

【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) の臨床薬理試験

渡辺 彰¹⁾・青木 信樹²⁾・二木 芳人³⁾・斎藤 厚⁴⁾・河野 茂⁵⁾・柴 孝也⁶⁾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⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座⁴⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院⁵⁾ 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)⁶⁾ 東京慈恵会医科大学

(平成 21 年 6 月 10 日受付・平成 21 年 12 月 8 日受理)

注射用の β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン製剤である tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 配合比 1:8 製剤) の 4.5 g 1 日 3 回点滴静注による市中肺炎患者を対象にした臨床薬理試験を実施し, PPK (Population Pharmacokinetics: 母集団薬物動態) 解析により, 本薬の日本人肺炎患者における体内動態を明らかにするとともに, Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 解析, 有効性および安全性の観点から, 市中肺炎患者における用法・用量の妥当性を検証した。

1. PPK 解析: 肺炎患者における PIPC および TAZ の PK パラメータは, 健康成人と比べて全身クリアランス (CL) が低く, 半減期 ($t_{1/2}$) が長かった。また, 分布容積 (V) がおのおの 1.23 倍および 1.30 倍大きく, 最高血中濃度 (Cmax) は低かった。

2. 臨床効果: 投与 3 日後の有効率は 11.6% (5/43 例), 投与終了時又は中止時の有効率は 86.0% (37/43 例), 投与終了 7 日後の改善率は 81.4% (35/43 例) であった。

3. PK-PD 解析: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が検出された 24 例における細菌学的効果は全例「消失」であった。Time above MIC (%) は, 全例 50% 以上であった。Ccr 値が 120 mL/min の肺炎患者に TAZ/PIPC を 1 回 4.5 g 1 日 3 回および 4 回投与した場合の %Time above MIC が 30% を超える MIC 値は 32 μ g/mL および 64 μ g/mL であった。

4. 安全性: 副作用は 24 例 54 件発現し, 発現率は 40.0% 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 16 例 32 件発現し, 発現率は 26.7% であった。

以上のことから, 市中肺炎治療における TAZ/PIPC (配合比 1:8 製剤) の用法・用量は, PK-PD および安全性の観点から, 1 回 4.5 g 1 日 3 回以上の投与が妥当であると考えられた。

Key words: tazobactam/piperacillin, community acquired pneumonia, population pharmacokinetics, PK-PD, 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という特徴を有する^{1,2)}。PIPC は富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗生物質であり, プ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, 広く臨床現場で汎用されてきた。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

*宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

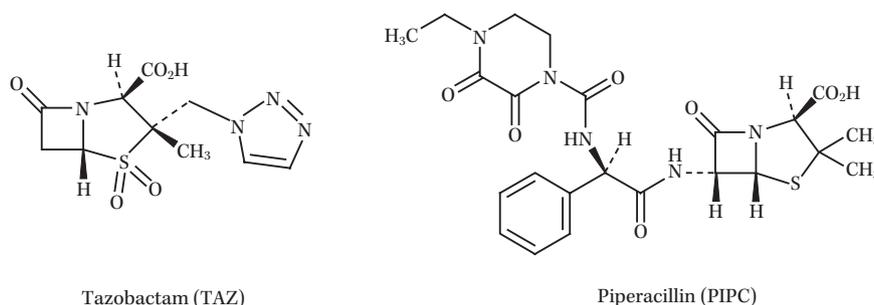


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

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 1~2 g 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 0.25~0.5 g 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 2~4 g 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、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 (配合比 1 : 8 製剤) の 1 回最大投与量は 4.5 g であり、1 日最大投与量は 18 g (TAZ 2 g, PIPC 16 g) である。本薬剤は 15 年以上にわたり重症・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。

国内においても本薬剤が臨床使用されるようになれば、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し、耐性菌出現抑制にも寄与するものと期待された⁴⁻⁶⁾。

近年、抗菌薬の適正使用を目的とした投与方法については、その有効性と安全性を最適化するための薬物動態と薬力学、すなわち PK-PD 解析に基づく理論を背景に議論されるようになってきている。ペニシリン系抗菌薬の有効性を予測するうえでの Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK-PD) パラメータは Time above MIC であるとされ、Time above MIC (%) が 30% 以上で増殖抑制作用 (static effect)、50% で最大殺菌作用 (maximum bactericidal effect) を示すことが示唆されている^{7,8)}。本薬剤の日本人における体内動態に関しては、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) が実施され、薬物動態が欧米人と類似していることが確認されている⁹⁾。しかしながら、日本人の感染症患者における TAZ/PIPC (配合比 1 : 8 製剤) の体内動態はまだ明らかにされていない。

そこで、TAZ/PIPC (配合比 1 : 8 製剤) の市中肺炎患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、PPK (Population Pharma-

cokinetics ; 母集団薬物動態) 解析により、本薬の日本人における体内動態を明らかにし、PK-PD 解析、有効性および安全性の観点から、市中肺炎患者における用法・用量の妥当性を検証した。

I. 対象と方法

1. 対象

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、本基準の第 30 条に従い、治験実施施設の治験審査委員会の承認を得て実施した。

本試験は 2005 年 10 月から 2006 年 7 月にかけて全国 22 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)¹⁰⁾」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、好中球增多又は桿状核球 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 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)」、「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」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。

3. 投与量、投与方法および投与期間

1) 投与量および投与方法

TAZ/PIPC の 4.5 g/回を 1 日 3 回、可能な限り 8 時間間隔で投与とした。なお、点滴静注は 100~300 mL の補

液に溶解し、30分以上かけて投与した。

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)¹⁰⁾」に基づき、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(投与回数は7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。

4. 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薬、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薬については治験薬投与開始2週間前からプレドニゾン換算10mg/日以下の全身・吸入が使用され、かつ変更がない限り、併用を認めた。

2) 併用注意薬

治験薬(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、治験薬(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。

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すことがあるため、強力モリアミンS、モリブロン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・スリーピー液(静注用)および静注用ビタノイリンとは、配合後6~24時間後で結晶が析出する場合があるため、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。

5. 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、身長、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、入院日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)¹⁰⁾」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)、投与7日後(投与6~8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)および投与終了7日後(投与終了/中止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、悪寒、白血球数、白血球分画、CRPおよびSpO₂について測定・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)、投与3日後(投与2~4日後)、投与7日後(投与6~8日後)、投与終了時又は中止時(投与終了/中止-1~2日後)、および投与終了7日後(投与終了/中止7~14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¹¹⁾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7~14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以上上昇の場合、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をレジオネラ感染症と診断した。

6. 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)¹⁰⁾」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3日後および投与終了時又は中止時の臨床効果を「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)¹⁰⁾」を参考に、各評価時期における陰影の広がりを盲検下で点数化した。投与終了7日後(7~14日後)の臨床効果は、自覚症状、他覚症状および検査所見の推移を基に、治癒、改善、再発、無効又は判定不能とした。なお、投与終了7日後までに抗菌薬が投与された場合は、再発又は無効と判定した。

2) 細菌学的効果

投与3日後、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)¹⁰⁾」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。

7. 薬物濃度の測定

治験薬投与期間中に患者から下記の①~③の3点で、血漿中濃度測定用の採血を実施した。ヘパリンナトリウムを含む真空採血管を使って血液を3mL採取し、速やかに遠心分離により血漿を分離した。採血を行った日付、投与開始時間、投与終了時間および採血時間(分単位まで)の記録を残した。薬物濃度測定については、集中測定機関(株式会社 住化分析センター)にて実施した。

①治験薬投与終了直前(可能な限り投与終了前10分以内)

②治験薬投与開始2~5時間後

③治験薬投与開始8時間後(次回投与開始前)

薬物濃度測定については、血漿中のTAZおよびPIPCは酸性条件下酢酸エチルで抽出し、この抽出液に内部標準物質ベンジルペニシリンカリウムを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加え、酢酸エチル除去後にクロロホルムで洗浄し、得られた水層をHPLC法により分離定量した。分析カラムはInertsil ODS-2を用い、検出波長220nm、アセトニトリルおよび10mMリン酸緩衝液(pH 5.5)を移動相としたリニアグラジエント法により実施した⁹⁾。

8. 母集団薬物動態解析(PPK)およびpharmacokinetics/pharmacodynamics(PK-PD)解析

対象集団において薬物動態パラメータを母集団薬物動態解析(PPK)により算出した。また、PK-PD解析対象集団においてTime above MICを算出し、有効率および菌消失率との関係について検討した。目標症例数の設定は、薬物動態学的パラメータ推定値の信頼性確保の観点から、国内ですでに実施されたTAZ/PIPC臨床第I相試験における単回投与試験および反復投与試験の延べ58例を利用して、PPKによるシミュレーションにて検討した。

具体的には、シミュレーションにて150例、120例、100例、75例、50例、25例および10例のデータセットを作成し、PPK解析によって、主要薬物動態学的パラメータである分布容積(V)および消失速度定数(ke)の点推定値(THETA)と共分散(ETA)を推定した。その結果、PIPCに関しては、例数減少にもかかわらず、Vはほぼ一定値が得られたものの、keは25例以下において不安定

Table 1. Patient profiles

Classification	Parameter	FAS	PPS	Safety analysis
		N = 48	N = 43	N = 60
Gender	Male	34 (70.8)	30 (69.8)	43 (71.7)
	Female	14 (29.2)	13 (30.2)	17 (28.3)
Age (yr)	16 < 20	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20 < 30	2 (4.2)	2 (4.7)	2 (3.3)
	30 < 40	5 (10.4)	4 (9.3)	5 (8.3)
	40 < 50	2 (4.2)	2 (4.7)	3 (5.0)
	50 < 60	6 (12.5)	6 (14.0)	9 (15.0)
	60 < 70	10 (20.8)	8 (18.6)	13 (21.7)
	70 <	23 (47.9)	21 (48.8)	28 (46.7)
	< 65	18 (37.5)	16 (37.2)	24 (40.0)
	65 ≤	30 (62.5)	27 (62.8)	36 (60.0)
	Mean ± SD	63.9 ± 16.7	63.7 ± 16.9	64.3 ± 16.2
Median	69.0	69.0	68.5	
min - max	21 - 90	21 - 90	21 - 90	
Body weight (kg)	< 50	12 (25.0)	11 (25.6)	17 (28.3)
	50 < 70	33 (68.8)	29 (67.4)	38 (63.3)
	70 ≤	3 (6.3)	3 (7.0)	5 (8.3)
	Mean ± SD	56.41 ± 11.84	56.51 ± 12.24	56.71 ± 12.93
	Median	55.05	55.00	55.10
min - max	38.0 - 112.6	38.0 - 112.6	38.0 - 112.6	
Diagnosis	Pneumonia	48 (100)	43 (100)	49 (81.7)
	Others	0 (0)	0 (0)	11 (18.3)
Severity of infection	Moderate	42 (87.5)	37 (86.0)	51 (85.0)
	Severe	6 (12.5)	6 (14.0)	6 (10.0)
	Unknown	0 (0)	0 (0)	3 (5.0)
Influence of underlying disease and/or complication to infection	No	41 (85.4)	37 (86.0)	52 (86.7)
	Yes	7 (14.6)	6 (14.0)	8 (13.3)
	Mild	24 (50.0)	21 (48.8)	30 (50.0)
	Moderate	14 (29.2)	13 (30.2)	14 (23.3)
	Severe	3 (6.3)	3 (7.0)	8 (13.3)
Anamnesis	No	30 (62.5)	27 (62.8)	40 (66.7)
	Yes	18 (37.5)	16 (37.2)	20 (33.3)
Antimicrobial agent just before the study	No	35 (72.9)	31 (72.1)	43 (71.7)
	Yes	13 (27.1)	12 (27.9)	17 (28.3)
Concomitant drugs	No	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (1.7)
	Yes	47 (97.9)	42 (97.7)	59 (98.3)
Concomitant therapy	No	19 (39.6)	17 (39.5)	25 (41.7)
	Yes	29 (60.4)	26 (60.5)	35 (58.3)
Body temperature (°C)	< 37	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	37 < 38	10 (20.8)	9 (20.9)	14 (23.3)
	38 < 39	27 (56.3)	23 (53.5)	32 (53.3)
	39 ≤	11 (22.9)	11 (25.6)	14 (23.3)
	Mean ± SD	38.48 ± 0.79	38.49 ± 0.82	38.46 ± 0.77
	Median	38.50	38.50	38.50
	min - max	37.0 - 40.4	37.0 - 40.4	37.0 - 40.4
Chest X-ray findings (point)	< 4	8 (16.7)	7 (16.3)	13 (21.7)
	4 < 6	23 (47.9)	21 (48.8)	24 (40.0)
	6 ≤	17 (35.4)	15 (34.9)	23 (38.3)
	Mean ± SD	4.8 ± 1.3	4.8 ± 1.4	4.7 ± 1.4
	Median	5.0	5.0	5.0
	min - max	2 - 8	2 - 8	2 - 8

(Continued)

Table 1. (Continued)

Classification	Parameter	FAS	PPS	Safety analysis
		N = 48	N = 43	N = 60
White blood cell count (/mm ³)	< 10,000	10 (20.8)	8 (18.6)	15 (25.0)
	10,000 - < 20,000	35 (72.9)	32 (74.4)	41 (68.3)
	20,000 ≤	3 (6.3)	3 (7.0)	4 (6.7)
	Mean ± SD	12,742.7 ± 3,900.8	12,963.0 ± 4,056.6	12,746.2 ± 4,158.5
	Median	11,750.0	12,000.0	11,750.0
	min - max	6,400 - 24,200	6,400 - 24,200	6,400 - 25,000
CRP (mg/dL)	< 10	12 (25.0)	11 (25.6)	14 (23.3)
	10 ≤ - < 20	20 (41.7)	19 (44.2)	27 (45.0)
	20 ≤	16 (33.3)	13 (30.2)	19 (31.7)
	Mean ± SD	15.985 ± 8.788	15.691 ± 9.033	16.511 ± 9.139
	Median	15.050	14.740	15.515
	min - max	0.22 - 43.12	0.22 - 43.12	0.22 - 43.50
Dyspnea	-	23 (47.9)	21 (48.8)	29 (48.3)
	+	17 (35.4)	15 (34.9)	21 (35.0)
	2+	8 (16.7)	7 (16.3)	10 (16.7)
Property of sputum	M	11 (22.9)	10 (23.3)	17 (28.3)
	PM	21 (43.8)	18 (41.9)	23 (38.3)
	P	14 (29.2)	13 (30.2)	18 (30.0)
	Unknown	2 (4.2)	2 (4.7)	2 (3.3)
Volume of sputum	-	3 (6.3)	2 (4.7)	3 (5.0)
	+	26 (54.2)	24 (55.8)	35 (58.3)
	2+	13 (27.1)	11 (25.6)	15 (25.0)
	3+	4 (8.3)	4 (9.3)	5 (8.3)
	4+	2 (4.2)	2 (4.7)	2 (3.3)
Cough	-	1 (2.1)	1 (2.3)	5 (8.3)
	+	38 (79.2)	35 (81.4)	45 (75.0)
	2+	9 (18.8)	7 (16.3)	10 (16.7)
Chest pain	-	31 (64.6)	27 (62.8)	39 (65.0)
	+	17 (35.4)	16 (37.2)	21 (35.0)
Rales	-	14 (29.2)	10 (23.3)	17 (28.3)
	+	24 (50.0)	23 (53.5)	32 (53.3)
	2+	10 (20.8)	10 (23.3)	11 (18.3)
Shivering	-	35 (72.9)	31 (72.1)	45 (75.0)
	+	13 (27.1)	12 (27.9)	15 (25.0)
Oxygen saturation (SpO ₂) (%)	Mean ± SD	93.3 ± 3.1	93.1 ± 3.2	93.5 ± 3.0
	Median	94.0	94.0	94.0
	min - max	86 - 98	86 - 98	86 - 98
Dehydration	-	39 (81.3)	35 (81.4)	47 (78.3)
	+	9 (18.8)	8 (18.6)	13 (21.7)
Cyanosis	-	47 (97.9)	42 (97.7)	59 (98.3)
	+	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (1.7)

な結果が得られた。また、TAZに関しては、keおよびVは10例以下で不安定な結果が得られた。以上のことから、安定なパラメータ推定のために、最低50例が必要であると判断された。最終的な目標組入れ症例数としては、治験実施上の中止・脱落例を考慮して60例と設定した。

9. 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、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。

10. 統計解析

副次的評価として、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。また、Time above MIC (%)と細菌学的効果との関係についても解析した。

II. 結 果

1. 症例構成

本治験への参加を文書で同意し、組み入れられた患者

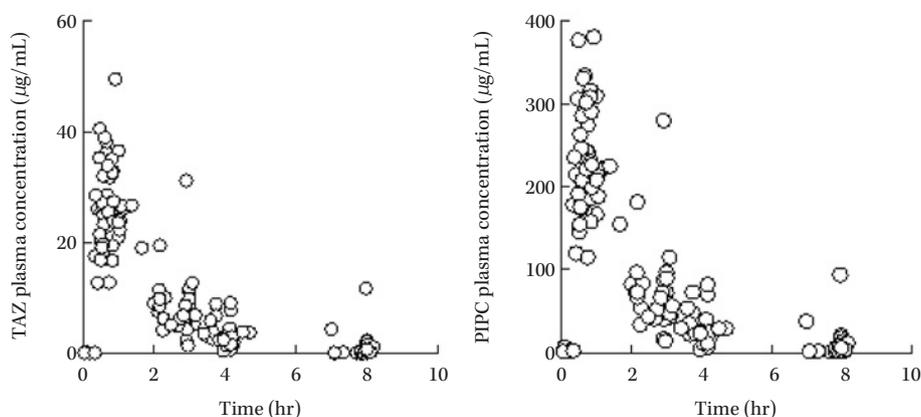


Fig. 2. Plasma tazobactam and piperacillin concentrations after 30-minute infusion of 0.5 g/4 g.

Table 2. PPK parameters of piperacillin and tazobactam in final model

Parameter	PIPC	TAZ
V (L)	13.4 ± 0.519	14.5 ± 0.566
CL (L/hr)	8.74 + 0.0472 × (Ccr - 82.6)	9.38 + 0.0720 × (Ccr - 82.6)
Interindividual variability	0.0357 ± 0.0123 (CV%: 18.9%)	0.0226 ± 0.00870 (CV%: 15.0%)
Intraindividual residual variability	0.108 ± 0.0195 (CV%: 32.9%)	0.102 ± 0.0208 (CV%: 31.9%)

Data is mean ± SE.

は 60 例であり、組み入れられた全患者に治験薬が投与され、安全性解析対象例は 60 例であった。

PPK 解析対象例は 53 例、PK-PD 解析対象例は 22 例 (延べ 24 例、同一例で 2 種類の原因菌が確認された 2 例を 4 例として計上) であった。PPK 解析対象からの除外理由は「採血全ポイント未実施」であり、PK-PD 解析対象からは、有効性に関する最大解析 (FAS) 対象例、有効性評価 (PPS) 対象例および PPK 解析対象から除外された患者に加え、「原因菌および感受性不明」であった患者を除外した。

FAS 対象例は 48 例、PPS 対象例は 43 例であった。FAS 除外例は 12 例であり、除外理由はいずれも「対象外疾患」であった。さらに、PPS 除外例は 5 例であり、除外理由は「用法・用量違反」2 例、「除外基準違反および観察項目又は実施時期・期間の不備」1 例、「併用薬・併用療法違反」1 例、「併用薬・併用療法違反および用法・用量違反」1 例であった。

FAS、PPS および安全性解析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 に示した。

2. 患者背景因子

PPS 対象例では、男性が 69.8% (30/43 例)、女性が 30.2% (13/43 例)、年齢の平均値 ± 標準偏差は 63.7 ± 16.9 歳、中央値は 69.0 歳であり、65 歳以上の高齢者が 62.8% (27/43 例) を占めた。感染症診断名は 43 例全例が細菌性肺炎であった。基礎疾患合併症は「有」が 86.0% (37/43 例)、基礎疾患合併症の感染症に及ぼす影響の程度は軽症

が 48.8% (21/43 例)、中等症が 30.2% (13/43 例) および重症が 7.0% (3/43 例) であり、ほとんどが中等症以下であった。また、PPS の全 43 例が治験薬投与期間中に薬剤を併用投与され、60.5% (26/43 例) に併用療法が施された。FAS の患者背景および他の基準値の特性は、PPS とほぼ同様の結果であった。

安全性解析対象集団の患者背景および他の基準値の特性は、感染症診断名において細菌性肺炎以外(その他)の患者が 18.3% (11/60 例) であった以外は、PPS および FAS と大きく異なる項目はなかった。なお、安全性解析対象集団の全 60 例が治験薬投与期間中に薬剤を併用投与され、58.3% (35/60 例) に併用療法が施された。

3. 治験薬の投与期間

PPS では 97.7% (42/43 例) 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% であり、投与期間の平均値 ± 標準偏差は 9.1 ± 2.5 日、中央値は 8.0 日であった。総投与量の平均値 ± 標準偏差は 112.50 ± 33.63 g、中央値は 103.50 g であった。

4. PPK 解析

1) 薬物濃度の経時的推移

PIPC および TAZ の血漿中濃度実測値推移図を Fig. 2 に示した。

PIPC については、PPK 解析対象全 53 例から得られたデータのうち、外れ値の 1 時点を除いた 157 時点、TAZ については外れ値の 1 時点および定量限界値未満 (< 0.1864 µg/mL) であった 11 時点を除いた 146 時点の薬物濃度データを用いた。なお、PIPC については定量限界

Table 3. PK parameters of piperacillin in pneumonia patients and healthy subjects

Parameter	Pneumonia patients	Healthy subjects (N = 44)
	Population mean	Mean ± SE (Range)
CL (mL/min)	145.7 ¹⁾	198.9 ± 38.5 (137.2 - 291.0)
t _{1/2} (hr)	1.06	0.87 ± 0.10 (0.74 - 1.15)
V (L)	13.4	12.4 ± 2.1 (9.0 - 17.8) ²⁾
AUC _{inf} (μg · hr/mL)	457.7	347.8 ± 68.9 (229.1 - 486.1)
C _{max} (μg/mL)	166.2	293.5 ± 48.5 (192.3 - 401.3)

¹⁾ Calculated as mean Ccr (82.6 mL/min).

²⁾ V_{ss}

Table 4. PK parameters of tazobactam in pneumonia patients and healthy subjects

Parameter	Pneumonia patients	Healthy subjects (N = 44)
	Population mean	Mean ± SE (Range)
CL (mL/min)	156.3 ¹⁾	194.8 ± 35.2 (127.1 - 293.1)
t _{1/2} (hr)	1.07	0.82 ± 0.10 (0.66 - 1.09)
V (L)	14.5	12.7 ± 1.9 (9.2 - 18.7) ²⁾
AUC _{inf} (μg · hr/mL)	53.3	44.2 ± 8.2 (28.4 - 65.6)
C _{max} (μg/mL)	19.1	35.3 ± 5.3 (22.4 - 49.8)

¹⁾ Calculated as mean Ccr (82.6 mL/min).

²⁾ V_{ss}

Table 5. Clinical efficacy

Clinical efficacy ¹⁾	PPS	FAS
Three days of treatment (%)	11.6 (5/43)	10.4 (5/48)
End of treatment (%)	86.0 (37/43)	81.3 (39/48)
Seven days after final treatment (%)	81.4 (35/43)	77.1 (37/48)

¹⁾ Efficacy = "effective" / "effective and poor" × 100

値未満 (<0.1919 μg/mL) の値はなかった。

2) PPK モデル探索

本治験の肺炎患者から得られた PIPC および TAZ の血漿中濃度実測値についてコンパートメントモデル、個体間変動誤差モデルおよび個体内変動誤差モデルの検討を行い、基本モデルおよびそのパラメータ推定値を得た後、因子を加える変数増加法により Full model を探索し、さらに、変数減少法により最終モデルを探索した。また、得られた最終モデルによる母集団平均パラメータおよび Posthoc 推定パラメータ (経験ベイズ推定値) を用いて、肺炎患者における血漿中濃度推移を予測し、実測値と比較した。

その結果、PIPC および TAZ の血漿中濃度はいずれも線形 1-コンパートメントモデルで説明可能であった。また、全身クリアランス (CL) に対して Ccr の有意な影響が認められたため、本解析モデルにおいて個体間変動は CL のみに適用した。最終モデルにおける PIPC および TAZ の PPK パラメータを Table 2 に示した。

PIPC および TAZ の分布容積 (V, 平均値 ± 標準誤差)

はそれぞれ 13.4 ± 0.519 L および 14.5 ± 0.566 L, CL は $8.74 + 0.0472 \times (\text{Ccr 直前値} - 82.6)$ L/hr および $9.38 + 0.0720 \times (\text{Ccr 直前値} - 82.6)$ L/hr であり、CL の個体間変動は 0.0357 ± 0.0123 および 0.0226 ± 0.00870 , 固体内変動は 0.108 ± 0.0195 および 0.102 ± 0.0208 であった。なお、最終モデルをブートストラップ法にて評価した結果、本解析モデルの安定性および頑健性が確認された。

3) PIPC の PPK パラメータ

肺炎患者および健康成人⁹⁾における PIPC の PK パラメータを Table 3 に示した。

肺炎患者における CL 母集団平均値は 145.7 mL/min であり、健康成人の CL 平均値 198.9 mL/min と比較して低かった。肺炎患者の t_{1/2} 母集団平均値は 1.06 hr であり、健康成人の t_{1/2} 平均値 0.87 hr と比較して長かった。なお、定常状態の分布容積 (V) は肺炎患者の母集団平均値が 13.4 L であり、健康成人の平均値 12.4 L の 1.08 倍とほぼ等しかったが、肺炎患者又は健康成人の平均体重 55.7 kg 又は 63.4 kg で体重補正したところ、肺炎患者では 0.241 L/kg となり、健康成人での 0.196 L/kg と比較して 1.23

Table 6. Bacteriological response

Bacteriological response		PPS	FAS
Response by patient ¹⁾ (%)	Three days of treatment (%)	100 (23/23)	92.3 (24/26)
	End of treatment (%)	100 (23/23)	92.3 (24/26)
	Seven days after final treatment (%)	91.3 (21/23)	84.6 (22/26)
Response by organism ²⁾ (%)	Three days of treatment (%)	100 (25/25)	93.1 (27/29)
	End of treatment (%)	100 (25/25)	93.1 (27/29)
	Seven days after final treatment (%)	92.0 (23/25)	86.2 (25/29)

Table 7. Antibiotic susceptibility of causative organism

Species	Isolates	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	13	Tazobactam/piperacillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		Piperacillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		Sulbactam/ampicillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		Sulbactam/cefoperazone	$\leq 0.06-0.12$	≤ 0.06	0.12
		Ceftazidime	0.25-8	2	4
		Imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>H. influenzae</i>	9	Tazobactam/piperacillin	$\leq 0.06-0.5$	≤ 0.06	0.5
		Piperacillin	$\leq 0.06-0.5$	≤ 0.06	0.5
		Sulbactam/ampicillin	0.25-4	0.5	4
		Sulbactam/cefoperazone	$\leq 0.06-0.25$	≤ 0.06	0.25
		Ceftazidime	0.12-1	0.25	1
		Imipenem	0.5-8	0.5	8
<i>M. (B) catarrhalis</i>	3	Tazobactam/piperacillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		Piperacillin	0.25-2	0.5	2
		Sulbactam/ampicillin	$\leq 0.06-0.12$	0.12	0.12
		Sulbactam/cefoperazone	$\leq 0.06-0.12$	≤ 0.06	0.12
		Ceftazidime	$\leq 0.06-0.25$	≤ 0.06	0.25
		Imipenem	$\leq 0.06-0.12$	≤ 0.06	0.12

倍となった。AUCinfでは、肺炎患者の母集団平均値が457.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ で、健康成人の平均値347.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ の1.32倍であった。しかしながら、Cmaxでは、肺炎患者の母集団平均値は166.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、健康成人の平均値293.5 $\mu\text{g/mL}$ の0.57倍であった。

4) TAZのPPKパラメータ

肺炎患者および健康成人におけるTAZのPKパラメータをTable 4に示した。

肺炎患者におけるCL母集団平均値は156.3 mL/minであり、健康成人のCL平均値194.8 mL/minと比較して低かった。肺炎患者の $t_{1/2}$ 母集団平均値は1.07 hrであり、健康成人の $t_{1/2}$ 平均値0.82 hrと比較して長かった。なお、Vは肺炎患者の母集団平均値が14.5 Lであり、健康成人の平均値12.7 Lの1.14倍であったが、PIPCの場合と同様に体重補正したところ、肺炎患者では0.260 L/kgとなり、健康成人での0.200 L/kgと比較して1.30倍となった。AUCinfでは、肺炎患者の母集団平均値が53.3 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ で、健康成人の平均値44.2 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ の1.21倍であった。しかしながら、Cmaxでは、肺炎患者の母集団平均値は19.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、健康成人の平均値35.3 $\mu\text{g/mL}$ の0.54倍であった。

5. 臨床効果

PPSおよびFASにおけるTAZ/PIPCの臨床効果をTable 5に示した。

PPSの投与3日後の有効率は11.6% (5/43例)、投与終了時又は中止時の有効率は86.0% (37/43例)、投与終了7日後の改善率は81.4% (35/43例)であった。また、FASの投与3日後の有効率は10.4% (5/48例)、投与終了時又は中止時の有効率は81.3% (39/48例)、投与終了7日後の改善率は77.1% (37/48例)であった。

6. 細菌学的効果および菌の消長

PPSおよびFASにおけるTAZ/PIPCの細菌学的効果および菌の消長をTable 6に示した。

PPSの投与3日後、投与終了時又は中止時および投与終了7日後の消失率は、それぞれ100% (23/23例)、100% (23/23例)および91.3% (21/23例)であった。また、菌消失率は、100% (25/25株)、100% (25/25株)および92.0% (23/25株)であった。PPS解析対象23例中の2例は、投与終了後に他の抗菌薬が投与された患者であり、投与終了7日後の細菌学的効果および菌の消長は「判定不能」とされた。また、FASの投与3日後、投与終了時又は中止時および投与終了7日後の消失率は、それぞれ

Table 8. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism	N	Three days of treatment				End of treatment				Seven days after final treatment					
		Effective	Poor	Unkn-own	Efficacy (%) ¹⁾	Effec-tive	Poor	Unkn-own	Efficacy (%) ¹⁾	Cure	Impr-oved	Rela-pased	Poor	Unkn-own	Cure (%) ²⁾
Monomicrobial infection	21	3	18	0	14.3	19	2	0	90.5	16	2	0	2	1	85.7
Gram-positive bacteria	11	2	9	0	18.2	9	2	0	81.8	8	0	0	2	1	72.7
<i>S. pneumoniae</i> ³⁾	11	2	9	0	18.2	9	2	0	81.8	8	0	0	2	1	72.7
Gram-negative bacteria	10	1	9	0	10.0	10	0	0	100	8	2	0	0	0	100
<i>H. influenzae</i>	8	1	7	0	12.5	8	0	0	100	6	2	0	0	0	100
BLNAS ⁴⁾	6	0	6	0	0	6	0	0	100	4	2	0	0	0	100
BLNAR ⁵⁾	2	1	1	0	(1/2)	2	0	0	(2/2)	2	0	0	0	0	(2/2)
<i>M. (B) catarrhalis</i> ⁶⁾	2	0	2	0	(0/2)	2	0	0	(2/2)	2	0	0	0	0	(2/2)
Polymicrobial infection	2	1	1	0	(1/2)	2	0	0	(2/2)	2	0	0	0	0	(2/2)
Two organisms	2	1	1	0	(1/2)	2	0	0	(2/2)	2	0	0	0	0	(2/2)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	(1/1)	1	0	0	(1/1)	1	0	0	(1/1)	0	(1/1)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B) catarrhalis</i> ⁶⁾	1	0	1	0	(0/1)	1	0	0	(1/1)	1	0	0	(1/1)	0	(1/1)
Total	23	4	19	0	17.4	21	2	0	91.3	18	2	0	2	1	87.0

¹⁾ Efficacy = "effective" / "effective and poor" × 100.

²⁾ Cure = "cure and improved" / "cure, improved, relapsed, and poor" × 100.

³⁾ Ten strains were penicillin sensitive (PSSP) and one strain was not known of the susceptibility to penicillin G.

⁴⁾ BLNAS: β-lactamase negative ampicillin sensitive strains.

⁵⁾ BLNAR: β-lactamase positive ampicillin resistant strains.

⁶⁾ *M. (B) catarrhalis*: All strains produced β-lactamase.

92.3% (24/26 例), 92.3% (24/26 例) および 84.6% (22/26 例)であった。また、菌消失率は、93.1% (27/29 株), 93.1% (27/29 株) および 86.2% (25/29 株)であった。FAS 解析対象 26 例中の 2 例は、治験薬の投与回数が 2 回および 4 回で治験中止となった患者であり、投与 3 日後、投与終了時又は中止時および投与終了 7 日後の細菌学的効果および菌の消長は「判定不能」とされた。

PPS および FAS における β-lactamase 産生菌検出症例は、各 3 例および 4 例であった。これらの患者の臨床効果は、いずれも投与 3 日後では「有効」と判定されなかったが、投与終了時又は中止時および投与終了 7 日後には FAS の 1 例を除いた各 3 例が「有効」と判定された。同様に、細菌学的効果および菌の消長については、FAS の 1 例を除いた PPS および FAS の各 3 例で、いずれも投与 3 日後から「消失」と判定された。なお、FAS の 1 例は、治験薬投与開始 2 日後に有害事象のため治験中止となった患者であり、臨床効果は「無効」と判定され、細菌学的効果および菌の消長は「判定不能」とされた。

7. 原因菌別の臨床効果, 細菌学的効果および菌の消長

1) 原因菌別の MIC

PPS における原因菌別の MIC を Table 7 に示した。

PPS において本治験で分離された原因菌は、好気性グラム陽性菌の *Streptococcus pneumoniae*, 好気性グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* であり、嫌気性菌は分離されなかった。TAZ/PIPC の MIC は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* および

M. (B) catarrhalis に対してそれぞれ 0.06 μg/mL 以下, 0.06 μg/mL 以下~0.5 μg/mL および 0.06 μg/mL 以下であった。

2) 原因菌別臨床効果

PPS における原因菌別臨床効果を Table 8 に示した。

単独菌感染例に対する投与 3 日後および投与終了時又は中止時の有効率は、それぞれ 14.3% および 90.5%, 投与終了 7 日後には 1 例が「判定不能」となり、改善率は 85.7% であった。*S. pneumoniae* および *H. influenzae* の各感染例に対する投与 3 日後の有効率はそれぞれ 18.2% および 12.5%, 投与終了時又は中止時の有効率はそれぞれ 81.8% および 100% であった。投与終了 7 日後には *S. pneumoniae* 感染の 1 例が「判定不能」となり、改善率はそれぞれ 72.7% および 100% であった。*M. (B) catarrhalis* は全株が β-ラクタマーゼ産生株であったが、臨床効果は有効であった。また、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae* (BLNAR) が分離された 2 例の臨床効果は有効であった。複数菌感染は 2 例に認められ、1 例では β-ラクタマーゼ産生 *M. (B) catarrhalis* が分離されたが、いずれの臨床効果も有効であった。

3) 原因菌別細菌学的効果

PPS における原因菌別細菌学的効果を Table 9 に示した。

投与終了 7 日後に *S. pneumoniae* 感染の 2 例が「判定不能」であった以外は、いずれも投与 3 日後から「消失」と判定された。*S. pneumoniae* 感染の 2 例は、投与終了後に

Table 9. Bacteriological efficacy

Causative organism	N	Three days of treatment					End of treatment					Seven days after final treatment				
		Eradication ¹⁾	Decrease ¹⁾	Persistence	Unknown	Eradication (%) ²⁾	Eradication ¹⁾	Decrease ¹⁾	Persistence	Unknown	Eradication (%) ²⁾	Eradication	Decrease	Persistence	Unknown	Eradication (%) ²⁾
Monomicrobial infection	21	21	0	0	0	100	21	0	0	0	100	19	0	0	2	90.5
Gram-positive bacteria	11	11	0	0	0	100	11	0	0	0	100	9	0	0	2	81.8
<i>S. pneumoniae</i> ³⁾	11	11	0	0	0	100	11	0	0	0	100	9	0	0	2	81.8
Gram-negative bacteria	10	10	0	0	0	100	10	0	0	0	100	10	0	0	0	100
<i>H. influenzae</i>	8	8	0	0	0	100	8	0	0	0	100	8	0	0	0	100
BLNAS ⁴⁾	6	6	0	0	0	100	6	0	0	0	100	6	0	0	0	100
BLNAR ⁵⁾	2	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)
<i>M.(B) catarrhalis</i> ⁶⁾	2	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)
Polymicrobial infection	2	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)
Two organisms	2	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)	2	0	0	0	(2/2)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	(1/1)	1	0	0	0	(1/1)	1	0	0	0	(1/1)
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.(B) catarrhalis</i> ⁶⁾	1	1	0	0	0	(1/1)	1	0	0	0	(1/1)	1	0	0	0	(1/1)
Total	23	23	0	0	0	100	23	0	0	0	100	21	0	0	2	91.3

¹⁾ Eradication: Eradication/presumptive eradication, Decrease: Decrease/Partially eradication.

²⁾ Eradication: "eradication" / "eradication and decrease/ partially eradication and persistence" × 100.

³⁾ Ten strains were penicillin sensitive (PSSP) and one strain was not known of the susceptibility to penicillin G.

⁴⁾ BLNAS: β -lactamase negative ampicillin sensitive strains.

⁵⁾ BLNAR: β -lactamase positive ampicillin resistant strains.

⁶⁾ *M. (B) catarrhalis*: All strains produced β -lactamase.

Table 10. Bacteriological prognosis

Species	N	Three days of treatment				End of treatment				Seven days after final treatment			
		Eradication	Persistence	Unknown	Eradication (%) ¹⁾	Eradication	Persistence	Unknown	Eradication (%) ¹⁾	Eradication	Persistence	Unknown	Eradication (%) ¹⁾
Gram-positive bacteria	13	13	0	0	100	13	0	0	100	11	0	2	84.6
<i>S. pneumoniae</i> ²⁾	13	13	0	0	100	13	0	0	100	11	0	2	84.6
Gram-negative bacteria	12	12	0	0	100	12	0	0	100	12	0	0	100
<i>H. influenzae</i>	9	9	0	0	100	9	0	0	100	9	0	0	100
BLNAS ³⁾	7	7	0	0	100	7	0	0	100	7	0	0	100
BLNAR ⁴⁾	2	2	0	0	(2/2)	2	0	0	(2/2)	2	0	0	(2/2)
<i>M. (B) catarrhalis</i> ⁵⁾	3	3	0	0	(3/3)	3	0	0	(3/3)	3	0	0	(3/3)
Total	25	25	0	0	100	25	0	0	100	23	0	2	92.0

¹⁾ Eradication = eradication/radication, persistence, and unknown.

²⁾ Ten strains were penicillin sensitive (PSSP) and one strain was not known of the susceptibility to penicillin G.

³⁾ BLNAS: β -lactamase negative ampicillin sensitive strains.

⁴⁾ BLNAR: β -lactamase positive ampicillin resistant strains.

⁵⁾ *M. (B) catarrhalis*: All strains produced β -lactamase.

Table 11. Relationship of % time above MIC with clinical efficacy and bacteriological response

Organism	% time above MIC (%)		Clinical efficacy ²⁾ (%)	Bacteriological response ³⁾ (%)
	> 30%	> 50%		
<i>S. pneumoniae</i>	12/12 (100) ¹⁾	12/12 (100) ¹⁾	10/12 (83.3)	12/12 (100)
<i>H. influenzae</i>	9/9 (100) ¹⁾	9/9 (100) ¹⁾	9/9 (100)	9/9 (100)
<i>M. (B) catarrhalis</i>	3/3 (100) ¹⁾	3/3 (100) ¹⁾	3/3 (100)	3/3 (100)

¹⁾ Patients of the > 30% and > 50% of the time above MIC

²⁾ Patients "effective" in clinical response.

³⁾ Patients "eradicated" in bacteriological response.

Table 12. Percent time above MIC at each MIC at 2.25 g of TAZ/PIPC in 30-minute infusion

Dose (2.25 g) per day	Subject			% time above MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
				0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
2	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.9	99.9	99.9	96.7	85.2	73.7	62.0	50.5	38.7	26.8	14.3	0.6
			80	99.9	93.9	84.9	75.9	67.0	58.0	48.8	39.8	30.5	21.1	11.1	0.0
			120	84.7	77.4	70.1	62.7	55.3	47.9	40.4	33.0	25.3	17.5	9.1	0.0
			Average ¹⁾	99.9	92.6	83.8	74.9	66.1	57.2	48.2	39.3	30.2	20.8	10.9	0.0
	Healthy			57.3	52.4	47.5	42.6	37.6	32.7	27.6	22.5	17.3	11.9	5.8	0.0
3	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	93.8	76.3	58.7	40.8	22.0	1.6
			80	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	87.2	73.6	59.8	45.9	31.8	16.9	0.1
			120	99.9	99.9	99.9	94.1	83.0	72.0	60.6	49.5	38.1	26.3	13.7	0.0
			Average ¹⁾	99.9	99.9	99.9	99.9	99.2	85.9	72.4	59.0	45.3	31.4	16.6	0.0
	Healthy			86.0	78.6	71.3	63.9	56.4	49.0	41.4	33.8	26.0	17.9	8.6	0.0
4	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	80.1	56.3	31.4	4.3
			80	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	80.5	62.0	43.2	23.2	1.0
			120	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	96.2	81.3	66.3	51.0	35.4	18.7	0.0
			Average ¹⁾	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	97.3	79.4	61.2	42.5	22.8	0.9
	Healthy			99.8	99.8	95.0	85.2	75.2	65.3	55.2	45.1	34.7	23.8	11.6	0.0

¹⁾ Average Ccr in pneumonia patients was 82.6 mL/min.

Table 13. Percent time above MIC at each MIC at 4.5 g of TAZ/PIPC in 30-minute infusion

Dose (4.5 g) per day	Subject			% time above MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
				0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
2	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.9	99.9	99.9	99.9	96.7	85.2	73.7	62.0	50.5	38.7	26.8	14.3
			80	99.9	99.9	93.9	84.9	75.9	67.0	58.0	48.8	39.8	30.5	21.1	11.1
			120	92.1	84.8	77.4	70.1	62.7	55.3	47.9	40.4	33.0	25.3	17.5	9.1
			Average ¹⁾	99.9	99.9	92.6	83.8	74.9	66.1	57.2	48.2	39.3	30.2	20.8	10.9
	Healthy			78.9	72.8	66.6	60.3	54.2	47.9	41.8	35.4	29.1	22.8	16.1	8.9
3	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	93.8	76.3	58.7	40.8	22.0
			80	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	87.2	73.6	59.8	45.9	31.8	16.9
			120	99.9	99.9	99.9	99.9	94.1	83.0	72.0	60.6	49.5	38.1	26.3	13.7
			Average ¹⁾	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.2	85.9	72.4	59.0	45.3	31.4	16.6
	Healthy			99.9	99.9	99.9	90.5	81.3	72.0	62.6	53.1	43.6	34.1	24.1	13.5
4	Patient	Ccr (mL/min)	40	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	80.1	56.3	31.4	4.3
			80	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	80.5	62.0	43.2	23.2
			120	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	96.2	81.3	66.3	51.0	35.4	18.7
			Average ¹⁾	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	97.3	79.4	61.2	42.5
	Healthy			99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	96.0	83.6	71.1	58.3	45.6	32.3	18.1

¹⁾ Average Ccr in pneumonia patients was 82.6 mL/min.

他の抗菌薬が投与された患者であり、投与終了7日後の細菌学的効果は「判定不能」とされた。

β -ラクタマーゼ産生の *M. (B) catarrhalis* および β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性2例を含む *H. influenzae* が分離された各2例および8例においても、投与3日後から「消失」と判定された。複数菌感染の2例においても細菌学的効果は「消失」であった。

4) 原因菌別菌の消長

PPSにおける原因菌別菌の消長を Table 10 に示した。投与終了7日後に *S. pneumoniae* の2株が「判定不能」であった以外は、いずれも投与3日後から「消失」と

判定された。

5) 投与後出現菌の出現構成

検出された投与後出現菌は、好気性グラム陽性菌の *Klebsiella pneumoniae* および *Acinetobacter lwoffii* が各1株の計2株であり、菌交代現象と判定された患者での出現菌であった。当該患者はいずれも PPS および FAS 採用例であったため、FAS においても同じ結果であった。

6) 他薬剤無効例に対する臨床効果

他薬剤無効例での有効率は 83.3% (10/12 例) であった。なお、無効薬剤が2剤以上の症例はなかった。FAS での結果も PPS と大きく異なるものではなかった。

Table 14. Adverse event overview

Adverse event	Relationship ¹⁾	Subjects	Events	Cases	Incidence ²⁾ (%)	Difference in incidence (%) 95% CI ³⁾	
Number	1-5	60	44	114	73.3	60.3, 83.9	
	1-4	60	35	81	58.3	44.9, 70.9	
	1-3	60	24	54	40.0	27.6, 53.5	
Laboratory abnormalities	1-5	60	28	51	46.7	33.7, 60.0	
	1-4	60	24	45	40.0	27.6, 53.5	
	1-3	60	16	32	26.7	16.1, 39.7	
Serious	1-5	60	1	1	1.7	0.0, 8.9	
	1-4	60	0	0	0.0	0.0, 6.0	
	1-3	60	0	0	0.0	0.0, 6.0	
Significant	1-5	60	33	60	55.0	41.6, 67.9	
	1-4	60	29	54	48.3	35.2, 61.6	
	1-3	60	21	41	35.0	23.1, 48.4	
Dropout	1-5	60	3	4	5.0	1.0, 13.9	
	1-4	60	2	3	3.3	0.4, 11.5	
	1-3	60	2	3	3.3	0.4, 11.5	

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

²⁾ Incidence = events/subjects × 100

³⁾ CI: Confidence interval

8. 薬剤の用量, 薬物濃度およびそれらの反応との関係

1) 血漿中 PIPC 濃度に関する %Time above MIC と有効率および菌消失率との関係

PK-PD 解析対象例全 22 例 (延べ 24 例, 同一例で 2 種類の原因菌が確認された 2 例を 4 例として計上) のうち, *S. pneumoniae* は 50.0% (12/24 例), *H. influenzae* は 37.5% (9/24 例), *M. (B) catarrhalis* は 12.5% (3/24 例) から検出された。%Time above MIC の算出には, 「PPK モデル探索」における PIPC についての最終モデルから得られた各母集団 PK パラメータ推定値および背景因子 (Ccr 直前値) を用いて, POSTHOC 法¹²⁾により各肺炎患者の血漿中 PIPC 濃度推移をシミュレートした。

PK-PD 解析対象例全 22 例から検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. (B) catarrhalis* について, 血漿中 PIPC 濃度に関する %Time above MIC と臨床効果および細菌学的効果の関係を Table 11 に示した。

S. pneumoniae が検出された 12 例のうち, 臨床効果が「有効」であったのは 10 例, 「無効」であったのは 2 例であったが, 12 例全例において %Time above MIC は 50% 以上であり, 細菌学的効果はすべて消失であった。*H. influenzae* が検出された 9 例と *M. (B) catarrhalis* が検出された 3 例では, 全例の %Time above MIC は 50% 以上であり, 全例で臨床効果は「有効」であり, 細菌学的効果はすべて消失であった。

2) 種々の用法用量および MIC 値での %Time above MIC の算出

TAZ/PIPC を 1 回あたり 2.25 g 又は 4.5 g (PIPC として 2 g 又は 4 g), 1 日 2 回, 3 回および 4 回投与した場合の種々の MIC 値における本治験の患者 (肺炎患者) ならびに健康成人の %Time above MIC を Table 12 および

Table 13 に示した。なお, 肺炎患者については, Ccr 値が 40 mL/min, 80 mL/min, 120 mL/min および実測平均値 (82.6 mL/min) の 4 通りを検討した。

それぞれの MIC 値における %Time above MIC は, 1 日の投薬回数が増加するにつれて増加する傾向がみられた。Ccr 値が 120 mL/min の患者に 1 回 2.25 g, 1 日 2 回, 3 回および 4 回投与した場合, %Time above MIC が 30% を超える MIC 値はそれぞれ 8 μg/mL, 16 μg/mL および 32 μg/mL であり, 1 回 4.5 g, 1 日 2 回, 3 回および 4 回投与した場合は, それぞれ 16 μg/mL, 32 μg/mL および 64 μg/mL であった。また, Ccr 値が 82.6 mL/min の患者 (本治験の患者における実測平均値) において, 例えば MIC 値が 32 μg/mL の原因菌に対する %Time above MIC を算出すると, 1 回 2.25 g, 1 日 2 回投与では 20.8%, 1 回 4.5 g, 1 日 3 回および 4 回投与では 45.3% および 61.2% であった。

9. 安全性の評価

有害事象の簡潔な要約を Table 14 に示した。

安全性解析対象集団 60 例において, 有害事象は 44 例 114 件発現し, 発現率 (95% 信頼区間) は 73.3 (60.3~83.9)% であった。有害事象のうち, 臨床検査値異常変動は 28 例 51 件, 発現率 (95% 信頼区間) は 46.7 (33.7~60.0)% 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 24 例 54 件発現し, 発現率 (95% 信頼区間) は 40.0 (27.6~53.5)% 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 16 例 32 件発現し, 発現率 (95% 信頼区間) は 26.7 (16.1~39.7)% であった。

死亡例はなく, 重篤な有害事象は 1 例 1 件 (胸水), その他重要な有害事象は 33 例 60 件, 中止にいたった有害

Table 15. Adverse events

Systemic organ class (SOC) and Preferred Term (PT)	Mild		Moderate		Severe	
	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾
Ear and labyrinth disorders						
Vertigo	1 (1.7)	1 (1.7)				
Gastrointestinal disorders						
Cheilitis	1 (1.7)	1 (1.7)				
Colonic polyp	1 (1.7)					
Constipation	3 (5.0)		1 (1.7)			
Diarrhea	20 (33.3)	13 (21.7)	1 (1.7)	1 (1.7)		
Hemorrhoids	1 (1.7)					
Periproctitis	1 (1.7)					
Stomatitis	2 (3.3)	1 (1.7)				
Toothache	1 (1.7)					
Vomiting	2 (3.3)					
Hemorrhoidal hemorrhage			1 (1.7)			
General disorders and administration site conditions						
Chest pain	1 (1.7)					
Edema peripheral	1 (1.7)					
Pyrexia	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)		
Infections and infestation						
Herpes simplex			1 (1.7)			
Nasopharyngitis	1 (1.7)					
Urinary tract infection	1 (1.7)					
Lung infection			1 (1.7)			
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	9 (15.0)	7 (11.7)				
Aspartate aminotransferase increased	6 (10.0)	4 (6.7)				
Blood bilirubin increased	2 (3.3)	2 (3.3)				
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.7)					
Blood creatinine increased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.7)					
Blood potassium increased	2 (3.3)	1 (1.7)				
Blood pressure increased			1 (1.7)			
Blood urea increased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Eosinophil count increased	3 (5.0)					
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (11.7)	5 (8.3)				
Glucose urine present	2 (3.3)					
Lymphocyte count increased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Neutrophil count decreased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Platelet count decreased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Red blood cell urine positive	2 (3.3)	1 (1.7)				
White blood cell count decreased	2 (3.3)	2 (3.3)				
White blood cells urine positive	1 (1.7)					
Blood bilirubin decreased	1 (1.7)	1 (1.7)				
Protein urine present	1 (1.7)					
Blood alkaline phosphatase increased	3 (5.0)	2 (3.3)				
Occult blood positive	1 (1.7)					
Metabolism and nutrition disorders						
Hypokalemia	1 (1.7)	1 (1.7)				
Decreased appetite	1 (1.7)					
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	1 (1.7)					
Pain in extremity	1 (1.7)					

(continued)

Table 15. (continued)

Systemic organ class (SOC) and Preferred Term (PT)	Mild		Moderate		Severe	
	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾	All adverse events	Drug related adverse events ¹⁾
Nervous system disorders						
Dizziness	1 (1.7)					
Headache	1 (1.7)	1 (1.7)				
Psychiatric disorders						
Insomnia	3 (5.0)					
Renal and urinary disorders						
Proteinuria	1 (1.7)	1 (1.7)				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	1 (1.7)					
Pleural effusion					1 (1.7)	
Pneumonitis	1 (1.7)	1 (1.7)				
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.7)					
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Drug eruption			1 (1.7)	1 (1.7)		
Eczema	2 (3.3)					
Rash	1 (1.7)					
Vascular disorders						
Hypotension	1 (1.7)					

¹⁾ Drug related adverse events include certain, probable and possible events.

事象は3例4件に発現した。なお、その他重要な有害事象の21例41件および中止にいたった有害事象の2例3件が副作用と判断された。

すべての有害事象を程度別および因果関係別に Table 15 に示した。

2例以上に発現した有害事象は下痢 21/60例(35.0%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 9/60例(15.0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 7/60例(11.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6/60例(10.0%)、便秘 4/60例(6.7%)、好酸球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加および不眠症が各 3/60例(5.0%)、口内炎、嘔吐、発熱、血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、白血球数減少および湿疹が各 2/60例(3.3%)であった。また、2例以上に発現した副作用は下痢 14/60例(23.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 7/60例(11.7%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 5/60例(8.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4/60例(6.7%)、発熱、血中ビリルビン増加、白血球数減少および血中アルカリホスファターゼ増加が各 2/60例(3.3%)であった。

また、副作用(因果関係が1~3)のうち最も発現率の高かった事象は下痢 23.3%(14/60例)であり、臨床検査値異常変動のうち発現率が最も高かった項目はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 15.0%(9/60例)であった。また、投与開始日から6日後までに最も多く発現した有害事象は下痢(18件)であった。

治験薬の減量・休薬を要した有害事象はなく、中止にいたった有害事象は発熱、血小板数減少、胸水および薬疹であった。このうち胸水は重篤な有害事象と判断されたが治験薬との因果関係は否定され、その他は副作用と判断された。

処置を要した有害事象のうち2件以上みられた事象は、下痢(10件)、便秘(4件)、不眠症(3件)、口内炎および湿疹(各2件)であり、副作用では下痢(7件)であった。

III. 考 察

本治験は、市中肺炎患者を対象に、TAZ/PIPCの1回 4.5 g 1日3回最長14日間投与による薬物動態、有効性、安全性および Time above MIC と有効性の関係を検討することを目的として計画、実施された。

本治験の主要評価項目である薬物動態の検討において、最終モデルにより算出した肺炎患者の PIPC および TAZ の PK パラメータ母集団平均値と、健康成人の PIPC および TAZ の PK パラメータ平均値を比較した結果は次のとおりであった。

肺炎患者における PIPC および TAZ の全身クリアランス(CL)の母集団平均値は 145.7 mL/min および 156.3 mL/min であり、健康成人の CL 平均値 198.9 mL/min および 194.8 mL/min と比較して低かった。肺炎患者における PIPC および TAZ の $t_{1/2}$ 母集団平均値は 1.06 hr および 1.07 hr であり、健康成人の $t_{1/2}$ 平均値 0.87 hr および 0.82 h と比較して長く、これは先の CL の低下に起因すると考えられた。なお、PIPC および TAZ の分布容積

(V)については肺炎患者の母集団平均値が13.4 Lおよび14.5 Lであり、健康成人の平均値12.4 Lおよび12.7 Lの1.08倍および1.14倍であった。さらに、肺炎患者又は健康成人の平均体重55.7 kg又は63.4 kgで体重補正したところ、1.23倍および1.30倍となった。PIPCおよびTAZのAUCinfでは、肺炎患者の母集団平均値が457.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および53.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、健康成人の平均値347.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および44.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の1.32倍および1.21倍であり、これは先のCLの低下に起因すると考えられた。しかしながら、PIPCおよびTAZのCmaxでは、肺炎患者の母集団平均値は166.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および19.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、健康成人の平均値293.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および35.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の0.57倍および0.54倍であった。

Vについては、健康成人と比較して肺炎患者が大きな値を示すという報告があり¹³⁾、本試験においても同様の結果が示されたと考えられる。また、健康成人に比較して肺炎患者でCmaxが低値を示した理由としては、肺炎患者のほうがより大きなVを示すことによるものであると考えられる。

臨床効果では、PPSの投与3日後の有効率は11.6% (5/43例)、投与終了時又は中止時の有効率は86.0% (37/43例)、投与終了7日後の改善率は81.4% (35/43例)であった。

細菌学的効果および菌の消長では、PPSの投与3日後、投与終了時又は中止時および投与終了7日後における消失率ならびに菌消失率が、100% (23/23例)、100% (23/23例)および91.3% (21/23例)、ならびに100% (25/25株)、100% (25/25株)および92.0% (23/25株)であり、TAZ/PIPCの4.5 g 1日3回投与は、市中肺炎患者に対して優れた臨床効果と細菌学的効果を示すことが明らかとなった。

血漿中PIPC濃度に関する%Time above MICと臨床効果、ならびに細菌学的効果の関係については次のとおりであった。

*S. pneumoniae*が検出された12例のうち、臨床効果が「有効」であったのは10例、「無効」であったのは2例であり、12例全例で細菌学的効果は「消失」、%Time above MICは50%以上であった。*H. influenzae*が検出された9例では、全例で臨床効果は「有効」、細菌学的効果は「消失」であり、8例の%Time above MICは50%以上であった。*M. (B) catarrhalis*が検出された3例では、全例で臨床効果は「有効」、細菌学的効果は「消失」であり、%Time above MICは50%以上であった。

ペニシリン系抗菌薬の臨床効果は%Time above MICに相関し、これが30%以上を示す場合には臨床効果が期待できることが報告されている^{7,8)}。そこで、肺炎患者におけるPPK解析結果から、種々の用法用量およびMIC値での%Time above MICを算出したところ、1日の投

薬回数が増加するにつれて、それぞれのMIC値における%Time above MICも増加した。Ccr値が120 mL/minである肺炎患者に1回2.25 g、1日2回投与した場合、%Time above MICが30%を超えるMIC値は8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、1回4.5 g、1日3回および4回投与した場合には%Time above MICが30%を超えるMIC値は32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。1回4.5 g、1日3回および4回投与では、本試験で原因菌として検出された肺炎球菌やインフルエンザ菌などの主要な呼吸器感染原因菌はもとより、本試験では検出されなかった緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌のMIC₉₀ (呼吸器材料由来株で64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)¹⁴⁾をカバーしていることから、これらを原因菌とする重症・難治性肺炎に対しても臨床効果が期待できることが示唆された。

以上のことから、肺炎治療におけるTAZ/PIPCの用法用量は、PK-PDの観点から1回4.5 g、1日3回および4回投与が妥当であると考えられた。

試験薬を投与された全60例において死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は1例1件(胸水)のみ認められたが、試験薬との因果関係は否定され、適切な処置により回復した。副作用は24例54件発現し、2例以上に発現した副作用は下痢14/60例(23.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加7/60例(11.7%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加5/60例(8.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4/60例(6.7%)、発熱、血中ビリルビン増加、白血球数減少および血中アルカリホスファターゼ増加が各2/60例(3.3%)であり、その程度はほとんどが軽度であった。発現した副作用は、海外および国内で実施された試験ならびに国内での1:4配合製剤および海外での使用経験から予測できる範囲であり、本試験で市中肺炎患者に対するTAZ/PIPCの1回4.5 g 1日3回投与の忍容性が確認されたものと考えられた。

謝辞

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

医療法人社団土田病院 北川一彦、独立行政法人国立病院機構道北病院 山崎泰宏、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 安場広高、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、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 福田耕一、早良病院 梅野守男、国家公務員共済組合連合会新小倉病院 前田基、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, 長崎大学医学部・歯学部附属病院 泉川公一, 健康保険諫早総合病院 井上祐一, 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沖縄病院 仲本敦, 特定医療法人敬愛会中頭病院 新里敬

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 Chemotherapy 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) Ambrose P G, Bhavnani S M, Jones R N: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1643-6
- 8) Drusano G L, Craig W A: Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9(Suppl 3): 38-44
- 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) 斎藤 厚, 三本文雄, 大泉耕太郎, 力富直人, 渡辺彰, 古賀宏延, 他: 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 (1997 年)。呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 11) Montgomery K, Raymundo L Jr, Drew W L: Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. J Clin Microbiol 1979; 9: 205-7
- 12) Boeckmann A J, Beal S L, Shiner L B: NM-TRAN Guide- Chapter III Control Records B.14. ESTIMATION Record: InNONMEM Project Group. University of California at San Francisco, 1992; 35-7
- 13) Tanigawa Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3754-62
- 14) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multi-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother 2005; 11: 64-70

Clinical pharmacological study of tazobactam/piperacillin in patients with community-acquired pneumonia

Akira Watanabe¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Yoshihito Niki³⁾,
Atsushi Saito⁴⁾, Shigeru Kohno⁵⁾ and Kohya Shiba⁶⁾

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

⁴⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

⁵⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Second Department of Internal Medicine)

⁶⁾ Jikei University School of Medicine

A clinical pharmacological study of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a β -lactamase inhibitor combined with penicillin antibiotic, was conducted on patients with community-acquired pneumonia, together with population pharmacokinetics (PPK) and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) analysis. Results confirmed TAZ/PIPC dosage propriety for this group of patients.

1. PPK analysis: Patients with pneumonia were compared to healthy adult volunteers for PIPC and TAZ PK parameters. Systemic clearance was lower and the half-life ($t_{1/2}$) was longer in those with pneumonia than in healthy volunteers. The steady-state volume of distribution (V) of TAZ in patients with pneumonia was 1.23 times and of PIPC 1.30 times as large as those in healthy adult volunteers. C_{\max} in blood was lower in patients with pneumonia.

2. Clinical effect: Response three days after treatment was 11.6% (5/43 patients) and time to completion/discontinuation of treatment was 86.0% (37/43 patients). Improvement seven days after completion of treatment was 81.4% (35/43 patients).

3. PK-PD analysis: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* were detected in 24 patients, and all cases were judged to have "disappeared." Calculated time above MIC (%) was 100% in all cases but one (94.6%). When TAZ/PIPC was administered three times a day (4.5 g \times 3) or four times a day (4.5 g \times 4) to patients with pneumonia whose Ccr was 120 mL/min, MIC allowing time above MIC (%) exceeding 30% were 32 μ g/mL and 64 μ g/mL.

4. Safety: Drug-related adverse events numbering 54 were recognized in 24 patients, i.e., an incidence of 40.0%. Of laboratory test abnormalities, 32 adverse events recognized in 16 patients were regarded as drug-related i.e., an incidence of 26.7%.

Given these results, the appropriate TAZ/PIPC dosage adopted for treatment of community-acquired pneumonia is three times daily at 4.5 g.