発熱性好中球減少症に対するメロペネムの有効性 および安全性を検討した第111相臨床試験

今城健二

岡山市立市民病院内科

河野文夫

独立行政法人国立病院機構 能本医療センター内科

上村智彦

医療法人原三信病院血液内科

麥谷安津子

医療法人生長会府中病院内科

鵜池直邦

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター血液内科部

臼杵憲祐

NTT東日本関東病院血液内科

秋山 暢

東京都立黒東病院内科

永井宏和

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター血液内科

谷本光音

岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科

上田恭典

財団法人倉敷中央病院血液内科

佐尾 浩

名鉄病院血液内科

伊藤良和

東京医科大学病院血液内科

鈴木憲史

日本赤十字社医療センター血液内科

宮村耕一

名古屋第一赤十字病院血液内科

森松嘉孝

独立行政法人国立病院機構 能本医療センター呼吸器内科

小原 明

東邦大学医療センター大森病院輸血部

高木一孝

独立行政法人国立病院機構 能本医療センター小児科

茶山公祐

岡山大学医学部·歯学部附属病院小児科

永利義久

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター小児科

浦部品夫

NTT関東病院予防医学センター

田村和夫

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科

(2012年5月30日受付)

本邦の発熱性好中球減少症(FN)ガイドラインの診断基準に準じた成人101例および小児6例のFN症例を対象に、Meropenem(MEPM)の1回1g(小児の一部症例では40mg/kg)、1日3回、8時間ごとの投与の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

投与4日目までの解熱効果でみた有効率は、成人40.0% (40/100例)、小児66.7% (4/6例)であった。成人では、好中球数で層別した解熱効果は、投与4日目までの好中球数が100/mm³未満の症例では38.2%であり、500/mm³以上の症例(29.4~55.6%)と差は認められず、好中球数の少ない症例でも、MEPMによる解熱効果が認められた。

投与3~5日目および投与7日目の細菌学的効果は、いずれも100% (8/8例および4/4例) の消失率であった。

MEPM 投与開始後に推定原因菌が分離・同定できた症例および投与後に出現した 起炎性のある菌が分離・同定された症例の計10例における投与間隔に占める Time above MICの時間割合(%T>MIC値)は、9例で90%以上であった。

有害事象の発現割合は成人93.1%,小児83.3%であった。成人例において死亡例が3例,重篤な有害事象が1例に認められたが、被験薬との関連性は否定された。副作用の発現割合は成人45.5%,小児66.7%であり、いずれも軽度または中等度で、重度のものは認められなかった。今までに実施した臨床試験や使用成績調査では報告されていない副作用として「胸部不快感」、「血中尿酸低下」、「リンパ球形態異常」、「血中尿酸上昇」、「眼底検査異常」、「感覚鈍麻」、「出血性膀胱炎」が報告されたが、いずれも軽度または中等度であり、無処置または対症療法にて回復した。これら未知の副作用により被験薬の投与を中止した症例はいなかった。神経系障害に関する有害事象として「痙攣」および「意識障害」は認められなかった。

以上より、MEPMの1回1g(小児の一部患者では40 mg/kg)、1日3回、8時間ごとの投与は、成人および小児のFN症例に対して単剤投与で有効であった。また、安全性および忍容性に大きな問題がないことから、MEPMは日本人のFN症例に対して単剤での初期治療薬として有用であると考えられる。

造血器悪性腫瘍や固形癌に対する化学療法後の好中球減少時に発熱が認められた場合(発熱性好中球減少症;FN)は、細菌感染症の可能性が非常に高いことから^{1,2)}、原因菌が不明の状態であっても、予後を考えた場合、早期に抗菌薬による経験的治療を開始することが、きわめて重要である^{3,4)}。国内外のFN治療ガイドライン^{5~8)}では、頻度が高く、かつ致命的な病原体であるレンサ球菌属やPseudomonas aeruginosa をはじめとするグラム陰性桿菌をカバーする必要があるため、単独治療ではCeftazidime (CAZ)、Cefepime

(CFPM) およびカルバペネム系抗菌薬の使用が推奨されている。しかし、本邦ではFN症例に対してカルバペネム系抗菌薬の有効性が示唆されているにもかかわらず⁹⁾、FN治療薬として製造承認を受けている薬剤は、本治験開始時ではCFPMのみであった。

Meropenem (MEPM) は住友製薬(現,大日本住友製薬)で開発されたグラム陽性菌, P. aeruginosaを含むグラム陰性菌や嫌気性菌に対して強い抗菌力を有するカルバペネム系抗菌薬であり,本邦では1995年に各種感染症治療薬として

製造承認された。MEPMは現在100 $_{1}$ 国以上において,各種感染症の治療薬として使用され,その有効性および安全性が確認されている。また,MEPMは米国のFN治療ガイドラインにおいて,初期の単独治療薬として推奨されており 5,60 ,海外の多くの国々においてもFN治療薬として使用されていることから,本邦においてもFN治療薬としての有効性が期待される。

そこで今回、MEPMについて、日本人のFN症例に対する有効性と安全性を検討することを目的に、2006年7月から2008年2月に成人および小児FN症例を対象にした有効性、安全性および薬物動態を検討する第III相臨床試験(治験)を、表1に示す全国20医療機関における多施設共同試験として実施した。

なお、本治験は各実施医療機関の治験審査委員会で承認され、治験依頼者との契約締結後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、治験実施計画書、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令及び関連通知を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1) 対象

本治験は、文書による同意が取得できた成人 (16歳以上) および小児 (15歳以下) のFN症例を対象として、非盲検、非対照試験として実施した。主な選択基準は本邦のFNの診断基準 71 を参考に、投与開始前に原因菌が特定できず、1回の腋窩体温が38.0 $^{\circ}$ C以上、または1時間以上持続する37.5 $^{\circ}$ C以上の原因不明の発熱を有し、好中球数が500/mm 3 未満に減少することが予想される場合とした。なお、 β -ラクタム系抗菌薬に対して薬剤アレルギーの既往歴がある症例、重篤な肝機能または腎機能障害を有する症例、てんかんと診断されている症

例,造血幹細胞移植例のうち,同種移植施行後の 症例,体重が3.7kg未満の症例などは,本治験の 対象から除外した。

2) 被験薬および投与方法

MEPM(メロペン®点滴用バイアル0.5g, 大日本住友製薬)を用い、成人では1回1g, 小児では1回20mg/kg(治験責任医師または治験分担医師の判断により1回40mg/kg投与も可としたが、1回20mg/kg投与では体重が50kg以上、1回40mg/kg投与では体重が25kg以上の場合は、成人と同じ投与量の1回1gとした)を、8時間ごとに1日3回、30分以上をかけて点滴静注することとした。投与期間は7日間とし、最長14日間まで可とした。なお、治療目的が達成された場合は、速やかに投与を終了するものとした。

3) 併用禁止薬および併用制限薬

投与中は、MEPMの効果判定に影響を及ぼすと考えられる外用を除く他の抗菌薬、副腎皮質ホルモン製剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤(体温が37.5℃を超える場合に限り、オキシカム系以外の頓用は可とした)および免疫グロブリン製剤の併用は禁止した。また、被験者への安全性および倫理的配慮から、バルプロ酸ナトリウム製剤および他の治験薬の併用は禁止した。なお、抗真菌薬、抗ウイルス薬、ST合剤、Granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)やMacrophage-colony stimulating factor(M-CSF)の併用は避けることが望ましいが、MEPM投与開始3日前より使用していた場合には、増量しないことを条件に併用を可とした。

4) 有効性評価項目

主要評価項目は投与4日目までの解熱効果とした。また、副次評価項目は投与7日目まで、および投与終了・中止時の解熱効果および臨床効果、

表1. 治験参加医療機関一覧(20施設)

医療機関名 · 診療科名

NTT 東日本関東病院 血液内科

東京医科大学病院 血液内科

東京都立墨東病院 内科

日本赤十字社医療センター 血液内科

東邦大学医療センター大森病院 輸血部

名古屋第一赤十字病院 血液内科

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 血液内科

名鉄病院 血液内科

医療法人生長会府中病院 内科

岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科

岡山大学医学部・歯学部附属病院 小児科

総合病院岡山市立市民病院 内科

財団法人倉敷中央病院 血液内科

福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科

医療法人原三信病院 血液内科

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 血液内科部

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 小児科

独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 内科

独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 呼吸器内科

独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 小児科

並びに細菌学的効果とした。なお、解熱効果は各評価時点までに1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を有効、それ以外を無効とした。臨床効果は解熱効果、臨床症状 [全身状態 (PS)等]、好中球数やC反応性タンパク (CRP) および細菌学的検査結果を総合し、以下の4段階で判定した。すなわち、投与開始後3~5日以内に解熱し、さらに2日以上平熱(成人37.0℃以下、小児37.5℃未満)が続き、感染症に伴う臨床症状および検査所見の

改善がみられたものを著効,投与開始後3~5日 以内に解熱傾向がみられ、被験薬投与の継続により7日以内に解熱し、かつ感染症に伴う臨床症状 および検査所見の改善がみられたものを有効、有 害事象により投与を中止されたものや合併症の悪 化、併用薬などの影響が強く、判定が困難なもの を判定不能、これら以外のものを無効とした。ま た、細菌学的効果は投与前の検出菌(推定原因菌) が陰性化した場合(消失)、および臨床症状の改善 とともに病巣が消失して、検体採取が不可能と なった場合(膿消失(推定消失))を有効とし、これ以外(「減少」、「菌交代」および「不変または増加」に分類)を無効とした。なお、各症例についての判定は治験責任医師または治験分担医師が実施した。

5) 薬物動態

投与後の血漿中MEPM(未変化体)濃度を液体 クロマトグラフィー・紫外吸光検出(LC-UV)法 で測定し、得られた実測値について母集団薬物動 態解析(PPK解析)を行った。また、投与開始後 に推定原因菌が分離・同定できた症例および投与 後に出現した起炎性のある菌が分離・同定できた 患者については、MEPMに対する最小発育阻止濃 度(MIC)を微量液体希釈法で測定し、PPK解析 結果より、各症例について投与間隔に占める Time above MICの時間割合(%T>MIC値)を算 出した。

6) 安全性評価項目

投与開始時から事後観察時までの治験期間中の 有害事象発現の有無を調査した。有害事象が認め られた場合には、治験責任医師または治験分担医 師は適切な処置を行った上で、その症状、発現時 期、服薬状況、重篤性、処置、因果関係(関連あ り、多分関連あり、関連不明、関連なし)、転帰を 詳細に調査した。また、投与開始前、投与4日目、 投与7日目、終了・中止時に臨床検査を実施し、 検査値の異常変動についても調査した。

II. 結果

1) 対象

成人101例および小児6例のFN症例が本治験に組み入れられ、投与を終了したのは成人56例および小児4例であった。投与中止の主な理由は 医師の判断 [原疾患(症状)が治癒または軽快せ ず、これ以上本剤の効果が期待できない〕による ものであった。なお、有効性は成人100例、小児 6例,薬物動態は成人98例,小児5例,安全性は 成人101例,小児6例について解析を行った。有 効性の解析対象となった成人例の背景は、男性 65.0%. 女性35.0%. 平均年齢は59.0歳. FN発現 から被験薬投与までの平均日数は1.7日、合併症 (基礎疾患)は白血病、リンパ腫が94%を占めた。 最高腋窩体温の平均は38.2℃、被験薬投与開始前 の好中球数は、500/mm³未満の症例が大部分であ り、100/mm³未満の症例が79.0%を占めた。また、 発熱時のリスクを判定するためのMultinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリング10)による合計スコアが20点以下, 状態が悪くなることが予想される造血器疾患や固 形腫瘍では骨髄浸潤のある症例、再発を繰り返す ために2~3レジメン以上の化学療法を実施した 症例、広範囲の放射線照射が施行された症例など を高リスク、それ以外を低リスクとした場合、高 リスク群の割合は79.0%、低リスク群は21.0%で あった。一方、小児例では平均年齢は6.0歳(1~ 14歳), 最高腋窩体温の平均は38.6℃, 被験薬投 与開始前の好中球数はすべての患者が100/mm3 未満であった(表2)。

2) 投与状況

有効性解析対象例におけるMEPMの平均投与期間は、成人6.6±2.9日、小児8.0±5.2日であり、投与日数の範囲はいずれも1~14日間であった。投与量は成人では全例が1回1g、小児では5例が1回40mg/kg、1例が1gであった。被験薬投与開始前に経口抗菌薬または注射用抗菌薬を投与されていた症例が成人32例(32.0%)、小児4例(66.7%)いたが、治験期間中に他の抗菌薬の併用はなかった。

表2. 成人および小児の症例背景

解析項目		成人(N=100)	小児(N=6)
性別	男性	65(65.0%)	3(50.0%)
	女性	35(35.0%)	3(50.0%)
年齢 (歳)	平均値(±SD)	59.0(12.8)	6.0(4.8)
年齢分類	16 歳未満	0	6(100.0%)
	16 歳以上 65 歳未満	62(62.0%)	0
	65 歳以上 75 歳未満	31(31.0%)	0
	75 歳以上	7(7.0%)	0
体重(kg)	平均値(±SD)	57.27(11.16)*	23.13(20.00)
FN 発現からの日数(日)	平均値(±SD)	1.7(1.6)	3.0(2.5)
合併症(基礎疾患)の有無	なし	0	0
	あり	100(100.0%)	6(100.0%)
	白血病	55(55.0%)	5(83.3%)
	リンパ腫	39(39.0%)	0
	骨髓異形成症候群	4(4.0%)	0
	その他	3(3.0%)	1(16.7%)
基礎疾患の治療内容	初回導入療法	22(22.0%)	2(33.3%)
	地固め療法	35(35.0%)	1(16.7%)
	維持強化療法	4(4.0%)	2(33.3%)
	再発時治療	20(20.0%)	1(16.7%)
	自家移植	3(3.0%)	0
	その他	16(16.0%)	0
合併症(基礎疾患以外)の有無	なし	6(6.0%)	0
	あり	94(94.0%)	6(100.0%)
リスク群	高リスク群	79(79.0%)	5(83.3%)
	低リスク群	21(21.0%)	1(16.7%)
最高体温 (℃)	平均値(±SD)	38.22(0.47)	38.63(0.84)
好中球数(/mm³)	平均値(±SD)	89.21(178.53)	24.91(38.79)
好中球数分類(/mm³)	100 未満	79(79.0%)	6(100.0%)
	100 以上 500 未満	17(17.0%)	0
	500 以上 1000 未満	4(4.0%)	0
	1000以上	0	0
CRP (mg/dL)	平均値(±SD)	4.396(5.212)	3.892(4.081)
クレアチニン(mg/dL)	平均値(±SD)	0.727(0.222)	0.300(0.069)

解析項目		成人(N=100)	小児(N=6)
全身状態(PS)	判定不能	0	1(16.7%)
	0	41(41.0%)	2(33.3%)
	1	47(47.0%)	3(50.0%)
	2	9(9.0%)	0
	3	1(1.0%)	0
	4	2(2.0%)	0
抗菌薬による前治療の有無	なし	68(68.0%)	2(33.3%)
	あり	32(32.0%)	4(66.7%)
	経口 β-ラク	タム系薬 1(1.0%)	0
	その他	16(16.0%)	0
	注射 β-ラク	タム系薬 20(20.0%)	4(66.7%)
	その他	4(4.0%)	0
併用薬(併用制限薬)の有無	なし	24(24.0%)	1(16.7%)
	あり	76(76.0%)	5(83.3%)
併用薬(オキシカム系以外の	なし	20(20.0%)	6(100.0%)
NSAIDs)の有無	あり	80(80.0%)	0
併用薬(NSAIDs 以外)の有無	なし	1(1.0%)	1(16.7%)
	あり	99(99.0%)	5(83.3%)
併用療法の有無	なし	40(40.0%)	4(66.7%)
	あり	60(60.0%)	2(33.3%)
胸部レントゲン検査異常の有無	なし	93(93.0%)	6(100.0%)
	あり	7(7.0%)	0
推定原因菌の有無	なし	91(91.0%)	6(100.0%)
	あり	9(9.0%)	0
血清学的真菌検査	陰性	94(94.0%)	6(100.0%)
	陽性	6(6.0%)	0

^{*} n=99

3) 有効性

(1) 解熱効果

投与4日目まで、投与7日目まで、および終了・中止時の解熱効果は、それぞれ成人では40.0%(40/100例)、42.0%(42/100例) および49.0%(49/100例)、小児では66.7%(4/6例)、50%(3/6例) および50%(3/6例)であった(表3)。ま

た,成人例について,解熱効果を好中球数で層別した結果,投与4日目までの好中球数が100/mm³未満の症例での有効率は38.2% (21/55例)であり,500/mm³以上の症例(29.4~55.6%)と差は認められなかった(表4)。さらに,投与4日目までの解熱効果をリスク群別に層別した結果,高リスク群での有効率は39.2%(31/79例),低リスク群

では42.9% (9/21 例) であり, 両群の有効率に差 は認められなかった (表5)。

(2) 臨床効果

投与7日目および終了・中止時の臨床効果は, それぞれ成人では45.2% (42/93例) および47.3% (44/93例), 小児ではいずれも75.0% (3/4例) の 有効率 (著効および有効の割合) であった (表6)。

(3) 投与3~5日目,投与7日目および投与終了・ 中止時での細菌学的効果

投与開始後に成人例の9例から推定原因菌が分離・同定された。内訳はStaphylococcus epidermidis 3株, Escherichia coli 2株, ならびにコアグラーゼ 陰性 Staphylococcus (CNS), Streptococcus oralis, α 溶血性 Streptococcus および好気性グラム陽性桿菌の各1株であった。細菌学的効果は投与2日目に

表3. 成人および小児における評価時期ごとの解熱効

対象	象 評価時期		評価 解熱効果				95%信	頼区間
刈豕	对 家 計価时期	例数	有効	無効	判定不能	(%)	下限	上限
成人	投与4日目まで	100	40	60	_	40.0	30.3	50.3
	投与7日目まで*	100	42	58	0	42.0	32.2	52.3
	終了・中止時	100	49	51	_	49.0	38.9	59.2
小児	投与4日目まで	6	4	2	_	66.7	22.3	95.7
	投与7日目まで*	6	3	3	0	50.0	11.8	88.2
	終了・中止時	6	3	3	_	50.0	11.8	88.2

^{*} 投与7日目のみ「判定不能」を設定し、評価例数から除外した。

表4. 成人における好中球数別の評価時期ごとの解熱効果

	好中球数	評価		解熱効果		- 有効率 -	95%信	頼区間
評価時期	好中球数 (/mm³)	例数	有効	無効	判定不能	(%)	下限	上限
投与4日目まで	100 未満	55	21	34	_	38.2	25.4	52.3
	100 以上 500 未満	19	9	10	_	47.4	24.4	71.1
	500以上1000未満	9	5	4	_	55.6	21.2	86.3
	1000以上	17	5	12	_	29.4	10.3	56.0
投与7日目まで*	100 未満	43	13	30	0	30.2	17.2	46.1
	100 以上 500 未満	10	5	5	0	50.0	18.7	81.3
	500以上1000未満	15	9	6	0	60.0	32.3	83.7
	1000以上	32	15	17	0	46.9	29.1	65.3
終了・中止時	100 未満	34	9	25	_	26.5	12.9	44.4
	100 以上 500 未満	15	10	5	_	66.7	38.4	88.2
	500以上1000未満	14	11	3	_	78.6	49.2	95.3
	1000以上	37	19	18	_	51.4	34.4	68.1

^{*} 投与7日目のみ「判定不能」を設定し、評価対象から除外した。

表 5	成人における	リスク別の料	5与4月目ま、	での解熱効果
12.	77 (1 - 40 1) 0	/ / \ / /JJ \ /JJ		

リスク群	亚压(米)	解熱	効果	有効率	95%信	言頼区間
リヘク 群	評価例数	有効	無効	(%)	下限	上限
高リスク群	79	31	48	39.2	28.4	50.9
低リスク群	21	9	12	42.9	21.8	66.0

*発熱時のリスクを判定するための Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングによる合計スコアが 20 点以下、又は状態が悪くなることが予想される造血器疾患や固形腫瘍では骨髄浸潤のある症例、再発を繰り返すために 2~3 レジメン以上の化学療法を実施した症例、広範囲の放射線照射が施行された症例を高リスク群とし、それ以外を低リスク群とした。

表6. 成人および小児における評価時期ごとの臨床効果

対象	評価時期	評価		臨月	京効果		著効率(%)	有効率(%)
刈家	計価时期	例数*	著効	有効	無効	判定不能	(95%CI)**	(95%CI)
成人	投与7日目	93	31	11	51	7	33.3	45.2
							(23.9, 43.9)	(34.8, 55.8)
	終了·中止時	93	24	20	49	7	25.8	47.3
							(17.3, 35.9)	(36.9, 57.9)
小児	投与7日目	4	3	0	1	2	75.0	75.0
							(19.4, 99.4)	(19.4, 99.4)
	終了·中止時	4	3	0	1	2	75.0	75.0
							(19.4, 99.4)	(19.4, 99.4)

^{*} 判定不能例を除く、 ** 95%信頼区間(下限,上限)

中止したため、投与回数が少ないことから判定不能と扱った1例を除き、8例について評価され、投与3~5日目の消失率は100%であった。また、投与7日目の評価例数は、投与3~5日目以降6日目までに8例中4例が投与を終了・中止したために4例での評価結果となったが、消失率は100%であった(表7)。

4) 薬物動態

成人98例,小児5例の患者から得られた血漿中 MEPM(未変化体)濃度推移についてPPK解析を 行い,全身クリアランス(CL)および中心コン パートメント分布容積(V1)などの薬物動態学的 パラメータを算出した(図1)。また,投与開始後 に推定原因菌が分離・同定された9例および投与後に起炎性のある菌が分離・同定された1例,の計10例の各PPK解析結果と分離菌のMIC値結果から算出した%T>MIC値は1例を除き90%以上であった(表8)。

5) 安全性

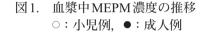
治験期間中の有害事象および副作用の発現割合は、成人ではそれぞれ93.1% (94/101例) 451件および45.5% (46/101例) 73件、小児ではそれぞれ83.3% (5/6例) 24件および66.7% (4/6例) 9件であった。死亡および死亡を除く重篤な有害事象は、成人ではそれぞれ3例および1例に認められたが、いずれも被験薬との関連性は否定された。

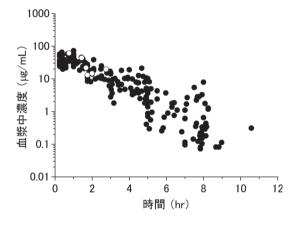
(63.1, 100.0)

		表7. 原	ズ人における	評価時期	月ごとの細口	国字 的効果		
	<u></u>			細菌学	的効果			沙 中 志 (0/)
評価時期	評価 例数*	消失	膿消失 (推定消失)	減少	菌交代	不変/ 増加	判定 不能	- 消失率(%) (95%CI)**
投与3~5日目	8	8	0	0	0	0	0	100.0
投与7日目	4	4	0	0	0	0	0	(63.1, 100.0) 100.0
終了・中止時	8	8	0	0	0	0	1	(39.8, 100.0) 100.0

ラ とことを 部位は 田 ブレ の 畑井 半仏社 田

^{*} 判定不能例を除く、 ** 95%信頼区間(下限,上限)





小児では死亡および死亡を除く重篤な有害事象は 認められなかった。

発現割合が高かった有害事象は、成人では「血 小板減少(29.7%)」,「血中尿酸低下(21.8%)」, 「白血球減少(17.8%)」,「血中乳酸脱水素酵素上 昇(16.8%)」,「下痢(13.9%)」の順であり、癌化 学療法に関連した事象が多かった。小児では「下 痢 | が3例に認められたが、その他はいずれも各 1例であった。また、発現割合が高かった副作用 は、成人では「肝機能障害 (8.9%)」、「アラニン・ アミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇 (7.9%)」, 「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇 (5.0%)」,「下痢 (4.0%)」,「血中尿

酸低下(4.0%)|,「血中アルカリホスファターゼ 上昇(4.0%)」,「発疹(4.0%)」の順であり、小児 では「下痢」が3例に認められたが、その他はい ずれも各1例であった。副作用の重症度は、成人、 小児ともに軽度または中等度であり、重度のもの は認められなかった。

肝機能に関する主な副作用として. 成人では 「肝機能障害 (8.9%)」,「ALT上昇 (7.9%)」,「AST 上昇(5.0%) | および 「肝機能検査値異常(1.0%) | が認められた。小児では、「肝機能障害」および 「ALT上昇」が各1例に認められたが、「AST上昇」 および「肝機能検査値異常」の発現は認められな かった。なお、ALT値およびAST値が100 IU/L以 上500 IU/L未満の異常を示した患者は、成人では それぞれ7例および2例、小児では2例および0例 であったが、いずれの患者も500 IU/Lまで上昇し たものはなかった。

神経系障害に関する有害事象で、「痙攣」および 「意識障害」は成人、小児ともに認められなかっ た。

なお、未知の副作用として、成人では「胸部不 快感」,「血中尿酸低下」,「リンパ球形態異常」, 「血中尿酸上昇」,「眼底検査異常」,「感覚鈍麻」, 小児では「出血性膀胱炎(1例)」が認められたが、 いずれも軽度または中等度であり、無処置または

症例番号	CL (L/hr)	V1 (L)	点滴時間 (hr) *	MIC (μg/mL)	%T>MIC (%)
0101	6.92	14.08	0.71	≤ 0.06	100
0201	12.71	10.57	1.12	≤ 0.06	100
0803	9.24	11.56	1.07	16	30.9
0817	7.80	14.43	1.00	0.25	100
1002	8.62	13.19	1.42	1	100
1005	9.84	12.37	0.96	≤ 0.06	100
1009**	16.95	10.34	1.33	≤ 0.06	95.9
1101	9.46	11.04	0.50	≤ 0.06	100
1103	7.69	13.02	0.50	≤ 0.06	100
1808***	10.16	12.00	1.29	1	90.9

表8. 原因菌が分離された症例における%T>MIC値

CL:全身クリアランス、V1:中心コンパートメント分布容積、MIC:最小発育阻止濃度

対症療法にて回復した。また、これらの副作用に より、被験薬の投与を中止した患者はいなかった (表9)。

III. 考察

日本人のFN症例にMEPM高用量を投与した際の有効性、安全性および薬物動態を検討するために、成人101例および小児6例、計107例のFN症例にMEPMの1回1g(小児の一部患者では40mg/kg)、1日3回、8時間ごとの投与による経験的治療を行った。投与開始後に推定原因菌が分離・同定された9例、投与後に起炎性のある菌が分離・同定された1例の計10例は、いずれも成人例であった。その他の97例(成人91例、小児6例)では原因菌は不明であったが、投与4日目までの解熱効果は成人40.0%(40/100例)、小児66.7%(4/6例)であった。TAMURAら111)は、FN患者にCFPMまたはCFPM+Amikacin(AMK)を投与した際の投与4日目の臨床効果はそれぞれ32.6%および

45.7%であったと報告しているが、本治験結果で も、これとほぼ同様の結果が得られた。また、好 中球数で層別した解熱効果は、投与4日目までの 好中球数が100/mm3未満の群と500/mm3以上の 群で差は認められなかった。好中球数が100/mm³ 未満の群でも、解熱効果が認められたことから、 好中球数の少ない症例でも、MEPM は単剤治療で 有効性が期待できるものと考えられた。REICH ら 12) は、高用量の化学療法後に自家移植を施行し た患者232例を対象に、MEPM (1g×3回) と Piperacillin/Tazobactam (PIPC/TAZ) (4.5g×4回) による多施設共同試験を行い、MEPM群の初期治 療成功率は63.8% (74/116例), PIPC/TAZ群は 49.6% (57/116例) であり、MEPM群の治療成功 率が有意に高かったことを報告している (twosided Fisher's exact test, p=0.034) $\pm t$, PAUL ら¹³⁾ はFN治療に関する33の臨床試験結果をメ タ解析したところ、CAZ、CFPM、Imipenem/ Cilastatin (IPM/CS), MEPM およびPIPC/TAZの 有効性はほぼ同じであることを報告している。こ

^{*} 点滴時間は、原因菌が分離された日の平均点滴時間を使用した。

^{**} 細菌学的効果が判定不能の症例

^{***} 起炎性のある菌が投与後分離された症例

表9. 成人における重症度別の副作用発現例数および発現割合

器官別大分類	重	症度(N=101)	Λ =I
基本語別 (MedDRA/J ver.9.0)	軽度	中等度	重度	- 合計
胃腸障害				7 (6.9%)
下痢	3(3.0%)	1(1.0%)	-	4(4.0%)
腹痛	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
アフタ性口内炎	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
悪心	-	1(1.0%)	-	1(1.0%)
嘔吐	-	1(1.0%)	-	1(1.0%)
全身障害および投与局所様態				2(2.0%)
胸部不快感	1(1.0%)	1(1.0%)	-	2(2.0%)
肝胆道系障害				9(8.9%)
肝機能障害	8(7.9%)	1(1.0%)	-	9(8.9%)
臨床検査				28(27.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇	8(7.9%)	-	-	8(7.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	5(5.0%)	-	-	5(5.0%)
血中尿酸低下	4(4.0%)	-	-	4(4.0%)
血中アルカリホスファターゼ上昇	4(4.0%)	-	-	4(4.0%)
血中ビリルビン上昇	3(3.0%)	-	-	3(3.0%)
血中トリグリセリド上昇	3(3.0%)	-	-	3(3.0%)
リンパ球形態異常	3(3.0%)	-		3(3.0%)
γ · グルタミルトランスフェラーゼ上昇	2(2.0%)	-	-	2(2.0%)
尿中ウロビリン陽性	2(2.0%)	-	-	2(2.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
血中乳酸脱水素酵素上昇	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
血中カリウム低下	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
血中カリウム上昇	1(1.0%)	-		1(1.0%)
血圧低下	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
血中尿酸上昇	-	1(1.0%)		1(1.0%)
眼底検査異常	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
肝機能検査値異常	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
好酸球百分率上昇	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
尿中蛋白陽性	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)

表の	成人におけ	ス重症度別	の副作田登	間 個 粉 お	よび発現割合	(対き)
1X Y.	ル人におり	る 里畑皮 別り	ソヨリト川 光・	5九川奴奴 40~	よし、北北部市	(形)(A)

器官別大分類 基本語別(MedDRA/J ver.9.0)	重症度(N=101)			∧ ÷I
	軽度	中等度	重度	- 合計
筋骨格系および結合組織障害				1(1.0%)
筋力低下	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
神経系障害				2(2.0%)
頭痛	-	1(1.0%)	-	1(1.0%)
感覚鈍麻	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
腎および尿路障害				1(1.0%)
腎機能障害	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1(1.0%)
低酸素症	-	1(1.0%)	-	1(1.0%)
皮膚および皮下組織障害				5(5.0%)
発疹	2(2.0%)	2(2.0%)	-	4(4.0%)
紅斑	1(1.0%)	-	-	1(1.0%)

「-」は該当者なし

れらの海外での比較試験やメタ解析結果から、 MEPMの有効性はCFPMやPIPC/TAZと同等ある いはそれ以上であると考えられる。なお、これら の報告におけるCFPMの投与量は、国内では承認 されていない1日6gであった。

本治験の小児例について、投与4日目までの解熱効果は6例中4例で有効であった。小児における比較試験で、Kutlukら¹⁴⁾は、リンパ腫および固形癌の小児のFNに対して、MEPMの有効率はCFPMよりも優れていることを報告している。本邦では小児FNに対して適応を有する抗菌薬はないことから、MEPMは小児FNに対する初期治療薬(単剤治療薬)として有用であると考えられる。

投与開始後に推定原因菌が分離・同定された9例のうち、8例について細菌学的効果が評価され、消失率は100%であった。近年、抗菌薬の薬物動態/薬力学 (PK/PD) に関する研究が進み、治療効果と耐性菌出現抑制には薬物動態が密接に関連することが明らかとなってきた。一般に、カルバペネム系抗菌薬は時間依存的な殺菌作用を示すこ

とから、治療効果には%T>MIC値が相関するこ とが明らかにされている¹⁵⁾。また、カルバペネム 系抗菌薬は他のβ-ラクタム系抗菌薬にはないグラ ム陰性菌に対する Post-antibiotic effect (PAE) を 有していることから、他のβ-ラクタム系抗菌薬よ りも%T>MIC値の目標値は小さく、増殖抑制作 用は20~30%、最大殺菌作用は40~50%とされ ている ^{16,17)}。本治験において、MIC値が 16 μg/mL を示した S. epidermidis 以外の9株に対する%T> MIC値はいずれも90%以上であり、重症例にお いても必要と考えられる最大殺菌作用の目標値を 大きく上回っていた。なお、MIC値が $16\mu g/mL$ を示したS. epidermidisにおいても、%T>MIC値 が30.9%と、増殖抑制作用の目標値である20~ 30%を超えていたことから、菌消失に本剤が寄与 したものと考えている。今回の治験では分離され なかったが, 近年, 本邦においても, Extendedspectrum β-lactamases (ESBLs) を産生する *E. coli* や Klebsiella pneumoniae が増加傾向にあり 18), ESBLs産生菌によるFNは予後が不良との報告19)

があることを考慮すると、ESBLs 産生菌の分離 頻度が高い施設や地域においては、MEPMをは じめとするカルバペネム系抗菌薬を第一選択薬と して考慮する必要があると考えている。また、分 離頻度が低いものの Bacillus cereus や Bacteroides fragilis group などの嫌気性菌に対して、第3世代 や第4世代セフェム系抗菌薬は抗菌活性が低いこ とにも注意が必要である。

本邦におけるMEPMの1日当たりの最高用量 (本治験実施時での一般感染症に対する承認用量) は従来2gであり、日本人に対してMEPMを1日 3g投与する治験は今回が初めてであった。副作 用は成人および小児の107例中50例(46.7%)に 発現したが、「肝機能障害」、「ALT上昇」、「下痢」、 「AST上昇」等であり、重篤な事象はなかった。カ ルバペネム系抗菌薬で問題となる神経系障害の有 害事象について、痙攣および意識障害ともに認め られなかった。臨床検査値の変動について、ALT 値またはAST値が100IU/L以上を示した患者が 散見されたが、500 IU/Lまで上昇した患者はいな かった。本剤の一般感染症を対象とした初回承認 時までの臨床試験における合計の副作用は臨床症 状で1.8% (47/2683例), 臨床検査値異常変動で 14.9% (399/2683例) であり、主なものは「ALT 上昇」および「AST上昇」であった(メロペン® 添付文書より)。これらのことから、FN患者に1 日3gを投与した場合では、従来の投与量よりも 副作用の発現割合が上昇する可能性が示唆された が、いずれも軽度または中等度であり、従来から 知られている副作用がほとんどであったことか ら、忍容性に大きな問題はないと考えられた。

FN症例からはグラム陽性菌、グラム陰性桿菌や真菌などが分離されるが、レンサ球菌属やP. aeruginosaが多いことが報告されている $^{20)}$ 。金子ら $^{21)}$ は、2007年から2008年に血液培養ボトルおよび他の臨床材料から分離されたP. aeruginosaの薬剤感受性推移について検討し、MEPMの非感

受性率は16.5~22.4%であったことを報告してい る。また、2005年以降では、P. aeruginosaにおけ るカルバペネム系抗菌薬に対する非感受性率は減 少傾向にあるものの、CFPMでは非感受性率は 2005年株の16.5%から2008年株の26.9%に上昇 したことを報告している。しかし、今後は種々の 菌種において耐性化は進むことが懸念されるた め、PK/PD理論を考慮した抗菌薬使用が、耐性化 抑制の観点からも重要であると考えられる。三鴨 ら²²⁾は、モンテカルロシミュレーション解析によ るMEPMの最適投与方法の検討を行った結果,2 回投与よりも3回投与の必要性を報告している。 これらを総合すると、本治験で実施したMEPM の1回1g, 1日3回, 8時間ごとの投与は, FN症 例に対する経験的治療において単剤投与で有効で あり、安全性にも大きな問題点がなく、忍容性が あることが示された。MEPMは、日本人のFN症 例に対して単剤での初期治療薬として有用である と考えられる。FN患者では、投与開始前に原因菌 が分離・同定されないことが多く、また速やかな 治療開始が必要なため、原因菌不明のままでの経 験的治療が中心となることは止むを得ないと考え られるが、原因菌の分離・同定を積極的に実施 し、感受性測定の成績を基にした抗菌薬の適正使 用に努めるべきである。また、初期治療開始後、 数日しても解熱等の症状改善がみられない場合 は、耐性菌、真菌、原虫またはウイルスによる感 染の可能性を考え, 使用薬剤の変更などを考慮す ることが重要である。

謝辞

ご参加いただいた治験実施医療機関の先生方、 ならびに効果安全性評価委員会の先生方に心より 感謝いたします。

なお,本治験の実施に関しては,特別な利益相 反はない。

引用文献

- VISCOLI, C.; P. BRUZZI, E. CASTAGNOLA, et al.: Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. Eur. J. Cancer 30A: 430~437, 1994
- 9 舟田 久: Febrile neutropenia (好中球減少に伴う発熱)。化学療法の領域 79: 955~961, 2003
- Bodey, G. P.; L. Jadeja & L. Elting: *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch. Intern. Med. 145: 1621~1629, 1985
- 4) 正岡 徹:好中球減少時の発熱について。日本化学療法学会雑誌 51:321~324,2003
- 5) FREIFELD, A. G.; E. J. Bow, K. A. SEPKOWITZ, et al.: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 52: 56~93, 2011
- 6) Feld, R.; M. Paesmans, A. G. Freifeld, et al.: Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia: Updated guidelines of the immunocompromised host society/multinational association for supportive care in cancer; with emphasis on outpatients studies. Clin. Infect. Dis. 35: 1463~1468, 2002
- MASAOKA, T.: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive Summary. Clin. Infect. Dis. 39 (Suppl. 1): S49~S52, 2004
- 8) Tamura, K.: Initial empirical antimicrobial therapy: Duration and subsequent modifications. Clin. Infect. Dis. 39: S59~S64, 2004
- 9) TAMURA, K.; H. MATSUOKA, J. TSUKADA, et al.: Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin+ aminoglycosides: comparative study. Am. J. Hematol. 71: 248~255, 2002
- 10) 田村和夫:発熱性好中球減少症―治療ガイド ライン―。正岡 徹編,発熱性好中球減少症, 医薬ジャーナル社,東京,12~18,2005
- 11) Tamura, K.; K. Imajo, N. Akiyama, *et al.*: Randomized trial of cefepime monotherapy or

- cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin. Infect. Dis. 39: S15~S24, 2004
- 12) Reich, G.; O. A. Cornely, M. Sandherr, et al.: Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, multicentre trial. Br. J. Haematol. 130: 265~ 270, 2005
- 13) Paul, M.; D. Yahav, A. Fraser, *et al.*: Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Antimicrob. Chemother. 57: 176~189, 2006
- 14) Kutluk, T.; O. Kurne, C. Akyüz, *et al.*: Cefepime vs. meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. Pediatr. Blood Cancer 42: 284~286, 2004
- 15) Jaruratanasirikul, S.; S. Sriwiriyajan & J. Punyo: Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 1337~1339, 2005
- 16) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis. 26: 1~12, 1998
- 17) Drusano, G. L.: Prevention of resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin. Infect. Dis. 36 (S-1): S42~S50, 2003
- 18) メロペン特定使用成績調査 (全国感受性) 研究会, 代表世話人 山口惠三: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 64: 53~95, 2011
- 19) Trecarichi, E. M.; M. Tumbarello, T. Spanu, *et al.*: Incidence and clinical impact of extended-spectrum-β-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. J. Infect. 58: 299~307, 2009
- 20) Yoshida, M.; K. Tsubaki, T. Kobayashi, *et al.*: Infectious complications during remission

- induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. Int. J. Hematol. 70: 261~267, 1999
- 21) 金子明子, 貴田美寿々, 伊与田貴子, 他:血 液およびその他の臨床材料から分離された緑
- 膿菌の薬剤感受性推移 (2007~2008年)。日本 化学療法学会雑誌 58:7~13,2010
- 22) 三鴨廣繁, 戸塚恭一: モンテカルロシミュレーション法によるメロペネムの最適な投与方法 の検討。Jpn. J. Antibiotics 58: 159~167, 2005

A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia

Kenji Imajo

Department of Internal Medicine, Okayama Citizens' Hospital

Fumio Kawano

Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

Томоніко Камімига Department of Hematology, Harasanshin Hospital

ATUKO MUGITANI Division of Hematology, Seichoukai Fuchu Hospital

NAOKUNI UIKE Department of Hematology, National Kyushu Cancer Center

Kensuke Usuki Division of Hematology, NTT Kanto Medical Center

Nobu Akiyama
Department of Internal Medicine,
Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

HIROKAZU NAGAI Division of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

> MITSUNE TANIMOTO Hematology and Oncology, Okayama University Hospital

YASUNORI UEDA Department of Haematology/Oncology, Kurashiki Central Hospital

> HIROSHI SAO Department of Hematology, Meitetsu Hospital

YOSHIKAZU ITO
Division of Hematology,
First Department of Internal Medicin,
Tokyo Medical University

Kenshi Suzuki Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center

Koichi Miyamura Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Yoshitaka Morimatsu
Division of Respiratory Medicine,
National Hospital Organization
Kumamoto Medical Center

AKIRA OHARA
Division of Transfusion Medicine,
Toho University Omori Medical Center

KAZUTAKA TAKAKI
Department of Pediatrics,
National Hospital Organization
Kumamoto Medical Center

Kosuke Chayama Department of Pediatrics, Okayama University Hospital

Yoshihisa Nagatoshi Department of Pediatrics, National Kyushu Cancer Center MASAO URABE
Preventive Medicine Center,
NTT Kanto Medical Center

KAZUO TAMURA Division of Medical Oncology, Hematology and Infectious Diseases, Fukuoka University Hospital

Efficacy, safety and pharmacokinetics of meropenem (MEPM) were assessed when 1 g (40 mg/kg for some of the pediatric patients) t.i.d. was administered every 8 hours to 101 adult and 6 pediatric patients with febrile neutropenia (FN) as diagnosed based on the Japanese guideline for FN treatment.

The efficacy rate evaluated as antifebrile effect up to Day 4 of treatment was 40.0% (40/100) in adult and 66.7% (4/6) in pediatric patients. The antifebrile effect in adult patients was analyzed after stratifying them according to their neutrophil counts up to Day 4. Treatment with MEPM produced an antifebrile effect not only in patients with higher neutrophil counts ($\geq 500/\text{mm}^3$) but also in those with lower counts ($< 100/\text{mm}^3$), and the efficacy rate was comparable between the two groups: 38.2% in the $< 100/\text{mm}^3$ group and 29.4 to 55.6% in the $\geq 500/\text{mm}^3$ group.

The bacteriological efficacy of MEPM evaluated as disappearance rate on Days 3 to 5 and Day 7 was both 100% (8/8 and 4/4, respectively). The time above minimal inhibitory concentration (%T>MIC) in the treatment interval was greater than 90% in 9 out of 10 patients for whom likely causative organism was isolated and identified after MEPM treatment or for whom causative organism emerging after treatment was isolated and identified.

The incidence of adverse events was 93.1% in adult and 83.3% in pediatric patients. There were three deaths and one serious adverse event reported among the adult patients; however, all these cases were assessed as not related to the study medication. The incidence of adverse drug reactions was 45.5% and 66.7%, respectively. All the observed adverse drug reactions were mild or moderate in severity and none of them was severe. Adverse drug reactions which were unknown from the previous MEPM clinical studies and investigation of the results of clinical experience include 'chest discomfort', 'blood uric acid decreased', 'lymphocyte deformation', 'blood uric acid increased', 'abnormal funduscopy', 'hypesthesia' and 'hemorrhagic cystitis'. All these events were mild or moderate in severity and resolved without requiring any action or after providing symptomatic treatment. There was no unknown adverse drug reaction that resulted in treatment discontinuation. No nervous system disorders such as convulsion and impaired consciousness were reported.

The results show that monotherapy of MEPM 1g (or 40 mg/kg for some of the pediatric patients) t.i.d. every 8 hours was effective, and was also safe and well tolerated in adult and pediatric patients with FN. Therefore, MEPM monotherapy is expected to be useful as the initial treatment for Japanese patients with FN.