

メロペン[®] 特定使用成績調査 (一般感染症 2g/日超投与例) の結果

脇坂孝治・谷 俊輔・石橋和士・温井一彦・長尾宗彦
大日本住友製薬株式会社信頼性保証本部ファーマコビジランス部

(2015年7月8日受付)

メロペネム水和物 (MEPM; メロペン[®], 以下本剤と略す。) の一般感染症の重症・難治例に対する1日投与量の上限変更 (2gから3g) が, 2011年3月に承認された。そこで, 使用実態下における一般感染症の重症・難治例に対する1日2gを超える投与 (以下, 2g/日超投与) での適正使用状況の把握とともに, 2g/日超投与時の副作用の内容と発現頻度, 及び2g/日超投与患者におけるメロペンの安全性と有効性に影響を与える要因を検討する目的で, メロペン特定使用成績調査 (一般感染症2g/日超投与例) を2011年8月から2013年6月の期間で実施した。全国87施設より399例の調査票を収集し, 安全性は382例, 有効性は322例で集計, 検討した。

安全性に関して, 副作用発現症例率は19.1% (73/382例) であり, 主な副作用は, 肝機能異常, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 肝障害及び下痢であった。発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) の効能の追加承認のために国内で実施した開発治験やこれまでに実施した特定使用成績調査 (FN) を含む製造販売後調査の成績と同様の傾向であった。また, 患者背景要因別の副作用発現状況で特に問題となる差異は認められなかった。

有効性に関して, 有効率は73.6% (237/322例) であり, 直接比較はできないが初回承認の際に実施したメロペンの一般感染症に対する成人2g/日までの使用成績調査での有効率71.4% (3214/4504例) と同程度であった。また, 患者背景要因別の有効率で特に問題となる差異は認められなかった。

以上より, 使用実態下において, 本剤は, 重症・難治性感染症に対して臨床的に有用な抗菌薬であることが確認できた。

メロペネム水和物 (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^{1,2)}。MEPMは, 国内では1995年6月に承認, 同年9月からメロペン[®]の商標の下で販売されている。また, 海外では現在までに100ヵ国以上で承認, 販

売されている。

一方, 重症・難治性感染症に対しては, 近年 pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた抗菌薬の十分量投与の重要性がクローズアップされ, 本剤においても2010年1月に発熱性好中球減少症 (FN) の効能追加にて1日3g (力価) の投与量が承認されたのに引き続き, 2011

年3月には一般感染症の重症・難治例に対しても「重症・難治性感染症には、1回1g（力価）を上限として、1日3g（力価）まで増量することができる」（小児の最大量も同じ：従来は1日2g（力価）まで）との用法・用量が承認された。この承認により欧米諸国をはじめとする諸外国と同じ用量での使用が可能となった（但しその後2013年12月に、化膿性髄膜炎に対する1日6g（力価）の投与が承認された）。また、JAID/JSC感染症治療ガイドラインには多くの重症・難治性感染症に推奨される治療薬としてMEPMが挙げられているが、本承認によりそれらに記載されている投与量での保険治療が可能となり、ガイドラインとの乖離が解消された。

そこで、使用実態下での一般感染症に対するメロペン1日2gを超える投与の適正使用状況の把握とともに、2g/日超投与時の副作用の内容と発現頻度、及び2g/日超投与患者におけるメロペンの安全性と有効性に影響を与える要因を検討する目的で、目標症例数を300例、調査期間を1年11ヵ月間としてメロペン特定使用成績調査（一般感染症2g/日超投与例）を実施した。

今回、本調査の結果について報告する。なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成16年12月20日付厚生労働省告示第171号）に則り実施した。

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

一般感染症の重症・難治例に対して本剤を新た

に2g/日超投与した症例を対象とした。なお、本調査では調査対象症例が限られることが予想されたため、2011年3月10日（一般感染症に対する用量の上限変更（3g/日）承認日）以降に処方された症例を対象とした。一方で、FNに対して本剤を2g/日超投与した症例は除外した。

3. 調査期間と目標症例数

調査期間は2011年8月から2013年6月、目標症例数は300例と設定して実施した。

4. 調査方法

本剤2g/日超の投与を開始した症例の登録票を契約例数に達するまで連続して登録センターにFAXする、連続調査方式にて行った。契約例数まで登録後、連続症例であることを証明する署名と証明日が記入された連続調査確認書を入手した。登録された症例の調査票は随時入手した。

5. 観察期間

観察期間は、本剤投与開始日から投与終了日までとした。

6. 調査項目

主な調査項目を以下に示す。

①患者背景

生年月日、性別、体重、投与開始時の治療区分、一般感染症の診断名、一般感染症の重症度と病型、合併症、既往歴、アレルギー歴。

②治療状況

本剤の投与状況（1日投与量、1日投与回数、1回あたりの平均点滴時間、投与開始日と終了日）、前治療抗菌薬、併用薬、併用療法。

③安全性と有効性

臨床検査値、細菌学的検査、有害事象、全般改善度。

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、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した事象を調査した。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、副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」(Ver.16.1)に基づき集計、記載した。

8. 有効性の評価

本剤2g/日超の投与前後の細菌学的検査及び臨床検査値の推移等から、主治医が総合的に判断した全般改善度(「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階評価)を調査した。著明改善または改善とされた症例を「有効」、その他の症例を「無効」として扱った。

9. 統計解析

解析にはFisherの正確確率検定及び傾向性(コクラン・アーミテージ)検定、その他必要に応じた手法を用いた。統計値の算出にはSAS(Ver.9.2)を用い、有意水準は両側 $\alpha=0.05$ とした。

結果・考察

1. 患者背景

(1) 症例構成

図1に症例構成を示す。登録症例数は87施設からの399例であり、登録症例全ての調査票を入手した。

399例から、本剤投与量が2g/日以下であった症例、本剤前投与歴のある症例と重複症例の計17例を除いた382例を安全性集計対象症例とした。

安全性集計対象症例から、適応外の一般感染症、FNへの投与例、全般改善度が「判定不能」の症例、感染症以外の疾患への投与例、診断名が複数の症例と一般細菌以外の病原微生物が主体の感

染症の症例を合わせた計60例を除いた322例を有効性集計対象症例とした。有効性除外とした適応外の一般感染症、FNへの投与例の内訳は、腹腔内膿瘍と急性膵炎が各3例、FNとカテーテル感染が各2例、その他感染症は1例ずつ計11例であった。

(2) 本剤の最大1日投与量と点滴時間

図2(A)に安全性集計対象症例382例における最大1日投与量別の症例数を、表1に最大1日投与量の平均値、実投与期間と累積投与量の平均値を示す。また、図2(B)にはPK-PDの観点から効果が増大する可能性がある1回あたりの平均点滴時間別の症例数を示す。

最大1日投与量については、1日あたり3g投与された症例が95.0%(363/382例)と殆どを占め、平均値は3.12gであった。3gを超えて投与された症例は18例含まれており、内訳は6gが13例(診断名内訳:化膿性髄膜炎6例、肺炎2例、その他感染症1例ずつ計5例)、4.5gが1例及び4gが4例であった。

1回あたりの平均点滴時間については、0.5時間を超えて1時間以下の症例が78.3%(299/382例)を占めた。1日最大投与量が6gの13例の平均点滴時間は1時間が11例、2時間が2例であり、0.5時間の症例はなかった。

(3) 使用理由(疾患群)

表2に使用理由(疾患群)別の一覧を、初回承認の際に実施した本剤の一般感染症(成人)に対する2g/日までの使用成績調査(大半の症例が1日最大投与量1g以下)での結果と併せて示す。直接比較はできないが、呼吸器感染症が約半数を占める点は両調査で一致した。また、本調査では敗血症の比率が高い傾向があり、使用成績調査実施時には未承認であった化膿性髄膜炎が15例含まれていた。この結果は、今回の用法・用量の変更

図1. 症例構成

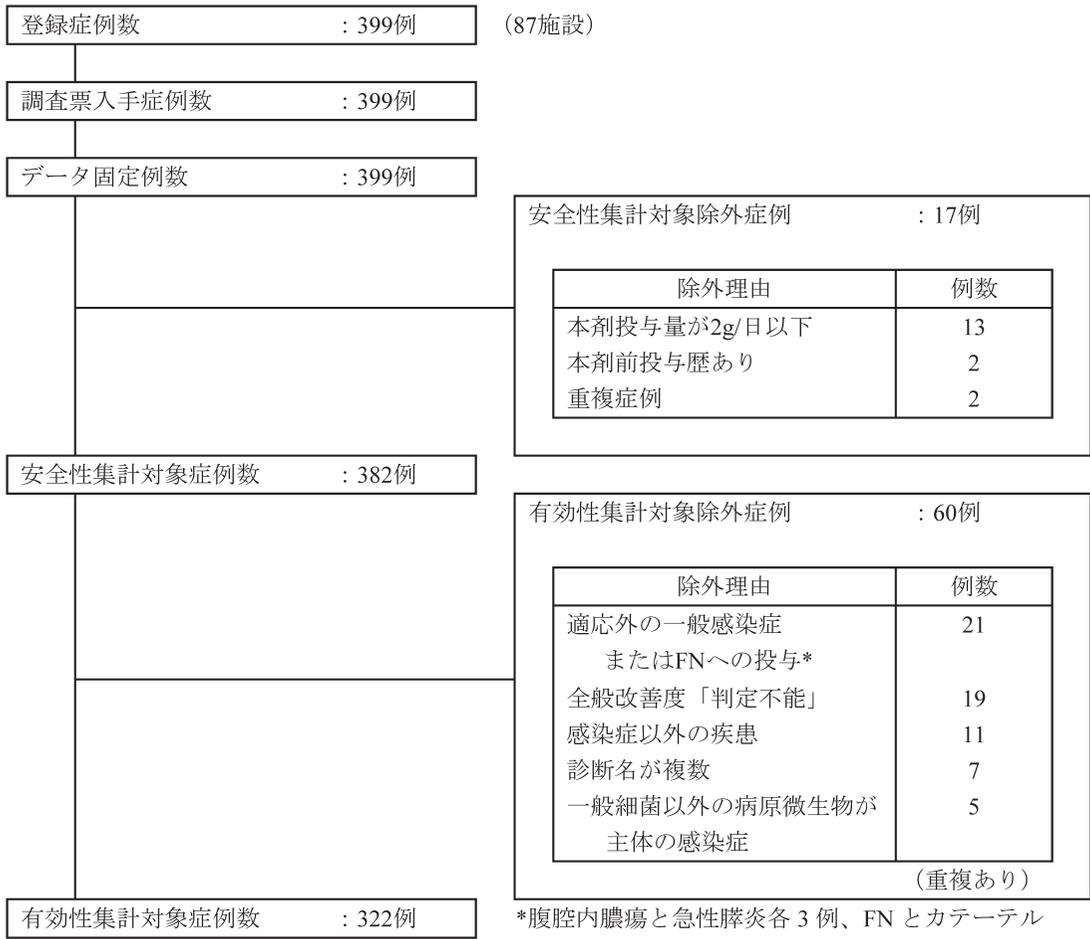


図2. 最大1日投与量 (A) と1回あたりの平均点滴時間 (B) の分布

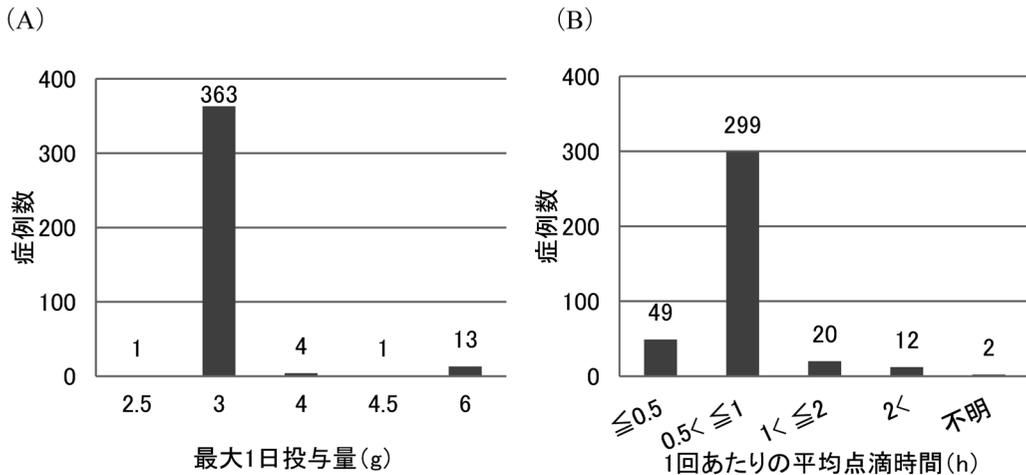


表1. 最大1日投与量, 実投与期間及び累積投与量の平均値

例数	最大1日投与量 (g)	実投与期間 (日)	累積投与量 (g)
382	3.12 (0.56)	11.02 (7.38)	32.9 (30.1)

括弧内はSD

表2. 使用理由 (疾患群) 別の一覧

使用理由	特定使用成績調査 (2g/日超)	使用成績調査
呼吸器感染症	189 (49.5)	2776 (53.0)
敗血症	79 (20.7)	623 (11.9)
肝・胆道系感染症	20 (5.2)	236 (4.5)
腹膜炎	20 (5.2)	160 (3.1)
化膿性髄膜炎*	15 (3.9)	13 (0.2)
尿路感染症	13 (3.4)	562 (10.7)
浅在性化膿性疾患	7 (1.8)	104 (2.0)
外科・整形外科領域感染症	6 (1.6)	243 (4.6)
歯科・口腔外科領域感染症	4 (1.0)	16 (0.3)
婦人科領域感染症	1 (0.3)	24 (0.5)
眼科領域感染症	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鼻科領域感染症	0 (0.0)	7 (0.1)
その他	28 (7.3)	478 (9.1)
合計	382 (100.0)	5242 (100.0)

括弧内は比率 (%)

*使用成績調査実施時には未承認

表3. 推定原因菌の一覧

菌種	株数
<i>E. coli</i>	35 (15.8)
<i>P. aeruginosa</i>	35 (15.8)
<i>S. aureus</i> (MRSA 9株含む)	16 (7.2)
<i>S. pneumoniae</i>	14 (6.3)
<i>K. pneumoniae</i>	13 (5.9)
その他	108 (48.9)
合計	221 (100.0)

括弧内は比率 (%)

MRSA : Methicillin-resistant *S. aureus*

推定原因菌が複数の場合があるため合計は推定原因菌「あり」の症例数と一致しない。

承認前に日本化学療法学会の未承認薬検討委員会高用量メロペネム検討部会にて実施された「メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果」で、MEPMの高用量投与が考えられると回答され

た疾患と同様であった⁴⁾。以上、使用理由の観点から、本剤は治療上必要な疾患群に対して1日2gを超えて使用されていることが示唆された。

表4. 副作用の発現状況の一覧

	国内で実施した FNの開発治験 ^(注)	特定使用成績調査 (2g/日超)
調査施設数	16	86
調査症例数	107	382
副作用の発現症例数	50	73
副作用の発現件数	82	101
副作用の発現症例率(%)	46.7	19.1
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		5 (1.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		3 (0.8)
ブドウ球菌性敗血症		1 (0.3)
口腔カンジダ症		1 (0.3)
血液およびリンパ系障害		1 (0.3)
播種性血管内凝固		1 (0.3)
代謝および栄養障害		1 (0.3)
低カリウム血症		1 (0.3)
神経系障害	2 (1.9)	
頭痛	1 (0.9)	
感覚鈍麻	1 (0.9)	
耳および迷路障害		1 (0.3)
回転性めまい		1 (0.3)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (0.9)	
低酸素症	1 (0.9)	
胃腸障害	10 (9.3)	13 (3.4)
腸炎		1 (0.3)
下痢	7 (6.5)	9 (2.4)
便秘		1 (0.3)
腹痛	1 (0.9)	
悪心	1 (0.9)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.9)	
アフタ性口内炎	1 (0.9)	
口内炎		2 (0.5)
肝胆道系障害	10 (9.3)	28 (7.3)
肝機能異常	10 (9.3)	17 (4.5)
肝障害		11 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (5.6)	2 (0.5)
薬疹		1 (0.3)
紅斑	1 (0.9)	
発疹	5 (4.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	
筋力低下	1 (0.9)	
腎および尿路障害	2 (1.9)	2 (0.5)
出血性膀胱炎	1 (0.9)	
腎機能障害	1 (0.9)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	3 (0.8)
注入部位血栓		1 (0.3)
発熱		2 (0.5)
胸部不快感	2 (1.9)	

表4. (続き)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
	30 (28.0)	23 (6.0)
臨床検査		
血圧低下	1 (0.9)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9)	4 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.7)	1 (0.3)
好中球数減少		1 (0.3)
好酸球百分率増加	1 (0.9)	
リンパ球形態異常	3 (2.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (8.4)	17 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.7)	17 (4.5)
血中ビリルビン増加	3 (2.8)	
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)	
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇		1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.9)	
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (1.9)	
血中トリグリセリド増加	4 (3.7)	
血中尿酸減少	4 (3.7)	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.9)	
眼底検査異常	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	1 (0.9)	
血中カリウム減少	1 (0.9)	
血中カリウム増加	1 (0.9)	1 (0.3)

副作用はSOC (器官別大分類) 及びPT (基本語) で記載、SOC では発現症例数でPT では発現件数で集計
注) : 本承認に対しては、一般感染症を対象とした国内での1日3g投与の臨床試験は実施していないが、発熱性
好中球減少症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (1日3g投与) の結果を併記した (今城健二、他: Jpn. J.
Antibiotics 65:271~287, 2012 より)。

(4) 推定原因菌

安全性集計対象症例382例中、推定原因菌が同定されたのは171例 (44.8%) であった。表3に171例から同定された推定原因菌 (221株) の一覧を示す。10株以上認められた菌種は、*Escherichia coli* と *Pseudomonas aeruginosa* 各35株、*Staphylococcus aureus* 16株 (MRSA 9株含む)、*Streptococcus pneumoniae* 14株及び *Klebsiella pneumoniae* 13株であった。

E. coli と *K. pneumoniae* ではESBL (Extended-spectrum β -lactamase) 産生株、*S. pneumoniae* ではPRSP (Penicillin-resistant *S. pneumoniae*) がいずれもペニシリン系薬やセフェム系薬に対する感受性が低く、ESBL産生株は近年分離頻度が上昇していることが示されている^{2,5)}。*P. aeruginosa* は

多くの抗菌薬でMIC値が高く、PK-PDの観点から高投与量が必要である。なお、*S. aureus* は16株中、本剤に対する感受性が期待できないMRSAが9株含まれていたが、そのうち6株の症例は推定原因菌が複数の混合感染であった。以上、推定原因菌の観点からも、本剤は治療上必要な症例に対して1日2gを超えて使用されていることが示唆された。

2. 安全性

(1) 副作用発現状況

安全性集計対象症例382例での副作用の発現状況を、表4に示す。382例中73例 (101件) に副作用が認められ、副作用発現症例率は19.1%であった。

5件以上認められた主な副作用は、肝機能異常、

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各17件、肝障害11件及び下痢9件であった。これら副作用の発現状況は、FNの効能の追加承認のために国内で実施した開発治験やこれまでに実施した特定使用成績調査 (FN) を含めた製造販売後調査の結果とほぼ同様の傾向であった^{6~8)}。また、重篤な副作用は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ブドウ球菌性敗血症、播種性血管内凝固、腎機能障害、血中アルカリホスファターゼ増加及び好中球数減少が各1件の計6件であり、2件以上認められた副作用はなかった。

なお、安全性集計対象除外症例17例では、3例(4件)に副作用が認められ、内容は肝機能異常2件、高カリウム血症と血中アルカリホスファター

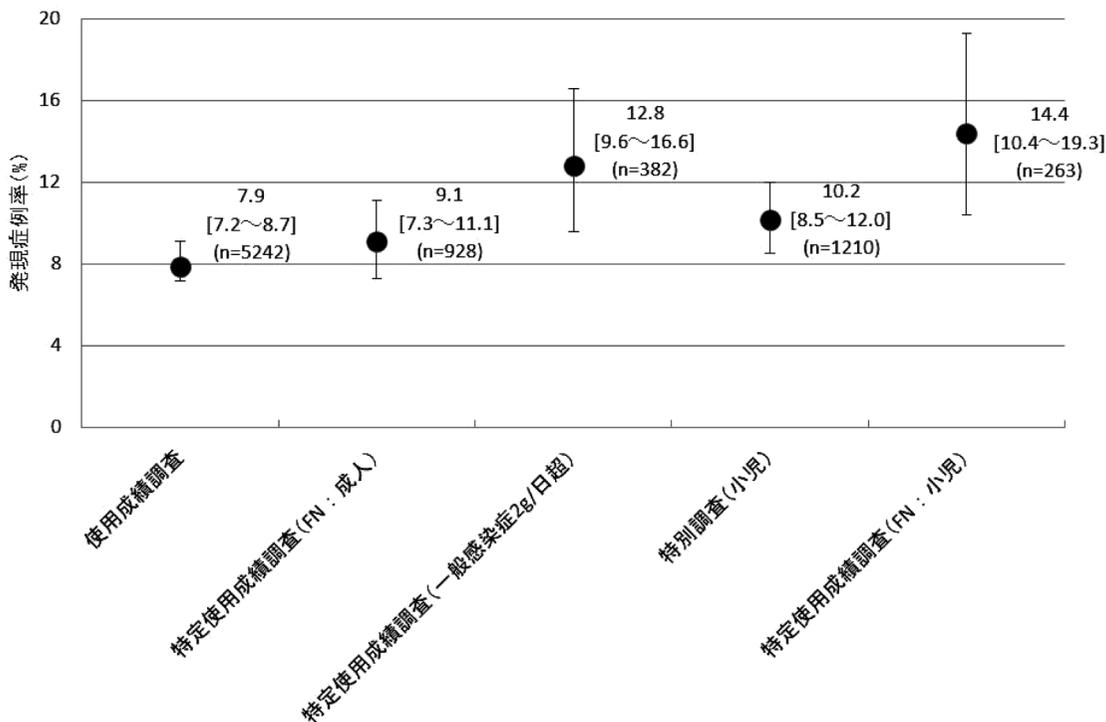
ゼ増加各1件であった。4件のうち3件は重篤ではなかったが、血中アルカリホスファターゼ増加の1件は重篤であった。

(2) 各調査での肝機能異常の発現頻度

本剤投与時に最も多く発現する肝機能異常(定義: SOC(器官別大分類)「臨床検査」の中でHLGT(高位グループ用語)「肝胆道系検査」, またはSOC「肝胆道系障害」)は49例に認められ、発現症例率は12.8%であった。

図3に肝機能異常の発現症例率について、本調査の結果と、「初回承認時に実施した一般感染症(成人)に対する2g/日までの使用成績調査」, 「一般感染症(小児)に対する2g/日までの用法・用量(120mg/kg, 但し2g/日を超えない)の追加承

図3. 各調査での肝機能異常*の発現症例率



*肝機能異常: SOC(器官別大分類)「臨床検査」でHLGT(高位グループ用語)「肝胆道系検査」に繋がる、またはSOC「肝胆道系障害」の副作用

注: グラフ中のバー及び[]内は95%信頼区間、()内は例数

認時に実施した特別調査 (小児)⁷⁾、及び「FNに対する効能の追加承認時 (用法・用量は成人に対して3g/日, 小児に対して120mg/kg, 但し3g/日を超えない) に実施した特定使用成績調査 (FN)」⁸⁾の結果を併せて示す。それぞれ別々の調査であり、直接比較はできないが、成人では、大半の症例が最大1日投与量1g以下であった「使用成績調査」、1日3gが主体であるが2gも含まれていた「特定使用成績調査 (FN)」, 2g以下を含まない「本調査」の順に、すなわち最大1日投与量が多い調査ほど、肝機能異常の発現症例率が高い傾向があった。しかし、1日3gの投与により、肝機能異常の発現症例率が大幅に上昇する傾向は認められなかった。

また、小児でも同様の結果であり、最大1日投与量が60mg/kg以下の症例が半数以上を占める「特別調査 (小児)」の成績と比較し、最大1日投与量が60mg/kgを超える症例が大半を占める「特定使用成績調査 (FN)」の方が、肝機能異常の発現症例率が高い傾向が認められた。

(3) 安全性に影響を及ぼす要因

表5に患者背景要因別の副作用発現症例率を示す。診断名、既往歴の有無及び腎機能障害合併の有無の3項目で有意な差が認められたが、以下の理由から問題となる差異ではないと考えられた。

①診断名

副作用発現症例数が、「呼吸器感染症」群で50例 (26.5% : 50/189例)、「敗血症」群で11例 (13.9% : 11/79例)、「化膿性髄膜炎」群で5例 (33.3% : 5/15例)であったのに対し、「その他」群を除く7つの群での副作用発現症例数は0または1例であり、診断名により副作用発現症例数及び症例率が大きく異なった。診断名別に患者背景や本剤投与状況等の要因ごとの分布の偏りを確認した。診断名と同様の偏りを示した要因は、「酸素吸入の有無」であった。表6に示すとおり、例数の多い「敗血症」

と「呼吸器感染症」で酸素吸入「あり」の比率が高かった。しかし、酸素吸入の有無で副作用発現症例率に差は認められず (表5参照)、その他、特記すべき偏りは見出せなかった。

診断名別の副作用発現状況 (SOC分類別) を表7に示す。副作用発現症例が73例であり、その半数以上の50例が「呼吸器感染症」群でみられたため十分な検討はできないが、「呼吸器感染症」群において若干「臨床検査」が高い (主な副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各13件) 以外は、診断名別で特定の副作用が多く発現する傾向は認められなかった。

以上、診断名別で副作用発現症例率に差がみられた理由は不明であるが、診断名により特徴的な副作用は認められなかった。

②既往歴の有無

既往歴「あり」群は「なし」群と比較して、副作用発現症例率が高かった。既往歴の有無別に患者背景や本剤投与状況等の要因ごとの分布の偏りを確認したが、特記すべき偏りは見出せなかった。

既往歴の有無別での副作用発現状況 (SOC分類別) を表8に示す。既往歴「あり」群は「なし」群と比較して、「感染症および寄生虫症」と「胃腸障害」の副作用発現症例率が高かった。既往歴「あり」群で多く認められた副作用は、「感染症および寄生虫症」ではクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が3件、「胃腸障害」では下痢が8件であった。既往歴「なし」群でのクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と下痢の件数は、それぞれ0件と1件であった。なお、既往歴「あり」群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と下痢が発現した症例の既往歴の内容を確認したが、特定の疾患への偏りは認められなかった。

以上、既往歴「あり」群で副作用発現症例率が高い理由は不明であるが、特定の疾患への偏りは

表5. 患者背景要因別の副作用発現症例率

分類	項目		例数	副作用 発現例数	発現症例 率 (%)	検定
患者背景	性別	男	267	57	21.3	NS p=0.118* ¹
		女	115	16	13.9	
	年齢区分	15歳以上24歳以下	4	1	25.0	NS p=0.197* ²
		25歳以上34歳以下	16	5	31.3	
		35歳以上44歳以下	18	5	27.8	
		45歳以上54歳以下	33	6	18.2	
		55歳以上64歳以下	91	17	18.7	
		65歳以上74歳以下	103	18	17.5	
		75歳以上84歳以下	97	18	18.6	
		85歳以上	20	3	15.0	
	小児	15歳以下	0	0	0.0	/
		16歳以上	382	73	19.1	
	高齢者	64歳以下	162	34	21.0	NS p=0.432* ¹
		65歳以上	220	39	17.7	
	診断名	敗血症	79	11	13.9	p=0.010* ³
		浅在性化膿性疾患	7	1	14.3	
		外科・整形外科領域 感染症	6	0	0.0	
		呼吸器感染症	189	50	26.5	
		尿路感染症	13	1	7.7	
		肝・胆道系感染症	20	0	0.0	
		腹膜炎	20	0	0.0	
		婦人科領域感染症	1	0	0.0	
		化膿性髄膜炎	15	5	33.3	
		歯科・口腔外科領域 感染症	4	0	0.0	
		その他	28	5	17.9	
		投与開始時の治療区分	入院	381	73	
	外来		1	0	0.0	
重症度	中等症	132	22	16.7	NS p=0.492* ¹	
	重症	248	50	20.2		
	その他	2	1	50.0		
病型	急性	350	68	19.4	NS p=0.686* ³	
	慢性	3	0	0.0		
	慢性の急性増悪	24	5	20.8		
	不明	5	0	0.0		
既往歴有無	なし	202	29	14.4	p=0.013* ¹	
	あり	174	43	24.7		
	不明	6	1	16.7		
アレルギー歴有無	なし	327	65	19.9	NS p=0.088* ¹	
	あり	30	2	6.7		
	不明	25	6	24.0		
合併症	合併症有無	なし	51	12	23.5	NS p=0.443* ¹
		あり	331	61	18.4	
	肝機能障害合併有無	なし	319	66	20.7	NS p=0.082* ¹
		あり	63	7	11.1	
	腎機能障害合併有無	なし	339	70	20.6	p=0.038* ¹
		あり	43	3	7.0	

表5. (続き)

分類	項目	例数	副作用 発現例数	発現症例 率 (%)	検定	
本剤投与状況	最大1日投与量*4 (g)	2.5	1	0	0.0	NS p=0.549*2
		3	363	69	19.0	
		4	4	0	0.0	
		4.5	1	1	100.0	
		6	13	3	23.1	
	最大1日投与回数*4 (回)	2	1	0	0.0	NS p=0.066*2
		3	364	73	20.1	
		4	16	0	0.0	
		6	1	0	0.0	
	実投与期間	3日以下	20	1	5.0	NS p=0.083*2
		4日以上7日以下	118	20	16.9	
		8日以上14日以下	160	33	20.6	
		15日以上	84	19	22.6	
	1回あたりの平均点滴時間 (時間)	≤0.5	49	9	18.4	NS p=0.823*2
		0.5< ≤1	299	55	18.4	
		1< ≤2	20	7	35.0	
		2<	12	1	8.3	
		不明	2	1	50.0	
	累積投与量 (g)	<10	23	2	8.7	NS p=0.150*2
		10 ≤ <20	96	16	16.7	
20 ≤ <30		87	17	19.5		
30 ≤ <40		75	17	22.7		
40 ≤ <50		52	8	15.4		
50 ≤ <60		17	3	17.6		
60 ≤ <70		11	6	54.5		
70 ≤ <80		5	1	20.0		
80 ≤ <90		9	1	11.1		
100 ≤		7	2	28.6		
治療状況	前治療抗菌薬有無	なし	153	31	20.3	NS p=0.691*1
		あり	229	42	18.3	
	併用薬有無	なし	21	1	4.8	NS p=0.147*1
		あり	361	72	19.9	
	抗菌薬併用有無	なし	221	37	16.7	NS p=0.188*1
		あり	161	36	22.4	
	ステロイド薬併用有無	なし	273	48	17.6	NS p=0.250*1
		あり	109	25	22.9	
	併用療法有無	なし	132	24	18.2	NS p=0.786*1
		あり	250	49	19.6	
	酸素吸入有無	なし	168	31	18.5	NS p=0.795*1
		あり	214	42	19.6	

NS : 有意差なし

*1 : Fisher の正確確率検定、*2 : 傾向性 (コ克蘭・アーミテージ) 検定、*3 : χ^2 検定、

*4 : 初発副作用発現まで

表6. 診断名別の酸素吸入「あり」の例数と比率

使用理由	例数	酸素吸入 「あり」例数
敗血症	79	54 (68.4)
浅在性化膿性疾患	7	1 (14.3)
外科・整形外科領域感染症	6	1 (16.7)
呼吸器感染症	189	119 (63.0)
尿路感染症	13	4 (30.8)
肝・胆道系感染症	20	5 (25.0)
腹膜炎	20	13 (65.0)
婦人科領域感染症	1	0 (0.0)
化膿性髄膜炎	15	3 (20.0)
歯科・口腔外科領域感染症	4	0 (0.0)
その他	28	14 (50.0)
合計	382	214 (56.0)

括弧内は比率 (%)

表7. 診断名別の副作用発現状況 (SOC分類のみ)

診断名	敗血症	浅在性 化膿性疾患	呼吸器 感染症	尿路 感染症	化膿性 髄膜炎	その他
調査症例数	79	7	189	13	15	28
副作用の発現症例数	11	1	50	1	5	5
副作用の発現症例率 (%)	13.9	14.3	26.5	7.7	33.3	17.9
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)					
感染症および寄生虫症	1 (1.3)		3 (1.6)		1 (6.7)	
血液およびリンパ系障害			1 (0.5)			
代謝および栄養障害				1 (7.7)		
耳および迷路障害					1 (6.7)	
胃腸障害	1 (1.3)		9 (4.8)		1 (6.7)	2 (7.1)
肝胆道系障害	6 (7.6)		19 (10.1)		2 (13.3)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)				1 (6.7)	
腎および尿路障害			1 (0.5)			1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)		2 (1.1)			
臨床検査	2 (2.5)	1 (14.3)	18 (9.5)		1 (6.7)	1 (3.6)

外科・整形外科領域感染症6例、肝・胆道系感染症20例、腹膜炎20例、婦人科領域感染症1例、歯科・口腔外科領域感染症4例では副作用の発現はなかった

認められなかった。

③腎機能障害合併の有無

腎機能障害合併「なし」群は「あり」群と比較して副作用発現症例率が高かったが、理由は不明である。

3. 有効性

(1) 全般改善度 (有効率)

有効性集計対象症例322例での有効率は73.6% (237/322例)であった。直接比較はできないが、初回承認時に実施した一般感染症 (成人) に対す

表8. 既往歴の有無別での副作用発現状況 (SOC分類別のみ)

既往歴有無	無	有	不明
調査症例数	202	174	6
副作用の発現症例数	29	43	1
副作用の発現症例率 (%)	14.4	24.7	16.7
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	4 (2.3)	
血液およびリンパ系障害		1 (0.6)	
代謝および栄養障害	1 (0.5)		
耳および迷路障害	1 (0.5)		
胃腸障害	3 (1.5)	10 (5.7)	
肝胆道系障害	15 (7.4)	13 (7.5)	
皮膚および皮下組織障害		2 (1.1)	
腎および尿路障害		1 (0.6)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	1 (0.6)	
臨床検査	11 (5.4)	12 (6.9)	

る2g/日までの使用成績調査での71.4% (3214/4504例)と同程度であった。初回承認時の使用成績調査では大半の症例の1日最大投与量が「1g以下」であった。重症・難治性感染症に対しても最大1日投与量を3gに増量することで、同じレベルの有効性が得られることが示唆された。

(2) 有効性に影響を及ぼす要因

表9に、患者背景要因別の有効率を示す。有意な差が認められた要因は性別、既往歴の有無、ステロイド薬併用の有無及び酸素吸入の有無の4項目であったが、以下の理由により問題となる差異ではないと考えられた。なお、投与1回あたりの平均点滴時間については有意な差は認められなかった。

①性別

女性は男性と比較して有効率が高かった。性別で患者背景や本剤投与状況等の要因ごとに分布の偏りを確認した。表10に性別の最大1日投与量、体重、体重あたりの投与量の平均値を示す。最大

1日投与量は男女ともほぼ同量であるが、体重は女性の方が軽く、体重あたりの投与量は女性の方が約1.2倍多かった。体重が有効性に影響を及ぼすことはPK-PD理論から示唆されており⁹⁾、有効率に性差が認められる要因の1つとして、体重あたりの投与量の差が考えられた。

②既往歴の有無

既往歴「あり」群は「なし」群と比較して有効率が高かった。既往歴の内容別に有効率を確認したが、表11に示すとおり特定の既往歴での有効例の偏りは認められなかった。

③ステロイド薬併用の有無

ステロイド薬「なし」群は「あり」群と比較して有効率が高かった。より重症な難治例に対して、解熱及び全身状態の改善を期待してステロイド薬が投与されたためと考えられた。

④酸素吸入の有無

酸素吸入「あり」群は「なし」群と比較して有効率が低かった。より重症な難治例に対して酸素吸入が行われたためと考えられた。

表9. 患者背景要因別の有効率

分類	項目	例数	有効例数	有効率 (%)	検定	
患者背景	性別	男	226	157	69.5	p=0.012* ¹
		女	96	80	83.3	
	年齢区分	15歳以上24歳以下	4	3	75.0	NS p=0.205* ²
		25歳以上34歳以下	15	12	80.0	
		35歳以上44歳以下	16	13	81.3	
		45歳以上54歳以下	28	19	67.9	
		55歳以上64歳以下	77	64	83.1	
		65歳以上74歳以下	83	55	66.3	
		75歳以上84歳以下	79	58	73.4	
		85歳以上	20	13	65.0	
	小児	15歳以下	0	0	0.0	/
		16歳以上	322	237	73.6	
	高齢者	64歳以下	140	111	79.3	NS p=0.055* ¹
		65歳以上	182	126	69.2	
	診断名	敗血症	76	52	68.4	NS p=0.207* ³
		浅在性化膿性疾患	7	5	71.4	
		外科・整形外科領域感染症	4	3	75.0	
		呼吸器感染症	164	117	71.3	
		尿路感染症	12	12	100.0	
		肝・胆道系感染症	20	16	80.0	
		腹膜炎	20	16	80.0	
		婦人科領域感染症	1	0	0.0	
		化膿性髄膜炎	14	13	92.9	
		歯科・口腔外科領域感染症	4	3	75.0	
		投与開始時の治療区分	入院	321	237	
	外来		1	0	0.0	
	重症度	中等症	113	87	77.0	NS p=0.355* ¹
重症		207	149	72.0		
その他		2	1	50.0		
病型	急性	296	220	74.3	NS p=0.214* ³	
	慢性	3	1	33.3		
	慢性の急性増悪	21	14	66.7		
	不明	2	2	100.0		
既往歴有無	なし	172	117	68.0	p=0.023* ¹	
	あり	146	116	79.5		
	不明	4	4	100.0		
アレルギー歴有無	なし	276	208	75.4	NS p=0.233* ¹	
	あり	25	16	64.0		
	不明	21	13	61.9		
合併症	合併症有無	なし	42	35	83.3	NS p=0.137* ¹
		あり	280	202	72.1	
	肝機能障害合併有無	なし	267	201	75.3	NS p=0.134* ¹
		あり	55	36	65.5	
	腎機能障害合併有無	なし	286	212	74.1	NS p=0.551* ¹
		あり	36	25	69.4	

表9. (続き)

分類	項目		例数	有効例数	有効率 (%)	検定
本剤投与状況	最大1日投与量 (g)	2.5	1	1	100.0	NS p=0.163* ²
		3	307	223	72.6	
		4	3	3	100.0	
		4.5	1	1	100.0	
		6	10	9	90.0	
	最大1日投与回数 (回)	2	1	1	100.0	NS p=0.080* ²
		3	310	225	72.6	
		4	11	11	100.0	
	実投与期間	3日以下	12	5	41.7	NS p=0.220* ²
		4日以上7日以下	98	74	75.5	
		8日以上14日以下	144	106	73.6	
		15日以上	68	52	76.5	
	1回あたりの平均点滴時間 (時間)	≤0.5	38	31	81.6	NS p=0.436* ²
		0.5< ≤1	255	184	72.2	
		1< ≤2	16	13	81.3	
		2<	12	8	66.7	
		不明	1	1	100.0	
	累積投与量 (g)	<10	13	5	38.5	NS p=0.484* ²
		10 ≤ <20	80	60	75.0	
		20 ≤ <30	80	63	78.8	
30 ≤ <40		63	45	71.4		
40 ≤ <50		43	34	79.1		
50 ≤ <60		13	8	61.5		
60 ≤ <70		11	6	54.5		
70 ≤ <80		5	4	80.0		
80 ≤ <90		8	7	87.5		
100 ≤	6	5	83.3			
治療状況	前治療抗菌薬有無	なし	129	102	79.1	NS p=0.072* ¹
		あり	193	135	69.9	
	併用薬有無	なし	19	13	68.4	NS p=0.597* ¹
		あり	303	224	73.9	
	抗菌薬併用有無	なし	187	141	75.4	NS p=0.442* ¹
		あり	135	96	71.1	
	ステロイド薬併用有無	なし	231	180	77.9	p=0.007* ¹
		あり	91	57	62.6	
	併用療法有無	なし	116	89	76.7	NS p=0.360* ¹
		あり	206	148	71.8	
	酸素吸入有無	なし	147	117	79.6	p=0.031* ¹
		あり	175	120	68.6	
	推定原因菌有無	なし* ⁴	166	115	69.3	NS p=0.077* ¹
		あり	156	122	78.2	

NS : 有意差なし

*1 : Fisher の正確確率検定、*2 : 傾向性 (コ克蘭・アーミテージ) 検定、*3 : χ^2 検定

*4 : 細菌学的検査を未実施の症例と細菌学的検査を実施したが推定原因菌不明の症例の合計

表 10. 性別での最大1日投与量, 体重と体重あたりの投与量

項目	男		女		検定*3
	例数*1	平均値*2	例数*1	平均値*2	
最大1日投与量 (g)	226	3.06 (0.41)	96	3.20 (0.74)	NS p=0.087
体重 (kg)	216	57.0 (11.8)	92	50.2 (12.4)	p<0.001
体重あたり投与量 (mg/kg)	216	56.2 (13.8)	92	68.1 (24.3)	p<0.001

NS: 有意差なし

*1: 男女それぞれ10例、4例が体重不明、*2: 括弧内はSD、*3: 対応のないt検定

表 11. 既往歴の内容 (SOC分類) 別での有効率

既往歴 (SOC分類)	例数	有効例数	有効率 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	45	36	80.0
感染症および寄生虫症	39	29	74.4
胃腸障害	22	19	86.4
神経系障害	16	15	93.8
心臓障害	9	7	77.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	7	87.5
肝胆道系障害	7	6	85.7
傷害、中毒および処置合併症	7	6	85.7
血管障害	7	7	100.0
外科および内科処置	6	6	100.0
その他	28	23	82.1

既往歴が複数の場合があるため合計は既往歴「あり」の症例数と一致しない

以上より、一般感染症の重症・難治例に対するメロペン1日2gを超える投与での特定使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性と有効性について種々検討した結果、特記すべき問題点は認められなかった。本剤は重症・難治性感染症に対して臨床的に有用な抗菌薬であることが確認できた。

謝辞

メロペン特定使用成績調査 (一般感染症2g/日超投与例) にご協力を賜り、貴重な症例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。

利益相反

脇坂孝治, 谷 俊輔, 石橋和士, 温井一彦, 長尾宗彦は大日本住友製薬株式会社の社員である。

文 献

- 1) 鈴木仁士, 金澤勝則: カルバペネム系薬-メロペネムを中心に。感染と抗菌薬 17: 371~391, 2014
- 2) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 他: Mero-penemを含む各種注射用抗菌薬に対する2012年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 67: 73~107, 2014
- 3) JAID/JSC感染症治療ガイド2014。JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会

- 編, ライフサイエンス出版, 東京, 2014
- 4) 三嶋廣繁, 三笠桂一, 岩田 敏, 他: メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果。日本化学療法学会雑誌60: 198~209, 2012
 - 5) 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
 - 6) 今城健二, 河野文夫, 上村智彦, 他: 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III相臨床試験。Jpn. J. Antibiotics 65: 271~287, 2012
 - 7) 脇坂孝治, 谷 俊輔, 田中康晴: メロペン®特別調査(小児)の結果。Jpn. J. Antibiotics 64: 1~18, 2011
 - 8) 脇坂孝治, 谷 俊輔, 石橋和士, 他: メロペン®特定使用成績調査(発熱性好中球減少症)の結果。Jpn. J. Antibiotics 68: 205~224, 2015
 - 9) K. IKAWA, N. MORIKAWA, H. OHGE, *et al.*: Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. J. Infect. Chemother. 16: 25~32, 2010

Results of a post-marketing surveillance of meropenem administered over 2 g/day for serious infectious diseases

KOJI WAKISAKA, SHUNSUKE TANI, KAZUO ISHIBASHI,
KAZUHIKO NUKUI and MUNEHICO NAGAO

Department of Pharmacovigilance, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

The post-marketing surveillance of meropenem (Meropen®) administered over 2 g/day for serious infectious diseases was conducted between August 2011 and June 2013 to evaluate safety and efficacy under actual clinical use. There were 382 and 322 evaluable cases for safety and efficacy respectively, of 399 case cards collected from 87 institutions.

In safety analysis, the incidence of adverse drug reactions (ADRs) associated with use of meropenem (including abnormal laboratory findings) was 19.1% (73/382 cases), and the main ADRs were hepatic function abnormal, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, liver disorder, and diarrhoea, which were similar to these observed in the post-marketing surveillances of meropenem conducted before. In efficacy analysis, the efficacy was 73.6% (237/322 cases), which is as same as 71.4% (3214/4504 cases) of post-marketing surveillance of meropenem conducted after first approval under 2 g/day for infectious diseases.

These results confirmed meropenem (Meropen®) is one of the useful antimicrobial agents for serious infectious diseases.