

パシル点滴静注液 300 mg , 同 500 mg , 同 1000 mg
パズクロス注 300 , 同 500 , パズクロス点滴静注液 1000 mg
(パズフロキサシンメシル酸塩注射液)

2.7.6 個々の試験のまとめ

富山化学工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ

1. 高用量単回反復試験の概要	3
1.1 試験目的及び方法	3
1.2 試験成績	7
1.2.1 対象被験者	7
1.2.2 薬物動態の評価	12
1.2.3 安全性の評価	20
1.3 まとめ	25
2. 高用量反復試験の概要	27
2.1 試験目的及び方法	27
2.2 試験成績	31
2.2.1 対象被験者	31
2.2.2 薬物動態の評価	36
2.2.3 安全性の評価	45
2.3 まとめ	47
3. 高齢者反復試験の概要	48
3.1 試験目的及び方法	48
3.2 試験成績	52
3.2.1 対象被験者	52
3.2.2 薬物動態の評価	57
3.2.3 安全性の評価	68
3.3 まとめ	70
4. 高用量敗血症試験の概要	72
4.1 試験目的及び方法	72
4.2 試験成績	77
4.2.1 対象患者	77
4.2.2 有効性の評価	86
4.2.3 安全性の評価	89
4.3 まとめ	95
5. 高用量肺炎試験の概要	102
5.1 試験目的及び方法	102
5.2 試験成績	108
5.2.1 対象患者	108
5.2.2 有効性の評価	120
5.2.3 安全性の評価	129
5.2.4 PK 及び PK/PD 解析	131
5.3 まとめ	135
5.4 付録	136

※略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

1. 高用量単回反復試験の概要

試験名：T-3762 臨床薬理試験 健康成人における安全性と薬物動態の検討

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。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人男子を対象とし、T-3762 注射液 (1%) の 1 回 1500 及び 2000 mg の単回投与並びに 1 回 1000 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与時の、忍容性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	オープンラベル試験
治験方法	<p>(1) 単回投与</p> <p>投与群を 1500 mg 投与群 (ステップ 1)、2000 mg 投与群 (ステップ 2) の 2 群とし、投与群ごとに定められた用量の T-3762 を、それぞれ 60 分で点滴静脈内投与した。</p> <p>(2) 反復投与 (ステップ 3)</p> <p>T-3762 (1000 mg) を、1 日 2 回 5 日間 (計 9 回：最終日は 1 回) 点滴静脈内投与した。</p> <p>[用法・用量の設定根拠]</p> <p>単回投与の用量は、今回予定している臨床第 III 相試験での投与量が 1 回 1000 mg であることから、投与量はその 2 倍量までとした。本薬は初回開発時、1 回 1000 mg 単回投与までの臨床薬理試験を実施しその忍容性を確認していることから、今回は更に段階的に用量を上げ 1 回 1500 mg と 2000 mg の単回投与を実施することとした。</p> <p>反復投与の用法・用量は、初回開発時の臨床第 I 相試験の結果から、500 及び 1000 mg の 60 分点滴静注時の AUC は、それぞれ 20.4 及び 51.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、1 日 2 回投与時には 40.8 及び 102.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ となることが予想される。また、パズフロキサシンの肺炎球菌に対する MIC₉₀ が 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることから、1000 mg の 1 日 2 回投与では AUC/MIC₉₀ は 32.6 となる。肺炎球菌に対しては AUC/MIC > 30 で高い臨床効果が得られると報告されており、T-3762 の 1000 mg の 1 日 2 回投与は、肺炎球菌性肺炎を含む重症・難治性感染症に対してより確実な効果が期待できると考えた。また、今回予定している臨床第 III 相試験での用法・用量に合わせて 1 回 1000 mg の 1 日 2 回投与とした。</p>
投与期間	<p>単回投与：1 日間 (1 回)</p> <p>反復投与：5 日間 (9 回*)</p> <p>*ただし、反復投与では投与中にすべての被験者で有害事象が発現したため、治験の継続は不適当と考え、5 回目の投与前に治験を中止した。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	<p>(1) 選択基準：</p> <p>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被験者</p> <p>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</p> <p>3) BMI [体重 (kg)/{身長 (m)}²] が 17.6～26.4 の範囲内にある被験者</p> <p>(2) 除外基準：</p> <p>1) キノロン系抗菌薬にアレルギー既往のある被験者</p> <p>2) 痙攣又はてんかんの既往のある被験者</p> <p>3) 投与開始前の 7 日以内に薬剤（一般用薬含む）を使用した被験者</p> <p>4) 投与開始前の 180 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた被験者</p> <p>5) 投与開始前の 90 日以内に 200 mL 以上の供血（採血）を行った被験者</p> <p>6) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査結果において HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗体のいずれかが陽性である被験者</p> <p>7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した被験者</p>
被験者数	<p>計画時：</p> <p>単回投与：1500 mg 投与群 16 名，2000 mg 投与群 8 名</p> <p>反復投与：1000 mg 投与群 8 名</p> <p>解析時：</p> <p>薬物動態解析</p> <p>単回投与：1500 mg 投与群 7 名，2000 mg 投与群 7 名</p> <p>反復投与：1000 mg 投与群 7 名</p> <p>安全性解析</p> <p>単回投与：1500 mg 投与群 16 名，2000 mg 投与群 8 名</p> <p>反復投与：1000 mg 投与群 8 名</p> <p>[被験者数の設定根拠]</p> <p>初回開発時の臨床第 I 相試験は被験者数 6 名で実施されたが、より精度を高めるために本試験では 8 名とした。</p> <p>また、1500 mg 単回投与実施時に全被験者の尿量測定において治験実施計画書逸脱が発生したことから、薬物動態の評価が困難となった。そのため、1500 mg 投与群の被験者を 8 名追加し、16 名とした。</p>
被験薬の用量及び投与方法、製造番号	<p>(1) 被験薬：T-3762 注射液 [1000]</p> <p>(2) 含有量：1 袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩を 1301.9 mg (パズフロキサシンとして 1000 mg) 含有する。</p> <p>(3) 用量及び投与方法：</p> <p>単回投与：1500 mg 投与群には T-3762 注射液 [1000] (パズフロキサシンとして 1500 mg) 150 mL を，2000 mg 投与群には (パズフロキサシンとして 2000 mg) 200 mL を 60 分で点滴静脈内投与した。</p> <p>反復投与：T-3762 注射液 [1000] (パズフロキサシンとして 1000 mg) 100 mL を，60 分で 1 日 2 回点滴静脈内投与した。</p> <p>(4) 製造番号： A *</p>

* 新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内容										
評価基準	<p>(1) 薬物動態：</p> <p>1) 単回投与</p> <p>a) C_{max} 及び AUC を用いた薬物動態の線形性の検討</p> <p>b) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出</p> <p>c) 血清中及び尿中未変化体濃度推移</p> <p>d) コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータの算出</p> <p>2) 反復投与</p> <p>a) 投与開始時と終了時の薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討</p> <p>b) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討</p> <p>c) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出</p> <p>d) 血清中及び尿中未変化体濃度推移</p> <p>e) コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータの算出</p> <p>(2) 安全性：</p> <p>1) 有害事象の検討</p> <p>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。</p> <table border="1"> <caption>有害事象の因果関係の判定基準</caption> <thead> <tr> <th>分類</th><th>基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. 明らかに関係あり</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する</td></tr> <tr> <td>2. 多分関係あり</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない</td></tr> <tr> <td>3. 関係あるかもしれない</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない</td></tr> <tr> <td>4. 関係なし</td><td>例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない</td></tr> </tbody> </table> <p>2) 尿中結晶の観察</p> <p>鏡検による尿中結晶 (パズフロキサシン) の有無</p>	分類	基準	1. 明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する	2. 多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない	3. 関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない	4. 関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない
分類	基準										
1. 明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する										
2. 多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない										
3. 関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない										
4. 関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない										

項目	内容
統計方法	<p>(1) 薬物動態の解析</p> <p>1) 単回投与 (1500 mg, 2000 mg)</p> <p>a) 血清中及び尿中未変化体濃度推移 血清中薬物濃度の経時的推移, 尿中の薬物濃度及び累積回収率の経時的推移を示した。</p> <p>b) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出 モデルに依存しない方法を用いて以下のパラメータ及び要約統計量を算出した。 C_{\max}, AUC, t_{\max}, $t_{1/2}$, UR, CL, CL_r, MRT, Vd_{ss}</p> <p>c) コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータの算出 コンパートメントモデルを用いて単回投与時の血清中濃度推移のパラメータを算出した。</p> <p>d) 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), 投与量群を説明変数 (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。 $\text{Log}(Y) = \alpha + \beta \text{Log}(X) + \varepsilon$ β の推定値を検討するとともに, 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。</p> <p>2) 反復投与</p> <p>a) 血清中及び尿中未変化体濃度推移 血清中薬物濃度の経時的推移, 尿中の薬物濃度及び累積回収率の経時的推移を示した。</p> <p>b) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出 モデルに依存しない方法を用いて以下のパラメータ及び要約統計量を算出した。 C_{\max}, AUC, t_{\max}, $t_{1/2}$, UR, CL, CL_r, MRT, Vd_{ss}</p> <p>c) コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータの算出 コンパートメントモデルを用いて反復投与時の血清中濃度推移のパラメータを算出した。算出した薬物動態パラメータは, ノンコンパートメントモデルで算出したパラメータと大きく異なることを確認し, 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーション, 定常状態の検討に使用した。</p> <p>d) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討 各被験者について投与開始日の血清中濃度推移により, 1000 mg, 1 日 2 回反復シミュレーションを行い, 反復投与時の定常状態における $C_{ss, \max}$, 反復投与時の定常状態における $C_{ss, \min}$ を推定し, 実測値と比較した。</p>

項目	内容
統計方法のつづき	<p>e) 投与開始時と終了時の薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討</p> <p>AUC の投与開始日の値を用いて、投与 4 日後の AUC_{0-12} とを比較し蓄積性を検討した。なお、C_{max} についても同様に検討した。</p> <p>3) 安全性についての解析</p> <p>有害事象の発現例数及び発現率を示すとともに、MedDRA/J Ver.8.1 の SOC と PT の分類別の発現例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。</p> <p>各検査時点の臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び尿中結晶の有無について解析した。</p>
治験期間	<p>間</p> <p>最初の被験者の同意取得日：20 年 月 日</p> <p>最後の被験者の検査・観察終了日：20 年 月 日</p>
治験実施 医療機関	

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。

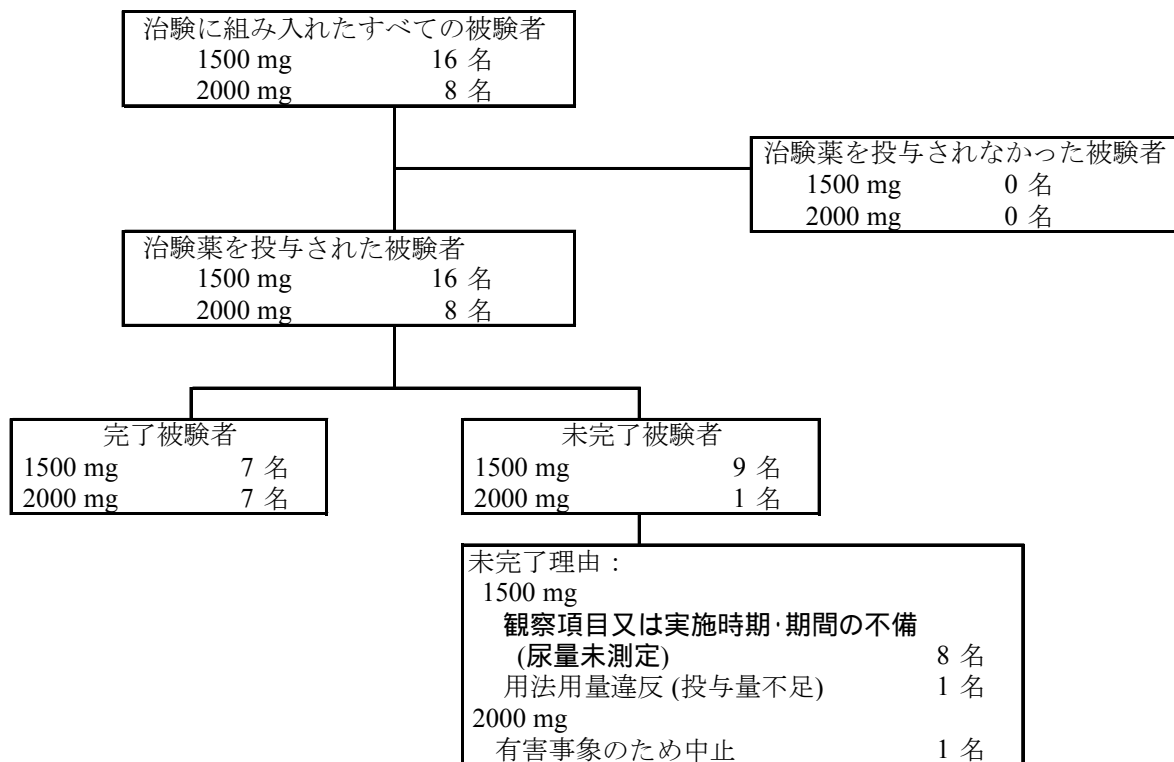
文書による治験参加同意を取得した後、スクリーニング検査を単回投与（1500 mg 及び 2000 mg 投与群）では 111 名に、1000 mg 反復投与群では 42 名に実施した。投与開始日に適格と判断された 32 名（1500 mg 単回投与群：16 名、2000 mg 単回投与群：8 名、1000 mg 反復投与群：8 名）の被験者に治験薬が投与された。

本治験では、治験実施計画書で規定された実施項目を終了した被験者を完了被験者、終了していない被験者を未完了被験者と定義した。

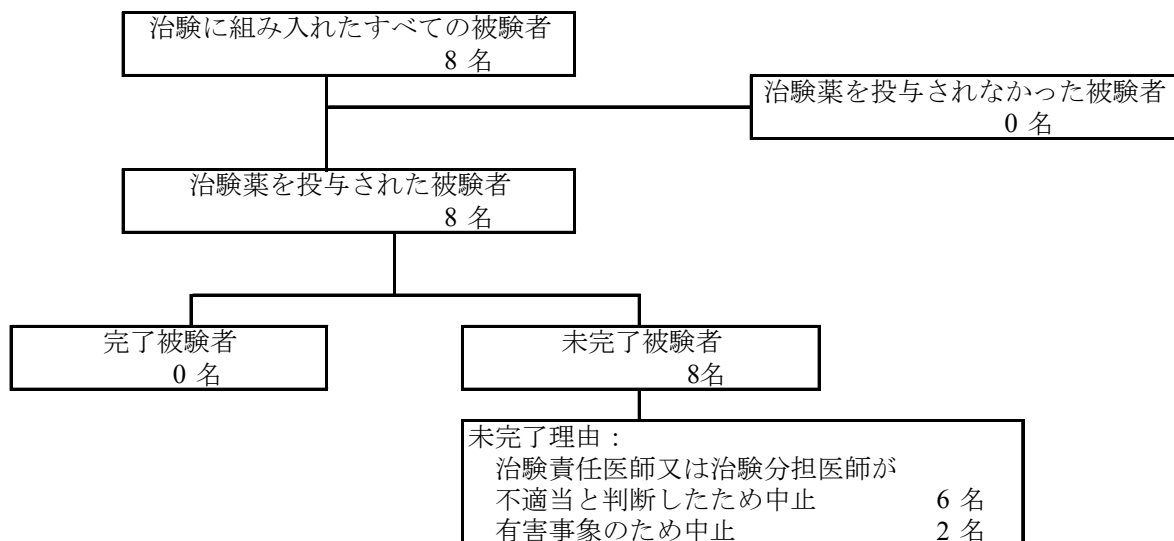
完了被験者は 1500 mg 及び 2000 mg 単回投与群の各 7 名、計 14 名で、ステップ 3 では完了被験者はいなかった。また、未完了被験者はステップごとに 9 名、1 名及び 8 名の計 18 名であった。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

< 単回投与 (1500 mg 及び 2000 mg 投与群) >



< 1000 mg 反復投与群 >



(2) 薬物動態解析対象集団の構成

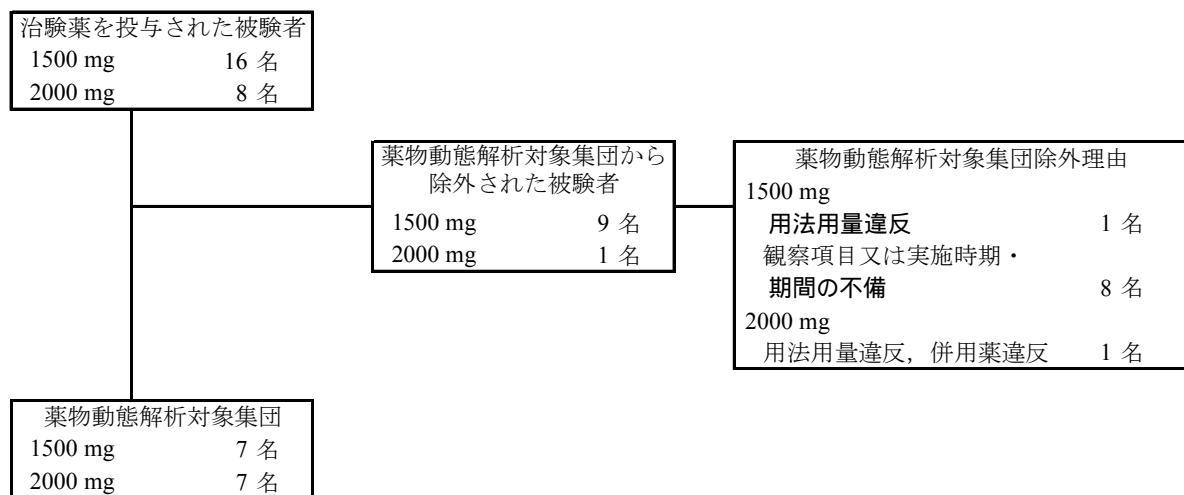
薬物動態解析対象集団の構成を図 2.7.6.1-2 に示した。

薬物動態解析対象集団は、1500 mg 単回投与群では治験薬を投与された被験者 16 名から用法用量違反 (投与量不足) 1 名及び観察項目又は実施時期・期間の不備 (尿量未測定及び尿中結晶観察未実施) 8 名を除外した 7 名であった。2000 mg 単回投与群では治験薬を投与された被験者 8 名から用法用量違反 (投与量不足)・併用薬違反 (併用薬使用) の 1 名を除外した 7 名であった。また、1000 mg 反復投与群では治験薬を投与された被験者 8 名から用法用量違反 (投与量不足) 1 名を除外した 7 名であった。

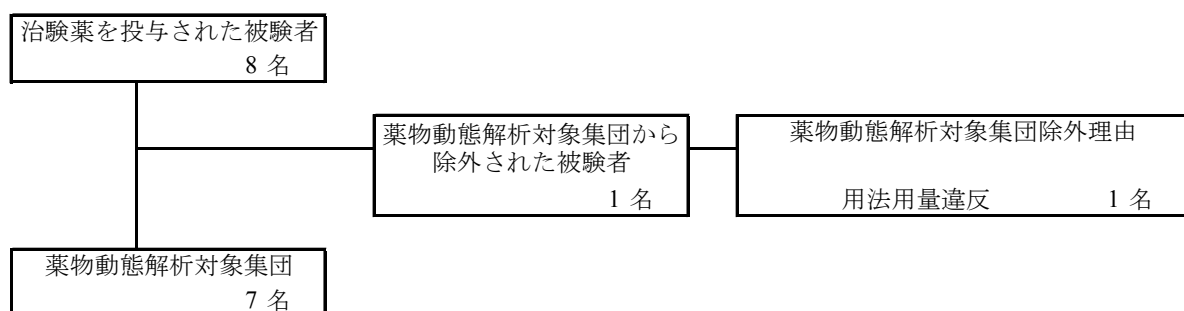
なお、1000 mg 反復投与群では有害事象の発現のため、5 回目の投与前までに投与を中止しており規定の投与が終了しなかった。そのため、中止時点までを解析対象とした。

図 2.7.6.1-2 薬物動態解析対象集団の構成

< 単回投与 (1500 mg 及び 2000 mg 投与群) >



< 1000 mg 反復投与群 >



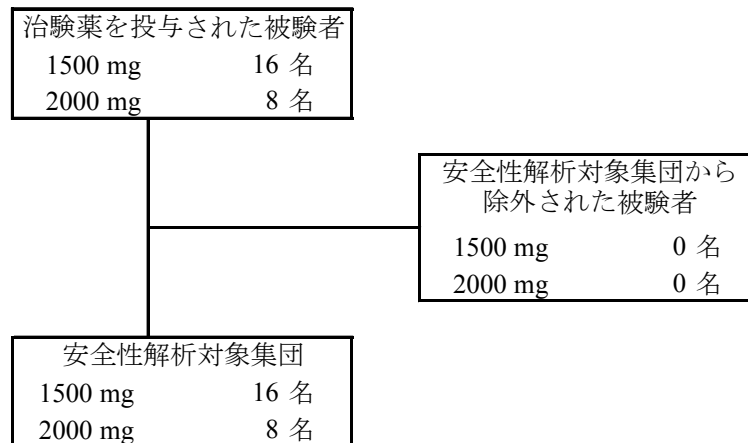
(3) 安全性評価の解析対象集団

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.1-3 に示した。

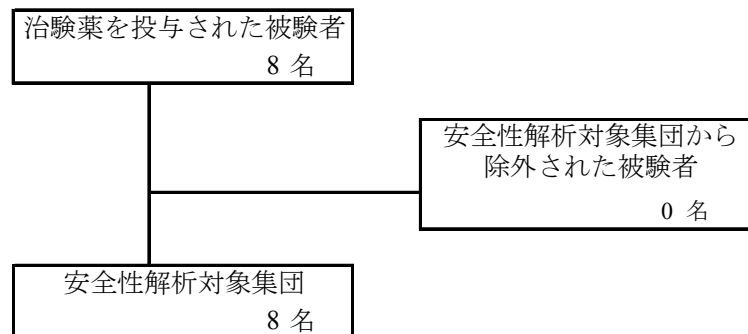
T-3762 を投与された 32 名 (1500 mg 単回投与群 16 名, 2000 mg 単回投与群 8 名及び 1000 mg 反復投与群 8 名) すべての被験者を安全性解析対象集団とした。

図 2.7.6.1-3 安全性解析対象集団の構成

< 単回投与 (1500 及び 2000 mg 投与群) >



< 1000 mg 反復投与群 >



(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団及び安全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それぞれ表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示した。

薬物動態解析対象集団の 1500, 2000 mg 単回投与群, 1000 mg 反復投与群で, 年齢の平均±標準偏差は 22.1±3.3, 24.3±3.6 及び 22.6±3.2 歳, BMI の平均±標準偏差は 21.4±1.9, 20.9±2.5 及び 21.7±2.2 kg/m², CL_{cr} の平均±標準偏差は 138.4±20.4, 124.9±18.7 及び 147.4±31.7 mL/min であった。

安全性解析対象集団の 1500 及び 2000 mg 単回投与群, 1000 mg 反復投与群で, 年齢の平均±標準偏差は 22.6±2.8, 24.3±3.3 及び 22.6±3.0 歳, 身長 of 平均±標準偏差は 173.2±4.8, 168.8±4.4 及び 170.8±6.3 cm, 体重の平均±標準偏差は 64.0±7.0, 58.8±6.3 及び 63.8±8.6 kg であった。

表 2.7.6.1-2 薬物動態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		単回投与		反復投与
	投与量	1500 mg	2000 mg	1000 mg
	対象被験者数	7	7	7
年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	22.1 (3.3)	24.3 (3.6)	22.6 (3.2)
	最小値, 最大値	20, 27	21, 31	20, 29
	中央値	20.0	22.0	21.0
身長 (cm)	平均 (標準偏差)	173.4 (3.2)	169.4 (4.4)	169.9 (6.3)
	最小値, 最大値	168.9, 179.4	164.7, 175.9	157.4, 175.4
	中央値	173.4	168.5	172.3
体重 (kg)	平均 (標準偏差)	64.7 (7.8)	59.7 (6.2)	62.8 (8.8)
	最小値, 最大値	54.6, 79.2	52.5, 70.6	53.4, 76.6
	中央値	64.8	57.3	61.3
BMI (kg/m ²)	平均 (標準偏差)	21.4 (1.9)	20.9 (2.5)	21.7 (2.2)
	最小値, 最大値	19.1, 24.6	18.4, 24.8	19.5, 24.9
	中央値	21.7	20.2	21.6
CL _{cr} (mL/min)	平均 (標準偏差)	138.4 (20.4)	124.9 (18.7)	147.4 (31.7)
	最小値, 最大値	106, 174	99, 144	105, 183
	中央値	136.0	126.0	157.0

表 2.7.6.1-3 安全性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		単回投与		反復投与
	投与量	1500 mg	2000 mg	1000 mg
	対象被験者数	16	8	8
年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	22.6 (2.8)	24.3 (3.3)	22.6 (3.0)
	最小値, 最大値	20, 27	21, 31	20, 29
	中央値	21.5	23.0	22.0
身長 (cm)	平均 (標準偏差)	173.2 (4.8)	168.8 (4.4)	170.8 (6.3)
	最小値, 最大値	165.1, 185.3	164.7, 175.9	157.4, 176.5
	中央値	173.2	167.6	172.6
体重 (kg)	平均 (標準偏差)	64.0 (7.0)	58.8 (6.3)	63.8 (8.6)
	最小値, 最大値	52.2, 79.2	52.5, 70.6	53.4, 76.6
	中央値	63.7	57.0	61.8

1.2.2 薬物動態の評価

(1) 血清中及び尿中薬物濃度

1) 血清中薬物濃度

1500 及び 2000 mg 単回投与群の血清中薬物濃度、1000 mg 反復投与群の初回投与時の血清中薬物濃度の推移図を図 2.7.6.1-4 に、その推移を表 2.7.6.1-4 に示した。

T-3762 1000, 1500 及び 2000 mg 単回投与時の血清中薬物濃度は、それぞれ投与開始後 60 分で 23.60, 29.49 及び 49.73 $\mu\text{g/mL}$ と最高値を示し、投与後 1.5～3 時間で 1/2 以下となった。

図 2.7.6.1-4 血清中薬物濃度の推移図

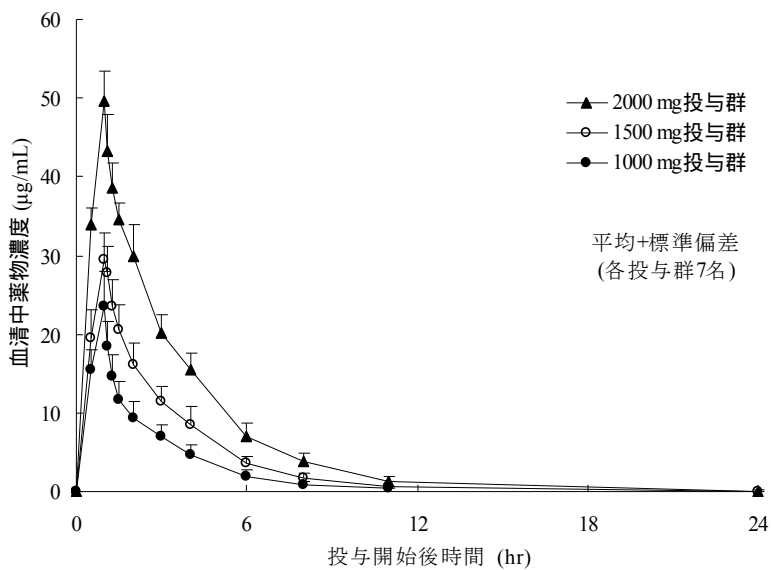


表 2.7.6.1-4 血清中薬物濃度の推移

投与開始後時間	1000 mg 反復投与群 (初回投与時) 7 名		1500 mg 投与群 7 名		2000 mg 投与群 7 名	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
-1 hr (-60 min)	0	0	0	0	0	0
0.5 hr (30 min)	15.47	2.62	19.60	3.47	33.90	2.22
1 hr (60 min)	23.60	4.32	29.49	3.37	49.73	3.74
1.08 hr (65 min)	18.50	3.11	27.69	3.44	43.27	4.60
1.25 hr (75 min)	14.67	2.56	23.63	3.38	38.56	3.13
1.5 hr (90 min)	11.64	2.30	20.60	3.15	34.46	2.19
2 hr	9.42	1.98	16.19	2.63	29.86	3.97
3 hr	6.94	1.50	11.36	1.93	20.13	2.30
4 hr	4.62	1.34	8.39	2.49	15.41	2.24
6 hr	1.99	0.80	3.53	0.90	7.05	1.57
8 hr	0.86	0.40	1.77	0.48	3.72	1.17
11 hr	0.32	0.16	0.55	0.17	1.32	0.58
24 hr	—	—	0.04	0.01	0.08	0.03

血清中薬物濃度: $\mu\text{g/mL}$

2) 尿中薬物濃度

1500 及び 2000 mg 単回投与群の尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移図、1000 mg 反復投与群の初回投与時の尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移図を図 2.7.6.1-5 に、投与群別の尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移を表 2.7.6.1-5 に示した。

尿中薬物濃度はいずれも投与開始後 0～2 時間で最も高く、T-3762 1000, 1500 及び 2000 mg 投与時の累積尿中排泄率は、投与開始後 4 時間までにはそれぞれ 57.8, 53.9 及び 46.9%, 12 時間までには 79.5, 82.9 及び 83.2%であった。

図 2.7.6.1-5 尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移図

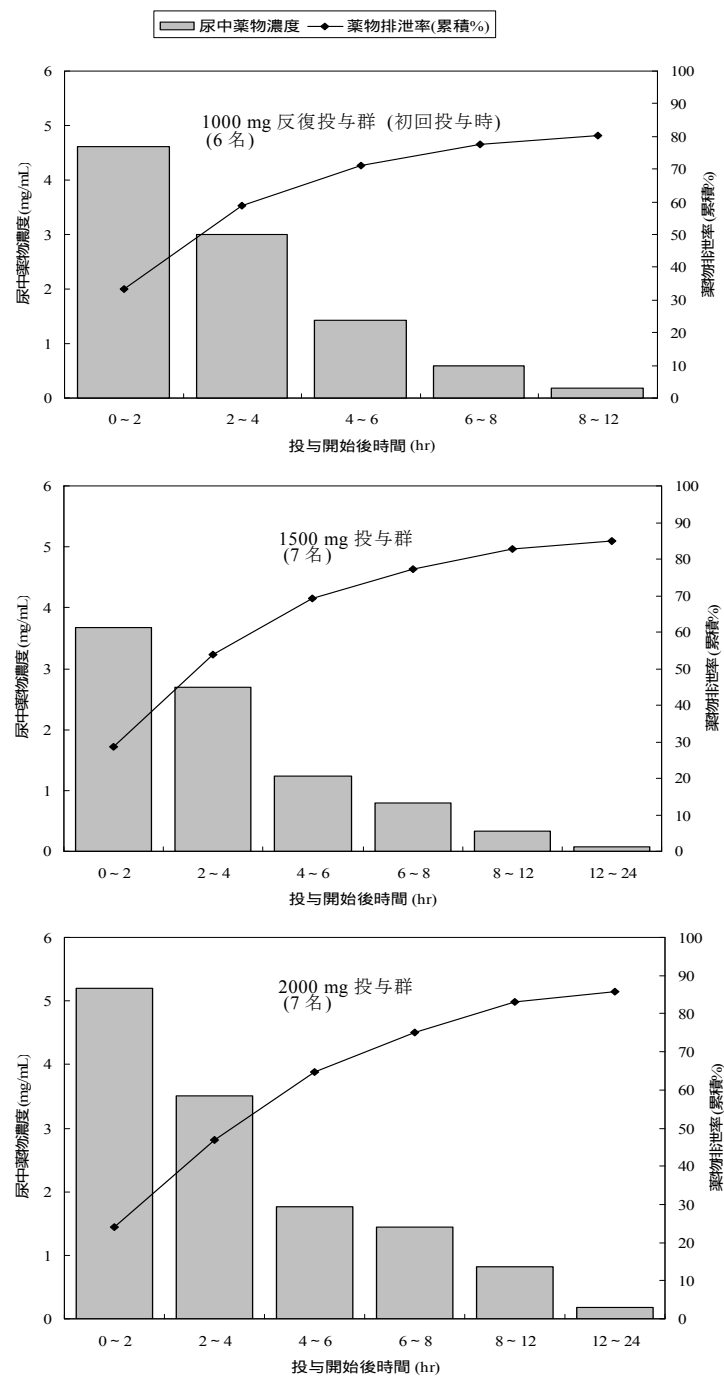


表 2.7.6.1-5 尿中薬物濃度及び累積尿中排泄率の推移

1000 mg 反復投与群 (初回投与時)

		投与開始後時間				
		0～2 hr	2～4 hr	4～6 hr	6～8 hr	8～12 hr
		6 名	6 名	6 名	6 名	6 名
尿中薬物濃度 (mg/mL)	平均	4.88	3.09	1.43	0.60	0.19
	標準偏差	1.80	1.30	0.76	0.24	0.09
尿量 (mL)	平均	72.5	113.4	145.4	126.6	190.1
	標準偏差	18.9	99.5	154.5	74.5	130.7
薬物排泄量 (mg)	平均	326	252	125	62	30
	標準偏差	29	6	8	10	15
薬物排泄率	%	32.6	25.2	12.5	6.2	3.0
	累積%	32.6	57.8	70.3	76.5	79.5

投与開始後 4 時間以降の尿中排泄量が欠測の被験者 (中止例) 1 名は、薬物排泄率の計算から除外した

1500 mg 投与群

		投与開始後時間					
		0～2 hr	2～4 hr	4～6 hr	6～8 hr	8～12 hr	12～24 hr
		7 名	7 名	7 名	7 名	7 名	7 名
尿中薬物濃度 (mg/mL)	平均	3.68	2.70	1.23	0.80	0.33	0.07
	標準偏差	2.31	2.39	0.69	0.36	0.10	0.03
尿量 (mL)	平均	175.1	252.0	240.2	176.2	273.4	436.0
	標準偏差	115.4	181.8	135.9	82.7	79.5	207.7
薬物排泄量 (mg)	平均	430	378	230	119	86	28
	標準偏差	27	98	17	20	19	8
薬物排泄率	%	28.7	25.2	15.3	7.9	5.8	1.9
	累積%	28.7	53.9	69.2	77.1	82.9	84.8

2000 mg 投与群

		投与開始後時間					
		0～2 hr	2～4 hr	4～6 hr	6～8 hr	8～12 hr	12～24 hr
		7 名	7 名	7 名	7 名	7 名	7 名
尿中薬物濃度 (mg/mL)	平均	5.20	3.50	1.76	1.45	0.82	0.17
	標準偏差	1.20	1.75	1.28	0.45	0.20	0.04
尿量 (mL)	平均	96.5	162.1	280.6	156.1	196.6	314.5
	標準偏差	21.3	78.7	138.8	47.8	49.3	54.2
薬物排泄量 (mg)	平均	482	456	357	211	158	56
	標準偏差	45	81	99	24.9	39	20
薬物排泄率	%	24.1	22.8	17.9	10.5	7.9	2.8
	累積%	24.1	46.9	64.8	75.3	83.2	86.0

(2) 薬物動態パラメータ

1) モデルに依存しない解析法を用いて算出した薬物動態パラメータ

モデルに依存しない解析法を用いて算出した 1500 mg 単回投与群の薬物動態パラメータ, 1000 mg 反復投与群の初回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-6 に示した。

1000, 1500 及び 2000 mg 投与時の C_{\max} の平均±標準偏差はそれぞれ 23.60±4.32, 29.71±3.46 及び 49.73±3.74 $\mu\text{g/mL}$, AUC の平均±標準偏差はそれぞれ 52.80±10.93, 84.36±14.11 及び 152.86±17.99 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, C_{\max} , AUC とともに投与量に依存して増加した。また, CL_r の平均±標準偏差はそれぞれ 15.42±3.75, 15.13±3.07 及び 11.03±1.28 L/hr であった。

表 2.7.6.1-6 薬物動態パラメータの要約統計量 (モデルに依存しない解析法)

	1000 mg 7 名 ^{a)}	1500 mg 7 名	2000 mg 7 名
	平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	23.60 ± 4.32	29.71 ± 3.46	49.73 ± 3.74
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	52.80 ± 10.93	84.36 ± 14.11	152.86 ± 17.99
AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	52.19 ± 10.62	83.43 ± 13.91	149.86 ± 16.51
t_{\max} (hr)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
$t_{1/2}$ (hr)	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.1	2.0 ± 0.3
Vd (L)	50.49 ± 9.01	47.97 ± 6.46	38.06 ± 2.70
CL (L/hr)	19.66 ± 4.21	18.24 ± 3.34	13.24 ± 1.52
CL_r (L/hr)	15.42 ± 3.75	15.13 ± 3.07	11.03 ± 1.28
UR (%) ^{b)}	79.5 ± 3.4	82.9 ± 6.4	83.2 ± 2.5
MRT (hr)	2.2 ± 0.3	2.4 ± 0.2	2.7 ± 0.3

1000 mg は 1000 mg 反復投与群の投与開始日の薬物動態パラメータ

a) 投与開始後 4 時間以降の尿中排泄量が欠測の被験者 (中止例) 1 名は, CL_r 及び UR の平均及び標準偏差の算出には含めなかった

b) UR (%) は投与開始後時間 0～12 時間の薬物排泄率 (累積%) により算出

2) 2-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータ

2-コンパートメントモデルを用いて算出した 1500 及び 2000 mg 単回投与群の薬物動態パラメータ, 1000 mg 反復投与群の初回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-7 に示した。

1000, 1500 及び 2000 mg 投与時の C_{\max} の平均 \pm 標準偏差はそれぞれ 22.69 \pm 3.71, 30.36 \pm 3.63 及び 51.20 \pm 2.07 $\mu\text{g/mL}$, AUC の平均 \pm 標準偏差はそれぞれ 53.01 \pm 10.76, 83.29 \pm 13.69 及び 151.00 \pm 17.56 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, C_{\max} , AUC とともに用量に依存して増加した。また, CL の平均 \pm 標準偏差はそれぞれ 19.56 \pm 4.15, 18.49 \pm 3.33 及び 13.39 \pm 1.51 L/hr であり, 投与量の増加に伴い減少した。

2-コンパートメントモデルで算出した C_{\max} , AUC 及び CL は, モデルに依存しない解析法で算出した値とほぼ同じ値を示した。

表 2.7.6.1-7 薬物動態パラメータの要約統計量 (2-コンパートメントモデルによる解析法)

	1000 mg 7 名	1500 mg 7 名	2000 mg 7 名
	平均 \pm 標準偏差	平均 \pm 標準偏差	平均 \pm 標準偏差
$C_{\max}(\mu\text{g/mL})$	22.69 \pm 3.71	30.36 \pm 3.63	51.20 \pm 2.07
AUC($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	53.01 \pm 10.76	83.29 \pm 13.69	151.00 \pm 17.56
$t_{1/2\alpha}(\text{hr})$	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1
$t_{1/2\beta}(\text{hr})$	1.8 \pm 0.2	1.9 \pm 0.1	2.0 \pm 0.2
$k_{12}(\text{1/hr})$	3.956 \pm 0.671	3.346 \pm 3.026	10.241 \pm 10.373
$k_{21}(\text{1/hr})$	1.937 \pm 0.398	3.039 \pm 1.695	3.420 \pm 1.016
$k_{10}(\text{1/hr})$	1.463 \pm 0.402	0.819 \pm 0.208	1.433 \pm 1.045
$\alpha(\text{1/hr})$	6.959 \pm 0.958	6.827 \pm 4.754	14.754 \pm 11.914
$\beta(\text{1/hr})$	0.393 \pm 0.046	0.376 \pm 0.027	0.346 \pm 0.039
$V_1(\text{L})$	13.84 \pm 2.91	23.66 \pm 5.96	13.27 \pm 7.14
$V_{dss}(\text{L})$	42.03 \pm 7.23	45.16 \pm 5.43	36.09 \pm 1.64
CL(L/hr)	19.56 \pm 4.15	18.49 \pm 3.33	13.39 \pm 1.51

(3) C_{\max} 及び AUC を用いた薬物動態の線形性の検討

モデルに依存しない解析法で算出した C_{\max} 及び AUC の対数変換値を目的変数 (Y), 投与量の対数変換値を説明変数 (X) として単回帰分析を実施し, その結果を表 2.7.6.1-8 に示した。また, 被験者ごとの実測値のプロット及び回帰式から算出した予測値のグラフを用いて, C_{\max} , AUC の分布をそれぞれ図 2.7.6.1-6, 図 2.7.6.1-7 に示した。

C_{\max} 及び AUC の β の推定値はそれぞれ 1.0604 及び 1.5270 であった。 β の 95%信頼区間は C_{\max} では 0.7899～1.3308 と 1 を含み用量比例性が認められたが, AUC では 1.2320～1.8220 と 1 を含まず, 1000, 1500 及び 2000 mg での用量比例性は認められなかった。 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も, 補正前と同様に C_{\max} では用量比例性が認められたが, AUC では用量比例性は認められなかった。

表 2.7.6.1-8 薬物動態パラメータの線形性の検討

補正なし

パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間	
$\log C_{\max}$	1.0604	0.7899	～ 1.3308
$\log AUC$	1.5270	1.2320	～ 1.8220

体重補正後

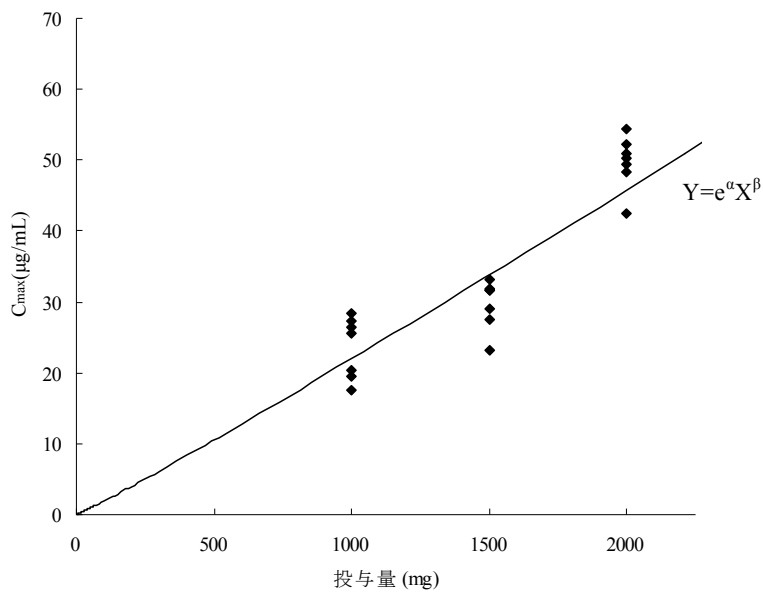
パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間	
$\log C_{\max}$	1.1171	0.6947	～ 1.5395
$\log AUC$	1.5837	1.1285	～ 2.0389

BMI 補正後

パラメータ	β の推定値	β の 95%信頼区間	
$\log C_{\max}$	1.1164	0.7542	～ 1.4785
$\log AUC$	1.5830	1.1818	～ 1.9842

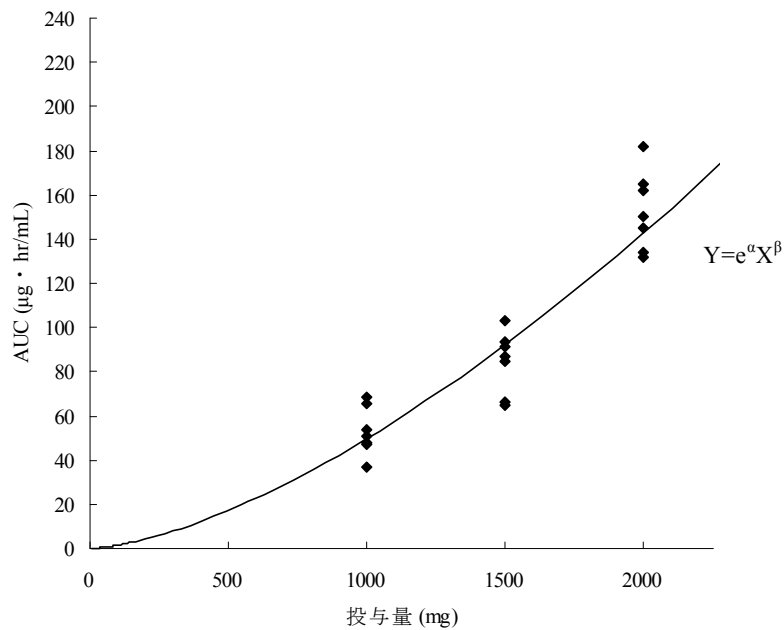
2.7.6 個々の試験のまとめ

図 2.7.6.1-6 C_{\max} の分布



$\log(Y_{ij}) = \alpha + \beta \log(X_i) + \log(\epsilon_{ij})$
 Y_{ij} : 投与量 X_i の j 番目の被験者の C_{\max}
 X_i : i 番目の投与量
 $\log(\epsilon_{ij})$: 投与量 X_i の j 番目の被験者の誤差

図 2.7.6.1-7 AUC の分布



$\log(Y_{ij}) = \alpha + \beta \log(X_i) + \log(\epsilon_{ij})$
 Y_{ij} : 投与量 X_i の j 番目の被験者の AUC
 X_i : i 番目の投与量
 $\log(\epsilon_{ij})$: 投与量 X_i の j 番目の被験者の誤差

(4) 反復投与時の定常状態の検討

2-コンパートメントモデルで算出した 1000 mg 反復投与群の初回投与時の薬物動態パラメータを用いて、12 時間ごと計 9 回の反復投与シミュレーションを実施した。その結果から、反復投与時の定常状態における $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ を推定、反復投与期間中 (投与開始日、投与 1 日後、投与 2 日後) の実測値と比較し、表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した。

$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の予測値の平均±標準偏差は、 22.83 ± 3.75 及び 0.22 ± 0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかし、5 回目の投与前までに投与を中止しており規定の投与が終了しておらず、判断材料となるデータが不足していたため、定常状態到達日を推定できなかった。

シミュレーション結果を図 2.7.6.1-8 に示した。

表 2.7.6.1-9 反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び C_{max} の推移

	$C_{ss,max}$ (予測値)	C_{max} (実測値)				
		投与開始日	投与 1 日後	投与 2 日後	投与 3 日後	投与 4 日後
平均	22.83	23.60	21.25			
標準偏差	3.75	4.32	3.07			

単位： $\mu\text{g/mL}$

各測定日の初回投与時の実測値

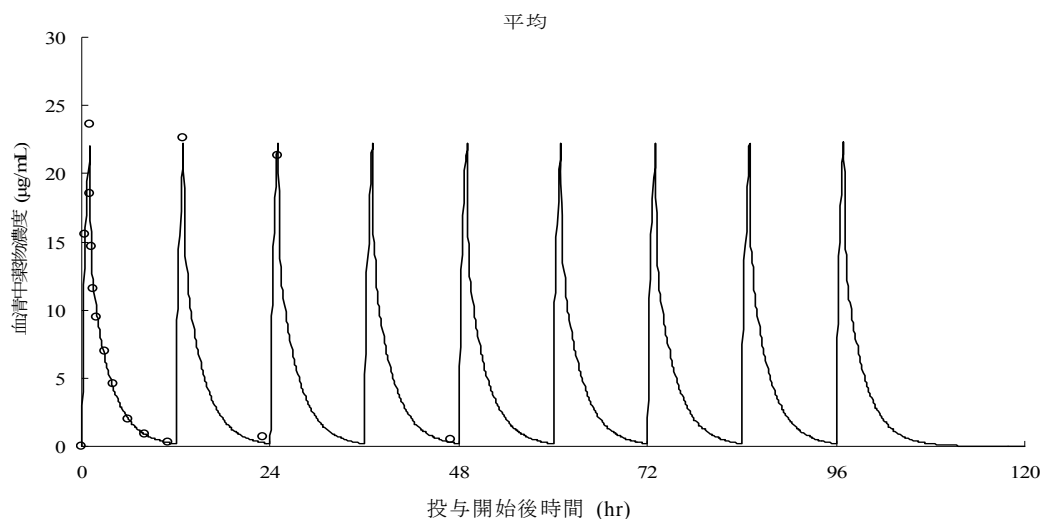
表 2.7.6.1-10 反復投与時の $C_{ss,min}$ 及び C_{min} の推移

	$C_{ss,min}$ (予測値)	C_{min} (実測値)				
		投与開始日	投与 1 日後	投与 2 日後	投与 3 日後	投与 4 日後
平均	0.22	0.32	0.69	0.52		
標準偏差	0.12	0.16	0.37	0.24		

単位： $\mu\text{g/mL}$

各測定日の初回投与時の実測値

図 2.7.6.1-8 血清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

本治験では、投与中止の理由となった有害事象を重要な有害事象と定義した。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1-11 に、程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.1-12 に示した。なお、MedDRA/J ver. 8.1 で有害事象を読み替え、有害事象を PT で表記した。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。重要な有害事象が 2000 mg 投与群に 1 名、1 件、1000 mg 反復投与群に 2 名、5 件発現した。その内訳は 2000 mg 投与群では紅斑による投与中止が 1 名、1000 mg 反復投与群では紅斑及び蕁麻疹による投与中止が 1 名、並びに紅斑 (3 件) による投与中止が 1 名であった。

1) 単回投与

単回投与群では有害事象は 24 名中 12 名に 37 件発現し、1500 mg 投与群では 16 名中 8 名 (50.0%) に 24 件、2000 mg 投与群では 8 名中 4 名 (50.0%) に 13 件であった。因果関係が否定されず副作用と判定された有害事象は 24 名中 10 名に 27 件発現し、1500 mg 投与群では 16 名中 6 名 (37.5%), 14 件、2000 mg 投与群では 8 名中 4 名 (50.0%), 13 件であった。

重度の有害事象はなく、中等度の有害事象が 24 名中 1 名に 1 件 (紅斑) あり、軽度の有害事象は 24 名中 12 名に 36 件あった。

1500 及び 2000 mg 投与群ともに、投与部位紅斑、投与部位疼痛などの全身障害および投与局所様態の有害事象が最も多く、1500 mg 投与群で 16 名中 5 名 (31.3%) 8 件、2000 mg 投与群で 8 名中 4 名 (50.0%) 5 件発現した。程度はすべて軽度であった。そのうち 1500 mg 投与群の 3 名 3 件の投与部位紅斑及び 2 名 3 件の投与部位疼痛、2000 mg 投与群の 2 名 3 件の投与部位紅斑及び 2 名 2 件の投与部位疼痛は、いずれも治験薬との因果関係は否定できなかった。その他、多かった有害事象として 2000 mg 投与群で蕁麻疹が 2 名 2 件及び紅斑が 2 名 2 件あり、いずれも治験薬との因果関係は否定できなかった。

また、有害事象の再発 (同一有害事象が 2 回以上発現) は、1500 mg 投与群で投与部位疼痛が 1 名に 2 件、2000 mg 投与群で投与部位紅斑が 1 名に 2 件あった。これらの有害事象はいずれも因果関係は否定できなかったが、軽度であった。

2) 1000 mg 反復投与

反復投与群では、有害事象は 8 名中 8 名 (100%) に 28 件発現し、そのうち副作用は 8 名中 7 名 (87.5%) に 26 件あった。

重度の有害事象はなく、中等度の有害事象が 8 名中 1 名に 2 件 (蕁麻疹 1 件、紅斑 1 件) あり、軽度の有害事象は 8 名中 8 名に 26 件あった。

単回投与群と同様に投与部位紅斑、投与部位疼痛などの全身障害および投与局所様態の有害事象が最も多く 8 名中 6 名 (75.0%) に 21 件発現した。程度はすべて軽度であった。そのうち、4 名 9 件の投与部位疼痛、3 名 4 件の投与部位知覚消失、2 名 4 件の投与部位紅斑、2 名 2 件の投与部位腫脹、1 名 1 件の投与部位そう痒感は、治験薬との因果関係は否定できなかった。その他多かった有害事象として、紅斑が 2 名 4 件あり治験薬との因果関係は否定できなかった。

また、有害事象の再発 (同一有害事象が 2 回以上発現) は、紅斑が 1 名に 3 件、投与部位紅斑が 1 名に 3 件、投与部位知覚消失が 1 名に 2 件及び投与部位疼痛が 3 名に 8 件

あった。これらの有害事象はいずれも因果関係は否定できなかったが、軽度であった。

表 2.7.6.1-11 有害事象の簡潔な要約

単回投与 (1500 mg 投与群)

事象	因果関係 ^{a)}	対象者数	発現件数	発現者数	発現率 (%)
有害事象	1～4	16	24	8	50.0
	1～3	16	14	6	37.5
臨床検査値異常変動	1～4	16	8	5	31.3
	1～3	16	3	3	18.8
重篤な有害事象	1～4	16	0	0	0.0
	1～3	16	0	0	0.0
重要な有害事象 ^{b)}	1～4	16	0	0	0.0
	1～3	16	0	0	0.0
投与中止の理由 となった有害事象	1～4	16	0	0	0.0
	1～3	16	0	0	0.0

単回投与 (2000 mg 投与群)

事象	因果関係 ^{a)}	対象者数	発現件数	発現者数	発現率 (%)
有害事象	1～4	8	13	4	50.0
	1～3	8	13	4	50.0
臨床検査値異常変動	1～4	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0
重篤な有害事象	1～4	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0
重要な有害事象 ^{b)}	1～4	8	1	1	12.5
	1～3	8	1	1	12.5
投与中止の理由 となった有害事象	1～4	8	1	1	12.5
	1～3	8	1	1	12.5

1000 mg 反復投与群

事象	因果関係 ^{a)}	対象者数	発現件数	発現者数	発現率 (%)
有害事象	1～4	8	28	8	100.0
	1～3	8	26	7	87.5
臨床検査値異常変動	1～4	8	1	1	12.5
	1～3	8	0	0	0.0
重篤な有害事象	1～4	8	0	0	0.0
	1～3	8	0	0	0.0
重要な有害事象 ^{b)}	1～4	8	5	2	25.0
	1～3	8	5	2	25.0
投与中止の理由 となった有害事象	1～4	8	5	2	25.0
	1～3	8	5	2	25.0

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 (%) = 発現者数 / 対象者数 × 100

表 2.7.6.1-12 程度別・因果関係別有害事象

1500 mg 投与群 (対象者数: 16 名)

有害事象	程度					
	軽度		中等度		重度	
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
神経系障害						
頭痛		1 (6.3%)				
		2900111				
浮動性めまい	1 (6.3%)					
	2900108					
胃腸障害						
下痢	1 (6.3%)					
	2900109					
腹部不快感		1 (6.3%)				
		2900111				
腹痛	1 (6.3%)					
	2900109					
悪心	1 (6.3%)	1 (6.3%)				
	2900108	2900111				
皮膚および皮下組織障害						
冷汗	1 (6.3%)					
	2900108					
全身障害および投与局所様態						
投与部位紅斑	3 (18.8%)					
	2900108					
	2900113					
	2900116					
投与部位疼痛	3 (12.5%)					
	2900113 (2)					
	2900110					
悪寒		1 (6.3%)				
		2900111				
倦怠感		1 (6.3%)				
		2900111				
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		2 (12.5%)				
		2900105				
		2900114				
血液学的検査 (血液型検査を含む)						
ヘマトクリット減少		1 (6.3%)				
		2900114				
ヘモグロビン減少		1 (6.3%)				
		2900114				
赤血球数減少		1 (6.3%)				
		2900114				
白血球数減少	1 (6.3%)					
	2900109					
肝胆道系検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)					
	2900113					
水分、電解質および無機質検査						
血中カリウム増加	1 (6.3%)					
	2900111					

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

1/3

1 段目は発現件数 (発現率), 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す

発現率 (%) = 発現者数 / 安全性解析対象者数 × 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者数)

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-12 程度別・因果関係別有害事象

2000 mg 投与群 (対象者数 : 8 名)

有害事象		程度					
		軽度		中等度		重度	
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
心臓障害							
動悸		1 (12.5%)					
		2900122					
血管障害							
蒼白		1 (12.5%)					
		2900122					
胃腸障害							
悪心		1 (12.5%)					
		2900122					
皮膚および皮下組織障害							
蕁麻疹		2 (25.0%)					
		2900122					
		2900126					
紅斑		1 (12.5%)		1 (12.5%)			
		2900126		2900122			
全身障害および投与局所様態							
投与部位紅斑		3 (25.0%)					
		2900124 (2)					
		2900127					
投与部位疼痛		2 (25.0%)					
		2900122					
		2900126					
臨床検査							
理学的検査事項							
体温上昇		1 (12.5%)					
		2900127					

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

2/3

1 段目は発現件数 (発現率), 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す

発現率 (%) = 発現者数 / 安全性解析対象者数 × 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者数)

表 2.7.6.1-12 程度別・因果関係別有害事象

1000 mg 反復投与群（対象者数：8 名）

有害事象		程度					
		軽度		中等度		重度	
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
皮膚および皮下組織障害							
蕁麻疹				1 (12.5%)			
				2900131			
紅斑		3 (12.5%)		1 (12.5%)			
		2900132 (3)		2900131			
そう痒症		1 (12.5%)					
		2900131					
全身障害および投与局所様態							
投与部位知覚消失		4 (37.5%)					
		2900135					
		2900136					
		2900138 (2)					
投与部位紅斑		4 (25.0%)	1 (12.5%)				
		2900134	2900137				
		2900138 (3)					
投与部位疼痛		9 (50.0%)					
		2900133					
		2900134 (4)					
		2900136 (2)					
		2900138 (2)					
投与部位そう痒感		1 (12.5%)					
		2900134					
投与部位腫脹		2 (25.0%)					
		2900134					
		2900138					
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			1 (12.5%)				
			2900134				

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

3/3

1 段目は発現件数 (発現率), 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す

発現率 (%) = 発現者数 / 安全性解析対象者数 × 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者数)

(2) バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

2000 mg 投与群で体温上昇 1 件が投与開始後 2 時間に発現したが, 処置することなく投与開始後 24 時間には消失し, 臨床上問題となる異常変動ではなかった。その他の項目で, 臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

2) 12 誘導心電図

1500 mg 投与群では, QTc [Bazett] で 1 名, 1 件, QTc [Fridericia] で 1 名, 3 件に 450 msec をわずかに上回る被験者が認められたが, 臨床上大きな問題とはされず, 有害事象とされなかった。

3) 尿中結晶

単回投与の 1500 mg 投与群では 0～2 時間に 2 名, 4～6 時間に 1 名, 2000 mg 投与群では 0～2 時間に 1 名, 2～4 時間に 2 名の被験者の排尿直後尿に結晶が認められ, 1000 mg 反復投与群では 1 名の被験者の 0～2, 2～4 時間の排尿直後尿に結晶が認められた。

しかし、単回、反復投与いずれの被験者でも排尿時の違和感などの自覚症状がなく、腎機能に関連する臨床検査値の異常も見られなかったことから、有害事象とされなかった。これらの被験者は、投与終了 1 週間後の事後検査までの期間でも特に異常は見られなかった。

1.3 まとめ

(1) 薬物動態

モデルに依存しない解析法を用いて算出した T-3762 1000, 1500 及び 2000 mg 単回投与時の C_{\max} の平均はそれぞれ 23.60, 29.71 及び 49.73 $\mu\text{g/mL}$, AUC の平均は 52.80, 84.36 及び 152.86 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, C_{\max} , AUC とともに投与量に依存して増加した。これらの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, C_{\max} では回帰係数 β の 95%信頼区間は 1 を含み用量比例性が認められたが, AUC では 1 を含まず用量比例性は認められなかった。また, AUC の回帰係数 β の推定値は 1 を上回っていることから, 1 回 2000 mg の投与量では排泄に飽和が生じている可能性も考えられ, その結果, 用量比例性が認められなかったと考えた。

尿中薬物濃度はいずれの投与群でも投与開始後 0~2 時間で最も高く, 尿中へは投与開始後 0~4 時間で約 50%, 0~12 時間で約 80%が排泄された。

2-コンパートメントモデルで算出した 1000 mg 反復投与群の薬物動態パラメータを用いて反復投与とシミュレーションをした結果と実測値を比較する予定であったが, 5 回目の投与前までに投与を中止したため, 規定の投与が終了しておらず比較できなかった。

(2) 安全性

死亡を含め, 重篤な有害事象はなかった。重要な有害事象は 2000 mg 投与群で 1 名, 1 件, 1000 mg 反復投与群で 2 名, 5 件発現し, すべて有害事象による中止であった。

有害事象は安全性解析対象集団 32 名に 20 名, 65 件 (1500 mg 投与群: 8 名, 24 件, 2000 mg 投与群: 4 名, 13 件, 1000 mg 反復投与群: 8 名, 28 件) 発現し, 発現率は各投与群それぞれ 50.0% (8/16 名), 50.0% (4/8 名) 及び 100% (8/8 名) であった。

注射局所で発現した有害事象は, 14 名, 32 件であった。そのうち 12 名, 23 件 (1500 mg 投与群: 3 名, 5 件, 2000 mg 投与群: 4 名, 5 件, 1000 mg 反復投与群: 5 名, 13 件) は, 点滴投与中に発現した有害事象であった。

また, 1000 mg 反復投与群では, 有害事象により投与中止した 2 名を含め, 8 名すべての被験者への投与が中止され, 5 回目 (投与 2 日後) の投与前に治験を中止した。したがって, 1%製剤では忍容性が認められなかった。

治験中止の詳細な経緯は以下のとおりである。

投与開始日の初回投与時に 2 名の被験者に有害事象が発現し, 1 名は右胸部そう痒感, 右胸部発赤及び右胸部膨疹が発現し, 投与中に中止され, 他の 1 名は前胸部発赤, 左腋窩部発赤及び左側胸部発赤が発現し, 初回投与終了後投与を中止された。その後, 他の 6 名の被験者では引き続き投与が継続されたが, 5 回目 (投与 2 日後) の投与前までに, 重度の有害事象はなかったが, 注射時の疼痛, しびれもしくは血管走行に一致した発赤が 8 名すべてに出現した。そのため, 治験責任医師はこれ以上の治験の継続は不相当と判断し, 5 回目 (投与 2 日後) の投与前に治験を中止した。

非臨床での検討結果から血管透過性充進作用は投与液濃度に依存すること, 0.5%製剤に

2.7.6 個々の試験のまとめ

よる初回開発時及び市販後調査（特別調査）の結果では注射局所の有害事象が少なかったことから、注射局所での有害事象発現は総投与量が増えたことに起因するものではなく、T-3762 の投与液濃度に起因した事象である可能性が高いと判断した。したがって、今後治験を実施する場合、市販されている 0.5%製剤などのように今回の投与液濃度より低濃度の投与液で実施することが望ましいと判断した。

2. 高用量反復試験の概要

試験名：T-3762 臨床薬理試験 健康成人における安全性と薬物動態の検討（反復投与）

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 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人男子における T-3762 の 1 回 1000 mg，1 日 2 回 6 日間反復点滴静脈内投与の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	ランダム化，プラセボ対照，単盲検試験
治験方法	<p>被験者 10 名を被験薬 8 名，プラセボ 2 名に割り付け，T-3762 注射液 [500] 200 mL（パズフロキサシンとして 1000 mg）又はプラセボ（日局生理食塩液）200 mL を，被験者に対する単盲検下で，投与開始日は 1 回，投与 1～4 日後は 1 日 2 回，投与 5 日後は 1 回，60 分で点滴静脈内投与した。</p> <p>[用法・用量の設定根拠]</p> <p>今後予定している臨床第 III 相試験での用法・用量に合わせて 1 回 1000 mg，1 日 2 回とし，薬物動態のシミュレーションに用いる実測値を得るため，投与開始日は 1 日 1 回投与とした。</p>
投与期間	6 日間（計 10 回）
診断及び主要な組入れ基準	<p>(1) 選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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被験者 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 3) BMI が 17.6～26.4 の範囲内にある被験者 <p>(2) 除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) キノロン系抗菌薬にアレルギー既往のある被験者 2) 痙攣又はてんかんの既往のある被験者 3) 肝・腎障害，心血管系疾患，血液疾患，内分泌疾患，炎症性疾患，アレルギー疾患，自己免疫疾患などの疾患がある被験者 4) 治験薬投与前 7 日以内に薬剤（一般用薬含む）を使用した被験者 5) 治験薬投与前 180 日以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた被験者 6) 治験薬投与前 90 日以内に 200 mL 以上の供血（採血）を行った被験者 7) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査結果において HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒血清反応，HIV 抗体のいずれかが陽性である被験者

項目	内容																																	
被験者数	計画時： 組み入れ被験者数：10 名（被験薬 8 名，プラセボ 2 名） 解析時： 組み入れ被験者数：10 名（被験薬 8 名，プラセボ 2 名） 安全性解析対象集団採用被験者数：10 名 薬物動態解析対象集団採用被験者数：8 名 [被験者数の設定根拠] 初回申請時の臨床第 I 相試験は被験薬の被験者数 6 名で実施されたが，より精度を高めるために本試験では 8 名とした。更に有害事象に関して T-3762 の薬理作用とそれ以外の要因を分離するためにプラセボ 2 名を加えて合計 10 名とした。																																	
被験薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬：T-3762 注射液 [500] (2) 含有量:1 袋 (100 mL) 中にバズフロキサシンメシル酸塩を 651.0 mg (バズフロキサシンとして 500 mg) 含有する。 (3) 用量及び投与方法： 被験薬群では T-3762 注射液 [500] 200 mL (バズフロキサシンとして 1000 mg) を，プラセボ群では生理食塩液 200 mL を，投与開始日は 1 回 ,投与 1～4 日後は 1 日 2 回 ,投与 5 日後は 1 回 ,60 分 (±1 分) で点滴静脈内投与した。 (4) 製造番号： B *																																	
評価基準	(1) 薬物動態： 1) 血清中及び尿中薬物濃度推移 2) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出 3) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討 4) 薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討 (2) 安全性： 1) 有害事象の検討 治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係について ,下記の判定基準を参考に治験責任医師及び治験分担医師が判定した。なお ,治験薬との因果関係が 1 , 2 , 3 のものを副作用とした。 <div>有害事象の程度の判定基準</div> <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">試験薬剤の投与</th><th colspan="4">異常反応に対する処置</th></tr><tr><th>無</th><th colspan="3">有</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr><tr><td colspan="2">継続・終了</td><td>軽度</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td rowspan="2">中止</td><td>患者の判断</td><td>軽度 ^{a)}</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td>医師の判断</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr></table> <p>a) 治験医師 (主治医) の判断により中等度とすることもあり得る</p> <p>1. 治療期間 3 日以内 (健胃散など)</p> <p>2. 治療期間 4 日以上 ,抗ヒスタミン剤 ,制吐剤 ,止痢剤など</p> <p>3. 生死にかかわる重篤な場合 ,投与中止後も長期間にわたり症状 ,所見 ,異常値の改善が認められない場合</p>	試験薬剤の投与		異常反応に対する処置				無	有						1	2	3	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度	中止	患者の判断	軽度 ^{a)}	中等度	中等度	重度	医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度
試験薬剤の投与				異常反応に対する処置																														
		無	有																															
			1	2	3																													
継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度																													
中止	患者の判断	軽度 ^{a)}	中等度	中等度	重度																													
	医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度																													

* 新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内容										
評価基準 のつづき	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>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する。</td></tr><tr><td>2．多分関係あり</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。</td></tr><tr><td>3．関係あるかもしれない</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない。</td></tr><tr><td>4．関係なし</td><td>例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。</td></tr></table>	分類	基準	1．明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する。	2．多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。	3．関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない。	4．関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。
	分類	基準									
	1．明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する。									
	2．多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。									
3．関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない。										
4．関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。										
2) 尿中結晶の観察											
	肉眼による尿中結晶の有無及び顕微鏡下でのパズフロキサシン結晶の有無を観察した。										
統計方法	<p>(1) 薬物動態の解析</p> <p>1) 血清中及び尿中薬物濃度推移 投与開始日及び投与 5 日後の血清中薬物濃度の経時的推移を示した。また、尿中の薬物濃度の経時推移及び累積排泄率を時期別に示した。</p> <p>2) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出 モデルに依存しない方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} は実測値を使用した。薬物動態パラメータは、投与開始日、投与 5 日後の要約統計量も示した。</p> <p>C_{max}、AUC、AUC_{0-12}、t_{max}、$t_{1/2}$、UR、CL、CL_r、MRT、V_d</p> <p>3) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討 各被験者について投与開始日の血清中濃度推移により、1000 mg、1 日 2 回反復シミュレーションを行った。反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ を推定し、実測値との比較により定常状態到達日を判断した。</p> <p>4) 薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討 投与開始日の AUC と投与 5 日後の AUC_{0-12} を比較した。また、各投与の C_{max} 及び C_{min} をそれぞれ、定常状態での $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ と比較した。これらより、被験薬の蓄積性を検討した。</p>										

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
統計方法 のつづき	(2) 安全性の解析 1) 有害事象の発現率を算出した。 2) 有害事象の MedDRA 器官別大分類別，MedDRA 基本語別の発現頻度の表を作成した。 3) 検査項目ごとの臨床検査値の経時的な変動を検討した。 4) 心電図の異常の有無及び尿中結晶の有無について一覧表を作成した。
治験期間	■間 最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日 最後の被験者の検査・観察終了日：20■年■月■日
治験実施 医療機関	■

2.2 試験成績

2.2.1 対象被験者

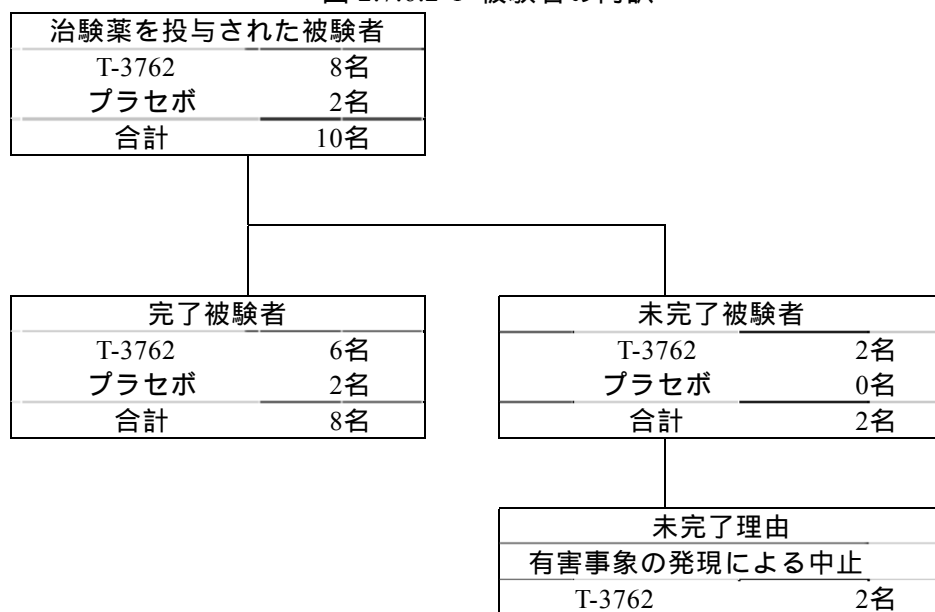
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 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 39 名に実施した。適格と判断された被験者のうち T-3762 が 8 名及びプラセボが 2 名の計 10 名に治験薬が投与された。

T-3762 の 2 名が有害事象の発現により、いずれも投与開始 2 日後に治験を中止した。被験者 8 名 (T-3762 : 6 名, プラセボ : 2 名) は治験を完了した。

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

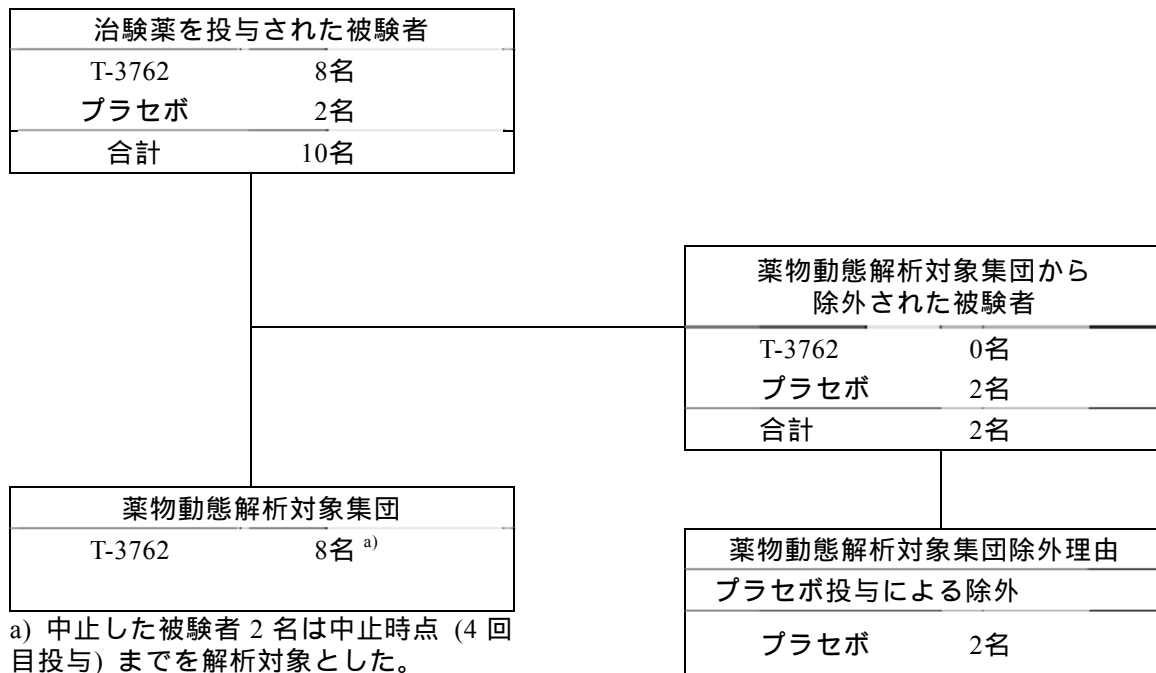


(2) 薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を図 2.7.6.2-2 に示した。

薬物動態解析対象集団は，プラセボが投与された被験者 2 名を除外した 8 名であった。
中止例 2 名については，中止時点までのデータを薬物動態の解析対象とした。

図 2.7.6.2-2 薬物動態解析対象集団の構成

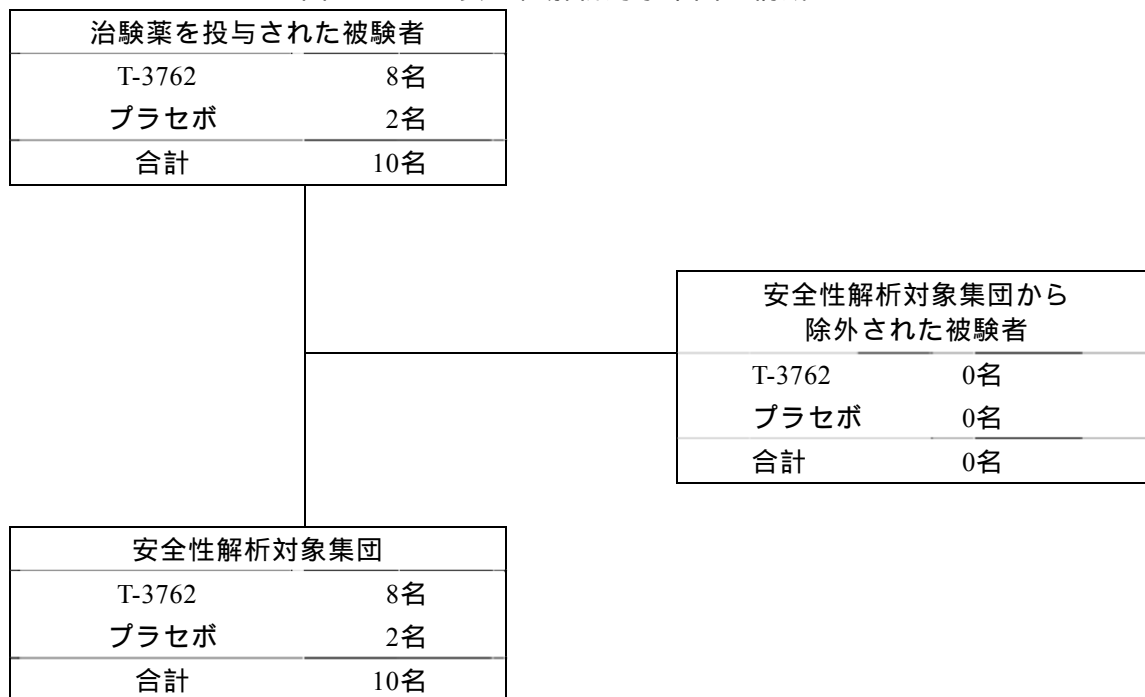


(3) 安全性評価の解析対象集団

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.2-3 に示した。

治験薬が投与されたすべての被験者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



(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団及び安全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それぞれ表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示した。

薬物動態解析対象集団 8 名の人口統計学的及び他の基準値の特性は、年齢 20～30 歳、身長 163.1～176.8 cm、体重 53.0～72.5 kg、BMI 19.1～23.7 kg/m² 及びクレアチニンクリアランス 102～154 mL/min であった。

安全性解析対象集団 10 名の人口統計学的及び他の基準値の特性は、T-3762 が投与された 8 名とプラセボが投与された 2 名でほぼ同様であった。

表 2.7.6.2-2 薬物動態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 8 名
性別 (名)	男	8
	女	0
年齢 (歳)	平均	23.3
	標準偏差	3.7
	中央値	22.0
	最小値	20
	最大値	30
身長 (cm)	平均	169.9
	標準偏差	4.2
	中央値	169.5
	最小値	163.1
	最大値	176.8
体重 (kg)	平均	61.4
	標準偏差	7.1
	中央値	59.7
	最小値	53.0
	最大値	72.5
BMI (kg/m ²)	平均	21.2
	標準偏差	1.7
	中央値	21.5
	最小値	19.1
	最大値	23.7
CL _{cr} (mL/min)	平均	117.6
	標準偏差	17.2
	中央値	114.9
	最小値	102
	最大値	154

表 2.7.6.2-3 安全性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	T-3762	プラセボ	合計
対象者 (名)		8	2	10
性別 (名)	男	8	2	10
	女	0	0	0
年齢 (歳)	平均	23.3	23.0	23.2
	標準偏差	3.7	–	3.3
	中央値	22.0	23.0	22.0
	最小値	20	22	20
	最大値	30	24	30
身長 (cm)	平均	169.9	171.8	170.3
	標準偏差	4.2	–	4.3
	中央値	169.5	171.8	169.5
	最小値	163.1	167.6	163.1
	最大値	176.8	176.0	176.8
体重 (kg)	平均	61.4	66.1	62.3
	標準偏差	7.1	–	6.6
	中央値	59.7	66.1	61.8
	最小値	53.0	64.6	53.0
	最大値	72.5	67.6	72.5
BMI (kg/m ²)	平均	21.2	22.4	21.5
	標準偏差	1.7	–	1.6
	中央値	21.5	22.4	21.7
	最小値	19.1	21.8	19.1
	最大値	23.7	23.0	23.7
CL _{cr} (mL/min)	平均	117.6	141.4	122.4
	標準偏差	17.2	–	18.3
	中央値	114.9	141.4	120.6
	最小値	102	137	102
	最大値	154	145	154

2.2.2 薬物動態の評価

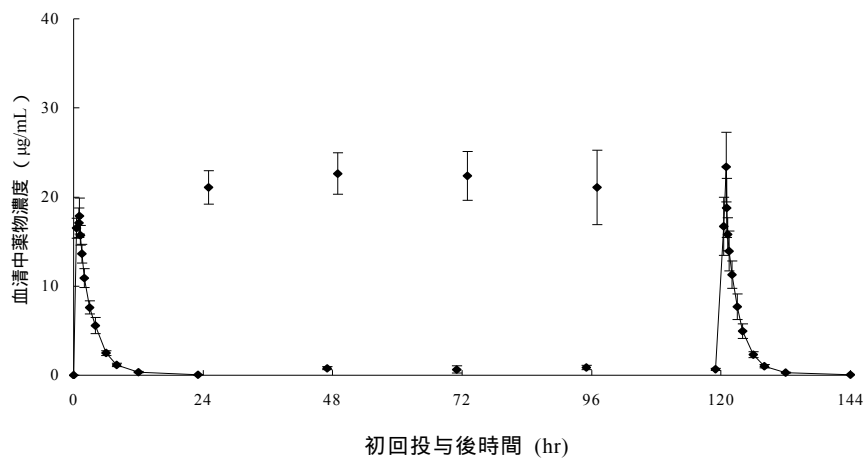
(1) 血清中及び尿中薬物濃度

1) 血清中薬物濃度

T-3762 1000 mg 1 日 2 回 6 日間反復点滴静脈内投与時の血清中薬物濃度の推移を図 2.7.6.2-4、表 2.7.6.2-4 に示した。

投与開始日、投与 5 日後ともに、T-3762 1000 mg 点滴静脈内投与後、血清中薬物濃度は約 1 時間で最高値 (投与開始日： $17.88 \pm 2.01 \mu\text{g/mL}$ 、投与 5 日後： $23.38 \pm 3.91 \mu\text{g/mL}$) に達し、その後速やかに消失した。

図 2.7.6.2-4 血清中薬物濃度の推移



1000 mg, 1 日 2 回, 60 分点滴 (投与開始日及び 5 日後は 1 日 1 回)

平均±標準偏差

初回投与開始～49 時間：8 名

71 時間～144 時間：6 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2-4 血清中薬物濃度の推移 (平均, 標準偏差)

時間		被験者数	血清中薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
			平均	標準偏差
投与開始日	投与開始前	8	0	0
	投与開始後 30 分	8	16.50	1.11
	投与開始後 60 分	8	17.11	1.65
	投与開始後 65 分	8	17.88	2.01
	投与開始後 75 分	8	15.70	1.10
	投与開始後 90 分	8	13.63	1.07
	投与開始後 2 時間	8	10.90	1.08
	投与開始後 3 時間	8	7.60	0.74
	投与開始後 4 時間	8	5.57	0.90
	投与開始後 6 時間	8	2.48	0.28
	投与開始後 8 時間	8	1.15	0.20
	投与開始後 12 時間	8	0.35	0.07
1 日後	投与開始前 60 分	8	0.04	0.01
	投与開始後 60 分	8	21.08	1.85
2 日後	投与開始前 60 分	8	0.78	0.16
	投与開始後 60 分	8	22.64	2.32
3 日後	投与開始前 60 分	6	0.83	0.22
	投与開始後 60 分	6	22.37	2.73
4 日後	投与開始前 60 分	6	0.87	0.23
	投与開始後 60 分	6	21.08	4.18
5 日後	投与開始前 60 分	6	0.67	0.12
	投与開始後 30 分	6	16.70	3.27
	投与開始後 60 分	6	23.38	3.91
	投与開始後 65 分	6	18.78	3.32
	投与開始後 75 分	6	15.82	1.87
	投与開始後 90 分	6	13.93	2.23
	投与開始後 2 時間	6	11.30	1.53
	投与開始後 3 時間	6	7.67	1.43
	投与開始後 4 時間	6	4.96	0.82
	投与開始後 6 時間	6	2.30	0.35
	投与開始後 8 時間	6	1.02	0.19
	投与開始後 12 時間	6	0.28	0.06
	投与開始後 24 時間	6	0.04	0.01

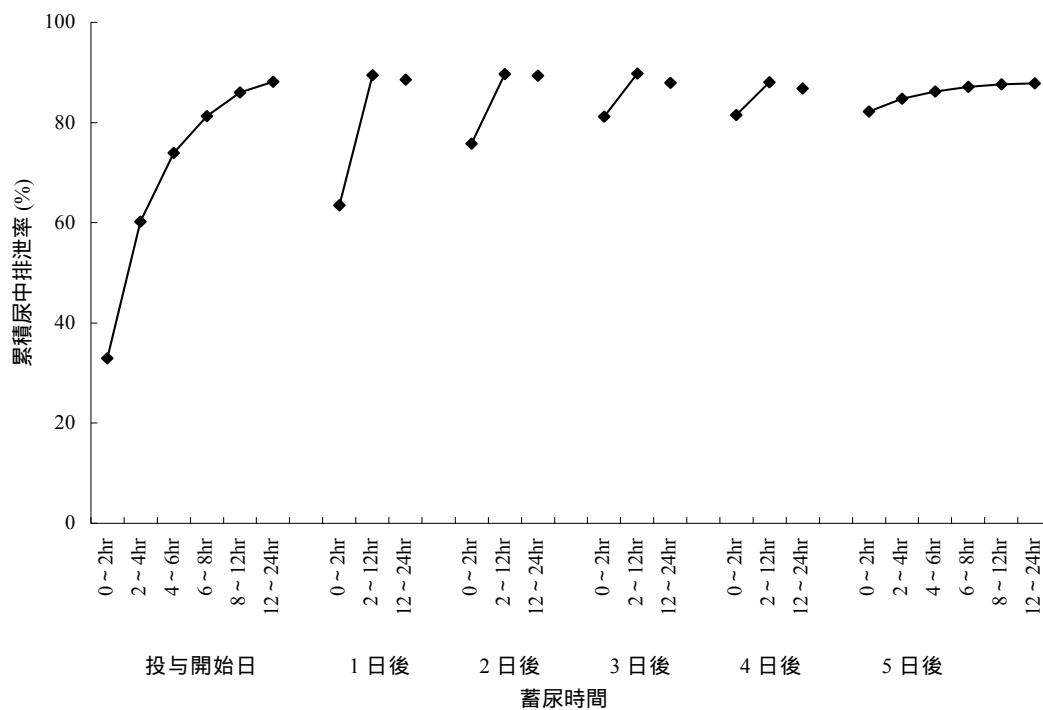
3 日後の投与開始前 60 分については, 中止した被験者 2 名の測定値が存在するが,
2 日後 2 回目の投薬は未実施であったため, 統計量の計算からは除いた

2) 尿中薬物濃度

投与期間を通じた累積尿中排泄率の推移図を図 2.7.6.2-5 に、尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移を表 2.7.6.2-5 に示した。

尿中薬物濃度の平均は投与 3 日後を除き各投与日の投与 0～2 時間後の区間尿において最高値を示した。各投与日の投与 0～2 時間後の尿中薬物濃度の平均は 1.66～3.63 mg/mL の範囲であった。投与 5 日後の最終累積尿中排泄率は 87.8%であった。

図 2.7.6.2-5 累積尿中排泄率の推移図



1000 mg, 1 日 2 回, 60 分点滴 (投与開始日及び 5 日後は 1 日 1 回)

初回投与開始～2 日後投与 12 時間後：8 名

2 日後投与 12 時間後～5 日後投与 24 時間後：6 名

表 2.7.6.2-5 尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移

項目	要約統計量	投与開始日					
		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
尿量 (mL)	平均	121.8	247.4	249.4	171.6	337.3	452.3
	標準偏差	56.1	89.7	181.4	138.4	334.8	240.4
	中央値	130.0	267.5	196.5	126.5	201.0	382.5
	最小値	18	102	49	62	61	209
	最大値	210	371	543	465	1072	943
尿中濃度 (mg/mL)	平均	3.18	1.40	1.01	0.68	0.24	0.06
	標準偏差	1.21	1.13	0.87	0.43	0.15	0.03
	中央値	2.86	0.91	0.72	0.55	0.22	0.05
	最小値	1.74	0.652	0.260	0.150	0.0523	0.0255
	最大値	5.44	3.82	2.75	1.26	0.528	0.0906
尿中排泄量 (mg)	平均	328.9	272.9	137.7	74.0	47.1	21.0
	標準偏差	94.2	100.5	6.9	6.5	13.7	3.7
	中央値	360.2	248.2	137.4	75.2	50.5	21.6
	最小値	97.9	173.4	125.8	61.6	14.9	15.6
	最大値	380.7	511.9	148.6	80.3	58.3	25.0
尿中排泄率 (%)		32.9	27.3	13.8	7.4	4.7	2.1
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		—	60.2	73.9	81.3	86.0	88.1

項目	要約統計量	1 日後			2 日後		
		投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後	投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後
		8 名	8 名	8 名	8 名	8 名	6 名
尿量 (mL)	平均	139.3	1072.0	631.0	116.0	881.0	619.5
	標準偏差	32.5	449.5	197.6	57.6	375.1	196.5
	中央値	130.5	1058.0	641.0	110.0	819.5	598.0
	最小値	91	416	352	41	378	327
	最大値	192	1820	844	221	1426	901
尿中濃度 (mg/mL)	平均	2.93	0.59	1.54	3.63	0.75	1.56
	標準偏差	0.75	0.33	0.63	1.25	0.34	0.69
	中央値	2.85	0.47	1.39	3.35	0.67	1.34
	最小値	1.99	0.272	0.779	1.85	0.376	0.989
	最大値	4.44	1.30	2.49	5.58	1.35	2.87
尿中排泄量 (mg)	平均	389.1	520.2	863.5	379.0	554.8	870.7
	標準偏差	23.5	23.5	87.7	112.6	39.3	124.2
	中央値	386.9	523.1	881.1	424.4	547.9	914.8
	最小値	361.4	484.4	657.5	118.5	510.3	631.8
	最大値	431.4	549.7	952.8	452.0	642.7	963.4
尿中排泄率 (%)		38.9	52.0	86.4	37.9	55.5	87.1
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		63.5	89.5	88.5	75.8	89.7	89.4

a) 投与後時間の累積尿中排泄率は、投与開始日の投与 0 時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す
 計算方法は、排尿時までに行われた投与量の総量を分母、排尿時までの尿中排泄量の合計を分子とする

2 日後 12～24 時間については、中止した被験者 2 名の測定値が存在するが、2 日後 2 回目の投与は未実施であったため、統計量の計算からは除いた

1/2

表 2.7.6.2-5 尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移

項目	要約統計量	3 日後			4 日後		
		投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後	投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後
		6 名	6 名	6 名	6 名	6 名	6 名
尿量 (mL)	平均	273.2	1176.7	475.0	171.3	859.8	466.5
	標準偏差	100.1	458.3	223.6	79.7	120.6	236.8
	中央値	270.0	1341.5	414.0	183.5	851.5	341.5
	最小値	148	451	243	32	697	268
	最大値	405	1712	863	253	1071	780
尿中濃度 (mg/mL)	平均	1.66	0.54	1.82	2.33	0.61	1.93
	標準偏差	0.64	0.35	0.80	0.61	0.09	0.96
	中央値	1.53	0.38	1.81	2.33	0.61	1.63
	最小値	0.922	0.293	0.947	1.67	0.475	1.07
	最大値	2.59	1.21	3.02	3.24	0.768	3.53
尿中排泄量 (mg)	平均	401.5	516.8	764.7	369.8	519.1	768.2
	標準偏差	20.6	24.6	237.4	139.4	10.3	201.3
	中央値	403.2	507.3	869.4	421.7	517.8	854.3
	最小値	373.4	493.4	397.7	87.0	508.7	434.3
	最大値	428.4	549.2	969.4	453.6	535.3	946.0
尿中排泄率 (%)		40.2	51.7	76.5	37.0	51.9	76.8
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		81.2	89.8	87.9	81.5	88.0	86.8

項目	要約統計量	5 日後					
		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
		6 名	6 名	6 名	6 名	6 名	6 名
尿量 (mL)	平均	212.7	318.0	269.7	161.0	507.7	496.5
	標準偏差	99.5	133.2	155.4	60.0	293.7	148.2
	中央値	200.0	346.5	256.5	162.5	523.5	483.0
	最小値	95	154	60	72	124	317
	最大値	380	510	471	248	903	699
尿中濃度 (mg/mL)	平均	2.31	0.99	0.85	0.62	0.16	0.05
	標準偏差	1.11	0.50	0.81	0.34	0.15	0.02
	中央値	2.07	0.76	0.59	0.56	0.12	0.05
	最小値	1.08	0.570	0.296	0.305	0.0423	0.0276
	最大値	4.13	1.78	2.45	1.27	0.442	0.0798
尿中排泄量 (mg)	平均	406.9	265.0	141.2	84.4	51.5	23.5
	標準偏差	20.3	20.9	10.4	11.4	8.5	6.3
	中央値	401.4	267.0	144.2	83.2	52.6	23.0
	最小値	386.4	229.8	121.1	70.7	38.2	17.3
	最大値	435.1	290.7	150.2	102.1	62.3	29.8
尿中排泄率 (%)		40.7	26.5	14.1	8.4	5.1	2.3
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		82.2	84.8	86.2	87.1	87.6	87.8

a) 投与後時間の累積尿中排泄率は、投与開始日の投与 0 時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す
 計算方法は、排尿時までに行われた投与量の総量を分母、排尿時までの尿中排泄量の合計を分子とする

2 日後 12～24 時間については、中止した被験者 2 名の測定値が存在するが、2 日後 2 回目の投与は未実施であったため、統計量の計算からは除いた

2/2

(2) 薬物動態パラメータ

1) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータ

投与開始日及び投与 5 日後 (いずれも 1 日 1 回投与) のモデルに依存しない解析法を用いた薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示した。

投与開始日及び投与 5 日後の C_{\max} の平均±標準偏差はそれぞれ 18.45 ± 1.49 及び 23.38 ± 3.91 $\mu\text{g/mL}$, AUC の平均±標準偏差はそれぞれ 59.42 ± 4.43 及び 59.86 ± 7.95 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, AUC_{0-12} の平均±標準偏差はそれぞれ 57.10 ± 4.20 及び 57.81 ± 7.82 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また , 投与開始 24 時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出した投与開始日及び投与 5 日後の $t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 3.0 ± 0.3 及び 2.9 ± 0.4 hr であった。

表 2.7.6.2-6 薬物動態パラメータの要約統計量
(モデルに依存しない解析法)

項目	単位	要約統計量	投与開始日 8 名	5 日後 6 名
C_{\max}	$(\mu\text{g/mL})$	平均	18.45	23.38
		標準偏差	1.49	3.91
		変動係数	8.0	16.7
		幾何平均	18.40	23.11
		中央値	18.20	22.85
		最小値	16.8	18.7
		最大値	21.0	28.2
t_{\max}	(hr)	平均	1.1	1.0
		標準偏差	0.0	0.0
		中央値	1.1	1.0
		最小値	1	1
		最大値	1.08	1
AUC	$(\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL})$	平均	59.42	59.86
		標準偏差	4.43	7.95
		変動係数	7.5	13.3
		幾何平均	59.28	59.42
		中央値	59.34	59.33
		最小値	53.98	50.02
		最大値	65.80	70.02
AUC_{0-12}	$(\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL})$	平均	57.10	57.81
		標準偏差	4.20	7.82
		変動係数	7.4	13.5
		幾何平均	56.96	57.37
		中央値	56.59	57.17
		最小値	52.31	47.82
		最大値	63.36	67.60
$t_{1/2}$	(hr) ^{a)}	平均	3.0	2.9
		標準偏差	0.3	0.4
		中央値	3.1	2.9
		最小値	2.4	2.5
		最大値	3.4	3.3

a) 投与開始 24 時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出

表 2.7.6.2-6 薬物動態パラメータの要約統計量
(モデルに依存しない解析法)

項目	単位	要約統計量	投与開始日 8 名	5 日後 6 名
CL	(L/hr)	平均	16.91	17.57
		標準偏差	1.25	2.39
		変動係数	7.4	13.6
		幾何平均	16.87	17.43
		中央値	16.88	17.50
		最小値	15.20	14.79
		最大値	18.53	20.91
CL _r	(L/hr)	平均	14.89	16.46
		標準偏差	1.02	2.02
		中央値	14.54	16.75
		最小値	13.79	13.89
		最大値	16.36	19.39
MRT	(hr)	平均	2.8	2.6
		標準偏差	0.2	0.2
		中央値	2.8	2.5
		最小値	2.5	2.4
		最大値	3.0	2.9
Vd	(L)	平均	72.75	74.25
		標準偏差	12.50	15.53
		変動係数	17.2	20.9
		幾何平均	71.76	72.96
		中央値	74.72	71.45
		最小値	53.54	56.18
		最大値	87.14	100.32
UR	(%)	平均	88.1	97.2
		標準偏差	3.1	3.0
		中央値	88.6	97.9
		最小値	81.4	91.5
		最大値	91.7	100.2

2/2

(3) 反復投与時の定常状態の検討

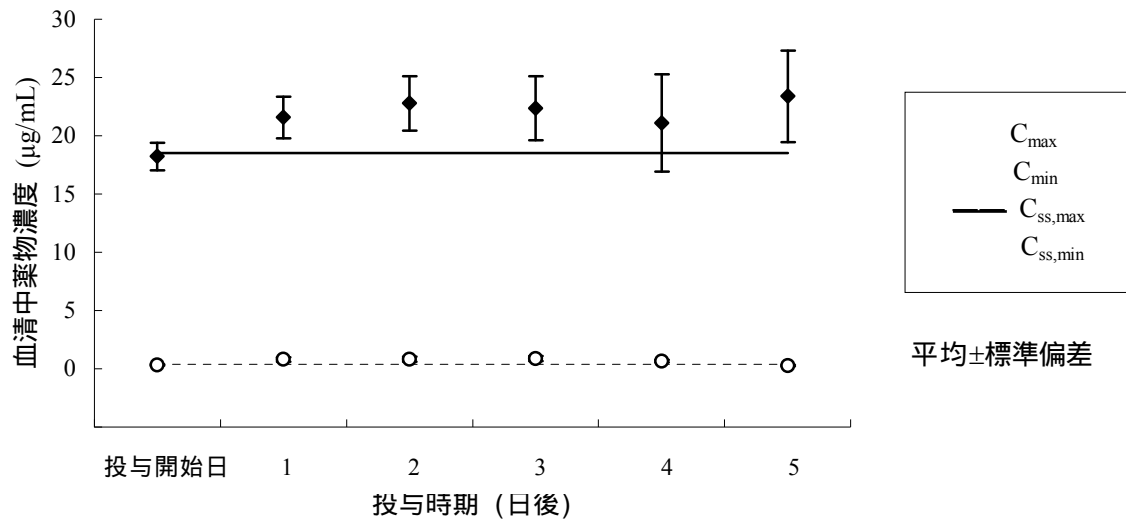
反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ 予測値と各投与時期の実測値との比較を図 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 に、被験者平均の反復投与時の血清中薬物濃度推移シミュレーションを図 2.7.6.2-7 に示した。

投与開始日の血清中薬物濃度推移より 2 回反復投与時の濃度推移をシミュレーションし、実測値と比較した。表 2.7.6.2-7 に示すように、 $C_{ss,max}$ の予測値 18.49 $\mu\text{g/mL}$ に対し、開始時の C_{max} の実測値は 18.23 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与開始 1 日後以降予測値よりやや高めの 21.08 ~ 23.38 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で推移した。また、 $C_{ss,min}$ の予測値 0.37 $\mu\text{g/mL}$ に対し、開始時の C_{min} 実測値は 0.33 $\mu\text{g/mL}$ であり、 C_{min} 実測値は 0.28 ~ 0.87 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で推移した。

投与開始 1 日後から投与開始 5 日後の C_{max} 及び C_{min} の実測値がプラトーに達していることから、血清中薬物濃度は 1 日 2 回投与翌日には定常状態に達するものと推定した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

図 2.7.6.2-6 反復投与時における $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ と各投与時期の実測値との比較



中止した被験者を除く解析対象集団 (6 名) を対象とした

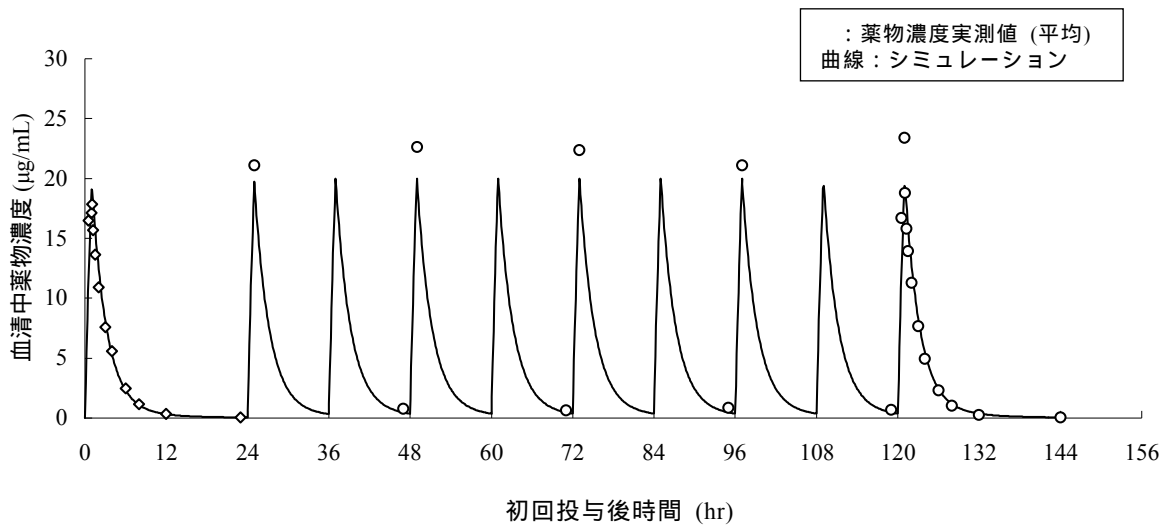
表 2.7.6.2-7 反復投与時における $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ と各投与時期の実測値との比較

C _{max} (実測値)	投与時期 (日後)						C _{ss,max} (予測値)
	投与開始日	1	2	3	4	5	
平均	18.23	21.57	22.78	22.37	21.08	23.38	18.49
標準偏差	1.19	1.79	2.35	2.73	4.18	3.91	
変動係数	6.5	8.3	10.3	12.2	19.8	16.7	
C _{min} (実測値)	投与時期 (日後)						C _{ss,min} (予測値)
	投与開始日	1	2	3	4	5	
平均	0.33	0.81	0.83	0.87	0.67	0.28	0.37
標準偏差	0.06	0.18	0.22	0.23	0.12	0.06	
変動係数	18.6	22.1	26.2	26.8	17.4	21.1	

中止した被験者を除く解析対象集団 (6 名) を対象とした 単位: µg/mL
C_{min} の投与開始日と投与 5 日後は, 投与後 12 時間値, 投与 1~4 日後は, 11 時間値を用いた

図 2.7.6.2-7 血清中薬物濃度推移シミュレーション

被験者平均



推定曲線：投与開始日の平均薬物動態パラメータを用いたシミュレーション
 実測値：0～49 hr は 8 名，71～144 hr は 6 名の平均

(4) 蓄積性の検討

蓄積性の検討結果を表 2.7.6.2-8 に示した。

投与開始日の AUC に対する投与 5 日後の AUC_{0-12} の比は 0.97 であった。投与開始 1 日後以降の $C_{max}/C_{ss,max}$ 比及び $C_{min}/C_{ss,min}$ 比は一定に推移し，それぞれ 1.13～1.26 及び 0.76～2.37 の範囲であった。薬物動態に影響を及ぼす蓄積性は認められなかった。

表 2.7.6.2-8 蓄積性の検討

投与時期 (日後)	AUC_{0-12}/AUC 比	$C_{max}/C_{ss,max}$ 比	$C_{min}/C_{ss,min}$ 比
投与開始日		0.99	0.88
1		1.17	2.20
2		1.23	2.24
3		1.21	2.37
4		1.13	1.81
5		1.26	0.76
	0.97		

中止した被験者を除く解析対象集団 (6 名) を対象とした

AUC_{0-12}/AUC 比：投与開始日の AUC を分母，投与 5 日後の AUC_{0-12} を分子として算出した
 C_{min} の投与開始日と投与 5 日後は，投与後 12 時間値，投与 1～4 日後は，11 時間値を用いた
 それぞれのパラメータ比は被験者ごとに算出し，その平均を記した

2.2.3 安全性の評価

(1) 有害事象

本治験では、投与中止の理由となった有害事象を重要な有害事象と定義した。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2-9 に、程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.2-10 に示した。なお、MedDRA/J ver. 9.1 で有害事象を読み替え、PT で表記した。

本治験では、死亡を含む重篤な有害事象は発現しなかった。

重要な有害事象は T-3762 投与で 8 名中 2 名に 2 件発現した。いずれも中等度の薬疹であったが、発現部位が手指や足底など限局的で、治験薬投与中止後、無処置にて発現翌日又は 4 日後に消失した。

有害事象は T-3762 投与で 8 名中 4 名に 5 件発現し、その内訳は中等度の薬疹が 2 名 2 件、軽度の異常便、滴下投与部位紅斑、尿沈渣異常が各 1 名 1 件であった。尿沈渣異常を除く 4 件が T-3762 との因果関係を否定されず副作用と判定された。認められた有害事象はいずれも無処置にて消失した。

プラセボでは有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 ^{a)}	T-3762					プラセボ				
		対象者数 (名)	発現者数 (名)	発現例数 (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)	対象者数 (名)	発現者数 (名)	発現例数 (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)
有害事象	1～4	8	4	5	5	50.0	2	0	0	0	0
	1～3	8	3	4	4	37.5	2	0	0	0	0
臨床検査値異常変動	1～4	8	1	1	1	12.5	2	0	0	0	0
	1～3	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0
重篤な有害事象	1～4	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	1～3	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0
他の重要な有害事象 ^{b)} (中止に至った有害事象)	1～4	8	2	2	2	25.0	2	0	0	0	0
	1～3	8	2	2	2	25.0	2	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) 重篤な有害事象を除く

発現率 (%) = 発現者数/対象者数×100

表 2.7.6.2-10 程度別・因果関係別有害事象

T-3762

有害事象	対象者数	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
胃腸障害							
異常便	8	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		3000103					
皮膚および皮下組織障害							
薬疹	8	0 (0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
				3000103			
				3000105			
全身障害および投与局所状態							
滴下投与部位紅斑	8	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		3000102					
臨床検査							
腎尿路系検査および尿検査							
尿沈渣異常	8	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
			3000101				

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 段目は発現者数 (発現率), 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率 (%) = 発現者数 / 安全性解析対象者数 × 100

(ただし, 臨床検査値異常変動の分母は該当する臨床検査項目の異常変動判定者数)

(2) バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

いずれの被験者にも異常変動は認められず, 平均の推移にも投与前後で特記すべき変動はなかった。

2) 12 誘導心電図

本試験を通して, 12 誘導心電図に臨床上問題となる異常所見はなかった。また, QTc の推移にも投与前後で特記すべき変動はなかった。

3) 臨床所見

前述の有害事象以外に異常所見はなかった。

4) 尿中結晶

T-3762 投与 1 名に, 投与開始日の尿鏡検で尿中結晶が 1 回観察されたが, 排尿直後の目視では観察されなかった。それ以外に尿中結晶は観察されなかった。

2.3 まとめ

(1) 薬物動態

血清中薬物濃度は、投与開始日、投与 5 日後ともに、T-3762 1000 mg 点滴静脈内投与後、約 1 時間で C_{\max} に達し、約 3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。投与開始日及び投与 5 日後の C_{\max} はそれぞれ 18.45 及び 23.38 $\mu\text{g/mL}$ で、AUC はそれぞれ 59.42 及び 59.86 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。尿中薬物濃度は、投与 3 日後を除き各投与日の投与 0～2 時間後の区間尿において最高値を示し、この時間帯の平均の範囲は 1.66～3.63 mg/mL であり、投与 5 日後の最終累積尿中排泄率は 87.8% であった。また、反復投与での血清中薬物濃度は 1 日 2 回投与翌日には定常状態に達し、本薬の蓄積性も認められなかった。

(2) 安全性

有害事象は、T-3762 が投与された 8 名中 4 名に 5 件発現し、その内訳は中等度の薬疹が 2 名 2 件、軽度の異常便、滴下投与部位紅斑、尿沈渣異常が各 1 名 1 件であった。薬疹が認められた被験者 2 名は投与を中止したが、いずれも無処置にて発現翌日又は 4 日後に消失した。

投与部位の有害事象は、1%製剤を用いた反復投与では 8 名中 6 名 21 件と高頻度に発現したが、本治験では滴下投与部位紅斑が 8 名中 1 名 1 件であったことより、0.5%製剤では投与部位の有害事象の発現頻度が軽減されることが推測された。

以上、T-3762 注射液の 1 回 1000 mg、1 日 2 回の反復投与では、血清中薬物濃度が 1 日 2 回投与翌日には定常状態に達すること、及び本薬に蓄積性がないことが確認された。重要な有害事象として中等度の薬疹が 2 名 2 件に発現したが、処置なく短期間で回復したことより、安全性及び忍容性に特に問題はなく、今後の治験で用法・用量の変更は必要ないと考えた。

ただし、投与部位の紅斑や薬疹のアレルギー様症状が、初回申請時までの臨床試験や市販後の使用経験より発現頻度が高かったことから、今後注意深い観察が必要であると考えた。

3. 高齢者反復試験の概要

試験名：T-3762 臨床薬理試験 高齢者を対象とした反復投与試験

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 試験方法の概略

項目	内容
目的	高齢者における T-3762 の 1 回 1000 mg, 1 日 2 回反復点滴静脈内投与の安全性, 忍容性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	ランダム化, プラセボ対照, 単盲検試験
治験方法	<p>被験者 12 名を被験薬 10 名, プラセボ 2 名に割り付け, T-3762 注射液 [500] 200 mL (パズフロキサシンとして 1000 mg) 又はプラセボ (日局生理食塩液) 200 mL を, 被験者に対する単盲検下で, 投与開始日は朝 1 回, 投与 1～4 日後は 1 日 2 回 (12 時間間隔), 投与 5 日後は朝 1 回, 6 日間反復点滴静脈内投与した。</p> <p>[用法・用量の設定根拠]</p> <p>今後予定している臨床第 III 相試験での用法・用量に合わせて 1 回 1000 mg, 1 日 2 回とし, 薬物動態のシミュレーションに用いる実測値を得るため, 投与開始日は 1 日 1 回投与とした。</p>
投与期間	6 日間 (計 10 回)
診断及び主要な組入れ基準	<p>(1) 選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 65 歳以上の者 3) BMI が 17.6～26.4 の範囲内にある者 4) 男性 5) 投与前のクレアチニンクリアランス推定値が 40 mL/min 以上の者 <p>(2) 除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) キノロン系抗菌薬にアレルギー既往のある者 2) 痙攣又はてんかんの既往のある者 3) 治験薬投与前 7 日以内に薬剤 (一般用薬含む) を使用した者 4) 治験薬投与前 120 日以内に他の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた者 5) 治験薬投与前 90 日以内に 200 mL 以上の供血 (採血) を行った者 6) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査結果において HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応, HIV 抗体のいずれかが陽性である者 7) 心電図所見において臨床上問題となる異常所見の見られる者 8) 治験薬の薬物動態及び安全性の評価に影響を及ぼすと思われる肝・腎障害, 心血管系疾患, 血液疾患, 内分泌疾患, 炎症性疾患, アレルギー疾患, 自己免疫疾患などの疾患がある者

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
被験者数	<p>計画時： 組入れ被験者数：12 名（被験薬 10 名，プラセボ 2 名）</p> <p>解析時： 組入れ被験者数：12 名（被験薬 10 名，プラセボ 2 名） 安全性解析対象集団採用被験者数：12 名 薬物動態解析対象集団採用被験者数：10 名</p> <p>[被験者数の設定根拠] 初回申請時に実施した，高齢者を対象とした 500 mg (0.5%製剤) 単回投与試験では，薬物動態パラメータの解析が可能な症例数として 75 歳以上を含め合計 10 名で実施した。今回も 75 歳以上の組入れを考慮し，被験薬群を 10 名とした。また，有害事象に関して T-3762 の薬理作用とそれ以外の要因を分離するためにプラセボ 2 名を加え，目標被験者数を 12 名とした。</p>
被験薬の用量及び投与方法，製造番号	<p>(1) 被験薬：T-3762 注射液 [500]</p> <p>(2) 含有量：1 袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩を 651.0 mg (パズフロキサシンとして 500 mg) 含有する。</p> <p>(3) 用量及び投与方法： 被験薬群では T-3762 注射液 [500] 200 mL を，プラセボ群では生理食塩液 200 mL を，投与開始日は朝 1 回，投与 1～4 日後は 1 日 2 回 (12 時間間隔)，投与 5 日後は朝 1 回，60 分 (±1 分) で点滴静脈内投与した。</p> <p>(4) 製造番号： B *</p>
評価基準	<p>(1) 薬物動態： 1) 血清中及び尿中薬物濃度推移 2) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出 3) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討 4) 薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討</p> <p>(2) 安全性： 1) 有害事象 有害事象の検討：治験責任医師又は治験分担医師は，下記の判定基準を参考に，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。なお，治験薬との因果関係が 1，2，3 のものを副作用とした。</p>

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容																										
評価基準の つづき	有害事象の程度の判定基準																										
	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">異常反応に対する処置 試験薬剤の投与</th><th rowspan="2">無</th><th colspan="3">有</th></tr><tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr><tr><td colspan="2">継続・終了</td><td>軽度</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td rowspan="2">中止</td><td>患者の判断</td><td>軽度*</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td>医師の判断</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr></table>	異常反応に対する処置 試験薬剤の投与		無	有			1	2	3	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度	中止	患者の判断	軽度*	中等度	中等度	重度	医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度
	異常反応に対する処置 試験薬剤の投与				無	有																					
			1	2		3																					
	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度																					
	中止	患者の判断	軽度*	中等度	中等度	重度																					
		医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度																					
	* 治験医師（主治医）の判断により中等度とすることもあり得る																										
	1. 治療期間 3 日以内（健胃散など）																										
	2. 治療期間 4 日以上，抗ヒスタミン剤，制吐剤，止痢剤など																										
3. 生死にかかわる重篤な場合，投与中止後も長期間にわたり症状，所見，異常値の改善が認められない場合																											
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>例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，再投与後，当該有害事象が再発現する。</td></tr><tr><td>2. 多分関係あり</td><td>例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。</td></tr><tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが，治験薬との関係を完全に否定できない。</td></tr><tr><td>4. 関係なし</td><td>例えば，当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。</td></tr></table>						分類	基準	1. 明らかに関係あり	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，再投与後，当該有害事象が再発現する。	2. 多分関係あり	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。	3. 関係あるかもしれない	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが，治験薬との関係を完全に否定できない。	4. 関係なし	例えば，当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。												
分類	基準																										
1. 明らかに関係あり	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，再投与後，当該有害事象が再発現する。																										
2. 多分関係あり	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，治験薬投与中止後，当該有害事象が減弱し，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。																										
3. 関係あるかもしれない	例えば，治験薬投与後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり，被験者の罹病中の疾患，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが，治験薬との関係を完全に否定できない。																										
4. 関係なし	例えば，当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。																										
統計方法	(1) 薬物動態の解析																										
	1) 血清中及び尿中薬物濃度推移																										
	投与開始日及び投与 5 日後の血清中薬物濃度の経時的推移を示した。 また，尿中の薬物濃度の経時推移及び累積排泄率を時期別に示した。																										
	2) モデルに依存しない方法を用いた薬物動態パラメータの算出																										
	モデルに依存しない方法を用いて以下のパラメータを算出した。ただし， C_{max} は血清中濃度実測値， t_{max} はスケジュールの時刻を使用した。薬物動態パラメータは，投与開始日，投与 5 日後の要約統計量も示した。 C_{max} ， AUC ， AUC_{0-12} ， t_{max} ， $t_{1/2}$ ， UR ， CL ， CL_r ， MRT ， V_d																										
3) 反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションによる定常状態の検討																											
各被験者について投与開始日の血清中濃度推移により，1000 mg，1 日 2 回反復シミュレーションを行った。反復投与時の $C_{ss, max}$ 及び $C_{ss, min}$ を推定し，実測値との比較により定常状態到達日を判断した。																											

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
統計方法の つづき	<p>4) 薬物動態パラメータの比較による蓄積性の検討 投与開始日の AUC と投与 5 日後の AUC₀₋₁₂ を比較した。また、各投与の C_{max} 及び C_{min} の実測値について、それぞれ、推定した C_{ss, max} 及び C_{ss, min} と比較した。これらより、被験薬の蓄積性を検討した。</p> <p>(2) 安全性の解析</p> <p>1) 有害事象の発現率を算出した。</p> <p>2) 有害事象の MedDRA/J 器官別大分類別, MedDRA/J 基本語別の発現頻度の表を作成した。</p> <p>3) 検査項目ごとの臨床検査値の経時的な変動を検討した。</p> <p>4) 心電図の異常の有無について一覧表を作成した。</p>
治験期間	<p>間</p> <p>最初の被験者の同意取得日：20 年 月 日</p> <p>最後の被験者の検査・観察終了日：20 年 月 日</p>
治験実施 医療機関	

3.2 試験成績

3.2.1 対象被験者

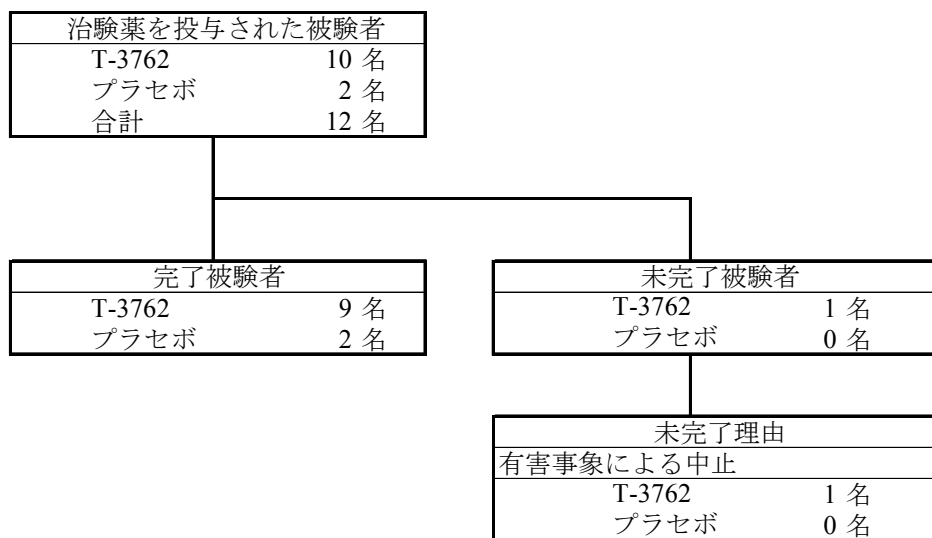
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 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 40 名に実施した。適格と判断された被験者のうち T-3762 が 10 名及びプラセボが 2 名の計 12 名に治験薬が投与された。

T-3762 を投与された 1 名が有害事象の発現により投与 2 日後に治験を中止した。その他の被験者 11 名 (T-3762 : 9 名, プラセボ : 2 名) は治験を完了した。

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳

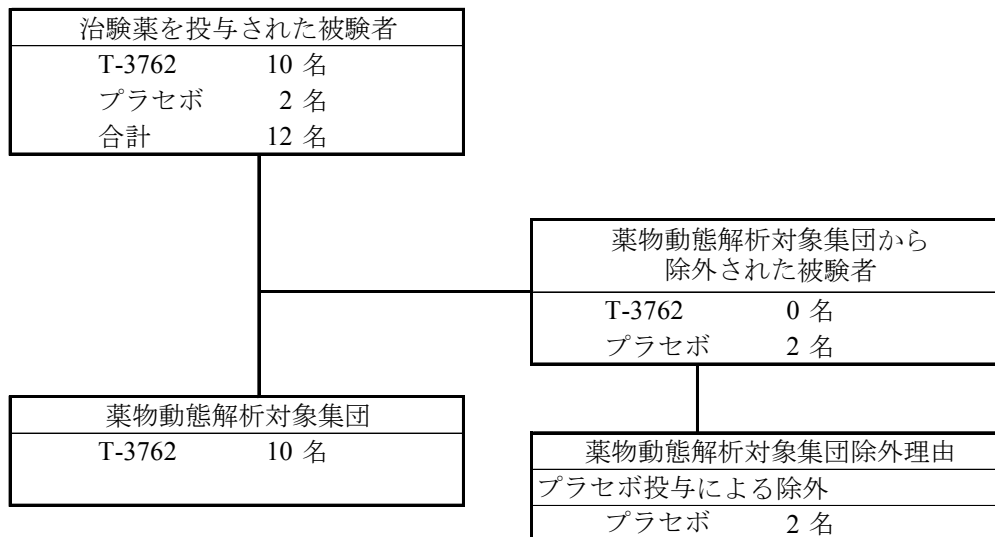


(2) 薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を図 2.7.6.3-2 に示した。

薬物動態解析対象集団は、プラセボが投与された被験者 2 名を除外した 10 名であった。
中止例 1 名については中止時点までのデータを薬物動態の解析対象とした。

図 2.7.6.3-2 薬物動態解析対象集団の構成

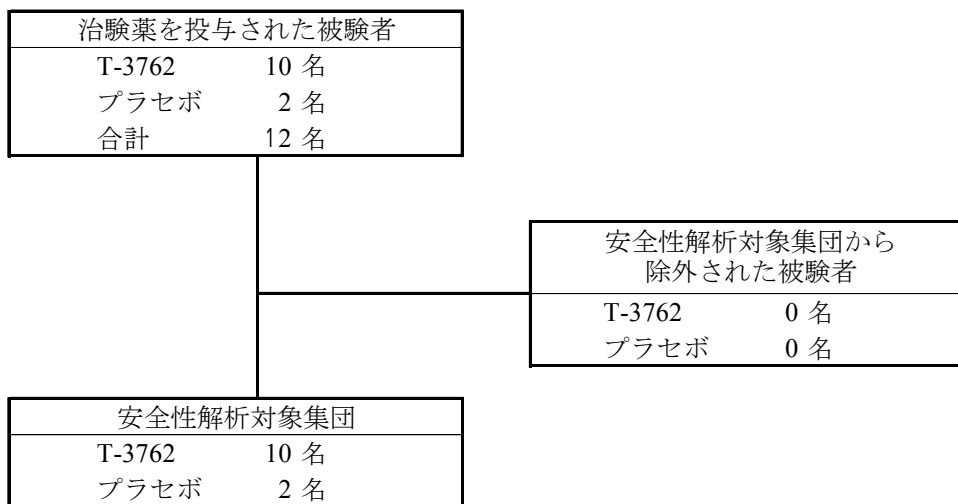


(3) 安全性評価の解析対象集団

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.3-3 に示した。

治験薬が投与されたすべての被験者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



(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団及び安全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それぞれ表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示した。

薬物動態解析対象集団 10 名の年齢の平均±標準偏差は 69.7±3.5 歳, 身長は 165.5±5.0 cm, 体重は 61.2±6.8 kg, BMI は 22.3±2.3 kg/m² 及び 24 時間 CL_{cr} は 104.1±19.5 mL/min であった。

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は, T-3762 が投与された 10 名とプラセボが投与された 2 名ではほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-2 薬物動態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 10 名
性別 (名)	男	10
	女	0
年齢 (歳)	平均	69.7
	標準偏差	3.5
	中央値	69.5
	最小値	65
	最大値	75
身長 (cm)	平均	165.5
	標準偏差	5.0
	中央値	165.1
	最小値	159.9
	最大値	175.0
体重 (kg)	平均	61.2
	標準偏差	6.8
	中央値	58.7
	最小値	52.4
	最大値	70.0
BMI (kg/m ²)	平均	22.3
	標準偏差	2.3
	中央値	22.3
	最小値	19.1
	最大値	26.1
24 時間 CL _{cr} (mL/min)	平均	104.1
	標準偏差	19.5
	中央値	102.7
	最小値	75
	最大値	139

表 2.7.6.3-3 安全性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	T-3762	プラセボ
対象者 (名)		10	2
性別 (名)	男	10	2
	女	0	0
年齢 (歳)	平均	69.7	72.0
	標準偏差	3.5	—
	中央値	69.5	72.0
	最小値	65	72
	最大値	75	72
身長 (cm)	平均	165.5	159.0
	標準偏差	5.0	—
	中央値	165.1	159.0
	最小値	159.9	158.0
	最大値	175.0	160.0
体重 (kg)	平均	61.2	58.3
	標準偏差	6.8	—
	中央値	58.7	58.3
	最小値	52.4	55.8
	最大値	70.0	60.8
BMI (kg/m ²)	平均	22.3	23.1
	標準偏差	2.3	—
	中央値	22.3	23.1
	最小値	19.1	21.8
	最大値	26.1	24.4
24 時間 CL _{cr} (mL/min)	平均	104.1	86.3
	標準偏差	19.5	—
	中央値	102.7	86.3
	最小値	75	77
	最大値	139	96

3.2.2 薬物動態の評価

(1) 血清中及び尿中薬物濃度

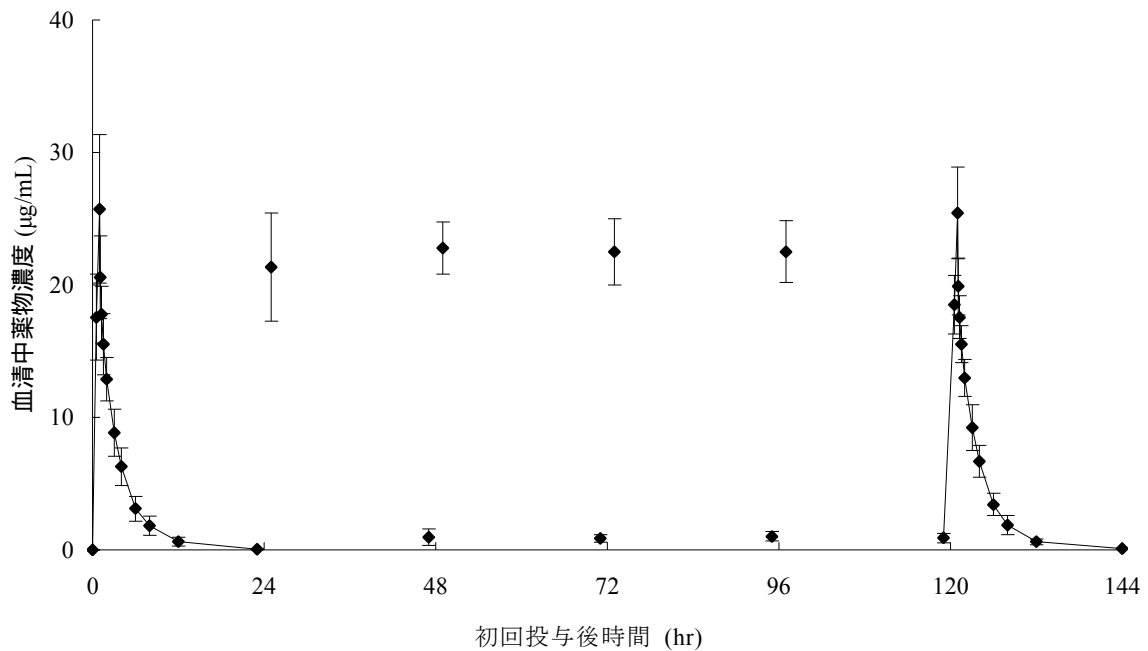
1) 血清中薬物濃度

T-3762 1000 mg 1 日 2 回 6 日間反復点滴静脈内投与時の血清中薬物濃度の推移を図 2.7.6.3-4, 表 2.7.6.3-4 に示した。

投与開始日及び投与 5 日後の血清中薬物濃度は, いずれも投与開始後 60 分で最も高く, その血清中薬物濃度の平均 \pm 標準偏差は, それぞれ 25.74 ± 5.61 及び 25.44 ± 3.45 $\mu\text{g/mL}$ であり, その後速やかに消失した。

投与開始 1~4 日後の 1 回目投与開始後 60 分の平均血清中薬物濃度は $21.36\sim 22.80$ $\mu\text{g/mL}$ であり, 投与開始日及び投与 5 日後と同様であった。

図 2.7.6.3-4 平均血清中薬物濃度の推移図



1000 mg, 1 日 2 回, 60 分点滴 (投与開始日及び 5 日後は 1 日 1 回)

平均 \pm 標準偏差

初回投与開始~49 時間 : 10 名

71 時間~144 時間 : 9 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.3-4 血清中薬物濃度の推移

		被験者数	血清中薬物濃度 (µg/mL)					
			平均	標準偏差	変動係数 ^{a)}	中央値	最小値	最大値
投与開始日	投与開始前	10	0	0	0	0	0	0
	投与開始後 30 分	10	17.56	3.24	18.5	18.10	12.3	23.1
	投与開始後 60 分	10	25.74	5.61	21.8	25.50	17.2	34.2
	投与開始後 65 分	10	20.57	3.13	15.2	20.90	15.6	24.4
	投与開始後 75 分	10	17.78	2.14	12.0	18.10	14.4	20.3
	投与開始後 90 分	10	15.52	2.32	15.0	15.60	12.3	19.0
	投与開始後 2 時間	10	12.87	1.63	12.7	13.00	10.5	15.9
	投与開始後 3 時間	10	8.85	1.79	20.2	8.78	6.22	12.9
	投与開始後 4 時間	10	6.28	1.43	22.7	6.18	4.05	9.05
	投与開始後 6 時間	10	3.11	0.95	30.5	3.03	1.75	5.07
	投与開始後 8 時間	10	1.82	0.70	38.6	1.79	0.875	3.36
	投与開始後 12 時間	10	0.61	0.34	56.2	0.58	0.237	1.44
1 日後	投与開始前 60 分	10	0.07	0.05	68.3	0.06	0	0.172
	投与開始後 60 分	10	21.36	4.09	19.2	20.95	16.1	27.7
2 日後	投与開始前 60 分	10	0.96	0.61	63.1	0.85	0.400	2.52
	投与開始後 60 分	10	22.80	1.98	8.7	23.10	19.5	25.1
3 日後	投与開始前 60 分	9	0.85	0.29	34.3	0.81	0.446	1.33
	投与開始後 60 分	9	22.50	2.49	11.1	22.80	18.6	26.8
4 日後	投与開始前 60 分	9	1.02	0.37	35.7	0.88	0.419	1.65
	投与開始後 60 分	9	22.51	2.33	10.3	21.90	19.7	27.2
5 日後	投与開始前 60 分	9	0.91	0.36	39.5	0.88	0.404	1.59
	投与開始後 30 分	9	18.52	2.20	11.9	18.70	14.2	22.2
	投与開始後 60 分	9	25.44	3.45	13.6	24.80	19.4	30.3
	投与開始後 65 分	9	19.88	2.13	10.7	19.50	17.8	23.8
	投与開始後 75 分	9	17.57	1.61	9.2	18.00	15.4	19.4
	投与開始後 90 分	9	15.52	1.39	8.9	16.00	12.2	16.6
	投与開始後 2 時間	9	12.97	1.39	10.7	13.30	10.2	14.3
	投与開始後 3 時間	9	9.23	1.71	18.5	9.70	5.98	11.2
	投与開始後 4 時間	9	6.66	1.20	18.1	7.12	4.56	7.71
	投与開始後 6 時間	9	3.43	0.86	25.2	3.44	2.05	4.66
	投与開始後 8 時間	9	1.88	0.73	38.9	1.77	1.01	3.16
	投与開始後 12 時間	9	0.62	0.22	36.4	0.66	0.297	0.963
	投与開始後 24 時間	9	0.08	0.04	43.8	0.08	0.0394	0.146

中止した被験者 1 名は、2 日後 2 回目からの投与を行っておらず、3 日後以降は、統計量の計算から除いた

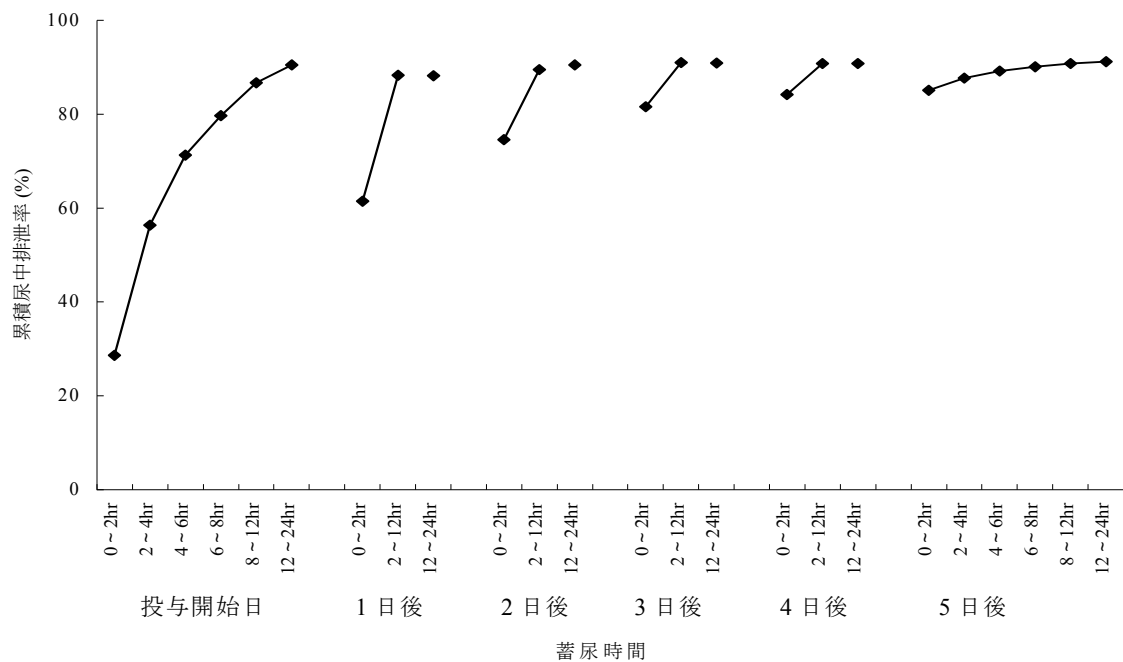
a) 変動係数 (%)

2) 尿中薬物濃度

投与期間中の累積尿中排泄率の推移図を図 2.7.6.3-5 に、尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移を表 2.7.6.3-5 に示した。

尿中薬物濃度は各投与日の投与 0～2 時間後に最高値を示し、その平均は 1.05～2.15 mg/mL であった。投与 5 日後の投与 24 時間後までの最終累積尿中排泄率は 91.2% であった。

図 2.7.6.3-5 累積尿中排泄率の推移図



1000 mg, 1 日 2 回, 60 分点滴 (投与開始日及び 5 日後は 1 日 1 回)

投与開始日～2 日後投与 12 時間：10 名

2 日後投与 12 時間後～5 日後投与 24 時間後：9 名

表 2.7.6.3-5 尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移

項目	要約統計量	投与開始日					
		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
		10 名	10 名	10 名	10 名	10 名	10 名
尿量 (mL)	平均	216.2	452.1	369.6	379.0	490.0	1036.0
	標準偏差	79.9	284.5	234.0	225.6	224.0	406.9
	中央値	180.5	369.5	290.0	362.5	458.0	1062.5
	最小値	91	159	124	110	169	393
	最大値	341	1101	842	860	892	1680
尿中濃度 (mg/mL)	平均	1.43	0.83	0.55	0.32	0.19	0.05
	標準偏差	0.42	0.50	0.33	0.22	0.14	0.03
	中央値	1.23	0.73	0.48	0.27	0.18	0.03
	最小値	0.966	0.296	0.177	0.0728	0.0409	0.0115
	最大値	2.01	1.76	1.14	0.780	0.522	0.0965
尿中排泄量 (mg)	平均	286.5	276.6	149.6	84.1	70.5	37.6
	標準偏差	66.2	37.1	39.3	19.6	20.5	18.4
	中央値	318.6	266.0	142.8	83.7	69.9	36.2
	最小値	162.9	234.7	112.5	60.4	36.5	19.3
	最大値	351.0	343.0	251.9	128.9	107.5	80.5
尿中排泄率 (%)		28.7	27.7	15.0	8.4	7.0	3.8
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		—	56.3	71.3	79.7	86.7	90.5

項目	要約統計量	1 日後			2 日後		
		投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後	投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後
		10 名	10 名	10 名	10 名	10 名	9 名 ^{b)}
尿量 (mL)	平均	270.3	1312.4	1491.1	175.1	877.1	1362.9
	標準偏差	194.4	556.9	228.5	70.1	405.0	487.9
	中央値	199.5	1186.5	1485.5	150.0	809.0	1524.0
	最小値	67	496	1141	108	380	632
	最大値	751	2613	1811	297	1651	1999
尿中濃度 (mg/mL)	平均	1.75	0.48	0.61	2.15	0.85	0.79
	標準偏差	1.37	0.23	0.13	0.78	0.43	0.39
	中央値	1.39	0.42	0.59	2.07	0.74	0.58
	最小値	0.507	0.186	0.469	1.22	0.373	0.511
	最大値	5.36	1.03	0.811	3.30	1.53	1.53
尿中排泄量 (mg)	平均	324.4	535.8	879.3	338.1	598.5	926.4
	標準偏差	57.9	44.7	69.1	62.2	48.6	132.6
	中央値	354.4	529.0	880.2	353.1	587.6	967.0
	最小値	235.1	486.0	766.3	225.3	545.9	581.0
	最大値	380.8	636.5	971.3	415.8	693.6	1021.5
尿中排泄率 (%)		32.4	53.6	87.9	33.8	59.9	92.6
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		61.5	88.3	88.1	74.6	89.5	90.5

a) 投与後時間の累積尿中排泄率は、投与開始日の投与 0 時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す
 計算方法は、初回投与から各時期までの投与量の総量を分母、初回投与から各時期までの尿中排泄量の合計を分子とする

b) 投与開始日～2 日後投与 12 時間：10 名，2 日後投与 12 時間後～5 日後投与 24 時間後：9 名

表 2.7.6.3-5 尿中薬物濃度と尿中排泄率の推移

項目	要約統計量	3 日後			4 日後		
		投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後	投与 0～2 時間後	投与 2～12 時間後	投与 12～24 時間後
		9 名 ^{b)}	9 名	9 名	9 名	9 名	9 名
尿量 (mL)	平均	294.3	1456.1	1346.1	221.6	1069.6	1520.3
	標準偏差	184.4	479.2	207.5	105.1	473.0	448.7
	中央値	200.0	1563.0	1371.0	184.0	1184.0	1692.0
	最小値	122	719	954	96	404	758
	最大値	681	1987	1594	390	1735	1937
尿中濃度 (mg/mL)	平均	1.68	0.45	0.69	2.00	0.61	0.68
	標準偏差	0.88	0.22	0.14	0.85	0.32	0.31
	中央値	1.56	0.37	0.68	2.06	0.48	0.55
	最小値	0.565	0.281	0.560	1.10	0.308	0.439
	最大値	3.08	0.894	0.982	3.23	1.30	1.26
尿中排泄量 (mg)	平均	371.1	562.4	901.7	374.2	525.9	911.8
	標準偏差	50.5	40.0	79.0	60.4	51.7	70.0
	中央値	384.8	559.2	902.8	380.0	525.2	928.8
	最小値	285.5	507.5	722.9	272.2	448.6	742.8
	最大値	457.5	642.8	1012.1	445.2	623.1	981.5
尿中排泄率 (%)		37.1	56.2	90.2	37.4	52.6	91.2
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		81.6	91.0	90.9	84.2	90.8	90.8

項目	要約統計量	5 日後					
		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
		9 名	9 名	9 名	9 名	9 名	9 名
尿量 (mL)	平均	381.4	485.7	291.0	369.8	570.0	1124.4
	標準偏差	148.5	222.2	138.2	139.6	305.2	371.5
	中央値	361.0	504.0	353.0	354.0	497.0	1046.0
	最小値	152	101	89	156	150	655
	最大値	577	904	461	529	1209	1654
尿中濃度 (mg/mL)	平均	1.05	0.75	0.62	0.31	0.19	0.04
	標準偏差	0.54	0.65	0.42	0.19	0.17	0.03
	中央値	0.85	0.52	0.49	0.25	0.15	0.03
	最小値	0.599	0.264	0.358	0.140	0.0403	0.0131
	最大値	2.27	2.39	1.70	0.642	0.615	0.0896
尿中排泄量 (mg)	平均	339.3	260.5	145.2	91.3	73.9	38.0
	標準偏差	50.3	35.4	44.9	11.9	15.2	13.1
	中央値	353.1	266.8	151.3	88.6	74.7	35.1
	最小値	227.5	191.2	50.1	74.1	48.7	20.7
	最大値	386.3	310.5	207.0	106.2	92.3	58.7
尿中排泄率 (%)		33.9	26.1	14.5	9.1	7.4	3.8
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)		85.1	87.7	89.2	90.1	90.8	91.2

a) 投与後時間の累積尿中排泄率は、投与開始日の投与 0 時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す
 計算方法は、初回投与から各時期までの投与量の総量を分母、初回投与から各時期までの尿中排泄量の合
 計を分子とする

b) 投与開始日～2 日後投与 12 時間：10 名，2 日後投与 12 時間後～5 日後投与 24 時間後：9 名

(2) 薬物動態パラメータ

投与開始日及び投与 5 日後 (いずれも 1 日 1 回投与) のモデルに依存しない解析法を用いた薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した。

投与開始日及び投与 5 日後の薬物動態パラメータの平均±標準偏差は, C_{\max} が 25.74 ± 5.61 及び 25.44 ± 3.45 $\mu\text{g/mL}$, AUC が 73.18 ± 15.10 及び 75.95 ± 12.44 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, AUC_{0-12} が 69.21 ± 12.95 及び 71.33 ± 10.77 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $t_{1/2}$ が 3.0 ± 0.4 及び 3.6 ± 0.3 hr であり, それぞれ類似していた。

表 2.7.6.3-6 薬物動態パラメータの要約統計量

項目	単位	要約統計量	投与開始日 10 名	5 日後 9 名
C_{\max}	$(\mu\text{g/mL})$	平均	25.74	25.44
		標準偏差	5.61	3.45
		変動係数	21.8	13.6
		幾何平均	25.16	25.23
		中央値	25.50	24.80
		最小値	17.2	19.4
		最大値	34.2	30.3
t_{\max}	(hr)	平均	1.0	1.0
		標準偏差	0.0	0.0
		中央値	1.0	1.0
		最小値	1	1
		最大値	1	1
AUC	$(\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL})$	平均	73.18	75.95
		標準偏差	15.10	12.44
		変動係数	20.6	16.4
		幾何平均	71.78	74.99
		中央値	75.66	78.44
		最小値	50.79	54.79
		最大値	102.02	94.19
AUC_{0-12}	$(\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL})$	平均	69.21	71.33
		標準偏差	12.95	10.77
		変動係数	18.7	15.1
		幾何平均	68.10	70.57
		中央値	71.83	73.54
		最小値	50.07	52.47
		最大値	92.28	86.80
$t_{1/2}$	(hr)	平均	3.0	3.6
		標準偏差	0.4	0.3
		中央値	3.0	3.5
		最小値	2.1	3.1
		最大値	3.5	4.1

1/2

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.3-6 薬物動態パラメータの要約統計量

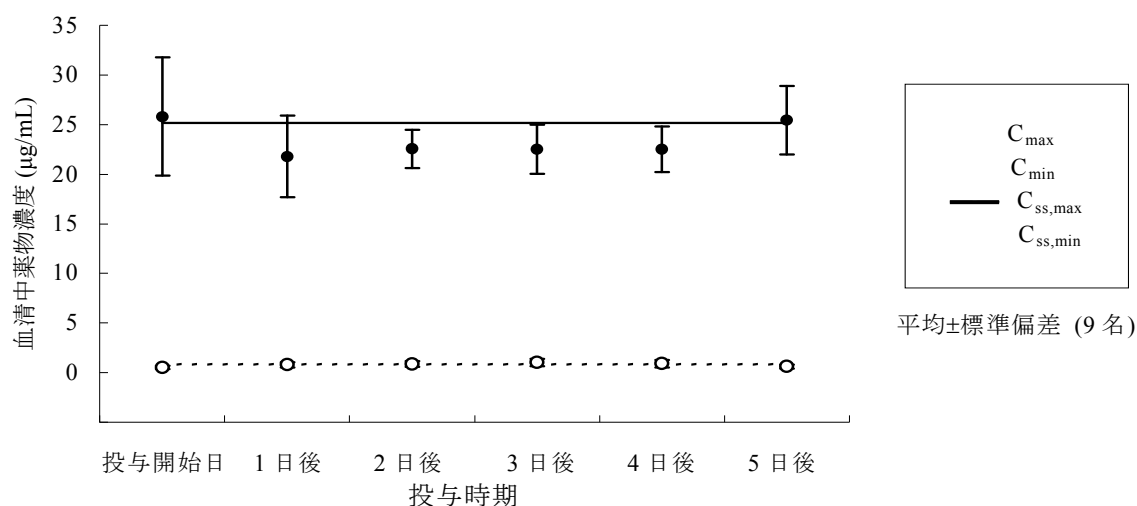
項目	単位	要約統計量	投与開始日 10 名	5 日後 9 名
CL	(L/hr)	平均	14.21	13.52
		標準偏差	3.02	2.44
		変動係数	21.2	18.0
		幾何平均	13.93	13.34
		中央値	13.22	12.75
		最小値	9.80	10.62
		最大値	19.69	18.25
CL _r	(L/hr)	平均	12.89	12.87
		標準偏差	2.86	2.67
		中央値	12.05	12.68
		最小値	8.52	8.18
		最大値	17.80	17.37
MRT	(hr)	平均	3.0	3.2
		標準偏差	0.5	0.4
		中央値	3.1	3.3
		最小値	2.3	2.6
		最大値	4.1	3.7
Vd	(L)	平均	59.68	69.63
		標準偏差	7.98	15.27
		変動係数	13.4	21.9
		幾何平均	59.22	68.20
		中央値	58.18	65.57
		最小値	49.35	51.28
		最大値	72.90	97.60
UR	(%)	平均	90.48	94.83
		標準偏差	2.07	6.91
		中央値	90.29	97.29
		最小値	86.9	77.1
		最大値	93.2	99.5

2/2

(3) 反復投与時の定常状態の検討

反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ 予測値と各投与時期の実測値との比較を図 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-7 に、被験者平均の反復投与時の血清中濃度推移シミュレーションを図 2.7.6.3-7 に示した。

投与開始日の血清中薬物濃度推移より、1000 mg、1 日 2 回、反復点滴静脈内投与時の濃度推移のシミュレーションを行い実測値と比較した。投与開始時の C_{max} 実測値 25.81 $\mu\text{g/mL}$ から予測した $C_{ss,max}$ は 25.16 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与開始時の C_{min} 実測値 0.52 $\mu\text{g/mL}$ から予測した $C_{ss,min}$ は 0.81 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与開始 1 日後から投与開始 5 日後の C_{max} 及び C_{min} の実測値が、それぞれ $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ とほぼ同程度の推移をたどったことから、1 日 2 回投与翌日には定常状態に達するものと推定した。

図 2.7.6.3-6 反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ と各投与時期の実測値との比較表 2.7.6.3-7 反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ と各投与時期の実測値との比較

C_{max} (実測値)	投与時期						$C_{ss,max}$ (予測値)
	投与開始日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後	
平均	25.81	21.78	22.54	22.50	22.51	25.44	25.16
標準偏差	5.94	4.11	1.92	2.49	2.33	3.45	
変動係数	23.0	18.9	8.5	11.1	10.3	13.6	
C_{min} (実測値)	投与時期						$C_{ss,min}$ (予測値)
	投与開始日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後	
平均	0.52	0.79	0.85	1.02	0.91	0.62	0.81
標準偏差	0.19	0.28	0.29	0.37	0.36	0.22	
変動係数	36.5	35.5	34.3	35.7	39.5	36.4	

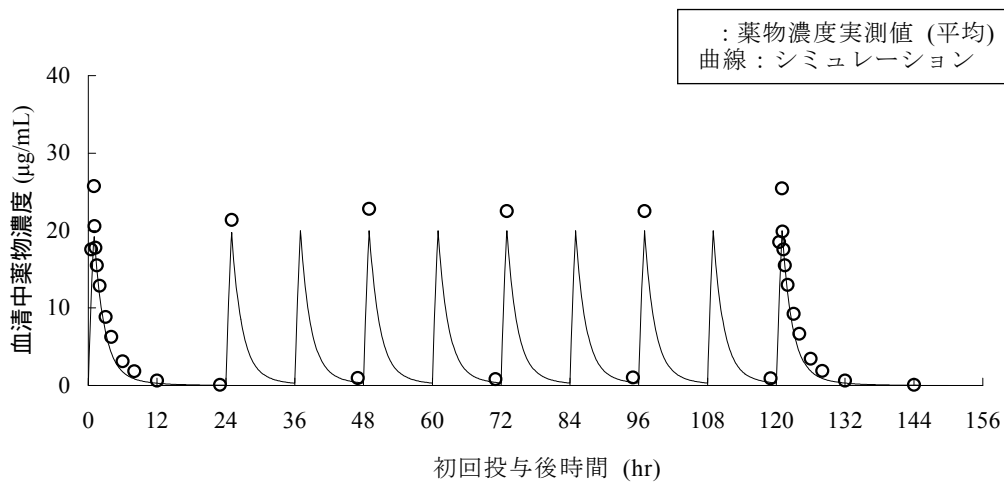
中止した被験者を除く 9 名を対象とした

単位: $\mu\text{g/mL}$

C_{min} の投与開始日と 5 日後は、投与後 12 時間値、1~4 日後は、11 時間値を用いた

$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ は、投与開始日のパラメータを用いて算出した

図 2.7.6.3-7 血清中薬物濃度推移シミュレーション



推定曲線：投与開始日の平均薬物動態パラメータを用いたシミュレーション
 実測値：0～49 hr は 10 名，71～144 hr は 9 名の平均

(4) 蓄積性の検討

蓄積性の検討結果を表 2.7.6.3-8 に示した。

投与開始日の AUC に対する投与 5 日後の AUC₀₋₁₂ の比は 1.03 であった。投与 1 日後以降の $C_{\max}/C_{ss,\max}$ 比及び $C_{\min}/C_{ss,\min}$ 比はほぼ一定に推移し、それぞれ 0.87～1.01 及び 0.76～1.26 の範囲であった。薬物動態に影響を及ぼす蓄積性は認められなかった。

表 2.7.6.3-8 蓄積性の検討

投与時期	AUC ₀₋₁₂ /AUC 比	$C_{\max}/C_{ss,\max}$ 比	$C_{\min}/C_{ss,\min}$ 比
投与開始日		1.03	0.64
1 日後		0.87	0.98
2 日後		0.90	1.05
3 日後		0.89	1.26
4 日後		0.89	1.12
5 日後	1.03	1.01	0.76

中止した被験者を除く 9 名を対象とした

AUC₀₋₁₂/AUC 比：投与開始日の AUC を分母，5 日後の AUC₀₋₁₂ を分子として計算した
 C_{\min} の投与開始日と 5 日後は，投与後 12 時間値，1～4 日後は，11 時間値を用いた
 それぞれのパラメータ比は被験者ごとに算出し，その平均を記した

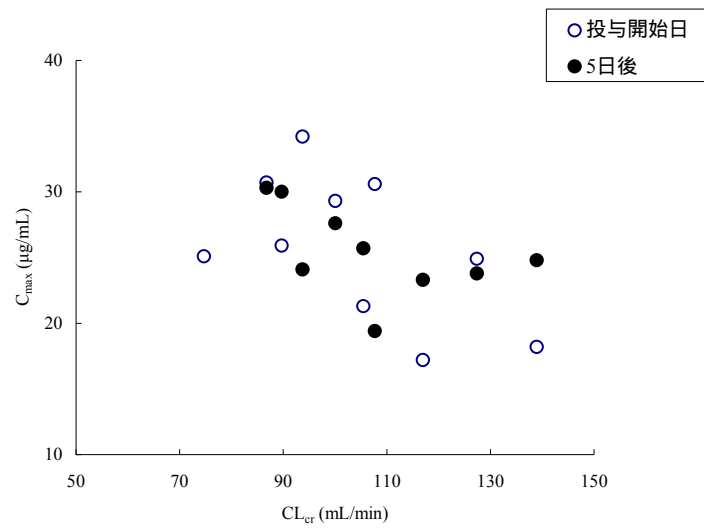
(5) 薬物動態パラメータと 24 時間 CL_{cr} との相関

C_{\max} , AUC, $t_{1/2}$ 及び AUC₀₋₁₂ と 24 時間 CL_{cr} との関係を図 2.7.6.3-8～図 2.7.6.3-11 に示した。

C_{\max} 及び 24 時間 CL_{cr} との間には相関性は低く，一定の傾向を認めなかった。一方，AUC では，投与開始日，投与 5 日後ともに 24 時間 CL_{cr} の増加にともない，AUC が低くなる傾向がみられた。

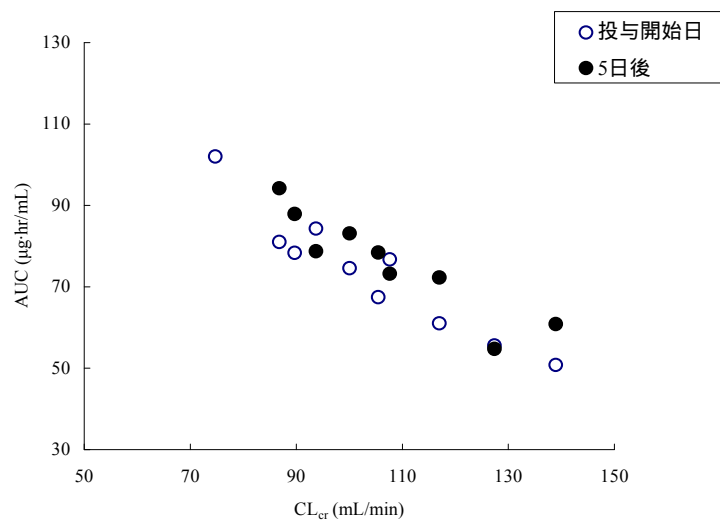
2.7.6 個々の試験のまとめ

図 2.7.6.3-8 C_{\max} と 24 時間 CL_{cr} との相関図



CL_{cr} : 24時間クレアチンクリアランス

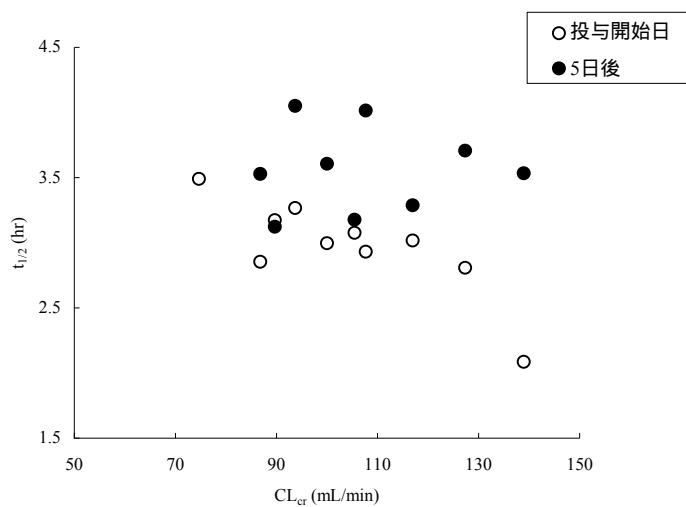
図 2.7.6.3-9 AUC と 24 時間 CL_{cr} との相関図



CL_{cr} : 24時間クレアチンクリアランス

2.7.6 個々の試験のまとめ

図 2.7.6.3-10 $t_{1/2}$ と 24 時間 CL_{cr} との相関図



3.2.3 安全性の評価

(1) 有害事象

本治験では、投与中止の理由となった有害事象を重要な有害事象と定義した。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-9 に、程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.3-10 に示した。なお、MedDRA/J ver.10.0 で有害事象を読み替え、PT で表記した。

本治験では、死亡を含む重篤な有害事象は発現しなかった。

重要な有害事象は T-3762 投与で 10 名中 1 名に 1 件発現した。中等度の血管炎で、有害事象により投与を中止した。

有害事象は T-3762 投与で 10 名中 5 名 (50.0%) に 16 件発現した。内訳は、中等度の血管炎が 1 名 1 件、軽度の注射部位蕁麻疹が 2 名 2 件、軽度の注射部位疼痛が 1 名 7 件、軽度の異常便が 1 名 3 件、軽度の下痢、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感が各 1 名 1 件であった。また、有害事象の再発 (同一有害事象が 2 回以上発現) は、上記の軽度の注射部位疼痛 7 件及び軽度の異常便 3 件の各 1 名であった。これらの有害事象はすべて因果関係は否定されず副作用と判定されたが、中等度の血管炎を除き、いずれも軽度で無処置にて消失した。

プラセボ投与では軽度の異常便が 2 名に 2 件発現し、すべて因果関係は否定されず副作用と判定されたが、いずれも無処置にて消失した。

表 2.7.6.3-9 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 ^{a)}	T-3762					プラセボ				
		対象者数 (名)	発現者数 (名)	発現例数 (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)	対象者数 (名)	発現者数 (名)	発現例数 (例)	発現件数 (件)	発現率
有害事象	1～4	10	5	8	16	50.0	2	2	2	2	2/2
	1～3	10	5	8	16	50.0	2	2	2	2	2/2
臨床検査値異常変動	1～4	10	0	0	0	0	2	0	0	0	0/2
	1～3	10	0	0	0	0	2	0	0	0	0/2
重篤な有害事象	1～4	10	0	0	0	0	2	0	0	0	0/2
	1～3	10	0	0	0	0	2	0	0	0	0/2
他の重要な有害事象 ^{b)} (中止に至った有害事象)	1～4	10	1	1	1	10.0	2	0	0	0	0/2
	1～3	10	1	1	1	10.0	2	0	0	0	0/2

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) 重篤な有害事象を除く

発現率 (%) = 発現者数 / 対象者数 × 100

表 2.7.6.3-10 程度別・因果関係別有害事象

投与薬剤：T-3762

有害事象	対象 者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC		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
血管障害							
血管炎	10			1 (10.0%) 3100004			
胃腸障害							
異常便	10	1 (10.0%) 3100003 (3)					
下痢	10	1 (10.0%) 3100003					
全身障害および投与局 所様態							
注射部位紅斑	10	1 (10.0%) 3100009					
注射部位疼痛	10	1 (10.0%) 3100003 (7)					
注射部位そう痒感	10	1 (10.0%) 3100001					
注射部位蕁麻疹	10	2 (20.0%) 3100001 3100005					

投与薬剤：プラセボ

有害事象	対象 者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC		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
胃腸障害							
異常便	2	2 (2/2) 3100006 3100008					

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 段目は発現者数 (発現率), 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す

発現率 (%) = 発現者数 / 対象者数 × 100

(ただし, 臨床検査値異常変動の分母は該当する臨床検査項目の異常変動評価者数)

(2) バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

いずれの被験者にも異常変動は認められず, 平均の推移にも投与前後で特記すべき変動はなかった。

2) 12 誘導心電図

いずれの被験者にも臨床上問題となる異常所見はなく, QTc の推移にも投与前後で特記すべき変動はなかった。

3) 臨床所見

前述の有害事象以外に異常所見はなかった。

3.3 まとめ

(1) 薬物動態

反復投与での血清中薬物濃度は1日2回投与翌日には定常状態に達した。また、蓄積性も認められなかった。

本治験で得られた人口統計学的及び基準値の特性と薬物動態パラメータを、20～30歳の健康成人男子を対象に同じ用法用量で実施した反復投与試験の成績と比較した。健康成人及び高齢者の人口統計学的及び基準値の特性（平均±標準偏差）は、年齢 23.3±3.7 及び 69.7±3.5 歳、身長 169.9±4.2 及び 165.5±5.0 cm、体重 61.4±7.1 及び 61.2±6.8 kg、BMI 21.2±1.7 及び 22.3±2.3 kg/m²、CL_{cr} 117.6±17.2 及び 104.1±19.5 mL/min であり、高齢者の CL_{cr} が健康成人よりも若干低く、年齢を除く他の特性は類似していた。薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.3-11 に示した。高齢者の C_{max} 及び AUC は健康成人と比較してやや高く、CL はやや低く、t_{max}、t_{1/2} 及び UR は類似していた。

表 2.7.6.3-11 健康成人と高齢者における薬物動態パラメータの比較

項目	単位	投与開始日		5日後	
		健康成人 8名	高齢者 10名	健康成人 6名	高齢者 9名
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差
C _{max}	(µg/mL)	18.45±1.49	25.74±5.61	23.38±3.91	25.44±3.45
t _{max}	(hr)	1.1±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0
AUC	(µg·hr/mL)	59.42±4.43	73.18±15.10	59.86±7.95	75.95±12.44
t _{1/2}	(hr)	3.0±0.3	3.0±0.4	2.9±0.4	3.6±0.3
CL	(L/hr)	16.91±1.25	14.21±3.02	17.57±2.39	13.52±2.44
UR	(%)	88.1±3.1	90.48±2.07	97.2±3.0	94.83±6.91

本薬は腎排泄型の薬物であり、今回の試験の最終累積尿中排泄率が 91.2%であった。腎機能の指標である CL_{cr} が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討した結果、24 時間 CL_{cr} と C_{max} との間の相関性は低かったが、AUC は 24 時間 CL_{cr} の低下にともない、増加する傾向が認められた。

(2) 安全性

重篤な有害事象は発現しなかった。重要な有害事象として T-3762 投与で中等度の血管炎が 1 名 1 件発現した。有害事象は T-3762 投与で 10 名中 5 名に 16 件発現し、いずれも T-3762 との因果関係が否定されず、副作用であった。そのうち、中等度が 1 名 1 件、軽度が 4 名 15 件であった。

血管炎（症状として発赤、熱感、運動痛、圧痛、血管痛）が発現した被験者 1 名は、当初軽度の有害事象として炎症部位に冷罨法を施されたが、症状の軽減が見られないことから投与を中止した。投与中止後、炎症部位にフルルビプロフェンを 2 回貼付し、一連の症状は発現 3 日後には消失した。また、治験薬投与中に注射部位疼痛が 7 回繰り返し発現した被験者が 1 名いたが、症状は軽度で投与の継続は可能であった。

本治験で発現した有害事象はいずれも既知のものであり、血管炎による投与中止が 1 名認められたものの、他の有害事象はいずれも軽度で無処置にて消失していることより、本薬の本用法用量での忍容性は認められたと考えた。なお、注射局所の有害事象は、健康成

2.7.6 個々の試験のまとめ

人を対象とした高用量反復投与試験では、滴下投与部位紅斑が 8 名中 1 名に 1 件認められたのみであったが、本治験では 10 名中 5 名に 12 件（血管炎、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感）認められたことより、今後の臨床試験を実施する際には、同様の事象の発現に留意する必要があると考えた。

以上より、高齢者を対象とした T-3762 の 1 回 1000 mg、1 日 2 回の反復投与では、健康成人と同様、血清中薬物濃度が 1 日 2 回投与翌日には定常状態に達すること、蓄積性がないことが示された。また、発現した有害事象はいずれも既知のもので、血管炎については軽い処置にて消失したこと、血管炎以外の有害事象はいずれも軽度で無処置にて消失したことより、安全性及び忍容性には特に問題はないと考えた。なお、高齢者では健康成人と比較して C_{\max} 及び AUC は高かったが、AUC でも約 1.3 倍であったことから、高齢者での本薬の 1 回 1000 mg、1 日 2 回の用法用量の調整は必要ないと考えた。

4. 高用量敗血症試験の概要

試験名：T-3762 の敗血症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－

4.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	敗血症に対する T-3762 の有効性と安全性を、1 回 1000 mg、1 日 2 回、最長 14 日間投与によるオープンラベル多施設共同試験で検討する。
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験
治験方法	<p>T-3762 注射液 [500] を 1 回 200 mL (パズフロキサシンとして 1000 mg)、朝、夕 1 日 2 回 60 分間 (± 10 分) かけて点滴静注した。なお、最低投与間隔は 8 時間とした。</p> <p>最長 14 日間 (28 回) 投与とした。最低 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。</p> <p>[用法・用量の設定根拠]</p> <p>ニューキノロン系抗菌薬の臨床効果は AUC/MIC に相関する。本剤が使用される機会の多い重症・難治性の感染症にも確実に対応するために AUC/MIC を増加させることを目的として、投与量を増やすこととした。1 日投与量 3000 mg の場合の AUC は 1 日 2 回投与でも、成熟イヌでの関節毒性最小発現量 (30 mg/kg) 投与時の AUC を超えると推測したことから、1 日投与量を 2000 mg に増量することとした。また、1 回 2000 mg 1 日 1 回投与にすることにより C_{max} が増加し、C_{max} に相関する中枢神経や心機能への影響、及び 1 回投与の電解質量の増加による循環器への影響のリスクが高まることが懸念されるとともに、1 回 2000 mg 1 日 1 回投与の AUC は成熟イヌでの関節毒性最小発現量 (30 mg/kg) 投与時の AUC にほぼ相当する。</p> <p>以上より、臨床第 I 相試験で忍容性が確認された 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与を設定した。</p>
投与期間	最長 14 日間 (28 回)
診断及び主要な組入れ基準	<p>(1) 選択基準: 以下の基準を満たす 20 歳以上の敗血症の入院患者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 血液からの検査材料より原因菌が検出された又は検出される可能性のある患者 以下の全身反応のうち 2 つ以上を満たす SIRS の概念に準じた患者 <ol style="list-style-type: none"> 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ 又は $< 36^{\circ}\text{C}$ 脈拍 > 90 回/分 呼吸数 > 20 回/分あるいは $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg 白血球数 $> 12000/\text{mm}^3$ 又は $< 4000/\text{mm}^3$、あるいは桿状核球 $> 10\%$ 本人又は代諾者から文書同意取得可能な患者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準のつづき	<p>(2) 除外基準：以下の基準に該当する患者を除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験の進行、治験薬の安全性及び有効性の判定が困難な基礎疾患・合併症を有する患者 (例えばコントロール不能な糖尿病、進行性又は末期の癌などを有する患者) 2) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者 (敗血症性ショック*など) <ul style="list-style-type: none"> *：例えば、1 時間以上の適切な輸液負荷にもかかわらず、血圧低下が持続する敗血症 (血圧：< 90 mmHg 又は通常血圧より 40 mmHg 以上の低下)。乳酸アシドーシス、乏尿、意識障害、急性肺障害もみられる。 3) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者 4) 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬 (内服又は注射) が投与された患者 (ただし、3 日間以上の投与**により効果が無効と判断された患者は投与可とする。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 回でも投与された場合は、効果に関わらず投与不可とする。) **：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 5) 原因菌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 (例えば抗酸菌、真菌、ウイルスなど) 6) 2005 年以降の T-3762 における治験への参加歴がある患者 7) 本感染エピソードに対しパズフロキサシンが既に投与された患者 8) 妊娠している患者、治験期間内に妊娠を希望している又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 9) 重度の心・肝又は腎機能障害を有する患者 (心機能では心筋梗塞の新鮮例又はうっ血性心不全などの患者、肝機能では ALT, AST, 総ビリルビンのいずれかが正常値上限の 3 倍以上の患者、腎機能では血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の患者) 10) 痙攣又はてんかんの既往のある患者、又は抗てんかん薬を使用している患者 11) 治験薬投与前 90 日以内に他の治験に参加した患者
患者数	<p>計画時：</p> <p>組入れ患者数：30 名</p> <p>血液培養陽性患者で評価可能患者数：5 名</p> <p>解析時：</p> <p>組入れ患者数：27 名</p> <p>FAS 採用患者数：27 名</p> <p>PPS 採用患者数 (血液培養陽性患者で評価可能患者数)：6 名</p> <p>安全性解析対象集団採用患者数：27 名</p>

項目	内容								
患者数のつづき	<p>[患者数の設定根拠]</p> <p>敗血症の基礎疾患は患者ごとに異なるため、個々の患者についての有効性及び安全性を検討することが重要と考えられる。そこで、有効性を詳細に検討するために、血液培養にて菌が検出された患者として「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に準じ 5 名以上集積することとした。また、血液培養にて菌が検出される確率を 20%、脱落率を 15%に仮定し、本試験の組入れ患者数を 30 名と設定した。</p>								
被験薬の用量及び投与方法、製造番号	<p>(1) 被験薬：T-3762 注射液 [500]</p> <p>(2) 含有量：1 袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンとして 500 mg (パズフロキサシンメシル酸塩 651.0 mg) を含有する。</p> <p>(3) 用量及び投与方法： T-3762 注射液 [500] を 1 回 200 mL (パズフロキサシンとして 1000 mg)、朝、夕 1 日 2 回 60 分間 (±10 分) かけて点滴静注した。 なお、最低投与間隔は 8 時間とした。</p> <p>(4) 製造番号： B *</p>								
評価基準	<p>(1) 有効性：</p> <p>1) 主要評価項目：投与終了時 (中止時) の臨床効果</p> <p>治験責任医師又は治験分担医師は投与終了時 (中止時) の臨床効果を臨床症状、検査所見などの推移から「敗血症における改善度の指標」の表を参考に、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。</p> <p style="text-align: center;">敗血症における改善度の指標</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>判 定</th><th>判定の指標</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著効</td><td>投与 3 日後までに平熱化傾向を認め、かつ投与終了時までに末梢血中白血球数が改善したもの</td></tr> <tr> <td>有効</td><td>投与終了時までに平熱化傾向を認め、かつ末梢血中白血球数が改善したもの</td></tr> <tr> <td>無効</td><td>平熱化傾向及び末梢血中白血球数の改善傾向が認められないか、あるいは悪化したもの</td></tr> </tbody> </table> <p>2) 副次評価項目：</p> <p>a) 投与終了時 (中止時) の細菌学的効果及び菌の消長</p> <p>b) 体温、白血球数の経時的な推移</p>	判 定	判定の指標	著効	投与 3 日後までに平熱化傾向を認め、かつ投与終了時までに末梢血中白血球数が改善したもの	有効	投与終了時までに平熱化傾向を認め、かつ末梢血中白血球数が改善したもの	無効	平熱化傾向及び末梢血中白血球数の改善傾向が認められないか、あるいは悪化したもの
判 定	判定の指標								
著効	投与 3 日後までに平熱化傾向を認め、かつ投与終了時までに末梢血中白血球数が改善したもの								
有効	投与終了時までに平熱化傾向を認め、かつ末梢血中白血球数が改善したもの								
無効	平熱化傾向及び末梢血中白血球数の改善傾向が認められないか、あるいは悪化したもの								

* 新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内容																										
評価基準 のつづき	(2) 安全性：有害事象の発現頻度と種類																										
	治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を、「有害事象の程度の判定基準」、「有害事象の因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判定した。																										
	なお、治験薬との因果関係が 1, 2, 3 のものを副作用とした。																										
	有害事象の程度の判定基準 (日本化学療法学会副作用判定基準 1995 年 9 月)																										
	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">異常反応に対する処置 試験薬剤の投与</th><th rowspan="2">無</th><th colspan="3">有</th></tr><tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr><tr><td colspan="2">継続・終了</td><td>軽度</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td rowspan="2">中止</td><td>患者の判断</td><td>軽度^{a)}</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr><tr><td>医師の判断</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr></table>	異常反応に対する処置 試験薬剤の投与		無	有			1	2	3	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度	中止	患者の判断	軽度 ^{a)}	中等度	中等度	重度	医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度
	異常反応に対する処置 試験薬剤の投与				無	有																					
			1	2		3																					
	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度																					
	中止	患者の判断	軽度 ^{a)}	中等度	中等度	重度																					
		医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度																					
1. 治療期間 3 日以内 (健胃散など)																											
2. 治療期間 4 日以上, 抗ヒスタミン剤, 制吐剤, 止痢剤など																											
3. 生死にかかわる重篤な場合, 投与中止後も長期間にわたり症状, 所見, 異常値の改善が認められない場合																											
a) 治験医師 (主治医) の判断により中等度とすることもあり得る																											
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>例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 再投与後, 当該有害事象が再発現する。</td></tr><tr><td>2. 多分関係あり</td><td>例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。</td></tr><tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが, 治験薬との関係を完全に否定できない。</td></tr><tr><td>4. 関係なし</td><td>例えば, 当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。</td></tr></table>	分類	基準	1. 明らかに関係あり	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 再投与後, 当該有害事象が再発現する。	2. 多分関係あり	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。	3. 関係あるかもしれない	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが, 治験薬との関係を完全に否定できない。	4. 関係なし	例えば, 当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。																	
分類	基準																										
1. 明らかに関係あり	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 再投与後, 当該有害事象が再発現する。																										
2. 多分関係あり	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 治験薬投与中止後, 当該有害事象が減弱し, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。																										
3. 関係あるかもしれない	例えば, 治験薬投与後, 当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり, 被験者の罹病中の疾患, 併用薬, 併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが, 治験薬との関係を完全に否定できない。																										
4. 関係なし	例えば, 当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。																										

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
統計方法	<p>(1) 主要評価項目の解析 PPS を対象として投与終了時（中止時）の臨床効果の頻度分布を算出した。</p> <p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与終了時（中止時）の細菌学的効果の頻度分布を算出した。 2) 投与終了時（中止時）の菌の消長の頻度分布を算出した。 3) 体温，白血球数の経時的な推移を示した。 <p>(3) 安全性の解析 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象の発現率を算出した。 2) 有害事象の MedDRA/J SOC 別，MedDRA/J PT 別の発現頻度の表を作成した。 3) 検査項目ごとの臨床検査値の経時的な変動を検討した。
治験期間	<p>間</p> <p>最初の患者の同意取得日：20 年 月 日</p> <p>最後の患者の検査・観察終了日：20 年 月 日</p>
治験実施 医療機関	<p>病院 他計 14 施設</p>

4.2 試験成績

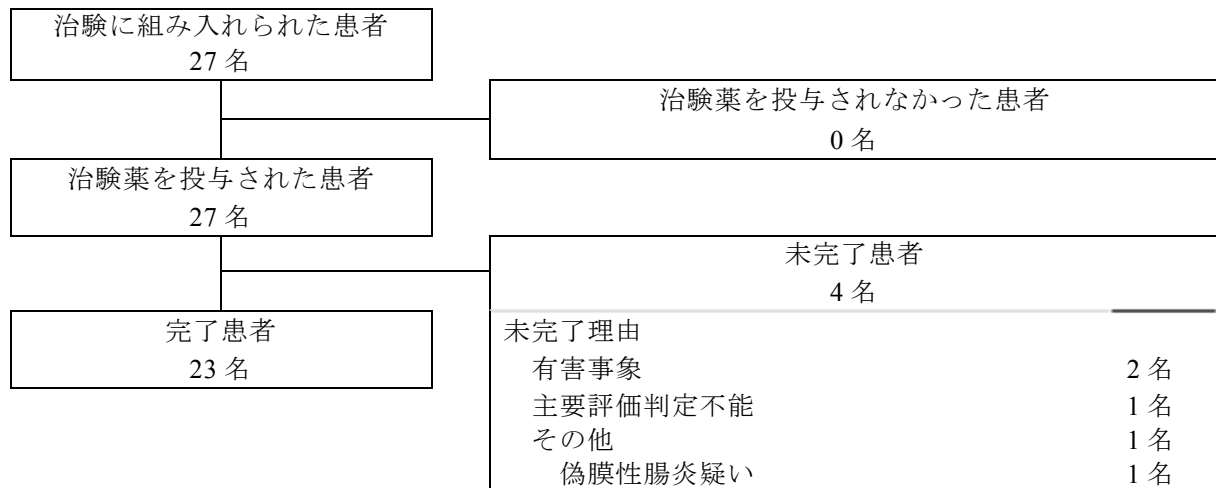
4.2.1 対象患者

(1) 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

治験に組み入れられた患者 27 名すべてに治験薬が投与された。完了患者は 23 名，未完了患者は 4 名であった。未完了理由は「有害事象」が 2 名，「主要評価判定不能」及び「偽膜性腸炎疑い」がそれぞれ 1 名であった。

図 2.7.6.4-1 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 2.7.6.4-2 に示した。取扱いはいずれも PPS 不採用とした。

1) 選択基準違反

「SIRS に該当せず」1 名が該当した。

2) 除外基準違反

「治験薬投与開始 1 日前抗菌薬経口投与 (前投与抗菌薬の投与規定回数不足)」1 名，
「基礎疾患・合併症にてんかんあり」1 名が該当した。

3) 他の採否に係わる項目

「主要評価判定不能」4 名，「投与期間不足」1 名，「血液培養陰性」19 名が該当した。

表 2.7.6.4-2 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	安全性	
c	SIRS に該当せず	○	×	○	3220602
d	治験薬投与開始 1 日前抗菌薬経口投与 (前投与抗菌薬の投与規定回数不足)	○	×	○	3220902
d	基礎疾患・合併症にてんかんあり	○	×	○	3221201
k	主要評価判定不能	○	×	○	3220601, 3220602 3220902, 3221002
k	投与期間不足	○	×	○	3220602
k	血液培養陰性	○	×	○	3220101, 3220102 3220201, 3220203 3220205, 3220206 3220301, 3220302 3220401, 3220501 3220502, 3220504 3220602, 3220701 3220901, 3220902 3221001, 3221002 3221101

対象：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 併用薬剤・併用療法違反, h 主要評価項目の判定を行うことが不可能な観察又は実施時期・期間の不備,
i 経過観察の未実施 (全く行われていないもの), j その他の治験実施計画書違反, k 他の採否に係わる項目
○ 採用, × 不採用

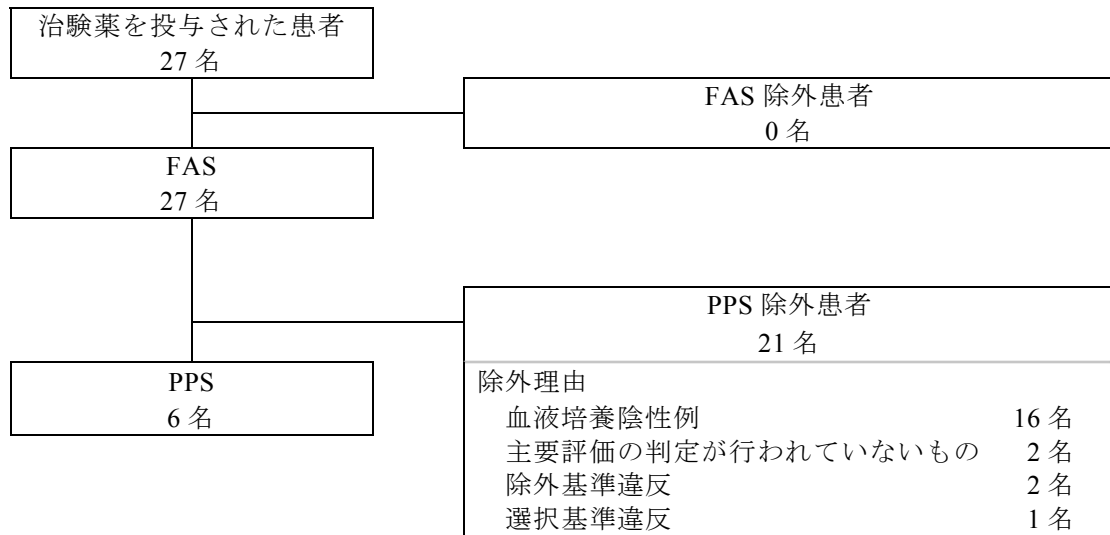
(3) 有効性評価の解析対象集団の構成

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.4-2 に示した。

治験薬を投与された患者 27 名すべてを FAS とした。

PPS は、FAS のうち血液培養陰性例 16 名、主要評価の判定が行われていないもの 2 名、除外基準違反 2 名及び選択基準違反 1 名の計 21 名を除外した 6 名とした。

図 2.7.6.4-2 有効性解析対象集団の構成

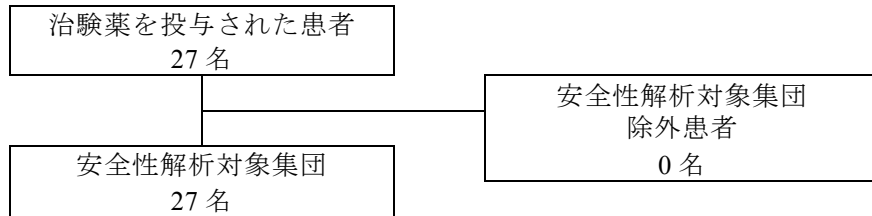


(4) 安全性評価の解析対象集団

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.4-3 に示した。

治験薬を投与された患者 27 名すべてを安全性解析対象集団とした。

図 2.7.6.4-3 安全性解析対象集団の構成



(5) 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団及び安全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それぞれ表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示した。

PPS では、性別は男性 33.3% (2/6 名)、女性 66.7% (4/6 名)であった。また、年齢の平均±標準偏差は 68.2±8.9 歳で、70 歳以上が 50.0% (3/6 名)、60 歳以上 70 歳未満が 33.3% (2/6 名)、50 歳以上 60 歳未満が 16.7% (1/6 名) であり、6 名すべての患者が 50 歳以上であった。泌尿器感染由来敗血症が 50.0% (3/6 名)、呼吸器感染由来敗血症が 33.3% (2/6 名) 及びその他の感染源が 16.7% (1/6 名) で、感染症重症度は中等症及び重症いずれも 50.0% (3/6 名) であり、軽症の患者はいなかった。基礎疾患・合併症の感染症に与える影響の程度は重度が 66.7% (4/6 名)、中等度が 33.3% (2/6 名) であり、軽度の患者はいなかった。治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤が「あり」の患者は 100% (6/6 名)、併用療法が「あり」の患者は 66.7% (4/6 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。

安全性解析対象集団では、性別は男性 44.4% (12/27 名)、女性 55.6% (15/27 名)、年齢の平均±標準偏差は 66.9±16.5 歳で、50 歳以上は 27 名中 23 名であった。感染症重症度は重症が 51.9% (14/27 名)、中等症が 48.1% (13/27 名) で、軽症の患者はいなかった。また、27 名すべての患者が基礎疾患・合併症を有していた。治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤が「あり」の患者は 96.3% (26/27 名)、併用療法が「あり」の患者は 66.7% (18/27 名) であった。

表 2.7.6.4-3 有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子	水準/要約統計量	FAS N=27	PPS N=6
性別	男 女	12 (44.4) 15 (55.6)	2 (33.3) 4 (66.7)
年齢 (歳)	20 未満 20 以上 30 未満 30 以上 40 未満 40 以上 50 未満 50 以上 60 未満 60 以上 70 未満 70 以上 65 未満 65 以上 75 未満 75 以上 平均 標準偏差 中央値 最小値 最大値	0 (0) 2 (7.4) 0 (0) 2 (7.4) 4 (14.8) 4 (14.8) 15 (55.6) 10 (37.0) 17 (63.0) 14 (51.9) 13 (48.1) 66.9 16.5 74.0 27 88	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (16.7) 2 (33.3) 3 (50.0) 3 (50.0) 3 (50.0) 4 (66.7) 2 (33.3) 68.2 8.9 67.0 57 79
体重 (kg)	40 未満 40 以上 50 未満 50 以上 60 未満 60 以上 70 未満 70 以上 平均 標準偏差 中央値 最小値 最大値	3 (11.1) 9 (33.3) 6 (22.2) 7 (25.9) 2 (7.4) 51.9 12.4 50.0 28.5 75.6	1 (16.7) 1 (16.7) 2 (33.3) 1 (16.7) 1 (16.7) 53.6 13.8 54.7 33.6 73.5
感染症診断名	敗血症 (呼吸器感染由来) 敗血症 (泌尿器感染由来) 敗血症 (その他の感染源)	8 (29.6) 13 (48.1) 6 (22.2)	2 (33.3) 3 (50.0) 1 (16.7)
血液培養	陽性 陰性	8 (29.6) 19 (70.4)	6 (100) -
感染症重症度	軽症 中等症 重症	0 (0) 13 (48.1) 14 (51.9)	0 (0) 3 (50.0) 3 (50.0)
基礎疾患・合併症	なし あり 軽度 ^{a)} 中等度 ^{a)} 重度 ^{a)}	0 (0) 27 (100) 1 (3.7) 7 (25.9) 19 (70.4)	0 (0) 6 (100) 0 (0) 2 (33.3) 4 (66.7)
既往歴	なし あり	14 (51.9) 13 (48.1)	5 (83.3) 1 (16.7)
薬剤アレルギー既往歴	なし あり	26 (96.3) 1 (3.7)	6 (100) 0 (0)
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし あり	24 (88.9) 3 (11.1)	6 (100) 0 (0)

患者数 (構成割合%)

1/2

a) 基礎疾患・合併症が感染症に与える影響の程度。複数ある場合は最も重い程度を採用する。

b) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

表 2.7.6.4-3 有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子	水準/要約統計量	FAS N=27	PPS N=6
治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬投与	なし あり	20 (74.1) 7 (25.9)	5 (83.3) 1 (16.7)
治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤 ^{b)}	なし あり	1 (3.7) 26 (96.3)	0 (0) 6 (100)
治験薬投与開始日に用いられた併用療法 ^{b)}	なし あり	9 (33.3) 18 (66.7)	2 (33.3) 4 (66.7)
最高体温 (°C)	36 未満	1 (3.7)	0 (0)
	36 以上 38 以下	7 (25.9)	1 (16.7)
	38 超	19 (70.4)	5 (83.3)
	平均	38.6	38.7
	標準偏差	1.0	0.6
	中央値	38.6	38.8
	最小値 最大値	35.9 40.0	37.8 39.3
脈拍 (回/分)	90 以下	6 (22.2)	0 (0)
	90 超	21 (77.8)	6 (100)
	平均	102.4	106.7
	標準偏差	15.3	13.7
	中央値	98.0	105.5
	最小値 最大値	78 140	92 123
呼吸数 (回/分)	20 以下	10 (37.0)	2 (33.3)
	20 超	17 (63.0)	4 (66.7)
	平均	24.2	23.0
	標準偏差	6.4	4.1
	中央値	24.0	25.0
	最小値 最大値	11 36	16 26
白血球数 (/mm ³)	4000 未満	0 (0)	0 (0)
	4000 以上 12000 以下	9 (33.3)	3 (50.0)
	12000 超	18 (66.7)	3 (50.0)
	平均	15596	15217
	標準偏差	5992	6026
	中央値	13900	12900
	最小値 最大値	8700 34500	11200 26900

患者数 (構成割合%)

2/2

a) 基礎疾患・合併症が感染症に与える影響の程度。複数ある場合は最も重い程度を採用する。

b) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

表 2.7.6.4-4 安全性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	安全性解析対象集団 N=27
性別	男 女	12 (44.4) 15 (55.6)
年齢 (歳)	20 未満	0 (0)
	20 以上 30 未満	2 (7.4)
	30 以上 40 未満	0 (0)
	40 以上 50 未満	2 (7.4)
	50 以上 60 未満	4 (14.8)
	60 以上 70 未満	4 (14.8)
	70 以上	15 (55.6)
	65 未満	10 (37.0)
	65 以上	17 (63.0)
	75 未満	14 (51.9)
	75 以上	13 (48.1)
体重 (kg)	平均	66.9
	標準偏差	16.5
	中央値	74.0
	最小値	27
	最大値	88
	40 未満	3 (11.1)
	40 以上 50 未満	9 (33.3)
	50 以上 60 未満	6 (22.2)
	60 以上 70 未満	7 (25.9)
	70 以上	2 (7.4)
	平均	51.9
感染症重症度	軽症	0 (0)
	中等症	13 (48.1)
	重症	14 (51.9)
基礎疾患・合併症	なし	0 (0)
	あり	27 (100)
既往歴	なし	14 (51.9)
	あり	13 (48.1)
薬剤アレルギー既往歴	なし	26 (96.3)
	あり	1 (3.7)
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし	24 (88.9)
	あり	3 (11.1)
治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤 ^{a)}	なし	1 (3.7)
	あり	26 (96.3)
治験薬投与開始日に用いられた併用療法 ^{a)}	なし	9 (33.3)
	あり	18 (66.7)

患者数 (構成割合%)

a) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

(6) 原因菌に対する MIC 分布

PPS で検出された原因菌 6 株に対するパズフロキサシンの MIC 分布を表 2.7.6.4-5 に示した。

S. epidermidis 1 株に対する MIC は 0.2 µg/mL, *S. pneumoniae* (PSSP) 2 株に対する MIC は 1.56 µg/mL, *E. coli* 3 株に対する MIC は ≤ 0.025~0.05 µg/mL であった。

表 2.7.6.4-5 原因菌に対するパズフロキサシンの MIC 分布

菌名	株数	パズフロキサシンの MIC (µg/mL)													
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価項目

PPS の臨床効果を表 2.7.6.4-6 に示した。

臨床効果は著効 3 名，有効 3 名，有効率は 100% (6/6 名) であり，95%信頼区間は 54.1～100%であった。

付録に患者ごとのデータを表示した。

表 2.7.6.4-6 臨床効果

対象患者数	著効	有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
6	3	3	0	100	54.1～100

有効率=(著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100

(2) 副次評価項目

1) 細菌学的効果

PPS の細菌学的効果を表 2.7.6.4-7 に示した。

細菌学的効果はいずれも消失であり，消失率は 100% (6/6 名) であった。

表 2.7.6.4-7 細菌学的効果

対象患者数	消失	一部消失	存続	判定不能	消失率 (%)	消失率の 95%信頼区間 (%)
6	6	0	0	0	100	54.1～100

消失率=消失患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

2) 菌の消長

PPS の菌の消長を表 2.7.6.4-8 に示した。

PPS 6 名から検出された原因菌 6 株はすべて消失し，菌消失率は 100% (6/6 株) であった。

表 2.7.6.4-8 菌の消長

原因菌		菌株数	消失	存続	判定不能	菌消失率 (%)
好気性グラム陽性菌	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0	1/1
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	2	2	0	0	2/2
	小計	3	3	0	0	3/3
好気性グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	3	3	0	0	3/3
	小計	3	3	0	0	3/3
合計		6	6	0	0	100

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100，分母が 5 以下の場合は分数表示とした

3) 最高体温，白血球数の経時的推移

PPS の最高体温の経時的推移を図 2.7.6.4-4，白血球数の経時的推移を図 2.7.6.4-5 に示した。

最高体温は，投与前に PPS 6 名のうち 5 名の患者が 38℃ 以上であった。投与 3 日後までに 5 名の患者が平熱化傾向を示した。

白血球数は，投与前に PPS 6 名のうち 3 名の患者が 12000/mm³ 以上であった。投与 3 日後の検査までに 5 名の患者はほぼ正常化した。

図 2.7.6.4-4 最高体温の経時的推移

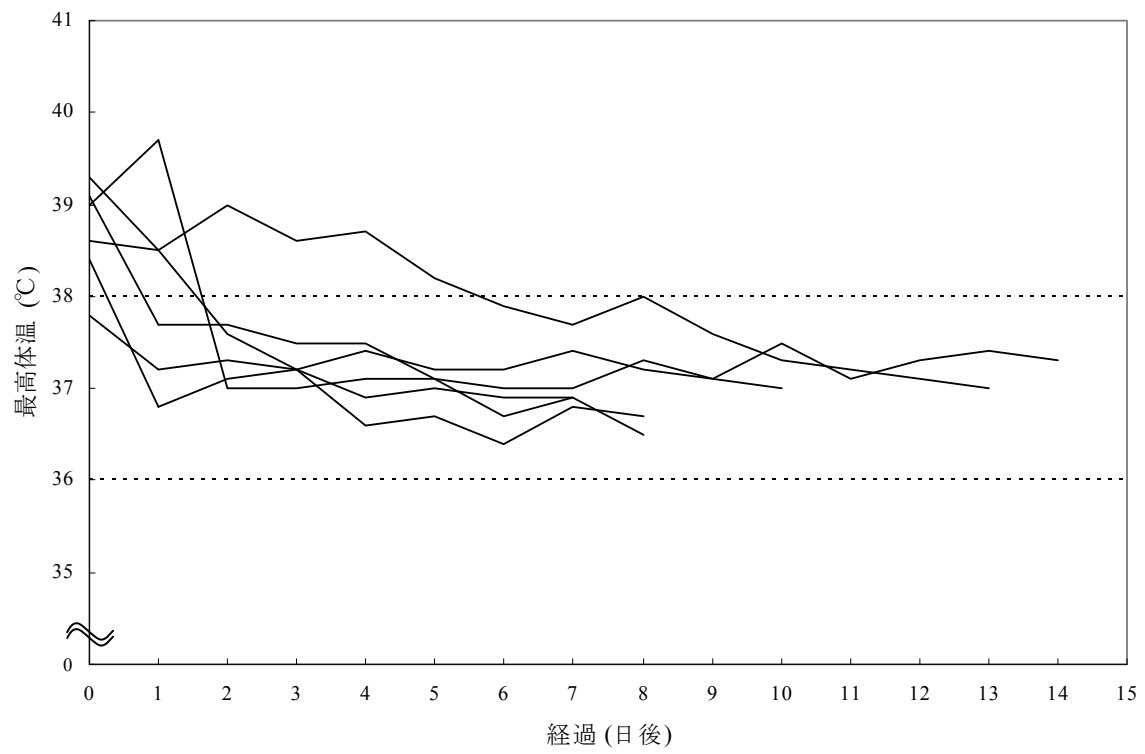
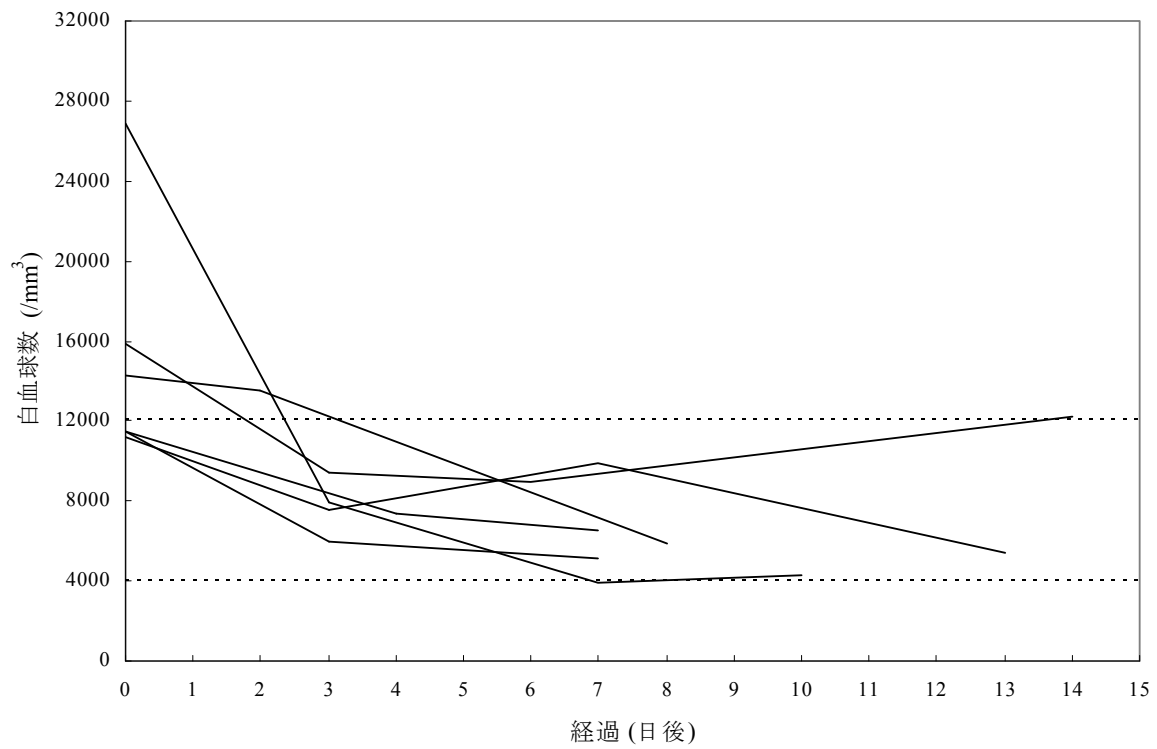


図 2.7.6.4-5 白血球数の経時的推移



(3) その他の評価項目

1) 原因菌別臨床効果

PPS の原因菌別臨床効果を表 2.7.6.4-9 に示した。

PPS 6 名すべてが単独菌感染で、臨床効果は著効 3 名、有効 3 名であった。

表 2.7.6.4-9 原因菌別臨床効果

原因菌			該当患者数	著効	有効	無効
単独菌感染	好気性グラム陽性菌	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0
		<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	2	1	1	0
	好気性グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	3	1	2	0
合計			6	3	3	0

2) 投与後出現菌の構成

本治験では投与後出現菌は検出されなかった。

3) FAS の臨床効果

FAS の臨床効果を表 2.7.6.4-10 に示した。

FAS 27 名の臨床効果は著効 11 名、有効 9 名、無効 3 名、判定不能 4 名であり、有効率は 74.1% (20/27 名)、その 95%信頼区間は 53.7～88.9%であった。

臨床効果が判定不能の患者 4 名 (重篤な有害事象発現による治験中止後の経過を考慮し判定不能 1 名、投与回数不足 1 名、治験薬投与開始 1 日前抗菌薬経口投与 1 名、メチロン注併用 1 名) を除いた有効率は 87.0% (20/23 名) であった。

表 2.7.6.4-10 FAS の臨床効果

対象患者数	著効	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
27	11	9	3	4	74.1	53.7～88.9

対象：FAS

有効率=(著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100

4.2.3 安全性の評価

(1) 総曝露量

安全性解析対象集団の総曝露量の要約統計量及び頻度分布を表 2.7.6.4-11 に示した。

総曝露量の平均±標準偏差は 14.9±6.2 g であった。総曝露量が 15 g 以上 20 g 未満の患者が 9 名 (33.3%) と最も多く、次いで 10 g 以上 15 g 未満の患者が 7 名 (25.9%), 5 g 以上 10 g 未満の患者が 5 名 (18.5%) であった。

表 2.7.6.4-11 安全性解析対象集団の総曝露量

要約統計量

対象患者数 (名)	総曝露量 (g)				
	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
27	14.9	6.2	15.0	4	28

頻度分布

総曝露量 (g)	5 未満	5 以上 10 未満	10 以上 15 未満	15 以上 20 未満	20 以上 25 未満	25 以上
頻度分布	1	5	7	9	2	3
構成割合 (%)	3.7	18.5	25.9	33.3	7.4	11.1

(2) 有害事象

本治験では以下のものを重篤を除く他の重要な有害事象と定義した。

- ・投与中止の理由となった有害事象
- ・程度が重度の有害事象
- ・注射部位の局所反応に関連する有害事象

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-12 に、程度別・因果関係別有害事象の要約表を表 2.7.6.4-13 に示した。なお、MedDRA/J ver. 10.1 で有害事象を読み替え、PT で表記した。

安全性解析対象集団 27 名に死亡はなかったが、重篤な有害事象が 2 名に 7 件（間質性肺疾患が 1 名及び窒息/ヘモグロビン減少/血小板数減少/赤血球数減少/血中クレアチニン増加/血中尿素増加が 1 名）発現し、そのうち血中クレアチニン増加及び血中尿素増加は、因果関係を否定されなかった。また、他の重要な有害事象が 8 名に 22 件発現し、その内訳は投与中止の理由となった有害事象が 1 名に 1 件（異常感）、注射部位の局所反応に関する有害事象が 8 名に 21 件（注射部位疼痛 18 件、注射部位紅斑 1 件、注射部位静脈炎 1 件、注射部位腫脹 1 件）であった。そのうち 15 件（注射部位疼痛 14 件、注射部位静脈炎 1 件）は因果関係を否定されなかった。注射部位の局所反応に関する有害事象は、いずれも軽度で一過性の局所反応であり、全身性の血管障害、過敏性に当たるものは認められなかった。

有害事象は 27 名中 25 名に 101 件発現し、発現率は 92.6% (25/27 名) で、そのうち臨床検査値異常変動は 17 名に 54 件発現し、発現率は 63.0% (17/27 名) であった。

発現率 10%以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 29.6% (8/27 名)、注射部位疼痛 22.2% (6/27 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 18.5% (5/27 名)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 11.5% (3/26 名)、落ち着きのなさ、血中アルカリフォスファターゼ増加、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び尿中赤血球陽性 11.1% (3/27 名) であった。

すべての有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できない副作用は 21 名に 59 件発現し、発現率は 77.8% (21/27 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 14 名に 31 件発現し、発現率は 51.9% (14/27 名) であった。

発現率 10%以上の副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 25.9% (7/27 名)、注射部位疼痛及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 18.5% (5/27 名)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 11.5% (3/26 名)、血中アルカリフォスファターゼ増加 11.1% (3/27 名) であった。

表 2.7.6.4-12 有害事象の簡潔な要約

事象	因果 関係 ^{a)}	対象 患者数 (名)	発現 患者数 (名)	発現 例数 (例)	発現 件数 (件)	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間
すべての有害事象	1～3	27	21	49	59	77.8	57.7～91.4
	1～4	27	25	88	101	92.6	75.7～99.1
臨床検査値異常変動	1～3	27	14	31	31	51.9	31.9～71.3
	1～4	27	17	54	54	63.0	42.4～80.6
臨床検査値異常変動 以外の有害事象	1～3	27	13	18	28	48.1	28.7～68.1
	1～4	27	18	34	47	66.7	46.0～83.5
死亡に至った 有害事象	1～3	27	0	0	0	0	0～12.8
	1～4	27	0	0	0	0	0～12.8
その他の重篤な 有害事象 ^{b)}	1～3	27	1	2	2	3.7	0.1～19.0
	1～4	27	2	7	7	7.4	0.9～24.3
他の重要な有害事象 ^{c)}	1～3	27	6	7	16	22.2	8.6～42.3
	1～4	27	8	10	22	29.6	13.8～50.2
投与中止の理由 となった有害事象	1～3	27	2	3	3	7.4	0.9～24.3
	1～4	27	2	3	3	7.4	0.9～24.3

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) 死亡に至った有害事象を除く

c) 重篤な有害事象を除く

発現率=発現患者数/対象患者数×100

表 2.7.6.4-13 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
SOC, HLGT	PT	1～3	4	1～3	4	1～3	4
感染症および寄生虫症							
子宮留膿症	27		1 (3.7%)				
			3220505				
精神障害							
幻聴	27	1 (3.7%)					
		3220206					
落ち着きのなさ	27		2 (7.4%)	1 (3.7%)			
			3220206	3220102			
			3220902				
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
窒息	27						1 (3.7%)
							3220601
鼻出血	27		1 (3.7%)				
			3220202				
間質性肺疾患	27				1 (3.7%)		
					3220401		
咽喉頭疼痛	27		1 (3.7%)				
			3220503				
胃腸障害							
腹部膨満	27	1 (3.7%)					
		3221002					
下痢	27	2 (7.4%)					
		3220902					
		3221002					
変色便	27		1 (3.7%)				
			3220206				
肛門周囲炎	27		1 (3.7%)				
			3220901				
胃不快感	27	1 (3.7%)					
		3221001					
口内炎	27	1 (3.7%)					
		3220302					
嘔吐	27		1 (3.7%)				
			3220205				
皮膚および皮下組織障害							
水疱	27		1 (3.7%)				
			3220701				
皮下出血	27	1 (3.7%)					
		3220505					
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	27	1 (3.7%)	1 (3.7%)				
		3221001 (2)	3221002				
四肢痛	27		1 (3.7%)				
			3220901				
腎および尿路障害							
排尿困難	27	1 (3.7%)					
		3220401					
尿閉	27	1 (3.7%)					
		3220601					

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

1/3

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

() : 発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.4-13 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
SOC, HLGT		1～3	4	1～3	4	1～3	4
PT							
全身障害および投与局所様態							
異常感	27			1 (3.7%)			
				3220602			
注射部位紅斑	27		1 (3.7%)				
			3220701				
注射部位疼痛	27	5 (18.5%) 3220301 (3) 3220302 (4) 3220501 3220602 (4) 3221001 (2)	2 (7.4%) 3221001 3221002 (3)				
注射部位静脈炎	27	1 (3.7%) 3221101					
注射部位腫脹	27		1 (3.7%) 3221001				
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	27	1 (3.7%) 3220203			1 (3.7%) 3220207		
血中乳酸脱水素酵素増加	27	1 (3.7%) 3220601					
血中アルカリホスファターゼ増加	27	2 (7.4%) 3220204 3221002		1 (3.7%) 3220202			
血液学的検査 (血液型検査を含む)							
ヘマトクリット減少	27		1 (3.7%) 3220204				
ヘモグロビン減少	27	1 (3.7%) 3220602	1 (3.7%) 3220204				1 (3.7%) 3220601
血小板数減少	27	1 (3.7%) 3220505	1 (3.7%) 3220203				1 (3.7%) 3220601
赤血球数減少	27		1 (3.7%) 3220204				1 (3.7%) 3220601
白血球数減少	27		1 (3.7%) 3220601				
血小板数増加	27	1 (3.7%) 3220204					
肝胆道系検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27	4 (14.8%) 3220201 3220302 3220502 3220902		1 (3.7%) 3220202			

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 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

(): 発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.4-13 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象		対象 患者 数	程度					
SOC, HLGT			軽度		中等度		重度	
PT			因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
			1～3	4	1～3	4	1～3	4
肝胆道系検査								
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	27	7 (25.9%) 3220101 3220201 3220202 3220207 3220302 3220601 3220902	1 (3.7%) 3220206					
抱合ビリルビン 増加	26	1 (3.8%) 3220201						
血中ビリルビン 増加	27	2 (7.4%) 3220201 3221201						
γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ 増加	26	2 (7.7%) 3220204 3220302		1 (3.8%) 3220202				
代謝，栄養学のおよび血液ガス検査								
血中ブドウ糖減少	27	1 (3.7%) 3220602	1 (3.7%) 3220203					
血中ブドウ糖増加	27		2 (7.4%) 3220601 3220902					
腎尿路系検査および尿検査								
血中クレアチニン 増加	27			1 (3.7%) 3220601				
血中尿素増加	27			1 (3.7%) 3220601				
尿中ブドウ糖陽性	27		1 (3.7%) 3220902					
尿中赤血球陽性	27		3 (11.1%) 3220101 3220205 3220207					
尿中白血球陽性	27		2 (7.4%) 3220101 3221001					
尿中蛋白陽性	27		1 (3.7%) 3220101					
水分，電解質および無機質検査								
血中クロール減少	27		2 (7.4%) 3220203 3220205					
血中クロール増加	27	1 (3.7%) 3220601						
血中カリウム減少	27		1 (3.7%) 3220203					
血中ナトリウム 増加	27	1 (3.7%) 3220601						

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

3/3

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

() : 発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

(3) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

抽出条件を ICH E14 ガイドラインに従い，Bazett 法又は Fridericia 法で $QTc > 450 \text{ msec}$ ， $\Delta QTc > 30 \text{ msec}$ とし，どちらか一方の補正值のみが抽出条件に抵触した場合も検討症例として抽出した。13 名を抽出し，個々の患者の心電図を検討した結果，いずれも QTc 延長は認められなかった。

4.3 まとめ

PPS の有効率は 100% (6/6 名)，その 95%信頼区間は 54.1～100%であった。原因菌は *E. coli* 3 株，*S. pneumoniae* (PSSP) 2 株，*S. epidermidis* 1 株で，全株とも消失し，原因菌に対する MIC は $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$ であった。

血液培養陽性例が，50 歳以上，あるいは肺感染症，腹腔内感染症，及び髄膜炎の患者の場合，重症敗血症に至る危険性が高い。本治験では，PPS 6 名すべてが 50 歳以上で，重症化リスクが高い患者であった。また，糖尿病の合併や膿瘍の存在も敗血症の重症化の要因として挙げられるが，糖尿病を合併した 2 名に対しても著効又は有効，腸腰筋膿瘍・腰椎椎間板炎由来の 1 名に対しても有効であった。

本治験の有害事象発現率は 92.6% (25/27 名)，副作用発現率は 77.8% (21/27 名) であった。死亡はなかったが，重篤な有害事象が 2 名に 7 件（間質性肺疾患並びに窒息，ヘモグロビン減少，血小板数減少，赤血球数減少，血中クレアチニン増加及び血中尿素増加）発現した。他の重要な有害事象は 8 名に 22 件発現した。そのうち注射部位の局所反応に関連する有害事象が 8 名に 21 件と高頻度に発現したが，いずれも軽度で一過性の局所反応であった。また，キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトである関節，CK 及び血糖に関する副作用として，関節痛が 1 名に 2 件，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名に 1 件，血中ブドウ糖減少が 1 名に 1 件発現した。いずれも軽度であり，関節痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬の投与を中止することなく消失し，血中ブドウ糖減少は処置なく軽快していることから，観察を十分に行うことで臨床で大きな問題とはならないと考えた。

以上，本剤を増量した用法・用量によって，敗血症に対する治療効果を確認できたと考えた。しかしながら，本治験で認められた注射部位の有害事象は，本剤の承認時及び製造販売後調査の報告に比べて高頻度に認められた。本治験の安全性解析対象集団は 27 名と少ないため，単純な比較はできないが，本治験での注射部位の局所反応に関連する有害事象の発現率は既存の抗菌薬より高かった。

これらのことから，本剤の投与対象患者が重症・難治性感染症に分類される敗血症であることを踏まえると，注射部位の局所反応に関連する有害事象に注意して投与する必要があるものの，本剤は十分に有用であると考えた。

(付録) 患者ごとの表示

PPS 6 名の患者ごとのデータを以下に示した。

(1) 症例番号 3220202

本患者は 20 年 11 月 17 日から 38°C 台の発熱があった。自宅で経過を観察していたが解熱せず、11 月 19 日に治験実施医療機関を受診したところ、SIRS の基準を満たし、泌尿器感染 (急性腎盂腎炎) 由来の敗血症と診断された。11 月 19 日から治験薬の投与が開始され、8 日間 (14 回) 投与された。基礎疾患・合併症として、子宮筋腫、糖尿病、便秘症及び急性腎盂腎炎を有していた。

投与前に 39.0°C あった体温は、投与 3 日後には 37.0°C となった。投与前に認められた悪寒、腰背部痛は投与 2 日後に、腹満感、食欲不振及び倦怠感は投与 3 日後に消失した。白血球数は投与前 11500/mm³、投与終了時 5100/mm³であった。臨床症状、検査所見などの推移から、臨床効果は著効と判定された。

投与前の血液培養で *E. coli* が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220202	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (°C)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	子宮筋腫 (軽度) 糖尿病 (軽度) 便秘症 (軽度) 急性腎盂腎炎 (中等度)	投与前	39.0	11500	123	24
重症度	中等症		3 日後	37.0	6000	82	21
性別	女		7 日後	36.9	5100	95	18
年齢	63 歳		終了時	36.9	5100	95	18
体重	54.2 kg		原因菌名	<i>E. coli</i>			
投与期間 (回数)	8 日 (14 回)		MIC (µg/mL)	≤ 0.025			
総投与量	14 g		菌の消長	消失			
治験薬投与 直前の抗菌薬	無		臨床効果	著効			
併用薬剤	有		細菌学的効果	消失			
併用療法	無						

a) 泌尿器感染由来

(2) 症例番号 3220204

本患者は 20 年 12 月末から咳嗽が出現したため近医を受診し、内服薬を処方されたが改善しなかった。20 年 1 月 15 日より 39°C 台の発熱があり、解熱剤を内服したが解熱せず、1 月 18 日に再度、近医を受診したところ肺炎と診断され、治験実施医療機関を紹介された。SIRS の基準を満たし、呼吸器感染 (肺炎) 由来の敗血症と診断された。1 月 18 日から治験薬の投与が開始され、14 日間 (27 回) 投与された。基礎疾患・合併症として、高血圧、胃炎、肝障害及び肺炎を有していた。

投与前に 38.6°C あった体温は、投与終了時には 37.0°C となった。白血球数は投与前 11200/mm³、投与終了時 5400/mm³、CRP は投与前 39.05 mg/dL、投与終了時 0.54 mg/dL と改善した。治験薬投与期間中、倦怠感が認められたが、臨床症状、検査所見などの推移から、臨床効果は有効と判定された。

投与前の血液培養で *S. pneumoniae* (PSSP) が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220204	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (°C)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	高血圧 (軽度) 胃炎 (軽度) 肝障害 (軽度) 肺炎 (重度)	投与前	38.6	11200	113	20
重症度	重症		3 日後	38.6	7600	96	22
性別	男		7 日後	37.7	9900	86	20
年齢	57 歳		終了時	37.0	5400	80	11
体重	55.2 kg		原因菌名	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)			
投与期間 (回数)	14 日 (27 回)		MIC (µg/mL)	1.56			
総投与量	27 g		菌の消長	消失			
治験薬投与 直前の抗菌薬	有		臨床効果	有効			
併用薬剤	有		細菌学的効果	消失			
併用療法	有						

a) 呼吸器感染由来

(3) 症例番号 3220207

本患者は 20 年 5 月 28 日の昼食後から悪寒が強く、体動不可となったため、近医が往診した。体温が 39°C 台であったため、入院加療をすすめられ治験実施医療機関を受診した。SIRS の基準を満たし、泌尿器感染 (腎盂腎炎) 由来の敗血症と診断された。5 月 28 日から治験薬の投与が開始され、9 日間 (17 回) 投与された。基礎疾患・合併症として、糖尿病、白内障、高血圧症、両腎結石症、右膝関節痛及び腎盂腎炎を有していた。

投与前に 37.8°C あった体温は、投与終了時には 36.7°C となった。投与前に認められた悪寒、戦慄は投与 1 日後に消失した。白血球数は投与前 14300/mm³、投与終了時 5900/mm³ と改善した。臨床症状、検査所見などの推移から、臨床効果は有効と判定された。

投与前の血液培養で *E. coli* が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220207	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (°C)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)	
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	糖尿病 (軽度) 白内障 (軽度) 高血圧症 (軽度) 両腎結石症 (軽度) 右膝関節痛 (軽度) 腎盂腎炎 (中等度)	投与前	37.8	14300	94	26	
重症度	中等症		3 日後	37.2	13500	84	26	
性別	女		7 日後	36.8	5900	68	19	
年齢	79 歳		終了時	36.7	5900	65	20	
体重	73.5 kg		原因菌名		E. coli			
投与期間 (回数)	9 日 (17 回)		MIC (μg/mL)		≤ 0.025			
総投与量	17 g		菌の消長		消失			
治験薬投与 直前の抗菌薬	無		臨床効果		有効			
併用薬剤	有		細菌学的効果		消失			
併用療法	有							

a) 泌尿器感染由来

(4) 症例番号 3220503

本患者は20■年3月10日に39°Cの発熱があり、咳嗽や痰は認めなかったが、食欲低下もあったため3月11日に他院を受診した。インフルエンザは否定されたが、白血球数が23700/mm³と高値であったため、治験実施医療機関を紹介された。SIRSの基準を満たし、呼吸器感染(肺炎)由来の敗血症と診断された。3月11日から治験薬の投与が開始され、11日間(20回)投与された。基礎疾患・合併症として、胃腸炎、腰痛、不眠症及び肺炎を有していた。

投与前に39.1°Cあった体温は、投与3日後には37.5°Cとなった。投与前に認められた倦怠感は投与7日後に消失した。白血球数は投与前26900/mm³、投与終了時4300/mm³、CRPは投与前14.11 mg/dL、投与終了時0.18 mg/dLと改善した。臨床症状、検査所見などの推移から、臨床効果は著効と判定された。

投与前の血液培養で*S. pneumoniae* (PSSP)が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220503	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (°C)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	胃腸炎(軽度) 腰痛(軽度) 不眠症(軽度) 肺炎(重度)	投与前	39.1	26900	120	26
重症度	重症		3日後	37.5	7900	86	24
性別	女		7日後	37.0	3900	80	24
年齢	77歳		終了時	37.0	4300	83	22
体重	33.6 kg		原因菌名	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)			
投与期間(回数)	11日(20回)		MIC(μg/mL)	1.56			
総投与量	20 g		菌の消長	消失			
治験薬投与 直前の抗菌薬	無		臨床効果	著効			
併用薬剤	有		細菌学的効果	消失			
併用療法	無						

a) 呼吸器感染由来

(5) 症例番号 3220505

本患者は20■年5月8日～17日、腎盂腎炎疑いで他院へ入院していた。退院後も右大腿痛があり、歩行困難であった。6月1日頃から発熱、食欲低下があり、右大腿痛が増強した。6月3日に他院を受診し、治験実施医療機関を紹介され、SIRSの基準を満たし、腸腰筋膿瘍及び腰椎椎間板炎由来の敗血症と診断された。6月3日から治験薬の投与を開始し、15日間(28回)投与された。基礎疾患・合併症として、胃炎、慢性便秘症、右下肢内出血斑、不眠症、高脂血症、高血圧症、腎機能異常、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、腰椎椎間板炎及び腸腰筋膿瘍を有していた。

投与前に38.4℃あった体温は投与3日後に37.2℃、投与終了時には37.3℃であった。白血球数は投与前15900/mm³、投与6日後(7日後)9000/mm³、投与終了時には12200/mm³であった。CRPは投与前23.04 mg/dL、投与終了時2.55 mg/dLと改善した。20■年6月4日(治験薬投与1日後)と20■年6月17日(治験薬投与終了時)の後腹膜腔のMRI所見を比較したところ、腸腰筋膿瘍の画像上の縮小を認め、全身状態、右大腿痛についても改善を認めた。本剤15日間投与の後、1日空けて再度発熱があり抗菌薬が投与されている。本症例は、腸腰筋膿瘍及び腰椎椎間板炎由来の敗血症であり、画像診断における改善度、臨床症状・臨床検査値の推移などから総合的に臨床効果を判断した結果、臨床効果は有効と判定された。

投与前の血液培養で*E. coli*が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220505	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (℃)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	胃炎(軽度) 慢性便秘症(軽度) 右下肢内出血斑(軽度) 不眠症(軽度) 高脂血症(中等度) 高血圧症(中等度) 腎機能異常(中等度) 慢性関節リウマチ(中等度) 骨粗鬆症(中等度) 腰椎椎間板炎(重度) 腸腰筋膿瘍(重度)	投与前	38.4	15900	92	16
重症度	重症		3日後	37.2	9400	85	21
性別	女		7日後	37.4	9000	92	18
年齢	71歳		終了時	37.3	12200	102	19
体重	44 kg		原因菌名	<i>E. coli</i>			
投与期間(回数)	15日(28回)		MIC(μg/mL)	0.05			
総投与量	28 g		菌の消長	消失			
治験薬投与 直前の抗菌薬	無		臨床効果	有効			
併用薬剤	有		細菌学的効果	消失			
併用療法	有						

a) 腸腰筋膿瘍、腰椎椎間板炎由来

(6) 症例番号 3220702

本患者は前立腺生検を2019年4月10日に予定していたため、4月9日から治験実施医療機関に入院していたが、4月9日の夜に38.9℃の発熱が出現したため、生検を中止した。4月10日にも発熱が継続していた。SIRSの基準を満たし、泌尿器感染（急性前立腺炎）由来の敗血症と診断された。4月10日から治験薬の投与が開始され、8日間（15回）投与された。基礎疾患・合併症として、左尿管結石、前立腺肥大症及び急性前立腺炎を有していた。

投与前に39.3℃あった体温は、投与3日後には37.2℃となった。白血球数は投与前11500/mm³、投与終了時6500/mm³、CRPは投与前9.1 mg/dL、投与終了時0.6 mg/dLと改善した。臨床症状、検査所見などの推移から、臨床効果は著効と判定された。

投与前の血液培養で *S. epidermidis* が検出されたが、投与終了時には消失したことから、細菌学的効果は消失と判定された。

症例番号	3220702	基礎疾患・合併症 (感染症に及ぼす 影響の程度)	経過	最高 体温 (℃)	白血 球数 (/mm ³)	脈拍 (回/分)	呼吸数 (回/分)
感染症診断名	敗血症 ^{a)}	左尿管結石（軽度） 前立腺肥大症（軽度） 急性前立腺炎（重度）	投与前	39.3	11500	98	26
重症度	中等症		3日後	37.2	7400	81	22
性別	男		7日後	36.9	6500	81	20
年齢	62歳		終了時	36.5	6500	69	21
体重	61 kg		原因菌名		<i>S. epidermidis</i>		
投与期間(回数)	8日(15回)		MIC (μg/mL)		0.20		
総投与量	15 g		菌の消長		消失		
治験薬投与 直前の抗菌薬	無		臨床効果		著効		
併用薬剤	有		細菌学的効果		消失		
併用療法	有						

a) 泌尿器感染由来

5. 高用量肺炎試験の概要

試験名：T-3762 の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験

ーオープンラベル多施設共同試験ー

5.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	細菌性肺炎に対する T-3762 の有効性及び安全性を、1 回 1000 mg、1 日 2 回、最長 14 日間投与によるオープンラベル多施設共同試験で検討する。また、血清中薬物濃度を測定し、PK と有効性及び安全性との関係を検討する。
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験
治験方法	<p>T-3762 注射液 [500] を 1 回 200 mL (パズフロキサシンとして 1000 mg)、朝、夕 1 日 2 回 60 分間 (± 10 分) で点滴静注した。なお、最短投与間隔は 8 時間とした。</p> <p>投与期間は、最長 14 日間 (28 回投与) 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。</p> <p>[用法・用量の設定根拠]</p> <p>ニューキノロン系抗菌薬の臨床効果は AUC/MIC, C_{\max}/MIC に相関する。本剤が使用される機会の多い重症・難治性の感染症にも確実に対応するために AUC/MIC, C_{\max}/MIC を増加させることを目的として、投与量を増やすこととした。臨床第 I 相試験での 1500 mg 単回投与時の結果から推定した、1 回 1500 mg、1 日 2 回投与 (1 日投与量 3000 mg) の AUC は、成熟イヌでの関節毒性最小発現量 (30 mg/kg) 投与時の AUC を超えると推測したことから、1 日投与量を 2000 mg に増量することとした。</p> <p>臨床第 I 相試験の 1000、1500 及び 2000 mg 単回投与時に、AUC では用量に対する線形性は認められず、2000 mg 単回投与時には排泄の飽和が生じている可能性が考えられた。1 日投与量 2000 mg の場合、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与では、1 日 1 回投与でより高い AUC を示し、1 日 1 回投与の AUC は成熟イヌでの関節毒性最小発現量 (30 mg/kg) 投与時の AUC にほぼ相当する。また、1 回 2000 mg、1 日 1 回投与にすることで C_{\max} が増加し、C_{\max} に相関する中枢神経や心機能への影響、及び 1 回投与の電解質量の増加による循環器への影響のリスクが高まることが懸念される。</p> <p>以上より、臨床第 I 相試験で忍容性が確認された 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与を設定した。</p>
投与期間	最長 14 日間 (28 回)

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	<p>(1) 選択基準: 以下の基準を満たす 20 歳以上の細菌性肺炎の入院患者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 細菌性肺炎を発症又は発症を疑う入院患者 (院内肺炎*を含む) *: 入院 48 時間以降に発症した肺炎 2) 治験薬投与開始前 (投与開始前 48 時間以内) に以下の a), b) の基準を満たすこと <ol style="list-style-type: none"> a) 胸部 X 線 (必須), 胸部 CT 検査などの画像診断で, 急性に新たに出現した浸潤影が認められること b) 下記の 4 項目中 2 項目以上を満たすこと <ol style="list-style-type: none"> i) 発熱 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) (腋窩) ii) 咳嗽, 喀痰 (膿性又は膿粘性), 胸痛, 呼吸困難などの呼吸器症状 iii) 湿性ラ音 iv) 喀痰などの臨床検体から原因菌が確認されたものか, 確認される可能性の高い良質の検体が得られるもの 3) 肺炎の重症度が中等症以上の患者 日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」に従い, 重症度を判定する。 4) 本人又は代諾者から文書同意取得可能な患者 <p>(2) 除外基準: 以下の基準に該当する患者を除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験の進行, 治験薬の安全性及び有効性の判定が困難な基礎疾患・合併症を有する患者 (例えばコントロール不能な糖尿病, 進行性又は末期の癌などを有する患者) 2) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者 3) 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬 (内服又は注射) が投与された患者 ただし, 3 日間以上の投与*により臨床症状, 胸部 X 線所見, 臨床検査値の推移などから効果が無効と判断された患者は投与可とする。 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 回でも投与された場合は, 効果に関わらず投与不可とする。 *: 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 4) 原因菌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 (例えば抗酸菌, 真菌, ウイルスなど) 5) レジオネラ尿中抗原検査が陽性の患者 6) 2005 年以降の T-3762 における治験への参加歴がある患者 7) 本感染エピソードに対しパズフロキサシンが既に投与された患者 8) 妊娠している患者, 治験期間内に妊娠を希望している又は妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準のつづき	<p>9) 重度の心・肝又は腎機能障害を有する患者 (心機能では心筋梗塞の新鮮例又はうっ血性心不全の患者など, 肝機能では ALT, AST, 総ビリルビンのいずれかが正常値上限の 3 倍以上の患者, 腎機能では血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の患者)</p> <p>10) 痙攣又はてんかんの既往のある患者, 又は抗てんかん薬を使用している患者</p> <p>11) 治験薬投与前 90 日以内に他の治験に参加した患者</p>
患者数	<p>計画時:</p> <p>登録患者数: 120 名</p> <p>主要評価項目の評価可能患者数: 95 名以上</p> <p>ただし, 以下の患者の集積状況に応じて, 登録患者数を増減することとした。</p> <p>重症・難治性患者 15～20 名</p> <p>肺炎球菌が検出された患者 20～30 名</p> <p>解析時:</p> <p>組入れ患者数: 140 名</p> <p>FAS 採用患者数: 122 名</p> <p>PPS 採用患者数: 99 名</p> <p>安全性解析対象集団採用患者数: 140 名</p> <p>PK 解析対象集団採用患者数: 131 名</p> <p>PK/PD 解析対象集団採用患者数: 50 名</p> <p>[患者数の設定根拠]</p> <p>T-3762 500 mg 1 日 2 回の細菌性肺炎に対する臨床第 III 相比較試験において, 臨床効果 (有効率) は 90.5% (76/84 名) であったことから, 本剤 1000 mg 1 日 2 回の有効率は重症例の組入れが増えることを考慮し 90%程度であると期待される。中等症以上の細菌性肺炎に対する本剤の期待有効率を 90%としたとき, 期待有効率の 95%信頼区間が 90±8%に収まるために必要な患者数は 95 名と算出される。総集積患者数の 80%が有効性の解析対象となると想定し, 120 名を目標患者数とした。また, 治験実施計画書で規定する重症・難治性の肺炎 15～20 名, 肺炎球菌性肺炎 20～30 名を確保することで, その有効性を全患者において実施する PK/PD から裏付けし, 確認できると考えたため。</p>
被験薬の用量及び投与方法, 製造番号	<p>(1) 被験薬: T-3762 注射液 [500]</p> <p>(2) 含有量: 1 袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンとして 500 mg (パズフロキサシンメシル酸塩 651.0 mg) を含有する。</p> <p>(3) 用量及び投与方法:</p> <p>T-3762 注射液 [500] を 1 回 200 mL (パズフロキサシンとして 1000 mg), 朝, 夕 1 日 2 回 60 分間 (±10 分) で点滴静注した。なお, 最短投与間隔は 8 時間とした。</p> <p>(4) 製造番号: C*, D*</p>

* 新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内容				
評価基準	(1) 有効性：				
	1) 主要評価項目：投与終了時（中止時）の臨床効果				
	治験責任医師又は治験分担医師は投与3日後, 投与終了時（中止時）及び投与終了7日後の臨床効果を「有効性の判定基準」の表を参考として、臨床症状、検査所見の推移を加味し、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。				
	有効性の判定基準				
	項目	有 効 (下記4項目中3項目以上満足)	無 効	判定不能	
	体温	< 37℃ に低下	有効の基準を満たさないもの	各 項 目 の 判 定 不 可 能 な も の	
	胸部X線所見	浸潤陰影が70%以下に低下			
	白血球数	< 9000/mm ³ に低下			
	CRP	前値の30%以下に低下			
	上記4項目中3項目以上を満たすもので、3項目のみを満たす場合は残る1つも増悪を認めないものを有効と判定する				
2) 副次評価項目					
a) 投与3日後及び投与終了7日後の臨床効果（有効率）					
b) 投与終了時（中止時）及び投与終了7日後の細菌学的効果及び菌の消長					
c) 肺炎球菌が検出された患者における投与3日後、投与終了時（中止時）及び投与終了7日後の臨床効果（有効率）					
d) 肺炎球菌が検出された患者における投与終了時（中止時）及び投与終了7日後の細菌学的効果及び菌の消長					
(2) 安全性：有害事象の発現頻度と種類					
治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を、「有害事象の程度の判定基準」、「有害事象の因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判定した。					
なお、治験薬との因果関係が1, 2, 3のものを副作用とした。					
有害事象の程度の判定基準（日本化学療法学会副作用判定基準 1995年9月）					
異常反応に対する処置 試験薬剤の投与		無	有		
			1	2	3
継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度
中止	患者の判断	軽度 ^{a)}	中等度	中等度	重度
	医師の判断	中等度	中等度	中等度	重度
1. 治療期間3日以内（健胃散など）					
2. 治療期間4日以上、抗ヒスタミン剤、制吐剤、止痢剤など					
3. 生死にかかわる重篤な場合、投与中止後も長期間にわたり症状、所見、異常値の改善が認められない場合					
a) 治験医師（主治医）の判断により中等度とすることもあり得る					

項目	内容										
評価基準の つづき	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>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する</td></tr><tr><td>2. 多分関係あり</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない</td></tr><tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない</td></tr><tr><td>4. 関係なし</td><td>例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない</td></tr></table>	分類	基準	1. 明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する	2. 多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない	3. 関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない	4. 関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない
	分類	基準									
	1. 明らかに関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、再投与後、当該有害事象が再発現する									
	2. 多分関係あり	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱し、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない									
	3. 関係あるかもしれない	例えば、治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の罹病中の疾患、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない									
4. 関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない										
(3) PK 及び PK/PD :											
1) PK 解析対象集団における評価項目											
a) AUC, C _{max} の分布											
b) AUC, C _{max} と有害事象との関係											
2) PK/PD 解析対象集団における評価項目											
a) AUC/MIC, C _{max} /MIC の分布											
b) AUC/MIC, C _{max} /MIC と臨床効果 (有効率) 及び菌の消長との関係											
c) 肺炎球菌が検出された患者における AUC/MIC, C _{max} /MIC と臨床効果 (有効率) 及び菌の消長との関係											

項目	内容
統計方法	<p>(1) 有効性の解析</p> <p>1) 主要評価項目の解析 PPS を対象として投与終了時 (中止時) の臨床効果 (有効率) 及びその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>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。</p> <p>a) 投与 3 日後及び投与終了 7 日後の臨床効果 (有効率) 及びその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>b) 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果 (消失率), 菌の消長 (菌の消失率) 及びそれぞれの 95%信頼区間を算出した。</p> <p>c) 肺炎球菌が検出された患者の投与 3 日後, 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の臨床効果 (有効率) 及びその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>d) 肺炎球菌が検出された患者の投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果 (消失率) と菌の消長 (菌の消失率) 及びそれぞれの 95%信頼区間を算出した。</p> <p>(2) 安全性の解析 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。</p> <p>1) 有害事象の発現率を算出した。</p> <p>2) 有害事象の MedDRA/J SOC 別, MedDRA/J PT 別の発現頻度の表を作成した。</p> <p>3) 検査項目ごとの臨床検査値の経時的な変動を検討した。</p> <p>(3) PK の解析 PK 解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。</p> <p>1) AUC, C_{\max} の分布を示した。</p> <p>2) AUC, C_{\max} と有害事象との関係を検討した。</p> <p>PK/PD 解析対象集団において、以下の解析を実施した。</p> <p>1) AUC/MIC, C_{\max}/MIC の分布を示した。</p> <p>2) AUC/MIC, C_{\max}/MIC と臨床効果 (有効率) 及び菌の消長との関係を検討した。</p> <p>3) 肺炎球菌が検出された患者における AUC/MIC, C_{\max}/MIC と臨床効果 (有効率) 及び菌の消長との関係を検討した。</p>
治験期間	<p>間</p> <p>最初の患者の同意取得日：20 年 月 日</p> <p>最後の患者の検査・観察終了日：20 年 月 日</p>
治験実施 医療機関	<p>他計 38 施設</p>

5.2 試験成績

5.2.1 対象患者

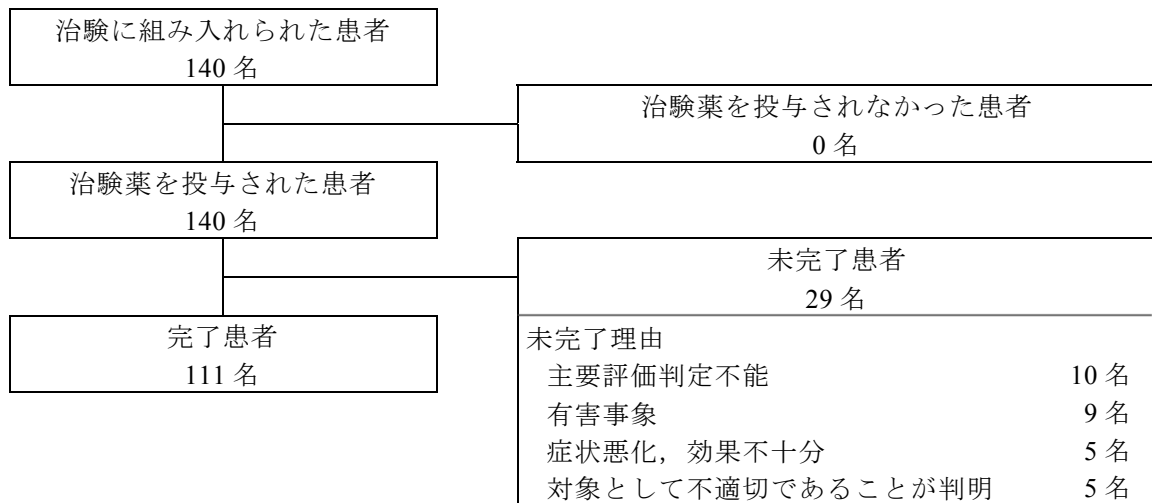
(1) 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

試験に組み入れられた患者 140 名すべてに試験薬が投与された。

完了患者は 111 名，未完了患者は 29 名であった。未完了理由の内訳は「主要評価判定不能」が 10 名，「有害事象」が 9 名，「症状悪化，効果不十分」及び「対象として不適切であることが判明」が各 5 名であった。

図 2.7.6.5-1 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 2.7.6.5-2 に示した。

本項以降、「PK 解析対象集団」及び「PK/PD 解析対象集団」をそれぞれ「PK 集団」及び「PK/PD 集団」と記載した。

1) 対象外疾患

「マイコプラズマ肺炎」4 名、「胸膜炎」3 名、「間質性肺炎」2 名、「肺アスペルギルス症」、「気管支拡張症」、「肺化膿症」、「BOOP」、「好酸球性肺炎」、「非結核性抗酸菌症」、「細菌性肺炎及び肺化膿症」、「細菌性肺炎+非定型抗酸菌性胸膜炎」及び「気管支拡張症+細菌性肺炎」各 1 名の計 18 名が該当した。取扱いは、FAS、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。

2) 選択基準違反

「感染症重症度；軽症」6 名、「明確な浸潤影なし」1 名が該当した。取扱いは、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。

3) 除外基準違反

「有効性及び安全性評価困難な基礎疾患・合併症あり」2 名が該当した。取扱いは、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。

4) 併用薬剤・併用療法違反

「NSAIDs, 消炎酵素薬連用」4 名、「ステロイド減量」2 名、「ステロイド投与経路変更」1 名が該当した。取扱いは、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。

5) 主要評価項目の判定を行うことが不可能な観察又は実施時期・期間の不備

「規定投与回数不足」9 名が該当した。取扱いは、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。

6) その他の治験実施計画書違反

「薬物濃度測定用採血未実施」7 名が該当した。取扱いは、PK 集団及び PK/PD 集団不採用とした。

7) 他の採否に関わる項目

「原因菌未検出」67 名、「主要評価判定不能」29 名、「感受性未測定」4 名、「薬物濃度用の検体として不適切」2 名が該当した。「原因菌未検出」及び「感受性未測定」の取扱いは、PK/PD 集団不採用とした。「主要評価判定不能」の取扱いは、PPS 及び PK/PD 集団不採用とした。「薬物濃度用の検体として不適切」の取扱いは、PK 集団及び PK/PD 集団不採用とした。

表 2.7.6.5-2 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	安全性*	PK†	PK/PD‡	
b	肺アスペルギルス症	×	×	○	○	×	3330201
	胸膜炎	×	×	○	○	×	3330601, 3330603, 3330705
	マイコプラズマ肺炎	×	×	○	○	×	3330701, 3330901, 3331204, 3332908
	気管支拡張症	×	×	○	○	×	3330805
	肺化膿症	×	×	○	○	×	3332702
	BOOP	×	×	○	○	×	3331102
	好酸球性肺炎	×	×	○	○	×	3332501
	間質性肺炎	×	×	○	○	×	3332704, 3333801
	非結核性抗酸菌症	×	×	○	○	×	3332505
	細菌性肺炎及び肺化膿症	×	×	○	○	×	3330905
	細菌性肺炎+非定型抗酸菌性胸膜炎	×	×	○	○	×	3331803
	気管支拡張症+細菌性肺炎	×	×	○	○	×	3333401
c	感染症重症度；軽症	○	×	○	○	×	3330702, 3330703, 3330801, 3331201, 3331705, 3332904
	明確な浸潤影なし	○	×	○	○	×	3331704
d	有効性及び安全性評価困難な基礎疾患・合併症あり	○	×	○	○	×	3331307, 3333101
g	ステロイド減量	○	×	○	○	×	3331104, 3331305
	ステロイド投与経路変更	○	×	○	○	×	3330805
	NSAIDs, 消炎酵素薬連用	○	×	○	○	×	3331601, 3332601, 3332701, 3333002
h	規定投与回数不足	○	×	○	○	×	3330708, 3331101, 3331307, 3331904, 3332202, 3332504, 3332907, 3333001, 3333101
j	薬物濃度測定用採血未実施	○	○	○	×	×	3330708, 3331101, 3331102, 3331307, 3331904, 3331905, 3332907
k	主要評価判定不能	○	×	○	○	×	3330201, 3330601, 3330603, 3330701, 3330705, 3330708, 3330805, 3330901, 3330905, 3331101, 3331102, 3331204, 3331307, 3331601, 3331803, 3331904, 3332202, 3332501, 3332504, 3332505, 3332702, 3332704, 3332907, 3332908, 3333001, 3333101, 3333301, 3333401, 3333801
	薬物濃度用の検体として不適切	○	○	○	×	×	3331501, 3333001
	感受性未測定	○	○	○	○	×	3330305, 3330711, 3333205, 3333501

対象：治験に組み入れられた患者

1/2

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 併用薬剤・併用療法違反, h 主要評価項目の判定を行うことが不可能な観察又は実施時期・期間の不備,

i 経過観察の未実施 (全く行われていないもの), j その他の治験実施計画書違反, k 他の採否に係わる項目

○ 採用, × 不採用

* 安全性解析対象集団

† PK 集団

‡ PK/PD 集団

BOOP：閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans)

表 2.7.6.5-2 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	安全性*	PK†	PK/PD‡	
k	原因菌未検出	○	○	○	○	×	3330301, 3330302, 3330303, 3330304, 3330401, 3330403, 3330404, 3330501, 3330601, 3330602, 3330603, 3330604, 3330605, 3330701, 3330702, 3330703, 3330705, 3330706, 3330709, 3330712, 3330801, 3330901, 3331004, 3331007, 3331102, 3331202, 3331204, 3331301, 3331302, 3331304, 3331402, 3331601, 3331703, 3331704, 3331706, 3331803, 3331806, 3331901, 3331902, 3331904, 3332001, 3332303, 3332401, 3332402, 3332403, 3332404, 3332501, 3332504, 3332505, 3332601, 3332702, 3332703, 3332704, 3332905, 3332906, 3332908, 3333101, 3333103, 3333201, 3333203, 3333206, 3333207, 3333301, 3333401, 3333402, 3333403, 3333503

対象：治験に組み入れられた患者

2/2

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 併用薬剤・併用療法違反, h 主要評価項目の判定を行うことが不可能な観察又は実施時期・期間の不備,

i 経過観察の未実施 (全く行われていないもの), j その他の治験実施計画書違反, k 他の採否に係わる項目

○ 採用, × 不採用

* 安全性解析対象集団

† PK 集団

‡ PK/PD 集団

(3) 解析対象集団

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.5-2 に, 安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.5-3 に示した。

FAS は, 治験薬を投与された患者 140 名のうち, 対象外疾患 18 名を除外した 122 名とした。

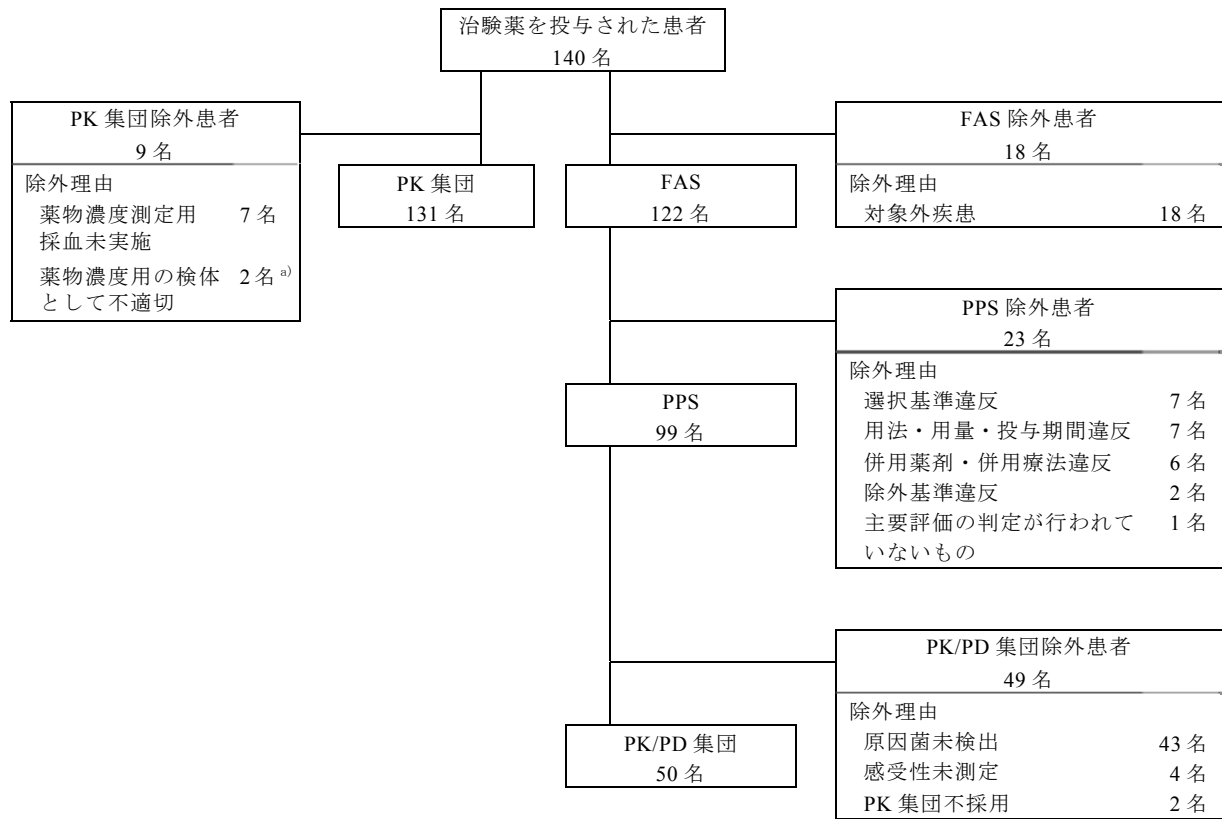
PPS は, FAS のうち, 選択基準違反 7 名, 用法・用量・投与期間違反 7 名, 併用薬剤・併用療法違反 6 名, 除外基準違反 2 名及び主要評価の判定が行われていないもの 1 名の計 23 名を除外した 99 名とした。

安全性解析対象集団は, 治験薬を投与されたすべての患者である 140 名とした。

PK 集団は, 治験薬を投与された患者 140 名のうち, 薬物濃度測定用採血未実施 7 名, 薬物濃度用の検体として不適切 2 名の計 9 名を除外した 131 名とした。

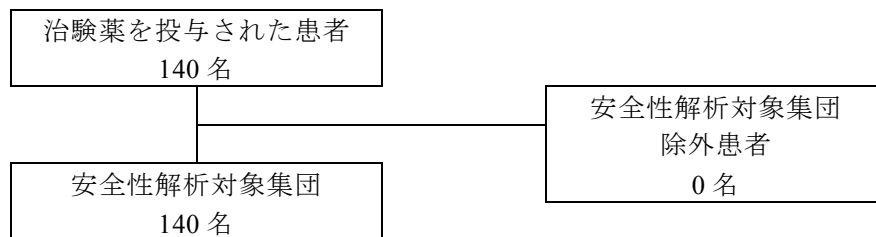
また, PK/PD 集団は, PPS のうち, 原因菌未検出 43 名, 感受性未測定 4 名, PK 集団不採用 2 名の計 49 名を除外した 50 名とした。

図 2.7.6.5-2 有効性解析対象集団の構成



a) 「薬物濃度用の検体として不適切」2 名の内訳は、測定した薬物濃度すべてが外れ値であった患者 1 名 (症例番号 3331501) と点滴中に中止し、全量投与されずに採血された患者 1 名 (症例番号 3333001) であった。

図 2.7.6.5-3 安全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 2.7.6.5-3 に、安全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 2.7.6.5-4 に、PK 集団及び PK/PD 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5 に示した。

1) FAS 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS では、男性 76.8% (76/99 名), 女性 23.2% (23/99 名), 年齢の平均±標準偏差は 69.0±14.8 歳で, 65 歳未満が 26.3% (26/99 名), 65 歳以上の高齢者が 73.7% (73/99 名), 85 歳以上が 11.1% (11/99 名) であった。市中肺炎が 98.0% (97/99 名), 院内肺炎が 2.0% (2/99 名) で, 感染症重症度は重症が 11.1% (11/99 名), 中等症が 88.9% (88/99 名) であった。重症・難治性が 16.2% (16/99 名), 重症・難治性以外が 83.8% (83/99 名), 基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度は軽度が 52.5% (52/99 名), 中等度が 26.3% (26/99 名), 重度が 6.1% (6/99 名) であった。治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬投与が「あり」の患者は 15.2% (15/99 名), 治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤が「あり」の患者は 88.9% (88/99 名), 併用療法が「あり」の患者は 45.5% (45/99 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。

2) 安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団では, 男性 73.6% (103/140 名), 女性 26.4% (37/140 名), 年齢の平均±標準偏差は 69.2±14.8 歳で, 65 歳未満が 25.7% (36/140 名), 65 歳以上の高齢者が 74.3% (104/140 名), 85 歳以上が 11.4% (16/140 名) であった。感染症重症度は重症が 10.0% (14/140 名), 中等症が 85.7% (120/140 名), 軽度が 4.3% (6/140 名) であった。また, 基礎疾患・合併症が「あり」の患者は 85.7% (120/140 名), 治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤が「あり」の患者は 85.7% (120/140 名), 併用療法が「あり」の患者は 47.1% (66/140 名) であった。

3) PK 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

PK 集団では, 男性 74.8% (98/131 名), 女性 25.2% (33/131 名), 年齢の平均±標準偏差は 68.6±14.9 歳, 体重の平均±標準偏差は 54.2±11.8 kg であった。クレアチニンクリアランスの平均±標準偏差は 66.6±25.4 mL/min で, 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満が 26.7% (35/131 名), 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満が 48.9% (64/131 名), 80 mL/min 以上が 24.4% (32/131 名) であった。

4) PK/PD 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

PK/PD 集団では, 男性 80.0% (40/50 名), 女性 20.0% (10/50 名), 年齢の平均±標準偏差は 70.9±13.4 歳, 体重の平均±標準偏差は 55.1±12.5 kg であった。クレアチニンクリアランスの平均±標準偏差は 65.0±26.7 mL/min で, 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満が 34.0% (17/50 名), 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満が 48.0% (24/50 名), 80 mL/min 以上が 18.0% (9/50 名) であった。

表 2.7.6.5-3 FAS 及び PPS 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	FAS N=122	PPS N=99
性別	男 女	91 (74.6) 31 (25.4)	76 (76.8) 23 (23.2)
年齢 (歳)	20 未満	0 (0)	0 (0)
	20 以上 30 未満	1 (0.8)	1 (1.0)
	30 以上 40 未満	7 (5.7)	7 (7.1)
	40 以上 50 未満	4 (3.3)	3 (3.0)
	50 以上 60 未満	12 (9.8)	9 (9.1)
	60 以上 70 未満	22 (18.0)	20 (20.2)
	70 以上	76 (62.3)	59 (59.6)
	65 未満	31 (25.4)	26 (26.3)
	65 以上	91 (74.6)	73 (73.7)
	75 未満	71 (58.2)	60 (60.6)
	75 以上	51 (41.8)	39 (39.4)
	85 未満	106 (86.9)	88 (88.9)
	85 以上	16 (13.1)	11 (11.1)
	平均	69.9	69.0
	標準偏差	14.6	14.8
体重 (kg)	40 未満	11 (9.0)	6 (6.1)
	40 以上 50 未満	38 (31.1)	32 (32.3)
	50 以上 60 未満	31 (25.4)	24 (24.2)
	60 以上 70 未満	27 (22.1)	24 (24.2)
	70 以上	15 (12.3)	13 (13.1)
	平均	54.4	54.9
	標準偏差	11.7	11.5
	中央値	53.1	53.9
	最小値	31	31
	最大値	96.2	96.2
感染症診断名	細菌性肺炎 (市中)	118 (96.7)	97 (98.0)
	細菌性肺炎 (院内)	4 (3.3)	2 (2.0)
感染症重症度	軽症	6 (4.9)	–
	中等症	104 (85.2)	88 (88.9)
	重症	12 (9.8)	11 (11.1)
重症・難治性	重症・難治性	20 (16.4)	16 (16.2)
	重症・難治性以外	102 (83.6)	83 (83.8)
基礎疾患・合併症	なし	16 (13.1)	15 (15.2)
	あり	106 (86.9)	84 (84.8)
	軽度 ^{a)}	61 (50.0)	52 (52.5)
	中等度 ^{a)}	36 (29.5)	26 (26.3)
	重度 ^{a)}	9 (7.4)	6 (6.1)
既往歴	なし	72 (59.0)	61 (61.6)
	あり	50 (41.0)	38 (38.4)
薬剤アレルギー既往歴	なし	115 (94.3)	94 (94.9)
	あり	7 (5.7)	5 (5.1)

患者数 (構成割合%)

1/2

a) 基礎疾患・合併症が感染症に及ぼす影響の程度。複数ある場合は最も重い程度を採用する。

b) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

表 2.7.6.5-3 FAS 及び PPS 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	FAS N=122	PPS N=99
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし あり	110 (90.2) 12 (9.8)	91 (91.9) 8 (8.1)
治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬投与	なし あり	103 (84.4) 19 (15.6)	84 (84.8) 15 (15.2)
治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤 ^{b)}	なし あり	15 (12.3) 107 (87.7)	11 (11.1) 88 (88.9)
治験薬投与開始日に用いられた併用療法 ^{b)}	なし あり	64 (52.5) 58 (47.5)	54 (54.5) 45 (45.5)
最高体温 (°C)	37 未満	9 (7.4)	8 (8.1)
	37 以上 38 未満	40 (32.8)	30 (30.3)
	38 以上 39 未満	41 (33.6)	35 (35.4)
	39 以上	32 (26.2)	26 (26.3)
	平均	38.3	38.3
	標準偏差	0.9	0.9
	中央値	38.1	38.1
胸部 X 線点数	最小値	36.4	36.4
	最大値	40.6	40.6
	4 未満	50 (41.0)	37 (37.4)
	4 以上 6 未満	47 (38.5)	41 (41.4)
	6 以上	24 (19.7)	21 (21.2)
	判定不能	1 (0.8)	0 (0)
	平均	3.9	4.0
CRP (mg/dL)	標準偏差	1.8	1.7
	中央値	4.0	4.0
	最小値	0	1
	最大値	8	8
	10 未満	31 (25.4)	16 (16.2)
	10 以上 20 未満	56 (45.9)	49 (49.5)
	20 以上	35 (28.7)	34 (34.3)
白血球数 (/mm ³)	平均	15.7	17.3
	標準偏差	8.5	8.0
	中央値	13.9	15.7
	最小値	0.05	1.44
	最大値	36.53	36.53
	10000 未満	37 (30.3)	30 (30.3)
	10000 以上 20000 未満	72 (59.0)	59 (59.6)
	20000 以上	13 (10.7)	10 (10.1)
	平均	12582	12599
	標準偏差	5069	4937
	中央値	11830	12000
	最小値	2700	3740
	最大値	24800	24800

患者数 (構成割合%)

2/2

a) 基礎疾患・合併症が感染症に及ぼす影響の程度。複数ある場合は最も重い程度を採用する。

b) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

表 2.7.6.5-4 安全性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	安全性解析対象集団 N=140
性別	男 女	103 (73.6) 37 (26.4)
年齢 (歳)	20 未満 20 以上 30 未満 30 以上 40 未満 40 以上 50 未満 50 以上 60 未満 60 以上 70 未満 70 以上 65 未満 65 以上 75 未満 75 以上 85 未満 85 以上 平均 標準偏差 中央値 最小値 最大値	0 (0) 2 (1.4) 8 (5.7) 5 (3.6) 13 (9.3) 30 (21.4) 82 (58.6) 36 (25.7) 104 (74.3) 84 (60.0) 56 (40.0) 124 (88.6) 16 (11.4) 69.2 14.8 72.0 25 94
体重 (kg)	40 未満 40 以上 50 未満 50 以上 60 未満 60 以上 70 未満 70 以上 平均 標準偏差 中央値 最小値 最大値	15 (10.7) 43 (30.7) 36 (25.7) 31 (22.1) 15 (10.7) 53.8 11.7 52.4 26 96.2
感染症重症度	軽症 中等症 重症	6 (4.3) 120 (85.7) 14 (10.0)
基礎疾患・合併症	なし あり	20 (14.3) 120 (85.7)
既往歴	なし あり	86 (61.4) 54 (38.6)
薬剤アレルギー既往歴	なし あり	133 (95.0) 7 (5.0)
薬剤以外のアレルギー既往歴	なし あり	127 (90.7) 13 (9.3)
治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤 ^{a)}	なし あり	20 (14.3) 120 (85.7)
治験薬投与開始日に用いられた併用療法 ^{a)}	なし あり	74 (52.9) 66 (47.1)

患者数 (構成割合%)

a) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

表 2.7.6.5-5 PK 集団及び PK/PD 集団の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	PK 集団 131 名	PK/PD 集団 50 名
性別	男 女	98 (74.8) 33 (25.2)	40 (80.0) 10 (20.0)
年齢 (歳)	65 未満	36 (27.5)	8 (16.0)
	65 以上 75 未満	44 (33.6)	22 (44.0)
	75 以上 85 未満	37 (28.2)	14 (28.0)
	85 以上	14 (10.7)	6 (12.0)
	平均±標準偏差	68.6±14.9	70.9±13.4
	中央値 最小値-最大値	72.0 25-94	73.0 25-94
体重 (kg)	40 未満	13 (9.9)	3 (6.0)
	40 以上 60 未満	73 (55.7)	28 (56.0)
	60 以上 80 未満	43 (32.8)	18 (36.0)
	80 以上	2 (1.5)	1 (2.0)
	平均±標準偏差	54.2±11.8	55.1±12.5
	中央値 最小値-最大値	52.7 26-96.2	52.5 32-96.2
CL _{cr} (mL/min)	20 以上 50 未満	35 (26.7)	17 (34.0)
	20 以上 30 未満	6 (4.6)	1 (2.0)
	30 以上 40 未満	16 (12.2)	8 (16.0)
	40 以上 50 未満	13 (9.9)	8 (16.0)
	50 以上 80 未満	64 (48.9)	24 (48.0)
	80 以上	32 (24.4)	9 (18.0)
	平均±標準偏差	66.6±25.4	65.0±26.7
	中央値 最小値-最大値	62.8 23.7-146.4	61.0 29.6-146.4
感染症診断名	細菌性肺炎	114 (87.0)	50 (100)
	その他	17 (13.0) ^{a)}	—

患者数 (構成割合%)

a) その他の内訳：マイコプラズマ肺炎 (4 名), 胸膜炎 (3 名), 気管支拡張症 (2 名), 肺化膿症 (2 名), 間質性肺炎 (2 名), 肺アスペルギルス症 (1 名), 非定型抗酸菌性胸膜炎 (1 名), 非結核性抗酸菌症 (1 名), 好酸球性肺炎 (1 名)

(5) 原因菌の分布

FAS 及び PPS の原因菌の分布を表 2.7.6.5-6 に示した。

PPS では、原因菌が検出された患者は 56 名 (63 株)、検出されなかった患者は 43 名であった。原因菌が検出された患者 56 名のうち、単独菌感染患者は 50 名 (好気性グラム陽性菌 22 名、好気性グラム陰性菌 28 名)、複数菌感染患者は 6 名 (2 菌種感染 5 名、3 菌種感染 1 名) であった。

FAS では、原因菌が検出された患者は 69 名 (78 株)、検出されなかった患者は 53 名であった。

表 2.7.6.5-6 原因菌の分布

原因菌			FAS	PPS
原因菌なし			53	43
原因菌あり			69	56
単独菌感染	好気性	<i>S. aureus</i>	1	1
	グラム陽性菌	<i>S. pneumoniae</i>	25	21
	小計		26	22
	好気性	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	9	7
	グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	1	0
		<i>K. pneumoniae</i>	9	6
		<i>H. influenzae</i>	15	14
		<i>P. aeruginosa</i>	1	1
	小計		35	28
合計			61	50
複数菌感染	2 菌種		7	5
	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>		1	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1	1
	<i>S. agalactiae</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1	0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		3	3
	<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		1	0
	3 菌種		1	1
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	1
合計			8	6

(6) 原因菌に対する各抗菌薬の MIC 分布

PPS で検出された原因菌 63 株に対する各抗菌薬 (PZFX, CPFX, LVFX, CAZ, IPM, GM) の MIC 分布を表 2.7.6.5-7 に示した。

PZFX の MIC は $\leq 0.025 \sim 6.25$ $\mu\text{g/mL}$ であった。MIC₉₀ は PZFX 1.56 $\mu\text{g/mL}$, CPFX 0.78 $\mu\text{g/mL}$, LVFX 0.78 $\mu\text{g/mL}$, CAZ 6.25 $\mu\text{g/mL}$, IPM 1.56 $\mu\text{g/mL}$, GM 25 $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 2.7.6.5-7 原因菌に対する各抗菌薬の MIC 分布

薬剤名	分布	MIC ($\mu\text{g/mL}$)														MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
PZFX	頻度分布	27	1	1	1	0	8	16	1	1	0	0	0	0	0	1.56
	累積分布 ^{a)} (%)	48.2	50.0	51.8	53.6	53.6	67.9	96.4	98.2	100	100	100	100	100	100	
CPFX	頻度分布	26	2	0	4	8	12	3	1	0	0	0	0	0	0	0.78
	累積分布 ^{a)} (%)	46.4	50.0	50.0	57.1	71.4	92.9	98.2	100	100	100	100	100	100	100	
LVFX	頻度分布	22	7	2	1	9	13	0	0	2	0	0	0	0	0	0.78
	累積分布 ^{a)} (%)	39.3	51.8	55.4	57.1	73.2	96.4	96.4	96.4	100	100	100	100	100	100	
CAZ	頻度分布	1	8	9	13	5	1	4	6	5	4	0	0	0	0	6.25
	累積分布 ^{a)} (%)	1.8	16.1	32.1	55.4	64.3	66.1	73.2	83.9	92.9	100	100	100	100	100	
IPM	頻度分布	18	8	5	7	4	8	5	0	1	0	0	0	0	0	1.56
	累積分布 ^{a)} (%)	32.1	46.4	55.4	67.9	75.0	89.3	98.2	98.2	100	100	100	100	100	100	
GM	頻度分布	0	1	1	1	12	5	11	1	1	16	7	0	0	0	25
	累積分布 ^{a)} (%)	0	1.8	3.6	5.4	26.8	35.7	55.4	57.1	58.9	87.5	100	100	100	100	

対象菌株数：63 株

a) 累積分布=各 MIC 以下の菌株数/(対象菌株数-MIC 不明菌株数) $\times 100$

5.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価項目

PPS の投与終了時 (中止時) の臨床効果を表 2.7.6.5-8 に示した。

投与終了時 (中止時) の有効率は 81.8% (81/99 名), その 95%信頼区間は 72.8~88.9%であった。

表 2.7.6.5-8 投与終了時 (中止時) の臨床効果

対象患者数	有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
99	81	18	81.8	72.8~88.9

有効率=有効患者数/対象患者数×100

(2) 副次評価項目

1) 投与 3 日後及び投与終了 7 日後の臨床効果

PPS の投与 3 日後及び投与終了 7 日後の臨床効果を表 2.7.6.5-9 に示した。

投与 3 日後の有効率は 34.3% (34/99 名), その 95%信頼区間は 25.1~44.6%であった。また, 投与終了 7 日後の有効率は 79.2% (76/96 名), その 95%信頼区間は 69.7~86.8%であった。

表 2.7.6.5-9 投与 3 日後及び投与終了 7 日後の臨床効果

時期	対象患者数	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
投与 3 日後	99	34	65	0	34.3	25.1~44.6
投与終了 7 日後	99	76	20	3	79.2	69.7~86.8

有効率=有効患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

2) 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果及び菌の消長

a) 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果

PPS の投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果を表 2.7.6.5-10 に示した。

投与終了時 (中止時) の細菌学的効果の消失率は 96.4% (53/55 名), その 95%信頼区間は 87.5~99.6%であった。また, 投与終了 7 日後の細菌学的効果の消失率は 90.9% (40/44 名), その 95%信頼区間は 78.3~97.5%であった。

表 2.7.6.5-10 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の細菌学的効果

時期	対象患者数	消失	減少	一部消失	存続	判定不能	消失率 (%)	消失率の 95%信頼区間 (%)
投与終了時 (中止時)	99	53	0	0	2	44	96.4	87.5~99.6
投与終了 7 日後	99	40	0	2	2	55	90.9	78.3~97.5

消失率=消失患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

b) 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後の菌の消長

PPS の投与終了時 (中止時) の菌の消長を表 2.7.6.5-11 に、投与終了 7 日後の菌の消長を表 2.7.6.5-12 に示した。

原因菌 63 株の内訳は、*S. pneumoniae* 26 株、*H. influenzae* 17 株、*M. (B.) catarrhalis* 8 株、*K. pneumoniae* 7 株、*S. aureus* 3 株、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* 各 1 株であった。

投与終了時 (中止時) の菌消失率は、全体では 96.8% (60/62 株)、好気性グラム陽性菌では 100% (28/28 株)、好気性グラム陰性菌では 94.1% (32/34 株) であった。投与終了時 (中止時) に存続していた原因菌は、*M. (B.) catarrhalis* 及び *P. aeruginosa* 各 1 株であった。

また、投与終了 7 日後の菌消失率は、全体では 90.0% (45/50 株)、好気性グラム陽性菌では 90.5% (19/21 株)、好気性グラム陰性菌では 89.7% (26/29 株) であった。

表 2.7.6.5-11 投与終了時 (中止時) の菌の消長

原因菌		菌株数	消失	存続	判定 不能	菌消失率 (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
好気性 グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	3	3	0	0	3/3	—
	<i>S. pneumoniae</i>	26	25	0	1	100	86.3～100
	小計	29	28	0	1	100	87.7～100
好気性 グラム陰性菌	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	8	7	1	0	87.5	47.3～99.7
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0	1/1	—
	<i>K. pneumoniae</i>	7	7	0	0	100	59.0～100
	<i>H. influenzae</i>	17	17	0	0	100	80.5～100
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0/1	—
	小計	34	32	2	0	94.1	80.3～99.3
合計		63	60	2	1	96.8	88.8～99.6

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100、分母が 5 以下のものは分数表示とした。

表 2.7.6.5-12 投与終了 7 日後の菌の消長

原因菌		菌株数	消失	存続	判定 不能	菌消失率 (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
好気性 グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	3	0	1	2	0/1	—
	<i>S. pneumoniae</i>	26	19	1	6	95.0	75.1～99.9
	小計	29	19	2	8	90.5	69.6～98.8
好気性 グラム陰性菌	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	8	6	1	1	85.7	42.1～99.6
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0	1/1	—
	<i>K. pneumoniae</i>	7	3	1	3	3/4	—
	<i>H. influenzae</i>	17	16	0	1	100	79.4～100
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0/1	—
	小計	34	26	3	5	89.7	72.6～97.8
合計		63	45	5	13	90.0	78.2～96.7

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100、分母が 5 以下のものは分数表示とした。

3) 肺炎球菌が検出された患者の有効性

a) 臨床効果

PPS のうち肺炎球菌が検出された患者の判定時期ごとの臨床効果を表 2.7.6.5-13 に示した。

肺炎球菌が検出された患者の投与 3 日後の有効率は 38.5% (10/26 名), 投与終了時 (中止時) は 76.9% (20/26 名), 投与終了 7 日後は 73.1% (19/26 名) であった。

表 2.7.6.5-13 肺炎球菌が検出された患者の判定時期ごとの臨床効果

時期	対象患者数	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
投与 3 日後	26	10	16	0	38.5	20.2 ~ 59.4
投与終了時 (中止時)	26	20	6	—	76.9	56.4 ~ 91.0
投与終了 7 日後	26	19	7	0	73.1	52.2 ~ 88.4

対象：PPS のうち肺炎球菌が検出された患者

有効率=有効患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

b) 細菌学的効果

PPS のうち肺炎球菌が検出された患者の判定時期ごとの細菌学的効果を表 2.7.6.5-14 に示した。

肺炎球菌が検出された患者の投与終了時 (中止時) の細菌学的効果の消失率は 100% (25/25 名), 投与終了 7 日後は 90.0% (18/20 名) であった。

表 2.7.6.5-14 肺炎球菌が検出された患者の判定時期ごとの細菌学的効果

時期	対象患者数	消失	減少	一部消失	存続	判定不能	消失率 (%)	消失率の 95%信頼区間 (%)
投与終了時 (中止時)	26	25	0	0	0	1	100	86.3 ~ 100
投与終了 7 日後	26	18	0	1	1	6	90.0	68.3 ~ 98.8

対象：PPS のうち肺炎球菌が検出された患者

消失率=消失患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

c) 菌の消長

肺炎球菌の判定時期ごとの菌の消長を表 2.7.6.5-15 に示した。

肺炎球菌の投与終了時 (中止時) の菌消失率は 100% (25/25 株), 投与終了 7 日後の菌消失率は 95.0% (19/20 株) であった。

表 2.7.6.5-15 肺炎球菌の判定時期ごとの菌の消長

時期	菌株数	消失	存続	判定不能	菌消失率 (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
投与終了時 (中止時)	26	25	0	1	100	86.3 ~ 100
投与終了 7 日後	26	19	1	6	95.0	75.1 ~ 99.9

対象：PPS のうち肺炎球菌が検出された患者

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100

(3) その他の評価項目

1) 重症・難治性患者の有効性

a) 臨床効果

PPS のうち重症・難治性患者の判定時期ごとの臨床効果を表 2.7.6.5-16 に示した。

重症・難治性患者の投与 3 日後の有効率は 12.5% (2/16 名), 投与終了時 (中止時) 及び投与終了 7 日後はいずれも 81.3% (13/16 名) であった。

表 2.7.6.5-16 重症・難治性患者の判定時期ごとの臨床効果

時期	対象患者数	有効	無効	判定不能	有効率 (%)
投与 3 日後	16	2	14	0	12.5
投与終了時 (中止時)	16	13	3	—	81.3
投与終了 7 日後	16	13	3	0	81.3

対象：PPS のうち重症・難治性患者

有効率=有効患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

b) 細菌学的効果

PPS のうち重症・難治性患者の判定時期ごとの細菌学的効果を表 2.7.6.5-17 に示した。

重症・難治性患者の投与終了時 (中止時) の細菌学的効果の消失率は 100% (9/9 名), 投与終了 7 日後は 100% (8/8 名) であった。

表 2.7.6.5-17 重症・難治性患者の判定時期ごとの細菌学的効果

時期	対象患者数	消失	減少	一部消失	存続	判定不能	消失率 (%)
投与終了時 (中止時)	16	9	0	0	0	7	100
投与終了 7 日後	16	8	0	0	0	8	100

対象：PPS のうち重症・難治性患者

消失率=消失患者数/(対象患者数-判定不能患者数)×100

2) 投与後出現菌の構成

PPS のうち原因菌が消失した患者から検出された投与後出現菌の構成を表 2.7.6.5-18 に、投与後出現菌一覧を表 2.7.6.5-19 に示した。

投与終了時 (中止時) に検出された投与後出現菌は *S. aureus* 2 株で、菌交代現象及び菌交代症が各 1 株であり、いずれも MIC は $> 100 \mu\text{g/mL}$ であった。また、投与終了 7 日後に検出された投与後出現菌は *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* 及び *K. pneumoniae* 各 1 株で、いずれも菌交代現象であった。*S. aureus* の MIC は $> 100 \mu\text{g/mL}$, *S. pneumoniae* の MIC は $1.56 \mu\text{g/mL}$, *K. pneumoniae* の MIC は $\leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ で、*S. agalactiae* 1 株の MIC は不明であった。

表 2.7.6.5-18 投与後出現菌の構成

時期	投与後出現菌		菌株数 (構成割合%)	菌交代 現象	菌交代症
投与終了時 (中止時)	好気性 グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	2 (2/2)	1	1
	小計		2 (2/2)	1	1
	合計		2 (2/2)	1	1
投与終了 7 日後	好気性 グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	1 (1/4)	1	0
		<i>S. agalactiae</i>	1 (1/4)	1	0
		<i>S. pneumoniae</i>	1 (1/4)	1	0
	小計		3 (3/4)	3	0
	好気性 グラム陰性菌	<i>K. pneumoniae</i>	1 (1/4)	1	0
	小計		1 (1/4)	1	0
	合計		4 (4/4)	4	0

対象：PPS のうち原因菌が消失した患者

構成割合=菌株数/総投与後出現菌株数 $\times 100$ ，分母が 5 以下のものは分数表示とした。

複数菌感染の場合は，すべての原因菌が消失した患者を対象とした。

表 2.7.6.5-19 投与後出現菌一覧

症例番号	細菌学的効果 [投与後出現菌判定]		投与後出現菌		
	投与終了時 (中止時)	投与終了 7 日後	時期	出現菌名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
3331005	消失	一部消失 [菌交代現象]	投与終了 7 日後	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.025
3331105	消失	消失 [菌交代現象]	投与終了 7 日後	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	1.56
3331701	消失	消失 [菌交代現象]	投与終了 7 日後	<i>S. agalactiae</i>	不明
3332101	消失 [菌交代症]	判定不能 [不明]	投与終了時 (中止時)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	> 100
3333202	消失 [菌交代現象]	消失 [菌交代現象]	投与終了時 (中止時)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	> 100
			投与終了 7 日後	<i>S. aureus</i> (MRSA)	> 100
			投与終了 7 日後	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.025

対象：PPS

3) 臨床効果判定基準項目の推移

PPS の臨床効果判定基準項目の推移を表 2.7.6.5-20 に示した。

最高体温の平均は、投与前は 38.3°C であったが、投与終了時 (中止時) には 36.7°C まで低下した。胸部 X 線点数の平均は、投与前は 4.0 であったが、投与終了時 (中止時) には 2.3、投与終了 7 日後には 1.1 まで低下した。白血球数の平均は、投与前は 12599/mm³ であったが、投与終了時 (中止時) には 7057/mm³ まで低下した。CRP の平均は、投与前は 17.3 mg/dL であったが、投与終了時 (中止時) には 2.9 mg/dL、投与終了 7 日後には 0.6 mg/dL まで低下した。

表 2.7.6.5-20 臨床効果判定基準項目の推移

臨床効果判定 基準項目	統計量	投与前	投与 3 日後	投与終了時 (中止時)	投与終了 7 日後
最高体温 (°C)	データ数	99	99	99	79
	平均	38.3	37.1	36.7	36.4
	標準偏差	0.9	0.7	0.6	0.4
胸部 X 線点数	データ数	99	98	98	79
	平均	4.0	3.6	2.3	1.1
	標準偏差	1.7	2.0	2.3	1.3
白血球数 (/mm ³)	データ数	99	99	99	79
	平均	12599	8177	7057	6186
	標準偏差	4937	3545	3619	1743
CRP (mg/dL)	データ数	99	99	99	79
	平均	17.3	10.7	2.9	0.6
	標準偏差	8.0	6.6	4.7	1.1

4) 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

PPS のうち治験薬投与開始前 7 日以内に 3 日間以上投与された抗菌薬 (直前投与抗菌薬) が無効であった患者を対象に、投与終了時 (中止時) の直前投与抗菌薬系統別臨床効果を表 2.7.6.5-21 に示した。

治験薬投与直前に投与された抗菌薬の系統 (単剤) で最も多かったのはマクロライド・リンコマイシン系 (6 名) で、次に多かったのは β -ラクタム系 (5 名) であった。

直前投与抗菌薬が無効であった患者の投与終了時 (中止時) の有効率は 80.0% (12/15 名) であった。また、直前投与抗菌薬系統別有効率は、 β -ラクタム系では 4/5、マクロライド・リンコマイシン系では 100% (6/6 名)、キノロン系では 1/2、2 剤以上では 1/2 であった。

表 2.7.6.5-21 直前投与抗菌薬系統別臨床効果

抗菌薬		対象 患者数	有効	無効	有効率 (%)
系統	剤型				
β -ラクタム系	経口剤	5	4	1	4/5
	注射剤	0	0	0	—
ペニシリン系	経口剤	1	0	1	0/1
	注射剤	0	0	0	—
セフェム系	経口剤	3	3	0	3/3
	注射剤	0	0	0	—
その他 ^{a)}	経口剤	1	1	0	1/1
	注射剤	0	0	0	—
マクロライド・ リンコマイシン系	経口剤	6	6	0	100
	注射剤	0	0	0	—
キノロン系	経口剤	2	1	1	1/2
	注射剤	0	0	0	—
2 剤以上		2	1	1	1/2
合計		15	12	3	80.0

対象：PPS のうち治験薬投与開始前 7 日以内に 3 日間以上抗菌薬を投与され無効であった患者
有効率=有効患者数/対象患者数 \times 100、分母が 5 以下のものは分数表示とした。

a) ペネム系

5) FAS の投与終了時 (中止時) の臨床効果

FAS の投与終了時 (中止時) の臨床効果を表 2.7.6.5-22 に示した。

FAS の投与終了時 (中止時) の有効率は 73.8% (90/122 名), その 95%信頼区間は 65.0 ~ 81.3%であった。臨床効果が判定不能の患者 11 名を分母から除いた有効率は 81.1% (90/111 名) で, PPS の有効率 81.8% (81/99 名) と同様であった。

表 2.7.6.5-22 FAS の投与終了時 (中止時) の臨床効果

対象患者数	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)
122	90	21	11	73.8 [81.1] ^{a)}	65.0 ~ 81.3

対象 : FAS

有効率=有効患者数/対象患者数×100

a) 判定不能患者を分母から除いた有効率

6) 背景因子別臨床効果

PPS の投与終了時 (中止時) の背景因子別臨床効果を表 2.7.6.5-23 に示した。

年齢別有効率は, 65 歳未満では 92.3% (24/26 名), 65 歳以上の高齢者では 78.1% (57/73 名) であり, 高齢者の有効率は高齢者以外と比べて低かった。体重別有効率は, 40 kg 未満では 50.0% (3/6 名), 40 kg 以上では 79.2 (19/24 名) ~ 87.5% (28/32 名) であった。40 kg 未満の患者数が少なく単純に比較することは困難であるが, 40 kg 未満の有効率は 40 kg 以上と比べて低かった。基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度別有効率は, 軽度では 86.5% (45/52 名), 中等度では 73.1% (19/26 名), 重度では 66.7% (4/6 名) であり, 影響の程度が重いほど有効率が低かった。治験薬投与開始日に用いられた併用療法の有無別有効率は, 「あり」では 71.1% (32/45 名), 「なし」では 90.7% (49/54 名) であり, 併用療法「あり」の有効率は「なし」と比べて低かった。

年齢, 体重, 基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度, 併用療法を除く背景因子別有効率は, 背景因子にかかわらず, ほぼ同様であった。

表 2.7.6.5-23 投与終了時 (中止時) の背景因子別臨床効果

背景因子	水準	対象 患者数	有効	無効	有効率 (%)
性別	男	76	61	15	80.3
	女	23	20	3	87.0
年齢 (歳)	65 未満	26	24	2	92.3
	65 以上	73	57	16	78.1
	75 未満	60	49	11	81.7
	75 以上	39	32	7	82.1
	85 未満	88	72	16	81.8
	85 以上	11	9	2	81.8
体重 (kg)	40 未満	6	3	3	50.0
	40 以上 50 未満	32	28	4	87.5
	50 以上 60 未満	24	19	5	79.2
	60 以上 70 未満	24	20	4	83.3
	70 以上	13	11	2	84.6
感染症診断名	細菌性肺炎 (市中)	97	79	18	81.4
	細菌性肺炎 (院内)	2	2	0	2/2
感染症重症度	中等症	88	73	15	83.0
	重症	11	8	3	72.7
基礎疾患・合併症	なし	15	13	2	86.7
	あり	84	68	16	81.0
	軽度 ^{a)}	52	45	7	86.5
	中等度 ^{a)}	26	19	7	73.1
	重度 ^{a)}	6	4	2	66.7
治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬投与	なし	84	69	15	82.1
	あり	15	12	3	80.0
治験薬投与開始日に用いられた併用薬剤 ^{b)}	なし	11	10	1	90.9
	あり	88	71	17	80.7
治験薬投与開始日に用いられた併用療法 ^{b)}	なし	54	49	5	90.7
	あり	45	32	13	71.1

有効率=有効患者数/対象患者数×100，分母が 5 以下のものは分数表示とした。

a) 基礎疾患・合併症が感染症に及ぼす影響の程度。複数ある場合は最も重い程度を採用する。

b) 有害事象治療のために用いられたものは除く。

5.2.3 安全性の評価

(1) 総曝露量

安全性解析対象集団の総曝露量の要約統計量及び頻度分布を表 2.7.6.5-24 に示した。

安全性解析対象集団 140 名の総曝露量の平均±標準偏差は 16.3±7.0 g で、最大曝露量は 28 g であった。総曝露量が 10 g 以上 15 g 未満の患者が 40 名 (28.6%) と最も多く、次いで 15 g 以上 20 g 未満及び 20 g 以上 25 g 未満の患者がそれぞれ 29 名 (20.7%) であった。

表 2.7.6.5-24 安全性解析対象集団の総曝露量

要約統計量

対象患者数 (名)	総曝露量 (g)				
	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
140	16.3	7.0	15.0	1	28

頻度分布

総曝露量 (g)	5 未満	5 以上 10 未満	10 以上 15 未満	15 以上 20 未満	20 以上 25 未満	25 以上
頻度分布	9	13	40	29	29	20
構成割合 (%)	6.4	9.3	28.6	20.7	20.7	14.3

対象患者数：140 名

(2) 有害事象

本治験では重篤を除く他の重要な有害事象を以下のように定義した。

- ・投与中止の理由となった有害事象
- ・程度が重度の有害事象
- ・注射部位の局所反応に関連する有害事象

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-25 に、程度別・因果関係別有害事象の要約表を表 2.7.6.5-31 に示した。なお、MedDRA/J ver. 10.1 で有害事象を読み替え、PT で表記した。また、同一 PT の有害事象が 2 回以上発現した有害事象を再発と定義した。

安全性解析対象集団 140 名のうち、死亡した患者は 6 名であった。その他の重篤な有害事象は 3 名に 3 件 (脳梗塞、喘息及び間質性肺疾患)、他の重要な有害事象は 66 名に 294 件発現した。投与中止の理由となった有害事象は 12 名に 25 件発現した。

有害事象は 140 名中 114 名に 540 件発現し、発現率は 81.4% (114/140 名) であった。そのうち臨床検査値異常変動は 73 名に 140 件発現し、発現率は 52.1% (73/140 名) で、臨床検査値異常変動以外の有害事象は 97 名に 400 件発現し、発現率は 69.3% (97/140 名) であった。発現率 5%以上の有害事象は、注射部位紅斑 28.6% (40/140 名)、注射部位疼痛 25.0% (35/140 名)、注射部位腫脹 17.1% (24/140 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13.6% (19/140 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 12.9% (18/140 名)、注射部位硬結 10.0% (14/140 名)、血中ブドウ糖増加 10.0% (14/140 名)、注射部位静脈炎 7.9% (11/140 名)、下痢 7.1% (10/140 名)、血小板数増加 6.4% (9/140 名)、便秘 5.7% (8/140 名)、血中ブドウ糖減少 5.7% (8/140 名) であった。

また、すべての有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できない副作用は 140 名中 93 名に 394 件発現し、発現率は 66.4% (93/140 名) であった。そのうち臨床検査値異常変動は 53 名に 98 件発現し、発現率は 37.9% (53/140 名) で、臨床検査値異常変動以外の副作用は

70 名に 296 件発現し、発現率は 50.0% (70/140 名) であった。

発現率 5%以上の副作用は、注射部位紅斑 25.0% (35/140 名)、注射部位疼痛 22.9% (32/140 名)、注射部位腫脹 13.6% (19/140 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 12.1% (17/140 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12.1% (17/140 名)、注射部位硬結 9.3% (13/140 名)、注射部位静脈炎 7.9% (11/140 名) であった。

重度の有害事象が 7 名に 7 件 (肺炎 3 件、急性呼吸窮迫症候群、喘息、呼吸不全及び閉塞性気道障害各 1 件) 発現した。喘息は、因果関係が否定できない事象であったが、その他の重度の有害事象はいずれも因果関係は「関係なし」であった。中等度の有害事象が 27 名に 61 件発現し、そのうち副作用は 20 名に 52 件であった。

再発した有害事象は、注射部位疼痛 (22 名)、注射部位紅斑 (17 名)、注射部位腫脹 (7 名)、注射部位硬結 (3 名)、注射部位静脈炎 (3 名)、注射部位そう痒感 (3 名)、下痢 (2 名)、発疹 (1 名)、注射部位熱感 (1 名)、末梢性浮腫 (1 名)、感覚鈍麻 (1 名) 及び注入部位異常感覚 (1 名) であり、注射部位の局所反応に関連する有害事象が特に多かった。そのうち、注射部位疼痛 5 名、注射部位紅斑 2 名及び注射部位腫脹 1 名では、同一 PT の有害事象が 5 件以上 (それぞれ 5~15 件、5~7 件及び 6 件) 発現した。これらはすべて軽度であったが、注射部位紅斑の 1 件、注射部位腫脹の 4 件以外は副作用であった。

表 2.7.6.5-25 有害事象の簡潔な要約

事象	因果 関係 ^{a)}	対象 患者数 (名)	発現 患者数 (名)	発現 例数 (例)	発現 件数 (件)	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)
すべての有害事象	1~4	140	114	391	540	81.4	74.0 ~ 87.5
	1~3	140	93	275	394	66.4	58.0 ~ 74.2
臨床検査値異常変動	1~4	140	73	140	140	52.1	43.5 ~ 60.7
	1~3	140	53	98	98	37.9	29.8 ~ 46.4
臨床検査値異常変動 以外の有害事象	1~4	140	97	251	400	69.3	60.9 ~ 76.8
	1~3	140	70	177	296	50.0	41.4 ~ 58.6
死亡に至った有害事象	1~4	140	6	6	6	4.3	1.6 ~ 9.1
	1~3	140	0	0	0	0	0 ~ 2.6
その他の重篤な有害事象 ^{b)}	1~4	140	3	3	3	2.1	0.4 ~ 6.1
	1~3	140	2	2	2	1.4	0.2 ~ 5.1
他の重要な有害事象 ^{c)}	1~4	140	66	152	294	47.1	38.7 ~ 55.8
	1~3	140	56	135	253	40.0	31.8 ~ 48.6
投与中止の理由となった 有害事象	1~4	140	12	19	25	8.6	4.5 ~ 14.5
	1~3	140	10	17	23	7.1	3.5 ~ 12.7

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) 死亡に至った有害事象を除く

c) 重篤な有害事象を除く

発現率=発現患者数/対象患者数×100

(3) バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

抽出条件を ICH E14 ガイドラインに従い, Bazett 法又は Fridericia 法で $QTc > 450$ msec, $\Delta QTc > 30$ msec とし, どちらか一方の補正值のみが抽出条件に抵触した場合も検討症例として抽出した。73 名を抽出し, 個々の患者の心電図を検討した結果, いずれも QTc 延長は認められなかった。

5.2.4 PK 及び PK/PD 解析

(1) PK パラメータの分布

PK 集団の PK パラメータの分布を表 2.7.6.5-26 に示した。

AUC の平均±標準偏差は 137.0 ± 105.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, C_{\max} は 32.0 ± 8.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $t_{1/2\beta}$ は 3.2 ± 1.9 hr, CL は 9.78 ± 4.62 L/hr であった。

表 2.7.6.5-26 PK パラメータの分布

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2\beta}$ ^{a)} (hr)	CL (L/hr)	V_1 (L)	Q (L/hr)	V_2 (L)
患者数	131	131	131	131	131	131	131
平均±標準偏差	137.0 ± 105.3	32.0 ± 8.5	3.2 ± 1.9	9.78 ± 4.62	12.91 ± 7.92	51.37 ± 3.71	21.16 ± 4.02
中央値 (50%点)	105.9	31.7	2.6	9.44	11.17	51.33	20.62
25%点-75%点	80.6 - 155.5	27.1 - 35.4	2.1 - 3.7	6.43 - 12.41	9.09 - 14.82	50.00 - 53.21	18.35 - 23.86
最小値-最大値	36.8 - 766.0	10.4 - 72.0	1.4 - 15.4	1.31 - 27.20	3.62 - 71.86	33.40 - 66.84	11.10 - 35.81

対象: PK 集団

a) β 相の半減期

(2) 有効性

1) fAUC/MIC 及び fC_{\max} /MIC 別の有効率

本試験では, fAUC/MIC のターゲット値を好気性グラム陽性菌で 30, 好気性グラム陰性菌で 100, fC_{\max} /MIC のターゲット値を 10 と設定した。PK/PD 集団のうち単独菌感染患者の fAUC/MIC 及び fC_{\max} /MIC 別の有効率を表 2.7.6.5-27 に示した。

投与終了時 (中止時) の有効率は, 全体では 77.8% (35/45 名), fAUC/MIC がターゲット値を超えていた患者では 77.3% (34/44 名), ターゲット値以下の患者では 1/1 であった。好気性グラム陽性菌が検出された患者の fAUC/MIC はすべて 30 を超えており, 有効率は 78.9% (15/19 名) であった。好気性グラム陰性菌が検出され, fAUC/MIC が 100 を超えていた患者の有効率は 76.0% (19/25 名), 100 以下の患者では 1/1 であった。

また, fC_{\max} /MIC が 10 を超えていた患者の有効率は 78.0% (32/41 名), 10 以下の患者では 3/4 であった。

表 2.7.6.5-27 fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の有効率

PK/PD			対象 患者数	有効率 ^{a)} (%)
全体			45	35/45 (77.8)
fAUC/MIC ^{b)}	> ターゲット値		44	34/44 (77.3)
	≤ ターゲット値		1	1/1
	好気性 グラム陽性菌	> 30	19	15/19 (78.9)
		≤ 30	0	－
	好気性 グラム陰性菌	> 100	25	19/25 (76.0)
		≤ 100	1	1/1
fC _{max} /MIC		> 10	41	32/41 (78.0)
		≤ 10	4	3/4

対象：PK/PD 集団のうち単独菌感染患者

a) 投与終了時又は中止時の有効率

有効患者数/対象患者数, 括弧内は有効率

有効率=有効患者数/対象患者数×100

b) fAUC/MIC は定常状態での 1 日 AUC (AUC₀₋₁₂×2 回) に成人の血清蛋白結合率 30.7%を考慮した。

2) fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率

PK/PD 集団の fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率を表 2.7.6.5-28 に示した。

投与終了時 (中止時) の菌消失率は、全体では 96.2% (51/53 株), fAUC/MIC がターゲット値を超えていた原因菌では 98.1% (51/52 株), ターゲット値以下の原因菌では 0/1 であった。好気性グラム陽性菌の fAUC/MIC はすべて 30 を超えており、菌消失率は 100% (23/23 株) で、好気性グラム陰性菌のうち fAUC/MIC が 100 を超えていた原因菌では 96.6% (28/29 株), 100 以下の原因菌では 0/1 であった。

また、fC_{max}/MIC が 10 を超えていた原因菌の菌消失率は 98.0% (48/49 株), 10 以下の原因菌では 3/4 であった。

表 2.7.6.5-28 fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率

PK/PD			菌株数	菌消失率 ^{a)} (%)
全体			54	51/53 (96.2)
fAUC/MIC ^{b)}	> ターゲット値		53	51/52 (98.1)
	≤ ターゲット値		1	0/1
	好気性 グラム陽性菌	> 30	24	23/23 (100)
		≤ 30	0	–
	好気性 グラム陰性菌	> 100	29	28/29 (96.6)
		≤ 100	1	0/1
fC _{max} /MIC		> 10	50	48/49 (98.0)
		≤ 10	4	3/4

対象：PK/PD 集団

消長不明の菌 1 株を除き菌消失率を集計した。

a) 投与終了時又は中止時の菌消失率

消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数), 括弧内は菌消失率

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100

b) fAUC/MIC は定常状態での 1 日 AUC (AUC₀₋₁₂×2 回) に成人の血清蛋白結合率 30.7%を考慮した。

3) 原因菌別の fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率

PK/PD 集団の原因菌別の fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率を表 2.7.6.5-29 に示した。

fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC がともにターゲット値を超えていながら投与終了時 (中止時) に存続であった原因菌は *P. aeruginosa* 1 株であった。また, fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC がともにターゲット値以下であり投与終了時 (中止時) に存続であった原因菌は *M. (B.) catarrhalis* 1 株であった。

表 2.7.6.5-29 原因菌別の fAUC/MIC 及び fC_{max}/MIC 別の菌消失率

原因菌	菌消失率 (%) ^{a)}			
	fAUC/MIC ^{b)}		fC _{max} /MIC	
	30 以下	30 超	10 以下	10 超
好気性グラム陽性菌	–	23/23 (100)	3/3	20/20 (100)
<i>S. aureus</i>	–	2/2	–	2/2
<i>S. pneumoniae</i>	–	21/21 (100)	3/3	18/18 (100)
	100 以下	100 超	10 以下	10 超
好気性グラム陰性菌	0/1	28/29 (96.6)	0/1	28/29 (96.6)
<i>E. coli</i>	–	1/1	–	1/1
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0/1	6/6 (100)	0/1	6/6 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	–	5/5	–	5/5
<i>H. influenzae</i>	–	16/16 (100)	–	16/16 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	–	0/1	–	0/1

対象：PK/PD 集団

a) 投与終了時又は中止時の菌消失率

消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数), 括弧内は菌消失率

菌消失率=消失菌株数/(消失菌株数+存続菌株数)×100

b) fAUC/MIC は定常状態での 1 日 AUC (AUC₀₋₁₂×2 回) に成人の血清蛋白結合率 30.7%を考慮した。

(3) 安全性

1) AUC 及び C_{max} 別有害事象発現率

AUC 及び C_{max} 別有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.5-30 に示した。

PK 集団の AUC 及び C_{max} の患者数が均等となるように四分位で分割し, 各区分の有害事象及び副作用の発現率を算出した。その結果, 有害事象発現率は AUC, C_{max} が高くなるに従って増加する傾向は認められなかったが, AUC が高くなるに従って中等度及び重度の有害事象の発現頻度が増加する傾向を示した。副作用発現率は有害事象ほど明確ではなかったが, AUC が最も高い区分 (155.5 µg·hr/mL 以上) では中等度の副作用の発現が多く, C_{max} が高い区分で中等度の副作用の発現頻度が増加する傾向を示した。

表 2.7.6.5-30 AUC 及び C_{max} 別有害事象及び副作用発現率

	程度	全体	AUC (μg・hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
			80.6 未満	80.6 以上 105.9 未満	105.9 以上 155.5 未満	155.5 以上	27.1 未満	27.1 以上 31.7 未満	31.7 以上 35.4 未満	35.4 以上
有害事象 (因果関係 ^{a)} : 1-4)	全体	105/131 (80.2)	26/32 (81.3)	25/33 (75.8)	26/33 (78.8)	28/33 (84.8)	25/32 (78.1)	23/33 (69.7)	30/33 (90.9)	27/33 (81.8)
	軽度	81	24	21	20	16	22	19	21	19
	中等度	19	2	4	5	8	3	4	7	5
	重度	5	0	0	1	4	0	0	2	3
副作用 (因果関係: 1-3)	全体	86/131 (65.6)	22/32 (68.8)	19/33 (57.6)	22/33 (66.7)	23/33 (69.7)	21/32 (65.6)	20/33 (60.6)	24/33 (72.7)	21/33 (63.6)
	軽度	70	20	16	18	16	19	17	18	16
	中等度	15	2	3	3	7	2	3	5	5
	重度	1	0	0	1	0	0	0	1	0

対象: PK 集団

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

上段: 発現患者数/対象患者数, 下段: 発現率=発現患者数/対象患者数×100

複数の有害事象が発現した患者は最も程度の重いものを選択

2) 血清中薬物濃度及び副作用

血清中薬物濃度実測値プロット及び副作用の内訳を図 2.7.6.5-4 に示した。

血清中薬物濃度の高い (0~3 時間が 50 μg/mL 又は 3~12 時間が 30 μg/mL 以上) 患者 10 名中 7 名に 39 件の副作用が発現した。重度の副作用はなく, 中等度の副作用は 11 件 (注射部位腫脹 2 件, 注射部位紅斑, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 痙攣, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少, 頻尿及び注射部位疼痛各 1 件) であった。

3) PK パラメータ (AUC, C_{max}) 及び副作用

AUC プロット及び副作用の内訳を図 2.7.6.5-5 に, C_{max} プロット及び副作用の内訳を図 2.7.6.5-6 に示した。

AUC の高い (155.5 μg・hr/mL 以上) 患者 33 名中 23 名に 77 件の副作用が発現した。重度の副作用はなく, 中等度の副作用は 13 件 (注射部位腫脹 2 件, 落ち着きのなさ, 注射部位紅斑, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 痙攣, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少, 心不全, 頻尿及び注射部位疼痛各 1 件) であった。

C_{max} の高い (35.4 μg/mL 以上) 患者 33 名中 21 名に 74 件の副作用が発現した。重度の副作用はなく, 中等度の副作用は 11 件 (注射部位腫脹 2 件, 注射部位紅斑, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 痙攣, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少, 頻尿及び注射部位疼痛各 1 件) であった。

5.3 まとめ

PPS は 99 名で、投与終了時（中止時）の有効率は 81.8% (81/99 名) であった。そのうち、肺炎球菌が検出された患者の有効率は 76.9% (20/26 名)、重症・難治性患者の有効率は 81.3% (13/16 名)、直前投与抗菌薬が無効であった患者の有効率は 80.0% (12/15 名) であった。肺炎球菌が検出された患者、重症・難治性患者及び直前投与抗菌薬が無効であった患者に対する有効率は、全体の有効率とほぼ同様であり、良好な臨床効果を示した。また、製造販売後調査での重症の呼吸器感染症患者に対するパズフロキサシンメシル酸塩の既承認用量の 1 回 500 mg 1 日 2 回投与の有効率は 58.4% (294/503 名) であり、本治験での 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与の有効率は既承認用量での有効率と比べて高かった。

投与終了時（中止時）の細菌学的効果の消失率は 96.4% (53/55 名)、菌消失率は 96.8% (60/62 株) であり、良好な値を示した。投与終了時（中止時）に存続していた原因菌は *M. (B.) catarrhalis* 及び *P. aeruginosa* 各 1 株であった。原因菌として検出された 63 株のうち、*S. pneumoniae* は 26 株で、菌の消長が判定不能の 1 株を除き、投与終了時（中止時）にはすべて消失していた。

本治験の有害事象発現率は 81.4% (114/140 名)、副作用発現率は 66.4% (93/140 名) であった。死亡した患者は 6 名で、その他の重篤な有害事象は 3 名に 3 件、他の重要な有害事象は 66 名に 294 件発現した。死亡に至った有害事象は、いずれの事象も治験薬投与中止後に発現しており、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象のうち、間質性肺疾患は、治験薬投与 3 日後から陰影の改善傾向がみられることから、治験調整医師により本剤によるものである可能性が低いと判断されているものの、治験依頼者は、治験薬投与後の時間的経過、肺炎の経過から本事象発現と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。他の重要な有害事象のうち、注射部位の局所反応に関連する有害事象が 60 名に 282 件と高頻度に発現した。本事象の発現率は、他の抗菌薬と比べて高かったものの、血管炎、血栓性静脈炎などの全身性の血管障害は認められなかった。本事象は、すべて軽度又は中等度で無処置又はクーリングなどの簡単な処置のみで消失する一過性のものではあったが、発現頻度が高いため、今後も十分注意する必要があると考えた。

ニューキノロン系抗菌薬の臨床効果は AUC/MIC, C_{max}/MIC に相関するとされている。本治験では、fAUC/MIC のターゲット値を好気性グラム陽性菌で 30、好気性グラム陰性菌で 100、 fC_{max}/MIC のターゲット値を 10 と設定した。PK/PD 集団のうち単独菌感染患者 45 名の投与終了時（中止時）の有効率は、fAUC/MIC がターゲット値を超えていた患者では 77.3% (34/44 名)、 fC_{max}/MIC がターゲット値を超えていた患者では 78.0% (32/41 名) であった。また、PK/PD 集団の投与終了時（中止時）の菌消失率は、fAUC/MIC がターゲット値を超えていた原因菌では 98.1% (51/52 株)、 fC_{max}/MIC がターゲット値を超えていた原因菌では 98.0% (48/49 株) であった。菌消失率は、ターゲット値を超えていた原因菌では高値を示した。肺炎球菌が検出された患者でも同様の結果であった。これらのことから、PK/PD 理論からも本剤 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与の有効性を裏付けることができたと考えた。また、PK と安全性との関連を検討した結果、有害事象及び副作用発現率と AUC, C_{max} との間には特に関連性を認めなかったが、AUC が高くなるに従って中等度及び重度の有害事象の発現頻度が増加する傾向を示した。よって、有害事象の発現と AUC の間には何らかの関連性があると考えた。

5.4 付録

以下の表及び図を示した。

- ・ 表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表
- ・ 図 2.7.6.5-4 血清中薬物濃度実測値プロット及び副作用の内訳
- ・ 図 2.7.6.5-5 AUC プロット及び副作用の内訳
- ・ 図 2.7.6.5-6 C_{\max} プロット及び副作用の内訳

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度							
		軽度		中等度		重度			
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}			
SOC, HLGT		1～3		1～3		1～3		4	
PT		1～3		4		1～3		4	
感染症および寄生虫症									
気管支炎	140				1 (0.7%) 3331305				
注射部位膿瘍	140			1 (0.7%) 3332703					
外耳炎	140		1 (0.7%) 3333802						
肺炎	140							3 (2.1%) 3330805 3331501 3332904	
須毛瘡	140		1 (0.7%) 3332702						
口腔ヘルペス	140		1 (0.7%) 3333204						
代謝および栄養障害									
食欲不振	140	1 (0.7%) 3332904							
精神障害									
不安	140		1 (0.7%) 3332906						
譫妄	140		1 (0.7%) 3333502		2 (1.4%) 3332101 3333207				
幻覚	140	1 (0.7%) 3331704							
不眠症	140	2 (1.4%) 3331201 3332701	3 (2.1%) 3331401 3332703 3333002						
落ち着きのなさ	140			2 (1.4%) 3330101 3330708					
神経系障害									
灼熱感	140	1 (0.7%) 3333302							
脳梗塞	140				1 (0.7%) 3330404				
頸腕症候群	140				1 (0.7%) 3330801				
痙攣	140			1 (0.7%) 3331704					
浮動性めまい	140	1 (0.7%) 3332904	1 (0.7%) 3331003	1 (0.7%) 3331101					
味覚異常	140	1 (0.7%) 3332401							

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
空欄は発現なしとする。

1/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
		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
神経系障害 (続き)							
頭痛	140	2 (1.4%) 3330709 3332904	1 (0.7%) 3331902				
感覚鈍麻	140	1 (0.7%) 3332505 (2)		1 (0.7%) 3332907			
嗅覚錯誤	140	1 (0.7%) 3332401					
眼障害							
眼痛	140		1 (0.7%) 3330404				
心臓障害							
心不全	140			1 (0.7%) 3332601			
うっ血性心不全	140				1 (0.7%) 3332504		
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
急性呼吸窮迫症候群	140						1 (0.7%) 3331904
喘息	140					1 (0.7%) 3332202	
間質性肺疾患	140	1 (0.7%) 3332302			1 (0.7%) 3333801		
鼻潰瘍	140				1 (0.7%) 3330805		
呼吸不全	140						1 (0.7%) 3332101
鼻漏	140		1 (0.7%) 3331601				
閉塞性気道障害	140						1 (0.7%) 3330101
胃腸障害							
異常便	140		2 (1.4%) 3330303 3333403				
口唇炎	140	1 (0.7%) 3331202					
便秘	140	3 (2.1%) 3330305 3331105 3331804	4 (2.9%) 3330404 3331301 3331901 3332906	1 (0.7%) 3333801			
下痢	140	5 (3.6%) 3331306 3331801 3332101 3332701 3333002	5 (3.6%) 3330101 3330905 3331306 3331307 (2) 3331401	1 (0.7%) 3333203			

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
空欄は発現なしとする。

2/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
SOC, HLGT		1～3	4	1～3	4	1～3	4
PT							
胃腸障害 (続き)							
口内乾燥	140	1 (0.7%) 3333302					
硬便	140		1 (0.7%) 3332701				
舌炎	140	1 (0.7%) 3331103					
口腔内潰瘍形成	140		1 (0.7%) 3333502				
悪心	140	2 (1.4%) 3330709 3332502					
胃不快感	140	2 (1.4%) 3331305 3331601	1 (0.7%) 3330711				
歯痛	140		1 (0.7%) 3330402				
嘔吐	140	1 (0.7%) 3331704		2 (1.4%) 3331101 3332908			
皮膚および皮下組織障害							
紅斑	140	1 (0.7%) 3331806	1 (0.7%) 3331201				
点状出血	140	1 (0.7%) 3331302					
そう痒症	140		1 (0.7%) 3330712				
発疹	140		2 (1.4%) 3330901 3333701 (3)				
皮膚びらん	140				1 (0.7%) 3330405		
皮脂欠乏症	140		1 (0.7%) 3331301				
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	140		1 (0.7%) 3331805				
背部痛	140		1 (0.7%) 3330801				
筋骨格痛	140		1 (0.7%) 3332501				
筋痛	140		1 (0.7%) 3332701				
頸部痛	140		1 (0.7%) 3331203				
四肢痛	140	1 (0.7%) 3330305	1 (0.7%) 3330711				

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
空欄は発現なしとする。

3/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。
発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度							
		軽度		中等度		重度			
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}			
SOC, HLGT		1～3		4		1～3		4	
PT		1～3		4		1～3		4	
腎および尿路障害									
排尿困難	140	1 (0.7%) 3332904							
血尿	140		2 (1.4%) 3331203 3331701						
頻尿	140		1 (0.7%) 3332702	1 (0.7%) 3332701					
全身障害および投与局所様態									
顔面浮腫	140			1 (0.7%) 3332907					
異常感	140	2 (1.4%) 3330709 3333102		1 (0.7%) 3332908					
低体温	140		1 (0.7%) 3331501						
注射部位知覚消失	140		1 (0.7%) 3331104						
注射部位内出血	140		1 (0.7%) 3331001						

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
空欄は発現なしとする。

4/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象		対象 患者数	程度						
			軽度		中等度		重度		
SOC, HLGT			因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		
PT		1～3		4		1～3		4	
全身障害および投与局所様態 (続き)									
注射部位紅斑		140	30 (21.4%) 3330101 (4) 3330301 3330304 3330501 (2) 3330707 3330902 3331202 (3) 3331203 3331301 3331305 3331704 (3) 3331705 (3) 3331801 3331802 (2) 3331805 3331901 3331903 3332001 (3) 3332302 3332303 3332503 (7) 3332505 (3) 3332701 (3) 3332702 3332704 3333002 3333103 3333301 3333401 3333403 (3)	10 (7.1%) 3330101 3330403 3331203 (2) 3331302 3331306 3331401 3331702 (2) 3332702 (3) 3332704 3333801	5 (3.6%) 3330303 3330305 3331905 (4) 3332703 3333801				
注射部位硬結		140	10 (7.1%) 3330101 (2) 3330301 3330304 (2) 3330902 3331202 3331301 3331902 3332505 (2) 3333302 3333401	1 (0.7%) 3333402	3 (2.1%) 3330302 3330305 3332703				
注射部位刺激感		140	1 (0.7%) 3331202						

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
空欄は発現なしとする。

5/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象		対象 患者数	程度					
SOC, HLGT PT			軽度		中等度		重度	
			因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
			1～3	4	1～3	4	1～3	4
全身障害および投与局所様態 (続き)								
注射部位疼痛		140	29 (20.7%) 3330101 (2) 3330301 (2) 3330302 (2) 3330305 3330604 3330709 3330901 (4) 3330902 (3) 3330904 (2) 3331202 (3) 3331203 3331204 3331601 (3) 3331801 3331901 3331903 3332001 (3) 3332302 3332503 (7) 3332505 (12) 3332701 3332704 (2) 3333002 3333203 3333302 (14) 3333401 (3) 3333403 (5) 3333501 3333503 (15)	7 (5.0%) 3330403 3331203 3331306 3332701 (2) 3332702 (3) 3332704 (2) 3333801	4 (2.9%) 3331905 (3) 3332701 3333001 (2) 3333801			
注射部位静脈炎		140	9 (6.4%) 3330304 3330305 (2) 3331303 3331701 (2) 3331801 3331802 3332303 3332702 3333501		3 (2.1%) 3330302 3331303 3333801			

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
空欄は発現なしとする。

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

6/10

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}	
SOC, HLGT							
PT		1～3	4	1～3	4	1～3	4
全身障害および投与局所様態 (続き)							
注射部位そう痒感	140	4 (2.9%) 3330302 (2) 3330303 (2) 3330304 3331704 (2)		1 (0.7%) 3330305			
注射部位発疹	140			1 (0.7%) 3330305			
注射部位蕁麻疹	140	1 (0.7%) 3331805					
注射部位熱感	140	4 (2.9%) 3330301 3330302 3330303 3332505 (2)					
浮腫	140	1 (0.7%) 3332904		1 (0.7%) 3332907			
末梢性浮腫	140	1 (0.7%) 3331307	1 (0.7%) 3331307 (2)				
末梢冷感	140		1 (0.7%) 3331501				
口渇	140	1 (0.7%) 3332505					
注射部位腫脹	140	16 (11.4%) 3330101 3330301 3330304 3330305 (2) 3330703 3330902 3331202 3331203 3331902 3331903 3332505 (3) 3332701 3332702 (2) 3332704 3333301 3333302	7 (5.0%) 3331001 3331203 3331302 3331306 3331401 3331402 (3) 3332702 (4)	4 (2.9%) 3330303 3331905 (4) 3332701 (2) 3332703			
注入部位異常感覚	140	1 (0.7%) 3331204 (2)					
傷害、中毒および処置合併症							
背部損傷	140		1 (0.7%) 3331002				
転倒	140	1 (0.7%) 3330709					

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
空欄は発現なしとする。

7/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
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							
心血管系検査 (酵素検査を除く)							
血圧上昇	140	1 (0.7%) 3331002					
心電図 ST-T 変化	140	1 (0.7%) 3330101					
酵素検査 NEC							
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	139	5 (3.6%) 3330708 3331002 3332907 3332908 3333202	1 (0.7%) 3331003				
血中乳酸脱水素酵 素増加	140	5 (3.6%) 3330708 3331704 3332501 3332503 3332908	1 (0.7%) 3331501				
血中アルカリホス ファターゼ増加	140	2 (1.4%) 3331806 3333802					
血液学的検査 (血液型検査を含む)							
好酸球数増加	138	3 (2.2%) 3330605 3332301 3333401	2 (1.4%) 3330402 3332501				
ヘマトクリット減少	140	2 (1.4%) 3330705 3332703		1 (0.7%) 3331806			
ヘモグロビン減少	140	2 (1.4%) 3331804 3332703	1 (0.7%) 3330403	1 (0.7%) 3331806			
赤血球数減少	140	2 (1.4%) 3330705 3332703		1 (0.7%) 3331806			
白血球数減少	140	1 (0.7%) 3331601	2 (1.4%) 3330403 3330802				
血小板数増加	140	3 (2.1%) 3330707 3331203 3331804	6 (4.3%) 3330402 3330601 3331001 3331102 3331401 3332402				
赤芽球数増加	138	1 (0.7%) 3331806					

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
空欄は発現なしとする。

8/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象 患者数	程度							
		軽度		中等度		重度			
		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}		因果関係 ^{a)}			
SOC, HLGT		1～3		4		1～3		4	
PT		1～3		4		1～3		4	
肝胆道系検査									
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	140	16 (11.4%) 3330304 3330705 3330903 3330905 3331001 3331006 3331104 3331304 3331501 3331701 3332401 3332908 3333102 3333302 3333502 3333802	1 (0.7%) 3331102	1 (0.7%) 3330805					
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	140	15 (10.7%) 3330304 3330705 3330708 3330903 3330905 3331202 3331501 3331701 3331806 3332401 3332908 3333102 3333202 3333302 3333502	2 (1.4%) 3330401 3331102	2 (1.4%) 3330805 3333301					
抱合ビリルビン増加	139	3 (2.2%) 3330801 3331806 3333202							
血中ビリルビン増加	140	1 (0.7%) 3330708	1 (0.7%) 3331401						
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	138	4 (2.9%) 3330705 3331805 3331806 3333802							
尿中ウロビリリン陽性	138	2 (1.4%) 3331203 3333202							

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
空欄は発現なしとする。

9/10

1 段目は発現患者数 (発現率) を, 2 段目以降は症例番号 (複数発現の場合は発現件数) を示す。

発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

表 2.7.6.5-31 程度別・因果関係別有害事象の要約表

有害事象	対象	程度					
		軽度		中等度		重度	
	SOC, HLGT	患者数	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
代謝，栄養学のおよび血液ガス検査							
血中ブドウ糖減少	140	5 (3.6%) 3331706 3333001 3333203 3333205 3333207	3 (2.1%) 3330404 3331501 3332904				
血中ブドウ糖増加	140	5 (3.6%) 3330902 3331305 3331806 3332303 3332404	9 (6.4%) 3330904 3331302 3331901 3331903 3332701 3332703 3332902 3332905 3332906				
腎尿路系検査および尿検査							
血中クレアチニン増加	139		1 (0.7%) 3332701				
血中尿素増加	139	2 (1.4%) 3331402 3332504	2 (1.4%) 3331501 3332701				
尿中ブドウ糖陽性	138	1 (0.7%) 3332303	2 (1.4%) 3331302 3332701				
尿中赤血球陽性	110	1 (0.9%) 3330604	4 (3.6%) 3330303 3331203 3331701 3332904				
尿中白血球陽性	111	1 (0.9%) 3332001	3 (2.7%) 3330703 3332401 3333203				
尿中蛋白陽性	138	2 (1.4%) 3331806 3332504					
尿円柱陽性	112	1 (0.9%) 3331806					
水分，電解質および無機質検査							
血中クロール減少	140	1 (0.7%) 3330801					
血中クロール増加	140	1 (0.7%) 3331806					
血中カリウム減少	140	3 (2.1%) 3332701 3332904 3333207	1 (0.7%) 3331301				

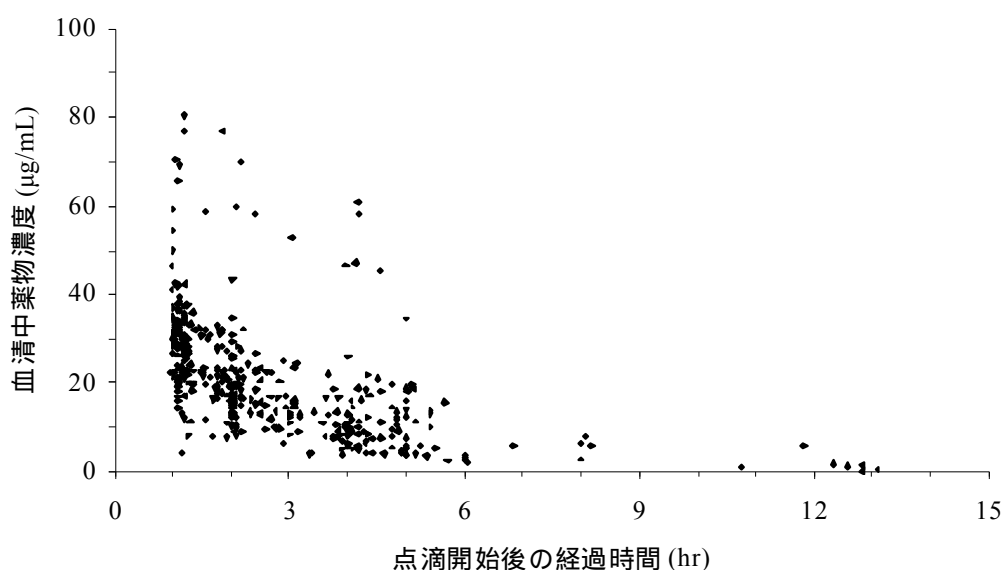
a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし
空欄は発現なしとする。

10/10

1 段目は発現患者数（発現率）を，2 段目以降は症例番号（複数発現の場合は発現件数）を示す。
発現率=発現患者数/対象患者数×100

臨床検査の有害事象に対する対象患者数は異常変動が判定された患者数とする。

図 2.7.6.5-4 血清中薬物濃度実測値プロット及び副作用の内訳



血清中薬物濃度の高い患者 (0～3 時間が 50 μg/mL 又は 3～12 時間が 30 μg/mL 以上)

症例 番号	性別	年齢	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	点滴開始後 の経過時間 (hr)	血清中 薬物濃度 (μg/mL)	副作用名 [PT (程度 ^{a)})]
3330303	男	86	51.0	47.8	1.0	50.2	注射部位紅斑 (中等度), 注射部位そ う痒感, 注射部位熱感, 注射部位腫 脹 (中等度)
					2.0	34.6	
					4.0	26.0	
3330601	男	59	57.4	97.8	1.1	117 ^{b)}	
					3.0	8.22	
					4.2	6.07	
3330602	女	93	38	38.3	1.0	54.5	
					1.5	30.7	
					3.8	18.7	
3330603	男	73	68	61.4	1.1	121 ^{b)}	
					2.9	16.9	
					4.8	12.2	
3330805	男	79	26	35.5	1.2	80.5	アラニン・アミノトランスフェラー ゼ増加 (中等度), アスパラギン酸ア ミノトランスフェラーゼ増加 (中等度)
					1.9	76.9	
					4.2	58.1	
3331201	女	93	38	23.7	1.1	69.1	不眠症
					2.4	58.1	
					4.1	47.2	
3331704	女	87	55.5	34.4	1.2	77.0	幻覚, 痙攣 (中等度), 嘔吐, 注射部 位紅斑, 注射部位そう痒感, 血中乳 酸脱水素酵素増加
					2.2	69.8	
					4.2	61.0	

対象: PK 集団

1/2

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。

b) 外れ値として判定 (平均から 3×標準偏差を上回った値) された症例番号 3330601 の 117 μg/mL (1.1 hr) と症例番号 3330603 の 121 μg/mL (1.1 hr) はグラフ表示から除いた。

図 2.7.6.5-4 血清中薬物濃度実測値プロット及び副作用の内訳

血清中薬物濃度の高い患者 (0～3 時間が 50 µg/mL 又は 3～12 時間が 30 µg/mL 以上)

症例 番号	性別	年齢	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	点滴開始後 の経過時間 (hr)	血清中 薬物濃度 (µg/mL)	副作用名 [PT (程度 ^{a)})]
3331806	男	75	48	26.4	1.1	65.6	紅斑, 血中アルカリホスファターゼ増加, ヘマトクリット減少 (中等度), ヘモグロビン減少 (中等度), 赤血球数減少 (中等度), 赤芽球数増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 抱合ビリルビン増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 尿中蛋白陽性, 尿円柱陽性, 血中クロール増加
					1.6	58.9	
					3.1	53.1	
3332701	男	63	35.0	39.4	1.1	70.4	不眠症, 下痢, 頻尿 (中等度), 注射部位紅斑, 注射部位疼痛 (中等度), 注射部位腫脹 (中等度), 血中カリウム減少
					2.1	59.7	
					4.0	46.7	
					4.6	45.3	
3332904	男	80	36	44.1	1.0	59.3	食欲不振, 浮動性めまい, 頭痛, 排尿困難, 浮腫, 血中カリウム減少
					2.0	43.3	
					5.0	34.5	

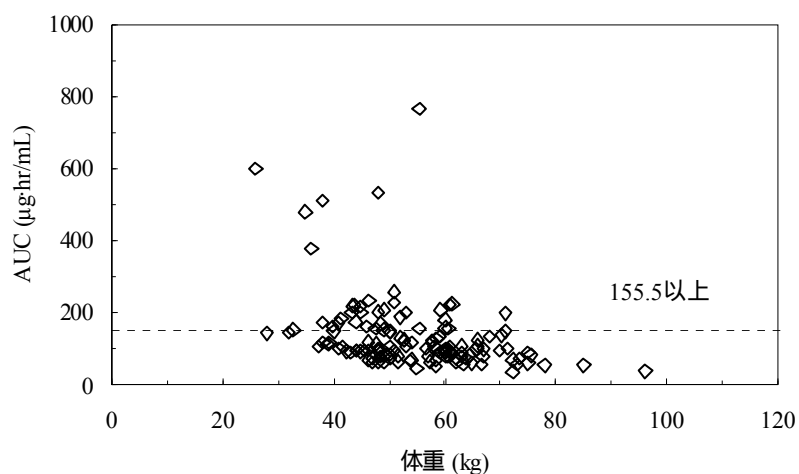
対象: PK 集団

2/2

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。

b) 外れ値として判定 (平均から 3×標準偏差を上回った値) された症例番号 3330601 の 117 µg/mL (1.1 hr) と症例番号 3330603 の 121 µg/mL (1.1 hr) はグラフ表示から除いた。

図 2.7.6.5-5 AUC プロット及び副作用の内訳

AUC の高い患者 (155.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上)

症例 番号	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	副作用名 [PT (程度 ^{a)})]
3330101	男	79	60	54.1	181.7	32.4	落ち着きのなさ (中等度), 注射部位 紅斑, 注射部位硬結, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹, 心電図 ST-T 変化
3330303	男	86	51.0	47.8	259.4	41.5	注射部位紅斑 (中等度), 注射部位そ う痒感, 注射部位熱感, 注射部位腫 脹 (中等度)
3330402	男	74	41	30.8	172.1	37.2	
3330405	男	78	61	33.7	224.2	33.1	
3330602	女	93	38	38.3	174.6	49.6	
3330703	女	90	43.7	27.7	222.0	39.9	注射部位腫脹
3330706	女	80	45.0	31.9	200.8	42.9	
3330802	男	89	44.9	33.1	218.3	36.4	
3330805	男	79	26	35.5	600.3	72.0	アラニン・アミノトランスフェラー ゼ増加 (中等度), アスパラギン酸ア ミノトランスフェラーゼ増加 (中等 度)
3330905	男	80	48	50.0	203.6	32.4	アラニン・アミノトランスフェラー ゼ増加, アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加
3331003	女	84	53	44.4	200.3	41.5	
3331103	女	70	52	66.1	187.7	46.2	舌炎
3331201	女	93	38	23.7	510.9	52.0	不眠症
3331203	男	84	71	46.0	197.9	25.9	注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注射 部位腫脹, 血小板数増加, 尿中ウロ ビリリン陽性
3331402	男	78	61.40	61.5	224.7	33.6	血中尿素増加
3331704	女	87	55.5	34.4	766.0	43.0	幻覚, 痙攣 (中等度), 嘔吐, 注射部 位紅斑, 注射部位そう痒感, 血中乳 酸脱水素酵素増加

対象: PK 集団

1/2

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。

図 2.7.6.5-5 AUC プロット及び副作用の内訳

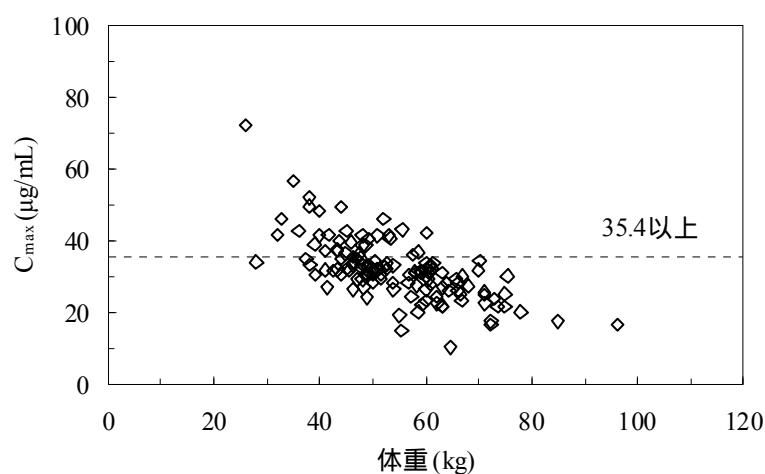
AUC の高い患者 (155.5 µg·hr/mL 以上)

症例 番号	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	AUC (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	副作用名 [PT (程度 ^{a)}]
3331806	男	75	48	26.4	531.5	41.5	紅斑, 血中アルカリホスファターゼ増加, ヘマトクリット減少 (中等度), ヘモグロビン減少 (中等度), 赤血球数減少 (中等度), 赤芽球数増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 抱合ビリルビン増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 尿中蛋白陽性, 尿円柱陽性, 血中クロール増加
3332101	男	94	46.4	29.6	235.8	35.4	下痢
3332301	女	69	49.1	58.8	209.9	40.5	好酸球数増加
3332502	女	70	43.3	51.9	202.5	37.6	悪心
3332504	男	79	51.0	28.2	230.6	31.9	血中尿素増加, 尿中蛋白陽性
3332505	女	67	39.9	47.8	163.6	48.2	感覚鈍麻, 注射部位紅斑, 注射部位硬結, 注射部位疼痛, 注射部位熱感, 口渇, 注射部位腫脹
3332601	男	80	59.3	54.3	208.7	22.2	心不全 (中等度)
3332701	男	63	35.0	39.4	480.2	56.6	不眠症, 下痢, 頻尿 (中等度), 注射部位紅斑, 注射部位疼痛 (中等度), 注射部位腫脹 (中等度), 血中カリウム減少
3332901	男	38	55.4	103.3	156.6	15.0	
3332903	男	85	60.0	37.6	160.3	34.0	
3332904	男	80	36	44.1	378.3	42.8	食欲不振, 浮動性めまい, 頭痛, 排尿困難, 浮腫, 血中カリウム減少
3332905	男	82	43.5	26.3	219.4	32.1	
3333207	女	84	44	59.4	175.4	49.3	血中ブドウ糖減少, 血中カリウム減少
3333403	男	86	41.4	38.8	184.3	27.1	注射部位紅斑, 注射部位疼痛
3333502	男	76	60.8	45.8	155.5	31.6	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
3333601	女	87	46	36.0	161.1	39.8	
3333802	男	77	48.6	37.0	170.5	38.7	血中アルカリホスファターゼ増加, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

対象: PK 集団

2/2

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。

図 2.7.6.5-6 C_{\max} プロット及び副作用の内訳 C_{\max} の高い患者 (35.4 $\mu\text{g/mL}$ 以上)

症例 番号	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	CL_{cr} (mL/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	副作用名 [PT (程度 ^{a)})]
3330303	男	86	51.0	47.8	259.4	41.5	注射部位紅斑 (中等度), 注射部位そ う痒感, 注射部位熱感, 注射部位腫 脹 (中等度)
3330402	男	74	41	30.8	172.1	37.2	
3330403	女	36	48.0	77.5	103.2	38.7	
3330602	女	93	38	38.3	174.6	49.6	
3330703	女	90	43.7	27.7	222.0	39.9	注射部位腫脹
3330706	女	80	45.0	31.9	200.8	42.9	
3330711	男	72	58.6	57.7	130.2	36.8	
3330802	男	89	44.9	33.1	218.3	36.4	
3330803	男	83	40.0	37.3	148.4	41.5	
3330804	男	77	57.6	45.0	120.2	36.1	
3330805	男	79	26	35.5	600.3	72.0	アラニン・アミノトランスフェラー ゼ増加 (中等度), アスパラギン酸ア ミノトランスフェラーゼ増加 (中等 度)
3331002	女	78	32	36.0	147.7	41.6	血圧上昇, 血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加
3331003	女	84	53	44.4	200.3	41.5	
3331103	女	70	52	66.1	187.7	46.2	舌炎
3331201	女	93	38	23.7	510.9	52.0	不眠症
3331202	女	54	41.7	71.8	105.9	41.7	口唇炎, 注射部位紅斑, 注射部位硬 結, 注射部位刺激感, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹, アスパラギン酸アミ ノトランスフェラーゼ増加
3331301	女	80	32.8	54.0	154.7	46.0	注射部位紅斑, 注射部位硬結
3331306	男	68	39.0	67.2	113.8	39.2	下痢
3331704	女	87	55.5	34.4	766.0	43.0	幻覚, 痙攣 (中等度), 嘔吐, 注射部 位紅斑, 注射部位そう痒感, 血中乳 酸脱水素酵素増加
3331802	女	78	53.2	77.9	109.9	40.7	注射部位紅斑, 注射部位静脈炎

対象: PK 集団

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。

1/2

図 2.7.6.5-6 C_{max} プロット及び副作用の内訳C_{max} の高い患者 (35.4 µg/mL 以上)

症例 番号	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	AUC (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	副作用名 [PT (程度 ^{a)})]
3331803	女	41	60.1	87.8	94.9	42.4	
3331806	男	75	48	26.4	531.5	41.5	紅斑, 血中アルカリホスファターゼ増加, ヘマトクリット減少 (中等度), ヘモグロビン減少 (中等度), 赤血球数減少 (中等度), 赤芽球数増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 抱合ビリルビン増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 尿中蛋白陽性, 尿円柱陽性, 血中クロール増加
3332101	男	94	46.4	29.6	235.8	35.4	下痢
3332301	女	69	49.1	58.8	209.9	40.5	好酸球数増加
3332502	女	70	43.3	51.9	202.5	37.6	悪心
3332505	女	67	39.9	47.8	163.6	48.2	感覚鈍麻, 注射部位紅斑, 注射部位硬結, 注射部位疼痛, 注射部位熱感, 口渇, 注射部位腫脹
3332701	男	63	35.0	39.4	480.2	56.6	不眠症, 下痢, 頻尿 (中等度), 注射部位紅斑, 注射部位疼痛 (中等度), 注射部位腫脹 (中等度), 血中カリウム減少
3332904	男	80	36	44.1	378.3	42.8	食欲不振, 浮動性めまい, 頭痛, 排尿困難, 浮腫, 血中カリウム減少
3333202	男	87	47.5	47.9	155.2	36.3	血中クレアチンホスホキナーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 抱合ビリルビン増加, 尿中ウロビリリン陽性
3333207	女	84	44	59.4	175.4	49.3	血中ブドウ糖減少, 血中カリウム減少
3333402	女	59	43.2	82.6	89.9	37.3	
3333601	女	87	46	36.0	161.1	39.8	
3333802	男	77	48.6	37.0	170.5	38.7	血中アルカリホスファターゼ増加, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

対象: PK 集団

2/2

a) 程度が中等度以上の場合に記載し, 軽度は未記載とする。