

〈原 著〉

製造販売後における小児の腹腔内感染症に対する ゾシン[®] 静注用の有用性検討 —特定使用成績調査の結果から—

小山貴彦¹⁾・舟戸祐矢¹⁾・山口康信²⁾・黄 錦鴻³⁾・田尻 賢¹⁾

1) 大鵬薬品工業株式会社薬剤疫学研究部

2) 大鵬薬品工業株式会社データサイエンス部

3) 大鵬薬品工業株式会社ファーマコヴィジランス部

(2019年6月11日受付)

ゾシン[®] 静注用は、2012年9月に腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎を適応症として追加承認され、2012年12月から2016年3月までの期間で本剤の使用実態下での小児の腹腔内感染症における安全性と有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施した。全国32施設において148例が登録され、安全性は148例、有効性は142例について検討した。

副作用は148例中12例（14件）に認められ、発現率は8.1%であった。副作用の内訳は、下痢が6件、肝機能異常及び発疹が2件、眼瞼浮腫、肝障害、発熱、白血球数減少がそれぞれ1件で、このうち肝障害1件が重篤であった。すべての事象は既知の副作用であり、新たな副作用は認められなかった。また、いずれの副作用も回復又は軽快した。

本剤の初回承認時の適応症である敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の小児患者を対象に実施した特定使用成績調査と比較して副作用発現率の上昇や新たに発現した副作用は認められなかった。しかし、本調査においても下痢、肝機能異常、肝障害及び発疹が主な副作用として認められ、小児において本剤の注意すべき副作用であることが再確認された。

有効性評価症例142例における有効率は90.1%であった。疾患別有効率は、腹膜炎で94.0%、腹腔内膿瘍で85.7%、胆管炎で82.4%であった。

本調査における安全性及び有効性の結果は、本剤の初回承認時に敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の小児患者を対象に実施した特定使用成績調査における結果と同様の傾向であった。本調査で得られた結果から、小児の腹腔内感染症に対する安全性及び有効性について臨床上大きな問題は認められず、本剤は、今後も各種の感染症診療ガイドラインにおいて推奨されているエンピリック治療薬として有用であると考えられた。

背景と目的

ゾシン®静注用は広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質であるピペラシリン(PIPC)と、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム(TAZ)を、TAZ:PIPCの力価比1:8の割合で配合した注射用抗生物質である¹⁾。ゾシン®静注用は1992年7月にフランスで初めて承認になり、2017年9月現在、118ヵ国で承認されている。海外における小児の適応症は、欧州連合では腹腔内感染症と発熱性好中球減少症、米国では腹腔内感染症である。国内では、2008年7月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎を適応症として承認され、2012年9月に腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、2015年6月に発熱性好中球減少症、2017年5月には深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の適応症が承認されている。また、ゾシン®静注用は、小児の広範な細菌感染症における治療薬として、国内外の各種の感染症診療ガイドライン、ガイドブック等において、主として中等症以上の感染症に対する治療薬として推奨されている^{2~7)}。

国内において、小児の腹腔内感染症患者を対象とした臨床試験が実施されていないことから、製造販売後において有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考え、本剤の小児の腹腔内感染症患者に対する特定使用成績調査を実施した。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日厚生労働省令171号)を遵守し実施した。

方法

1. 調査対象

本調査では、2012年12月1日から2015年11月30日までの3年間の登録予定期間として、ゾシン®

静注用2.25及び同4.5を投与された腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の小児患者(投与開始時の年齢が15歳未満)を対象とした。目標症例数は75例(2歳未満、2歳以上7歳未満、7歳以上の各年齢層25例ずつ)とし、症例は中央登録方式で契約締結日以降に本剤を投薬するすべての症例について登録するとした。なお、本調査の業務の一部(医療機関への依頼、契約、進捗管理、調査票回収)は大正富山医薬品株式会社に委託して実施した。

2. 調査項目

調査項目は、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患(感染症に関連する疾患)、合併症(感染症に関連しない疾患)、投薬前肝機能障害、投薬前腎機能障害、既往歴等の患者背景、本剤投薬直前(1週間以内)の抗菌薬治療、本剤の投薬経過、終了・中止理由、併用薬剤、併用療法(本剤投与期間中に施行した薬物療法以外の治療)、臨床検査、臨床経過、臨床効果、細菌学的検査及び有害事象等とした。なお、感染症重症度(軽症/中等症/重症)、投薬前肝機能障害又は投薬前腎機能障害の程度(軽度異常/中等度異常/高度異常)及び有害事象の重症度(軽度/中等度/重度)については、分類基準を設けず、調査担当医師の判断に基づき判定された情報として収集した。

3. 集計解析方法

1) 安全性

本剤との因果関係を問わず、本剤投薬中又は投薬終了後に発現した医学的に好ましくない又は意図しない徴候(自他覚症状、臨床検査値の異常変動等)、疾病及び症状等を有害事象としたが、本剤の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象としないこととした。また、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とした。有害事象の用語はICH国際医薬品用語集(MedDRA/J Ver.19.0)を用い、事象名は基本語(PT)を使用した。

2) 有効性

本剤の投薬終了・中止時に、自他覚所見及び臨床検査値の推移より総合的な臨床効果を3段階(有効/無効/判定不能)で調査担当医師が判定した。また、細菌学的効果は、調査票に記入された細菌学的検査より、大鵬薬品工業株式会社が5段階(消失・推定消失/減少又は一部消失/菌交代/存続/判定不能)で判定した。

3) 解析

集計解析はSAS (Windows版 Ver.9.3) を用いた。

結果

1. 調査症例数

2012年12月1日より登録を開始し、7歳以上15歳未満の登録症例数が計画の25例以上となったことから、2013年12月13日を以て7歳以上の症例の登録を終了した。同様に、2014年10月10日を以て2歳以上7歳未満の症例の登録を終了し、さらに、2015年4月30日を以て2歳未満の症例の登録を終了した。2012年12月1日から2015年4月30日までに32施設より148例が登録され、全例の調査票を回収した。

148例を安全性評価症例とし、適応外使用症例3例、臨床効果が判定不能の症例4例(除外理由重複1例)の計6例を除く142例を有効性評価症例とした。

2. 安全性

1) 患者背景

安全性評価症例の患者背景を表1に示した。

安全性評価症例148例のうち、性別の内訳は男児が82例(55.4%)、女児が66例(44.6%)で、年齢は2歳未満が31例(20.9%)、2歳以上7歳未満が43例(29.1%)、7歳以上15歳未満が74例(50.0%)であった。感染症診断名は腹膜炎が84例

(56.8%)、腹腔内膿瘍が43例(29.1%)、胆管炎が18例(12.2%)等であり、胆管炎の患者は認められなかった。また、投薬前肝機能障害を有する症例は27例(18.2%)であり、投薬前腎機能障害を有する症例は3例(2.0%)であった。

2) 投薬状況

投薬状況を表2に示した。

本剤の最大一日投薬量は、225.0mg/kg以上337.5mg/kg未満が74例(50.0%)で最も多く、次いで、337.5mg/kg以上450.0mg/kg未満が62例(41.9%)であった。投薬日数は、6~10日が67例(45.3%)と最も多く、144例(97.3%)が14日以内であった。

3) 副作用発現状況

副作用発現状況を表3に示した。

安全性評価症例148例中12例(14件)に副作用が認められ、副作用発現率は8.1%であった。内訳は、下痢が6例(4.1%)、肝機能異常及び発疹が各2例(1.4%)、眼瞼浮腫、肝障害、発熱、白血球数減少がそれぞれ1例(0.7%)であった。このうち重篤な副作用は肝障害1件(重症度:中等度)であり、1歳児の症例に認められた。なお、いずれも転帰は回復又は軽快であり、添付文書における使用上の注意からも予測できる副作用であった。

4) 患者背景別の副作用発現状況

患者背景別副作用発現例数及び発現率を表4に示した。

性別の副作用発現率は、男児で7.3%(6/82例)、女児で9.1%(6/66例)であった。年齢別では、7歳以上15歳未満で最も高く10.8%(8/74例)、次いで、2歳未満で6.5%(2/31例)、2歳以上7歳未満で4.7%(2/43例)であった。感染症診断名別では、腹膜炎で9.5%(8/84例)、腹腔内膿瘍で7.0%(3/43例)、胆管炎で5.6%(1/18例)であり、その

表1. 患者背景

背景因子	区分	症例数	(%)
全体		148	-
性別	男	82	(55.4)
	女	66	(44.6)
年齢	<2歳	31	(20.9)
	2歳≤ <7歳	43	(29.1)
	7歳≤ <15歳	74	(50.0)
感染症診断名	腹膜炎	84	(56.8)
	腹腔内膿瘍	43	(29.1)
	胆管炎	18	(12.2)
	その他	3	(2.0)
感染症重症度 (医師判断)	軽症	28	(18.9)
	中等症	78	(52.7)
	重症	42	(28.4)
投薬開始前の手術の有無	無	80	(54.1)
	有	67	(45.3)
	不明	1	(0.7)
基礎疾患 (感染症に関連する疾患)	無	73	(49.3)
	有	75	(50.7)
合併症 (感染症に関連しない疾患)	無	113	(76.4)
	有	35	(23.6)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	120	(81.1)
	有	27	(18.2)
	軽度異常	11	(7.4)
	中等度異常	8	(5.4)
	高度異常	8	(5.4)
	不明	1	(0.7)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	145	(98.0)
	有	3	(2.0)
	軽度異常	1	(0.7)
	中等度異常	1	(0.7)
	高度異常	1	(0.7)
既往歴	無	132	(89.2)
	有	15	(10.1)
	不明	1	(0.7)
医薬品副作用歴	無	142	(95.9)
	有	3	(2.0)
	不明	3	(2.0)
アレルギー歴	無	134	(90.5)
	有	10	(6.8)
	不明	4	(2.7)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	78	(52.7)
	有	68	(45.9)
	不明	2	(1.4)
併用薬剤	無	16	(10.8)
	有	132	(89.2)
併用療法	無	74	(50.0)
	有	74	(50.0)

他（虫垂炎，川崎病，細菌性腸炎）では副作用は認められなかった。感染症の重症度別では，軽症で10.7%（3/28例），中等症で9.0%（7/78例），重症で4.8%（2/42例）であった。投薬前肝機能障害の有無別では，有で14.8%（4/27例），無で6.7%（8/120例）であり，肝機能障害の程度別では，軽度異常で27.3%（3/11例），中等度異常で0%（0/8例），高度異常で12.5%（1/8例）であった。投薬前腎機能障害の有無別では，有で0%（0/3例），無

で8.3%（12/145例）であった。

3. 有効性

1) 総合評価

有効性の総合評価を表5に示した。

有効性評価症例142例における有効率は90.1%（128/142例）であった。また，疾患別有効率は，腹膜炎で94.0%（78/83例），腹腔内膿瘍で85.7%（36/42例），胆管炎で82.4%（14/17例）であった。

表2. 投薬状況

項目	区分	症例数	(%)
全体		148	-
最大一日投薬量[mg/kg]	<225.0	11	(7.4)
	225.0 ≤ <337.5	74	(50.0)
	337.5 ≤ <450.0	62	(41.9)
	450.0 ≤	1	(0.7)
総投薬量[g]	<22.5	39	(26.4)
	22.5 ≤ <45.0	45	(30.4)
	45.0 ≤ <67.5	33	(22.3)
	67.5 ≤ <90.0	14	(9.5)
	90.0 ≤	17	(11.5)
総投薬日数[日]	<3	4	(2.7)
	3 ≤ <6	54	(36.5)
	6 ≤ <11	67	(45.3)
	11 ≤ <15	19	(12.8)
	15 ≤	4	(2.7)

2) 患者背景別有効率

患者背景別有効率を表6に示した。

性別では，男児で89.7%（70/78例），女児で90.6%（58/64例）であった。年齢別では，2歳未満で82.8%（24/29例），2歳以上7歳未満で95.2%（40/42例），7歳以上15歳未満で90.1%（64/71例）であった。感染症の重症度別では，軽症で96.4%（27/28例），中等症で91.9%（68/74例），重症で82.5%（33/40例）であった。投薬前肝機能障害の有無別では，有で84.0%（21/25例），無で91.4%（106/116例）で，肝機能障害の程度別では，軽度異常で90.9%（10/11例），中等度異常で87.5%（7/8

表3. 副作用発現状況

副作用等の種類	副作用の 発現症例数 (%)	重症度		転帰	
		軽度	中等度	回復	軽快
眼障害	1 (0.7)				
眼瞼浮腫	1 (0.7)	1		1	
胃腸障害	6 (4.1)				
下痢	6 (4.1)	4	2	4	2
肝胆道系障害	3 (2.0)				
肝機能異常	2 (1.4)	2		2	
肝障害	1 (0.7)		1		1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)				
発疹	2 (1.4)	2		2	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)				
発熱	1 (0.7)	1		1	
臨床検査	1 (0.7)				
白血球数減少	1 (0.7)	1			1

表 4. 患者背景別副作用発現例数及び発現率

背景因子	区分	症例数				副作用 発現率 (%)
		計	(%)	副作用		
				無	有	
全体		148	-	136	12	(8.1)
性別	男	82	(55.4)	76	6	(7.3)
	女	66	(44.6)	60	6	(9.1)
年齢	<2歳	31	(20.9)	29	2	(6.5)
	2歳≤ <7歳	43	(29.1)	41	2	(4.7)
	7歳≤ <15歳	74	(50.0)	66	8	(10.8)
感染症診断名	腹膜炎	84	(56.8)	76	8	(9.5)
	腹腔内膿瘍	43	(29.1)	40	3	(7.0)
	胆管炎	18	(12.2)	17	1	(5.6)
	その他	3	(2.0)	3	0	(0.0)
感染症重症度 (医師判断)	軽症	28	(18.9)	25	3	(10.7)
	中等症	78	(52.7)	71	7	(9.0)
	重症	42	(28.4)	40	2	(4.8)
投薬開始前の手術の有無	無	80	(54.1)	75	5	(6.3)
	有	67	(45.3)	60	7	(10.4)
	不明	1	(0.7)	1	0	(0.0)
基礎疾患 (感染症に関連する疾患)	無	73	(49.3)	67	6	(8.2)
	有	75	(50.7)	69	6	(8.0)
合併症 (感染症に関連しない疾患)	無	113	(76.4)	102	11	(9.7)
	有	35	(23.6)	34	1	(2.9)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	120	(81.1)	112	8	(6.7)
	有	27	(18.2)	23	4	(14.8)
	軽度異常	11	(7.4)	8	3	(27.3)
	中等度異常	8	(5.4)	8	0	(0.0)
	高度異常	8	(5.4)	7	1	(12.5)
	不明	1	(0.7)	1	0	(0.0)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	145	(98.0)	133	12	(8.3)
	有	3	(2.0)	3	0	(0.0)
	軽度異常	1	(0.7)	1	0	(0.0)
	中等度異常	1	(0.7)	1	0	(0.0)
高度異常	1	(0.7)	1	0	(0.0)	
既往歴	無	132	(89.2)	121	11	(8.3)
	有	15	(10.1)	14	1	(6.7)
	不明	1	(0.7)	1	0	(0.0)
医薬品副作用歴	無	142	(95.9)	131	11	(7.7)
	有	3	(2.0)	2	1	(33.3)
	不明	3	(2.0)	3	0	(0.0)
アレルギー歴	無	134	(90.5)	124	10	(7.5)
	有	10	(6.8)	9	1	(10.0)
	不明	4	(2.7)	3	1	(25.0)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	78	(52.7)	74	4	(5.1)
	有	68	(45.9)	60	8	(11.8)
	不明	2	(1.4)	2	0	(0.0)
併用薬剤	無	16	(10.8)	14	2	(12.5)
	有	132	(89.2)	122	10	(7.6)
併用療法	無	74	(50.0)	67	7	(9.5)
	有	74	(50.0)	69	5	(6.8)

表5. 総合評価（疾患別有効率）

対象	症例数	有効 (%)		無効 (%)	
全体	142	128	(90.1)	14	(9.9)
腹膜炎	83	78	(94.0)	5	(6.0)
腹腔内膿瘍	42	36	(85.7)	6	(14.3)
胆管炎	17	14	(82.4)	3	(17.6)

例)、高度異常で66.7% (4/6例)であった。投薬前腎機能障害の有無別では、有で33.3% (1/3例)、無で91.4% (127/139例)で、腎機能障害の程度別では、軽度異常で100% (1/1例)、中等度異常及び高度異常でそれぞれ0% (0/1例)であった。

3) 原因菌別細菌学的効果

有効性評価症例142例のうち、本剤の投薬前後で細菌学的検査が実施され、菌の消長が確認されたのは24例であった。そのうち、消失が認められた症例は23例であり、消失率は95.8%であった。疾患別では、腹膜炎で94.1% (16/17例)、腹腔内膿瘍で100% (7/7例)であった。原因菌別では、*Escherichia coli*は18/18株、*Pseudomonas aeruginosa*は7/7株、*Bacteroides fragilis*は3/3株、*Streptococcus anginosus*, *Enterococcus avium*, *Bacteroides* sp.はそれぞれ2/2株、*Streptococcus* sp., *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus milleri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Peptostreptococcus* sp.はそれぞれ1/1株、*Staphylococcus epidermidis*は0/1株であった。また、ピペラシリン耐性が確認された菌株は*E.coli*の18株中5株であり、100% (5/5株)の消失率であった。

考察

本剤は、2008年に成人及び小児における敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を適応症として承認された。本承認にあたり、小児を対象として、敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎

患者における第III相試験を実施している⁸⁾。しかし、一般的には多くの薬剤で承認時までの治験において小児は除外されているか、小児を対象とした治験が実施されていても症例数が限られていることが多い。本剤においても小児の腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆管炎及び胆管炎の適応追加承認後に安全性と有効性を確認する必要があると考え、特定使用成績調査を実施した。

本調査の安全性評価症例148例のうち、感染症診断名の内訳は腹膜炎84例 (56.8%)、腹腔内膿瘍43例 (29.1%)、胆管炎18例 (12.2%)等であり、本調査では対象疾患の1つであった胆管炎の症例は収集されなかった。

副作用発現率は8.1% (12/148例)であり、本剤の初回承認時の適応症である敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の小児を対象に実施した特定使用成績調査における副作用発現率16.4% (88/537例)⁹⁾と比較して副作用発現率の上昇は認められなかった。副作用の内訳は、下痢が6件、肝機能異常及び発疹が2件、眼瞼浮腫、肝障害、発熱、白血球数減少がそれぞれ1件で、このうち肝障害1件が重篤であった。すべての事象は既知の副作用であり、新たな副作用は認められなかった。また、いずれの副作用も回復又は軽快した。本調査においても主な副作用として下痢、肝機能異常、肝障害及び発疹が認められ、本剤における注意すべき副作用であることが再確認された。

患者背景別の副作用発現率を検討したところ、敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を対象に実施した使用成績調査¹⁰⁾及び特定使用成績調査⁹⁾の結果と同様に、本調査においても肝機能障害を有している症例について有さない症例と比較して副作用発現率が高い傾向が見られており、十分注意する必要があると思われた。また、敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の小児を対象に実施した特定使用成績調査⁹⁾では、2歳未満と2歳

表6. 患者背景別有効率

背景因子	区分	症例数	(%)	臨床効果		有効率 (%)
				有効	無効	
全体		142	-	128	14	(90.1)
性別	男	78	(54.9)	70	8	(89.7)
	女	64	(45.1)	58	6	(90.6)
年齢	<2歳	29	(20.4)	24	5	(82.8)
	2歳≤ <7歳	42	(29.6)	40	2	(95.2)
	7歳≤ <15歳	71	(50.0)	64	7	(90.1)
感染症診断名	腹膜炎	83	(58.5)	78	5	(94.0)
	腹腔内膿瘍	42	(29.6)	36	6	(85.7)
	胆管炎	17	(12.0)	14	3	(82.4)
感染症重症度 (医師判断)	軽症	28	(19.7)	27	1	(96.4)
	中等症	74	(52.1)	68	6	(91.9)
	重症	40	(28.2)	33	7	(82.5)
投薬開始前の手術の有無	無	75	(52.8)	65	10	(86.7)
	有	66	(46.5)	62	4	(93.9)
	不明	1	(0.7)	1	0	(100.0)
基礎疾患 (感染症に関連する疾患)	無	69	(48.6)	63	6	(91.3)
	有	73	(51.4)	65	8	(89.0)
合併症 (感染症に関連しない疾患)	無	108	(76.1)	97	11	(89.8)
	有	34	(23.9)	31	3	(91.2)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	116	(81.7)	106	10	(91.4)
	有	25	(17.6)	21	4	(84.0)
	軽度異常	11	(7.7)	10	1	(90.9)
	中等度異常	8	(5.6)	7	1	(87.5)
	高度異常	6	(4.2)	4	2	(66.7)
	不明	1	(0.7)	1	0	(100.0)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	139	(97.9)	127	12	(91.4)
	有	3	(2.1)	1	2	(33.3)
	軽度異常	1	(0.7)	1	0	(100.0)
	中等度異常	1	(0.7)	0	1	(0.0)
	高度異常	1	(0.7)	0	1	(0.0)
既往歴	無	127	(89.4)	115	12	(90.6)
	有	14	(9.9)	13	1	(92.9)
	不明	1	(0.7)	0	1	(0.0)
医薬品副作用歴	無	136	(95.8)	123	13	(90.4)
	有	3	(2.1)	3	0	(100.0)
	不明	3	(2.1)	2	1	(66.7)
アレルギー歴	無	128	(90.1)	117	11	(91.4)
	有	10	(7.0)	8	2	(80.0)
	不明	4	(2.8)	3	1	(75.0)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	76	(53.5)	70	6	(92.1)
	有	64	(45.1)	56	8	(87.5)
	不明	2	(1.4)	2	0	(100.0)
併用薬剤	無	14	(9.9)	12	2	(85.7)
	有	128	(90.1)	116	12	(90.6)
併用療法	無	69	(48.6)	60	9	(87.0)
	有	73	(51.4)	68	5	(93.2)

以上の小児と比較すると、2歳未満の小児で副作用発現率がやや高い傾向にあったが、本調査においては2歳未満で6.5% (2/31例)、2歳以上7歳未満で4.7% (2/43例)、7歳以上15歳未満で10.8% (8/74例)の副作用発現率であり、同様の傾向は見られなかった。しかし、重篤な肝障害が認められた症例は1歳児であり、2歳未満においては引き続き特に注意する必要があると思われる。

一方、臨床効果について、有効率は90.1% (128/142例)であり、患者背景別で有効性に大きな違いは認められなかった。また、例数は少ないが原因菌別細菌学的効果についても問題は認められなかった。

本調査で得られた結果から、小児の腹腔内感染症に対する安全性及び有効性について臨床上大きな問題は認められず、本剤は、今後も各種の感染症診療ガイドラインにおいて推奨されているエンピリック治療薬として有用であると考えられた。

謝辞

ゾシン®静注用の特定使用成績調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただいた医療機関及び先生方に深謝いたします。

利益相反

著者の小山貴彦、舟戸祐矢、山口康信、黄 錦鴻、田尻 賢は大鵬薬品工業株式会社の社員である。

文献

- 1) 宇治達哉, 橋本好和: β -ラクタマーゼ阻害薬配合抗生物質製剤「注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム」(ゾシン®静注用2.25, ゴシン®静注用4.5)の薬理学的特性および臨床効果。日薬理誌2009; 133: 351–8.
- 2) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: e10–52.
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会編: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017。東京: 協和企画; 2017.
- 4) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, *et al.*: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50: 133–64.
- 5) Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, *et al.*: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2012; 30: 4427–38.
- 6) Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT編: 日本語版 Sanford 感染症治療ガイド2018。東京: ライフサイエンス出版; 2018.
- 7) JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編: JAID/JSC感染症治療ガイド2014。東京: 日本感染症学会, 日本化学療法学会; 2014.
- 8) 砂川慶介, 岩井直一, 尾内一信, 佐藤吉壮: 小児細菌感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤)の第III相試験。日化療会誌2010; 58 (S-1): 88–102.
- 9) 舟戸祐矢, 山口康信, 伊藤国夫: 製造販売後における小児に対するゾシン®静注用の有用性検討—特定使用成績調査の結果から—。Jpn J Antibiot. 2018; 71: 299–309.
- 10) 舟戸祐矢, 山口康信, 伊藤国夫: ゴシン®静注用の使用成績調査結果。Jpn J Antibiot. 2018; 71: 29–43.

Post-marketing surveillance of tazobactam/piperacillin (Zosyn®) for intraperitoneal infection in pediatric patients —From the results of a special drug use-results survey—

Takahiko Koyama¹⁾, Yuya Funato¹⁾, Yasunobu Yamaguchi²⁾,
Jinhong Huang³⁾ and Masaru Tajiri¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Research and Pharmacoepidemiology,
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

²⁾ Department of Data Science, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

³⁾ Department of Pharmacovigilance, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Tazobactam/piperacillin (Zosyn®) was approved for peritonitis, intra-abdominal abscess, cholecystitis, and cholangitis as additional indications in September 2012, and a special drug use-results survey was conducted from December 2012 to March 2016 to investigate the safety and efficacy of Zosyn® in pediatric patients with intraperitoneal infection. A total of 148 patients were enrolled at 32 institutions nationwide, and 148 patients were evaluated for safety and 142 patients for efficacy.

Adverse drug reactions occurred in 12 of the 148 subjects (14 cases), and the incidence was 8.1%. The adverse drug reactions included 6 cases of diarrhea, 2 cases of hepatic function abnormal, 2 cases of rash, and 1 case of each of eyelid edema, liver disorder, pyrexia, and white blood cell count decreased. Of these, 1 case of liver disorder was serious. All of these events are known adverse reactions, and no new adverse reactions were observed. All of the adverse reactions resolved or were resolving.

There was no increase in the incidence of adverse reactions or newly-developed adverse reactions compared to the results of a special drug use-results survey conducted in pediatric patients with sepsis, pneumonia, pyelonephritis, or complicated cystitis, which are the initial indications approved for this drug. However, in this survey, diarrhea, hepatic function abnormal, liver disorder, and rash were also observed as major adverse reactions and were reconfirmed as adverse reactions associated with the use of this drug in pediatric patients that require special attention.

The efficacy rate in the 142 efficacy-evaluable patients was 90.1%. The efficacy rate by disease was 94.0% for peritonitis, 85.7% for intra-abdominal abscess, and 82.4% for cholangitis.

The safety and efficacy results in this survey showed a similar trend to those in the special drug use-results survey conducted in pediatric patients with sepsis, pneumonia, pyelonephritis, or complicated cystitis at the time of the initial approval of this drug. Based on the results obtained in this survey, there were no clinically significant problems in the safety and the efficacy of this drug in pediatric patients with intraperitoneal infection, and this drug was considered useful as a drug for empiric therapy as recommended in clinical practice guidelines for various infectious diseases.