

## 【市販後調査】

## Cefoselis の中枢神経系副作用発現に関する調査

—リスク因子の同定および発現頻度の推定—

柴田 義貞<sup>1)</sup>・中山 和彦<sup>2)</sup>・吉田めぐみ<sup>3)</sup>・瀧口 宗男<sup>3)</sup>・塩貝 陽而<sup>3)</sup>  
黒澤 和平<sup>3)</sup>・塩谷 茂<sup>3)</sup>・松岡 浄<sup>3)</sup>・堀田 久範<sup>3)</sup>・樋口 貞夫<sup>3)</sup><sup>1)</sup>長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設\*<sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学精神医学講座<sup>3)</sup>藤沢薬品工業株式会社開発本部

(平成 14 年 7 月 10 日受付・平成 14 年 10 月 2 日受理)

注射用広域抗生物質 cefoselis (CFSL, ウィンセフ<sup>®</sup>) の中枢神経系副作用発現に関するリスク因子の究明および発現頻度の調査を目的として、本剤発売から緊急安全性情報を配布した日までの約 3 か月間に本剤が納入された 4,120 施設のうち、調査協力の得られた 1,254 施設における全投与例をレトロスペクティブに調査した。収集例数は 10,641 で、推定投与例数 21,119 の約半数であった。結果は以下の通りである。

1. 症例対照研究によるリスク因子の検討の結果、透析・腎不全（透析中であるか腎不全であること）の有無に対する Mantel-Haenszel 要約オッズ比は 23.1 (95% 信頼区間: 11.9~44.7) であり、透析・腎不全は明らかなリスク因子であることが判明した。一方、透析・腎不全患者を除いて腎機能障害の有無をリスク因子とした場合は、Mantel-Haenszel 要約オッズ比は 1.5 (95% 信頼区間: 0.5~5.1) で有意ではなかった。

2. 中枢神経系副作用発現頻度は 10,174 例中 93 例 (0.91%) であったが、使用禁忌の「透析・腎不全」の患者を除外すると、9,879 例中 48 例 (0.49%) であった。ロジスティック回帰分析によって中枢神経系副作用発現におよぼす透析・腎不全以外のリスク因子の影響を検討した結果、腎機能障害の程度、年齢および 1 日投与量が主要なリスク因子として同定された。これらを説明変数とした推定発現頻度は、65 歳未満の患者に 1 回 1 g を 1 日 2 回投与する本剤の標準的な使用では、腎機能障害がなければ 0.05~0.18%、腎機能障害患者の場合、軽度障害患者では 0.09~0.31%、中等度障害患者では 0.16~0.56%、高度障害患者では 0.28~1.00% であった。また、65 歳以上の高齢患者の初期用量である 1 回 0.5 g を 1 日 2 回投与した場合は、腎機能障害がなければ 0.07~0.24%、腎機能障害患者の場合、軽度障害患者では 0.12~0.44%、中等度障害患者では 0.22~0.78%、高度障害患者では 0.40~1.38% であった。

3. 今回の調査結果から、CFSL 投与時の中枢神経系副作用発現頻度は腎機能障害の程度の高度化、高年齢化、投与量の増加に応じて上昇すると推測された。したがって、腎機能の程度、年齢を考慮して CFSL の投与量を調整する必要があると考えられた。

**Key words:** cefoselis, セフェム系抗生物質, 中枢神経系副作用, 腎機能障害, 症例対照研究

Cefoselis (CFSL, ウィンセフ<sup>®</sup>) は藤沢薬品工業株式会社によって開発された注射用セファロスポリン剤で、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する新規セフェム系注射薬として 1998 年 9 月に発売された。

本剤は易感染性または難治性の要因を有する患者らの治療薬として発売前から期待され、発売後、腎不全患者、癌患者、糖尿病患者あるいは後期高齢者 (75 歳以上の高齢者) など、宿主の防御機能低下をもたらす要因のある患者に対する使用

が急速に広まった。その結果、開発時にはみられなかった痙攣、意識障害などの中枢神経系副作用の発現例が相次いで報告され、発売直後の 4 か月間に 64 例が報告された<sup>1)</sup>。これらの報告が続くなか、副作用発現例の患者背景および副作用発現状況を分析したところ、透析患者をはじめとする高度腎障害患者および後期高齢者など、腎機能低下を伴う患者に集中して発現していた。

この分析結果にもとづき、1998 年 12 月上旬には添付文書が改訂され、透析患者を含む腎不全のある患者は禁忌、高齢

\*長崎県長崎市坂本 1-12-4

者は原則禁忌とされた。中枢神経系副作用発現例のなかには脳梗塞、脳出血、脳腫瘍、痙攣および髄膜炎などの中枢神経障害の既往または痙攣の素因を有する患者もみられたため、中枢神経障害の既往または痙攣の素因のある患者は慎重投与とされた。さらに、12月中旬には緊急安全性情報が各医療機関に配布され、添付文書改訂内容にもとづく適正使用の徹底が図られた結果、それ以降発現例数は激減した。

本剤の開発企業は、発売直後にこのような中枢神経系副作用が多発したことに鑑み、緊急安全性情報配布等の適切な措置を講じた後、原因究明ができるよう非臨床試験によってリスク因子を探り、その成績<sup>9)</sup>を医療関係者に提供している。しかし、透析・腎不全（透析中であるか腎不全であること）、腎機能障害などのリスク因子の臨床的解明は行われていない。また、発売後に本剤が投与された患者数が不明のため、発現頻度の算出は不可能であり、さらに、未報告の発現例がある可能性もある。そこで、本剤が投与された全患者を把握して中枢神経系副作用の発現頻度を調査することが必要と考え、本特別調査を実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 調査対象

調査対象期間は、本剤の発売を開始した1998年9月9日から緊急安全性情報を配布した同年12月18日までとした。調査対象者は、この調査対象期間中に本剤納入の実績がある全施設4,120の患者のうち、調査対象期間に本剤の投与開始が確認できた全患者である。

### 2. 調査方法

施設長と文書で契約を交わした後、調査実施医師が本剤を投与した全例について中枢神経症状発現の有無をカルテなど過去の資料を精査して調査票に記入した。なお、調査実施医師は、記入例が調査対象期間中に本剤を投与した全例であることを証明するため、使用症例確認書に例数を記入し署名した。

調査協力の得られなかった施設あるいは診療科に対しては、可能な限り調査実施医師あるいは施設長から調査できない理由を不可理由書として入手した。文書が入手できなかった場合は、医薬情報担当者が当該診療科医師または薬剤部長ら、医療関係者からその理由を聴き、不可申請書に記入した。

本調査では、痙攣、意識障害などの中枢神経系副作用の発現について、症例対照研究により透析・腎不全および腎機能障害がリスク因子であるか否かを検討すると共に、本副作用の発現頻度とそれにおよぼす年齢など他の因子の影響についても検討した。

### 3. 調査期間

2000年1月1日～2000年12月31日。

### 4. 調査項目

#### 1) 患者背景

性、生年月日、入院・外来区分、体重、基礎疾患・合併症の有無および疾患名、中枢神経障害・症状の既往歴

の有無およびその疾患名と発症時期、中枢神経障害・症状発現の原因となった薬剤の有無および障害・症状名と原因薬剤名、本剤使用理由（適応疾患名）、腎不全の有無、透析の有無、本剤投与前の腎機能検査実施の有無および検査値（血清Cr, BUN, Ccr）。

#### 2) 本剤の投与状況

1回投与量、1日投与回数、点滴時間、投与期間。

#### 3) 併用薬剤および併用療法

併用薬剤の有無および併用薬剤の投与状況（投与経路、1日投与量、投与期間）、併用療法の有無および内容。

#### 4) 透析患者の透析状況

透析後の体重、透析歴、透析頻度、透析中の合併症歴の有無および内容、透析に至った原疾患、透析実施日、透析の種類（血液透析の場合：ダイアライザー、透析液、除水量、血流量）、透析時間、透析と本剤投与の関係、臨床検査値（血清アルブミン、ヘモグロビン、血清カルシウム、BUN、血清Cr）。

#### 5) 投与後の中枢神経症状発現状況

発現の有無および発現状況（症状名、重篤性、発現日、発現後の本剤投与状況、対症療法、転帰、転帰日、本剤との因果関係、本剤以外に考えられる要因）。

なお、本調査の調査票では、過去に医薬関係者から開発企業に対して行われた副作用・感染症自発報告（以下、自発報告副作用症例という）に対して使用した副作用・感染症詳細調査票に記載の項目を一部省略したため、新たに入手した副作用症例については、別途詳細調査票を用いて省略した項目について調査した。

#### 5. 中枢神経症状の定義

本剤投与時の自発報告副作用として認められた症状および抗生物質の中枢神経系副作用として発現する可能性のある症状、ならびにJ-ART (Japanese Adverse Drug Reaction Terminology) 分類に記載の症状を参考にし、以下の15症状を中枢神経症状と定めた。

意識障害（混濁）、意識障害（せん妄）、痙攣、振戦、ミオクロヌス、錯乱・興奮、しびれ、片麻痺、構音障害、不眠、不安、傾眠、活動低下、抑うつ気分、幻覚。

さらに、15症状に対応する類似の症状を定め、それらの症状を15症状のいずれかに含めて調査することとした。調査に際しては、これら15症状とそれに類似の症状を調査実施医師に呈示し、中枢神経症状に対する考え方の統一を図った。

発現した中枢神経症状に関して、調査実施医師または開発企業の少なくとも一方が本剤との因果関係について、「確実」、「可能性大」、「可能性有」、「可能性小」あるいは「不明」と判定したものは中枢神経系副作用と定義し、調査実施医師および開発企業の両者が因果関係を「可能性なし」と判定したものは副作用としなかった。

#### 6. リスク因子の検討

透析・腎不全あるいは腎機能障害が痙攣および意識障

害などの中枢神経系副作用の発現に対するリスク因子であるか否かを症例対照研究の方法で検討した。

### 1) 症例および対照の定義

本調査で定義した中枢神経系副作用の認められた患者を症例とした。患者を地域（北海道，東北，北関東・甲信越，南関東，中部，近畿・北陸，中国，四国，九州・沖縄），診療科（内科系，内科系以外），性（男，女），年齢区分（65歳未満，65歳以上75歳未満，75歳以上）によって108個の層に分け，層ごとにそれぞれの症例に対して，そのような副作用の認められなかった患者4例をマッチさせ対照としたが，その際，症例と対照の年齢差が全体として最小になるような方法<sup>2)</sup>を用いた。

### 2) 症例および対照の抽出

中枢神経系副作用発現のリスク因子として，透析・腎不全および腎機能障害について検討したが，対象とするリスク因子により，それぞれ異なった患者集団から症例および対照を抽出した。すなわち，透析・腎不全をリスク因子とする場合は，全投与例から症例および対照を抽出し，透析・腎不全以外の腎機能障害をリスク因子とする場合は，透析・腎不全のない入院患者のうち，Ccrの測定値または推定値のある患者に限定して症例および対照を抽出した。

### 3) 統計解析

症例と対照別に，対象者の背景因子，腎機能の状況，本剤の投与状況，併用薬剤・併用療法について集計すると共に，連続変数については中央値，四分位数，最小値・最大値を算出した。

これらの変数に関する症例対照間での均質性の検定は，当該変数の不明な者を除いた上で，2×2分割表データはFisher正確検定を用いて，連続データはWilcoxon 2標本検定を用いて，それぞれ行った。

リスク因子の検討は，透析・腎不全および透析・腎不全以外の腎機能障害をリスク因子とした2つの場合について，性（男，女），年齢（歳）（～64，65～74，75～）を層別要因として，症例と対照におけるリスク要因への曝露オッズ比をMantel-Haenszel法で推定することによって行った。

## 7. 中枢神経系副作用発現頻度の検討

### 1) 中枢神経系副作用の発現頻度

対象者の背景因子，本剤の投与状況，併用薬剤・併用療法に関しては，全投与例と透析・腎不全のない患者それぞれについて集計した。なお，腎機能の状況については，全投与例についてのみ同様の集計等を行った。

また，発現頻度のカテゴリー間での差の検定には，Fisher正確検定あるいはCochran-Armitage検定を用いた。

中枢神経系副作用の発現頻度については，全投与例と透析・腎不全のない患者それぞれについて，集団全体および要因のカテゴリー別に発現頻度の推定値とその正確

な両側95%信頼区間を求めた。

### 2) 中枢神経系副作用の発現頻度に影響するリスク因子と影響修飾因子

中枢神経系副作用の発現頻度に影響するリスク因子と影響修飾因子について，ロジスティック回帰分析を用いて検討し，最終的に得られたロジスティックモデルを用いて中枢神経系副作用の発現頻度を推定した。

透析・腎不全の患者は，現在では禁忌であり本剤が使用されることはないので，この解析においては除外し，リスク因子および影響修飾因子のデータがすべて揃っている5,894例を対象として検討した。

年齢（歳）は，臨床的解釈の観点から，～34，35～44，45～54，55～64，65～74，75～84，85～94，95～と10歳階級に分けて扱った。

本剤の1日投与量（g）は，～≤1，1<～≤2，2<～と3つに区分して集計したが，実際には，それぞれの区分において，1g，2g，4gがほとんどすべてを占めていたので，ロジスティック回帰分析では，3つの区分に属する投与量を，それぞれ，1g，2g，4gとして処理した。

腎機能障害の程度は，Ccrにもとづいて分類されるが，一般にCcrを測定することは煩雑で，本調査の場合も，Ccrの測定値が得られていたのは，入院例を含めても3.4%（348/10,174）に過ぎなかった。そこで，偏りをさけるため，Ccrの測定値のある者も含め，すべてCockcroftらの換算式<sup>3)</sup>によって推定したCcrにもとづいて，腎機能障害の程度を次の基準で分類した。高度：Ccr<30 mL/min；中等度：30 mL/min≤Ccr<50 mL/min；軽度：50 mL/min≤Ccr<70 mL/min；腎障害なし：Ccr≥70 mL/min。

中枢神経系副作用の発現頻度を説明するためのロジスティックモデルに組み入れる因子の選択は次の手順で行った。最初に，以下の29個の因子：性，年齢，入院・外来区分，体重，基礎疾患・合併症の有無，中枢神経障害の基礎疾患・合併症の有無，中枢神経症状の基礎疾患・合併症の有無，その他の基礎疾患・合併症の有無，中枢神経障害または症状の基礎疾患・合併症の有無，中枢神経障害または症状の既往歴の有無，中枢神経障害の既往歴の有無，中枢神経症状の既往歴の有無，透析・腎不全，透析・腎不全（血清Crによる分類），血清Cr，BUN，Ccr，腎機能障害の程度，1回投与量，1日投与量，体重あたりの1日投与量，点滴時間，併用薬剤の有無，併用療法の有無，併用療法の内容（放射線療法，手術，麻酔，輸血，その他）について，2つの因子間の順位相関係数を算出し，相関が高いと判断された場合は，多重共線性にかかわる問題を避けるために，より重要性が高いと考えられる因子のみを残し，残った因子すべてを含むロジスティック回帰モデルから出発して，AIC<sup>4)</sup>にもとづくモデル選択を行い，医学的に説明の困難な因子は

誤差項へ入れて、最適モデルを決定した。

### 3) 中枢神経系副作用および中枢神経症状の発現状況

全投与例について、中枢神経系副作用および中枢神経症状に関して、発現件数、発現例数、発現頻度、症状別発現件数および症状別発現頻度を算出した。

本論文における統計解析はすべて、SAS<sup>®</sup>の5種類のプロシジャ (FREQ, UNIVARIATE, NPAR1WAY, PHREG および LOGISTIC)<sup>5)</sup>を用いて実行した。

## II. 結 果

### 1. 調査協力状況および患者構成

#### 1) 調査協力状況

本調査を開始して使用状況を確認した結果、対象とした4,120施設のうち、調査対象期間内に本剤を使用した実績のなかったことが判明したなどの理由により923施設を除外した。調査対象期間内にCFSLを使用していたのは3,197施設であった。このうち、診療報酬明細書管理システムが導入されていなかったり、市販後調査を受入れないなど、医療機関の事情により、1,943施設からは調査の協力が得られず、実際に調査の協力が得られたのは1,254施設であった。さらに、医学統計アドバイザーや臨床医が参加した採否検討会で全投与例が解析対象から除外された施設があるため、リスク因子の検討に用いた解析対象施設は1,232施設、発現頻度の検討に用いた解析対象施設は1,227施設であった。

### 2) 患者構成

全調査例数は10,646であったが、収集例数は、調査途中で契約破棄の申出があった1施設の5例を除く10,641であった (Fig. 1)。これは納品量などから推定した調査対象期間内における投与例数21,119の約半数であった。調査終了後、採否検討会において取り決めた除外基準にしたがって388例を除外し、10,253例が残った。除外患者のなかには意識障害をはじめ4例 (7件) の中枢神経症状発現例が含まれていたが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、中枢神経系副作用の発現例はなかった。リスク因子の検討では、10,253例のうち、マッチング因子の情報が不明であった20例を除外し、10,233例から症例および対照を抽出した。また、中枢神経系副作用の発現頻度の検討では、自発報告副作用症例のみ報告された3施設からの3例と本剤投与後の中枢神経症状の有無が不明の76例を除く10,174例を解析の対象とした。

#### 2. リスク因子の検討

##### 1) 症例と対照における因子の分布

全投与例から抽出した症例と対照は、それぞれ96例、384例であった。この症例96例のうち、40例は既報告例<sup>1)</sup>の一部であった (すでに報告した64例のうち、62例が本調査の対象となったが、そのうちの22例については、調査の協力が得られなかった)。また、透析・腎不全のない入院患者でCcrの測定値または推定値のあ

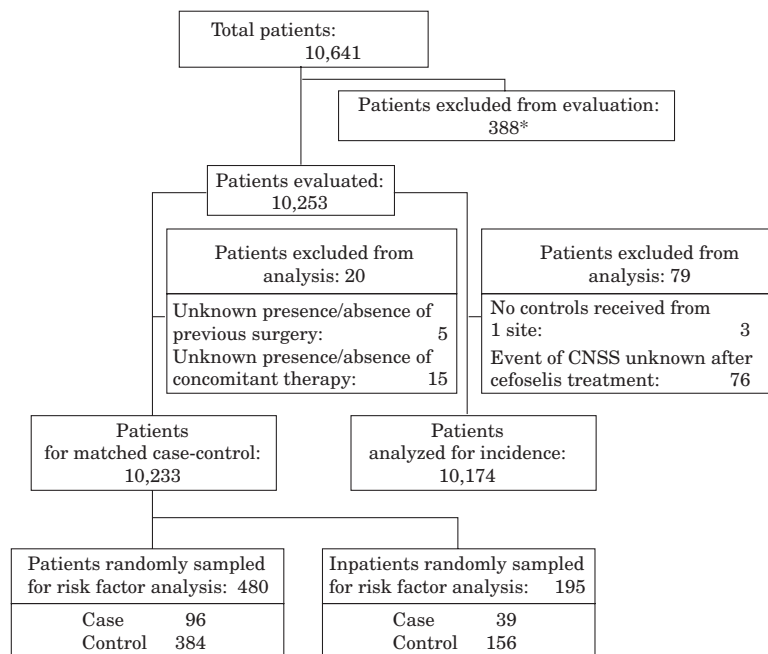


Fig. 1. Selection of study subjects. \*The breakdown of 388 patients excluded from evaluation is as follows (number of patients in parentheses): CRF retrieved without contract (19); no signature of doctor in charge (18); administration out of official investigation period (273); duplication (70); unknown medical report number or gender (2); given by different administration route (2); unknown administration period (2); uncertain occurrence of central nervous system symptoms (CNSS) by duplicated mark (2).

Table 1. Demographic and other background features of cases and controls—all patients

		Case	Control	P-value <sup>a)</sup>
Total		96	384	
Gender	male	49	196	p = 1.000
	female	47	188	
Age (y)	-34	0	0	
	35-44	3	12	
	45-54	3	15	
	55-64	18	69	
	65-74	19	76	
	75-84	32	131	
	85-94	18	73	
	95-	3	8	
	median	76.0	76.0	
Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>c)</sup>	64.5-84.0	64.5-84.0	p = 0.960 <sup>b)</sup>	
min-max	36-98	38-100		
Status	inpatient	88	264	p < 0.001
	outpatient	8	120	
Body weight (kg)	< 30	0	2	
	30 ≤ < 40	13	48	
	40 ≤ < 50	30	114	
	50 ≤ < 60	24	96	
	60 ≤ < 70	13	64	
	70 ≤ < 80	4	29	
	80 ≤	0	4	
	unknown	12	27	
	median	48.2	53.0	
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>c)</sup>	43.0-55.5	45.0-60.0	p = 0.035 <sup>b)</sup>
min-max	31-75	28-85		
Underlying disease or complication	yes	93	287	p < 0.001
	no	3	96	
	unknown	0	1	
central nervous system disorder	yes	43	126	p = 0.032
	no	53	258	
central nervous system symptoms	yes	30	84	p = 0.061
	no	66	300	
others	yes	89	241	p < 0.001
	no	7	141	
	unknown	0	2	
History of central nervous system disorder or symptoms	yes	15	29	p = 0.028
	no	80	348	
	unknown	1	7	
central nervous system disorder	yes	7	11	p = 0.065
	no	89	373	
central nervous system symptoms	yes	10	21	p = 0.101
	no	86	363	
medication responsible	yes	1	0	p = 0.326
	no	13	29	
	unknown	2	7	
Diagnosis	systemic infection	11	15	
	dermatological infection	2	13	
	surgical infection	0	6	
	orthopedic infection	1	2	
	respiratory infection	49	248	
	urinary tract infection	15	42	
	biliary tract infection	4	14	
	intra-peritoneal infection	1	8	
	gynecological infection	0	0	
	suppurative meningitis	0	1	
	ophthalmological infection	0	2	
	otorhinolaryngological infection	0	5	
	dental or oral infection	0	0	
	prophylaxis of infection	8	29	
	intestinal infection	1	4	
	others	11	9	
Department	internal	86	344	p = 1.000
	other	10	40	

<sup>a)</sup> P-values without notes were based on Fisher's exact test for 2x2 table

<sup>b)</sup> Based on Wilcoxon rank-sum test

<sup>c)</sup> Q<sub>1</sub>: 1st quartile; Q<sub>3</sub>: 3rd quartile

Table 2. Demographic and other background features of cases and controls—all inpatients with no dialysis or renal failure but with measurement or estimate of Ccr

		Case	Control	P-value <sup>a)</sup>	
Total		39	156		
Gender	male	17	68	p = 1.000	
	female	22	88		
Age (y)	<34	0	0	p = 0.889 <sup>b)</sup>	
	35-44	1	4		
	45-54	0	4		
	55-64	3	8		
	65-74	6	24		
	75-84	18	75		
	85-94	10	41		
	95-	1	0		
		median	80.0		80.0
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>c)</sup>	71.0-86.0	71.0-85.0		
	min-max	42-98	43-93		
Body weight (kg)	<30	0	2	p = 0.498 <sup>b)</sup>	
	30 ≤ <40	6	40		
	40 ≤ <50	16	54		
	50 ≤ <60	8	37		
	60 ≤ <70	6	18		
	70 ≤ <80	3	5		
	80 ≤	0	0		
		median	45.0		45.0
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	40.1-56.0		38.1-55.0
	min-max	31-75	28-75		
Underlying disease or complication	yes	38	141	p = 0.203	
	no	1	15		
	central nervous system disorder	yes	16	67	p = 0.858
		no	23	89	
	central nervous system symptoms	yes	14	49	p = 0.702
		no	25	107	
	others	yes	36	116	p = 0.017
		no	3	40	
History of central nervous system disorder or symptoms	yes	5	9	p = 0.164	
	no	34	145		
	unknown	0	2		
	central nervous system disorder	yes	3	2	p = 0.056
		no	36	154	
	central nervous system symptoms	yes	2	8	p = 1.000
		no	37	148	
	medication responsible	yes	0	0	
	no	5	9		
	unknown	0	2		
Diagnosis	systemic infection	6	11		
	dermatological infection	2	4		
	surgical infection	0	2		
	orthopedic infection	0	0		
	respiratory infection	19	90		
	urinary tract infection	7	20		
	biliary tract infection	1	7		
	intra-peritoneal infection	0	3		
	gynecological infection	0	0		
	suppurative meningitis	0	0		
	ophthalmological infection	0	0		
	otorhinolaryngological infection	0	1		
	dental or oral infection	0	0		
	prophylaxis of infection	4	20		
	intestinal infection	0	0		
	others	2	3		
Department	internal	34	136	p = 1.000	
	other	5	20		

<sup>a)</sup>P-values without notes were based on Fisher's exact test for 2x2 table<sup>b)</sup>Based on Wilcoxon rank-sum test<sup>c)</sup>Q<sub>1</sub>: 1st quartile; Q<sub>3</sub>: 3rd quartile

Table 3. Status of renal function in cases and controls—all patients

			Case	Control	P-value <sup>a)</sup>
Total			96	384	
Dialysis or renal failure	yes		46	15	p<0.001
	no		50	369	
Renal failure	yes		46	15	p<0.001
	no		50	369	
Dialysis	yes		35	6	p<0.001
	no		61	378	
Renal tests before cefoselis administration	yes		91	307	p<0.001
	no		5	77	
Cr(mg/dL)	with measurement	median	2.05	0.80	p<0.001 <sup>b)</sup>
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	1.00-7.00	0.60-1.10	
		min-max	0.4-13.9	0.2-12.1	
		no measurement	6	90	
BUN(mg/dL)	with measurement	median	35.0	17.1	p<0.001 <sup>b)</sup>
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	19.0-57.8	12.8-22.7	
		min-max	6-125	6-113	
		no measurement	7	86	
Ccr <sup>e)</sup> (mL/min)	with measurement or estimate	median	17.3	51.1	p<0.001 <sup>b)</sup>
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	8.6-40.5	34.8-70.1	
		min-max	3-167	5-217	
		unavailable	17	107	
Renal disorder	yes		73	207	p<0.001
	no		6	70	
	unknown		17	107	
severity	severe		50	50	p<0.001 <sup>b)</sup>
	moderate		12	86	
	mild		11	71	
	no disorder		6	70	

<sup>a)</sup> P-values without notes were based on Fisher's exact test for 2x2 table

<sup>b)</sup> Based on Wilcoxon rank-sum test

<sup>e)</sup> Estimates according to formula by Cockcroft, et al.<sup>3)</sup> were used for those without measurement

<sup>d)</sup> Q<sub>1</sub>:1st quartile; Q<sub>3</sub>:3rd quartile

る患者から抽出した症例と対照は、それぞれ 39 例、156 例であった (Fig. 1)。

症例と対照における背景因子の分布を Tables 1, 2 に示した。全投与例から症例と対照を抽出した場合は (Table 1), 入院・外来区分, 体重, 基礎疾患・合併症, 中枢神経障害・症状の既往歴に関して, 症例と対照の間に不均衡が認められたが (p<0.15), それ以外の因子に関しては, 不均衡は認められなかった。透析・腎不全がなく Ccr の測定値または推定値のある入院患者から抽出した場合は (Table 2), 中枢神経障害・症状を除く基礎疾患・合併症および中枢神経障害の既往歴に関して, 症例と対照の間に不均衡が認められた (p<0.15)。

症例と対照における腎機能の状態を Tables 3, 4 に示した。全投与例から症例と対照を抽出した場合は (Table 3), すべての項目に関して症例と対照の間に有意差が

認められた (p<0.001)。透析・腎不全がなく Ccr の測定値または推定値のある入院患者から抽出した場合は (Table 4), 血清 Cr に関してのみ, 症例と対照の間に有意差が認められた (p<0.05)。

本剤の投与状況については, 全投与例から症例と対照を抽出した場合は (Table 5), 1 回投与量および 1 日投与量は症例の方が対照より有意に多かったが (p<0.05), 透析・腎不全がなく Ccr の測定値または推定値のある入院患者から抽出した場合は (Table 6), 1 日投与量のみ症例の方が対照より有意に多かった (p<0.05)。また, 併用薬剤および併用療法は, 全投与例から症例と対照を抽出した場合は (Table 7), 症例の方が対照より有意に多かったが (p<0.05), 透析・腎不全がなく Ccr の測定値または推定値のある入院患者から抽出した場合は (Table 8), 両群に有意差は認められなかった。

Table 4. Status of renal function in cases and controls—all inpatients with no dialysis or renal failure but with measurement or estimate of Ccr

			Case	Control	P-value <sup>a)</sup>	
Total			39	156		
Renal tests before cefoselis administration	Cr (mg/dL)	with measurement	39	156	p = 0.026 <sup>b)</sup>	
		median	0.85	0.80		
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	0.70-1.40	0.60-1.00		
			min-max	0.4-2.7	0.2-2.4	
	BUN (mg/dL)	with measurement	37	155	p = 0.169 <sup>b)</sup>	
		median	19.0	17.0		
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	11.6-31.2	12.0-21.7		
		min-max	6-64	4-71		
			no measurement	2	1	
	Ccr <sup>c)</sup> (mL/min)	with measurement or estimate	39	156	p = 0.113 <sup>b)</sup>	
		median	39.0	46.5		
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	25.0-60.4	34.0-62.9		
min-max		10-167	14-168			
Renal disorder		yes	33	126	p = 0.652	
		no	6	30		
	severity	severe	13	29	p = 0.220 <sup>b)</sup>	
		moderate	10	57		
		mild	10	40		
		no disorder	6	30		

<sup>a)</sup>P-values without notes were based on Fisher's exact test for 2x2 table

<sup>b)</sup>Based on Wilcoxon rank-sum test

<sup>c)</sup>Estimates according to formula by Cockcroft, et al.<sup>3)</sup> were used for those without measurement

<sup>d)</sup>Q<sub>1</sub>: 1st quartile; Q<sub>3</sub>: 3rd quartile

Table 5. Dosage of cefoselis in cases and controls—all patients

			Case	Control	P-value <sup>a)</sup>	
Dose (g)		≤0.5	5	15	p = 0.003	
		0.5 < ≤1.0	75	355		
		1.0 < ≤2.0	15	14		
		2.0 <	0	0		
		unknown	1	0		
		median	1.00	1.00		
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	1.00-1.00	1.00-1.00		
		min-max	0.5-2.0	0.5-2.0		
	Daily dose (g)		≤0.5	0	2	p = 0.010
			0.5 < ≤1.0	28	145	
1.0 < ≤2.0			57	232		
2.0 < ≤4.0			10	5		
4.0 <			0	0		
		unknown	1	0		
		median	2.00	2.00		
		Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	1.00-2.00	1.00-2.00		
		min-max	1.0-4.0	0.5-4.0		
Administration period (day)		1	2	55	p = 0.127	
	2-7	65	218			
	8-14	23	85			
	15-	6	26			
	median	6.0	5.0			
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	4.0-8.5	3.0-8.0			
	min-max	1-27	1-74			

<sup>a)</sup>Based on Wilcoxon rank-sum test

<sup>b)</sup>Q<sub>1</sub>: 1st quartile; Q<sub>3</sub>: 3rd quartile



Table 6. Dosage of cefoselis in cases and controls—all inpatients with no dialysis or renal failure but with measurement or estimate of Ccr

		Case	Control	P-value <sup>a)</sup>
Dose (g)	≤0.5	3	8	p = 0.225
	0.5 < ≤1.0	30	140	
	1.0 < ≤2.0	6	8	
	2.0 <	0	0	
	median	1.00	1.00	
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	1.00-1.00	1.00-1.00	
	min-max	0.5-2.0	0.5-2.0	
Daily dose (g)	≤0.5	0	1	p = 0.048
	0.5 < ≤1.0	5	25	
	1.0 < ≤2.0	28	126	
	2.0 < ≤4.0	6	4	
	4.0 <	0	0	
	median	2.00	2.00	
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	2.00-2.00	2.00-2.00	
	min-max	1.0-4.0	0.5-4.0	
Administration period (day)	1	0	2	p = 0.094
	2-7	26	86	
	8-14	11	48	
	15	2	20	
	median	6.0	7.0	
	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	4.0-9.0	5.0-10.5	
	min-max	2-17	1-28	

<sup>a)</sup>Based on Wilcoxon rank-sum test

<sup>b)</sup>Q<sub>1</sub>: 1st quartile; Q<sub>3</sub>: 3rd quartile

Table 7. Concomitant medication and combination therapy in cases and controls—all patients

		Case	Control	P-value <sup>a)</sup>
Concomitant medication	yes	87	304	p = 0.008
	no	9	80	
Combination therapy	yes	26	65	p = 0.029
	no	70	319	
	radiotherapy	1	0	
	surgical operation	10	40	
	anesthesia	10	38	
	blood transfusion	14	14	
	others	9	15	

<sup>a)</sup>Based on Fisher's exact test for 2x2 table

Table 8. Concomitant medication and combination therapy in cases and controls—all inpatients with no dialysis or renal failure but with measurement or estimate of Ccr

		Case	Control	P-value <sup>a)</sup>
Concomitant medication	yes	34	120	p = 0.192
	no	5	36	
Combination therapy	yes	12	33	p = 0.208
	no	27	123	
	radiotherapy	0	1	
	surgical operation	5	20	
	anesthesia	5	20	
	blood transfusion	8	8	
	others	4	7	

<sup>a)</sup>Based on Fisher's exact test for 2x2 table

2) リスク因子への曝露オッズ比

全投与例から抽出した場合の症例と対照におけるリスク因子(透析・腎不全)への性・年齢別曝露状況を Table 9 に示す。曝露オッズ比の Mantel-Haenszel 推定値と 95% 信頼区間は、それぞれ 23.1, 11.9~44.7 と計算さ

れた。

また、Table 10 は、透析・腎不全がなく Ccr の測定値または推定値のある入院患者から抽出した場合の症例と対照におけるリスク因子(腎機能障害)への性・年齢別曝露状況を示している。曝露オッズ比の Mantel-

Table 9. Frequency of dialysis or renal failure by gender and age in cases and controls—all patients

Gender	Dialysis or renal failure	Age(y)					
		-64		65-74		75-	
		case	control	case	control	case	control
Male	yes	15	3	8	2	4	4
	no	3	69	3	42	16	76
Female	yes	5	1	3	2	11	3
	no	1	23	5	30	22	129

Table 10. Frequency of renal disorder by gender and age in cases and controls—all inpatients with no dialysis or renal failure but with measurement or estimate of Ccr

Gender	Renal disorder	Age(y)					
		-64		65-74		75-	
		case	control	case	control	case	control
Male	yes	0	2	2	8	9	37
	no	3	10	1	4	2	7
Female	yes	1	3	3	6	18	70
	no	0	1	0	6	0	2

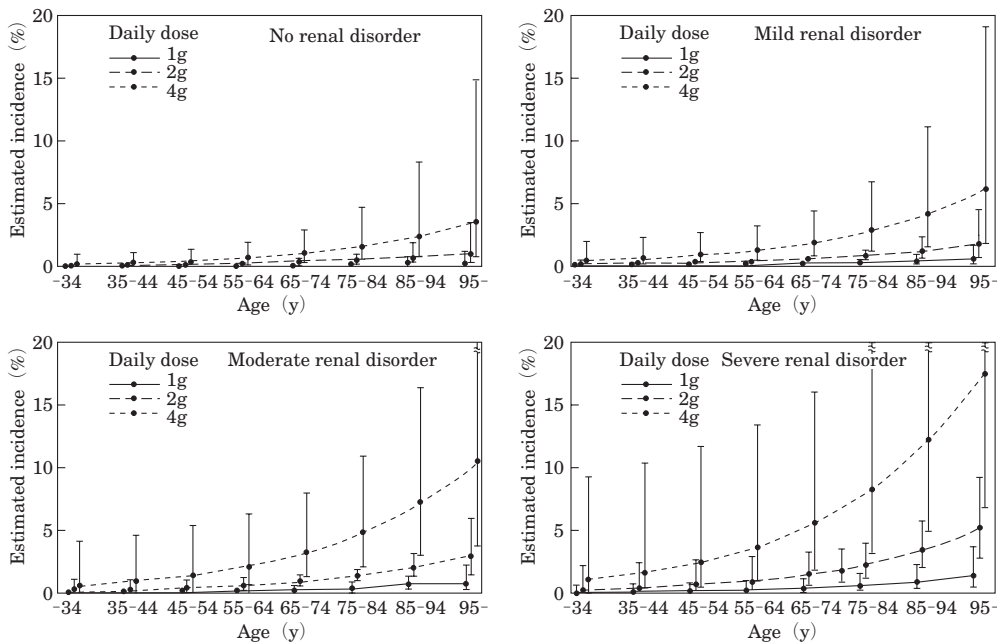


Fig. 2. Estimated age- and daily-dose-specific incidence of adverse effects of cefoselis on central nervous system in patients with no (upper left panel), mild (upper right panel), moderate (lower left panel), and severe (lower right panel) renal disorder, excluding those with dialysis or renal failure. Estimation was based on logistic regression analysis; each bar denotes a 95% confidence interval. The upper limit of the broken interval in the lower left panel was 25.9 and those in the lower right panel from the left were 20.0, 26.9 and 37.7.

Table 11. Incidence of central nervous system adverse effects by demographic and other background features

		All patients			Patients with no dialysis or renal failure			
		n	number of incidents	incidence <sup>a)</sup>	n	number of incidents	incidence <sup>a)</sup>	
Total		10,174	93	0.91 (0.74–1.12)	9,879	48	0.49 (0.36–0.64)	
Gender	male	5,177	47	0.91 (0.67–1.21)	4,998	21	0.42 (0.26–0.64)	
	female	4,997	46	0.92 (0.67–1.23)	4,881	27	0.55 (0.36–0.80)	
Age (y)	–34	2,090	0	0 (0–0.18)	2,083	0	0 (0–0.18)	
	35–44	851	3	0.35 (0.07–1.03)	845	1	0.12 (0–0.66)	
	45–54	1,020	3	0.29 (0.06–0.86)	1,002	0	0 (0–0.37)	
	55–64	1,416	17	1.20 (0.70–1.92)	1,361	3	0.22 (0.05–0.64)	
	65–74	2,009	18	0.90 (0.53–1.41)	1,950	7	0.36 (0.14–0.74)	
	75–84	1,881	32	1.70 (1.17–2.39)	1,801	22	1.22 (0.77–1.84)	
	85–94	830	17	2.05 (1.20–3.26)	771	12	1.56 (0.81–2.70)	
95–	77	3	3.90 (0.81–11.0)	66	3	4.55 (0.95–12.71)		
Status	inpatient	6,292	85	1.35 (1.08–1.67)	6,034	44	0.73 (0.53–0.98)	
	outpatient	3,879	8	0.21 (0.09–0.41)	3,842	4	0.10 (0.03–0.27)	
	unknown	3			3			
Weight (kg)	<30	91	0	0 (0–3.97)	90	0	0 (0–4.02)	
	30≤<40	657	12	1.83 (0.95–3.17)	632	6	0.95 (0.35–2.05)	
	40≤<50	2,432	30	1.23 (0.83–1.76)	2,341	19	0.81 (0.49–1.26)	
	50≤<60	3,107	22	0.71 (0.44–1.07)	3,017	9	0.30 (0.14–0.57)	
	60≤<70	2,203	13	0.59 (0.31–1.01)	2,166	7	0.32 (0.13–0.66)	
	70≤<80	780	4	0.51 (0.14–1.31)	768	3	0.39 (0.08–1.14)	
	80≤	208	0	0 (0–1.76)	206	0	0 (0–1.77)	
unknown	696			659				
Underlying disease or complication	yes	6,833	90	1.32 (1.06–1.62)	6,568	47	0.72 (0.53–0.95)	
	no	3,312	3	0.09 (0.02–0.26)	3,283	1	0.03 (0–0.17)	
	unknown	29			28			
	central nervous system disorder	yes	1,804	42	2.33 (1.68–3.13)	1,693	22	1.30 (0.82–1.96)
		no	8,369	51	0.61 (0.45–0.80)	8,185	26	0.32 (0.21–0.47)
		unknown	1			1		
	central nervous system symptoms	yes	1,323	29	2.19 (1.47–3.13)	1,240	19	1.53 (0.92–2.38)
		no	8,847	64	0.72 (0.56–0.92)	8,635	29	0.34 (0.23–0.48)
		unknown	4			4		
	others	yes	6,088	86	1.41 (1.13–1.74)	5,845	44	0.75 (0.55–1.01)
	no	4,054	7	0.17 (0.07–0.36)	4,003	4	0.10 (0.03–0.26)	
	unknown	32			31			
History of central nervous system disorder or symptoms	yes	428	14	3.27 (1.80–5.43)	394	6	1.52 (0.56–3.28)	
	no	9,684	78	0.81 (0.64–1.00)	9,432	41	0.43 (0.31–0.59)	
	unknown	62			53			
	central nervous system disorder	yes	209	7	3.35 (1.36–6.78)	194	4	2.06 (0.56–5.19)
		no	9,965	86	0.86 (0.69–1.06)	9,685	44	0.45 (0.33–0.61)
	central nervous system symptoms	yes	274	9	3.28 (1.51–6.14)	249	3	1.20 (0.25–3.48)
		no	9,900	84	0.85 (0.68–1.05)	9,630	45	0.47 (0.34–0.62)
medication responsible	yes	2	0	0 (0–84.2)	2	0	0 (0–84.19)	
	no	424	13	3.07 (1.64–5.19)	391	6	1.53 (0.57–3.31)	
	unknown	64			54			
Diagnosis	systemic infection	217	11	5.07 (2.56–8.89)	192	6	3.13 (1.16–6.68)	
	dermatological infection	390	2	0.51 (0.06–1.84)	385	2	0.52 (0.06–1.86)	
	surgical infection	347	0	0 (0–1.06)	341	0	0 (0–1.08)	
	orthopedic infection	73	1	1.37 (0.03–7.40)	70	0	0 (0–5.13)	
	respiratory infection	5,325	46	0.86 (0.63–1.15)	5,153	26	0.50 (0.33–0.74)	
	urinary tract infection	817	15	1.84 (1.03–3.01)	787	8	1.02 (0.44–1.99)	
	biliary tract infection	216	4	1.85 (0.51–4.67)	203	1	0.49 (0.01–2.71)	
	intraabdominal infection	148	1	0.68 (0.02–3.71)	140	0	0 (0–2.60)	
	gynecological infection	81	0	0 (0–4.45)	78	0	0 (0–4.62)	
	suppurative meningitis	15	0	0 (0–21.8)	15	0	0 (0–21.80)	
	ophthalmological infection	81	0	0 (0–4.45)	81	0	0 (0–4.45)	
	otorhinolaryngological infection	159	0	0 (0–2.29)	157	0	0 (0–2.32)	
	dental or oral infection	83	0	0 (0–4.35)	82	0	0 (0–4.40)	
	prophylaxis of infection	2,127	8	0.38 (0.16–0.74)	2,105	4	0.19 (0.05–0.49)	
	intestinal infection	174	1	0.57 (0.01–3.16)	169	0	0 (0–2.16)	
	others	168	11	6.55 (3.31–11.4)	150	3	2.00 (0.41–5.73)	
Department	internal	7,329	83	1.13 (0.90–1.40)	7,069	43	0.61 (0.44–0.82)	
	other	2,825	10	0.35 (0.17–0.65)	2,793	5	0.18 (0.06–0.42)	
	unknown	20			17			

<sup>a)</sup> % (95% confidence interval)

Table 12. Incidence of central nervous system adverse effects by renal function status

		All patients			
		n	number of incidents	incidence <sup>a)</sup>	
Dialysis or renal failure	yes	289	45	15.6 (11.6–20.3)	
	no	9,879	48	0.49 (0.36–0.64)	
	unknown	6			
Renal failure	yes	288	45	15.6 (11.6–20.3)	
	no	9,880	48	0.49 (0.36–0.64)	
	unknown	6			
Dialysis	yes	74	34	46.0 (34.3–57.9)	
	no	10,093	59	0.58 (0.45–0.75)	
	unknown	7			
Renal tests before cefoselis administration	yes	7,012	88	1.25 (1.01–1.54)	
	no	3,159			
	unknown	3	5	0.16 (0.05–0.37)	
	Cr (mg/dL)	<0.7	1,824	10	0.55 (0.26–1.01)
		0.7 ≤ <1.1	3,642	17	0.47 (0.27–0.75)
		1.1 ≤ <1.5	904	11	1.22 (0.61–2.17)
		1.5 ≤ <2.0	186	4	2.15 (0.59–5.41)
		2.0 ≤	208	45	21.6 (16.2–27.9)
		no measurement	3,410		
	BUN (mg/dL)	< 8	328	3	0.91 (0.19–2.65)
		8 ≤ <20	4,864	21	0.43 (0.27–0.66)
		20 ≤ <30	1,140	14	1.23 (0.67–2.05)
		30 ≤	526	48	9.13 (6.81–11.9)
		no measurement	3,316		
	Ccr (mL/min) (estimate) <sup>b)</sup>	<10	68	23	33.8 (22.8–46.3)
10 ≤ <30		545	25	4.59 (2.99–6.70)	
30 ≤ <50		1,442	12	0.83 (0.43–1.45)	
50 ≤ <70		1,519	9	0.59 (0.27–1.12)	
70 ≤		2,785	7	0.25 (0.10–0.52)	
unavailable		3,815			
Renal disorder	yes	3,574	69	1.93 (1.51–2.44)	
	no	2,785	7	0.25 (0.10–0.52)	
	unknown	3,815			
	severity	severe	613	48	7.83 (5.83–10.3)
		moderate	1,442	12	0.83 (0.43–1.45)
mild		1,519	9	0.59 (0.27–1.12)	
no disorder		2,785	7	0.25 (0.10–0.52)	

<sup>a)</sup>% (95% confidence interval)

<sup>b)</sup>According to formula by Cockcroft, et al<sup>3)</sup>.

Haenszel 推定値と 95% 信頼区間は、それぞれ 1.5, 0.5 ~5.1 と計算された。

### 3. 中枢神経系副作用発現頻度の検討

#### 1) 中枢神経系副作用の発現頻度

中枢神経系副作用の発現頻度は、全投与例 10,174 例と透析・腎不全患者を除いた 9,879 例について検討した。副作用発現例は全投与例 10,174 例中 93 例 (0.91%) であったが、透析・腎不全患者を除外すると、9,879 例中 48 例 (0.49%) であった。

中枢神経系副作用の発現頻度は、全投与例においても、透析・腎不全患者を除いた場合においても、年齢と共に

有意に上昇し ( $p < 0.001$ )、体重が軽いほど高くなる傾向にあった ( $p < 0.01$ ) (Table 11)。

全投与例における中枢神経系副作用発現の腎機能別頻度を Table 12 に示した。中枢神経系副作用の発現頻度は、透析、腎不全および腎機能障害を有する患者において有意に高く ( $p < 0.001$ )、また腎機能障害の程度が重いほど有意に高かった ( $p < 0.001$ )。

全投与例においても、透析・腎不全患者を除いた場合においても、1日投与量と共に、中枢神経系副作用の発現頻度は有意に上昇し ( $p < 0.001$ )、1日投与量が 2g を超えた患者では、発現頻度は 1.47% 以上であった

Table 13. Incidence of central nervous system adverse effects by dosage

		All patients			Patients with no dialysis or renal failure		
		n	number of incidents	incidents <sup>a)</sup>	n	number of incidents	incidents <sup>a)</sup>
Dose (g)	≤0.5	534	5	0.94 (0.30–2.17)	512	3	0.59 (0.12–1.70)
	0.5 < ≤1.0	8,874	73	0.82 (0.65–1.03)	8,613	37	0.43 (0.30–0.59)
	1.0 < ≤2.0	765	14	1.83 (1.00–3.05)	754	8	1.06 (0.46–2.08)
	2.0 <	0			0		
	unknown	1			0		
Daily dose (g)	≤0.5	213	0	0 (0–1.72)	207	0	0 (0–1.77)
	0.5 < ≤1.0	4,025	28	0.70 (0.46–1.00)	3,924	8	0.20 (0.09–0.40)
	1.0 < ≤2.0	5,692	54	0.95 (0.71–1.24)	5,508	32	0.58 (0.40–0.82)
	2.0 < ≤4.0	239	10	4.18 (2.02–7.56)	236	8	3.39 (1.47–6.57)
	4.0 <	0			0		
	unknown	5			4		
Administration period (day)	1	2,018	2	0.10 (0.01–0.36)	2,001	1	0.05 (0–0.28)
	2–7	5,862	64	1.09 (0.84–1.39)	5,686	33	0.58 (0.40–0.81)
	8–14	1,784	21	1.18 (0.73–1.79)	1,710	12	0.70 (0.36–1.22)
	15–	499	6	1.20 (0.44–2.60)	472	2	0.42 (0.05–1.52)
	unknown	11			10		

<sup>a)</sup>% (95% confidence interval)

Table 14. Incidence of central nervous system adverse effects by concomitant medication and combination therapy

		All patients			Patients with no dialysis or renal failure		
		n	number of incidents	incidents <sup>a)</sup>	n	number of incidents	incidents <sup>a)</sup>
Concomitant medication	yes	8,050	84	1.04 (0.83–1.29)	7,786	43	0.55 (0.40–0.74)
	no	2,106	9	0.43 (0.20–0.81)	2,077	5	0.24 (0.08–0.56)
	unknown	18			16		
Combination therapy	yes	3,266	24	0.73 (0.47–1.09)	3,191	12	0.38 (0.19–0.66)
	no	6,888	69	1.00 (0.78–1.27)	6,671	36	0.54 (0.38–0.75)
	unknown	20			17		
	radiotherapy	26	1	3.85 (0.10–19.6)	25	0	0 (0–13.72)
	surgical operation	2,825	10	0.35 (0.17–0.65)	2,793	5	0.18 (0.06–0.42)
	anesthesia	2,657	10	0.38 (0.18–0.69)	2,630	5	0.19 (0.06–0.44)
	blood transfusion	321	13	4.05 (2.17–6.83)	292	7	2.40 (0.97–4.88)
others	321	8	2.49 (1.08–4.85)	298	5	1.68 (0.55–3.87)	

<sup>a)</sup>% (95% confidence interval)

(Table 13)。全投与例において、中枢神経系副作用の発現頻度は、併用薬を服用していた患者において有意に高かった ( $p < 0.01$ ) (Table 14)。

## 2) 中枢神経系副作用の発現頻度に影響する因子

全投与例のうち透析・腎不全を有しない患者において対象としたリスク因子と影響修飾因子のデータがすべて揃っている 5,894 例にもとづいて、中枢神経系副作用の発現頻度とそれらの因子との関連をロジスティック回帰分析によって検討した結果、最適モデルとして、年齢、1日投与量および腎機能障害の3因子を説明変数とするロジスティックモデルを選択し、そのモデルにもとづいて中枢神経系副作用の発現頻度を推定した。

Fig. 2 の4枚の図は、腎機能障害のない患者と軽度、

中等度および高度の腎機能障害を有する患者それぞれについて、1日投与量・年齢別に推定した中枢神経系副作用発現頻度を示している。これらの推定値は、腎機能障害のない患者に1日1gを投与した場合の年齢階級別推定発現頻度 (Table 15) と、1日投与量が2g、4gである場合の発現頻度のオッズを1日投与量が1gである場合の発現頻度のオッズに対して比較した場合のオッズ比、およびそれぞれの腎機能障害の程度における発現頻度のオッズを腎機能障害がない場合のオッズに対して比較した場合のオッズ比の値 (Table 16) から近似的に求めることができる。たとえば、腎機能障害が中等度の55歳から64歳までの患者に1日2gを投与した場合の推定発現頻度は、Tables 15, 16 から、 $0.045 \times 3.9 \times 3.2 = 0.5616$

Table 15. Estimated incidence of central nervous system adverse effects by age in patients with no renal disorder and with daily dose of 1.0 g

Age (y)	Estimated incidence <sup>a)</sup>
-34	0.013 (0.0024-0.068)
35-44	0.020 (0.0047-0.082)
45-54	0.030 (0.0086-0.10)
55-64	0.045 (0.015 -0.14)
65-74	0.069 (0.023 -0.21)
75-84	0.11 (0.032 -0.35)
85-94	0.16 (0.041 -0.63)
95-	0.24 (0.049 -1.2)

<sup>a)</sup>% (95% confidence interval)

Table 16. Estimated odds ratios by daily dose and renal disorder

Factor	Level	Odds ratio <sup>a)</sup>
Daily dose (g)	1.0 <sup>b)</sup>	1 <sup>b)</sup>
	2.0	3.9 (1.8-8.6)
	4.0	14.9 (3.1-73.9)
Renal disorder	no disorder <sup>b)</sup>	1 <sup>b)</sup>
	mild	1.8 (1.2-2.8)
	moderate	3.2 (1.4-7.8)
	severe	5.7 (1.6-21.7)

<sup>a)</sup>% (95% confidence interval)

<sup>b)</sup>Reference

%と計算されるが、この値はモデルから直接計算した推定発現頻度 0.5593 によく近似している（相対誤差は 0.4 %）。

3) 中枢神経系副作用および中枢神経症状の発現状況

全投与例 10,174 において、中枢神経系副作用（I. 5. 参照）は 93 例（0.91%）、中枢神経症状は 139 例（1.37%）観察されたが、いずれについても、主な症状は意識障害（混濁）、意識障害（せん妄）、痙攣、振戦、錯乱・興奮などであった（Table 17）。

### III. 考 察

細胞壁合成を阻害するβ-ラクタム系薬は、細菌に対する選択毒性が高いため総じて安全性が高い薬剤群であるが、過敏症状、肝・腎障害、造血器障害、中枢神経障害などの副作用の発現することが知られている<sup>6)</sup>。痙攣をはじめとする中枢神経系副作用については、ペニシリン G の大量投与やイミペネム/シラスタチン<sup>7)</sup>などで報告されている。CFSL は、第 3 世代セフェム薬が有する抗菌活性に加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対しても抗菌活性が高く<sup>8)</sup>、また各種の細菌に対する感受性の経年的推移を 1998 年の発売後も調査を継続しているが、2000 年 12 月までの調査結果では総じて耐性化傾向が認められず<sup>9)</sup>、現在でも、特に易感染性または難治性の要因を有する患者に対する治療薬として有効性が期待できる薬剤である。発売時点では本剤には非臨床試験および臨床試験のいずれにおいても安

全性の面で懸念すべき成績は得られておらず、腎機能が低下した患者についても既存のセフェム系薬と同様、特に問題はないと考えられた<sup>1,10)</sup>。しかし、前述のように CFSL 発売直後に中枢神経系副作用が相次いで報告された。

今回実施した中枢神経症状発現状況に関する調査は、CFSL 発売直後に報告された痙攣・意識障害をはじめとする中枢神経系副作用発現のリスク因子の究明とその発現頻度を調査することを目的として、本剤発売から緊急安全性情報を配布した日までに納入された 4,120 施設のうち、調査の協力が得られた施設における全投与例をレトロスペクティブに調査するという、本邦では該当例が見当たらない規模の疫学調査である。

情報が収集できた 10,641 例は、推定投与例数 21,119 の約半数であった。推定投与例数の約半数の収集ではあったが、前述のとおり全施設に調査を依頼し、調査への協力が得られなかった場合はその理由を文書で入手するか聴取記録を作成するなど、可能な限り得られたデータにバイアスが混入することを防止するための工夫を行った。収集できなかった理由は、本調査が約 1 年以上前のデータを収集する調査であったため、CFSL 使用患者を特定できる可能性の高い診療報酬明細書管理システムが導入されていないなかったり、導入されていてもデータがすでに削除されていたため、カルテの抽出が困難であったことなどによるものであった。今後、薬剤疫学的なレトロスペクティブ調査を実施する場合、使用患者の把握

Table 17. Summary of central nervous system adverse effects and symptoms observed in 10,174 patients treated by 1,227 institutions

	Adverse effects <sup>a)</sup>	Symptoms
Number of patients with symptoms	93 (0.91) <sup>b)</sup>	139 (1.37)
Number of symptoms	198	278
Breakdown of symptoms		
Clouding of consciousness	53 (0.52)	73 (0.72)
Delirium	23 (0.23)	28 (0.28)
Convulsions	27 (0.27)	37 (0.36)
Tremor	23 (0.23)	25 (0.25)
Myoclonus	11 (0.11)	11 (0.11)
Confusion and excitement	20 (0.20)	24 (0.24)
Numbness	6 (0.06)	8 (0.08)
Hemiplegia	2 (0.02)	7 (0.07)
Dysarthria	4 (0.04)	7 (0.07)
Insomnia	6 (0.06)	15 (0.15)
Anxiety	4 (0.04)	9 (0.09)
Somnolence	9 (0.09)	15 (0.15)
Hypoactivity	4 (0.04)	8 (0.08)
Depression	0 (0.00)	5 (0.05)
Hallucination	6 (0.06)	6 (0.06)

<sup>a)</sup>Excluding symptoms judged by doctors not to have causal relationship with administration of cefoselis

<sup>b)</sup>n (%)

を正確かつ迅速に行うため、診療報酬明細書管理システムの有無が調査の成否の鍵となると考えられる。

本調査において、透析・腎不全が中枢神経系副作用発現の明らかなリスク因子であることが統計学的に示され、これまでに実施した非臨床試験の成績<sup>11)</sup>が裏づけられた。透析・腎不全は中枢神経系副作用を示した患者において、そのような副作用を示さなかった患者よりも約 23.1 倍多く認められており、透析・腎不全を有する患者に対して本剤の使用を禁忌とした措置は適切であったと考えられる。さらに、統計学的に年齢、1 日投与量、腎機能障害の程度がリスク因子と同定されたことから、発売直後に観察された中枢神経系副作用の発現は、これらの要因が重なったためと推測される。

本調査において、透析患者に対する投与が 74 例収集され、そのうちの 34 例 (46.0%) に中枢神経系副作用の発現が確認された。これら 74 例の投与方法をみると、透析とは関係なく毎日 1 日 1~2 回連続投与していた場合が多く (74 例中 58 例)、また、透析終了ごとに本剤を投与していた副作用発現例 6 例のうち、2 例には透析終了後に 2 g が投与されていた。以上のことから、中枢神経系副作用は高い血中濃度が長時間持続したために発現したと推測される。

本剤の非臨床での検討については、ラットを用いた実験において、腎不全が本剤の血中濃度を増加させ、続いて脳への移行量も増加させることが証明されている<sup>11)</sup>。さらに、本剤の脳内濃度が急激に上昇した場合、脳内 GABA-A 受容体に対する抑制作用を介して痙攣を誘発することも判明している<sup>11)</sup>。一方、本剤は腎排泄型の薬

剤であり、健常成人に静脈内投与した場合の尿中排泄率は 90% 以上と高いが<sup>12)</sup>、腎障害患者では、その障害の程度に応じて本剤の血中濃度が高値で持続しやすくなることから<sup>13)</sup>、本剤の脳への移行量も増加したと考えられる<sup>11)</sup>。本調査においてロジスティック回帰分析により、より高齢で腎機能障害の程度がより高く、1 日投与量が多いほど、中枢神経系副作用の発現頻度が高くなることが判明した。この事実は上述の非臨床試験<sup>11)</sup>および体内動態試験成績<sup>12,13)</sup>からも推測されるとおり、腎障害患者に本剤を連続投与したために本剤の血中濃度が上昇し、次第に脳内濃度が高まり中枢神経系副作用が発現したという考え方<sup>14)</sup>を裏づけるものと考えられた。

副作用の自発報告副作用症例の分析から、本調査の立案時には、副作用発現に中枢神経系基礎疾患・合併症の関与も考えられたが、本調査のロジスティック回帰分析からは、中枢神経系基礎疾患・合併症が副作用発現のリスク因子である可能性は低いことが判明した。

ロジスティック回帰分析においては、医学的説明の困難な要因と外れ値の存在が問題となった。要因に関する問題は、中枢神経系以外の基礎疾患・合併症の有無が最後まで説明変数としてモデルに残りオッズ比も高かったことである。疾患群ごとに解析した結果、循環器系疾患の有無のみが要因として残ったが、この循環器系疾患を有する患者の中枢神経系副作用発現例をみると、高度または中等度の腎機能障害患者、80 歳以上の高齢者、または全身性機能低下をもたらす疾患などを合併した全身状態の悪い患者のいずれかであった。そこで、CFSL の血中濃度が体内で持続すると中枢神経系副作用が発現し

やすくなるというメカニズム<sup>11)</sup>と、循環器系疾患の多くを占めた高血圧および虚血性心疾患が血中濃度に関係することは考えにくいという臨床的判断から、この要因はモデルには含めないことにした。外れ値の問題は、輸血患者の中に高熱を伴う敗血症、人工呼吸管理下にある真菌血症合併例など、全身状態が悪いために中枢神経系副作用が発現したと臨床的に考えられる患者が3例あったことである。実際、中枢神経系副作用の発現頻度を使用理由別にみてわかるように、全身性感染症で著しく発現頻度が高かった (Table 11)。そこで、この3例は外れ値であると判断して、解析対象から除外した。

ロジスティック回帰分析によって同定された3個のリスク因子、すなわち、年齢階級、腎機能障害の程度、1日投与量を説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて、本剤を添付文書記載とおりの標準的な使用方法にしたがって使用した場合、すなわち、成人に1回0.5~1gを1日2回、65歳以上の高齢者に1回0.5gを1日2回投与した場合の中枢神経系副作用の発現頻度を種々の患者について推定した。65歳未満の患者に本剤1回1gを1日2回投与した場合、年齢に応じて、腎機能障害がなければ0.05~0.18%の頻度で (Fig. 3左上)、また腎機能障害患者の場合、軽度障害患者では0.09~0.31% (Fig. 3右上)、中等度障害患者では0.16~0.56% (Fig. 3左下)、高度障害患者では0.28~1.00% (Fig. 3右下)の頻度で、中枢神経系副作用が発現すると推定された。また、65歳以上の患者に本剤1回0.5gを1

日2回投与した場合、年齢に応じて、腎機能障害がなければ0.07~0.24%の頻度で (Fig. 3左上)、また腎機能障害患者の場合、軽度障害患者では0.12~0.44% (Fig. 3右上)、中等度障害患者では0.22~0.78% (Fig. 3左下)、高度障害患者では0.40~1.38% (Fig. 3右下)の頻度で、中枢神経系副作用が発現すると推定された。CFSLの添付文書では、「高齢者 (加齢に伴う腎機能の低下または体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがある。)」として、高齢者への投与は原則禁忌とされており、投与する場合には腎機能などに十分注意し、低用量 (1回0.5g) から投与を開始することになっているが、本調査の結果は、やむを得ず高齢者に投与する必要がある場合、この用法・用量を遵守することが必要であることを裏づけている。

今回のレトロスペクティブ調査では、中枢神経系副作用発現の主要なリスク因子を同定するために症例対照研究という疫学手法を用い、さらに中枢神経系副作用の発現頻度を推定する過程でその他のリスク因子を探索した。本調査において、症例対照研究により透析・腎不全が中枢神経系副作用発現の主要なリスク因子であることが明確になり、ロジスティック回帰分析からは、腎機能障害の程度、年齢および1日投与量がその他のリスク因子として同定された。したがって、CFSL投与による中枢神経系副作用の発現頻度に対するこれら3因子の影響は少なくないと推測され、CFSLの投与量の決定には、

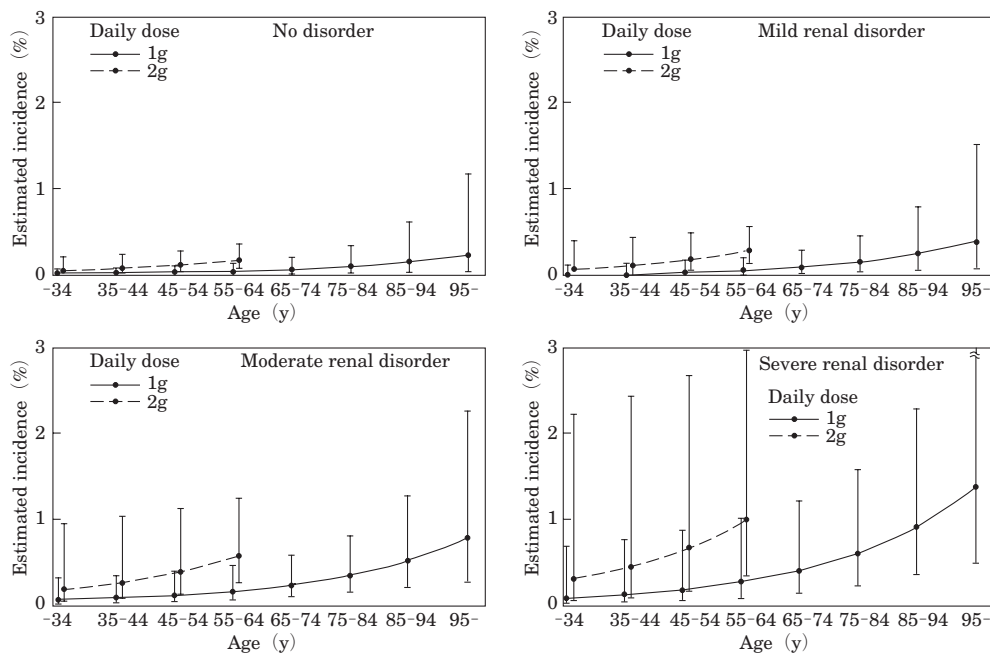


Fig. 3. Estimated age- and daily-dose-specific incidence of adverse effects on central nervous system due to standard dosage of cefoselis in patients with no (upper left panel), mild (upper right panel), moderate (lower left panel), and severe (lower right panel) renal disorder, excluding those with dialysis or renal failure. Estimation was based on logistic regression analysis; each bar denotes a 95% confidence interval. The upper limit of the broken interval in the lower right panel was 3.69.



腎機能の程度と年齢も考慮する必要がある。

#### 謝 辞

今回の調査にあたり、カルテの抽出、多項目にわたる調査票作成など多大なご協力をいただいた全国4,120施設の関係各位に深く感謝致します。

また、本調査にあたり種々ご指導ご支援をいただいた桑原章吾先生（東邦大学名誉教授）、松本文夫先生（神奈川県衛生看護学校附属病院名誉院長）、嶋田甚五郎先生（聖マリアンナ医科大学客員教授）、細谷龍男先生（東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科教授）に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 小原 要, 松本 悟, 渡辺二郎, 他: Cefoselis の中枢神経症状発現のリスクファクターに関する知見。日化療会誌 48: 285~294, 2000
- 2) Cologne J B, Shibata Y: Optimal case-control matching in practice. *Epidemiology* 6: 271~275, 1995
- 3) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31~41, 1976
- 4) 坂元慶行, 石黒真木夫, 北川源四郎: 情報量統計学。共立出版, 東京, 1993
- 5) SAS/STAT User's Guide. SAS Institute Inc. Cary, NC, 2000
- 6) 適切な抗菌薬の選択。抗菌薬使用の手引き（日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p.7~16, 協和企画, 東京, 2001
- 7) 金光敬二, 池島秀明, 嶋田甚五郎: 抗菌薬の副作用と薬剤間相互作用。薬局 50: 1001~1008, 1999
- 8) 松本佳己, 横田好子, 俵 修一, 他: 新規注射用セフェム系抗菌薬 Cefoselis の抗菌力の特徴。Pharma Medica 16: 99~116, 1998
- 9) 松本佳己, 横田好子, 若杉昌宏, 他: Cefoselis を含む各種注射用  $\beta$ -ラクタム系薬に対する 2000 年度臨床分離菌の感受性。Pharma Medica 20: 168~193, 2002
- 10) 堀 誠治, 金光敬二, 嶋田甚五郎: 新セフェム薬, FK 037 の痙攣誘発作用と GABA 受容体結合に及ぼす影響。日化療会誌 42: 72~113, 1994
- 11) 松岡信也, 池田文昭, 寺井孝雄, 他: 硫酸セフォセリスの中枢性副作用に関する基礎的研究。感染症 180: 151~156, 2001
- 12) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 他: FK 037 の第 1 相臨床試験。日化療会誌 42: 72~113, 1994
- 13) 青木信樹, 薄田芳丸, 吉川博子, 他: FK 037 の腎機能障害患者における体内動態及び呼吸器感染症患者に対する臨床成績。日化療会誌 42: 172~183, 1994
- 14) 嶋田甚五郎: 抗菌薬における中枢神経副作用の知見と考察。感染症 180: 144~150, 2001

## Adverse effects of cefoselis on the central nervous system: identification of risk factors and estimation of incidence

Yoshisada Shibata<sup>1)</sup>, Kazuhiko Nakayama<sup>2)</sup>, Megumi Yoshida<sup>3)</sup>, Muneo Takiguchi<sup>3)</sup>,  
Yoji Shiogai<sup>3)</sup>, Kazuhei Kurosawa<sup>3)</sup>, Shigeru Shionoya<sup>3)</sup>, Joe Matsuoka<sup>3)</sup>,  
Hisanori Horita<sup>3)</sup> and Sadao Higuchi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Radiation Epidemiology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University  
School of Medicine, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan

<sup>2)</sup>Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

<sup>3)</sup>Development Division, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

We retrospectively studied risk factors and incidence of adverse effects of cefoselis on the central nervous system. Cefoselis is a broad-spectrum injectable antibiotic. Subjects were all patients treated with cefoselis at 4, 120 institutions where cefoselis was delivered during 3 months from the date of initial marketing to the day of the "Dear Dr." letter announcement. Of these institutions, 1, 254 took part in the investigation and 10, 641 patients were enrolled in the study, with about half of the 21, 119 patients regarded as having been treated with cefoselis over this period.

1. The case-control study on risk factors for adverse effects in the central nervous system indicated that the Mantel-Haenszel estimate of the odds ratio of exposure to dialysis or renal failure was 23.1 (95% confidential interval: 11.9-44.7), demonstrating that dialysis or renal failure was an obvious risk factor. Another similar study on risk factors for renal disorder was conducted by excluding patients with dialysis or renal failure, and indicated a Mantel-Haenszel estimate of the odds ratio of 1.5 (95% confidence interval: 0.5-5.1), which was not statistically significant.

2. Adverse effects on the central nervous system were observed in 93 of the 10, 174 patients (0.91%), while adverse effects were observed in 48 of the 9, 879 patients (0.49%) remaining after excluding patients with dialysis or renal failure for whom the cefoselis use was contraindicated. Logistic regression analysis showed 3 additional risk factors for adverse effects on the central nervous system: renal disorder severity, age, and daily dose. We estimated the incidence of adverse effects using the logistic regression model with these 3 factors for patients under 65 years old with cefoselis at the standard dosage, i.e., 1 g twice a day. The estimated incidence varied as follows: 0.05-0.18% in patients without renal disorder, 0.09-0.31% in those with mild renal disorder, 0.16-0.56% in those with moderate renal disorder, and 0.28-1.00% in those with severe renal disorder. The incidence of adverse effects in patients aged 65 years or more was estimated to vary as follows when cefoselis was administered at the initial standard dose for elderly patients (0.5 g twice a day): 0.07-0.24% in patients without renal disorder, 0.12-0.44% in those with mild renal disorder, 0.22-0.78% in those with moderate renal disorder, and 0.40-1.38% in those with severe renal disorder.

3. Our results indicate that the incidence of adverse effects on the central nervous system due to cefoselis varies with renal disorder severity, age, and daily dose. The dose of cefoselis should therefore be determined based on renal disorder severity and patient age.