

2020年度 薬物治療塾 Dコース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2021年5月30日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ザバクサ®配合点滴静注用(セフトロザン硫酸塩/タゾバクタムナトリウム) ※腹腔内感染症について評価

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム 2020年11月改訂(第6版)、

審査報告書 平成30年11月9日(審査報告(1) 平成30年9月25日、審査報告(2) 平成30年11月9日)、
申請資料概要

論文名: Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)
Clin Infect Dis. 2015;60(10):1462-71.

検討理由:

- ・ 抗菌薬の選択肢としての一つとして、有効性、安全性を理解する
- ・ ESBL 産生菌に対する治療薬としての位置づけを理解する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):セフトロザン硫酸塩/タゾバクタムナトリウム

製品名(医薬品名):ザバクサ®配合点滴静注用

参照資料: ①IF 2020年11月改訂(第6版) ②審査報告書 平成30年11月9日(審査報告(1) 平成30年9月25日、審査報告(2) 平成30年11月9日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m² を標準的値として、/kg、/m² のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

<セフトロザン>

パラメータ	値	情報源
F	1	静注用製剤
Ae(%)	約 100	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 49 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 fe(%)=106 注)③2.7.6 個々の試験のまとめ p37 に、尿検体は投与開始後 24 時間まで採取したと記載あり。(t _{1/2} = 2.54 hr; 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 49)
CL _{tot} (mL/min)	80	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 49 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 CL(L/hr)=4.80
V _{ss} (L)	11.6	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 49 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 V _{ss} (L)=11.6
fuP	0.82	①p79 血漿蛋白結合率

		ヒト血漿蛋白結合率(in vitro) :0.16~0.21(中間値:0.185) ②p24 4.2.2 タンパク結合及び血球移行性 ヒト血漿におけるセフトロザンの ¹⁴ C 標識体(0.5、5 又は 50 μg/mL)のタンパク結合率は、16.27~20.84%⇒fuP=0.79~0.84(中間値:0.82)
B/P	0.61	②p24、4.2.2 タンパク結合及び血球移行性 ヒト血液に、セフトロザンの ¹⁴ C 標識体(0.5、5 又は 50 μg/mL)を添加したときの血液/血漿濃度比は 0.60~0.61

<タゾバクタム>

パラメータ	値	情報源
F	1	静注用製剤
Ae(%)	80	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 50 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 fe(%)=79.8 注)③2.7.6 個々の試験のまとめ p37 に、尿検体は投与開始後 24 時間まで採取したと記載あり。(t _{1/2} = 1.02 hr; 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 50)
CLtot(mL/min)	290	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 50 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 CL(L/hr)=17.4
Vss(L)	15.9	②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験(CXA-201-01 試験)表 50 非日本人健康被験者に本剤(セフトロザン 1000/TAZ 500mg)を単回静脈内投与 Vss(L)=15.9
fuP	0.70	①p79 血漿蛋白結合率 ヒト血漿蛋白結合率(in vitro) :0.30
B/P	—	データなし

②p36 6.2.1.2 単回及び反復投与試験

表 49 非日本人健康被験者に本剤又はセフトロザンを単回静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)					
	500/0 mg (6 例)	500/250 mg (6 例)	1,000/0 mg (6 例)	1,000/500 mg (6 例)	2,000/0 mg (6 例)	2,000/1,000 mg (6 例)
C _{max} (μg/mL)	42.3 (13.4)	40.0 (12.8)	91.7 (12.8)	89.8 (10.2)	153 (10.8)	139 (14.7)
AUC _{inf} (μg·h/mL)	97.6 (15.8)	96.4 (14.1)	230 (5.9)	208 (9.7)	371 (15.1)	348 (16.8)
t _{1/2} (h)	2.47 (8.6)	2.39 (21.7)	2.59 (20.8)	2.54 (18.5)	2.59 (17.5)	2.58 (18.6)
V _{SS} (L)	11.7 (13.7)	11.7 (13.4)	10.9 (19.5)	11.6 (16.1)	13.1 (15.2)	13.8 (18.6)
CL (L/h)	5.13 (15.8)	5.19 (14.1)	4.35 (5.9)	4.80 (9.7)	5.38 (15.1)	5.74 (16.8)
f _e (%)	107 (7.3)	104 (7.1)	106 (2.2)	106 (4.8)	101 (10.8)	98.5 (20.0) ^{a)}

幾何平均 (幾何 CV%)

a) 5 例

表 50 非日本人健康被験者に本剤又は TAZ を単回静脈内投与したときの TAZ の PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)					
	0/250 mg (6 例)	500/250 mg (6 例)	0/500 mg (6 例)	1,000/500 mg (6 例)	0/1,000 mg (6 例)	2,000/1,000 mg (6 例)
C _{max} (µg/mL)	8.89 (12.6)	9.16 (16.3)	20.8 (11.1)	20.4 (12.9)	31.7 (54.2)	36.8 (13.8)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	11.4 (17.5)	11.5 (21.8)	29.0 (8.1)	28.7 (11.2)	50.4 (14.5)	49.8 (13.1)
t _{1/2} (h)	0.744 (18.1)	0.693 (25.6)	1.02 (27.3)	1.02 (17.5)	1.20 (42.5)	1.08 (21.1)
V _{SS} (L)	16.2 (10.8)	15.6 (17.5)	15.9 (15.9)	15.9 (19.1)	22.1 (65.8)	18.4 (16.8)
CL (L/h)	21.9 (17.5)	21.7 (21.8)	17.3 (8.1)	17.4 (11.2)	19.8 (14.5)	20.1 (13.1)
f _e (%)	75.2 (16.6) ^{a)}	84.0 (14.5)	78.6 (11.8)	79.8 (8.3)	78.3 (12.3)	79.5 (14.3) ^{a)}

幾何平均 (幾何 CV%)

a) 5 例

【特徴付け】

<セフトロザン>

パラメータ*	計算値 **	基準	分類
Ae	約 100%	>70%	腎排泄型
Vd'	11.6/0.61=19.0L	<20L	細胞外液分布型
EH'	—	—	—
ER'	80/0.61/1200=0.11	<0.3	消失能依存型
fuP	0.82	>0.2	Binding Insensitive

<タゾバクタム>

パラメータ*	計算値 **	基準	分類
Ae	80%	>70%	腎排泄型
Vd'	<15.9/0.5=31.8L	<20L 20-50L	特徴づけできない
EH'	<290*0.2/0.5/1600=0.07	<0.3	消失能依存型
ER'	<290*0.8/0.5/1200=0.39	<0.3 0.3-0.7	特徴づけできない
fuP	0.7	>0.2	Binding Insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

<セフトロザン> ※Binding Insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	Vp	Vdf	Vp/fuB
CL _{tot}	fuB・CL _{intR}	CL _{totf}	CL _{intR}
AUC _{iv}	D/(fuB・CL _{intR})	AUC _{ivf}	D/CL _{intR}

CBssave(iv)	$(D/\tau)/(fuB \cdot CLintR)$	CBssavef(iv)	$(D/\tau)/(CLintR)$
t1/2	$0.693 \cdot Vp/(fuB \cdot CLintR)$		

#臓器機能障害時

<タゾバクタム> ※Binding Insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特徴づけできない	Vdf	特徴づけできない
CLtot	特徴づけできない	CLtotf	特徴づけできない
AUCiv	特徴づけできない	AUCivf	特徴づけできない
CBssave(iv)	特徴づけできない	CBssavef(iv)	特徴づけできない
t1/2	特徴づけできない		

【各パラメータの変動因子による変化】

<セフトロザン>

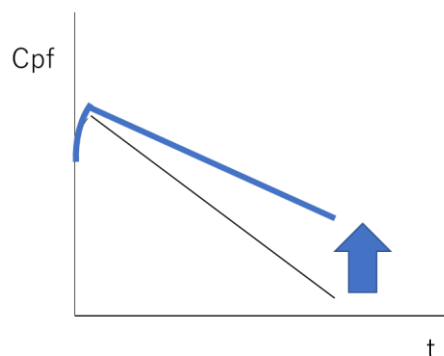
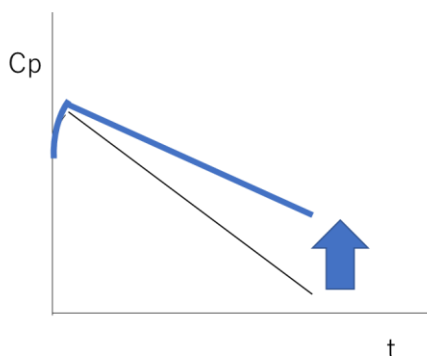
パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	ClintR ↓
Vd	↔
CLtot	↓
AUCiv	↑
CBssave(iv)	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuB の上昇: fuB > 0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

②ClintR の低下



注) 縦軸は対数

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 8\text{h}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

セフトロザン 1000 / TAZ 500mg) を単回静脈内投与時 (②p36 表 49、50 参照)

半減期: セフトロザン 2.5 時間、タゾバクタム 1 時間

・セフトロザン

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 3.2$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / (1 - 0.11) = 1.12$

・タゾバクタム

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 8$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / 0.996 \doteq 1$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

②p37 表 51、52 の非日本人健康被験者に反復静脈内投与したときのセフトロザン及びタゾバクタムの PK パラメータから C_{max} (1 日目) と C_{max} (10 日目) を比較してもほぼ蓄積していないことが確認できる。

③臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験 p36 非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験 (CXA-201-01 試験) より、

「セフトロザンの $t_{1/2}$ は用量に依存せず、約 2~3 時間であったことから、1 日 3 回投与による蓄積はないと考えられる。」

「タゾバクタムは、ほとんどが腎排泄され、 $t_{1/2}$ の幾何平均が約 1 時間であり、反復投与による蓄積は認められなかった。」

【定常状態到達時間】

<セフトロザン>

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 10 \sim 12.5$ 時間

<タゾバクタム>

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 4 \sim 5$ 時間

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験 p31

「セフトロザン及びタゾバクタムは、投与 1 日目より後の最初の検体採取日である投与 4 日目の初回投与前までに、定常状態に到達していた[図 2.7.2-4]。」

文献評価シート

薬物名（一般名）：タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩

製品名（医薬品名）：ザバクサ®配合点滴静注用

論文名：Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

Clin Infect Dis. 2015;60(10):1462-71.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1463 Introduction 最後の段落 ・国際共同第3相試験の結果を報告するとのみ記載があり ・序文にはメロペネムとの非劣性試験とは記載していない
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・表題からは多剤耐性の複雑性腹腔内感染症(cIAI)に対して効果があるような印象を与える ・cIAI の成人入院患者を対象と記載はあるが、当該医薬品の開発経緯をもとに臨床試験をどのように計画したのか具体的な記載がない ・メトロニダゾール併用とする試験デザインとした理由について記載がない ・in vitro において本薬は ESBL 産生腸内細菌や薬剤耐性緑膿菌等に対して活性があると報告しているが、臨床試験ではそれらの耐性菌に限定した患者ではない ・明確に記載はないものの、メロペネム(MEPM)を比較対照としていることから、メロペネムと比べて治療効果に遜色なければ薬剤耐性対策の観点からカルバペネム系薬剤に代えて本薬+メトロニダゾール(MNZ)併用をエンピリックな治療として期待しているようにも読める 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 元々は同一試験デザインの RCT2 試験だった (ClinicalTrials.gov NCT01445665 ,NCT01445678 参照) 試験開始後、FDA のガイダンス発表により 2 プロトコールの試験を 1 つに併合した (規制当局の許可を得て、2 試験のデータベースロック後にデータを併せた) ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設 (196 施設)、多国籍 割り付け比(1:1) 薬剤は試験施設の薬剤師が割付	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1463 PATIENTS AND METHODS , Study Design
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 適格基準：18 歳以上、cIAI と診断 24 時間以内に感染部位の手術または経皮的ドレナージを計画または実施 除外基準：段階的腹部修復で管理されている、筋膜が閉じていない、手術時に感染源制御ができていない可能性が低い、CLcr<30mL/min、試験薬初回投与前に 24 時間を超えて IAI に対する全身抗菌薬の使用 (以下に定義する治療失敗は除く；前治療の抗菌薬を 48 時間を超えて投与したにも関わらず、腹腔内潰瘍または腹膜炎での培養陽性で持続した感染徴候があり、追加介入を必要とする) ・ClinicalTrials.gov NCT01445665 ,NCT01445678 に除外基準について追加情報あり (単純虫垂炎、急性化膿性胆管炎、感染性壊死性膵炎、膵臓膿瘍、骨盤感染症は除外等)	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1463 右側 Inclusion Criteria、Exclusion Criteria ・cIAI の定義の記載がない。診断方法など全世界共通なのか？ (適格基準、除外基準より cIAI として問題はないか) ・プロトコールに診断基準が設定されていなければ問題ないのではないかとの意見もあり

<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>投与方法： <ul style="list-style-type: none"> ・セフトロザン/タゾバクタム 1.5g(iv)+MNZ500mg(iv), 8hr 毎 ・MEPM1g(iv),8hr 毎+プラセボ（生食） iv </p> <p>投与期間：4-10 日間（次の1つ該当すれば14日間投与可：複数の膿瘍、虫垂以外で関連したびまん性腹膜炎、前抗菌薬治療の失敗、院内感染）</p> <p>用量調節：中等度腎障害 CLcr30-50mL/min セフトロザン/タゾバクタム 750mg(iv), 8hr 毎 MEPM1g(iv),12hr 毎</p> <p>併用可能・制限薬：論文本文に記載なし ClinicalTrials.gov NCT01445665 ,NCT01445678 に同時感染でグラム陽性菌のみ活性の薬剤（ダプトマイシン、バンコマイシン、リネゾリド）は併用可</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時に好気性菌と嫌気性菌の培養検査のために腹腔内検体を採取 ・感染の徴候や症状を毎日記録 ・感染源管理のレビュー <p>医師が治療失敗または2番目の処置をして臨床的治癒と判定した場合、独立した外科的レビュー委員会が盲検下で再評価</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1463 Randomization and Treatment, Assessments</p> <p>観察項目の具体的記載ない</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>変更内容、副次評価項目については ClinicalTrials.gov NCT01445665 ,NCT01445678 の「Tabular View」参照</p> <p>主要評価項目：<u>MITT</u> 集団での治癒判定（TOC）時点（投与開始後24～32日）の臨床治癒率</p> <p>副次評価項目：<u>ME</u> 集団での TOC 時点の臨床的治癒率 <u>ITT</u> 集団、<u>CE</u> 集団での臨床的治癒など</p> <p>臨床的治癒：追加の抗菌薬や介入を必要としないような感染の徴候や症状の完全な消失又は著しい改善</p> <p>臨床的失敗：TOC 時点前の cIAI による死亡、追加介入を要する感染の持続または再発、IAI の症状継続および/または手術部位感染による抗生剤の追加治療</p> <p>微生物学的 ITT (MITT) 集団：全てのランダム化された患者のうち、試験薬に対する感受性にかかわらず、ベースライン時に少なくとも1つの病原菌が確認された患者</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>P1464 Outcome Assessment, Statistical Analysis の最後の段落</p> <ul style="list-style-type: none"> ・評価項目の記載はあるが本文の Method に主要・副次の明確な記載がない アブストラクト(p1462)、結果(p1466)、Figure 2 に一部記載はあり ・主要評価項目の解析集団、評価時期の変更（明確化）、副次評価項目の変更あり（ClinicalTrials.gov 参照） ・IF、審査報告書の記載と異なる（主要評価は CE 集団） ・臨床的治癒や臨床的失敗など定義づけされているが、医師の判断に依存するのではないかと ・微生物学的効果の評価について記載なし
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1464 APACHE II score</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>P1463 右1行目～ 同一プロトコールの2試験のデータを1つに併合することについて 変更は記載があったが、主要評価項目の解析集団や副次評価項目の内容が変更されているが記載がない</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>検出力：≥90%、非劣性マージン：10%、α：0.025（片側）</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1464 Statistical Analysis</p>

ランダム化された患者の 80%が MITT 集団に含まれる、両群の臨床的治癒率は 75%と仮定		
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・非劣性マージンの設定根拠の記載なし ・MEPM のプラセボとの差をどの程度と見積もっているのか不明 <p>FDA Guidance for Industry に 10%推奨の記載あり (引用文献 19 の URL 参照)</p>
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1463 Randomization and Treatment 一番最後
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical Analysis2 段落目</p> <p>両側 95%信頼区間(CI)法で評価</p>
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1470 Financial support Cubist Pharmaceuticals</p> <p>企業による医薬品開発のための臨床試験</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験開始後に元は別だった 2 試験 (同じ試験デザイン) を 1 つにデータを併合するプロトコール変更があり、症例数設定に変更がある。 ・本文に記載ないが、評価項目の変更あり (特に副次評価項目) ・主要評価項目などの解析集団がインタビューフォーム、審査報告書の記載と異なるが詳細不明 ・FDA Guidance for Industry(cIAI, 2018)では主要評価項目の解析集団は micro-ITT を推奨しており、より ITT に近い解析集団を選択したのは妥当 ・cIAI の具体的な定義の記載がない。診断基準など全世界共通なのか? ・cIAI の治療に外科的介入も重要であり、各施設、地域での違いが結果に影響しないのか? ・企業主導の試験である 		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure 1.
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Figure 1.</p> <p>各群にプロトコール逸脱が 100 例程度いるが逸脱理由が不明</p>
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1463 Study Design</p> <p>上から 2 行目、下から 2 行目</p> <p>試験開始: 2011 年 12 月</p> <p>2 試験の登録終了: 2013 年 9 月</p> <p>患者毎の late follow-up 時: 投与開始後 38~45 日</p>
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table 2, 3</p> <p>P1465 ベースライン時の原因菌</p> <p>日本人含まれない (多くがヨー</p>
白人 (約 94%)、ヨーロッパ人(77%)、平均 50 歳 (18~64 歳 : 75%前後)、		

<p>APACHE II スコア：平均 6、感染源：虫垂、診断名：虫垂穿孔、虫垂膿瘍（約 47%）、介入のタイプ：開腹術 ベースライン時の原因菌：大腸菌(65%)</p>		<p>ロッパ) ESBL 産生腸内細菌が分離された患者は 7.2%(58/806)</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>主要評価項目（TOC 時の臨床治癒率）：MITT 集団 副次評価項目（TOC 時の臨床治癒率）：ME 集団 PPS：CE 集団、ME 集団</p> <p>Figure 1.参照 MITT 集団：（ランダム化された患者）－（原因菌未検出の患者） CE 集団：（ランダム化された患者）－（プロトコル逸脱の患者） ME 集団：（ランダム化された患者）－（原因菌未検出の患者、プロトコル逸脱の患者、試験薬に感受性が確認されなかった患者*）*：複数の理由で除外された患者あり</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1464 Outcome Assessment 15 行目 Analysis populations are ~ 各定義は Supplementary Table 1 参照</p> <p>・ CE 集団はプロトコル逸脱のため各群 100 名以上が除外されている ・ 非劣性試験であることから、ITT 以外の定義された解析集団で結果に違いがないかの確認が必要</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目（TOC 時の臨床治癒率, MITT 集団）差(%) -4.2(-8.91 to 0.54) 副次評価項目（TOC 時の臨床治癒率, ME 集団）差(%) -1.0(-4.52 to 2.59) （TOC 時の臨床治癒率, ITT 集団）差(%) -2.6(-7.08 to 1.87) （TOC 時の臨床治癒率, CE 集団）差(%) 0.1(-3.30 to 3.55)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Figure 2</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>95%CI で評価</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>重篤な有害事象： 本薬+MNZ 群(8.1%) vs MEPM 群(7.2%) 死亡例：本薬+MNZ 群 11 例(2.3%)、MEPM 群 8 例(1.6%)（医師は試験薬との関連を否定）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 5. ・有害事象の発現率はセフトロザン、タゾバクタム、MNZ の 3 剤併用時の数値 ・ 消化器症状、死亡例など MEPM 群より本薬+MNZ 群で若干有害事象が高い傾向あるか？</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度腎障害患者(CLCr < 30mL/min)は組入れから除外されており、中等度腎障害患者(CLCr 30~49mL/min)も 5% 前後しか組入れられていない。腎障害患者については有効性を含めて評価が難しい ・ 組入れられた cIAI 患者のベースライン時の原因菌は半分以上が大腸菌であり、緑膿菌は 8.9% (72/806 例)、ESBL 産生腸内細菌は 7.2%(58/806 例)など、薬剤耐性の患者数はかなり限られている ・ 主要評価項目において MEPM 群との差の 95%CI 下限値は-8.91%と事前に設定した非劣性マージン 10%を下回り MEPM との非劣性は示された ・ 副作用については本試験結果のみでは判断が難しい。MNZ 併用により副作用のリスクが上がるのではないか？中枢神経系の副作用は問題ないか？ 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1469 DISCUSSION 1 段落目 下から 3 行目 非劣性が示されたと記載</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1469 DISCUSSION 6 行目</p> <p>・ 市中感染の cIAI 患者で評価されたと記載あり ・ cIAI に対する抗菌薬が多数ある中、本薬を使用すべき患者層について特に記載がない</p>

25. 試験の限界について記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・多剤耐性緑膿菌に対する経験は限られているとの記載はあり
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>・セフトロザン/タゾバクタム+MNZ 併用は、一般的な cIAI の原因菌に感染した患者に臨床的治癒を示した</p> <p>他に ESBL、緑膿菌に対する活性の考察の記載あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ESBL 産生腸内細菌の高い耐性株に対する臨床効果について MEPM72.7%に比べて本薬+MNZ 併用は 100% ・本薬+MNZ は現在推奨されている cIAI に対する抗菌薬の代替になる可能性がある <p>特に耐性腸内細菌、緑膿菌が疑われる院内感染に対して</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>DISCUSSION 下から 2 段落目 Activity Against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 下から 5 行目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ESBL 産生菌に対する臨床効果の結果は該当例数が限られていることに注意 (Supplementary Figure 参照) ・本試験の結果のみでは耐性腸内細菌、緑膿菌が疑われる院内感染の患者に効果があるとまでは言えないのではないか？ in vitro での研究から考察している
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・セフトロザン/タゾバクタム+MNZ 併用は、腹腔内感染症において一般的な原因菌に感染した cIAI 患者集団に臨床的治癒を示したが、ESBL 産生菌や多剤耐性緑膿菌に感染した患者については例数が限られており、本試験の結果のみでは評価が難しい ・本試験では MEPM に対して優越性が示された訳ではない。既に cIAI に対する抗菌薬は複数あり、本薬+MNZ 併用療法が現在推奨されている抗菌薬に代わる治療レジメンとまでは言えないのではないか ・ ESBL 産生菌などの本剤に対する感受性については海外と異なる可能性があり、注意する必要がある ・ AMR 対策の一環として開発された医薬品であると考えられるが、日本では MNZ の後発品は市販されておらず高価であり、また本薬は冷所保存であるなど、医療現場では使用しづらい点あり。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない