

概要

1) 治験依頼者名	大鵬薬品工業株式会社・富山化学工業株式会社																	
2) 商品名	ゾシン静注用 2.25, ゾシン静注用 4.5																	
3) 有効成分名	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム																	
4) 治験の標題	YP-18 の市中肺炎を対象としたセフトアジジムとの第Ⅲ相比較試験																	
5) 治験責任医師	87名																	
6) 治験実施医療機関	87施設																	
7) 公表論文	なし																	
8) 治験実施期間	18ヶ月 (最初の患者の同意取得日) 2006年2月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2007年8月																	
9) 開発のフェーズ	検証的試験 (第Ⅲ相試験)																	
10) 目的	市中肺炎を対象としてセフトアジジム (CAZ) の1回2g, 1日2回投与に対する YP-18 の1回4.5g, 1日3回投与における臨床効果の非劣性を無作為化割付・非盲検群間比較多施設共同試験にて検証する。																	
11) 治験方法	市中肺炎患者を対象に, CAZ の1回2g, 1日2回投与に対する YP-18 の1回4.5g, 1日3回投与における臨床効果の非劣性を検証することを目的とした, 無作為化割付・非盲検群間比較多施設共同試験である。 YP-18 は100~300 mL の生理食塩液に溶解し, 可能な限り8時間間隔で1回に30~60分かけて投与し, CAZ は100~300 mL の生理食塩液に溶解し, 可能な限り12時間間隔で30~60分かけて投与した。 投与期間は14日間とした。ただし, 治療目的が達成され治験薬の投与を終了する場合, 又は無効と判断する場合でも少なくとも3日間 (YP-18 及び CAZ の投与回数は各々7回と5回) は投与することとした。																	
12) 患者数	(計画時) 組入れ症例数: 1群130例 合計260例 主要評価項目の評価可能症例数: 1群102例 合計204例 (PPS) (解析時) 組入れ症例数: 279例 有効性評価に関する最大の解析対象集団 (FAS) : 234例 (Y群: 113例, C群: 121例) 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) : 213例 (Y群: 104例, C群: 109例) 安全性解析対象集団: 274例 (Y群: 136例, C群: 138例)																	
13) 診断及び主要な組入れ基準	(選択基準) (1) 市中肺炎を発症又は発症を疑う入院患者 (入院後48時間以降に発症した肺炎患者 {院内肺炎} を除く) (2) 日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の肺炎の感染症重症度を参考に判定した中等症以上の患者 肺炎の感染症重症度 <table border="1" data-bbox="475 1691 1385 1910"> <thead> <tr> <th>感染症重症度</th> <th>軽症 (下記4項目中 3項目以上満足)</th> <th>中等症</th> <th>重症 (下記4項目中 3項目以上満足)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温</td> <td><37.5°C</td> <td rowspan="4">軽症と重症の いずれにも 該当しない症例</td> <td>≥38.6°C</td> </tr> <tr> <td>胸部 X線点数</td> <td><4点</td> <td>≥6点</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td><10,000/mm³</td> <td>≥20,000/mm³</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td><10 mg/dL</td> <td>≥20 mg/dL</td> </tr> </tbody> </table> (3) 治験薬投与開始前 (投与開始前2日以内) に以下の①~③の基準を満たすこと ① 胸部 X線 (必須), 胸部 CT 検査などの画像診断で, 急性に新たに出	感染症重症度	軽症 (下記4項目中 3項目以上満足)	中等症	重症 (下記4項目中 3項目以上満足)	体温	<37.5°C	軽症と重症の いずれにも 該当しない症例	≥38.6°C	胸部 X線点数	<4点	≥6点	白血球数	<10,000/mm ³	≥20,000/mm ³	CRP	<10 mg/dL	≥20 mg/dL
感染症重症度	軽症 (下記4項目中 3項目以上満足)	中等症	重症 (下記4項目中 3項目以上満足)															
体温	<37.5°C	軽症と重症の いずれにも 該当しない症例	≥38.6°C															
胸部 X線点数	<4点		≥6点															
白血球数	<10,000/mm ³		≥20,000/mm ³															
CRP	<10 mg/dL		≥20 mg/dL															

- ② 血液検査にて、好中球増多又は桿状核球 10%以上の核左方移動，CRP 増加（1.0 mg/dL 以上）の急性炎症所見が 1 つ以上認められること
- ③ 下記の 4 項目中 2 項目以上を満たすこと
 - ・発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）（腋窩）
 - ・咳嗽，喀痰，胸痛，呼吸困難など，いずれかの呼吸器症状
 - ・湿性ラ音
 - ・喀痰などの臨床検体から，起炎微生物と推定される微生物が確認されたものか，確認される可能性の高い良質の検体が得られる
- (4) 性別：不問
- (5) 年齢：16 歳以上 79 歳以下（同意取得時）
- (6) 本人（ただし，未成年者においては本人及び代諾者）から文書同意取得可能な患者

(除外基準)

- (1) 治験薬の有効性及び安全性評価に影響する特異的事項
 - ① 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者（例えば，進行性の癌患者等）
 - ② 治験薬の成分及び β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある患者
 - ③ 本感染エピソードに対し TAZ/PIPC 又は CAZ が投与された患者
 - ④ YP-18 の治験への参加歴がある患者
 - ⑤ 伝染性単核球症の患者
 - ⑥ 嚢胞性線維症の患者
 - ⑦ 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬（内服又は注射）が投与された患者（ただし，3 日間以上の投与により効果が無効と判断された患者は投与可とする．なお，アジスロマイシンが治験薬投与開始前 7 日以内に 1 日でも投与された場合は，効果に関わらず投与不可とする．）
 - ⑧ 原因菌に対して感受性の面から治験薬の効果が期待し難い患者（例えば MRSA，マイコプラズマ，クラミジア，レジオネラ，抗酸菌，真菌，ウイルス等）
 - ⑨ 原発性又は転移性肺悪性腫瘍，閉塞性肺炎，肺膿瘍，膿胸，活動性肺結核，ニューモシスティス肺炎を有する患者
- (2) 被験者の安全性に関わる一般的配慮
 - ① 妊娠している患者，妊娠している可能性のある患者，治験期間中に妊娠を希望している患者又は授乳中（母乳育児）の患者
 - ② 重篤な肝又は腎機能障害を有する患者，あるいは以下の肝又は腎機能障害を有する患者
 - a) 肝機能では AST（GOT），ALT（GPT），総ビリルビン又は ALP が施設基準値上限の 3 倍以上の患者
 - b) 腎機能ではクレアチニンクリアランス推定値が 40 mL/min 以下又は腎透析を必要とする患者
 - クレアチニンクリアランス推定値は，次式（Cockcroft-Gault 式）から算出する．
 - 男性（mL/min）： $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$
 - 女性（mL/min）： $0.85 \times [\text{上記式から算出されたクレアチニンクリアランス推定値 (mL/min)}]$
 - ③ 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - ④ 過去 3 箇月間に治験に参加した患者
- (3) その他
 - 治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者（例えば，治験実施計画書に従って安全に治験を実施できないと判断した患者，適切な臨床評価ができないと判断した患者等）

14) 治験薬, ロット番号, 用量及び投与方法	<p>(治験薬)</p> <p>YP-18 静注用 4.5 g (力価) : 1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム 0.5 g (力価) 及びピペラシリンナトリウム 4 g (力価) を含有する. (ロット番号 : SIK503V450)</p> <p>(用法及び投与方法)</p> <p>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. YP-18 は 100~300 mL の生理食塩液に溶解し, 30~60 分かけて投与した.</p>																					
15) 治療期間	<p>投与期間は 14 日間とした. ただし, 治療目的が達成され治験薬の投与を終了する場合, 又は無効と判断する場合でも少なくとも 3 日間 (YP-18 及び CAZ の投与回数は各々 7 回と 5 回) は投与することとした. なお, 有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合はこの限りではなかった.</p>																					
16) 対照治療, 用量及び投与方法, ロット番号	<p>(対照薬)</p> <p>モダシン® 静注用 1 g (力価) (注射用セフトジジム) : 1 バイアル中に CAZ 1 g (力価) を含有する. (ロット番号 : S5006)</p> <p>(用法及び投与方法)</p> <p>1 回 2 g, 1 日 2 回点滴静注 (可能な限り 12 時間間隔) で投与した. CAZ は 100~300 mL の生理食塩液に溶解し, 30~60 分かけて投与した.</p>																					
17) 評価基準	<p>(有効性)</p> <p>(1) 有効性の判定基準</p> <p>治験責任医師又は治験分担医師は, 投与終了時又は中止時及び投与終了 7 日後の臨床効果を日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の臨床効果の判定基準を参考に判定した. 種々の理由で, いずれにも判定できない場合は「判定不能」とした.</p> <p style="text-align: center;">臨床効果の判定基準</p> <table border="1" data-bbox="491 1160 1369 1447"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>有効 (下記 4 項目中 3 項目以上満足)</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温</td> <td><37°C に低下</td> <td rowspan="4">有効の基準を満たさないもの</td> </tr> <tr> <td>胸部 X 線点数</td> <td>前値の 70% 以下に低下</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td><9,000/mm³ に低下</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>前値の 30% 以下に低下</td> </tr> <tr> <td colspan="3">上記 4 項目中 3 項目以上を満たすもので, 3 項目のみを満たす場合は残る 1 つも増悪を認めないものを有効と判定する.</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 細菌学的効果の判定基準</p> <p>治験責任医師又は治験分担医師は, 投与終了時又は中止時及び投与終了 7 日後の細菌学的効果を日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の「微生物学的効果判定基準」に従い判定した.</p> <p>投与後出現菌の判定についても「投与後出現菌の判定基準」に従い, 判定した.</p> <p style="text-align: center;">微生物学的効果判定基準</p> <table border="1" data-bbox="469 1733 1375 2085"> <thead> <tr> <th>判定</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消失 (推定消失)</td> <td>適切に採取・培養された検体 (膿栓/膿性分泌物/膿性痰など) から, 治験薬の投与後に起炎微生物が消失する場合. (「推定消失」とは治療によって, 当初の感染病巣から検査に適した検体 {膿栓/膿性分泌物/膿性痰など} が得られなくなった場合, 起炎微生物は消失したものと推定する.)</td> </tr> <tr> <td>減少又は一部消失</td> <td>定量培養法で, 当初の起炎微生物の量的減少が確認された場合で, 菌数オーダーで 2 段階以上の減少を認めた場合. 複数の起炎微生物が感染症の原因となった場合. 治療によって, 一部が消失した場合, 臨床効果の有無にかかわらず一部消失と判定する.</td> </tr> </tbody> </table>	項目	有効 (下記 4 項目中 3 項目以上満足)	無効	体温	<37°C に低下	有効の基準を満たさないもの	胸部 X 線点数	前値の 70% 以下に低下	白血球数	<9,000/mm ³ に低下	CRP	前値の 30% 以下に低下	上記 4 項目中 3 項目以上を満たすもので, 3 項目のみを満たす場合は残る 1 つも増悪を認めないものを有効と判定する.			判定	判定基準	消失 (推定消失)	適切に採取・培養された検体 (膿栓/膿性分泌物/膿性痰など) から, 治験薬の投与後に起炎微生物が消失する場合. (「推定消失」とは治療によって, 当初の感染病巣から検査に適した検体 {膿栓/膿性分泌物/膿性痰など} が得られなくなった場合, 起炎微生物は消失したものと推定する.)	減少又は一部消失	定量培養法で, 当初の起炎微生物の量的減少が確認された場合で, 菌数オーダーで 2 段階以上の減少を認めた場合. 複数の起炎微生物が感染症の原因となった場合. 治療によって, 一部が消失した場合, 臨床効果の有無にかかわらず一部消失と判定する.
項目	有効 (下記 4 項目中 3 項目以上満足)	無効																				
体温	<37°C に低下	有効の基準を満たさないもの																				
胸部 X 線点数	前値の 70% 以下に低下																					
白血球数	<9,000/mm ³ に低下																					
CRP	前値の 30% 以下に低下																					
上記 4 項目中 3 項目以上を満たすもので, 3 項目のみを満たす場合は残る 1 つも増悪を認めないものを有効と判定する.																						
判定	判定基準																					
消失 (推定消失)	適切に採取・培養された検体 (膿栓/膿性分泌物/膿性痰など) から, 治験薬の投与後に起炎微生物が消失する場合. (「推定消失」とは治療によって, 当初の感染病巣から検査に適した検体 {膿栓/膿性分泌物/膿性痰など} が得られなくなった場合, 起炎微生物は消失したものと推定する.)																					
減少又は一部消失	定量培養法で, 当初の起炎微生物の量的減少が確認された場合で, 菌数オーダーで 2 段階以上の減少を認めた場合. 複数の起炎微生物が感染症の原因となった場合. 治療によって, 一部が消失した場合, 臨床効果の有無にかかわらず一部消失と判定する.																					

存続	炎症の有無にかかわらず，治療終了後にも感染病巣から当初の起炎微生物が証明される場合．それらについては，治験薬の MIC を測定し，耐性の有無を確認する．
判定不能	治験薬投与開始前に起炎微生物が不明又は投与終了・中止時の検査が実施できなかった場合．

投与後出現菌の判定基準

判定	判定基準
菌交代現象	治療により当初の起炎微生物は消失し，それ以外の新たな病原微生物が，明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出される場合．
菌交代症	治療により当初の起炎微生物は消失し，それ以外の新たな病原微生物が，明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出される場合．

(安全性)

本治験薬との因果関係にかかわらず，登録後から投与終了 7 日後の観察・検査終了時までには治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（バイタルサイン及び臨床検査値の異常変動），症状又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．また，有害事象のうち治験薬との因果関係が「1.関連あり」，「2.多分関連あり」及び「3.可能性あり」のものを副作用とした．

18) 統計手法

(1) 有効性の主解析

主要な解析対象集団を PPS とし，投与終了時又は中止時の臨床効果における YP-18 投与群及び CAZ 投与群の有効率（PPS 症例に対して有効と判定された症例の割合）と両群間の有効率の差の 95%信頼区間を算出した．有効率の差の信頼区間下限値が非劣性のマージン-10%以上であれば YP-18 の CAZ に対する非劣性が検証されたと判断した．

非劣性の検証が成立した場合，更に優越性の検証を行い，有効率の差の信頼区間下限値が 0%以上であれば，YP-18 の CAZ に対する優越性が検証されたと判断した．

(2) 有効性の副次解析

① 投与終了 7 日後の臨床効果

PPS を解析対象集団として，投与終了 7 日後の臨床効果（有効率）及び両群間の有効率の差の 95%信頼区間を算出した．

② 投与終了時又は中止時及び投与終了 7 日後の細菌学的効果（消失率）及び菌の消長（菌消失率）

PPS を解析対象集団として，以下の解析を実施した．

- ・消失率及び両群間の消失率の差の 95%信頼区間を算出した．
- ・菌消失率及び両群間の菌消失率の差の 95%信頼区間を算出した．

③ β -lactamase 産生菌検出症例の臨床効果，細菌学的効果及び菌の消長
PPS のうち， β -lactamase 産生菌検出症例を対象に，以下の解析を実施した．

- ・投与終了時又は中止時及び投与終了 7 日後の臨床効果（有効率）及び両群間の有効率の差の 95%信頼区間を算出した．
- ・細菌学的効果（消失率）及び両群間の消失率の差の 95%信頼区間を算出した．
- ・菌消失率及び両群間の菌消失率の差の 95%信頼区間を算出した．

(3) 安全性の解析

① 有害事象及び副作用の発現率（発現をみた症例の解析対象集団における症例割合）及び 95%信頼区間を算出した．

② 有害事象の MedDRA 器官分類（SOC）別，MedDRA 基本語（PT）別の発現頻度及び程度を検討した．

③ 各臨床検査項目の経時的な変動を検討した．

19) 要約・結論

(有効性)

主要評価項目である投与終了時又は中止時の臨床効果（有効率）は、PPSでは、YP-18投与群（Y群）91.3%（95/104例）及びCAZ投与群（C群）89.9%（98/109例）であった。有効率の差の95%信頼区間は-6.4～9.3%で、下限値が非劣性のマージン-10%以上であることにより、Y群のC群に対する非劣性が示された。感度分析として実施したFASでの投与終了時又は中止時の有効率は、Y群88.5%（100/113例）及びC群86.0%（104/121例）、有効率の差の95%信頼区間は-6.0～11.0%で、下限値が-10%以上であった。

副次評価項目である投与終了7日後の臨床効果（有効率）は、PPSでは、Y群85.6%（89/104例）及びC群81.7%（89/109例）であった。有効率の差の95%信頼区間は-6.0～13.8%で、下限値が-10%以上であった。なお、各投与群の有効率は、投与終了時又は中止時と比較してわずかに低かったが、判定不能の症例を解析対象例数から除いたPPS-2では、Y群90.8%（89/98例）及びC群84.8%（89/105例）であり、Y群では投与終了時又は中止時と同様の結果となった。

PPSでは、Y群46例及びC群49例において各50株及び51株の原因菌が検出され、投与終了時又は中止時の細菌学的効果（消失率）はY群97.8%（45/46例）及びC群91.8%（45/49例）、菌の消長（菌消失率）はY群98.0%（49/50株）及びC群92.2%（47/51株）であった。消失率及び菌消失率の差の95%信頼区間は、各-2.8～14.7%及び-2.5～14.2%であった。投与終了7日後では、投与終了時又は中止時の細菌学的効果が消失であったY群及びC群の各45例のうち、5例及び1例が判定不能とされ、消失率及び菌消失率の差の95%信頼区間は各-15.7～10.1%及び-14.4～10%と、下限値が-10%を下回った。なお、判定不能の症例を解析対象例数から除いたPPS-2では、投与終了7日後における消失率及び菌消失率の差の95%信頼区間が各-1.5～10.2%及び-1.5～9.8%と下限値が-10%を下回ることはなかった。

PPSでは、Y群の104例中5例（原因菌が検出された46例中5例）6株及びC群の109例中8例（原因菌が検出された49例中8例）8株にβ-lactamase産生菌が検出された。β-lactamase産生菌検出症例における投与終了時又は中止時の臨床効果（有効例数）はY群4/5例及びC群8/8例、細菌学的効果（消失例数）はY群5/5例及びC群8/8例、菌の消長（菌消失率）はいずれの投与群でも100.0%であった。

(安全性)

本治験に組み入れられた279例のうち、治験薬が投与された274例（Y群136例、C群138例）を安全性解析対象集団とした。

有害事象はY群で109例292件及びC群で105例264件発現し、その発現率（95%信頼区間）はY群80.1%（72.4～86.5）及びC群76.1%（68.1～82.9）であり、両投与群間に大きな差はみられなかった。有害事象のうち臨床検査値異常変動は、Y群で73例149件及びC群で68例156件発現し、その発現率（95%信頼区間）はY群53.7%（44.9～62.3）及びC群49.3%（40.7～57.9）であった。5例以上に発現した有害事象は、Y群では下痢37/136例（27.2%）、ALT増加33/136例（24.3%）、AST増加23/136例（16.9%）、γ-GTP増加18/136例（13.2%）、好酸球数増加10/136例（7.4%）、血中LDH増加及び血中Al-P増加が各7/136例（5.1%）、便秘及び血中カリウム減少が各6/136例（4.4%）、不眠症、頭痛、血圧上昇、白血球数減少が各5/136例（3.7%）、C群ではALT増加40/138例（29.0%）、AST増加30/138例（21.7%）、γ-GTP増加14/138例（10.1%）、下痢及び不眠症が各10/138例（7.2%）、血中Al-P増加8/138例（5.8%）、好酸球数増加6/138例（4.3%）、血中LDH増加5/138例（3.6%）であった。

副作用は、Y群で67例132件及びC群で51例105件発現し、その発現率（95%信頼区間）はY群49.3%（40.6～58.0）及びC群37.0%（28.9～45.6）であり、Y群の発現率の方がやや高かった。臨床検査値異常変動のうち副作用とされた事象は、Y群で37例74件及びC群で44例90件発現し、その発現率（95%信頼区間）はY群27.2%（19.9～35.5）及びC群31.9%（24.2～40.4）であった。5例以上に発現した副作用は、Y群では下痢28/136例（20.6%）、ALT増加23/136例（16.9%）、 γ -GTP増加17/136例（12.5%）、AST増加14/136例（10.3%）、C群ではALT増加35/138例（25.4%）、AST増加26/138例（18.8%）、 γ -GTP増加12/138例（8.7%）、血中Al-P増加6/138例（4.3%）であった。程度別の有害事象発現率は、Y群で軽度が61.0%（83/136例）、中等度及び高度が各9.6%（13/136例）、C群で軽度が61.6%（85/138例）、中等度が5.8%（8/138例）、高度が8.7%（12/138例）であり、いずれの投与群でも軽度が最も多かった。中等度以上の有害事象発現率は、Y群19.1%（26/136例）及びC群14.5%（20/138例）であった。また、程度別の副作用発現率は、Y群で軽度が39.0%（53/136例）、中等度が2.2%（3/136例）、高度が8.1%（11/136例）、C群で軽度が29.7%（41/138例）、中等度が0%、高度が7.2%（10/138例）であり、いずれの投与群でも軽度が最も多かった。中等度以上の副作用発現率は、Y群10.3%（14/136例）及びC群7.2%（10/138例）であった。Y群で副作用と判断された事象のうち中等度は、下痢4例、発熱及び血小板数増加が各1例、高度は、ALT増加3例、発疹、AST増加及び γ -GTP増加が各2例、毛包炎、間質性肺疾患、薬疹、急性腎不全、発熱、血中Al-P増加、好酸球数増加及び白血球数減少が各1例であった。C群で副作用と判断された事象のうち中等度は、便秘及びAST増加が各1例、高度は、ALT増加6例、 γ -GTP増加4例、AST増加3例、血中Al-P増加2例、麻痺性イレウス、悪心、蕁麻疹、胸痛及び血中LDH増加が各1例であった。中等度及び高度の副作用は、いずれも薬物療法などの処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

本治験では、治験薬との因果関係を否定された死亡が、治験薬の投与中止後に2例（気胸、呼吸不全）みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象はY群3例5件及びC群6例8件発現し、治験責任医師によりY群2例2件（間質性肺疾患、急性腎不全）及びC群2例2件（麻痺性イレウス、ALT増加）が副作用と判断された。麻痺性イレウス以外は既知の事象であり、ALT増加で治験を継続した以外は治験を中止し、薬物療法などの処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

本治験では、ショック（疑いを含む）及びアナフィラキシー様症状（疑いを含む）を「その他の重要な有害事象」と定義したが、該当する事象はなかった。このため、米国で行われた主要な比較試験において最も多く発現し、米国で行われた他の試験、欧州及び本邦で行われた試験においても比較的高頻度であった下痢について検討した。その結果、下痢はY群37例37件及びC群10例10件発現し、このうちY群28例28件及びC群2例2件が副作用と判断された。また、Y群の5例5件が中等度であった以外はいずれも軽度であり、治験を中止することなく、いずれも薬物療法などによる処置又は無処置で回復した。

中止に至った有害事象はY群11例17件及びC群10例20件発現し、このうちC群の1例1件を除くすべてが副作用と判断されたが、いずれも既知の事象であり、薬物療法などの処置若しくは無処置で回復又は軽快した。臨床検査値異常変動発現率が高かった項目は、Y群及びC群でALTが25.0%（34/136例）及び29.0%（40/138例）、ASTが16.9%（23/136例）及び21.7%（30/138例）、 γ -GTPが13.3%（18/135例）及び10.1%（14/138例）、好酸球が8.1%（11/135例）及び4.3%（6/138例）であり、その他の項目の異常変動発現例はいずれも10例以下であった。

これらの異常変動のうち、副作用（SOCが「臨床検査」）とされた臨床検査値異常変動は、Y群 37例 74件及びC群 44例 90件であり、このうちC群の血中LDH増加及びAST増加の未回復を除き、いずれも薬物療法などの処置若しくは無処置で軽快又は回復した。

（結論）

市中肺炎患者を対象としたCAZの1回2g、1日2回投与に対するYP-18の1回4.5g、1日3回投与との比較において、本治験の主要評価項目である投与終了時又は中止時の臨床効果でYP-18の非劣性が検証された。安全性については、全体としてYP-18及びタゾシンの既知の安全性プロファイルと矛盾せず、CAZと比較しても大きな差は認められなかった。また、発現した有害事象も臨床管理可能であり、市中肺炎患者に対するYP-18の忍容性が良好であることが確認された。

20) 概要作成日

2009年6月29日