

〈原 著〉

製造販売後における小児の発熱性好中球減少症に対する ゾシン[®]の有用性検討 —特定使用成績調査の結果から—

小山貴彦¹⁾・山口康信²⁾・黄 錦鴻³⁾・坂倉和明⁴⁾

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メディカルサポート部

⁴⁾ 大鵬薬品工業株式会社薬製部

(2020年8月28日受付)

ゾシンは、2015年6月に発熱性好中球減少症を適応症として追加承認され、2015年8月から2018年7月までの期間で本剤の使用実態下での小児の発熱性好中球減少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48施設において142例が登録され、安全性は136例、有効性は117例について検討した。

副作用は136例中23例(30件)に認められ、副作用発現率は16.9%(23/136例)であった。すべての副作用は非重篤であり、2例以上発現した副作用は、下痢が20例、肝機能異常が3例であった。使用上の注意から予測できない副作用として低ナトリウム血症、肛門びらんが各1例認められた。また、転帰不明の下痢の1例を除き、いずれも回復又は軽快した。

本調査の副作用発現状況は、本剤の発熱性好中球減少症の適応症追加承認前に実施した臨床試験における小児患者の結果、及び既承認適応症の小児患者を対象に実施した2つの特定使用成績調査の結果と比較して、大きな違いは認められなかった。

有効性評価症例117例における有効率は88.0%であり、臨床試験及びこれまで実施した特定使用成績調査の結果とほぼ同様であった。

本調査で得られた結果から、小児の発熱性好中球減少症に対する安全性及び有効性について臨床的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ことが確認された。

背景と目的

ゾシン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⁾。ゾシンは1992年7月にフ

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⁾。ゾシンは1992年7月にフ

ランスで初めて承認され、その後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、発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験での小児の症例数が12例と少ないことから、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ったことより、本剤の小児の発熱性好中球減少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、2015年8月から2018年1月までの2年6ヶ月間を登録予定期間として、ゾシン®静注用2.25、同4.5またはゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5を投与された発熱性好中球減少症の小児患者(投与開始時の年齢が15歳未満)を対象とした。なお、発熱性好中球減少症の定義は、発熱性好中球減少症診療ガイドラインに従い、「①好中球数が500/ μ L未満、または1000/ μ L未満で48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温37.5°C以上(口腔内温38°C以上)の

発熱を生じた場合」とした⁸⁾。目標症例数は120例とし、登録方法は中央登録方式で契約期間内に本剤投薬症例を投薬開始翌日までに登録するとした。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、基礎疾患(発熱性好中球減少症発症の原因となった疾患)、合併症(基礎疾患以外の疾患)、既往歴等の患者背景、基礎疾患に対する治療歴、本剤治療前の発熱性好中球減少症に対する抗菌薬治療の有無、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、細菌学的検査、血清学的真菌検査、臨床経過、臨床効果及び有害事象等とした。

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発熱性好中球減少症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.21.1)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、臨床検査値の推移、臨床経過及び細菌学的検査結果等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結果より、大腸

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。また、本調査は目標症例数が120例と限られていることから、多変量ロジスティック回帰モデル等による安全性及び有効性の要因分析は行わなかった。

結果

1. 調査症例数

症例構成を図1に示した。2015年8月から2018年1月までに48施設より142例が登録され、全例の調査票を回収した。

調査票回収症例142例から前治療薬として本剤を使用した症例2例と発熱性好中球減少症の定義に合致しない症例4例を除き、136例を安全性評価症例とした。また、安全性評価症例から臨床効果が判定不能の症例19例を除き、117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。

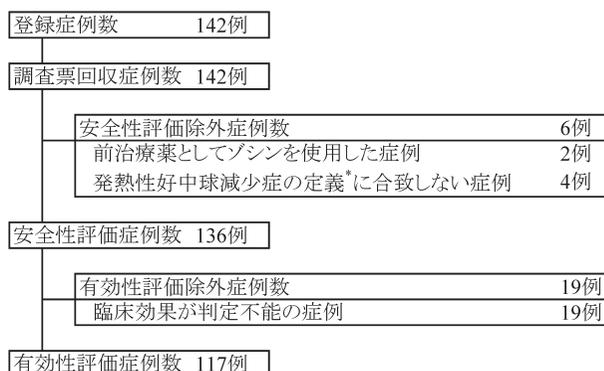
安全性評価症例136例について、性別の内訳は男性が49.3%（67/136例）、女性が50.7%（69/136例）であった。年齢は2歳未満が15.4%（21/136例）、2歳以上7歳未満が43.4%（59/136例）、7歳以上15歳未満が41.2%（56/136例）であった。発熱性好中球減少症の基礎疾患のうち白血病が58.8%（80/136例）と最も多かった。合併症を有する症例は55.1%（75/136例）であり、10例以上の主な合併症は、便秘（11例）、肝機能異常（11例）、薬物性肝障害（10例）であった。併用薬剤が投与された症例は96.3%（131/136例）であった。投薬前肝機能障害を有する症例は30.1%（41/136例）で、軽度異常が23.5%（32/136例）、中等度異常が5.1%（7/136例）、高度異常が1.5%（2/136例）であった。投薬前腎機能障害を有する症例は1.5%（2/136例）でいずれも軽度異常であった。

2) 投薬状況

投薬状況を表2に示した。

初回一日投薬量は、360mg/kg以上450mg/kg未

図1. 症例構成



* 発熱性好中球減少症の定義

①好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満、または $1000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温 37.5°C 以上（口腔内温 38°C 以上）の発熱を生じた場合

表1. 患者背景

背景因子	区分	症例数	(%)
安全性評価症例全体		136	-
性別	男	67	(49.3)
	女	69	(50.7)
年齢	<2歳	21	(15.4)
	2歳 ≤ <7歳	59	(43.4)
	7歳 ≤ <15歳	56	(41.2)
基礎疾患*	白血病	80	(58.8)
	悪性リンパ腫	7	(5.1)
	脳腫瘍	4	(2.9)
	悪性腫瘍(その他)	28	(20.6)
	悪性腫瘍以外の基礎疾患	20	(14.7)
Performance Status (PS)	0	73	(53.7)
	1	47	(34.6)
	2	7	(5.1)
	3	6	(4.4)
	4	3	(2.2)
合併症 (本剤投薬時の基礎疾患以外の疾患)	無	61	(44.9)
	有	75	(55.1)
投薬前肝機能障害(医師判断)	無	95	(69.9)
	有	41	(30.1)
	軽度異常	32	(23.5)
	中等度異常	7	(5.1)
	高度異常	2	(1.5)
投薬前腎機能障害(医師判断)	無	134	(98.5)
	有	2	(1.5)
	軽度異常	2	(1.5)
既往歴	無	121	(89.0)
	有	15	(11.0)
医薬品副作用歴	無	122	(89.7)
	有	14	(10.3)
アレルギー歴	無	122	(89.7)
	有	13	(9.6)
	不明	1	(0.7)
基礎疾患に対する手術歴	無	102	(75.0)
	有	34	(25.0)
基礎疾患に対する抗悪性腫瘍剤治療歴	無	23	(16.9)
	有	113	(83.1)
基礎疾患に対する放射線療法歴	無	130	(95.6)
	有	6	(4.4)
基礎疾患に対する造血幹細胞移植治療歴	無	132	(97.1)
	有	4	(2.9)
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	102	(75.0)
	有	33	(24.3)
	不明	1	(0.7)
併用薬剤	無	5	(3.7)
	有	131	(96.3)
併用療法	無	131	(96.3)
	有	5	(3.7)
投薬前好中球数 [μL]**	<100	82	(60.3)
	100 ≤ <500	31	(22.8)
	500 ≤	12	(8.8)
	不明	11	(8.1)
投薬前最高体温 [$^{\circ}\text{C}$]**	40.0 ≤	6	(4.4)
	39.0 ≤ <40.0	25	(18.4)
	38.0 ≤ <39.0	84	(61.8)
	<38.0	21	(15.4)

* 重複集計有り

** 検査を複数回実施した症例は、本剤投薬開始日当日までの検査値のうち最悪値を採用して集計した

表2. 投薬状況

項目	区分	症例数	(%)
安全性評価症例全体		136	-
初回一日投薬量 [mg/kg]	<90	3	(2.2)
	90 ≤ <180	11	(8.1)
	180 ≤ <270	5	(3.7)
	270 ≤ <360	33	(24.3)
	360 ≤ <450	82	(60.3)
	450 ≤	2	(1.5)
総投薬日数 [日]	<3	1	(0.7)
	3 ≤ <6	24	(17.6)
	6 ≤ <11	78	(57.4)
	11 ≤ <15	20	(14.7)
	15 ≤	13	(9.6)

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 (%)	転帰		
		回復	軽快	不明
代謝および栄養障害	1 (0.7%)			
低カリウム血症	1 (0.7%)	1		
* 低ナトリウム血症	1 (0.7%)	1		
胃腸障害	20 (14.7%)			
腹痛	1 (0.7%)	1		
下痢	20 (14.7%)	18	1	1
メレナ	1 (0.7%)	1		
口内炎	1 (0.7%)	1		
* 肛門びらん	1 (0.7%)	1		
肝胆道系障害	3 (2.2%)			
肝機能異常	3 (2.2%)	2	1	
臨床検査	1 (0.7%)			
血中ビリルビン増加	1 (0.7%)	1		

MedDRA/J version (21.1)

* 使用上の注意から予測できない事象

満が最も多く60.3% (82/136例)であった。また、総投薬日数は、6日以上11日未満が最も多く57.4% (78/136例)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。

副作用は安全性評価症例136例中23例 (30件)に認められ、副作用発現率は16.9% (23/136例)であった。2例以上発現した副作用は下痢が14.7% (20/136例)、肝機能異常が2.2% (3/136例)であった。添付文書における使用上の注意から予測できない副作用として低ナトリウム血症、肛門びらんが各1例認められた。なお、すべての副作用は非重篤であり、転帰不明の下痢の1例を除き、いず

れも回復または軽快であった。また、安全性評価除外症例6例についてはいずれも副作用の発現は認められなかった。本調査における腎障害の報告は無かった。

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。

性別では、男児で16.4% (11/67例)、女児で17.4% (12/69例)であった。年齢別では、2歳未満で19.0% (4/21例)、2歳以上7歳未満で16.9% (10/59例)、7歳以上15歳未満で16.1% (9/56例)であった。基礎疾患別では、白血病で17.5% (14/80例)、悪性リンパ腫で14.3% (1/7例)、脳腫瘍で

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 (%)
		副作用			
		無	有	計	
安全性評価症例全体		113	23	136	(16.9)
性別	男	56	11	67	(16.4)
	女	57	12	69	(17.4)
年齢	<2歳	17	4	21	(19.0)
	2歳 ≤ <7歳	49	10	59	(16.9)
	7歳 ≤ <15歳	47	9	56	(16.1)
基礎疾患	白血病	66	14	80	(17.5)
	悪性リンパ腫	6	1	7	(14.3)
	脳腫瘍	4	0	4	(0.0)
	悪性腫瘍(その他)	24	4	28	(14.3)
	悪性腫瘍以外の基礎疾患	15	5	20	(25.0)
Performance Status (PS)	0	61	12	73	(16.4)
	1	38	9	47	(19.1)
	2	7	0	7	(0.0)
	3	4	2	6	(33.3)
	4	3	0	3	(0.0)
合併症 (本剤投薬時の基礎疾患以外の疾患)	無	56	5	61	(8.2)
	有	57	18	75	(24.0)
投薬前肝機能障害(医師判断)	無	82	13	95	(13.7)
	有	31	10	41	(24.4)
	軽度異常	23	9	32	(28.1)
	中等度異常 高度異常	6 2	1 0	7 2	(14.3) (0.0)
投薬前腎機能障害(医師判断)	無	112	22	134	(16.4)
	有	1	1	2	(50.0)
	軽度異常	1	1	2	(50.0)
既往歴	無	103	18	121	(14.9)
	有	10	5	15	(33.3)
医薬品副作用歴	無	100	22	122	(18.0)
	有	13	1	14	(7.1)
アレルギー歴	無	103	19	122	(15.6)
	有	9	4	13	(30.8)
	不明	1	0	1	(0.0)
基礎疾患に対する手術歴	無	85	17	102	(16.7)
	有	28	6	34	(17.6)
基礎疾患に対する抗悪性腫瘍剤治療歴	無	18	5	23	(21.7)
	有	95	18	113	(15.9)
基礎疾患に対する放射線療法歴	無	107	23	130	(17.7)
	有	6	0	6	(0.0)
基礎疾患に対する造血幹細胞移植治療歴	無	109	23	132	(17.4)
	有	4	0	4	(0.0)
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	87	15	102	(14.7)
	有	26	7	33	(21.2)
	不明	0	1	1	(100.0)
併用薬剤	無	4	1	5	(20.0)
	有	109	22	131	(16.8)
併用療法	無	108	23	131	(17.6)
	有	5	0	5	(0.0)
投薬前好中球数 [μL]	<100	69	13	82	(15.9)
	100 ≤ <500	24	7	31	(22.6)
	500 ≤	10	2	12	(16.7)
	不明	10	1	11	(9.1)
投薬前最高体温 [°C]	40.0 ≤	6	0	6	(0.0)
	39.0 ≤ <40.0	19	6	25	(24.0)
	38.0 ≤ <39.0	71	13	84	(15.5)
	<38.0	17	4	21	(19.0)

0.0% (0/4例), 悪性腫瘍(その他)で14.3% (4/28例), 悪性腫瘍以外の基礎疾患で25.0% (5/20例)であった。合併症の有無別では, 有で24.0% (18/75例), 無で8.2% (5/61例)であった。投薬前肝機能障害の有無別では, 障害有で24.4% (10/41例), 障害無で13.7% (13/95例)であった。

5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は136例中6例(6件)に認められ, 重篤な有害事象発現率は4.4% (6/136例)であった。虫垂炎2例, 敗血症性ショック, 骨髄機能不全, 肝機能異常, C-反応性蛋白増加が各1例認められ, いずれも本剤との因果関係は否定され, 転帰は回復または軽快であった。なお, 安全性評価除外症例6例については1例に重篤な有害事象(肝酵素上昇)の発現が認められたが, 本剤との因果関係は否定され, 転帰は回復であった。

3. 有効性

1) 総合的な臨床効果(患者背景別有効率)

総合的な臨床効果(患者背景別有効率)を表5に示した。

有効性評価症例117例における有効率は, 88.0% (103/117例)であった。

患者背景別有効率について, 性別では, 男性で86.7% (52/60例), 女性で89.5% (51/57例)であった。年齢別では, 2歳未満で93.8% (15/16例), 2歳以上7歳未満で87.8% (43/49例), 7歳以上15歳未満で86.5% (45/52例)であった。基礎疾患別では, 白血病で87.0% (60/69例), 悪性リンパ腫で100.0% (4/4例), 脳腫瘍で75.0% (3/4例), 悪性腫瘍(その他)で92.3% (24/26例), 悪性腫瘍以外の基礎疾患で88.2% (15/17例)であった。合併症の有無別では, 有で85.2% (52/61例), 無で91.1% (51/56例)であった。投薬前肝機能障害の有無別では, 障害有で89.2% (33/37例), 障害無で87.5% (70/80例)であった。

2) 原因菌別細菌学的効果

有効性評価症例117例のうち, 本剤の投薬前後で血液検体による細菌学的検査が実施され, その効果が判定された症例は8例あり, いずれも消失または推定消失であった。

細菌学的効果が判定された8例のうち, 単独感染症例における原因菌として7例7菌種(*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sanguis*, *Granulicatella adiacens*, *nontuberculous mycobacteria*, その他のグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)が検出され, いずれも推定消失であった。また, 複数菌感染症例における原因菌として1例2菌種(*Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*)が検出され, 消失であった。

3) 解熱までの日数

有効性評価症例117例のうち, 本剤投薬開始後の体温が37.5°C未満でかつ投与開始前から0.5°C以上の解熱効果が得られた症例109例における, 解熱までの日数の中央値は4.0日であり, 本剤投薬開始後4日以内に解熱に至った症例は64.2% (70/109例)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⁹⁾。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。本剤においても発熱性好中球減少症を対象とした国内臨床試験での小児の症例数は12例と少ないことから, 発熱性好中球減少症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。

表5. 総合的な臨床効果（患者背景別有効率）

背景因子	区分	症例数			有効率 (%)
		臨床効果			
		有効	無効	計	
有効性評価症例全体		103	14	117	(88.0)
性別	男	52	8	60	(86.7)
	女	51	6	57	(89.5)
年齢	<2歳	15	1	16	(93.8)
	2歳 ≤ <7歳	43	6	49	(87.8)
	7歳 ≤ <15歳	45	7	52	(86.5)
基礎疾患	白血病	60	9	69	(87.0)
	悪性リンパ腫	4	0	4	(100.0)
	脳腫瘍	3	1	4	(75.0)
	悪性腫瘍(その他)	24	2	26	(92.3)
	悪性腫瘍以外の基礎疾患	15	2	17	(88.2)
Performance Status (PS)	0	60	6	66	(90.9)
	1	33	6	39	(84.6)
	2	3	2	5	(60.0)
	3	5	0	5	(100.0)
	4	2	0	2	(100.0)
合併症 (本剤投薬時の基礎疾患以外の疾患)	無	51	5	56	(91.1)
	有	52	9	61	(85.2)
投薬前肝機能障害(医師判断)	無	70	10	80	(87.5)
	有	33	4	37	(89.2)
	軽度異常	27	3	30	(90.0)
	中等度異常 高度異常	5 1	1 0	6 1	(83.3) (100.0)
投薬前腎機能障害(医師判断)	無	102	14	116	(87.9)
	有	1	0	1	(100.0)
	軽度異常	1	0	1	(100.0)
既往歴	無	93	12	105	(88.6)
	有	10	2	12	(83.3)
医薬品副作用歴	無	90	14	104	(86.5)
	有	13	0	13	(100.0)
アレルギー歴	無	91	12	103	(88.3)
	有	11	2	13	(84.6)
	不明	1	0	1	(100.0)
基礎疾患に対する手術歴	無	76	9	85	(89.4)
	有	27	5	32	(84.4)
基礎疾患に対する抗悪性腫瘍剤治療歴	無	16	2	18	(88.9)
	有	87	12	99	(87.9)
基礎疾患に対する放射線療法歴	無	100	12	112	(89.3)
	有	3	2	5	(60.0)
基礎疾患に対する造血幹細胞移植治療歴	無	101	13	114	(88.6)
	有	2	1	3	(66.7)
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	79	11	90	(87.8)
	有	24	3	27	(88.9)
併用薬剤	無	3	0	3	(100.0)
	有	100	14	114	(87.7)
併用療法	無	99	14	113	(87.6)
	有	4	0	4	(100.0)
投薬前好中球数[μ L]	<100	57	12	69	(82.6)
	100 ≤ <500	28	0	28	(100.0)
	500 ≤	11	0	11	(100.0)
	不明	7	2	9	(77.8)
投薬前最高体温[$^{\circ}$ C]	40.0 ≤	3	2	5	(60.0)
	39.0 ≤ <40.0	13	4	17	(76.5)
	38.0 ≤ <39.0	72	6	78	(92.3)
	<38.0	15	2	17	(88.2)

あったことより、特定使用成績調査を実施した。

本調査の副作用発現率は16.9% (23/136例) であった。なお、効能・効果：発熱性好中球減少症の承認時までの臨床試験では41.1% (53/129例) (うち小児16.7% (2/12例))¹⁰⁾、効能・効果：敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の承認後に小児を対象に実施した特定使用成績調査は16.4% (88/537例)¹¹⁾、効能・効果：腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の承認後に小児を対象に実施した特定使用成績調査は8.1% (12/148例)¹²⁾ であり、小児の副作用発現率において以前の結果と大きな差は認められなかった。

主な副作用は、下痢20例、肝機能異常3例であった。また、副作用は全て非重篤であり、転帰不明の下痢の1例を除き、いずれも回復または軽快であった。重篤な有害事象については6例 (6件) 認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復または軽快であった。

患者背景別の副作用発現率を検討したところ、過去に実施した使用成績調査¹³⁾ 及び特定使用成績調査^{11,12)} 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してい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。なお、投薬前腎機能障害を有する症例の割合は1.5% (2/136例) であったため、投薬前腎機能障害の有無別で副作用の発現傾向を評価することはできなかった。

一方、有効性について、総合的な臨床効果における有効率は88.0% (103/117例) であり、患者背景別で大きな違いは認められなかった。なお、効能・効果：発熱性好中球減少症の承認時までの臨床試験における有効率 (投与終了または中止時) は59.8% (61/102例) (うち小児75.0% (6/8例))¹⁰⁾、効能・効果：敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の承認後に小児を対象に実施した特定使用成績調査における有効率は93.0% (426/458

例)¹¹⁾、効能・効果：腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の承認後に小児を対象に実施した特定使用成績調査における有効率は90.1% (128/142例)¹²⁾ であり、小児における有効率は臨床試験及びこれまで実施した特定使用成績調査の結果と大きな差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検討できた全例で消失及び推定消失であった。

本調査で得られた結果から、小児の発熱性好中球減少症に対する本剤の安全性及び有効性は良好であり、新たに注意を喚起する必要がある安全性の問題は認められず、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の有用性が確認された。

謝辞

ゾシン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、山口康信、黄錦鴻、坂倉和明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, ゾシン® 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, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, *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, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, *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) Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, *et al.*: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2082–94.
 - 6) Ibert 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) ID/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) 臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第2版）～がん薬物療法時の感染対策～。東京：南江堂；2017.
 - 9) 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。日治療会誌2010; 58(S-1): 88–102.
 - 10) Tamura K, Akiyama N, Kanda Y, Saito M: Efficacy and safety of tazobactam/piperacillin as an empirical treatment for the patients of adult and child with febrile neutropenia in Japan. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 654–62.
 - 11) 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.
 - 12) 小山貴彦，舟戸祐矢，山口康信，黄 錦鴻，田尻 賢：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—。 *Jpn J Antibiot.* 2019; 72: 209–218.
 - 13) 舟戸祐矢，山口康信，伊藤国夫：ゾシン®静注用の使用成績調査結果。 *Jpn J Antibiot.* 2018; 71: 29–43.
-

Post-marketing surveillance on the usefulness of ZOSYN[®] for the treatment of febrile neutropenia in children: Results of a special drug use-results survey

Takahiko Koyama¹⁾, Yasunobu Yamaguchi²⁾,
Jinhong Huang³⁾ and Kazuaki Sakakura⁴⁾

- 1) Clinical Research & Pharmacoepidemiology Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
- 2) Data Science Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
- 3) Medical Support Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
- 4) Regulatory Affairs Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

In June 2015, febrile neutropenia was approved as an additional indication for tazobactam/piperacillin (ZOSYN[®]). A special drug use-results survey was performed between August 2015 and July 2018 to investigate the clinical safety and efficacy of this drug in children with febrile neutropenia. A total of 142 patients from 48 institutions were enrolled in the study; safety and efficacy assessments were performed on 136 and 117 patients, respectively.

Among the 136 patients, adverse drug reactions (ADRs) were found in 23 patients (30 cases), with an incidence rate of ADRs being 16.9% (23/136 patients). None of the ADRs were serious. ADRs occurring in two or more patients included diarrhea (20 patients) and hepatic function abnormal (three patients). ADRs not expected from the “Precautions” section of the package insert included hyponatremia (one patient) and anal erosion (one patient). With the exception of one case of diarrhea in which the outcome was unclear, all cases recovered or improved.

The occurrence of ADRs did not differ greatly between this study and the previous clinical studies including a pre-approval clinical study of ZOSYN[®] in children with febrile neutropenia; a special drug use-results survey in children after the approval of sepsis, pneumonia, pyelonephritis, and complicated cystitis as indications; and a special drug use-results survey in children after the approval of peritonitis, intra-abdominal abscess, cholecystitis, and cholangitis as indications.

The efficacy assessment showed a response rate of 88.0% in 117 patients, which was consistent with those of previous clinical studies and special drug use-results surveys.

This study revealed no clinically significant problems related to the safety and efficacy of ZOSYN[®] in children with febrile neutropenia, indicating that the drug remains a useful empiric treatment for infectious diseases, as is currently recommended by various guidelines.