

## 【原著・臨床】

## 複雑性尿路感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の第 III 相試験

荒川 創一<sup>1)</sup>・石原 哲<sup>2)</sup>・押 正也<sup>3)</sup>・川原 元司<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 神戸大学医学部附属病院手術部・感染制御部\*<sup>2)</sup> 社会医療法人 厚生会木沢記念病院泌尿器科<sup>3)</sup> 東京都立府中病院泌尿器科<sup>4)</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症制御学

(現 川原泌尿器科)

(平成 21 年 6 月 30 日受付・平成 21 年 12 月 8 日受理)

複雑性尿路感染症患者を対象に  $\beta$ -lactamase 阻害剤配合ペニシリン系抗生物質である tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1 : 8)] 4.5 g を 1 日 2 または 3 回投与し、有効性および安全性を評価した。

UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案) による総合臨床効果の有効率は 98.3% (59/60 例) であり、原因菌の消失率は 97.7% (85/87 株) であった。そのうち、 $\beta$ -lactamase 産生菌検出患者に対する有効率は 97.9% (46/47 例) であり、 $\beta$ -lactamase 産生菌の消失率は 96.2% (51/53 株) であった。投与回数別の有効率は 1 日 2 回 98.1% (53/54 例)、1 日 3 回 6/6 であった。

副作用は 74 例中 25 例の患者に 36 件発現し、発現率は 33.8% (25/74 例) であった。主な副作用は、随伴症状では下痢 21.6% (16/74 例)、臨床検査値異常では  $\gamma$ -GTP 上昇 8.5% (6/71 例) および ALT 上昇 4.1% (3/74 例) であった。

以上の成績より、複雑性尿路感染症に対して、TAZ/PIPC (1 : 8) 4.5 g 1 日 2 または 3 回投与により、高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

**Key words:** tazobactam/piperacillin, complicated urinary tract infection, sepsis, clinical trial

Tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1 : 8)] は、富山化学工業株式会社に開発された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) と、大鵬薬品工業株式会社に開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) を、TAZ : PIPC の力価比 1 : 8 の割合で配合した注射用抗生物質である (Fig. 1)。

TAZ と PIPC の 1 : 8 配合剤は 1992 年から現在までに世界 94 カ国以上で承認発売されており、呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、婦人科領域感染症、皮膚軟部組織感染症等に対して頻繁に使用されている。国内では、TAZ と PIPC の力価比 1 : 4 の配合剤 TAZ/PIPC (1 : 4) が 2001 年 4 月に承認され、「タゾシン<sup>®</sup>」の販売名で用いられてきたが、その適応症は、 $\beta$ -lactamase 産生 PIPC 耐性菌による敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に限定され、呼吸器感染症の適応は有していなかった。そのため、社団法人日本化学療法学会、社団法人日本感染症学会および医療現場より TAZ と PIPC 配合剤の院内肺炎を含む肺炎への適応拡大が強く望まれていた。

このような状況をふまえ、海外で繁用されている TAZ/PIPC (1 : 8) を海外と同じ用法・用量で国内にも導入することを目指して、TAZ/PIPC (1 : 4) が有する適応症に加え、肺

炎の適応取得を目的に、TAZ/PIPC (1 : 8) の開発が国内でも計画された。

本治験では、TAZ/PIPC (1 : 8) 1 回 4.5 g (TAZ 0.5 g/PIPC 4.0 g)、1 日 2 または 3 回投与の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を評価することとした。ただし、本薬は TAZ/PIPC (1 : 4) と同等以上の臨床効果が期待できることから、通常は 1 日 2 回投与とし、尿路性敗血症に進展するおそれのある重症難治性の患者には 1 日 3 回投与で計画した。なお、本治験は UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)<sup>1)</sup> を参考に実施した。

本治験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、1997 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (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

2005 年 11 月から 2006 年 7 月までに本治験に参加した 23 医療機関を受診し、治験担当医師によって複雑性腎盂腎炎または複雑性膀胱炎と診断された入院患者を対象とした。

\*兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

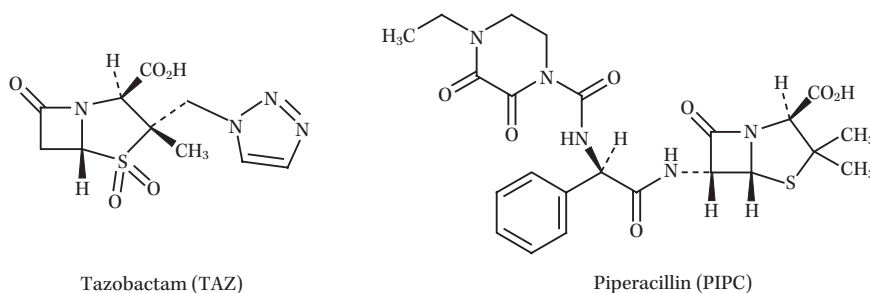


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

年齢は 20 歳以上とし、性別は不問とした。臨床症状・検査所見より治験薬投与開始前(投与開始前 2 日間以内)に以下の①～④を満たす患者を対象とした。①尿路感染症状として、発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、側腹痛などの症状を一つ以上有する患者、②膿尿：投与開始前膿尿 $\geq 10$  WBCs/mm<sup>3</sup> (計算盤による測定)、③菌数：尿沈渣鏡検所見にて細菌数のグレードが $\pm$ 以上であり、投与開始前菌数が $\geq 10^4$  cfu/mL (男性中間尿および女性カテーテル尿)または投与開始前菌数が $\geq 10^5$  cfu/mL (女性中間尿)であることが推定できる患者、④尿路の基礎疾患を有する患者 (ただし、高窒素血症、腎移植術後、糖尿病などの全身性基礎疾患のみで、尿路には基礎疾患を認めない患者は除く)

また、有効性および安全性評価に影響を及ぼすため、以下は本治験の対象から除外することとした。すなわち、敗血症性ショックなど症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、当該感染エピソードに対しすでに TAZ/PIPC (1:4) が投与された患者、TAZ/PIPC (1:8) の治験への参加歴のある患者、伝染性単核球症の患者、嚢胞性線維症の患者、精巣上体炎の患者、治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬 (内服または注射) が投与された患者 (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可とした)、原因菌に対して感受性の面から治験薬の効果が期待しがたい患者、*Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. など、明らかに疾患に関与しない菌種のみが分離された患者、前立腺炎を疑わせる症状・所見を呈するまたは過去 1 年以内に前立腺炎罹患の既往を有する患者、腸管利用尿路変向術後の患者、妊娠している患者、治験期間内に妊娠を希望している患者または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、重篤な肝または腎機能障害を有する患者、重篤な基礎疾患・合併症を有する患者、過去 3 カ月以内に治験に参加した患者を除外することとした。

## 2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、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で十分説明したうえで、自由意思による試験参加承諾を文書

同意で得た。

## 3. 治験薬

1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム 0.5 g (力価) およびピペラシリンナトリウム 4 g (力価) を含有する製剤を治験薬として使用した。

## 4. 投与量、投与期間および投与方法

### 1) 投与量および投与方法

TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 4.5 g、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、治験薬投与開始前 (-2~0 日後) に測定した体温のうち尿路感染症に起因すると考えられる発熱が 38.0℃ 以上で、かつ尿路性敗血症に進展するおそれのある患者には、1 日 3 回点滴静注 (可能な限り 8 時間間隔で投与) した。

なお、治験薬 1 バイアルを生理食塩液またはブドウ糖注射液などの補液 (100~300 mL) で溶解し、30 分以上かけて点滴静注した。

### 2) 投与期間

投与期間は 5 日間とした。ただし、有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合はこの限りでなかった。

## 5. 併用薬剤

### 1) 併用禁止薬

治験薬投与開始時から投与終了時または中止時の観察・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)、プロベネシド、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤 (顆粒球コロニー刺激因子など)、抗悪性腫瘍薬 (メトトレキサートを含む)、他の治験中の薬剤・医療用具の使用を禁止した。

### 2) 併用制限薬

治験薬投与開始時から投与終了時または中止時の観察・検査時まで、解熱鎮痛薬の頓用を可とした。また、抗血栓作用を目的とした少量の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可とした。副腎皮質ステロイドの使用については、尿路以外の基礎疾患・合併症治療のために治験開始前から投与している場合でプレドニゾロン換算にて 10 mg/日を超えない全身投与または吸入は可とした。ただし、治験期間中に 1 日投与量の変更はしないこととした。

### 3) 併用注意薬

抗凝固薬（ワルファリンなど）およびベクロニウムを併用する際には、注意して投与することとした。

## 6. 調査項目および調査時期

### 1) 患者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別、年齢(生年月日)、体重、感染症診断名、尿路の基礎疾患および感染症に及ぼす影響の程度、尿路以外の基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、カテーテル留置(尿路)の有無、体内留置型尿路ステントの有無、間欠導尿の有無、治験薬の投与回数、治験薬投与前の腎機能、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、妊娠・妊娠の希望・妊娠の可能性および授乳の有無、他の治験参加の有無、過去の本治験薬の治験参加の有無、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、当該感染エピソードに対する TAZ/PIPC 投与の有無、他科・他院の治療の有無等について調査した。

### 2) 臨床症状の観察

治験薬投与前および投与終了時または中止時に尿路感染症状(発熱、悪寒、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、残尿感、排尿時不快感、下腹部痛・腰痛・側腹痛、下腹部不快感)および最高体温について調査した。

### 3) 膿尿の検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時に、カテーテル非留置例では、治験期間中は原則として男女を問わず中間尿を、カテーテル留置例では、閉鎖式導尿を原則とし、導管を穿刺して採尿した。なお、やむをえず開放式導尿とする場合は、カテーテルの先端を消毒した後流出してくる尿を直接採取した。

採取した尿は、非遠心尿を用い、コバスライド10グリッド<sup>®</sup>にて白血球数を測定し、「計算盤による白血球数の判定基準」<sup>1)</sup>に従って白血球数のグレードを判定した。

### 4) 一般細菌学的検査

採取した尿を用いて、実施医療機関で実施する検査と集中検査機関の株式会社三菱化学ピーシーエル(現 三菱化学メディアエンス株式会社)で実施する検査に分けて実施した。

#### (1) 実施医療機関で実施する検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時に尿沈渣細菌の検査、尿細菌の培養および菌数測定を行った。また、可能な限り集中検査機関とは別に尿細菌の定量培養を実施し、菌数測定および原因菌の同定を行った。

#### (2) 集中検査機関で実施する検査

実施医療機関から送付されてきたウリカルトE<sup>®</sup>を用いて菌数の測定、原因菌の同定を行い、各種抗菌薬に対する感受性測定を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>2)</sup>に準じて実施した。また、ニトロセフィン法による  $\beta$ -lactamase テストを実施した。

### 5) 臨床検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時に赤血球

数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、総および直接ビリルビン、lactate dehydrogenase (LDH)、BUN、クレアチニン、血清電解質(Na, K, Cl)、尿糖、尿蛋白、尿ウロビリノゲン、尿沈渣(赤血球、白血球、円柱)、creatine phosphokinase (CPK)、CRP (定量)を測定した。

異常変動の有無は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>3,4)</sup>を参考に判定した。治験薬投与後、臨床検査値に異常変動が認められた場合には、患者の協力が得られる範囲内で投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

### 6) 有害事象の調査

治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始時から投与終了時または中止時の観察・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(バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動など)、症状または疾病を有害事象とした。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扱わなかった。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転帰が明らかになるまで追跡調査を行った。

## 7. 評価

### 1) 尿路の基礎疾患の感染症に及ぼす影響の程度

尿路の基礎疾患の感染症に及ぼす影響の程度については「軽症」、「中等症」または「重症」の3段階で判定した。

### 2) 臨床効果

UTI薬効評価基準(第4版暫定案)<sup>1)</sup>の判定基準に従い、本治験終了後に症例検討会にて判定した。

#### (1) 尿路感染症状に対する効果

UTI薬効評価基準(第4版暫定案)の尿路感染症状に対する効果判定基準<sup>1)</sup>に従い、治験薬投与開始前に認められた尿路感染症状の投与終了時または中止時における推移を、「消失」、「軽快」または「不変(増悪を含む)」の3段階で判定した。

#### (2) 膿尿に対する効果

UTI薬効評価基準(第4版暫定案)の膿尿に対する効果判定基準<sup>1)</sup>に従い、投与終了時または中止時における膿尿の推移を「正常化」、「改善」または「不変(増悪を含む)」の3段階で判定した。

#### (3) 細菌尿に対する効果

UTI薬効評価基準(第4版暫定案)の細菌尿に対する効果判定基準<sup>1)</sup>に従い、細菌尿の推移を「陰性化」、「減少」、「菌交代」または「不変(増悪を含む)」の4段階で判定した。

#### (4) 総合臨床効果

UTI薬効評価基準(第4版暫定案)の総合臨床効果判定基準<sup>1)</sup>に従い、投与終了時または中止時における膿尿に

に対する効果および細菌尿に対する効果を指標として、「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階で判定した。

### 3) 細菌学的効果

本治験終了後に症例検討会にて, UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案) の細菌学的効果 (菌の消長) 判定基準<sup>1)</sup> に従い, 投与終了時または中止時における個々の分離菌の推移を, 「消失」または「存続」に判定した。

なお, 臨床効果および細菌学的効果について, 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。

### 4) 有害事象

治験薬との因果関係を「関係あり」, 「多分関係あり」, 「可能性あり」, 「多分関係なし」または「関係なし」の5段階で判定した。治験薬との因果関係が, 「関係あり」, 「多分関係あり」または「可能性あり」と判定されたものを副作用または臨床検査値異常として取り扱った。

### 8. 症例の取り扱いと固定

医学専門家と治験調整委員で構成された症例検討会において, 治験責任医師等が評価した症例ごとの判定・評価の妥当性について検討した。症例検討会での疑義事項については, 治験責任医師等に確認を行ったうえで取り扱いを確定した。

### 9. 統計解析

解析対象集団を以下のように定義した。

1) 有効性評価に関する最大の解析対象集団 [full analysis set (FAS)]

治験薬が1回以上投与され, 経過観察が行われた患者のうち, 対象疾患に合致した患者による集団

2) 治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)]

FASのうち, 選択基準を満たし, 以下のような薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除く集団

- ①除外基準違反に該当するもの
- ②併用禁止薬違反に該当するもの
- ③中止基準に該当するが中止しなかったもの
- ④用法・用量・投与期間の設定に違反したもの
- ⑤投与終了時または中止時の総合臨床効果の判定が行われていないもの

### 3) 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され, 経過観察が行われた患者による集団

## II. 結 果

### 1. 症例構成

本治験に組み入れた患者74例すべてに TAZ/PIPC (1:8) が投与された。FAS は全74例, PPS は FAS から14例を除外した60例であった。PPS からの解析除外理由の内訳は, 投与前菌陰性4例, 投与前菌数不足3例, 除外基準違反2例, 併用薬・併用療法違反2例, 投与前原因菌不明1例, 検査方法の不備1例および投与回数不足

Table 1. Patient profiles

Classification	Parameter	PPS N=60
Gender	Male	33 (55.0)
	Female	27 (45.0)
Age (yr)	< 65	20 (33.3)
	≥ 65	40 (66.7)
Weight (kg)	< 50	14 (23.3)
	≥ 50 - < 70	38 (63.3)
	≥ 70	8 (13.3)
Diagnosis	Pyelonephritis	31 (51.7)
	Cystitis	29 (48.3)
Influence of disease underlying infection	Mild	8 (13.3)
	Moderate	40 (66.7)
	Severe	12 (20.0)
Indwelling urethral stent	No	55 (91.7)
	Yes	5 (8.3)
Intermittent urethral catheterization	No	58 (96.7)
	Yes	2 (3.3)
Dosage (times a day)	2	54 (90.0)
	3	6 (10.0)
Renal function before treatment	Normal	60 (100)
	Abnormal	0 (0)
Chemotherapy just before treatment	No	55 (91.7)
	Yes	5 (8.3)
Concomitant drug	No	4 (6.7)
	Yes	56 (93.3)
UTI group (G)*	1	2 (3.3)
	2	0 (0)
	3	19 (31.7)
	4	17 (28.3)
	5	2 (3.3)
	6	20 (33.3)
Grade of pyuria	+	4 (6.7)
	2+	14 (23.3)
	3+	42 (70.0)
Grade of bacteriuria (cfu/mL)	< 10 <sup>4</sup>	0 (0)
	≥ 10 <sup>4</sup> - < 10 <sup>5</sup>	2 (3.3)
	≥ 10 <sup>5</sup> - < 10 <sup>6</sup>	1 (1.7)
	≥ 10 <sup>6</sup> - < 10 <sup>7</sup>	9 (15.0)
	≥ 10 <sup>7</sup>	48 (80.0)
Maximum body Temperature (°C)	< 37	22 (36.7)
	≥ 37 - < 38	18 (30.0)
	≥ 38 - < 39	11 (18.3)
	≥ 39	9 (15.0)
β-lactamase-positive pathogens	No	12 (20.0)
	Yes	47 (78.3)
	Unknown	1 (1.7)

\*G-1: Monomicrobial UTI with catheter indwelling, G-2: Monomicrobial UTI with postprostatectomy, G-3: Monomicrobial upper UTI, G-4: Monomicrobial lower UTI, G-5: Polymicrobial UTI with catheter indwelling, G-6: Polymicrobial UTI with no catheter  
( ) %

Table 2. Overall clinical efficacy

Overall clinical efficacy	Subjects	Excellent	Good	Poor		Efficacy* <sup>2</sup> (%)	95% CI* <sup>5</sup>
	60 (47)* <sup>1</sup>	39 (32)* <sup>1</sup>	20 (14)* <sup>1</sup>	1 (1)* <sup>1</sup>			98.3 (97.9)* <sup>1</sup>
Pyuria	Subjects	Cleared	Decreased	Unchanged		Effect on pyuria* <sup>3</sup> (%)	95% CI
	60	40	6	14			66.7
Bacteriuria	Subjects	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Effect on bacteriuria* <sup>4</sup> (%)	95% CI
	60	58	0	1	1	96.7	[88.5, 99.6]

\*<sup>1</sup>( ) patient caused by  $\beta$ -lactamase-positive pathogen

\*<sup>2</sup>Efficacy = "Excellent and Good" / Subjects  $\times$  100

\*<sup>3</sup>Effect on pyuria = "Cleared" / Subjects  $\times$  100

\*<sup>4</sup>Effect on bacteriuria = "Eliminated" / Subjects  $\times$  100

\*<sup>5</sup>CI: Confidence interval

Table 3. Overall clinical efficacy by infection type

UTI group (G)	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%) <sup>*</sup>
Monomicrobial	38	24	14	0	100
1 UTI with catheter indwelling	2	1	1	0	2/2
2 UTI with postprostatectomy	0	—	—	—	—
3 upper UTI	19	12	7	0	100
4 lower UTI	17	11	6	0	100
Polymicrobial	22	15	6	1	95.5
5 UTI with catheter indwelling	2	0	2	0	2/2
6 UTI with no catheter	20	15	4	1	95.0

\*Efficacy = "Excellent and Good" / Subjects  $\times$  100

Table 4. Overall clinical efficacy by patient profiles

Classification	Parameter	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy* (%)
Gender	Male	33	25	8	0	100
	Female	27	14	12	1	96.3
Age (yr)	< 65	20	10	9	1	95.0
	$\geq$ 65	40	29	11	0	100
Weight (kg)	< 50	14	7	7	0	100
	$\geq$ 50 - < 70	38	27	10	1	97.4
	$\geq$ 70	8	5	3	0	100
Diagnosis	Pyelonephritis	31	18	12	1	96.8
	Cystitis	29	21	8	0	100
Influence of disease underlying infection	Mild	8	5	3	0	100
	Moderate	40	30	10	0	100
	Severe	12	4	7	1	91.7
Dosage (times a day)	2	54	34	19	1	98.1
	3	6	5	1	0	100
Chemotherapy just before treatment	No	55	38	16	1	98.2
	Yes	5	1	4	0	5/5

\*Efficacy = "Excellent and Good" / Subjects  $\times$  100

1例であった。安全性解析対象集団は全74例であった。

2. 患者背景

PPS 60例の患者背景因子を示した (Table 1)。年齢の



Table 5. Overall clinical efficacy by causative organism

Causative organism	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy* (%)
Monomicrobial infection	38	24	14	0	100
Gram-positive bacteria	11	5	6	0	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1	0	1	0	1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1	0	2/2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	1	0	1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3	0	0	3/3
<i>Enterococcus avium</i>	1	0	1	0	1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	1	2	0	3/3
Gram-negative bacteria	27	19	8	0	100
<i>Escherichia coli</i>	20	14	6	0	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1	0	1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	0	0	1/1
Enterobacteriaceae	1	0	1	0	1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1	0	0	1/1
Polymicrobial infection (organisms)	22	15	6	1	95.5
2	17	12	4	1	94.1
≥ 3	5	3	2	0	5/5
Total	60	39	20	1	98.3

\*Efficacy = "Excellent and Good" / Subjects × 100

平均±標準偏差は68.4±14.8歳、中央値は72.5歳であり、65歳以上の高齢者が66.7% (40/60例)を占めた。複雑性腎盂腎炎が51.7% (31/60例)、複雑性膀胱炎が48.3% (29/60例)であった。尿路の基礎疾患の感染症に及ぼす影響の程度は、軽症13.3% (8/60例)、中等症66.7% (40/60例)および重症20.0% (12/60例)であり、大部分が中等症以上であった。治験薬の投与回数は、1日2回90.0% (54/60例)、1日3回10.0% (6/60例)であった。β-lactamase産生菌を原因菌とする患者は78.3% (47/60例)であった。

### 3. 有効性

#### 1) 総合臨床効果

PPSにおける膿尿の正常化率は66.7% (40/60例)、細菌尿の陰性化率は96.7% (58/60例)であり、これらが指標となり判定される総合臨床効果の有効率は98.3% (59/60例)、95%信頼区間は91.1~100%であった (Table 2)。

#### 2) 疾患病態群別総合臨床効果

疾患病態群別の有効率は、単数菌感染 (第1~4群) 100% (38/38例)、複数菌感染 (第5群および第6群) 95.5% (21/22例)で、カテーテル非留置症例 (第6群) の1例が無効であった。また、カテーテル留置例 (第1群および第5群) 4例では、著効1例、有効3例であった (Table 3)。

#### 3) 背景因子別総合臨床効果

疾患別の有効率は、複雑性腎盂腎炎96.8% (30/31例)、複雑性膀胱炎100% (29/29例)であった。尿路の基礎疾患の感染症に及ぼす影響の程度別の有効率は、軽症100% (8/8例)、中等症100% (40/40例)および重症91.7% (11/12例)であった。投与回数別の有効率は、1日2回98.1% (53/54例)、1日3回6/6であった。なお、1日3回投与例はいずれも発熱等の症候から敗血症にいたる懸念のある症例であった (Table 4)。

#### 4) 原因菌別総合臨床効果

原因菌別の有効率は、単数菌感染100% (38/38例)、2菌種感染94.1% (16/17例)、3菌種以上感染5/5であり、無効1例は性状の相違により異株と判定された*Escherichia coli* 2株 (MIC 2および4 μg/mL) による2菌種感染の複雑性腎盂腎炎患者であった。単数菌感染38例のうち、*E. coli*が原因菌であった患者が20例を占め、最も多かった (Table 5)。なお、β-lactamase産生菌検出患者に対する有効率は97.9% (46/47例)であった。

#### 5) 細菌学的効果

原因菌はグラム陽性菌37株およびグラム陰性菌50株の計87株で、主な原因菌は*E. coli* 31株および*Enterococcus faecalis* 17株で、MIC値はそれぞれ1~64 μg/mLおよび2~8 μg/mLであった。なお、*Pseudomonas aeruginosa*は4株検出され、MIC値は4~128 μg/mLであっ

Table 6. Bacteriological effect

Causative organism	Strains	Eradication* (%)		
		$\beta$ -lactamase (-)	$\beta$ -lactamase (+)	All
Gram-positive bacteria	37	30 (30/30)	100 (7/7)	100 (37/37)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	2	1/1	1/1	2/2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1/1	1/1	2/2
<i>Staphylococcus capitis</i>	1		1/1	1/1
Coagulase-negative <i>staphylococci</i> (CNS)	5	1/1	4/4	5/5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3/3		3/3
<i>a-streptococci</i>	2	2/2		2/2
Group D <i>streptococcus</i>	1	1/1		1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	17	100 (17/17)		17/17 (100)
<i>Enterococcus avium</i>	1	1/1		1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	3/3		3/3
Gram-negative bacteria	50	4/4	95.7 (44/46)	96.0 (48/50)
<i>Escherichia coli</i>	31	1/1	93.3 (28/30)	93.5 (29/31)
<i>Citrobacter freundii</i>	2		2/2	2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2/2	1/1	3/3
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1/1	1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2		2/2	2/2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		1/1	1/1
<i>Serratia marcescens</i>	1		1/1	1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1/1		1/1
Enterobacteriaceae	1		1/1	1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4		4/4	4/4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		1/1	1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1		1/1	1/1
NFGNR	1		1/1	1/1
Total	87	100 (34/34)	96.2 (51/53)	97.7 (85/87)

\*Eradication (%) = "Eradication" / "Eradication and Persistence" × 100

た。全体の菌消失率は97.7% (85/87株)であり、存続菌は同一症例から検出され異株と判定された*E. coli* 2株で、MIC値は2および4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Tables 6, 7)。

原因菌87株のうち、 $\beta$ -lactamase産生菌は、グラム陽性菌7株およびグラム陰性菌46株の計53株であった。それらの菌消失率は96.2% (51/53株)であり、存続菌は上述した*E. coli* 2株であった。

#### 4. 安全性

安全性解析対象集団74例に死亡はなく、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。また、有害事象の発現による中止例はなかった。

有害事象は74例中37例の患者に64件発現し、発現率は50.0% (37/74例)でいずれも軽度または中等度であった。有害事象のうち、臨床検査値異常変動は14例の患者に22件発現し、発現率は18.9% (14/74例)であった。発現率が3%以上の有害事象は随伴症状では下痢25.7% (19/74例)および頭痛8.1% (6/74例)、臨床検査値異常

変動では $\gamma$ -GTP上昇8.5% (6/71例)およびALT上昇4.1% (3/74例)であった (Table 8)。

本薬との因果関係が否定できない副作用は74例中25例の患者に36件発現し、発現率は33.8% (25/74例)であった。そのうち、臨床検査値異常は10例の患者に14件発現し、発現率は13.5% (10/74例)であった。発現率が3%以上の副作用は随伴症状では下痢21.6% (16/74例)、臨床検査値異常では $\gamma$ -GTP上昇8.5% (6/71例)およびALT上昇4.1% (3/74例)であった。

### III. 考 察

複雑性尿路感染症では、原因菌が多岐にわたり基礎疾患の病態が患者ごとに異なるため、患者ごとに薬剤の種類、投与回数および投与期間等について十分検討したうえで治療を行う必要がある<sup>5)</sup>。急性症あるいは慢性症の急性増悪期には抗菌薬によるエンピリック治療を開始するが<sup>6)</sup>、その際、広域スペクトルで強い抗菌力を有する薬剤を選択することが推奨される<sup>7)</sup>。疾患あるいは病態ごとに推奨薬は異なり、複雑性膀胱炎には経口薬による治療が

Table 7. Relationship between MICs against causative organisms and bacterial eradication at the end of treatment

Causative organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	Unknown
Gram-positive bacteria	2/2	1/1	3/3	3/3	2/2	7/7	14/14	4/4	1/1					
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)				1/1	1/1									
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1/1			1/1								
<i>Staphylococcus capitis</i>				1/1										
Coagulase-negative staphylococci (CNS)				1/1	1/1	1/1	1/1	1/1						
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1/1	2/2											
$\alpha$ -streptococci	2/2													
Group D streptococcus								1/1						
<i>Enterococcus faecalis</i>						4/4	11/11	2/2						
<i>Enterococcus avium</i>									1/1					
<i>Corynebacterium</i> sp.						1/1	2/2							
Gram-negative bacteria		1/1	1/1		11/11	21/22	4/5	3/3	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1
<i>Escherichia coli</i>					9/9	16/17	2/3				1/1			1/1
<i>Citrobacter freundii</i>						1/1				1/1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						2/2		1/1						
<i>Klebsiella</i> sp.						1/1								
<i>Enterobacter aerogenes</i>					1/1	1/1								
<i>Enterobacter cloacae</i>										1/1				
<i>Serratia marcescens</i>							1/1							
<i>Proteus mirabilis</i>			1/1											
Enterobacteriaceae					1/1									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							1/1	2/2				1/1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>													1/1	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		1/1												
NFGNR									1/1					
Total	2/2	2/2	4/4	3/3	13/13	28/29	18/19	7/7	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1
Eradication (%) <sup>*</sup>	2/2	2/2	4/4	3/3	100	96.6	94.7	100	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1

<sup>\*</sup>Eradication (%) = "Eradication" / "Eradication and Persistence"  $\times$  100

基本で経口ニューキノロン系抗菌薬，経口セフェム系抗生物質または経口  $\beta$ -lactamase 阻害剤配合ペニシリン系抗生物質が推奨される。複雑性腎盂腎炎には一般に 38°C 以上の有熱例に注射用抗菌薬が，38°C 未満の場合には経口薬が推奨される。

近年，複雑性尿路感染症の領域でも，キノロン系抗菌薬，セフェム系抗生物質，カルバペネム系抗生物質またはアミノ配糖体薬に対する耐性菌出現がみられ，難治化の大きな原因となっているが<sup>8)</sup>，これはこれら国内で第一選択薬として頻度高く使用されてきた抗菌薬への過度の偏重が一因と考えられる。そのため，耐性菌出現を防止する観点から，特に重症・難治性感染症に対する注射用抗菌薬として，上記抗菌薬と系統の異なるペニシリン系抗生物質などの使用が望まれてきた<sup>9)</sup>。しかし，国内で承認されているペニシリン系抗生物質の常用量は海外に比べて低用量であり，さらに  $\beta$ -lactamase 産生菌による重症・難治性感染症に対して十分な治療効果が期待できないため，その使用頻度が低いという状況で推移してきた。

本薬とは配合比の異なる TAZ/PIPC (1:4) においても複雑性尿路感染症に対する治療薬として推奨されていたものの，重症・難治性感染症に対して投与量が少ないと指摘されていた<sup>10)</sup>。したがって，複雑性尿路感染症に対するエンピリック治療薬としてセフェム系抗生物質，キノロン系抗菌薬またはカルバペネム系抗生物質と同様に臨床的にエンピリック療法薬の位置付けで使用可能とするには，さらに TAZ/PIPC 特に PIPC の投与量をあげる必要があると考えられた。

これらの諸状況に鑑み本治験は，複雑性尿路感染症に対する TAZ/PIPC (1:8) の 1 回 4.5 g，1 日 2 または 3 回 5 日間投与による有効性および安全性を評価する目的で実施した。その結果，総合臨床効果の有効率は 98.3% (59/60 例) で，その 95% 信頼区間は 91.1~100% であった。また，菌消失率は 97.7% (85/87 株) であった。無効例は，性状の相違により異株と判定された *E. coli* 2 株が存続したカテーテル非留置の複雑性腎盂腎炎患者 1 例であり，本治験終了後に体外衝撃波結石破砕術の施行を必



Table 8. Incidence of drug-induced adverse events

Adverse events (SOC/PT)	Subjects	Relationship*1 ~ 5			Relationship*1 ~ 4			Relationship*1 ~ 3		
		Events	Patients	Incidence** (%)	Events	Patients	Incidence** (%)	Events	Patients	Incidence** (%)
Infections and infestations	74	4	4	5.4	2	2	2.7	1	1	1.4
Fungal skin infection	74	1	1	1.4	1	1	1.4	1	1	1.4
Nasopharyngitis	74	2	2	2.7						
Septic shock	74	1	1	1.4	1	1	1.4			
Psychiatric disorders	74	1	1	1.4	1	1	1.4			
Insomnia	74	1	1	1.4	1	1	1.4			
Nervous system disorders	74	7	7	9.5	3	3	4.1	2	2	2.7
Headache	74	6	6	8.1	3	3	4.1	2	2	2.7
Dizziness	74	1	1	1.4						
Gastrointestinal disorders	74	23	20	27.0	19	18	24.3	17	16	21.6
Constipation	74	1	1	1.4						
Diarrhea	74	20	19	25.7	19	18	24.3	17	16	21.6
Stomach discomfort	74	1	1	1.4						
Hemorrhoids	74	1	1	1.4						
Skin and subcutaneous tissue disorders	74	3	3	4.1	2	2	2.7	2	2	2.7
Urticaria	74	1	1	1.4	1	1	1.4	1	1	1.4
Dermatitis contact	74	1	1	1.4						
Rash	74	1	1	1.4	1	1	1.4	1	1	1.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	74	1	1	1.4	1	1	1.4			
Shoulder pain	74	1	1	1.4	1	1	1.4			
General disorders and administration site conditions	74	3	3	4.1						
Pyrexia	74	2	2	2.7						
Oedema peripheral	74	1	1	1.4						
Investigation	74	22	14	18.9	17	13	17.6	14	10	13.5
Blood creatine phosphokinase increased	74	1	1	1.4	1	1	1.4	1	1	1.4
Blood alkaline phosphatase increased	74	2	2	2.7	2	2	2.7	2	2	2.7
Eosinophil count increased	73	1	1	1.4	1	1	1.4	1	1	1.4
Hematocrit decreased	73	1	1	1.4						
Hemoglobin decreased	73	1	1	1.4						
Red blood cell count decreased	73	1	1	1.4						
Lymphocyte morphology abnormal	73	1	1	1.4	1	1	1.4			
ALT increased	74	3	3	4.1	3	3	4.1	3	3	4.1
$\gamma$ -GTP increased	71	6	6	8.5	6	6	8.5	6	6	8.5
Red blood cells urine positive	71	2	2	2.8	1	1	1.4			
Blood potassium decreased	74	2	2	2.7	2	2	2.7	1	1	1.4
Blood potassium increased	74	1	1	1.4						

\*1: Certain, 2: Probable, 3: Possible, 4: Not likely, 5: Unrelated

\*\*Incidence (%) = Patients/Subjects  $\times$  100

要としたことから、尿流停滞のため治療に難渋した患者であったと考えられる。

本薬の有効率を背景因子別に見てみると、複数菌感染

患者 95.5% (21/22 例)、 $\beta$ -lactamase 産生菌検出患者 97.9% (46/47 例)、カテーテル留置患者 4/4、緑膿菌感染患者 4/4、尿路性敗血症に進展するおそれがある 1 日 3

Table 9. Overall clinical efficacy of TAZ/PIPC (1:8) and TAZ/PIPC (1:4)

Item		Study drug	TAZ/PIPC (1:8)	TAZ/PIPC (1:4)*	TAZ/PIPC (1:4)**
			(%)	(%)	(%)
Efficacy (%)	Total		98.3 (59/60)	85.5 (47/55)	81.4 (96/118)
	$\beta$ -lactamase***		97.9 (46/47)	80.0 (32/40)	78.7 (74/94)
Effect on pyuria			66.7 (40/60)	49.1 (27/55)	39.8 (47/118)
Effect on bacteriuria			96.7 (58/60)	81.8 (45/55)	76.3 (90/118)
Eradication (%)	Total		97.7 (85/87)	93.1 (81/87)	91.0 (193/212)
	$\beta$ -lactamase***		96.2 (51/53)	91.8 (45/49)	89.1 (115/129)

\*Comparative study versus SBT/CPZ

\*\*Comparative study versus PIPC

\*\*\* $\beta$ -lactamase-positive pathogen

回投与患者 6/6 など、重症・難治化が懸念される患者にも有効性が認められた。したがって、本薬は  $\beta$ -lactamase 産生菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌にいたる幅広い菌種を原因菌とする複雑性尿路感染症に対して有用であり、重症・難治性感染症も含めて有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

本薬と TAZ/PIPC (1:4) の治験結果 (SBT/CPZ<sup>11)</sup> および PIPC<sup>12)</sup> との比較試験) を Table 9 に示した。有効率、膿尿正常化率、細菌尿陰性化率および菌消失率について、いずれも本薬は TAZ/PIPC (1:4) を大きく上回っていた。両薬剤の治験はともに UTI 薬効評価基準<sup>1,13)</sup> を参考に実施されていることから、基本的には同様な患者層で評価されていると考えられる。ただし、今回の治験では発熱、悪寒、頻尿、排尿痛のような尿路感染症症状をもたない無症候性患者の組入れを除外することで、注射剤の治療対象とはなりえない軽症患者の組入れを可能な限り排除して実施した。また、尿路の基礎疾患の感染症に及ぼす影響の程度の基準を新たに設定し実施した結果、中等症以上の患者が 86.7% (52/60 例) を占めた。したがって、本治験では、TAZ/PIPC (1:4) の治験よりも重症度のやや高い患者層で評価されたことが推定される。このような患者背景にもかかわらず、より高い有効率が得られたことは、TAZ/PIPC (1:8) の有用性を明らかに示しているものと考えられた。

一方、安全性については、本治験では死亡はなく、その他の重篤な有害事象も発現しなかった。有害事象の発現率は 50.0% (37/74 例)、副作用の発現率は 33.8% (25/74 例) であり、TAZ/PIPC (1:4) [随伴症状 4.0% (75/1,897 例)、臨床検査値異常(因果関係「関係不明」を含む) 11.8% (215/1,815 例)] に比べて高値の発現率を示した。また、肝機能検査値異常や下痢については、投与量が多くなるため TAZ/PIPC (1:4) に比べ発現率が高まること懸念されたが、肝機能検査値異常は TAZ/PIPC (1:4) と同程度の発現率、下痢は 21.6% (16/74 例) であり TAZ/PIPC (1:4) の 1.3% (25/1,897 例) に比べて高い発現率であった。ただし、これらを含めすべての副作用

は軽度または中等度であり、これまで国内の TAZ/PIPC (1:4) または海外で認められているものと同様であり、未知の副作用はなかった。

以上、本薬は複雑性尿路感染症に対して TAZ/PIPC (1:4) と同等以上の有効性が期待でき、重症または難治性感染症に対しても有用であると考えられた。また、安全性に関しては、未知または重篤な副作用および臨床検査値異常はみられず、すべての副作用は軽度または中等度であり、本薬投与は全般にリスクを伴うものではなかった。このように、重症・難治性を含む複雑性尿路感染症に対する治療薬として TAZ/PIPC (1:8) の高い有用性が示唆されたことから、第 3, 4 世代セフェム系抗生物質やカルバペネム系抗生物質と同等の臨床的位置付けで使用できるペニシリン系抗生物質として本薬の意義は高いと考えられた。複雑性尿路感染症に対する本薬の使用により、既存薬剤使用の偏重による extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌などをはじめとした耐性菌出現の防止<sup>14)</sup> につながることを期待される。

#### 謝 辞

本治験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします (敬称略、治験実施時の所属)。

同愛記念病院財団同愛記念病院泌尿器科 平野美和、社会福祉法人三井記念病院泌尿器科 富永登志、青梅市立総合病院泌尿器科 友石純三、独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院泌尿器科 石田仁男、神戸市立西市民病院泌尿器科 中村一郎、医療法人真和会川原腎・泌尿器科クリニック泌尿器科 川原和也、富山市民病院泌尿器科 元井勇、黒部市民病院泌尿器科 小泉久志、大垣市民病院泌尿器科 藤本佳則、兵庫県立加古川病院泌尿器科 田中宏和、三田市民病院泌尿器科 宮崎茂典、社団法人全国社会保険協会連合会社会保険神戸中央病院泌尿器科 伊藤登、高砂市民病院泌尿器科 上野康一、鹿児島市立病院泌尿器科 後藤俊弘、岐阜市民病院泌尿器科 竹内敏視、国立大学法人岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 出口隆、姫路赤十字病院泌尿器科

小川隆義, 市立砺波総合病院泌尿器科 江川雅之, 富山県済生会富山病院泌尿器科 風間泰蔵, 公立南砺中央病院泌尿器科 打林忠雄

文 献

- 1) 河田幸道, 小野憲昭, 小野寺昭一, 川原元司, 斎藤功, 坂 義人, 他: UTI 薬効評価基準(第4版暫定案)。日化療会誌 1997; 45: 203-47
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth informational supplement. M100-S14, 2004
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 4) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準の一部変更。日化療会誌 1995; 43: 巻頭
- 5) 松本哲朗: 日本におけるガイドライン。化学療法の領域 2002; 18: 100-7
- 6) 松本哲朗: 尿路感染症。臨床病理レビュー 2002; 121: 162-8
- 7) 荒川創一: 泌尿器科感染症。日本感染症学会, 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005; 186-92
- 8) 平湯洋一: 薬剤耐性菌を中心に。日化療会誌 2003; 51: 431-4
- 9) 松本慶蔵: 諸外国における取り組み。臨床と微生物 2002; 29: 21-6
- 10) 作間俊治, 熊澤浄一: 泌尿器科領域。臨床と微生物 2002; 29: 39-46
- 11) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 広瀬崇興, 河邊香月, 押 正也, 他: 複雑性尿路感染症に対する Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) と Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) との比較試験。西日本泌尿器科 1995; 57: 339-59
- 12) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 折笠精一, 阿曾佳郎, 町田豊平, 他: 複雑性尿路感染症に対する Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) と Piperacillin (PIPC) との比較試験。西日本泌尿器科 1995; 57: 360-83
- 13) 大越正秋, 西浦常雄, 坂 義人, 石神襄次, 守殿貞夫, 河村信夫, 他: UTI 薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 1986; 34: 408-41
- 14) Bernstein J M, Campbell G D Jr: Treatment of pneumonia and its implications for antimicrobial resistance. Chest 1999; 115: 15-25

### Phase III tazobactam/piperacillin (1 : 8) study in patients with complicated urinary tract infection

Soichi Arakawa<sup>1)</sup>, Satoshi Ishihara<sup>2)</sup>, Masaya Oshi<sup>3)</sup> and Motoshi Kawahara<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Surgical Division/Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital, 7-5-2 Kusunoki, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Urology, Kizawa Memorial Hospital

<sup>3)</sup> Department of Urology, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

<sup>4)</sup> Division of Microbiology and Infection Control, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Now: Kawahara Urological Clinic)

The clinical efficacy and safety of tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1 : 8)],  $\beta$ -lactamase inhibitor combined penicillin antibiotic, at a dose of 4.5 g two or three times a day were evaluated for patients with complicated urinary tract infection.

Overall clinical efficacy was 98.3% (59/60) based on criteria for evaluating clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (draft, fourth edition). Eradication was 97.7% (85/87). Among those whose infection was caused by  $\beta$ -lactamase-positive pathogens, overall clinical efficacy was 97.9% (46/47) and eradication was 96.2% (51/53). Efficacy was 98.1% (53/54) in patients administered the dose two times a day and 6/6 in those administered the dose three times a day.

Drug-related adverse events numbering 36 were observed in 25 patients, at an incidence of 33.8% (25/74). Main adverse events were diarrhea in 21.6% (16/74), increased  $\gamma$ -GTP in 8.5% (6/71), and increased ALT in 4.1% (3/74).

These results indicate that advanced clinical usefulness can be expected in cases of complicated urinary tract infection in TAZ/PIPC (1 : 8) treatment at a dose of 4.5 g two or three times a day.