

2) 高用量 SBT/ABPC の市中肺炎を対象とした第 3 相試験における有効性と安全性

¹大分大学 医学部 総合内科学第二講座

○門田 淳一¹

肺炎に対する日本人での SBT/ABPC 高用量投与の有効性および安全性を確認するための国内第 3 相試験として、多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。本試験の対象は、入院加療が必要と判断され、注射用抗菌薬が適応となり、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）の肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎患者とした。SBT/ABPC の用法・用量は、海外承認用法・用量と同様の 1 回 3 g、1 日 4 回投与とし、投与期間は、患者の状態に応じて 3～14 日間とした。有効性は投与開始 4 日目（Day 4）、投与終了（中止）時、治癒評価時（Test of Cure : TOC）および追跡評価時に評価した。本試験の主要評価項目は、専門家による独立した組織であるデータレビュー委員会判定による臨床効果とした。副次評価項目は、データレビュー委員会判定による細菌学的効果、治験責任医師判定による臨床効果および細菌学的効果とした。

本試験には 47 例が組み入れられ、臨床効果の主たる解析は臨床効果解析対象集団（CPPS）40 例を対象とし、細菌学的効果は細菌学的効果解析対象集団（BPPS）28 例を対象とした。

主要評価項目である TOC のデータレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）は、CPPS 全体で 94.6%（35/37 例）であった。また、細菌学的効果（菌消失率）は 91.7%（22/24 例）であった。CPPS 40 例のうち、データレビュー委員会により肺炎の患者重篤度が重度と判定された 5 例における TOC の有効率は 80.0%（4/5 例）であり、患者重篤度が中等度と判定された被験者における有効率は 96.9%（31/32 例）であった。BPPS を対象とした主な原因菌別のデータレビュー委員会判定による TOC の臨床効果（有効率）は、*Streptococcus pneumoniae* が治験薬投与前に分離同定された被験者で 92.3%、*Haemophilus influenzae*（全例がβ-ラクタマーゼ非産生）で 83.3%、*Moraxella catarrhalis*（全例がβ-ラクタマーゼ高度産生）で 87.5%であった。

本試験において 47 例の被験者から得られた SBT および ABPC 濃度データから、SBT/ABPC 3 g を 1 日 2～4 回投与したときの血漿中 ABPC 濃度をシミュレーションしたところ、投与回数を 1 日 2 回から 1 日 4 回に増加させることにより、Time above MIC はそれぞれ約 2 倍に上昇した。また、MIC ≤ 16 μg/mL で Time above MIC (%) は 50%を超え、MIC 32 μg/mL でも Time above MIC (%) は 33%であり、増殖抑制作用の目標値である 30%を超えた。

本試験の母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics : PPK）解析から得られた被験者ごとの濃度推移と原因菌の MIC から、検出されたすべての原因菌に対する Time above MIC (%T>MIC) は、最大殺菌作用の目標値である 50%を超えた。

本試験において、因果関係を否定できない有害事象は 21.3%（10/47 例）に認められ、いずれも肝機能検査値異常に関連する有害事象であり、その多くが重症度は軽度であった。

本試験で認められた有害事象の多くは、1 回 3 g、1 日 2 回投与において報告されていた副作用であり、高用量投与（1 回 3 g、1 日 4 回投与）において臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。

PK-PD 理論に基づき SBT/ABPC の高用量投与を行うことで、肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎に対して優れた臨床効果を示し、さらに、重度の市中肺炎に対しても高い臨床効果が示された。また、SBT/ABPC 高用量投与（1 回 3 g、1 日 4 回投与）の高い安全性が確認された。