

【原著・臨床】

市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の
ceftazidime 対照第 III 相比較試験

渡辺 彰¹⁾・青木 信樹²⁾・千田 金吾³⁾・二木 芳人⁴⁾
齋藤 厚⁵⁾・河野 茂⁶⁾・門田 淳一⁷⁾・柴 孝也⁸⁾

¹⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門*

²⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

³⁾ 浜松医科大学第二内科

⁴⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座

⁵⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院

⁶⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野 (第二内科)

⁷⁾ 大分大学医学部感染分子病態制御講座 (内科学第二)

⁸⁾ 東京慈恵会医科大学

(平成 21 年 6 月 30 日受付・平成 21 年 11 月 24 日受理)

β -ラクタマーゼ阻害剤配合のペニシリン系抗菌薬 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 配合比 1:8 製剤) の市中肺炎に対する有効性及び安全性を評価する目的で, ceftazidime (CAZ) を対照薬として無作為化割付・非盲検群間比較多施設共同試験にて検討した。TAZ/PIPC を 1 回 4.5 g, 1 日 3 回投与 (TAZ/PIPC 群), あるいは CAZ を 1 回 2 g, 1 日 2 回投与 (CAZ 群) とし, いずれも投与期間は最長 14 日間 (点滴静注) とした。得られた成績は以下のとおりであった。

1. 臨床効果: 投与終了時又は中止時での有効率は, TAZ/PIPC 群 91.3% (95/104 例) および CAZ 群 89.9% (98/109 例) であり, TAZ/PIPC の CAZ に対する臨床効果の非劣性が検証された。投与終了 7 日後での有効率は, TAZ/PIPC 群 90.8% (89/98 例) および CAZ 群 84.8% (89/105 例) であった。

2. 細菌学的効果: 投与終了時又は中止時での患者ごとの菌の消失率は, TAZ/PIPC 群 100% (45/45 例) および CAZ 群 93.8% (45/48 例), 菌の消長 (菌消失率) は TAZ/PIPC 群 100% (49/49 株) および CAZ 群 94.0% (47/50 株) であった。投与終了 7 日後での患者ごとの菌の消失率は, TAZ/PIPC 群 100% (40/40 例) および CAZ 群 95.7% (44/46 例), 菌の消長 (菌消失率) は TAZ/PIPC 群 100% (44/44 株) および CAZ 群 95.8% (46/48 株) であった。

3. 安全性: 副作用発現率は, TAZ/PIPC 群 49.3% (67/136 例) および CAZ 群 37.0% (51/138 例) であった。また, 臨床検査値異常変動発現率は, TAZ/PIPC 群 27.2% (37/136 例) および CAZ 群 31.9% (44/138 例) であり, いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績により, TAZ/PIPC (配合比 1:8 製剤) 1 回 4.5 g, 1 日 3 回投与は, 市中肺炎患者の治療に際して高い有効性が期待できる。

Key words: tazobactam/piperacillin, ceftazidime, community-acquired pneumonia, randomized clinical trial

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 一般名: タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム) は, β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) と広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗菌薬であるピペラシリン (PIPC) を力価比 1:8 の割合で配合した注射用抗菌薬である (Fig. 1)。TAZ は大鵬薬品工業株式会社で創製された β -ラクタマーゼ阻害剤であり, 各種細菌が産生するペニシリナーゼ

(PCase), セファロスポリナーゼ (CEPase), オキシミノセファロスポリナーゼ (Class A, C および D に相当する β -ラクタマーゼ) および基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL: extended spectrum β -lactamase) 等の β -ラクタマーゼを不可逆的に阻害するという特徴を有する^{1,2)}。PIPC は富士化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗菌薬であり, ブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性

*宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

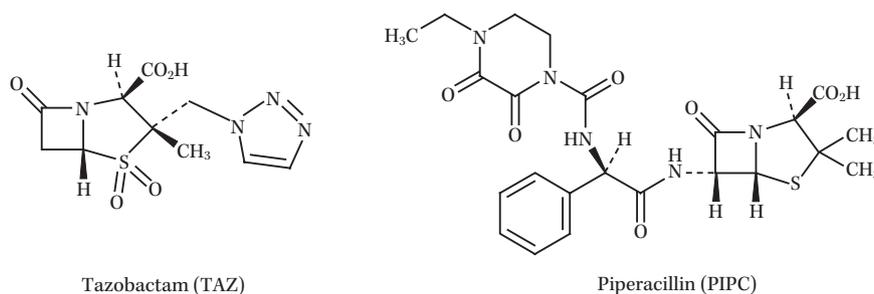


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、広く臨床現場で汎用されてきた。しかし、発売以来25年以上を経た現在、耐性菌の増加によりカルバペネム系薬剤又は第3世代以降のセフェム系薬剤に比べて相対的に抗菌力が低下し、重症・難治性感染症の治療に単独では使用しがたくなっている。

PIPC耐性菌の増加は主に腸内細菌科のグラム陰性桿菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性グラム陰性桿菌の産生する β -ラクタマーゼによる不活化に起因する。PIPCはこれらの菌に対して基本的に広い抗菌スペクトルを有するため、これらの菌の産生する β -ラクタマーゼを阻害するTAZを配合することにより、抗菌力の回復と臨床的有用性の向上が期待され、国内外においてTAZとPIPCの配合剤の臨床開発が進められた。

国内ではPIPCの1回投与量が1~2gであることをふまえ、ヒトにおけるTAZの必要濃度および時間を満足する血中濃度を得るために必要なTAZの投与量が0.25~0.5gであった³⁾ことにより、TAZとPIPCの配合比が1:4の製剤として開発された。海外ではPIPCの1回投与量が2~4gであることをふまえ、TAZとPIPCの配合比が1:8の製剤として開発された。

海外では、成人および小児に対して呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症を含む9適応症について約94カ国において承認になっている。これらの国でのTAZ/PIPCの1回最大投与量は4.5gであり、1日最大投与量は18g (TAZ 2g, PIPC 16g)である。本薬剤は承認後、15年にわたり重症・難治性感染症治療の基本治療薬として広く使用されてきた。

一方、国内では、2001年4月に配合比1:4の製剤の承認を得たが、海外に比べ用量が低く、適応症も狭い範囲となったため、医療現場および学会から海外と同様な用法・用量で使用したいとの要望が強かった。国内においても本薬剤が臨床使用されるようになれば、重症・難治性を含む中等症以上の感染症の治療に新たな選択肢を提供することができる。特に本薬剤の臨床導入により、国内ではカルバペネム系薬剤又は第3世代以降のセフェム系薬剤に偏重している重症・難治性感染症治療に対してペニシリン系薬剤での治療という、もう一つの選択肢をもたらす、耐性菌出現抑制にも寄与するものと期待された⁴⁻⁶⁾。このため、中等症以上の市中肺炎患者に対して国内でも同様に使用可能にすることを検討した。

本邦では、臨床第I相試験 (2.25 g, 3.375 g, 4.5 gおよび6.75 gの単回投与および4.5 g×3回/日, 4.5 g×4回/日の7日間投与)を実施し、日本人における忍容性および薬物動態が白人と日本人で良く類似していることを確認している。

次いで、市中肺炎患者を対象にした臨床薬理試験を実施し、そのPK-PD解析から市中肺炎患者における本薬剤の4.5 g×3回/日の用法・用量の有効性について確認できたことから、本邦での臨床用量は4.5 g×3回/日と判断した。

以上の成績から、市中肺炎患者を対象にしたTAZ/PIPC (配合比1:8製剤)の有効性および安全性を評価することを目的に本薬剤と同様の抗菌スペクトルを有し、多くの臨床試験での対照薬として使用実績があるceftazidime (CAZ)の重症難治性感染症に対する最大用法・用量である1回2g, 1日2回投与との比較試験を実施し、本薬剤の肺炎治療での位置付けを確認することとした。

本試験は、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」(厚生省令第28号)を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は2006年2月から2007年8月にかけて全国87医療機関を受診し、市中肺炎と診断された患者を対象として実施した。同意取得時の年齢は、16歳以上79歳以下とし、性別は不問、市中肺炎を発症又は発症を疑う入院患者とした。また、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)⁷⁾」の肺炎の感染症重症度を参考に中等症以上の患者とし、治療薬投与開始前(投与開始前2日以内)には、以下の基準を満たすこととした。

- ①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。
- ②血液検査にて、好中球増多又は桿状核球10%以上の核左方移動、CRP増加(1.0 mg/dL以上)の急性炎症所見が1つ以上認められること。
- ③「発熱($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)(腋窩)」、「咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難など、いずれかの呼吸器症状」、「湿性ラ音」、「喀痰などの臨床検体から、起炎微生物と推定される微生物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」など、4項目中2項目以上を

満たすこと。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験への参加について自由意志による同意を文書で得た。また、患者は未成年の場合(16歳以上20歳未満)には、本人および代諾者から治験に参加することの同意を文書にて得た。

3. 治験薬および薬剤の割り付け

被験薬として TAZ/PIPC 4.5 g/バイアルおよび対照薬として CAZ 1 g/バイアルを用いた。治験薬は症例数が全体で1:1となるように無作為に割り付け、治験薬割り付け表は治験薬割付責任者が開封まで封印して保管した。

4. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

1日投与量は、TAZ/PIPC群が4.5 g/回を1日3回、CAZ群が2 g/回を1日2回とした。

2) 投与期間

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)⁷⁾」に基づき、TAZ/PIPC群、CAZ群ともに最長で14日間連続投与とした。ただし、治療目的が達成され治験薬の投与を終了する場合、又は無効と判断する場合でも少なくとも3日間(TAZ/PIPC群およびCAZ群の投与回数はおおの7回と5回)は投与することとした。また、患者本人(および代諾者)から治験参加中止の申し出があった場合、有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合、治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合、治験開始後に(有効性評価又は安全性確保のうえで)対象として不適切であることが判明した場合、その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合は投与を中止することとした。

3) 治験薬の割り付けと投与方法

治験責任医師又は治験分担医師は、患者(および代諾者)からの同意を取得した後、適格と判断した患者について、被験者登録連絡票に必要事項を記入のうえ、被験者登録センターにFAX(電話でも可)にて連絡した。被験者登録センターは、治験責任医師又は治験分担医師から連絡された被験者登録連絡票の内容が本試験の対象疾患、選択基準に合致し、除外基準に抵触していないことを確認した場合、患者を本試験に登録した。

被験者登録センターは、登録確認書を用いて、登録後ただちに治験責任医師又は治験分担医師に薬剤コードをFAXにて連絡し、また、同様に治験依頼者には登録結果を連絡した。治験責任医師又は治験分担医師は、患者が登録されるまで治験薬を処方してはならないこととした。なお、治験依頼者に対しては、薬剤割り付けに関する盲検化を図った。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者登録センターの割り付け指示に従い、以下の方法にてTAZ/PIPC又はCAZを投与した。

TAZ/PIPC群：TAZ/PIPCを1回4.5 g、1日3回点滴静注した(可能な限り8時間間隔で投与した)。

CAZ群：CAZを1回2 g、1日2回点滴静注した(可能な限り12時間間隔で投与した)。

なお、点滴静注は100~300 mLの生理食塩液に溶解し、30~60分かけて投与した。

5. 併用薬剤・併用療法

1) 併用禁止薬

治験薬投与開始時から投与終了7日後の観察・検査時まで、内服又は注射で使用する他の抗菌薬(抗真菌薬を含む)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤(G-CSFなど)、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬の併用は治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため禁止した。また、プロベネシドはTAZおよびPIPCの半減期が延長することがあり、有効性および安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため禁止した。抗悪性腫瘍薬(メトトレキサートを含む)は、治験薬の安全性評価に影響を及ぼすため禁止した。他の開発中の薬剤・医療機器の使用は安全性などの医学的な評価が確立していないため禁止した。ただし、抗菌作用以外の目的で本試験以前から使用されているマクロライドの少量長期投与、血栓・塞栓形成の抑制を目的とした少量アスピリンの連用は治験期間中に用法・用量の変更がない限り、併用を認めた。また、解熱鎮痛薬の頓用は可としたが、不必要な連用はしないこととした。

さらに、副腎皮質ステロイドについては治験薬投与開始2週間前からプレドニゾロン換算10 mg/日以下の全身・吸入が使用され、かつ増量がない限り、併用を認めた。

2) 併用注意薬

被験薬(TAZ/PIPC)と抗凝血薬(ワルファリンなど)とを併用すると血液凝固抑制作用を助長するおそれ、被験薬(TAZ/PIPC)とベクロニウムとを併用すると筋弛緩作用を延長させるおそれがあるため併用に注意した。また、対照薬(CAZ)と利尿剤(フロセミドなど)とを併用すると腎障害が増強するおそれがあるため併用に注意した。

3) 併用療法

治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる処置は可能な限り避けることとした。ただし、やむをえず処置を行った場合は、治験責任医師又は治験分担医師はその処置名、期間および理由について症例報告書に記載することとした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者背景

治験薬投与開始前に性別、生年月日、体重、肺炎の重症度、基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴(含、手術歴)、アレルギー既往歴、妊娠および授乳の有無、他の治験参加の有無、過去のTAZ/PIPC投与の有無、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、本感染エピソードに対するTAZ/PIPC又はCAZ投与の有無、他科・他院の治療の有無などについて調査した。なお、肺炎の重症度は、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)⁷⁾」の肺炎の感染症重症度を参考に判定した。

2) 臨床症状

治験薬投与前(投与2日前以内)、投与3日後(投与2~4日後)および投与終了時又は中止時(投与終了/中止-1~2日後)、また必要に応じて投与終了7日後(投与終了/中止5~14日後)に胸部X線撮影、体温、脈拍、呼吸数、咳嗽、喀痰量および喀痰の性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、悪寒、白血球数および白血球分画、CRPについて確認した。

3) 細菌学的検査

一般細菌については、治験薬投与前(投与2日前以内)および投与終了時又は中止時(投与終了/中止-1~2日後)、また必要に応じて投与3日後(投与2~4日後)および投与終了7日後(投与終了/中止5~14日後)に細菌学的検査を実施した。ただし、治癒・改善により、喀痰採取が不可能となった場合にはこれを行わなくてもよいこととした。

各治験実施医療機関の方法により細菌の分離・同定と菌数測定を実施し、その結果から治験責任医師又は治験分担医師が推定原因菌と投与後出現菌を推定した。推定原因菌と投与後出現菌を細菌学的検査実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル(現:三菱化学メディエンス株式会社))に送付し、再同定の後、ニトロセフィン法による β -ラクタマーゼ産生性の確認と各種抗菌薬に対する感受性測定を実施した。

4) 血清抗体価検査

治験薬投与前(同意取得後、投与2日前以内)および投与終了7日後(投与終了/中止5~14日後)にマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染などの有無を確認するため、血清抗体価検査を実施した。また、レジオネラ尿中抗原検査および肺炎球菌尿中抗原検査については必要に応じて実施した。

血清抗体価検査は血清抗体価検査実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル(現:三菱化学メディエンス株式会社))にて行った。

マイコプラズマ感染は、ペア血清でマイコプラズマ抗体価が4倍以上上昇している場合、シングル血清で補体結合反応(CF法: Complement Fixation)の抗体価が64

倍以上、間接凝集反応(PA法: Particle Agglutination)の抗体価が320倍以上の場合にマイコプラズマ感染症と診断した。クラミジア肺炎は、ELISA法でペア血清IgGがID1.35以上又はIgAがID1.00以上の場合、CF法にて4倍以上上昇した場合にクラミジア感染症と診断した。レジオネラ感染は、蛍光抗体法によりペア血清で抗体価が4倍以上で、かつシングル血清が128倍以上上昇している場合、シングル血清で抗体価が256倍以上上昇している場合にレジオネラ感染症と判断した。

7. 判定方法およびその基準

1) 臨床効果

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)⁷⁾」における臨床効果の体温、胸部X線点数、白血球数およびCRP値を基にした判定基準を参考に、投与終了時又は中止時および投与終了7日後の臨床効果を「有効」、「無効」の2段階又は「判定不能」で判定した。なお、胸部X線については、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)⁷⁾」を参考に、各評価時期における陰影の広がりを目検下で点数化した。

2) 細菌学的効果

投与終了時又は中止時および投与終了7日後における原因菌の消長から、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)⁷⁾」の微生物学的効果判定基準に従い、細菌学的効果判定を「消失(推定消失)」、「減少または一部消失」、「存続」、「判定不能」の4段階で判定した。また、投与後出現菌が認められた場合は、「菌交代現象」、「菌交代症」のいずれかに区分した。

3) 有害事象

登録後から投与終了7日後の観察・検査終了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(バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動)、症状又は病気を有害事象と定義し、治験薬との因果関係は問わないこととした。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いこととした。また、ショック(疑いを含む)およびアナフィラキシー様症状(疑いを含む)については、重要な有害事象とした。なお、有害事象が発現した場合には、適切な処置を施すとともに患者の協力が得られる範囲内で予後が回復又は軽快するまで追跡調査を行った。なお、治験薬との因果関係(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)のうち、因果関係が1~3の事象を副作用として集計した。

8. 症例の取り扱い

医学専門家および治験調整委員で構成された判定委員会において、目検下で統一的な観点から症例の採否、診断名、重症度および効果の判定、安全性の評価を行った。

Table 1. Patients per analysis

	TAZ/PIPC	CAZ
Subjects	139	140
Valid for safety analysis	136	138
Valid for efficacy analysis FAS: Full Analysis Set	113	121
Valid for efficacy analysis PPS: Per Protocol Set	104	109

症例検討会における疑義事項は、治験責任医師に再確認し、意見の一致を図り、取り扱いを決定した。

9. 統計解析

主要評価項目は投与終了時又は中止時の臨床効果（有効率）とした。薬剤群ごとに投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率を算出し、有効率の差の両側 95% の信頼区間を計算した。この信頼区間の下限値が-10% 以上下回らないことが示された場合、TAZ/PIPC は CAZ に対して非劣性であると判定することとした。その他、臨床効果、細菌学的効果および安全性に関しては、各評価時点における有効率、消失率、菌消失率および発現率の差の 95% 信頼区間を用いて評価した。

II. 結 果

1. 症例構成

本試験への参加の意思を患者本人（および代諾者）から文書で取得し、組み入れられた患者は 279 例であり、そのうち 139 例が TAZ/PIPC 群、140 例が CAZ 群に割り付けられた。

割り付けられた患者のうち、治験薬投与前に TAZ/PIPC 群および CAZ 群の各 2 例が「除外すべき条件の判明」、TAZ/PIPC 群の 1 例が「中止又は同意撤回の申し出」により中止・脱落（未投与）となり、安全性評価対象例は TAZ/PIPC 群 136 例および CAZ 群 138 例であった。

有効性評価対象例（PPS 対象例）は TAZ/PIPC 群 104 例および CAZ 群 109 例であった。PPS 除外例は TAZ/PIPC 群 9 例および CAZ 群 12 例であり、除外理由の内訳は「評価不能症例」が TAZ/PIPC 群 2 例および CAZ 群 5 例、「併用禁止薬違反」が TAZ/PIPC 群 5 例および CAZ 群 1 例、「選択基準違反」が TAZ/PIPC 群 1 例および CAZ 群 2 例、「併用禁止薬違反、評価不能症例」が TAZ/PIPC 群 1 例、「除外基準違反」が CAZ 群 3 例、「用法・用量違反」が CAZ 群 1 例であった。また、FAS 対象例は TAZ/PIPC 群 113 例および CAZ 群 121 例であった。FAS 除外例は TAZ/PIPC 群 26 例および CAZ 群 19 例であり、最も多い除外理由は「対象外疾患」であった（Table 1）。

2. 患者背景因子

PPS 対象例における両群間の患者背景因子を検討した。群間の一様性 ($p < 0.15$) を検討した結果、年齢の平

均値±標準偏差 ($p = 0.039$) および 7 カテゴリーに分類した年齢 ($p = 0.095$)、基礎疾患合併症の有無および感染症に及ぼす影響の程度 ($p = 0.007$)、最高体温の平均値±標準偏差 ($p = 0.103$)、CRP の平均値±標準偏差 ($p = 0.044$) および 3 カテゴリーに分類した CRP ($p = 0.061$)、胸部ラ音 ($p = 0.128$) および悪寒 ($p = 0.127$) で両群間に不均衡がみられた。なお、上記以外の項目では TAZ/PIPC 群および CAZ 群の間に不均衡はみられなかった (Table 2)。

3. 治験薬の投与期間

投与期間の平均値±標準偏差は、TAZ/PIPC 群 8.2 ± 2.6 日および CAZ 群 8.7 ± 2.6 日、中央値はいずれの投与群でも 8.0 日であり、両群間に有意差はみられなかった。

4. 有効性の評価

1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果

PPS 対象例の投与終了時又は中止時の有効率は、TAZ/PIPC 群 91.3% (95/104 例) および CAZ 群 89.9% (98/109 例) であった。有効率の差の 95% 信頼区間は -6.4~9.3% で、下限値が非劣性のマージン -10% 以上であることにより、TAZ/PIPC の CAZ に対する非劣性が検証された (Table 3)。また、最大解析対象集団の FAS 対象例での投与終了時又は中止時での有効率は、TAZ/PIPC 群 88.5% (100/113 例) および CAZ 群 86.0% (104/121 例)、有効率の差の 95% 信頼区間は -6.0~11.0% で、下限値が -10% 以上であった。

2) 副次評価項目

(1) 投与終了 7 日後の臨床効果

PPS 対象例の投与終了 7 日後の有効率は、TAZ/PIPC 群 90.8% (89/98 例) および CAZ 群 84.8% (89/105 例) であった。有効率の差の 95% 信頼区間は -2.9~15.0% で、下限値が -10% 以上であった。

(2) 原因菌別臨床効果

PPS 対象例の投与終了時又は中止時および投与終了 7 日後における原因菌別臨床効果は、投与終了時又は中止時が TAZ/PIPC 群 97.8% (45/46 例) および CAZ 群 95.9% (47/49 例)、投与終了 7 日後が TAZ/PIPC 群 97.6% (41/42 例) および CAZ 群 89.6% (43/48 例) であった。

一方、投与開始時に β -ラクタマーゼ産生菌が検出された症例の投与終了時又は中止時および投与終了 7 日後における原因菌別臨床効果は、投与終了時又は中止時が TAZ/PIPC 群 4/5 例および CAZ 群 100% (8/8 例)、投与終了 7 日後が TAZ/PIPC 群 4/5 例および CAZ 群 87.5% (7/8 例) であった (Table 4A and B)。

(3) 原因菌別細菌学的効果

PPS 対象例の投与終了時又は中止時および投与終了 7 日後における原因菌別細菌学的効果は、投与終了時又は中止時が TAZ/PIPC 群 100% (45/45 例) および CAZ 群 93.8% (45/48 例)、投与終了 7 日後が TAZ/PIPC 群 100% (40/40 例) および CAZ 群 95.7% (44/46 例) であっ

Table 2. Patient profiles

Classification	Parameter	Subjects (%)		Test *1
		TAZ/PIPC (N = 104)	CAZ (N = 109)	
Gender	Male	82 (78.8)	79 (72.5)	Fisher: p = 0.339
	Female	22 (21.2)	30 (27.5)	
Age (yr)	16 < 20	1 (1.0)	0	Wilcoxon: p = 0.095
	20 < 30	1 (1.0)	6 (5.5)	
	30 < 40	7 (6.7)	15 (13.8)	
	40 < 50	7 (6.7)	8 (7.3)	
	50 < 60	17 (16.3)	17 (15.6)	
	60 < 70	30 (28.8)	26 (23.9)	
	70 < 80	41 (39.4)	37 (33.9)	
	< 65	46 (44.2)	52 (47.7)	Fisher: p = 0.680
	65 ≤	58 (55.8)	57 (52.3)	
	Mean ± SD	63.3 ± 14.0	59.0 ± 16.3	t: p = 0.039
	median	66.0	66.0	
	min - max	19 - 79	23 - 79	
Body weight (kg)	< 50	35 (33.7)	28 (25.7)	Wilcoxon: p = 0.346
	50 < 70	56 (53.8)	68 (62.4)	
	70 ≤	13 (12.5)	13 (11.9)	
	Mean ± SD	55.66 ± 11.85	56.74 ± 10.64	t: p = 0.484
median	54.75	55.00		
min - max	32.5 - 111.0	37.5 - 87.2		
Diagnosis	Pneumonia	103 (99.0)	108 (99.1)	Fisher: p = 1.000
	Pneumonia + Septicemia	1 (1.0)	1 (0.9)	
Severity of infection	Moderate	98 (94.2)	102 (93.6)	Fisher: p = 1.000
	Severe	6 (5.8)	7 (6.4)	
Influence of underlying disease and/or complication to infection	No	22 (21.2)	17 (15.6)	Fisher: p = 0.376
	Yes	82 (78.8)	92 (84.4)	
	Mild	30 (36.6)	51 (55.4)	Wilcoxon: p = 0.007
	Moderate Severe	47 (57.3) 5 (6.1)	40 (43.5) 1 (1.1)	
Anamnesis	No	57 (54.8)	71 (65.1)	Fisher: p = 0.161
	Yes	47 (45.2)	38 (34.9)	
Antimicrobial agent just before the study	No	86 (82.7)	90 (82.6)	Fisher: p = 1.000
	Yes	18 (17.3)	19 (17.4)	
Concomitant drugs	No	8 (7.7)	4 (3.7)	Fisher: p = 0.244
	Yes	96 (92.3)	105 (96.3)	
Concomitant therapy	No	39 (37.5)	45 (41.3)	Fisher: p = 0.579
	Yes	65 (62.5)	64 (58.7)	
Body temperature (°C)	< 37	4 (3.8)	7 (6.4)	Wilcoxon: p = 0.270
	37 < 38	25 (24.0)	31 (28.4)	
	38 < 39	43 (41.3)	42 (38.5)	
	39 ≤	32 (30.8)	29 (26.6)	
	Mean ± SD	38.48 ± 0.81	38.29 ± 0.88	t: p = 0.103
	median	38.60	38.30	
min - max	36.4 - 40.2	36.4 - 40.4		
Chest X-ray findings (point)	< 4	24 (23.1)	28 (25.7)	Wilcoxon: p = 0.618
	4 < 6	63 (60.6)	65 (59.6)	
	6 ≤	17 (16.3)	16 (14.7)	
	Mean ± SD	4.3 ± 1.3	4.3 ± 1.2	t: p = 0.930
	median min - max	4.0 1 - 8	4.0 1 - 7	

(Continued)

た。
一方, 投与開始時に β -ラクタマーゼ産生菌が検出され

た症例の投与終了時又は中止時および投与終了7日後に
おける原因菌別細菌学的効果は, 投与終了時又は中止時

Table 2. (Continued)

Classification	Parameter	Subjects (%)		Test *1
		TAZ/PIPC (N = 104)	CAZ (N = 109)	
WBC (/mm ³)	< 10,000	18 (17.3)	18 (16.5)	Wilcoxon: p = 0.764
	10,000 - < 20,000	76 (73.1)	79 (72.5)	
20,000 ≤	10 (9.6)	12 (11.0)		
	Mean ± SD	13,542.8 ± 4,705.2	14,019.7 ± 5,238.3	t: p = 0.486
	median	13,135.0	12,870.0	
	min - max	3,330 - 31,800	5,300 - 33,300	
CRP (mg/dL)	< 10	38 (36.5)	24 (22.0)	Wilcoxon: p = 0.061
	10 ≤ - < 20	44 (42.3)	58 (53.2)	
20 ≤	22 (21.2)	27 (24.8)		
	Mean ± SD	13.82 ± 9.32	16.27 ± 8.35	t: p = 0.044
	median	12.10	15.19	
	min - max	0.9 - 43.0	1.6 - 37.8	
Dyspnea	-	65 (62.5)	56 (51.4)	Wilcoxon: p = 0.245
	+	21 (20.2)	37 (33.9)	
	2 +	18 (17.3)	16 (14.7)	
Property of sputum	M	21 (20.2)	24 (22.0)	Wilcoxon: p = 0.446
	PM	35 (33.7)	42 (38.5)	
	P	35 (33.7)	31 (28.4)	
	Unknown	13 (12.5)	12 (11.0)	
Volume of sputum	-	12 (11.5)	12 (11.0)	Wilcoxon: p = 0.775
	+	57 (54.8)	56 (51.4)	
	2 +	24 (23.1)	34 (31.2)	
	3 +	10 (9.6)	6 (5.5)	
	4 +	1 (1.0)	1 (0.9)	
Cough	-	6 (5.8)	14 (12.8)	Wilcoxon: p = 0.617
	+	80 (76.9)	73 (67.0)	
	2 +	18 (17.3)	22 (20.2)	
Chest pain	-	71 (68.3)	69 (63.3)	Fisher: p = 0.473
	+	33 (31.7)	40 (36.7)	
Rales	-	35 (33.7)	24 (22.0)	Wilcoxon: p = 0.128
	+	51 (49.0)	64 (58.7)	
	2 +	18 (17.3)	21 (19.3)	
Shivering	-	70 (67.3)	84 (77.1)	Fisher: p = 0.127
	+	34 (32.7)	25 (22.9)	
Oxygen saturation (SpO ₂) (%)	Mean ± SD	92.80 ± 4.80	93.22 ± 3.62	t: p = 0.480
	median	94.00	94.00	
	min - max	60.0 - 98.0	81.0 - 99.0	
Dehydration	-	82 (78.8)	82 (75.2)	Fisher: p = 0.626
	+	22 (21.2)	27 (24.8)	
Cyanosis	-	102 (98.1)	107 (98.2)	Fisher: p = 1.000
	+	2 (1.9)	2 (1.8)	

*1Fisher: Fisher's Exact test, t: Student's t-test, Wilcoxon: Wilcoxon rank sum test

Table 3. Clinical efficacy at end of treatment

Drug	N	Efficacy		Efficacy ¹⁾ (%)	Difference in clinical efficacy ²⁾ (%)	Difference in clinical efficacy (%) 95% CI ³⁾
		effective	poor			
TAZ/PIPC	104	95	9	91.3	1.4	[- 6.4, 9.3]
CAZ	109	98	11	89.9		

¹⁾Efficacy = "effective" / "effective and poor" × 100²⁾Difference in clinical efficacy = TAZ/PIPC group - CAZ group³⁾CI: Confidence interval

Table 4A. Clinical efficacy by causative organism at end of treatment

Causative organism			Drug	N ¹⁾	Clinical efficacy		Clinical efficacy (%) ²⁾ (95%CI ³⁾)		
					effective	poor			
Monomicrobial infection	GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	0 0	— —	— —	— —		
			CAZ	1 1	1 1	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)		
		<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	32 0	32 —	0 —	100 (89.1, 100) —		
			CAZ	29 0	28 —	1 —	96.6 (82.2, 99.9) —		
	GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)		
			CAZ	4 4	4 4	0 0	[4/4] (39.8, 100) [4/4] (39.8, 100)		
		<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2 2	1 1	1 1	[1/2] (1.3, 98.7) [1/2] (1.3, 98.7)		
			CAZ	1 1	1 1	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)		
		<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	6 0	6 —	0 —	100 (54.1, 100) —		
			CAZ	12 1	11 1	1 0	91.7 (61.5, 99.8) [1/1] (2.5, 100)		
		<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	1 0	1 —	0 —	[1/1] (2.5, 100) —		
			CAZ	0 0	— —	— —	— —		
		Polymicrobial infection	Two organisms		TAZ/PIPC	4 2	4 2	0 0	[4/4] (39.8, 100) [2/2] (15.8, 100)
					CAZ	2 1	2 1	0 0	[2/2] (15.8, 100) [1/1] (2.5, 100)
	Total				46 5	45 4	1 1	97.8 (88.5, 99.9) [4/5] (28.4, 99.5)	
				CAZ	49 8	47 8	2 0	95.9 (86.0, 99.5) 100 (63.1, 100)	

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Clinical efficacy = "effective" / "effective and poor" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

が TAZ/PIPC 群 5/5 例および CAZ 群 100% (8/8 例), 投与終了7日後が TAZ/PIPC 群 4/4 例および CAZ 群 100% (7/7 例)であった (Table 5A and B)。

(4) 原因菌別菌の消長

PPS 対象例の投与終了時又は中止時および投与終了7日後における原因菌別菌の消長は, 投与終了時又は中止時が TAZ/PIPC 群 100% (49/49 株) および CAZ 群 94.0% (47/50 株), 投与終了7日後が TAZ/PIPC 群 100% (44/44 株) および CAZ 群 95.8% (46/48 株)であった。

一方, 投与開始時に β -ラクタマーゼ産生菌が検出された症例の投与終了時又は中止時および投与終了7日後における原因菌別菌の消長は, 投与終了時又は中止時が

TAZ/PIPC 群 100% (6/6 株) および CAZ 群 100% (8/8 株), 投与終了7日後が TAZ/PIPC 群 5/5 株および CAZ 群 100% (7/7 株)であった (Table 6A and B)。

(5) 投与後出現菌の出現構成

PPS 対象例において検出された投与後出現菌は, TAZ/PIPC 群で *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* および *Enterobacter aerogenes* が各1株, CAZ 群で MRSA, *Streptococcus pneumoniae* が各2株, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas putida* および *Acinetobacter calcoaceticus* が各1株であった。*E. aerogenes* および *S. pneumoniae* の各1株が菌交代症, その他は菌交代現象と判定された。

Table 4B. Clinical efficacy by causative organism 7 days after end of treatment

Causative organism			Drug	N ¹⁾	Clinical efficacy			Clinical efficacy (%) ²⁾ (95%CI ³⁾)	
					effective	poor	unknown		
Monomicrobial infection	GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	0 0	— —	— —	— —	— —	
			CAZ	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)	
		<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	32 0	28 —	0 —	4 —	100 (87.7, 100) —	
			CAZ	29 0	27 —	2 —	0 —	93.1 (77.2, 99.2) —	
	GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)	
			CAZ	4 4	4 4	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [4/4] (39.8, 100)	
		<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2 2	1 1	1 1	0 0	[1/2] (1.3, 98.7) [1/2] (1.3, 98.7)	
			CAZ	1 1	0 0	1 1	0 0	[0/1] (0, 97.5) [1/1] (0, 97.5)	
		<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	6 0	6 —	0 —	0 —	100 (54.1, 100) —	
			CAZ	12 1	10 1	1 0	1 0	90.9 (58.7, 99.8) [1/1] (2.5, 100)	
		<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	1 0	1 —	0 —	0 —	[1/1] (2.5, 100) —	
			CAZ	0 0	— —	— —	— —	— —	
	Polymicrobial infection	Two organisms		TAZ/PIPC	4 2	4 2	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [2/2] (15.8, 100)
				CAZ	2 1	1 1	1 0	0 0	[1/2] (1.3, 98.7) [1/1] (2.5, 100)
				Total	46 5	41 4	1 1	4 0	97.6 (87.4, 99.9) [4/5] (28.4, 99.5)
				CAZ	49 8	43 7	5 1	1 0	89.6 (77.3, 96.5) 87.5 (47.3, 99.7)

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Clinical efficacy = "effective" / "effective and poor" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

(6) 直前化療無効例に対する臨床効果

治験薬投与開始前7日以内に他の抗菌薬が投与され、治験責任医師又は治験分担医師により無効と判定されたPPS対象例の投与終了時又は中止時の有効率は、TAZ/PIPC群83.3% (15/18例) およびCAZ群88.9% (16/18例) であった。

5. 安全性の評価

有害事象はTAZ/PIPC群で109例292件およびCAZ群で105例264件発現し、その発現率(95%信頼区間)はTAZ/PIPC群80.1% (72.4~86.5) およびCAZ群76.1% (68.1~82.9) であり、両群間に差はみられなかった (Table 7)。

5例以上に発現した有害事象は、TAZ/PIPC群では下

痢37/136例(27.2%)、ALT増加33/136例(24.3%)、AST増加23/136例(16.9%)、 γ -GTP増加18/136例(13.2%)、好酸球数増加10/136例(7.4%)、血中LDH増加および血中Al-P増加が各7/136例(5.1%)、便秘および血中カリウム減少が各6/136例(4.4%)、不眠症、頭痛、血圧上昇、白血球数減少が各5/136例(3.7%)であった。CAZ群ではALT増加40/138例(29.0%)、AST増加30/138例(21.7%)、 γ -GTP増加14/138例(10.1%)、下痢および不眠症が各10/138例(7.2%)、血中Al-P増加8/138例(5.8%)、好酸球数増加6/138例(4.3%)、血中LDH増加5/138例(3.6%)であった (Table 8A, B and C)。

これらの事象のうち発現頻度が高かった下痢については、TAZ/PIPC群37例37件およびCAZ群10例10件

Table 5A. Bacteriological effect at end of treatment

Organism		Drug	N ¹⁾	Bacteriological response				Eradication (%) ²⁾ (95%CI ³⁾)	
				Eradication/ presumptive eradication	Decrease/ Partially eradication	Persistence	Unknown		
Monomicrobial infection	GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	0 0	— —	— —	— —	— —	
			CAZ	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)	
		<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	32 0	32 —	0 —	0 —	0 —	100 (89.1, 100) —
			CAZ	29 0	25 —	1 —	2 —	1 —	89.3 (71.8, 97.7) —
	GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
			CAZ	4 4	4 4	0 0	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [4/4] (39.8, 100)
		<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2 2	2 2	0 0	0 0	0 0	[2/2] (15.8, 100) [2/2] (15.8, 100)
			CAZ	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	6 0	5 —	0 —	0 —	1 —	100 (47.8, 100) —
			CAZ	12 1	12 1	0 0	0 0	0 0	100 (73.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	1 0	1 —	0 —	0 —	0 —	[1/1] (2.5, 100) —
			CAZ	0 0	— —	— —	— —	— —	— —
	Polymicrobial infection	Two organisms	TAZ/PIPC	4 2	4 2	0 0	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [2/2] (15.8, 100)
			CAZ	2 1	2 1	0 0	0 0	0 0	[2/2] (15.8, 100) [1/1] (2.5, 100)
Total		TAZ/PIPC	46 5	45 5	0 0	0 0	1 0	100 (92.1, 100) [5/5] (47.8, 100)	
		CAZ	49 8	45 8	1 0	2 0	1 0	93.8 (82.8, 98.7) 100 (63.1, 100)	

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Eradication = "eradication" / "eradication and decrease/partially eradication and persistence" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

が報告されたが、TAZ/PIPC 群の 5 例が中等度、他の 42 例が軽度であった。また、下痢の発現時期に関して 3 日以内の発現が TAZ/PIPC 群 25 例 (67.6%)、CAZ 群 2 例 (20.0%)、4~7 日以内の発現が TAZ/PIPC 群 9 例 (24.3%)、CAZ 群 5 例 (50.0%)、8 日以降の発現が TAZ/PIPC 群 3 例 (8.1%)、CAZ 群 3 例 (30.0%) であった。さらに正常に回復するまでの日数については、7 日以内の回復が TAZ/PIPC 群 20 例 (54.1%)、CAZ 群 9 例 (90.0%)、8~10 日以内の回復が TAZ/PIPC 群 9 例 (24.3%) であり、全例治験を中止することなく、いずれも乳酸菌製剤等の薬物療法などによる処置又は無処置で

回復した。

副作用は TAZ/PIPC 群で 67 例 132 件および CAZ 群で 51 例 105 件発現し、その発現率 (95% 信頼区間) は TAZ/PIPC 群 49.3% (40.6~58.0) および CAZ 群 37.0% (28.9~45.6) であり、TAZ/PIPC 群の発現率のほうがやや高かった。

5 例以上に発現した副作用は、TAZ/PIPC 群では下痢 28/136 例 (20.6%)、ALT 増加 23/136 例 (16.9%)、 γ -GTP 増加 17/136 例 (12.5%)、AST 増加 14/136 例 (10.3%) であった。CAZ 群では ALT 増加 35/138 例 (25.4%)、AST 増加 26/138 例 (18.8%)、 γ -GTP 増加 12/138 例 (8.7%)、

Table 5B. Bacteriological effect 7 days after end of treatment

Organism		Drug	N ¹⁾	Bacteriological response				Eradication (%) ²⁾ (95%CI ³⁾)	
				Eradication/ presumptive eradication	Decrease/ Partially eradication	Persistence	Unknown		
Monomicrobial infection	GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	0 0	— —	— —	— —	— —	
			CAZ	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)	
		<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	32 0	28 —	0 —	0 —	4 —	100 (87.7, 100) —
			CAZ	29 0	26 —	0 —	2 —	1 —	92.9 (76.5, 99.1) —
	GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
			CAZ	4 4	4 4	0 0	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [4/4] (39.8, 100)
		<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2 2	1 1	0 0	0 0	1 1	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
			CAZ	1 1	0 0	0 0	0 0	1 1	— —
		<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	6 0	5 —	0 —	0 —	1 —	[5/5] (47.8, 100) —
			CAZ	12 1	11 1	0 0	0 0	1 0	100 (71.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	1 0	1 —	0 —	0 —	0 —	[1/1] (2.5, 100) —
			CAZ	0 0	— —	— —	— —	— —	— —
	Polymicrobial infection	Two organisms	TAZ/PIPC	4 2	4 2	0 0	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [2/2] (15.8, 100)
			CAZ	2 1	2 1	0 0	0 0	0 0	[2/2] (15.8, 100) [1/1] (2.5, 100)
Total		TAZ/PIPC	46 5	40 4	0 0	0 0	6 1	100 (91.2, 100) [4/4] (39.8, 100)	
		CAZ	49 8	44 7	0 0	2 0	3 1	95.7 (85.2, 99.5) 100 (59.0, 100)	

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Eradication = "eradication" / "eradication and decrease/partially eradication and persistence" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

血中 AI-P 増加 6/138 例 (4.3%) であった。

治験薬との因果関係を否定された死亡が、治験薬の投与中止後に TAZ/PIPC 群 1 例 (呼吸不全) および CAZ 群 1 例 (気胸) でみられたが、原疾患の悪化あるいは合併症によるものと考えられ、いずれも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は TAZ/PIPC 群 3 例 5 件および CAZ 群 6 例 8 件発現した。治験責任医師により TAZ/PIPC 群 2 例 2 件 (間質性肺炎患、急性腎不全) および CAZ 群 2 例 2 件 (麻痺性イレウス、ALT 増加) が副作用と判断されたが、これらのうち麻痺性イレウス以外は既知の事象であり、ALT 増加で治験を継続

した以外は治験を中止し、薬物療法などの処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

III. 考 察

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 配合比 1:8 製剤) は、 β -ラクタマーゼ阻害剤 TAZ にペニシリン系抗菌薬 PIPC を 1:8 の比で配合し、細菌の産生する薬剤耐性因子である β -ラクタマーゼを TAZ が不活化することにより PIPC の弱点を補強し、PIPC が本来有する広い抗菌スペクトルと高用量による PIPC の強い抗菌力を発揮させることができるようになった β -ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤である。

Table 6A. Bacteriological prognosis at end of treatment

Causative organism	Drug	N ¹⁾	Bacteriological effect			Eradication (% ²⁾ (95%CI ³⁾)	
			Eradication	Persistence	Unknown		
GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)
			1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)
	CAZ	1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)	
		1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)	
<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	34	34	0	0	100 (89.7, 100)	
	CAZ	31	27	3	1	90.0 (73.5, 97.9)	
		0	—	—	—	—	
		0	—	—	—	—	
GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)
			1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)
	CAZ	4	4	0	0	[4/4] (39.8, 100)	
		4	4	0	0	[4/4] (39.8, 100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2	2	0	0	[2/2] (15.8, 100)
			2	2	0	0	[2/2] (15.8, 100)
	CAZ	1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)	
		1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)	
	<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	10	9	0	1	100 (66.4, 100)
			1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)
	CAZ	14	14	0	0	100 (76.8, 100)	
		2	2	0	0	[2/2] (15.8, 100)	
<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	2	2	0	0	[2/2] (15.8, 100)	
		1	1	0	0	[1/1] (2.5, 100)	
CAZ	0	—	—	—	—		
	0	—	—	—	—		
Total	TAZ/PIPC	50	49	0	1	100 (92.7, 100)	
		6	6	0	0	100 (54.1, 100)	
	CAZ	51	47	3	1	94.0 (83.5, 98.7)	
		8	8	0	0	100 (63.1, 100)	

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Eradication = "eradication" / "eradication and persistence" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

TAZはPIPCを分解するPCase, CEPaseおよびオキシイミノセファロスポリナーゼ (Class A, CおよびDに相当する β -ラクタマーゼ)のほか, 第3世代以降のセフェム系抗菌薬も分解するESBLも強く阻害し, PIPCの抗菌力を回復させることが明らかにされている⁸⁻¹⁰⁾。PIPCに必要な濃度のTAZを添加した場合, PIPC単独に比べて耐性菌出現頻度が低下することも実験的に証明されており^{11,12)}, 耐性菌出現抑制の観点からも, TAZ/PIPCは有用な抗菌薬と考えられる。

β -ラクタマーゼ産生菌の関与がリスク因子になる重症・難治性感染症を含む中等症以上の感染症に対する効果を期待するには, 海外と同様にPIPCの国内承認用量8gを超える用量と β -ラクタマーゼ阻害剤の配合剤を開発することが必要と考えられた。したがってPIPCにTAZを配合することによりPIPCの抗菌力および抗菌スペクトルを大幅に改善し, 耐性菌出現も抑制する可能

性が示唆されていることから, 国内においてもTAZ/PIPCは重症・難治性を含む広範な感染症に対する第一選択薬として使用できるようになると考えられた。

本薬剤の重症および難治性を含む中等症以上の市中肺炎に対する治療薬としての位置付けを確認するため, 本試験ではTAZ/PIPC (配合比1:8製剤)の1回4.5g, 1日3回投与とCAZの承認最高用量である1回2g, 1日2回投与との有効性の非劣性を市中肺炎患者において検証することを目的として実施した。

本試験に組み入れられた患者は279例であり, TAZ/PIPC群139例およびCAZ群140例に割り付けられた。治験薬を投与されたのはTAZ/PIPC群136例およびCAZ群138例であり, PPS対象例はTAZ/PIPC群104例およびCAZ群109例であった。

主要評価項目である投与終了時又は中止時の有効率は, TAZ/PIPC群91.3% (95/104例) およびCAZ群

Table 6B. Bacteriological prognosis 7 days after end of treatment

Causative organism	Drug	N ¹⁾	Bacteriological effect			Eradication (% ²⁾ (95%CI ³⁾)	
			Eradication	Persistence	Unknown		
GPB ⁴⁾	<i>S. aureus</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		CAZ	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
	<i>S. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	34 0	30 —	0 —	4 —	100 (88.4, 100) —
		CAZ	31 0	28 —	2 —	1 —	93.3 (77.9, 99.2) —
GNB ⁵⁾	<i>M. (B) catarrhalis</i>	TAZ/PIPC	1 1	1 1	0 0	0 0	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		CAZ	4 4	4 4	0 0	0 0	[4/4] (39.8, 100) [4/4] (39.8, 100)
	<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	2 2	1 1	0 0	1 1	[1/1] (2.5, 100) [1/1] (2.5, 100)
		CAZ	1 1	0 0	0 0	1 1	— —
	<i>H. influenzae</i>	TAZ/PIPC	10 1	9 1	0 0	1 0	100 (66.4, 100) [1/1] (2.5, 100)
		CAZ	14 2	13 2	0 0	1 0	100 (75.3, 100) [2/2] (15.8, 100)
	<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	2 1	2 1	0 0	0 0	[2/2] (15.8, 100) [1/1] (2.5, 100)
		CAZ	0 0	— —	— —	— —	— —
	Total	TAZ/PIPC	50 6	44 5	0 0	6 1	100 (92.0, 100) [5/5] (47.8, 100)
		CAZ	51 8	46 7	2 0	3 1	95.8 (85.7, 99.5) 100 (59.0, 100)

¹⁾Upper: all cases, lower: β -lactamase producers

²⁾Eradication = "eradication" / "eradication and persistence" \times 100

³⁾CI: Confidence interval

⁴⁾GPB: Gram-positive bacteria

⁵⁾GNB: Gram-negative bacteria

89.9% (98/109 例) であった。有効率の差の 95% 信頼区間は -6.4~9.3% で、下限値が非劣性のマージン -10% 以上であることにより、TAZ/PIPC の CAZ に対する非劣性が検証された。また、感度分析として実施した最大解析対象集団での投与終了時又は中止時の有効率は、TAZ/PIPC 群 88.5% (100/113 例) および CAZ 群 86.0% (104/121 例)、有効率の差の 95% 信頼区間は -6.0~11.0% で、下限値が -10% 以上であった。

患者背景の一部において不均衡 ($p < 0.15$) がみられたため、一般化線形モデルを用いて、調整因子 (基礎疾患合併症の有無、年齢、最高体温、CRP、胸部ラ音、悪寒) を同時に含めたモデルでの調整解析を実施した。その結果、投与群と悪寒を含むモデルを最良のモデルとして解析した結果、Wald の 95% 信頼区間は -3.7~11.0% であり、調整解析前と同様に下限値が -10% を下回らない結果であった。なお、参考として AIC (Akaike information

criterion) を基準とした場合には収束の得られたモデルのなかで最も多くの因子を含めたモデルである「最高体温、CRP、胸部ラ音」、「最高体温、CRP、悪寒」、「最高体温、胸部ラ音、悪寒」および「CRP、胸部ラ音、悪寒」を含めたモデルによる調整解析の結果、Wald の 95% 信頼区間の下限値は -8.0~-3.9% であり、いずれのモデルでも有効率差の 95% 信頼区間下限値が -10% を下回らない結果であった。以上のことから共変量による調整を実施しても臨床効果の非劣性が検証された。

感染症の重症度、基礎疾患および慢性の呼吸器疾患を有する患者背景での有効性について検討したところ、重症度が中等症での有効率は TAZ/PIPC 群 90.8% (89/98 例) および CAZ 群 90.2% (92/102 例)、重症症での有効率は TAZ/PIPC 群 100% (6/6 例) および CAZ 群 85.7% (6/7 例) であった。また、基礎疾患および慢性の呼吸器疾患を有する場合の有効率は、TAZ/PIPC 群 89.0% (73/

Table 7. Adverse event overview

Adverse Events	Drug	Relationship ¹⁾	Subjects	Events	Cases	Incidence ²⁾ (%)	Difference in incidence (%) 95% CI ³⁾
Number	TAZ/PIPC	1-5	136	109	292	80.1	[72.4, 86.5]
		1-4	136	85	192	62.5	[53.8, 70.6]
		1-3	136	67	132	49.3	[40.6, 58.0]
	CAZ	1-5	138	105	264	76.1	[68.1, 82.9]
		1-4	138	74	158	53.6	[44.9, 62.1]
		1-3	138	51	105	37.0	[28.9, 45.6]
Laboratory abnormalities	TAZ/PIPC	1-5	136	73	149	53.7	[44.9, 62.3]
		1-4	136	58	107	42.6	[34.2, 51.4]
		1-3	136	37	74	27.2	[19.9, 35.5]
	CAZ	1-5	138	68	156	49.3	[40.7, 57.9]
		1-4	138	59	124	42.8	[34.4, 51.5]
		1-3	138	44	90	31.9	[24.2, 40.4]
Serious	TAZ/PIPC	1-5	136	4	6	2.9	[0.8, 7.4]
		1-4	136	2	2	1.5	[0.2, 5.2]
		1-3	136	2	2	1.5	[0.2, 5.2]
	CAZ	1-5	138	7	9	5.1	[2.1, 10.2]
		1-4	138	2	2	1.4	[0.2, 5.1]
		1-3	138	2	2	1.4	[0.2, 5.1]
Significant	TAZ/PIPC	1-5	136	0	0	0.0	[—, —]
		1-4	136	0	0	0.0	[—, —]
		1-3	136	0	0	0.0	[—, —]
	CAZ	1-5	138	0	0	0.0	[—, —]
		1-4	138	0	0	0.0	[—, —]
		1-3	138	0	0	0.0	[—, —]
Dropout	TAZ/PIPC	1-5	136	11	17	8.1	[4.1, 14.0]
		1-4	136	11	17	8.1	[4.1, 14.0]
		1-3	136	11	17	8.1	[4.1, 14.0]
	CAZ	1-5	138	10	20	7.2	[3.5, 12.9]
		1-4	138	9	19	6.5	[3.0, 12.0]
		1-3	138	9	19	6.5	[3.0, 12.0]

¹⁾1 Certain, 2 Probable, 3 Possible, 4 Not likely, 5 Unrelated

²⁾Incidence = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100

³⁾CI: Confidence interval

82例) および CAZ 群 88.0% (81/92例) と臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった。この結果は難治性又は中等症以上の感染症で、高リスク(合併症を有する症例など)の患者集団に対して有効性が示唆するものと考えられる。

本試験での治験薬の投与期間(平均値)は TAZ/PIPC 群 8.2日および CAZ 群 8.7日であった。呼吸器感染症における抗菌薬の投与期間に関しては、注射用キノロン系薬又はカルバペネム系薬について検討³⁾されており、TAZ/PIPCの経済効果についても今後検討すべき課題であると考えられる。

本試験における原因菌は、TAZ/PIPC 群 46例および CAZ 群 49例から好気性グラム陽性菌の *S. aureus* および *S. pneumoniae*, 好気性グラム陰性菌の *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *K. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* (以上、両群から検出), *Pseudomonas aeruginosa* (TAZ/PIPC 群のみ検出) が検出され、細菌学

的な効果を評価できた症例は約半数に留まった。一般に呼吸器感染症では、原因菌の特定が困難な症例が多いことから¹⁴⁾, 対象としたすべての症例において細菌学的効果を評価することは現実的に不可能であり、本試験での結果が特異的なものではないと考えられた。

投与終了時又は中止時における消失率および菌の消長は、TAZ/PIPC 群 100% (45/45例) および 100% (49/49株), CAZ 群 93.8% (45/48例) および 94.0% (47/50株)であり、消失率および菌消失率の差の95%信頼区間は、おのおの -0.6~13.1% および -0.6~12.6% であった。また β -ラクタマーゼ産生菌検出症例については、TAZ/PIPC 群の 104例中 5例(原因菌検出 46例中 5例) 6株および CAZ 群の 109例中 8例(原因菌検出 49例中 8例) 8株に β -ラクタマーゼ産生菌が分離され (*M. (B) catarrhalis* 5株, *K. pneumoniae* 3株, *H. influenzae* 3株, *S. aureus* 2株 および *P. aeruginosa* 1株の計 14株), TAZ/PIPC 群および CAZ 群のいずれにおいても、原因菌は消

Table 8. All adverse events

System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)	TAZ/PIPC (N = 136)				CAZ (N = 138)			
	Adverse event		Related ¹⁾		Adverse event		Related ¹⁾	
	Case (%) ²⁾	95% CI ³⁾						
Any event	109 (80.1)	[72.4-86.5]	67 (49.3)	[40.6-58.0]	105 (76.1)	[68.1-82.9]	51 (37.0)	[28.9-45.6]
Infections and infestations	6 (4.4)	[1.6-9.4]	1 (0.7)	[0-4.0]	11(8.0)	[4.0-13.8]	1 (0.7)	[0-4.0]
Folliculitis	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Vaginal candidiasis					1 (0.7)	[0-4.0]		
Bronchitis	1 (0.7)	[0-4.0]			3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Nasopharyngitis	2 (1.5)	[0.2-5.2]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Pharyngitis					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Sinusitis					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Herpes simplex					1 (0.7)	[0-4.0]		
Herpes zoster					1 (0.7)	[0-4.0]		
Herpes dermatitis	1 (0.7)	[0-4.0]						
Oral herpes	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)					1 (0.7)	[0-4.0]		
Lipoma					1 (0.7)	[0-4.0]		
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Eosinophilia	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Immune system disorders					1 (0.7)	[0-4.0]		
Behcet's syndrome					1 (0.7)	[0-4.0]		
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.5)	[0.2-5.2]			3 (2.2)	[0.5-6.2]	1 (0.7)	[0-4.0]
Anorexia	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Dehydration					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Hypoglycemia	1 (0.7)	[0-4.0]						
Psychiatric disorders	5 (3.7)	[1.2-8.4]			10 (7.2)	[3.5-12.9]		
Insomnia	5 (3.7)	[1.2-8.4]			10 (7.2)	[3.5-12.9]		
Nervous system disorders	7 (5.1)	[2.1-10.3]	2 (1.5)	[0.2-5.2]	5 (3.6)	[1.2-8.3]		
Cerebral infarction					1 (0.7)	[0-4.0]		
Headache	5 (3.7)	[1.2-8.4]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Tremor	1 (0.7)	[0-4.0]						
Dizziness	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Dysgeusia					1 (0.7)	[0-4.0]		
Hypoesthesia					1 (0.7)	[0-4.0]		
Eye disorders					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Ulcerative keratitis					1 (0.7)	[0-4.0]		
Conjunctival hemorrhage					1 (0.7)	[0-4.0]		
Cardiac disorders	1 (0.7)	[0-4.0]			2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Bradycardia	1 (0.7)	[0-4.0]						
Palpitations					1 (0.7)	[0-4.0]		
Cardiac failure					1 (0.7)	[0-4.0]		
Vascular disorders	6 (4.4)	[1.6-9.4]	4 (2.9)	[0.8-7.4]	3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Shock hemorrhagic	1 (0.7)	[0-4.0]						
Flushing	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Angiopathy	4 (2.9)	[0.8-7.4]	3 (2.2)	[0.5-6.3]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Epistaxis					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Respiratory, thoracic, and mediastinal	12 (8.8)	[4.6-14.9]	1 (0.7)	[0-4.0]	5 (3.6)	[1.2-8.3]		
Asthma	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Interstitial lung disease	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Pulmonary fibrosis	1 (0.7)	[0-4.0]						
Pleural effusion	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Pleurisy	1 (0.7)	[0-4.0]						
Pneumothorax					1 (0.7)	[0-4.0]		
Hemoptysis	3 (2.2)	[0.5-6.3]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Hypercapnia	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Hypoxia	1 (0.7)	[0-4.0]						
Respiratory failure	1 (0.7)	[0-4.0]						
Rhinorrhea	1 (0.7)	[0-4.0]						

(Continued)

Table 8. (Continued)

System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)	TAZ/PIPC (N = 136)				CAZ (N = 138)			
	Adverse event		Related ¹⁾		Adverse event		Related ¹⁾	
	Case (%) ²⁾	95% CI ³⁾						
Gastrointestinal disorders	50 (36.8)	[28.7-45.5]	31 (22.8)	[16.0-30.8]	25 (18.1)	[12.1-25.6]	5 (3.6)	[1.2-8.3]
Pruritus ani					1 (0.7)	[0-4.0]		
Hematochezia					1 (0.7)	[0-4.0]		
Upper gastrointestinal hemorrhage					1 (0.7)	[0-4.0]		
Reflux esophagitis					1 (0.7)	[0-4.0]		
Constipation	6 (4.4)	[1.6-9.4]			4 (2.9)	[0.8-7.3]	2 (1.4)	[0.2-5.1]
Diarrhea	37 (27.2)	[19.9-35.5]	28 (20.6)	[14.1-28.4]	10 (7.2)	[3.5-12.9]	2 (1.4)	[0.2-5.1]
Ileus paralytic					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Abdominal distension					1 (0.7)	[0-4.0]		
Abdominal pain					1 (0.7)	[0-4.0]		
Abdominal pain upper	1 (0.7)	[0-4.0]			2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Abnormal feces	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Dyspepsia					1 (0.7)	[0-4.0]		
Feces pale	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Nausea	4 (2.9)	[0.8-7.4]	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Stomach discomfort	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Vomiting	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Hemorrhoids	1 (0.7)	[0-4.0]						
Edema mouth					1 (0.7)	[0-4.0]		
Oral pain					1 (0.7)	[0-4.0]		
Stomatitis	4 (2.9)	[0.8-7.4]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Glossitis	1 (0.7)	[0-4.0]						
Tongue coated					1 (0.7)	[0-4.0]		
Tooth loss					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Hepatobiliary disorders	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Cholelithiasis	1 (0.7)	[0-4.0]						
Hepatic function abnormal	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (7.4)	[3.6-13.1]	6 (4.4)	[1.6-9.4]	6 (4.3)	[1.6-9.2]	1 (0.7)	[0-4.0]
Urticaria					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Decubitus ulcer	1 (0.7)	[0-4.0]						
Dermatitis contact	2 (1.5)	[0.2-5.2]						
Dermatitis diaper	1 (0.7)	[0-4.0]						
Drug eruption	2 (1.5)	[0.2-5.2]	2 (1.5)	[0.2-5.2]				
Eczema					1 (0.7)	[0-4.0]		
Erythema	1 (0.7)	[0-4.0]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Rash	4 (2.9)	[0.8-7.4]	4 (2.9)	[0.8-7.4]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Leukoderma					1 (0.7)	[0-4.0]		
Skin erosion					1 (0.7)	[0-4.0]		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (5.9)	[2.6-11.3]			10 (7.2)	[3.5-12.9]		
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (0.7)	[0-4.0]						
Osteoarthritis	1 (0.7)	[0-4.0]						
Spinal osteoarthritis					1 (0.7)	[0-4.0]		
Myalgia	2 (1.5)	[0.2-5.2]			3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Intervertebral disc disorder					1 (0.7)	[0-4.0]		
Back pain	1 (0.7)	[0-4.0]			4 (2.9)	[0.8-7.3]		
Musculoskeletal pain	2 (1.5)	[0.2-5.2]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Neck pain					1 (0.7)	[0-4.0]		
Pain in extremity	1 (0.7)	[0-4.0]						
Renal and urinary disorders	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]	2 (1.4)	[0-4.0]		
Renal failure acute	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Hematuria					1 (0.7)	[0-4.0]		
Pollakiuria	1 (0.7)	[0-4.0]						
Urinary incontinence					1 (0.7)	[0-4.0]		

(Continued)

Table 8. (Continued)

System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)	TAZ/PIPC (N = 136)				CAZ (N = 138)			
	Adverse event		Related ¹⁾		Adverse event		Related ¹⁾	
	Case (%) ²⁾	95% CI ³⁾						
General disorders and administration site conditions	17 (12.5)	[7.5-19.3]	8 (5.9)	[2.6-11.3]	11 (8.0)	[4.0-13.8]	5 (3.6)	[1.2-8.3]
Application site erythema					1 (0.7)	[0-4.0]		
Injection site erythema	4 (2.9)	[0.8-7.4]	2 (1.5)	[0.2-5.2]	2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Injection site hemorrhage					1 (0.7)	[0-4.0]		
Injection site pain	2 (1.5)	[0.2-5.2]						
Infusion site erythema	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Injection site swelling	3 (2.2)	[0.5-6.3]			1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Puncture site reaction	1 (0.7)	[0-4.0]						
Feeling hot					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Pyrexia	4 (2.9)	[0.8-7.4]	4 (2.9)	[0.8-7.4]				
Chest pain					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Facial pain					1 (0.7)	[0-4.0]		
Malaise					1 (0.7)	[0-4.0]		
Edema peripheral	1 (0.7)	[0-4.0]						
Pain					1 (0.7)	[0-4.0]		
Thirst	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Edema due to cardiac disease	1 (0.7)	[0-4.0]						
Mucosal erosion					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Investigation	75 (55.1)	[46.4-63.7]	36 (26.5)	[19.3-34.7]	69 (50.0)	[41.4-58.6]	44 (31.9)	[24.2-40.4]
Blood pressure decreased					1 (0.7)	[0-4.0]		
Blood pressure increased	5 (3.7)	[1.2-8.4]			2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Blood creatine phosphokinase increased					4 (2.9)	[0.8-7.3]		
Blood lactate dehydrogenase increased	7 (5.1)	[2.1-10.3]	2 (1.5)	[0.2-5.2]	5 (3.6)	[1.2-8.3]	3 (2.2)	[0.5-6.2]
Blood alkaline phosphatase increased	7 (5.1)	[2.1-10.3]	2 (1.5)	[0.2-5.2]	8 (5.8)	[2.5-11.1]	6 (4.3)	[1.6-9.2]
Blood amylase increased	1 (0.7)	[0-4.0]						
Occult blood positive	1 (0.7)	[0-4.0]						
Basophil count increased					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Eosinophil count increased	10 (7.4)	[3.6-13.1]	3 (2.2)	[0.5-6.3]	6 (4.3)	[1.6-9.2]	1 (0.7)	[0-4.0]
Hematocrit decreased	2 (1.5)	[0.2-5.2]			3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Hemoglobin decreased	4 (2.9)	[0.8-7.4]			2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Monocyte count increased					1 (0.7)	[0-4.0]		
Neutrophil count decreased	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Platelet count decreased	1 (0.7)	[0-4.0]						
Red blood cell count decreased	2 (1.5)	[0.2-5.2]			4 (2.9)	[0.8-7.3]		
White blood cell count decreased	5 (3.7)	[1.2-8.4]	3 (2.2)	[0.5-6.3]	3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Band neutrophil count increased					1 (0.7)	[0-4.0]		
Platelet count increased	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]				
Alanine aminotransferase increased	33 (24.3)	[17.3-32.4]	23 (16.9)	[11.0-24.3]	40 (29.0)	[21.6-37.3]	35 (25.4)	[18.3-33.5]
Aspartate aminotransferase increased	23 (16.9)	[11.0-24.3]	14 (10.3)	[5.7-16.7]	30 (21.7)	[15.2-29.6]	26 (18.8)	[12.7-26.4]
Bilirubin conjugated increased					1 (0.7)	[0-4.0]		
Blood bilirubin increased	1 (0.7)	[0-4.0]						
Gamma-glutamyltransferase increased	18 (13.2)	[8.0-20.1]	17 (12.5)	[7.5-19.3]	14 (10.1)	[5.7-16.4]	12 (8.7)	[4.6-14.7]
Urobilin urine present	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]	4 (2.9)	[0.8-7.3]	1 (0.7)	[0-4.0]
Blood glucose increased	3 (2.2)	[0.5-6.3]			3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Blood creatinine increased					2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Blood urea increased					3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Glucose urine present	4 (2.9)	[0.8-7.4]			3 (2.2)	[0.5-6.2]	1 (0.7)	[0-4.0]
Blood urine present					1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]
Red blood cell urine positive	2 (1.5)	[0.2-5.2]	1 (0.7)	[0-4.0]	1 (0.7)	[0-4.0]		
Urinary casts	1 (0.7)	[0-4.0]			2 (1.4)	[0.2-5.1]	1 (0.7)	[0-4.0]
Protein urine present	4 (2.9)	[0.8-7.4]			1 (0.7)	[0-4.0]		
Blood chloride decreased	2 (1.5)	[0.2-5.2]			2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Blood potassium decreased	6 (4.4)	[1.6-9.4]	3 (2.2)	[0.5-6.3]	2 (1.4)	[0.2-5.1]		
Blood potassium increased	1 (0.7)	[0-4.0]			4 (2.9)	[0.8-7.3]	2 (1.4)	[0.2-5.1]
Injury, poisoning and procedural					3 (2.2)	[0.5-6.2]		
Contusion					3 (2.2)	[0.5-6.2]		

¹⁾Drug-induced reaction included certain, probables and possible adverse event and drug category²⁾Incidence of adverse event (%) = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100³⁾Confidence interval

失した。この原因菌とされた β -ラクタマーゼ産生菌のなかでCAZ群から分離された β -ラクタマーゼ産生菌 *M. (B) catarrhalis* 4株, *K. pneumoniae* 1株, *H. influenzae* 2株, *S. aureus* 1株はいずれもペニシリンをよく分解するペニシリナーゼを産生する株と考えられ、本試験で分離された β -ラクタマーゼ産生菌はいずれもCAZに対して耐性を示さず、CAZの抗菌活性が臨床効果に反映されたと考えられた。一方、TAZ/PIPC群においては、TAZの配合による β -ラクタマーゼ阻害作用と高用量のPIPCによる強い抗菌力によって臨床効果が発揮されたと考えられた。このことは、 β -ラクタマーゼ産生菌を含む原因菌別のMIC分布において、TAZ/PIPCの抗菌活性がPIPCと比較して良好であることから示唆された。

さらに本試験と同様に1回2g, 1日2回投与でCAZが対照薬として実施された国内の臨床試験¹⁵⁾の臨床効果および細菌学的効果について比較したところ、CAZの有効率、患者ごとの消失率および菌消失率はそれぞれ84.0% (63/75例)、100% (28/28例) および100% (32/32株) であり、本試験と大きな差異は認められず、同様な結果であった。

有害事象はTAZ/PIPC群で109例292件およびCAZ群で105例264件発現し、その発現率(95%信頼区間)はTAZ/PIPC群80.1% (72.4~86.5) およびCAZ群76.1% (68.1~82.9) であり、両群間に大きな差はみられなかった。一方、副作用は、TAZ/PIPC群で67例132件およびCAZ群で51例105件発現し、その発現率(95%信頼区間)はTAZ/PIPC群49.3% (40.6~58.0) およびCAZ群37.0% (28.9~45.6) であり、TAZ/PIPC群の発現率のほうがやや高かった。

有害事象のうち臨床検査値異常変動は、TAZ/PIPC群で73例149件およびCAZ群で68例156件発現し、その発現率(95%信頼区間)はTAZ/PIPC群53.7% (44.9~62.3) およびCAZ群49.3% (40.7~57.9) であり、そのうち副作用は、TAZ/PIPC群で37例74件およびCAZ群で44例90件発現し、その発現率(95%信頼区間)はTAZ/PIPC群27.2% (19.9~35.5) およびCAZ群31.9% (24.2~40.4) であった。

有害事象発現率5%以上の事象は、TAZ/PIPC群では下痢37/136例(27.2%)、ALT増加33/136例(24.3%)、AST増加23/136例(16.9%)、 γ -GTP増加18/136例(13.2%)、好酸球数増加10/136例(7.4%)、血中LDH増加および血中Al-P増加が各7/136例(5.1%)、CAZ群ではALT増加40/138例(29.0%)、AST増加30/138例(21.7%)、 γ -GTP増加14/138例(10.1%)、下痢および不眠症が各10/138例(7.2%)、血中Al-P増加8/138例(5.8%)であった。また、副作用発現率が5%以上の事象は、TAZ/PIPC群では下痢28/136例(20.6%)、ALT増加23/136例(16.9%)、 γ -GTP増加17/136例(12.5%)、

AST増加14/136例(10.3%)、CAZ群ではALT増加35/138例(25.4%)、AST増加26/138例(18.8%)、 γ -GTP増加12/138例(8.7%)であった。

TAZ/PIPC群で副作用と判断された事象のうち中等度は、下痢4例、発熱および血小板数増加が各1例、高度は、ALT増加3例、発疹、AST増加および γ -GTP増加が各2例、毛包炎、間質性肺疾患、薬疹、急性腎不全、発熱、血中Al-P増加、好酸球数増加および白血球数減少が各1例であった。CAZ群で副作用と判断された事象のうち中等度は、便秘およびAST増加が各1例、高度は、ALT増加6例、 γ -GTP増加4例、AST増加3例、血中Al-P増加2例、麻痺性イレウス、悪心、蕁麻疹、胸痛および血中LDH増加が各1例であった。中等度および高度の副作用は、いずれも薬物療法などの処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

米国や欧州で行われた各種のTAZ/PIPCの臨床試験¹⁶⁾において比較的高頻度に認められた下痢に関して、本試験ではTAZ/PIPC群37例37件およびCAZ群10例10件発現し、このうちTAZ/PIPC群28例28件およびCAZ群2例2件が副作用と判断された。TAZ/PIPC群において有害事象と判断された37例のうち25例(67.6%)は3日以内に、のべ34例(91.9%)は治験薬の投与後7日以内に発現した。これは健康成人を対象に実施した臨床第I相試験の糞便内細菌叢への影響試験結果から、健康成人の被験者6例中3例に投与開始3日後に総嫌気性菌数の減少が認められたが、最終投与7日後には投与前の総菌数に回復したことから、TAZ/PIPCを患者に投与した際には下痢が早期に発現する可能性があることを示唆するものであった。下痢の発現後、7日以内に回復した症例は20例(54.1%)、10日以内にはのべ29例(78.4%)と約8割の患者は回復しており、総菌数の回復と同様に、下痢も比較的早期の回復を認めた。

中止にいたった有害事象はTAZ/PIPC群11例17件およびCAZ群10例20件であり、このうちCAZ群の1例1件を除くすべてが副作用と判断されたが、いずれも薬物療法などの処置で回復又は軽快した。

以上より、副作用の発現率がCAZ群と比較してTAZ/PIPC群で高く、この要因として、下痢を発現した患者がTAZ/PIPC群で多かったことによるものと考えられるが、これらの下痢のうち中等度の5例5件以外は軽度の事象であり、治験を中止することなく回復していることから、下痢については本試験および海外での使用経験から予測できる範囲内、かつ臨床管理可能なものであり、安全性において問題はないと考えられた。

上述のように、TAZ/PIPCはCAZを比較対照薬に選定して、CAZの用法・用量を重症・難治性感染症に使用される国内での最高用量である1回2g, 1日2回投与として、市中肺炎を対象とした比較試験を実施した結果、有効率で非劣性が検証された。また、下痢の発現頻度は

対照薬に比し高い結果であったが、重篤なものではなく、乳酸菌製剤等の対症療法によって回復しており、忍容は可能と考えられた。

以上の結果から、TAZ/PIPC (配合比 1:8 製剤) は高用量・短期間投与を可能にし、市中肺炎治療において第 3 世代以降のセフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬が使用される重症・難治性を含む中等症以上の肺炎に対し、新たな感染症治療薬としての選択肢を増すことで、これら薬剤の使用量を減らすことにより耐性菌出現の抑制に貢献が期待できると考えられる。

謝 辞

本試験の実施に際し、参加いただいた治験実施医療機関の治験責任医師の先生方に心より深謝いたします (治験実施時、敬称略)。

医療法人 仁心会手稲仁心会病院 小場弘之, 財団法人 三友堂病院 池田英樹, 社会福祉法人新潟市社会事業協会 信楽園病院 青木信樹, 神奈川県立循環器呼吸器病センター 高橋宏, 浜松医科大学医学部附属病院 千田金吾, 独立行政法人国立病院機構 天竜病院 早川啓史, 高槻赤十字病院 北英夫, 川崎医学振興財団川崎病院 沖本二郎, 三豊総合病院 山地康文, 独立行政法人国立病院機構 高知病院 大串文隆, 医療法人財団池友会福岡和白病院 福田耕一, 医療法人社団廣徳会岡部病院 道免和文, 医療法人財団池友会新行橋病院 百合野信男, 医療法人財団池友会福岡新水巻病院 藤井茂, 医療法人財団池友会小文字病院 相良昌秀, 独立行政法人国立病院機構 沖繩病院 仲本敦, 特定医療法人敬愛会中頭病院 新里敬, 静岡県立総合病院 白井敏博, 愛知県がんセンター愛知病院 齋藤博, 社団法人日本海員掖済会名古屋掖済会病院 山本雅史, 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 北川智余恵, 独立行政法人国立病院機構 福岡東医療センター 川崎雅之, 独立行政法人国立病院機構 大牟田病院 加治木章, 独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター 森松嘉孝, 社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 菅守隆, 医療法人清和会長田病院 木下正治, 医療法人社団慶友会吉田病院 平井克幸, 総合病院 坂出市立病院 中村洋之, 早良病院 梅野守男, 静岡市立清水病院 増田昌文, 豊橋市民病院 権田秀雄, 独立行政法人労働者健康福祉機構 熊本労災病院 伊藤清隆, 医療法人徳洲会札幌徳洲会病院 本田亮一, 独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター 多田敦彦, 医療法人西福岡病院 原田泰子, 宗像医師会病院 大塚毅, 大分大学医学部附属病院 時松一成, 独立行政法人国立病院機構 大分医療センター 仲間薫, 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 前田基, 独立行政法人国立病院機構 嬉野医療センター 副島佳文, 市立堺病院 岡崎浩, 大分県立病院 山崎透, 公立陶生病院 谷口博之, 和泉市立病院 松下晴彦, 国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院 吉永健, 財団法人 仙台市医療センター 仙台オー

ブン病院 飯島秀弥, 日本赤十字社長崎原爆諫早病院 掛屋弘, 町田市民病院 金崎章, NTT 西日本九州病院 彌永和宏, 国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 鶴田伸子, 石川県立中央病院 西耕一, 独立行政法人国立病院機構 長崎神経医療センター 川上健司, 社団法人 盛岡繁温泉病院 小西一樹, 独立行政法人国立病院機構 中信松本病院 小山関哉, 独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター 北俊之, 独立行政法人労働者健康福祉機構 岡山労災病院 玄馬顕一, 独立行政法人国立病院機構 福岡病院 下田照文, 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 谷口正実, 健康保険南海病院 藤井宏透, 独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター 伊藤永喜, 独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター 望月吉郎, 独立行政法人国立病院機構 三重中央医療センター 井端英憲, 独立行政法人国立病院機構 熊本再春荘病院 宮島真史, 松江市立病院 小西龍也, 独立行政法人国立病院機構 豊橋医療センター 熊澤昭文, 下関市立中央病院 石丸敏之, 琉球大学医学部附属病院 比嘉太, 独立行政法人国立病院機構 茨城東病院 齋藤武文, 地方独立行政法人 北松中央病院 東山康仁, 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院 堀場昌英, 財団法人 結核予防会 複十字病院 尾形英雄, 独立行政法人国立病院機構 西群馬病院 富澤由雄, 独立行政法人国立病院機構 高崎病院 清水雄至, 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 菊池喜博, 独立行政法人国立病院機構 南九州病院 川畑政治, 独立行政法人国立病院機構 長野病院 角田敏行, 独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 遠藤健夫, 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 佐々木結花, 独立行政法人国立病院機構 愛媛病院 阿部聖裕, 健康保険諫早総合病院 井上祐一, 独立行政法人国立病院機構 東広島医療センター 重藤えり子, 独立行政法人国立病院機構 下志津病院 梅岡誠, 独立行政法人国立病院機構 松江病院 矢野修一, 独立行政法人国立病院機構 宇都宮病院 戸田正夫, 医療法人社団 藤聖会 八尾総合病院 安川透, 独立行政法人国立病院機構 札幌南病院 網島優, 公立南砺中央病院 高桑健

文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and *in-vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 567-74
- 2) Bush K, Macalintal C, Rasmussen B A, Lee V J, Yang Y: Kinetic interactions of tazobactam with β -lactamases from all major structural classes. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 851-8
- 3) Cheung W K, Greene D S, Kuye O, Smith M P J, Holder A, Fernandez P, et al: Pharmacokinetics of YTR 830H in healthy human subjects. Proceedings of the 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy. J Chemother 1989; 1(Suppl 4): 505-6

- 4) Bernstein J M, Campbell G D: Treatment of pneumonia and its implications for antimicrobial resistance. *Chest* 1999; 115: 1S-2S
- 5) Rice L B, Eckstein E C, DeVente J, Shlaes D M: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 118-24
- 6) Bradley S J, Wilson A L T, Allen M C, Sher H A, Goldstone A H, Scott G M: The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 261-6
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)1997年6月。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 8) Ma L, Ishii Y, Ishiguro M, Matsuzawa H, Yamaguchi K: Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1181-6
- 9) Kuck N A, Jacobus N V, Petersen P J, Weiss W J, Testa R T: Comparative *in vitro* and *in vivo* activities of piperacillin combined with the β -lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1964-9
- 10) 櫻田千恵子, 西田幸一, 東谷房広, 兵頭昭夫, 石田直文, 采見憲男: Tazobactam/piperacillin の *in vitro* 抗菌力。 *Chemotherapy* 1994; 42 (S-2): 135-55
- 11) Higashitani F, Nishida K, Hyodo A, Inoue M: Effects of tazobactam on the frequency of the emergence of resistant strains from *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Proteus vulgaris* (β -lactamase derepressed mutants). *J Antibiot* 1995; 48: 1027-33
- 12) Kadime T A, Weiner J H: Mechanism of suppression of piperacillin resistance in enterobacteria by tazobactam. *Agents Chemother* 1997; 41: 2177-83
- 13) 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 鈴嶋慎吾, 出村芳樹, 石崎武志, 他: ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較。日化療会誌 2004; 52: 309-17
- 14) 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について。平成 10 年 8 月 25 日 医薬審第 743 号
- 15) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 朝野和典, 平湯洋一, 前崎繁文, 他: 細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第 III 相臨床比較試験—。日化療会誌 1997; 45: 901-22
- 16) Wyeth Pharmaceuticals Inc. Package insert. 2007

Comparative phase III tazobactam/piperacillin and ceftazidime study in the treatment of community-acquired pneumonia

Akira Watanabe¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Kingo Chida³⁾, Yoshihito Niki⁴⁾,
Atsushi Saito⁵⁾, Shigeru Kohno⁶⁾, Jun-ichi Kadota⁷⁾ and Kohya Shiba⁸⁾

¹⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

³⁾ Second Division, Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

⁴⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁵⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

⁶⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Second Department of Internal Medicine)

⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine

⁸⁾ Jikei University School of Medicine

A randomized, unblinded, multicenter study was conducted to compare efficacy and safety of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a β -lactamase inhibitor combined with penicillin antibiotic, to those of ceftazidime (CAZ) in patients with community-acquired pneumonia. Subjects were assigned to TAZ/PIPC (4.5 g three times daily) or CAZ (2 g twice daily) groups for a maximum administration of 14 days. Results were obtained as follows:

1. Clinical effect: Response at completion or discontinuation of treatment was 91.3% (95/104 patients) in the TAZ/PIPC group and 89.9% (98/109 patients) in the CAZ group. These results verified the noninferiority of TAZ/PIPC to CAZ in clinical effect. Response evaluated seven days after completion of treatment was 90.8% (89/98 patients) in the TAZ/PIPC group and 84.8% (89/105 patients) in the CAZ group.

2. Bacteriological effect: Bacteria disappearance in patients at completion or discontinuation of treatment was 100% (45/45 patients) in the TAZ/PIPC group and 93.8% (45/48 patients) in the CAZ group. Bacteria disappearance in pathogens was 100% (49/49 strains) in the TAZ/PIPC group and 94.0% (47/50 strains) in the CAZ group. Bacteria disappearance in patients evaluated seven days after completion of treatment was 100% (40/40 cases) in the TAZ/PIPC group and 95.7% (44/46 cases) in the CAZ group. Bacteria disappearance in pathogens was 100% (44/44 strains) in the TAZ/PIPC group and 95.8% (46/48 strains) in the CAZ group.

3. Safety: The incidence of test-drug-related adverse events was 49.3% (67/136 patients) in the TAZ/PIPC group and 37.0% (51/138 patients) in the CAZ group. The incidence of laboratory test abnormalities was 27.2% (37/136 patients) in the TAZ/PIPC group and 31.9% (44/138 patients) in the CAZ group. No statistically significant difference was seen between groups.

These results indicate that a three-times-daily administration of 4.5 g TAZ/PIPC is expected to be highly effective in treating patients with community-acquired pneumonia.