

【原著・臨床】

呼吸器感染症治療における panipenem/betamipron
および ceftazidime による治療日数と治療費の比較検討砂川 慶介¹⁾・小林 慎^{2,3)}・後藤 元⁴⁾・和田 光一⁵⁾¹⁾北里大学医学部感染症学*²⁾クレコンリサーチアンドコンサルティング株式会社医療アセスメント研究部³⁾名古屋大学大学院医学系研究科医療管理情報学⁴⁾杏林大学医学部第一内科⁵⁾とやの中央病院内科

(平成 17 年 10 月 21 日受付・平成 18 年 1 月 10 日受理)

呼吸器感染症の初期治療におけるカルバペネム系抗菌薬 panipenem/betamipron (PAPM/BP) および第三世代セフェム系抗菌薬 ceftazidime (CZOP) の治療日数および治療費を比較検討した。中等症以上の細菌性市中肺炎および慢性呼吸器疾患の二次感染の入院患者を対象に、登録された被験者を PAPM/BP または CZOP による治療にランダム化割付し、注射用抗菌薬投与日数(治療途中で切替えた注射用抗菌薬を含む投与日数)および症状改善日数(体温・CRP・白血球数が基準値以下となるまでの日数)を最長試験薬投与 28 日後まで評価した。また入院期間および注射用抗菌薬投与期間における治療費を推計した。登録された 120 例のうち非細菌感染症例等を除く有効性・経済性の解析対象症例 92 例(PAPM/BP 群 45 例, CZOP 群 47 例)の注射用抗菌薬投与日数(中央値)は PAPM/BP 群 8.0 日, CZOP 群 10.0 日($p=0.1480$)、症状改善日数(中央値)は PAPM/BP 群 6.0 日, CZOP 群 8.0 日($p=0.0268$)といずれも PAPM/BP 群の方が短期間であった。治療費(入院費, 試験薬費, 切替え・併用抗菌薬費, 副作用治療薬費, 検査費)の平均は, 入院期間では, PAPM/BP 群 262,862 円, CZOP 群 276,720 円(差額-13,858 円), 注射用抗菌薬投与期間では, PAPM/BP 群 218,604 円, CZOP 群 236,421 円(差額-17,817 円)といずれも PAPM/BP 群の方が低額であった。内訳では, 試験薬費は, CZOP 群に比べ PAPM/BP 群が高額であったが, 入院費, 検査費, 切替え・併用抗菌薬費は PAPM/BP 群の方が低額であった。試験薬投与終了時の有効率は, PAPM/BP 群 97.8% (44/45 例), CZOP 群 87.2% (41/47 例)であった。また副作用発現率はそれぞれ 22.0% (13/59 例), 32.2% (19/59 例)で, 重篤なものはなく, 試験薬の投与中止または投与継続中に回復または軽快した。以上より中等症以上の呼吸器感染症において PAPM/BP を第一選択薬とする治療は, CZOP による治療に比べて治療日数が短縮され, 治療費が経済的であることが示唆された。

Key words: respiratory tract infection, panipenem/betamipron, ceftazidime, treatment duration, pharmacoeconomics

近年, わが国における医療費の高騰が医療保険財源を顕著に圧迫している。国民医療費は, 増加傾向にあり, 平成 14 年度の国民医療費は 31.1 兆円で, 国民所得に対する割合は 8.6% となっている¹⁾。今後もこの傾向は続くものと考えられ, 医薬品を対象とした医療の質の向上と医療資源の効率的な活用を目的とする薬剤経済学的研究が活発に行われつつある。このような研究は, 欧米では以前より医薬品の承認・認可, 保険償還価格の設定, 処方プロモーション等に利用されているが, わが国でも厚生労働省が 1992 年より試験薬の薬剤経済学的検討結果を新医薬品の薬価申請資料として受け取る

ようになっている。

高齢者の罹患が大半を占める呼吸器感染症では, 最近の抗菌薬療法の進歩により死亡率は著明に減少したとはいえ, 依然として肺炎は男女ともにわが国における死因の第 4 位であり, 全死因の 9% 以上を占める²⁾。呼吸器感染症は治療の早期開始が重要であり, empiric therapy による初期治療の適否が患者の予後に大きな影響を与える。適切な抗菌薬治療による治療日数の短縮は, 患者の予後を良好にし, quality of life を向上させるだけでなく, 入院費や薬剤費等の医療資源の効率的な活用に繋がると考えられ, 大きな意義がある。

*神奈川県相模原市北里 1-15-1

「抗菌薬臨床評価のガイドラインについて」においても、抗菌薬の臨床評価として示すべき特性の一つに、医療経済的に優れることが挙げられ³⁾、また、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」においても、抗菌薬の呼吸器感染症における有効性の評価には、効果発現までの時間(日数)が重要な要素であるとされている⁴⁾。

日本感染症学会・日本化学療法学会編集「抗菌薬使用の手引き」によれば、重症の市中肺炎に該当するV群(市中肺炎)、また中等症または重症の慢性呼吸器疾患の二次感染に該当するIII群(慢性肺疾患の急性増悪)に対する治療の注射用抗菌薬の第一選択薬として、カルバペネム系抗菌薬や第三世代セフェム系抗菌薬が挙げられている⁵⁾。また市中肺炎における代表的な原因菌の一つである肺炎球菌に対する注射薬の第一選択薬としてもこれらの2種類の抗菌薬が挙げられている^{5,6)}。

カルバペネム系抗菌薬 panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、好気性および嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、強力な抗菌活性を示す⁷⁾。また肺炎球菌、インフルエンザ菌等の呼吸器感染症の主要な原因菌に対する抗菌力に優れており、ペニシリン低感受性および耐性肺炎球菌にも優れた抗菌力を有する⁸⁾。一方、第三世代セフェム系抗菌薬 cefozopran (CZOP) は、ブドウ球菌属、腸球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトルとバランスのとれた強い抗菌活性を有する⁹⁾。また高い肺組織への移行率を有し、グラム陰性菌をはじめ、呼吸器感染症の原因菌に対して強い抗菌力を示す^{10,11)}。これらの抗菌薬は中等症または重症の呼吸器感染症患者に対して第一選択薬として初期治療から用いられることが前述の「抗菌薬使用の手引き」で推奨されているが⁵⁾、第一選択薬として用いた場合の治療日数や治療費について検討された報告は少ない。

今回、中等症または重症の呼吸器感染症の初期治療において、第一選択薬でかつ1日あたりの薬価がほぼ同じであるPAPM/BPとCZOPを試験薬として選択し、治療日数および治療費について、比較検討を行ったので報告する。

なお本試験は、GCP (Good Clinical Practice: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年厚生省令第28号)、GPMSP (Good Post-Marketing Surveillance Practice 「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」平成9年厚生省令第10号)を遵守して、市販後臨床試験として実施した。

I. 方 法

1. 対象

2002年10月から2003年4月までに、Table 1に示した全国31施設において、中等症または重症の細菌性市中肺炎または慢性呼吸器疾患の二次感染(慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陈旧性肺結核等の感染性増悪)と診断され、入院による治療が行われた以下の病態・重症度に関する組入れ基準を満たす20歳以上の患者を対象とし

た。

1) 肺炎(細菌性市中肺炎)

- ①胸部X線あるいは胸部CT検査等の画像検査で、急性に新たに出現した浸潤影を認める。
- ②発熱(体温37.5℃以上)を認める。
- ③咳嗽、喀痰(膿性痰)、胸痛、呼吸困難等の呼吸器症状を認める。

2) 慢性呼吸器疾患の二次感染

- ①病歴や胸部X線等によって、急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性呼吸器疾患の存在が確認されている。
- ②咳嗽、痰の新たな出現、あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化を認める。

疾患の重症度は、肺炎の場合は日本呼吸器学会における成人市中肺炎の重症度判定基準⁶⁾を、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合は日本化学療法学会における慢性肺疾患の急性増悪の感染症重症度判定⁴⁾を参考に、中等症または重症と判定した患者を対象とした。

さらに、活動性肺結核、非定型肺炎の疑いのある症例、試験薬の非適応菌種による感染症、院内肺炎(入院後48時間以降に発症した肺炎)の症例、評価に影響を与える進行癌等重症な基礎疾患・合併症を有する症例や、気管切開、人工呼吸施行等の手術を施行した症例を対象から除外した。

なお、試験の実施に先立ち、患者に本市販後臨床試験の目的および方法、予測される効果および危険性等について説明文書を手渡して十分説明したうえで、本試験への参加について文書により同意を取得することとした。

2. 試験方法

本試験は、中央登録方式のランダム化割付による前向き非盲検二群比較試験で実施した。担当医師は、すべての組入れ基準を満たした被験者を登録センター(株式会社ベルシステム24)に連絡し、登録センターは被験者の適格性を確認し、適格な症例に対して2つの試験薬群(PAPM/BP群、CZOP群)に最小化法によりランダム化割付を行った。割付因子は、組入れ時の①施設、②疾患(肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染)、③重症度(中等症・重症)、④前治療(注射用抗菌薬の投与)の有無とした。試験薬は原則3日以上投与することとし、その後は医師の判断により試験薬の投与を終了または継続し、適宜他の抗菌薬への切替えを行うこととし、試験薬投与終了の基準は規定しなかった。最長試験薬投与28日後まで観察を行うこととした。試験中は、試験薬の添付文書上で併用禁忌とされている薬剤、割付けられた試験薬以外の抗菌薬、副腎皮質ステロイド、G-CSF製剤、他の治療薬または市販後臨床試験薬を併用禁忌薬とした。なお、投与期間中に副作用の発現を認めた場合は、適切な処置を行うとともに、必要に応じ投与を中止した。

PAPM/BPおよびCZOPの投与は添付文書に定められた用法・用量に従って実施し、投与前に皮内反応試験

Table 1. List of Institutions and Investigators in This Study (31 sites)

Site/Department	Investigator (s)
Toho University Ohashi Hospital, Department of Respiratory Medicine	Kimio Hosaka, Nobuyuki Hatanaka
National Tokyo Medical Center, Respiratory Medicine	Ryoichi Kato, Akio Onaka, Hayafumi Horiguchi
Juntendo University Urayasu Hospital, Internal Medicine 1	Shigeru Tominaga, Motomi Zemba
Nihon University Itabashi Hospital, Respiratory Medicine	Tsuneto Akashiba, Chiharu Ohmori, Osamu Saito
Nagoya University Graduate School of Medicine, Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine	Yoshinori Hasegawa, Hiroaki Kume
Fujieda Municipal General Hospital, Respiratory Internal Medicine	Ryoji Tamura, Yusuke Kaida, Dai Hashimoto
Fujita Health University, Respiratory Medicine and Clinical Allergy	Hiroki Sakakibara, Sumito Isogai, Yoshinobu Hattori, Masamichi Hayashi, Tami Hoshino, Yukiko Yoneda
Gifu Municipal Hospital, Respiratory Medicine	Toshiyuki Sawa, Tsutomu Yoshida, Takashi Ishiguro
Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Respiratory Medicine	Fumio Nomura, Tomoya Shimokata, Izumi Hashimoto, Yutaka Fujiwara
Ogaki Municipal Hospital, Respiratory Medicine	Michiaki Horiba, Jyo Shindo, Takashi Abe, Yasushi Makino
Anjo Kosei Hospital, Internal Medicine	Atsushi Watanabe, Tomoji Abe, Toru Hara, Naoyuki Imai
Kinki Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, Respiratory Internal Medicine	Toshiyuki Ikeda, Toshiki Funakoshi, Taro Yutoku
Kinki University School of Medicine, Nara Hospital Division of Allergy and Respiratory Medicine	Hirokazu Nakajima, Akinobu Kawai, Hirochiyo Sawaguchi, Shigenori Nakajima
Takatsuki Red Cross Hospital, Respiratory Medicine/Allergy Medicine	Hiroataka Yasuba, Yoshiki Kobayashi, Hideo Kita
Toneyama National Hospital, Respiratory Medicine	Masaru Nakagawa, Takashi Kijima
Kinki University School of Medicine, Respiratory Medicine and Allergology	Ryuta Haraguchi, Kenji Iwanaga
Osaka Prefectural Habikino Hospital, Respiratory Medicine	Hideki Ishihara, Yoza Kashiwa
Osaka Police Hospital, Respiratory Medicine	Kiyoshi Komuta
Osaka Prefectural General Hospital, Internal Medicine	Yoshiro Tanio, Shoko Yamato, Masahiko Takenaka
Kansai Medical University, Department of EM and Critical Care Medicine	Nobuaki Matsuo, Naoshi Takeyama
Osaka City University Graduate School of Medicine, Department of Respiratory Medicine	Hiroishi Kanazawa, Kazuhisa Asai, Shigenori Kyoh
Hyogo College of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, RCU	Osamu Kitada, Hitoshi Nakamura, Kozo Kuribayashi, Taku Okukubo
Iizuka Hospital, Respiratory Internal Medicine	Hidehiko Yamamoto, Hideaki Sato, Yoshihisa Honda
Haradoi Hospital, Department of Clinical Research Haradoi Hospital, Internal Medicine	Hideyuki Ikematsu, Masako Shimoda
Medical Juridical Person AI-FU-KAI Saku Hospital, Internal Medicine	Koji Takaki
National Kyushu Medical Center, Respiratory Medicine	Hideyuki Koga, Masaki Okamoto
Minami Fukuoka National Hospital, Internal Medicine	Nobuhiro Kamikawaji, Hiroko Nogami
Fukuoka University Chikushi Hospital, Internal Medicine	Takamichi Aritomi, Masakatsu Morita
Omura City General Hospital, Internal Medicine/Gastrointestinal Medicine	Masahide Watanabe, Hidetoshi Takedatsu
Kurume University School of Medicine, First Department of Internal Medicine	Toru Rikimaru, Toshinobu Yokoyama, Tomoko Kamimura
Yagi Hospital, Internal Medicine/Neurology/Neurosurgery	Jun Aramaki, Masakazu Kawajiri, Mikako Kimura

を実施し、陰性を確認することにした。

3. 経過観察および臨床検査

1) 被験者背景

試験薬投与開始前に、性別、年齢、疾患名（肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染）、重症度（中等症・重症）、皮内反応検査結果、基礎疾患・合併症、評価に関連する既往歴、アレルギー既往歴、試験開始7日前までの抗菌薬投与の有無、併用薬・併用療法の有無について調査した。

2) 自覚症状、他覚所見、胸部 X 線撮影

臨床症状（最高体温、CRP、白血球数、咳嗽、喀痰（量・性状）、呼吸困難、悪寒、胸部ラ音、胸痛、脱水症状、チアノーゼ）について、試験薬投与開始前日または投与開始日、試験中は1週間に2回（目安：投与3・7・10・14日後）以上、試験薬投与終了時（または中止時）、切替えた注射用抗菌薬の投与終了日（または中止日、試験薬の切替えを行った場合でかつ28日以内）、試験薬投与28

日後(29日以降も試験薬または切替えた注射用抗菌薬の投与を継続する場合)に検査・観察を行った。また必要に応じて、血液ガス分析や非定型肺炎の抗体価分析を行った。

胸部X線撮影は肺炎の場合は、試験薬投与開始前日または投与開始日、試験薬投与7日後、試験薬投与終了時(または中止時)、切替えた注射用抗菌薬の投与終了日(または中止日、試験薬の切替えを行った場合)に、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合は、試験薬投与開始前日または投与開始日に実施した。

3) 抗菌薬の投与状況

試験中に投与された試験薬、切替えまたは併用された注射用抗菌薬を含むすべての抗菌薬の投与状況について、抗菌薬名(CZOPの場合はその製剤の区分も記入)、投与方法、1日投与量、投与期間を調査した。

4) 併用薬、併用療法

試験中の併用薬の投与状況および併用療法(酸素吸入・ドレナージ等)の実施状況についてその目的を含めて調査した。

5) 細菌学的検査

試験薬投与開始前、投与7日後、および投与終了時(または中止時)に、細菌学的検査を実施し、原因菌の同定を行った。

6) 臨床検査

安全性評価のために試験薬投与開始時、投与終了時(または中止時)の血液学的検査、血液生化学検査を実施し、必要に応じて尿検査を実施した。

4. 評価方法

1) 治療日数(主要評価項目)

(1) 注射用抗菌薬投与日数

試験薬および切替えて注射用抗菌薬を使用した場合はその投与日数を含む注射用抗菌薬の投与日数を最長試験薬投与28日後まで評価し、Wilcoxonの順位和検定により群間比較を行った。

(2) 症状改善日数

感染症の炎症所見である体温、白血球数、CRPについて、肺炎の場合は日本呼吸器学会の臨床効果判定基準⁶⁾、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合は日本化学療法学会の臨床効果の判定基準⁴⁾に基づき、3項目すべてがそれぞれ定められた基準に回復するまでの日数を症状改善日数として、最長試験薬投与28日後まで評価した。症状改善日数が判定可能な症例を対象に、症状改善日数についてもWilcoxonの順位和検定により群間比較を行った。

いずれの日数も疾患別、重症度別、試験開始直前から7日前までの間における抗菌薬投与の有無別にサブグループ解析を行った。

2) 臨床効果・細菌学的効果(副次評価項目)

(1) 試験薬投与7日後・投与終了時(または中止時)の臨床効果

試験薬投与開始前からの臨床症状・検査所見の推移を主体に、試験薬投与7日後(試験薬の投与が7日以上あった場合)、試験薬投与終了時(または中止時)の臨床効果を、肺炎の場合は日本呼吸器学会の抗菌薬効果判定指針⁶⁾、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合は日本化学療法学会における慢性肺疾患の急性増悪の有効性判定基準⁴⁾に基づき、有効、無効の2段階と判定不能で判定した。判定不能を除いた臨床効果について、Fisherの正確検定を用いて群間比較を行い、治療群間の差の95%信頼区間を算出した。

(2) 試験薬投与終了時(または中止時)の細菌学的効果

推定原因菌の消長をもとに、試験薬投与終了時(または中止時)における細菌学的効果を、消失(推定消失)、減少、一部消失、存続の4段階と判定不能で判定した。判定不能を除いた細菌学的効果について、Fisherの正確検定を用いて群間比較を行い、治療群間の差の95%信頼区間を算出した。

3) 治療費(主要評価項目)

(1) 算出対象期間

一般的な感染症治療では、臨床検査値等の客観的指標が正常化した後も、維持的または予防的な医学的管理等のために入院を継続することがある。そのため抗菌薬の薬剤経済的な検討では、入院期間だけではなく、抗菌薬による感染症治療期間での評価も必要である。そこで本分析では、入院期間(試験薬投与開始日から退院日まで)および注射用抗菌薬投与期間(試験薬投与開始日から試験薬または切替えた注射用抗菌薬の投与終了日まで)における治療費の推計を行った。両期間とも最長試験薬投与28日後としたが、副作用の治療に要した費用は、試験薬投与29日以降も推計に含めた。

(2) 分析対象項目

本分析は、患者の自己負担がないと仮定した場合の保険者の立場で行い、入院費、薬剤費(試験薬、治療に用いた他の注射および経口抗菌薬)、副作用治療費(併用薬、併用療法)、検査費を治療費推計の対象とした。各項目とも、2003年10月における診療報酬および薬価基準を用いた。

入院費の推計は、解析対象期間(入院期間あるいは注射用抗菌薬投与期間)に1日あたりの入院費をかけ合わせて行った。1日あたりの入院基本料は、一般病棟入院基本料のI群(平均在院日数28日以内)の入院基本料3(9,390円)を使用した。また入院期間14日以内には日額4,520円、15日以降には日額2,070円の初期加算を算定した。したがって、1日あたりの入院費は、入院期間14日以内では13,910円、15日以降では11,460円となった。

薬剤費の推計は、試験薬、切替えまたは併用した抗菌薬の投与期間、投与量から算出した各薬剤の総使用量に、各薬剤の規格単位あたりの薬価を掛け合わせることによ

Table 2. Laboratory and Imaging Test Schedule Model

○: Conducted △: Conducted on condition

Items		Admission	After 3 days	After 7 days/ Every other week	Condition of patients tested at △ points
Chest X-ray		○	△	○	conducted in 50% of patients
CT		△	—	—	conducted in patients with respiratory basic diseases or complications
Blood Gas Analysis		△	—	—	conducted in patients with respiratory basic diseases or complications
Micrology	Micrology test (respiratory sample)	○	—	△	conducted in 70% of patients
	Micrology test (blood sample)	△	—	—	conducted in 50% of patients with pneumonia
Haematology	Peripheral blood normal test ^{a)} , Peripheral hematic image ^{b)}	○	○	○	
	ESR	○	—	○	
Biochemistry	GOT (AST), GPT (ALT), LDH, γ-GTP, ALP, T-Bil, BUN, Scr, Alb, TP, Na, Cl, K	○	—	○	
Urinalysis	Urine qualitative test ^{c)}	○	—	○	
Others	CRP	○	○	○	
	Mycoplasma antibody	△	—	△	conducted in patients under 40 yrs of age
	Cold hemagglutination test	○	—	—	

^{a)} Including RBC, WBC, Hb, Ht, PLT.

^{b)} Including identification and proportional calculation of lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils, basophils.

^{c)} Including urine specific gravity, pH, UP, UG, urobilinogen, urobilin, U-Bil, acetone body (ketone body), occult blood, urine micrology test by dip stick, salt test, WBC test by dip stick, albumin.

Table 3. Laboratory and Imaging Test Costs (¥) for All Conditions of Patients

Time	Admission								After 3 days	After 7 Days or Every Other Week		
	With basic respiratory diseases/complications				No basic respiratory diseases/complications					All	< 40 yrs	≥ 40 yrs
	Pneumonia		Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases		Pneumonia		Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases					
< 40 yrs	≥ 40 yrs	< 40 yrs	≥ 40 yrs	< 40 yrs	≥ 40 yrs	< 40 yrs	≥ 40 yrs					
Basic Cost	49,974	49,554	49,224	48,804	15,130	14,710	14,380	13,960	1,580	7,236	6,816	
Minimum Cost	15,580	15,160	14,830	14,410	13,880	13,460	13,130	12,710	1,330	6,846	6,426	
Maximum Cost	49,974	49,974	49,224	49,224	16,830	16,830	16,080	16,080	2,410	7,396	7,396	

り算出した。各薬剤の規格単位あたりの薬価は、2003年10月の薬価基準を用いた。試験薬であるPAPM/BP(カルベニン®)の投与規格単位は0.5g(2,021円)、CZOP(ファーストシン®)は1g(1,925円)とした。他の抗菌薬については、薬剤名から規格単位がわかるもの以外は、一括して最小規格単位による投与と扱い計算を行った。また、試験薬または他の注射用抗菌薬については、投与1単位あたりに生理食塩水100 mL(97円)が使用されるものとした。

併用薬および併用療法の費用は、副作用治療の目的で使用されるものを推計対象とし、試験薬投与29日後以降も副作用治療が継続する場合も推計に含めた。

臨床試験では、薬剤の有効性および安全性の経時的な監視のために検査・観察スケジュールが設定されるため、対象疾患治療における医療現場の検査実態を必ずしも反映しているとは限らない。そこで検査費の算出にあたっては対象疾患の治療時に想定される検査項目、時点、頻度をモデル化して設定し、症例ごとにあてはめることにした。モデル化にあたり、肺炎または慢性呼吸器疾患の二次感染の入院治療時に実施すると考えられる検査項目、実施時期(入院時・入院3日後・入院7日後および以後1週間ごと)および患者背景に応じた検査の実施割合に関して、各実施医療機関の臨床医に対してアンケート調査を行った。その結果をもとにTable 2に示す検査

Table 4. Background of Cases Evaluated for Efficacy and Included in the Pharmacoeconomical Analyses

Item	Classification	PAPM/BP ^{a)}	CZOP ^{a)}
	Size	45	47
Sex	Male	34 (75.6)	29 (61.7)
	Female	11 (24.4)	18 (38.3)
Age (yrs)	20-29	1 (1.9)	0 (0.0)
	30-39	1 (3.7)	5 (10.6)
	40-49	0 (0.0)	1 (2.1)
	50-59	3 (6.7)	2 (4.3)
	60-69	14 (31.1)	10 (21.3)
	70-79	16 (35.6)	22 (46.8)
	80-89	10 (22.2)	6 (12.8)
	90-	0 (0.0)	1 (2.1)
	Min-64	12 (26.7)	15 (31.9)
	65-Max	33 (73.3)	32 (68.1)
	Mean \pm SD (yr)	69.5 \pm 12.4	67.8 \pm 14.5
	Min, Max	20, 85	32, 90
Diagnosis	Pneumonia	33 (73.3)	34 (72.3)
	Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases	12 (26.7)	13 (27.7)
	Chronic bronchitis	3 (6.7)	2 (4.3)
	Diffuse panbronchiolitis	0 (0.0)	2 (4.3)
	Bronchiectasis	3 (6.7)	3 (6.4)
	Emphysema	4 (8.9)	5 (10.6)
	Fibroid Lung	1 (2.2)	1 (2.1)
	Bronchial Asthma	1 (2.2)	0 (0.0)
Severity of Infection	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	37 (82.2)	38 (80.9)
	Severe	8 (17.8)	9 (19.1)
Basic Diseases/Complications	No	8 (17.8)	9 (19.1)
	Yes	37 (82.2)	38 (80.9)
Allergic Anamnesis	No	43 (95.6)	44 (93.6)
	Yes	2 (4.4)	3 (6.4)
History of Other Antibiotic Therapies before Trial	No	25 (55.6)	25 (53.2)
	Yes	20 (44.4)	22 (46.8)
Concomitant Drugs	No	0 (0.0)	1 (2.1)
	Yes	45 (100.0)	46 (97.9)
Combination Therapy	No	16 (35.6)	17 (36.2)
	Yes	29 (64.4)	30 (63.8)

a) Percentages are indicated in parentheses.

スケジュールモデル (標準モデル) を構築した。また、1件でも実施不要とアンケート回答があった検査項目を除外したモデル (最小化モデル)、1件でも実施が必要とアンケート回答があった検査項目を追加したモデル (最大化モデル) とした。このモデルをもとに各症例の検査費用を算出して推計した (Table 3)。標準モデルでの入院時の検査費用は、患者背景により最小で 13,960 円、最大で 49,974 円となった。入院 3 日後は 1,580 円、入院 7 日後および以降 1 週間ごとでは、40 歳未満は 7,236 円、40 歳以上は 6,816 円となった。これらの検査費用を各症例に割あて、症例ごとの検査費用を推計した。

(3) サブグループ解析および感度分析

疾患別および重症度別にサブグループ解析を実施した。また検査費用の額を変化させた場合 (最小化・最大化モデル) の治療費に対する感度分析を実施した。

4) 問題症例の取り扱い

本試験で、評価上の問題症例の取り扱いは、試験薬群をマスクした状態で、本試験の症例検討委員 (砂川慶介、後藤 元、和田光一) により決定した。

5. 症例数の設定

本試験の症例数設定は以下の根拠に基づいて行った。過去に実施された呼吸器感染症治療における抗菌薬の治療日数の検討¹²⁾において、委員会基準によるカルバペネム系抗菌薬 imipenem/cilastatin (IPM/CS) 投与群および β -ラクタム系抗菌薬投与群での感染症治療日数 (平均 \pm 標準誤差) はそれぞれ 6.9 \pm 0.5 日 (n = 73)、10.3 \pm 0.7 日 (n = 75) であった。この結果から、PAPM/BP と CZOP の群間差を 3.4 日、標準偏差を 6 日、 $\alpha = 0.05$ (両側)、検出力 80% と仮定したとき、Wilcoxon の順位和検定に基づく症例数設定では 1 群 52 例となる。さらに脱落等を考

Table 5. Number of Days of Parenteral Antibacterial Agent Therapy

Group/Sub-group		N	Mean ± SD	Min.	25%	Median	75%	Max.	Wilcoxon rank sum test	
PAPM/BP		45	9.9 ± 4.0	4	7.0	8.0	12.0	22	p = 0.1480	
CZOP		47	10.7 ± 3.8	7	8.0	10.0	12.0	25		
Diagnosis	Pneumonia	PAPM/BP	33	10.4 ± 4.2	4	7.0	10.0	13.0	22	p = 0.3501
		CZOP	34	10.8 ± 3.4	7	8.0	10.0	12.0	20	
	Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases	PAPM/BP	12	8.4 ± 3.0	4	7.0	8.0	9.5	15	p = 0.2145
		CZOP	13	10.3 ± 4.8	7	8.0	8.0	10.0	25	
Severity of Infection	Moderate	PAPM/BP	37	9.6 ± 3.8	4	7.0	8.0	11.0	20	p = 0.2032
		CZOP	38	10.6 ± 3.9	7	8.0	9.0	12.0	25	
	Severe	PAPM/BP	8	10.9 ± 5.2	7	7.0	9.0	13.0	22	p = 0.5923
		CZOP	9	11.1 ± 3.8	7	8.0	11.0	11.0	19	
History of Other Antibiotic Therapies before Trial	No	PAPM/BP	25	10.7 ± 4.5	4	8.0	10.0	13.0	22	p = 0.1181
		CZOP	25	12.2 ± 4.5	8	8.0	12.0	14.0	25	
	Yes	PAPM/BP	20	8.9 ± 3.2	4	6.5	8.0	11.5	15	p = 0.5238
		CZOP	22	8.9 ± 1.5	7	8.0	8.5	10.0	12	

Table 6. Number of Days until Symptomatic Recovery (from admission until the recovery of all BT, CRP and WBC results)

Group/Sub-group		N	Mean±SD	Min.	25%	Median	75%	Max.	Wilcoxon rank sum test	
PAPM/BP		39	6.9 ± 2.9	4	5.0	6.0	8.0	18	p = 0.0268	
CZOP		43	8.2 ± 3.3	3	6.0	8.0	10.0	20		
Diagnosis	Pneumonia	PAPM/BP	31	6.9 ± 3.2	4	5.0	6.0	8.0	18	p = 0.0243
		CZOP	32	8.5 ± 3.6	3	6.5	8.0	10.5	20	
	Acute Exacerbation of Chronic Pulmonary Diseases	PAPM/BP	8	6.9 ± 1.9	4	5.5	7.0	8.5	9	p = 0.6431
		CZOP	11	7.5 ± 2.5	3	5.0	8.0	10.0	11	
Severity of Infection	Moderate	PAPM/BP	31	6.8 ± 2.4	4	5.0	6.0	8.0	15	p = 0.1445
		CZOP	35	8.0 ± 3.5	3	5.0	8.0	9.0	20	
	Severe	PAPM/BP	8	7.3 ± 4.7	4	4.0	6.0	8.0	18	p = 0.0687
		CZOP	8	9.3 ± 2.5	5	8.0	9.0	11.0	13	
History of Other Antibiotic Therapies before Trial	No	PAPM/BP	20	7.7 ± 3.5	4	5.5	7.0	8.0	18	p = 0.1629
		CZOP	21	9.0 ± 4.1	3	6.0	8.0	11.0	20	
	Yes	PAPM/BP	19	6.1 ± 2.0	4	4.0	6.0	8.0	10	p = 0.0695
		CZOP	22	7.4 ± 2.3	3	5.0	8.0	8.0	12	

慮し、1群60例、計120例と設定した。

II. 結 果

1. 対象症例の背景

登録された120例のうち、試験薬が投与された118例を安全性評価対象例とした。さらに対象疾患外症例(PAPM/BP群5例、CZOP群2例)、重症な合併症(進行性肺癌)を有する症例(PAPM/BP群2例、CZOP群1例)、併用禁止薬違反症例(PAPM/BP群4例、CZOP群3例)、主要評価項目が評価不可能な試験中止症例として、有害事象発現症例(PAPM/BP群1例〔慢性呼吸器

不全の増悪〕、CZOP群1例〔間質性肺炎の悪化〕)、同意撤回症例(PAPM/BP群1例)、起炎菌が適応外菌種であった症例(CZOP群1例)、および29日後以降も感染症治療を継続したため、主要評価項目が評価不可能であった症例(PAPM/BP群1例、CZOP群4例)を除いた92例(PAPM/BP群45例、CZOP群47例)を有効性・経済性の評価対象例とした。有効性・経済性の評価対象症例の患者背景をTable 4に示す。

対象疾患では肺炎が、年齢では65歳以上の高齢者が両群ともに約70%を占めた。性別は両群ともに男性の割合

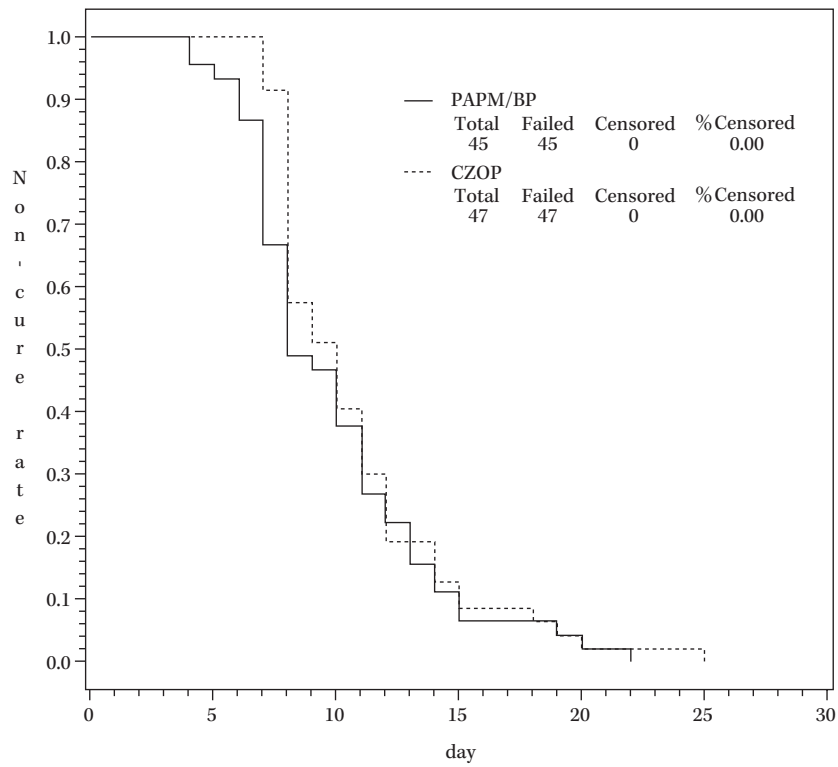


Fig. 1. Kaplan-Meier Survival Curve for Number of Days of Parenteral Antibacterial Agent Therapy.

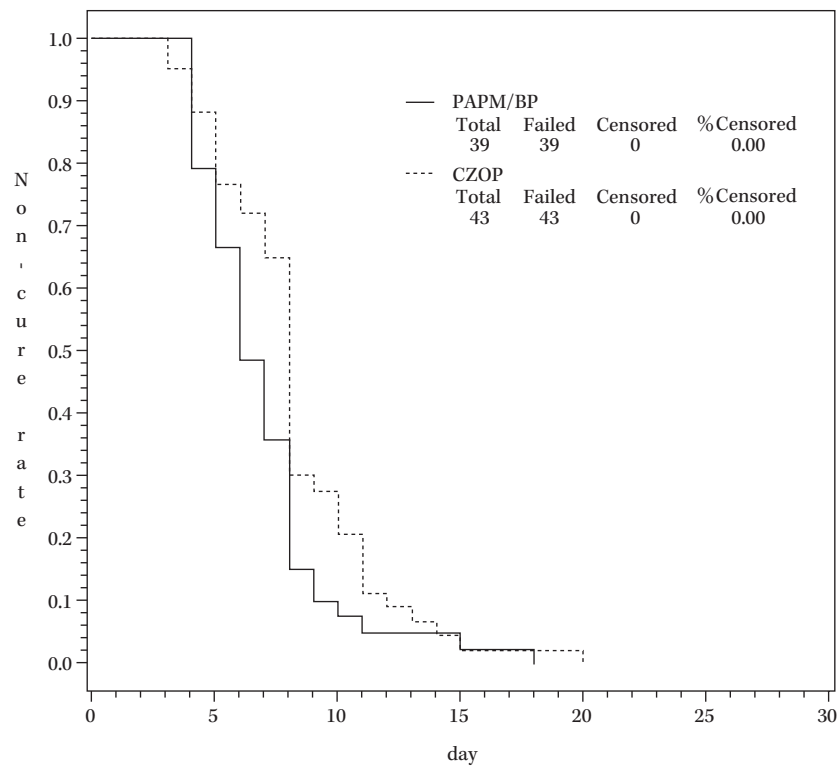


Fig. 2. Kaplan-Meier Survival Curve for Number of Days until Symptomatic Recovery.

Table 7. Clinical Efficacy

Time	Group	N	Effective (%)	Not Effective (%)	Efficacy Rate (%) (95% CI)	Fisher-Exact Test	Rate Difference between Groups ^{a)} (95% CI)
After 7 Days	PAPM/BP	40	38 (95.0)	2 (5.0)	95.0 (83.1 ~ 99.4)	P = 0.0516	15.5 (1.8 ~ 29.2)
	CZOP	44	35 (79.5)	9 (20.5)	79.5 (64.7 ~ 90.2)		
End of Treatment	PAPM/BP	45	44 (97.8)	1 (2.2)	97.8 (88.2 ~ 99.9)	p = 0.1112	10.5 (0.1 ~ 21.0)
	CZOP	47	41 (87.2)	6 (12.8)	87.2 (74.3 ~ 95.2)		

^{a)} PAPM/BP - CZOP

Table 8. Antibiotic Effect at End of Treatment

Group	N	Eradicated (%)	Decreased (%)	Partly Eradicated (%)	Continued (%)	Inadequate (%)	Eradication Rate (%) (95% CI)	Fisher Exact Test	Rate Difference between Groups ^{a)} (95% CI)
PAPM/BP	45	15 (33.3)	3 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	26 (57.8)	78.9 (54.4 ~ 93.9)	p = 1.0000	0.0 (- 25.9 ~ 25.9)
CZOP	47	15 (31.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (6.4)	28 (59.6)	78.9 (54.4 ~ 93.9)		

^{a)} PAPM/BP - CZOP, indeterminate cases excluded

が多かったが、PAPM/BP 群の方がより多かった。また、高齢者、特に 80 歳以上の患者は PAPM/BP 群の方がより多かった。

2. 治療日数

有効性評価対象例の注射用抗菌薬投与日数および症状改善日数、およびそれぞれの疾患別、重症度別、試験開始前の抗菌薬投与の有無別のサブグループにおける治療日数を Tables 5, 6 に示す。また注射用抗菌薬投与日数および症状改善日数の Kaplan-Meier 法に基づく推移図を Figs. 1, 2 に示した。

1) 注射用抗菌薬投与日数

注射用抗菌薬投与日数は、中央値 (25% 点~75% 点) で PAPM/BP 群は 8.0 (7.0~12.0) 日、CZOP 群は 10.0 (8.0~12.0) 日であり、PAPM/BP 群の方が注射用抗菌薬の投与期間が短期間であったが、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.1480$)。また疾患別、重症度別、試験開始前の抗菌薬投与の有無別のいずれのサブグループにおいても、PAPM/BP 群が CZOP 群に比べて同日数またはより短い日数であった。

2) 症状改善日数

症状改善日数は、中央値 (25% 点~75% 点) で PAPM/BP 群は 6.0 (5.0~8.0) 日、CZOP 群は 8.0 (6.0~10.0) 日であり、群間に有意差が認められた ($p=0.0268$)。またいずれのサブグループにおいても、PAPM/BP 群が CZOP 群に比べてより短い日数であった。特に「肺炎」のサブグループでは、治療日数は PAPM/BP 群が CZOP 群に比較して有意に短い日数となった ($p=0.0243$)。

3. 臨床効果・細菌学的効果

1) 試験薬投与 7 日後・投与終了時の臨床効果

試験薬投与 7 日後・投与終了時の臨床効果を Table 7 に示す。投与 7 日後の有効率は PAPM/BP 群で 95.0% (38/40)、CZOP 群で 79.5% (35/44) であり、投与終了時

の有効率は PAPM/BP 群で 97.8% (44/45)、CZOP 群で 87.2% (41/47) であった。また群間比較の結果、いずれも両群間に有意な差は認められなかった (それぞれ $p=0.0516$, 0.1112)。

2) 試験薬投与終了時の細菌学的効果

試験薬投与終了時の細菌学的効果を Table 8 に示す。判定不能症例を除いた原因菌の消失率は、両群ともに 78.9% (15/19) であった。また分離された原因菌別の消失率を Table 9 に示した。原因菌は 42 例 44 株 (PAPM/BP 群 20 例 20 株、CZOP 群 22 例 24 株) で検出され、PAPM/BP 群で 78.9% (15/19)、CZOP 群で 81.0% (17/21) であった。原因菌別の消失割合は、検出株数が最も多かった *Streptococcus pneumoniae* (ペニシリン感受性、ペニシリン中程度感受性判明分を含む) では PAPM/BP 群および CZOP 群それぞれ 6/6, 7/7, *Haemophilus influenzae* ではそれぞれ 5/5, 4/8 であった。

4. 治療費

1) 基本分析結果

経済性評価対象例の入院期間および注射用抗菌薬投与期間における 1 人あたりの治療費を Figs. 3, 4 に示す。PAPM/BP 群および CZOP 群における入院期間は、それぞれ平均で 13.0 日、13.5 日であった。

入院期間における治療費は、PAPM/BP 群、CZOP 群でそれぞれ 262,862 円、276,720 円であり、PAPM/BP 群の方が CZOP 群より 13,858 円低額であった。また注射用抗菌薬投与期間における治療費は、それぞれ 218,604 円、236,421 円であり、PAPM/BP 群の方が CZOP 群より 17,817 円低額であった。

内訳では入院期間、注射用抗菌薬投与期間ともに、試験薬費用以外はすべて PAPM/BP 群の方が低額となった。なお、副作用治療のための費用は PAPM/BP 群 37 円、CZOP 群 284 円であった。

Table 9. Antibiotic Effect on all Isolated Strains

Isolated Strains		Total	PAPM/BP					Eradication Rate ^{a)} (%)	CZOP					Eradication Rate ^{a)} (%)
			E	D	PE	C	I		E	D	PE	C	I	
Gram (+) Cocci	<i>S. pneumoniae</i> ^{b)}	10	3	0	0	0	0	3/3 (—)	7	0	0	0	0	7/7 (—)
	PISP ^{b)}	2	2	0	0	0	0	2/2 (—)	0	0	0	0	0	—
	PSSP ^{b)}	2	1	0	0	0	0	1/1 (—)	0	0	0	0	1	—
	<i>S. pyogenes</i>	1	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	1	—
	<i>a. streptococcus</i> sp	1	0	0	0	0	0	—	1	0	0	0	0	1/1 (—)
Subtotal		16	6	0	0	0	0	6/6 (—)	8	0	0	0	2	8/8 (—)
Gram (-) Cocci	<i>M (B). catarrhalis</i>	2	1	0	0	0	0	1/1 (—)	1	0	0	0	0	1/1 (—)
Gram (-) Rods	<i>E. coli</i>	1	0	0	0	0	0	—	1	0	0	0	0	1/1 (—)
	<i>K. pneumoniae</i>	2	0	1	0	0	0	0/1 (—)	1	0	0	0	0	1/1 (—)
	<i>P. mirabilis</i>	1	0	1	0	0	0	0/1 (—)	0	0	0	0	0	—
	<i>P. aeruginosa</i>	5	1	1	0	1	1	1/3 (—)	1	0	0	0	0	1/1 (—)
	<i>H. influenzae</i>	13	5	0	0	0	0	5/5 (—)	4	1	0	3	0	4/8 (—)
	<i>H. parainfluenzae</i>	4	2	0	0	0	0	2/2 (—)	1	0	0	0	1	1/1 (—)
Subtotal		26	8	3	0	1	1	8/12 (66.7)	8	1	0	3	1	8/12 (66.7)
Total		44	15	3	0	1	1	15/19 (78.9)	17	1	0	3	3	17/21 (81.0)

E: eradicated (including presumably eradicated), D: decreased, PE: partly eradicated, C: continued, I: inadequate, E-rate: eradication rate

^{a)} Eradication rate indicates the proportion of 'eradicated' or 'presumably eradicated' out of the total cases, excluding inadequate cases, for each pathogen.

^{b)} Classified as PISP or PSSP when clarified as penicillin-intermediate sensitive or penicillin-sensitive *S. pneumoniae*, respectively.

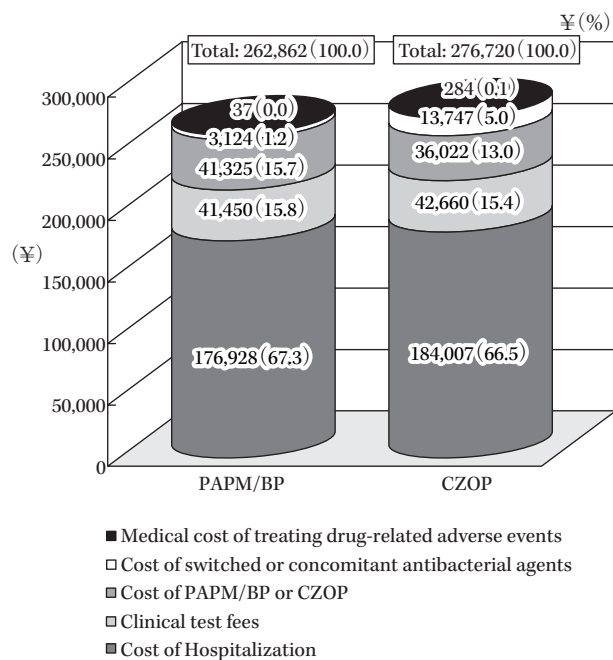


Fig. 3. Treatment Cost (¥) during Hospitalization.

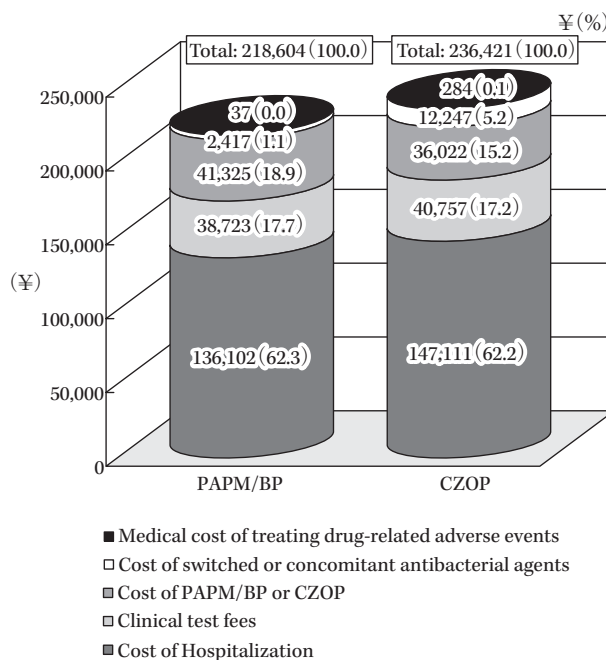


Fig. 4. Treatment Cost (¥) during Parenteral Antibacterial Agent Therapy.

2) サブグループ (疾患別, 重症度別) の集計疾患別, 重症度別に治療費を比較した結果を Table 10 に示す。

入院期間における治療費は, 疾患別, 重症度別ともに

PAPM/BP 群が CZOP 群より低額であった。また注射用抗菌薬投与期間における治療費は「重症」症例のみ CZOP 群が PAPM/BP 群より低額であったが, それ以外では PAPM/BP 群が CZOP 群より低額であった。

Table 10. Sub-group Analyses of Medical Cost (¥)

Analysis period/Diagnosis		PAPM/BP	CZOP	Difference ^{a)}	
During Hospitalization	Total	262,862	276,720	- 13,858	
	Diagnosis	Pneumonia	264,572	276,701	- 12,129
		Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases	258,161	276,768	- 18,607
	Severity	Moderate	261,155	275,575	- 14,420
		Severe	270,758	281,552	- 10,794
	During Parenteral Antibacterial Agent Therapy	Total	218,604	236,421	- 17,817
Diagnosis		Pneumonia	222,430	233,849	- 11,419
		Acute exacerbation of chronic pulmonary diseases	208,081	243,150	- 35,069
Severity		Moderate	214,919	239,273	- 24,354
		Severe	235,645	224,379	11,266

a) PAPM/BP - CZOP

Table 11. Sensitivity Analyses of Medical Cost (¥)

Analysis period/Diagnosis		PAPM/BP	CZOP	Difference ^{a)}
During Hospitalization	Base	262,862	276,720	- 13,858
	Minimum	246,122	259,180	- 13,058
	Maximum	265,921	279,677	- 13,756
During Parenteral Antibacterial Agent Therapy	Base	218,604	236,421	- 17,817
	Minimum	202,020	218,989	- 16,969
	Maximum	221,430	239,236	- 17,806

a) PAPM/BP - CZOP

Table 12. Number of Drug-related Adverse Events

	PAPM/BP (N = 59)				CZOP (N = 59)				Total (N = 118)	Fisher-exact test
	mild	moderate	severe	total	mild	moderate	severe	total		
Total ^{a)}	13 (22.0)				19 (32.2)				32 (27.1)	0.3005
Subjective/Objective Symptom ^{a)}	10 (16.9)				14 (23.7)				24 (20.3)	0.4932
Abnormal hepatic function ^{b)}	4 (6.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.5)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	9 (7.6)	—
Superinfection ^{b)}	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.5)	—
Others ^{b)}	3 (5.1)	2 (3.4)	0 (0.0)	5 (8.5)	12 (20.3)	2 (3.4)	0 (0.0)	14 (23.7)	19 (16.1)	—
Laboratory Abnormalities ^{a)}	3 (5.1)				7 (11.9)				10 (8.5)	0.3220
Elevated LDH ^{b)}	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.5)	—
Elevated ALP ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.7)	—
Elevated eosinophil percentage ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.7)	—
Others ^{b)}	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	7 (5.9)	—

a) Number of cases

b) Number of diseases

3) 感度分析

構築した標準モデルに対して、検査費用の額を変化させた場合（最小化・最大化モデル）の治療費に対する感度分析を実施した。その結果、治療費は基本分析結果と変わらず、PAPM/BP群がCZOP群より低額であった（Table 11）。

5. 安全性

安全性評価対象例 118 例で試験薬との因果関係が否定できない有害事象は PAPM/BP 群で 13 例 (22.0%)16 件、CZOP 群で 19 例(32.2%)29 件、臨床検査値の異常変

動は、PAPM/BP 群で 3 例 (5.1%)5 件、CZOP 群で 7 例 (11.9%)9 件に認められた (Table 12)。主な内訳は、PAPM/BP 群では、肝機能異常 (5 件)、LDH 増加 (2 件) で、CZOP 群では肝機能異常 (4 件)、重複感染 (菌交代症)、好酸球百分率増加、ALP 増加 (各 2 件) であった。副作用により中止した症例は 4 例に認められたが、投与中止後に回復または軽快した。いずれも重篤なものはなく、両群間の発現頻度に有意差は認められなかった (Fisher の正確検定, $p=0.3005$)。

III. 考 察

1. 治療日数

本試験では中等症または重症の細菌性市中肺炎または慢性呼吸器疾患の二次感染に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、強力な殺菌力をもつカルバペネム系注射薬 PAMP/BP の治療日数を、第三世代セフェム系抗菌薬 CZOP を対照薬として検討した。試験薬の投与は、原則 3 日間以上とし、その後は医師が適宜試験薬の投与継続・終了または他薬剤への切替えを判断して実施することとした。試験薬投与終了の基準を規定しなかった理由は、患者ごとに背景や対象疾患の病態が異なること、医療機関または医師により抗菌薬の投与期間に対する治療方針の相違があることから、一律の規定が困難であり、より治療実態に即した評価をするためである。そのため本試験では、治療実態下での医師の判断に基づいた試験薬の投与期間を評価するとともに、客観的な評価方法として、感染症の炎症所見（体温・白血球数・CRP）の改善日数の評価も行った。主要評価項目である治療日数は、試験薬および他の抗菌薬への切替えを含めた注射用抗菌薬の投与日数を注射用抗菌薬投与日数として設定した。さらに客観的に感染症の改善日数を評価するために、呼吸器感染症の主要な病態指標である体温・CRP・白血球数がともに基準値に改善するまでの日数を症状改善日数として設定した。

両群を比較すると、注射用抗菌薬投与日数、症状改善日数ともに PAMP/BP 群が CZOP 群より短期間であり、症状改善日数は有意な日数の短縮がみられた。このことは、過去に実施された細菌性呼吸器感染症に対するカルバペネム系抗菌薬 IPM/CS と他の β -ラクタム系抗菌薬 (ceftazidime [CAZ] または sulbactam/cefoperazone [SBT/CPZ]) の治療日数の検討¹²⁾においても、同様な結果が得られている。この試験では、対象疾患に肺化膿症が含まれており解析対象症例数も異なるため、治療日数の単純な比較はできないが、カルバペネム系抗菌薬が他のセフェム系を含む β -ラクタム系抗菌薬よりも治療日数が短期間であり、特に客観的指標による症状改善日数は本試験と同様にカルバペネム系抗菌薬の方が有意に短かった。

試験薬の投与終了時の臨床効果は、それぞれ PAMP/BP 群で 97.8% (44/45)、CZOP 群で 87.2% (41/47)、原因菌の消失率は両群ともに 78.9% (15/19) であった。菌消失率に比べて臨床効果が高かったが、原因菌が検出された症例が少なく、詳細は不明である。

疾患、重症度、試験開始前の抗菌薬治療の有無でサブグループごとに検討した結果では、注射用抗菌薬投与日数および症状改善日数の中央値は、ともに同日もしくは PAMP/BP 群が CZOP 群より短期間であった。よってこれらの因子に関係なく、呼吸器感染症治療において PAMP/BP は CZOP に比べて治療期間を短縮させる可

能性が期待できる結果となった。

2. 治療費の分析

薬剤経済学的分析では、費用と効果の組み合わせによって、一般的に費用効果分析 (cost-effectiveness analysis)、費用効用分析 (cost-utility analysis)、費用便益分析 (cost-benefit analysis)、費用最小化分析 (cost-minimization analysis) の 4 つの方法に分類される。感染症治療における抗菌薬の効果の指標には、臨床効果 (有効率)、細菌学的効果 (菌消失率) や抗菌薬投与日数等が挙げられる。しかし有効率や菌消失率は費用と対比させる効果指標としては具体性に欠けており、また投与日数は治療費に含まれる入院費と相関関係にあるため、費用効果分析には適さない。そこで本試験では、対象疾患に対する両試験薬の帰結 (効果) はほぼ同等であるとの前提に基づき、治療に要した費用を直接比較する費用最小化分析で評価した。また入院期間が比較的短期間であることから患者本人の生産損失等の間接費は考慮せず、治療時に要した治療費のみで評価した。分析は治療費の患者の自己負担がないと仮定した場合の保険者の立場で行った。

本分析では、PAMP/BP 群、CZOP 群の試験薬費は、各薬剤の総使用量に各薬剤の規格単位あたり薬価を掛け合わせるにより算出した。試験薬費の集計は、一括して PAMP/BP (カルベニン[®]) の薬価は 0.5g で 2,021 円、CZOP (ファーストシン[®]) の薬価は 1g で 1,925 円として行った。そのため同じ治療期間であれば、PAMP/BP の方が CZOP よりも試験薬費は高額となるが、基本分析では、入院期間および注射用抗菌薬投与期間ともに PAMP/BP 群の治療費は CZOP 群よりも低額となった。これは PAMP/BP による治療期間短縮効果が、両薬剤の薬価差を上回ったと考えられる。

治療費について、疾患別および重症度別のサブグループ解析、および検査モデルに関する感度分析を実施したが、注射用抗菌薬投与期間における「重症例」を除くすべてのケースで基本分析と同様の結果が得られた。したがって、PAMP/BP は CZOP よりも高い薬剤費にもかかわらず、治療費では CZOP と同様か、あるいは医療費削減効果が期待できる抗菌薬であると考えられる。なお、注射用抗菌薬投与期間における重症例の治療費の内訳について結果を示していないが、PAMP/BP 群の無効後に薬価の高いニューキノロン薬や β -ラクタマーゼ阻害薬配合の注射用抗菌薬が使用された症例があったため、切替えて使用される注射用抗菌薬の費用が CZOP 群より PAMP/BP 群において高額であった。一方、CZOP 無効例に対しては、カルバペネム系抗菌薬が使用されている割合が高かった。

慢性呼吸器疾患の二次感染患者の注射用抗菌薬投与期間における治療費に関して、試験方法や算出費用項目が異なるため、直接の比較はできないが、過去に実施された細菌性呼吸器感染症に対する IPM/CS と β -ラクタム

系抗菌薬 (CAZ または SBT/CPZ) の費用効果性の比較結果でも, IPM/CS 群で 281,056 円, β -ラクタム系抗菌薬群で 359,938 円と¹³⁾, 本試験の PAPM/BP 群 208,081 円, CZOP 群 243,150 円と同様にカルバペネム系抗菌薬の方が低額であった。

本分析では以下の理由により, 2 群間の治療費の差について統計的検定による評価を実施しなかった。

まず本分析はレセプトではなく, 症例報告書に記載された診療行為データ (入院期間, 抗菌薬投与期間, 試験薬・使用薬剤名および使用量等) を基に診療報酬と薬価基準により推計した治療費により解析を行った。また検査費は, 仮想的に構築された検査スケジュールモデルに基づいて推計した検査費を各症例の患者背景データおよび解析対象期間により割あてて算出した。したがって算出された治療費は純粋な治療費の生データに基づく集計ではないため, 2 群間の治療費の差を一般的な統計的検定により評価することは適当でないと考え, 検定は行わなかった。

また薬剤経済学的分析では, 複雑な治療と予後についての簡略なモデルを構築し, そのモデルによって薬剤の費用対効果を評価することが広く行われている。その場合の結果の検証は, 統計的検定ではなく, モデルに用いたパラメータを変化させた場合の結果の変動を検証する感度分析という手法が用いられる¹⁴⁾。本分析は, サンプリングデータの推計という性質をもちながら, モデル分析的な要素も多分に含んでいるため, 統計的検定で評価を行うことは適切ではないと判断し, 検査費に対する感度分析を実施することとした。感度分析の対象としては, 他に併用薬や試験薬の規格単位の変更等も考えられるが, すべての薬剤について感度分析の設定を行うことは現実的に困難であるため実施しなかった。

治療費に占める各費用項目の割合をみると, 入院費の占める割合が入院期間中で約 2/3 と最も大きいことから, 医療費適正化の観点から入院期間を適切にコントロールすることが最も重要と考えられる。次に大きな割合を占める費用は, 試験薬費と検査費で各々 15% 程度である。検査費は, 市中肺炎の外來費用のなかでも, 大きな割合を占める項目であり¹⁴⁾, また一般的に, 実施する検査項目の取捨選択は, 医療費全体に大きな影響を与える点で医療経済上重要とされている。今回の検討では試験薬として PAPM/BP で治療を開始した場合は, CZOP で治療を開始した場合に比べて, 試験薬費はより高額であったが, 入院期間中の治療費は約 14,000 円低額となっ

た。試験薬費は, 治療費の内訳では 15% 程度しか占めないが, 試験薬として PAPM/BP を選択することにより, 入院費や他の抗菌薬の費用が低額となり, 治療費の 5% が軽減される結果となった。以上より, 呼吸器感染症において初期治療にどの抗菌薬を選択して使用するかは薬剤経済上, 非常に重要であり薬剤経済の観点からも PAPM/BP は第一選択薬として推奨されることが示唆された。

文 献

- 1) 厚生労働省:平成 14 年度の国民医療費の概況。
- 2) 厚生労働省:平成 15 年人口動態統計月報年計(概数)の概況。
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課:抗菌薬臨床評価のガイドラインについて(平成 10 年 8 月 25 日医薬審第 743 号), 1998
- 4) 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: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). 日化療会誌 45: 762~778, 1997
- 5) 日本感染症学会・日本化学療法学会 編:抗菌薬使用の手引き, 2001
- 6) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 編:「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 7) 島田 馨:総説 [最近の抗菌薬 XLVI] Panipenem/Betamipron. Jpn J Antibiot 47: 219~244, 1994
- 8) 後藤 元, 稲松孝思, 佐野靖之, 他:高齢者呼吸器感染症に対する Panipenem/Betamipron (PAPM/BP)の有効性, 安全性に関する多施設共同研究成績. 感染症学雑誌 73: 43~52, 1999
- 9) 松本秀喜, 高杉益充:臨床薬理シリーズ(131)セフェム系抗生物質 Cefozopran (CZOP) の臨床薬理. 化学療法の領域 12: 669~678, 1996
- 10) 泉 孝英, 西村浩一, 小山 弘, 他:呼吸器感染症に対する cefozopran の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 41 (Suppl 4): 207~215, 1993
- 11) 東山康仁, 山下祐子, 光武耕太郎, 他:呼吸器感染症に対する cefozopran の基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 41 (Suppl 4): 233~244, 1993
- 12) 大泉耕太郎, 力丸 徹, 白石恒明, 他:呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium と他の β -ラクタム系抗菌薬の有用性と治療日数の検討. Jpn J Antibiot 52: 1~15, 1999
- 13) 鎌江伊三夫, 吉田 稔, 石橋凡雄, 他:呼吸器感染症治療における Imipenem/cilastatin sodium と β -ラクタム系薬との prospective study にもとづく費用効果性の比較. 日化療会誌 47: 205~213, 1999
- 14) 小林 慎, 朝野和典, 河野 茂:医療経済の観点からの市中肺炎の外來治療戦略—Telithromycin をモデルとして—. 日化療会誌 52: 186~195, 2004

Analyses of treatment days and cost of panipenem/betamipron and cefozopran therapy in the treatment of respiratory tract infections

Keisuke Sunakawa¹⁾, Makoto Kobayashi^{2,3)}, Hajime Goto⁴⁾ and Koichi Wada⁵⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine,
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

²⁾Health Economics Research Group, Crecon Research and Consulting Inc.

³⁾Department of Medical Information and Medical Science, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁴⁾The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

⁵⁾Department of Internal Medicine, Toyano Chuo Hospital

The purpose of this study was to evaluate the number of treatment days in panipenem/betamipron (PAPM/BP) and cefozopran hydrochloride (CZOP) regimens, and the pharmacoeconomics of these drugs for the initial treatment of moderate or severe respiratory tract infections. On admission, patients with bacterial pneumoniae, community-acquired pneumonia, or acute secondary exacerbation of chronic pulmonary diseases were allocated randomly to a PAPM/BP or a CZOP therapy group. The number of days of parenteral antibacterial agent (including switched or concomitant ones) therapy and the number of days from admission until all body temperature, CRP and WBC results recovered to their standard values up to 29 days were evaluated. The total treatment cost during hospitalization and during parenteral antibacterial agent therapy were also estimated.

Ninety-two cases (PAPM/BP therapy group, 45 cases; CZOP therapy group, 47 cases) were examined for efficacy and included in the pharmacoeconomic analyses; nonbacterial infection cases were excluded from the 120 enrolled cases. The number of days of parenteral antibacterial agent therapy was 8.0 for the PAPM/BP group and 10.0 for the CZOP group (median, $p = 0.1480$, Wilcoxon rank sum test). The number of days from admission until recovery of the three above-mentioned symptoms was 6.0 for the PAPM/BP group and 8.0 for the CZOP group (median, $p = 0.0268$). Both time periods were shorter numbers for days for the PAPM/BP group than for the CZOP group.

The mean total treatment cost (including the costs of hospitalization, PAPM/BP or CZOP, switched and concomitant antibacterial agents, treatment for drug-related adverse events, and clinical tests) during hospitalization was ¥262,862 for the PAPM/BP group and ¥276,720 for the CZOP group (variance; ¥ - 13,858). The total treatment cost of parenteral antibacterial agent therapy was ¥218,604 for the PAPM/BP group and ¥236,421 for the CZOP group (variance; ¥ - 17,817). The cost was lower for the PAPM/BP group for both comparisons. Although the cost of PAPM/BP itself was higher than that of CZOP, in cost of other items was lower in PAPM/BP group.

The efficacy rates at the end of PAPM/BP or CZOP therapy were 97.8% (44/45) and 87.2% (41/47), respectively. The frequency of drug-related adverse events was 22.0% (13/59) and 32.2% (19/59), respectively. No severe drug-related adverse events occurred in either group, and all the events recovered or improved with the cessation or continuation of the drugs.

In conclusion, PAPM/BP therapy for the initial treatment of moderate or severe respiratory infectious diseases enable a shorter hospitalization and a lower treatment cost than CZOP therapy.