

概要

1) 治験依頼者名：富山化学工業株式会社	
2) 商品名：ゾシン静注用 2.25, ゾシン静注用 4.5	
3) 有効成分名：注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	
4) 治験の標題：YP-18 の小児細菌性感染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－	
5) 治験責任医師：29 名	
6) 治験実施医療機関：29 施設	
7) 公表論文：なし	
8) 治験実施期間 (年数)：約 9.5 ヶ月間 (最初の患者の同意取得日) 2005 年 12 月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2006 年 9 月	9) 開発のフェーズ： フェーズ 3
10) 目的： 小児の細菌性感染症に対する YP-18 の有効性及び安全性を 1 回 112.5 mg/kg 1 日 2 又は 3 回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、血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態の検討を行う。	
11) 治験方法： YP-18 1 回 112.5 mg/kg (上限 4.5 g) を、敗血症、感染性心内膜炎及び細菌性肺炎の患者には 1 日 3 回点滴静注 (可能な限り 8 時間間隔で投与)、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の患者には 1 日 2 回点滴静注 (可能な限り 12 時間間隔で投与) した。ただし、治験薬投与前 (-2~0 日後) に尿路感染症に起因すると考えられる発熱があり、かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には、1 日 3 回点滴静注 (可能な限り 8 時間間隔で投与) した。また、途中での投与回数の変更はできないものとした。 薬剤は 30~60 分かけて投与することとし、血漿中薬物濃度及び尿中薬物濃度を測定する場合は、30 分 (25 分~35 分を目安) で投与することとした。 投与期間は、細菌性肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の患者には最長 14 日間 (1 日 3 回投与：連続 42 回, 1 日 2 回投与：連続 28 回)、敗血症及び感染性心内膜炎の患者には最長 21 日間 (連続 63 回) とした。ただし、少なくとも 3 日間 (1 日 3 回投与：連続 7 回, 1 日 2 回投与：連続 5 回) は投与することとした。	
12) 患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：60 名 主要評価項目の評価可能患者数：49 名 解析時：組入れ患者数：66 名 FAS 採用患者数：59 名 PPS 採用患者数：55 名 薬物動態解析対象集団採用患者数：65 名 安全性解析対象集団採用患者数：66 名	

13) 診断及び主要な組入れ基準：

選択基準：以下の基準を満たす細菌性肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎，敗血症，感染性心内膜炎の患者を対象とした．

(1) 年齢：生後 28 日以上 16 歳未満

(ただし，対象年齢を引き下げるまでは 4 歳以上 16 歳未満)

4 歳以上 16 歳未満の患者が 5 例以上集積された時点で，未知の重篤な副作用又はその他重大な副作用について検討し，問題がなければ対象年齢を引き下げ，生後 28 日以上 4 歳未満の患者を登録可能とする．なお，安全性は医学専門家及び治験依頼者で評価し，対象年齢の引き下げの時期を治験依頼者より文書で通知する．

(2) 入院・外来：入院

(3) 性別：不問

(4) 体重：3500 g 以上

(5) 症状，所見により細菌性感染症が疑われる患者

(6) 代諾者から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 (敗血症性ショックなど)

(2) β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある患者

(3) 本感染エピソードに対し TAZ/PIPC が投与された患者

(4) YP-18 の治験への参加歴のある患者

(5) 伝染性単核球症の患者

(6) 嚢胞性線維症の患者

(7) 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬が全身投与された患者 (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 日でも投与された場合は，効果にかかわらず投与不可とする．)

(8) 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 MRSA，マイコプラズマ，クラミジア，レジオネラ，抗酸菌，真菌，ウイルスなど)

14) 被験薬, ロット番号 :

YP-18 静注用 4.5 g (力価) : SA70914, SA92630

1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム 0.5 g (力価) 及びピペラシリンナトリウム 4 g (力価) を含有する.

YP-18 静注用 2.25 g (力価) : SA91047

1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム 0.25 g (力価) 及びピペラシリンナトリウム 2 g (力価) を含有する.

用量及び投与方法 :

YP-18 1回 112.5 mg/kg (上限 4.5 g) を, 敗血症, 感染性心内膜炎及び細菌性肺炎の患者には1日3回点滴静注 (可能な限り8時間間隔で投与), 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の患者には1日2回点滴静注 (可能な限り12時間間隔で投与) した. ただし, 治験薬投与前 (-2~0 日後) に尿路感染症に起因すると考えられる発熱があり, かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には, 1日3回点滴静注 (可能な限り8時間間隔で投与) した. また, 途中での投与回数の変更はできないものとした.

薬剤は30~60分かけて投与することとし, 血漿中薬物濃度及び尿中薬物濃度を測定する場合は, 30分 (25分~35分を目安) で投与することとした.

15) 治療期間 : 細菌性肺炎, 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の患者には最長14日間 (1日3回投与 : 連続42回, 1日2回投与 : 連続28回), 敗血症及び感染性心内膜炎の患者には最長21日間 (連続63回) とした.

ただし, 少なくとも3日間 (1日3回投与 : 連続7回, 1日2回投与 : 連続5回) は投与することとした.

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

治験責任医師又は治験分担医師は、主要症状、検査所見などの推移から「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」の表を参考に、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準

判定	判定基準
著効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後1日 [3日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し, 3日 [5日] 以内にほとんど消失した場合
有効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後3日 [5日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し, 5日 [7日] 以内にほとんど消失した場合
やや有効	主要症状が改善したが, 改善が有効に定めた日数以上を要した場合
無効	投薬開始後主要症状が改善しないか, 又は悪化した場合

[] 内は重症例の場合を示す

(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及び菌の消長

2) 投与3日後の菌の消長

3) β -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の臨床効果, 細菌学的効果及び菌の消長

(3) 副次評価項目 (薬物動態)：1) 血漿中薬物濃度

2) 尿中薬物濃度

安全性：

(1) 有害事象の発現率

本治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始日から投与終了時又は中止時の最終観察日までに治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候(バイタルサイン及び臨床検査値の異常変動)、症状又は病気を有害事象とした。ただし、治験薬の効果不十分による対象疾患の症状の悪化は有害事象として取り扱わなかった。

治験期間中に発現した有害事象に対する治験薬との因果関係は、「因果関係の判定基準」の表を参考に判定した。なお、治験薬との因果関係が1~3のものを副作用又は臨床検査値異常として取り扱った。

また、有害事象の程度は、「有害事象の程度」、「下痢・軟便の有害事象の程度」の表及び厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号「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。

因果関係の判定基準

分類	基準
1. 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も含む)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. 可能性あり	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. 多分関係なし	時間的な相関関係(投与中止後の経過も含む)が不明であるが、一過性であり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因が強く示唆される場合
5. 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

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	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

(2) 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」の安全性判定

有害事象を総括し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により次の4段階で判定した(「小児科領域抗菌薬臨床試験における概括安全度判定基準」の表を参照)。いずれも判定できない場合は「判定不能」とした。

小児科領域抗菌薬臨床試験における概括安全度判定基準

判 定	判 定 基 準
安全である	有害臨床症状・臨床検査値異常変動なし
ほぼ安全である	有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認めたが、無処置で投薬継続可能な程度
安全性に問題がある	有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認め、治験薬剤の減量あるいは対症療法などを必要としたが、投与継続可能な程度
安全でない	有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認め、治験薬剤の投与中止が必要であった、又は中止すべきであった

18) 統計手法：

(1) 有効性についての解析

1) 主要評価項目

PPS を用いて、投与終了時又は中止時の臨床効果 (有効率) 及びその 95%信頼区間を算出した。また FAS を用いた解析も実施した。

2) 副次評価項目

PPS を用いて、以下の解析を実施した。

- a) 投与終了時又は中止時の臨床効果 (著効率) を算出した
- b) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果 (消失率) 及び菌の消長を算出した
- c) 投与 3 日後の菌の消長を算出した
- d) β -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の臨床効果、細菌学的効果及び菌の消長を算出した

(2) 薬物動態についての解析

1) 副次評価項目

薬物動態解析対象集団を用いて、以下の解析を実施した。

- a) 血漿中薬物濃度測定値の散布図を作成した
- b) PPK 解析によるパラメータの算出を行った
- c) 年齢区分ごとの薬物動態の類似性を検討した
- d) 尿中薬物濃度及び排泄率を算出した

(3) 安全性についての解析

安全性解析対象集団を用いて、以下の解析を実施した。

- 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) 各臨床検査項目の経時的な変動を検討した
- 4) 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」の概括安全度を集計した

1), 2) の項目について、投与回数別の解析も行った。

19) 要約・結論：

有効性の結果：

(1) 主要評価項目 [PPS の臨床効果 (有効率)]

PPS の有効率は 98.2% (54/55 名), その 95%信頼区間は 90.3~100%であった。そのうち細菌性肺炎患者の有効率は 98.0% (49/50 名) で, 腎盂腎炎・複雑性膀胱炎患者 5 名の臨床効果はいずれも「著効」又は「有効」であった。

表 1 臨床効果 (PPS)

診断名	対象患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間
細菌性肺炎	50	25	24	1	0	98.0	[89.4, 99.9]
腎盂腎炎・複雑性膀胱炎	5	3	2	0	0	5/5	
合計	55	28	26	1	0	98.2	[90.3, 100.0]

有効率=(著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした

(2) 副次評価項目

1) PPS の臨床効果 (著効率)

PPS の著効率は 50.9% (28/55 名) であった。

2) PPS の細菌学的効果

PPS の消失率は 89.1% (41/46 名), そのうち単独菌感染患者の消失率は 92.6% (25/27 名), 複数菌感染患者の消失率は 84.2% (16/19 名) であった。

3) 菌の消長

投与終了時又は中止時の菌消失率は 92.9% (65/70 株), そのうち好気性グラム陽性菌の菌消失率は 96.0% (24/25 株), 好気性グラム陰性菌の菌消失率は 91.1% (41/45 株) であった。また, β -lactamase 産生菌の菌消失率は 100% (16/16 株) であった。

投与 3 日後の菌消失率は 94.5% (69/73 株) であった。

4) β -lactamase 産生菌検出患者の臨床効果, 細菌学的効果

β -lactamase 産生菌検出患者の有効率は 100% (17/17 名), 細菌学的効果の消失率は 93.8% (15/16 名) であった。

薬物動態の結果：

(1) 血漿中薬物濃度推移

小児患者に YP-18 を 112.5 mg/kg, 30 分点滴静注した時の TAZ 及び PIPC の血漿中薬物濃度推移は, 国内の臨床第 I 相試験で健康成人男子に YP-18 を 4.5 g, 30 分点滴静注した時の平均血漿中薬物濃度推移と類似していた.

(2) 年齢区分別薬物動態パラメータ

TAZ, PIPC とともに 2 歳未満の患者の AUC は他の年齢区分より高かった. C_{max} 及び $t_{1/2}$ は各年齢区分で類似していた.

(3) 尿中薬物濃度及び排泄率

算出した患者ごとの尿中排泄率に異常値があったため, 尿中薬物濃度及び排泄率の解析結果を採用しなかった.

安全性の結果：

(1) 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

安全性解析対象集団 66 名に死亡はなかったが, 重篤な有害事象が 1 名に 2 件 (好中球数減少及び白血球数減少), 他の重要な有害事象が 1 名に 1 件 (下痢) 発現した. 有害事象により治験薬投与を中止した患者は, 重篤な有害事象が発現した 1 名であった.

(2) 有害事象発現率

有害事象は安全性解析対象集団 66 名中 50 名に 108 例 110 件発現し, 発現率は 75.8% (50/66 名) であった. そのうち副作用及び臨床検査値異常は 31 名の患者に 44 例 45 件発現し, 発現率は 47.0% (31/66 名) であった.

(3) 発現率が高い有害事象

発現率が最も高い有害事象は下痢 48.5% (32/66 名) であった. 副作用及び臨床検査値異常でも下痢は 33.3% (22/66 名) と最も発現率が高かった. 有害事象で最も発現率が高い SOC は胃腸障害であった.

(4) 有害事象の程度

程度別の有害事象発現件数は高度 3 件，中等度 8 件，軽度 99 件であり，軽度の有害事象が多かった．高度は重篤及び他の重要な有害事象となった好中球数減少，白血球数減少及び下痢の各 1 件で，中等度は下痢 4 件，水痘，好中球数減少，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であった．

(5) 背景因子別有害事象発現率

副作用及び臨床検査値異常の発現率は 1 歳未満の患者が 63.6% (7/11 名)，1 歳以上 2 歳未満の患者が 66.7% (10/15 名) であり，他の年齢区分より高かった．

表 2 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 ^{a)}	対象患者数	発現患者数	発現例数 ^{b)}	発現件数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間
有害事象	1～5	66	50	108	110	75.8	[63.6, 85.5]
	1～4	66	41	70	71	62.1	[49.3, 73.8]
	1～3	66	31	44	45	47.0	[34.6, 59.7]
臨床検査値異常変動	1～5	66	18	34	34	27.3	[17.0, 39.6]
	1～4	66	14	26	26	21.2	[12.1, 33.0]
	1～3	66	11	18	18	16.7	[8.6, 27.9]
重篤な有害事象	1～5	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]
	1～4	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]
	1～3	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]
他の重要な有害事象 ^{c)}	1～5	66	1	1	1	1.5	[0.0, 8.2]
	1～4	66	1	1	1	1.5	[0.0, 8.2]
	1～3	66	1	1	1	1.5	[0.0, 8.2]
有害事象による中止 ^{d)}	1～5	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]
	1～4	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]
	1～3	66	1	2	2	1.5	[0.0, 8.2]

a) 1: 関係あり，2: 多分関係あり，3: 可能性あり，4: 多分関係なし，5: 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

同一患者に同一 PT の有害事象が発現した場合は 1 例とカウントした

c) 重篤な有害事象を除く

d) 重篤・非重篤に関わらず，すべての有害事象による中止を含む

発現率=発現患者数/対象患者数×100

結論：

YP-18 が小児細菌性肺炎及び腎盂腎炎・複雑性膀胱炎患者に対して 1 回 112.5 mg/kg, 1 日 2 又は 3 回投与で有効性を示したこと, 小児の 1 回 112.5 mg/kg 投与が成人の 1 回 4.5 g 投与に相当することを確認できたことから, 小児細菌性感染症患者では 1 回 112.5 mg/kg, 成人と同じ 1 日 2 又は 3 回投与することにより, 成人患者で臨床効果が確認された疾患に対して成人と同様の臨床効果を期待できると考えた.

下痢の発現率が高く, 2 歳未満の患者で副作用及び臨床検査値異常の発現率が高かったことから注意を要するものの, 本治験では有害事象の発現に小児特有の傾向は認められなかったこと, 軽度の有害事象が多く, 高度の有害事象も処置を必要とせず回復又は軽快したことから, YP-18 の小児への臨床使用を制限するものではないと判断した.

したがって, YP-18 は小児の細菌性感染症に対する治療薬として有用であると考えた.

20) 概要作成日：2009 年 6 月 11 日