

## 概要

1) 治験依頼者名：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：注射用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 の敗血症・感染性心内膜炎を対象とした臨床第 III 相試験 －オープンラベル多施設共同試験－	
5) 治験責任医師：22 名	
6) 治験実施医療機関：22 施設	
7) 公表論文：なし	
8) 治験実施期間：7 ヶ月間 (最初の患者の同意取得日) 2006 年 1 月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2006 年 8 月	9) 開発のフェーズ： フェーズ 3
10) 目的： 敗血症及び感染性心内膜炎に対する YP-18 の有効性及び安全性を，1 回 4.5 g，1 日 3 回投与によるオープンラベル多施設共同試験で検討する．主要評価項目は，投与終了時又は中止時の臨床効果とする．	
11) 治験方法： YP-18 を 1 回 4.5 g，1 日 3 回点滴静注（可能な限り 8 時間間隔で投与）した． なお，治験薬 1 バイアルを 100～300 mL の補液に溶解し，30 分以上かけて点滴静注した． 投与期間は原則として 21 日間（連続 63 回投与）とした．ただし，症状の推移により治験責任医師又は治験分担医師の判断で，適宜投与期間を定めた．	
12) 患者数（計画時及び解析時）： 計画時：組入れ患者数：30 名 血液培養陽性例で主要評価項目の評価可能患者数：5 名 解析時：組入れ患者数：23 名（血液培養陽性患者数：7 名） FAS 採用患者数：22 名（血液培養陽性患者数：7 名） PPS 採用患者数：21 名（血液培養陽性患者数：7 名） 安全性解析対象集団採用患者数：23 名（血液培養陽性患者数：7 名）	

13) 診断及び主要な組入れ基準：

選択基準：以下の基準を満たす 20 歳以上の敗血症又は感染性心内膜炎の入院患者を対象とした。

- (1) 血液からの検査材料より原因菌が分離された又は分離される可能性のある患者
- (2) 以下の基準を満たす患者

1) 敗血症

以下の全身反応のうち 2 つ以上を満たす SIRS の概念に準じた患者

- a) 体温  $> 38^{\circ}\text{C}$  又は  $< 36^{\circ}\text{C}$
- b) 脈拍  $> 90$  回/分
- c) 呼吸数  $> 20$  回/分あるいは  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- d) 白血球数  $> 12000/\text{mm}^3$  又は  $< 4000/\text{mm}^3$ , あるいは桿状核球  $> 10\%$

2) 感染性心内膜炎

以下の基準を満たす患者

- a) 体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

b) 心エコーにより疣贅が認められる患者

除外基準：本治験に特有な除外基準として、以下の基準に該当する患者を除外した。

- (1) 症状が極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)
- (2)  $\beta$ -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 が投与された患者
- (4) YP-18 の治験への参加歴のある患者
- (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、効果にかか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, ウィルスなど)
- (9) 妊娠している患者, 治験期間内に妊娠を希望している患者又は妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者

14) 被験薬, ロット番号：

YP-18 静注用 4.5 g (力価) : SA70914

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。

用量及び投与方法：

YP-18 を 1 回 4.5 g, 1 日 3 回点滴静注(可能な限り 8 時間間隔で投与) した。

なお, 治験薬 1 バイアルを 100~300 mL の補液に溶解し, 30 分以上かけて点滴静注した。

15) 治療期間：

原則として 21 日間 (連続 63 回投与) とした。

ただし、症状の推移により治験責任医師又は治験分担医師の判断で、適宜投与期間を定めた。

16) 対照治療，ロット番号，用量及び投与方法：なし

17) 評価基準：

有効性：

(1) 主要評価項目：投与終了時又は中止時の臨床効果

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の臨床効果を臨床症状、検査所見などの推移から「敗血症における改善度の指標」の表又は「感染性心内膜炎における改善度の指標」の表を参考に、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

敗血症における改善度の指標

判定	判定基準
著効	投与 3 日後までに平熱化傾向を認め、かつ投与終了時までには白血球数が改善したもの
有効	投与終了時までには平熱化傾向を認め、かつ白血球数が改善したもの
無効	平熱化傾向及び白血球数の改善傾向が認められないか、あるいは悪化したもの

感染性心内膜炎における改善度の指標

判定	判定基準
著効	投与終了時までには明確な解熱傾向が認められ、臨床症状・所見が著明に改善したもの
有効	投与終了時までには臨床症状・所見が改善したもの
無効	臨床症状・所見の改善が認められないもの、あるいは悪化したもの

(2) 副次評価項目：1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果及び菌の消長

2) 体温，白血球数の経時的な推移

3)  $\beta$ -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の臨床効果，細菌学的効果及び菌の消長

安全性：有害事象発現率

本治験薬との因果関係にかかわらず、投与開始日から投与終了時又は中止時の観察・検査終了時まで、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。

治験期間中に発現した有害事象に対する治験薬との因果関係は、「因果関係の判定基準」の表を参考に判定した。なお、治験薬との因果関係が1～3のものを副作用又は臨床検査値異常として取り扱った。また、有害事象の程度は、「有害事象の程度」の表及び厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定した。

因果関係の判定基準

分類	基準
1. 関係あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、再投与により同様の症状、所見を認める場合、又はその治験薬に既知（基礎試験からの知見を含む）の反応を示す場合
2. 多分関係あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
3. 可能性あり	時間的な相関関係（投与中止後の経過も含む）が不明であり、治験薬による可能性も除外できないが、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因の可能性も推定される場合
4. 多分関係なし	時間的な相関関係（投与中止後の経過も含む）が不明であるが、一過性であり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因が強く示唆される場合
5. 関係なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置など治験薬以外の要因によると考えられる場合

有害事象の程度

程度	基準
1. 軽度	処置を必要としないか、又は簡便な処置（数日間の投薬）により、比較的速やかな消失をみて、治験の継続が可能な程度
2. 中等度	処置を行わなければ治験の継続が困難な程度
3. 高度	治験を中止せざるを得ない程度

18) 統計手法：

有効性：

(1) 主要評価項目

PPS を用いて、投与終了時又は中止時の臨床効果 (有効率) 及びその 95%信頼区間を算出した。また、FAS を用いた解析も実施した。

(2) 副次評価項目

PPS を用いて、以下の解析を実施した。

- 1) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果 (消失率) 及び菌の消長を算出した
- 2) 体温、白血球数の経時的な推移を示した
- 3)  $\beta$ -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の臨床効果, 細菌学的効果及び菌の消長を算出した

安全性：

安全性解析対象集団を用いて、以下の解析を実施した。

- (1) 有害事象の発現率を算出した
- (2) 有害事象の MedDRA/J SOC 別, MedDRA/J PT 別の発現頻度の表を作成した
- (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：

有効性の結果：

(1) PPS の臨床効果 (主要評価項目)

PPS の有効率は 95.2% (20/21 名), その 95%信頼区間は 76.2~99.9%であった。そのうち敗血症患者の有効率は 95.0% (19/20 名) で, 感染性心内膜炎患者 1 名の臨床効果は著効であった。

表 1 臨床効果

<PPS>

診断名	対象患者数	著効	有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間
敗血症	20	9	10	1	95.0	[75.1, 99.9]
感染性心内膜炎	1	1	0	0	1/1	
合計	21	10	10	1	95.2	[76.2, 99.9]

有効率=(著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

(2) 血液培養陽性患者の臨床効果, 細菌学的効果

血液培養陽性患者 7 名 (敗血症患者 6 名, 感染性心内膜炎患者 1 名) の有効率は 100% (7/7 名), 細菌学的効果の消失率は 100% (7/7 名) であった。いずれも単独菌感染で, β-lactamase 産生菌が 3 名から検出された。

表 2 血液培養陽性患者の臨床効果

<PPS のうち血液培養陽性患者>

診断名	対象患者数	著効	有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間
敗血症	6	3	3	0	100	[54.1, 100]
感染性心内膜炎	1	1	0	0	1/1	
合計	7	4	3	0	100	[59.0, 100]

有効率=(著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

### (3) 菌の消長

原因菌の菌消失率は 100% (7/7 株) であった。好気性グラム陽性菌 3 株, 好気性グラム陰性菌 3 株, 嫌気性菌 1 株が検出され, そのうち好気性グラム陰性菌 3 株 (*E. coli* 2 株, *P. vulgaris* 1 株) は  $\beta$ -lactamase 産生菌であった。

表 3 菌の消長

<PPS>

原因菌	菌株数	消失	存続	判定不能	菌消失率 (%)
好気性グラム陽性菌	3	3	0	0	3/3
<i>S. agalactiae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>G. morbillorum</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1	1	0	0	1/1
好気性グラム陰性菌	3	3	0	0	3/3
<i>E. coli</i>	2	2	0	0	2/2
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	0	1/1
嫌気性菌	1	1	0	0	1/1
グラム陽性嫌気性球菌	1	1	0	0	1/1
合計	7	7	0	0	100

菌消失率=消失菌株数/(菌株数-判定不能菌株数) $\times$ 100, 分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

### (4) 体温, 白血球数の経時的な推移

体温は, 投与前に PPS 患者 21 名すべてが 38°C 以上であったが, 投与 3 日後までに 11 名の患者が, 投与 7 日後までに 20 名の患者が 37.5°C 以下になった。白血球数は, 投与前に 19 名の患者が 10000/mm<sup>3</sup> 以上であったが, そのうち 16 名の患者は投与終了時の検査までに 9000/mm<sup>3</sup> 未満になった。

安全性の結果：

(1) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

安全性解析対象集団 23 名に死亡はなく，重篤な有害事象は発現しなかったが，重要な有害事象が 4 名に 5 件（下痢，痙攣，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）発現し，そのうち 2 名は治験薬投与を中止した．また，重要な有害事象以外の有害事象（発疹）により 1 名の患者が治験薬投与を中止した．

(2) 有害事象発現率

有害事象は 23 名の患者すべてに 90 例 92 件発現した．そのうち副作用及び臨床検査値異常は 17 名に 48 例 48 件発現し，発現率は 73.9% (17/23 名) であった．

(3) 発現率が高い有害事象

発現率が最も高い有害事象は  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 43.5% (10/23 名) であった．発現率が最も高い副作用及び臨床検査値異常は下痢 30.4% (7/23 名) 及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 30.4% (7/23 名) であった．臨床検査以外の有害事象では胃腸障害が最も多く，臨床検査では肝・胆道系の検査値異常が多かった．

(4) 有害事象の程度

有害事象の程度別発現件数は高度が 5 件，中等度が 4 件，軽度が 83 件であった．高度の 5 件は重要な有害事象であり，中等度の 4 件は下痢，腹部不快感，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．



表 4 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 <sup>a)</sup>	安全性解析対象患者数(名)	発現患者数(名)	発現例数 <sup>b)</sup> (例)	発現件数(件)	発現率(%)	発現率の95%信頼区間
有害事象	1~5	23	23	90	92	100	[85.2, 100]
	1~4	23	20	78	78	87.0	[66.4, 97.2]
	1~3	23	17	48	48	73.9	[51.6, 89.8]
臨床検査値異常変動	1~5	23	16	60	60	69.6	[47.1, 86.8]
	1~4	23	15	52	52	65.2	[42.7, 83.6]
	1~3	23	12	35	35	52.2	[30.6, 73.2]
重篤な有害事象	1~5	23	0	0	0	0	[0, 14.8]
	1~4	23	0	0	0	0	[0, 14.8]
	1~3	23	0	0	0	0	[0, 14.8]
他の重要な有害事象 <sup>c)</sup>	1~5	23	4	5	5	17.4	[5.0, 38.8]
	1~4	23	4	5	5	17.4	[5.0, 38.8]
	1~3	23	3	4	4	13.0	[2.8, 33.6]
有害事象による中止 <sup>d)</sup>	1~5	23	3	7	7	13.0	[2.8, 33.6]
	1~4	23	3	7	7	13.0	[2.8, 33.6]
	1~3	23	3	7	7	13.0	[2.8, 33.6]

a) 1: 関係あり, 2: 多分関係あり, 3: 可能性あり, 4: 多分関係なし, 5: 関係なし

b) 集計項目に該当する患者ごとの PT 別の有害事象の合計数を示す  
同一患者に同一 PT の有害事象が発現した場合は 1 例とカウントした

c) 重篤な有害事象を除く

d) 重篤・非重篤に関わらず, すべての有害事象による中止を含む  
発現率=発現患者数/安全性解析対象患者数×100

結論:

YP-18 は下痢と肝酵素上昇に注意して投与する必要があると考えられるものの, 広域抗菌スペクトルを有し, 高用量投与ができることから, 敗血症及び感染性心内膜炎に対する初期治療薬として国内に導入する価値は高いと考えた。

20) 概要作成日: 2009 年 6 月 11 日