

メロペン®特別調査(小児)の結果

脇坂孝治・谷 俊輔・田中康晴

大日本住友製薬株式会社信頼性保証本部市販後調査部

(2010年11月16日受付)

メロペン®の小児感染症に対する使用実態下における安全性、有効性に関する、①肝機能異常の発現頻度及び②安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の探索について、問題点などの有無を確認することを目的とした特別調査(小児)を実施した。

安全性に関しては、本調査での副作用発現症例率は14.3%(173例/1210例)であり、主な副作用として「肝機能異常」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」や「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が認められた。これらは、小児の開発時の臨床試験や成人での使用成績調査と同様であった。また、患者背景要因別で検討した結果、肝機能障害合併の有無、使用理由(尿路感染症)、前投与抗菌薬の有無と性別の4項目で副作用の発現症例率に有意な差を認めたが、治療上問題となる差異ではないと考えられた。

有効性に関しては、本調査での有効率は88.6%(890例/1004例)であった。患者背景要因別で検討した結果、病型、使用理由、併用療法の有無、併用抗菌薬の有無の4項目で有効率に有意な差を認めたが、治療上問題となる差異ではないと考えられた。

以上、本剤は小児においても安全性と有効性に特記すべき問題点はなく、有用な薬剤であることが確認できた。

Meropenem (MEPM) は、住友製薬株式会社(現 大日本住友製薬株式会社)で開発された、幅広い抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌力を示すカルバペネム系薬である。MEPMの注射用製剤であるメロペン®は、1995年7月に承認、同年9月に上市された。その後、6年間の再審査期間に使用成績調査を実施し、承認時の適応症に対する成人への投与について、2004年9月に薬事法第14条第2号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと再審査結果が公示された。

一方、小児については、2004年4月に「通常小児にはメロペネムとして、1日30~60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注す

る。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g(力価)を超えないこととする。」との用法・用量が追加承認された。本用法・用量には4年間の再審査期間が付与された。

そこで、本剤の小児感染症に対する使用実態下における安全性、有効性に関して、①肝機能異常の発現頻度及び②安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について、問題点などの有無を確認することを目的とする特別調査(小児)を実施した。①については、小児の開発時の臨床試験で肝胆道系障害(臨床検査値異常を含む)の副作

用発現症例率が26.9% (14例/52例)であったことから設定した。

今回、その調査結果に関して、以下に報告する。

調査方法

1. 調査対象薬剤

メロペン[®]点滴用バイアル0.25g、メロペン[®]点滴用バイアル0.5g、メロペン[®]点滴用キット0.5g (大日本住友製薬)。

2. 調査対象症例

小児 (16歳未満) の感染症に対して本剤の投与を新たに開始した症例を対象とした。

3. 調査期間と目標症例数

2004年5月から2006年9月を調査期間とし、目標症例数を1000例として実施した。

4. 調査方法

プロスペクティブな連続登録方式にて行った。すなわち、各施設での契約締結日以降、本剤の投与を開始した症例を連続して契約例数に達するまで記入の上、連続症例であることを証明する署名と証明日を記入された登録確認書を入手した。登録された症例の調査票は随時回収した。

5. 観察期間

観察期間は、本剤投与開始日から投与終了または中止日までとした。

6. 調査項目

調査した項目を以下に示す。

①患者背景

生年月日、性別、体重、投与開始時の治療区分、感染症の診断名、感染症の重症度、病型、合

併症の有無・内容、既往歴の有無・内容とアレルギー歴の有無と内容、細菌学的検査実施の有無と内容。

②治療状況

前治療抗菌薬の有無と内容、本剤の投与状況 (1日投与量、1日投与回数、投与開始日と終了日)、併用薬の有無と内容、併用療法の有無と内容。

③有効性と安全性

全般改善度、有害事象の有無 (有の場合はその詳細)。

7. 安全性の評価

本剤の投与期間中は本剤との因果関係を問わず全ての有害事象を、本剤投与終了後は主治医が本剤との因果関係が否定できないと判断された事象を調査した。それら有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは全て副作用として扱った。

なお、本文では副作用名は MedDRA/J (Ver. 11.0) の基本語 (PT) で記載した。

8. 有効性の評価

全般改善度は、細菌学的効果、本剤投与前後の臨床検査値 (体温、CRP、白血球数) 等の推移から、主治医により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で評価された。有効性評価対象症例中の著明改善と改善の症例の合計の割合を有効率とした。なお、患者背景要因別の検討では、本剤の使用において問題となる有効性が低い群を探索する目的で、有効率ではなく無効率 (全般改善度が「やや改善」、「不変」または「悪化」とされた症例の割合) で解析を行った。

9. 統計解析

解析には Fisher の直接法、 χ^2 検定および多重ロジスティック回帰分析を用いた。また、性質に応

じ傾向性検定, 95%信頼区間推定も行った。なお, 有意水準を両側 $\alpha=0.05$ とした。

結果・考察

1. 症例構成

症例構成を図1に示す。小児科を中心に, 全国247施設より1249例が登録された。調査票が収集できなかった4例と, 調査票記入時に対象症例でないことが判明した1例を除き, 246施設より

1244例の調査票を回収した。

調査票を回収した1244例のうち, 登録確認書に不備のある17例や16歳以上の症例8例など計34例を除外した1210例を安全性評価対象症例とした。登録確認書の不備とは, 同時期に入手した症例情報の中で本調査に該当する症例と確認されたが, 連続性を証明する登録確認書の中に当該症例が記載されていないことが判明したものであり, 該当の3施設すべての登録症例を除外した。なお, 除外した34例において発現した副作用は9例19

図1. 症例構成図

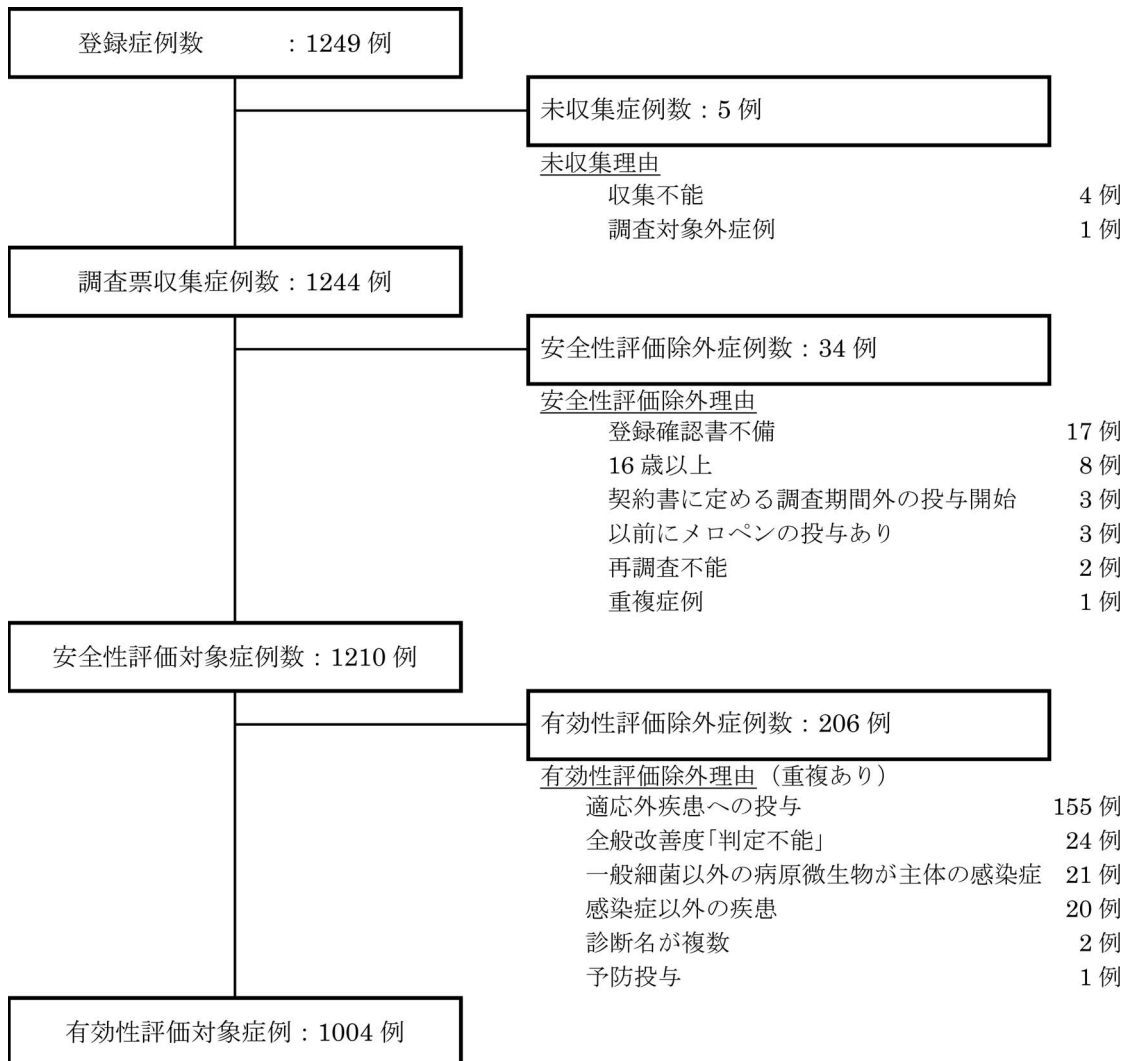


表1. 本剤の使用理由の内訳

使用理由	例数	比率
呼吸器感染症	507	41.9%
敗血症（疑いを含む）	191	15.8%
化膿性髄膜炎	121	10.0%
浅在性化膿性疾患	98	8.1%
その他	87	7.2%
耳鼻科領域感染症	85	7.0%
尿路感染症	54	4.5%
腹膜炎	26	2.1%
外科・整形外科領域感染症	24	2.0%
歯科・口腔外科領域感染症	13	1.1%
肝・胆道系感染症	2	0.2%

件であった。主なものは「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）」と血中乳酸脱水素酵素増加が各3件であり、特筆すべき副作用は認められなかった。また、すべて非重篤であった。

また、安全性評価対象症例のうち、適応外疾患への投与155例や全般改善度が「判定不能」とされた24例など計206例を除外した1004例を有効性評価対象症例とした。主な適応外疾患は、不明熱37例、発熱性好中球減少症（FN：調査実施時には未承認）22例、腸炎18例などであった。

2. 患者背景

安全性評価対象症例において、性別は男53.8%（651例/1210例）、女46.2%（559例/1210例）であり、年齢構成では3歳以下が55.2%（668例/1210例）を占めた。本剤の使用理由の内訳は、呼吸器感染症への使用例が41.9%（507例/1210例）で最も多く、中でも肺炎の症例が32.2%（390例/1210例）を占めた（表1）。

入院患者への使用例が98.3%（1189例/1210例）と大多数を占め、重症度別では中等症例が65.6%（794例/1210例）と最も多く、重症例は33.4%（404例/1210例）であった。また、何らか

の合併症を有している症例が54.3%（657例/1210例）を占め、全体の81.7%（989例/1210例）の症例で他の薬剤が併用されていた。なお、100例以上に併用されていた薬剤は順に、L-カルボシステイン（317例）、チペピジンヒベンズ酸塩（152例）、シプロヘプタジン塩酸塩水和物（133例）、ツロプテロール（128例）であった。

体重あたりの最大1日投与量では、常用量を超えない用量（ ≤ 60 mg/kg）の症例が56.7%（686例/1210例）であった。使用理由別では、重症感染症である敗血症、化膿性髄膜炎において常用量以下の症例がそれぞれ54.5%（104例/191例）、5.8%（7例/121例）に認められた（表2（A））。また、本剤の最大承認用量である1日あたり120 mg/kg、成人における1日最大投与量の2 gを超えない症例（体重換算で17 kg未満）と超える症例（17 kg以上）を比較したところ、体重17 kg以上の症例では体重あたりの投与量が少ない傾向であった（表2（B））。（調査実施時には用量が3g/日のFNは未承認であり、一般感染症の最大用量は2g/日である）

3. 安全性

(1) 副作用発現状況

表3に本調査の副作用の内訳及び発現状況を示

表2. 最大1日投与量(mg/kg)の全体(A)および体重別(B)での最大1日投与量の内訳

(A)

最大1日投与量/体重	全体		敗血症 (疑いを含む)		化膿性髄膜炎	
	例数	比率	例数	比率	例数	比率
≤30mg/kg	142	11.7%	23	12.0%	0	0%
30mg/kg < ≤60mg/kg	544	45.0%	81	42.4%	7	5.8%
60mg/kg < ≤120mg/kg	475	39.3%	83	43.5%	83	68.6%
120mg/kg <	49	4.0%	4	2.1%	31	25.6%

(B)

最大1日投与量/体重	全体			
	<17kg		17kg ≤	
	例数	比率	例数	比率
≤30mg/kg	43	5.5%	99	22.9%
30mg/kg < ≤60mg/kg	326	42.0%	218	50.3%
60mg/kg < ≤120mg/kg	359	46.2%	116	26.8%
120mg/kg <	49	6.3%	0	0%

最大1日投与量/体重	敗血症 (疑いを含む)				化膿性髄膜炎			
	<17kg		17kg ≤		<17kg		17kg ≤	
	例数	比率	例数	比率	例数	比率	例数	比率
≤30mg/kg	4	4.4%	19	19.0%	0	0%	0	0%
30mg/kg < ≤60mg/kg	24	26.4%	57	57.0%	3	2.9%	4	23.5%
60mg/kg < ≤120mg/kg	59	64.8%	24	24.0%	70	67.3%	13	76.5%
120mg/kg <	4	4.4%	0	0%	31	29.8%	0	0%

した。また、参考までに本剤の成人に対する使用成績調査の結果も併せて示した。本調査での副作用発現頻度は、14.3%であった。実施時期、調査目的及び患者背景が異なるため直接比較はできないが、本調査で得られた副作用発現頻度は、使用成績調査における発現頻度の10.8%と比較して若干高い結果が示された。しかし、以下に示す主な副作用の種類や小児と成人での副作用発現状況の比較での検討から、治療上問題となる差異はないと考えられた。

主な副作用としては、「肝機能異常」、「ALT増加」や「AST増加」が認められたが、これらは小児の開発時の臨床試験¹⁾や使用成績調査と同様であった。

また、小児と成人での副作用発現状況を比較するために、本調査に対する使用成績調査の比(リスク比)を算出した。リスク比が2以上または0.5以下で、その95%信頼区間に1を含まない副作用として、リスク比の大きい順に「血中尿素増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「肝機能異常」、「発疹」、「下痢」、「蕁麻疹」と「好中球減少症と好中球数減少」が認められたが、以下の理由により、問題となる差異はないと考えられた。

①「血中尿素増加」

「血中尿素増加」は本調査では認められず、成人を対象とした使用成績調査のみに0.88%認めら

表3-1. 副作用の発現状況一覽表

	使用成績調査	特別調査 (小児)
調査施設数	416	254
調査症例数	5242	1210
副作用の発現症例数	567	173
副作用の発現件数	974	225
副作用の発現症例率 (%)	10.8	14.3
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	4 (0.08)	2 (0.17)
偽膜性大腸炎	2 (0.04)	1 (0.08)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (0.02)	
重複感染		1 (0.08)
肺炎	1 (0.02)	
血液およびリンパ系障害	13 (0.25)	3 (0.25)
貧血	8 (0.15)	1 (0.08)
血液障害	1 (0.02)	
血小板血症	1 (0.02)	
赤血球減少症	1 (0.02)	
白血球減少症	2 (0.04)	
好中球減少症		2 (0.17)
好酸球増加症	1 (0.02)	
免疫系障害		2 (0.17)
薬物過敏症		1 (0.08)
アナフィラキシー様反応		1 (0.08)
代謝および栄養障害	1 (0.02)	1 (0.08)
低クロール血症		1 (0.08)
高カリウム血症	1 (0.02)	
低ナトリウム血症		1 (0.08)
神経系障害	4 (0.08)	3 (0.25)
頭痛		1 (0.08)
意識レベルの低下	2 (0.04)	
痙攣	1 (0.02)	2 (0.17)
間代性痙攣	1 (0.02)	
心臓障害	2 (0.04)	
心不全	2 (0.04)	
心原性ショック	1 (0.02)	
血管障害	1 (0.02)	
潮紅	1 (0.02)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.06)	
間質性肺疾患	1 (0.02)	
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.02)	
呼吸不全	1 (0.02)	
胃腸障害	16 (0.31)	22 (1.82)
大腸炎		1 (0.08)
出血性腸炎	1 (0.02)	
下痢	11 (0.21)	18 (1.49)
便秘		1 (0.08)

表 3-2. 副作用の発現状況一覧表 (続き)

	使用成績調査	特別調査 (小児)
腹痛		1 (0.08)
悪心	1 (0.02)	
嘔吐	1 (0.02)	
十二指腸潰瘍		1 (0.08)
出血性胃潰瘍	1 (0.02)	
口内炎	1 (0.02)	
舌障害	1 (0.02)	
舌痛	1 (0.02)	
肝胆道系障害	193 (3.68)	84 (6.94)
高ビリルビン血症 #	1 (0.02)	
黄疸 #	3 (0.06)	1 (0.08)
肝機能異常 #	126 (2.40)	72 (5.95)
肝不全 #	1 (0.02)	
肝障害 #	66 (1.26)	12 (0.99)
皮膚および皮下組織障害	21 (0.40)	14 (1.16)
蕁麻疹	1 (0.02)	3 (0.25)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.02)	
薬疹	2 (0.04)	
中毒性皮疹	1 (0.02)	
紅斑		1 (0.08)
紅斑性皮疹	1 (0.02)	1 (0.08)
全身紅斑	1 (0.02)	
そう痒症	1 (0.02)	
発疹	10 (0.19)	9 (0.74)
全身性皮疹	3 (0.06)	
腎および尿路障害	21 (0.40)	
腎障害	13 (0.25)	
腎不全	1 (0.02)	
急性腎不全	1 (0.02)	
腎機能障害	6 (0.11)	
全身障害および投与局所様態	6 (0.11)	3 (0.25)
発熱	4 (0.08)	3 (0.25)
倦怠感	3 (0.06)	
炎症	1 (0.02)	
臨床検査	334 (6.37)	52 (4.30)
β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2 (0.04)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.02)	
血中乳酸脱水素酵素増加	50 (0.95)	4 (0.33)
血中アルカリホスファターゼ増加	66 (1.26)	1 (0.08)
血小板数減少	16 (0.31)	1 (0.08)
血小板数増加	8 (0.15)	5 (0.41)
ヘマトクリット減少	5 (0.10)	
ヘモグロビン減少	10 (0.19)	

表3-3. 副作用の発現状況一覧表(続き)

	使用成績調査	特別調査(小児)
赤血球数減少	15 (0.29)	
リンパ球数増加		1 (0.08)
好中球数減少		2 (0.17)
白血球数減少	10 (0.19)	1 (0.08)
白血球数増加	3 (0.06)	1 (0.08)
好酸球百分率増加	1 (0.02)	1 (0.08)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加#	173 (3.30)	31 (2.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加#	154 (2.94)	33 (2.73)
抱合ビリルビン増加#	6 (0.11)	
血中ビリルビン増加#	23 (0.44)	2 (0.17)
血中コリンエステラーゼ減少#	10 (0.19)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加#	47 (0.90)	2 (0.17)
肝機能検査異常#	1 (0.02)	1 (0.08)
尿中ウロビリルン陽性#	1 (0.02)	
肝酵素上昇#	2 (0.04)	
血中コレステロール増加		1 (0.08)
硫酸亜鉛混濁反応異常	1 (0.02)	
硫酸亜鉛混濁反応増加	1 (0.02)	
血中クレアチニン増加	18 (0.34)	
血中尿素増加	46 (0.88)	
尿中蛋白陽性	1 (0.02)	
尿量減少	1 (0.02)	
抗痙攣剤濃度減少		1 (0.08)
血中クロール減少	3 (0.06)	
血中カリウム減少	1 (0.02)	
血中カリウム増加		1 (0.08)
血中ナトリウム減少	1 (0.02)	
血中ナトリウム増加	1 (0.02)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.02)	
処置後合併症	1 (0.02)	

: 肝胆道系障害(臨床検査値異常を含む)として集計した副作用

れた(46件/5242例)。これは、腎機能障害を有する患者が本調査と使用成績調査でそれぞれ、3.3%(40例/1210例)と11.7%(615例/5242例)と使用成績調査において多く認められたことが影響したものと考えられた。

②「血中アルカリホスファターゼ増加」,「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」,「血中乳酸脱水素酵素増加」,「肝機能異常」

個別の副作用では調査間で発現頻度が異なるが、肝胆道系障害(臨床検査値異常を含む:表3には#で表示)の発現頻度を集計すると、本調査と使用成績調査でそれぞれ、10.2%(123例/1210例)と7.9%(415例/5242例)と、発現頻度は大きく異ならないと考えられた。

なお、「血中アルカリホスファターゼ増加」と「血中乳酸脱水素酵素増加」が、使用成績調査に

において多く認められたが、これらの副作用はMed-DRAでは肝機能検査ではなく酵素検査に分類されることから、これらの副作用が上述の集計に含まれていないことが影響したものと考えられた。

③「蕁麻疹」,「発疹」

本調査における「蕁麻疹」と「発疹」の発現頻度はそれぞれ0.25% (3件/1210例)と0.74% (9件/1210例)と、使用成績調査でのそれぞれ0.02% (1件/5242例)と0.19% (10件/5242例)よりも高かった。これは、アレルギー歴を有する患者が本調査と使用成績調査でそれぞれ、7.7% (93例/1210例)と4.2% (220例/5242例)と、本調査においてより多く含まれていたことが影響したものと考えられた。

④「下痢」

本調査における「下痢」の発現頻度は1.49% (18件/1210例)と、使用成績調査での0.21% (11件/5242例)よりも高かった。これは、腸内細菌叢が未熟な小児が、広域で抗菌力の強い本剤の投与で影響を受けたためと考えられた²⁾。なお、本調査で認められた「下痢」は、すべて非重篤であった。

⑤「好中球減少症」,「好中球数減少」

本調査でのみ認められるが、使用成績調査では白血球減少症と白血球数減少が多く認められることから、小児に特有の副作用ではないと考えられた。

(2) 安全性に影響を及ぼす要因

患者背景要因別の副作用発現状況の検討結果を表4に示す。単変量解析で副作用発現症例率に有意差が認められた要因は、性別、年齢、使用理由、感染症の重症度、肝機能障害合併の有無、併用抗菌薬の有無、前投与抗菌薬の有無、最大1日投与量/体重、最大1日投与回数であった。相互に独立でない要因が認められたため、その影響を除いた評価を行うことを目的として、これら要因

を変数とした多重ロジスティック解析を行った(表5)。その結果、影響を認めた要因は、肝機能障害合併の有無、使用理由(尿路感染症)、前投与抗菌薬の有無、性別であった。それぞれの要因については、以下の検討のとおり、治療上問題となる差異ではないと考えられた。

①肝機能障害合併の有無

肝機能障害合併「有」例の副作用発現症例率は28.4% (23例/81例)であり、肝機能障害合併「無」例の副作用発現症例率(13.3%: 150例/1129例)に比較して有意に高かった。肝機能障害合併「有」例でみられた主な副作用の種類は、肝機能障害合併「無」例と同様に肝胆道系障害と臨床検査値異常であり、主な副作用の内訳は肝機能異常14例、AST増加7例、ALT増加6例であった。なお、それら肝胆道系障害と臨床検査値異常の多くは非重篤であり、肝機能障害合併「有」例で副作用発現症例率が高値を示す傾向は、本剤の使用成績調査においても認められていた(肝機能障害合併「有」例18.37%: 216例/1176例、肝機能障害合併「無」例8.63%: 346例/4010例、 $P<0.001$: Fisherの直接法)。

②使用理由(尿路感染症)

使用理由については単変量解析結果で有意な差を認め、さらに「呼吸器感染症」症例を基準として実施した多変量解析結果では、「尿路感染症」症例での副作用発現症例率が有意に高かった(25.9%: 14例/54例)。「尿路感染症」症例では0歳児の比率が42.6% (23例/54例)であり、基準とした「呼吸器感染症」症例での比率(11.8%: 60例/507例)に比較して高かった。0歳児では最大1日投与量/体重が高い症例が多く(60mg/kg \leq 120mg/kgの比率が0歳児54.3%: 120例/221例、1歳以上35.9%: 355例/989例)、副作用発現症例率が他の年齢層に比較して高値を示したため(表4)、このことが影響した可能性も考えられた。

表 4-1. 患者背景要因別の副作用発現症例率

要因	カテゴリー	例数	副作用発現		検定
			例数	率	
全体		1210	173	14.3%	
性別	男性	651	107	16.4%	P=0.026* ¹⁾
	女性	559	66	11.8%	
年齢	0歳	221	48	21.7%	P=0.007* ²⁾
	1～3歳	447	57	12.8%	
	4～6歳	243	27	11.1%	n.s. P=0.091* ³⁾
	7～11歳	176	21	11.9%	
	12～15歳	123	20	16.3%	
使用理由* ⁴⁾ (疾患群)	敗血症 (疑いを含む)	191	29	15.2%	P=0.001* ²⁾
	浅在性化膿性疾患	98	12	12.2%	
	外科・整形外科領域感染症	24	1	4.2%	
	呼吸器感染症	507	54	10.7%	
	尿路感染症	54	14	25.9%	
	肝・胆道系感染症	2	0	—	
	腹膜炎	26	2	7.7%	
	化膿性髄膜炎	121	32	26.4%	
	耳鼻科領域感染症	85	11	12.9%	
	歯科・口腔外科領域感染症	13	2	15.4%	
その他	87	15	17.2%		
治療区分	入院	1189	173	14.6%	n.s. P=0.060* ¹⁾
	外来	21	0	0.0%	
感染症の重症度	中等症	794	97	12.2%	P=0.008* ²⁾
	重症	404	75	18.6%	
	その他	5	0	—	
	不明	7	1	—	
病型	急性	1159	168	14.5%	n.s. P=0.738* ²⁾
	慢性	3	0	—	
	慢性の急性増悪	32	4	12.5%	
	不明	16	1	6.3%	
アレルギー歴の有無	なし	1071	156	14.6%	n.s. P=1.000* ¹⁾
	あり	93	13	14.0%	
	不明	46	4	8.7%	
合併症の有無	なし	553	68	12.3%	n.s. P=0.070* ¹⁾
	あり	657	105	16.0%	
肝機能障害合併の有無	なし	1129	150	13.3%	P=0.001* ¹⁾
	あり	81	23	28.4%	
腎機能障害合併の有無	なし	1170	165	14.1%	n.s. P=0.354* ¹⁾
	あり	40	8	20.0%	
その他疾患合併の有無	なし	601	81	13.5%	n.s. P=0.460* ¹⁾
	あり	609	92	15.1%	
既往歴の有無	なし	886	125	14.1%	n.s. P=0.852* ¹⁾
	あり	321	47	14.6%	
	不明	3	1	—	

表4-2. 患者背景要因別の副作用発現症例率（続き）

要因	カテゴリー	例数	副作用発現		検定
			例数	率	
てんかん既往の有無	なし	1142	162	14.2%	n.s. P=0.718*1)
	あり	65	10	15.4%	
	不明	3	1	—	
併用薬の有無	なし	221	24	10.9%	n.s. P=0.112*1)
	あり	989	149	15.1%	
併用抗菌薬の有無	なし	655	75	11.5%	P=0.002*1)
	あり	555	98	17.7%	
前投与抗菌薬の有無	なし	402	43	10.7%	P=0.011*1)
	あり	808	130	16.1%	
併用療法の有無	なし	1091	154	14.1%	n.s. P=0.578*1)
	あり	117	19	16.2%	
	不明	2	0	—	
最大1日投与量 /体重*5)	≤30mg/kg	142	11	7.7%	P=0.006*2) P<0.001*3)
	30mg/kg< ≤60mg/kg	544	70	12.9%	
	60mg/kg< ≤120mg/kg	475	80	16.8%	
	120mg/kg<	49	12	24.5%	
最大1日投与回数*6)	1回	18	1	5.6%	P=0.005*2) P=0.001*3)
	2回	190	20	10.5%	
	3回	902	127	14.1%	
	4回≤	100	25	25.0%	

n.s. : 有意差なし

*1) Fisherの直接法、*2) χ^2 検定、*3) 傾向性検定

*4) 複数の使用理由が選択された症例は除外

*5) 副作用発現例は初発副作用発現日迄の最大1日投与量/体重

*6) 副作用発現例は初発副作用発現日迄の最大1日投与回数

③前投与抗菌薬の有無

前投与抗菌薬「有」例の副作用発現症例率は16.1%（130例/808例）で、前投与抗菌薬「無」例での発現頻度（10.7%：43例/402例）に比較して有意に高かった。前投与抗菌薬「有」例でみられた主な副作用の種類は、前投与抗菌薬「無」例と同様に肝胆道系障害と臨床検査値異常であり、主な副作用の内訳は肝機能異常54例、AST増加、ALT増加各24例、下痢11例であった。なお、前投与抗菌薬「有」例で副作用発現症例率が高値を示す傾向は、他剤の使用成績調査結果（小児）³⁾でも同様に認められている。

④性別

男性の副作用発現症例率は16.4%（107例/651例）であり、女性の副作用発現症例率（11.8%：66例/559例）に比較して有意に高かった。男性での主な副作用の種類は、女性と同様、肝胆道系障害と臨床検査値異常であり、主な副作用の内訳は肝機能異常47例、AST増加17例、ALT増加16例、下痢11例であった。男性で副作用発現症例率が高値を示す傾向は、使用成績調査（男性11.64%：380例/3265例、女性9.46%：187例/1977例、P<0.015：Fisherの直接法）や他剤の使用成績調査（小児）^{3,4)}でも同様に認められている。

表5. 副作用発現症例率に影響を与える因子の解析 (多重ロジスティック回帰分析 n=1201)

項目	オッズ比 (95%信頼区間)	検定
性別 (男性/女性)	1.4 (1.0 ~ 2.0)	0.0386
年齢 (1~10歳/0歳)	0.7 (0.4 ~ 1.0)	0.0503
年齢 (11~15歳/0歳)	1.1 (0.6 ~ 2.1)	0.7125
使用理由※ (敗血症[疑いを含む]/呼吸器感染症)	1.1 (0.6 ~ 1.8)	0.7803
使用理由※ (浅在性化膿性疾患/呼吸器感染症)	1.1 (0.5 ~ 2.1)	0.7803
使用理由※ (外科・整形外科領域感染症/呼吸器感染症)	0.3 (0.02~ 1.6)	0.2570
使用理由※ (尿路感染症/呼吸器感染症)	2.5 (1.2 ~ 5.1)	0.0098
使用理由※ (肝・胆道系感染症/呼吸器感染症)	<0.1 (<0.1 ~13.4)	0.9916
使用理由※ (腹膜炎/呼吸器感染症)	0.7 (0.1 ~ 2.6)	0.6435
使用理由※ (化膿性髄膜炎/呼吸器感染症)	1.5 (0.7 ~ 2.9)	0.2828
使用理由※ (耳鼻科領域感染症/呼吸器感染症)	1.4 (0.6 ~ 2.7)	0.4029
使用理由※ (歯科・口腔外科領域感染症/呼吸器感染症)	1.4 (0.2 ~ 5.9)	0.6451
使用理由※ (その他/呼吸器感染症)	1.4 (0.7 ~ 2.6)	0.3612
感染症の重症度 (重度/中等度)	1.1 (0.8 ~ 1.7)	0.5364
肝機能障害の合併 (あり)	2.8 (1.6 ~ 4.7)	0.0003
併用抗菌薬 (あり)	1.4 (1.0 ~ 2.1)	0.0656
前投与抗菌薬 (あり)	1.7 (1.1 ~ 2.5)	0.0113
最大1日投与量/体重 (20mg/kgあたり)	1.2 (0.9 ~ 1.4)	0.1479
最大1日投与回数 (1回あたり)	1.4 (1.0 ~ 1.9)	0.0852

※ 症例数が多く副作用発現症例率も全体の発現率に比較して低値であった呼吸器感染症を基準とした。

表6. 使用理由 (疾患群) 別の有効率

使用理由 (疾患群)	有効率 (%)	95%信頼区間 (%)
敗血症 (疑いを含む)	76.4 (120/157)	69.0~82.8
浅在性化膿性疾患	85.4 (70/ 82)	75.8~92.2
外科・整形外科領域感染症	85.0 (17/ 20)	62.1~96.8
呼吸器感染症	93.0 (437/470)	90.3~95.1
尿路感染症	92.9 (39/ 42)	80.5~98.5
肝・胆道系感染症	— (1/ 2)	1.3~98.7
腹膜炎	80.8 (21/ 26)	60.6~93.4
化膿性髄膜炎	88.6 (101/114)	81.3~93.8
耳鼻科領域感染症	92.7 (76/ 82)	84.8~97.3
歯科・口腔外科領域感染症	— (8/ 9)	51.8~99.7
合計	88.6 (890/1004)	86.5~90.5

4. 有効性

(1) 全般改善度 (有効率)

本調査での有効率は88.6% (890例/1004例)であり、開発時の臨床試験¹⁾と同様の結果が得られた。また、使用理由 (疾患群) 別の有効率を表

6に示す。使用理由別の有効率の検討結果については「(2) 有効性に影響を及ぼす要因」の項で示す。

表 7-1. 患者背景要因別の有効率

要因	カテゴリー	例数	有効		検定
			例数	率	
全体		1004	890	88.6%	
性別	男性	543	482	88.8%	n.s. P=0.921 ^{*1)}
	女性	461	408	88.5%	
年齢	0歳	187	164	87.7%	P=0.001 ^{*2)} P=0.003 ^{*3)}
	1～3歳	390	360	92.3%	
	4～6歳	197	176	89.3%	
	7～11歳	130	113	86.9%	
	12～15歳	100	77	77.0%	
使用理由 (疾患群)	敗血症 (疑いを含む)	157	120	76.4%	P<0.001 ^{*2)}
	浅在性化膿性疾患	82	70	85.4%	
	外科・整形外科領域感染症	20	17	85.0%	
	呼吸器感染症	470	437	93.0%	
	尿路感染症	42	39	92.9%	
	肝・胆道系感染症	2	1	—	
	腹膜炎	26	21	80.8%	
	化膿性髄膜炎	114	101	88.6%	
	耳鼻科領域感染症	82	76	92.7%	
歯科・口腔外科領域感染症	9	8	—		
治療区分	入院	984	872	88.6%	n.s. P=1.000 ^{*1)}
	外来	20	18	90.0%	
感染症の重症度	中等症	670	610	91.0%	P=0.001 ^{*1)}
	重症	334	280	83.8%	
病型	急性	968	866	89.5%	P=0.002 ^{*2)}
	慢性	3	3	—	
	慢性の急性増悪	29	20	69.0%	
	不明	4	1	—	
合併症の有無	なし	469	436	93.0%	P<0.001 ^{*1)}
	あり	535	454	84.9%	
肝機能障害合併の有無	なし	940	838	89.1%	n.s. P=0.065 ^{*1)}
	あり	64	52	81.3%	
腎機能障害合併の有無	なし	970	863	89.0%	n.s. P=0.096 ^{*1)}
	あり	34	27	79.4%	
新生物合併の有無	なし	909	818	90.0%	P<0.001 ^{*1)}
	あり	95	72	75.8%	
血液及び造血器疾患合併の有無	なし	941	842	89.5%	P=0.003 ^{*1)}
	あり	63	48	76.2%	
その他疾患合併の有無	なし	690	609	88.3%	n.s. P=0.594 ^{*1)}
	あり	314	281	89.5%	
併用抗菌薬の有無	なし	561	521	92.9%	P<0.001 ^{*1)}
	あり	443	369	83.3%	
ステロイド薬併用の有無	なし	862	772	89.6%	P=0.032 ^{*1)}
	あり	142	118	83.1%	

表 7-2. 患者背景要因別の有効率 (続き)

要因	カテゴリー	例数	有効		検定
			例数	率	
前投与抗菌薬の有無	なし	338	304	89.9%	n.s. P=0.400* ¹⁾
	あり	666	586	88.0%	
併用療法の有無	なし	897	806	89.9%	P=0.001* ¹⁾
	あり	105	82	78.1%	
	不明	2	2	—	
最大1日投与量/体重	≤30mg/kg	119	108	90.8%	n.s. P=0.480* ²⁾ n.s. P=0.127* ³⁾
	30mg/kg < ≤60mg/kg	444	398	89.6%	
	60mg/kg < ≤120mg/kg	397	347	87.4%	
	120mg/kg <	44	37	84.1%	
最大1日投与回数	1回	15	11	73.3%	P=0.048* ²⁾ n.s. P=0.931* ³⁾
	2回	155	137	88.4%	
	3回	750	673	89.7%	
	4回 ≤	84	69	82.1%	
実投与期間	～3日	59	43	72.9%	P<0.001* ²⁾ n.s. P=0.202* ³⁾
	4～7日	551	508	92.2%	
	8～14日	294	259	88.1%	
	15日～	100	80	80.0%	

n.s. : 有意差なし

*1) Fisher の直接法、*2) χ^2 検定、*3) 傾向性検定

(2) 有効性に影響を及ぼす要因

患者背景要因別の有効率の検討結果を表 7 に示す。単変量解析で有効率に有意差が認められた要因は、年齢、使用理由、感染症の重症度、病型、合併症の有無、新生物合併の有無、血液及び造血器疾患合併の有無、併用抗菌薬の有無、ステロイド薬併用の有無、併用療法の有無、最大1日投与回数、実投与期間であり、その他の要因では有意差は認められなかった。

これらのうち最大1日投与回数については、投与回数1回の有効率が低かったが(73.3%: 11例/15例)、無効4例のうち3例の投与期間が1～2日間であること、投与期間「～3日」を除く3群で比較すると有意差を認めないことより、特段の問題はないものと考えられた。

相互に独立でない要因が認められたため、その影響を除いた評価を行うことを目的として、有意差を認めた要因(最大1日投与回数を除く)に性

別を加えた計12要因を変数とした多重ロジスティック解析を行った(表8)。使用理由については、有効性に及ぼす影響が大きいと考えられるため症例数が特に少ない疾患群(外科・整形外科領域感染症 [20例]、肝・胆道系感染症 [2例]、歯科・口腔外科領域感染症 [9例])を除いて対象とした。なお、これら除外した症例群と解析対象とした症例群全体では、背景要因に特徴的な差は認められなかった(Data not shown)。多重ロジスティック解析の結果、影響を認めた要因は、併用抗菌薬の有無、使用理由(敗血症 [疑いを含む])、病型、併用療法の有無、使用理由(浅在性化膿性疾患)であった。それぞれの要因については、以下の検討のとおり、治療上問題となる差異ではないと考えられた。

①病型

病型については単変量解析結果で有意な差を認め、「急性」例を基準として実施した多変量解析

表8. 無効率に影響を与える因子の解析 (多重ロジスティック回帰分析 n=968)

項目	オッズ比 (95%信頼区間)	検定
性別 (男性/女性)	1.0 (0.6~ 1.5)	0.9032
年齢 (1歳あたり)	1.0 (1.0~ 1.1)	0.3991
使用理由* (敗血症[疑いを含む]/呼吸器感染症)	3.0 (1.5~ 5.8)	0.0015
使用理由* (浅在性化膿性疾患/呼吸器感染症)	3.1 (1.4~ 6.5)	0.0045
使用理由* (尿路感染症/呼吸器感染症)	1.4 (0.3~ 4.5)	0.5906
使用理由* (腹膜炎/呼吸器感染症)	2.3 (0.7~ 6.6)	0.1303
使用理由* (化膿性髄膜炎/呼吸器感染症)	1.2 (0.5~ 2.9)	0.6214
使用理由* (耳鼻科領域感染症/呼吸器感染症)	1.2 (0.4~ 2.9)	0.7679
感染症の重症度 (重度/中等度)	1.4 (0.9~ 2.3)	0.1552
病型 (慢性の急性増悪/急性)	4.4 (1.6~ 11.2)	0.0022
合併症 (あり)	1.4 (0.8~ 2.4)	0.2324
新生物合併 (あり)	1.6 (0.7~ 3.4)	0.2606
血液及び造血器疾患合併 (あり)	2.0 (0.9~ 4.3)	0.0666
併用抗菌薬 (あり)	2.3 (1.4~ 3.8)	0.0011
ステロイド薬併用 (あり)	1.2 (0.7~ 2.3)	0.4914
併用療法 (あり)	2.5 (1.3~ 4.6)	0.0033
実投与期間 (1日あたり)	0.9 (0.8~ 1.0)	0.0567

* 症例数が多く有効率も全体での有効率に比較して高値であった呼吸器感染症を基準とした。

結果では「慢性の急性増悪」例での有効率が有意に低かった (69.0%: 20例/29例)。「慢性の急性増悪」例は、症例数が少なく十分な検討はできなかったが併用療法 (手術, 人工呼吸管理など) 「有」例の比率が34.5% (10例/29例) と「慢性の急性増悪」以外の病型の症例での比率 (9.8%: 95例/973例) に比較して高かったことなどが影響した可能性も考えられた。なお、「慢性の急性増悪」例の有効率が低値となる傾向は本剤の使用成績調査においても同様に認められている (「慢性の急性増悪」例 65.28%: 378例/579例, 調査全体 71.36%: 3214例/4504例)。

②使用理由

使用理由については単変量解析結果で有意な差を認め、さらに「呼吸器感染症」症例を基準として実施した多変量解析結果では「敗血症 (疑いを含む)」症例と「浅在性化膿性疾患」症例での有効率が有意に低かった。

「敗血症 (疑いを含む)」症例には、FN (本剤投与前の白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満で体温が

37.5°C以上) に該当する症例が、他の疾患群に比較して高率に含まれていた (42.0% [66例/157例] vs. 1.9% [16例/847例])。「敗血症 (疑いを含む)」症例でFNに該当する症例における有効率は71.2% (47例/66例) であり、FNに該当しない症例の有効率 (80.2%: 73例/91例) よりも低かった。通常、FNには原因不明の発熱が含まれており、抗菌薬治療による改善率は60~70%とされている⁵⁾。また「敗血症 (疑いを含む)」症例の有効率が低値を示す傾向は、他剤の使用成績調査結果 (小児)³⁾ や本剤の使用成績調査でも同様に認められている。

浅在性化膿性疾患については、有効率は85.4% (70例/82例) であり十分な有効性を示していると考えられた。また使用成績調査での有効率 (85.3%: 87例/102例) とほぼ同様であった。

③併用療法

併用療法「有」例の有効率は78.1% (82例/105例) であり、併用療法「無」例の有効率89.9% (806例/897例) に比較して有意に低かった。併

用療法の種類別の有効率を表9に示すが、いずれも症例数が少なく顕著に有効率が低い併用療法は認められなかった。

④併用抗菌薬の有無

本剤投与期間中に本剤以外の抗菌薬が使用された、併用抗菌薬「有」例の有効率は83.3% (369例/443例)であり、併用抗菌薬「無」例の有効率92.9% (521例/561例)に比較して有意に低かった。主な併用抗菌薬の種類別の有効率を表10に示す。多くの薬剤で症例数が100例未満と少ないため十分な検討はできなかったが、アミノ配糖体、グリコペプチド系薬併用例の有効率が低かった。これは、アミノ配糖体については難治性感染症に対して他の抗菌薬と併用し使用される薬剤であり、グリコペプチド系薬も本剤が感受性を有さな

いメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等の感染症に対して使用される薬剤であることが影響したものと考えられた。

また、感染症治療における抗菌薬の併用は、通常単剤治療では効果不十分な難治例で行われるため、併用抗菌薬「有」例で有効率が低値を示すことは感染症治療においてみられる一般的な傾向であり、本剤の使用成績調査でも同様に認められた (併用抗菌薬「有」例63.02%: 835例/1325例、併用抗菌薬「無」例74.84%: 2371例/3168例)。

(3) 推定起因菌の種類別の有効率

起因菌が推定された症例の有効率の内訳を表11に示す。細菌検査が実施された859例中、起因菌が推定された症例は537例 (有効性評価対象例全

表9. 併用療法の種類別の有効率

併用療法の種類	有効率 (%)	95%信頼区間 (%)
透析	— (1/2)	1.3~98.7
手術	78.6 (22/28)	59.0~91.7
理学作業療法	66.7 (10/15)	38.4~88.2
人工呼吸管理、酸素投与等	82.1 (32/39)	66.5~92.5
排膿、鼓膜切開、ドレナージ等	77.8 (14/18)	52.4~93.6
その他の症例	— (7/9)	40.0~97.2

括弧内は例数

表10. 併用抗菌薬の種類別の有効率

薬剤の種類	有効率 (%)	95%信頼区間 (%)
抗緑膿菌作用を有さない		
第3世代セフェム系薬	90.2 (111/123)	83.6~94.9
第4世代セフェム系薬	85.0 (17/ 20)	62.1~96.8
経口フルオロキノロン系薬	80.0 (12/ 15)	51.9~95.7
クリンダマイシン	82.4 (28/ 34)	65.5~93.2
アミノ配糖体	54.3 (19/ 35)	36.6~71.2
グリコペプチド系薬	55.1 (27/ 49)	40.2~69.3
マクロライド系薬	91.1 (102/112)	84.2~95.6
テトラサイクリン系薬	71.1 (32/ 45)	55.7~83.6
ST合剤	77.0 (47/ 61)	64.5~86.8
ポリペプチド系薬	80.0 (20/ 25)	59.3~93.2

括弧内は例数で、併用症例数15以上のみ

表 11. 推定起因菌の種類別の有効率

菌種・菌属	有効率 (%)	95%信頼区間 (%)
ブドウ球菌属	78.6 (77/ 98)	69.1~86.2
黄色ブドウ球菌(MRSAを除く)	86.4 (38/ 44)	72.6~94.8
レンサ球菌属	93.0 (186/200)	88.5~96.1
肺炎球菌	94.4 (152/161)	89.7~97.4
腸球菌属	94.4 (17/ 18)	72.7~99.9
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	93.3 (28/ 30)	77.9~99.2
大腸菌	100.0 (20/ 20)	83.2~100
クレブシエラ属	— (5/ 6)	35.9~99.6
エンテロバクター属	— (5/ 5)	47.8~100
シュードモナス属	76.7 (46/ 60)	64.0~86.6
緑膿菌	76.3 (45/ 59)	63.4~86.4
インフルエンザ菌	94.5 (206/218)	90.6~97.1

括弧内は例数

体 1004 例の 53.5%) であった。ブドウ球菌属のうち黄色ブドウ球菌については、本来本剤に感受性を有さない MRSA を集計から除外した際の有効率も併せて示した。緑膿菌が推定起因菌とされた症例の有効率が 76.3% (45 例/59 例) と他の菌種と比較して相対的に低かった。しかし、緑膿菌における本剤感性株の占める比率は 2004 年以降の臨床分離株の検討で 78.8%~83.0%⁶⁻⁸⁾と報告されていることから、ほぼ妥当な結果と考えられた。

以上のとおり、本剤の小児に対する調査を実施し、使用実態下における安全性、有効性について種々検討した結果、特段の問題点は認められなかった。このことから、本剤は小児に対しても有用な薬剤であることが確認できた。

メロペン®については、これまで多くの臨床の場に供され、それとともに国内外において多くのエビデンスが構築されている薬剤である。しかし、その一方で、取り巻く医療環境が大きく変化していることから、市販後における安全性と有効性に関する調査を継続して実施し、医療現場にフィードバックすることが製薬販売会社として必要と考える。これらに関する情報を確実に医療現場に提供すべく、引き続きメロペン®の適正使用を推進

する活動を行いたいと考える。

謝辞

メロペン® 特別調査 (小児) にご協力賜り、貴重なデータをご提供頂きました多くの先生方に深く御礼申し上げます。

文献

- 1) 豊永義清, 砂川慶介, 本廣 孝, 他: 小児科領域感染症における meropenem の臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 51: 762~781, 2003
- 2) 岩田 敏: I-4-1. (宿主条件と感染症) 小児, 新生児。抗菌薬使用のガイドライン (日本感染症学会 日本化学療法学会 編)。協和企画, pp. 15~18, 2005
- 3) 大窪久夫: ファーストシン® 使用成績調査の概要。Jpn. J. Antibiotics 58: 469~485, 2005
- 4) 堤 重子, 窪田博明, 引田 篤, 他: Faropenem 小児用製剤の市販後調査成績 (第 2 報)。日本化学療法学会雑誌 51: 782~795, 2003
- 5) 田村和夫: 2. 発熱性好中球減少症—治療ガイドライン—。発熱性好中球減少症 (正岡徹 編) 医薬ジャーナル社, pp. 12~18, 2005

- 6) 村谷哲郎：腸内細菌科の菌種と緑膿菌の薬剤感受性。第18回日本臨床微生物学会 <http://www.gclew.com/surveillance/library/000815.php>, 2007
- 7) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他：Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 58: 655~689, 2005
- 8) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 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. Antibiotics 60: 344~377, 2007

Results of a post-marketing surveillance of meropenem for children

KOJI WAKISAKA, SHUNSUKE TANI and YASU HARU TANAKA
Department of Post Marketing Surveillance,
Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

The post-marketing surveillance of meropenem for children was conducted between May 2004 and September 2006. The safety and the efficacy were analyzed in 1210 cases and 1004 cases, respectively. The results of this surveillance were as follows:

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) associated with use of meropenem (including abnormal laboratory findings) was 14.3% (173 cases), and the main ADRs were hepatic function abnormal, alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased, which were similar to these observed in the clinical study. And the efficacy was 88.6% (890 cases).