

MRSA 感染症患者に対する arbekacin 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果 —臨床薬理試験—

相川 直樹¹⁾・河野 茂²⁾・賀来 満夫³⁾・渡辺 彰⁴⁾・山口 恵三⁵⁾・谷川原祐介⁶⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部救急医学*

²⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野

³⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

⁵⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学教室

⁶⁾ 慶應義塾大学医学部薬剤部

(平成 20 年 2 月 13 日受付・平成 20 年 3 月 14 日受理)

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症患者に対する arbekacin (ABK) の 200 mg 1 日 1 回投与法の有効性, 安全性, 血中 ABK 濃度との関係 (PK/PD) を検討するため, 多施設共同一般臨床試験を実施した。ABK 投与 19 例のうち 14 例を有効性解析対象とした。14 例はすべて肺炎症例であった。また, 全 19 例を安全性解析対象とした。MRSA 肺炎に対する臨床効果 (有効率) は 71.4%, 細菌学的効果 (消失・減少率) は 46.2% と良好な成績であり, 200 mg 1 日 1 回投与法は MRSA 肺炎に対して有効であることを確認した。薬物動態パラメータに関しては, C_{max} およびトラフ値の平均値はそれぞれ 16.2 μg/mL, 1.1 μg/mL であり, 中等度以上の腎機能低下により半減期は延長した。PK/PD 解析の結果, C_{max}/MIC が 7~8 を上回る場合には期待する臨床効果が得られるものと推察されたが, 症例数が少なくターゲット値を明確にすることは困難であった。安全性に関しては, 副作用発現率は自他覚所見で 15.8%, 臨床検査値異常変動では 36.8% であり, 未知の副作用は認められなかった。重篤な有害事象としてショックが 1 例に認められたが, ABK との因果関係は否定された。安全性上の目安とされている血中濃度と副作用発現との関連は, C_{max} が 12 μg/mL 以上の患者では 12 μg/mL 未満の患者と比べて副作用発現頻度が高まることはなく, トラフ濃度 2 μg/mL と副作用発現頻度との関係も同様であった。以上, ABK の 200 mg 1 日 1 回投与法によって高い C_{max} が得られ, 優れた有効性が認められた。また, 多くの患者でトラフ濃度は 2 μg/mL 未満に低くコントロールされ, 副作用発現頻度が高まることはなかった。これらの結果より, ABK 200 mg 1 日 1 回投与法の有用性を確認できた。

Key words: arbekacin, once a day, MRSA, PK/PD

arbekacin (ABK) は院内感染で問題となっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に優れた抗菌力を有するアミノグリコシド系抗菌薬である。わが国においては, 1990 年に ABK が本邦初の抗 MRSA 薬として承認されて以来, 1991 年に vancomycin (VCM), 1998 年に teicoplanin (TEIC), さらに 2006 年に linezolid (LZD) がそれぞれ承認, 販売されている。グリコペプチド系抗菌薬の VCM, TEIC やオキサゾリジノン系抗菌薬の LZD がグラム陰性菌に対して抗菌活性を示さないのに対し, ABK は緑膿菌, その他グラム陰性菌に対しても広く抗菌活性を示し, また濃度依存的に強い殺菌的作用を示すことから, MRSA 感染症の治療上依然として重要な位置を占めている。

アミノグリコシド系抗菌薬は, 種々の *in vitro* および *in*

vivo モデルによる検討から, 薬物濃度に依存した短時間殺菌作用を示し, その後も持続して菌の増殖を抑制する postantibiotic effect (PAE) を有することが知られている^{1,2)}。Craig らは, アミノグリコシド系抗菌薬のように PAE を有する薬剤では, C_{max} が最も深く有効性とかかわっており, PK/PD パラメータとしては C_{max}/MIC が有効性と最もよく相関すると報告している²⁾。この特性を活かして, 欧米ではアミノグリコシド系抗菌薬の投与方法として, 1 日投与量を分割せずに 1 回で投与する方法が提唱され, 多数回投与と比較した臨床試験データやメタアナリシスが多く公表されており³⁻¹⁵⁾, それらの結果をエビデンスとして 1 日 1 回投与法が確立している^{16,17)}。また, 1 日 1 回投与法はトラフ血中濃度を低く抑えることができることから, 腎毒性の軽減にも有用であるとされ

ている^{16,17)}。

そこで今回、ABKの200 mg 1日1回投与方法の有効性、安全性および薬物動態を検討するとともに、PK/PDの観点から血中ABK濃度と有効性、安全性との関係についても検討した。

なお、本治験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」ならびに治験実施計画書を遵守して実施した。

1. 材料と方法

1. 治験参加施設および治験期間

本治験は、全国30施設において2005年10月から2007年1月までの期間に実施した。

2. 対象患者

MRSAによる感染が強く疑われる肺炎または敗血症患者のうち、年齢が満20歳以上の入院患者を対象とした。

肺炎では、以下の①~④をすべて満たす患者とした。

①次の4項目のうちいずれか1つを満たす患者。a) 喀痰塗抹標本のグラム染色鏡検にて白血球が優位に認められる部分にブドウ球菌が多数認められるもしくは白血球によるブドウ球菌の貪食像が認められる、b) 血液検体からMRSAが分離同定されている、c) 気管内採痰で得られた検体塗抹標本のグラム染色鏡検にてブドウ球菌が多数を占め優位に認められる、d) 以前からMRSAを保菌しており、かつMRSAが原因菌であると強く疑われる明確な根拠がある。②胸部所見で急性に新たに出現した浸潤影が認められる患者。③白血球数異常($\geq 10,000/\text{mm}^3$)、好中球増多($\geq 80\%$)、桿状核球($\geq 20\%$)、核左方移動、CRP増加($\geq 10 \text{ mg/dL}$)のうちいずれか1つ以上が認められる患者。④次の3項目のうち2項目以上満たす患者。a) 発熱($\geq 37.5^\circ\text{C}$)、b) 咳嗽、膿性痰、胸痛、呼吸困難のうちいずれか1つ以上、c) 湿性ラ音。

敗血症では、以下の①~②をすべて満たす患者とした。

①次の2項目のうちいずれか1つを満たす患者。a) 血液検体からMRSAが分離同定された患者、b) 以前からMRSAを保菌またはMRSA感染のエピソードがあり、前治療抗菌薬が3日以上投与されたにもかかわらず臨床的に無効と判断された患者。②次の4項目のうち2項目以上満たす患者。a) 体温 $>38^\circ\text{C}$ または $<36^\circ\text{C}$ 、b) 心拍数 >90 回/分、c) 呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ Torr}$ 、d) 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ 、あるいは桿状核球 $>10\%$ 。

また、以下の患者は対象から除外した。①本人またはその血族にアミノグリコシド系抗菌薬による難聴またはその他の難聴のある患者、重度の腎機能・肝機能障害を有する患者、腎透析を実施している患者、②肺炎の場合、肺癌等のために画像上の評価が困難な患者、③敗血症患者の場合、治験薬投与開始前24時間以内に血管内留置カ

テテルを除去または交換した患者、血管内留置カテテルを除去または交換後に症状が改善しつつある患者。

3. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者より治験の参加について文書にて同意を取得した。ただし、患者が同意能力を欠くような場合には、代諾者からの文書同意により治験参加は可能とした。

4. 投与方法

ABK 200 mgを1日1回30分かけて点滴静注した。ただし、血中ABKトラフ濃度が高い(目安： $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)場合は、投与間隔を延長(ただし ≤ 48 時間)してもよいものとした。また、 C_{max} は十分な効果が期待できる $10\sim 15 \mu\text{g/mL}$ と設定し、安全性も考慮して、およそこの範囲になるよう点滴時間を変更してもよいものとした。投与期間は、少なくとも3日、最長14日とした。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

MRSAに抗菌力を示す抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、人免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤(G-CSF等)、解熱鎮痛薬、副腎皮質ステロイドの全身投与および吸入投与、腎透析、他の開発中の薬剤・医療器具については、併用禁止とした。ただし、解熱鎮痛薬の頓用処方、ステロイドのプレドニゾン換算量として 10 mg/日 までは併用可とした。

6. 観察・検査・調査項目

各検査は、治験薬投与開始前、3日後、7日後、終了・中止時に行った。なお、投与終了症例では最終投与日の14~28日後に最終観察も実施した。

1) 臨床症状・所見

開始前、3日後、7日後、終了・中止時、最終観察時に、肺炎患者の場合は体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、湿性ラ音、脱水症状、チアノーゼを、敗血症患者の場合は体温、心拍数、呼吸数を観察・調査した。

2) 臨床検査

開始前および終了・中止時に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、Cl、CRP(定量)、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲンを測定した。また、白血球数、白血球分画、BUN、血清クレアチニン、CRPについては3日後、7日後にも測定した。

3) 細菌学的検査

開始前、終了・中止時、最終観察時に痰あるいは血液を被験者より採取し、塗抹鏡検、細菌の分離同定、菌数測定を各施設で実施した。なお、株式会社三菱化学ビーシーエルがMRSA同定結果の確認、ABKなどに対する薬剤感受性(MIC)を集中測定した。

4) 血中ABK濃度測定

治験薬投与開始3日後に、投与開始直前、投与終了5分前、1時間後、3時間後、5時間後、次回投与開始直前

の最多 6 ポイントで採血した。血中 ABK 濃度測定は原則として各施設で実施し、蛍光偏光免疫測定法により測定した。

5) 免疫学的検査 (肺炎患者のみ)

開始前、終了・中止時～最終観察時にマイコプラズマ抗体価、クラミジアシタシ抗体価、クラミジアニューモニエ抗体価、レジオネラ抗体価、寒冷凝集反応を測定した。

6) 胸部画像検査 (肺炎患者のみ)

開始前、終了・中止時に、胸部 X 線単純撮影、可能であれば胸部 CT 撮影を実施した。スコア化は、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」¹⁸⁾の胸部 X 線陰影点数の判定基準に準拠して判定した。

7. 有効性の判定方法

1) 臨床効果

(1) 治験薬投与終了・中止時の臨床効果判定

治験責任医師または治験分担医師が、観察・検査・調査項目の推移から、肺炎症例に関しては日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」¹⁸⁾の肺炎の有効性判定基準を参考に、「有効」「無効」「判定不能」のいずれかを判定した。また、敗血症症例に関しては、以下に示した判定基準を参考に判定した。

<敗血症症例における投与終了・中止時の臨床効果判定基準>

①体温 (>38℃ または <36℃)、②心拍数 (>90 回/分)、③呼吸数 (>20 回/分) または PaCO₂ (<32 Torr)、④白血球数 (>12,000/mm³ または <4,000/mm³) あるいは桿状核球 (>10%) の 4 項目において、治験薬投与開始前と終了・中止時の陽性項目数を比較して、2 項目以上減少した場合に「有効」と判定する。また、「有効」の基準に達しない場合は「無効」と判定する。なお、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とする。

(2) 最終観察時の臨床効果判定

治験責任医師または治験分担医師が、治験薬最終投与日の 14~28 日後に以下に示した判定基準に従い判定した。

<最終観察時の臨床効果判定基準>

治験薬投与終了時の臨床効果が「有効」と判定された症例のうち、最終観察時まで新たな抗 MRSA 薬の投与を必要としない場合に「治癒」と判定する。また、①治験薬投与終了時の臨床効果が「有効」と判定された症例のうち、最終観察時まで症状・徴候が再出現または MRSA が再増殖し、新たな抗 MRSA 薬の投与を必要とする場合、②治験薬投与終了・中止時の臨床効果が「無効」と判定された場合のいずれかを満たす場合は「治癒せず」と判定する。なお、治験薬投与終了時の臨床効果が「有効」と判定された症例であっても最終観察時まで新たな抗 MRSA 薬が予防的に投与または他の疾患の

治療目的で投与された場合、あるいはその他種々の理由によりいずれの判定もできない場合は「判定不能」とする。

2) 細菌学的効果

治験薬投与終了・中止時および最終観察時はいずれも、治験責任医師または治験分担医師が以下に示した判定基準に従い判定した。「消失」および「減少」と判定された場合は「細菌学的効果あり」、「不変」と判定された場合は「細菌学的効果なし」として取り扱った。

<投与終了・中止時および最終観察時の細菌学的効果判定基準>

①喀痰検体もしくは血液検体にて、原因菌と推定された MRSA が消失した場合、②治療によって臨床症状が改善し、喀痰検体の採取が不可能となった場合のいずれかを満たす場合に「消失」と判定する。また、原因菌と推定された MRSA の量的減少 (定量で 1/100、定性で 2 段階減少) が確認された場合は「減少」、原因菌と推定された MRSA が存続した場合 (「減少」の場合を除く) は「不変」と判定する。なお、MRSA が原因菌として推定されなかった場合もしくは種々の理由によりいずれの判定もできない場合は「判定不能」とする。

8. 安全性の判定方法

治験薬との因果関係は「明らかにあり」「多分あり」「あるかもしれない」「なし」「判定不能」の 5 分類で判定されたが、「なし」以外の有害事象は治験薬に起因する「副作用」(臨床検査値異常変動も含む) として取り扱った。

9. 症例の取扱い

治験責任医師または治験分担医師が各評価項目を判定した後、治験終了後に医学専門家、判定委員、その他各アドバイザー出席の下で症例検討会を開催し、症例およびデータの妥当性の最終的な検討、確認を行った。なお、症例検討会において判定内容の妥当性について疑義事項が生じた場合は、治験責任医師または治験分担医師が指摘内容を考慮のうえ再判定し、治験責任医師または治験分担医師による判定結果を最終判定として採用した。

10. 評価項目

有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了・中止時の臨床効果および細菌学的効果とし、副次評価項目は最終観察時の臨床効果および細菌学的効果とした。安全性の主要評価項目は副作用 (自他覚症状、臨床検査値異常変動) の種類および発現件数とし、副次評価項目は有害事象 (自他覚症状、臨床検査値異常変動) の種類および発現件数、臨床検査値の推移とした。また、血中薬物動態パラメータ (C_{max}、トラフ濃度、T_{1/2}、AUC など) および PK/PD パラメータ (C_{max}/MIC) を算出した。

PK/PD 解析として、臨床効果に対する C_{max}/MIC のターゲット値を検討するために、CART (Classification and Regression Tree, 2 進再帰分割法) を用いて臨床効果に対する C_{max}/MIC の分岐値を算出し、分岐値以下

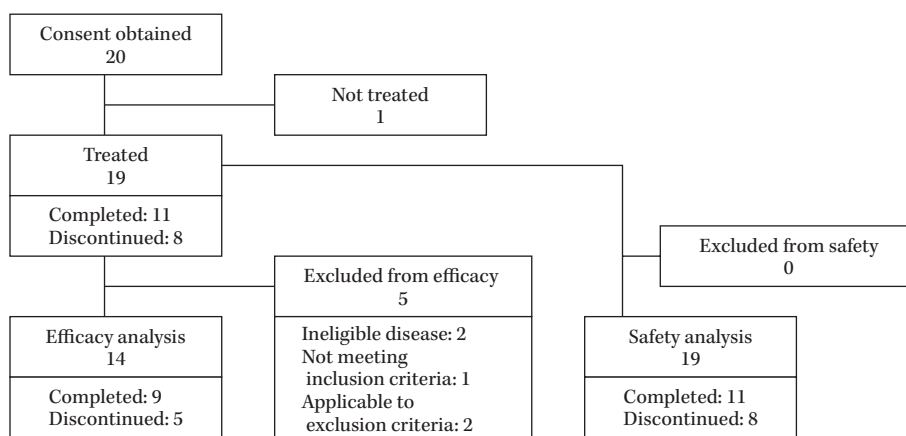


Fig. 1. Analysis population.

の群と分岐値を超えた群の有効率を Fisher の直接検定を用いて比較した。また、細菌学的効果に対する C_{max} /MIC のターゲット値を検討するために、同様の解析を実施した。なお、有意水準は 5% (両側) とした。さらに、副作用の発現と PK パラメータ (C_{max} , トラフ濃度等) および患者背景 (性別, 年齢, 体重等) の関連性を検討するために、単変量解析 (ロジスティック回帰分析) および多変量解析 (変数選択法を用いた多重ロジスティック回帰分析) を実施した。多変量解析の変数選択法は、逐次変数選択法 (選択時有意水準 = 0.2) を用いた。なお、副作用の発現との関連性を検討する際の有意水準は 5% (両側) とした。

II. 結 果

1. 症例構成

1) 症例の内訳

有効性および安全性の解析対象集団の内訳を Fig. 1 に示した。治験薬投与症例 19 例のうち、対象外疾患 2 例、選択基準・除外基準違反 3 例を除いた 14 例を有効性解析対象とした。また、治験薬が投与された 19 例全例を安全性解析対象とした。なお、治験中止症例は 8 例であったが、中止理由としては「効果不十分」が 3 例と最も多く、「トラフ濃度が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満にならず、投与の継続が危険と判断されたため」が 2 例、「重篤な有害事象の発現」「除外基準に抵触」「併用禁止薬の使用」が各 1 例であった。

2) 被験者背景

安全性解析対象 19 例の被験者背景を Table 1 に示した。被験者の約 80% が男性であり、年齢の中央値は 69 歳であった。感染症重症度は約 80% が中等症あるいは重症であった。全例で基礎疾患・合併症を有し、併用薬、前治療抗菌薬が投与されていた。診断名の内訳は、19 例のうち肺炎 17 例、敗血症 1 例、気道感染症 1 例であった。なお、症例検討会において、敗血症症例については MRSA 敗血症とするのは妥当ではないと判断され、気道感染症症例も対象外疾患のため、有効性解析対象となっ

たのはすべて肺炎症例であった。

3) 薬剤感受性

有効性解析対象 14 例の喀痰検体から 14 株の MRSA が分離された。分離された MRSA 株に対する ABK, VCM, TEIC および oxacillin (MIPIC) の薬剤感受性分布を Table 2 に示した。ABK の MIC は $0.5 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲に分布し、 MIC_{90} は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2. 薬物動態

治験薬投与症例 19 例のうち、18 例の被験者において血中 ABK 濃度を測定した。血中 ABK 濃度が最小検出感度未満の 1 時点しか測定されなかった 1 例を除く 17 例の薬物動態パラメータを Table 3 に示した。 C_{max} の平均値は $16.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 $7.2 \sim 23.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲に分布しており、17 例中 15 例で $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した。トラフ濃度の平均値は $1.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、17 例のうち 8 例で最小検出感度 ($0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$) 未満、13 例で $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。

また、腎機能により被験者を 3 群に分け解析した。すなわち、 Ccr が $80 \text{ mL}/\text{min}$ 以上 (腎機能正常群 10 例)、 $50 \text{ mL}/\text{min}$ 以上 $80 \text{ mL}/\text{min}$ 未満 (軽度腎機能低下群 3 例)、 $50 \text{ mL}/\text{min}$ 未満 (中等度～高度腎機能低下群 4 例) の 3 群における薬物動態パラメータを Table 3 に、血中 ABK 濃度推移を Fig. 2 に示した。 C_{max} は腎機能の明確な影響を受けなかったが、血中からの消失は腎機能の明らかな影響を受けた。すなわち、中等度～高度腎機能低下群 4 例では $T_{1/2}$ の延長、 CL_{tot} の低下、 AUC_{0-24} の増大など薬物動態パラメータの変化が認められ、トラフ濃度の平均値は約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。なお、投与間隔を 24 時間から 48 時間に延長したところ、4 例のうち 2 例では変更後に $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満へ低下したが、2 例では $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満とならなかった。

3. 有効性の評価

1) 臨床効果

臨床効果を Table 4 に示した。MRSA 肺炎に対する投与終了・中止時の有効率は 71.4% であった。また、最終

Table 1. Subject demographics and baseline

Background factor		N = 19
Diagnosis	Pneumonia	17 (89.5%)
	Sepsis *	1 (5.3%)
	Respiratory tract infection	1 (5.3%)
Severity of infection	Mild	3 (15.8%)
	Moderate	8 (42.1%)
	Severe	8 (42.1%)
Gender	Male	15 (78.9%)
	Female	4 (21.1%)
Age (year)	< 65	7 (36.8%)
	65 ≤	12 (63.2%)
	Median (Min - Max)	69 (35 - 92)
Body weight (kg)	< 50	9 (47.4%)
	50 ≤	10 (52.6%)
	Mean (Min - Max)	53.3 (40.0 - 75.0)
Underlying disease/ Complication	None	0 (0.0%)
	Yes	19 (100.0%)
Concomitant drug	None	0 (0.0%)
	Yes	19 (100.0%)
Previous antimicrobial drug	None	0 (0.0%)
	Yes	19 (100.0%)
Creatinine clearance (mL/min)	< 50	4 (21.1%)
	50 ≤ to < 80	3 (15.8%)
	80 ≤	12 (63.2%)
	Mean (Min - Max)	90.7 (27.0 - 201.0)
Total dose of ABK (mg)	Mean (Min - Max)	1,632 (200 - 2,800)

* This patient had Staphylococcal bacteremia and SIRS (systemic inflammatory response syndrome).

Table 2. Susceptibility distribution of causative MRSA

Test drug	MIC (μg/mL)								MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	
	0.25	0.5	1	2	4	8	128	> 128			
ABK	Frequency	0	6	4	3	1	0	0	0	1	2
	Cumulative frequency	0	6	10	13	14	14	14	14		
	Cumulative percentage	0.0	42.9	71.4	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0		
VCM	Frequency	0	4	9	1	0	0	0	0	1	1
	Cumulative frequency	0	4	13	14	14	14	14	14		
	Cumulative percentage	0.0	28.6	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
TEIC	Frequency	0	5	6	2	1	0	0	0	1	2
	Cumulative frequency	0	5	11	13	14	14	14	14		
	Cumulative percentage	0.0	35.7	78.6	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0		
MPIPC	Frequency	0	0	0	0	0	0	2	12	> 128	> 128
	Cumulative frequency	0	0	0	0	0	0	2	14		
	Cumulative percentage	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.3	100.0		

観察時の臨床効果は投与中止による判定未実施 5 例を除いた 9 例で判定され、治癒率は 66.7% であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 5 に示した。有効性解析対象 14

例のうち判定不能 1 例を除いた 13 例で投与終了・中止時の細菌学的効果が判定され、MRSA に対して「細菌学的効果あり(消失+減少)」とされた割合(消失・減少率は 46.2% であった。また、最終観察時の細菌学的効果は

Table 3. Pharmacokinetic parameters of ABK

		Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Ctrough ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)
All patients (Patients determined)	N	17	17	12	12	12	12
	Mean \pm SD	16.2 \pm 5.1	1.1 \pm 1.7	8.06 \pm 7.44	103.1 \pm 66.4	2.61 \pm 1.69	15.3 \pm 3.6
	Min - Max	7.2 - 23.1	0.0 - 5.3	1.96 - 23.73	36.5 - 222.4	0.56 - 5.47	10.4 - 20.2
Patients with normal renal function Ccr (mL/min): 80 \leq	N	10	10	5	5	5	5
	Mean \pm SD	15.2 \pm 5.7	0.3 \pm 0.4	3.51 \pm 2.67	58.6 \pm 22.5	3.71 \pm 1.31	14.6 \pm 4.3
	Min - Max	7.2 - 23.1	0.0 - 1.2	1.96 - 8.3	36.5 - 96.3	1.81 - 5.47	10.4 - 20.2
Patients with mild renal dysfunction Ccr (mL/min): 50 \leq to < 80	N	3	3	3	3	3	3
	Mean \pm SD	14.8 \pm 2.4	0.2 \pm 0.3	3.95 \pm 2.32	62.9 \pm 18.0	3.30 \pm 1.06	15.9 \pm 3.9
	Min - Max	12.4 - 17.3	0.0 - 0.6	2.51 - 6.63	45.6 - 81.5	2.27 - 4.38	11.6 - 19.3
Patients with moderate to severe renal dysfunction Ccr (mL/min): < 50	N	4	4	4	4	4	4
	Mean \pm SD	19.8 \pm 3.7	3.9 \pm 1.1	16.82 \pm 6.02	188.8 \pm 24.0	0.7 \pm 0.14	15.7 \pm 3.5
	Min - Max	14.6 - 23.1	2.7 - 5.3	10.27 - 23.73	165.3 - 222.4	0.56 - 0.87	10.6 - 18.5

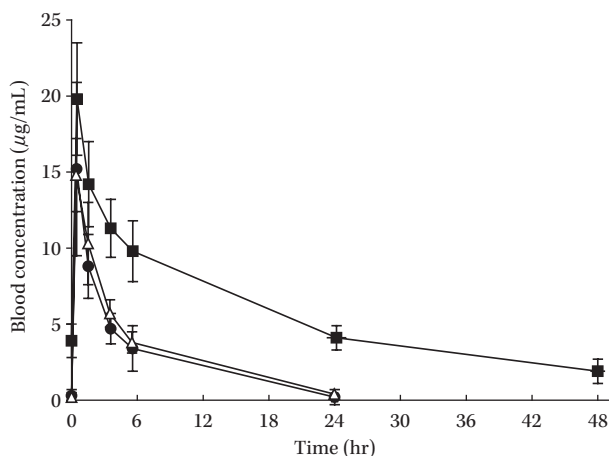


Fig. 2. Blood concentration profiles of ABK.

- Patients with normal renal function
(Ccr \geq 80 mL/min, n = 10)
- △ Patients with mild renal dysfunction
(Ccr \geq 50 mL/min to < 80 mL/min, n = 3)
- Patients with moderate to severe renal dysfunction
(Ccr < 50 mL/min, n = 4)

Values are Mean \pm SD

投与中止による判定未実施5例, 判定不能3例を除いた6例で判定され, 消失・減少率は33.3%であった。

3) 血中 ABK 濃度と有効性の関係

有効性解析対象14例のうち, 血中 ABK 濃度が最小検出感度未満の1時点しか測定されなかった1例を除く13例について, 血中 ABK 濃度と有効性の関係を検討した。なお, 細菌学的効果との関係は, 投与終了・中止時の細菌学的効果が「判定不能」であった1例を除く12例について検討した。

投与終了・中止時における臨床効果, 細菌学的効果の有無別に Cmax および Cmax/MIC の要約統計量を Table 6 に示した。Cmax/MIC の平均値は 19.7 であり,

5.8~45.3 の範囲に分布していた。Cmax および Cmax/MIC を効果の有無で比較したところ, 各パラメータと有効性の間には明確な関係はなかった。

効果に対する Cmax/MIC のターゲット値を CART 解析により検討した結果, 臨床効果, 細菌学的効果に対する Cmax/MIC の分岐値として, それぞれ 11.18, 9.29 が算出されたものの, 分岐値以下の群と分岐値を超えた群で有効率, 消失・減少率に統計的な有意差は認められなかった。したがって, 明確なターゲット値は算出できなかった。

Cmax/MIC と有効率との関係を Table 7 に示した。Cmax/MIC が 7 以上の有効率は 75.0%, 7 未満の無効率は 0% であり, 8 以上の有効率は 80.0%, 8 未満の無効率は 33.3% であった。したがって, 本治験からは Cmax/MIC が 7~8 を上回る場合には期待する臨床効果が得られるものと推察されたが, 症例数が少なく, Cmax/MIC のターゲット値を明確にすることは困難であった。

4. 安全性の評価

1) 自覚症状・他覚所見に関する有害事象

自覚症状・他覚所見に関する有害事象を Table 8 に示した。有害事象は 19 例中 9 例 (47.4%) に 11 件認められた。そのなかで治験薬との因果関係が否定できない事象 (副作用) は 3 例 (15.8%) に 3 件認められた。副作用としては「下痢」, 「発疹」のみ認められた。程度に関しては「重度」の有害事象としては「ショック」が 1 件認められたが, 治験薬との因果関係は否定された。

2) 臨床検査値に関する有害事象 (臨床検査値異常変動)

臨床検査値異常変動を Table 9 に示した。有害事象は 19 例中 9 例 (47.4%) に 17 件認められた。そのなかで ABK との因果関係が否定できない事象 (副作用) は 7 例 (36.8%) に 12 件認められた。2 例以上に発現した有害事象としては, 「好酸球百分率増加」が 3 例, 「白血球数

Table 4. Clinical efficacy

Timing of evaluation	Evaluation	Effective or Cured	Ineffective or Not cured	Unevaluable	Total	Effectiveness rate *1 or Cure rate *2
At the end of treatment	Effectiveness	10	4	0	14	71.4%
At follow-up	Cure	6	1	2	9	66.7%

*1: Effectiveness rate (%) = Effective/(Effective + Ineffective + Unevaluable) × 100

*2: Cure rate (%) = Cured/(Cured + Not cured + Unevaluable) × 100

Table 5. Bacteriological efficacy

Timing of evaluation	Evaluation item	Eradication	Decrease	Not change	Unevaluable	Total	Eradication and decrease rate
At the end of treatment	Eradication/decrease	5	1	7	1	14	46.2%
At follow-up	Eradication/decrease	2	0	4	3	9	33.3%

Eradication and decrease rate (%)

= (Eradication + Decrease)/(Eradication + Decrease + Not change) × 100

Table 6. Summary statistics of Cmax and Cmax/MIC by presence/absence of effectiveness

	Parameter	Effect	N	Mean	SD	Minimum	Median	Max
Clinical efficacy	Cmax (μg/mL)	Effective	10	15.50	5.12	7.20	14.15	23.12
		Ineffective	3	17.25	2.63	14.60	17.30	19.86
		Total	13	15.91	4.63	7.20	14.80	23.12
	Cmax/MIC	Effective	10	20.44	12.38	5.78	20.94	45.28
		Ineffective	3	17.28	15.06	7.30	9.93	34.60
		Total	13	19.71	12.44	5.78	19.64	45.28
Bacteriological efficacy	Cmax (μg/mL)	Effective	5	17.02	2.84	13.50	17.30	19.86
		Ineffective	7	16.36	4.86	11.12	14.60	23.12
		Total	12	16.63	3.99	11.12	16.05	23.12
	Cmax/MIC	Effective	5	24.15	9.61	9.93	27.00	34.60
		Ineffective	7	18.32	14.25	5.78	12.42	45.28
		Total	12	20.75	12.38	5.78	20.94	45.28

Table 7. Relationship between Cmax/MIC and effectiveness

Cmax/MIC	Effectiveness rate	Cmax/MIC	Ineffectiveness rate
5 ≤	76.9% (10/13)	< 5	0/0
6 ≤	75.0% (9/12)	< 6	0.0% (0/1)
7 ≤	75.0% (9/12)	< 7	0.0% (0/1)
8 ≤	80.0% (8/10)	< 8	33.3% (1/3)
9 ≤	77.8% (7/9)	< 9	25.0% (1/4)
10 ≤	87.5% (7/8)	< 10	40.0% (2/5)

増加, 「単球百分率増加」, 「血中乳酸脱水素酵素増加」, 「血中尿素増加」がそれぞれ2例で認められた。また, それらのなかで「好酸球百分率増加」, 「単球百分率増加」,

「血中尿素増加」については, すべて副作用と判定された。程度に関しては「軽度」が14件, 「中等度」が3件で認められたが, 「重度」の有害事象は認められなかった。

3) 重篤な有害事象

本試験では, 重篤な有害事象としては「ショック」が1例に認められた。本被験者はCOPD・気胸等の合併により元来より呼吸状態が悪く, また適切な人工呼吸器の設定にも難渋していたが, ウィーニングの過程において呼吸筋が疲労し, 呼吸状態が急激に悪化した結果, 循環不全を発症しショックが発現したものと考えられたことから, 試験薬との因果関係は否定された。

4) 重要な有害事象

試験薬が投与された全19例のうち試験中止症例は8例であったが, 有害事象による中止は重篤な有害事象

Table 8. Adverse events (Subjective Symptom/Objective Finding)

Adverse Events (AEs) (MedDRA: SOC, PT)		All Causality	Drug-related
Number of subjects evaluated for AEs		19	
Number of subjects with AEs (%)		9 (47.4%)	3 (15.8%)
Number of AEs		11	3
Cardiac disorders	Tachycardia	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Abdominal distension	1 (5.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	Cheilitis	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Diarrhea	2 (10.5%)	2 (10.5%)
	Nausea	1 (5.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	1 (5.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Joint swelling	1 (5.3%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1 (5.3%)	1 (5.3%)
Vascular disorders	Shock	1 (5.3%)	0 (0.0%)

Table 9. Adverse events (Abnormal change in laboratory value)

Adverse Events (AEs) (MedDRA: SOC, PT)		Number of subjects evaluated for laboratory	All Causality	Drug-related
Number of subjects evaluated for laboratory findings		19		
Number of subjects with AEs (%)		9 (47.4%)		
Number of AEs		17	12	
Investigations	White blood cell count increased	18	2 (11.1%)	1 (5.6%)
	Eosinophil percentage increased	18	3 (16.7%)	3 (16.7%)
	Band neutrophil percentage increased	10	1 (10.0%)	1 (10.0%)
	Monocyte percentage increased	18	2 (11.1%)	2 (11.1%)
	C-reactive protein increased	19	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Aspartate aminotransferase increased	19	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Alanine aminotransferase increased	19	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	Blood alkaline phosphatase increased	19	1 (5.3%)	1 (5.3%)
	Blood lactate dehydrogenase increased	19	2 (10.5%)	1 (5.3%)
	Blood urea increased	19	2 (10.5%)	2 (10.5%)
	Blood creatinine increased	19	1 (5.3%)	1 (5.3%)

「ショック」が発現した1例だけであった。

アミノグリコシド系抗菌薬では、腎機能異常および聴力障害が使用上の注意点とされていることから、腎機能関連、聴覚関連の有害事象について検討した。腎機能関連の有害事象は3例(15.8%)3件に認められた。いずれも臨床検査値異常変動であり、血中尿素増加2件、血中クレアチニン増加1件であった。程度はすべて軽度で回復したが、いずれも治験薬との因果関係は否定されず副作用と判定された。なお、聴覚障害を疑わせるような症状、所見は認められなかった。

5) 血中 ABK 濃度と安全性の関係

安全性解析対象19例のうち、血中 ABK 濃度測定が実施されなかった1例および最小検出感度未満の1時点しか測定されなかった1例を除く17例について、血中

ABK 濃度と安全性の関係を検討した。

副作用の有無別に PK パラメータの要約統計量を Table 10 に示した。各パラメータを副作用の有無で比較したところ、副作用の有無によって PK パラメータに明らかな差はないと考えられた。

副作用の発現に影響を及ぼす可能性がある因子 (PK パラメータ、患者背景) をロジスティック回帰分析により検討した結果、副作用の発現と有意に関連する項目は検出されなかった。したがって、本治験の結果からは Cmax あるいはトラフ濃度と副作用の発現に明確な関連は認められなかった。

本治験実施時の添付文書では「最高血中濃度が 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、最低血中濃度が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が繰り返されると第 8 脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなると

Table 10. Summary statistics of PK parameters by presence/absence of adverse drug reaction

	Parameter	Adverse drug reaction	N	Mean	SD	Minimum	Median	Max
Subjective symptom/ Objective finding	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Presence	14	16.78	5.44	7.20	17.30	23.12
		Absence	3	13.57	1.19	12.42	13.50	14.80
		Total	17	16.21	5.08	7.20	16.74	23.12
	Ctrough ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Presence	14	1.48	1.70	0.40	0.45	5.30
		Absence	3	0.47	0.12	0.40	0.40	0.60
		Total	17	1.30	1.59	0.40	0.40	5.30
	$T_{1/2}$ (hr)	Presence	10	8.74	7.98	1.96	5.43	23.73
		Absence	2	4.67	2.77	2.71	4.67	6.63
		Total	12	8.06	7.44	1.96	4.67	23.73
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Presence	10	110.96	70.01	36.50	78.95	222.40
		Absence	2	63.55	25.39	45.60	63.55	81.50
		Total	12	103.06	66.40	36.50	71.55	222.40
Abnormal change in laboratory value	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Presence	10	17.26	5.05	7.37	17.02	23.12
		Absence	7	14.71	5.11	7.20	13.50	21.60
		Total	17	16.21	5.08	7.20	16.74	23.12
	Ctrough ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Presence	10	1.32	1.74	0.40	0.40	5.30
		Absence	7	1.28	1.48	0.40	0.50	4.03
		Total	17	1.30	1.59	0.40	0.40	5.30
	$T_{1/2}$ (hr)	Presence	8	6.78	6.07	1.96	4.61	19.63
		Absence	4	10.61	10.20	2.35	8.18	23.73
		Total	12	8.06	7.44	1.96	4.67	23.73
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Presence	8	100.75	65.92	48.90	71.55	222.40
		Absence	4	107.68	77.37	36.50	105.45	183.30
		Total	12	103.06	66.40	36.50	71.55	222.40

Table 11. Relationship between incidence of adverse drug reactions and blood ABK concentration (Cmax value of 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and Ctough of 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
Number of patients who developed adverse drug reaction/number of all patients

Ctough	Cmax		
	< 12 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	12 \leq ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Total
< 2 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2/3	4/10 (40%)	6/13 (46%)
2 \leq ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0/0	2/4	2/4
Total	2/3	6/14 (43%)	8/17 (47%)

考えられている。」との記載があったことから、本試験における Cmax 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ およびトラフ濃度 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と副作用発現頻度との関係を検討した (Table 11)。また、Cmax が 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上あるいはトラフ濃度が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった症例に発現した副作用を Table 12 に示した。Cmax が 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の症例 14 例のうち 6 例に副作用が発現したが、12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の症例 (3 例中 2 例に発現) と比較して副作用の発現頻度が高まることはなかった。また、トラフ濃度が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の症例 4

例のうち 2 例に副作用が発現したが、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の症例 (13 例中 6 例に発現) と副作用の発現頻度はほぼ同じであった。腎機能関連副作用が認められた 3 例の腎機能検査値、血中 ABK 濃度を Table 13 に示した。「血中クレアチニン増加」が認められた 1 例は、Cmax が 19.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ かつトラフ濃度も 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示していた。本症例は基礎疾患として慢性腎不全を有し、投与前よりクレアチニン・クリアランスも低く、腎機能が低下していた症例であった。一方、「血中尿素増加」が認められた 2 例のトラフ濃度は最小検出感度未満であり、Cmax も 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近と特に高い値ではなかった。また、治験期間中に血清クレアチニンの変動は認められず、腎機能も正常な症例であった。

III. 考 察

ABK の本試験実施時の承認用法・用量は、1 日 150~200 mg (力価) を 2 回に分けて投与するものであった。しかし、種々の検討結果^{1~17)}から、1 日 1 回投与にすることで、有効性に関連していると考えられている Cmax を高め、安全性に関与すると考えられるトラフ濃度を下げることができ、臨床的な有用性がより高まることが期

Table 12. Adverse drug reactions noted in patients with a Cmax of $\geq 12 \mu\text{g/mL}$ or a Ctrough of $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

	No.	Adverse drug reaction
Cmax $12 \leq (\mu\text{g/mL})$	1	Diarrhoea
	2	Blood creatinine increased, Eosinophil percentage increased
	3	Diarrhoea, Band neutrophil percentage increased, White blood cell count increased, Monocyte percentage increased, Blood urea increased
	4	Rash, Monocyte percentage increased, Eosinophil percentage increased
	5	Eosinophil percentage increased
	6	Blood alkaline phosphatase increased
Ctrough $2 \leq (\mu\text{g/mL})$	2	Blood creatinine increased, Eosinophil percentage increased
	5	Eosinophil percentage increased

Table 13. Creatinine clearance, Cmax and Ctrough in patients who developed an adverse drug reaction related to renal function

No.	Adverse drug reaction	Observed value (mg/dL)	Ccr (mL/min)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Ctrough ($\mu\text{g/mL}$)
2	Blood creatinine increased	Baseline : 1.61 Maximum after administration : 2.40 (Normal range: 0.5–1.0)	40	19.9	4.0
3	Blood urea increased	Baseline : 9 Maximum after administration : 27 (Normal range: 8–20)	201	13.5	< 0.4
7	Blood urea increased	Baseline : 13.4 Maximum after administration : 38.3 (Normal range: 8.0–19.7)	92	11.1	< 0.4

待された。1999年から2002年にかけて実施された抗MRSA薬TDM研究会による比較的大きな規模での臨床研究(ABK使用群として479例)の結果から、臨床現場ではABKの1日1回投与方法が多く用いられているという実態がわかってきた¹⁹⁾。そこで今回、200 mg 1日1回投与方法の有効性、安全性および薬物動態を検討し、PK/PDの観点から血中ABK濃度と有効性、安全性の関係についても検討した。

本治験において分離されたMRSA株に対するABKのMICは0.5~4 $\mu\text{g/mL}$ を示し、MIC₉₀は2 $\mu\text{g/mL}$ であった。発売後15年以上を経過したにもかかわらず、MRSAに対する感受性は販売開始当時とほとんど変わらず²⁰⁾、耐性化は進んでいないものと考えられた。

本治験でのMRSA肺炎に対する臨床効果(有効率)は71.4%であった。対象疾患の重症度や基礎疾患、合併症などの被験者背景を考慮すると、高い有効率であったと考えられる。また、細菌学的効果(消失・減少率)は46.2%であった。抗MRSA薬TDM研究会による臨床研究の成績では、MRSA肺炎に対する臨床効果(有効率)は、1日200 mg 2分割投与では81.5% (22/27例)、1日1回投

与では88.0% (22/25例)、また細菌学的効果(菌消失率)は、2分割投与では50.0% (13/26例)、1日1回投与では52.2% (12/23例)であった¹⁹⁾。本治験で得られた有効性成績は、抗MRSA薬TDM研究会の成績とほぼ同程度の結果であり、かつ良好な成績と判断された。

ABKの有効性はCmaxと深く関連し、その有効濃度は7 $\mu\text{g/mL}$ 以上であり、9~12 $\mu\text{g/mL}$ ではさらに高い臨床効果が得られると考えられている^{21, 22)}。しかし、1日200 mg 2分割投与方法ではその有効濃度を達成することが困難な場合があり^{22~25)}、これを解決するためには、1日1回投与方法によりCmaxを高めることが有用と考えられる。本治験では17例中15例でCmaxは10 $\mu\text{g/mL}$ 以上であったことから、このような高いCmaxを反映して、良好な成績が得られたものと考えられた。さらに、アミノグリコシド系抗菌薬であるABKはPAEが長いこと、濃度依存性の短時間殺菌作用をもつことから^{1, 2)}、1日1回投与は2分割投与と比べて同程度の有効性を示したのと考えられた。

PK/PDパラメータ(Cmax/MIC)と有効性の関係を検討したところ、本治験の結果からはCmax/MICが

7~8を上回る場合には期待する臨床効果が得られるものと推察されたが、PK/PD解析対象症例数が少なく、Cmax/MICのターゲット値を明確にすることは困難であった。なお、谷風ら²³⁾はロジスティック回帰モデルを用いた検討の結果、Cmax/MICが8以上か否かが臨床効果の決定因子であり、除菌効果との相関も認められたと報告しており、本治験より推察されたCmax/MICと同様の結果であった。

本治験での副作用の発現率は、自覚症状・他覚所見で15.8% (3/19例)、臨床検査値異常変動では36.8% (7/19例)であった。抗MRSA薬TDM研究会の成績では、1日200mg2分割投与で5.5% (4/73例)、1日1回投与では5.0% (5/101例)の副作用発現率であった¹⁹⁾。本治験における副作用の発現率は抗MRSA薬TDM研究会の成績よりやや高かったが、未知の副作用は認められなかった。

アミノグリコシド系抗菌薬による副作用として腎障害、聴覚障害の危険性が知られている。本治験実施時の添付文書上にも「最高血中濃度が12 μ g/mL以上、最低血中濃度が2 μ g/mL以上が繰り返されると第8脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなると考えられている。」と記載されていた。

本治験で認められた腎機能関連の副作用は、血中尿素増加2件、血中クレアチニン増加1件であり、程度はすべて軽度で回復した。「血中クレアチニン増加」が認められた1例は、基礎疾患として慢性腎不全を有し、投与前よりクレアチニン・クリアランスも低く、腎機能が低下していた症例であった。一方、「血中尿素増加」が認められた2例については、治験期間中に血清クレアチニンの変動は認められず、腎機能も正常な症例であったことから、これら2例の「血中尿素増加」は腎機能に関連した事象ではない可能性が考えられた。

また、本治験の結果からは、Cmaxが12 μ g/mL以上の症例では12 μ g/mL未満の症例と比べて副作用発現頻度が高まることはなく、またロジスティック回帰分析においてもCmaxと副作用の発現に明確な関連は認められなかった。トラフ濃度2 μ g/mLと副作用発現頻度との関係についても同様であった。谷風ら²³⁾も、Cmax、トラフ濃度が腎機能に及ぼす影響について検討し、血清クレアチニン増加(投与開始前と比較して0.5mg/dL以上の上昇)の発現有無は、いずれのPKパラメータでも有意差を認めなかったこと、Cmaxが12 μ g/mL以上の症例、トラフ濃度が2 μ g/mL以上の症例において血清クレアチニン増加の有無に有意差を認めなかったことを報告している。一方、ABKでは副作用、特に腎機能関連の副作用発現にはトラフ濃度を管理することが重要で、目標トラフ濃度は2 μ g/mL以下が望ましいとの報告もある^{21, 22, 24)}。本治験では、トラフ濃度は約8割の被験者が2 μ g/mL未満、半数が最小検出感度未満であった。この

ようにABK1日1回投与ではCmaxが高くなるものの、低いトラフ濃度が得られることが確認でき、多くの患者でトラフ濃度を2 μ g/mL未満にコントロールすることが可能と考えられた。なお、Ccrが50mL/min未満である中等度以上の腎機能低下を有する患者では、トラフ濃度を2 μ g/mL未満に抑えることはできなかったが、そのような患者では投与間隔を延長して使用する等の調整が望ましいと考えられた。

アミノグリコシドによる聴覚毒性に関しては、臨床的には蝸牛障害による耳鳴、聴力低下、前庭障害によるめまい感、頭のくらくら感、ふらつき等の症状、所見が知られている。蝸牛障害の初期症状としては耳鳴が目ざされており、難聴は耳鳴に続いて現れたり、同時に起こることもあるが、耳鳴を伴わないこともあるとされている。蝸牛障害と前庭障害のどちらを起しやすいかは薬剤によって異なるが、ABKはアミノグリコシド系抗菌薬のなかでは比較的毒性が弱く、また、蝸牛障害と前庭障害の程度に著しい差異は認められないとされている²⁶⁾。本治験では、難聴あるいは耳鳴、めまい、ふらつき等のアミノグリコシド系抗菌薬による耳毒性を示唆するような症状、所見は認められなかった。

他の抗MRSA薬の承認時データと本治験成績を比較検討した。有効性の面では、MRSA肺炎に対する有効性成績を比較したところ、VCMの臨床効果は72.0%²⁷⁾、TEICの臨床効果および細菌学的効果(MRSA消失率)はそれぞれ84.6%、70.0%であった²⁸⁾。LZDについては、VCMを対照薬として実施した非盲検比較試験において、LZDの臨床効果および細菌学的効果はそれぞれ60.0%、71.4%、VCMはそれぞれ47.4%、26.3%であった²⁹⁾。これらのことから、本治験におけるABK200mg1日1回投与法の臨床効果(71.4%)および細菌学的効果(46.2%)は、他薬剤の成績と同程度であると考えられた。次に安全性の面では、副作用の発現頻度は、VCMの承認時および再審査終了時データではそれぞれ30.8%、13.4%²⁷⁾、TEICの承認時データでは22.9%であった²⁸⁾。LZDでは、VCMを対照薬として実施した非盲検比較試験において、LZDの副作用発現率は55.0%、VCMでは43.1%であった²⁹⁾。したがって、本治験におけるABK200mg1日1回投与法の副作用発現率(自覚症状・他覚所見15.8%、臨床検査値異常変動36.8%)は、他薬剤の成績と大きな差はなかった。

以上、ABKの200mg1日1回投与法によって高いCmaxが得られ、優れた有効性が認められた。また、多くの患者でトラフ濃度は2 μ g/mL未満に低くコントロールされ、副作用発現頻度が高まることはなかった。これらの結果より、ABK200mg1日1回投与法の有用性を確認できた。

ABKの200mg1日1回投与法が導入されれば、点滴回数を減らすことができることから、点滴による患者の

苦痛や拘束が減ること、医師や看護師の労働が減り、医療廃棄物も減ることなど、医療現場でのメリットも期待される。また1日1回投与は、近年欧米で進められているOPAT (outpatient parenteral antibiotic therapy)³⁰⁾による外来治療にも適しており、全身管理のための入院治療が不要となったMRSA肺炎などの患者の早期退院にも貢献すると考えられる。

謝 辞

本治験の実施に際し、ご参加いただいた下記30施設の治験責任医師(所属は治験実施当時)の先生方に深謝いたします。

札幌医科大学附属病院救急集中治療部：森和久，市立札幌病院救命救急センター：牧瀬博，日本医科大学付属病院呼吸器内科：臼杵二郎，日本医科大学付属病院高度救命救急センター：小川太志・増野智彦，東京厚生年金病院呼吸器科：溝尾朗，慶應義塾大学病院呼吸器内科：長谷川直樹，東京大学医学部附属病院感染症内科：小池和彦，東邦大学医療センター大森病院救命救急センター：吉原克則，杏林大学医学部附属病院第一内科：後藤元，学校法人北里学園北里大学病院救命救急センター部：相馬一亥，国立大学法人千葉大学医学部附属病院救急部・集中治療部：仲村将高，医療法人鉄蕉会亀田総合病院総合診療感染症科：岩田健太郎，新潟市民病院感染症科：吉川博子・塚田弘樹，社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院内科：青木信樹，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院内科：渡邊篤・原徹，社会保険中京病院呼吸器科：中西和夫，公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科：谷口博之，国立大学法人浜松医科大学附属病院第二内科：千田金吾，京都府立医科大学附属病院感染症対策部(集中治療部・麻酔科)：藤田直久，国立大学法人神戸大学医学部附属病院感染制御部(消化器・乳腺外科，呼吸器内科，心臓血管外科)：荒川創一，川崎医科大学附属病院呼吸器内科：二木芳人・吉田耕一郎，岡山大学医学部・歯学部附属病院集中治療部：片山浩，国立大学法人愛媛大学医学部附属病院救急部：相引眞幸，国立大学法人徳島大学病院救急集中治療部：三木豊和・福田靖，県立広島病院呼吸器内科：桑原正雄，国立大学法人山口大学医学部附属病院先進救急医療センター：前川剛志，独立行政法人国立病院機構広島西医療センター呼吸器科：有田浩之・坂本直子，福岡大学病院血液・糖尿病科(救命救急センター)：田村和夫，久留米大学病院第一内科：上村知子，長崎大学医学部・歯学部附属病院呼吸器内科(第二内科)：泉川公一

文 献

- Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- Mattie H, Craig W A, Pechere J C: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 281-93
- Galloe A M, Graudal N, Christensen H R, Kampmann J P: Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 39-43
- Blaser J, Konig C: Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 1029-38
- Barza M, Ioannidis J P A, Cappelleri J C, Lau J: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338-45
- Munckhof W J, Grayson M L, Turnidge J D: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-63
- Hatala R, Dinh T, Cook D J: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-25
- Freeman C D, Strayer A H: Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1093-102
- Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1141-50
- Bailey T C, Little J R, Littenberg B, Reichley R M, Dunagan W C: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95
- Ali M Z, Goetz M B: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809
- Hatala R, Dinh T T, Cook D J: Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 810-5
- Kale-Pradhan P B, Habowski S R, Chase H C, Castronova F C: Once-daily aminoglycosides: a meta-analysis of nonneutropenic and neutropenic adults. *J Pharm Technol* 1998; 14: 22-9
- Marra F, Partovi N, Jewesson P: Aminoglycoside administration as a single daily dose—An improvement to current practice or a repeat of previous errors? —. *Drugs* 1996; 52: 344-70
- Barclay M L, Kirkpatrick C M J, Begg E J: Once daily aminoglycoside therapy—Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? —. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 89-98
- 表10D アミノグリコシド系の1回/日投与及び多数回/日投与法。Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Sande M A (編集)，戸塚恭一，橋本正良(日本語版監修)，日本語版サンフォード感染症治療ガイド2006(第36版)，ライフサイエンス出版，2006; 150
- Mandell G L, Bennett J E, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Elsevier, Pennsylvania, 2005
- 日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会報告：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。*Chemotherapy* 1997; 45: 762-78

- 19) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 賀来満夫, 今柴雅文, 西澤宣典, 他: 本邦における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態。日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 717-30
- 20) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 猪狩 淳, 小栗豊子, 小林邦彦, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1992 年)。Jpn J Antibiotics 1996; 49: 34-70
- 21) 刑部義美, 高橋愛樹, 成原健太郎: MRSA 感染症における arbekacin (ABK) の投与方法。化学療法の領域 1996; 12: 120-7
- 22) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明, 韓 秀妃, 水谷義勝, 藤井広久, 他: アルベカシン (ABK) の有効な投与方法—2—。TDM 研究 1998; 15: 309-13
- 23) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日本化学療法学会雑誌 2004; 52: 469-73
- 24) 松山賢治: アルベカシンの適正使用。医薬ジャーナル 2001; 37: 1807-11
- 25) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3754-62
- 26) 上田 泰: 4c 聴器毒性 (耳毒性)。アミノ配糖体薬, 南江堂, 1985; 123-40
- 27) 塩野義製薬株式会社: 塩酸バンコマイシン点滴静注用 添付文書。2006 年 12 月改訂 第 10 版
- 28) アステラス製薬株式会社: 注射用タゴシッド 200mg 添付文書。2006 年 12 月改訂 第 13 版
- 29) ファイザー株式会社: 新薬の承認に関する情報 平成 18 年 4 月リネゾリド申請資料概要
- 30) Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D, et al: Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 473-8

An open clinical study of arbekacin 200 mg q.d. in patients infected
with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
—A clinical pharmacology study—

Naoki Aikawa¹⁾, Shigeru Kohno²⁾, Mitsuo Kaku³⁾, Akira Watanabe⁴⁾,
Keizo Yamaguchi⁵⁾ and Yusuke Tanigawara⁶⁾

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

³⁾ Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Division for Development of Antiinfective Agents, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

⁵⁾ Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine

⁶⁾ Department of Pharmacy, School of Medicine, Keio University

A multi-center collaborative open clinical study was conducted in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) to determine the efficacy and safety of arbekacin(ABK) administered at a dosage regimen of 200 mg q.d. and the relationship between efficacy/safety and blood ABK concentration (PK/PD).

Among 19 patients administered ABK, 14 with pneumonia were included in efficacy evaluation and all 19 in safety evaluation.

Effectiveness (clinical efficacy) against MRSA-caused pneumonia was 71.4% and eradication/decrease (bacteriological efficacy) was 46.2%, showing favorable results. We thus confirmed that the 200 mg q.d. regimen of ABK would be effective against MRSA-caused pneumonia. Evaluating pharmacokinetic parameters, mean C_{max} and C_{trough} values were 16.2 μg/mL and 1.1 μg/mL, respectively, and the elimination half-life was prolonged in patients with moderate to severe renal dysfunction. As a result of PK/PD analysis, it was estimated that the expected clinical effect could be obtained when the ratio of C_{max}/MIC exceeded 7 or 8, but it was difficult to clarify the target value due to the small sample size. In safety evaluation, the incidence of adverse drug reactions related to subjective/objective findings was 15.8% and the incidence of adverse reactions related to abnormal laboratory findings was 36.8%, and no unknown adverse drug reactions were observed. As a serious adverse event, shock was noted in one patient, but the causal relationship to ABK was ruled out. When patients were categorized with C_{max} by whether or not reaching 12 μg/mL, regarded as a safety benchmark, the incidence of adverse drug reactions was not higher in patients with a C_{max} of ≥ 12 μg/mL than in those with a C_{max} of < 12 μg/mL. This was also the case when the trough concentration of 2 μg/mL was used as another safety benchmark.

As mentioned above, high C_{max} and excellent efficacy of ABK were achieved by the 200 mg q.d. regimen, and the trough concentration was controlled at < 2 μg/mL in many patients. The incidence of adverse drug reactions did not increase with this regimen. The usefulness of ABK 200 mg q.d. was thus confirmed.