

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 の複雑性尿路感染症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：23 名	
6) 治験実施医療機関：23 施設	
7) 公表論文：なし	
8) 治験実施期間 (年数)：約 7.5 ヶ月間 (最初の患者の同意取得日) 2005 年 11 月 (最後の患者の検査・観察終了日) 2006 年 7 月	9) 開発のフェーズ： フェーズ 3
10) 目的： 複雑性尿路感染症に対する YP-18 の有効性及び安全性を，1 回 4.5 g，1 日 2 又は 3 回 5 日間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総合臨床効果とする．	
11) 治験方法： YP-18 を 1 回 4.5 g，1 日 2 回点滴静注 (可能な限り 12 時間間隔で投与) した． 治験薬投与開始前 (-2～0 日後) に測定した体温のうち尿路感染症に起因すると考えられる発熱が 38.0℃以上で，かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には，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，治験薬 1 バイアルを補液 (100～300 mL) に溶解し，30 分以上かけて点滴静注した． 投与期間は 5 日間とした．ただし，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なかった．	
12) 患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：65 名 主要評価項目の評価可能患者数として：55 名 解析時：組入れ患者数：74 名 FAS 採用患者数：74 名 PPS 採用患者数：60 名 安全性解析対象集団採用患者数：74 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 歳以上の複雑性腎盂腎炎，複雑性膀胱炎の入院患者を対象とした。

- (1) 本人から文書同意取得可能な患者
- (2) 尿路感染症状として，発熱，排尿痛，尿意切迫感，頻尿，側腹痛などの症状を一つ以上有する患者
- (3) 膿尿：投与開始前膿尿 ≥ 10 WBCs/mm³ (計算盤による測定)
- (4) 菌数：尿沈渣鏡検所見にて細菌数のグレードが±以上であり，投与開始前菌数が $\geq 10^4$ cfu/mL (男性中間尿及び女性カテーテル尿) 又は投与開始前菌数が $\geq 10^5$ cfu/mL (女性の中間尿) であることが推定できる患者
- (5) 尿路の基礎疾患を有する患者 (ただし，高窒素血症，腎移植術後，糖尿病などの全身性基礎疾患のみで，尿路には基礎疾患を認めない患者は除く)
- (6) カテーテル留置：不問 (ただし，治験薬投与開始前に可能な限りカテーテルを新しいものに交換する)

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) 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 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) 精巣上体炎の患者
- (8) 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。)
- (9) 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，ウイルスなど)
- (10) *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. など，明らかに疾患に関与しない菌種のみが分離された患者
- (11) 前立腺炎を疑わせる症状・所見を呈する又は過去 1 年以内に前立腺炎罹患の既往を有する患者
- (12) 腸管利用尿路変向術後の患者
- (13) 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 2 回点滴静注 (可能な限り 12 時間間隔で投与) した.

治験薬投与開始前 (-2~0 日後) に測定した体温のうち尿路感染症に起因すると考えられる発熱が 38.0°C 以上で, かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には, 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, 治験薬 1 バイアルを補液 (100~300 mL) に溶解し, 30 分以上かけて点滴静注した.

15) 治療期間: 投与期間は 5 日間とした. ただし, 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なかった.

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総合臨床効果

「総合臨床効果判定基準」の表に従い, 投与終了時又は中止時における膿尿に対する効果及び細菌尿に対する効果を指標として, 「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.

膿尿に対する効果判定基準

投与終了時又は中止時の膿尿	0~9 WBCs /mm ³ (-)	10~29 WBCs /mm ³ (+)	30~99 WBCs /mm ³ (2+)	≥100 WBCs /mm ³ (3+)
投与開始前膿尿				
10~29 WBCs /mm ³ (+)	正常化	不変	不変	不変
30~99 WBCs /mm ³ (2+)	正常化	不変	不変	不変
≥100 WBCs /mm ³ (3+)	正常化	改善	不変	不変

細菌尿に対する効果判定基準

交代菌	0~<10 ³ cfu/mL	≥10 ³ cfu/mL
残存原因菌		
0	陰性化	菌交代
<10 ³ cfu/mL	減少	
≥10 ³ cfu/mL	不変	不変

総合臨床効果判定基準

濃尿 細菌尿	正常化	改善	不変
陰性化	著効	有効	有効
減少	有効	有効	有効
菌交代	有効	有効	無効
不変	無効	無効	無効

- (2) 副次評価項目：1) 投与終了時又は中止時の尿路感染症状，濃尿及び細菌尿に対する効果
 2) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果（菌の消長）
 3) β -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の総合臨床効果
 及び細菌学的効果（菌の消長）

安全性：有害事象の発現率

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 (数日間の服薬) 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：

(1) 主要評価項目

PPS を用いて、投与終了時又は中止時の総合臨床効果 (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尿路感染症状、膿尿及び細菌尿に対する効果

a) 投与終了時又は中止時の尿路感染症状に対する効果

投与終了時又は中止時の尿路感染症状に対する効果 (消失率) を算出した。

b) 投与終了時又は中止時の膿尿に対する効果

投与終了時又は中止時の膿尿に対する効果 (正常化率) を算出した。

c) 投与終了時又は中止時の細菌尿に対する効果

投与終了時又は中止時の細菌尿に対する効果 (陰性化率) を算出した。

2) 投与終了時又は中止時の細菌学的効果 (菌の消長)

投与終了時又は中止時の細菌学的効果 (菌の消長) を算出した。

3) β -lactamase 産生菌検出例の投与終了時又は中止時の総合臨床効果及び細菌学的効果 (菌の消長)

β -lactamase 産生菌検出患者の投与終了時又は中止時の総合臨床効果及び細菌学的効果 (菌の消長) を算出した。

(3) 安全性：有害事象の発現率

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) 主要評価項目

PPS の総合臨床効果の有効率は 98.3% (59/60 名), その 95%信頼区間は 91.1~100% であった.

表 1 総合臨床効果

PPS	著効	有効	無効	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間
60	39	20	1	98.3	[91.1, 100]

有効率=(著効患者数+有効患者数)/PPS (N=60)×100

(2) 副次評価項目

1) 尿路感染症状, 膿尿及び細菌尿に対する効果

a) 尿路感染症状に対する効果

PPS の悪寒の消失率は 95.5% (21/22 名), 残尿感の消失率は 93.1% (27/29 名), 側腹痛の消失率は 92.0% (23/25 名) で, 他の症状の消失率に比べ高かった. 頻尿の消失率は 44.2% (19/43 名) で, 対象患者数が 6 名以上であった症状のうち最も消失率が低かった.

b) 膿尿に対する効果

PPS の膿尿の正常化率は 66.7% (40/60 名), その 95%信頼区間は 53.3~78.3% であった.

表 2 膿尿に対する効果

PPS	正常化	改善	不変	正常化率 (%)	正常化率の 95%信頼区間
60	40	6	14	66.7	[53.3, 78.3]

正常化率=正常化患者数/PPS (N=60)×100

c) 細菌尿に対する効果

PPS の細菌尿の陰性化率は 96.7% (58/60 名), その 95%信頼区間は 88.5~99.6%であった.

表 3 細菌尿に対する効果

PPS	陰性化	減少	菌交代	不変	陰性化率 (%)	陰性化率の 95%信頼区間
60	58	0	1	1	96.7	[88.5, 99.6]

陰性化率=陰性化患者数/PPS (N=60)×100

2) 細菌学的効果 (菌の消長)

PPS の菌消失率は 97.7% (85/87 株) であり, *E. coli* 2 株が存続した.

3) β -lactamase 産生菌検出患者の総合臨床効果及び細菌学的効果 (菌の消長)

a) β -lactamase 産生菌検出患者の総合臨床効果

PPS のうち β -lactamase 産生菌検出患者の総合臨床効果の有効率は 97.9% (46/47 名), その 95%信頼区間は 88.7~99.9%であった.

b) β -lactamase 産生菌の細菌学的効果 (菌の消長)

PPS の β -lactamase 産生菌の菌消失率は 96.2% (51/53 株) であり, *E. coli* 2 株が存続した.

安全性の結果 :

- (1) 安全性解析対象集団 74 名に死亡はなく, 重篤な有害事象は発現しなかった. 重要な有害事象 (中等度の敗血症性ショック) が 1 名に 1 件発現した. 治験責任医師は原疾患の悪化によるものと考え, 因果関係を「多分関係なし」と判定した.
- (2) 有害事象は 74 名中 37 名の患者に 63 例 64 件発現し, 発現率は 50.0% (37/74 名) であった. 発現率が最も高かった有害事象は下痢 25.7% (19/74 名) であった. 副作用及び臨床検査値異常は 74 名中 25 名の患者に 35 例 36 件発現し, 発現率は 33.8% (25/74 名) であった. 発現率が最も高かった副作用及び臨床検査値異常は下痢 21.6% (16/74 名) であったが, 中等度であった 1 件以外はすべて軽度であった.

(3) 高度と判定された有害事象はなかった。発熱 2 件，敗血症性ショック（重要な有害事象），頭痛及び下痢各 1 件が中等度であった以外はすべて軽度（59 件）であった。

(4) 高齢者（65 歳以上），低体重者（50 kg 未満）及び尿路以外の基礎疾患・合併症を有する患者で有害事象発現率が高くなることはなかった。

表 4 有害事象の簡潔な要約

事象	因果関係 ^{a)}	安全性解析対象集団(名)	発現患者数(名)	発現例数 ^{b)} (例)	発現件数(件)	発現率(%)	発現率の95%信頼区間
有害事象	1～5	74	37	63	64	50.0	[38.1, 61.9]
	1～4	74	31	44	45	41.9	[30.5, 53.9]
	1～3	74	25	35	36	33.8	[23.2, 45.7]
臨床検査値異常変動	1～5	74	14	22	22	18.9	[10.7, 29.7]
	1～4	74	13	17	17	17.6	[9.7, 28.2]
	1～3	74	10	14	14	13.5	[6.7, 23.5]
重篤な有害事象	1～5	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
	1～4	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
	1～3	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
他の重要な有害事象 ^{c)}	1～5	74	1	1	1	1.4	[0, 7.3]
	1～4	74	1	1	1	1.4	[0, 7.3]
	1～3	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
有害事象による中止 ^{d)}	1～5	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
	1～4	74	0	0	0	0	[0, 4.9]
	1～3	74	0	0	0	0	[0, 4.9]

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 別の有害事象数の合計を示す
ただし，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/安全性解析対象集団 (N=74)×100

結論：

YP-18 は複雑性尿路感染症に対してタゾシン®と同等以上の有効性が期待でき，重症難治性感染症に対しても有用であると考えた。また，高度の有害事象，未知又は重篤な副作用及び臨床検査値異常は発現しなかった。以上より，複雑性尿路感染症に対する治療薬としての YP-18 の価値は高いと考えた。

20) 概要作成日：2009 年 6 月 11 日