

【原著・臨床】

院内肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin（配合比 1：8 製剤）の第 III 相試験

相川 直樹¹⁾・斎藤 厚²⁾・相馬 一亥³⁾・渡辺 彰⁴⁾¹⁾ 慶應義塾大学医学部救急医学*²⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院³⁾ 北里大学医学部救命救急医学⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

(現 同 抗感染症薬開発研究部門)

(平成 21 年 7 月 17 日受付・平成 21 年 12 月 8 日受理)

β -ラクタマーゼ阻害剤配合のペニシリン系抗生物質 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 配合比 1：8 製剤) の院内肺炎における有効性および安全性を評価する目的で、1 回 4.5 g 1 日 4 回投与によるオープンラベル多施設共同試験を実施した。得られた成績は以下のとおりであった。

1. 臨床効果：投与終了時または中止時の有効率および投与終了 7 日後の有効率は、それぞれ 88.9% (16/18 例) と 66.7% (12/18 例) であった。緑膿菌が検出された 5 例の投与終了時または中止時の有効例数および投与終了 7 日後の有効例数は、それぞれ 5 例と 2 例であった。

2. 細菌学的効果：18 例のうち 12 例において 12 株の原因菌が検出され、投与終了時または中止時の細菌学的効果 (消失率) および投与終了 7 日後の細菌学的効果 (消失率) はそれぞれ 66.7% (8/12 例) と 33.3% (4/12 例) であった。

3. 安全性：本試験に組み入れられ、治験薬が投与された全 27 例のうち、副作用は 19 例に 51 件発現し、発現率は 70.4% であった。2 例以上に発現した副作用は下痢 7/27 例 (25.9%)、ALT 増加 5/27 例 (18.5%)、AST 増加、 γ -GTP 増加および血中 ALP 増加が各 4/27 例 (14.8%)、発熱、好酸球数増加および尿中蛋白陽性が各 3/27 例 (11.1%)、血中カリウム減少と発疹が各 2/27 例 (7.4%) であった。程度別の副作用発現率では軽度が 12/27 例 (44.4%)、中等度が 3/27 例 (11.1%)、高度が 4/27 例 (14.8%) であった。

以上の成績により、院内肺炎患者における TAZ/PIPC (配合比 1：8 製剤) の 1 回 4.5 g、1 日 4 回投与は、高い有用性が期待できると示唆された。

Key words: tazobactam/piperacillin, hospital-acquired pneumonia, 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生物質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生物質である (Fig. 1)。TAZ は大鵬薬品工業株式会社が創製された 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) 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特徴を有する^{1,2)}。一方、PIPC は富山化学工業株式会社が開発されたペニシリン系抗生物質であり、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、臨床現場で広く使用されてきた³⁾。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または第 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。

*東京都新宿区信濃町 35

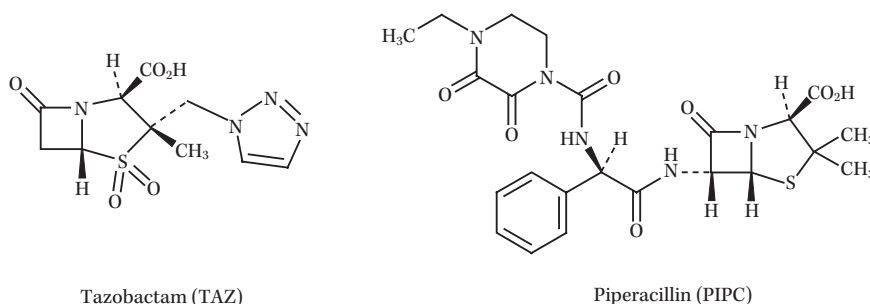


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

海外では、成人および小児の呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症および発熱性好中球減少症などを含む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。この配合比の製剤(以下本剤)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海外で広く使用されてきた。

重症感染症の一つである院内肺炎については、米国とドイツにおいては本薬剤の適応症として承認されており、米国ATS/IDSAガイドライン⁴⁾などにおいても多剤耐性菌のリスクのある重症患者に対する第一選択薬に推奨されている。また、国内においては、2008年に日本呼吸器学会により公表された成人院内肺炎診療ガイドライン⁵⁾において、中等症以上の感染症に対する第一選択薬として推奨されている。

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または第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選択肢をもたらし、耐性菌出現抑制にも寄与するものと期待される⁶⁻⁸⁾。

本邦では、臨床第I相試験(2.25g, 3.375g, 4.5gおよび6.75gの単回投与および4.5g×3回/日, 4.5g×4回/日の7日間投与)を実施し、日本人における忍容性と薬物動態が白人と日本人で良く類似していることが確認されている⁹⁾。

以上の成績から、院内肺炎患者を対象にしたTAZ/PIPC(配合比1:8製剤)の有効性と安全性を評価することを目的にオープンラベル多施設共同試験を実施し、本薬剤の院内肺炎治療における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2005年11月から2007年3月にかけて全国31医療機関において、院内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20歳以上とし、性別は不問とした。院内肺炎の定義は、日本呼吸器学会に

よる「呼吸器感染症に関するガイドライン/成人院内肺炎診療の基本的考え方」¹⁰⁾に従い、入院後48時間以上経過して発症した肺炎とし、さらに米国で実施された院内肺炎を対象とした臨床試験¹¹⁾で定義されている、3日以上入院した患者で、退院後7日以内に発症した肺炎も対象とした。

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)」¹²⁾の肺炎の感染症重症度を参考に胸部X線等による浸潤影、好中球増多とCRP(1.0mg/dL以上)の急性炎症所見、発熱(37.5℃以上)、呼吸器症状および湿性ラ音から、中等症以上と診断された患者を対象とし、治験薬投与開始前(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検査等の画像診断で、急性に新たに出現した浸潤影が認められる
- ②血液検査にて、好中球増多または、桿状核球10%以上の核左方移動、CRP増加(1.0mg/dL以上)の急性炎症所見が1つ以上認められる
- ③下記の4項目中2項目以上を満たすこと
 - ・発熱(≥37.5℃)
 - ・咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状
 - ・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

本試験の実施に先立ち、患者に治験の目的と方法、予想される効果と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思による同意を文書で得た。なお、同意能力を欠如または緊急状況下において、本人の同意を取得することが困難な患者を対象とせざるをえない場合に限り、本人に代わり代諾者が同意できるものとした。

2. 方法

1) 投与量、投与期間および投与方法

(1) 投与量

1回4.5g, 1日4回点滴静注(可能な限り6時間間隔)で投与した。TAZ/PIPCは100~300mLの補液に溶解し、30分以上かけて投与した。ただし、患者の病態によ

り投与水分量の制限が必要な場合は、点滴投与時の補液を1回量50 mLまで減量しても良いこととした。

(2) 投与期間

投与期間は最長21日間とした。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でも少なくとも5日間(17回)、無効と判断する場合でも少なくとも8回は投与することとした。なお、有害事象の発現等により投与中止を余儀なくされた場合はこの限りではないとした。また、患者本人(または代諾者)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、治験責任医師また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または症状が悪化し、治験責任医師また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(有効性評価また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、治験責任医師また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。

2) 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、内服また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)、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、プロベネシド投与により、TAZとPIPCの半減期が延長することがあり、有効性と安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため禁止薬とした。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。開発中の他の薬剤・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原則禁止としたが、治験薬投与開始2週間前からプレドニゾン換算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

治験薬と抗凝血薬(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、治験薬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。

(3) 配合禁止薬

治験薬と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるため、強力モリアミンS[®]、モリプロンF[®]およびキリットAS[®]注との配合を禁止した。

(4) 配合注意薬

治験薬とアスコルビン酸注射液を配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるため、また、ペルサンチン注射液[®]、ネオラミン・スリービー液[®](静注用)および静注用ピタノイリン[®]とは、配合後6~24時間後で結晶が析出する可能性があるため、配合する際には速やかに投与することとした。

(5) 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、治験責任医師また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。

3) 調査項目と調査時期

(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投与の有無、他科・他院の治療の有無および入院日などについて調査した。なお、肺炎の重症度および基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度は、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)¹²⁾」の肺炎の感染症重症度を参考に判定した。

(2) 臨床所見

治験薬投与前(投与前2日以内)、投与3日後(2~4日後)(必要に応じて実施)、投与7日後(6~8日後)、投与終了時または中止時(-1~2日後)および投与終了7日後(投与終了7~14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、白血球数および白血球分画、CRPについて患者の容態に応じて可能な限り検査、観察を行い、症例報告書に記載した。

治験薬投与開始後に新たな自覚症状または他覚所見を認めた場合には、適切な処置を行い、症状または所見が発現前の状態に回復するまで追跡調査を行った。

臨床検査値異常変動が認められた場合は、投与前値または正常値に回復するまで追跡調査を行った。

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査(細菌の分離、同定、菌数測定)は、治験薬投与前(投与前2日以内)、投与3日後(2~4日後)(必要に応じて実施)、投与7日後(6~8日後)、投与終了時または中止時(-1~2日後)および投与終了7日後(投与終了7~14日後)に測定した。ただし、治癒・改善により、検体(喀痰等)が得られなくなった場合には細菌学的検査は行わなくて良いこととした。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また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

マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染の有無を確認するため、投与前（投与前 2 日以内）および投与終了 7 日後（投与終了 7~14 日後）に血清抗体価検査を担当医の判断で必要に応じて実施した。また、肺炎球菌尿中抗原検査およびレジオネラ尿中抗原検査についても担当医の判断で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 倍以上の場合のいずれかであれば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 以上または IgA が ID1.00 以上の場合あるいは 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あるいは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。

4) 判定方法とその基準

(1) 臨床効果

臨床効果は、投与終了時または中止時および投与終了 7 日後までの自覚症状、他覚所見および検査所見の推移から、以下の判定基準により判定した。

治癒：以下のすべてを満たすもの

- ①治療が完了したもの
- ②院内肺炎治療のためのさらなる抗菌薬投与の必要がなかったもの
- ③胸部 X 線画像の陰影が改善したもの、または進行がなかったもの
- ④感染所見の改善がみられたもの

無効：以下の 1 項目を満たすもの

- ①治験薬投与中に治験薬の効果不十分により、他の抗菌薬への変更を必要としたもの
- ②治験薬投与により改善がみられたが、投与終了後の観察期において悪化し、他の抗菌薬を必要としたもの
- ③肺炎により死亡したもの

判定不能：以下の 1 項目を満たすもの

- ①治療中の死亡のうち、肺炎以外による死亡と判定したもの
- ②判定できなかったもの
- ③治療開始後 48 時間までに治験を中止したもの
- ④肺炎以外の感染症または無効以外の理由により、他の抗菌薬を投与したもの

(2) 細菌学的効果

投与終了時また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）」¹²⁾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

投与開始時から投与終了 7 日後の観察・検査終了時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または意図しない徴候（バイタルサインと臨床検査値の異常変動）、症状または病気を有害事象と定義した。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）と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また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。また、有害事象の程度は、軽度（処置を必要としないか、または簡便な処置（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）、中等度（処置を行わなければ治験の継続が困難な程度）および高度（治験を中止せざるをえない程度）に判定した。

5) 症例の取り扱い

医学専門家と治験調整委員で構成された判定委員会において、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。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。

なお、本治験の進行にかかわる医学的判断については、第三者機関として設置した効果安全性評価委員会（委員長：東京女子医科大学感染症科 戸塚恭一、委員：伴師会愛野記念病院 松本慶蔵、東京慈恵会医科大学薬理学第 1 堀誠治）により逐次得ることとした。

6) 統計解析

臨床効果、細菌学的効果および安全性に関して、各評価時点における有効率、消失率、菌消失率および有害事

象・副作用発現率を算出した。

II. 結 果

1. 症例構成

本治験への参加の意思を患者本人 10 例または代諾者 17 例から文書で取得し、組み入れられた患者は 27 例であり、全患者に治験薬が投与された。代諾者同意 17 例のうち 4 例は、投与後に同意能力が回復したため、本人同意を取得した。治験を中止・脱落した患者は 10 例（4 日目に 2 例、6 日目に 2 例、9 日目に 4 例、11 日目に 1 例および 13 日目に 1 例）であり、完了例は 17 例であった。なお、完了例はいずれも治療目的が達成されて治験薬の投与を終了した患者であり、最長投与期間は 16 日であった。

中止・脱落理由の内訳は「有害事象のため」と「症状悪化、効果不十分」が各 4 例、「その他」2 例であった。「その他」の詳細は、感染性粉瘤治療のためが 1 例、MRSA 出現のためが 1 例であった。

有効性に関する最大解析 (FAS) 対象例は 26 例、有効性評価 (PPS) 対象例は 18 例であった。FAS 除外例は 1 例であり、血清抗体価検査結果と治療経過から細菌性肺炎とクラミジア肺炎の合併例と判断されたため対象外疾患となった。PPS 除外例は 8 例であり、除外理由の内訳は「併用禁止薬違反」6 例、「除外基準違反」2 例であった。

FAS, PPS および安全性解析対象集団における患者背景および投与開始前のその他の基準値の要約を Table 1 と Table 2 に示した。

2. 患者背景因子

PPS では、男性が 61.1% (11/18 例)、女性が 38.9% (7/18 例)、年齢の平均値±標準偏差は 70.7±17.1 歳であり、65 歳以上の高齢者が 77.8% (14/18 例) を占めた。感染症重症度は軽症もしくは中等症であり、中等症が 66.7% (12/18 例) を占めた。感染症診断名は細菌性肺炎が 94.4% (17/18 例)、その他が 5.6% (1/18 例) であり、その他の 1 例は細菌性肺炎とマイコプラズマ肺炎の混合感染例であった。基礎疾患合併症は 18 例全例が「有」であり、基礎疾患合併症の感染症に及ぼす影響の程度は、軽症が 33.3% (6/18 例)、中等症が 44.4% (8/18 例) および重症が 22.2% (4/18 例) であった。PPS 症例の一覧を Table 3 に示した。

FAS では、男性が 65.4% (17/26 例)、女性が 34.6% (9/26 例)、年齢の平均値±標準偏差は 71.6±15.6 歳であり、65 歳以上の高齢者が 76.9% (20/26 例) を占めた。感染症重症度は、中等症が 65.4% (17/26 例) を占めた。基礎疾患合併症は 26 例全例が「有」であり、基礎疾患合併症の感染症に及ぼす影響の程度は軽症が 26.9% (7/26 例)、中等症が 50.0% (13/26 例) および重症が 23.1% (6/26 例) であった。

3. 治験薬の投与期間

PPS では 18 例中 17 例 (94.4%) で投薬率 (治験薬の投与予定回数に対する実際の投与回数の割合) が 100% であった。投与期間の平均値±標準偏差は 9.8±3.0 日、中央値は 9.5 日であり、治験実施計画書の規定に対する遵守状況は良好であった。総投与量が 150 g 以上であった患者は 55.6% (10/18 例)、総投与量の平均値±標準偏差は 160.25±56.12 g、中央値は 155.25 g であった。

FAS では PPS とほぼ同様の投薬率と投与期間であった。

4. 臨床効果

PPS と FAS における TAZ/PIPC の臨床効果を Table 4 に示した。

PPS の投与終了時または中止時 (以下、投与終了時) の有効率は、88.9% (16/18 例) であった。また、FAS の投与終了時の有効率は、76.9% (20/26 例) であった。なお、有効率は「治癒と判定された症例数/解析対象症例数 (判定不能例を含む) ×100」と定義したが、判定不能例を除いて算出すると、PPS と FAS での投与終了時の有効率は、それぞれ 88.9% (16/18 例) と 83.3% (20/24 例) であった。

PPS の投与終了 7 日後の有効率は、66.7% (12/18 例) であった。また、FAS の投与終了 7 日後の有効率は、46.2% (12/26 例) であった。判定不能例を除いて算出すると、PPS と FAS での投与終了 7 日後の有効率は 66.7% (12/18 例) と 60.0% (12/20 例) であった。

5. 細菌学的効果および菌の消長

PPS と FAS における TAZ/PIPC の細菌学的効果と菌の消長を Table 5 に示した。

PPS では 12 例において 12 株の原因菌が検出され、投与終了時の細菌学的効果 (消失率) と投与終了 7 日後の細菌学的効果 (消失率) は、それぞれ 66.7% (8/12 例) と 33.3% (4/12 例) で、菌の消長 (菌消失率) はそれぞれ 66.7% (8/12 株) と 33.3% (4/12 株) であった。なお、投与終了時の細菌学的効果が消失の 8 例のうち、投与終了 7 日後では 3 例が存続、1 例が判定不能とされた。また、FAS では 18 例において 19 株の原因菌が検出され、投与終了時の細菌学的効果 (消失率) と投与終了 7 日後の細菌学的効果 (消失率) はそれぞれ 66.7% (12/18 例) と 22.2% (4/18 例) であり、菌の消長 (菌消失率) はそれぞれ 68.4% (13/19 株) と 21.1% (4/19 株) であった。

PPS では 18 例中 8 例 (原因菌が検出された 12 例中 8 例) に β -lactamase 産生菌が検出され、投与終了時の有効率と投与終了 7 日後の有効率はそれぞれ 87.5% (7/8 例) と 50.0% (4/8 例) であり、細菌学的効果 (消失率) はそれぞれ 50.0% (4/8 例) と 12.5% (1/8 例)、菌の消長 (菌消失率) はそれぞれ 50.0% (4/8 株) と 12.5% (1/8 株) であった。

また、PPS の緑膿菌検出症例 5 例の投与終了時の有効

Table 1. Patient profiles at baseline

Classification	Parameter	FAS N=26	PPS N=18	Safety analysis N=27
Gender	Male	17 (65.4)	11 (61.1)	17 (63.0)
	Female	9 (34.6)	7 (38.9)	10 (37.0)
Age (yr)	16 < 20	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20 < 30	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
	30 < 40	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	40 < 50	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
	50 < 60	4 (15.4)	2 (11.1)	4 (14.8)
	60 < 70	3 (11.5)	2 (11.1)	3 (11.1)
	70 < 80	7 (26.9)	5 (27.8)	7 (25.9)
	80 ≤	10 (38.5)	7 (38.9)	11 (40.7)
	< 65	6 (23.1)	4 (22.2)	6 (22.2)
	65 ≤	20 (76.9)	14 (77.8)	21 (77.8)
		Mean ± SD	71.6 ± 15.6	70.7 ± 17.1
	Median	73.5	73.5	75
	min - max	27 - 92	27 - 92	27 - 92
Body weight (kg)	< 50	15 (57.7)	11 (61.1)	16 (59.3)
	50 < 70	9 (34.6)	6 (33.3)	9 (33.3)
	70 ≤	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (7.4)
	Mean ± SD	48.9 ± 11.6	47.7 ± 11.2	48.5 ± 11.6
	Median	47.2	47.1	46.0
	min - max	31.0 - 80.0	31.0 - 80.0	31.0 - 80.0
Diagnosis	Pneumonia	24 (92.3)	17 (94.4)	24 (88.9)
	Others	2 (7.7)	1 (5.6)	3 (11.1)
Severity of infection	Mild	8 (30.8)	6 (33.3)	8 (29.6)
	Moderate	17 (65.4)	12 (66.7)	18 (66.7)
	Severe	1 (3.8)	0 (0)	1 (3.7)
Influence of underlying disease and/or complication to infection	Yes	26 (100)	18 (100)	27 (100)
	No	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Mild	7 (26.9)	6 (33.3)	7 (25.9)
	Moderate	13 (50.0)	8 (44.4)	14 (51.9)
	Severe	6 (23.1)	4 (22.2)	6 (22.2)
History	No	13 (50.0)	8 (44.4)	13 (48.1)
	Yes	13 (50.0)	10 (55.6)	14 (51.9)
Antimicrobial agent just before the study	No	20 (76.9)	14 (77.8)	21 (77.8)
	Yes	6 (23.1)	4 (22.2)	6 (22.2)
Concomitant drugs	No	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Yes	26 (100)	18 (100)	27 (100)
Concomitant therapy	No	2 (7.7)	2 (11.1)	2 (7.4)
	Yes	24 (92.3)	16 (88.9)	25 (92.6)

(): %

FAS: Full analysis set, PPS: Per protocol set

例数および投与終了7日後の有効例数はそれぞれ5例と2例であり、細菌学的効果(消失例数)はそれぞれ2例と0例、菌の消長(消失株数)はそれぞれ2株と0株であった。

6. 原因菌別の臨床効果, 細菌学的効果および菌の消長

1) 原因菌別臨床効果

PPSの12例はいずれも単独菌感染であり、分離菌の内訳は、*Staphylococcus aureus* 2例、*Streptococcus pneumoniae* 2例、*Klebsiella pneumoniae* 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 5例および *Moraxella catarrhalis* 1例であった。投与

終了時の有効率と投与終了7日後の有効率は91.7% (11/12例)と58.3% (7/12例)であった。「無効」は投与終了時の *K. pneumoniae* 検出例で1例、投与終了7日後の *S. aureus* 検出例と *K. pneumoniae* 検出例でそれぞれ1例、*P. aeruginosa* 検出例で3例であり、他はすべて「治癒」であった。

2) 原因菌別菌の消長

PPSでの好気性グラム陽性菌の投与終了時と投与終了7日後の菌の消失は、それぞれ4/4株と3/4株であり、好気性グラム陰性菌の消長(菌消失率)は、それぞれ

Table 2. Patient profiles at baseline

Item	FAS N=26	PPS N=18	Safety analysis N=27	
Body temperature (°C)	< 37	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
	37-< 38	9 (34.6)	6 (33.3)	10 (37.0)
	38-< 39	7 (26.9)	5 (27.8)	7 (25.9)
	39 ≤	9 (34.6)	6 (33.3)	9 (33.3)
	Mean ± SD	38.4 ± 1.0	38.3 ± 1.0	38.3 ± 1.0
	Median	38.4	38.3	38.4
min - max	36.4 - 39.8	36.4 - 39.7	36.4 - 39.8	
Chest X-ray findings (point)	< 4	11 (42.3)	10 (55.6)	12 (44.4)
	4-< 6	10 (38.5)	5 (27.8)	10 (37.0)
	6 ≤	5 (19.2)	3 (16.7)	5 (18.5)
WBC (/mm ³)	< 10,000	15 (57.7)	9 (50.0)	15 (55.6)
	10,000-< 20,000	10 (38.5)	8 (44.4)	11 (40.7)
	20,000 ≤	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
	Mean ± SD	10,770 ± 4,821	11,838 ± 5,370	10,927 ± 4,797
	Median	8,800	9,650	8,800
min - max	5,250 - 26,000	5,400 - 26,000	5,250 - 26,000	
CRP (mg/dL)	< 10	15 (57.7)	12 (66.7)	16 (59.3)
	10 ≤-< 20	7 (26.9)	4 (22.2)	7 (25.9)
	20 ≤	4 (15.4)	2 (11.1)	4 (14.8)
	Mean ± SD	10.8 ± 7.8	9.3 ± 7.0	10.6 ± 7.7
	Median	9.0	7.5	8.5
min - max	0.4 - 30.1	0.4 - 30.1	0.4 - 30.1	
Dyspnea	-	13 (50.0)	11 (61.1)	14 (51.9)
	+	4 (15.4)	2 (11.1)	4 (14.8)
	2 +	7 (26.9)	4 (22.2)	7 (25.9)
	Unknown	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (7.4)
Property of sputum	M	5 (19.2)	4 (22.2)	5 (18.5)
	PM	12 (46.2)	8 (44.4)	12 (44.4)
	P	7 (26.9)	5 (27.8)	8 (29.6)
	Unknown	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (7.4)
Volume of sputum	-	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (7.4)
	+	8 (30.8)	5 (27.8)	8 (29.6)
	2 +	5 (19.2)	4 (22.2)	6 (22.2)
	3 +	8 (30.8)	6 (33.3)	8 (29.6)
	4 +	3 (11.5)	2 (11.1)	3 (11.1)
Cough	-	9 (34.6)	7 (38.9)	10 (37.0)
	+	14 (53.8)	10 (55.6)	14 (51.9)
	2 +	2 (7.7)	0 (0)	2 (7.4)
	Unknown	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
Chest pain	-	16 (61.5)	11 (61.1)	17 (63.0)
	+	5 (19.2)	3 (16.7)	5 (18.5)
	Unknown	5 (19.2)	4 (22.2)	5 (18.5)
Rales	-	6 (23.1)	5 (27.8)	6 (22.2)
	+	13 (50.0)	8 (44.4)	14 (51.9)
	2 +	7 (26.9)	5 (27.8)	7 (25.9)
Dehydration	-	18 (69.2)	10 (55.6)	19 (70.4)
	+	7 (26.9)	7 (38.9)	7 (25.9)
	Unknown	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)
Cyanosis	-	25 (96.2)	17 (94.4)	26 (96.3)
	+	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Unknown	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (3.7)

(): %

FAS: Full analysis set, PPS: Per protocol set

Table 3. Efficacy-evaluable patient profile

Patient No	Clinical response		Causative organism (MIC)	Bacteriological response		Incidence of past pneumonia	Hospital days prior to pneumonia onset	Ventilator
	End of treatment	Seven days after final treatment		End of treatment (MIC)	Seven days after final treatment (MIC)			
1	Cure	Failure	<i>P. aeruginosa</i> (128 µg/mL)	Persistence (128 µg/mL)	Persistence (16 µg/mL)	3	271 days	No
2	Cure	Cure	<i>P. aeruginosa</i> (4 µg/mL)	Persistence (4 µg/mL)	Persistence (4 µg/mL)	1	84 days	No
3	Cure	Cure	<i>P. aeruginosa</i> (128 µg/mL)	Decreased (128 µg/mL)	Persistence (128 µg/mL)	3	56 days	Yes
4	Cure	Failure	<i>P. aeruginosa</i> (4 µg/mL)	Eradicated	Persistence (4 µg/mL)	1	7 days	No
5	Cure	Cure	<i>S. aureus</i> (1 µg/mL)	Eradicated	Eradicated	2	11 months	No
6	Cure	Cure	<i>M. catarrhalis</i> (≤ 0.06 µg/mL)	Eradicated	Eradicated	0	216 days	No
7	Cure	Cure	<i>K. pneumoniae</i> (2 µg/mL)	Eradicated	Persistence (2 µg/mL)	0	280 days	No
8	Failure	Failure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	13 days	No
9	Cure	Failure	<i>S. aureus</i> (2 µg/mL)	Eradicated	Indeterminate	1	20 days	No
10	Cure	Failure	<i>P. aeruginosa</i> (4 µg/mL)	Eradicated	Persistence (4 µg/mL)	0	7 years and 6 months	No
11	Cure	Cure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	76 days	No
12	Failure	Failure	<i>K. pneumoniae</i> (2 µg/mL)	Decreased (2 µg/mL)	Indeterminate	1	9 days	No
13	Cure	Cure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	11 days	No
14	Cure	Cure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	3 days	Yes
15	Cure	Cure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	3 days	No
16	Cure	Cure	Unknown	Indeterminate	Indeterminate	0	50 days	No
17	Cure	Cure	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.06 µg/mL)	Eradicated	Eradicated	0	20 days	No
18	Cure	Cure	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.06 µg/mL)	Eradicated	Eradicated	0	4 years and 8 months	No

Table 4. Clinical efficacy

Clinical response	PPS		FAS	
	Response (%)	95% confidence interval	Response (%)	95% confidence interval
End of treatment	88.9 (16/18 patients)	65.3, 98.6	76.9 (20/26 patients)	56.4, 91.0
Seven days after final treatment	66.7 (12/18 patients)	41.0, 86.7	46.2 (12/26 patients)	26.6, 66.6

Table 5. Bacteriological response

Response by patient	Bacteriological response		PPS (%) (Patients)		FAS (%) (Patients)	
	End of treatment	Seven days after final treatment	66.7	(8/12)	66.7	(12/18)
Response by organism	End of treatment	Seven days after final treatment	33.3	(4/12)	22.2	(4/18)
	End of treatment	Seven days after final treatment	66.7	(8/12)	68.4	(13/19)
	End of treatment	Seven days after final treatment	33.3	(4/12)	21.1	(4/19)

Bacteriological response = "eradication" / "eradication and decrease/partially eradication and persistence" × 100

Table 6. Adverse event overview

Adverse events	Causative relationship ¹⁾	Subjects	Events	Cases	Incidence ²⁾ (%)	95% confidence interval
Number	1-5	27	26	115	96.3	81.0, 99.9
	1-4	27	23	82	85.2	66.3, 95.8
	1-3	27	19	51	70.4	49.8, 86.2
Laboratory abnormalities	1-5	27	23	70	85.2	66.3, 95.8
	1-4	27	20	56	74.1	53.7, 88.9
	1-3	27	17	37	63.0	42.4, 80.6
Serious	1-5	27	4	5	14.8	4.2, 33.7
	1-4	27	4	4	14.8	4.2, 33.7
	1-3	27	2	2	7.4	0.9, 24.3
Significant	1-5	27	20	50	74.1	53.7, 88.9
	1-4	27	19	43	70.4	49.8, 86.2
	1-3	27	16	35	59.3	38.8, 77.6
Dropout	1-5	27	4	5	14.8	4.2, 33.7
	1-4	27	4	5	14.8	4.2, 33.7
	1-3	27	3	4	11.1	2.4, 29.2

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

²⁾ Incidence rate = events/subjects × 100

50.0% (4/8 株) と 12.5% (1/8 株) であった。「存続」は投与終了時の *K. pneumoniae* で 1 株と *P. aeruginosa* で 3 株、投与終了 7 日後の *K. pneumoniae* で 1 株と *P. aeruginosa* で 5 株であった。投与終了 7 日後の *S. aureus* と *K. pneumoniae* の各 1 株は、投与終了後に他の抗菌薬が投与されたため、「判定不能」であった。

7. 他薬剤無効例に対する臨床効果

PPS での他薬剤無効例に対する有効例数は 3/4 例であった。前投与薬の内訳は、注射薬ではペニシリン系薬 (2 例) とセファロsporin 系薬 (1 例)、経口剤ではキノロン系薬 (1 例) であった。他薬剤無効例はすべて単剤使用例で 2 薬剤以上の薬剤併用の症例はなかった。

8. 安全性の評価

有害事象の簡潔な要約を Table 6 に示した。

安全性解析対象集団 27 例において、有害事象は 26 例 115 件発現し、発現率は 96.3% であった。有害事象のうち、臨床検査値異常変動は 23 例 70 件発現し、発現率は 85.2% であった。治験薬との因果関係が 1~3 の有害事象 (副作用) は 19 例 51 件発現し、発現率は 70.4% であった。臨床検査値異常変動のうち副作用とされた事象は 17 例 37 件発現し、発現率は 63.0% であった。

重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が否定された死亡 (ショック) 1 例を含む 4 例 5 件、中止にいたった有害事象は 4 例 5 件発現した。このうち、重篤な有害事象の 2 例 2 件 (低カリウム血症、血中 ALP 増加) と中止にいたった有害事象の 3 例 4 件が副作用と判断された。

2 例以上に発現した有害事象は下痢 11/27 例 (40.7%)、尿中蛋白陽性 7/27 例 (25.9%)、ALT 増加、AST 増加、血中カリウム減少および γ -GTP 増加が各 6/27 例 (22.2%)、血中クロール減少、血中尿素増加、好酸球数増加と血中 ALP 増加が各 4/27 例 (14.8%)、発熱 3/27 例

(11.1%)、血中 LDH 増加、血圧低下、尿中赤血球陽性、尿中ウロビリルン陽性、意識レベルの低下および発疹が各 2/27 例 (7.4%) であった。また、2 例以上に発現した副作用は下痢 7/27 例 (25.9%)、ALT 増加 5/27 例 (18.5%)、AST 増加、 γ -GTP 増加および血中 ALP 増加が各 4/27 例 (14.8%)、発熱、好酸球数増加および尿中蛋白陽性が各 3/27 例 (11.1%)、血中カリウム減少と発疹が各 2/27 例 (7.4%) であった (Table 7)。

程度別の有害事象発現率では軽度が 44.4% (12/27 例)、中等度が 29.6% (8/27 例)、高度が 22.2% (6/27 例) であり、軽度が最も多かった。中等度と高度の有害事象発現率は 51.9% (14/27 例) であった。また、程度別の副作用発現率では軽度が 44.4% (12/27 例)、中等度が 11.1% (3/27 例)、高度が 14.8% (4/27 例) であり、軽度が最も多かった。中等度と高度の副作用発現率は 25.9% (7/27 例) であり、副作用と判断された事象のうち中等度は下痢 2 例、低カリウム血症、肝機能異常、横紋筋融解、血中カリウム減少および γ -GTP 増加が各 1 例、高度は発熱 3 例、発疹、血中カリウム増加および血中 ALP 増加が各 1 例であった。中等度と高度の副作用は、いずれも薬物療法等の処置若しくは無処置で回復または軽快した。

III. 考 察

TAZ/PIPC は、 β -ラクタマーゼ阻害剤 TAZ にペニシリン系抗生物質 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³⁾。

本試験においては、院内肺炎患者を対象に、TAZ/PIPC (配合比 1:8 製剤) の有効性と安全性を評価することを

Table 7. All adverse drug reactions

Systemic organ class (SOC) and preferred term (PT)	Severity			Total (%)	95% confidence interval
	Mild	Moderate	Severe		
All events	12 (44.4)	3 (11.1)	4 (14.8)	19 (70.4)	49.8-86.2
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Hypokalaemia	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Cardiac disorder	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Ventricular extrasystoles	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Gastrointestinal disorders	5 (18.5)	2 (7.4)	0 (0)	7 (25.9)	11.1-46.3
Diarrhea	5 (18.5)	2 (7.4)	0 (0)	7 (25.9)	11.1-46.3
Hepatobiliary disorder	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Abnormal hepatic function	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	2 (7.4)	0.9-24.3
Rash	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	2 (7.4)	0.9-24.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Rhabdomyolysis	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
General disorders and administration site conditions	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	3 (11.1)	2.4-29.2
Pyrexia	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	3 (11.1)	2.4-29.2
Abnormal laboratory examinations	14 (51.9)	1 (3.7)	2 (7.4)	17 (63.0)	42.4-80.6
Alanine aminotransferase increased	5 (18.5)	0 (0)	0 (0)	5 (18.5)	6.3-38.1
Ammonia increased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Aspartate aminotransferase increased	4 (14.8)	0 (0)	0 (0)	4 (14.8)	4.2-33.7
Chloride decreased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Lactate dehydrogenase increased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Potassium decreased	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	2 (7.4)	0.9-24.3
Potassium increased	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0.1-19.0
Blood urea increased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Eosinophil count increased	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	2.4-29.2
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (11.1)	1 (3.7)	0 (0)	4 (14.8)	4.2-33.7
Urine red blood cells positive	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Urine protein present	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	2.4-29.2
Urobilin present	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Brain natriuretic peptide increased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Blood alkaline phosphatase increased	3 (11.1)	0 (0)	1 (3.7)	4 (14.8)	4.2-33.7
Blood pressure decreased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0
Blood pressure increased	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0.1-19.0

Patients analyzed for safety numbered 27.

目的とした。

有効性を評価できた 18 例の投与終了時の臨床効果と細菌学的効果はそれぞれ 88.9% (16/18 例) と 66.7% (8/12 例) であった。また、投与終了 7 日後の臨床効果と細菌学的効果はそれぞれ 66.6% (12/18 例) と 33.3% (4/12 例) であった。

緑膿菌検出症例は 5 例あり、投与終了時と投与終了 7 日後の有効例数は、それぞれ 5 例と 2 例、細菌学的効果はそれぞれ 2 例と 0 例であった。なお、存続した 5 株については、TAZ/PIPC 投与後も MIC は変化せず、耐性化は認められなかった。

米国においては、院内肺炎患者を対象として ceftazidime¹³⁾ または imipenem/cilastatin¹¹⁾ (IPM/CS) との比較試験が実施されており、いずれも投与終了 10~14 日後または 7~21 日後の臨床効果は 74.4% (58/78 例)、68.4%

(67/98 例) と報告されている。米国の試験ではアミノグリコシド系抗菌薬が併用されていることなど、治験計画に相違はあるが、本試験における投与終了 7 日後 (投与終了 7~14 日後) における臨床効果はこれらの試験結果と比較したところ、ほぼ同等の有効率が得られた。本試験では、院内肺炎のなかでも重症・難治性と考えられている人工呼吸器関連肺炎 (VAP) 2 例、緑膿菌感染 5 例が集積され、投与終了時の有効例数は、VAP 症例が 2 例、緑膿菌感染症例が 5 例、投与終了 7 日後の有効例数は、VAP 症例が 2 例、緑膿菌感染症例が 2 例であり、少数例ではあるものの、重症院内肺炎に対する本薬剤の有効性が確認できたものと考えられた。

TAZ/PIPC 単剤による院内肺炎に対する評価としては、Jaccard¹⁴⁾ が、本薬剤 4.5 g の 1 日 3 回投与での有効性と安全性を IPM/CS (0.5 g 1 日 4 回投与) と比較してい

る。それによると、本薬剤と IPM/CS の有効率はそれぞれ 83% (62/75 例) と 71% (56/79 例) で同等であり、緑膿菌が検出された症例では、本薬剤の有効率 (90.5%) が IPM/CS の 50% (12/24 例) より有意に高かったことが報告されている。また、その理由として、TAZ/PIPC が耐性緑膿菌を誘導しにくいことを示唆している。

一方、本試験における投与終了 7 日後の細菌学的効果は 33.3% (4/12 例) であり、海外における検討結果と比較して低い菌消失率であった。IPM/CS との比較試験¹¹⁾では、原因菌が同定されるまで tobramycin (5 mg/kg/日、毎 8 時間) が投与され、さらに原因菌が緑膿菌の場合には tobramycin が継続投与されており、このことが菌消失率に違いを与えた可能性があると考えられる。院内肺炎に対して本薬剤を使用する場合には、必要に応じて他の適切な抗生物質と併用することも考慮すべきと考えられた。

本治験において、副作用は 27 例中 19 例 51 件発現したが、重症度はいずれも軽度が多く、本薬剤に未知の副作用は認められなかった。

重篤な有害事象のうち、副作用は 2 例 2 件 (低カリウム血症、血中 ALP 増加) であり、適切な処置若しくは無処置で回復または軽快した。

下痢は海外で実施された試験^{11, 13)}においても高頻度に認められる副作用であり、米国添付文書¹⁵⁾においても本薬剤で最も多く認められる副作用として記載されている。本試験でも最多の 7 例が副作用と判断されたが、重篤な下痢は発現しておらず、いずれも適切な処置若しくは無処置で回復したことから、本薬剤を投与する場合には下剤の使用制限や、乳酸菌製剤や止瀉薬等の併用により下痢の発現をコントロールすることが可能と考えられた。

TAZ/PIPC (配合比 1 : 8 製剤) は、海外における院内肺炎に関するガイドライン⁴⁾で第一選択薬として推奨されてきたが、国内においても、2008 年に日本呼吸器学会により公表された成人院内肺炎診療ガイドライン⁵⁾において、中等症以上の感染症に対する第一選択薬として推奨されている。

本試験において、TAZ/PIPC (配合比 1 : 8 製剤) の 1 回 4.5 g 1 日 4 回投与において、少数例ではあるが VAP 症例や緑膿菌感染症例を含む重症・難治性感染症である院内肺炎に有効であることが示唆された。副作用が高頻度で認められたが、下痢、肝機能障害等に注意して使用すれば、コントロールは可能であり、日本人においても安全に使用できるものと考えられた。院内肺炎は予後不良の疾患であり、リスクとベネフィットの観点からも TAZ/PIPC は院内肺炎治療に対する第一選択薬として有用であると考えられた。

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)。

医療法人井上病院 福田正人、札幌医科大学附属病院 森和久、国立大学法人北海道大学病院 早川峰司、独立行政法人国立病院機構道北病院 山崎泰宏、岩手医科大学附属病院 遠藤重厚、社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院 青木信樹、東京医科大学八王子医療センター 池田寿昭、学校法人北里学園北里大学病院 相馬一玄、神奈川県立循環器呼吸器病センター 高橋宏、独立行政法人国立病院機構天竜病院 早川啓史、愛知医科大学病院 野口宏、和歌山県立医科大学附属病院 篠崎正博、兵庫医科大学病院 大家宗彦、川崎医学振興財団川崎病院 沖本二郎、川崎医科大学附属病院 宮下修行、独立行政法人国立病院機構高知病院 大申文隆、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福岡和白病院 大森啓造、早良病院 梅野守男、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小文字病院 佐々木靖、久留米大学病院 吉無田太郎、長崎大学医学部・歯学部附属病院 泉川公一、琉球大学医学部附属病院 比嘉太、特定医療法人敬愛会中頭病院 新里敬、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、三豊総合病院 山地康文、医療法人財団池友会福岡新水巻病院 藤井茂、医療法人清和会長田病院 木下正治、独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 森松嘉孝、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

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) 東谷房広, 三橋 進, 井上松久: Tazobactam/piperacillin の細菌学的評価。日化療誌 1994; 42 (S-2): 1-25
- 4) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
- 5) 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症に関するガイドライン 成人院内肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会, 東京, 2008
- 6) Bernstein J M, Campbell G D: Treatment of pneumonia and its implications for antimicrobial resistance. Chest 1999; 115: 1S-2S
- 7) 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

- 8) 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
- 9) 柴 孝也: Tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の第 I 相試験。日化療会誌 2010; 58 (S-1): 1-10
- 10) 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症に関するガイドライン 成人院内肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2002
- 11) Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A: Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *J Resp Med* 2006; 100: 1554-65
- 12) 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
- 13) Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, Wester B A, Kuya O; Piperacillin/tazobactam Nosocomial Pneumoniae Study Group: Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 389-97
- 14) Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, et al: Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966-72
- 15) Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, PA 19101. Package insert. 2007

Multicenter open-label study of tazobactam/piperacillin in patients with hospital-acquired pneumonia

Naoki Aikawa¹⁾, Atsushi Saito²⁾, Kazui Soma³⁾ and Akira Watanabe⁴⁾

¹⁾ Department of Emergency Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

³⁾ Department of Clinical Care and Emergency Medicine, Kitasato University School of Medicine

⁴⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

An open-label, multicenter study was conducted in Japan to evaluate the efficacy and safety of tazobactam (TAZ)/piperacillin(PIPC) (1 : 8 ratio) in patients with hospital acquired pneumonia. TAZ/PIPC of 4.5 g was administered every 6 hours intravenously, with the following results:

1. Clinical efficacy: Response in evaluable patients at the end of treatment was 88.9% (16/18 patients) and 7 days thereafter was 66.7% (12/18 patients). In 5 patients in whom *Pseudomonas aeruginosa* was the causative bacteria, 5 responded at the end of treatment and two 7 days after the end of treatment.

2. Bacteriological response: Twelve causative bacteria were isolated in 12 patients. Bacteriological response at the end of treatment was 66.7% (8/12 patients) and 33.3% (4/12 patients), 7 days thereafter.

3. Safety: Drug-related adverse events were reported in 19 patients (70.4%) among 27 included in safety analysis. Two or more events reported in the study were diarrhea (7/27 patients, 25.9%); increase in alanine aminotransferase (5/27 patients, 18.5%); increases in aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and alkaline phosphatase (4/27 patients, 14.8%); pyrexia, increases in eosinophil counts, and proteinuria (each 3/27 patients, 11.1%), and decreases in blood potassium and rash (2/27 patients, 7.4%). Events were mild in 12 (44.4%), moderate in 3 (11.1%), and severe in 4 (14.8%) of 27 patients.

These results suggest that intravenous administration of tazobactam/piperacillin (1 : 8 ratio) 4.5 g every 6 hours is effective and safe in patients with hospital-acquired pneumonia.