

## 【原著・臨床】

敗血症および感染性心内膜炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin  
(配合比 1:8 製剤) の第 III 相試験柴 孝也<sup>1)</sup>・石原 哲<sup>2)</sup>・河合 伸<sup>3)</sup>・三嶋 廣繁<sup>4)</sup>・横山 隆<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 東京慈恵会医科大学\*<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> 杏林大学医学部総合医療学感染症科<sup>4)</sup> 愛知医科大学大学院感染制御学<sup>5)</sup> 広島市医師会運営安芸市民病院

(平成 21 年 7 月 1 日受付・平成 21 年 11 月 2 日受理)

敗血症および感染性心内膜炎を対象に  $\beta$ -ラクタマーゼ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 3 回投与し、有効性および安全性を評価した。

投与終了時または中止時の有効率は 95.2% (20/21 例) であった。敗血症患者の有効率は 95.0% (19/20 例)、感染性心内膜炎患者 1 例の臨床効果は著効であった。血液培養陽性患者は 7 例であり、有効率は 100% (7/7 例) であった。また、 $\beta$ -lactamase 産生菌検出患者は 3 例であり、すべて有効以上の臨床効果が得られた。

副作用は 23 例中 17 例の患者に 48 件発現し、発現率は 73.9% (17/23 例) であった。主な副作用は、随伴症状では下痢 30.4% (7/23 例)、臨床検査値異常変動では  $\gamma$ -GTP 増加 30.4% (7/23 例)、AST 増加 21.7% (5/23 例)、好酸球数増加 21.7% (5/23 例) および ALT 増加 17.4% (4/23 例) であった。

以上の成績より、敗血症および感染性心内膜炎に対して、TAZ/PIPC (1:8) 4.5 g 1 日 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, sepsis, infective endocarditis, clinical trial

Tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1:8)] は、富山化学工業株式会で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で開発された  $\beta$ -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 の配合剤は 1992 年から現在までに世界 94 カ国以上で承認されており、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、皮膚感染症等に対して常用されている。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>」の販売名で常用されていたが、その適応症は、 $\beta$ -lactamase 産生の PIPC 耐性菌による敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎であり、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、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、海外と同じ TAZ/PIPC

(1:8) の開発が国内でも計画された。

本治験では、敗血症および感染性心内膜炎を対象に TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5 g (TAZ 0.5 g/PIPC 4.0 g)、1 日 3 回投与することによる本薬の有効性および安全性を評価することとした。

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

2006 年 1 月から 8 月までに本治験に参加した 22 医療機関を受診し、治験担当医師によって敗血症または感染性心内膜炎と診断された入院患者を対象とした。

年齢は 20 歳以上とし、性別は不問とし、血液からの検査材料より原因菌が分離された、または分離される可能性のある患者を対象とした。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) に疾患ごとに以下の基準を満たす患者を対象とした。

\*東京都港区西新橋 3-25-8

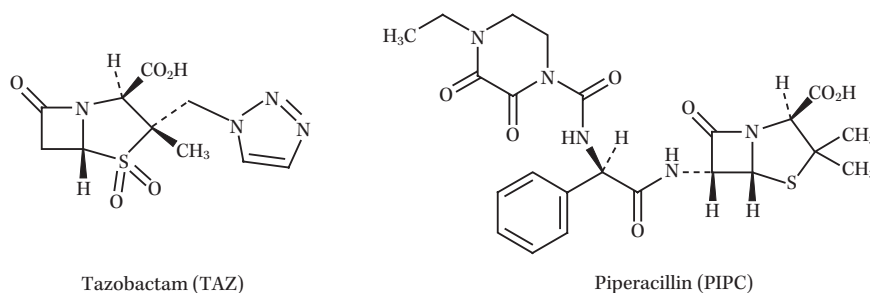


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

### 1) 敗血症

以下の全身反応のうち2つ以上を満たす Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)<sup>1)</sup>の概念に準じた患者

- ①体温 $>38^{\circ}\text{C}$  または $<36^{\circ}\text{C}$
- ②脈拍 $>90$  回/分
- ③呼吸数 $>20$  回/分あるいは $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- ④白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ , あるいは桿状核球 $>10\%$

### 2) 感染性心内膜炎

以下の基準を満たす患者

- ①体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- ②心エコーにより疣贅が認められる患者

また、有効性および安全性評価への影響を考慮して、敗血症性ショック等の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、本感染に対してすでに TAZ/PIPC 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、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たい患者、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カ月間に治験に参加した患者は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、患者に試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を文書同意で得た。なお、緊急状況下において、本人の同意を得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に同意を得た。

### 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 4.5 g

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等の補液(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

投与期間は原則として21日間とした。ただし、症状の推移により治験担当医師の判断で適宜投与期間を定めることを可能とした。なお、少なくとも3日間(7回)は投与することとしたが、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、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

患者の利益性を考慮し、やむをえず使用する場合を除き、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤(G-CSF等)、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬は治験薬投与開始後から投与終了時または中止時の観察・検査時まで、新たに併用することを避けることとした。

#### 3) 併用注意薬

抗凝固薬(ワルファリン等)、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、感染症診断名およびその重症度、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、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、本感染エ

Table 1. Criteria for sepsis

	Criteria
Excellent	Pyrexia has improved after three days of therapy and increased WBC has improved at the end of therapy.
Good	Pyrexia and increased WBC have improved at the end of therapy.
Poor	Pyrexia and increased WBC have not improved or have worsened at the end of therapy.

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) 臨床症状および検査所見の観察

治験薬投与前および投与終了時または中止時まで可能な限り毎日, 体温を測定し, 治験薬投与前, 投与 3 日後, 投与 7 日後, 投与 14 日後および投与終了時または中止時に脈拍, 呼吸数, 白血球数, 白血球分画, CRP 等の臨床症状および検査所見を観察した。また, 感染性心内膜炎の場合には, 治験薬投与前に心エコーによる疣贅の確認を行った。

## 3) 一般細菌学的検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時に細菌学的検査のための血液を採取し, 細菌学的検査(細菌の分離, 同定, 菌数測定)を原則として治験実施医療機関で実施した。

各治験実施医療機関にて分離された推定原因菌および投与後出現菌を集中検査機関の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)へ送付し, 菌種の再同定を行い, 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。

## 4) 臨床検査

治験薬投与前, 投与 7 日後, 投与 14 日後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, 白血球分画, 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, ウロビリノゲン, 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。

## 5) 有害事象の調査

本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, 治

Table 2. Criteria for infective endocarditis

	Criteria
Excellent	All symptoms and findings including pyrexia have improved clearly at the end of therapy.
Good	All symptoms and findings have improved at the end of therapy.
Poor	All symptoms and findings have not improved or have worsened at the end of therapy.

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), 症状または病気を有害事象とした。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予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

## 7. 評価

### 1) 臨床効果

#### (1) 敗血症に対する臨床効果の判定

投与終了時または中止時の臨床効果を臨床症状, 検査所見などの推移から「敗血症における改善度の指標」(Table 1)を参考に, 「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階で判定した。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。

#### (2) 感染性心内膜炎に対する臨床効果の判定

投与終了時または中止時の臨床効果を臨床症状, 検査所見などの推移から「感染性心内膜炎における改善度の指標」(Table 2)を参考に, 「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階で判定した。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。

### 2) 細菌学的効果

投与終了時または中止時の細菌学的効果の判定を「細菌学的効果の判定基準」<sup>5)</sup>に従い, 「消失」, 「減少または一部消失」, 「存続」の3段階で判定した。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。また, 投与後出現菌が認められた場合には, 「菌交代現象」あるいは「菌交代症」に判定した。

### 3) 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固定した。

## 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治験薬が3日間(7回)以上投与されていないもの
- ⑥投与終了時または中止時の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23例すべてにTAZ/PIPC(1:8)が投与された。FASは全23例から対象外疾患1例を除外した22例、PPSはFASから非感受性原因菌MRSA1例を除外した21例であった。安全性解析対象集団は全23例であった。

## 2. 患者背景

PPS21例の患者背景因子を示した(Table 3)。年齢の平均±標準偏差は68.9±14.7歳、中央値は70.0歳であり、65歳以上の高齢者が81.0%(17/21例)を占めた。敗血症が20例、感染性心内膜炎が1例で、感染症重症度は中等症が76.2%(16/21例)、重症が23.8%(5/21例)であった。21例すべてが基礎疾患・合併症を有し、感染症に及ぼす影響の程度は中等症が23.8%(5/21例)、重症が76.2%(16/21例)であった。血液培養陽性患者7例中3例はβ-lactamase産生菌を原因菌とする患者であった。

## 3. 有効性

## 1) 臨床効果

PPS21例の患者ごとのデータをTable 4に示した。

投与終了時または中止時における臨床効果は著効10例、有効10例、無効1例であり、有効率は95.2%(20/21例)、その95%信頼区間は76.2~99.9%であった。敗血症患者の有効率は95.0%(19/20例)、その95%信頼区間は75.1~99.9%であった。感染性心内膜炎患者1例の臨床効果は著効であった(Table 5)。

PPS21例のうち、血液培養陽性患者は7例(敗血症患者6例、感染性心内膜炎患者1例)であり、臨床効果は著効4例、有効3例、有効率は100%(7/7例)、その95%

Table 3. Patient profiles

Classification	Parameter	PPS N = 21
Gender	Male	15 (71.4)
	Female	6 (28.6)
Age (yr)	< 65	4 (19.0)
	≥ 65	17 (81.0)
Weight (kg)	< 50	8 (38.1)
	≥ 50 - < 70	11 (52.4)
	≥ 70	2 (9.5)
Diagnosis	Sepsis	20 (95.2)
	Infective endocarditis	1 (4.8)
Severity of infection	Mild	0 (0)
	Moderate	16 (76.2)
	Severe	5 (23.8)
Underlying disease and/or complication	No	0 (0)
	Yes	21 (100)
Chemotherapy just before treatment	No	18 (85.7)
	Yes	3 (14.3)
Concomitant drug	No	2 (9.5)
	Yes	19 (90.5)
Maximum body temperature (°C)	< 36	0 (0)
	≥ 36 - ≤ 38	2 (9.5)
	> 38	19 (90.5)
Pulse (/min)	≤ 90	2 (9.5)
	> 90	19 (90.5)
Aspiration (/min)	≤ 20	6 (28.6)
	> 20	15 (71.4)
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> )	< 4,000	0 (0)
	≥ 4,000 - ≤ 12,000	9 (42.9)
	> 12,000	12 (57.1)
Vegetation	No	0 (0/1)
	Yes	1 (1/1)
β-lactamase positive pathogens	No	18 (85.7)
	Yes	3 (14.3)

信頼区間は59.0~100%であった(Table 6)。この7例はいずれも単独菌感染で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌が各3例、嫌気性菌が1例から検出された。また、3例でβ-lactamase産生菌が検出された。

背景因子別では、65歳以上の患者および基礎疾患に糖尿病を有する患者に対して、それぞれ100%(17/17例)および100%(7/7例)の有効率であった(Table 7)。

## 2) 細菌学的効果

原因菌として7例から7株が検出され、全株消失した(Table 8)。

7株の内訳は、グラム陽性菌では*Streptococcus agalactiae*, *Gemella morbillorum*, *Streptococcus pneumoniae*が各1株で計3株、グラム陰性菌では*Escherichia coli*2株、*Proteus vulgaris*1株で計3株、嫌気性菌ではグラム陽性嫌気



Table 4. Clinical results of TAZ/PIPC (1:8) in treatment of sepsis and endocarditis

No.	Diagnosis/Severity	Symptom/Findings					
	Gender/Age/Weight						
	Treatment (days)/Total dose (g)	Clinical Efficacy Pathogen Bacteriological Efficacy					
	Chemotherapy just before treatment/ Concomitant drug/Concomitant therapy						
	Underlying disease and/or complication						
1	Sepsis/Moderate	Time	BT * (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/80 yr/36 kg	Pre	38.0	13,600	103	36	
	10 days/135 g	Day 3	38.1	15,500	90	27	
	Yes/Yes/Yes	Day 7	37.2	12,500	96	22	
	Gastric ulcer/mild Small cell lung cancer/mild COPD/mild Pneumonia/moderate	EOT **	36.8	12,100	90	28	
		Clinical Efficacy		Good			
		Pathogen		No			
		Bacteriological Efficacy		Not determined			
2	Sepsis/Moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/72 yr/53 kg	Pre	39.3	18,500	128	35	
	10 days /121.5 g	Day 3	37.2	8,100	74	18	
	No/Yes/Yes	Day 7	37.0	7,700	64	20	
	Emphysema/mild Constipation /mild Pyelonephritis/severe	EOT	36.9	4,600	64	17	
		Clinical Efficacy		Excellent			
		Pathogen		Gram-positive anaerobic coccus			
		Bacteriological Efficacy		Eradicated			
3	Sepsis/Moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/70 yr/60.6 kg	Pre	38.8	8,350	63	28	
	5 days /54 g	Day 3	37.1	4,850	52	16	
	No/Yes/No	Day 7	—	—	—	—	
	Keratoconjunctivitis sicca/mild Hyperuricemia/mild Hepatitis C/mild Chronic gastritis/mild Post Fundal hemorrhage/mild Insomnia/mild Renal stone/moderate Prostatic hyperplasia/moderate Neurogenic bladder/moderate Pyelonephritis/moderate	EOT	37.2	3,910	45	19	
		Clinical Efficacy		Excellent			
		Pathogen		No			
		Bacteriological Efficacy		Not determined			
4	Sepsis/Moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/69 yr/45.7 kg	Pre	39.0	13,100	100	20	
	8 days /94.5 g	Day 3	37.9	7,500	84	18	
	No/Yes/Yes	Day 7	37.1	7,600	76	18	
	Bladder cancer/mild Metastases to skull/mild Hypertension/mild Diabetic retinopathy/mild Abducent nerve paralysis/mild Diabetes mellitus/moderate Pyelonephritis/severe	EOT	37.1	7,600	76	18	
		Clinical Efficacy		Good			
		Pathogen		<i>S. agalactiae</i>			
		Bacteriological Efficacy		Eradicated			

(Continued)

Table 4. (Continued)

No.	Diagnosis/Severity	Symptom/Findings					
	Gender/Age/Weight						
	Treatment (days)/Total dose (g)	Clinical Efficacy Pathogen Bacteriological Efficacy					
	Chemotherapy just before treatment/ Concomitant drug/Concomitant therapy						
	Underlying disease and/or complication						
5	Sepsis/Moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Female/77 yr/69 kg	Pre	39.6	19,600	102	24	
	8 days/94.5 g	Day 3	36.9	11,900	71	20	
	No/Yes/Yes	Day 7	37.2	12,300	72	18	
	Osteoporosis/mild Cataract/mild Diabetes mellitus/moderate Acute pyelonephritis/severe	EOT	37.2	12,300	72	18	
		Clinical Efficacy		Excellent			
		Pathogen		<i>E. coli</i>			
		Bacteriological Efficacy		Eradicated			
6	Sepsis/Severe	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/66 yr/80 kg	Pre	39.1	28,600	134	30	
	10 days/121.5 g	Day 3	37.2	10,400	83	26	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.8	10,300	72	20	
	Ossification of posterior longitudinal ligament/mild Calculus ureteric/moderate Diabetes mellitus/moderate Pressure sore/moderate Pyelonephritis/severe	EOT	36.5	7,700	72	24	
		Clinical Efficacy		Good			
		Pathogen		<i>E. coli</i>			
		Bacteriological Efficacy		Eradicated			
7	Sepsis/Severe	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/80 yr/47 kg	Pre	38.3	11,500	113	24	
	7 days/81 g	Day 3	36.8	14,700	96	16	
	No/No/Yes	Day 7	36.9	4,500	62	17	
	Suspected prostate cancer/mild Prostatic hyperplasia/mild Lumbago/mild Urinary retention/mild Neurogenic bladder/mild Diabetes mellitus/moderate Acute prostatitis/severe	EOT	36.9	4,500	62	17	
		Clinical Efficacy		Excellent			
		Pathogen		No			
		Bacteriological Efficacy		Not determined			
8	Sepsis/Severe	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Female/80 yr/52 kg	Pre	39.4	16,400	103	28	
	10 days/117 g	Day 3	38.5	12,700	72	20	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.3	8,100	78	17	
	Pyelonephritis/mild Hematuria/mild Bruise/mild Dermatitis allergic/mild Postcerebral infarction/mild Constipation/mild Hypertension/mild Chronic gastritis/mild Lumbago/mild Insomnia/mild Pancreatitis/moderate Hyperlipidemia/moderate Acute cholecystitis/severe Cholelithiasis/severe	EOT	37.1	8,900	78	18	
		Clinical Efficacy		Good			
		Pathogen		No			
		Bacteriological Efficacy		Not determined			

(Continued)

Table 4. (Continued)

No.	Diagnosis/Severity	Symptom/Findings					
	Gender/Age/Weight						
	Treatment (days)/Total dose (g)	Clinical Efficacy Pathogen Bacteriological Efficacy					
	Chemotherapy just before treatment/ Concomitant drug/Concomitant therapy						
Underlying disease and/or complication							
9	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/46 yr/64 kg	Pre	38.3	18,900	109	13	
	7 days/76.5 g	Day 3	36.7	17,000	86	16	
	No/No/Yes	Day 7	36.9	8,800	79	18	
	Suspected Parotitis/mild Hematuria/mild Periodontitis/moderate Epididymitis/severe	EOT	36.9	8,800	79	18	
		Clinical Efficacy	Excellent				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
10	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/68 yr/63 kg	Pre	38.3	11,200	102	20	
	11 days/135 g	Day 3	38.5	10,000	76	22	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.7	11,100	84	24	
	Prostatic hyperplasia/mild Chronic prostatitis/mild Cerebral infarction/mild Insomnia/mild Diabetes mellitus/moderate Prostatitis/severe	EOT	36.6	8,900	70	18	
		Clinical Efficacy	Good				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
11	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/39 yr/69 kg	Pre	39.2	11,100	126	20	
	7 days/81 g	Day 3	39.3	9,000	98	16	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.7	4,200	78	16	
	Lumbago/mild Epididymitis/severe	EOT	36.7	4,200	78	16	
		Clinical Efficacy	Excellent				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
12	Sepsis/severe	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/82 yr/56 kg	Pre	38.2	16,600	110	26	
	11 days/139.5 g	Day 3	36.7	12,700	60	12	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.8	7,500	72	22	
	Prostatic hyperplasia/mild Hypertension/mild Hyperlipidemia/mild Constipation/mild Chronic bronchitis/mild Gonarthrosis/mild Prostate cancer/mild Transient cerebral ischemia/mild Hydronephrosis/moderate Diabetes mellitus/moderate Calculus ureteric/moderate Pyelonephritis/severe	EOT	36.8	5,100	76	21	
		Clinical Efficacy	Good				
		Pathogen	<i>P. vulgaris</i>				
		Bacteriological Efficacy	Eradicated				

(Continued)

Table 4. (Continued)

No.	Diagnosis/Severity	Symptom/Findings				
	Gender/Age/Weight					
	Treatment (days)/Total dose (g)	Clinical Efficacy				
	Chemotherapy just before treatment/ Concomitant drug/Concomitant therapy	Pathogen				
Underlying disease and/or complication	Bacteriological Efficacy					
13	Infective endocarditis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)
	Male/67 yr/74.9 kg	Pre	38.0	10,000	82	32
	29 days/387 g	Day 3	36.3	6,000	73	24
	Yes/Yes/No	Day 7	36.7	7,800	71	24
	Neck pain/mild	EOT	36.5	6,100	86	24
	Insomnia/mild	Clinical Efficacy		Excellent		
	Constipation/mild	Pathogen		<i>G. morbillorum</i>		
	Headache/mild	Bacteriological Efficacy		Eradicated		
	Diabetes mellitus/moderate					
Mitral valve incompetence/severe						
14	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)
	Male/77 yr/62 kg	Pre	39.4	18,500	93	24
	8 days/94.5 g	Day 3	38.8	12,200	81	22
	No/Yes/Yes	Day 7	36.3	7,000	79	18
	Bronchial asthma/mild	EOT	36.3	7,000	79	18
	Prostatitis/severe	Clinical Efficacy		Good		
	Epididymitis/severe	Pathogen		No		
Bacteriological Efficacy		Not determined				
15	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)
	Male/76 yr/43.7 kg	Pre	38.5	7,500	133	28
	11 days/135 g	Day 3	37.9	6,800	97	28
	No/Yes/Yes	Day 7	37.3	6,900	88	30
	Lung cancer/moderate	EOT	36.7	5,100	80	24
	Obstructive pneumonia/severe	Clinical Efficacy		Good		
	Pathogen		No			
Bacteriological Efficacy		Not determined				
16	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)
	Female/67 yr/49.7 kg	Pre	39.1	15,700	108	18
	8 days/94.5 g	Day 3	36.8	7,200	73	18
	No/Yes/Yes	Day 7	36.0	6,900	82	20
	Rheumatoid arthritis/mild	EOT	36.0	6,900	82	20
	Pneumonia/severe	Clinical Efficacy		Excellent		
	Pathogen		<i>S. pneumoniae</i>			
Bacteriological Efficacy		Eradicated				
17	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)
	Female/32 yr/47 kg	Pre	40.0	10,300	121	28
	6 days/72 g	Day 3	39.0	8,500	108	26
	Yes/Yes/Yes	Day 7	—	—	—	—
	Behcet's disease/mild	EOT	38.8	9,500	90	23
	Insomnia/mild	Clinical Efficacy		Poor		
	Acute pyelonephritis/severe	Pathogen		No		
Calculus ureteric/severe	Bacteriological Efficacy		Not determined			

(Continued)



Table 4. (Continued)

No.	Diagnosis/Severity	Symptom/Findings					
	Gender/Age/Weight						
	Treatment (days)/Total dose (g)	Clinical Efficacy Pathogen Bacteriological Efficacy					
	Chemotherapy just before treatment/ Concomitant drug/Concomitant therapy						
	Underlying disease and/or complication						
18	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Female/84 yr/55 kg	Pre	39.4	11,500	130	30	
	7 days/76.5 g	Day 3	37.7	11,200	91	20	
	No/Yes/Yes	Day 7	37.2	5,300	86	—	
	Paralysis/moderate Pyelonephritis/moderate	EOT	37.2	5,300	86	—	
		Clinical Efficacy	Excellent				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
19	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/69 yr/62.5 kg	Pre	38.1	12,500	96	18	
	8 days/103.5 g	Day 3	36.3	5,800	69	—	
	No/Yes/No	Day 7	36.0	7,000	63	—	
	Pyelonephritis/moderate Calculus ureteric/moderate Hydronephrosis/moderate	EOT	36.0	7,000	70	—	
		Clinical Efficacy	Excellent				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
20	Sepsis/moderate	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Male/89 yr/49 kg	Pre	39.4	19,600	113	26	
	15 days/184.5 g	Day 3	38.1	11,800	69	22	
	No/Yes/Yes	Day 7	36.6	7,000	70	22	
	Acute upper respiratory inflammation/mild Paralysis/mild Pressure sore/mild Pyelonephritis/moderate	EOT	37.0	6,800	65	23	
		Clinical Efficacy	Good				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				
21	Sepsis/severe	Time	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Heart (/min)	Respiration (/min)	
	Female/57 yr/46.6 kg	Pre	39.8	10,500	105	22	
	6 days/72 g	Day 3	37.5	5,200	74	20	
	No/Yes/No	Day 7	—	—	—	—	
	Acute pyelonephritis/severe	EOT	36.8	5,500	63	18	
		Clinical Efficacy	Good				
		Pathogen	No				
		Bacteriological Efficacy	Not determined				

\* BT: Maximum Body Temperature, \*\* EOT: End of Treatment

性球菌 1 株であった。 $\beta$ -lactamase 産生菌はグラム陰性菌の 3 株であった。なお、原因菌に対する本薬の MIC は、グラム陽性菌  $\leq 0.06 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、グラム陰性菌  $0.5 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ 、嫌気性菌  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  であった (Table 9)。

### 3) 体温および白血球数の経時的推移

体温は、治験薬投与前に 21 例の患者すべてが  $38^\circ\text{C}$  以上であったが、投与 3 日後までに 11 例の患者が、投与 7 日後までに 20 例の患者が  $37.5^\circ\text{C}$  以下になった (Fig. 2)。白血球数は、治験薬投与前に 19 例の患者が  $10,000/\text{mm}^3$

Table 5. Clinical efficacy

Diagnosis	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy * (%)	95% CI **
Sepsis	20	9	10	1	95.0	[75.1, 99.9]
Infective endocarditis	1	1	0	0	1/1	
Total	21	10	10	1	95.2	[76.2, 99.9]

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

\*\* CI: Confidence interval

Table 6. Clinical efficacy in patients with positive blood culture

Diagnosis	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy * (%)	95% CI **
Sepsis	6	3	3	0	100	[54.1, 100]
Infective endocarditis	1	1	0	0	1/1	
Total	7	4	3	0	100	[59.0, 100]

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

\*\* CI: Confidence interval

Table 7. Clinical efficacy classified by patient profiles

Classification	Parameter	Subjects	Excellent	Good	Poor	Efficacy * (%)
Gender	Male	15	7 **	8	0	100
	Female	6	3	2	1	83.3
Age (yr)	< 65	4	2	1	1	3/4
	≥ 65	17	8 **	9	0	100
Underlying disease and/or complication (Diabetes mellitus)	No	14	7	6	1	92.9
	Yes	7	3 **	4	0	100
Chemotherapy just before treatment	No	18	9	9	0	100
	Yes	3	1 **	1	1	2/3

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

\*\* Including 1 infective endocarditis patient

Table 8. Bacteriological efficacy

Causative organism	Strains	Eradication	Persistence	Unknown	Eradication * (%)
Gram-positive bacteria	3	3	0	0	3/3
<i>S. agalactiae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>G. morbillorum</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1	1	0	0	1/1
Gram-negative bacteria	3	3	0	0	3/3
<i>E. coli</i>	2	2	0	0	2/2
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	0	1/1
Anaerobic bacteria	1	1	0	0	1/1
Gram-positive anaerobic coccus	1	1	0	0	1/1
Total	7	7	0	0	100

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

以上であったが、そのうち 16 例の患者は投与終了時の検査までに 9,000/mm<sup>3</sup> 未満になった (Fig. 3)。

4) Non-SIRS 患者の割合  
 治験薬投与前に 20 例の敗血症患者すべてが SIRS の

Table 9. Relationship between MICs against causative organisms and bacterial eradication at the end of treatment

Causative Organism	No.	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													
		$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$	ND *	
Gram-positive bacteria	3	1/1		1/1		1/1									
<i>S. agalactiae</i>	1			1/1											
<i>G. morbillorum</i>	1					1/1									
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1	1/1													
Gram-negative bacteria	3				1/1	1/1	1/1								
<i>E. coli</i>	2					1/1	1/1								
<i>P. vulgaris</i>	1				1/1										
Anaerobic bacteria	1	1/1													
Gram-positive anaerobic coccus	1	1/1													
Total	7	2/2		1/1	1/1	2/2	1/1								
Eradication ** (%)		2/2		1/1	1/1	2/2	1/1								

\* ND: Not determined

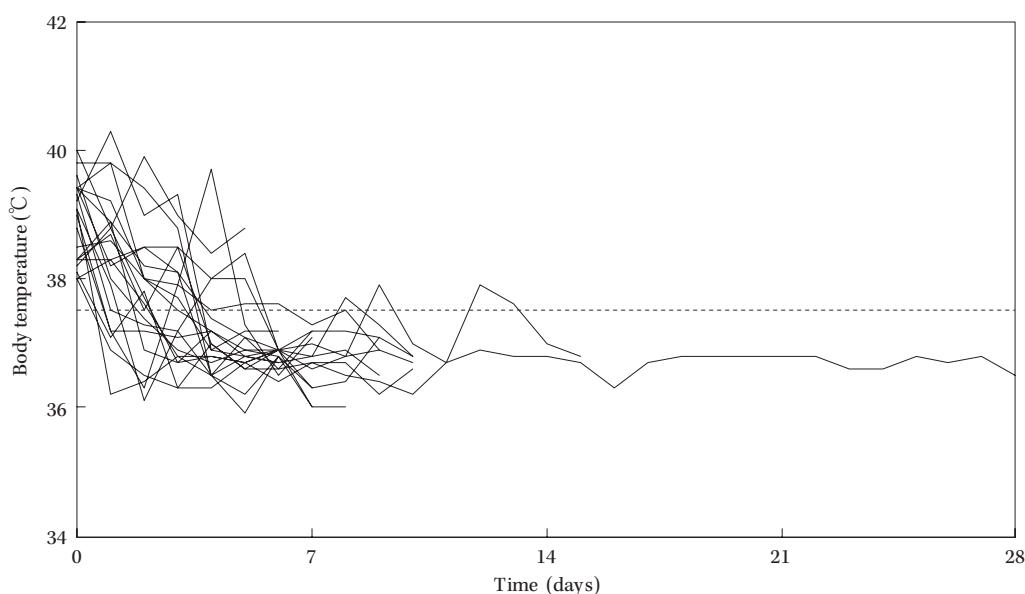
\*\* Eradication (%) = "Eradication" / "Eradication and Persistence"  $\times$  100

Fig. 2. Body temperature.

基準に該当していたが、投与3日後には9例、投与終了時または中止時には3例に減少し、Non-SIRS患者の割合が高くなった (Table 10)。

#### 4. 安全性

安全性解析対象集団23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。有害事象の発現により治験薬投与を中止した患者は、高度の下痢、高度のALP増加および $\gamma$ -GTP増加、軽度の発疹の発現による3例であった。

有害事象は23例の患者すべてに92件発現した。有害事象のうち、臨床検査値異常変動は16例に60件発現し、発現率は69.6% (16/23例)であった。なお、有害事象の程度は高度5件、中等度4件、軽度83件と軽度が多かつ

た。

副作用は23例中17例に48件発現し、発現率は73.9% (17/23例)であった。そのうち、臨床検査値異常は12例に35件発現し、発現率は52.2% (12/23例)であった。主な副作用は、随伴症状では下痢30.4% (7/23例)、臨床検査値異常では $\gamma$ -GTP増加30.4% (7/23例)、AST増加21.7% (5/23例)、好酸球数増加21.7% (5/23例)およびALT増加17.4% (4/23例)であった (Table 11)。

### III. 考 察

抗菌薬使用のガイドライン<sup>6)</sup>では、敗血症の原因菌は感染源によって異なるため、原因菌がわからない場合には、発症場所 (市中感染または院内感染)、感染巣の部位および基礎疾患を考慮したうえで抗菌薬を選択することを推

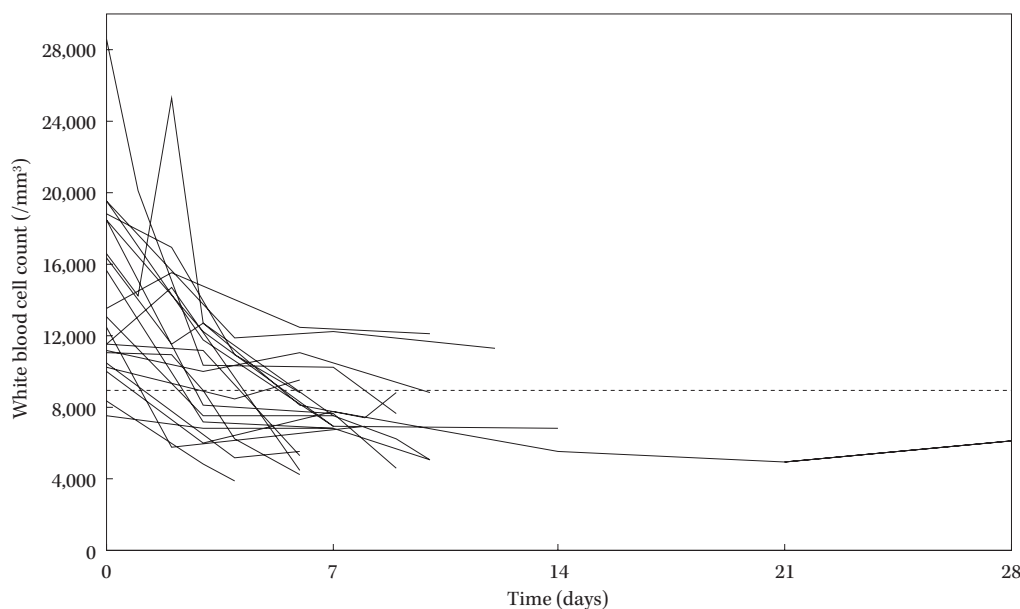


Fig. 3. White blood cell count.

Table 10. Non-SIRS patients

Subjects	Day 3		Day 7		Day 14		End of Treatment	
	SIRS *	Non-SIRS **	SIRS	Non-SIRS	SIRS	Non-SIRS	SIRS	Non-SIRS
20	9	11	2	15	0	1	3	17
	55.0% ***		88.2		1/1		85.0	

\* Eligible for SIRS criteria, \*\* Not eligible for SIRS criteria

\*\*\* Rate (%) = Non-SIRS / (SIRS + Non-SIRS) × 100

奨している。また、その際に重要なことは原因菌の培養結果が判明するまではグラム陽性菌とグラム陰性菌に有効な広域スペクトルの抗菌薬を最大用量で投与するとしている。TAZとPIPCの配合剤はこのガイドラインのなかで推奨薬の一つとされているが、一方でTAZ/PIPC(1:4)の投与量では絶対的に少ないと指摘している。このような指摘をふまえ、敗血症および感染性心内膜炎に対する治療薬として、TAZ/PIPC(1:4)を上回る投与量でのTAZ/PIPC(1:8)の開発が計画された。

本治験は、TAZ/PIPC(1:8)の1回4.5g、1日3回投与による敗血症および感染性心内膜炎に対する有効性および安全性を評価するために実施した。評価可能症例として敗血症患者20例、感染性心内膜炎患者1例の計21例が集積され、敗血症患者6例、感染性心内膜炎患者1例の計7例が血液培養陽性例であった。この7例はいずれも単独菌感染で、グラム陽性菌では*S. agalactiae*、*G. morbillorum*、*S. pneumoniae*が各1株で計3株、グラム陰性菌では*E. coli* 2株、*P. vulgaris* 1株で計3株、嫌気性菌ではグラム陽性嫌気性球菌1株が原因菌として検出され、グラム陰性菌3株がβ-lactamase産生菌であった。

投与終了時または中止時の有効率は95.2%(20/21例)で、敗血症患者の有効率は95.0%(19/20例)、感染性心

内膜炎患者1例の臨床効果は著効であった。血液培養陽性患者7例の有効率は100%(7/7例)で、原因菌の菌消失率は100%(7/7株)であった。無効例1例は、基礎疾患に重症の急性腎盂腎炎および尿管結石症を有しており、注射用セフェム系抗生物質に無効であったため、本治験に組み入れられた中等症の敗血症患者であった。本症例には本薬が6日間投与されたが、解熱しなかったため投与が中止され、その後は注射用カルバペネム系抗生物質の投与で改善傾向が認められた。なお、治験薬投与前の血液培養で原因菌は検出されなかった。

一般に、敗血症の危険因子として高齢、糖尿病等があげられる。本治験では、敗血症患者20例中16例が65歳以上、そのうち11例は70歳以上であり高齢者が多く組み入れられたが、65歳以上の高齢者に対する臨床効果はいずれも有効以上であった。また、20例中6例が糖尿病を有する患者であったが、感染症重症度が中等症(3例)または重症(3例)にもかかわらず、臨床効果はいずれも有効以上であった。

敗血症の感染源は、呼吸器感染症50%、腹腔内感染症20%、尿路感染症10%の順に多いとされている<sup>7)</sup>。本治験では、基礎疾患・合併症として腎盂腎炎を有する患者が12例、前立腺炎または精巣上体炎を有する患者が5

Table 11. Incidence of 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	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Tinea infection	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Nervous system disorders	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Convulsion	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Gastrointestinal disorders	23	21	14	60.9	17	12	52.2	10	7	30.4
Constipation	23	3	2	8.7	1	1	4.3			
Diarrhea	23	9	9	39.1	9	9	39.1	7	7	30.4
Abdominal discomfort	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Abnormal feces	23	2	2	8.7	2	2	8.7			
Nausea	23	2	2	8.7	2	2	8.7	1	1	4.3
Vomiting	23	2	2	8.7	1	1	4.3	1	1	4.3
Stomatitis	23	1	1	4.3						
Chapped lips	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Skin and subcutaneous tissue disorder congenital	23	4	3	13.0	4	3	13.0	2	2	8.7
Eczema	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Erythemas	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Pruritus	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Rash	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Renal and urinary disorders	23	2	1	4.3						
Dysuria	23	2	1	4.3						
General disorders and administration site conditions	23	3	3	13.0	3	3	13.0	1	1	4.3
Infusion site erythema	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Oedema peripheral	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Thirst	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Investigation	23	60	16	69.6	52	15	65.2	35	12	52.2
Blood creatine phosphokinase increased	23	2	2	8.7	2	2	8.7	1	1	4.3
Blood lactate dehydrogenase increased	23	2	2	8.7	2	2	8.7	2	2	8.7
Blood alkaline phosphatase increased	23	4	4	17.4	4	4	17.4	3	3	13.0
Eosinophil count increased	23	5	5	21.7	5	5	21.7	5	5	21.7
Hematocrit decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Hemoglobin decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Monocyte count decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Monocyte count increased	23	3	3	13.0	3	3	13.0	2	2	8.7
Red blood cell count decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3	1	1	4.3
Metamyelocyte count increased	22	1	1	4.5	1	1	4.5			
Band neutrophil count decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Lymphocyte morphology abnormal	22	1	1	4.5	1	1	4.5			
ALT increased	23	6	6	26.1	5	5	21.7	4	4	17.4
AST increased	23	6	6	26.1	6	6	26.1	5	5	21.7
Bilirubin conjugated increased	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
Blood bilirubin increased	23	1	1	4.3	1	1	4.3			
γ-GTP increased	23	10	10	43.5	9	9	39.1	7	7	30.4
Urobilin urine present	23	2	2	8.7	2	2	8.7			
Blood creatinine increased	23	1	1	4.3						
Glucose urine present	23	1	1	4.3						
Red blood cells urine positive	18	3	3	16.7						
Urinary casts	19	2	2	10.5	1	1	5.3	1	1	5.3
Protein urine present	23	2	2	8.7	2	2	8.7	1	1	4.3
Blood iron decreased	9	1	1	11.1	1	1	11.1			
Blood potassium decreased	23	1	1	4.3	1	1	4.3			

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

\*\* Incidence (%) = Patients/Subjects × 100



例、肺炎を有する患者が3例であった。肺炎患者は3例であるものの、臨床効果はいずれも有効以上であったことから、本薬は呼吸器感染症を感染源とする敗血症に対しても有効性が期待できると考えられた。

一般に抜菌などの歯科観血処置が感染性心内膜炎の誘因とされている<sup>8)</sup>。本治験では1例のみであったが、抜菌後に口腔内常在菌が原因菌となって発症した当該疾患の典型例と考えられる症例が組み入れられた。その症例に対して臨床効果が著効であったことから、敗血症同様、感受性菌による感染性心内膜炎に対しても有効性が期待できると考えられた。

安全性については、死亡はなく、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象の発現による治験薬投与中止例は、高度の下痢、高度のALP増加および $\gamma$ -GTP増加、軽度の発疹の発現による3例であったが、いずれも投与中止により軽快または回復を認めた。

安全性解析対象集団23例すべてに計92件の有害事象が発現したが、その程度は高度5件、中等度4件、軽度83件と軽度が多かった。副作用の発現率は73.9% (17/23例)であり、下痢と $\gamma$ -GTP増加の発現率はいずれも30.4% (7/23例)で、副作用のうち最も発現率が高かった。TAZ/PIPC (1:4)でも $\gamma$ -GTP増加およびALT増加が5%以上、下痢・軟便およびAST増加が0.1~5%未満の頻度で認められていたように、本薬を投与する際は下痢と肝酵素上昇に注意する必要があると考えられた。なお、すべての副作用は、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。

以上より、TAZ/PIPC (1:8)は下痢と肝酵素上昇に注意して投与する必要があるものの、広域抗菌スペクトルを有し、高用量投与ができることから、感受性菌による敗血症および感染性心内膜炎に対する初期治療薬として有用であると考えられた。

#### 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皆様方に深謝いたします(敬称略、治験実施時の所属)。

東京都老人医療センター感染症科 増田義重、青梅市立総合病院呼吸器科 高野省吾、公立昭和病院呼吸器科 青木茂行、杏林大学医学部付属病院第一内科 後藤元、

社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院内科 青木信樹、神戸市立西市民病院泌尿器科 中村一郎、広島大学病院消化器外科 大毛宏喜、社会福祉法人康和会久我山病院呼吸器科 杉浦宏詩、東京都立府中病院呼吸器内科 藤田明、大垣市民病院泌尿器科 藤本佳則、聖路加国際病院感染症内科 古川恵一、国立大学法人岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 出口隆、独立行政法人国立病院機構仙台医療センター泌尿器科 吉川和行、独立行政法人国立病院機構栃木病院泌尿器科 西山徹、独立行政法人国立病院機構長野病院泌尿器科 水沢弘哉、岐阜市民病院外科 種村廣巳、国立長寿医療センター包括第3内科 中島一光、独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター泌尿器科 角西雄一、独立行政法人国立病院機構熊本医療センター泌尿器科 菊川浩明、名古屋市立大学病院泌尿器科 戸澤啓一、独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター泌尿器科 柏木秀夫、公立南砺中央病院内科 高桑健

#### 文 献

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74
- 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) 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)。 *日化療会誌* 1997; 45: 762-78
- 6) 新里 敬: 敗血症。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; 84-8
- 7) 岩田健太郎 監修, WM 感染症科コンサルト, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2006; 229-45
- 8) 金子明寛: 歯科・口腔外科感染症。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; 213-6

### Phase III tazobactam/piperacillin (1 : 8) study in patients with sepsis or infective endocarditis

Kohya Shiba<sup>1)</sup>, Satoshi Ishihara<sup>2)</sup>, Shin Kawai<sup>3)</sup>,  
Hiroshige Mikamo<sup>4)</sup> and Takashi Yokoyama<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Jikei University, 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

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

<sup>3)</sup> Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine

<sup>4)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University

<sup>5)</sup> Aki Municipal Hospital

Clinical efficacy and safety of tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1 : 8)],  $\beta$ -lactamase inhibitor combined penicillin antibiotic, at a dose of 4.5 g three times a day were evaluated for patients with sepsis and infective endocarditis.

Clinical efficacy at the end of treatment was 95.2% (20/21) for all infection, 95.0% (19/20) for sepsis, and 100% (1/1) for infective endocarditis. Among patients, 7 had positive blood culture and clinical efficacy was 100% (7/7). In 7 patients, 3 had cases caused by  $\beta$ -lactamase positive pathogens.

Drug-related adverse events numbering 48 were observed in 17 patients. Incidence was 73.9% (17/23). Main adverse events were diarrhea at 30.4% (7/23),  $\gamma$ -GTP increase at 30.4% (7/23), AST increase at 21.7% (5/23), eosinophil count increase at 21.7% (5/23), and ALT increase at 17.4% (4/23).

These results indicate that advanced clinical usefulness is expected in sepsis and infective endocarditis treated using TAZ/PIPC (1 : 8) at a dose of 4.5 g three times a day.