)	0.47	0.14	0.97	0.33	1.27	0.35
投与 2.5 時間後	(2.5 hr)	0.44	0.11	0.97	0.29	1.26	0.30
投与 3 時間後	(3 hr)	0.46	0.12	0.98	0.30	1.25	0.31
投与 3.5 時間後	(3.5 hr)	0.46	0.12	0.99	0.27	1.22	0.28
投与 4 時間後	(4 hr)	0.47	0.11	0.97	0.28	1.19	0.28
投与 6 時間後	(6 hr)	0.28	0.06	0.59	0.18	0.74	0.15
投与 8 時間後	(8 hr)	0.21	0.05	0.44	0.14	0.57	0.12
投与 12 時間後	(12 hr)	0.12	0.03	0.26	0.09	0.33	0.06
投与 24 時間後	(24 hr)	0.04	0.01	0.07	0.03	0.10	0.02

(μg/mL)

投与群別の尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移を図 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

尿中薬物濃度はいずれの用量でも投与 0～2 時間後から検出され，尿中排泄量は投与 2～4 時間後で最も高かった。投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は 38.9～49.7%であった。

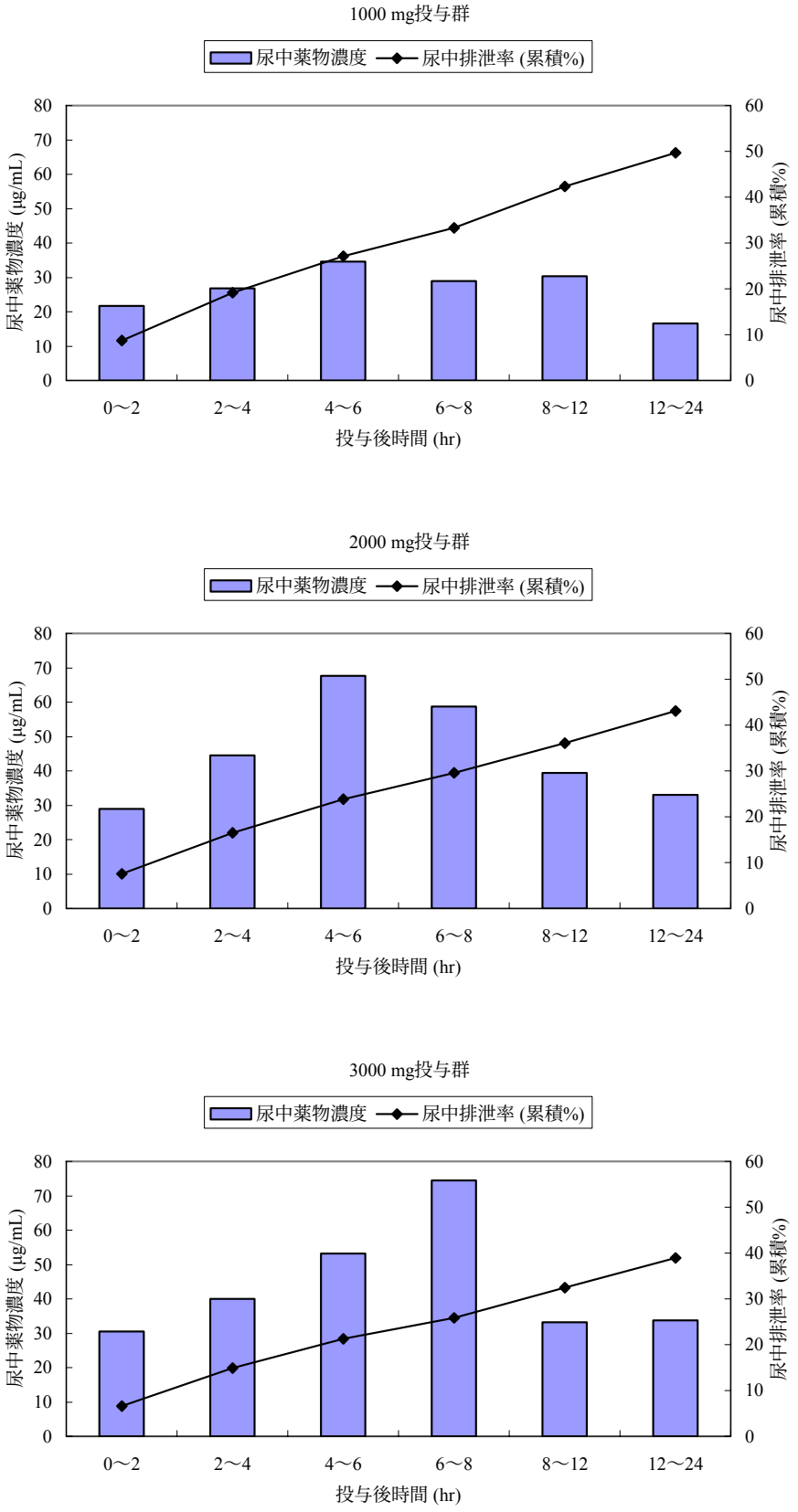


図 2.7.6.1-4　尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の平均の推移

表 2.7.6.1-4　尿中薬物濃度及び尿中排泄率 (累積%) の推移

1000 mg 投与群

項目	要約統計量	投与後時間					
		投与 0～2 時間後	投与 2～4 時間後	投与 4～6 時間後	投与 6～8 時間後	投与 8～12 時間後	投与 12～24 時間後
		8 名	8 名	8 名	8 名	8 名	8 名
尿中薬物濃度 (μg/mL)	平均	21.70	26.84	34.57	28.94	30.24	16.55
	標準偏差	10.51	13.78	19.05	14.34	17.47	5.08
尿量 (mL)	平均	452.9	461.2	293.7	252.1	395.5	495.2
	標準偏差	178.0	232.4	140.3	111.6	334.2	195.7
尿中排泄量 (mg)	平均	8.68	10.45	7.93	6.19	9.03	7.39
	標準偏差	2.59	2.41	1.49	1.16	3.89	1.04
尿中排泄率	%	8.7	10.5	7.9	6.2	9.0	7.4
	累積%*	―	19.1	27.1	33.3	42.3	49.7

*投与 0 時間後からの累積%

2000 mg 投与群

項目	要約統計量	投与後時間					
		投与 0～2 時間後	投与 2～4 時間後	投与 4～6 時間後	投与 6～8 時間後	投与 8～12 時間後	投与 12～24 時間後
		8 名	8 名	8 名	8 名	8 名	8 名
尿中薬物濃度 (μg/mL)	平均	28.95	44.57	67.72	58.69	39.36	33.01
	標準偏差	13.73	22.66	20.99	22.19	31.69	15.67
尿量 (mL)	平均	611.2	439.2	232.5	260.2	536.6	492.3
	標準偏差	221.1	102.9	85.7	209.2	371.8	198.2
尿中排泄量 (mg)	平均	15.17	17.86	14.53	11.64	13.04	13.94
	標準偏差	3.75	4.70	3.14	3.42	2.27	3.73
尿中排泄率	%	7.6	9.0	7.3	5.8	6.5	7.0
	累積%*	―	16.5	23.8	29.6	36.1	43.1

*投与 0 時間後からの累積%

3000 mg 投与群

項目	要約統計量	投与後時間					
		投与 0～2 時間後	投与 2～4 時間後	投与 4～6 時間後	投与 6～8 時間後	投与 8～12 時間後	投与 12～24 時間後
		8 名	8 名	8 名	8 名	8 名	8 名
尿中薬物濃度 (μg/mL)	平均	30.50	40.01	53.20	74.38	33.21	33.80
	標準偏差	4.99	16.59	31.85	29.84	10.62	8.90
尿量 (mL)	平均	655.5	668.0	444.5	212.3	625.5	597.6
	標準偏差	153.3	173.7	207.4	119.4	179.6	141.3
尿中排泄量 (mg)	平均	19.67	24.94	19.23	13.56	19.68	19.60
	標準偏差	4.69	6.45	4.22	4.34	4.55	4.70
尿中排泄率	%	6.6	8.3	6.4	4.5	6.6	6.5
	累積%*	―	14.9	21.3	25.8	32.4	38.9

*投与 0 時間後からの累積%

(2) 薬物動態パラメータ

T-3262 細粒 1000 mg，2000 mg 及び 3000 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-5 に示した。

1000 mg, 2000 mg及び 3000 mg投与群のC_{max}の平均±標準偏差はそれぞれ 0.54±0.12 μg/mL, 1.06±0.29 μg/mL及び 1.35±0.33 μg/mL, AUCの平均±標準偏差はそれぞれ 4.84±1.11 μg·hr/mL, 9.99±3.19 μg·hr/mL及び 12.69±2.45 μg·hr/mLであり，C_{max}，AUCともに用量に依存して増加した。また，1000 mg，2000 mg及び 3000 mg投与群の$t_{1/2}$の平均はそれぞれ 6.5 hr，6.3 hr及び 6.4 hrであり，ほぼ一定の値であった。

表 2.7.6.1-5 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	1000 mg 投与群 8 名	2000 mg 投与群 8 名	3000 mg 投与群 8 名
C_{max} (μg/mL)	平均±標準偏差	0.54 ± 0.12	1.06 ± 0.29	1.35 ± 0.33
	幾何平均	0.52	1.03	1.32
	最小値～最大値	0.370 ～ 0.725	0.745 ～ 1.460	0.909 ～ 1.940
t_{max} (hr)	平均±標準偏差	2.4 ± 1.4	2.5 ± 1.1	2.6 ± 0.7
	中央値	2.5	2.3	2.8
	最小値～最大値	0.5 ～ 4.0	0.5 ～ 4.0	1.5 ～ 3.5
AUC (μg·hr/mL)	平均±標準偏差	4.84 ± 1.11	9.99 ± 3.19	12.69 ± 2.45
	幾何平均	4.73	9.56	12.47
	最小値～最大値	3.70 ～ 6.58	6.81 ～ 14.91	8.87 ～ 16.67
$t_{1/2}$ (hr)	平均±標準偏差	6.5 ± 0.5	6.3 ± 0.6	6.4 ± 0.6
	中央値	6.3	6.3	6.5
	最小値～最大値	5.94 ～ 7.48	5.42 ～ 7.01	5.44 ～ 7.12
CL/F (L/hr)	平均±標準偏差	21.58 ± 4.51	21.83 ± 6.51	24.46 ± 4.92
	幾何平均	21.14	20.93	24.05
	最小値～最大値	15.2 ～ 27.0	13.4 ～ 29.4	18.0 ～ 33.8
CL_r (L/hr)	平均±標準偏差	10.51 ± 1.49	8.95 ± 1.24	9.35 ± 1.77
	中央値	10.56	9.28	9.56
	最小値～最大値	8.63 ～ 12.36	7.18 ～ 10.46	6.79 ～ 12.24
MRT (hr)	平均±標準偏差	8.6 ± 0.6	8.6 ± 0.7	8.9 ± 0.5
	中央値	8.5	8.8	9.0
	最小値～最大値	7.81 ～ 9.67	7.61 ～ 9.44	7.90 ～ 9.71
Vd/F (L)	平均±標準偏差	202.63 ± 53.73	197.00 ± 64.19	226.63 ± 60.28
	幾何平均	196.32	188.16	219.96
	最小値～最大値	136 ～ 291	134 ～ 297	141 ～ 347
UR* (%)	平均±標準偏差	49.7 ± 6.6	43.1 ± 8.1	38.9 ± 7.9
	中央値	50.7	43.9	36.6
	最小値～最大値	38.4 ～ 57.4	34.0 ～ 53.5	30.9 ～ 54.8

*投与 24 時間後までの累積 UR

(3) 薬物動態の線形性の検討

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，その結果を表 2.7.6.1-6 に示した。

C_{max}及びAUC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。また，C_{max}及びAUCを体重及びBMIで補正して同様に解析した場合にも, C_{max}及びAUCのβの 95%信頼区間は 1 を含んでおり，補正前と同様であった。

表 2.7.6.1-6 薬物動態の線形性の検討

補正なし

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

体重補正後

対象パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間
log C_{max}	0.8060	0.5425 ～ 1.0694
log AUC	0.8507	0.5933 ～ 1.1080

BMI 補正後

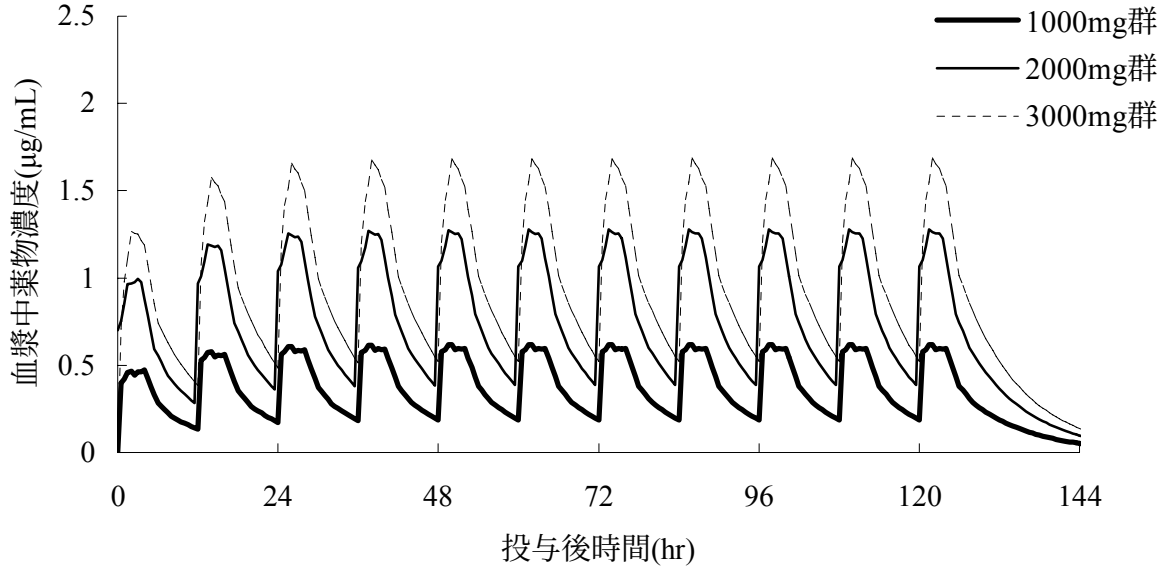
対象パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間
log C_{max}	0.7876	0.5206 ～ 1.0545
log AUC	0.8323	0.5722 ～ 1.0924

(4) 反復投与時の定常状態の検討

各被験者について単回投与時の血漿中薬物濃度推移より 1 日 2 回及び 3 回反復投与のシミュレーションを行い，その結果を図 2.7.6.1-5 に示した。

反復投与のシミュレーション結果から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，血漿中薬物濃度は投与 2 日後に定常状態に達していると判断した。

1 日 2 回投与



1 日 3 回投与

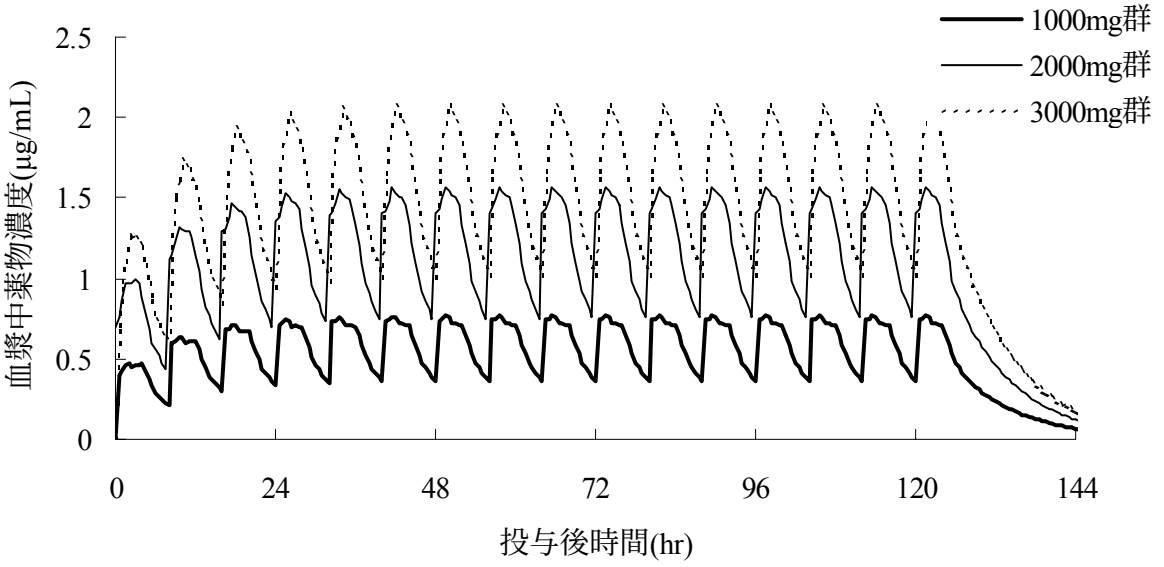


図 2.7.6.1-5　血漿中薬物濃度推移シミュレーション

1.2.3 安全性の評価

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1-7 に示した。

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 2000 mg 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。

表 2.7.6.1-7 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係[a)]	1000 mg 投与群				2000 mg 投与群			
		被験者数	発現件数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現件数	発現被験者数	発現率 (%)
有害事象	1～4	8	0	0	0.0	8	6	4	50.0
	1～3	8	0	0	0.0	8	1	1	12.5
臨床検査値異常変動	1～4	8	0	0	0.0	8	6	4	50.0
	1～3	8	0	0	0.0	8	1	1	12.5
重篤な有害事象	1～4	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0
重要な有害事象[b)]	1～4	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0
投与中止の理由となった有害事象	1～4	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	8	0	0	0.0

事象	因果関係[a)]	3000 mg 投与群				合計			
		被験者数	発現件数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現件数	発現被験者数	発現率 (%)
有害事象	1～4	8	0	0	0.0	24	6	4	16.7
	1～3	8	0	0	0.0	24	1	1	4.2
臨床検査値異常変動	1～4	8	0	0	0.0	24	6	4	16.7
	1～3	8	0	0	0.0	24	1	1	4.2
重篤な有害事象	1～4	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0
重要な有害事象[b)]	1～4	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0
投与中止の理由となった有害事象	1～4	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0	24	0	0	0.0

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
b) 重篤な有害事象を含む
発現率 (%)＝発現被験者数／安全性解析対象被験者数×100

本報告書では有害事象は PT で表記した。

重症度別及び因果関係別有害事象の発現件数を表 2.7.6.1-8 に示した。

有害事象は 2000 mg 投与群の 8 名中 4 名に 6 件発現し，いずれも軽度であった。そのうち副作用は白血球数減少 1 件であった。

表 2.7.6.1-8　重症度別・因果関係別有害事象発現件数 (被験者番号付)

2000 mg 投与群

有害事象	程度					
	軽度		中等度		高度	
SOC, HLGT	因果関係[a)]		因果関係[a)]		因果関係[a)]	
PT	1～3	4	1～3	4	1～3	4
臨床検査						
酵素検査 NEC						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	2 (25.0%) 1500124 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0%)	1 (12.5%) 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (12.5%) 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
白血球数減少	1 (12.5%) 1500121	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球百分率増加	0 (0.0%)	1 (12.5%) 1500127	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

合計 (1000 mg～3000 mg 投与群)

有害事象	程度					
	軽度		中等度		高度	
SOC, HLGT	因果関係[a)]		因果関係[a)]		因果関係[a)]	
PT	1～3	4	1～3	4	1～3	4
臨床検査						
酵素検査 NEC						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	2 (8.3%) 1500124 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0%)	1 (4.2%) 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (4.2%) 1500125	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
白血球数減少	1 (4.2%) 1500121	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球百分率増加	0 (0.0%)	1 (4.2%) 1500127	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
1 段目は発現件数 (発現率)，2 段目以降は被験者番号 (複数発現の場合は発現件数)
発現率 (%)＝発現被験者数／安全性解析対象被験者数×100
(ただし，臨床検査値異常変動の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動判定被験者数)

白血球数減少の副作用が発現した被験者は，スクリーニング時から白血球数の低値が認められており被験者固有の変動とも考えられるが，発現時間を考慮すると因果関係を明確に否定する根拠はなく，治験責任医師は「関係あるかもしれない」と判断した。副作用が発現した被験者 (被験者番号 1500121) の白血球数の推移を表 2.7.6.1-9 に示した。

表 2.7.6.1-9　被験者番号 1500121 の白血球数の推移

	スクリーニング	投与前	投与 24 時間後	投与 3 日後	投与 4 日後 (追跡調査 1)	投与 7 日後 (追跡調査 2)
白血球数 (/mm^3)	3400*	4100	3700*	2700*	2900*	3200*

*基準値 (4000～9200 /mm^3) 逸脱

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡を含め，重篤又は重要な有害事象は発現しなかった。

(3) バイタルサイン，心電図，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

診察, バイタルサイン及び 12 誘導心電図で, 異常所見あるいは異常変動は認められなかった。

採尿直後の尿で，3000 mg 投与群の 1 例に尿中結晶が観察されたが，尿検査 [PH，比重，尿糖，尿蛋白，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，尿潜血及び尿沈渣 (赤血球，白血球, 円柱)] 及び問診による追跡検査で異常は認められず, 臨床的に問題ないと判断された。24 時間放置後の尿では，1000 mg 投与群の 3 例，2000 mg 及び 3000 mg 投与群の全被験者で尿中結晶が観察された。

1.3 まとめ及び考察

本治験は健康成人男子を対象として，T-3262 細粒の薬物動態及び安全性を検討することを目的として計画した。

T-3262 細粒 1000 mg，2000 mg及び 3000 mg投与群の血漿中トスフロキサシンのC_{max}の平均はそれぞれ 0.54 μg/mL, 1.06 μg/mL及び 1.35 μg/mL, AUCの平均は 4.84 μg·hr/mL, 9.99 μg·hr/mL及び 12.69 μg·hr/mLであり，用量に依存して増加した。これらパラメータについて回帰分析により線形性を検討した結果，補正前，体重又はBMIによる補正後のいずれも，βの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。

T-3262 錠とT-3262 細粒のパラメータを比較した結果を表 2.7.6.1-10 に示した。パラメータはT-3262 錠と同様に 12 時間までのデータで算出した。その結果，トスフロキサシン量として 100 mg及び 200 mg投与時のC_{max}，AUC及び$t_{1/2}$は錠剤と細粒剤でほぼ同じであった。

表 2.7.6.1-10　T-3262 錠及び T-3262 細粒のパラメータ

剤型	錠剤	細粒	錠剤	細粒	細粒
投与量 (トスフロキサシン量)	150 mg (102 mg)	1000 mg (100 mg)	300 mg (204 mg)	2000 mg (200 mg)	3000 mg (300 mg)
t_{max} (hr)	2.00	2.4	2.16	2.5	2.6
C_{max} (μg/mL)	0.54	0.54	1.06	1.06	1.35
$t_{1/2}$ (hr)	4.85	4.8	4.44	4.8	5.1
AUC (μg·hr/mL)	4.95	4.41	8.97	9.12	11.64

0～12 時間値で算出

血漿中トスフロキサシン濃度推移より 1 日 2 回及び 3 回反復投与のシミュレーションを行った結果, いずれの用量でも投与 2 日後に定常状態に達すると推定された。投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は 1000 mg，2000 mg 及び 3000 mg 投与群でそれぞれ 49.7%，43.1%及び 38.9%であり, 用量の増加とともに減少した。これは, 蓄尿時間が投与 24 時間後までと短く, 特に高用量では 24 時間以降にも尿中に薬物が排泄されるためと考えられる。また，表 2.7.6.1-11 に示すように，T-3262 錠と T-3262 細粒の尿中排泄率を比較した結果，尿中排泄率に大きな差はなかった。

表 2.7.6.1-11　T-3262 錠及び T-3262 細粒の累積尿中排泄率

投与量・剤型 (トスフロキサシン量)	0～2 hr	0～4 hr	0～6 hr	0～8 hr	0～12 hr	0～24 hr
150 mg 錠剤 (102 mg)	12.1	21.5	28.1	33.0	39.4	45.8
1000 mg 細粒 (100 mg)	8.7	19.1	27.1	33.3	42.3	49.7
2000 mg 細粒 (200 mg)	7.6	16.5	23.8	29.6	36.1	43.1
3000 mg 細粒 (300 mg)	6.6	14.9	21.3	25.8	32.4	38.9

累積尿中排泄率 (%)

安全性については，死亡を含め，重篤な有害事象及び重要な有害事象はなかった。発現した有害事象 6 件はすべて軽度で，臨床上問題となるものはなく，いずれも 2000 mg 投与群の事後検査時に認められた。白血球数減少の 1 件が副作用と判断されたのを除き, 他の 5 件 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件，好酸球百分率増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件) はいずれも治験薬との因果関係はなかった。副作用

と判断された白血球数減少についても，スクリーニング検査時にも低値であったことから，被験者固有の変動である可能性も考えられる。また，尿中結晶の観察では，3000 mg 投与群の 1 例で採尿直後にトスフロキサシンの結晶が認められたが，尿検査及び問診による追跡調査では異常は認められず，臨床的に問題となるものではなかった。

その他，診察，バイタルサイン及び 12 誘導心電図については，異常所見あるいは異常変動は認められなかった。

薬物動態ではC_{max}及びAUCが用量に依存して増加したこと及び薬物動態パラメータがT-3262 錠のパラメータと類似していたことから，細粒剤と錠剤で薬物動態に大きな差はないと考えた。また，安全性に関しても臨床上問題となる事象はなかった。

以上より，本細粒剤でも錠剤と同様な薬物動態を示したことから，錠剤と同様な有効性が期待できること，細粒剤で特有な有害事象がなかったことから，小児患者を対象として臨床試験を進めていくことは可能であると考えた。

2. 小児肺炎試験の概要

試験名：T-3262 10% (free base) 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験
－オープンラベル多施設共同試験－

2.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法

項目	内容
目的	小児の細菌性肺炎患者に対して T-3262 10% (free base) 細粒を用い，TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 経口投与し，投与終了時又は中止時の臨床効果をオープンラベル多施設共同試験で検討するとともに，安全性も確認する。
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験
治験方法	治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見から投与量 (L 群，H 群) を決定した。なお，途中で投与量の変更はできないものとした。 L 群：TFLX として 4 mg/kg ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 120 mg とした。 H 群：TFLX として 6 mg/kg ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 180 mg とした。 T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝，夕 1 日 2 回，食直前又は食後投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。 投与期間は最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。 薬物濃度測定用の採血は，服薬 1.5～3.5 時間後及び服薬 6～12 時間後の 2 つの時間帯を目安に各 1 回以上行った (同日でなくても可とした)。
投与期間	最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。
診断及び主要な組み入れ基準	(1) 選択基準：以下の基準を満たす 1 歳以上 15 歳以下の細菌性肺炎の患者を対象とした。 1) 細菌性肺炎としての症状，所見の明確な患者 2) 白血球数増多 (≧10000/mm^3) 又はCRP増加 (≧2.0 mg/dL) のいずれかを満たす患者 3) 代諾者から文書同意が可能な患者 (12 歳以上の場合は，本人からアセント文書同意が可能な患者)

項目	内容
診断及び主要な組み入れ基準	(2) 除外基準：本治験に特有な除外基準として，以下の基準に該当する患者を除外した。 1) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者 2) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者 3) てんかんの合併，既往のある患者，又は過去 1 年間に痙攣の既往のある患者 4) 本感染エピソードに対しトスフロキサシントシル酸塩水和物が投与された患者 5) T-3262 10% (free base) 細粒の治験への参加歴のある患者 6) 他の抗菌薬により症状が改善しつつある患者 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。 7) 原因菌などに対して感受性の面から治験薬の効果が期待し難い患者 (例えばウイルス，真菌，抗酸菌など) 8) 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) 9) 吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害患者 10) 関節症状 (関節痛，関節の腫脹など) を有する患者 11) 妊娠している患者，妊娠している可能性のある患者，授乳中の患者
患者数	計画時：組入れ患者数：60 名 主要評価項目の評価可能患者数：47 名 解析時：組入れ患者数：65 名 FAS 採用患者数：55 名 PPS 採用患者数：48 名 薬物動態解析対象集団採用患者数：60 名 服用性解析対象集団採用患者数：63 名 安全性解析対象集団採用患者数：63 名 (目標患者数の設定根拠) 精度ベースのサンプルサイズ設計原理に基づいて目標患者数を設定した。本試験では，小児感染症の有効率が，成人の有効率と大きく異ならないと推測した。成人の呼吸器感染症の 600 mg (TFLX として 408 mg, 204 mg ×2 回/日) 投与の有効率 85.8% (103/120 名) に対し，本試験の有効率を成人と同等の 85.8%と仮定し，85.8%の 95%信頼区間が 85.8±10%におさまる患者数は 47 名と算出した。更に，20%の脱落率を考慮して組入れ患者数を 60 名とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験薬の用量及び投与方法，製造番号</td><td>用量及び投与方法：
治験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見から投与量 (L 群，H 群) を決定した。前化療無効例に対しては，治験開始時は H 群の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，L 群の投与も可能とした。
なお，途中で投与量の変更はできないものとした。

L 群：TFLX として 4 mg/kg
ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 120 mg とした。
H 群：TFLX として 6 mg/kg
ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 180 mg とした。

T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝，夕 1 日 2 回投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。

製造番号： B *</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
(1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果
治験責任医師又は治験分担医師は，主要症状，検査所見などの推移から「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」の表を参考に，「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」の 4 段階で判定した。種々の理由で，いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準
<table>
<tr><th>判定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>著効</td><td>主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 1 日 [3 日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は 37℃台) を示し，3 日 [5 日] 以内にほとんど消失した場合</td></tr>
<tr><td>有効</td><td>主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 3 日 [5 日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は 37℃台) を示し，5 日 [7 日] 以内にほとんど消失した場合</td></tr>
<tr><td>やや有効</td><td>主要症状が改善したが，改善が有効に定めた日数以上を要した場合</td></tr>
<tr><td>無効</td><td>投薬開始後主要症状が改善しないか，又は悪化した場合</td></tr>
</table>
[ ]内は重症例の場合を示す

(2) 副次評価項目：1) 細菌学的効果及び菌の消長</td></tr>
</table>

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>
安全性：有害事象の頻度と種類
治験薬との因果関係にかかわらず，投与開始時から投与終了 2 週間後の観察終了時までに治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)，症状又は病気を有害事象とした。ただし，治験薬の効果不十分による対象疾患の症状の悪化は有害事象として取り扱わなかった。また，基礎疾患・合併症による症状は有害事象としないが，治験薬投与中に悪化した場合 (新たな処置が必要な場合など) は有害事象とした。
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「有害事象の程度」，「下痢・軟便の有害事象の程度」の表に示した基準を参考に判定した。臨床検査値異常変動の程度は，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。
治験薬との因果関係は，「因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に判定した。なお，治験薬との因果関係が 1～3 のものを副作用とした。ただし，便中ウイルス (ロタウイルスなど) 検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用としなかった。*C. difficile* のトキシン抗原検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用とした。

有害事象の程度
<table>
<tr><th>程度</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 軽　度</td><td>処置を必要としないか，又は簡便な処置 (数日間の服薬) により，比較的速やかな消失をみて，治験の継続が可能な程度</td></tr>
<tr><td>2. 中等度</td><td>処置を行わなければ治験の継続が困難な程度</td></tr>
<tr><td>3. 高　度</td><td>治験を中止せざるを得ない程度</td></tr>
</table>

下痢・軟便の有害事象の程度
<table>
<tr><th>排便回数</th><th>1～5 回</th><th>6～10 回</th><th>11 回以上</th></tr>
<tr><td>軟便[a)]</td><td>軽　度</td><td>軽　度</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>泥状便</td><td>軽　度</td><td>中等度</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>水様便</td><td>中等度</td><td>重　度</td><td>重　度</td></tr>
</table>
a) 無形軟便を軟便とする

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

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>服用性：
治験薬投与終了時又は中止時に，日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準」の表を参考に，「非常に飲みやすい」，「飲みやすい」，「ふつう」，「飲みにくい」，「飲めない」の 5 段階で服用性を判定した。ただし，どんな薬でも服薬拒否する場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準
<table>
<tr><th>判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>非常に飲みやすい</td><td>患者がよろこんで服用した場合</td></tr>
<tr><td>飲みやすい</td><td>問題なく全部服用した場合</td></tr>
<tr><td>ふつう</td><td>時に服用をいやがったが全部服用可能の場合</td></tr>
<tr><td>飲みにくい</td><td>服用をいやがったが大部分服用できた場合</td></tr>
<tr><td>飲めない</td><td>服薬拒否や服用後毎回はいてしまう場合</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>どんな薬でも服薬を拒否する児の場合</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>(1) 主要評価項目の解析
PPS を対象として投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率及びその 95%信頼区間を算出した。
(2) 副次評価項目の解析
PPS を対象として，以下の結果を示した。
1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果
投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率とその 95%信頼区間を算出した。
2) 投与終了時又は中止時の菌の消長
投与終了時又は中止時の菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。
3) 投与 3 日後の菌の消長
投与 3 日後の菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。
(3) 服用性の解析
服用性解析対象集団の服用性判定の頻度分布を示した。
(4) 安全性の解析
安全性解析対象集団を対象として，MedDRA/J (ver. 10.0) で読み替えた有害事象の SOC 及び PT 別の頻度及び発現率を算出した。</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>[redacted]年
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関</td><td>[redacted] 他計 29 施設</td></tr>
</table>

2.2 試験成績

2.2.1 対象患者

(1) 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

治験に組み入れられた患者 65 名のうち，完了患者は 57 名，未完了患者は 8 名であった。

未完了患者 8 名の内訳は，「同意撤回・中止の申し出」が 4 名，「対象として不適切であることが判明」が 3 名，「症状悪化・効果不十分」が 1 名であった。

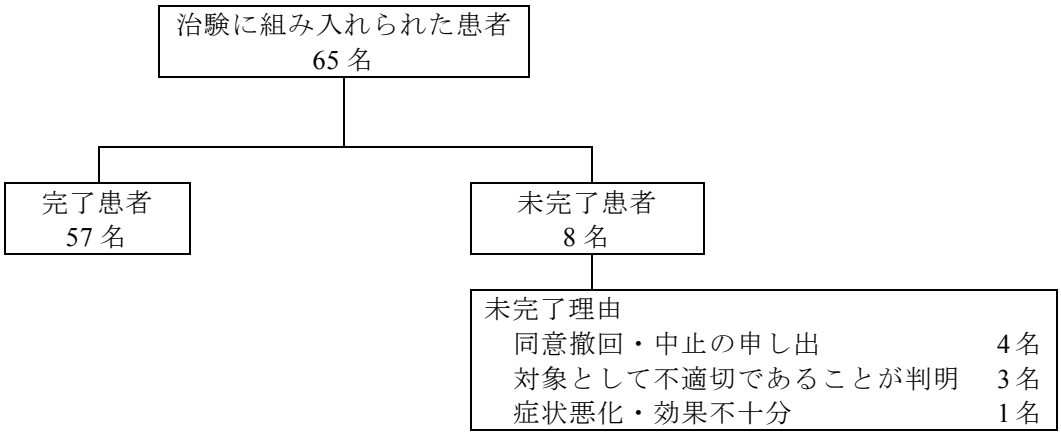


図 2.7.6.2-1 患者の内訳

(2) 解析除外理由及びその取扱い

解析除外理由及びその取扱いを表 2.7.6.2-2 に示した。

1) 対象外疾患

「マイコプラズマ肺炎」3 名，「ウイルス性肺炎」3 名，「クラミジア肺炎」2 名が該当した。

2) 除外基準違反

「治験薬投与開始 1 日前抗菌薬全身投与」1 名が該当した。

3) 用法・用量違反

「規定の半量投与」3 名，「ステップアップ違反」1 名が該当した。

4) 他の採否に係わる項目

「薬物濃度採血未実施」3 名，「服用前同意撤回」2 名，「投与期間不足」2 名，「投与中止時の胸部 X 線所見観察，臨床検査，一般細菌学的検査未実施」1 名が該当した。

表 2.7.6.2-2 解析除外理由及びその取扱い

分類	除外理由	解析対象集団の取扱い					症例番号
		FAS	PPS	薬物動態	服用性	安全性	
b	マイコプラズマ肺炎	×	×	○	○	○	1660305, 1660601, 1662101
	クラミジア肺炎	×	×	○	○	○	1660604, 1661104
	ウイルス性肺炎	×	×	○	○	○	1662807, 1662808, 1662809
d	治験薬投与開始 1 日前抗菌薬全身投与	○	×	○	○	○	1660502
f	ステップアップ違反	○	×	○	○	○	1661004
	規定の半量投与	○	×	○	○	○	1661603, 1662201, 1662503
j	投与中止時の胸部 X 線所見観察，臨床検査，一般細菌学的検査未実施	○	×	○	○	○	1662602
	薬物濃度採血未実施	○	○	×	○	○	1661004, 1661008, 1662101
	服用前同意撤回	×	×	×	×	×	1660203, 1662601
	投与期間不足	○	×	○	○	○	1661004, 1661008

治験に組み入れられた患者
a GCP 不遵守，b 対象外疾患，c 選択基準違反，d 除外基準違反，e 中止基準違反，f 用法・用量違反，g 併用薬・併用療法違反，h 解析集団の採否に係わる観察・検査項目の未実施及び実施時期の逸脱，i その他の治験実施計画書からの逸脱，j 他の採否に係わる項目
○ 採用，× 不採用

(3) 有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成

有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成を図 2.7.6.2-2 に示した。

服用性解析対象集団は，治験に組み入れられた患者 65 名のうち，服用前同意撤回の 2 名を除外した 63 名とした。

FAS は，服用性解析対象集団から対象外疾患の 8 名を除外した 55 名とした。PPS は，FAS から用法・用量違反 (4 名)，除外基準違反 (1 名)，投与期間不足 (1 名) 及び観察・検査項目の未実施及び実施時期の逸脱 (1 名) の計 7 名を除外した 48 名とした。

薬物動態解析対象集団は，服用性解析対象集団から採血未実施の 3 名を除外した 60 名とした。

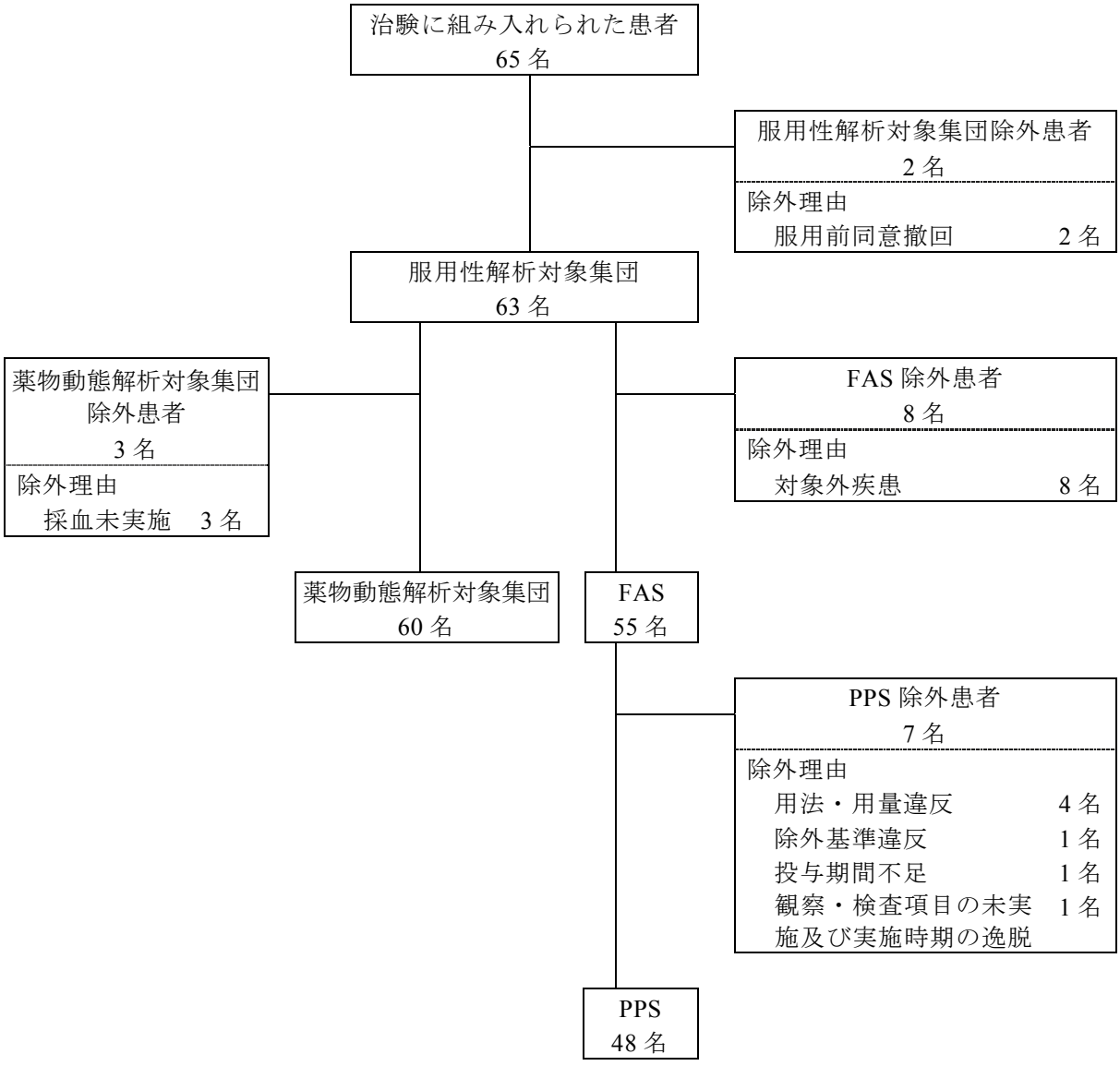


図 2.7.6.2-2 有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成

(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した。

PPS の年齢の平均±標準偏差は 3.2±1.9 歳であり，1 歳が 31.3% (15/48 名)，2 歳以上 5 歳以下が 58.3% (28/48 名) であった。体重の平均±標準偏差は 14.6±5.3 kg であり，最低体重は 7.2 kg であった。投与開始時に入院が 56.3% (27/48 名)，外来が 43.8% (21/48 名) であった。感染症重症度は，軽症が 25.0% (12/48 名) 及び中等症が 75.0% (36/48 名) であり，重症の患者はいなかった。投与開始時の併用薬剤が「あり」の患者は 97.9% (47/48 名)，併用療法が「あり」の患者は 70.8% (34/48 名) であった。治験薬投与直前の抗菌薬投与が「あり」の患者は 37.5% (18/48 名) であった。

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は，PPS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	水準／ 要約統計量	FAS	PPS
対象患者数		55	48
性別	男	31 (56.4)	28 (58.3)
	女	24 (43.6)	20 (41.7)
年齢 (歳)	1 以下	17 (30.9)	15 (31.3)
	2 以上 5 以下	33 (60.0)	28 (58.3)
	6 以上 11 以下	5 (9.1)	5 (10.4)
	12 以上	0 (0)	0 (0)
	データ数	55	48
	平均	3.1	3.2
	標準偏差	1.9	1.9
	中央値	3.0	3.0
	最大値	8	8
	最小値	1	1
身長 (cm)	データ数	55	48
	平均	95.0	95.3
	標準偏差	15.3	15.9
	中央値	96.3	97.3
	最大値	133.2	133.2
	最小値	71.9	71.9
体重 (kg)	10 未満	10 (18.2)	10 (20.8)
	10 以上 20 未満	38 (69.1)	31 (64.6)
	20 以上 30 未満	6 (10.9)	6 (12.5)
	30 以上	1 (1.8)	1 (2.1)
	データ数	55	48
	平均	14.5	14.6
	標準偏差	5.0	5.3
	中央値	13.8	14.1
	最大値	33.0	33.0
	最小値	7.2	7.2
投与開始時の 入院・外来の別	入院	30 (54.5)	27 (56.3)
	外来	25 (45.5)	21 (43.8)
感染症重症度	軽症	14 (25.5)	12 (25.0)
	中等症	40 (72.7)	36 (75.0)
	重症	1 (1.8)	0 (0)
基礎疾患・合併症	なし	23 (41.8)	18 (37.5)
	あり	32 (58.2)	30 (62.5)
感染症に及ぼす 影響の程度	軽度	18 (32.7)	17 (35.4)
	中等度	13 (23.6)	12 (25.0)
	重度	1 (1.8)	1 (2.1)
既往歴	なし	37 (67.3)	31 (64.6)
	あり	18 (32.7)	17 (35.4)
薬剤アレルギー既往歴	なし	54 (98.2)	47 (97.9)
	あり	1 (1.8)	1 (2.1)
薬剤以外のアレルギー 既往歴	なし	35 (63.6)	31 (64.6)
	あり	20 (36.4)	17 (35.4)

( ) 内は構成割合%　　1/2

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	水準／ 要約統計量	FAS	PPS
対象患者数		55	48
投与開始時の併用薬剤	なし	1 (1.8)	1 (2.1)
	あり	54 (98.2)	47 (97.9)
投与開始時の併用療法	なし	18 (32.7)	14 (29.2)
	あり	37 (67.3)	34 (70.8)
治験薬投与直前の 抗菌薬投与	なし	32 (58.2)	30 (62.5)
	あり	23 (41.8)	18 (37.5)
体温 (℃)	37 未満	3 (5.5)	3 (6.3)
	37 以上 38 未満	10 (18.2)	9 (18.8)
	38 以上	42 (76.4)	36 (75.0)
	データ数	55	48
	平均	38.60	38.59
	標準偏差	0.98	0.97
	中央値	38.60	38.60
	最大値	40.7	40.6
	最小値	36.8	36.8
チアノーゼ	−	55 (100)	48 (100)
	+	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	−	37 (67.3)	31 (64.6)
	+	18 (32.7)	17 (35.4)
	2+	0 (0)	0 (0)
	判定不能	0 (0)	0 (0)
咳嗽	−	0 (0)	0 (0)
	+	15 (27.3)	14 (29.2)
	2+	40 (72.7)	34 (70.8)
	判定不能	0 (0)	0 (0)
白血球数 (/mm^3)	10000 未満	12 (21.8)	11 (22.9)
	10000 以上 15000 未満	27 (49.1)	23 (47.9)
	15000 以上 20000 未満	12 (21.8)	11 (22.9)
	20000 以上	4 (7.3)	3 (6.3)
	データ数	55	48
	平均	13421	13325
	標準偏差	4286	4206
	中央値	13000	13100
	最大値	23400	22300
	最小値	4800	4800
CRP (mg/dL)	2 未満	12 (21.8)	11 (22.9)
	2 以上 5 未満	27 (49.1)	23 (47.9)
	5 以上 10 未満	14 (25.5)	13 (27.1)
	10 以上	2 (3.6)	1 (2.1)
	データ数	55	48
	平均	4.1	3.9
	標準偏差	2.9	2.5
	中央値	3.4	3.1
	最大値	15.96	10.20
	最小値	0.10	0.22

( ) 内は構成割合%　　2/2

(5) 原因菌に対する MIC 頻度分布

PPS で検出された原因菌 56 株に対する各抗菌薬 [TFLX，NFLX，LVFX，CDTR，CFPN，CVA/AMPC (1:2) 及び AZM] の MIC 分布を表 2.7.6.2-4 に示した。

TFLXのMICは≦0.06～0.25 μg/mLであった。TFLXのMIC_{90}は 0.12 μg/mL, NFLXは 4 μg/mL，LVFXは 1 μg/mL，CDTRは 0.5 μg/mL，CFPNは 2 μg/mL，CVA/AMPC (1:2) は 8 μg/mL，AZMは≧16 μg/mLであり，TFLXのMIC_{90}が最も低かった。

表 2.7.6.2-4 原因菌に対する各抗菌薬の MIC 分布

薬剤		株数	MIC (μg/mL)										MIC_{90}
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥ 16	不明	
TFLX	度数	56	40	14	2								0.12
	累積%		71.4	96.4	100	100	100	100	100	100	100		
NFLX	度数	56	26	3	3		1	7	12	3	1		4
	累積%		46.4	51.8	57.1	57.1	58.9	71.4	92.9	98.2	100		
LVFX	度数	56	31	1	2	9	13						1
	累積%		55.4	57.1	60.7	76.8	100	100	100	100	100		
CDTR	度数	56	22	6	10	15	3						0.5
	累積%		39.3	50.0	67.9	94.6	100	100	100	100	100		
CFPN	度数	56	18	4	4	11	10	5	4				2
	累積%		32.1	39.3	46.4	66.1	83.9	92.9	100	100	100		
CVA/AMPC	度数	56	7	3	12	15	5	5	1	7	1		8
(1:2)	累積%		12.5	17.9	39.3	66.1	75.0	83.9	85.7	98.2	100		
AZM	度数	56	5			7	11	12	4	2	15		≥ 16
	累積%		8.9	8.9	8.9	21.4	41.1	62.5	69.6	73.2	100		

空欄は該当データなし

(6) *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

S. pneumoniae 及び *H. influenzae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子をそれぞれ表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。

S. pneumoniae 22 株のうち，*pbp* 遺伝子 (*pbp1a*，*pbp2x*，*pbp2b*) の 3 変異株は 10 株，2 変異株は 6 株，1 変異株は 4 株であり，全く変異がなかったのは 2 株であった。また，マクロライド耐性遺伝子 (*mefA*，*ermB*) ありは 21 株，なしは 1 株であった。

H. influenzae 28 株のうち，*pbp* 遺伝子 (*pbp3-1*，*pbp3-2*) の 2 変異株は 10 株，1 変異株は 6 株であり，全く変異がなかったのは 12 株であった。

表 2.7.6.2-5 *S. pneumoniae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)							*pbp* 遺伝子変異			マクロライド耐性遺伝子	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA/AMPC (1:2)	AZM	*pbp1a*	*pbp2x*	*pbp2b*	*mefA*	*ermB*
PSSP	1660402	≦0.06	4	0.5	0.25	0.25	≦0.06	＞16	－	＋	－	－	＋
PSSP	1660602	0.12	4	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	＞16	－	－	－	－	＋
PSSP	1660901	0.12	8	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	2	－	－	－	－	－
PSSP	1661005	0.12	8	1	0.12	0.25	≦0.06	＞16	－	＋	－	－	＋
PSSP	1661201	0.25	16	1	0.25	0.5	≦0.06	8	－	＋	－	＋	－
PISP	1660401	≦0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	＞16	＋	＋	＋	－	＋
PISP	1661001	≦0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.25	＞16	－	＋	＋	－	＋
PISP	1661003	≦0.06	2	0.5	≦0.06	0.12	0.12	4	＋	＋	＋	＋	－
PISP	1661006	≦0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.25	4	－	＋	＋	＋	－
PISP	1661007	≦0.06	4	0.5	0.5	1	0.25	＞16	＋	＋	＋	＋	＋
PISP	1662002	≦0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	＞16	＋	＋	＋	－	＋
PISP	1662003	≦0.06	2	0.5	0.25	0.5	0.5	＞16	－	＋	＋	－	＋
PISP	1660202	0.12	4	1	0.12	0.25	0.12	＞16	－	＋	－	－	＋
PISP	1662001	0.12	4	1	0.25	0.5	0.25	＞16	－	＋	＋	－	＋
PISP	1662501	0.12	4	0.5	0.5	1	0.25	＞16	＋	＋	＋	＋	＋
PISP	1662603	0.12	4	1	0.5	0.5	≦0.06	＞16	＋	＋	－	－	＋
PISP	1662813	0.12	8	1	0.5	0.5	0.5	8	＋	＋	＋	＋	－
PRSP	1660101	0.12	4	1	1	1	1	2	＋	＋	＋	＋	－
PRSP	1660202	0.12	4	1	0.5	1	1	＞16	＋	＋	－	－	＋
PRSP	1660302	0.12	4	1	0.5	1	1	＞16	＋	＋	＋	－	＋
PRSP	1660603	0.12	4	1	0.5	0.5	0.5	4	＋	＋	＋	＋	－
PRSP	1661002	0.12	4	1	0.5	1	1	1	＋	＋	＋	＋	－

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

表 2.7.6.2-6　*H. influenzae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)							*pbp* 遺伝子変異	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA/AMPC (1:2)	AZM	*pbp3-1*	*pbp3-2*
BLNAS	1660201	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	－	－
BLNAS	1660202	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	－	－
BLNAS	1660301	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	1	－	－
BLNAS	1660302	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	2	0.5	＋	＋
BLNAS	1660303	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	0.5	0.25	0.5	＋	＋
BLNAS	1660304	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	－	－
BLNAS	1660402	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	1	－	－
BLNAS	1660501	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	4	8	1	＋	＋
BLNAS	1660901	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	1	－	－
BLNAS	1660903	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	＋	－
BLNAS	1661005	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	1	－	－
BLNAS	1661007	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	－	－
BLNAS	1661102	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	1	－	－
BLNAS	1661103	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	2	1	＋	－
BLNAS	1661601	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	2	－	＋
BLNAS	1662501	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	1	＋	－
BLNAS	1662603	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	0.5	－	－
BLNAS	1662804	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	1	0.5	－	－
BLNAS	1662811	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	1	－	－
BLNAS	1662003	0.12	0.25	0.12	0.12	2	8	2	＋	＋
BLNAR	1660404	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	8	1	＋	＋
BLNAR	1661001	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	4	8	2	＋	＋
BLNAR	1661002	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	8	0.5	＋	＋
BLNAR	1662001	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	8	2	＋	＋
BLNAR	1662502	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	16	4	＋	＋
BLNAR	1662803	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	8	2	＋	＋
BLPAR	1662806	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	2	0.5	＋	－
BLPAR	1662805	0.25	2	0.25	≦0.06	≦0.06	2	16	＋	－

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

2.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価項目

PPS の投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.6.2-7 に示した。

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

表 2.7.6.2-7 投与終了時又は中止時の臨床効果

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

a) 有効率＝著効及び有効患者数／対象患者数×100

(2) 副次評価項目

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

PPS の投与終了時又は中止時の細菌学的効果を表 2.7.6.2-8 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%であった。

表 2.7.6.2-8 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

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

a) 消失率＝消失患者数／消失，減少又は一部消失並びに存続患者数×100

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

PPS の投与終了時又は中止時の菌の消長を表 2.7.6.2-9 に示した。

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

表 2.7.6.2-9 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	検出株数	消失	存続	不明	菌消失率[a)] (%)	菌消失率の95%信頼区間 (%)
全体	56	39	16	1	70.9	57.1～82.4
好気性グラム陽性菌	23	11	12	0	47.8	26.8～69.4
S. aureus	1	1	0	0	[1/1]	–
MSSA	1	1	0	0	[1/1]	–
S. pneumoniae	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
M. (B) catarrhalis	5	5	0	0	[5/5]	–
H. influenzae	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
ただし，分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

(3) その他評価項目

1) MIC 別菌の消長

PPS の MIC 別菌の消長を表 2.7.6.2-10 に示した。

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

存続原因菌 16 株のうち，PSSP 1 株が投与前に比べて投与終了時で MIC が高かった (投与前：0.25 μg/mL→投与終了時：8 μg/mL)。本菌が検出された患者 (症例番号 1661201) の詳細を「(5) 原因菌存続症例」に記載した。

表 2.7.6.2-10 MIC 別菌の消長

原因菌	MIC (μg/mL)									不明
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
好気性グラム陽性菌	5/9	6/13	0/1							
累積菌消失率 (%)[a)]	21.7	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8	
S. aureus	1/1									
MSSA	1/1									
S. pneumoniae	4/8	6/13	0/1							
PSSP	1/1	2/3	0/1							
PISP	3/7	1/5								
PRSP		3/5								
好気性グラム陰性菌	27/30	0/1	1/1							
累積菌消失率 (%)	84.4	84.4	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
M. (B) catarrhalis	5/5									
H. influenzae	22/25	0/1	1/1							
BLNAS	16/18	0/1								
BLNAR	5/6									
BLPAR	1/1		1/1							
原因菌全体	32/39	6/14	1/2							
累積菌消失率 (%)	58.2	69.1	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	70.9	

消失株数/消失及び存続株数
空欄は該当データなし
a) 該当する MIC 以下の消失株数／消失及び存続株数 (MIC 不明を除く)×100

2) 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

PPS の投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果を表 2.7.6.2-11 に示した。

原因菌が 37 名 (単独菌感染：22 名，複数菌感染：15 名) に検出され，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%であった。

表 2.7.6.2-11 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	22	9	13	0	0	100
好気性グラム陽性菌	6	3	3	0	0	100
S. pneumoniae	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
H. influenzae	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 + *M. (B) catarrhalis*	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 + *M. (B) catarrhalis*	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 + *M. (B) catarrhalis*	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + *M. (B) catarrhalis* + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + PRSP + BLNAS	1	1	0	0	0	[1/1]
PISP + *M. (B) catarrhalis* + 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×100
ただし，分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

3) 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

PPS のうち治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者を対象に，投与終了時又は中止時の直前投与抗菌薬 (治験薬投与開始前 7 日以内に投与された抗菌薬) 系統別臨床効果を表 2.7.6.2-12 に示した。

治験薬投与直前に投与された抗菌薬はすべて経口薬であり，抗菌薬の系統 (単剤) で最も多かったのはマクロライド系で，18 名中 11 名の患者に投与されていた。

直前投与抗菌薬系統にかかわらず，臨床効果はすべて著効又は有効であった。

表 2.7.6.2-12 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

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]

PPS のうち治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者
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

4) 服用性

服用性解析対象集団の服用性判定結果を表 2.7.6.2-13 に示した。

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

表 2.7.6.2-13 服用性

対象患者数	非常に飲みやすい	飲みやすい	ふつう	飲みにくい	飲めない	判定不能
63	18 (28.6)	43 (68.3)	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)

服用性解析対象集団
( ) 内は構成割合%

5) FAS の投与終了時又は中止時の臨床効果

FAS の投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.6.2-14 に示した。

FAS の投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 98.2% (54/55 名)，その 95%信頼区間は 90.3～100%であった。

PPS の有効率は 100% (48/48 名) であり，PPS と FAS でほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.2-14 投与終了時又は中止時の臨床効果

対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率[a)] (%)	有効率の95%信頼区間(%)
55	34	20	0	1	0	98.2	90.3～100

FAS
a) 有効率＝著効及び有効患者数／対象患者数×100

6) 背景因子別臨床効果

PPS の投与終了時又は中止時の背景因子別臨床効果を表 2.7.6.2-15 に示した。

背景因子にかかわらず，すべての患者の臨床効果は著効又は有効であった。

表 2.7.6.2-15　投与終了時又は中止時の背景因子別臨床効果

項目	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	
年齢 (歳)	1 以下	15	9	6	0	0	100
	2 以上 5 以下	28	17	11	0	0	100
	6 以上 11 以下	5	4	1	0	0	[5/5]
	12 以上	0	0	0	0	0	–
体重 (kg)	10 未満	10	6	4	0	0	100
	10 以上 20 未満	31	18	13	0	0	100
	20 以上 30 未満	6	5	1	0	0	100
	30 以上	1	1	0	0	0	[1/1]
投与開始時の入院・外来の別	入院	27	19	8	0	0	100
	外来	21	11	10	0	0	100
感染症重症度	軽症	12	7	5	0	0	100
	中等症	36	23	13	0	0	100
	重症	0	0	0	0	0	–
基礎疾患・合併症	なし	18	13	5	0	0	100
	あり	30	17	13	0	0	100
感染症に及ぼす影響の程度	軽度	17	10	7	0	0	100
	中等度	12	6	6	0	0	100
	重度	1	1	0	0	0	[1/1]
既往歴	なし	31	21	10	0	0	100
	あり	17	9	8	0	0	100
併用薬剤[b)]	なし	1	0	1	0	0	[1/1]
	あり	47	30	17	0	0	100
併用療法[b)]	なし	9	6	3	0	0	100
	あり	39	24	15	0	0	100
治験薬投与直前の抗菌薬投与	なし	30	18	12	0	0	100
	あり	18	12	6	0	0	100
服薬率 (%)	100	42	26	16	0	0	100
	80 以上 100 未満	6	4	2	0	0	100
	50 以上 80 未満	0	0	0	0	0	–
	50 未満	0	0	0	0	0	–
原因菌検出	なし	11	9	2	0	0	100
	あり	37	21	16	0	0	100

a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100
b) 有害事象治療目的を除く

7) 用量群別臨床効果

PPS の投与終了時又は中止時の用量群別臨床効果を表 2.7.6.2-16 に示した。

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) であった。L 群の著効率は 53.3% (16/30 名), H 群は 77.8% (14/18 名) であった。

表 2.7.6.2-16 投与終了時又は中止時の用量群別臨床効果

用量群[a)]	該当患者数	著効	有効	やや有効	無効	著効率[b)] (%)	有効率[c)] (%)
L 群	30	16	14	0	0	53.3	100
H 群	18	14	4	0	0	77.8	100
合計	48	30	18	0	0	62.5	100

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg
b) 著効率＝著効患者数／該当患者数×100
c) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100

8) 用量群別細菌学的効果

PPS の投与終了時又は中止時の用量群別細菌学的効果を表 2.7.6.2-17 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, L 群では 73.9% (17/23 名), H 群では 46.2% (6/13 名) であった。

表 2.7.6.2-17 投与終了時又は中止時の用量群別細菌学的効果

用量群[a)]	該当患者数	消失	減少又は一部消失	存続	判定不能	消失率[b)] (%)
L 群	30	17	4	2	7	73.9
H 群	18	6	5	2	5	46.2

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg
b) 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

(4) FAS 無効例

FAS で臨床効果が無効であった 1 名 (症例番号 1661008) について以下に示した。本患者は投与期間不足で PPS 不採用であった。

1) 症例番号 1661008 (女，5 歳，体重 13.5 kg，H 群，入院)
投与期間 (投与回数) : 1 日間 (1 回)，総投与量 : 81 mg
感染症診断名 (重症度) : 細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 : なし
投与直前抗菌薬/臨床効果 : クラリシッド錠/無効，トミロン錠/無効
投与終了後抗菌薬/臨床効果 : ユナシン-S 静注用/有効，ジスロマック細粒小児用/有効

20[redacted]年 11 月 24 日から発熱，咳嗽を認め，11 月 26 日に近医受診し，クラリシッド錠を 2 日分服用したが症状改善しなかった。再度近医受診し，トミロン錠に変更し，1 回服用した。その後も発熱は継続し，咳嗽の増悪を認めたため，12 月 3 日に来院し，細菌性肺炎と診断され，入院となった。

12 月 3 日夜の治験薬初回服用後に嘔吐し，患者本人も服用を嫌がったため，保護者から同意撤回の申し出があった。治験薬服用後に明らかな発熱，咳嗽の改善を認めなかったことから，臨床効果は「無効」と判定された。投与前に原因菌として *M. (B) catarrhalis* 及び BLNAR が検出された。投与中止時に *M. (B) catarrhalis* は消失したが, BLNAR は存続した。

治験中止後，抗菌薬をユナシン-S 静注用の静注及びジスロマック細粒小児用の内服に変更し，症状は改善した。

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与中止時臨床効果	投与中止時細菌学的効果
投与開始日	38.7	–	–	2+	11000	3.7	*M. (B) catarrhalis* (1+) BLNAR (1+)	≦0.06 μg/mL ≦0.06 μg/mL	無効	減少又は一部消失
1 日後 (中止時)	39.5	–	–	2+	12000	3.8	BLNAR (1+)	≦0.06 μg/mL		

(5) 原因菌存続症例

PPS で投与終了時又は中止時に細菌学的効果が「減少又は一部消失」又は「存続」と判定された患者 13 名について以下に示した。なお，これらの患者の細菌学的検査の検査材料はすべて鼻咽頭ぬぐい液であった。

1) 症例番号 1660202 (男，4 歳，体重 19.4 kg，H 群，入院)
投与期間：6 日間，総投与量：1164 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：慢性副鼻腔炎疑い (中等度)
投与直前抗菌薬/臨床効果：ホスミシンドライシロップ/無効

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.2	−	−	2+	12300	4.48	PISP (1+) PRSP (1+) BLNAS (1+)	0.12 μg/mL 0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	38.0	−	−	2+						
3 日後	36.9	−	−	−	4900	1.55	すべて消失			
5 日後 (終了時)	37.0	−	−	−						
7 日後	36.9	−	−	+	7700	0.16	PISP (1+) BLNAS (1+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL		

2) 症例番号 1660302 (男，5 歳，体重 14.5 kg，H 群，外来)
投与期間：8 日間，総投与量：1392 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症：なし
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	38.5	−	−	+	13200	10.20	PRSP (1+) BLNAS (1+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	36.7	−	−	+						
2 日後	36.7	−	−	+	8200	4.02	PRSP (1+)	0.12 μg/mL		
3 日後	37.0	−	−	+						
5 日後	36.7	−	−	−						
7 日後 (終了時)	36.8	−	−	−	9700	0.36	PRSP (1+)	0.12 μg/mL		

3) 症例番号 1660401 (女，4 歳，体重 18.6 kg，L 群，入院)
投与期間：8 日間，総投与量：1041.6 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (軽症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：急性中耳炎 (軽度)，アトピー性皮膚炎 (軽度)，アレルギー性鼻炎 (軽度)
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	40.5	−	−	+	18400	4.10	PISP (1+)	≦0.06 μg/mL	有効	減少又は一部消失
1 日後	38.6	−	−	−						
3 日後	37.4	−	−	−	7900	2.33	消失			
5 日後	37.1	−	−	−						
7 日後 (終了時)	37.2	−	−	−	7000	0.32	PISP (1+)	≦0.06 μg/mL		

4) 症例番号 1660602 (男，5 歳，体重 21.0 kg，H 群，入院)
投与期間：8 日間，総投与量：1890 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
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)，便秘症 (軽度)
投与直前抗菌薬/臨床効果：リカマイシン錠/無効

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与 1 日前					11600	2.63	PSSP (1+)	0.12 μg/mL	著効	減少又は一部消失
投与開始日	38.6	−	+	2+						
1 日後	36.9	−	−	+						
3 日後	37.1	−	−	+						
4 日後	36.6			+	7400	0.46	PSSP (1+)	0.12 μg/mL		
5 日後	36.2	−	−	+						
7 日後 (終了時)	36.9	−	−	−	10800	0.08	PSSP (1+)	0.12 μg/mL		

5) 症例番号 1660603 (男，1 歳，体重 8.6 kg，L 群，入院)
投与期間：8 日間，総投与量：481.6 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：喘息性気管支炎 (中等度)，おむつ皮膚炎 (軽度)
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	40.3	–	+	2+	8600	2.82	PRSP (1+) *M. (B) catarrhalis* (1+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	38.2	–	–	+						
3 日後	36.8				3600	0.88	PRSP (1+)	0.12 μg/mL		
4 日後	36.5	–	–	–						
5 日後	37.0	–	–	–						
7 日後 (終了時)	36.6	–	–	–	5800	0.10	PRSP (1+)	0.12 μg/mL		

6) 症例番号 1661003 (男，4 歳，体重 23.3 kg，L 群，入院)
投与期間：7 日間，総投与量：1304.8 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：喘息性気管支炎 (重度)，胃腸炎 (軽度)
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.5	–	–	2+	9100	3.1	MSSA (1+) PISP (1+) *M. (B) catarrhalis* (1+)	≦0.06 μg/mL ≦0.06 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	37.2	–	–	+						
3 日後	36.5	–	–	+	7300	0.7	すべて消失			
5 日後	37.1	–	–	+						
6 日後 (終了時)	36.9	–	–	+						
7 日後	36.9	–	–	–	7400	0.2	PISP (1+)	≦0.06 μg/mL		

7) 症例番号 1661006 (男，1 歳，体重 8.8 kg，H 群，入院)
投与期間：8 日間，総投与量：739.2 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：急性中耳炎 (軽度)
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	38.8	–	–	+	16400	0.3	PISP (1+) *M. (B) catarrhalis* (1+)	≦0.06 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	37.3	–	–	+						
3 日後	37.5	–	–	+	9800	0.5	すべて消失			
5 日後	37.0	–	–	+						
7 日後 (終了時)	37.2	–	–	+	12000	0.1	PISP (1+)	≦0.06 μg/mL		

8) 症例番号 1661201 (男，1 歳，体重 12.5 kg，H 群，外来)
投与期間：10 日間，総投与量：1125 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症：なし
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.4	–	–	+	14900	7.0	PSSP (1+)	0.25 μg/mL	有効	存続
1 日後	39.0	–	–	+						
2 日後	38.0	–	–	+	6500	4.2	消失			
3 日後	38.1	–	–	+						
5 日後	37.0	–	–	+						
6 日後	37.0	–	–	+	8100	1.3				
7 日後	37.1	–	–	+						
9 日後 (終了時)	37.0	–	–	+	8100	0.3	PSSP (1+)[a)]	8 μg/mL		

a) PSSP は，MIC が投与前に比べて投与終了時で高かったが，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である可能性が高いと判断した。

9) 症例番号 1662001 (女，1 歳，体重 12.0 kg，L 群，入院)
投与期間：5 日間，総投与量：384 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (軽症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：中耳炎 (中等度)
投与直前抗菌薬/臨床効果：メイアクト MS 小児用細粒/無効

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.0	−	−	+	11710	1.56	PISP (2+) BLNAR (2+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	38.0	−	−	+						
3 日後	36.8	−	−	+	5570	1.29	PISP (2+)	0.12 μg/mL		
4 日後 (終了時)	36.6									

10) 症例番号 1662003 (男，1 歳，体重 10.7 kg，L 群，入院)
投与期間：6 日間，総投与量：428 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：中耳炎 (中等度)，喘息様気管支炎 (中等度)，副鼻腔炎 (軽度)
投与直前抗菌薬/臨床効果：メイアクト MS 小児用細粒/無効，フロモックス小児用細粒/無効

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	37.3	−	+	2+	10050	3.78	PISP (2+) BLNAS (2+)	≦0.06 μg/mL 0.12 μg/mL	有効	存続
1 日後	37.0	−	−	+	8200	2.55				
3 日後	36.8									
4 日後	36.0	−	−	+	10000	0.35	PISP (1+) BLNAS (1+)	≦0.06 μg/mL ≦0.06 μg/mL		
5 日後 (終了時)	35.9	−	−	+						

11) 症例番号 1662501 (女，1 歳，体重 8.75 kg，H 群，入院)
投与期間：7 日間，総投与量：735 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：アトピー性皮膚炎 (軽度)，気管支喘息 (軽度)
投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.8	−	−	2+	13600	6.18	PISP (3+) BLNAS (2+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	減少又は一部消失
1 日後	37.3	−	−	+						
2 日後	37.3	−	−	−	9000	2.66	PISP (2+)	0.12 μg/mL		
3 日後	36.9	−	−	+						
5 日後	36.8	−	−	−	9600	0.29				
6 日後 (終了時)	37.0	−	−	−						
7 日後	37.6	−	−	+	19900	0.15	PISP (2+)	0.12 μg/mL		

12) 症例番号 1662502 (男，1 歳，体重 8.8 kg，H 群，外来)
投与期間：6 日間，総投与量：572 mg
感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (軽症)
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：じんましん (軽度)，中耳炎 (軽度)
投与直前抗菌薬/臨床効果：エリスロシンドライシロップ/無効

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	38.5	−	−	+	13800	2.36	BLNAR (1+)	≦0.06 μg/mL	著効	存続
1 日後	37.1	−	−	+						
2 日後	37.0	−	−	+	7800	0.83	消失			
3 日後	37.1	−	−	+						
5 日後 (終了時)	36.7	−	−	−	7600	0.25	BLNAR (1+)	≦0.06 μg/mL		

13) 症例番号 1662603 (男，3 歳，体重 14.3 kg，L 群，外来)

投与期間：7 日間，総投与量：798 mg

感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (軽症)

基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：副鼻腔炎 (中等度)，ウイルス性扁桃炎 (軽度)

投与直前抗菌薬：なし

経過	最高体温 (℃)	チアノーゼ	呼吸困難	咳嗽	白血球数 (/mm^3)	CRP (mg/dL)	原因菌 (菌数)	TFLX の MIC	投与終了時臨床効果	投与終了時細菌学的効果
投与開始日	39.5	−	−	2+	21900	1.11	PISP (3+) BLNAS (2+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL	著効	存続
1 日後	36.9	−	−	+						
2 日後	36.9	−	−	+	9520	2.27	PISP (1+) BLNAS (1+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL		
3 日後	36.6	−	−	+						
5 日後	37.1	−	−	+						
6 日後 (終了時)	36.8	−	−	+						
7 日後		−	−	−	10700	0.11	PISP (2+) BLNAS (1+)	0.12 μg/mL ≦0.06 μg/mL		

2.2.3 安全性の評価

(1) 安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.2-3 に示した。

服用性解析対象集団のすべての患者が治験薬を 1 回以上投与され，経過観察が行われたため，63 名を安全性解析対象集団とした。

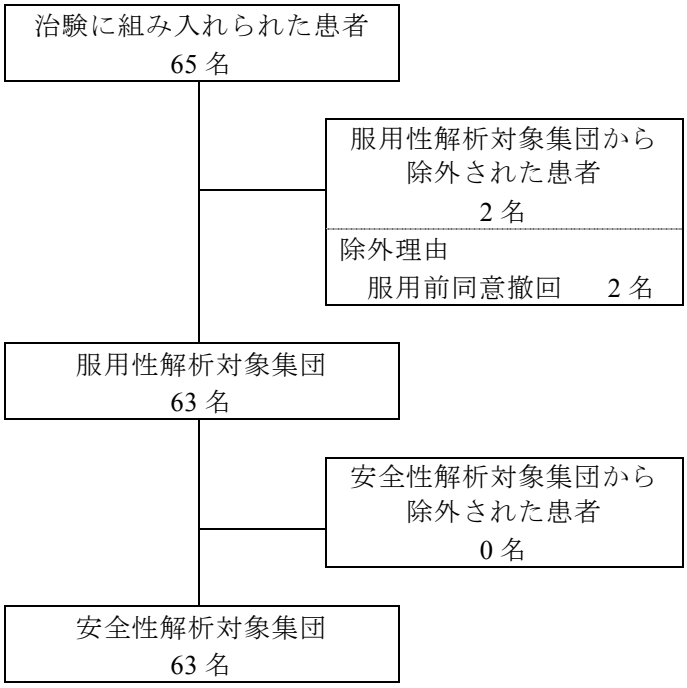


図 2.7.6.2-3　安全性解析対象集団の構成

(2) 暴露期間

安全性解析対象集団の暴露期間の要約統計量及び頻度分布を表 2.7.6.2-18 に示した。

安全性解析対象集団 63 名の暴露期間の平均±標準偏差は 7.1±2.0 日であった。暴露期間が「1 日以上 3 日以下」の患者は 3 名であり，その他の患者の暴露期間は「4 日以上 7 日以下」，「8 日以上 15 日以下」がほぼ同数であった。L 群では暴露期間が「4 日以上 7 日以下」の患者が，H 群では「8 日以上 15 日以下」の患者が多かった。

表 2.7.6.2-18 安全性解析対象集団の暴露期間

要約統計量

暴露期間					
対象患者数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
63	7.1	2.0	8	1	12

単位：日間 (データ数を除く)
対象患者数=63

頻度分布

水準		暴露期間 (日間)		
		1 以上 3 以下	4 以上 7 以下	8 以上 15 以下
全体		3	27	33
年齢 (歳)	1 以下	1	10	9
	2 以上 5 以下	2	14	19
	6 以上 11 以下	0	3	4
	12 以上	0	0	1
用量群[a)]	L 群	1	24	13
	H 群	2	3	20

a) L 群 4 mg/kg，H 群 6 mg/kg

(3) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2-19 に示した。

安全性解析対象集団 63 名に死亡はなかったが，重篤な有害事象が 1 名に 1 件 (上気道の炎症：入院)，他の重要な有害事象が 5 名に 5 件 (関節痛 2 件，頚部痛，四肢痛及び疼痛各 1 件) 発現した。有害事象により投与中止となった患者はいなかった。

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) であった。有害事象のうち，臨床検査値異常変動は 61 名中 18 名に 21 件発現し，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。

副作用は 63 名中 28 名の患者に 41 件発現し，発現率は 44.4% (28/63 名) であった。臨床検査値異常変動のうち因果関係が否定できないものは 61 名中 9 名に 11 件発現し，発現率は 14.8% (9/61 名) であった。

有害事象で最も発現率が高い SOC は胃腸障害で，発現率は 42.9% (27/63 名) であった。

表 2.7.6.2-19 有害事象の簡潔な要約

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

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
b) 集計項目に該当する患者ごとの PT 別の有害事象数の合計を示す
c) 重篤な有害事象を除く
対象患者数 63 名 (臨床検査値異常変動対象患者数は 61 名)
発現率＝発現患者数／対象患者数×100

(4) 有害事象及び副作用発現率

本報告書では有害事象を PT で表記した。

有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.2-20 に示した。

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。また，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。

有害事象で最も発現率が高い SOC は胃腸障害で，発現率は 42.9% (27/63 名) であった。

表 2.7.6.2-20　有害事象及び副作用発現率

有害事象 SOC，HLGT PT	対象患者数	因果関係[a)]	
		1～3	1～4
全体	63	44.4% (28 名 41 件)	71.4% (45 名 109 件)
耳及び迷路障害	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
耳痛	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
胃腸障害	63	25.4% (16 名 18 件)	42.9% (27 名 40 件)
下痢	63	11.1% (7 名 7 件)	22.2% (14 名 15 件)
嘔吐	63	9.5% (6 名 6 件)	20.6% (13 名 15 件)
腹痛	63	3.2% (2 名 2 件)	6.3% (4 名 5 件)
悪心	63	1.6% (1 名 1 件)	3.2% (2 名 2 件)
裂肛	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
便秘	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
上腹部痛	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
全身障害及び投与局所様態	63	0%	6.3% (4 名 5 件)
注入部位腫脹	63	0%	3.2% (2 名 2 件)
発熱	63	0%	1.6% (1 名 2 件)
疼痛	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
感染症及び寄生虫症	63	0%	17.5% (11 名 11 件)
気管支炎	63	0%	6.3% (4 名 4 件)
レンサ球菌感染	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
胃腸炎	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
鼻咽頭炎	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
副鼻腔炎	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
扁桃炎	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
手足口病	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
ヘルパンギーナ	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
傷害，中毒及び処置合併症	63	0%	3.2% (2 名 2 件)
節足動物刺傷	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
熱傷	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
筋骨格系及び結合組織障害	63	3.2% (2 名 2 件)	6.3% (4 名 4 件)
関節痛	63	3.2% (2 名 2 件)	3.2% (2 名 2 件)
頚部痛	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
四肢痛	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
神経系障害	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
傾眠	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
精神障害	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
譫妄	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)

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

発現率＝有害事象発現患者数／対象患者数×100

ただし，SOC が臨床検査の場合の分母は以下のとおりとする。

PT：該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

SOC，HLGT：該当する臨床検査項目のうち 1 つでも異常変動の有無が判定されている患者の総数

表 2.7.6.2-20　有害事象及び副作用発現率

有害事象 SOC，HLGT PT	対象患者数	因果関係[a)] 1～3	因果関係[a)] 1～4
生殖系及び乳房障害	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
亀頭包皮炎	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	63	0%	12.7% (8 名 8 件)
上気道の炎症	63	0%	9.5% (6 名 6 件)
喘息	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
鼻漏	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
皮膚及び皮下組織障害	63	7.9% (5 名 5 件)	15.9% (10 名 11 件)
接触性皮膚炎	63	0%	3.2% (2 名 2 件)
湿疹	63	1.6% (1 名 1 件)	3.2% (2 名 2 件)
紅斑	63	3.2% (2 名 2 件)	3.2% (2 名 2 件)
紅色汗疹	63	0%	3.2% (2 名 2 件)
そう痒症	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
発疹	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
光線性皮膚症	63	0%	1.6% (1 名 1 件)
血管障害	63	3.2% (2 名 2 件)	3.2% (2 名 3 件)
蒼白	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 2 件)
潮紅	63	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
臨床検査	61	14.8% (9 名 11 件)	29.5% (18 名 21 件)
酵素検査 NEC	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
血液学的検査 (血液型検査を含む)	61	8.2% (5 名 5 件)	18.0% (11 名 11 件)
好酸球数増加	61	4.9% (3 名 3 件)	9.8% (6 名 6 件)
白血球数減少	60	3.3% (2 名 2 件)	5.0% (3 名 3 件)
血小板数増加	59	0%	3.4% (2 名 2 件)
肝胆道系検査	61	1.6% (1 名 2 件)	1.6% (1 名 2 件)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
腎尿路系検査及び尿検査	61	3.3% (2 名 2 件)	3.3% (2 名 2 件)
尿円柱	34	5.9% (2 名 2 件)	5.9% (2 名 2 件)
水分，電解質及び無機質検査	61	1.6% (1 名 1 件)	8.2% (5 名 5 件)
血中ナトリウム増加	61	0%	3.3% (2 名 2 件)
血中クロール増加	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
血中カリウム減少	61	0%	1.6% (1 名 1 件)
血中ナトリウム減少	61	0%	1.6% (1 名 1 件)

a) 1 明らかに関係あり， 2 多分関係あり， 3 関係あるかもしれない， 4 関係なし　2/2
発現率＝有害事象発現患者数／対象患者数×100
ただし，SOC が臨床検査の場合の分母は以下のとおりとする。
PT：該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数
SOC，HLGT：該当する臨床検査項目のうち 1 つでも異常変動の有無が判定されている患者の総数

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡はなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 1 名に 1 件 (上気道の炎症：入院) 発現した。

a) 上気道の炎症 (症例報告書記載名：急性上気道炎)：入院

症例番号 1660501，男，1 歳，体重 7.2 kg，L 群，入院

投与開始日：20[redacted]年 4 月 10 日，投与終了日：20[redacted]年 4 月 13 日

総投与量 (投与回数)：172.8 mg (6 回)

有害事象の程度：軽度

感染症診断名 (重症度)：細菌性肺炎 (中等症)

基礎疾患・合併症：急性中耳炎

既往歴：マイコプラズマ肺炎，RS ウイルス肺炎

投与直前抗菌薬：なし

併用薬剤 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：

アスベリン散 (25 mg), ムコダイン細粒 (250 mg), ホクナリンテープ (貼付：0.5 mg), ソルデム 1 (200 mL)，ソルデム 3A (720～960 mL)，アレベール (吸入：3 mL)，メプチン吸入液 (吸入：0.3 mL), ボスミン液 (吸入：5 mL), ベストロン耳鼻科用 (吸入：適量)，デカドロン注射液 (吸入：適量)

併用療法：クーリング，超音波ネブライザー

[経過]

年月日	内容
20[redacted]年 4 月 10 日	治験薬投与開始。
20[redacted]年 4 月 13 日	対象として不適切 (治験薬投与期間中に，他の抗菌薬を使用) であることが判明し，治験中止。
20[redacted]年 4 月 14 日	対象疾患の改善のため，退院。
20[redacted]年 4 月 17 日	中耳炎治療のため，クラリスドライシロップ処方。
20[redacted]年 4 月 18 日	保育園に登園。
20[redacted]年 4 月 21 日	咳があり，急性上気道炎発症。
20[redacted]年 4 月 24 日	エリスロシンドライシロップ，アスベリン，ムコダイン処方。
20[redacted]年 4 月 25 日	高熱，咳あり。アンヒバ，ジスロマック，ホクナリンテープ処方。
20[redacted]年 4 月 27 日	入院。フルマリン，アスベリン，ムコダイン，ムコサール，ホクナリンテープ，オノン，インタール，ソルデム 3A 処方。 WBC：9900/mm^3，CRP：0.9 mg/dL
20[redacted]年 4 月 29 日	メプチン，アレベール処方。
20[redacted]年 5 月 4 日	急性上気道炎の消失確認。
20[redacted]年 5 月 7 日	退院。

[治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)]

・関係なし

[治験責任医師のコメント]

・治験薬終了后，保育園登園后の発症であり新たな感染と考えられる。4/27 入院となる。5/7 退院となる。

[安全性医学専門家の因果関係に関するコメント]

・初回の入院の原因である肺炎に対して，本治験薬は著効であったと記載あり，かつ保育園通所を再開して後の上気道炎であるので，薬剤の半減期から見ても本治験薬に関連したものとするには根拠に乏しい。更に担当医も関連を否定しているので中止後 8 日目に生じた上気道炎との因果関係はなしとします。

3) 他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外の他の重要な有害事象が，関節に関連する有害事象として 5 名に 5 件 [関節痛 2 件 (症例番号 1661005，1662002)，頚部痛 (症例番号 1660101)，四肢痛 (症例番号 1660401) 及び疼痛 (症例番号 1661003) 各 1 件] 発現したが，有害事象により投与中止となった患者はいなかった。

2.3 まとめ及び考察

本治験は，小児の細菌性肺炎を対象として，T-3262 10% (free base) 細粒を用い，TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg，1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 投与による有効性及び安全性を検討した。

PPS は 48 名で, 投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は 100% (48/48 名) であり, PRSP 及び BLNAR などの耐性菌感染 22 名を含め，軽症及び中等症の細菌性肺炎に対して，高い臨床効果を示した。

PPS の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。

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。成人では喀痰を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, 本治験では, 喀痰の他に鼻咽頭ぬぐい液も検査材料とした。表 2.7.6.2-21 に示すように，喀痰を検査材料とした場合の菌消失率は 100% (7/7 株) と，原因菌はすべて消失したのに対し，鼻咽頭ぬぐい液の場合の菌消失率は 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ことから，本治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考えた。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。AZM 及び β-ラクタム系薬 (sultamicillin，CDTR-PI，CFPN-PI) を用いた下気道感染症を対象とした試験では，AZM 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，上咽頭培養で検出された初回分離菌の菌消失率は，AZM 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。

また，本治験で，中耳炎・副鼻腔炎合併ありの場合の菌消失率は 33.3% (5/15 株) であり，合併なしの場合 85.0% (34/40 株) に比べて低かったことからも，上気道由来の常在菌が混入したことを裏付ける結果と考えた。

表 2.7.6.2-21　投与終了時又は中止時の検査材料別菌消失率

検査材料	喀痰	鼻咽頭ぬぐい液
菌消失率[a)]	100% (7/7)	66.7% (32/48)

a) 菌消失率＝消失株数／消失及び存続株数×100
( ) 内は消失株数／消失及び存続株数

本治験では，有害事象発現率は全体では 71.4% (45/63 名)，L 群では 65.8% (25/38 名)，H 群では 80.0% (20/25 名) であった。いずれの群も高度の有害事象はなく，H 群は使用可能と考えた。

フルオロキノロン系抗菌薬で報告されている血糖異常に関して，特に問題となるようなものはなかった。また，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に関連する有害事象として，関節痛 2 件，頚部痛，四肢痛及び疼痛各 1 件が認められ，そのうち関節痛 2 件では本薬との因果関係が否定できなかった。しかし，2 件とも軽度と判定され，発現翌日に消失しており，MRI 検査を実施した 1 名で異常所見は認められず，関節破壊の指標と

して測定した MMP-3 はいずれの患者でも投与前と比較して投与後で高値を示さなかったことより，治験依頼者は問題となる有害事象とは考えなかった。なお，治験薬が投与されたすべての患者で MMP-3 に関して特に問題となる変動はなかった。本治験での関節に関連する有害事象の発現率は 7.9% (5/63 名) であり，類薬である CPFX の外国での投与開始後 6 週間までの発現率 9.3% (31/335 名) とほぼ同じであった。フルオロキノロン系抗菌薬による関節障害の発現機序は明らかになっていないこと，外国での小児を対象とした CPFX の臨床試験では関節障害に関してリスクがあることが示唆されていることから，本薬の臨床使用にあたっては関節障害に引き続き注意が必要と考える。

また，本治験では下痢及び嘔吐の有害事象が最も多く，有害事象発現率はそれぞれ 22.2% (14/63 名) 及び 20.6% (13/63 名), 副作用発現率はそれぞれ 11.1% (7/63 名) 及び 9.5% (6/63 名) であった。

他剤の臨床試験結果と比較すると，下痢の副作用発現率は，CDTR-PI 3.7% (17/456 名), NFLX 0.25% (1/406 名) 及び CVA/AMPC (1:14) 35.5% (38/107 名) であり，本治験の下痢の副作用発現率は CDTR-PI 及び NFLX と比べて高く，CVA/AMPC (1:14) と比べて低かった。本治験で発現した下痢は高度のものはなく，臨床上問題となるものではないと考えた。また，嘔吐の副作用発現率は，NFLX 0.49% (2/406 名) 及び CVA/AMPC (1:14) 2.8% (3/107 名) であり，CDTR-PI では嘔吐の副作用発現はなく，本治験の嘔吐の副作用発現率は他剤と比べて高かった。本治験で発現した嘔吐は高度のものはなく，すべて処置なしで回復した。

小児用の薬剤で重要となる服用性では，「非常に飲みやすい」及び「飲みやすい」と判定された患者は全体の 96.8% (61/63 名) であり，表 2.7.6.2-22 に示すように，他の小児用抗菌薬と比べて，本薬の服用性は良いと考えた。

表 2.7.6.2-22　小児用抗菌薬の服用性

服用性	T-3262 10% (free base) 細粒	CFPN-PI	CDTR-PI	FRPM
非常に飲みやすい	18 (28.6)	5 (0.9)	5 (1.1)	70 (11.6)
飲みやすい	43 (68.3)	125 (21.7)	60 (13.1)	267 (44.4)
ふつう	1 (1.6)	399 (69.2)	351 (76.6)	237 (39.4)
飲みにくい	0 (0)	32 (5.5)	39 (8.5)	4 (0.7)
飲めない	1 (1.6)	6 (1.0)	1 (0.2)	0 (0)
判定不能又は不明	0 (0)	10 (1.7)	2 (0.4)	24 (4.0)
合計	63	577	458	602

( ) 内は構成割合%

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

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

3. 小児中耳炎試験の概要

試験名：T-3262 10% (free base) 細粒の小児の急性細菌性中耳炎を対象とした臨床第 III 相試験
－オープンラベル多施設共同試験－

3.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法

項目	内容
目的	小児の急性細菌性中耳炎患者に対して T-3262 10% (free base) 細粒を用い, TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 経口投与し, 投与終了時又は中止時の臨床効果をオープンラベル多施設共同試験で検討するとともに，安全性も確認する。
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験
治験方法	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を決定した (重症度は「小児急性中耳炎診療ガイドライン」を参考に判定することとした)。 なお，途中で投与量の変更はできないものとした。 L 群：TFLX として 4 mg/kg ただし, 治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが, 治験実施中に治験実施計画書を改訂し, TFLX として 120 mg とした。 H 群：TFLX として 6 mg/kg ただし, 治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが, 治験実施中に治験実施計画書を改訂し, TFLX として 180 mg とした。 T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝，夕 1 日 2 回，食直前又は食後投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。 投与期間は最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。 薬物濃度測定用の採血は投与終了時又は中止時に行った。更に，可能な限り治験薬投与期間中に服薬 1.5～3.5 時間後及び服薬 6～12 時間後の 2 つの時間帯を目安に 1 回以上行った (同日でなくても可とした)。
投与期間	最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。
診断及び主要な組み入れ基準	(1) 選択基準：以下の基準を満たす 1 歳以上 15 歳以下の急性細菌性中耳炎の患者を対象とした。 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 a) 膿性又は粘液性の中耳貯留液又は耳漏を認めること b) 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こととした)

項目	内容
診断及び主要な組み入れ基準	c) 以下の 6 項目のうち 2 つ以上を認めること i) 37.0℃以上の発熱 ii) 耳痛又は耳痛を疑わせる所見 (啼泣，不機嫌) iii) 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) iv) 鼓膜の発赤 v) 鼓膜の膨隆・腫脹 vi) 光錐の減弱 2) 発症から 21 日以内の患者 3) 代諾者から文書同意が可能な患者 (12 歳以上の場合, 本人からアセント文書同意が可能な患者) (2) 除外基準：本治験に特有な除外基準として，以下の基準に該当する患者を除外した。 1) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者 2) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者 3) てんかんの合併，既往のある患者，又は過去 1 年間に痙攣の既往のある患者 4) 本感染エピソードに対しトスフロキサシントシル酸塩水和物が投与された患者 5) T-3262 10% (free base) 細粒の治験への参加歴のある患者 6) 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」は組み入れ可とした。 7) 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 8) 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) 9) 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した。
患者数	患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：180 名 主要評価項目の評価可能患者数：94 名 解析時：組入れ患者数：177 名 FAS 採用患者数：170 名 PPS 採用患者数：162 名 薬物動態解析対象集団：162 名 服用性解析対象集団：172 名 安全性解析対象集団採用患者数：172 名 治験開始時は目標組入れ患者数を 120 名としていたが, 耐性肺炎球菌の集積状況が当初計画していた集積割合より低かったため, 治験実施中に治験実施計画書を改訂し，180 名に変更した。

項目	内容
患者数	(目標患者数の設定根拠) 本試験は中等度以上の急性中耳炎を対象としており，「小児急性中耳炎診療ガイドライン」では，その治療方法として，AMPC，CVA/AMPC (1:14 製剤)，あるいは，CDTR-PI を用いることが推奨されている。また，本薬は *S. pneumoniae* の耐性菌 (PISP，PRSP) に対して，高い抗菌作用を示し，*H. influenzae* に対しても他系統の抗菌薬に比べて高い抗菌作用を示す。 肺炎球菌 (PCG MIC：≦2 μg/mL) の適応を取得している CVA/AMPC (1:14 製剤) (2006 年発売) の国内で実施された臨床試験結果の有効率は 93.5% (72/77) であり，本薬でも同様な有効率が期待されるものと考え，CVA/AMPC (1:14 製剤) を参考に試験計画を作成した。 本試験の有効率を CVA/AMPC (1:14 製剤) と同等の 93.5%と仮定し，その 95%信頼区間が 93.5±5%におさまる患者数は 94 名と算出した。 一方，小児急性中耳炎診療ガイドラインでは，2003 年の小児急性中耳炎の患者 408 名より，PISP 及び PRSP が 158 株 (38.7%) 検出されたとの報告がある。CVA/AMPC (1:14 製剤) の PRSP に対する細菌学的効果は，国内では 3/3 (消失菌数/検出菌数), 外国では 93.9% (31/33) であり, その 95%信頼区間は 79.8– 99.3%であった。本薬の PISP 及び PRSP に対する効果を 93.9%と仮定し，その 95%信頼区間が 93.9±10%におさまる患者数は 23 名と算出した。23 名集めるために必要な患者数は，PISP 及び PRSP の検出頻度 (38.7%) を考慮し 60 名となる。 以上, CVA/AMPC (1:14 製剤) の有効率から算出した 94 名を主要評価項目の評価可能患者とすることで, 耐性肺炎球菌に対する細菌学的効果についての評価も可能となる。また, 約 20%の脱落率を考慮して組入れ患者数は 120 名とした。 2007 年 6 月時点における耐性肺炎球菌の集積状況が当初計画していた集積割合より低いため，更に 60 名の集積を行い，これら症例の集積に努める。 なお, 同系統の抗菌薬で懸念されている小児の関節毒性については, CPFX が 1～2 歳の患者で 2.8%の発現頻度であったとの外国での報告があり，本薬でも同頻度で発現すると仮定すると，組入れ患者 120 名中 1 名は 96.7%の確率で見出すことができる。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験薬の用量及び投与方法，製造番号</td><td>用量及び投与方法：
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を決定した (重症度は「小児急性中耳炎診療ガイドライン」を参考に判定することとした)。
なお，途中で投与量の変更はできないものとした。
L 群：TFLX として 4 mg/kg
ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 120 mg とした。
H 群：TFLX として 6 mg/kg
ただし，治験開始時は 1 回の上限を TFLX として 204 mg としていたが，治験実施中に治験実施計画書を改訂し，TFLX として 180 mg とした。

T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝，夕 1 日 2 回，食直前又は食後投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。

製造番号：　B *</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
(1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果
1) 各症状の推移の判定区分
治験薬投与開始前，投与 3 日後，投与 7 日後，投与終了時又は中止時の各症状の程度を基に，「評価項目とスコア判定基準」の表に準じて判定した。

評価項目とスコア判定基準
<table>
<tr><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="8">スコア判定基準</th></tr>
<tr><th>スコア</th><th>程度</th><th>スコア</th><th>程度</th><th>スコア</th><th>程度</th><th>スコア</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>耳痛</td><td>0</td><td>－(なし)</td><td>1</td><td>＋(軽度)</td><td>2</td><td>2+ (中等度)
～3+ (高度)</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>耳閉塞感</td><td>0</td><td>－(なし)</td><td>1</td><td>＋(軽度)</td><td>2</td><td>2+ (中等度)
～3+ (高度)</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>鼓膜 (鼓室粘膜) の発赤</td><td>0</td><td>－(なし)</td><td>1</td><td>＋(軽度)</td><td>2</td><td>2+ (中等度)</td><td>3</td><td>3+ (高度)</td></tr>
<tr><td>中耳分泌物量</td><td>0</td><td>－(なし)</td><td>1</td><td>＋(少量)</td><td>2</td><td>2+ (中等量)</td><td>3</td><td>3+ (多量)</td></tr>
</table>
2) 改善度の判定基準
治験薬投与開始前と投与 3 日後，治験薬投与開始前と投与 7 日後，治験薬投与開始前と投与終了時又は中止時との各評価項目のスコアの差をとり，次式に従って計算した。計算値 (実数) を基に，「改善度の判定基準」の表に準じて，投与 3 日後，投与 7 日後，投与終了時又は中止時の改善度を著明改善，改善，やや改善，改善せずの 4 段階で判定した。</td></tr>
</table>

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>

$$\frac{\text{耳痛+耳閉塞感+鼓膜 (鼓室粘膜) の発赤}}{\text{有症状項目数}} \text{ +中耳分泌物量}$$

改善度の判定基準

実数	改善度
4 点以上	著明改善　I
3 点以上～4 点未満	改　　善　II
1 点以上～3 点未満	やや改善　III
1 点未満	改善せず　IV

3) 臨床効果の判定基準

観察日ごとの改善度を基に,「臨床効果の判定基準」の表に準じて,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 段階で判定した。判定できない場合は判定不能とした。

臨床効果の判定基準

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="4">投与 3 日後の改善度</th></tr>
<tr><th>I</th><th>II</th><th>III</th><th>IV</th></tr>
<tr><td rowspan="4">投与 3 日後
投与 7 日後
投与終了時又は中止時
の改善度</td><td>I</td><td colspan="2">著 効</td><td colspan="2" rowspan="4">有効
やや有効
無 効</td></tr>
<tr><td>II</td><td colspan="2">有効</td></tr>
<tr><td>III</td><td colspan="2">やや有効</td></tr>
<tr><td>IV</td><td colspan="2">無 効</td></tr>
</table>

<付則>

1) 上記判定基準で有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても,投与 3 日後,投与 7 日後,投与終了時又は中止時に評価項目のすべてが消失していれば著効とする。
2) 上記判定基準でやや有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても,投与 3 日後,投与 7 日後,投与終了時又は中止時に中耳分泌物が消失していれば,他の評価項目が残っていても有効とする。
3) 上記判定基準で著効と判定された患者であっても,投与 3 日後,投与 7 日後,投与終了時又は中止時に中耳分泌物が残存していれば有効とする。

<注>

1) 途中中止により投与 3 日後のみの改善度から臨床効果を判定する場合は,その改善度を投与終了時又は中止時の改善度としても採用して判定する。
3) 投与 3 日後の観察がなく,投与 7 日後,投与終了時又は中止時の改善度から臨床効果を判定する場合,次のように判定する。
著明改善→有効,改善→有効,やや改善→やや有効,改善せず→無効

(2) 副次評価項目：1) 細菌学的効果及び菌の消長
2) 投与終了 2 週間後の再発率

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>
安全性：有害事象の頻度と種類
治験薬との因果関係にかかわらず，投与開始時から投与終了 2 週間後の経過観察時までに治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)，症状又は病気を有害事象とした。ただし，治験薬の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象として取り扱わなかった。また，基礎疾患・合併症による症状は有害事象としないが，治験薬投与中に悪化した場合 (新たな処置が必要な場合など) は有害事象とした。
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「有害事象の程度」，「下痢・軟便の有害事象の程度」の表に示した基準を参考に判定した。臨床検査値異常変動の程度は，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。
治験薬との因果関係は，「因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に判定した。なお，治験薬との因果関係が 1～3 のものを副作用とした。ただし，便中ウイルス (ロタウイルスなど) 検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用としなかった。*C. difficile* のトキシン抗原検査が陽性の場合は，下痢・軟便を副作用とした。

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

下痢・軟便の有害事象の程度
<table>
<tr><th>排便回数</th><th>1～5 回</th><th>6～10 回</th><th>11 回以上</th></tr>
<tr><td>軟便[a)]</td><td>軽　度</td><td>軽　度</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>泥状便</td><td>軽　度</td><td>中等度</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>水様便</td><td>中等度</td><td>重　度</td><td>重　度</td></tr>
</table>
a) 無形軟便を軟便とする。

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

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>服用性：
治験薬投与終了時又は中止時に日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準」の表を参考に，「非常に飲みやすい」，「飲みやすい」，「ふつう」，「飲みにくい」，「飲めない」の 5 段階で服用性を判定した。ただし，どんな薬でも服薬拒否する場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準
<table>
<tr><th>判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>非常に飲みやすい</td><td>患者がよろこんで服用した場合</td></tr>
<tr><td>飲みやすい</td><td>問題なく全部服用した場合</td></tr>
<tr><td>ふつう</td><td>時に服用をいやがったが全部服用可能の場合</td></tr>
<tr><td>飲みにくい</td><td>服用をいやがったが大部分服用できた場合</td></tr>
<tr><td>飲めない</td><td>服薬拒否や服用後毎回はいてしまう場合</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>どんな薬でも服薬を拒否する児の場合</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>(1) 主要評価項目の解析
PPS を対象として投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率及びその 95%信頼区間を算出した。
(2) 副次評価項目の解析
PPS を対象として以下の解析を実施した。
1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果
投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率及びその 95%信頼区間を算出した。
2) 投与終了時又は中止時の菌の消長
投与終了時又は中止時の原因菌別消失率とその 95%信頼区間を算出した。
3) 投与終了 2 週間後の再発率
投与終了時に有効以上と判断された患者の投与終了 2 週間後の再発率及びその 95%信頼区間を算出した。
(3) 服用性の解析
服用性解析対象集団の服用性判定の頻度分布を示した。
(4) 安全性の解析
安全性解析対象集団を対象として, MedDRA/J (ver. 10.0) で読み替えた有害事象の SOC 及び PT 別の頻度及び発現率を算出した。</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>[redacted]年[redacted]ヵ月
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関</td><td>[redacted]　他計 38 施設</td></tr>
</table>

3.2 試験成績

3.2.1 対象患者

(1) 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

治験に組み入れられた患者 177 名のうち, 完了患者は 157 名, 未完了患者は 20 名であった。未完了患者の内訳は,「同意撤回・中止の申し出」及び「有害事象」がそれぞれ 7 名,「対象として不適切であることが判明」が 4 名,「症状悪化･効果不十分」が 2 名であった。

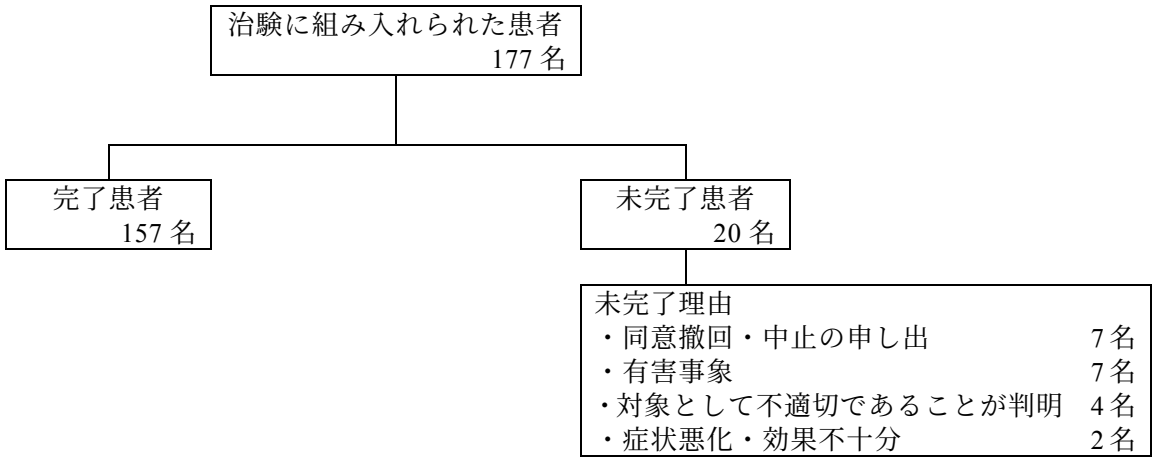


図 2.7.6.3-1 患者の内訳

(2) 解析除外理由及びその取扱い

解析除外理由及びその取扱いを表 2.7.6.3-2 に示した。

1) 除外基準違反

「治験薬投与開始前 7 日以内の AZM 投与」1 名,「重篤な心・肝又は腎機能障害を有する患者」1 名が該当した。

2) 用法・用量違反

「ステップアップ違反」1 名,「服薬率 80%未満」3 名が該当した。

3) 解析集団の採否に係わる観察・検査項目の未実施及び実施時期の逸脱

「主要評価項目判定不能」1 名,「薬物濃度採血未実施 (投与終了患者)」5 名が該当した。

4) 他の採否に係わる項目

「有効性評価の経過観察・検査がすべて未実施」2 名,「薬物濃度採血未実施 (投与中止患者)」4 名,「服用前同意撤回」3 名,「服用前に治験対象として不適切であることが判明」2 名,「投与期間不足」8 名,「全薬物濃度データ検出限界未満」1 名が該当した。

表 2.7.6.3-2 解析除外理由及びその取扱い

分類	除外理由	解析対象集団の取扱い					症例番号
		FAS	PPS	薬物動態	服用性	安全性	
d	治験薬投与開始前 7 日以内の AZM 投与	○	×	○	○	○	1773102
	重篤な心・肝又は腎機能障害を有する患者	○	×	○	○	○	1770908
f	ステップアップ違反	○	×	○	○	○	1770402
	服薬率 80%未満	○	×	○	○	○	1771305, 1771313 1772907
h	主要評価項目判定不能	○	×	○	○	○	1770301
	薬物濃度採血未実施 (投与終了患者)	○	○	×	○	○	1770203, 1770310 1771311, 1771404 1771902
j	服用前同意撤回	×	×	×	×	×	1770901, 1772210 1773301
	服用前に治験対象として不適切であることが判明	×	×	×	×	×	1770402, 1770601
	有効性評価の経過観察・検査がすべて未実施	×	×	○	○	○	1770307, 1771305
	投与期間不足	○	×	○	○	○	1770307, 1770908 1771305, 1771307 1771313, 1772209 1773102, 1773609
	薬物濃度採血未実施 (投与中止患者)	○	○	×	○	○	1770307, 1771305 1771313, 1772209
	全薬物濃度データ検出限界未満	○	○	×	○	○	1773201

a GCP 不遵守, b 対象外疾患, c 選択基準違反, d 除外基準違反, e 中止基準違反, f 用法・用量違反, g 併用薬・併用療法違反, h 解析集団の採否に係わる観察・検査項目の未実施及び実施時期の逸脱, i その他の治験実施計画書からの逸脱, j 他の採否に係わる項目
○ 採用, × 不採用

(3) 有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成

有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成を図 2.7.6.3-2 に示した。

服用性解析対象集団は，治験に組み入れられた患者 177 名のうち，服用前同意撤回 3 名及び服用前に対象として不適切であることが判明した 2 名を除外した 172 名とした。

FAS は服用性解析対象集団のうち経過観察未実施 2 名を除外した 170 名とし，PPS は，そのうち投与期間不足 4 名，除外基準違反 2 名，服薬率 80%未満 1 名及び主要評価判定不能 1 名を除外した 162 名とした。

薬物動態解析対象集団は，服用性解析対象集団のうち採血未実施 9 名及び全データ検出限界未満 1 名を除外した 162 名とした。

図 2.7.6.3-2 有効性，薬物動態及び服用性解析対象集団の構成

(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。

PPS では性別は男 63.6% (103/162 名), 女 36.4% (59/162 名), 年齢の平均±標準偏差は 4.1±2.8 歳で，2 歳以上 5 歳以下が 54.9% (89/162 名) と最も多く，1 歳以下及び 6 歳以上 11 歳以下がともに 21.0% (34/162 名) とほとんどの患者が 11 歳以下であった。体重の平均±標準偏差は 17.4±8.6 kg で，10 kg 以上 20 kg 未満が 66.7% (108/162 名) であった。集団保育ありが 131 名中 105 名及び集団保育なしが 131 名中 26 名であった。基礎疾患・合併症は「あり」が 78.4% (127/162 名)，過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴は「あり」が 49.4% (80/162 名) であった。

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は，PPS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	水準／ 要約統計量	FAS	PPS
対象患者数		170	162
性別	男	107 (62.9)	103 (63.6)
	女	63 (37.1)	59 (36.4)
年齢 (歳)	1 以下	38 (22.4)	34 (21.0)
	2 以上 5 以下	92 (54.1)	89 (54.9)
	6 以上 11 以下	35 (20.6)	34 (21.0)
	12 以上	5 (2.9)	5 (3.1)
	データ数	170	162
	平均	4.0	4.1
	標準偏差	2.8	2.8
	中央値	3.5	4.0
	最大値	14	14
	最小値	1	1
身長 (cm)	データ数	170	162
	平均	101.2	101.5
	標準偏差	19.6	19.6
	中央値	98.8	98.8
	最大値	166.0	166.0
	最小値	52.0	52.0
体重 (kg)	10 未満	17 (10.0)	14 (8.6)
	10 以上 20 未満	112 (65.9)	108 (66.7)
	20 以上 30 未満	30 (17.6)	29 (17.9)
	30 以上	11 (6.5)	11 (6.8)
	データ数	170	162
	平均	17.3	17.4
	標準偏差	8.5	8.6
	中央値	15.0	15.0
	最大値	63.2	63.2
	最小値	8.5	8.5
投与開始時の 入院・外来の別	入院	0 (0)	0 (0)
	外来	170 (100)	162 (100)
集団保育	小学生|なし	28 (16.5)	26 (16.0)
	未満　|あり	110 (64.7)	105 (64.8)
	小学生以上	32 (18.8)	31 (19.1)
感染症重症度	中等症	83 (48.8)	81 (50.0)
	重症	87 (51.2)	81 (50.0)
基礎疾患・合併症	なし	38 (22.4)	35 (21.6)
	あり	132 (77.6)	127 (78.4)
感染症に及ぼす 影響の程度	軽度	49 (28.8)	48 (29.6)
	中等度	73 (42.9)	70 (43.2)
	重度	10 (5.9)	9 (5.6)
過去 1 年間の急性 中耳炎の罹患歴	なし	86 (50.6)	82 (50.6)
	あり	84 (49.4)	80 (49.4)
対象側の中耳 手術歴	なし	168 (98.8)	160 (98.8)
	あり	2 (1.2)	2 (1.2)

患者数 (構成割合%)

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	水準／ 要約統計量	FAS	PPS
対象患者数		170	162
既往歴	なし	153 (90.0)	147 (90.7)
	あり	17 (10.0)	15 (9.3)
薬剤アレルギー既往歴	なし	167 (98.2)	159 (98.1)
	あり	3 (1.8)	3 (1.9)
薬剤以外のアレルギー 既往歴	なし	130 (76.5)	124 (76.5)
	あり	40 (23.5)	38 (23.5)
投与開始時の併用薬剤	なし	88 (51.8)	83 (51.2)
	あり	82 (48.2)	79 (48.8)
投与開始時の併用療法	なし	169 (99.4)	161 (99.4)
	あり	1 (0.6)	1 (0.6)
治験薬投与直前の 抗菌薬投与	なし	107 (62.9)	104 (64.2)
	あり	63 (37.1)	58 (35.8)
体温 (℃)	37 未満	71 (41.8)	68 (42.0)
	37 以上 38 未満	65 (38.2)	62 (38.3)
	38 以上	34 (20.0)	32 (19.8)
	データ数	170	162
	平均	37.28	37.27
	標準偏差	0.86	0.84
	中央値	37.10	37.10
	最大値	39.9	39.9
	最小値	35.7	35.7
耳痛	−	34 (20.0)	33 (20.4)
	+	61 (35.9)	56 (34.6)
	2+	54 (31.8)	53 (32.7)
	3+	21 (12.4)	20 (12.3)
耳閉塞感	−	30 (17.6)	30 (18.5)
	+	60 (35.3)	56 (34.6)
	2+	65 (38.2)	62 (38.3)
	3+	15 (8.8)	14 (8.6)
鼓膜発赤	−	6 (3.5)	6 (3.7)
	+	24 (14.1)	22 (13.6)
	2+	84 (49.4)	80 (49.4)
	3+	56 (32.9)	54 (33.3)
中耳分泌物量	−	0 (0)	0 (0)
	+	30 (17.6)	29 (17.9)
	2+	65 (38.2)	64 (39.5)
	3+	75 (44.1)	69 (42.6)

患者数 (構成割合%)　2/2

(5) 原因菌に対する MIC 分布

原因菌 98 株に対する TFLX, NFLX, LVFX, CDTR, CFPN, CVA/AMPC (1:2 製剤), CVA/AMPC (1:14 製剤) 及び AZM の MIC 分布を表 2.7.6.3-4 に示した。

TFLXのMIC_{90}は 0.12 μg/mL，その他の薬剤のMIC_{90}は 0.5 μg/mL以上であり，他の薬剤と比較してTFLXのMIC_{90}が最も低かった。

表 2.7.6.3-4 原因菌に対する MIC 分布

薬剤		株数	MIC (μg/mL)										MIC_{90}
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥16	不明	
TFLX	度数	98	67	26	1	3		1					0.12
	累積%		68.4	94.9	95.9	99.0	99.0	100	100	100	100		
NFLX	度数	98	42	7	3			15	15	12	4		8
	累積%		42.9	50.0	53.1	53.1	53.1	68.4	83.7	95.9	100		
LVFX	度数	98	52		1	19	22	3			1		1
	累積%		53.1	53.1	54.1	73.5	95.9	99.0	99.0	99.0	100		
CDTR	度数	98	34	16	23	22	2				1		0.5
	累積%		34.7	51.0	74.5	96.9	99.0	99.0	99.0	99.0	100		
CFPN	度数	98	28	8	7	16	17	14	7		1		2
	累積%		28.6	36.7	43.9	60.2	77.6	91.8	99.0	99.0	100		
CVA/AMPC (1:2)	度数	98	24	5	15	13	16	9	6	4	6		8
	累積%		24.5	29.6	44.9	58.2	74.5	83.7	89.8	93.9	100		
CVA/AMPC (1:14)	度数	98	24	5	13	14	16	10	6	3	7		8
	累積%		24.5	29.6	42.9	57.1	73.5	83.7	89.8	92.9	100		
AZM	度数	98	12	5	2	9	20	11	7	3	29		≥16
	累積%		12.2	17.3	19.4	28.6	49.0	60.2	67.3	70.4	100		

空欄は該当データなし

(6) *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

S. pneumoniae 及び *H. influenzae* の抗菌薬感受性データをそれぞれ表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示した。

S. pneumoniae 39 株の内訳は，PSSP 16 株，PISP 19 株及び PRSP 4 株であった。*pbp* 遺伝子変異株は 35 株で, PSSP では 12 株 (1 変異株 11 株, 2 変異株 1 株), PISP では 19 株すべて (2 変異株 8 株，3 変異株 11 株) 及び PRSP では 4 株すべて (3 変異株 4 株) であった。また，マクロライド耐性遺伝子ありは 36 株で，PSSP では 13 株，PISP 及び PRSP ではすべてであった。TFLX の MIC は≦0.06～0.25 μg/mL であり，PSSP，PISP，PRSP のいずれでも変わらなかった。

H. influenzae 43 株の内訳は，BLNAS 34 株，BLNAR 6 株，BLPAR 1 株及び BLPACR 2 株であった。*pbp* 遺伝子変異株は 30 株で，BLNAS では 22 株 (1 変異株 7 株，2 変異株 15 株), BLNAR では 6 株すべて (2 変異株 6 株)，BLPACR では 2 株すべて (2 変異株 2 株) であり，BLPAR では変異株はなかった。TFLX の MIC は≦0.06 μg/mL であり, BLNAS, BLNAR, BLPAR, BLPACR のいずれでも変わらなかった。

表 2.7.6.3-5　*S. pneumoniae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)								*pbp* 遺伝子変異			マクロライド耐性遺伝子	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA/AMPC (1:2)	CVA/AMPC (1:14)	AZM	*pbp1a*	*pbp2x*	*pbp2b*	*mefA*	*ermB*
PSSP	1771205	≦0.06	2	0.5	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	−	−	−	−	−
PSSP	1773307	≦0.06	4	0.5	0.12	0.25	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1773606	≦0.06	2	0.5	0.25	0.5	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1773802	≦0.06	2	0.5	0.25	0.5	≦0.06	≦0.06	4	−	+	−	+	−
PSSP	1770305	0.12	8	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	−	−	−	−	−
PSSP	1771006	0.12	2	0.5	0.12	0.12	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1771306	0.12	8	1	0.12	0.25	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1772103	0.12	4	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	> 16	−	−	+	−	+
PSSP	1772903	0.12	4	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	> 16	−	−	+	−	+
PSSP	1773103	0.12	8	1	≦0.06	0.12	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1773303	0.12	4	0.5	0.5	1	≦0.06	≦0.06	> 16	+	+	−	−	+
PSSP	1773305	0.12	8	1	0.12	0.25	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1773407	0.12	8	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	4	−	−	−	+	−
PSSP	1773603	0.12	2	1	0.12	0.12	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PSSP	1773610	0.12	8	1	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	−	−	−	−	−
PSSP	1771001	0.25	16	1	0.25	0.5	≦0.06	≦0.06	> 16	−	+	−	−	+
PISP	1771207	≦0.06	4	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	> 16	−	+	+	+	+
PISP	1771312	≦0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	4	+	+	+	+	−
PISP	1771314	≦0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.25	0.25	> 16	−	+	+	−	+
PISP	1771601	≦0.06	2	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	> 16	+	+	+	−	+
PISP	1772601	≦0.06	2	0.5	0.5	1	1	1	> 16	+	+	+	+	+
PISP	1772904	≦0.06	2	0.5	0.25	1	1	1	> 16	−	+	+	+	+
PISP	1773309	≦0.06	4	0.5	0.5	1	0.25	0.25	> 16	+	+	+	+	+
PISP	1773405	≦0.06	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	> 16	+	+	+	−	+
PISP	1773503	≦0.06	2	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	> 16	−	+	+	+	+
PISP	1770101	0.12	4	0.5	0.5	1	1	1	> 16	+	+	+	−	+
PISP	1770203	0.12	8	1	0.12	0.25	0.25	0.25	8	−	+	+	+	−
PISP	1770501	0.12	4	0.5	0.25	0.5	1	1	> 16	−	+	+	−	+
PISP	1771202	0.12	8	1	1	2	≦0.06	≦0.06	1	+	+	−	+	−
PISP	1771204	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	8	+	+	+	+	−
PISP	1771809	0.12	4	1	0.5	1	1	1	8	+	+	+	+	−
PISP	1772303	0.12	4	1	0.5	0.5	≦0.06	≦0.06	> 16	+	+	−	−	+
PISP	1772603	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	> 16	+	+	+	+	+
PISP	1773005	0.12	8	1	0.25	0.25	0.5	0.5	4	+	+	+	+	−
PISP	1773401	0.12	8	1	0.5	1	0.25	0.25	> 16	+	+	+	+	+
PRSP	1771315	≦0.06	4	0.5	1	1	1	1	> 16	+	+	+	+	+
PRSP	1770902	0.12	4	1	0.5	1	2	2	> 16	+	+	+	+	−
PRSP	1772001	0.12	8	1	0.25	0.5	2	2	> 16	+	+	+	−	+
PRSP	1773607	0.12	4	1	0.5	0.5	1	1	> 16	+	+	+	−	+

網掛けは非感受性株 [CDTR：MIC≧0.25，LVFX，CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14)：MIC≧4，AZM：MIC≧1]

表 2.7.6.3-6　*H. influenzae* の抗菌薬感受性及び薬剤耐性遺伝子

原因菌	症例番号	MIC (μg/mL)								PBP 遺伝子変異	
		TFLX	NFLX	LVFX	CDTR	CFPN	CVA /AMPC (1:2)	CVA /AMPC (1:14)	AZM	*pbp3-1*	*pbp3-2*
BLNAS	1770101	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	1	1	1	＋	＋
BLNAS	1770303	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	1	1	2	－	－
BLNAS	1770306	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	0.5	－	－
BLNAS	1770406	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	1	1	0.25	＋	＋
BLNAS	1770602	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	1	4	4	1	＋	＋
BLNAS	1770907	≦0.06	0.12	≦0.06	0.25	4	4	4	0.5	＋	＋
BLNAS	1770909	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	2	2	2	＋	－
BLNAS	1771201	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	4	4	1	＋	＋
BLNAS	1771310	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	1	－	－
BLNAS	1771604	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	2	－	－
BLNAS	1771802	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	1	2	2	1	＋	＋
BLNAS	1771804	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	0.25	1	－	－
BLNAS	1771807	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	1	＋	－
BLNAS	1771902	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	1	0.25	0.12	≦0.06	＋	＋
BLNAS	1772104	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	1	1	1	＋	＋
BLNAS	1772105	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	1	－	－
BLNAS	1772204	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	0.25	0.5	－	－
BLNAS	1772207	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	1	1	1	＋	－
BLNAS	1772301	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	0.5	1	＋	－
BLNAS	1772604	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	4	－	－
BLNAS	1772801	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	2	2	1	＋	－
BLNAS	1772902	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	4	4	1	＋	＋
BLNAS	1772905	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	4	4	1	＋	－
BLNAS	1772908	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	2	2	2	＋	＋
BLNAS	1773302	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	4	16	16	4	＋	＋
BLNAS	1773303	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	0.25	0.5	－	－
BLNAS	1773305	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	1	－	－
BLNAS	1773309	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	4	4	1	＋	＋
BLNAS	1773406	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	2	2	－	－
BLNAS	1773408	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	2	2	＋	－
BLNAS	1773501	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	0.5	1	－	－
BLNAS	1773602	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	1	1	1	＋	＋
BLNAS	1773607	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	1	2	2	0.5	＋	＋
BLNAS	1773802	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	0.5	0.5	2	＋	＋
BLNAR	1770308	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.12	2	8	8	0.5	＋	＋
BLNAR	1771302	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	2	16	16	2	＋	＋
BLNAR	1772202	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	8	8	1	＋	＋
BLNAR	1773402	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	8	8	0.5	＋	＋
BLNAR	1773604	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	16	16	2	＋	＋
BLNAR	1773605	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	16	16	2	＋	＋
BLPAR	1773505	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	1	2	0.5	－	－
BLPACR	1771304	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	4	8	16	4	＋	＋
BLPACR	1772304	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.25	2	16	16	0.5	＋	＋

網掛けは非感受性株 [CDTR：MIC≧0.25，LVFX：MIC≧4，AZM，CVA/AMPC (1:2) 及び CVA/AMPC (1:14)：MIC≧8]

3.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価項目

PPS の投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.6.3-7 に示した。

投与終了時又は中止時の臨床効果は著効 124 名，有効 33 名，やや有効 5 名であり，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。

表 2.7.6.3-7 投与終了時又は中止時の臨床効果

対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率[a)] (%)	有効率の95%信頼区間 (%)
162	124	33	5	0	96.9	92.9～99.0

a) 有効率＝著効及び有効患者数／対象患者数×100

(2) 副次評価項目

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

PPS の投与終了時又は中止時の細菌学的効果を表 2.7.6.3-8 に示した。

投与終了時又は中止時の細菌学的効果は存続の 1 名を除き 84 名が消失で，消失率は 98.8% (84/85 名)，その 95%信頼区間は 93.6～100%であった。

また，投与終了時又は中止時の投与後出現菌はなかった。

表 2.7.6.3-8 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 (%)
162	84	0	1	77	98.8	93.6～100

a) 消失率＝消失患者数／消失，減少又は一部消失並びに存続患者数×100

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

PPS の中耳分泌物から検出された原因菌の投与終了時又は中止時の菌の消長を表 2.7.6.3-9 に示した。

中耳分泌物から検出された原因菌 98 株の内訳は, *H. influenzae* 43 株, *S. pneumoniae* 39 株, *M. (B) catarrhalis* 9 株, *S. pyogenes* 5 株, *S. aureus* 及び *P. aeruginosa* 各 1 株であった。そのうち, *S. pyogenes* 1 株が存続で, それ以外はすべて消失であった。なお, *M. (B) catarrhalis* はすべて β-lactamase 産生菌であった。

投与終了時又は中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株), その 95%信頼区間は 94.4～100%であった。好気性グラム陽性菌の菌消失率は 97.8% (44/45 株) で, 好気性グラム陰性菌の菌消失率は 100% (53/53 株) であった。

表 2.7.6.3-9 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	検出株数	消失	存続	不明	菌消失率[a)] (%)	菌消失率の95%信頼区間 (%)
全体	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
S. aureus	1	1	0	0	[1/1]	－
MSSA	1	1	0	0	[1/1]	－
S. pyogenes	5	4	1	0	[4/5]	－
S. pneumoniae	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
M. (B) catarrhalis	9	9	0	0	100	66.4～100
H. influenzae	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]	－
P. aeruginosa	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

3) 投与終了 2 週間後の再発率

PPS のうち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 2.7.6.3-11 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・再感染あり 10 名，再発・再感染せず 132 名で, 再発率は 7.0% (10/142 名), その 95%信頼区間は 3.4～12.6%であった。

表 2.7.6.3-11　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	再発・再感染せず	再発・再感染あり			再発率[b)] (%)	再発率の95%信頼区間 (%)
				再発	再感染	判定不能		
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：PPS のうち投与終了時の臨床効果が著効又は有効の患者
判定なし：2 週間後の観察がなかった患者
a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg
b) 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×100

(3) その他評価項目

1) 投与終了 2 週間後の細菌学的効果

PPS のうち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 週間後の細菌学的効果を表 2.7.6.3-12 に示した。

投与終了 2 週間後の細菌学的効果の消失率は，96.0% (72/75 名) であった。存続した原因菌は BLNAS 及び BLNAR 各 1 株，減少又は一部消失した原因菌は BLNAS 1 株であった。

表 2.7.6.3-12 投与終了 2 週間後の細菌学的効果

対象患者数	判定なし	消失	減少又は一部消失	存続	判定不能	消失率[a)] (%)
157	4	72	1	2	78	96.0

対象：PPS のうち投与終了時の臨床効果が著効又は有効の患者
判定なし：2 週間後の観察がなかった患者
a) 消失率＝消失患者数／消失，減少又は一部消失並びに存続患者数×100

2) MIC 別菌の消長

PPS の原因菌の MIC 別菌の消長を表 2.7.6.3-13 に示した。

S. pyogenes の MIC が 0.5 μg/mL の 3 株のうち 1 株が存続であった。それ以外の原因菌は MIC にかかわらず，すべて消失であった。

表 2.7.6.3-13 MIC 別菌の消長

原因菌	MIC (μg/mL)									不明
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
好気性グラム陽性菌	15/15	26/26	1/1	2/3						
累積菌消失率[a)] (%)	33.3	91.1	93.3	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	
S. aureus	1/1									
MSSA	1/1									
S. pyogenes		2/2		2/3						
S. pneumoniae	14/14	24/24	1/1							
PSSP	4/4	11/11	1/1							
PISP	9/9	10/10								
PRSP	1/1	3/3								
好気性グラム陰性菌	52/52					1/1				
累積菌消失率[a)] (%)	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	100	100	100	100	
M. (B) catarrhalis	9/9									
H. influenzae	43/43									
BLNAS	34/34									
BLNAR	6/6									
BLPAR	1/1									
BLPACR	2/2									
P. aeruginosa						1/1				
原因菌全体	67/67	26/26	1/1	2/3		1/1				
累積菌消失率[a)] (%)	68.4	94.9	95.9	98.0	98.0	99.0	99.0	99.0	99.0	

消失株数/消失及び存続株数
空欄は該当データなし
a) 該当する MIC 以下の消失株数／消失及び存続株数 (MIC 不明を除く)×100

3) 投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果

PPS の投与終了時又は中止時の原因菌別臨床効果を表 2.7.6.3-14 に示した。

原因菌が 85 名 (単独菌感染 72 名，複数菌感染 13 名) に検出された。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。

表 2.7.6.3-14 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
S. pyogenes	3	1	1	1	0	[2/3]
S. pneumoniae	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
M. (B) catarrhalis	3	1	2	0	0	[3/3]
H. influenzae	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]
P. aeruginosa	1	1	0	0	0	[1/1]
複数菌感染	13	8	4	1	0	92.3
MSSA + *S. pyogenes*	1	0	1	0	0	[1/1]
S. pyogenes + *M. (B) catarrhalis*	1	1	0	0	0	[1/1]
PSSP + BLNAS	3	1	1	1	0	[2/3]
PISP + *M. (B) catarrhalis*	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]
M. (B) catarrhalis + 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

4) 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

PPSのうち，治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者の臨床効果を表2.7.6.3-15 に，そのうち抗菌薬の投与目的が当該疾患治療のためで，治験薬投与直前に抗菌薬 (当該疾患無効) を投与された患者の臨床効果を表2.7.6.3-16に示した。

a) 治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者の臨床効果

治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者のうち，2 剤以上の抗菌薬を投与された患者が 23 名と最も多く，次いでセフェム系抗菌薬が 16 名，ペニシリン系抗菌薬が 11 名であった。2 剤以上抗菌薬を投与された患者の臨床効果は著効 19 名及び有効 2 名であった。

表 2.7.6.3-15 治験薬投与直前に抗菌薬を投与された患者の臨床効果

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：直前投与抗菌薬を投与されたすべての患者
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

b) 当該疾患治療のために投与された直前投与抗菌薬が無効又は再発であった患者の臨床効果

治験薬投与直前抗菌薬を投与された患者のうち，2剤以上の抗菌薬を投与された患者が 17 名と最も多く，次いでセフェム系抗菌薬及びペニシリン系抗菌薬がそれぞれ 9 名であった。2 剤以上抗菌薬を投与された患者の臨床効果は著効 13 名及び有効 2 名であった。

表 2.7.6.3-16 治験薬投与直前に抗菌薬 (当該疾患無効) を投与された患者の臨床効果

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	9	8	1	0	0	100
セフェム系	9	8	1	0	0	100
キノロン系	1	0	1	0	0	[1/1]
その他[b)]	1	1	0	0	0	[1/1]
2 剤以上	17	13	2	2	0	88.2

該当患者：当該疾患治療のために投与された直前投与抗菌薬が無効又は再発であった患者
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，マクロライド系及びテトラサイクリン系以外の系統

5) 服用性

服用性解析対象集団の服用性判定結果を表 2.7.6.3-17 に示した。

服用性が判定された 172 名のうち,「非常に飲みやすい」91 名 (52.9%),「飲みやすい」77 名 (44.8%) で，ほとんどの患者が「非常に飲みやすい」及び「飲みやすい」であった。

表 2.7.6.3-17　服用性

対象 患者数	非常に 飲みやすい	飲みやすい	ふつう	飲みにくい	飲めない	判定不能
172	91 (52.9)	77 (44.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)

対象：服用性解析対象集団
患者数 (構成割合%)

6) FAS の投与終了時又は中止時の臨床効果

FAS を対象とした投与終了時又は中止時の臨床効果を表 2.7.6.3-18 に示した。

投与終了時又は中止時の臨床効果は著効 125 名，有効 33 名，やや有効 7 名であり，有効率は 92.9% (158/170 名)，その 95%信頼区間は 88.0～96.3%であった。判定不能の 3 名は投与中止時の検査，観察日に来院しなかったため判定不能となった患者であった。判定不能を除いた有効率は 94.6% (158/167 名) であり，PPS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.3-18　FAS を対象とした投与終了時又は中止時の臨床効果

対象 患者数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率[a)] (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
170	125	33	7	2	3	92.9	88.0～96.3

a) 有効率＝著効及び有効患者数／対象患者数×100

7) 背景因子別臨床効果

PPS の投与終了時又は中止時の背景因子別臨床効果を表 2.7.6.3-19 に示した。

集団保育及び治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無，感染症重症度にかかわらず，有効率は同様であった。

表 2.7.6.3-19　投与終了時又は中止時の背景因子別臨床効果

項目	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	
年齢 (歳)	1 以下	34	23	10	1	0	97.1
	2 以上 5 以下	89	73	15	1	0	98.9
	6 以上 11 以下	34	25	6	3	0	91.2
	12 以上	5	3	2	0	0	[5/5]
体重 (kg)	10 未満	14	10	3	1	0	92.9
	10 以上 20 未満	108	83	24	1	0	99.1
	20 以上 30 未満	29	23	3	3	0	89.7
	30 以上	11	8	3	0	0	100
投与開始時の入院・外来の別	入院	0	0	0	0	0	-
	外来	162	124	33	5	0	96.9
集団保育	小学生未満 | なし	26	19	6	1	0	96.2
	小学生未満 | あり	105	84	19	2	0	98.1
	小学生以上	31	21	8	2	0	93.5
感染症重症度	中等症	81	64	16	1	0	98.8
	重症	81	60	17	4	0	95.1
基礎疾患・合併症	なし	35	28	6	1	0	97.1
	あり	127	96	27	4	0	96.9
感染症に及ぼす影響の程度	軽度	48	44	4	0	0	100
	中等度	70	46	21	3	0	95.7
	重度	9	6	2	1	0	88.9
過去 1 年間の急性中耳炎の罹患歴	なし	82	64	16	2	0	97.6
	あり	80	60	17	3	0	96.3
対象側の中耳手術歴	なし	160	122	33	5	0	96.9
	あり	2	2	0	0	0	[2/2]
既往歴	なし	147	116	26	5	0	96.6
	あり	15	8	7	0	0	100
併用薬剤[b)]	なし	63	54	6	3	0	95.2
	あり	99	70	27	2	0	98.0
併用療法[b)]	なし	157	121	31	5	0	96.8
	あり	5	3	2	0	0	[5/5]
治験薬投与直前の抗菌薬投与	なし	104	78	23	3	0	97.1
	あり	58	46	10	2	0	96.6
服薬率 (%)	100	133	102	27	4	0	97.0
	80 以上 100 未満	29	22	6	1	0	96.6
	50 以上 80 未満	0	0	0	0	0	-
	50 未満	0	0	0	0	0	-
原因菌の検出	なし	77	58	16	3	0	96.1
	あり	85	66	17	2	0	97.6

a) 有効率＝著効及び有効患者数／該当患者数×100
b) 有害事象治療目的を除く

8) 判定時期ごとの用量群別臨床効果

PPS の判定時期ごとの用量群別臨床効果を表 2.7.6.3-20 に示した。

有効率は，投与 3 日後では 48.1% (78/162 名)，投与 7 日後では 85.0% (119/140 名)，投与終了時又は中止時では 96.9% (157/162 名) であった。用量群別の有効率は，投与 3 日後では L 群 46.1% (59/128 名) 及び H 群 55.9% (19/34 名)，投与 7 日後では L 群 85.8% (97/113 名) 及び H 群 81.5% (22/27 名)，投与終了時又は中止時では L 群 97.7% (125/128 名) 及び H 群 94.1% (32/34 名) であった。

表 2.7.6.3-20 判定時期ごとの用量群別臨床効果

判定時期	用量群[a)]	該当患者数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	著効率[b)] (%)	有効率[c)] (%)
投与 3 日後	L 群	128	18	41	55	14	0	14.1	46.1
	H 群	34	8	11	10	5	0	23.5	55.9
	合計	162	26	52	65	19	0	16.0	48.1
投与 7 日後	L 群	113	70	27	13	3	0	61.9	85.8
	H 群	27	18	4	3	2	0	66.7	81.5
	合計	140	88	31	16	5	0	62.9	85.0
終了･中止時	L 群	128	98	27	3	0	-	76.6	97.7
	H 群	34	26	6	2	0	-	76.5	94.1
	合計	162	124	33	5	0	-	76.5	96.9

a) L 群 4 mg/kg，H 群 6 mg/kg
b) 著効率＝著効患者数／著効，有効，やや有効及び無効患者数×100
c) 有効率＝著効及び有効患者数／著効，有効，やや有効及び無効患者数×100

(4) FAS 無効症例

FAS 170 名のうち，臨床効果が無効であった 2 名について以下に示した。該当する 2 名の患者は除外基準違反で PPS 不採用であった。

1) 症例番号 1770908 (女，1 歳，体重 13.0 kg，L 群，外来)

投与期間 (投与回数)：1 日間 (2 回)，総投与量：104 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 3 回，非観察側 2 回
基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす影響の程度)：肝機能障害 (重度)
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：
クラバモックス (経口)/判定不能，タリビッド耳科用 (点耳)/判定不能

投与開始日の 2 回目投与終了後，治験薬投与開始前検査結果の入手により肝機能障害が判明し，投与を中止した。治験実施計画書の判定基準に従い無効と判定された。

原因菌 MIC (μg/mL)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分 泌物量	中耳 分泌物 性状
BLNAR ≦0.06	消失	開始日	36.7	−	2＋	＋	3＋	膿性
		終了時	36.7	−	2＋	＋	3＋	粘膿性

2) 症例番号 1773102 (男，4 歳，体重 16.4 kg，L 群，外来)

投与期間 (投与回数)：2 日間 (2 回)，総投与量：131.2 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)：気管支炎 (軽度)
投与直前抗菌薬 (投与方法)/臨床効果：
フロモックス小児用細粒 100 mg (経口)，ジスロマック細粒小児用 (経口)
投与終了後抗菌薬 (投与方法)/臨床効果：
ワイドシリン細粒 200 (経口)/有効，耳科用ホスミシン S (吸入)/有効

治験薬投与開始 1 日後に，前化療としてジスロマック投与が治験薬投与開始前 7 日以内に行われていることが判明し，投与を中止した。治験実施計画書の判定基準に従い無効と判定された。

原因菌 MIC (μg/mL)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	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＋	＋	粘性
		終了時	36.9	−	−	＋	＋	粘性

(5) PPS やや有効症例

PPS 162 名のうち，臨床効果がやや有効であった 5 名について以下に示した。

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：
セフポドキシムプロキセチル錠 (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 (μg/mL)	細菌学的効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	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 (μg/mL)	細菌学的効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	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 (μg/mL)	細菌学的効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	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 (μg/mL)	細菌学的効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	耳痛	耳閉塞感	鼓膜発赤	中耳分泌物量	中耳分泌物性状
S. pyogenes 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

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 (μg/mL)	細菌学的 効果	臨床症状の推移						
		時期	体温 (℃)	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

3.2.3 安全性の評価

(1) 安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.3-3 に示した。

服用性解析対象集団 172 名のうち，すべての患者で治験薬が 1 回以上投与され，経過観察が行われたため，172 名を安全性解析対象集団とした。

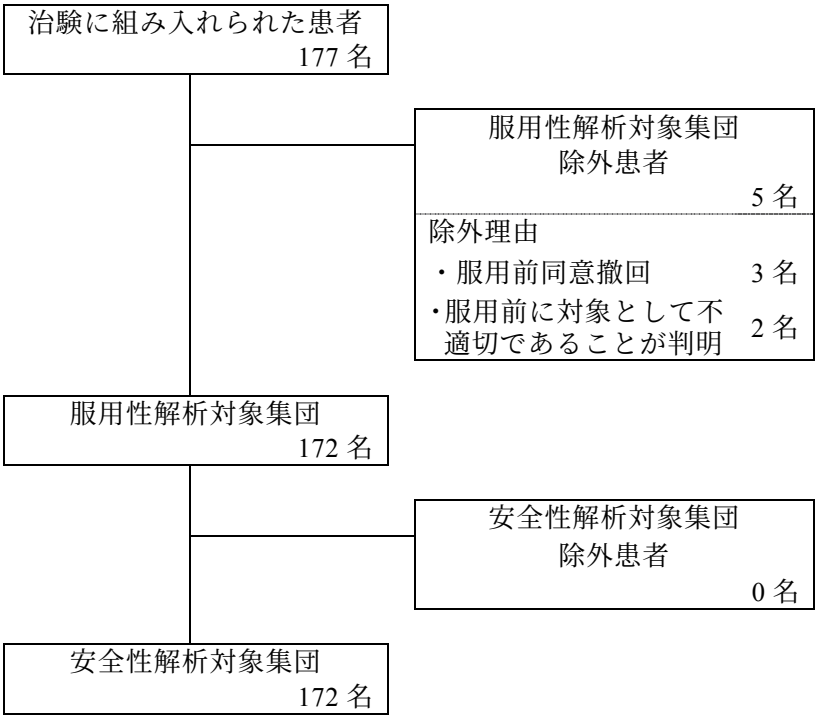


図 2.7.6.3-3 安全性解析対象集団の構成

(2) 暴露期間

安全性解析対象集団の暴露期間の要約統計量及び頻度分布を表 2.7.6.3-21 に示した。

安全性解析対象集団 172 名の暴露期間の平均±標準偏差は 8.4±3.0 日であった。暴露期間は「8 日間以上 15 日間以下」が最も多かった。L 群，H 群ともに暴露期間は「8 日間以上 15 日間以下」が最も多かった。

表 2.7.6.3-21 暴露期間

要約統計量

対象患者数 (名)	暴露期間 (日間)				
	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
172	8.4	3.0	8	1	15

頻度分布

水準		暴露期間 (日間)		
		1 以上 3 以下	4 以上 7 以下	8 以上 15 以下
全体		8	43	121
年齢 (歳)	1 以下	4	2	33
	2 以上 5 以下	4	34	55
	6 以上 11 以下	0	6	29
	12 以上	0	1	4
用量群[a)]	L 群	4	30	100
	H 群	4	13	21

a) L 群 4 mg/kg，H 群 6 mg/kg

(3) 有害事象及び副作用発現率

有害事象の簡潔な要約を表2.7.6.3-22に,有害事象及び副作用発現率を表2.7.6.3-23に示した。

安全性解析対象集団 172 名のうち，死亡はなかった。重篤な有害事象が 3 名に 3 件 (肝機能異常, 気管支肺炎及び敗血症:いずれも入院), 他の重要な有害事象が 8 名に 9 件発現した。投与中止の理由となった有害事象は 7 名に 9 件発現した。

有害事象は 102 名に 165 件発現し，発現率は 59.3% (102/172 名) で，そのうち臨床検査値異常変動は 21 名に 24 件発現し，発現率は 12.8% (21/164 名) であった。また，有害事象のうち副作用は 34 名に 48 件発現し，発現率は 19.8% (34/172 名)，そのうち因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 7 名に 8 件発現し，発現率は 4.3% (7/164 名) であった。

発現率が 3%以上の有害事象は, 下痢 8.1% (14/172 名), 嘔吐 6.4% (11/172 名), 鼻咽頭炎 5.8% (10/172 名)，発熱 4.1% (7/172 名)，好酸球数増加 3.8% (6/159 名)，食欲不振 3.5% (6/172 名)，血中クロール減少 3.1% (5/161 名) であった。また，発現率が 3%以上の副作用は，下痢 3.5% (6/172 名) であった。

SOC 別では有害事象は感染症及び寄生虫症が最も多く, 次いで胃腸障害が多かった。副作用は胃腸障害が最も多く，感染症及び寄生虫症の因果関係はすべて否定された。

表 2.7.6.3-22 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係[a)]	発現患者数 (名)	発現例数[b)] (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)
有害事象	1～3	34	48	48	19.8
	1～4	102	162	165	59.3
臨床検査値異常変動	1～3	7	8	8	4.3
	1～4	21	24	24	12.8
臨床検査値異常変動以外	1～3	29	40	40	16.9
	1～4	89	138	141	51.7
重篤な有害事象	1～3	0	0	0	0
	1～4	3	3	3	1.7
他の重要な有害事象[c)]	1～3	3	4	4	1.7
	1～4	8	9	9	4.7
投与中止の理由となった有害事象	1～3	3	4	4	1.7
	1～4	7	9	9	4.1

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
b) 集計項目に該当する患者ごとの PT 別の有害事象数の合計を示す
c) 重篤な有害事象を除く
対象患者数 172 名 (臨床検査値異常変動対象患者数は 164 名)
発現率＝発現患者数／対象患者数×100

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用発現率

有害事象 SOC，HLGT PT	対象患者数	因果関係[a)]	
		1～4	1～3
全体	172	59.3% (102 名 165 件)	19.8% (34 名 48 件)
眼障害	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
眼瞼浮腫	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
結膜充血	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
胃腸障害	172	16.3% (28 名 38 件)	7.6% (13 名 16 件)
下痢	172	8.1% (14 名 15 件)	3.5% (6 名 6 件)
嘔吐	172	6.4% (11 名 12 件)	2.3% (4 名 4 件)
悪心	172	1.7% (3 名 3 件)	0.6% (1 名 1 件)
腹痛	172	1.2% (2 名 2 件)	1.2% (2 名 2 件)
口内炎	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
便秘	172	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
腹部膨満	172	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
変色便	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
口唇水疱	172	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
全身障害及び投与局所様態	172	6.4% (11 名 12 件)	5.2% (9 名 9 件)
発熱	172	4.1% (7 名 7 件)	2.9% (5 名 5 件)
口渇	172	2.9% (5 名 5 件)	2.3% (4 名 4 件)
肝胆道系障害	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
肝機能異常	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
感染症及び寄生虫症	172	24.4% (42 名 46 件)	0%
鼻咽頭炎	172	5.8% (10 名 10 件)	0%
急性中耳炎	172	2.9% (5 名 6 件)	0%
急性副鼻腔炎	172	2.3% (4 名 4 件)	0%
外耳炎	172	1.7% (3 名 3 件)	0%
中耳炎	172	1.7% (3 名 3 件)	0%
急性扁桃炎	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
気管支炎	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
咽頭炎	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
咽喉頭炎	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
ヘルパンギーナ	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
気管支肺炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
胃腸炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
爪囲炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
鼻炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
敗血症	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
マイコプラズマ性肺炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
突発性発疹	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
伝染性軟属腫	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
ムンプス	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
ウイルス性咽頭炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
傷害，中毒及び処置合併症	172	2.9% (5 名 5 件)	0%
節足動物刺傷	172	2.3% (4 名 4 件)	0%
挫傷	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
代謝及び栄養障害	172	3.5% (6 名 6 件)	2.9% (5 名 5 件)
食欲不振	172	3.5% (6 名 6 件)	2.9% (5 名 5 件)

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

発現率＝有害事象発現患者数／対象患者数×100

ただし，SOC が臨床検査の場合の分母は以下のとおりとする

PT：該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

SOC，HLGT：該当する臨床検査項目のうち 1 つでも異常変動の有無が判定されている患者の総数

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用発現率

有害事象 SOC，HLGT PT	対象患者数	因果関係[a)]	
		1～4	1～3
筋骨格系及び結合組織障害	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
関節痛	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
神経系障害	172	3.5% (6 名 6 件)	2.3% (4 名 4 件)
傾眠	172	2.9% (5 名 5 件)	2.3% (4 名 4 件)
頭痛	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
腎及び尿路障害	172	1.2% (2 名 2 件)	0.6% (1 名 1 件)
排尿困難	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
遺尿	172	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	172	3.5% (6 名 8 件)	0%
鼻出血	172	1.7% (3 名 3 件)	0%
鼻漏	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
咳嗽	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
呼吸困難	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
上気道の炎症	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
皮膚及び皮下組織障害	172	6.4% (11 名 11 件)	2.3% (4 名 4 件)
発疹	172	1.7% (3 名 3 件)	1.7% (3 名 3 件)
湿疹	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
紅斑	172	1.2% (2 名 2 件)	0.6% (1 名 1 件)
紅色汗疹	172	1.2% (2 名 2 件)	0%
接触性皮膚炎	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
皮膚乾燥	172	0.6% (1 名 1 件)	0%
血管障害	172	1.2% (2 名 2 件)	0.6% (1 名 1 件)
蒼白	172	1.2% (2 名 2 件)	0.6% (1 名 1 件)
臨床検査	164	12.8% (21 名 24 件)	4.3% (7 名 8 件)
酵素検査 NEC	163	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	163	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
血液学的検査 (血液型検査を含む)	162	6.8% (11 名 12 件)	1.9% (3 名 3 件)
好酸球数増加	159	3.8% (6 名 6 件)	0.6% (1 名 1 件)
血小板数増加	158	1.9% (3 名 3 件)	0%
リンパ球数増加	159	0.6% (1 名 1 件)	0%
単球数増加	159	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
白血球数減少	159	0.6% (1 名 1 件)	0.6% (1 名 1 件)
代謝，栄養学的及び血液ガス検査	85	2.4% (2 名 2 件)	0%
血中ブドウ糖減少	85	2.4% (2 名 2 件)	0%
腎尿路系検査及び尿検査	163	0.6% (1 名 2 件)	0.6% (1 名 2 件)
尿中血陽性	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
尿中赤血球陽性	61	1.6% (1 名 1 件)	1.6% (1 名 1 件)
水分，電解質及び無機質検査	161	3.7% (6 名 7 件)	1.2% (2 名 2 件)
血中クロール減少	161	3.1% (5 名 5 件)	1.2% (2 名 2 件)
血中ナトリウム減少	161	1.2% (2 名 2 件)	0%

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

発現率＝有害事象発現患者数／対象患者数×100

ただし，SOC が臨床検査の場合の分母は以下のとおりとする

PT：該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

SOC，HLGT：該当する臨床検査項目のうち 1 つでも異常変動の有無が判定されている患者の総数

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡はなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 3 名に 3 件 [肝機能異常:入院 (症例番号 1770908), 気管支肺炎:入院 (症例番号 1771313)，敗血症：入院 (症例番号 1773609)] 発現した。いずれも投与中止の理由となった有害事象であった。

a) 肝機能異常 (症例報告書記載：肝機能障害による入院)：入院
症例番号 1770908，女，1 歳，体重 13.0 kg，L 群
総投与量 (投与回数)：104 mg (2 回)
有害事象の程度：高度
感染症診断名 (重症度)：急性細菌性中耳炎 (重症)
基礎疾患・合併症：肝機能障害
既往歴：なし
投与直前抗菌薬：なし
併用薬剤 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：なし
併用療法：なし
投与開始日：20[redacted]年 5 月 7 日，投与終了日：20[redacted]年 5 月 7 日

[経過]

年月日	内容
20[redacted]年 5 月 4 日	鼻水，咳あり
20[redacted]年 5 月 5 日	左耳漏生じる
20[redacted]年 5 月 7 日	治験薬服薬前に臨床検査実施 治験薬服薬開始し，朝夕 2 回服薬 臨床検査の結果入手により肝機能障害が判明し，除外基準に抵触したため，服薬を中止 AST 96 IU/L，ALT 502 IU/L，γ-GTP 66 IU/L
20[redacted]年 5 月 8 日	クラバモックス，タリビッド耳科用処方 他院総合病院小児科に紹介，受診し，入院 AST 67 IU/L，ALT 361 IU/L，γ-GTP 61 IU/L
20[redacted]年 5 月 17 日	PET 実施
20[redacted]年 5 月 24 日	軽快のため退院したが，5 月 31 日まで外出禁止
20[redacted]年 6 月 1 日	中止 2 週間後の観察実施 中耳，関節所見は異常なし

PET：positron emission tomography

[治験薬との因果関係 (治験責任医師の判定)]

・関係なし

[治験責任医師のコメント]

・5/7 治験薬投与前検査にて肝機能異常が判明し，終了時検査にて値が改善しているため因果関係なし。他院入院のため処置内容不明。入院した病院での治療により肝機能は正常に回復したことを確認したので追跡不要とした。

[安全性医学専門家の因果関係に関するコメント]

・使用前検査の結果が出る前に本治験薬の使用が開始され，1 日のみの使用で中止とあるが，治験責任医師報告では治験開始前に検査異常を発見したので与薬はしていないとの記載がある。何れにしても治験開始以前の事象と考えられ，かつ使用していたとしても悪化の所見はないので，因果関係はなしとします。

b) 気管支肺炎 (症例報告書記載：気管支肺炎)：入院
症例番号 1771313，女，1 歳，体重 9.5 kg，H 群
総投与量 (投与回数)：57 mg (1 回)
有害事象の程度：高度
感染症診断名 (重症度)：急性細菌性中耳炎 (重症)
基礎疾患・合併症：なし
既往歴：なし
投与直前抗菌薬：フロモックス小児用細粒
併用薬剤 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：なし
併用療法：なし
投与開始日：20[redacted]年 11 月 16 日，投与終了日：20[redacted]年 11 月 17 日

[経過]

年月日	内容
20[redacted]年 11 月 13 日	耳痛を訴え来院。急性中耳炎と診断。 フロモックスを投与したが効果みられず
20[redacted]年 11 月 16 日	急性中耳炎の治療を T-3262 10% (free base) 細粒で開始。肺炎症状はなかった 12:30 服薬開始 (服薬状況：ほぼ全部飲めた)。37.6℃ 17:30 頃，39.0℃まで上昇 19:30 治験薬の服薬を試みるが，嫌がって一口程しか飲まなかった (服薬状況：ほとんど飲めなかった)
20[redacted]年 11 月 17 日	8:30 治験薬服薬試みるが，嫌がって飲まなかった (服薬状況：ほとんど飲めなかった) 朝，37.0℃程。昨夜から治験薬を嫌がって飲まないと当院来院。治験薬をきちんと飲ませるよう指示 帰宅後，治験を中止して別の治療を受けたいとのことで，他院宛の紹介状を作成し，他院受診 両耳中耳炎・鼻副鼻腔炎と診断され，サワシリン，ムコダイン，カロナール，ノイチームを処方されたが，点滴処置を受けられなかった為，代諾者から治験を継続したい旨の連絡あり，再度服薬指導する (他院での処方薬は服薬せず) 16 時頃，治験薬服薬 (服薬状況：半分くらい)
20[redacted]年 11 月 18 日	未明，40.0℃まで体温上昇 更に別の病院を受診。レントゲン撮影の結果，気管支肺炎と診断。脱水症状も強く，そのまま入院となった 服薬中止 中耳炎及び気管支肺炎に対し，フルマリン静注，ソリタ T3 の治療を開始 昼より内服薬 (ムコサール DS，ザジテン DS，アスベリン散 10%，ミヤ BM 散) 開始。下痢 (−) 午後，36.7℃に解熱 夜間も発熱 (−)。ホクナリンテープ 0.5 mg 開始
20[redacted]年 11 月 19 日	朝，発熱 (−)，脱水症状 (−)，背部に発疹があることに気づく 入院先の Dr.に確認したところ，突発性発疹ではないかとのこと 1 年程前にも突発性発疹あり
20[redacted]年 11 月 21 日	午後，退院 発熱 (−)，発疹はだいぶ薄くなったが，まだみられる 鼻汁：少量，耳だれ (−) とのこと
20[redacted]年 11 月 24 日	入院時，鼻汁検査実施。RS ウイルスが検出されたとのこと 発疹は消失している。やはり突発性発疹であろうと Dr.より話があったとのこと 来院時に中耳炎の治癒を確認

[治験薬との因果関係 (治験責任医師の判定)]

・関係なし

[治験責任医師のコメント]

・11/16 夜より治験薬をほとんど服薬しておらず，RS ウイルスによる気管支肺炎の可能性が高いと考え，治験薬との因果関係はなしと判断した。

[安全性医学専門家の因果関係に関するコメント]

・初回情報に対する評価 (20[redacted]年 11 月 21 日)

治験薬は昼 1 回のみ服用とあり，夕刻高熱となったが治験薬服用せず。翌朝解熱傾向があったがその後引き続き治験薬服用ないまま再発熱しており肺炎の診断でその日の夜に入院している。治験薬の服用は 1 回のみであり，初めは肺炎症状はなかったというが肺炎初期の可能性は高かったと考えるのが妥当であり，その後の抗菌薬服用がないため顕性肺炎になったと思われる。したがって T-3262 によるとするには多少無理がある。3 病日目に発疹の記載があるが，高熱で発症して 3 日目位の発疹は年齢からみて突発性発疹の可能性も否定出来ない。また T-3262 の 1 回使用による発疹としては発現時期的にやや遅いと考えられる。以上から薬剤と肺炎の因果関係は多分なしとします。

・追加情報に対する評価 (20[redacted]年 12 月 3 日)

治験薬剤の確実な服用は初回のみであり，その後の服薬状況は殆ど服用されていない。また発症 3 病日目の発疹については経過から突発性発疹の可能性が主治医よりも報告されている。RS virus による肺炎と考えれば抗菌薬は無効でよく，治験薬の服用状況からみても，本肺炎発症と治験薬との間に因果関係は「無し」とします。

c) 敗血症 (症例報告書記載：敗血症)：入院

症例番号 1773609，女，1 歳，体重 9.5 kg，H 群
総投与量 (投与回数)：114 mg (2 回)
有害事象の程度：高度
感染症診断名 (重症度)：急性細菌性中耳炎 (重症)
基礎疾患・合併症：急性気管支炎，急性鼻炎，急性喉頭炎，気管支喘息
既往歴：なし
投与直前抗菌薬：なし
併用薬剤 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：なし
併用療法：なし
投与開始日：20[redacted]年 11 月 27 日，投与終了日：20[redacted]年 11 月 27 日

[経過]

年月日	内容
20[redacted]年 11 月 27 日	発熱，不機嫌認める為，当院受診 服薬開始 鼓膜切開，T-3262 1 回 57 mg を 2 回内服後も 39℃台の熱が持続
20[redacted]年 11 月 28 日	朝，立ち上がった時に「膝が痛い」と訴えたと母親から連絡あり。熱も 39℃と持続していた為，11 月 28 日朝分の治験薬の服薬中止を指示 服薬中止 AM9:15 来院し，診察。関節所見に特に異常なし。歩行異常もなく，圧痛も認めず。鼓膜所見及び鼻所見は明らかに改善しているものの熱は 39.1℃で，機嫌やや不良の為，他院小児科に紹介。関節異常については特にコメントないものの，CRP 20 mg/dL と上昇しており，髄膜炎の可能性も否定できない為，入院精査となった 11 月 28 日～30 日 ユナシン
20[redacted]年 11 月 29 日	入院後に，同上小児科で，各種検査を実施 腰椎穿刺により髄膜炎の可能性，尿路感染症否定された。胸写で気管支炎あり 昼の時点では熱は 38 度に下がっており，軽快傾向を示す アデノウイルス迅速検査でアデノウイルス感染症も否定。CRP の高値からは，敗血症が考えられ，血液培養の結果待ちとなる 関節痛は熱によるものと考えられ，担当小児科医も同様の推察を示した。この時点では T-3262 投与に伴う関節痛は考えにくいと判断される。また，熱の原因は，この時点では敗血症などの重症感染症が考慮され，薬剤の投与とは無関係と考えられると推察
20[redacted]年 11 月 30 日	頭部，胸部，腹部の CT でも明らかな膿瘍所見を認めなかった 11 月 30 日～カルベニン
20[redacted]年 12 月 2 日	12 月 2 日～ユナシン
20[redacted]年 12 月 3 日	担当医からの連絡で，その後も高熱が持続しており，血液培養で，グラム陽性桿菌が検出され，これによる敗血症と診断される 11 月 30 日の同院耳鼻科医の診察で，中耳炎所見は改善し，鼻咽頭炎も軽度となっており，中耳炎からの敗血症は考えにくいと判断された 抗生剤の点滴投与により徐々に解熱し，WBC は 8800 と正常化して，熱も下がり軽快してきている
20[redacted]年 12 月 4 日	機嫌良好で，活気も改善してきている 現時点での判断では，膝の関節痛は発熱に伴うもので，T-3262 投与とは関係ないと思われ，また，敗血症に至った経緯は初診時点では予測不能で，T-3262 投与とは無関係と判断
20[redacted]年 12 月 12 日	ユナシン S，カルベニンの点滴により退院

CT：computed tomography

[治験薬との因果関係 (治験責任医師の判定)]

・関係なし

[治験責任医師のコメント]

治験薬投与前より発熱，WBC 高度上昇などがあり，鼓膜切開にても解熱する傾向なく，結果的に中耳炎は翌日には軽快しており，又，治験薬の血中濃度も比較的低値であったことなどから，敗血症は，治験薬投与前より発症し始めていたと考えられ，治験薬との因果関係は，ないと判断した。

[安全性医学専門家の因果関係に関するコメント]

・初回情報に対する評価 (20[redacted]年 11 月 29 日)

中耳炎と鼻炎と発熱で耳鼻科を受診し,鼓膜切開を行っているが翌日より高熱持続,関節痛出現して髄膜炎の疑いで入院となっている。T-3262 は 2 回のみの与薬であり経過よりみて中耳炎より髄膜炎に移行が考えられる。髄膜炎初期に関節痛はしばしば認められる症状でその場合の関節痛は痛みのみで他覚的に所見のないことが多いので発症経過から見て T-3262 による関節症状とは考え難い。髄膜炎も経過から見て本薬剤の効果が出る前に髄膜炎に移行しつつあったと考えるのが妥当である。以上から勘案してこの両有害事象と T-3262 の因果関係は「なし」とします。

・追加情報に対する評価 (20[redacted]年 12 月 6 日)

T-3262 は 2 回のみの服用で臨床症状に改善が見られていないので，敗血症は中耳炎に起因したものと考えられる。治験薬の有用性は使用期間から見て不明または無効とすべきで，関節痛は発熱持続状態下での訴えであるので，敗血症と高熱によるものとするのが最も妥当と考えます。従って両有害事象共に T-3262 使用との因果関係は「なし」とします。

3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象が 8 名に 9 件発現した。関節に関連する有害事象が 3 名に 3 件 [関節痛 2 件 (症例番号 1771309，1773609)，挫傷 1 件 (症例番号 1773401)]，投与中止の理由となった有害事象が 6 名に 7 件 [発疹 2 件 (症例番号 1771307，1772002)，腹部膨満 (症例番号 1770301)，食欲不振 (症例番号 1770301)，マイコプラズマ性肺炎 (症例番号 1771808)，急性副鼻腔炎 (症例番号 1772001) 及び関節痛 (症例番号 1773609) 各 1 件] 発現した。

また, 血糖の有害事象が 2 名に 2 件 [血中ブドウ糖減少 2 件 (症例番号 1771405, 1772906)] 発現したが，検体処理の手技上の不備により見かけ上血糖値が低下したと考え，重要な有害事象には該当しないと考えた。

3.3 まとめ及び考察

小児の急性細菌性中耳炎を対象として，T-3262 10% (free base) 細粒を，トスフロキサシンとして 1 回 4 mg/kg (L 群) 又は 6 mg/kg (H 群)，1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 投与による有効性及び安全性を検討した。当初，PISP 及び PRSP の検出患者 23 名を集積するために，小児急性中耳炎診療ガイドラインから検出頻度を 38.7%と想定し，目標患者数を 120 名と設定していた。しかし，PISP 及び PRSP の検出頻度が 10.6% (11/104 名) と低かったため，23 名集積できないことから，目標患者数を 60 名追加し，180 名とすることとした。

PPS は 162 名で，投与終了時の有効率は 96.9% (157/162 名) であった。

投与終了時又は中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株) であった。そのうち PRSP 4 株，PISP 19 株，BLNAR 6 株及び β-lactamase 産生 *M. (B) catarrhalis* 9 株に対する菌消失率は，いずれも 100%であり, 小児感染症領域で問題となっている耐性菌に対して高い菌消失率を示した。本治験で検出された *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は, 薬剤感受性試験では PSSP や BLNAS に分類されていたが，抗菌薬使用に伴う耐性化が懸念される遺伝子変異を有している菌株が高頻度にみられた。

「無効」と判定された患者はいなかったが，5 名の患者が「やや有効」の判定であった。この 5 名のうち，中耳分泌物から原因菌が検出された患者は 2 名，検出されなかった患者は 3 名であった。原因菌が検出された 2 名のうち 1 名は疾患が重症であり，中耳分泌物 (粘膿性) が残存，*S. pyogenes* が存続し，効果不十分のため 7 日間で投与を中止した患者である。しかし, 本患者は投与中止時の診断では耳痛などの臨床症状に改善傾向がみられているため, 投与期間が不足していた可能性も考えられた。他の 1 名は PSSP 及び BLNAS が消失し，臨床症状の改善傾向もみられたが，中耳分泌物 (粘膿性) が残存した患者であった。これは疾患が重症であり，今回の感染を含め 1 年以内に急性中耳炎に 3 回罹患していること及び複数菌感染であることを考慮すると，経口抗菌薬では有効性を期待しがたい患者であったと考えられた。

原因菌が検出されなかった 3 名のうち 1 名は，鼓膜ドレイン留置術が必要であった重症感染症患者であり，経口抗菌薬単独での治療が難しい患者と考えられた。その他の 2 名は中耳分泌物 (漿液性又は粘性) が残存したために「やや有効」と判定された患者であったが，臨床症状に改善傾向がみられており，治験薬投与終了後に他の抗菌薬の投与を必要としなかった。

小児急性中耳炎診療ガイドラインで推奨されている CVA/AMPC (1:14 製剤) と比べると，日本での有効率 93.5% (72/77 名) に対して本薬の有効率は 96.9% (157/162 名) と変わらなかった。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* 及び *M.(B) catarrhalis* に対する菌消失率は, 本薬では 100% (91/91 株)，CVA/AMPC (1:14 製剤) では，100% (50/50 株) と変わらなかった。また，本薬の投与終了 2 週間後での再発率は 7.0% (10/142 名) であり，CVA/AMPC (1:14 製剤) の再発率 14.2% (21/148 名) と比べて低かった。

更に，感染症重症度が重症の患者に対する有効率は 95.1% (77/81 名) であり，中等症の患者に対する有効率と同様に高値を示した。直前投与抗菌薬無効患者に対する有効率は 91.9% (34/37 名)，集団保育児に対しては 98.1% (103/105 名) と高い有効率を示した。これらのことから，重症及び直前投与抗菌薬無効患者，並びに中耳炎の難治化のリスクファクターである集団保育児，低年齢の患者に対しても本薬は高い効果が期待できると考えた。また，臨床症状の推移の検討では，投与 3 日後から耳痛，耳閉塞感，鼓膜発赤及び中耳分泌物量などの臨床症状が大部分の患者で改善したことから，早期に効果が期待できると考えた。

本治験の有害事象発現率は 59.3% (102/172 名), L 群で 58.2% (78/134 名), H 群で 63.2% (24/38 名) であり，高度の有害事象は 5 名に 5 件 (発疹 2 件，肝機能異常，気管支肺炎及び敗血症各 1 件) 発現した。副作用発現率は 19.8% (34/172 名), L 群で 17.9% (24/134 名), H 群で 26.3% (10/38 名) であった。

小児へのフルオロキノロン系抗菌薬の投与で懸念される関節障害について検討した。本治験では関節に関連する有害事象は関節痛 2 件及び挫傷 1 件が発現した。いずれも治験薬との因果関係はないことから，本薬による関節障害の可能性は低いと推察した。本薬の投与終了 2 週間後までの発現率は 1.7 % (3/172 名) であり，類薬である CPFX 及び LVFX の外国での臨床試験の結果は，CPFX の投与開始後 6 週間までの発現率 9.3% (31/335 名)，LVFX の投与開始から 1 ヵ月後までの発現率 1.7% (23/1340 名) であった。しかし，フルオロキノロン系抗菌薬による関節障害の発現機序は明らかになっていないこと，外国での小児を対象とした臨床試験では CPFX 及び LVFX ともに関節障害に関してリスクがあることが示唆されていることから，本薬の臨床使用にあたっては関節障害に対して引き続き注意を払う必要があると考える。

また，本治験では下痢及び嘔吐など胃腸障害に関する有害事象が最も多く，有害事象発現率はそれぞれ 8.1% (14/172 名) 及び 6.4% (11/172 名)，副作用発現率はそれぞれ 3.5% (6/172 名) 及び 2.3% (4/172 名) であった。

他剤と比べると，本治験の下痢の副作用発現率 3.5% (6/172 名) は，NFLX 0.25% (1/406 名) 及び CDTR-PI 3.7% (17/456 名)と大きく変わらなかったが，CVA/AMPC (1：14 製剤) 35.51% (38/107 名) に比べて低かった。本治験で発現した下痢は高度のものはなく，臨床上問題となる事象ではないと考えた。嘔吐の副作用発現率は 2.3% (4/172 名) であり，NFLX 0.49% (2/406 名) 及び CVA/AMPC (1：14 製剤) 2.8% (3/107 名) と大きく変わらなかったが，嘔吐の副作用が発現していない CDTR-PI に比べて高かった。本治験で発現した嘔吐はすべて軽度で，処置なしで回復しており，臨床上問題となる事象ではないと考えた。

更に，本薬の服用性は，「非常に飲みやすい」及び「飲みやすい」が 97.7% (168/172 名) であり，他剤に比べて良好であった (表 2.7.6.3-24)。本薬は他剤無効の患者や耐性菌による感染症に対しての使用が想定されることから，良好な服用性は不十分な服薬による耐性菌の出現防止につながり，高い臨床効果を確実に得るためにも必要であると考えた。

表 2.7.6.3-24　T-3262 10% (free base) 細粒と他の小児用抗菌薬の服用性

服用性	T-3262 10% (free base) 細粒	CFPN-PI	CDTR-PI	FRPM
非常に飲みやすい	91 (52.9)	5 (0.9)	5 (1.1)	70 (11.6)
飲みやすい	77 (44.8)	125 (21.7)	60 (13.1)	267 (44.4)
ふつう	2 (1.2)	399 (69.2)	351 (76.6)	237 (39.4)
飲みにくい	1 (0.6)	32 (5.5)	39 (8.5)	4 (0.7)
飲めない	1 (0.6)	6 (1.0)	1 (0.2)	0 (0)
判定不能又は不明	0 (0)	10 (1.7)	2 (0.4)	24 (4.0)
合計	172	577	458	602

患者数 (構成割合%)
FRPM：faropenem

T-3262 10% (free base) 細粒は，PISP，PRSP，BLNAR 及び β-lactamase 産生 *M. (B) catarrhalis* などの耐性菌による細菌性中耳炎に対しても高い臨床効果を示し，再発率も他剤と比べて低かった。また，服用性に関しても良好であった。安全性に関しては，臨床上問題となる有害事象は発現しなかったが，小児へのフルオロキノロン系抗菌薬の投与で懸念される関節障害に対しては，今後も注意が必要と考える。

以上の結果から，T-3262 10% (free base) 細粒は，耐性分離頻度が高い集団保育児など，難治化が進行する小児の細菌性中耳炎の治療薬の選択肢を増やすために必要な薬剤であると考えた。