

## 【原著・臨床】

## 腹腔内感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin の臨床第 III 相試験

三嶋 廣繁<sup>1)</sup>・竹末 芳生<sup>2)</sup>・草地 信也<sup>3)</sup>・小高 雅人<sup>4)</sup>・河内 保之<sup>5)</sup>・相川 直樹<sup>6)</sup><sup>1)</sup> 愛知医科大学病院感染制御部\*<sup>2)</sup> 兵庫医科大学感染制御学<sup>3)</sup> 東邦大学医療センター大橋病院外科<sup>4)</sup> 医療法人 薫風会佐野病院外科<sup>5)</sup> 新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院外科<sup>6)</sup> 慶應義塾大学医学部

(平成 24 年 5 月 31 日受付・平成 24 年 6 月 20 日受理)

目的：腹腔内感染症患者に対する tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の 1 回 4.5 g, 1 日 3 回投与による有効性および安全性を評価することを目的に、オープンラベル多施設共同試験を実施した。

方法：2010 年 2 月から 2011 年 3 月にかけて全国 26 施設 30 診療科で、腹腔内感染症(腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎および胆管炎)と診断された患者を対象とした。主要評価項目は、治験薬投与終了(または中止)時の臨床効果とした。また、副次評価項目として、細菌学的効果(患者別および原因菌別の菌消失率)などを設定した。

結果：臨床効果は、81/87 例(93.1%)であった。感染症別では、腹膜炎 28/31 例(90.3%), 骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 5/6 例(83.3%), 腹腔内膿瘍 26/28 例(92.9%), 胆嚢炎 18/18 例(100%)および胆管炎 4/4 例であった。また、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例においては、45/49 例(91.8%)であった。細菌学的効果は、患者別で 61/70 例(87.1%), 原因菌別で 146/160 株(91.3%)であった。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例においては、患者別で 41/48 例(85.4%), 原因菌別で 69/75 株(92.0%)であった。副作用発現割合は 45/100 例(45.0%)であった。主なものは下痢 15/100 例(15.0%), 好酸球数増加 6/100 例(6.0%), 肝機能異常, 血中ビリルビン増加および肝機能検査異常 4/100 例(4.0%), 便秘 3/100 例(3.0%)であり、重篤な副作用はみられなかった。

結論：TAZ/PIPC の 1 回 4.5 g, 1 日 3 回投与は、腹腔内感染症患者に対する有用性が期待できることが示唆された。

**Key words:** tazobactam/piperacillin, intra-abdominal infection, peritonitis, clinical trial, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 一般名: タゾバクタム・ピペラシリン) は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬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薬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菌薬であり、好気性グラム陽性および陰性菌の他、嫌気性菌にも優れた抗菌力を有している。

国内において、TAZ/PIPC は、肺炎、敗血症、複雑性膀胱炎および腎盂腎炎を適応症として承認されている。外国では、1992 年 7 月のフランスをはじめとし、2011 年 10 月現在では、成人および小児に対して呼吸器感染症および尿路感染症の他、国内で未承認の腹腔内感染症、発熱性好中球減少症を含む 9 適応症について 90 カ国以上で承認されている。

腹腔内感染症治療に関するガイドラインとしては、2009

年に米国外科感染症学会 (Surgical Infection Society) と米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America) 共同のガイドライン<sup>1)</sup>が発表され、community-acquired infections と healthcare-associated infections の治療において TAZ/PIPC の単剤療法がカルバペネム系薬とともに推奨されている。国内では「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」<sup>2)</sup>において、二次性腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍に対して TAZ/PIPC の単剤療法が推奨されており、また、「科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン」<sup>3)</sup>より、胆管・胆汁移行性が良好であることから、TAZ/PIPC が急性胆管炎(軽症)において推奨薬剤に挙げられている。

腹腔内感染症は大きく 2 つに分類され、市中で発生する消化管穿孔性腹膜炎(癌、憩室炎、外傷などによるもの)や急性

\*愛知県長久手市岩作雁又 1-1

虫垂炎（いわゆる二次性腹膜炎）、急性胆嚢炎などは、community-acquired infections（市中感染）と呼ばれる。これに対し術後感染などは healthcare-associated infections（医療関連感染）と呼ばれ、しばしば耐性菌や真菌感染を併発することが知られている。

腹膜炎の原因菌としては、主に大腸菌、腸球菌、ストレプトコッカス属およびクレブシエラ属や *Bacteroides fragilis* をはじめとする嫌気性グラム陰性菌および陽性菌が、胆道感染症の原因菌としては、腸球菌の分離頻度が最も高く、次いで大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌などが挙げられる。また、術後感染症では、腸球菌、緑膿菌および弱毒性グラム陰性桿菌などの薬剤耐性菌の頻度が高いといわれている<sup>4)</sup>。

腹腔内感染症治療の抗菌薬選択においては、嫌気性菌に対する感受性に留意する必要があるが、嫌気性菌のなかでも *B. fragilis* が十分にカバーされていない抗菌薬では治療成績が不良となることが報告されている。また、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合のペニシリン系薬やカルバペネム系薬では耐性化率は低いものの、セファマイシン系薬やクリンダマイシンに対する *B. fragilis* の耐性化率が高いことも報告されている<sup>5-8)</sup>。

国内においても、本剤が腹腔内感染症治療における選択薬の一つとなれば、抗緑膿菌活性を有するペニシリン系薬による本症の治療が可能になり、耐性菌対策にも寄与できると考えられる。

以上より、腹腔内感染症患者を対象とした TAZ/PIPC の有効性および安全性を評価することを目的に、オープンラベル多施設共同試験を実施した。

本試験実施にあたっては、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、薬事法施行規則、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に関する省令、同省令の施行について及び GCP の運用について」に従って作成した試験実施計画書および GCP に関する省令を遵守した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

本試験は 2010 年 2 月から 2011 年 3 月にかけて全国 26 施設 30 診療科において、腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍）または肝・胆道感染症（胆嚢炎、胆管炎）と診断された患者を対象に実施した。

年齢は 20 歳以上、性別は不問とし、炎症所見、腹部所見、画像などにより臨床的に腹腔内、肝・胆道感染の証拠があり、試験薬投与開始前または試験薬投与開始後 24 時間以内に細菌学的評価のための検体が採取可能な患者を対象とした。なお、本試験期間中は、原則として経口または注射など全身投与として使用する他の抗菌薬、人免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛消炎薬、免疫抑制薬、プロベネシド、抗悪性腫瘍薬および他の試験薬の併用を禁止した。

### 2. 投与量、投与方法および投与期間

試験薬は TAZ/PIPC 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。点滴静注は 100～300 mL の生理食塩液に溶解し、30 分以上かけて投与した。投与期間は、原則として最長 14 日間とした。

### 3. 調査項目および調査時期

#### 1) 患者背景

試験薬投与開始前に性別、生年月日、体重、入院日、既往歴および基礎疾患・合併症、現病歴、アレルギー既往歴、前治療（抗菌薬による治療、抗菌薬以外の治療）の有無、他科・他院の治療の有無、手術またはドレーンの有無、感染症および腹部所見などについて調査した。

#### 2) 臨床症状および検査所見の観察

試験薬投与開始前から投与終了（または中止）時または投与終了 1～2 週間後まで、呼吸数、脈拍、血圧、体温および腹部所見（自発痛、圧痛、腹膜刺激症状）を測定・観察した。

#### 3) 一般細菌学的検査

試験薬投与開始前および投与終了（または中止）時に細菌学的検査のための検体を採取した。検体は、術中採取液、膿瘍腔穿刺液、腹腔ドレナージ液、ダグラス窩穿刺液、消化管外瘻排液または胆道ドレナージ液などを採取した。

細菌学的検査は、試験薬投与開始前および投与終了（または中止）時に実施した。各試験実施医療機関より三菱化学メディエンス株式会社へ提出された分離菌に対し、推定原因菌および新たに出現した菌の再同定を行い、各種抗菌薬に対する感受性測定を、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じて測定した。また、すべての菌株についてニトロセフィン法により  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性を確認した。

#### 4) 臨床検査

試験薬投与開始前、投与 3 日後、投与終了（または中止）時および投与終了 1～2 週後に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数および白血球分画、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、lactate dehydrogenase (LDH)、gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTP)、ALP、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Na, K, Cl)、CRP、尿糖（定性）、尿蛋白（定性）および尿ウロビリノゲン（定性）を測定した。また、試験薬投与前にはプロカルシトニンを測定した。

臨床検査値異常は、日本化学療法学会より報告されている「臨床検査値に関する安全性評価基準」<sup>9)</sup>を参考に判定した。

### 4. 有効性と安全性の判定方法

#### 1) 臨床効果

試験薬投与終了（または中止）時および投与終了 1～2 週間後における臨床効果は、以下の基準で判定した。

①有効（治癒）：以下の 2 項目を満たすこととする。

・評価判定時に、37.0℃ 以下（腋窩温）であり、試験期間中に他の抗菌薬治療または解熱作用を目的とした

- 解熱鎮痛消炎薬治療のいずれも行わなかった場合  
・腹部所見または画像診断上の異常が消失した場合  
②有効（改善）：以下の2項目を満たすこととする。  
・評価判定時に、解熱傾向を認め、白血球数またはCRP値の改善を伴い、治験期間中に他の抗菌薬治療または解熱作用を目的とした解熱鎮痛消炎薬治療のいずれも行わなかった場合（CRP値については、術前ならびに手術侵襲による術後早期のピーク値と比較するものとする）  
・腹部所見または画像診断上の異常が軽減した場合  
③無効：上記の有効の定義に該当しない場合  
④判定不能：臨床効果の評価が困難な場合

## 2) 細菌学的効果

治験薬投与終了時および治験薬投与終了1~2週後に、原因菌別では「消失」、「推定消失」、「定着」、「存続」、「推定存続」および「再燃」の6項目で判定した。患者別では「消失」、「推定消失」、「定着」、「存続」、「推定存続」、「菌交代症」、「重複感染」および「再燃」の8項目で判定した。種々の理由によりいずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。また、解析上の取扱いについては、消失、推定消失および定着を「消失」とし、原因菌別では、存続、推定存続および再燃を「存続」、患者別では、存続、推定存続、菌交代症、重複感染および再燃を「存続」とした。なお、判定不能はいずれの場合も「除外」として取り扱った。

## 3) 有害事象

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（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気を有害事象とし、治験薬との因果関係は、「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。因果関係が「関係あり」、「多分関係あり」または「可能性あり」と判定された有害事象を副作用（臨床検査値異常含む）とした。

## 5. 症例の取扱い

「判定委員会実施手順書」に従い、判定委員会により症例の採否、臨床効果判定および安全性に関する判定を行った。

## 6. 統計解析

解析対象集団を①登録例：本治験に登録されたすべての症例、②治験薬投与例：登録例のうち、治験薬が1回でも投与された症例、③Full Analysis Set (FAS)：治験薬投与例のうち、適格基準を満たし、除外基準に抵触しない症例で、有効性に関する評価項目が治験薬投与後に1項目でも実施された症例、④Per Protocol Set (PPS)：FASから併用禁止薬、配合禁止薬違反に該当するもの、中止基準に該当するが中止しなかったもの、用法、用量、投与期間の設定に違反したもの、投与終了（または中止）時の臨床効果判定が行われていないものなど薬効評価に

影響を及ぼすと判断される症例を除いた集団と定義した。なお、有効性の主解析は、PPSを対象として投与終了（または中止）時の臨床効果（有効率）およびその95%信頼区間を算出した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

本治験への参加の意思を患者本人（または代諾者）から文書で取得し、登録された患者は101例であった。そのうち治験薬の投与前に1例が「同意撤回」となり、100例に治験薬が投与された。治験薬未投与例を含む中止・脱落症例は14例であり、主な理由は「有害事象のため」が8例、「本治験の対象に合致しないことが判明したため」が2例であった。投与を終了した患者は87例であった。

PPS対象例は87例であった。また、治験薬投与全例で細菌学的効果が判定され、細菌学的効果評価対象例は100例であった。細菌学的効果評価対象例のうちβ-ラクタマーゼ産生菌が検出された患者は49例であった。

安全性の評価は、治験薬投与例100例を対象として解析を行った。

PPS症例および安全性評価症例における患者背景をTable 1とTable 2に示した。

### 2. 患者背景因子

PPSでの人口統計学的データでは、性別では男性が56.3% (49/87例)とやや多く、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は57.9±17.6歳、65歳以上の割合は全体で48.3% (42/87例)と約半数であった。感染症別では腹膜炎が35.6% (31/87例)、腹腔内膿瘍が32.2% (28/87例)、胆嚢炎が20.7% (18/87例)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎が6.9% (6/87例)、胆管炎が4.6% (4/87例)であり、現病歴は4.1±5.0日であった。基礎疾患合併症の有無では「有」が97.7% (85/87例)であった。手術またはドレーンの有無では「有」が94.3% (82/87例)であり、そのうち治験開始時に実施されたのは80.5% (70/87例)であった。

原因菌は81.6% (71/87例)の患者で検出され、そのうちβ-ラクタマーゼ産生菌は56.3% (49/87例)の患者で検出された (Table 2)。

### 3. 治験薬の投与期間

PPSの87例中85例 (97.7%)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）は100%であった。投与期間の平均値±標準偏差は6.0±2.3日、中央値は6.0日であり、最長投与期間は15日であった。総投与量が100g以上150g未満であった患者は12.6% (11/87例)、150g以上であった患者は2.3% (2/87例)、総投与量の平均値±標準偏差は70.34±30.02g、中央値は63.00gであった。

### 4. 臨床効果

投与終了（または中止）時の臨床効果（有効率）は、

Table 1. Patient profiles at baseline

Classification		Parameter	PPS N = 87	Safety analysis N = 100
Sex		Male	49 (56.3)	60 (60.0)
		Female	38 (43.7)	40 (40.0)
Age (yr)	Category 1	20-< 30	6 (6.9)	6 (6.0)
		30-< 40	13 (14.9)	14 (14.0)
		40-< 50	12 (13.8)	15 (15.0)
		50-< 60	10 (11.5)	10 (10.0)
		60-< 70	15 (17.2)	19 (19.0)
		70-< 80	27 (31.0)	29 (29.0)
		80 ≤	4 (4.6)	7 (7.0)
	Category 2	< 65	45 (51.7)	50 (50.0)
		65 ≤	42 (48.3)	50 (50.0)
			Mean ± SD	57.9 ± 17.6
		Median	64.0	64.5
		[Min.-Max.]	[20-87]	[20-94]
Body weight (kg)	< 50		30 (34.5)	33 (33.0)
	50-< 70		43 (49.4)	51 (51.0)
	70 ≤		14 (16.1)	15 (15.0)
	Unknown		0 (0)	1 (1.0)
	Mean ± SD		56.47 ± 12.22	56.57 ± 12.58
		Median	54.50	54.70
		[Min.-Max.]	[29.4-95.0]	[29.4-95.0]
Infection	Peritonitis		31 (35.6)	34 (34.0)
	Peritonitis associated with PID		6 (6.9)	6 (6.0)
	Intra-abdominal abscess		28 (32.2)	34 (34.0)
	Cholecystitis		18 (20.7)	20 (20.0)
	Cholangitis		4 (4.6)	5 (5.0)
	Other		0 (0)	1 (1.0)
Underlying disease and complications	No		2 (2.3)	3 (3.0)
	Yes		85 (97.7)	97 (97.0)
Present illness (day)	Mean ± SD		4.1 ± 5.0	4.0 ± 4.7
	Median		2.0	2.0
	[Min.-Max.]		[1-26]	[1-26]
Medical history	No		45 (51.7)	51 (51.0)
	Yes		42 (48.3)	49 (49.0)
History of drug allergy	No		82 (94.3)	95 (95.0)
	Yes		5 (5.7)	5 (5.0)
History of allergy	No		70 (80.5)	78 (78.0)
	Yes		17 (19.5)	22 (22.0)
Treatment of another disorder	No		60 (69.0)	67 (67.0)
	Yes		27 (31.0)	33 (33.0)
Antimicrobial agent (s) just before the study	No		27 (31.0)	31 (31.0)
	Yes		60 (69.0)	69 (69.0)
Concomitant drug (s)	No		0 (0)	0 (0)
	Yes		87 (100)	100 (100)
Concomitant therapy	No		3 (3.4)	4 (4.0)
	Yes		84 (96.6)	96 (96.0)
Surgery or drainage	No		5 (5.7)	6 (6.0)
	Yes		82 (94.3)	94 (94.0)
	Timing	Before enrollment		12 (13.8)
During study		70 (80.5)	82 (82.0)	

( ): %, PID: Pelvic Inflammatory disease

93.1% (81/87 例) (95% 信頼区間: 85.6~97.4%) であった。なお、感染症別の投与終了 (または中止) 時の有効

率は、腹膜炎 90.3% (28/31 例)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 83.3% (5/6 例)、腹腔内膿瘍 92.9% (26/28 例)、胆

Table 2. Patient profiles at baseline

Item		PPS N = 87	Safety analysis N = 100
Body temperature (°C)	<37	16 (18.4)	17 (17.0)
	37- <38	44 (50.6)	47 (47.0)
	38- <39	18 (20.7)	26 (26.0)
	39 ≤	9 (10.3)	10 (10.0)
	Mean ± SD	37.70 ± 0.89	37.75 ± 0.89
	Median	37.60	37.65
	[Min.-Max.]	[35.4-40.2]	[35.4-40.2]
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<10,000	30 (34.5)	36 (36.0)
	10,000- <20,000	53 (60.9)	60 (60.0)
	20,000 ≤	4 (4.6)	4 (4.0)
	Mean ± SD	12,386.1 ± 4,411.7	12,289.0 ± 4,442.5
	Median	11,800.0	11,880.0
	[Min.-Max.]	[4,350-28,000]	[4,350-28,000]
CRP (mg/dL)	<10	45 (51.7)	52 (52.0)
	10- <20	29 (33.3)	35 (35.0)
	20 ≤	13 (14.9)	13 (13.0)
	Mean ± SD	11.088 ± 8.024	10.699 ± 7.776
	Median	9.800	9.750
	[Min.-Max.]	[0.02-34.90]	[0.02-34.90]
Procalcitonin (ng/mL)	<0.5	55 (63.2)	65 (65.0)
	0.5- <2.0	13 (14.9)	14 (14.0)
	2.0- <10.0	12 (13.8)	13 (13.0)
	≤10.0	5 (5.7)	5 (5.0)
	Unknown	2 (2.3)	3 (3.0)
	Mean ± SD	3.6148 ± 14.6098	3.2109 ± 13.7104
	Median	0.3900	0.3200
	[Min.-Max.]	[0.000-117.700]	[0.000-117.700]
Abdominal pain	Severe	39 (44.8)	49 (49.0)
	Mild	37 (42.5)	38 (38.0)
	None	11 (12.6)	13 (13.0)
Abdominal tenderness	Severe	46 (52.9)	55 (55.0)
	Mild	27 (31.0)	29 (29.0)
	None	14 (16.1)	16 (16.0)
Peritoneal signs (s)	Severe	22 (25.3)	26 (26.0)
	Mild	18 (20.7)	22 (22.0)
	None	47 (54.0)	52 (52.0)
Causative organism	No	16 (18.4)	20 (20.0)
	Yes	71 (81.6)	80 (80.0)
β-Lactamase-positive pathogens	No	22 (25.3)	24 (24.0)
	Yes	49 (56.3)	55 (55.0)
	Unknown	16 (18.4)	21 (21.0)

( ): %

肺炎 100% (18/18 例) および胆管炎 4/4 例であり、感染症別での有効率に大きな差はみられなかった (Table 3)。

#### 5. 細菌学的効果

投与終了 (または中止) 時の患者別および原因菌別の菌消失率は、それぞれ 87.1% (61/70 例: 消失 15 例, 推定消失 42 例, 定着 4 例) と 91.3% (146/160 株: 消失 41 株, 推定消失 101 株, 定着 4 株) であった。感染症別における患者別での菌消失率は、腹膜炎 88.0% (22/25 例: 消失 6 例, 推定消失 16 例), 骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 1/1 例: 消失 1 例, 腹腔内膿瘍 76.9% (20/26 例: 消失 5

例, 推定消失 13 例, 定着 2 例), 胆嚢炎 100% (14/14 例: 消失 2 例, 推定消失 11 例, 定着 1 例) および胆管炎 4/4 例: 消失 1 例, 推定消失 2 例, 定着 1 例であり、原因菌別での菌消失率は腹膜炎 91.1% (51/56 株: 消失 16 株, 推定消失 35 株), 骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 2/2 株: 消失 2 株, 腹腔内膿瘍 85.9% (55/64 株: 消失 17 株, 推定消失 36 株, 定着 2 株), 胆嚢炎 100% (30/30 株: 消失 4 株, 推定消失 25 株, 定着 1 株) および胆管炎 100% (8/8 株: 消失 2 株, 推定消失 5 株, 定着 1 株) であった (Table 4)。

Table 3. Clinical response at the end of treatment

Infection	No. of cases	Cured (%)	Improved (%)	Failed (%)	Efficacy rates* (%)	95% CI
Peritonitis	31	16 (51.6)	12 (38.7)	3 (9.7)	28 (90.3)	[74.2, 98.0]
Peritonitis associated with PID	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	[35.9, 99.6]
Intra-abdominal abscess	28	10 (35.7)	16 (57.1)	2 (7.1)	26 (92.9)	[76.5, 99.1]
Cholecystitis	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0)	18 (100)	[81.5, 100]
Cholangitis	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	[39.8, 100]
All patients	87	46 (52.9)	35 (40.2)	6 (6.9)	81 (93.1)	[85.6, 97.4]

\*. Efficacy rates = (Cured + Improved)/(No. of cases) × 100

CI: Confidence interval

Table 4. Bacteriological response at the end of treatment

Infection	Response by patient		Response by organism	
Peritonitis	22/25	(88.0%)	51/56	(91.1%)
Peritonitis associated with PID	1/1		2/2	
Intra-abdominal abscess	20/26	(76.9%)	55/64	(85.9%)
Cholecystitis	14/14	(100%)	30/30	(100%)
Cholangitis	4/4		8/8	(100%)
All patients	61/70	(87.1%)	146/160	(91.3%)

Bacteriological response: eradicated/eradicated and persisted by patients or organisms.

## 6. 原因菌別の臨床効果および細菌学的効果

### 1) 原因菌別臨床効果

原因菌が検出された 71 例のうち、原因菌が 1 株のみ検出されたのは 24 例、2 株検出されたのは 20 例、3 株以上検出されたのは 27 例であった。

投与終了（または中止）時に臨床効果が「有効（治癒または改善）」であったのは、単独菌検出例の全例、2 株検出例の全例、3 株以上検出例の 23 例であり、「無効」であったのは *Enterococcus avium* 検出例の 1 例、3 株以上検出例の 4 例であり、「判定不能」はなかった (Table 5)。

### 2) 原因菌別細菌学的効果

細菌学的評価除外症例を除いた 71 例では、投与終了（または中止）時に細菌学的効果が「消失（消失、推定消失または定着）」であったのは単独菌検出例の全例、2 株検出例の 19 例、3 株以上検出例の 20 例であり、「存続」であったのは *E. avium*, *Edwardsiella tarda* 検出例の各 1 例、2 株検出例の 1 例、3 株以上検出例の 6 例であり、「除外」であったのは 3 株以上検出例の 1 例であった。投与終了 1~2 週間後では、「存続」が 2 株検出例の 1 例、「除外」が *E. avium*, *E. tarda* 検出例の各 1 例、2 株検出例の 1 例、3 株以上検出例の 7 例であり、その他はいずれも「消失」であった (Table 6)。

投与開始前に原因菌が 160 株（「除外」株数を除く）検出され、このうち 5 株以上検出された菌種は、*Escherichia coli* (28 株), *B. fragilis* (11 株), *Enterococcus faecalis* および *Pseudomonas aeruginosa* (各 9 株), *Streptococcus anginosus*, *Klebsiella pneumoniae* および *Klebsiella oxytoca* (各 7

株) および *E. avium* (5 株) であった。原因菌 160 株のうち、投与終了（または中止）時に 146 株が消失し、菌消失率は 91.3% であった。存続した 14 株は、*Streptococcus agalactiae*, *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*, *E. avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus micros*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *E. tarda*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *Bacteroides uniformis* および *Prevotella melaninogenica* の各 1 株であった (Table 7)。

7.  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例に対する臨床効果  
 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例の投与終了（または中止）時の有効率は 91.8% (45/49 例) であり、感染症別では、腹膜炎 83.3% (15/18 例)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 2/2 例、腹腔内膿瘍 93.8% (15/16 例)、胆嚢炎 100% (11/11 例) および胆管炎 2/2 例であった (Table 8)。

8.  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例に対する細菌学的効果

$\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例の投与終了（または中止）時の患者別および原因菌別の菌消失率は、それぞれ 85.4% (41/48 例) と 92.0% (69/75 株) であった。感染症別における患者別での菌消失率は、腹膜炎 83.3% (15/18 例)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 1/1 例、腹腔内膿瘍 75.0% (12/16 例)、胆嚢炎 100% (11/11 例) および胆管炎 2/2 例であり、原因菌別での菌消失率は、腹膜炎 92.6% (25/27 株)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 1/1 株、腹腔内膿瘍 83.3% (20/24 株)、胆嚢炎 100% (20/20 株) および胆管炎 3/3 株であった。

Table 5. Clinical effect by causative organism at the end of treatment

Causative organism (s)	No. of cases	Cured	Improved	Failed	Efficacy rates* (%)
Monomicrobial infection					
Gram-positive aerobic bacteria					
<i>S. anginosus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. oralis</i>	1	0	1	0	1/1
<i>E. faecalis</i>	5	3	2	0	5/5
<i>E. faecium</i>	1	0	1	0	1/1
<i>E. avium</i>	1	0	0	1	0
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	1/1
Gram-negative aerobic bacteria					
<i>E. coli</i>	5	4	1	0	5/5
<i>E. aerogenes</i>	1	0	1	0	1/1
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	1/1
<i>K. planticola</i>	1	0	1	0	1/1
<i>E. tarda</i>	1	0	1	0	1/1
<i>C. fetus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	0	2/2
Gram-negative anaerobic bacteria					
<i>B. fragilis</i>	1	1	0	0	1/1
<i>F. nucleatum</i>	1	1	0	0	1/1
Polymicrobial infection					
Two organisms	20	11	9	0	20/20 (100)
Three or more organisms	27	10	13	4	23/27 (85.2)
Total	71	35	31	5	66/71 (93.0)

\*: Efficacy rates = (Cured + Improved)/(No. of cases) × 100

Table 6. Bacteriological effect by causative organism at the end of treatment

Causative organism (s)	No. of cases	Eradicated	Persisted	Excepted	Eradication rates* (%)
Monomicrobial infection					
Gram-positive aerobic bacteria					
<i>S. anginosus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. oralis</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. faecalis</i>	5	5	0	0	5/5
<i>E. faecium</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. avium</i>	1	0	1	0	0
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	1/1
Gram-negative aerobic bacteria					
<i>E. coli</i>	5	5	0	0	5/5
<i>E. aerogenes</i>	1	1	0	0	1/1
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	1/1
<i>K. planticola</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. tarda</i>	1	0	1	0	0
<i>C. fetus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	0	0	2/2
Gram-negative anaerobic bacteria					
<i>B. fragilis</i>	1	1	0	0	1/1
<i>F. nucleatum</i>	1	1	0	0	1/1
Polymicrobial infection					
Two organisms	20	19	1	0	19/20 (95.0)
Three or more organisms	27	20	6	1	20/26 (76.9)
Total	71	61	9	1	61/70 (87.1)

\*: Eradication rates = (eradicated)/(eradicated and persisted) × 100

Table 7. Bacteriological effect by causative organism at the end of treatment

Organism (s)	No. of strains	Eradicated	Persisted	Excepted	Eradication rates* (%)
Gram-positive aerobic bacteria					
<i>a-Streptococcus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. agalactiae</i>	1	0	1	0	0
<i>S. mitis</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. anginosus</i>	7	7	0	0	7/7 (100)
<i>S. constellatus</i>	3	3	0	0	3/3
<i>S. oralis</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	0	0	1/1
<i>E. faecalis</i>	9	8	1	0	8/9 (88.9)
<i>E. faecium</i>	3	2	1	0	2/3
<i>E. avium</i>	5	4	1	0	4/5
<i>E. gallinarum</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. casseliflavus</i>	1	0	1	0	0
<i>E. raffinosus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. aureus</i>	3	2	1	0	2/3
CNS	1	1	0	0	1/1
<i>S. epidermidis</i>	2	2	0	0	2/2
<i>S. capitis</i>	1	1	0	0	1/1
Gram-positive anaerobic bacteria					
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	2	0	0	2/2
<i>P. prevotii</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. micros</i>	3	2	1	0	2/3
<i>P. indolicus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. tetradius</i>	1	0	0	1	—
<i>Clostridium</i> spp.	2	2	0	0	2/2
<i>C. perfringens</i>	2	2	0	0	2/2
<i>E. lentum</i>	3	3	0	0	3/3
<i>Actinomyces</i> sp.	1	1	0	0	1/1
Gram-negative aerobic bacteria					
<i>E. coli</i>	28	27	1	0	27/28 (96.4)
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	0	0	1/1
<i>C. freundii</i>	4	3	1	0	3/4
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1	0	0	1/1
<i>E. cloacae</i>	3	3	0	0	3/3
<i>E. aerogenes</i>	4	4	0	0	4/4
<i>M. morgani</i>	2	2	0	0	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	7	7	0	0	7/7 (100)
<i>K. oxytoca</i>	7	7	0	0	7/7 (100)
<i>K. planticola</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. tarda</i>	1	0	1	0	0
<i>A. hydrophila</i>	1	1	0	0	1/1
<i>C. fetus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	9	8	1	0	8/9 (88.9)
Gram-negative anaerobic bacteria					
G ( - ) rod (anaerobic)	1	1	0	0	1/1
<i>B. fragilis</i>	12	10	1	1	10/11 (90.9)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	4	4	0	0	4/4
<i>B. vulgatus</i>	2	2	0	0	2/2
<i>B. distasonis</i>	3	3	0	0	3/3
<i>B. uniformis</i>	3	1	1	1	1/2
<i>B. caccae</i>	3	3	0	0	3/3
<i>B. stercoris</i>	1	1	0	0	1/1
<i>B. merdae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>B. fragilis</i> group	1	1	0	0	1/1
<i>Prevotella</i> sp.	1	0	0	1	—
<i>P. melaninogenica</i>	1	0	1	0	0
<i>P. oris</i>	1	1	0	0	1/1
<i>F. nucleatum</i>	1	1	0	0	1/1
Total	164	146	14	4	146/160 (91.3)

\*: Eradication rates = (eradicated)/(eradicated and persisted) × 100

Table 8. Clinical response at the end of treatment on  $\beta$ -lactamase-positive pathogen (s)

Infection	No. of cases	Cured (%)	Improved (%)	Failed (%)	Efficacy rates* (%)	95% CI
Peritonitis	18	9 (50.0)	6 (33.3)	3 (16.7)	15 (83.3)	[58.6, 96.4]
Peritonitis associated with PID	2	0 (0)	2	0 (0)	2/2	[15.8, 100]
Intra-abdominal abscess	16	5 (31.3)	10 (62.5)	1 (6.3)	15 (93.8)	[69.8, 99.8]
Cholecystitis	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0)	11 (100)	[71.5, 100]
Cholangitis	2	2	0 (0)	0 (0)	2/2	[15.8, 100]
All patients	49	24 (49.0)	21 (42.9)	4 (8.2)	45 (91.8)	[80.4, 97.7]

\*: Efficacy rates = (Cured + Improved)/(No. of cases)  $\times$  100

Table 9. Clinical efficacy at the end of treatment in non responders to an antimicrobial agent just before the study

Antimicrobial agent	No. of cases	Cured (%)	Improved (%)	Failed (%)	Efficacy rates* (%)
Injections					
Cephems	13	9 (69.2)	4 (30.8)	0 (0)	13 (100)
Carbapenems	7	5 (71.4)	0 (0)	2 (28.6)	5 (71.4)
Subtotal	20	14 (70.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	18 (90.0)
Others					
Macroridides	1	0 (0)	1 (1/1)	0 (0)	1 (1/1)
Quinolones	2	1 (1/2)	1 (1/2)	0 (0)	2 (2/2)
Other	1	0 (0)	1 (1/1)	0 (0)	1 (1/1)
Subtotal	4	1 (1/4)	3 (3/4)	0 (0)	4 (4/4)
Two or more antibiotics	3	1 (1/3)	2 (2/3)	0 (0)	3 (3/3)
Total	27	16 (59.3)	9 (33.3)	2 (7.4)	25 (92.6)

\*: Efficacy rates = (Cured + Improved)/(No. of cases)  $\times$  100

### 9. 他剤無効例に対する臨床効果

他剤無効例における投与終了（または中止）時の臨床効果（有効率）は、92.6%（25/27例）であった。他剤無効例のうち、投与終了（または中止）時の臨床効果が「無効」と判定されたのは、本治療薬の投与開始前にカルバペネム系薬を使用した2例のみであった。なお、前投与薬が2剤以上投与されて無効であった3例の投与終了（または中止）時の臨床効果は、「治癒」が1例、「改善」が2例であった（Table 9）。

### 10. 安全性の評価

副作用は45例74件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は45.0%（35.0~55.3%）であった。主な副作用（発現割合3%以上）は、下痢15例（15.0%）、好酸球数増加6例（6.0%）、肝機能異常、血中ビリルビン増加および肝機能検査異常各4例（4.0%）および便秘3例（3.0%）であった。なお、重篤な副作用はみられなかった。副作用のうち、程度が中等度であった事象は下痢3例、嘔吐および血中カリウム減少各1例、高度は急性腎不全1例であった（Table 10）。

### III. 考 察

TAZ/PIPCは、海外において90カ国以上で承認され、各種のガイドラインや教科書において腹腔内感染症治療の第一選択薬として推奨され、標準的治療薬の一つとなっている。一方、国内においては、TAZとPIPCの力価比1:4の配合剤TAZ/PIPC(1:4)が2001年に承認

され、「タゾシン®静注用」の販売名で汎用されていたが、適応症は「敗血症、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎」、用法・用量は1日2.5~5g/分2であり、海外に比べ用量が低く、適応症も狭い範囲となり、医療現場と関連学会から海外と同様な用法・用量の使用要望が強かったため、海外と同じTAZ/PIPC(1:8)の開発を進め、2008年に敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎および腎盂腎炎を適応症として承認され、肺炎では通常1回4.5g、1日3回投与、重症・難治性では4回投与での使用が可能となった。しかし、国内の腹腔内感染症患者を対象とした有効性と安全性の評価はなされていなかったことから、腹腔内感染症患者に対するTAZ/PIPCの1回4.5g、1日3回投与によるオープンラベル多施設共同試験を実施した。

本治療において、有効性を評価できた87例の投与終了（または中止）時の臨床効果（有効率）は93.1%（81/87例）であり、感染症別では、腹膜炎90.3%（28/31例）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎83.3%（5/6例）、腹腔内膿瘍92.9%（26/28例）、胆嚢炎100%（18/18例）および胆管炎4/4例であった。また、細菌学的効果においては、消失率は87.1%（61/70例）であり、感染症別では腹膜炎88.0%（22/25例）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎1/1例、腹腔内膿瘍76.9%（20/26例）、胆嚢炎100%（14/14例）および胆管炎4/4例であった。菌消失率は、91.3%（146/160株）であり、感染症別では腹膜炎91.1%（51/56株）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎2/2株、腹腔内膿瘍85.9%（55/

Table 10. Adverse drug reactions

Type of adverse drug reaction (s)	N = 100			
	Grade			Incidence
	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)	Total N (%)
Number of patients	40 (40.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	45 (45.0)
Nervous system disorders	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Somnolence	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Vascular disorders	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Phlebitis	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Vasculitis	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders	15 (15.0)	4 (4.0)	0 (0)	19 (19.0)
Constipation	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.0)
Diarrhea	12 (12.0)	3 (3.0)	0 (0)	15 (15.0)
Gastritis	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Nausea	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Vomiting	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)	2 (2.0)
Hepatobiliary disorders	5 (5.0)	0 (0)	0 (0)	5 (5.0)
Abnormality of liver function	4 (4.0)	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)
Hepatic impairment	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Rash	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Renal and urinary disorders	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)
Acute kidney injury	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Renal function impairment	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
General disorders and administration site conditions aminotransferase increased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Dry mouth	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Laboratory tests	29 (29.0)	1 (1.0)	0 (0)	30 (30.0)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Blood bilirubin increased	4 (4.0)	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)
Creatinine phosphokinase increased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Elevation of liver enzyme	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Lactate dehydrogenase increased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Potassium decreased	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.0)
Potassium increased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Eosinophil count increased	6 (6.0)	0 (0)	0 (0)	6 (6.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Abnormality of liver function test	4 (4.0)	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)
Lymphocyte count decreased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Neutrophil count decreased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Platelet count decreased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
White blood cell decreased	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
Platelet count increased	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Urine protein present	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Urine glucose present	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)
Urobilin present	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)

MedDRA/J version 13.0

64 株), 胆嚢炎 100% (30/30 株) および胆管炎 100% (8/8 株) であった。臨床効果および細菌学的効果いずれにおいても, 感染症別での差はみられなかった。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生菌検出症例の投与終了(または中止)時の臨床効果(有効率)は 91.8% (45/49 例) であり, 細菌学的効果は, 消失率: 85.4% (41/48 例), 菌消失率: 92.0% (69/75 株) であり,  $\beta$ -ラクタマーゼの関与するこ

との多い腹腔内感染症においても, 本剤の有効性が期待できることが示唆された。

他剤無効例での臨床効果においては, 92.6% (25/27 例) であり, 全体の有効率 93.1% と同様であったことから, 本剤の有効性は前投与薬の有無による影響は受けにくいと考えられた。

海外では, 腹腔内感染症(虫垂炎, 腹膜炎, 腹腔内膿

瘍、胆嚢炎など)を対象として、本剤の有効性と安全性を imipenem/cilastatin などのカルバペネム系薬との比較試験で評価されている<sup>10-13)</sup>。それらの報告では、本剤の臨床効果は 86.2~93.0%，細菌学的効果における被験者別の消失率は 82.5~100% であり、対照薬と同等または有意に高い臨床効果および細菌学的効果を示していた。本試験で得られた有効性はこれらの報告と同様であり、国内においても本剤の有効性が確認できたと考えられた。

また、国内において検出率は比較的低いとされてきた Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌であるが、第三世代セファロスポリン系薬であるセフトキシムに対する大腸菌の耐性率が、2001 年は 0.6% であったが 2009 年には 10% にまで達し、ESBL 産生による薬剤耐性菌が臨床問題となっている<sup>14)</sup>。本治験では、ESBL 産生 *E. coli* が 2 株検出され、TAZ/PIPC の MIC は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、細菌学的効果はいずれも消失であった。Yamagishi<sup>15)</sup>らは ESBL 産生菌感染症について、TAZ/PIPC に対する感受性分布と臨床効果の関係を検討し、ESBL 産生菌に対する本剤の MIC 値が 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の菌株が全体の 84.2% を占めており、それらの菌株を原因とする感染症に対して、本剤は 98.8% (79/80 例) の臨床効果と 100% (80/80 例) の細菌学的効果を示していたことを報告している。これらの結果は、ESBL 産生菌の関与が疑われる感染症においても TAZ/PIPC のエンピリック治療が有用である可能性を示唆していると考えられた。

腹腔内感染症の原因菌として好気性菌では *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* および *B. fragilis* が主要な原因菌であるとされている<sup>4)</sup>。国内における最新のデータとして、品川らにより 2009 年度の外科感染症分離菌<sup>16)</sup>が報告されており、*E. coli* の検出頻度が最も高く、次いで *B. fragilis*, *E. faecalis* および *P. aeruginosa* が検出されていた。本治験で分離された原因菌を見ると、*E. coli* が最も多く検出され、次いで *B. fragilis*, *E. faecalis* および *P. aeruginosa* であり、以前より報告されている腹腔内感染症患者を対象とした研究報告における原因菌の種類や検出頻度と同様の傾向であった。

これらの原因菌の本剤に対する感受性を、国内における最近の外科感染症患者から得られた臨床分離株と本治験で得られた臨床分離株<sup>16,17)</sup>より比較・検討した。それぞれの MIC<sub>90</sub> は、*E. coli* : 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *B. fragilis* : 1~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Bacteroides non-fragilis* group : 8~16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *E. faecalis* : 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *P. aeruginosa* : 4~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Streptococcus* spp. : 0.25~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Peptostreptococcus* spp. :  $\leq$  0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Clostridium* spp. : 1~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Prevotella* spp. :  $\leq$  0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *Morganella morganii* : 0.25~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。本試験の分離株と国内臨床分離株の本剤

感受性は同様であり、いずれの菌種においても高い感受性を示していた。また、腹腔内感染症において分離頻度の高い *Bacteroides* 属、特に non-*fragilis* group に対して、セファマイシン系薬やクリンダマイシンの耐性化が進んでいる<sup>5)</sup>なかで、TAZ/PIPC の耐性化はほとんど進んでいないと考えられた。

海外における腹腔内感染症患者に対する本剤と imipenem/cilastatin との比較試験<sup>12)</sup>では、本剤投与患者の菌消失率は 97.9% であり、主要な原因菌である *E. coli* と *B. fragilis* では 100% の消失率であったと報告されている。本試験における菌消失率は 91.3% (146/160 株) であり、菌種別 (5 株以上検出) では、*S. anginosus* 100%, *E. faecalis* 88.9%, *E. avium* 80.0%, *E. coli* 96.4%, *K. pneumoniae* 100%, *K. oxytoca* 100%, *P. aeruginosa* 88.9% および *B. fragilis* 90.9% と、海外試験と同様に本剤の広い抗菌スペクトルを反映した優れた細菌学的効果が認められた。

副作用は 45 例 74 件発現し、その発現割合 (95% 信頼区間) は 45.0% (35.0~55.3%) であったが、重症度はいずれも軽度が多く、また、中等度および高度の副作用のうち下痢の 1 例を除いて、いずれも治験薬の中止、薬物療法などの処置もしくは無処置で回復または軽快した。なお、治験期間中未回復であった下痢 1 例については、重症度は中等度と判断したものの薬物療法などの処置を必要とする事象ではなかった。

すでに報告されている TAZ/PIPC の肺炎、敗血症などの国内臨床試験における副作用発現割合は 60.9% (235/386 例) であり、主な副作用は下痢 (30.8%)、発熱および便秘 (各 2.3%)、発疹 (2.1%) および頭痛 (1.6%) であった。主な臨床検査値異常は ALT 上昇 (15.0%)、 $\gamma$ -GTP 上昇 (11.7%)、AST 上昇 (11.4%)、好酸球増多 (5.4%) および ALP 上昇 (4.4%) であった<sup>18)</sup>。また、海外臨床試験における副作用発現割合は 3.2% (73/2,261 例) であり、主な副作用の内訳は、下痢 (8.0%)、嘔気 (2.6%)、頭痛 (1.7%)、そう痒 (1.4%) および発疹 (1.0%) であった。臨床検査値異常については、すべての項目で 1.0% 以下であった<sup>19)</sup>。

本治験において認められた副作用の発現頻度と程度は、本剤の国内および海外における既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、発現した副作用も臨床管理可能であったことから、腹腔内感染症患者における忍容性が確認されたと考えられた。

以上より、本治験において腹腔内感染症患者における TAZ/PIPC の 1 回 4.5 g、1 日 3 回投与の有効性が期待されると考えられ、また、副作用は高頻度に認められたものの、下痢、肝機能障害などに留意し使用すれば、安全に使用できると考えられた。

本剤を国内の腹腔内感染症患者の治療薬として導入することにより、カルバペネム系薬剤または第 3 世代以降

のセフェム系薬剤の偏重している重症・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ことが期待される。

#### 謝 辞

本試験の実施に際し、参加いただいた治験実施医療機関の治験責任医師の先生方に心より深謝いたします（敬称略、治験実施計画書記載順）。

兵庫医科大学病院（上部消化管外科） 菊池正二郎，同（下部消化管外科） 富田尚裕，同（肝・胆・膵外科） 藤元治朗，同（ICU） 西信一，独立行政法人労働者健康福祉機構山陰労災病院 若月俊郎，岩手医科大学附属病院 若林剛，愛知医科大学病院 山岸由佳，大阪市立大学医学部附属病院 久保正二，下関市立中央病院 吉田順一，東京女子医科大学病院（消化器外科） 山本雅一，同（第二外科） 亀岡信悟，国立大学法人岐阜大学医学部附属病院 古井辰郎，国立大学法人三重大学医学部附属病院 小林美奈子，京都府立医科大学附属病院 岩破一博，市立豊中病院 堂野恵三，社会医療法人製鉄記念八幡病院 東秀史，東邦大学医療センター佐倉病院 加藤良二，東邦大学医療センター大橋病院 長尾二郎，広島大学病院 大毛宏喜，産業医科大学病院 吉村和晃，東邦大学医療センター大森病院 金子弘真，日本医科大学武蔵小杉病院 鈴木英之，京都第一赤十字病院 塩飽保博，神奈川県厚生農業協同組合連合会相模原協同病院 高野靖悟，北九州市立八幡病院 伊藤重彦，地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院 岡田憲幸，三木明，平塚市民病院 金井歳雄，医療法人宏潤会大同病院 松山孝昭

臨床試験登録：日本医薬情報センター，Japic CTI-101101

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J C, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011，ライフサイエンス出版，東京，2012; 128-34
- 3) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 編：科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン，医学図書出版，東京，2005; 69-81
- 4) 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; 165-72
- 5) Snyderman D R, Jacobus N V, McDermott L A, Ruthazer E J, Goldstein J C, Finegold S M, et al: National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends for 1997-

2000. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl 1): S126-34
- 6) Bieluch V M, Cuchural G J, Snyderman D R, Gorbach S L, Tally F P: Clinical importance of cefoxitin-resistant *Bacteroides fragilis* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 7: 119-26
- 7) Nguyen M H, Yu V L, Morris A J, McDermott L, Wagener M W, Harrell L, et al: Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 870-6
- 8) Snyderman D R, Cuchural G J Jr, McDermott L, Gill M: Correlation of various in vitro testing methods with clinical outcomes in patients with *Bacteroides fragilis* group infectious treated with cefoxitin: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 540-4
- 9) 渡辺 彰，徳江 豊，青木信樹，松本哲朗，柳原克紀，比嘉 太，他：臨床検査値に関する安全性評価基準。日治療会誌 2009; 57: 320-42
- 10) Namias N, Solomkin J S, Jensen E H, Tomassini J E, Abramson M A: Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 15-28
- 11) Dela Pena A S, Asperger W, Köckerling F, Raz R, Kafka R, Warren B, et al: Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 567-74
- 12) Niinikoski J, Havia T, Alhava E, Pääkkönen M, Miettinen P, Kivilaakso E, et al: Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 255-61
- 13) Brismar B, Malmberg A S, Tunevall G, Wretling B, Bergman L, Mentzing L O, et al: Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2766-73
- 14) JANIS データからみた薬剤耐性菌の分離状況と薬剤耐性菌による感染症の発生状況。IASR 2011; 32: 3-4
- 15) Yamagishi Y, Murakami N, Mikamo H: Is CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam (PIPC-TAZ) against extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella* species appropriate? Poster session presented at: 51st Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2011 Sept 17-20, Chicago, IL
- 16) 品川長夫，平田公一，古畑智久，水口 徹，長内宏之，柳内良之，他：外科感染症分離菌とその薬剤感受性。2009 年度分離菌を中心に。Jpn J Antibiot 2011; 64: 125-69
- 17) 山口恵三，石井良和，岩田守弘，渡邊直樹，保嶋 実，諏訪部章，他：Meropenem を含む各種注射用抗菌薬

- に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2011; 64: 53-95
- 18) 宇治達哉, 橋本好和:  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤「注射用タゾバクタム・ピペラシリン」(ゾシン® 静注用 2.25, 4.5) の薬理学的特性および臨床効果。日本薬理学会雑誌 2009; 133: 351-8
- 19) Schoonover L L, Occhipinti D J, Rodvold K A, Danziger L H: Piperacillin/tazobactam: a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. Ann Pharmacother 1995; 29: 501-14

## An open-label multicenter study of tazobactam/piperacillin in the treatment of patients with intra-abdominal infections

Hiroshige Mikamo<sup>1)</sup>, Yoshio Takesue<sup>2)</sup>, Shinya Kusachi<sup>3)</sup>,  
Masahito Kotaka<sup>4)</sup>, Yasuyuki Kawachi<sup>5)</sup> and Naoki Aikawa<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University, 1-1 Karimata, Yazako, Nagakute, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Surgery, Cancer Center Toho University Medical Center Ohashi Hospital

<sup>4)</sup> Department of Surgery, Gastrointestinal Center, Sano Hospital

<sup>5)</sup> Department of Surgery, Nagaoka Chuo General Hospital

<sup>6)</sup> School of Medicine, Keio University

An open-label, multicenter study was conducted in 30 sites from February 2010 through March 2011 to evaluate the efficacy and safety of the intravenous administration of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 4.5 g every 8 hours to patients with a clinically or bacteriologically confirmed diagnosis of intra-abdominal infection (peritonitis, intra-abdominal abscess, cholecystitis or cholangitis). The primary efficacy endpoint was the clinical response at the end of treatment. Secondary endpoints included the bacteriological response at both the patient and pathogen levels.

A favorable clinical response rate at the end of treatment was seen in 93.1% (81/87 patients) and in 91.8% (45/49 patients) in evaluable patients with  $\beta$ -lactamase producing pathogens. Favorable clinical response rates in each infection were as follows: peritonitis 90.3% (28/31 patients); peritonitis associated with pelvic inflammatory disease 83.3% (5/6 patients); intra-abdominal abscess 92.9% (26/28 patients); cholecystitis 100% (18/18 patients); and cholangitis 100% (18/18 patients). Based on a baseline pathogen in 70 patients, a favorable bacteriological response rate at the end of treatment was seen in 87.1% (61/70 patients) and in 85.4% (41/48 patients) in evaluable patients with  $\beta$ -lactamase producing pathogens. A favorable pathogen response rate was obtained in 91.3% (146/160 pathogens) and 92.0% (69/75 pathogens) in evaluable patients with  $\beta$ -lactamase producing pathogens.

The incidence of drug-related adverse events (AEs) was 45.0% (45/100 patients). The main AEs reported were diarrhea (15.0%), increased eosinophil count (6.0%), abnormality of liver function, increased blood bilirubin level and abnormality of liver function test (4.0%), and constipation (3.0%). No severe events were observed.

These results suggest that intravenous administration of TAZ/PIPC 4.5 g every 8 hours is effective and safe in the treatment of patients with intra-abdominal infections.