

1) 高用量 SBT/ABPC 開発の背景および日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量 SBT/ABPC 部会による開発支援

¹ 愛知医科大学大学院 医学研究科 感染制御学

○三嶋 廣繁¹

国内における従来の抗菌薬の使用方法は、薬剤の薬物動態と薬力学の関係性 (PK-PD) の特性を考慮するよりも、利便性や慣習的な観点から用法・用量を決定し、同様の効果が得られるならば、安全性を重視して、より低用量を選択するという状況であった。したがって、国内の抗菌薬の最大承認用量は諸外国に比べて低く、このような抗菌薬では、低感受性菌による感染症や重症感染症に対する臨床効果が不十分であると予測される。安全性を重視し、有効性が十分とはいえない用量が用いられることにより、耐性菌の蔓延や抗菌薬不応例の増大が問題となっている。したがって、近年、抗菌薬の有効性および安全性は PK-PD 理論に基づいて推測されており、適切な投与量を選択することによる抗菌薬の適正使用が推進されている。

スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム (以下、SBT/ABPC) は、外国では 1986 年に米国で承認されて以来、ドイツ、フランスなど 60 を超える国と地域で承認されており、20 年以上に亘って肺炎および腹膜炎などの感染症に対して広く使用されており、ガイドラインで推奨されるなど、有効性および安全性が確立されている。

外国において承認されている SBT/ABPC の 1 日最大用量は、欧米のみならず、アジア諸国 (中国、台湾および韓国) においても 12 g と設定されている。また、教科書および国内外のガイドラインにおいて、SBT/ABPC は肺炎に対する第一選択薬として推奨されており、推奨用量は「1 回 3 g, 1 日 2~4 回点滴静脈内投与」と記載されている。

しかしながら、国内において SBT/ABPC は、肺炎、肺膿瘍および腹膜炎 (1 回 3 g, 1 日 2 回、静脈内注射または点滴静注) ならびに膀胱炎 (1 回 1.5 g, 1 日 2 回、静脈内注射または点滴静注) を適応症として 1994 年 7 月に承認されているものの、1 日最大用量 12 g への増量 (以下、高用量投与) は未承認である。このため、関連学会からは肺炎、肺膿瘍および腹膜炎に対して、国内における 1 日最大用量を増量し、PK-PD 理論に基づく用法・用量について検討する要望が出されていた。

そこで、本学会未承認薬検討委員会において、高用量 SBT/ABPC 部会が設立され、産官学の連携した開発が開始された。本部会では、高用量 SBT/ABPC の開発戦略および治験デザインへの助言ならびに臨床的な位置付けが検討された。開発戦略および治験デザインへの助言は、総合機構の治験相談に反映され、産官学の協力体制による開発方針が決定された。

国内での臨床開発について、抗菌薬臨床評価のガイドラインで主軸の感染症とされる呼吸器感染症 (市中肺炎) を対象に実施する国内第 3 相試験成績に肺炎および腹膜炎を対象とした外国臨床試験成績を加えた臨床データパッケージに基づき製造販売承認申請することとなった。

したがって、国内第 3 相試験として、市中肺炎を対象にした非盲検、非対照試験が実施された。

また、本薬の臨床的な位置付けの検討のために、感染症専門医を中心に SBT/ABPC の使用実態と実臨床の場におけるニーズの調査が実施された。

委員会報告には、アンケート調査結果から、諸外国と同様に重症度の高い感染症患者に対しては、重症度に応じて 1 日最大用量を 12 g まで増量可能とするべきであること、国内における重症度別の用法・用量の提案などが含まれ、1 日最大用量を 12 g とした場合の臨床的な位置付けが委員会報告として公表された。

本シンポジウムでは、産官学の協力体制による開発の経緯について報告したいと考えている。