

スルバクタム/アンピシリンの1日用量に関するアンケート調査結果

日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム部会

委員長・部会長：三嶋 廣繁（愛知医科大学感染制御学）

委員：門田 淳一（大分大学医学部総合内科学第二講座）

竹末 芳生（兵庫医科大学感染制御学）

柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

要 旨

Sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の1日最大用量は、欧米のみならず中国、韓国においても12gとして承認されているが、わが国では6gである。今回、「SBT/ABPCの実臨床の場における使用実態」、「1日最大用量を12gに増量することについての賛否」、「1日12gまで投与できるようになった場合の処方傾向の変化」を日本化学療法学会会員を対象に回答者および回答者の所属機関プロフィールを含む質問票形式にて調査した。

その結果、425施設（回答率17.2%）から有効回答を得た。SBT/ABPCは現状では肺炎を中心に処方され、重症例に対して、承認された用法・用量を逸脱し、高用量投与や1日3~4回投与が行われるケースがみられた。1日最大用量の12gへの増量に回答者の約80%が賛意を示し、これが実現した場合、肺炎を中心とした重症例における高用量投与の意向が高まる傾向がみられた。PK-PD理論から、SBT/ABPCの1日最大用量の増量と投与回数の増加によりtime above MICは上昇し、肺炎、肺膿瘍および腹膜炎の主要原因菌に対する有効性が高まると考えられることから、重症化の危険因子をもつ患者や重症度が高く難治な感染症患者に対する有効性の向上が期待できる。

実臨床の場におけるニーズに応えるべく、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日用量を12gまで増量できるよう、わが国におけるSBT/ABPCの用法・用量を改める方向で取り組むべきと結論づける。

Key words: sulbactam/ampicillin, high dose therapy, PK-PD, time above MIC

序 文

日本化学療法学会では、諸外国で標準的に使用されているにもかかわらずわが国では未承認の抗微生物薬について検討を行い、必要性が高いと判断されたものについては医師主導臨床試験の実施も視野に入れ、早期承認のための努力を各方面に促すことを目的に、2009年に未承認薬検討委員会を発足させた。

今回、本委員会が検討対象としたsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)は、わが国において1994年に承認され、現在も広く使用されているβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系注射用抗菌薬で、肺炎、肺膿瘍および腹膜炎に対する承認用法・用量は1日6gを2回に分けて投与とされている。SBT/ABPCの諸外国における1日最大用量は、欧米だけではなく中国や韓国においても12gとされており、わが国における1日最大用量を増量する必要性および薬物動態学-薬力学(pharmacokinetics-pharmacodynamics; PK-PD)理論に基づく投与方法について検討する余地があると考えられた。そこで、本委員会ではSBT/ABPCの使用実態と実臨床の場におけるニーズを把握し、そのうえでSBT/ABPCの1日最大用量を12gとした場合のSBT/ABPCの高用量投与の臨床的な位置付けを検討することとした。

方 法

本調査は日本化学療法学会会員を対象に無記名で行い、回答者および回答者の所属機関プロフィールを含む質問票形式とし、先の東日本大震災の中心被災地である青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島および茨城の各県を除く40都道府県2,476施設に日本化学療法学会事務局から調査票（付録）が送付された。なお、調査は2011年4月1日~5月6日までの期間に実施した。

なお、本調査の結果を裏付けるため、一次消失を仮定した定速静注による2コンパートメントモデルに柴ら¹⁾が行ったSBT/ABPC 1.5g単回静注の成績を当てはめ、点滴時間30分による1.5g×2回、1.5g×3回、1.5g×4回、3g×2回、3g×3回、3g×4回についてSBT/ABPC投与時の血中濃度のシミュレーションを行った。なお、このシミュレーションおよび薬物動態パラメータの推定には薬物動態解析ソフトウェア“WinNonlin[®]”を使用した。

付録. SBT/ABPC の 1 日用量に関するアンケート質問項目

<p>Q1 先生は、現在、感染症を治療する際に、『SBT/ABPC；静注用』をご使用になっていますか。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はい ⇒ Q2へ 2. いいえ ⇒ Q5へ <p>Q2 先生が、『SBT/ABPC；静注用』を投与している疾患をお知らせ下さい。該当する疾患の番号に○を付してください(複数回答可能)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺炎 2. 急性気管支炎 3. 慢性呼吸器病変の二次感染 4. 肺膿瘍 5. 膿胸 6. 胆嚢炎 7. 胆管炎 8. 膀胱炎 9. 腎盂腎炎 10. バルトリン腺炎 11. 子宮内感染 12. 子宮付属器炎 13. 子宮旁結合織炎 14. 敗血症 15. 化膿性髄膜炎 16. 腹膜炎 17. 肝膿瘍 18. 発熱性好中球減少症 19. その他 <p><「1 肺炎」に投与している先生方へ></p> <p>SQ1 最も処方頻度が高い肺炎の種類をお知らせ下さい。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市中肺炎 2. 院内肺炎 3. 誤嚥性肺炎 <p>Q3 先生は、『SBT/ABPC；静注用』をどのような重症度の患者さんに投与していますか。『SBT/ABPC；静注用』を投与した患者さんを100とした場合の重症度(軽症, 中等症, 重症)別構成比をお知らせ下さい。</p> <p>Q4 先生が、『SBT/ABPC；静注用』を投与する場合の平均的な1日投与量を重症度(軽症, 中等症, 重症)別にお知らせ下さい。</p> <p>SQ1 先生が、『SBT/ABPC；静注用』を投与する場合の平均的な1日あたりの投与回数を重症度(軽症, 中等症, 重症)別にお知らせ下さい。</p> <p>Q5 本邦では、『SBT/ABPC；静注用』の最大投与量の適応は、「6g/日」となっていますが、海外の用法・用量と同じ「12g/日」が適応となることについて、どのようにお考えになりますか。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非常に賛成する 2. 賛成する 3. どちらともいえない 4. 反対する 5. 非常に反対する <p>SQ1 では、そのようにお考えになる理由を具体的にお知らせ下さい。(自由回答)</p> <p>ここからは、『SBT/ABPC；静注用』が12g/日まで投与できるようになった場合を仮定してご回答下さい。</p> <p>Q6 今後、『SBT/ABPC；静注用』が、12g/日まで投与できるようになった場合、その用量で使ってみようと思われませんか。(○はひとつだけ)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はい ⇒ Q7へ 2. いいえ ⇒ Q11へ 	<p>Q7 今後、『SBT/ABPC；静注用』が、12g/日まで投与できるようになった場合、投与と思われる疾患をお知らせ下さい。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <p>Q2と同じ選択肢 <「1 肺炎」に投与と思われる先生方へ></p> <p>SQ1 最も処方頻度が高くなるとされる肺炎の種類をお知らせ下さい。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <p>Q2-SQ1と同じ選択肢</p> <p>Q8 今後、『SBT/ABPC；静注用』が、12g/日まで投与できるようになった場合、どのような重症度の患者さんに投与されると思われますか。『SBT/ABPC；静注用』を投与と思われる患者さんを100とした場合の重症度(軽症, 中等症, 重症)別構成比をお知らせ下さい。</p> <p>Q9 今後、『SBT/ABPC；静注用』が、12g/日まで投与できるようになった場合、投与量は変化すると思われますか。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 変わる 2. 変わらない <p>Q10 今後、『SBT/ABPC；静注用』が、12g/日まで投与できるようになった場合に、先生が投与と思われる平均的な1日投与量を重症度(軽症, 中等症, 重症)別にお知らせ下さい。</p> <p>以下のQ11, SQ1, SQ2およびQ12の回答は次ページの表に記載してください。</p> <p>Q11 先生がここ1ヶ月間に診療された「市中肺炎」患者さんの人数をカルテベース(実人数)でお知らせ下さい。</p> <p>SQ1 ここ1ヵ月間に診療された「市中肺炎」患者さんの中で、抗菌薬の注射剤を使用された人数をお知らせ下さい。</p> <p>SQ2 では、抗菌薬の注射剤を使用された人数を100とした場合の、現在の薬剤系統別の処方患者割合(%)をお知らせ下さい。(カルバペネム系注射薬, ニューキノロン系注射薬, βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系注射薬, βラクタマーゼ阻害薬配合セフェム系注射薬, 第一世代セフェム系注射薬, 第二世代セフェム系注射薬, 第三世代セフェム系注射薬, 第四世代セフェム系注射薬, その他注射薬)</p> <p>Q12 今後、『SBT/ABPC；静注用』が12g/日まで投与できるようになった場合、薬剤系統別の処方患者割合は、どのように変化するとお考えになりますか。『SBT/ABPC；静注用』が12g/日まで投与できるようになった場合の想定処方患者割合(%)をお知らせ下さい。</p> <p>Q11-SQ2と同じ薬剤内容</p> <p>Q13 先生ご自身は、抗菌薬の選択にあたり、細菌がβ-ラクタマーゼを産生しているかどうかを考慮していますか。該当する番号に○を1箇所のみ付してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 考慮している 2. 考慮していない <p>SQ1 β-ラクタマーゼ産生を考慮している場合の菌種をお知らせ下さい。該当する番号に○を付してください(複数回答可能)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. グラム陽性菌 2. グラム陰性菌 3. 嫌気性菌
--	--

結 果

1. 回答者および所属施設プロフィール

425名(回答率17.2%)から有効回答を得た。有効回答者の所属する医療機関の形態は大学病院10.4%、公立病院30.8%、私立病院46.4%、診療所11.8%、無回答0.7%、病床数は500床以上22.4%、400~499床10.4%、300~399床15.5%、200~299床15.1%、100~199床14.1%、100床未満20.5%、無回答2.1%で、ICTを有する施設は75.1%、存在しない施設は23.8%、無回答は1.2%であった。

回答者の年齢は20代1.2%、30代12.2%、40代36.2%、50代37.6%、60代10.4%、70代1.4%、無回答0.9%で、性別は男性が92.2%、女性は6.8%、無回答0.9%、所属診療科は呼吸器(内)科が最も多く33.4%、次いで一般内科27.8%、外科7.3%、感染症科7.1%、小児科4.2%、泌尿器科2.4%、神経内科0.7%、その他16.5%、無回答0.7%であった。

2. 現時点におけるSBT/ABPCの使用実態

1) 感染症への処方経験の有無

付録Q1に対して、調査時点でSBT/ABPCを感染症の治療に投与していると回答したのは340名(80.0%)であった。

2) 主要処方疾患

付録Q2に関して、処方経験ありと回答した340名の医師におけるSBT/ABPCの主要処方疾患は肺炎が最多で97.9%、次いで慢性呼吸器病変の二次感染51.8%、肺膿瘍47.1%であった。付録Q2 SQ1に関して、肺炎に処方していると回答した333名における最も処方頻度の高い肺炎の種類は市中肺炎で54.7%、次いで誤嚥性肺炎が34.2%であった。

3) 重症度別のSBT/ABPC投与患者の割合、1日用量および1日投与回数

付録Q3に関して、処方経験ありと回答した340名の医師において、重症度別の投与患者の割合は軽症35.1%、中等症47.0%、重症15.6%であった。付録Q4に関して、重症度別1日用量は、いずれの重症度においても6gが最も多かったが、重症ではこれを超える量を投与した頻度が高い傾向がみられた。付録Q4 SQ1に関して、重症度別1日投与回数は軽症および中等症では2回が半数以上を占め最多であったのに対し、重症では2回が27.4%にとどまり4回が最多であった(Table 1)。重症度別の用法用量は、軽症では1回3g、1日2回投与が39.7%と最も多く、次いで1回1.5g、1日2回投与が24.0%であった。中等症では1回3g、1日2回投与が47.6%と最も多く、次いで1回1.5g、1日4回投与が15.2%であった。重症では1回3g、1日2回投与が34.3%と最も多く、次いで1回1.5g、1日4回投与が26.6%であり、重症では1回1.5g、1日4回投与の頻度が高い傾向がみられた(Table 2)。

3. SBT/ABPCの1日最大用量を12gに増量することについての賛否

付録Q5に関して、SBT/ABPCの1日最大用量を12gに増量することについて、本調査の回答者425名のうち、非常に賛成するは37.2%、賛成するは41.4%と約8割が肯定的な回答をしたのに対し、反対するは1.2%、非常に反対するが0.5%ときわめて少数ながら否定的な回答も寄せられた。付録Q5 SQ1に関して、賛成派の意見としては、「PK-PD理論からも増量が望ましい」および「time above MIC (TAM)の理にかなっている」が18.9%と最も多く、「高用量を使うことで効果が期待できるから/有効性がさらに増す」が10.8%、「海外での承認用量に近づけるべき」が8.1%であった。賛成派のなかにも副作用への懸念を示す意見が寄せられていた。非賛成派の意見としては、現状で効果が十分あるいは必要性を感じないが13.6%と最も多く、次いでデータや使用経験不足が挙げられたが、重症例に限定して12g/日を肯定する意見もみられた。

4. SBT/ABPCの1日最大用量12gが認められた場合の処方変化予想

1) 12g/日の投与意向

付録Q6に関して、本調査の回答者425名のうち、SBT/ABPCの1日最大用量が12gまで増量された場合、12g/日まで使用してみる意向を示したのは80.5%、使用する考えはないとしたのは19.5%であった。

2) 主要処方疾患

付録Q7に関して、SBT/ABPCの1日最大用量が12gまで増量された場合、12g/日まで使用してみる意向を示した医師のうち、SBT/ABPCの1日最大用量が12gまで増量された場合に投与と思われる疾患は、肺炎が86.8%で最も多く、次いで肺膿瘍53.5%、膿胸43.0%の順に多かった。付録Q7 SQ1に関して、SBT/ABPCの1日最大用量が12gまで増量された場合に最も処方頻度が高くなるとと思われる肺炎の種類は、市中肺炎、誤嚥性肺炎、院内肺炎の順番であり、現在処方頻度が高い肺炎の種類の種類に顕著な変化はない。しかしながら、SBT/ABPCの1日最大用量が12gまで増量された場合には、市中肺炎、誤嚥性肺炎および院内肺炎の合併例に処方はずかではあるが拡大する傾向がみられた。

Table 1. Daily dosing frequency of "SBT/ABPC"

	Mild	Moderate	Severe
1 dose/day	1.8%	0.9%	0.3%
2 doses/day	60.6%	54.7%	27.4%
3 doses/day	11.8%	18.5%	12.4%
4 doses/day	10.9%	18.8%	29.1%
6 doses/day	0.3%	0.9%	0.9%
Others	3.2%	3.8%	4.7%
No answer	11.5%	2.4%	25.3%
Mean	2.4 doses/day	2.6 doses/day	3.1 doses/day

Analysis of data from doctors currently using "intravenous SBT/ABPC" for the treatment of infectious diseases.

n = 340

Table 2. Daily dose and dosing frequency of "SBT/ABPC"

	QD			BID			TID			QID			Others		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
1.5 g/day	0.7%	—	0.4%	0.3%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 g/day	1.0%	0.6%	—	24.0%	6.4%	0.8%	0.7%	—	0.4%	—	—	—	—	0.3%	0.4%
4.5 g/day	—	—	—	0.7%	—	—	8.3%	8.8%	2.0%	—	—	—	0.7%	—	0.4%
6 g/day	—	—	—	39.7%	47.6%	34.3%	2.0%	4.6%	5.6%	11.0%	15.2%	26.6%	0.3%	1.8%	1.2%
7.5 g/day	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.4%
9 g/day	—	—	—	—	—	—	1.3%	4.0%	7.3%	—	0.6%	2.4%	—	0.3%	0.4%
12 g/day	—	—	—	—	—	—	—	0.3%	1.2%	1.0%	2.1%	9.7%	—	—	0.4%
Others	0.3%	0.3%	—	4.0%	2.4%	1.6%	1.0%	1.2%	—	—	1.2%	0.8%	3.0%	2.1%	3.6%

Analysis of data from doctors currently using "intravenous SBT/ABPC" for the treatment of infectious diseases, excluding doctors responding "unknown".

Mild; n = 300, Moderate; n = 328, Severe; n = 248

3) 重症度別の SBT/ABPC 投与例構成比

付録 Q8 に関して、SBT/ABPC の 1 日最大用量が 12 g まで増量された場合、SBT/ABPC の投与が想定される患者の重症度別の割合は軽症 17.7%、中等症 36.4%、重症 41.8% であり、重症例の構成比は現時点の 15.6% から 41.8% へと拡大した。付録 Q9 に対して、SBT/ABPC の 1 日用量が変わるという回答は 91.2%、変わらないは 7.3%、無回答は 1.5% であった。

4) 重症度別 1 日用量の変化

付録 Q10 に関して、SBT/ABPC について 1 日最大用量が 12 g まで増量された場合、重症では現時点で 8.2% にとどまっている 12 g/日の処方意向が 82.5% に拡大した (Table 3)。軽症、中等症においても 12 g/日の割合がそれぞれ 6.4%、30.1% と現時点よりも拡大した。

5) 薬剤系統別処方割合の変化

付録 Q11 に対して、調査時点で 1 カ月以内に市中肺炎患者を診たという回答は 74.8% で、回答者 1 名あたりの患者数は平均 9.2 名、付録 Q11 SQ1 に対して、1 カ月以内に診察した市中肺炎患者に抗菌薬の注射剤を使用したという回答は 70.6% で回答者 1 名あたりの患者数は平均 6.4 名であった。付録 Q11 SQ1 および SQ2 において、この注射剤投与例における薬剤系統別割合について、SBT/ABPC の最大用量が 12 g/日まで増量されることでどのように変化するかを訊ねたところ、カルバペネム系薬と第三世代を中心としたセフェム系薬が減少する一方で、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン注射剤の割合が上昇していた。

5. 抗菌薬選択時の β-ラクタマーゼ産生の考慮

1) 標的細菌の β-ラクタマーゼ産生の考慮

付録 Q13 に対して、抗菌薬の選択にあたり、標的細菌の β-ラクタマーゼ産生の有無を考慮していると回答した割合は 84.0%、考慮していないは 13.6%、無回答が 2.4% であった。

2) 考慮する場合の菌種

付録 Q13 SQ1 に対して、β-ラクタマーゼ産生の有無を考慮する対象菌種については、回答者の 78.2% がグラム陰性菌を、56.0% がグラム陽性菌を、30.3% が嫌気性菌を挙げた。

Table 3. Change in dose by severity if "SBT/ABPC" 12 g/day becomes available

	Current			In case of availability of 12 g/day		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
1.5 g/day	0.9%	0.0%	0.3%	0.6%	0.3%	0.3%
3 g/day	22.6%	7.1%	1.2%	14.0%	1.2%	0.0%
4.5 g/day	8.5%	8.5%	1.8%	6.1%	2.6%	0.0%
6 g/day	46.8%	66.8%	49.4%	47.4%	33.0%	1.8%
7.5 g/day	0.0%	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%
9 g/day	1.2%	4.7%	7.4%	3.5%	16.1%	2.6%
12 g/day	0.9%	2.4%	8.2%	6.4%	30.1%	82.5%
Others	7.4%	7.1%	4.4%	8.2%	13.2%	6.1%
No answer	11.8%	3.5%	27.1%	13.7%	3.5%	6.7%

Analysis of data from doctors currently using "intravenous SBT/ABPC" for the treatment of infectious diseases was analyzed, and data from doctors who would want to use "intravenous SBT/ABPC" at 12 g/day if it becomes available.

Current; n = 340

In case of availability of 12 g/day; n = 342

6. SBT/ABPC 投与時の血中濃度のシミュレーション

点滴時間 30 分による 1.5 g×2 回, 1.5 g×3 回, 1.5 g×4 回, 3 g×2 回, 3 g×3 回, 3 g×4 回について SBT/ABPC 投与時の血中濃度のシミュレーション (Fig. 1) から算出した ABPC の MIC に基づく TAM は, 現行の用法・用量である 3 g×2 回において TAM は増殖抑制作用が期待できる目標値である 30%³⁾を超える TAM を得られるのは, MIC 2 mg/mL であるが, 3 g×3~4 回投与と投与回数を増やすことで, 30% を超える TAM を得られるのは, MIC 8 mg/mL まで拡大した (Table 4)。

考 察

本調査では, 承認されている 1 日最大用量が 6 g と, 欧米のみならず中国および韓国と比較しても半量である SBT/ABPC を対象とし, SBT/ABPC の実臨床の場における使用実態, 1 日最大用量を 12 g に増量することについての賛否, 12 g/日まで投与できるようになった場合の SBT/ABPC の処方傾向の変化を検討した。

本調査の回答者 425 名の 75.1% が ICT を有する医療機関に所属していたことから, 回答者は抗菌薬の適正使用に対する意識が高い者が多いと推察された。

SBT/ABPC を投与する主要な疾患は, 肺炎 (97.9%) であった。約半数が中等症に使用すると回答し, 重症例に使用するという回答は 15.6% にとどまっていた。1 日用量に関する重症度別の回答の集計において, 現状の 1 日最大用量 6 g を使用するとした割合は中等症では 66.8% であるのに対し, 重症では 49.4% にとどまり, 1 日 6 g を超える用量を投与するとした割合が重症では 15.9% と中等症の 7.1% の倍以上であったことから, 現在の承認用量では重症例で十分な効果を得ることが難しいという臨床現場の判断があると推察された。また, 1 日の投与回数に関する重症度別の集計では, 承認された用法である 2 回という回答が軽症および中等症ともに半数以上であったのに対し, 重症では 4 回という回答が 29.1% と, 2 回という回答の 27.4% を上回っていた。また, 現在の 1 日最大用量である 6 g であっても, 1 日 4 回投与が行われている割合は, 軽症 11.0%, 中等症 15.2% に対し, 重症では 26.6% であった。重症に対して 1 日 4 回投与の回答が最多であった背景には, PK-PD 理論に則って投与回数を増やし SBT/ABPC の TAM を上げて有効性を高めようという臨床現場の意図があると考えられる。

SBT/ABPC の 1 日最大用量が 12 g まで増量された場合の処方傾向の変化を見ると, 肺炎を主な対象疾患とする傾向に変化はないものの, 重症例への投与割合が 15.6% から 41.8% へと拡大し, 使用意向を示した回答者の 91.2% が 1 日用量は変化するとした。同様に, 重症度別の 1 日用量については重症に対して 12 g/日を使用するという回答が 82.5% で, 現状の 8.2% の 10 倍となった。12 g/日を使用するという回答は軽症, 中等症でもそれぞれ 6.4%, 30.1% と現状の 0.9%, 2.4% から大きく増加している。この理由として, 感染症の重症度として軽症, 中等症の患者群のなかでも, 基礎疾患・合併症が中等症以上の患者または加齢により免疫等の生理機能が低下した高齢患者など, 肺炎の重症化の危険因子をもつ場合を想定していることが考察される。また, 市中肺炎は回答者の 74.8% が平均約 9 名/月診察し, 70.6% の回答者が抗菌薬の注射剤を平均約 6 名/月に使用しており, SBT/ABPC が 12 g/日まで投与が可能となった場合, カルバペネム系薬や第三世代を中心としたセフェム系に替えて SBT/ABPC を含む β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬を使用する意向が示された。

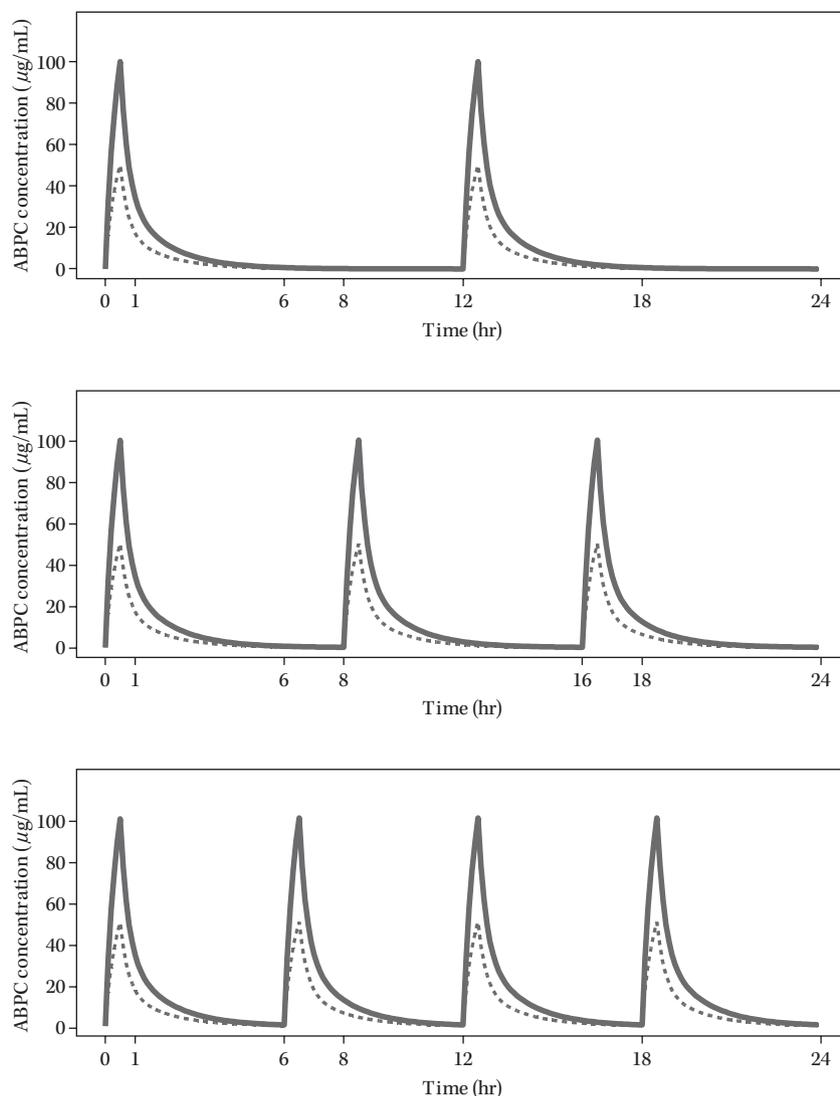


Fig. 1. Simulated blood ampicillin (ABPC) profiles following intravenous infusions of SBT/ABPC 1.5 g or 3.0 g over 30 minutes twice, three times, and four times a day. The dashed lines indicate profiles for SBT/ABPC 1.5 g and the solid lines for 3.0 g.

Table 4. Time above MIC (%) calculated from simulated blood concentration profiles of ABPC

ABPC MIC	1.5 g×2	1.5 g×3	1.5 g×4	3 g×2	3 g×3	3 g×4
2 mg/mL	29	44	58	37	55	73
4 mg/mL	21	31	42	29	44	58
8 mg/mL	14	21	28	21	31	42
16 mg/mL	8	11	15	14	21	28

このように、実臨床の場において肺炎患者、重症細菌感染症例を中心に SBT/ABPC の高用量投与に強いニーズをもつことは使用実態調査と意向調査の両方から明らかであり、SBT/ABPC の 1 日最大用量の 12 g への増量は、実臨床の場において望まれていると考えられる。しかしながら、賛否両派が示した理由を見ると、1 日用量と投与回数を増やした場合、実際に SBT/ABPC の抗菌力の増大が得られるか否かが重要なポイントとして浮かび上がってくる。

そこで、点滴時間 30 分による 1.5 g×2 回、1.5 g×3 回、1.5 g×4 回、3 g×2 回、3 g×3 回、3 g×4 回について SBT/ABPC 投与時の血中濃度のシミュレーションを行った。

Table 4 に示す結果をもとに SBT/ABPC の抗菌力をあわせて検討してみると、2008 年の日本化学療法学会の全国

Table 5. Recommended administration method for pneumonia, lung abscess and peritonitis according to severity

		Severity		
		Mild	Moderate	Severe
Underlying disease · comorbidity severity	None · Mild	3 g×2	3 g×2	3 g×2-3
	Moderate	3 g×2	3 g×2-3	3 g×3-4
	Severe	3 g×2-3	3 g×3-4	3 g×4

調査²⁾における市中肺炎の主要原因菌である肺炎球菌(ペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*: PSSP), ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*: PISP), ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*: PRSP)), インフルエンザ菌(β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性 (β -lactamase non-producing ampicillin susceptible: BLNAS), β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン中等度耐性 (β -lactamase non-producing ampicillin intermediate resistant: BLNAI), β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (β -lactamase non-producing ampicillin resistant: BLNAR), β -ラクタマーゼ陽性アンピシリン耐性 (β -lactamase positive ampicillin resistant: BLPAR)), モラクセラ・カタラーリスおよび肺炎桿菌における SBT/ABPC の MIC₉₀ (μ g/mL) は, それぞれ, 2 (\leq 0.06, 2, 4), 8 (1, 4, 8, 8), 0.25 および 8 であったことから, いずれの菌に対しても SBT/ABPC の 3 g×3~4 回投与により TAM は増殖抑制作用が期待できる目標値である 30%³⁾を上回るため, 十分な有効性が得られると考えられる。肺膿瘍の主な原因菌である嫌気性菌は, 現在わが国において SBT/ABPC の適応菌種として承認されていないが, *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp. および *Fusobacterium* spp. における SBT/ABPC の MIC₉₀ (μ g/mL) は, それぞれ 4, 0.5 および 1 である⁴⁾ことから, いずれも SBT/ABPC の 3 g×3~4 回投与により TAM は 30% を超え, 1 日最大用量が 12 g まで増量することで, 有効性の向上が期待できる。また, 腹膜炎の主要原因菌である大腸菌および *Bacteroides fragilis* における SBT/ABPC の MIC₉₀ (μ g/mL) はそれぞれ, 4, 8 であり⁵⁾, いずれも SBT/ABPC の 3 g×3~4 回投与により TAM は 30% を超え, 1 日最大用量が 12 g まで増量することで, 有効性の向上が期待できる。大腸菌については耐性化も問題となっているが, 大腸菌における SBT/ABPC の MIC₅₀ および MIC₉₀ (μ g/mL) はそれぞれ, 6.25 および 25 との報告⁶⁾もされているが, 約 80% の大腸菌に対しては SBT/ABPC の 3 g×3~4 回投与により TAM は 30% を超えると想定され, 有効性が高まることが予測されることから, 1 日最大用量を 12 g まで増量することの意義は大きいと考える。

SBT/ABPC の 1 日最大用量の増量と投与回数の増加により time above MIC は上昇し, 肺炎, 肺膿瘍および腹膜炎の主要原因菌に対する有効性が高まると考えられることから, 基礎疾患・合併症や加齢などの重症化の危険因子をもつ患者や重症度の高い感染症患者に対する有効性の向上が期待できる。よって, 基礎疾患・合併症が重症, 加齢などの重症化の危険因子をもつ患者や重症度が高く難治な感染症患者に対しては, 1 日 12 g 投与を行い, 基礎疾患・合併症が中等症など, 1 日 12 g が必要とされるほど重症化の危険因子をもたず, 重症度は高くないが, 1 日 6 g では十分でないと判断される場合には 1 日 9 g 投与を行うなど, Table 5 に示すように, 疾患の重症度に応じて, SBT/ABPC を 1 回 3 g, 1 日 3 回または 1 回 3 g, 1 日 4 回投与し, 1 日用量を 12 g まで増量することが望ましいと考えられる。

以上の検討から, SBT/ABPC の 1 日最大用量を 12 g/日, 投与回数を 4 回に増量することで肺炎, 肺膿瘍および腹膜炎の主要原因菌を十分にカバーできる抗菌力が得られるとともに, 耐性菌増加に関する懸念も払拭できると考えられた。スルバクタムとアンピシリンの血清中濃度半減期は, いずれも約 1 時間と短時間であり, 1 回 3 g, 1 日 2 回投与 (6 g/日) から 1 回 3 g, 1 日 4 回投与 (12 g/日) と 1 日用量が増量となった場合でも, 1 回の投与量は 3 g と変わらず, Cmax も同様であることから, 安全性への懸念は少ないと考えられるが, 高用量投与に関する安全性情報については今後の集積に期待したい。本調査の回答者の 84% が標的細菌の β -ラクタマーゼ産生の有無を考慮した抗菌薬選択を行っているとしていることから, 諸外国と同様に, 基礎疾患・合併症や加齢などの重症化の危険因子をもつ患者や重症度が高く難治な感染症患者に対しては, 重症度に応じて, SBT/ABPC を 1 回 3 g, 1 日 3 回または 1 回 3 g, 1 日 4 回投与し, 1 日用量を 12 g まで増量できるよう, わが国における SBT/ABPC の用法・用量を改める方向で取り組むべきであると考えている。

結 語

SBT/ABPC に関する使用実態および 1 日最大用量の増量に関する意向調査の結果, 実臨床の場において 1 日最大用量の 12 g への増量を肯定する傾向が顕著であった。血中濃度シミュレーションから SBT/ABPC の高用量投与では

肺炎および腹膜炎の主要原因菌を十分にカバーする抗菌力が期待でき、重症度の高い感染症患者に対する有効性の向上が期待できる。よって、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日用量を12gまで増量できるよう、わが国におけるSBT/ABPCの用法・用量を改める方向で取り組むべきである。

文 献

- 1) 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 山路武久, 北條敏夫, 他: Sulbactam・Ampicillinに対する臨床的検討。Chemotherapy 1988; 36(S-8): 149-59
- 2) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2011; 17: 510-23
- 3) Drusano G L: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 1): S42-50
- 4) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2007; 60: 344-77
- 5) 品川長夫, 田中香お里, 三嶋廣繁, 渡邊邦友, 竹山廣光, 横山 隆, 他: 穿孔性腹膜炎からの分離菌とその薬剤感受性。Jpn J Antibiot 2007; 60: 206-20
- 6) 吉田 勇, 杉本義一, 東山伊佐夫, 木村美司, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日化療会誌 2003; 51: 209-32

Results of a questionnaire survey on the daily dose of sulbactam/ampicillin

Japan Society of Chemotherapy Unapproved Drug Issues Review Committee
Advisory committee on high dose sulbactam/ampicillin

Hiroshige Mikamo, Junichi Kadota, Yoshio Takesue, Katsunori Yanagihara

The approved maximum daily dose of sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) is 12 g in EU, USA, China and South Korea, while it is 6 g in Japan. Using a questionnaire including a profile of the respondents and affiliated institutions, we investigated 1) the daily dose of SBT/ABPC prescribed in a real clinical setting; 2) the opinions on the increase in maximum daily dose of SBT/ABPC up to 12 g; and 3) the change in the prescription practice if the 12 g/day regimen of SBT/ABPC was to be available. This questionnaire was sent to the members of Japan Society of Chemotherapy.

As a result, valid responses were obtained from 425 institutions (the response rate: 17.2%). In current clinical practice, SBT/ABPC was primarily prescribed for pneumonia. In some cases with severe infection, a higher dosage and/or a dosage of 3-4 times a day of SBT/ABPC was prescribed as off-label use. About 80% of respondents agreed with the increase in the maximum daily dose of SBT/ABPC up to 12 g. Furthermore, if the 12 g/day regimen of SBT/ABPC were to be available, there would be greater willingness to prescribe the 12 g/day regimen for severe infection (such as severe pneumonia) among respondents. Considering pharmacokinetic and pharmacodynamic theory, the increase in the maximum daily dose and the frequency of dose would extend the time above MIC, and thereby the efficacy for the key causative pathogens of pneumonia, lung abscess or peritonitis should improve. Therefore, the increase in the maximum daily dose and the frequency of dose in Japan would benefit patients with the risk factors for severe infection and with refractory infection, and this is due to the improved efficacy.

To meet the needs of current clinical practice in Japan, we conclude that we need to work toward changing the dosage regimen of SBT/ABPC in Japan to be the same as in other countries, and thereby patients with severe infections in Japan could be treated up to the 12 g/day regimen, depending on clinical conditions.