

中耳炎試験概要

1) 治験依頼者名：富山化学工業株式会社	
2) 商品名：オゼックス細粒小児用 15%	
3) 有効成分名：トスフロキサシントシル酸塩水和物	
4) 治験の標題：T-3262 10% (free base) 細粒の小児の急性細菌性中耳炎を対象とした臨床第 III 相試験 - オープンラベル多施設共同試験 -	
5) 治験責任医師：38 名	
6) 治験実施医療機関：38 施設	
7) 公表論文：なし	
8) 治験実施期間 (年数)：1 年 2 ヶ月間 (最初の患者の同意取得日) 2006 年 12 月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2008 年 1 月	9) 開発のフェーズ： フェーズ 3
10) 目的： 小児の急性細菌性中耳炎患者に対して T-3262 10% (free base) 細粒を用い，TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回最長 14 日間 (28 回) 経口投与し，投与終了時又は中止時の臨床効果をオープンラベル多施設共同試験で検討するとともに，安全性も確認する。	
11) 治験方法： 治験責任医師又は治験分担医師は，「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の重症度を参考に投与量を決定した。なお，途中で投与量の変更はできないものとした。 L 群：TFLX として 4 mg/kg。ただし，1 回の上限を TFLX として 120 mg とした。 H 群：TFLX として 6 mg/kg。ただし，1 回の上限を TFLX として 180 mg とした。 T-3262 10% (free base) 細粒 (1 g 中に TFLX を 100 mg 含有) を朝，夕 1 日 2 回，食直前又は食後投与した (投与開始日は投与間隔を少なくとも 6 時間はあけることとした)。 投与期間は最長 14 日間 (28 回) とした。3 日間 (5 回) 以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。 薬物濃度測定用の採血は投与終了時又は中止時に行った。更に，可能な限り治験薬投与期間中に服薬 1.5～3.5 時間後及び服薬 6～12 時間後の 2 つの時間帯を目安に 1 回以上行った。	
12) 患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：180 名 主要評価項目の評価可能患者数：94 名 解析時：組入れ患者数：177 名 FAS 採用患者数：170 名 PPS 採用患者数：162 名 薬物動態解析対象集団採用患者数：162 名 服用性解析対象集団採用患者数：172 名 安全性解析対象集団採用患者数：172 名	

13) 診断及び主要な組入れ基準：

(1) 選択基準：以下の基準を満たす 1 歳以上 15 歳以下の急性細菌性中耳炎の患者を対象とした。

1) 治験薬投与開始前に以下の条件を満たす患者

- a) 膿性又は粘液性の中耳貯留液又は耳漏を認めること
- b) 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の重症度で中等症以上であること
- c) 以下の 6 項目のうち 2 つ以上を認めること
 - i) 37.0 以上の発熱
 - ii) 耳痛又は耳痛を疑わせる所見
 - iii) 耳閉塞感又は耳閉塞感を疑わせる所見
 - iv) 鼓膜の発赤
 - v) 鼓膜の膨隆・腫脹
 - vi) 光錐の減弱

2) 発症から 21 日以内の患者

3) 代諾者から文書同意が可能な患者 (12 歳以上の場合 ,本人からアセント文書同意が可能な患者)

除外基準：本治験に特有な除外基準として、以下の基準に該当する患者を除外した。

- (1) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者
- (2) キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者
- (3) てんかんの合併、既往のある患者、又は過去 1 年間に痙攣の既往のある患者
- (4) 本感染エピソードに対処スフロキサシントシル酸塩水和物が投与された患者
- (5) T-3262 10% (free base) 細粒の治験への参加歴のある患者
- (6) 他の抗菌薬により症状が改善しつつある患者
- (7) 原因菌などに対して感受性の面から治験薬の効果が期待し難い患者
- (8) 副腎皮質ステロイド薬の全身投与を受けている患者
- (9) 対象耳での中耳炎に対する手術の既往のある患者 (ただし、チューブ留置の既往に関しては、除外基準に抵触しないものとした)
- (10) 副腎皮質ステロイド薬の投与を受けている患者
- (11) 吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害患者
- (12) 関節症状を有する患者
- (13) 対象耳でのチューブ留置患者
- (14) 頭蓋・顔面奇形の患者
- (15) 慢性穿孔性中耳炎の急性増悪患者
- (16) 妊娠している患者、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

14) 被験薬、ロット番号：

T-3262 10% (free base) 細粒：JF503P100

1 g 中に TFLX を 100 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物として 147.04 mg) 含有する。

用量及び投与方法：

験責任医師又は治験分担医師が患者の症状・所見から投与量（L群，H群）を決定した。なお，途中で投与量の変更はできないものとした。

L群：TFLXとして4 mg/kg。ただし，1回の上限をTFLXとして120 mgとした。

H群：TFLXとして6 mg/kg。ただし，1回の上限をTFLXとして180 mgとした。

T-3262 10% (free base) 細粒を朝，夕1日2回投与した。(投与間隔を少なくとも6時間はあけることとした)。

15) 治療期間：

最長14日間(28回)とした。3日間(5回)以上投与し，治癒した場合は終了することができることとした。

16) 対照治療，ロット番号，用量及び投与方法：なし

17) 評価基準：

有効性：

(1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果

1) 各症状の推移の判定区分

治験薬投与開始前，投与3日後，投与7日後，投与終了時又は中止時の各症状の程度を基に，「評価項目とスコア判定基準」の表に準じて判定した。

評価項目とスコア判定基準

評価項目	スコア判定基準							
	スコア	程度	スコア	程度	スコア	程度	スコア	程度
耳痛	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度) ~ 3+ (高度)		
耳閉塞感	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度) ~ 3+ (高度)		
鼓膜 (鼓室粘膜) の発赤	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度)	3	3+ (高度)
中耳分泌物量	0	- (なし)	1	+ (少量)	2	2+ (中等量)	3	3+ (多量)

2) 改善度の判定基準

治験薬投与開始前と投与3日後，治験薬投与開始前と投与7日後，治験薬投与開始前と投与終了時又は中止時との各評価項目のスコアの差をとり，次式に従って計算した。計算値(実数)を基に，「改善度の判定基準」の表に準じて，投与3日後，投与7日後，投与終了時又は中止時の改善度を著明改善，改善，やや改善，改善せずの4段階で判定した。

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

改善度の判定基準

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

3) 臨床効果の判定基準

観察日ごとの改善度を基に、「臨床効果の判定基準」の表に準じて、投与 3 日後、投与 7 日後、投与終了時又は中止時の臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。判定できない場合は判定不能とした。

臨床効果の判定基準

		投与 3 日後の改善度			
		I	II	III	IV
投与 3 日後 投与 7 日後 投与終了時又は中止時 の改善度	I	著 効			
	II	有 効			
	III	やや有効			
	IV	無 効			

<付則>

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

<注>

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

- (2) 副次評価項目：1) 細菌学的効果及び菌の消長
2) 原因菌の薬剤感受性別臨床効果
3) 投与終了 2 週間後の再発率

安全性：有害事象の頻度と種類

治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始時から投与終了2週間後の経過観察時まで治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気を有害事象とした。ただし、治験薬の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象として取り扱わなかった。また、基礎疾患・合併症による症状は有害事象としないが、治験薬投与中に悪化した場合（新たな処置が必要な場合など）は有害事象とした。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。

症状の程度は、「有害事象の程度」、「下痢・軟便の有害事象の程度」の表に示した基準を参考に判定した。臨床検査値異常変動の程度は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。

治験薬との因果関係は、「因果関係の判定基準」の表に示した基準を参考に判定した。なお、治験薬との因果関係が1~3のものを副作用とした。ただし、便中ウイルス（口タウイルスなど）検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用としなかった。C. difficileのトキシン抗原検査が陽性の場合、下痢・軟便を副作用とした。

有害事象の程度

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

下痢・軟便の有害事象の程度

排便回数	1～5回	6～10回	11回以上
軟便 ^{a)}	軽 度	軽 度	中等度
泥状便	軽 度	中等度	中等度
水様便	中等度	重 度	重 度

a) 無形軟便を軟便とする。

因果関係の判定基準

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

服用性：

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

小児科領域抗菌薬臨床試験における服用性判定基準

判 定	判定基準
非常に飲みやすい	患者がよるこんで服用した場合
飲みやすい	問題なく全部服用した場合
ふつう	時に服用をいやがったが全部服用可能の場合
飲みにくい	服用をいやがったが大部分服用できた場合
飲めない	服薬拒否や服用後毎回はいってしまう場合
判定不能	どんな薬でも服薬を拒否する児の場合

18) 統計手法：

(1) 主要評価項目の解析

PPS を対象として投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率及びその 95%信頼区間を算出した。

(2) 副次評価項目の解析

PPS を対象として、以下の結果を示した。

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

投与終了時又は中止時の細菌学的効果の消失率とその 95%信頼区間を算出した。

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

投与終了時又は中止時の菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。

3) 投与 3 日後の菌の消長

投与 3 日後の菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。

4) MIC 別臨床効果

原因菌ごとに MIC 別の有効以上の割合を示した。

(3) 服用性の解析

服用性解析対象集団の服用性判定の頻度分布を示した。

(4) 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、MedDRA/J (ver. 10.0) で読み替えた有害事象の SOC 及び PT 別の頻度及び発現率を算出した。

19) 要約・結論：

有効性の結果：

(1) 主要評価項目

主要評価項目の投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率は，96.9% (157/162 名)，その95%信頼区間は92.9～99.0%であった。

表 1 投与終了時又は中止時の臨床効果

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

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

(2) 副次評価項目

1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

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

表 2 投与終了時又は中止時の細菌学的効果

対象患者数	消失	減少又は 一部消失	存続	判定不能	消失率 ^{a)} (%)	消失率の 95%信頼区間 (%)
162	84	0	1	77	98.8	93.6～100

a) 消失率 = 消失患者数 / 消失，減少又は一部消失並びに存続患者数 × 100

2) 投与終了時又は中止時の菌の消長

中耳分泌物からは原因菌98株が検出された。

投与終了時又は中止時では原因菌98株のうち97株が消失し，菌消失率は99.0% (97/98 株) であった。

表 3 投与終了時又は中止時の菌の消長

原因菌	検出 株数	消失	存続	不明	菌消失率 ^{a)} (%)	菌消失率の 95%信頼区間 (%)
全体	98	97	1	0	99.0	94.4～100
好気性グラム陽性菌	45	44	1	0	97.8	88.2～99.9
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	[1/1]	-
<i>S. pyogenes</i>	5	4	1	0	[4/5]	-
<i>S. pneumoniae</i>	39	39	0	0	100	91.0～100
好気性グラム陰性菌	53	53	0	0	100	93.3～100
<i>M. (B) catarrhalis</i>	9	9	0	0	100	66.4～100
<i>H. influenzae</i>	43	43	0	0	100	91.8～100
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	[1/1]	-

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

ただし，分母が5以下の場合は分数表示とした

3) 原因菌の MIC 別臨床効果

S. pyogenes (MIC : 0.5 µg/mL) が検出された患者, *S. pneumoniae* (MIC : 0.06 µg/mL) 及び *H. influenzae* (MIC : 0.06 µg/mL) が検出された患者を除き, 臨床効果は著効又は有効であった。

表 4 原因菌の MIC 別臨床効果

原因菌	MIC (µg/mL)									
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	不明
好気性グラム陽性菌	14/15	26/26	1/1	2/3						
<i>S. aureus</i>	1/1									
<i>S. pyogenes</i>		2/2		2/3						
<i>S. pneumoniae</i>	13/14	24/24	1/1							
好気性グラム陰性菌	51/52					1/1				
<i>M. (B) catarrhalis</i>	9/9									
<i>H. influenzae</i>	42/43									
<i>P. aeruginosa</i>						1/1				
原因菌全体	65/67	26/26	1/1	2/3		1/1				

著効及び有効株数/著効, 有効, やや有効及び無効株数
空欄は該当データなし

4) 投与終了 2 週間後の再発率

投与終了 2 週間後の再発・再感染を判定された患者 142 名のうち再発・再感染あり 10 名, 再発・再感染せず 132 名で, 再発率は 7.0% (10/142 名), その 95%信頼区間は 3.4 ~ 12.6%であった。

表 5 投与終了 2 週間後の再発率

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

対象: PPS のうち投与終了時の臨床効果が著効又は有効の患者

判定なし: 2 週間後の観察がなかった患者

a) L 群 4 mg/kg, H 群 6 mg/kg

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

服用性の結果:

服用性が「非常に飲みやすい」及び「飲みやすい」と判定された患者は 97.7% (168/172 名) であった。

表 6 服用性

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

対象: 服用性解析対象集団
患者数 (%)

安全性の結果：

(1) 安全性解析対象集団 172 名に死亡はなく、重篤な有害事象が 3 名に 3 件（肝機能異常、気管支肺炎及び敗血症：いずれも入院）発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」であった。

他の重要な有害事象が 8 名に 9 件発現した。その内訳は関節に関連する有害事象が 3 名に 3 件（関節痛 2 件、挫傷 1 件）、投与中止の理由となった有害事象が 6 名に 7 件（発疹 2 件、腹部膨満、食欲不振、マイコプラズマ性肺炎、急性副鼻腔炎及び関節痛 各 1 件）、高度の有害事象が 2 名に 2 件（発疹 2 件）であった。

(2) 有害事象は 102 名に 165 件発現し、発現率は 59.3% (102/172 名) であった。発現率が高かった有害事象は、下痢 8.1% (14/172 名) 及び嘔吐 6.4% (11/172 名) であった。

(3) 治験薬が投与されたすべての患者で、因果関係が否定できない関節に関連する有害事象はなく、MMP-3 では問題となる変動はなかった。

表 7 有害事象の簡潔な要約

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

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

b) 集計項目に該当する患者ごとの PT 別の有害事象数の合計を示す

c) 重篤な有害事象を除く

対象患者数 172 名（臨床検査値異常変動対象患者数は 164 名）

発現率 = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

結論：

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

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

20) 概要作成日：2010 年 6 月 30 日