

慢性気道感染症に対するTazobactam/Piperacillinの用量検討試験成績

大泉耕太郎・渡辺 彰・松本慶蔵
(症例検討委員会)

藤野和馬
福岡県済生会二日市病院内科

大泉耕太郎¹⁾・市川洋一郎・徳永尚登・
田中雅子
久留米大学医学部第一内科*

田中二三郎・古野浩秋・大塚隆興
貝塚病院内科

本宮雅吉・渡辺 彰
東北大学抗酸菌病研究所附属病院内科[#]
([#]現東北大学加齢医学研究所内科)

松本慶蔵・永武 毅・大石和徳・
宮崎昭行
長崎大学熱帯医学研究所内科

今野 淳・庄司 聡[#]・志田國治
東北中央病院内科

田口幹雄・廣瀬英彦
国立療養所川棚病院呼吸器科

佐藤和男
佐藤病院内科

田中宏史
宍岐公立病院内科

新妻一直
県立会津総合病院内科

隆杉正和・石川秀文
保全会田上病院内科

滝沢茂夫・中村美加栄・柳瀬賢次
聖隷三方原病院呼吸器内科

森戸俊博・吉嶺裕之
田川市立病院内科

光武良幸・青柳有多子
甘木朝倉医師会病院内科

穴戸春美・永井英明・渡辺 尚・
赤川志のぶ
国立療養所東京病院呼吸器科

川原正士・最所正純・重松浩成
聖マリア病院呼吸器内科

力富直人・坂本 翊
伴師会愛野記念病院内科

原田壽彦・永田 章・津留正樹・
福田結実
筑後市立病院内科

小川暢也²⁾
愛媛大学薬理学

石井浩三・田上祥子
済生会大牟田病院内科

¹⁾ 治験総括医師, ²⁾ コントローラー

新しい β -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ) にpiperacillin (PIPC) を1:4の比率で配合させたtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で, 慢性気道感染症を対象として比較試験を実施した。1日投与量は, TAZ/PIPC低用量群(L群): 2.5g(分2), TAZ/PIPC高用量群(H群): 5.0g(分2)とし, 対照群(C群)としてPIPC 4.0g(分2)群を設けた。無作為に各群を割り付け, L, H群の2用量については盲検性が保証

されるように留意した。成績の概略は以下のとおりである。

登録症例は78例で、そのうち臨床効果解析対象症例は75例(L群25例, H群27例, C群23例), 副作用解析対象症例は76例(L群25例, H群27例, C群24例)であった。

- 1) 背景因子：背景因子の分布には3群間に有意な偏りは認められなかった。
- 2) 臨床効果：全症例での有効率(著効+有効)は, L群92.0%, H群92.6%, C群91.3%であった。 β -lactamase産生菌による症例での有効率は, L群では71.4%(5/7), H群では100%(5/5), C群では100%(4/4)であった。いずれも3群間に有意差はなかった。
- 3) 細菌学的効果：消失率は, L群68.8%(11/16), H群100%(18/18), C群87.5%(14/16)であり, 3群間に有意差はなかったものの, H群の全例で菌の消失がみられた。この内 β -lactamase産生菌の消失率は, L群57.1%(4/7), H群100%(5/5), C群75.0%(3/4)であった。
- 4) 安全性：副作用はC群2例(8.3%)にのみ認められた。臨床検査値の異常変動はL群1例4.0%, H群1例3.7%, C群2例8.7%であり, 概括安全度は「ほぼ安全である」以上でL群100%, H群100%, C群87.5%であった。いずれも3群間に有意差は認められなかった。
- 5) 有用性：L群では92.0%(23/25), H群92.6%(25/27), C群79.2%(19/24)であり3群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染症に対してはTAZ/PIPC 5.0g/日(分2)の用量で高い臨床効果及び安全性が期待でき, 本用量を至適用量と判断した。

Key words : tazobactam/piperacillin, β -lactamase inhibitor, 慢性気道感染症, 用量検討

Tazobactam (TAZ)は大鵬薬品工業株式会社で開発された新しい β -lactamase阻害剤であり¹⁾, 既存の β -lactamase阻害剤sulbactam (SBT), clavulanic acid (CVA)より β -lactamase阻害作用が強く, 阻害スペクトルも広がっている²⁾。TAZは少数の菌種を除いて抗菌力は弱く, 各種の細菌が産生する β -lactamaseを不可逆的に阻害する³⁾。

一方piperacillin (PIPC)は富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系の抗生剤であり, 緑膿菌を含むグラム陰性菌及び陽性菌に対して幅広く強い抗菌力を有し, 忍容性が良好であるため既に広く臨床に供せられており, その有効性及び安全性が確認されている。しかし, PIPCは β -lactamaseで分解されやすいという弱点を有しており⁴⁾, かつ近年 β -lactamaseに起因する耐性菌が増加している事より, β -lactamase阻害剤を配合してPIPCを β -lactamase抵抗性にすることが臨床で望まれている。そこでTAZにPIPCを1:4の比率で配合させたTAZ/PIPCを大鵬薬品工業・富山化学工業が共同で開発した。

本剤はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を有し, β -lactamase産生菌を用いた*in vivo*の感染実験においてTAZ配合による相乗効果が認められている⁵⁾。また, 本剤は, 前臨床の安全性試験においてもTAZ配合による毒性の増加は認められていない⁵⁾。

健康成人男子志願者を対象にした臨床第I相試験に

おいても危惧すべき副作用は認められなかった⁶⁾。そこで, 本剤の前期第II相試験において, 用量検討のための瀬踏みを行った⁵⁾。

今回, 本剤の慢性気道感染症に対する至適用量を検討することを目的とし, 全国20施設の共同研究により平成3年10月~平成4年7月にわたって用量検討試験を実施したのでその成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象疾患の条件

対象疾患は用量検討に適切な慢性気管支炎の急性増悪(中等症)を主とした慢性気道感染症とした。また, 対象疾患の条件は ①起炎菌(または検出菌)が明確 ②膿性または粘膿性痰の咯出 ③CRPが+1以上 ④1日の最高体温が37℃以上 ⑤白血球数が8500/mm³以上で①~③は満たすことを原則とした。なお原則として年齢が20歳以上80歳未満の入院患者とした。本試験開始に先立って, 治験の内容, 治験薬剤の効果及び副作用などについて十分説明し, 自由意思による同意を文書または口頭で得, 同意日, 同意の方法を調査表に記載した。

但し, 次のいずれかの条件に該当する患者は除外した。

- ①基礎疾患が重篤な症例(例えば, 悪性腫瘍, 心疾患, 中枢神経系疾患等)。
- ②びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症, 肺気腫, 陳旧性肺結核などが主病変であるため正確な薬効評価を

行うことが困難な症例及びその他重篤な呼吸不全のある症例。

③重篤な肝機能障害・腎機能障害を有する症例。

④治験薬投与前に抗生剤・抗菌剤が投与され既に症状の改善しつつある症例及びTAZ/PIPC又は、PIPCが本治験前に投与されている症例。

⑤TAZ/PIPCの皮内反応陽性の症例。

⑥ペニシリン系又はセファロスポリン系抗生剤にアレルギーの既往のある症例。

⑦妊婦・授乳婦又は妊娠している可能性のある症例。

⑧その他、治験担当医師が対象として不適当と認めた症例。

2. 治験薬剤ならびに投与方法

治験薬剤、投与方法ならびに1日投与量は次のとおりである。

TAZ/PIPC 2.5g(L群)：TAZ/PIPC 1.25g(力価)を1日2回投与

TAZ/PIPC 5.0g(H群)：TAZ/PIPC 2.5g(力価)を1日2回投与

PIPC 4.0g(C群)：PIPC 2.0g(力価)を1日2回投与

1回1バイアルを1日2回点滴静注した。点滴静注は原則として1バイアルを100～300mlの生理食塩液、電解質液又は糖液に溶かし、約60分かけて投与した。また、投与開始前にTAZ/PIPCの皮内反応試験により陰性であることを確認した。

TAZ/PIPCのL群とH群は同形状バイアルを使用し、不透明なビニールフィルムで被覆して外見上識別不能とした。1症例分各29バイアル(1バイアルは予備)を同一包装資材を使用して外見上識別不能とした白箱に収め厳封した。各症例分の白箱には「YP・PI注DFT-R」と表示した。なお、皮内反応用薬剤は別包装とした。

各群とも2例ずつ6例分を1組とし、コントローラーが無作為に割り付けた。割り付けられた薬剤には組番を付したうえ、各施設に配布した。各施設では患者の受け順に薬剤番号の若い順に投与した。

含量試験：割り付け後にコントローラーが無作為に抽出した1組分の薬剤について、治験開始前及び治験終了後に、京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)にて含量試験を行った。

コントローラーはTAZ/PIPC群の識別不能性の保証、治験薬剤の含量適合性、無作為割り付け、キーコードの保管ならびに開封、開封後のデータの不変性ならびにデータ解析の保証にあたった。

3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。但し、治癒した場合は投与終了とした。無効の判定は少なくとも治験薬

を3日間(6バイアル)投与した後に行うこととした。また、重篤な随伴症状が出現又は臨床検査値が悪化し、継続投与が不適当と判断した場合、症状・所見の改善が認められず投与継続が不当と判断した場合、患者又はその代理人等、同意をなし得る者より投与中止の申し入れがあった場合、対象から除外すべき条件に該当することが投与開始後に判明した場合、あるいは治験担当医師が中止の必要を認めた場合には治験担当医師の判断で投与を中止してもよいこととした。ただし投与中止時点で可能なかぎり実施すべき観察及び検査を行い、その時点で評価すると共に中止の理由を必ず調査表に記載することとした。

4. 併用薬剤

本治験中は他の抗生剤・抗菌剤及び副腎皮質ステロイドの併用は禁止した。

非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、鎮痛解熱剤、 γ -グロブリン製剤は原則として禁止することにした。

去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治験薬の併用は認めることとした。なお、併用した場合には薬剤名・投与量・投与期間を調査表に記載することとした。

5. 観察・臨床検査項目及び実施時期

下記観察及び検査が所定の日に実施できない場合は、前日又は翌日に実施することとした。また何等かの理由で14日未満で投与を中止した場合あるいは他剤に変更した場合も可能なかぎり中止時点又はその翌日に観察、測定し記録することとした。

1) 所見項目

下記症状及び他覚所見を投与期間中毎日観察し、調査表に記載することとした。

咳嗽：++(睡眠が障害される程度)，+，-

喀痰量：+++(≥ 100 ml)，++(99～50ml)，+(49～10ml)，+(<10ml)，-

喀痰性状：P(膿性)，PM(粘膿性)，M(粘性)

呼吸困難：++(起坐呼吸を要する程度)，+，-

胸痛：+，-

胸部ラ音：++，+，-

チアノーゼ：+，-

脱水症状：+，-

2) CRP, 赤沈, 白血球数

少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後には測定することとした。

3) 細菌学的検査

投与前、投与開始1日後、3日後、5日後、7日後、14日後に喀痰中からの細菌の分離、同定、菌量測定を

行い、分離菌は調査表に記載し、起炎菌と推定される菌種については○印を付し、TAZ/PIPCおよびPIPCに対するMIC測定及びβ-lactamase産生の有無の検討を行った。MIC値及びβ-lactamase産生の有無の再確認を要する場合には東京総合臨床検査センター研究部においても実施可能とした。β-lactamase産生性はbenzylpenicillin (PCG)とcefazolin (CEZ)を基質とするacidometry disk及びnitrocefinを基質とするchromogenic diskを用いて測定を行った。

4) 胸部X線撮影

投与前、投与開始14日後に実施し、陰影を調査表にスケッチするとともにフィルムを症例検討委員会に提出することとした。

5) 臨床検査項目及び実施時期

臨床検査をTable 1に従って実施した。治験薬の投与により臨床検査値に有意な異常変動が認められた場合には、正常値又は投与開始時の値に回復するまで可能な限り追跡調査を行い、異常変動の判定は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告(案)を参考とすることとした。

6) 副作用

随伴症状が発現した場合は、その症状、程度(軽度、

中等度、重度)、発現日、経過、処置及び転帰について記載することとした。なお、重篤なものについては適切な処置をし、可及的速やかに医療機関の長、治験総括医師及び治験依頼者に文書をもって報告することとした。

試験薬剤との関係は、明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なし、不明(理由)で判定した。

6. 評価方法

1) 治験担当医による判定

各施設内で治験実施責任医師を含む複数医師により十分検討のうえ判定することとした。細菌学的効果が消失、減少又は一部消失、菌交代、不変の4段階で判定又は判定不能とした。臨床効果は著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定又は判定不能とした。概括安全度は随伴症状や臨床検査値により、安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題があるの4段階で判定又は判定不能とした。有用性は臨床効果及び概括安全度を勘案して、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階で判定又は判定不能とした。

2) 症例検討委員会による判定

症例の採否、疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items	Day of treatment	Before	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14 (or discontinued)
Chest X-ray		○					○
RBC		○				○	○
Hb		○				○	○
Ht		○				○	○
Platelet		○				○	○
WBC		○		○	○	○	○
Leukogram		○		○	○	○	○
CRP		○		○	○	○	○
ESR (1 h)		○		○	○	○	○
Cold hemagglutination		○					○
GOT		○				○	○
GPT		○				○	○
Al-P		○				○	○
Total bilirubin		○				○	○
BUN		○				○	○
S-Cr		○				○	○
Na, K, Cl		○				○	○
Urinary protein		○				○	○
Urinary sugar		○				○	○
Urinary urobilinogen		○				○	○
Urinary sediment		○				○	○
Coombs' test (direct, indirect)		●					●
Isolation of pathogen		○	○	○	○	○	○

○: indispensable, ●: to be examined insofar as possible

学的効果, 概括安全度, 有用性などについて症例検討委員会で検討され, 判定が治験担当医師判定と異なった場合, 治験実施責任医師及び担当医師と協議し, 判定の統一を行った。

7. Key codeの開封

各症例の固定ならびに解析項目の決定が行われた後, コントローラーによりKey codeが開封された。

8. データの解析

解析はノンパラメトリック法に従い, データの性質に応じてH検定, 分割表 χ^2 検定, Fisher直接確率計算等を用い, さらに多重性の調整はBonferroni法を用い, コントローラーの指導のもとに富山化学工業株式会社において実施した。

II. 成 績

1. 治験薬剤の含量試験

治験開始前および治験終了後の計2回, 京都薬科大学で測定された含量はTable 2に示すとおり, いずれの薬剤も基準を満たしていた。

2. 集積症例

登録された総投与症例数78例(L群25例, H群27例, C群26例)について症例検討委員会で解析対象として

の適否を検討した。

その結果, 2例を基礎疾患重篤(不適格例)のため, 全解析から除外した。他の1例を副作用に対する併用禁止薬(ステロイド)使用のため臨床評価及び臨床検査値解析対象から除外した(Table 3)。従って, 臨床効果及び臨床検査値解析対象は75例(L群25例, H群27例, C群23例), 副作用及び有用性解析対象は76例であった(Fig. 1)。

3. 患者背景因子

不適格として完全除外した2例を除いた76例の各背景因子の分布について3群間の均一性を検討した。

1) 診断名

症例検討委員会と治験担当医師との合意により決定された診断名に基づき解析対象は慢性気管支炎, 気管支拡張症の二次感染及びその他に層別された。

慢性気管支炎54例, 気管支拡張症の二次感染13例, その他9例であり, 3群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

2) 性, 年齢, 感染症の重症度

患者の性, 年齢, 感染症の重症度について3群間の分布に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

Table 2. Test results of tazobactam and piperacillin (Activity)

Drug		Activity (%)	
		before trial	after trial
TAZ/PIPC 1.25 g	TAZ	106.8	104.2
	PIPC	104.7	104.8
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ	105.6	103.8
	PIPC	103.5	103.9
PIPC 2.0 g	PIPC	107.9	104.7

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam

Table 3. Reasons for exclusion from statistical analysis

Items	Reasons	No.	L	H	C
Efficacy	serious underlying disease	2	0	0	2
	use of corticosteroid for side effect	1	0	0	1
Side effect	serious underlying disease	2	0	0	2
Laboratory findings	serious underlying disease	2	0	0	2
	use of corticosteroid for side effect	1	0	0	1
Usefulness	serious underlying disease	2	0	0	2

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g × 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g × 2/day group

C: 2.0 g × 2/day group

3) 基礎疾患・合併症, 前治療, 併用薬

患者の基礎疾患・合併症の有無, 化学療法の前治療の有無, 及び併用薬の有無について3群間の分布に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

4) 臨床症状, 臨床検査値

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈についても3群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった(Table 5)。なお全症例に膿性又は粘膿性痰の喀出が認められた。

5) 起炎菌及びβ-lactamase産生菌

76例中起炎菌が検出されたのは50例で, 単独感染44例, 混合感染6例で延べ56株が検出された(Table 6)。β-lactamase産生が確認されたものは16例(L群7例, H群5例, C群4例)でβ-lactamase産生菌どうしの混合感染例はなかった(Table 7)。3群間の疾患分布に

有意な偏りは認められなかった。

4. 臨床効果

1) 全症例における臨床効果

副作用に対する併用禁止薬使用の1例を除く臨床効果解析対象75例では, L群25例中著効5例, 有効18例, やや有効1例, 無効1例で有効率(著効+有効:以下有効率)は92.0%, H群27例中著効2例, 有効23例, やや有効1例, 無効1例で有効率は92.6%, C群23例中著効6例, 有効15例, やや有効2例で有効率は91.3%であり, 3群間に有意差は認められなかった(Table 8)。

2) 層別解析

(1) 疾患別

慢性気管支炎では, 有効率はL群100%, H群94.7%, C群94.4%であり, 3群間に有意差が認められて, 多重比較を行った結果L群がH群に比して高い傾向にあった。気管支拡張症及びその他の疾患については, 3

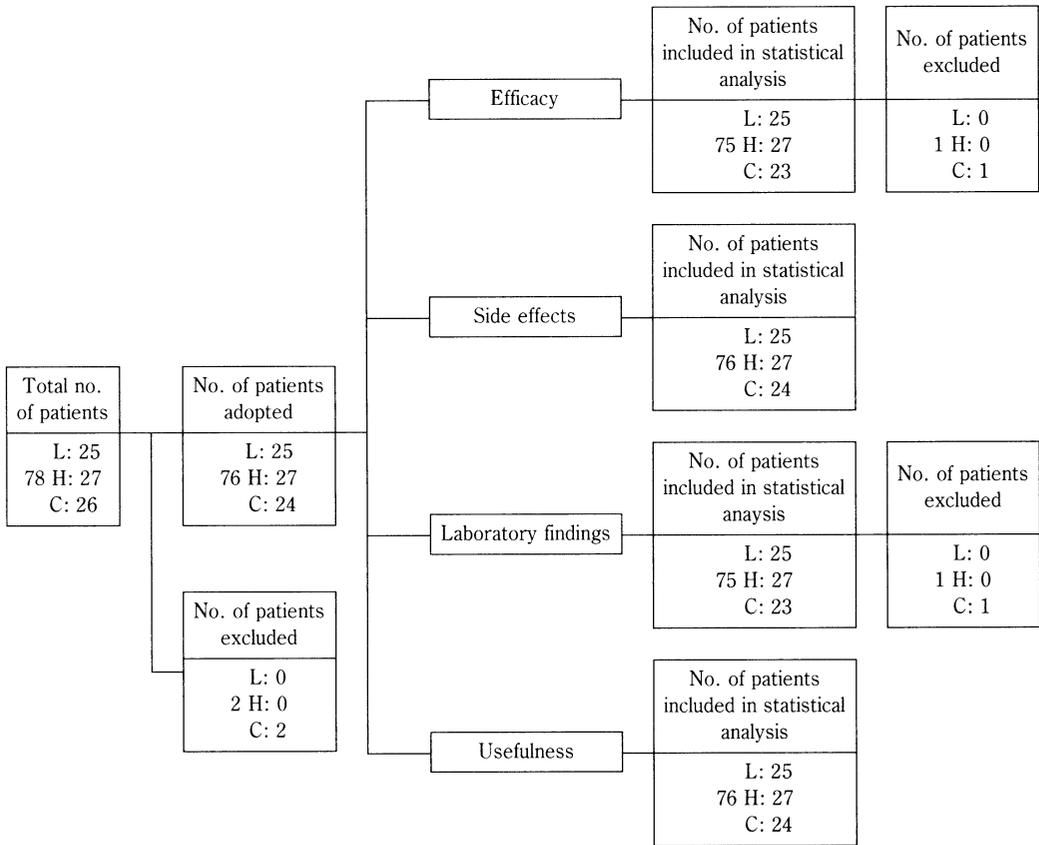


Fig. 1. Case distribution.

群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

(2) 重症度別臨床効果

重症度別では3群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

(3) 基礎疾患・合併症、前治療、併用薬の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無別、前治療の有無別、併用薬の有無別では3群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

(4) 起炎菌明確・不明確別臨床効果

起炎菌が明確な例は75例中50例 (66.7%)であった。起炎菌明確・不明確別では3群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

(5) β -lactamase産生菌の有無別臨床効果

β -lactamase産生菌による症例16例、 β -lactamase非産生菌による症例22例であったが、3群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

5. 細菌学的効果

消失率はL群68.8% (11/16)、H群100% (18/18)、C群87.5% (14/16)であり、3群間に有意差はなかったものの、H群の全例で菌の消失がみられた (Table 10)。

6. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌全体 (56株) における菌の消失率は、L群70.6%、H群100%、C群90%であり、H群はL群に比し有意 ($P < 0.05$) に優れていた (Table 11)。起炎菌別では、3群間に有意差は認められなかった。 β -lactamase非産生菌 (26株) の消失率はL群71.4%、H群100%、C群91.7%であり (Table 12)、また、 β -lactamase産生菌 (16株) の消失率はL群57.1%、H群100%、C群75%であったが、いずれも3群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

β -lactamase非産生菌に対するTAZ/PIPCとPIPCのMIC (10^8 cell/ml) には差がない (Fig. 2) のに対し、 β -

Table 4. Patient characteristics

Items		L	H	C	Statistical analysis
No. of patients		25	27	24	
Sex	male	20	20	17	χ^2 : NS
	female	5	7	7	
Age	30~39	1	0	1	H: NS
	40~49	2	0	2	
	50~59	3	4	3	
	60~69	7	6	8	
	70~79	9	13	10	
	80~	3	4	0	
Diagnosis	chronic bronchitis	16	19	19	χ^2 : NS
	bronchiectasia with infection	6	4	3	
	others*	3	4	2	
Severity of illness	severe	1	1	1	H: NS
	moderate	20	20	18	
	mild	4	6	5	
Underlying disease and/or complication	no	4	5	7	χ^2 : NS
	yes	21	22	17	
Pretreatment with antimicrobial agents	no	23	26	22	χ^2 : NS
	yes	2	1	1	
	unknown			1	
Concomitant drugs	no	11	13	11	χ^2 : NS
	yes	14	14	13	

*: old pulmonary tuberculosis with infection: 5 patients
 pulmonary emphysema with infection: 2 patients
 pulmonary asthma with infection: 1 patient
 diffuse panbronchiolitis: 1 patient

lactamase産生菌に対するTAZ/PIPCのMIC (10^8 cell/ml)はPIPCのそれより大幅に低いことが知られた(Fig. 3)。

7. 副作用, 臨床検査値異常ならびに概括安全度
副作用はC群のみに認められ, 発現率8.3% (2/24: 中等度の発疹2例)であったが, 3群間に有意差は認め

られなかった(Table 14)。

臨床検査値異常はL群4.0% (1/25), H群3.7% (1/27), C群8.7% (2/23)で3群間に有意差は認められなかった。内容は, L群及びH群では各々好酸球増多1例, C群では好酸球増多1例, 血小板減少1例であった(Table 15)。

Table 5. Initial signs and symptoms

Items	Degree	Treatment group			Statistical analysis
		L	H	C	
Body temperature (C°)	~ <37	11	10	7	χ^2 : NS
	37 ~ <38	10	10	11	
	38 ~ <39	4	7	4	
	39 ~	0	0	2	
Cough	-	0	0	0	χ^2 : NS
	+	14	10	10	
	++	11	17	14	
Volume of sputum	-	0	0	0	χ^2 : NS
	+	4	3	6	
	++	15	15	14	
	≡	1	4	0	
	≡≡	2	1	2	
	unknown	3	4	2	
Property of sputum	-	0	0	0	χ^2 : NS
	M	0	0	0	
	PM	15	16	14	
	P	10	11	10	
Dyspnea	-	15	15	12	χ^2 : NS
	+	9	9	8	
	++	1	3	4	
Chest pain	-	23	24	22	χ^2 : NS
	+	2	3	2	
	++	0	0	0	
Rales	-	2	3	1	χ^2 : NS
	+	17	15	14	
	++	6	9	8	
	unknown	0	0	1	
Dehydration	-	24	27	23	χ^2 : NS
	+	1	0	1	
Cyanosis	-	24	26	22	χ^2 : NS
	+	1	1	2	
WBC (/mm ³)	< 8,500	10	12	5	χ^2 : NS
	8,500 ~ < 12,000	11	9	12	
	12,000 ~ < 20,000	3	5	5	
	20,000 ≦	1	1	1	
	unknown	0	0	1	
ESR (mm/1 h)	< 20	6	6	5	χ^2 : NS
	20 ~ < 40	3	4	3	
	40 ~ < 60	5	6	5	
	60 ≦	10	9	6	
	unknown	1	2	5	

なお、副作用ならびに臨床検査値異常は投与中止あるいは投与終了後速やかに正常に復した。

概括安全度は、ほぼ安全である以上(安全である+ほぼ安全である)でL群100%(25/25)、H群100%

(27/27)及びC群87.5%(21/24)であったが、3群間に有意差は認められなかった(Table 16)。

8. 有用性

有用性はTable 17に従って判定した。有用(極めて

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organisms	No. of cases	Treatment group			Statistical analysis
		L	H	C	
Single infection					χ^2 : NS
<i>S. pneumoniae</i>	9	3	4	2	
<i>C. pseudo-diphtheriticum</i>	1	0	1	0	
<i>H. influenzae</i>	15	5	4	6	
<i>M. catarrhalis</i>	10	2	4	4	
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1	0	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	
<i>E. cloacae</i>	1	0	1	0	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4	1	0	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0	1	0	
Mixed infection					χ^2 : NS
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3	0	1	2	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	2	1	0	1	
Total	50	16	18	16	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day group

C: 2.0 g \times 2/day group

Table 7. Distribution of causative organisms (β -lactamase producer)

Causative organisms	No. of cases	Treatment group			Statistical analysis
		L	H	C	
<i>M. catarrhalis</i>	8	2	3	3	χ^2 : NS
<i>P. aeruginosa</i>	7	5	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0	1	0	
Total	16	7	5	4	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day group

C: 2.0 g \times 2/day group

Table 8. Clinical efficacy

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
L	25	5	18	1	1	92.0	H: NS
H	27	2	23	1	1	92.6	
C	23	6	15	2	0	91.3	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day group

C: 2.0 g \times 2/day group

Table 9. Clinical efficacy

Items		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Diagnosis	chronic bronchitis	L	16	4	12	0	0	100.0	H:P=0.0445 L vs H U: 3 × p=0.0531
		H	19	0	18	1	0	94.7	
		C	18	6	11	1	0	94.4	
	bronchiectasia with infection	L	6	0	4	1	1	4/6	H: NS
		H	4	1	3	0	0	4/4	
		C	3	0	2	1	0	2/3	
	others	L	3	1	2	0	0	3/3	H: NS
		H	4	1	2	0	1	3/4	
		C	2	0	2	0	0	2/2	
Severity of illness	severe	L	1	0	1	0	0	1/1	H: NS
		H	1	0	1	0	0	1/1	
		C	1	0	0	1	0	0/1	
	moderate	L	20	5	14	1	0	95.0	H: NS
		H	20	2	16	1	1	90.0	
		C	18	6	11	1	0	94.4	
	mild	L	4	0	3	0	1	3/4	H: NS
		H	6	0	6	0	0	6/6	
		C	4	0	4	0	0	4/4	
Underlying disease and/or complication	no	L	4	1	1	1	1	2/4	H: NS
		H	5	1	4	0	0	5/5	
		C	6	2	3	1	0	5/6	
	yes	L	21	4	17	0	0	100.0	H: NS
		H	22	1	19	1	1	90.9	
		C	17	4	12	1	0	94.1	
Pretreatment with antimicrobial agents	no	L	23	5	16	1	1	91.3	H: NS
		H	26	2	22	1	1	92.3	
		C	22	6	15	1	0	95.4	
	yes	L	2	0	2	0	0	2/2	H: NS
		H	1	0	1	0	0	1/1	
		C	1	0	0	1	0	0/1	
Concomitant drugs	no	L	11	1	8	1	1	81.8	H: NS
		H	13	1	12	0	0	100.0	
		C	11	2	9	0	0	100.0	
	yes	L	14	4	10	0	0	100.0	H: NS
		H	14	1	11	1	1	85.7	
		C	12	4	6	2	0	83.3	
Causative organisms	known	L	16	5	9	1	1	87.5	H: NS
		H	18	1	16	1	0	94.4	
		C	16	6	9	1	0	93.8	
	unknown	L	9	0	9	0	0	9/9	H: NS
		H	9	1	7	0	1	8/9	
		C	7	0	6	1	0	6/7	
Causative organisms	β -lactamase non-producer	L	6	3	3	0	0	6/6	H: NS
		H	6	0	5	1	0	5/6	
		C	10	5	4	1	0	90.0	
	β -lactamase producer	L	7	1	4	1	1	5/7	H: NS
		H	5	0	5	0	0	5/5	
		C	4	1	3	0	0	4/4	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g × 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g × 2/day group

C: 2.0 g × 2/day group

Table 10. Bacteriological efficacy

Treatment group	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%)*	Statistical analysis
L	16	11	1	0	4	68.8	χ^2 : NS
H	18	17	0	1	0	100.0	
C	16	14	2	0	0	87.5	

*: (Eradicated + Replaced) / No. of patients

Table 11. Bacteriological efficacy classified by causative organisms (All cases)

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	decreased	persisted		
<i>S. aureus</i>	L	0				1/1	
	H	0					
	C	1	1				
<i>S. pneumoniae</i>	L	3	2		1	2/3	
	H	5	5		0	5/5	
	C	4	3		1	3/4	
<i>C. pseudo-diphtheriticum</i>	L	0				1/1	
	H	1	1				
	C	0					
<i>H. influenzae</i>	L	6	6			6/6	
	H	5	5			5/5	
	C	10	10			10/10 (100.0)	
<i>M. catarrhalis</i>	L	2	2			2/2	
	H	4	4			4/4	
	C	4	4			4/4	
<i>K. pneumoniae</i>	L	0				1/1	
	H	1	1				
	C	0					
<i>K. oxytoca</i>	L	1			1	0/1	
	H	0					
	C	0					
<i>E. cloacae</i>	L	0				1/1	
	H	1	1				
	C	0					
<i>P. aeruginosa</i>	L	5	2		3	2/5	
	H	1	1		0	1/1	
	C	1	0		1	0/1	
<i>A. calcoaceticus</i>	L	0				1/1	
	H	1	1				
	C	0					
Total	L	17	12		5	12/17 (70.6)	χ^2 : p=0.094 Fisher: L vs H 3 × p=0.049
	H	19	19		0	19/19 (100.0)	
	C	20	18		2	18/20 (90.0)	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g × 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g × 2/day group

C: 2.0 g × 2/day group

Table 12. Bacteriological efficacy classified by causative organism (β -lactamase nonproducers)

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	decreased	persisted		
<i>S. aureus</i>	L	0					
	H	0					
	C	1	1			1/1	
<i>S. pneumoniae</i>	L	2	1		1	1/2	
	H	3	3		0	3/3	
	C	3	2		1	2/3	
<i>C. pseudo-diphtheriticum</i>	L	0					
	H	1	1			1/1	
	C	0					
<i>H. influenzae</i>	L	4	4			4/4	
	H	2	2			2/2	
	C	8	8			8/8	
<i>K. pneumoniae</i>	L	0					
	H	1	1			1/1	
	C	0					
<i>K. oxytoca</i>	L	1	0		1	0/1	
	H	0					
	C	0					
Total	L	7	5		2	5/7 (71.4)	χ^2 : NS
	H	7	7		0	7/7 (100.0)	
	C	12	11		1	11/12 (91.7)	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day groupH: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day groupC: 2.0 g \times 2/day groupTable 13. Bacteriological efficacy classified by causative organism (β -lactamase producers)

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	decreased	persisted		
<i>M. catarrhalis</i>	L	2	2			2/2	
	H	3	3			3/3	
	C	3	3			3/3	
<i>P. aeruginosa</i>	L	5	2		3	2/5	
	H	1	1			1/1	
	C	1	0		1	0/1	
<i>A. calcoaceticus</i>	L						
	H	1	1			1/1	
	C						
Total	L	7	4		3	4/7	χ^2 : NS
	H	5	5			5/5	
	C	4	3		1	3/4	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day groupH: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day groupC: 2.0 g \times 2/day group

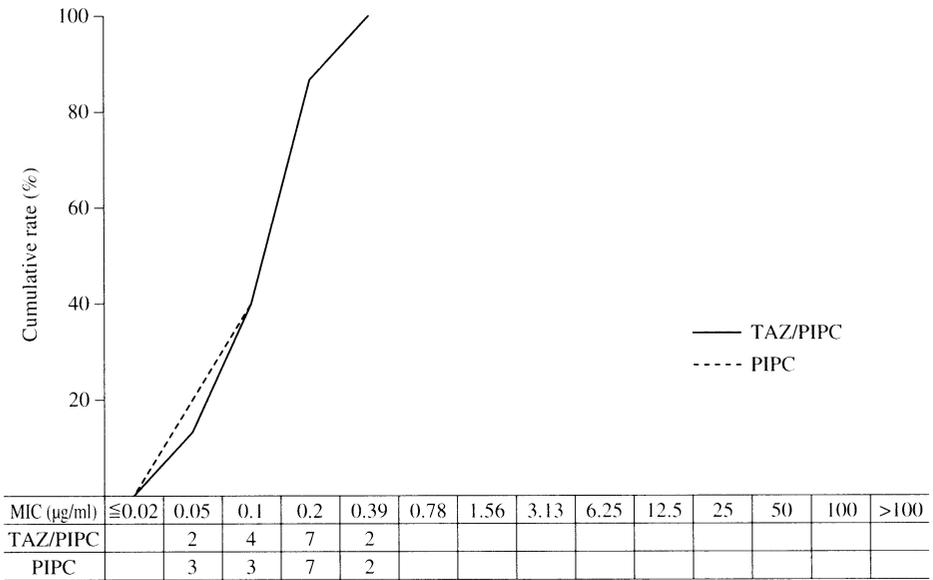


Fig. 2. MIC distribution (10^8 cells/ml, β -lactamase non-producer).

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, PIPC : piperacillin

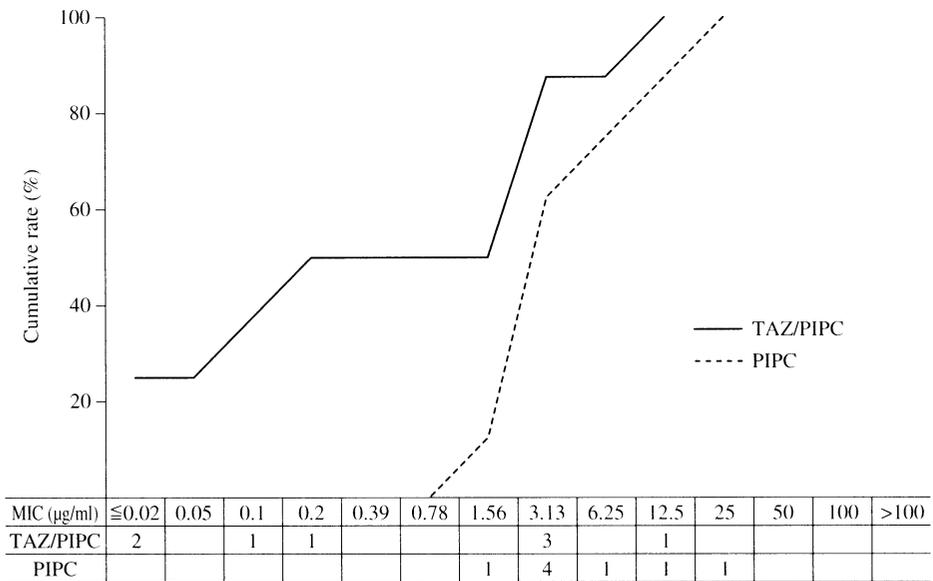


Fig. 3. MIC distribution (10^8 cells/ml, β -lactamase producer).

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, PIPC : piperacillin

Table 14. Side effects

Treatment group	L	H	C	Statistical analysis
No. of patients	25	27	24	χ^2 : NS
No. of patients with side effects (%)	0	0	2 (8.3)	
Eruption			2	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day groupH: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day groupC: 2.0 g \times 2/day group

Table 15. Abnormal laboratory findings

Treatment group	L	H	C	Statistical analysis
No. of patients	25	27	23	χ^2 : NS
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	1 (4.0)	1 (3.7)	2 (8.7)	
Abnormal laboratory findings eosinocyte \uparrow platelet \downarrow	1	1	1 1	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day groupH: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day groupC: 2.0 g \times 2/day group

Table 16. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Statistical analysis
L	25	24 (96.0%)	1 (100.0%)	0	0	H: NS
H	27	26 (96.3%)	1 (100.0%)	0	0	
C	24	21 (87.5%)	0	2	1	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g \times 2/day groupH: tazobactam/piperacillin 2.5 g \times 2/day groupC: 2.0 g \times 2/day group

Table 17. Criteria for assessment of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	undecided
No	No	+	+	\pm	-	?
	mild	+	+	\pm	-	?
Yes	moderate	\pm	\pm	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

++: markedly useful +: useful \pm : slightly useful -: useless ?: undecided

有用+有用)はL群92.0%(23/25), H群92.6%(25/27)及びC群79.2%(19/24)であったが, 3群間に有意差は認められなかった(Table 18)。

Ⅲ. 考 察

全国20研究機関の協力を得, 慢性気管支炎を主とする慢性気道感染症を対象として, TAZ/PIPCの至適投与量を明らかにするため, L, H群とPIPCを対照に, 3群間の比較検討を行った。

本剤は各種の細菌が産生する β -lactamaseを不活化する β -lactamase阻害剤TAZをPIPCに1:4の割合に配合して, PIPCを β -lactamase抵抗性にするを企図して開発されたものである。従って, TAZ/PIPCは β -lactamase産生菌に対して真価を発揮すると考えられ β -lactamase産生菌の検出に留意し, 治験が進められた。

本剤の基礎及び臨床試験の成績は第40回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて報告され⁵⁾, 臨床効果においては, 急性及び慢性呼吸器感染症でそれぞれ84.8%, 86.1%の有効率であった。また β -lactamase産生菌による疾患では, 急性呼吸器感染症で89.3%(25/28), また慢性呼吸器感染症で87.2%(34/39)であり β -lactamase阻害作用を反映して β -lactamase産生菌感染例に対しても高い有効率をあげ得た。

本試験の対照薬にPIPCを選定した理由は, ①本剤の配合成分であるPIPCを対照とすることにより, PIPCにTAZを配合した意義が評価できること, ②広く臨床的に使用され, 効果・安全性が確立していること, ③慢性気道感染症およびその主な起炎菌に対する適応があること, である。

また用量として, PIPCは常用量(4.0g/日)を用い, 本剤は呼吸器感染症を主とする内科領域感染症に対するオープン試験の成績⁵⁾より, 投与例が多く, しかも有効性が期待出来る2.5g/日(有効率: 88.6%)と5.0g/日(有効率: 83.3%)の二用量を用い, 3群間の比較を行った。

本試験では, 78例が登録され, 3例が不完全例であった。すなわち, PIPC群2例は基礎疾患重篤のため不適格例として, 全ての解析対象から除外し, 他のPIPC群1例は発疹出現のためステロイドを併用したので, 処置違反として臨床効果および臨床検査値異常の解析対象から除外した。

疾患別では, 慢性気管支炎において, 3群間に臨床効果のうえで有意差が認められ, 多重比較を行った結果L群がH群に比して高い傾向にあった。これは, L群に著効例が偏ったためと考えられた。

注射剤である本剤の特性を良く反映させるため, 対象疾患の重症度は中等症を主としたが, 集積された症例の分布は, 中等症(58例), 軽症(15例)および重症(3例)であった。重症度別臨床効果は3群間で有意差は認められなかった。

起炎菌が明確であることを原則としたが, 起炎菌が不明でも感染症状が明確で十分評価できるものは採用とした。起炎菌明確例は50例であったが, その臨床効果はL群87.5%, H群94.4%, C群93.8%で, 3群間で有意差が認められなかった。

起炎菌別細菌学的効果では, 56株が検出され, H群のみ全て除菌された。H群はL群に対して有意($3 \times p = 0.049$)に優れていた。

β -lactamase非産生菌での除菌率はL群71.4%(5/7), H群100%(7/7), C群91.7%(11/12)であり, また β -lactamase産生菌での除菌率はL群57.1%(4/7), H群100%(5/5), C群75%(3/4)であった。また, 検出された56株のうち β -lactamase産生の有無が検討されたのは42株で陽性は16株(38.1%)であった。 β -lactamase非産生菌に対するTAZ/PIPCのMIC(10^8 cell/ml)とPIPCのMICとはほとんど差がないのに対し, β -lactamase産生菌に対するTAZ/PIPCのMIC(10^8 cell/ml)はPIPCのMICよりはるかに低く, TAZの併用効果が明らかに認められたが, 測定件数が少なく有意な差は見いだせなかった(Fig. 2, 3)。今回acidometry法で測定された菌株は, 11株あり, そのうちPCGおよびCEZ陽性のものを β -lactamase高度産生菌とすると, 6株(*Moraxella catarrhalis* 5株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株)と少なく配合意義を確認するにはさらに多くの β -lactamase高度産生菌による症例が必要と考えられた。除菌できなかったものをみると, L群5株で内訳は*Streptococcus pneumoniae* 1株(TAZ/PIPCのMIC: 3.13 μ g/ml), *Pseudomonas aeruginosa* 3株(TAZ/PIPCのMIC: 0.39, 6.25, 50 μ g/ml), *Klebsiella oxytoca* 1株(TAZ/PIPCのMIC: 100 μ g/ml)であり, C群2株で*S. pneumoniae* 1株(PIPCのMIC: 3, 13 μ g/ml)および, *P. aeruginosa* 1株(PIPCのMIC: 1.56 μ g/ml)であった。一方H群では全て除菌されており, TAZ/PIPCの1日投与量として, 5.0gが必要と考えられた。

副作用に関しては, TAZ/PIPCではL群及びH群共に発現例が見られなかったが, 新薬シンポジウムの成績では副作用発現率は, 1日量2.5gで2.7%(7/260), 5.0gで3.6%(21/583), 全体で3.2%(29/904)であった。またPIPCでは2例の発疹が認められたが, 新薬シンポジウムの成績では全体で3.71%(47/1266), 発疹は1.58%(20/1266)であり⁷⁾, 副作用発現率におい

Table 18. Usefulness

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless		
L	25	5	18	1	1	92.0	H: NS
H	27	2	23	1	1	92.6	
C	24	6	13	4	1	79.2	

L: tazobactam/piperacillin 1.25 g × 2/day group

H: tazobactam/piperacillin 2.5 g × 2/day group

C: 2.0 g × 2/day group

て、TAZ/PIPCとPIPCとの間に差異はないと考えられた。

臨床検査値異常に関しては、L群及びH群の各1例に好酸球増加が認められ、C群では好酸球増加及び血小板減少が各1例に認められた。

TAZをPIPCに配合することによる副作用及び臨床検査値異常の増加は認められなかった。

以上の成績より、慢性気道感染症に対してTAZ/PIPCは1日5.0g(分2)の用量で高い臨床効果および安全性が期待でき、本用量を至適用量と判断した。

文 献

- Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2- β -[(1,2,3-triazol-1-yl) methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. J Med Chem 30: 1469~1474, 1987
- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamase by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- Livermore D M: Determinants of the activity of β -lactamase inhibitor combinations. J Antimicrob Chemother 31: Suppl.A. 9~21, 1993
- 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN ペントシリン(上田 泰監修) p. 1~4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 武部和夫, 松本慶蔵: 第40回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Tazobactam/Piperacillin(TAZ/PIPC, YP-14), 青森, 1993
- 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本俊昭, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験。Chemotherapy 42(S-2): 281~299, 1994
- 第23回日本化学療法学会東支部総会, 新薬シンポジウムI。T-1220(Piperacillin), 東京, 1976

A dose-finding comparative study on tazobactam/piperacillin
in chronic respiratory tract infection

Kotarou Oizumi, Akira Watanabe and Keizo Matsumoto
(Assessment Committee)

Kotarou Oizumi, Yoichirou Ichikawa, Naoto Tokunaga and Masako Tanaka
First Department of Internal Medicine, Kurume University Medical School
67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan

Masakichi Motomiya and Akira Watanabe
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University
(Department of Internal Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University)

Kiyoshi Konno, Satoru Shoji and Kuniharu Shida
Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Kazuo Satoh
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

Kazunao Niizuma
Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

Shigeo Takizawa, Mikae Nakamura and Kenji Yanase
Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara Hospital

Yoshiyuki Mitsutake and Utako Aoyagi
Department of Internal Medicine, Amagi-Asakura Ishikai Hospital

Masashi Kawahara, Masazumi Saisho and Hironari Sigematsu
Department of Respiratory Medicine, St. Mary's Hospital

Toshihiko Harada, Akira Nagata, Masaki Tsuru and Yumi Fukuda
Department of Internal Medicine, Chikugo Municipal Hospital

Kohzabu Ishii and Shouko Tanoue
Department of Internal Medicine, Saiseikai Omuta Hospital

Kazuma Fujino
Department of Internal Medicine, Fukuoka Prefectural Saiseikai Futsukaichi Hospital

Fumio Tanaka, Hiroaki Furuno and Takaoki Ohtsuka
Department of Internal Medicine, Kaizuka Hospital

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, Kazunori Ohishi and Teruyuki Miyazaki
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Mikio Taguchi
Department of Respiratory Diseases, Kawatana National Hospital

Hirofumi Tanaka and Hidehiko Hirose
Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Masakazu Takasugi and Hidefumi Ishikawa
Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

Toshihiro Morito and Hiroyuki Yoshimine
Department of Internal Medicine, Tagawa Municipal Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Hisashi Watanabe and Shinobu Akagawa
Department of Respiratory Diseases, National Tokyo Hospital

Naoto Rikitomi and Tasuku Sakamoto
Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

Nobuya Ogawa
Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

A dose-finding study on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a combination of a new β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), and piperacillin (PIPC) at a ratio of 1:4, was conducted by comparative design in patients with chronic respiratory tract infections. The low dose group of TAZ/PIPC (group L) received TAZ/PIPC at a daily dose of 2.5 g (b.i.d.). The high dose group of TAZ/PIPC (group H) received TAZ/PIPC at a daily dose of 5.0 g (b.i.d.). The PIPC group as a control (group C) received a daily dose of 4.0 g of PIPC (b.i.d.). Drugs were administered by intravenous drip infusion for 14 days.

The total number of patients entered in the trial was 78, of which 75 patients (25, 27 and 23 in groups L, H, and C, respectively) were evaluable for clinical efficacy and 76 (25, 27 and 24 as grouped and ordered above) for side effects.

- 1) The patient characteristics were well balanced among the three groups.
- 2) The overall clinical efficacy rates were 92.0% for L, 92.6% for H and 91.3% for C. The clinical efficacy rates in patients infected with β -lactamase producers were 71.4% for L, 100.0% for H and 100.0% for C. There was no significant difference among the three groups.
- 3) The bacterial eradication rates were 68.8% for L, 100.0% for H and 87.5% for C. All causative organisms in group H were eradicated, but there was no significant difference among the three groups. The eradication rates of β -lactamase producers were 57.1% for L, 100.0% for H and 75.0% for C.

- 4) Side effects were observed in only 2 patients of group C. Abnormal laboratory findings

were observed at rates of 4.0%, 3.7% and 8.7% in groups L, H, and C, respectively. There was no significant difference in the two categories of safety evaluations (symptoms and signs, abnormalities of laboratory findings). The overall safety ratings (safe and almost safe) were 100.0%, 100.0%, and 87.5%.

5) The usefulness rates were 92.0% for L, 92.6% for H, and 79.2% for C, with no significant difference among the three groups.

As mentioned above, the eradication rate was highest in group H, and there was no significant difference in safety among the three groups.

Therefore, a daily dose of 5.0 g (b.i.d.) of TAZ/PIPC was considered to be appropriate for chronic respiratory tract infections.