

## 【原著・臨床】

## 小児細菌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

砂川 慶介<sup>1)</sup>・岩井 直一<sup>2)</sup>・尾内 一信<sup>3)</sup>・佐藤 吉壮<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 北里大学北里生命科学研究所特別研究部門\*<sup>2)</sup> 元 名鉄病院小児科<sup>3)</sup> 川崎医科大学小児科学<sup>4)</sup> 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

(平成 21 年 6 月 30 日受付・平成 22 年 1 月 12 日受理)

小児細菌感染症を対象に  $\beta$ -lactamase 阻害剤配合ペニシリン系抗生物質である tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC(配合比 1 : 8 製剤)] 112.5 mg/kg を 1 日 2 または 3 回投与し、有効性、安全性および薬物動態を評価した。

投与終了時または中止時の本薬の有効率は全体で 98.2% (54/55 例) であり、疾患別では肺炎 98.0% (49/50 例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎 5/5 であり、成人と類似していた。また、菌消失率は全体で 92.9% (65/70 株) であり、そのうち  $\beta$ -lactamase 産生菌の消失率は 100% (16/16 株) であった。

有害事象は 66 例中 50 例 110 件に発現し、発現率は 75.8% (50/66 例) であった。副作用は 31 例 45 件発現し、発現率は 47.0% (31/66 例) であった。主な副作用は下痢 33.3% (22/66 例)、好中球数減少 9.5% (2/21 例)、ALT 増加 9.1% (6/66 例)、AST 増加 9.1% (6/66 例) であった。また、小児特有の有害事象は認められなかった。

小児細菌感染症に 1 回 112.5 mg/kg を投与することにより、成人に 1 回 4.5 g、30 分点滴静注した時と類似した薬物動態を示すことが確認でき、成人と同様の臨床効果が得られることを裏付ける結果と考えられた。

以上、小児細菌感染症に対して TAZ/PIPC (1 : 8) 112.5 mg/kg を 1 日 2 または 3 回投与することにより、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, child, PK-PD, clinical trial

Tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC(配合比 1 : 8 製剤)] は、富山化学工業株式会で創製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創製された  $\beta$ -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 の配合ペニシリン系抗生物質は 1992 年以降、世界 94 カ国以上で使用されており、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、皮膚感染症などの治療に常用されている。本邦では、TAZ と PIPC の力価比 1 : 4 の配合ペニシリン系抗生物質 [TAZ/PIPC (1 : 4)] が 2001 年 4 月に承認を取得し、「タゾシン<sup>®</sup>」として市販されていたが、その適応は  $\beta$ -lactamase 産生の PIPC 耐性菌による敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に限られており、呼吸器感染症に対する適応は有していなかった。このため、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 配合ペニシリン系抗生物質の院内肺炎を含む肺炎の

適応取得が強く要望されていた。

このような状況下、海外と同じ配合比の TAZ/PIPC (1 : 8) の開発が計画された。海外では TAZ/PIPC (1 : 8) が、本邦では TAZ/PIPC (1 : 4) が小児感染症に対する適応を取得していることから、本試験では小児に対して成人と同様の適応取得を目標とした。

本薬の小児感染症を対象とした試験に先立ち、欧米での成人 1 回 4.5 g<sup>1)</sup> と小児 1 回 112.5 mg/kg<sup>2)</sup> の薬物動態が類似していること、本邦の健康成人を対象とした臨床第 I 相試験<sup>3)</sup> と欧米人を対象とした臨床試験<sup>1)</sup> で、日本人と欧米人との薬物動態が類似していることを確認した。このことから、国内の小児でも薬物動態を検討することにより海外と同じ用法・用量に設定することが可能であり、そのように設定できればこれまで国内で使用してきた TAZ/PIPC (1 : 4) を上回る有用性が得られると考えられた。

そこで、本試験では成人で適応取得を目指す細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症および感染性心内膜炎を対象疾

\*東京都港区白金 5-9-1

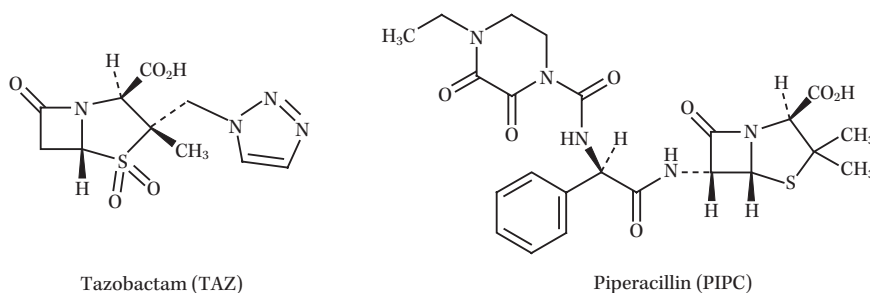


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

患とし、1回投与量は成人4.5gに相当すると推定される112.5 mg/kg、投与回数は各対象疾患に対して成人と同じ投与回数(1日2または3回)として、本薬の有効性および安全性を検討するとともに、小児の臨床効果を裏付けるために小児1回112.5 mg/kg投与と成人1回4.5 g投与の薬物動態の類似性を検討することとした。

本試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)を遵守して実施された。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2005年12月から2006年9月までに本試験に参加した29医療機関の小児科を受診し、細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症または感染性心内膜炎と診断された入院患児を対象とした。

組入れ条件として年齢は生後28日以上16歳未満、体重は3,500g以上、性別は不問とし、症状および所見より細菌感染症が疑われる患者を対象とした。

対象年齢として、まず4歳以上16歳未満の患者が5例以上集積された時点で、未知の重篤な副作用またはその他重大な副作用の有無を検討し、問題がなければ年齢を引き下げ、生後28日以上4歳未満の患者を登録可能とした。

有効性および安全性の点から、症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者(敗血症性ショックなど)、β-ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、本感染エピソードに対し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、治験薬投与開始前7日以内に抗菌薬が全身投与された患者(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投与可とした)、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、妊娠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等は除外することとした。

### 2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、各医療機関のIRBの承認を受け、患者の代諾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、試験参加について自由意思による同意を文書にて得た。なお、12歳以上の患者については、上記内容について説明し、本人からも試験に参加することの同意を文書で得た。

### 3. 治験薬剤

試験薬剤はTAZ/PIPC(1:8)4.5g(力価)または2.25g(力価)を含有するバイアルを用いた。

### 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

##### (1) 細菌性肺炎、敗血症および感染性心内膜炎

TAZ/PIPC(1:8)を1回112.5 mg/kg、1日3回点滴静注(可能な限り8時間間隔で投与)した。

##### (2) 腎盂腎炎および複雑性膀胱炎

TAZ/PIPC(1:8)を1回112.5 mg/kg、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)に尿路感染症に起因すると考えられる発熱があり、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、(1)、(2)ともに1回の投与量の上限を4.5g(体重40kg以上)とし、途中での投与回数の変更はできないこととした。また、治験薬の調整は、2.25gバイアルを10mL、または4.5gバイアルを20mLの生理食塩液、電解質液または糖液で溶解し、体重に応じた必要量を抜き取り、必要に応じて生理食塩液、電解質液または糖液で希釈した後、30~60分かけて点滴静注した。ただし、投与後、血漿中薬物濃度測定用に採血する場合には30分(25~35分)で点滴静注した。

#### 2) 投与期間

細菌性肺炎、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎に対しては最長14日間、敗血症および感染性心内膜炎に対しては最長21日間とした。原則として、少なくとも3日間(7回、ただし1日2回投与では5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

れた場合には治験責任医師等の判断により投与中止も可能とした。

## 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、全身投与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）、他の治験中の薬剤の使用を禁止した。

### 2) 併用制限薬

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、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 など）、副腎皮質ステロイドおよび解熱鎮痛薬は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（ワルファリンなど）およびベクロニウムを併用する際には、注意して使用することとした。

## 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・身長、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、腎盂腎炎または複雑性膀胱炎に対する治験薬の投与回数、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、妊娠・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、本感染エピソードに対する TAZ/PIPC (1:4) 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

細菌性肺炎の場合、治験薬投与前および投与終了時または中止時に胸部 X 線診断を実施した。体温は治験薬投与前および投与終了時または中止時まで毎日測定し、チアノーゼ、呼吸困難、咳嗽は治験薬投与前、投与 1 日後、投与 3 日後、投与 5 日後、投与終了時または中止時に観察した。なお、重症例では投与 7 日後にも観察した。

腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合、体温は治験薬投与前および投与終了時または中止時まで毎日測定した。

### 3) 一般細菌学的検査

治験薬投与前、投与 3 日後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検体を採取し、細菌学的検査（細菌の分離、同定、菌数測定）は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>4)</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) 血清抗体価検査

治験薬投与前および投与終了時または中止時にマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染の有無を確認するため、必要に応じて血清抗体価検査を実施した。

### 5) 臨床検査

治験薬投与前、投与 3 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)、creatinine phosphokinase (CPK)、CRP (定量) を測定した。腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は、合わせて尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、尿潜血、尿沈渣（赤血球、白血球、円柱）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>5,6)</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) 血漿中薬物濃度測定

各患者より血漿中薬物濃度測定用の採血を投与期間中（投与開始から 4 時間以内）に 2 点以上行った。TAZ および PIPC の血漿中濃度を株式会社住化分析センターにおいて液体クロマトグラフィー・紫外分光光度分析法<sup>3)</sup> を用いて測定した。

### 7) 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まで治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない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り扱わなかった。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) 感染症重症度

投与開始時の感染症重症度を日本化学療法学会による「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」<sup>7)</sup> に従い、「軽症」、「中等症」および「重症」の 3 段階で判定した。

### 2) 臨床効果

投与終了時または中止時の臨床効果を主要症状、検査所見などの推移から「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」<sup>7)</sup> を参考に、「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の 4 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。

### 3) 細菌学的効果

投与終了時または中止時の細菌学的効果を「小児科領

域抗菌薬臨床試験における細菌学的効果判定基準<sup>7)</sup>に従い、「消失」、「減少または一部消失」および「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、投与後出現菌がみられた場合には、「菌交代現象」または「菌交代症」に判定した。

#### 4) 安全性の評価

治験開始後に出現した有害事象について、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」および「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として取り扱った。

臨床検査項目で異常値がみられた場合には、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決定した。また、解析対象集団は以下のように規定した。

##### 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(1日2回投与は5回, 3回投与は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) 薬物動態解析対象集団

治験薬が1回以上投与されたすべての患者のうち、投与および採血の時刻の記録があり、検出限界以上の血漿中薬物濃度の測定結果が得られた患者による集団

##### 4) 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

#### 9. 統計解析

##### 1) 有効性の解析

PPSを対象として、投与終了時および中止時の臨床効果と細菌学的効果を解析した。臨床効果は疾患別に有効率とその95%信頼区間を算出した。さらに、原因菌および背景因子別の有効率ならびに原因菌別消失率を算出した。

##### 2) 薬物動態の解析

母集団薬物動態解析はNONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model)を用いてモデルの構築を行い、母集団パラメータを推定した。さらに、患者ごとの薬物動態パラメータをベイズ推定により求め、年齢別に集計した。

##### 3) 安全性の解析

有害事象、副作用の発現件数、発現例数、発現率とその95%信頼区間を算出した。また、年齢別およびPIPCのAUC別に発現率を算出した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

本試験に組み入れた66例すべてにTAZ/PIPC(1:8)が投与された。FASは本薬を投与された症例から対象外疾患7例を除外した59例、PPSはFASから主要評価項目判定不能2例、投与回数不足2例を除外した55例であった。安全性解析対象集団は本薬が投与された全66例、薬物動態解析対象集団は採血未実施1例を除外した65例であった。

### 2. 患者背景

年齢の平均±標準偏差は2.7±3.0歳、中央値は2.0歳であり、2歳未満43.6%(24/55例)、2歳以上6歳未満49.1%(27/55例)であった(Table 1)。体重の平均±標準偏差は14.50±9.65kg、中央値は12.20kgであった。疾患の割合は細菌性肺炎90.9%(50/55例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎9.1%(5/55例)であった。感染症重症度は軽症1.8%(1/55例)、中等症78.2%(43/55例)および重症20.0%(11/55例)であった。治験薬投与直前の抗菌薬投与「あり」58.2%(32/55例)、併用薬剤「あり」100%(55/55例)であった。原因菌は85.5%(47/55例)に検出され、そのうちβ-lactamase産生菌は30.9%(17/55例)に認められた。

### 3. 有効性

#### 1) 臨床効果

投与終了時または中止時の全体の有効率は98.2%(54/55例)で、細菌性肺炎98.0%(49/50例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎5/5であった(Table 2)。著効率は全体で50.9%(28/55例)で、細菌性肺炎50.0%(25/50例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎3/5であった。

#### 2) 原因菌別臨床効果

原因菌が検出された47例のうち、β-lactamase産生菌が17例(細菌性肺炎12例、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎5例)から検出され、全例著効または有効であった(Table

Table 1. Patient profiles

Classification	Parameter	PPS N = 55
Gender	Male	28 (50.9)
	Female	27 (49.1)
Age (yr)	< 2	24 (43.6)
	≥ 2-< 6	27 (49.1)
	≥ 6-< 12	2 (3.6)
	≥ 12	2 (3.6)
	Mean ± SD	2.7 ± 3.0
	Median	2.0
	Min - Max	0 - 14
Height (cm)	Mean ± SD	91.2 ± 22.5
	Median	86.8
	Min - Max	66 - 164
Weight (kg)	Mean ± SD	14.50 ± 9.65
	Median	12.20
	Min - Max	6.8 - 55.7
Diagnosis	Pneumonia	50 (90.9)
	Cystitis/Pyelonephritis	5 (9.1)
	Sepsis/Infective endocarditis	0 (0)
Severity of infection	Mild	1 (1.8)
	Moderate	43 (78.2)
	Severe	11 (20.0)
Underlying disease and/or complication	No	26 (47.3)
	Yes	29 (52.7)
Chemotherapy just before treatment	No	23 (41.8)
	Yes	32 (58.2)
Concomitant drug	No	0 (0)
	Yes	55 (100)
Causative pathogen	No	8 (14.5)
	Yes	47 (85.5)
$\beta$ -lactamase-positive pathogen	No	28 (50.9)
	Yes	17 (30.9)
	Unknown	2 (3.6)

2)。また、単独菌感染 27 例、複数菌感染 20 例であった。有効率は全体で 97.9% (46/47 例) であり、2 菌種感染の 1 例がやや有効であった (Table 3)。

### 3) 背景因子別臨床効果

年齢別有効率は 2 歳未満 95.8% (23/24 例)、2 歳以上 100% (31/31 例) であった。感染症重症度別有効率は、中等症 100% (43/43 例)、重症 90.9% (10/11 例) であった。治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無別有効率は、「なし」100% (23/23 例)、「あり」96.9% (31/32 例) であった (Table 4)。「あり」32 例の直前投与抗菌薬の内訳は、ペニシリン系経口薬 2 例、セフェム系経口薬 16 例、マクロライド系経口薬 13 例、2 薬剤以上 1 例であり、マクロライド系経口薬 1 例がやや有効で、他は著効または有効であった。

### 4) 細菌学的効果

原因菌 73 株が検出され、内訳はグラム陽性菌 26 株およびグラム陰性菌 47 株であった。投与終了時または中止時の菌消失率は全体で 92.9% (65/70 株)、そのうちグラム陽性菌 96.0% (24/25 株)、グラム陰性菌 91.1% (41/45 株) であった (Table 5)。また、 $\beta$ -lactamase 産生菌は 18 株が検出され、菌消失率は  $\beta$ -lactamase 非産生菌 90.7% (49/54 株) に対して、100% (16/16 株) であった。主な原因菌別の消失率は、*Streptococcus pneumoniae* 95.7% (22/23 株)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 100% (11/11 株)、*Haemophilus influenzae* 86.2% (25/29 株) であった。耐性菌別では penicillin-intermediately-resistant *S. pneumoniae* (PISP) 90.9% (10/11 株)、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 4/4、 $\beta$ -lactamase-nonproducing

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis	Subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy * (%)	95% CI **
Pneumonia	50	25	24	1	0	98.0	[89.4, 99.9]
Pathogen ( - )	8	5	3	0	0	100	
Pathogen ( + )	42	20	21	1	0	97.6	
$\beta$ ( - )	28	13	14	1	0	96.4	
$\beta$ ( + )	12	7	5	0	0	100	
Unknown	2	0	2	0	0	2/2	
Cystitis/Pyelonephritis	5	3	2	0	0	5/5	
Pathogen ( - )	0						
Pathogen ( + )	5	3	2	0	0	5/5	
$\beta$ ( - )	0						
$\beta$ ( + )	5	3	2	0	0	5/5	
Unknown	0						
Total	55	28	26	1	0	98.2	[90.3, 100.0]
Pathogen ( - )	8	5	3	0	0	100	
Pathogen ( + )	47	23	23	1	0	97.8	
$\beta$ ( - )	28	13	14	1	0	96.4	
$\beta$ ( + )	17	10	7	0	0	100	
Unknown	2	0	2	0	0	2/2	

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

\*\* CI: Confidence interval

Table 3. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism	Subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy * (%)
Monomicrobial infection	27	12	15	0	0	100
Gram-positive bacteria	8	3	5	0	0	100
<i>S. pneumoniae</i>	8	3	5	0	0	100
PSSP	5	2	3	0	0	5/5
PISP	3	1	2	0	0	3/3
Gram-negative bacteria	19	9	10	0	0	100
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	1	1	0	0	2/2
<i>E. coli</i>	4	3	1	0	0	4/4
<i>S. marcescens</i>	1	0	1	0	0	1/1
<i>H. influenzae</i>	12	5	7	0	0	100
BLNAS	6	3	3	0	0	100
BLNAR	5	2	3	0	0	5/5
unknown	1	0	1	0	0	1/1
Polymicrobial infection (organisms)	20	11	8	1	0	95.0
2	14	8	5	1	0	92.9
$\geq 3$	6	3	3	0	0	100
Total	47	23	23	1	0	97.9

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

ampicillin-resistance *H. influenzae* (BLNAR) 91.7% (11/12 株) であった。

$\beta$ -lactamase 産生菌として methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 株, *M. (B.) catarrhalis*

11 株, *Escherichia coli* 4 株, *Serratia marcescens* 1 株および  $\beta$ -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR) 1 株の計 18 株が検出され, 判定不能 2 株 (*M. (B.) catarrhalis* および BLPACR) を除

Table 4. Clinical efficacy by patient profile

Classification	Parameter	Subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* (%)
Gender	Male	28	15	13	0	0	100
	Pathogen ( - )	2	2	0	0	0	2/2
	Pathogen ( + )	26	13	13	0	0	100
	$\beta$ ( - )	15	8	7	0	0	100
	$\beta$ ( + )	9	5	4	0	0	100
	Unknown	2	0	2	0	0	2/2
	Female	27	13	13	1	0	96.3
	Pathogen ( - )	6	3	3	0	0	100
	Pathogen ( + )	21	10	10	1	0	95.2
	$\beta$ ( - )	13	5	7	1	0	92.3
	$\beta$ ( + )	8	5	3	0	0	100
	Unknown	0	—	—	—	—	—
Age (yr)	< 2	24	14	9	1	0	95.8
	Pathogen ( - )	3	2	1	0	0	3/3
	Pathogen ( + )	21	12	8	1	0	95.2
	$\beta$ ( - )	9	4	4	1	0	88.9
	$\beta$ ( + )	11	8	3	0	0	100
	Unknown	1	0	1	0	0	1/1
	$\geq 2 - < 6$	27	13	14	0	0	100
	Pathogen ( - )	4	3	1	0	0	4/4
	Pathogen ( + )	23	10	13	0	0	100
	$\beta$ ( - )	17	8	9	0	0	100
	$\beta$ ( + )	5	2	3	0	0	5/5
	Unknown	1	0	1	0	0	1/1
	$\geq 6 - < 12$	2	1	1	0	0	2/2
	Pathogen ( - )	1	0	1	0	0	1/1
	Pathogen ( + )	1	1	0	0	0	1/1
	$\beta$ ( - )	1	1	0	0	0	1/1
	$\beta$ ( + )	0	—	—	—	—	—
	Unknown	0	—	—	—	—	—
	$\geq 12$	2	0	2	0	0	2/2
	Pathogen ( - )	0	—	—	—	—	—
	Pathogen ( + )	2	0	2	0	0	2/2
$\beta$ ( - )	1	0	1	0	0	1/1	
$\beta$ ( + )	1	0	1	0	0	1/1	
Unknown	0	—	—	—	—	—	

(Continued)

く 16 株全株が消失した。

#### 4. 薬物動態

##### 1) 血漿中濃度測定値の散布図

薬物動態解析対象集団 65 例の TAZ および PIPC の血漿中濃度測定値の散布図(実数)をそれぞれ Fig. 2 および Fig. 3 に示した。

TAZ および PIPC の小児の血漿中濃度推移は、本邦の臨床第 I 相試験で健康成人男子 8 例に TAZ/PIPC (1 : 8) 4.5 g 30 分点滴静注した時の平均血漿中濃度推移と類似していた。

##### 2) 年齢別薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団 65 例, 129 点の薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。患者ごとの薬物動態パラメータをベイズ推定により求め、年齢別に集計した (Table 6)。TAZ, PIPC ともに 2 歳未満の患者の AUC は他の年齢層より高かったが,  $C_{max}$  および  $T_{1/2}$  は各年齢層で類似していた。

##### 3) 血漿中 PIPC 濃度に関する %Time above MIC

ペニシリン系抗生物質は時間依存的な殺菌作用を示し, %Time above MIC が効果に相関するといわれてお

Table 4. (Continued)

Classification	Parameter	Subjects	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy * (%)
Severity of infection	Mild	1	0	1	0	0	1/1
	Pathogen ( - )	0	-	-	-	-	-
	Pathogen ( + )	1	0	1	0	0	1/1
	$\beta$ ( - )	0	-	-	-	-	-
	$\beta$ ( + )	1	0	1	0	0	1/1
	Unknown	0	-	-	-	-	-
	Moderate	43	19	24	0	0	100
	Pathogen ( - )	6	3	3	0	0	100
	Pathogen ( + )	37	16	21	0	0	100
	$\beta$ ( - )	23	10	13	0	0	100
	$\beta$ ( + )	12	6	6	0	0	100
	Unknown	2	0	2	0	0	2/2
	Severe	11	9	1	1	0	90.9
	Pathogen ( - )	2	2	0	0	0	2/2
	Pathogen ( + )	9	7	1	1	0	88.9
	$\beta$ ( - )	5	3	1	1	0	4/5
	$\beta$ ( + )	4	4	0	0	0	4/4
	Unknown	0	-	-	-	-	-
Underlying disease and/or complication	No	26	14	11	1	0	96.2
	Pathogen ( - )	5	3	2	0	0	5/5
	Pathogen ( + )	21	11	9	1	0	95.2
	$\beta$ ( - )	16	7	8	1	0	93.8
	$\beta$ ( + )	5	4	1	0	0	5/5
	Unknown	0	-	-	-	-	-
	Yes	29	14	15	0	0	100
	Pathogen ( - )	3	2	1	0	0	3/3
	Pathogen ( + )	26	12	14	0	0	100
	$\beta$ ( - )	12	6	6	0	0	100
	$\beta$ ( + )	12	6	6	0	0	100
	Unknown	2	0	2	0	0	2/2
Chemotherapy just before treatment	No	23	15	8	0	0	100
	Pathogen ( - )	2	2	0	0	0	2/2
	Pathogen ( + )	21	13	8	0	0	100
	$\beta$ ( - )	7	4	3	0	0	100
	$\beta$ ( + )	14	9	5	0	0	100
	Unknown	0	-	-	-	-	-
	Yes	32	13	18	1	0	96.9
	Pathogen ( - )	6	3	3	0	0	100
	Pathogen ( + )	26	10	15	1	0	96.2
	$\beta$ ( - )	21	9	11	1	0	95.2
	$\beta$ ( + )	3	1	2	0	0	3/3
	Unknown	2	0	2	0	0	2/2

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

り、%Time above MIC が 30% 以上で増殖抑制効果 (static effect)、50% で最大殺菌濃度 (maximum bactericidal effect) を示すことが示唆されている<sup>8,9)</sup>。

肺炎患者 42 例、原因菌 68 株のうち、検討不能 2 例、

4 株を除く 40 例、64 株について、血漿中 PIPC 濃度に関する %Time above MIC を算出した。その結果、血漿中 PIPC 濃度に関する %Time above MIC は 75.2~100% に分布しており、臨床効果および細菌学的効果が期待で



Table 5. Bacteriological effect

Causative organism	Strains	Eradication	Persistence	Unknown	Eradication * (%)
Gram-positive bacteria	26	24	1	1	96.0
β-lactamase ( - )	25	23	1	1	95.8
β-lactamase ( + )	1	1	0	0	1/1
<i>S. aureus</i> (MSSA)	2	2	0	0	2/2
β-lactamase ( - )	1	1	0	0	1/1
β-lactamase ( + )	1	1	0	0	1/1
<i>S. pneumoniae</i>	24	22	1	1	95.7
PSSP	8	8	0	0	100
PISP	12	10	1	1	90.9
PRSP	4	4	0	0	4/4
Gram-negative bacteria	47	41	4	2	91.1
β-lactamase ( - )	30	26	4	0	86.7
β-lactamase ( + )	17	15	0	2	100
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	12	11	0	1	100
β-lactamase ( - )	1	1	0	0	1/1
β-lactamase ( + )	11	10	0	1	100
<i>E. coli</i>	4	4	0	0	4/4
β-lactamase ( - )	0				
β-lactamase ( + )	4	4	0	0	4/4
<i>S. marcescens</i>	1	1	0	0	1/1
β-lactamase ( - )	0				
β-lactamase ( + )	1	1	0	0	1/1
<i>H. influenzae</i>	30	25	4	1	86.2
β-lactamase ( - )	29	25	4	0	86.2
β-lactamase ( + )	1	0	0	1	
BLNAS	16	13	3	0	81.3
BLNAR	12	11	1	0	91.7
BLPACR	1	0	0	1	
unknown	1	1	0	0	1/1
Total	73	65	5	3	92.9
β-lactamase ( - )	55	49	5	1	90.7
β-lactamase ( + )	18	16	0	2	100

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

きる値に達していた。

本試験では上記肺炎患者40例に対する有効率は97.5% (39/40例), 原因菌64株に対する菌消失率は92.2% (59/64株)であったが, 臨床効果が「やや有効」であった1例は, *S. pneumoniae* (% Time above MIC 97.1%) と *H. influenzae* (% Time above MIC 100%) による2菌種感染で, *H. influenzae* が存続した症例であった。また, 細菌学的効果が「存続」であった原因菌は, *S. pneumoniae* 1株と *H. influenzae* 4株で, いずれも % Time above MIC は100%であった。

## 5. 安全性

安全性解析対象集団66例に死亡例はなく, 重篤な有害事象が1例2件(好中球数減少および白血球数減少)にみられた。有害事象による中止例は, 重篤な有害事象が発現した1例であった。

有害事象は66例中50例110件発現し, 発現率は75.8% (50/66例)であった。発現率が5%以上の有害事象は, 下痢48.5% (32/66例), 嘔吐10.6% (7/66例), ALT増加10.6% (7/66例), AST増加10.6% (7/66例), 好中球数減少9.5% (2/21例), 紅斑7.6% (5/66例)および白血球数減少6.1% (4/66例)であった (Table 7)。程度別

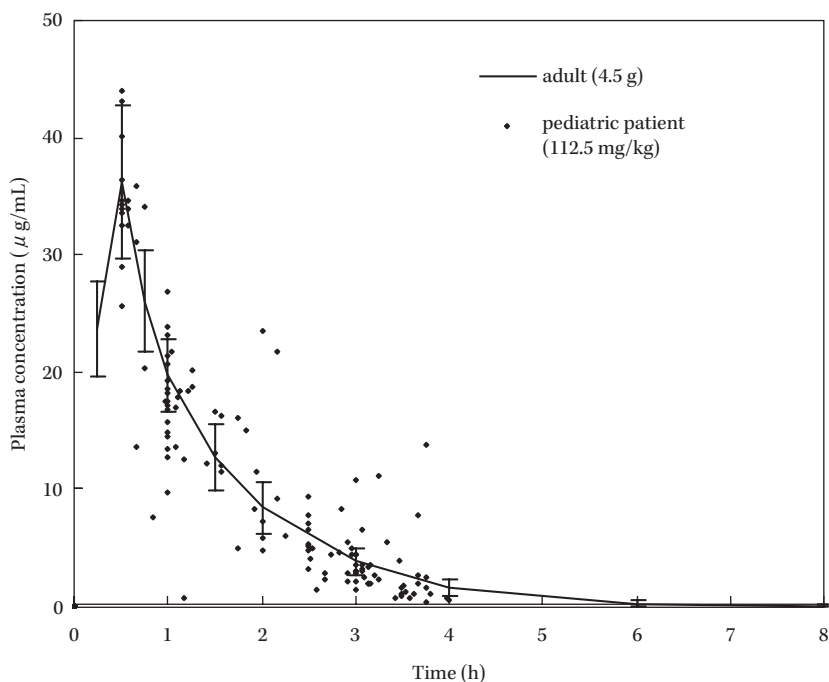


Fig. 2. TAZ concentration in adults and pediatric patients.

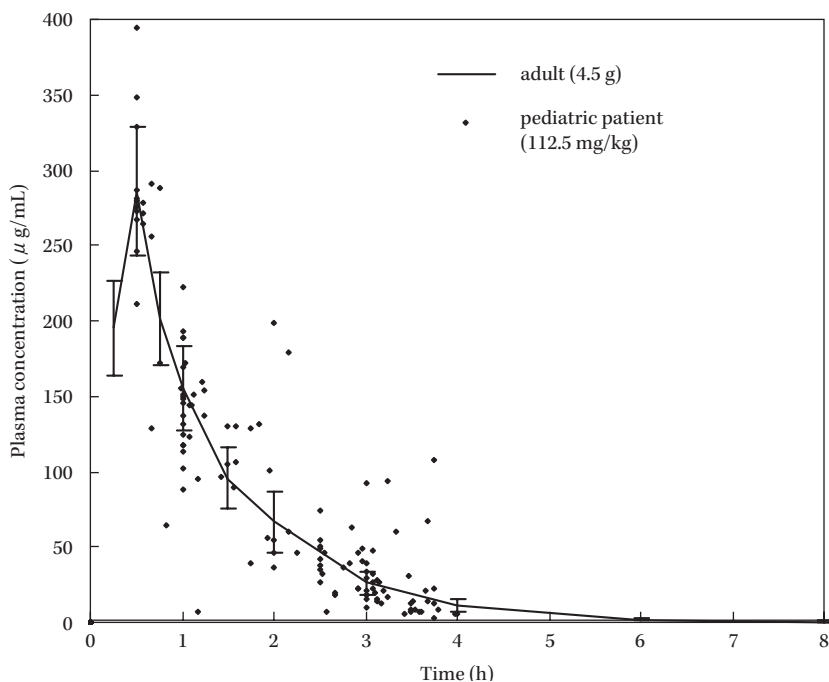


Fig. 3. PIPC concentration in adults and pediatric patients.

では高度が2例3件, 中等度が6例8件, 軽度が48例99件に発現し, 内訳は高度が下痢, 好中球数減少および白血球数減少各1件, 中等度が下痢4件, 水痘, 好中球数減少, ALT増加およびAST増加各1件であった。

副作用は66例中31例45件発現し, 発現率は47.0% (31/66例)であった。重篤な副作用は1例2件(好中球数減少および白血球数減少)みられ治験薬との因果関係

は「可能性あり」と判定されたが, 処置なく回復または軽快した。臨床検査値異常は11例18件発現し, 発現率は16.7% (11/66例)であった。発現率が5%以上の副作用は, 下痢33.3% (22/66例), ALT増加9.1% (6/66例), AST増加9.1% (6/66例)および好中球数減少9.5% (2/21例)であった (Table 7)。

年齢別の副作用および臨床検査値異常発現率に大きな

Table 6. Pharmacokinetic parameters by age

Age (yr)	Subjects	Actual age *	Weight * (kg)	TAZ/ PIPC	Pharmacokinetic parameter *				
					AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)
< 2	26	12.7 $\pm$ 4.8 mo	9.1 $\pm$ 1.4	TAZ	50.7 $\pm$ 11.3	26.9 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.3	0.26 $\pm$ 0.05	0.39 $\pm$ 0.01
				PIPC	413.0 $\pm$ 100.0	224.2 $\pm$ 7.4	1.1 $\pm$ 0.3	0.25 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.01
$\geq 2 < 6$	31	3.3 $\pm$ 1.2 yr	14.7 $\pm$ 2.8	TAZ	40.9 $\pm$ 5.1	27.2 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.00
				PIPC	330.3 $\pm$ 39.9	224.2 $\pm$ 6.0	0.8 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.36 $\pm$ 0.00
$\geq 6 < 12$	6 **	8.7 $\pm$ 1.5 yr	31.5 $\pm$ 12.3	TAZ	44.1 $\pm$ 16.7	26.9 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.3	0.29 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.00
				PIPC	365.1 $\pm$ 141.1	222.2 $\pm$ 26.5	1.0 $\pm$ 0.3	0.28 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.00
$\geq 12$	2 ***	12, 14 yr	46.2, 48	TAZ	41.9, 40.3	22.1, 24.5	1.0, 1.0	0.26, 0.26	0.36, 0.36
				PIPC	329.9, 350.5	179.6, 202.9	0.9, 1.0	0.26, 0.24	0.35, 0.35

CL: total body clearance (L/h)

Vd: volume of distribution (L)

\* mean  $\pm$  SD

\*\* One patient was administered a dose of 4.5 g (maximum).

\*\*\* Both patients were administered a dose of 4.5 g (maximum).

差はみられなかったが、下痢は1歳未満で36.4% (4/11例)、1歳以上2歳未満で46.7% (7/15例)であり、2歳以上に比べやや高かった (Table 8)。なお、母集団薬物動態解析で算出したPIPCのAUC別の副作用発現率は、450  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 以上で50.0% (4/8例)、350以上450  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 未満で40.9% (9/22例)、350  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 未満で51.4% (18/35例)であり、AUC別では副作用発現率に大きな差異はみられなかった (Table 9)。また、 $C_{\text{max}}$ 別の副作用発現率は、230以上240  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で25.0% (2/8例)、220以上230  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で42.1% (16/38例)、220  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で72.2% (13/18例)であり、 $C_{\text{max}}$ 別でも副作用発現率に大きな差異はみられなかった (Table 10)。

### III. 考 察

小児感染症は頻度の高い疾患の種類と原因菌、診断方法、治療法等それぞれの点で、成人とは異なる特殊性がある。また、一般に急性疾患が多く、特に3~4カ月以内の新生児・乳児では感染防御能の未発達と相まって重症化することが多いため、早期に適切な抗菌薬による治療が必要とされている。特に肺炎、敗血症等では年齢によって検出頻度の高い原因菌が異なることから、エンピリックな抗菌薬の選択が必要となる。また、肺炎の原因菌として重要な *S. pneumoniae* や *H. influenzae* は、近年耐性菌である PISP, PRSP, BLNAR 等の出現が大きな問題となっている<sup>10)</sup>。

このように小児感染症は成人とは異なる背景を有することに加え、小児に使用が可能な抗菌薬は成人に比べ限定されているのが現状である。小児感染症治療に対して、有効性が期待できるペニシリン系抗生物質として本薬を開発する意義はきわめて高く、成人での感染症に対する本薬の開発と合わせて、小児感染症に対する開発が計画された。

抗菌薬は原因となる微生物をターゲットに薬効を示すことから、成人での有効性が確認できており、小児および成人由来の病原微生物に対する薬剤感受性が類似している場合、小児で成人と同様の薬物動態を保持できる用法・用量を設定することで、有効性が期待できるものと考えた。したがって、本試験では成人での臨床効果との類似性、用法・用量の妥当性を検証することで、小児に対する本薬の有用性を明確にすることを計画した。

本薬1回112.5 mg/kg 1日2または3回投与による小児細菌感染症 (細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症および感染性心内膜炎) を対象として有効性、安全性および薬物動態を検討した。

その結果、小児に対して本薬1回112.5 mg/kg 30分点滴静注した際のTAZおよびPIPCの血漿中濃度推移は、本邦の臨床第I相試験で健康成人男子8例に1回4.5 g、30分点滴静注した際の血漿中濃度推移と類似することが確認できた。

有効性については、投与終了時または中止時の有効率は全体で98.2% (54/55例)、肺炎98.0% (49/50例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎5/5であった。菌消失率は全体で92.9% (65/70株)であり、近年問題となっているPISP, PRSPおよびBLNARに対する菌消失率はそれぞれ90.9% (10/11株)、4/4および91.7% (11/12株)であり満足する成績であった。また、尿路感染症では大腸菌が原因菌となることが多く<sup>11)</sup>、5例中4例に *E. coli*、1例に *S. marcescens* が検出され、いずれも消失であった。

本試験で集積例数が多かった肺炎の有効率および菌消失率は、成人の肺炎を対象とした試験の有効率および菌消失率と類似していた。したがって、成人の4.5 g投与に相当する小児の投与量として112.5 mg/kgは妥当であり、1回112.5 mg/kgを2または3回投与することにより、成人と同様の臨床効果が期待できるものと考えられた。

Table 7. Incidence of adverse events

Adverse event (SOC/PT)	Subjects	Relationship * 1 ~ 5			Relationship * 1 ~ 4			Relationship * 1 ~ 3		
		Events	Patients	Incidence ** (%)	Events	Patients	Incidence ** (%)	Events	Patients	Incidence ** (%)
Infection and infestations	66	4	4	6.1	1	1	1.5			
Skin candidia	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Gastroenteritis rotavirus	66	1	1	1.5						
Molluscum contagiosum	66	1	1	1.5						
Varicella	66	1	1	1.5						
Nervous system disorders	66	1	1	1.5						
Tremor	66	1	1	1.5						
Vascular disorder	66	2	2	3.0	1	1	1.5			
Epistaxis	66	1	1	1.5						
Phlebitis	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Gastrointestinal disorder	66	50	39	59.1	37	35	53.0	25	25	37.9
Periproctitis	66	2	2	3.0						
Constipation	66	2	2	3.0	1	1	1.5	1	1	1.5
Diarrhea	66	32	32	48.5	30	30	45.5	22	22	33.3
Abdominal pain	66	2	2	3.0	1	1	1.5			
Abnormal feces	66	3	3	4.5	3	3	4.5	2	2	3.0
Nausea	66	1	1	1.5						
Vomiting	66	7	7	10.6	1	1	1.5			
Leukoplakia oral	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Skin and subcutaneous tissue disorder	66	14	11	16.7	6	5	7.6	2	1	1.5
Urticaria	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Dermatitis diaper	66	3	3	4.5						
Eczema	66	1	1	1.5						
Erythema	66	7	5	7.6	4	3	4.5	2	1	1.5
Heat rash	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Petechiae	66	1	1	1.5						
Musculoskeletal and connective tissue disorders	66	2	2	3.0						
Myalgia	66	2	2	3.0						
General disorders and administration site conditions	66	1	1	1.5						
Oedema peripheral	66	1	1	1.5						
Investigation	66	34	18	27.3	26	14	21.2	18	11	16.7
Blood creatine phosphokinase increased	66	1	1	1.5						
Eosinophil count increased	66	1	1	1.5	1	1	1.5	1	1	1.5
Granulocyte count decreased	50	1	1	2.0	1	1	2.0			
Lymphocyte count increased	66	2	2	3.0						
Monocyte count decreased	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Monocyte count increased	66	2	2	3.0	2	2	3.0			
Neutrophil count decreased	21	2	2	9.5	2	2	9.5	2	2	9.5
White blood cell count decreased	66	4	4	6.1	4	4	6.1	3	3	4.5
Band neutrophil count increased	50	1	1	2.0	1	1	2.0			
Platelet count increased	66	2	2	3.0	1	1	1.5			
ALT increased	66	7	7	10.6	6	6	9.1	6	6	9.1
AST increased	66	7	7	10.6	6	6	9.1	6	6	9.1
Blood chloride decreased	66	1	1	1.5	1	1	1.5			
Blood potassium decreased	66	1	1	1.5						
Blood potassium increased	66	1	1	1.5						
Injury, poisoning and procedural complications	66	2	2	3.0						
Excoriation	66	1	1	1.5						
Contusion	66	1	1	1.5						

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

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

Table 8. Drug-induced adverse event by age

Item	Subjects	Adverse events (total)			Diarrhea			Excluding diarrhea		
		Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)
Safety analysis population	66	45	31	47.0	22	22	33.3	23	14	21.2
Age (yr)	< 1	11	7	63.6	4	4	36.4	8	4	36.4
	≥ 1-< 2	15	10	66.7	7	7	46.7	8	5	33.3
	≥ 2-< 6	32	10	31.3	9	9	28.1	3	2	6.3
	≥ 6-< 12	6	2	33.3	1	1	16.7	1	1	16.7
	≥ 12	2	2	2/2	1	1	1/2	3	2	2/2

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

Table 9. Drug-induced adverse event by AUC of PIPC

Item	Subjects	Adverse events (total)			Diarrhea			Excluding diarrhea		
		Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)
PK analysis population	65	45	31	47.7	22	22	33.8	23	14	21.5
AUC of PIPC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	≥ 450	8	4	50.0	2	2	25.0	4	2	25.0
	≥ 350-< 450	22	9	40.9	7	7	31.8	5	3	13.6
	< 350	35	18	51.4	13	13	37.1	14	9	25.7

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

Table 10. Drug-induced adverse event by  $C_{\text{max}}$  of PIPC

Item	Subjects	Adverse events (total)			Diarrhea			Excluding diarrhea		
		Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)	Events	Patients	Incidence * (%)
PK analysis population	65	45	31	47.7	22	22	33.8	23	14	21.5
$C_{\text{max}}$ of PIPC ( $\mu\text{g/mL}$ )	≥ 240	1	0	0/1	0	0	0/1	0	0	0/1
	≥ 230-< 240	8	2	25.0	0	0	0	4	2	25.0
	≥ 220-< 230	38	16	42.1	15	15	39.5	5	3	7.9
	< 220	18	13	72.2	7	7	38.9	14	9	50.0

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

安全性については、重篤な有害事象が1例2件（好中球数減少および白血球数減少）みられ、因果関係は「可能性あり」と判定されたが、処置なく回復または軽快しており、その他も海外での使用経験でみられた有害事象と同様であった。有害事象および副作用の発現率は、それぞれ75.8%（50/66例）および47.0%（31/66例）であり、主として軽度であった。最も発現率が高い副作用は下痢33.3%（22/66例）であり、その他はいずれも10%未満であった。TAZ/PIPC（1:4）との比較では、下痢の発現率が大きく増加していたが、TAZ/PIPC（1:8）への変更でPIPC量が2~3倍に増量されたことによるものと考えられた。一方、TAZで懸念される肝機能障害に関連した副作用の発現率は、今回TAZ量に大きな変化がないことから、TAZ/PIPC（1:4）に比べて大きな差異はみられなかった。

このことから、特にPIPCのAUCおよび $C_{\text{max}}$ と副作

用発現率に着目して解析したものの、本試験の用法・用量の範囲内においては、AUC別および $C_{\text{max}}$ 別で発現率に大きな差異は認められなかった。一方、年齢別では、腸内細菌叢が確立される以前の2歳未満で下痢の発現率がやや高い傾向がみられた。

以上より、本薬は小児の肺炎および腎盂腎炎・複雑性膀胱炎に対して1回112.5 mg/kg 1日2または3回投与により成人と同様の有用性が確認され、下痢の発現率が高いものの、小児特有の有害事象はみられず、主に軽度の有害事象であった。したがって、TAZ/PIPC（1:8）は小児細菌感染症に対する治療薬として有用であると考えられた。

謝辞

本試験の実施に際し、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）。

JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科 坂田宏, 名寄市立総合病院診療部 室野晃一, 財団法人博慈会博慈会記念総合病院小児科 田島剛, 独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科 岩田敏, 医療法人創和会重井医学研究所附属病院小児科 瀧正史, 独立行政法人国立病院機構東広島医療センター小児科 下田浩子, 広島市立広島市民病院小児科 伊予田邦昭, 県立広島病院小児科 坂野堯, 独立行政法人国立病院機構関門医療センター小児科 平岡興三, 久留米大学病院小児科 津村直幹, 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター小児科 高木一孝, 株式会社日立製作所水戸総合病院小児科 小宅奈津子, 埼玉医科大学病院小児科 佐々木望, 特定医療法人財団慈啓会大口東総合病院小児科 新納憲司, 国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科 城崎慶治, 国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院小児科 番場正博, 独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科 川村尚久, 福岡大学病院小児科 山口覚, 独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科 岡田賢司, 特定医療法人財団石心会狭山病院小児科 豊永義清, 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター小児外科 後藤隆文, 独立行政法人国立病院機構弘前病院小児科 野村由美子, 独立行政法人国立病院機構栃木病院小児科 石井徹, 独立行政法人国立病院機構埼玉病院小児科 上牧勇, 独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科 山本重則, 独立行政法人国立病院機構相模原病院小児科 宿谷明紀, 独立行政法人国立病院機構香川小児病院小児科 伊藤道徳

#### 文 献

- 1) Cheung W K, Greene D S, Kuya O, Shin K, Tonelli A P, Houston A, et al: Pharmacokinetics of YTR-830H and piperacillin after intravenous coadministration. *J Chemother* 1989; 1 (4 suppl): 507-8
- 2) Reed M D, Goldfarb J, Yamashita T S, Lemon E, Blumer J L: Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2817-26
- 3) 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
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth informational supplement (M 100-S14, 2004)
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉社, 他: 日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *日化療会誌* 2003; 51: 144-51
- 8) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 9) 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
- 10) 上田 泰, 松本文夫, 柴 孝也, 森田雅之 編: 臨床医のための抗微生物薬化学療法, ライフ・サイエンス, 東京, 2003; 301-8
- 11) 砂川慶介: 小児感染症. 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; 141-5

## Phase III clinical study of tazobactam/piperacillin (1 : 8) in pediatric patients with bacterial infection

Keisuke Sunakawa<sup>1)</sup>, Naoichi Iwai<sup>2)</sup>, Kazunobu Ouchi<sup>3)</sup> and Yoshitake Sato<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Research Project Studies, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

<sup>4)</sup> Department of Pediatrics, Ohta General Hospital, Society of Health Insurance, Fuji Heavy Industries Ltd.

The clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of 112.5 mg/kg of tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC (1 : 8)],  $\beta$ -lactamase inhibitor combined penicillin antibiotic, two or three times a day were evaluated in pediatric patients with bacterial infection.

Clinical efficacy at the end of treatment was 98.2% (54/55) for all infections, 98.0% (49/50) for pneumonia, and 5/5 for pyelonephritis/complicated cystitis. These results were similar to those in adults. Eradication at the end of treatment was 92.9% (65/70) for all causative organisms and 100% (16/16) for  $\beta$ -lactamase-positive organisms.

Adverse events numbering 110 were observed in 75.8% (50/66) and drug-related adverse events numbering 45 in 47.0% (31/66). Main drug-related adverse events were diarrhea in 33.3% (22/66), neutrophil count decreased in 9.5% (2/21), ALT increased in 9.1% (6/66), and AST increased in 9.1% (6/66). No specific adverse events were observed.

Pharmacokinetic parameters of 112.5 mg/kg of TAZ/PIPC in pediatric patients were similar to those of 4.5 g of TAZ/PIPC in healthy adult subjects, so TAZ/PIPC in the treatment of pediatric patients is expected to have similar clinical effects for the same diseases as in adult patients.

Results show that 112.5 mg/kg of TAZ/PIPC (1 : 8) two or three times a day is very effective in the treatment of pediatric patients with bacterial infection.