

## 〈原 著〉

## 製造販売後における造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する 発熱性好中球減少症に対するゾシン<sup>®</sup>の有用性検討 —特定使用成績調査の結果から—

小山貴彦<sup>1)</sup>・黄 錦鴻<sup>2)</sup>・坂倉和明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 大鵬薬品工業株式会社ファーマコヴィジランス部

<sup>2)</sup> 大鵬薬品工業株式会社メディカルサポート部

<sup>3)</sup> 大鵬薬品工業株式会社信頼性保証本部

(2021年3月18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、2016年2月から2019年2月までの期間で本剤の使用実態下での造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者における安全性及び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101施設において投薬開始時年齢15歳以上の患者は220例が登録され、安全性は201例、有効性は199例について検討した。

副作用は201例中19例(19件)に認められ、副作用発現率は9.5%(19/201例)であった。2例以上発現した副作用は、下痢が4.0%(8例)、血中クレアチニン増加が1.0%(2例)であった。重篤な副作用は肺障害が1例認められ、その他の副作用はいずれも非重篤であった。また、Grade 3の副作用は、高血圧、肺障害、トランスアミンナーゼ上昇の各1例が認められ、その他の副作用はいずれもGrade 2以下であった。使用上の注意から予測できない副作用として高血圧が1例認められた。また、転帰はすべての副作用で回復又は軽快した。

本調査の副作用発現状況において、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の結果、及び既承認適応症を対象に実施した使用成績調査の結果と比較して、造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者に特異的に発現した副作用がなく、新たな安全性懸念は認められなかった。

また、有効性評価症例で臨床効果が評価された185例における有効率は95.7%(177/185例)であり、臨床試験及びこれまで実施した使用成績調査の結果と同様であった。

本調査で得られた安全性及び有効性の結果から、造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者に対して、本剤は、発熱性好中球減少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、 $\beta$ -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<sup>1)</sup>。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。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、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<sup>2~9)</sup>。本剤の発熱性好中球減少症の効能は66ヵ国で承認されており、造血器悪性腫瘍患者における発熱性好中球減少症のほか、それ以外の悪性腫瘍患者における発熱性好中球減少症に対しても有用性が確認された<sup>10~12)</sup>。

発熱性好中球減少症患者を対象として実施した臨床試験において登録された症例の多くが造血器悪性腫瘍の患者であり、造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍患者の症例数は成人3例と限られていた<sup>13)</sup>。そこで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判断し、本剤の造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者におけ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)に準じて実施した。

## 方法

### 1. 調査対象

本調査では、2016年2月から2019年2月までを登録予定期間として、ゾシン<sup>®</sup>静注用2.25,同4.5またはゾシン<sup>®</sup>配合点滴静注用バッグ4.5を投薬された造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者(投薬開始時年齢15歳以上)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/ $\mu$ L未満、または1000/ $\mu$ L未満で48時間以内に500/ $\mu$ 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<sup>4)</sup>。EDC (Electronic Data Capture: 電子的症例データ収集) システムを用い、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こととした。なお、本調査の業務の一部である、医療機関への依頼、契約、進捗管理、データマネジメント及びEDCシステム構築・運用は大正富山医薬品株式会社に、統計解析は富士フィルム富山化学株式会社にそれぞれ委託して実施した。

### 2. 調査項目

調査項目は、原疾患(悪性腫瘍)、併存症(悪性腫瘍以外の疾患)、MASCCスコア<sup>14)</sup>等の患者背景、悪性腫瘍に対する治療歴、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、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。なお、MASCCスコアは、発熱性好中球減少症患者が重症化する危険因子7項目のスコアから、21点を低リスク、20点以下を高リスクとして分類した。

### 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、調査担当医師が本剤との因果関係が否定できないと判断した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。最悪GradeはCTCAE v4.0-JCOGに基づき判定した。重篤は、ICH E2Dガイドラインの「重篤な有害事象または副作用」の基準に従い、①死亡、②生命を脅かすもの、③入院／入院期間の延長、④永続的な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常を来すもの、⑥その他の医学的に重要な状態のいずれかを満たす場合とした。

#### 2) 有効性

総合的な臨床効果は、下記の判定基準に従い、3段階（有効／無効／判定不能）で調査担当医師が判定し、有効率は判定不能を分母より除いて算出した。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、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。また、解熱までの日数は、調査票に記入された体温の推移より、1日最高体温が37.5℃未満で、かつ投薬開始前から0.5℃以上解熱するまでの日数を算出した。

##### 【総合的な臨床効果の判定基準】

有効：投薬開始後3～5日以内に解熱傾向<sup>\*1</sup>がみられ、投薬を継続しながら7日以内に解熱<sup>\*2</sup>した場合で、かつ感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合

無効：上記の有効の基準を認めなかった場合  
判定不能：効果判定が困難な場合

\*1：投薬開始前からの体温低下はみられるが、\*2の条件は満たしていない状態

\*2：1日最高体温が37.5℃未満で、かつ投薬開始前から0.5℃以上解熱

#### 3) 解析

SAS（Windows版Ver.9.2）を用いて、患者背景別副作用発現状況、患者背景別臨床効果、解熱までの日数等の集計解析を実施した。

## 結果

### 1. 調査症例数

症例構成を図1に示した。2016年2月から2019年2月までに101施設より220例が登録され、216例の調査票を回収した。201例を安全性評価症例、199例を有効性評価症例とした。

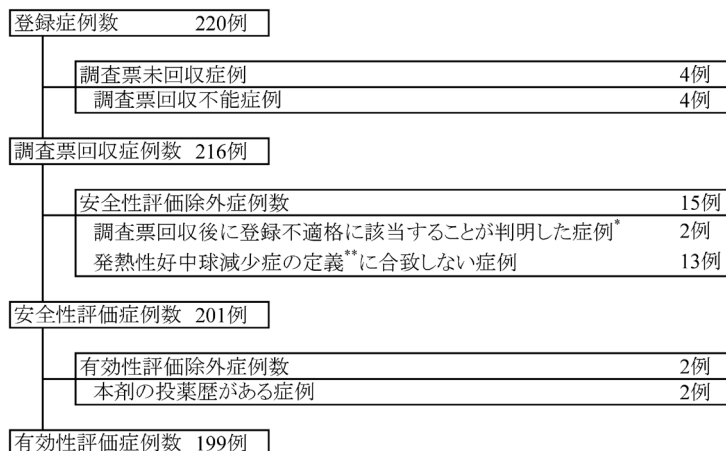
### 2. 安全性

#### 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201例について、原疾患は肺癌が最も多く23.4%（47/201例）、次いで乳癌が18.9%（38/201例）、大腸癌が17.4%（35/201例）、胃癌が16.9%（34/201例）であった。併存症を有する症例は70.6%（142/201例）であり、5例以上の主な併存症は、高血圧14.4%（29/201例）、糖尿病12.4%（25/201例）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）5.0%（10/201例）、不整脈3.0%（6/201例）であった。投薬前肝機能障害を有する症例は19.4%（39/201例）、投薬前腎機能障害を有する症例は14.9%（30/201例）であった。MASCCスコア計算結果は低リスクが62.2%（125/201例）、高リスクが37.8%（76/201例）であった。

図1. 症例構成



\* 本剤投薬症例を投薬開始翌日までに登録する規定としていたが、調査票回収後、投薬開始日が登録日の2日以上前であることが判明した症例

\*\* 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 $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上(口腔内温 $38^{\circ}\text{C}$ 以上)の発熱を生じた場合

## 2) 投薬状況

投薬状況を表2に示した。

なお、他の抗菌薬または抗真菌薬を併用した症例は6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。

安全性評価症例201例中、有害事象は36例(55件)に認められ、そのうち副作用は19例(19件)であり、副作用発現率は9.5%(19/201例)であった。2例以上発現した副作用は下痢が4.0%(8/201例)、血中クレアチニン増加が1.0%(2/201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高血圧が1例認められた。重篤な副作用は肺障害が1例認められ、その他の副作用はいずれも非重篤であった。また、Grade 3の副作用は、高血圧、肺障害、トランスアミナーゼ上昇の各1例が認められ、その他の副作用はいずれもGrade 2以下であった。なお、転帰はすべての副作用で回復または軽快であった。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。

年齢別では、65歳未満で5.3%(4/75例)、65歳以上75歳未満で13.9%(11/79例)、75歳以上85歳未満で8.9%(4/45例)、85歳以上で0/2例であった。投薬前肝機能障害の有無別では、障害有で0%(0/39例)、障害無で11.7%(19/162例)であった。MASCCスコアのリスク別では、高リスクで11.8%(9/76例)、低リスクで8.0%(10/125例)であった。

## 5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は201例中10例(14件)に認められ、重篤な有害事象発現率は5.0%(10/201例)であった。胃癌、骨髄転移、貧血、播種性血管内凝固、意識変容状態、心不全、心室細動、肺障害、誤嚥性肺炎、肺臓炎、腹水、肝機能異常、死亡、

表1. 患者背景

背景因子	区分	症例数	(%)
安全性評価症例全体	—	201	—
性別	男	124	(61.7)
	女	77	(38.3)
年齢	<65歳	75	(37.3)
	65歳 ≤ <75歳	79	(39.3)
	75歳 ≤ <85歳	45	(22.4)
	85歳 ≤	2	(1.0)
原疾患	肺癌	47	(23.4)
	乳癌	38	(18.9)
	大腸癌	35	(17.4)
	胃癌	34	(16.9)
	食道癌	19	(9.5)
	膵臓癌	14	(7.0)
	胆道癌	3	(1.5)
	前立腺癌	3	(1.5)
	頭頸部癌	1	(0.5)
	膀胱癌	1	(0.5)
	卵巣癌	1	(0.5)
	肉腫	1	(0.5)
	その他	4	(2.0)
Performance Status (PS)	0	73	(36.3)
	1	85	(42.3)
	2	27	(13.4)
	3	11	(5.5)
	4	5	(2.5)
併存症 (本剤投薬開始時の悪性腫瘍以外の疾患)	無	59	(29.4)
	有	142	(70.6)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	162	(80.6)
	有	39	(19.4)
	軽度異常	28	(13.9)
	中等度異常	8	(4.0)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	171	(85.1)
	有	30	(14.9)
	軽度異常	18	(9.0)
	中等度異常	8	(4.0)
医薬品副作用歴	無	186	(92.5)
	有	14	(7.0)
	不明	1	(0.5)
アレルギー歴	無	194	(96.5)
	有	5	(2.5)
	不明	2	(1.0)
MASCCスコア計算結果	低リスク	125	(62.2)
	高リスク	76	(37.8)
悪性腫瘍に対する治療 (手術歴)	無	140	(69.7)
	有	61	(30.3)
悪性腫瘍に対する治療 (抗悪性腫瘍剤治療歴)	無	8	(4.0)
	有	193	(96.0)
悪性腫瘍に対する治療 (放射線療法歴)	無	190	(94.5)
	有	11	(5.5)
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	137	(68.2)
	有	63	(31.3)
	不明	1	(0.5)

血小板数減少が各1例認められ、肺障害を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。

### 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

表2. 投薬状況

項目	区分	症例数	(%)
安全性評価症例全体	—	201	—
本剤1日最大投薬量	<13.5g	15	(7.5)
	13.5g	63	(31.3)
	18.0g	123	(61.2)
本剤投薬期間	1日 ≤ ≤4日	39	(19.4)
	5日 ≤ ≤7日	101	(50.2)
	8日 ≤ ≤14日	55	(27.4)
	15日 ≤	6	(3.0)

に示した。

有効性評価症例199例のうち、判定不能を除く185例における有効率は、95.7% (177/185例)であった。

MASCCスコアのリスク別では、高リスクで91.0% (61/67例)、低リスクで98.3% (116/118例)であった。なお、他の抗菌薬または抗真菌薬を併用した症例6例はいずれも有効であった。

#### 2) 細菌学的効果

有効性評価症例199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3例あり、消失・推定消失、減少又は一部消失、菌交代が各1例であった。消失・推定消失の1例は、*Klebsiella pneumoniae*が検出され消失し、総合的な臨床効果は有効で

表3. 副作用発現状況

副作用の種類	発現症例数 (%)	重篤性		最悪Grade**			転帰	
		重篤	非重篤	1	2	3	回復・軽快	未回復
感染症および寄生虫症	2 (1.0%)	0	2	0	2	0	2	0
偽膜性大腸炎 クロストリジウム性大腸炎	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
血管障害	1 (0.5%)	0	1	0	0	1	1	0
*高血圧	1 (0.5%)	0	1	0	0	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1	0	0	0	1	1	0
肺障害	1 (0.5%)	1	0	0	0	1	1	0
胃腸障害	9 (4.5%)	0	9	4	5	0	9	0
下痢 腸炎	8 (4.0%)	0	8	4	4	0	8	0
	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
肝胆道系障害	1 (0.5%)	0	1	1	0	0	1	0
肝機能異常	1 (0.5%)	0	1	1	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
紅斑	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
発熱	1 (0.5%)	0	1	0	1	0	1	0
臨床検査	3 (1.5%)	0	3	1	1	1	3	0
血中クレアチニン増加 トランスアミナーゼ上昇	2 (1.0%)	0	2	1	1	0	2	0
	1 (0.5%)	0	1	0	0	1	1	0

MedDRA/J version (21.1)

\*使用上の注意から予測できない事象

\*\*CTCAE v4.0-JCOGに基づいた判定

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	対象 症例数	副作用発現割合	
			症例数	(%)
安全性評価症例全体	—	201	19	9.5
性別	男	124	13	10.5
	女	77	6	7.8
年齢	<65歳	75	4	5.3
	65歳 ≤ <75歳	79	11	13.9
	75歳 ≤ <85歳	45	4	8.9
	85歳 ≤	2	0	0.0
原疾患	肺癌	47	9	19.1
	乳癌	38	1	2.6
	大腸癌	35	1	2.9
	胃癌	34	4	11.8
	食道癌	19	2	10.5
	膵臓癌	14	1	7.1
	胆道癌	3	1	33.3
	前立腺癌	3	0	0.0
	頭頸部癌	1	0	0.0
	膀胱癌	1	0	0.0
	卵巣癌	1	0	0.0
	肉腫	1	0	0.0
その他	4	0	0.0	
PS	0	73	6	8.2
	1	85	9	10.6
	2	27	1	3.7
	3	11	3	27.3
	4	5	0	0.0
併存症 (本剤投薬開始時の悪性腫瘍以外の疾患)	無	59	3	5.1
	有	142	16	11.3
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	162	19	11.7
	有	39	0	0.0
	軽度異常	28	0	0.0
	中等度異常	8	0	0.0
高度異常	3	0	0.0	
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	171	16	9.4
	有	30	3	10.0
	軽度異常	18	2	11.1
	中等度異常	8	0	0.0
高度異常	4	1	25.0	
医薬品副作用歴	無	186	16	8.6
	有	14	3	21.4
	不明	1	0	0.0
アレルギー歴	無	194	19	9.8
	有	5	0	0.0
	不明	2	0	0.0
MASCCスコア計算結果	低リスク	125	10	8.0
	高リスク	76	9	11.8
悪性腫瘍に対する治療 (手術歴)	無	140	13	9.3
	有	61	6	9.8
悪性腫瘍に対する治療 (抗悪性腫瘍剤治療歴)	無	8	0	0.0
	有	193	19	9.8
悪性腫瘍に対する治療 (放射線療法歴)	無	190	18	9.5
	有	11	1	9.1
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	137	14	10.2
	有	63	5	7.9
	不明	1	0	0.0

表5. 総合的な臨床効果（患者背景別有効率）

背景因子	区分	対象 症例数	臨床効果			有効率 (%) (有効/(有効+無効))
			有効	無効	判定不能	
有効性評価症例全体	—	199	177	8	14	95.7 (177/185)
性別	男	122	110	4	8	96.5 (110/114)
	女	77	67	4	6	94.4 (67/71)
年齢	<65歳	73	68	2	3	97.1 (68/70)
	65歳≤ <75歳	79	68	3	8	95.8 (68/71)
	75歳≤ <85歳	45	39	3	3	92.9 (39/42)
	85歳≤	2	2	0	0	100.0 (2/2)
原疾患	肺癌	47	38	2	7	95.0 (38/40)
	乳癌	38	34	2	2	94.4 (34/36)
	大腸癌	34	31	2	1	93.9 (31/33)
	胃癌	34	31	1	2	96.9 (31/32)
	食道癌	19	18	0	1	100.0 (18/18)
	膵臓癌	13	12	1	0	92.3 (12/13)
	胆道癌	3	3	0	0	100.0 (3/3)
	前立腺癌	3	2	0	1	100.0 (2/2)
	頭頸部癌	1	1	0	0	100.0 (1/1)
	膀胱癌	1	1	0	0	100.0 (1/1)
	卵巣癌	1	1	0	0	100.0 (1/1)
	肉腫	1	1	0	0	100.0 (1/1)
	その他	4	4	0	0	100.0 (4/4)
PS	0	72	66	1	5	98.5 (66/67)
	1	85	77	4	4	95.1 (77/81)
	2	26	22	2	2	91.7 (22/24)
	3	11	10	1	0	90.9 (10/11)
	4	5	2	0	3	100.0 (2/2)
併存症 (本剤投薬開始時の悪性腫瘍以外の疾患)	無	59	59	0	0	100.0 (59/59)
	有	140	118	8	14	93.7 (118/126)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	162	147	5	10	96.7 (147/152)
	有	37	30	3	4	90.9 (30/33)
	軽度異常	27	22	3	2	88.0 (22/25)
	中等度異常	8	6	0	2	100.0 (6/6)
高度異常	2	2	0	0	100.0 (2/2)	
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	170	156	5	9	96.9 (156/161)
	有	29	21	3	5	87.5 (21/24)
	軽度異常	18	13	0	5	100.0 (13/13)
	中等度異常	7	6	1	0	85.7 (6/7)
高度異常	4	2	2	0	50.0 (2/4)	
医薬品副作用歴	無	185	166	6	13	96.5 (166/172)
	有	13	11	1	1	91.7 (11/12)
	不明	1	0	1	0	0.0 (0/1)
アレルギー歴	無	192	171	7	14	96.1 (171/178)
	有	5	5	0	0	100.0 (5/5)
	不明	2	1	1	0	50.0 (1/2)
MASCCスコア計算結果	低リスク	124	116	2	6	98.3 (116/118)
	高リスク	75	61	6	8	91.0 (61/67)
悪性腫瘍に対する治療 (手術歴)	無	138	124	5	9	96.1 (124/129)
	有	61	53	3	5	94.6 (53/56)
悪性腫瘍に対する治療 (抗悪性腫瘍剤治療歴)	無	8	7	0	1	100.0 (7/7)
	有	191	170	8	13	95.5 (170/178)
悪性腫瘍に対する治療 (放射線療法歴)	無	188	167	8	13	95.4 (167/175)
	有	11	10	0	1	100.0 (10/10)
発熱性好中球減少症に対する前治療	無	136	120	7	9	94.5 (120/127)
	有	62	57	1	4	98.3 (57/58)
	不明	1	0	0	1	—



あった。減少又は一部消失の1例は、2菌種 (*Streptococcus constellatus*, *Clostridium tertium*) が検出され、*S. constellatus*は消失、*C. tertium*は存続であり、総合的な臨床効果は無効であった。菌交代の1例は、*Klebsiella oxytoca*が検出され消失したが、菌交代により *Candida albicans*が検出され、総合的な臨床効果は無効であった。なお、本剤の投薬前に血液検体による細菌学的検査が実施された症例は18例あり、このうち16例で総合的な臨床効果が有効であった。

### 3) 解熱までの日数

有効性評価症例199例のうち、本剤投薬開始後の1日最高体温が37.5°C未満でかつ投薬開始前から0.5°C以上の解熱効果が得られた症例182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51.1% (93/182例) であった。

## 考察

本剤は、2015年に適応症として「発熱性好中球減少症」が追加承認されたが、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造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者の症例数が成人3例と限られていたことから、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判断し、本剤の造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者 (投薬開始時年齢15歳以上) に対する特定使用成績調査を実施した。

本調査の副作用発現率は9.5% (19/201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)<sup>13)</sup>、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実施した使用成績調査は7.8% (283/3626例)<sup>15)</sup>、小児の結果ではあるが

発熱性好中球減少症患者を対象に実施した特定使用成績調査は16.9% (23/136例)<sup>16)</sup>であり、以前の結果と比較して本調査において副作用の発現率に大きな差異は認められなかった。

主な副作用は、下痢4.0% (8例)、血中クレアチニン増加1.0% (2例) であった。高血圧の1例を除いてすべての副作用は、添付文書における使用上の注意から予測できる副作用であった。重篤な副作用は肺障害の1例が認められ、その他の副作用はいずれも非重篤であった。また、Grade 3の副作用は、高血圧、肺障害、トランスアミナーゼ上昇の各1例が認められ、その他の副作用はいずれもGrade 2以下であった。なお、すべての副作用において転帰は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10例 (14件) 認められたが、肺障害を除きいずれも本剤との因果関係は否定された。

患者背景別の副作用発現率について、患者背景別で特に大きな差異は認められず、年齢別においても副作用発現率の著明な差はなかった。過去に実施した使用成績調査<sup>15)</sup>及び特定使用成績調査<sup>16)</sup>の結果では、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たが、本調査の結果では肝機能障害を有している症例に副作用の発現は認められなかった。

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95.7% (177/185例)であり、患者背景別では特異的に有効性が異なる傾向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 (投薬終了または中止時) は59.8% (61/102例)<sup>13)</sup>、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実施した使用成績調査における有効率は86.0% (2737/3181例)<sup>15)</sup>、小児の発熱性好中球減少症患者を対象に実施した特定使用成績調査における有効率は88.0% (103/117例)<sup>16)</sup>であ

り、有効率はこれまでの結果と同様であった。また、他の抗菌薬または抗真菌薬を併用した症例は6例（いずれも有効）のみと少数であったことから、他の抗菌薬または抗真菌薬が本調査の結果に影響を与えた可能性は低いと考える。

また、例数は少ないが細菌学的効果が判定された3例のうち、単独感染症例の2例2菌種の消失（うち1例は菌交代）、複数菌感染症例の1例で1菌種の一部消失が認められた。

MASCCスコアのリスク別では、副作用発現率は高リスクで11.8%（9/76例）、低リスクで8.0%（10/125例）、有効率は高リスクで91.0%（61/67例）、低リスクで98.3%（116/118例）であり、高リスクの患者においても低リスク患者と同様であった。

本調査で得られた安全性及び有効性の結果から、造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者に対して、本剤は、発熱性好中球減少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。

## 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、並びに一部業務を受託いただいた大正富山医薬品株式会社及び富士フィルム富山化学株式会社に深謝いたします。

## 利益相反

著者の小山貴彦、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:  $\beta$ -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) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会編: 成人肺炎診療ガイドライン2017。東京: 日本呼吸器学会; 2017.
- 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) 日本臨床腫瘍学会編: 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.
- 5) 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2019。東京: 日本感染症学会, 日本化学療法学会; 2019.
- 6) Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT編: 日本語版サンフォード感染症治療ガイド2020。東京: ライフサイエンス出版; 2020.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, *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.
- 10) Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, *et al.*: A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2006; 43: 447-59.
- 11) Sirkhazi M, Sarriff A, Aziz NA, *et al.*: A comparative study of piperacillin-tazobactam

- with and without vancomycin as empirical therapy for febrile neutropenic patients with solid tumor malignancies. *World J Oncol.* 2015; 6: 283–91.
- 12) Kose D, Emiroglu M, Koksall Y: High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Turk J Med Sci.* 2015; 45: 655–62.
- 13) 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.
- 14) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, *et al.*: The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3038–51.
- 15) 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.
- 16) 小山貴彦, 山口康信, 黄 錦鴻, 坂倉和明: 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—. *Jpn J Antibiot.* 2020; 73: 103–13.

## Post-marketing surveillance on the usefulness of ZOSYN<sup>®</sup> for the treatment of febrile neutropenia in patients with non-hematopoietic malignant tumors: Results of a special drug use-results survey

Takahiko Koyama<sup>1)</sup>, Jinhong Huang<sup>2)</sup> and Kazuaki Sakakura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Pharmacovigilance Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>2)</sup> Medical Support Department, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Quality and Reliability Assurance Division, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

In June 2015, febrile neutropenia was approved as an additional indication for tazobactam/piperacillin (ZOSYN<sup>®</sup>). A special drug use-results survey was performed between February 2016 and February 2019 to investigate the clinical safety and efficacy of this drug in patients with febrile neutropenia who had non-hematopoietic malignant tumors. A total of 220 patients from 101 institutions nationwide who were at least 15 years old at the beginning of administration were enrolled in the study, and safety and efficacy assessments were performed on 201 and 199 patients, respectively.

Among the 201 patients, adverse drug reactions (ADRs) were found in 19 patients (19 cases), with an incidence rate of ADRs being 9.5% (19/201 patients). ADRs occurring in two or more patients included diarrhea (8 patients, 4.0%) and blood creatinine increased (2 patients, 1.0%). Lung disorder as a serious ADR was found in one patient. All other ADRs were non-serious. Grade 3 ADRs included hypertension (one patient), lung disorder (one patient), and

transaminase increased (one patient) ; all other ADRs were of Grade 2 or less. Hypertension as an ADR not expected from the “Precautions” section of the package insert occurred in one patient. All cases of ADRs recovered or improved.

There were no ADRs specific to patients with febrile neutropenia who had non-hematopoietic malignant tumors in comparison to those reported in the previous clinical studies, including a clinical study on ZOSYN<sup>®</sup> performed prior to approval of febrile neutropenia as an additional indication for this drug and a special drug use-results survey of patients with previously approved indications. Thus, no new safety concerns were identified.

Among the 185 patients in whom the clinical efficacy was assessed, the response rate was 95.7% (177/185 patients), which was consistent with the results of previous clinical studies and special drug use-results surveys.

This study revealed the favorable safety and efficacy of ZOSYN<sup>®</sup> in patients with febrile neutropenia who had non-hematopoietic malignant tumors, indicating that the drug is a useful empiric treatment for febrile neutropenia, as is recommended by Practical Guideline of Febrile Neutropenia.