

試験概要：治験実施計画書 A9231001

治験の標題：市中肺炎に対する注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム高用量投与の多施設共同，非盲検，非対照試験

治験実施医療機関：日本の 22 施設

治験に基づく公表文献：なし

治験期間：最初の同意取得日 2010 年 10 月 15 日 最後の観察日 2011 年 4 月 28 日

治験総括報告書の承認日：2011 年 9 月 22 日

開発段階：第 3 相

目的：

主要目的

- 注射用抗菌薬が適応となり，入院加療が必要と判断され，肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎に対する注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム (SBT/ABPC) 高用量投与 (1 回 3 g, 1 日 4 回投与) の有効性及び安全性を確認する。

副次目的

- 細菌学的効果を確認する。
- 注射用 SBT/ABPC 投与後のスルバクタム (SBT) およびアンピシリン (ABPC) の血漿中濃度を測定し，体内動態を検討する。

方 法

治験デザイン：本治験は，日本における多施設共同，非盲検，非対照試験 (第 3 相試験) である。有効性の評価は投与終了 (中止) 時 (EOT)，投与終了 7 日目の治癒評価時 (TOC) および TOC から 7 日目の追跡評価時 (LTFU) に行った。

診断および主要な組み入れ基準：対象被験者は，16 歳以上 (原則 80 歳未満) の注射用抗菌薬が適応となり，入院加療が必要と判断され，肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎の患者とした。

被験薬の投与：

注射用 SBT/ABPC は，1 回 3 g, 1 日 4 回，被験者の状態に応じて最短 3 日間，最長 14 日間投与した。注射用 SBT/ABPC は，30 分かけて静脈内に点滴投与した。

有効性の評価：

主要評価項目はデータレビュー委員会判定による臨床効果 (EOT, TOC および LTFU) とした。

副次評価項目は以下の項目とした。

- 治験責任 (分担) 医師判定による臨床効果 (EOT, TOC および LTFU)
- 治験責任 (分担) 医師判定による改善傾向の確認 (投与開始 4 日目)
- データレビュー委員会判定による細菌学的効果 (投与開始 4 日目, EOT, TOC および LTFU)

- 治験責任（分担）医師判定による細菌学的効果（投与開始 4 日目，EOT，TOC および LTFU）

薬物動態の評価：注射用 SBT/ABPC の投与期間中いずれかの投与において，点滴開始後 0 から 2.5 時間の範囲で 2～3 時点，点滴投与開始後 2.5～6 時間（次回投与前）までの範囲で 2 時点，同一被験者から複数時点（計 4 時点以上）に薬物動態解析用に採血した（目標採血時点は，点滴終了直後，開始後 1，2，3，6 時間）。血漿中スルバクタムおよびアンピシリン濃度の測定は，バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により実施した。

安全性の評価：有害事象は治験薬の初回投与日から LTFU まで観察し症例報告書に記録した。重篤な有害事象の報告期間は同意取得時から，治験薬の最終投与の 28 日後までとした。投与開始 1 日目の投与前，投与開始 4 日目，EOT，TOC および LTFU に臨床検査を実施し，血圧，脈拍数および呼吸数を測定した。

統計解析方法：有効性の主たる解析対象集団はプロトコル適合解析対象集団（PPS）とした。本治験では PPS として，治験薬投与が行われ，選択基準または除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく，かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われている被験者集団〔臨床効果解析対象集団（CPPS）〕と，CPPS のうち投与開始時に培養，尿中抗原により原因菌が同定された被験者集団〔細菌学的効果解析対象集団（BPPS）〕を規定した。また，治験薬の投与が行われた被験者集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。

主要評価項目の主要解析として，データレビュー委員会により判定された臨床効果について CPPS における TOC の有効率およびその 95%信頼区間（CI）を算出した。また，副次解析としてデータレビュー委員会により判定された臨床効果について CPPS における EOT および LTFU の有効率およびこれらの 95%CI，BPPS および FAS における各評価日（EOT，TOC および LTFU）の有効率およびこれらの 95%CI を算出した。副次評価項目は頻度と割合を算出し，臨床効果と細菌学的効果については，さらに 95%CI を算出した。

薬物動態解析では，本治験で得られたデータを用いて注射用 SBT/ABPC を 1 日 12 g 投与したときの母集団薬物動態解析を行うこととした。解析には非線形混合効果モデルを用いて，SBT および ABPC の母集団薬物動態パラメータおよび被験者ごとのパラメータを求めることとした。母集団薬物動態解析は別途解析した。

安全性は治験薬が投与されたすべての被験者を対象に解析した。安全性の解析は，主に Pfizer Data Standards（PDS）で規定されているアルゴリズムおよび形式に従って集計した。

結 果

被験者の内訳および人口統計学的特性：本治験には 47 例が組入れられ，全例に治験薬が投与された。投与例のうち中止例は 3 例（6.4%）で，治験責任（分担）医師が判断した中止理由は効果不十分が 2 例（4.3%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象が 1 例（2.1%）であった。被験者の内訳および解析対象集団を表 1 に示した。治験薬の投与を受けた 47 例全例が FAS の対象となった。このうち 7 例は対象外疾患等のため CPPS の基準を満たさず CPPS から除外された。BPPS は CPPS のうち，原因菌が同定された 28 例を対象とした。

表 1 被験者の内訳および解析対象集団

例数 (%)	
組み入れ例数	47
投与例数	47
完了例数	44 (93.6)
中止例数	3 (6.4)
効果不十分	2 (4.3)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象	1 (2.1)
有効性評価例数	
FAS	47 (100)
CPPS	40 (85.1)
BPPS	28 (59.6)
安全性評価例数	
有害事象	47 (100)
臨床検査	47 (100)

FASにおいて、男性は26例（55.3%）、女性は21例（44.7%）であり、男性の占める割合がわずかに高かった。被験者の平均年齢は62.3歳であった。65歳以上の被験者は27例（57.4%）であり、そのうち75歳以上の被験者は12例（25.5%）、80歳以上の被験者は5例（10.6%）であった。いずれの項目も解析対象集団間で大きな違いは認められなかった（表2）。

表 2 人口統計学的特性

評価対象集団	FAS	CPPS	BPPS
被験者数	47	40	28
年齢（歳）（例数，%）			
16～44	9 (19.1)	9 (22.5)	6 (21.4)
45～64	11 (23.4)	8 (20.0)	7 (25.0)
65～74	15 (31.9)	12 (30.0)	8 (28.6)
75～79	7 (14.9)	6 (15.0)	4 (14.3)
80以上	5 (10.6)	5 (12.5)	3 (10.7)
平均値 ± 標準偏差	62.3 ± 16.4	61.8 ± 17.5	61.4 ± 17.3
範囲	28～85	28～85	28～85
性別（例数，%）			
男性	26 (55.3)	21 (52.5)	15 (53.6)
女性	21 (44.7)	19 (47.5)	13 (46.4)
人種（例数，%）			
アジア人	47 (100)	40 (100)	28 (100)
体重（kg）			
平均値 ± 標準偏差	52.8 ± 11.8	50.6 ± 10.5	51.9 ± 10.8
範囲	31.3～78.7	31.3～78.7	31.3～78.7
Body Mass Index ^{a)} (kg/m ²)			
平均値 ± 標準偏差	20.6 ± 3.7	20.0 ± 3.2	20.4 ± 3.6
範囲	13.7～29.0	13.7～29.0	13.7～29.0
身長（cm）			
平均値 ± 標準偏差	159.5 ± 8.6	158.7 ± 8.7	159.3 ± 7.8
範囲	137.7～176.7	137.7～176.7	144.3～176.5
現在の喫煙状況（例数，%）			
喫煙経験なし	18 (38.3)	16 (40.0)	9 (32.1)
元喫煙者	22 (46.8)	18 (45.0)	15 (53.6)
喫煙者	7 (14.9)	6 (15.0)	4 (14.3)

a) 体重 / (身長 × 0.01)² から算出。

CPPS の 40 例のうち、28 例から 9 菌種の原因菌が同定された。そのうち単一の原因菌が同定されたのは 21 例、複数の原因菌が同定されたのは 7 例であった。主な原因菌は *S. pneumoniae* (14 株)、*H. influenzae* (9 株) および *M. catarrhalis* (8 株) であった。

有効性の結果：主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による臨床効果は、CPPS を対象とした TOC の有効率（主要解析）が 94.6%，EOT および LTFU ではそれぞれ 97.4% および 94.4% であった（表 3）。

表 3 臨床効果（データレビュー委員会判定，CPPS）

評価時期	評価例数	臨床効果				
		有効 (%)	無効 (%)	判定不能 (%)	有効率 ^{a)} (%)	95%CI
TOC	40	35 (87.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	94.6	(81.8, 99.3)
EOT	40	38 (95.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	97.4	(86.5, 99.9)
LTFU	40	34 (85.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	94.4	(81.3, 99.3)

CI=信頼区間，TOC=治癒評価時，EOT=投与終了（中止）時，LTFU=追跡評価時

a) 有効率は（有効の例数）／（評価例数から判定不能を除いた例数）×100 から算出した。

ベースラインで同定された主な原因菌は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* であった。BPPS を対象とした主な原因菌別のデータレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）は、*S. pneumoniae* がベースラインで分離同定された被験者では評価時点を通じて 91.7%～100%，*H. influenzae* では 83.3%～100%，*M. catarrhalis* では 87.5%～100% であった。すべての原因菌別の臨床効果において、EOT で無効と判定された被験者はなく、TOC および LTFU で無効例と判定された被験者は *S. pneumoniae* が分離同定された 1 例（ベンジルペニシリン感受性：PSSP）、*H. influenzae* が分離同定された 1 例（β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性：BLNAS）、*M. catarrhalis*（β-ラクタマーゼ高度産生）が分離同定された 1 例および *S. aureus*（β-ラクタマーゼ非産生オキサシリン感受性：MSSA）が分離同定された 1 例のみであった。

CPPS を対象とした治験責任（分担）医師判定による EOT、TOC および LTFU の有効率はいずれも 100% であった。

CPPS を対象とした治験責任（分担）医師判定による投与開始 4 日目の臨床効果の改善傾向では、継続例は 40 例全例（100%）で改善傾向ありと判定され、治療が継続された。

BPPS を対象とした被験者別の細菌学的効果（菌消失率）は評価時点を通じてデータレビュー委員会判定では 91.7%～100%，治験責任（分担）医師判定では 95.7%～100% であった（表 4）。

表 4 被験者別の細菌学的効果（データレビュー委員会判定・治験責任（分担）医師判定, BPPS）

	評価 例数	細菌学的効果						
		消失 (%)	推定消 失 (%)	存続 (%)	菌交代 症 (%)	判定不 能 (%)	菌消 失率 ^{a)} (%)	95%CI
データレビュー委員会判定								
投与開始 4 日目	27	19 (70.4)	5 (18.5)	0	0	3 (11.1)	100	(85.8, 100)
EOT	28	12 (42.9)	11 (39.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	96.0	(79.6, 99.9)
TOC	28	6 (21.4)	16 (57.1)	2 (7.1)	0	4 (14.3)	91.7	(73.0, 99.0)
LTFU	28	3 (10.7)	17 (60.7)	1 (3.6)	0	7 (25.0)	95.2	(76.2, 99.9)
治験責任（分担）医師判定								
投与開始 4 日目	27	18 (66.7)	4 (14.8)	1 (3.7)	0	4 (14.8)	95.7	(78.1, 99.9)
EOT	28	13 (46.4)	11 (39.3)	0	0	4 (14.3)	100	(85.8, 100)
TOC	28	5 (17.9)	17 (60.7)	1 (3.6)	0	5 (17.9)	95.7	(78.1, 99.9)
LTFU	28	3 (10.7)	16 (57.1)	0	0	9 (32.1)	100	(82.4, 100)

CI=信頼区間, EOT=投与終了（中止）時, TOC=治癒評価時, LTFU=追跡評価時

a) 菌消失率は（消失, 推定消失または菌交代症と判定された被験者数の合計）／（評価例数から判定不能を除いた例数）×100 から算出した。

ベースラインで同定された主な原因菌別のデータレビュー委員会判定による菌消失率は評価時点を通じて *S. pneumoniae* が 88.9%~100%, *H. influenzae* が 75.0%~100%, *M. catarrhalis* が 87.5%~100%であった。すべての原因菌別の細菌学的効果において, EOT で細菌学的効果が存続であった原因菌は *K. oxytoca* (β-ラクタマーゼ不明) の 1 株のみであり, TOC または LTFU で細菌学的効果が存続であった原因菌は *S. pneumoniae* の 1 株 (PSSP), *H. influenzae* の 2 株 (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性: BLNAR 1 株, BLNAS 1 株), *M. catarrhalis* (β-ラクタマーゼ高度産生) の 1 株および *S. aureus* (β-ラクタマーゼ非産生 MSSA) の 1 株であった。

CPPS を対象とした臨床症状（咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 意識障害, 胸痛, 胸部ラ音および脱水）は, 概して投与開始 4 日目以降, 改善する傾向が認められた。また, 体温, 白血球数, C 反応性蛋白 (CRP) および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は投与開始 4 日目から改善した。胸部 X 線陰影点数は投与開始 4 日目以降改善が認められ, 治療経過とともに更に改善した。

薬物動態の結果: 母集団薬物動態解析は別途解析した。

安全性の結果: 有害事象の概要を表 5 に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象は 47 例中 30 例 (63.8%) に認められた。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 47 例中 10 例 (21.3%) に認められた。

表 5 有害事象の概要

	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
	N=47	N=47
有害事象発現件数	71	29
有害事象発現例数 (%)	30 (63.8)	10 (21.3)
重篤な有害事象発現例数 ^{a)} (%)	3 (6.4) ^{b)}	0
重度の有害事象発現例数 (%)	0	0
有害事象による投与中止または治験中止例数 (%)	2 (4.3)	2 (4.3)
有害事象による減量または一時中止例数	0	0

a) 重篤な有害事象は安全性データベースより引用した。

b) 死亡 1 例を含む。

因果関係を問わない主な有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (7 例, 14.9%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (6 例, 12.8%) および便秘 (5 例, 10.6%) であった。下痢は 3 例 (6.4%) に認められた。注射部位関連の有害事象として注射部位疼痛が 1 例のみに認められた。有害事象の重症度は軽度または中等度であり, 重度の有害事象は認められなかった。

有害事象により投与または治験を中止した被験者は 2 例 (4.3%) で, いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。投与および治験を中止したのは間質性肺疾患 (医師記載用語: 間質性肺疾患の悪化) の 1 例, 投与のみ中止したのはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例であり, いずれも回復が確認された。重篤な有害事象が 3 例 (6.4%) に認められ, 溺死が 1 例, 肺炎が 2 例であり, いずれも治験責任医師により因果関係は否定された。PDS の評価基準に基づく主な臨床検査値異常はアルブミン減少, 血糖増加, 単球増加であった。血圧はベースラインから明らかな変化は認められなかったが, 脈拍数および呼吸数の変化の多くは治験対象疾患からの回復に伴うものであった。

結論: 注射剤抗菌薬の適用となる患者重篤度が中等度以上の市中肺炎患者を対象とした注射用 SBT/ABPC 高用量投与 (1 回 3 g, 1 日 4 回) の多施設共同, 非盲検, 非対照試験の結果から, 以下の結論が得られた。

- 主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による臨床効果は, CPPS を対象とした TOC の有効率 (主要解析) が 94.6%, EOT および LTFU ではそれぞれ 97.4% および 94.4% であった。
- データレビュー委員会判定による BPPS を対象とした被験者別の細菌学的効果 (菌消失率) は評価時点を通じて 91.7%~100% であった。また, データレビュー委員会判定による主な原因菌別の菌消失率は評価時点を通じて *S. pneumoniae* が 88.9%~100%, *H. influenzae* が 75.0%~100%, *M. catarrhalis* が 87.5%~100% であった。
- 発現したすべての有害事象の重症度は軽度または中等度であった。投与または治験中止に至った有害事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断された間質性肺疾患 (医師記載用語: 間質性肺疾患の悪化) 1 例およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例であり, いずれも回復が認められた。因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。
- 以上の成績から患者重篤度が中等度以上の市中肺炎患者において注射用 SBT/ABPC 高用量

投与は有効であり、本剤の忍容性が確認され、安全性に問題は認められなかった。

本概要の作成日：2012年12月5日

National Institutes of Health (NIH) 公開資料リンク：

<http://clinicaltrials.gov/> ClinicalTrials.gov Identifier NCT01189487

ファイザー株式会社は、正確かつ最新の情報を本サイトに掲載するように努めますが、対象となる試験の状況が変わることもあります。そのため、ファイザー株式会社は、本サイトに掲載されている情報が最新または完全なものであることを保証いたしかねます。また、その利用により生じた損害につきましては、いかなる責任も負いません。閲覧者におかれましては、ご自身の責任で本サイトに掲載されている情報を利用されるようご理解願います。