

【臨床試験】

小児科領域感染症における meropenem の臨床的検討

豊永 義清¹⁾・砂川 慶介²⁾・本廣 孝³⁾・岩井 直一⁴⁾・谷川原祐介⁵⁾・遠藤 廣子⁶⁾
 佐藤 吉壮⁷⁾・黒木 春郎⁸⁾・皆川 真規⁹⁾・石和田稔彦⁹⁾・田島 剛¹⁰⁾・岩田 敏¹¹⁾
 長 秀男¹²⁾・砂押 涉¹³⁾・加藤 達夫¹⁴⁾・番場 正博¹⁵⁾・若宮 英司¹⁶⁾・杉田久美子¹⁷⁾
 山崎 剛¹⁸⁾・川村 尚久¹⁸⁾・春田 恒和¹⁹⁾・古川 正強²⁰⁾・岡田 隆滋²¹⁾・藤本 保²²⁾
 石原 高信²²⁾・安藤 昭和²³⁾・津村 直幹²⁴⁾

- ¹⁾山梨赤十字病院小児科 (現: 石心会狭山病院)*, ²⁾北里大学医学部感染症学,
³⁾社会福祉法人ゆうかり学園, ⁴⁾名鉄病院小児科, ⁵⁾慶應義塾大学医学部・薬学部,
⁶⁾労働福祉事業団東北労災病院小児科, ⁷⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科,
⁸⁾千葉大学大学院医学研究院小児病態学 (現: 医療法人永津会斎藤病院),
⁹⁾千葉大学大学院医学研究院小児病態学, ¹⁰⁾博慈会博慈会記念総合病院小児科,
¹¹⁾国立病院東京医療センター小児科, ¹²⁾川崎市立川崎病院小児科,
¹³⁾北里大学医学部小児科, ¹⁴⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科,
¹⁵⁾国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院小児科, ¹⁶⁾医療法人仙養会北摂総合病院小児科,
¹⁷⁾医療法人仙養会北摂総合病院小児科 (現: すぎた子どもクリニック), ¹⁸⁾大阪労災病院小児科,
¹⁹⁾神戸市立中央市民病院小児科, ²⁰⁾国立療養所香川小児病院小児科,
²¹⁾国立療養所香川小児病院小児科 (現: おかだ小児クリニック), ²²⁾大分こども病院小児科,
²³⁾株式会社麻生飯塚病院小児科, ²⁴⁾久留米大学病院小児科

(平成 15 年 9 月 10 日受付・平成 15 年 10 月 28 日受理)

Meropenem (MEPM) の小児科領域感染症における臨床試験を、全国 17 の医療機関において 2001 年 4 月から 2002 年 5 月の間に実施した。カルバペネム系抗菌薬 (CBPs) の投与が必要と考えられる小児入院患者 52 例 (3 か月~13 歳 5 か月) を対象とし、MEPM の 10, 20 または 40 mg/kg を 1 日 3 回静脈内に点滴投与し、有効性、安全性ならびに薬物動態について検討した。除外症例 3 例を除く 49 例における臨床効果は有効率 95.9% (47/49) であり、疾患別有効率の内訳は、下気道感染症 96.2% (25/26)、尿路感染症 100% (3/3)、敗血症 100% (2/2)、敗血症疑い 100% (4/4)、化膿性髄膜炎 100% (5/5)、その他 88.9% (8/9) であった。化膿性髄膜炎の 5 例において、後遺症が認められた症例または死亡した症例はなかった。菌の消長が確認できた症例 33 例のうち 30 例が菌消失、2 例が膿消失であり、「菌消失」と「膿消失」を合わせた細菌学的効果は消失率 97.0% (32/33) であった。原因菌としては *Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* の分離頻度が高く、それぞれ 21 株、16 株であった。これらに対する MEPM の MIC は *H. influenzae*, *S. pneumoniae* とともに $\leq 0.06\sim 0.5$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、感受性は良好であった。50 例からの血漿 116 検体、21 例からの尿 62 検体および 5 例からの髄液 11 検体を採取した。投与終了後 20~30 分の血漿中 MEPM 濃度は、40 mg/kg 投与群で 65.52~38.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、20 mg/kg 投与群で 30.81~13.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 mg/kg 投与群で 16.37~5.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投与開始後 8 時間までの活性体 (MEPM) の尿中回収率は 56.4~70.7% であった。また、髄液中 MEPM 濃度は投与後 1.08~5.58 時間において 0.29~2.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。臨床検査値異常変動を含む副作用 (因果関係が否定できない有害事象) が、全 52 例中 23 例で認められたが、重篤な副作用は認められなかった。以上の結果から、MEPM は小児科領域感染症に対し有用性の高い CBPs と考えられた。また、中等度の感染症には通常 10 または 20 mg/kg の 1 日 3 回投与、化膿性髄膜炎などの重症感染症に対しては 40 mg/kg の 1 日 3 回投与が適切な用法・用量と考えられた。

Key words: 小児感染症, meropenem, 臨床評価, 体内動態

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社で開発されたカルバペネム系抗菌薬 (CBPs) である。カルバペネム骨格の1位に β -メチル基を導入することによりDHP-Iに対する安定性を獲得し、2位にジメチルカルバモイルピロリニル基を硫黄原子を介して導入することにより、腎毒性・中枢毒性を軽減するとともに、*Pseudomonas aeruginosa* や *Haemophilus influenzae* を含むグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌活性を獲得した。以上よりMEPMは腎毒性低減薬の配合を必要とせず、単剤で使用できる世界初のCBPsである。

本邦では成人の各種感染症の効能・効果について1995年6月に製造承認が得られ、すでに上市されている。その後、使用成績調査および下気道感染症を対象とした市販後臨床試験が実施され、本薬の有効性および安全性がさらに確認された。すでに欧米では成人の細菌感染症と同様に、小児の細菌感染症に対しても高い有用性が認められており、広く臨床に用いられている。

化膿性髄膜炎は乳幼児での発症が多く、治療法の進歩により近年では死亡率は低下したが、初期治療を適切に行わないと聴覚障害や運動および知能の発達遅延などの後遺症が残る重篤な感染症である。*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* などが主な起炎菌であるが、近年本邦では *H. influenzae* の分離頻度が増加傾向にある¹⁾。MEPMはこれらのいずれの菌種に対しても強い抗菌活性を有し、現在もっとも分離頻度が高い *H. influenzae* に対しては他のCBPsに比べはるかに強い抗菌活性を示している²⁾。また、 β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) や penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に対しても優れた抗菌活性を示すことから³⁻⁵⁾、起炎菌や感受性が不明の段階の初期治療では特に有用性の高い薬剤と考えられる。また、化膿性髄膜炎は中枢神経系の感染症であることから、中枢毒性の低い薬剤が選択の条件となる。初期のCBPsは痙攣などの中枢毒性の問題から大量投与が困難で、化膿性髄膜炎の患者において薬剤との因果関係が否定できない痙攣が高頻度で発現したとの報告もあり⁶⁾、CBPsのひとつである imipenem/cilastatin (IPM/CS) は化膿性髄膜炎の適応はない。本薬は、CBPsとしては中枢毒性が低く⁷⁾、安全性の面からも当該対象疾患に推奨される薬剤と考えられる。また、溶解性にも優れていることから、大量投与にも適した薬剤と考えられる。実際に海外においては40 mg/kgの1日3回投与で、化膿性髄膜炎に対する有効性も確認されている^{8,9)}。

以上の理由から、MEPMは小児科領域感染症、特に化膿性髄膜炎を含む重症感染症に対して有用性の高い薬剤であると考え、小児を対象に本薬の有効性、安全性ならびに薬物動態について検討を行った。

I. 対象および方法

1. 選択基準

原則としてMEPM適応菌種による感染症で、次の条

件を満たす患者を対象とした。

- ① CBPsの投与が必要と考えられる患者
- ② 生後29日～16歳未満(同意取得時)の患者
- ③ 体重が男児3.9 kg以上、女児3.7 kg以上の患者

2. 除外基準

次の患者は対象から除外した。

- ① β -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者
- ② 感染症以外に重篤または進行性の疾患を有する患者
- ③ 抗菌化学療法などによる前治療が有効であり、すでに症状が改善しつつある患者
- ④ 原感染症(現在罹患している感染症)においてMEPMがすでに投与されている患者
- ⑤ MEPM耐性菌種[例: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* など]による感染症の患者
- ⑥ 重篤な心機能、肝機能、あるいは腎機能障害を有する患者
- ⑦ 利尿薬投与を必要とする患者
- ⑧ てんかんと診断されている患者
- ⑨ バルプロ酸ナトリウム製剤の投与が必要な患者
- ⑩ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者

3. 同意

代諾者(保護者)に対して十分な説明を行い、文書による同意が代諾者(保護者)から得られた患者を対象とした。また、患者の年齢が6歳以上の場合にはできる限り本人に対しても説明を行った。

4. 試験薬剤

投与にさきだちMEPMの皮内反応試験を実施し、陽性または判定不能の場合は投与を行わないこととした。

投与量は疾患または症状に応じ1回10, 20または40 mg/kgのいずれかを選択し、1日3回、30分間かけて点滴静脈内投与を行った。投与期間は原則として14日間以内とした。

5. 併用禁止薬

次の薬剤は併用禁止とした。

- ① 他の抗菌薬
- ② ヒト免疫グロブリン製剤
- ③ G-CSF, M-CSF, GM-CSF
- ④ 副腎皮質ステロイド薬(経口および注射)
- ⑤ バルプロ酸ナトリウム製剤
- ⑥ 利尿薬

ただし、化膿性髄膜炎の症例では副腎皮質ステロイド薬の使用はのべ4日までは可能とし、また、頭蓋内圧を下げる目的の(D-)マンニトール製剤および濃グリセリン製剤は併用可能とした。

6. 有効性の評価方法

投与開始前、投与中、投与終了時における臨床症状の

Table 1. Regulation of clinical and bacteriological assessment

Assesment	Grade	Contents
Clinical response (end of treatment)	excellent	Clinical symptoms and laboratory findings of infection tended to improve (degradation of fever is at 37°C) within 1 day (3 days) ^{*1} , and was almost resolved within 3 days (5 days) ^{*1} after start of treatment.
	good	Clinical symptoms and laboratory findings of infection tended to improve (degradation of fever is at 37°C) within 3 days (5 days) ^{*1} and was almost resolved within 5 days (7 days) ^{*1} after start of treatment.
	fair	Clinical symptoms and laboratory findings of infection improved, but required longer than 5 days (7 days) ^{*1}
	poor	Clinical symptoms and laboratory findings of infection did not improve or worsened.
	unable to evaluate	Not assigned to any of the above categories.
Clinical response (follow up)	cured	There are no signs or symptoms of infections.
	improved	Signs and symptoms of infection improved markedly compared with those at the start of treatment.
	unchanged	Signs and symptoms were not improved compared with those at the start of treatment.
	worse	Signs and symptoms worsened compared with those at the start of treatment.
	unable to evaluate	Not assigned to any of the above categories.
Clinical response in patients with meningitis (end of treatment and follow up)	excellent ^{*2}	Pathogen (s) in the CSF was (were) eradicated within 1 day after start of treatment.
	good ^{*2}	It took 2 or more days to eradicate the pathogen (s) in the CSF.
	poor ^{*2}	Pathogen (s) in CSF was (were) not eradicated.
	unable to evaluate ^{*2}	Not assigned to any of the above categories.
	good ^{*3}	Clinical symptoms tended to improve within 5 days after start of treatment, and glucose in CSF increased to more than 40 mg/dL or 40% of blood glucose level within 8 days and cell count in CSF decreased under 100/mm ³ within 10 days.
	fair ^{*3}	Clinical symptoms and laboratory findings of CSF improved, but required longer than above.
	poor ^{*3}	Clinical symptoms and laboratory findings of CSF did not improve.
	unable to evaluate ^{*3}	Not assigned to any of the above categories.
Bacteriological response (end of treatment)	eradicated	Pathogen (s) was (were) eradicated within 3 days after end of treatment.
	presumed eradicated	No material for culture was available due to a successful clinical response.
	decreased	a) Improvement of one or more stages in a half-fixed quantity (5 stage judgment : + + +, + +, +, ±, -), Change from ± to - does not correspond. b) Decreased to less than 1/10 of fixed quantity. c) Some of the pathogens were eradicated in a polymicrobial infection.
	unchanged worsen	Not assigned to any of the above categories.
	unable to evaluate	No pathogen was observed.

*1 Regulation for severe infections

*2 When the response of CSF pathogen (s) was able to be confirmed

*3 When the response of CSF pathogen (s) was not able to be confirmed

観察, 血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 細菌学的検査, 化膿性髄膜炎の被験者では髄液検査を実施し, 可能な場合はフォローアップ時 (投与終了後 2~4 週後, ただし化膿性髄膜炎の場合は 5~7 週後) まで観察し, これらの所見にもとづき臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。

有効性の評価基準を Table 1 に示す。投与終了時の臨床効果および細菌学的効果は, 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準 (改訂第二版)¹²⁾を参考に設定した。

さらにフォローアップ時 (投与終了後 2~4 週後, ただし化膿性髄膜炎の場合は 5~7 週後) の臨床効果および化膿性髄膜炎の被験者における投与終了時およびフォローアップ時 (投与終了後 5~7 週後) の後遺症の有無および死亡の有無を判定した。

原因菌に対する MEPM, IPM, panipenem (PAPM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX) の MIC を測定した。測定は日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法)^{10, 11)}にしたがい実施した。

7. 体内動態の検討

小児では同一の被験者から経時的に繰り返し採血を行うことは困難であるため、血漿中 MEPM 濃度測定のための採血は実施可能な回数だけ採血した。採血の時期は点滴実施中である投与開始後 15~25 分または投与終了後 15 分から 6 時間で、各被験者における初回投与に限らず投与期間中であれば何回目の投与の際に採血を実施してもよいという条件で、原則として同一被験者あたり 2 時点以上の採血を実施した。得られた血液からただちに血漿を分離し、濃度測定用検体とした。

蓄尿については各被験者における初回投与に限らず投与期間中であれば何回目の投与の際に実施してもよいという条件で、投与開始 0~2 時間、2~4 時間、4~8 時間の 3 回に分けて蓄尿し、それぞれ濃度測定用検体とした。

化膿性髄膜炎症例の髄液中 MEPM 濃度測定は、MEPM 投与期間中に治療上必要な髄液を採取する際に同時に採取した髄液を濃度測定用検体とした。

高速液体クロマトグラフィーにて MEPM 濃度を測定した。定量限界は血漿および髄液が 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。濃度測定は株式会社茨城環境技術センター（現：株式会社三菱化学ビーシーエル）にて実施した。

8. 安全性の評価方法

安全性評価は、小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準（改訂第二版）¹²⁾を参考に、有害事象（投与期間中に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾患で、臨床検査値の異常変動を含む）の発現を確認した。有害事象が発現した場合は、治験実施期間中およびその後を通じ、有害事象に対する十分な医療を被験者に提供し、原則として軽快するまで追跡調査を実施した。発生したすべての有害事象は MEPM との因果関係の判定を行い、因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

II. 結 果

1. 症例の内訳

代諾者の同意が得られ、皮内反応試験の結果が陰性であった 52 例に本薬が投与された。このうち、対象外疾患の 1 例（投与開始後にマイコプラズマ肺炎であることが判明）、併用禁止薬が投与された 1 例（利尿薬の投与）、同意が撤回され判定不能となった 1 例の計 3 例を除く 49 例を有効性解析対象とした。また、血漿中 MEPM 濃度は 50 例から得られた 116 検体を解析対象とし（後述）、安全性は 52 例全例を解析対象とした。

有効性解析対象 49 例の投与量別、疾患名別の内訳を Table 2 に示した。投与量別では 20 mg/kg 投与の症例が 36 例、40 mg/kg 投与が 7 例、10 mg/kg 投与が 6 例であった。肺炎を含む下気道炎が 26 例で全体の約半数を占め、以下敗血症が 6 例（うち疑い 4 例）、化膿性髄

膜炎が 5 例、尿路感染症、中耳炎、蜂巣炎がそれぞれ 3 例、リンパ節炎が 2 例、顎炎が 1 例であった。また、化膿性髄膜炎の 5 例はすべて 40 mg/kg 投与群であった。

有効性解析対象 49 例の投与量別、原因菌別の内訳を Table 3 に示した。単独菌感染例は 20 例、複数菌感染例は 13 例、原因菌不明例が 16 例であった。単独菌感染例では原因菌が *H. influenzae* が 10 例、*S. pneumoniae* が 6 例、*E. coli* が 2 例、*Moraxella catarrhalis* および *Pseudomonas aeruginosa* が 1 例であった。複数菌感染例では 2 菌種が検出されたのは 10 例であり、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染が 6 例、*M. catarrhalis* と *H. influenzae* の混合感染が 2 例、*S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* の混合感染が 1 例、*Streptococcus pyogenes* と *M. catarrhalis* の混合感染が

Table 2. Infection diagnosis

Diagnosis	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	Total
RTI* ¹	6	20	0	26
UTI* ²	0	2	1	3
Sepsis	0	1	1	2
Presumed sepsis	0	4	0	4
Meningitis	0	0	5	5
Other infections* ³	0	9	0	9
Total	6	36	7	49

*¹ Respiratory tract infection

*² Urinary tract infection

*³ cellulitis, adenitis, tympanitis, ostetitis of jaw

Table 3. Isolated pathogens

Pathogens	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	Total
<i>S. pneumoniae</i>		6		6
<i>M. catarrhalis</i>		1		1
<i>E. coli</i>		2		2
<i>P. aeruginosa</i>		1		1
<i>H. influenzae</i>	1	4	5	10
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>		6		6
<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>		2		2
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	1			1
<i>S. pyogenes</i> <i>M. catarrhalis</i>		1		1
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	2	1		3
Unknown	2	12	2	16
Total	6	36	7	49

1例であった。また、3菌種が検出されたのは3例で、すべて *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の混合感染であった。

2. 症例の背景

有効性解析対象49例の被験者背景をTable 4に示した。性別は男児29例、女児20例で、年齢分布は3~5か月が4例、6~23か月が21例、2~5歳が14例、6~12歳が9例、13~15歳が1例であった。基礎疾患または合併症がある症例は49例中17例であり、感染症の発症から本薬の投与開始までの平均日数は 3.8 ± 4.7 日で、この間に他の抗菌薬の投与を受けた症例は19例であった。本薬の投与開始前の最高体温は平均 38.9 ± 1.1 °Cであった。また、49例すべてが併用薬を使用した。

なお、5例の化膿性髄膜炎ではいずれも dexamethazone (DEX) が併用された。

3. 有効性

1) 臨床効果

投与終了時の有効率(「著効」および「有効」の割合)は95.9% (47/49), フォローアップ時の有効率(「治癒」および「改善」の割合)は100% (45/45)であった。

投与量別臨床効果をTables 5, 6に示す。各投与用量群の投与終了時の有効率は、10 mg/kg 投与群で100% (6/6), 20 mg/kg 投与群で94.4% (34/36), 40 mg/kg 投与群で100% (7/7) と高い有効率が得られた。なお、フォローアップ時の有効率は全投与量群とも100%であった。

Table 4. Characteristics of patients

Evaluation items		10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	Total
Sex	male	3	22	4	29
	female	3	14	3	20
Age	3 M-5 M	1	3	0	4
	6 M-23 M	2	15	4	21
	2 Y-5 Y	0	12	2	14
	6 Y-12 Y	3	6	0	9
	13 Y-15 Y	0	0	1	1
Age (months)	mean	53.3	39.3	44.3	41.7
	S. D.	45.9	34.9	53.0	38.5
Weight (kg)	mean	15.3	14.2	16.8	14.7
	S. D.	7.1	6.7	14.8	8.1
History of epilepsy	yes	0	0	0	0
	no	6	36	7	49
History of hypersensitivity	yes	0	0	0	0
	no	6	36	7	49
Concurrent abnormalities	yes	4	12	1	17
	no	2	24	6	32
Previous antibiotics	yes	2	12	5	19
	no	4	24	2	30
Maximum body temperature (°C)	mean	38.8	38.8	39.5	38.9
	S. D.	0.7	1.1	0.7	1.1
Number of days before start of treatment (day)	mean	5.0	4.1	1.6	3.8
	S. D.	1.3	5.4	1.9	4.7
Concomitant drug therapy	yes	6	36	7	49
	no	0	0	0	0

Table 5. Clinical responses classified by dosage (end-treatment)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	"Excellent" rate (%)	"Excellent" and "Good" rate (%)
10 mg/kg	3	3	0	0	6	50.0	100
20 mg/kg	16	18	1	1	36	44.4	94.4
40 mg/kg	4	3	0	0	7	57.1	100
Total	23	24	1	1	49	46.9	95.9

Table 6. Clinical responses classified by dosage (follow-up)

	Cured	Improved	Unchanged	Worse	Unable to evaluate	Total	"Cured" rate (%)	"Cured" and "Improved" rate (%)
10 mg/kg	5	1	0	0	0	6	83.3	100
20 mg/kg	31	1	0	0	4	32	96.9	100
40 mg/kg	7	0	0	0	0	7	100	100
Total	43	2	0	0	4	45	95.6	100

Table 7. Clinical responses classified by diagnosis (end-treatment)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	"Excellent" rate (%)	"Excellent" and "Good" rate (%)
RTI* ¹	11	14	0	1	26	42.3	96.2
UTI* ²	2	1	0	0	3	66.7	100
Sepsis	2	0	0	0	2	100	100
Presumed sepsis	4	0	0	0	4	100	100
Meningitis	2	3	0	0	5	40.0	100
Other infections* ³	2	6	1	0	9	22.2	88.9
Total	23	24	1	1	49	46.9	95.9

*¹ Respiratory tract infection*² Urinary tract infection*³ cellulitis, adenitis, tympanitis, osteitis of jaw

Table 8. Clinical responses classified by diagnosis (follow-up)

	Cured	Improved	Unchanged	Worse	Unable to evaluate	Total	"Cured" rate (%)	"Cured" and "Improved" rate (%)
RTI* ¹	20	2	0	0	4	26	90.9	100
UTI* ²	3	0	0	0	0	3	100	100
Sepsis	2	0	0	0	0	2	100	100
Presumed sepsis	4	0	0	0	0	4	100	100
Meningitis	5	0	0	0	0	5	100	100
Other infections* ³	9	0	0	0	0	9	100	100
Total	43	2	0	0	4	49	95.6	100

*¹ Respiratory tract infection*² Urinary tract infection*³ cellulitis, adenitis, tympanitis, osteitis of jaw

疾患別臨床効果を Tables 7, 8 に示す。投与終了時の有効率は、下気道炎 96.2% (25/26), 尿路感染症 100% (3/3), 敗血症 100% (2/2), 敗血症疑い 100% (4/4), 化膿性髄膜炎 100% (5/5), その他の感染症 88.9% (8/9) であった。「著効」または「有効」以外の判定であった症例は、肺化膿症の「無効」1例と、蜂巣炎の「やや有効」1例であった。肺化膿症の症例は基礎疾患に肺嚢胞症があり、本薬投与前に panipenem/betamipron (PAPM/BP) が投与されたが無効であった。原因菌は *H. influenzae* であり、MEPM の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好で、原因菌も消失し、咳嗽も消失し

たが、解熱せず、胸部レントゲン上の陰影も改善しなかったため「無効」と判定された症例である。投与終了後のフォローアップ時において症状等は軽快していたものの、胸部レントゲンでの陰影は完全に消失しなかった症例であり、基礎疾患の肺嚢胞症の存在が少なからず影響している可能性も考えられた。蜂巣炎の症例は投与開始4日目までに解熱したが、臨床症状の消失が7日目に確認されたため、判定基準にしたがい「やや有効」と判定された症例である。「有効」とされる基準は症状や検査所見が3日以内に消失した場合とされるが、蜂巣炎の場合は病巣から除菌されたとしても、局所の病変が改善

Table 9. Clinical responses classified by isolated pathogen (end-treatment)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	"Excellent" rate (%)	"Excellent" and "Good" rate (%)
<i>S. pneumoniae</i>	3	3	0	0	6	50.0	100
<i>M. catarrhalis</i>	0	1	0	0	1	0.0	100
<i>E. coli</i>	1	1	0	0	2	50.0	100
<i>P. aeruginosa</i>	0	1	0	0	1	0	100
<i>H. influenzae</i>	2	7	0	1	10	20.0	90.0
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	3	3	0	0	6	50.0	100
<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	2	50.0	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	1	100	100
<i>S. pyogenes</i> <i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	1	100	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	3	0	0	0	3	100	100
Unknown	8	7	1	0	16	50.0	93.8
Total	23	24	1	1	49	46.9	95.9

Table 10. Clinical responses classified by isolated pathogen (follow-up)

	Cured	Improved	Unchanged	Worse	Unable to evaluate	Total	"Cured" rate (%)	"Cured" and "Improved" rate (%)
<i>S. pneumoniae</i>	6	0	0	0	0	6	100	100
<i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1	100	100
<i>E. coli</i>	2	0	0	0	0	2	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	0	0	1	100	100
<i>H. influenzae</i>	8	1	0	0	1	10	88.9	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	5	0	0	0	1	6	100	100
<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	1	2	100	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	0	1	0	0	0	1	0	100
<i>S. pyogenes</i> <i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1	100	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	3	0	0	0	0	3	100	100
Unknown	12	0	0	0	1	16	100	100
Total	43	2	0	0	4	49	95.6	100

するまでに時間を要するため、「やや有効」の判定となったものと考えられる。なお、フォローアップ時の有効率はすべての投与群で100%であった。

原因菌別臨床効果を Tables 9, 10 に示す。投与終了

時の臨床効果は、単独菌感染例は *H. influenzae* の1例を除いてすべて「有効」または「著効」であった。複数菌感染例はすべて「著効」または「有効」であった。原因菌不明の症例で「やや有効」の1例は蜂巣炎の症例

である。また、フォローアップ時の臨床効果は全例が「治癒」または「改善」であった。

2) 後遺症の有無, 死亡の有無

化膿性髄膜炎の5例は投与終了時およびフォローアップ時に後遺症の有無および死亡の有無について調査を行ったところ, 全例で投与終了時およびフォローアップとも後遺症は認められなかった (Table 11)。

3) 細菌学的効果

有効性解析対象症例49例のうち, 原因菌が不明であった16例を除く33例について細菌学的効果を Tables 12~14 に示す。投与終了時の菌消失率(「消失」および「膿消失」の割合)は97.0% (32/33) であった (Table 12)。

「減少」と判定された1例は *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* の混合感染による下気道炎(肺炎)の症例で, 10 mg/kg の MEPM が投与され *H. influenzae* が消失せず「減少」と判定された症例である。なお, 本症例の臨床効果判定は「著効」であり, 原因菌である *H. influenzae* に対する MEPM の MIC は 0.25 μ g/mL であった。また, 臨床効果が「無効」と判定された *H. influenzae* による肺化膿症症例の細菌学的効果は「消失」であった。

4) 原因菌に対する MEPM の抗菌力

本試験における臨床分離株のうち原因菌と判定された菌株は49株で, 内訳は *S. pneumoniae* 16株, *S. pyogenes* 1株, *M. catarrhalis* 8株, *E. coli* 2株, *P.*

Table 11. Incidence of sequelae and mortality of meningitis patients

	No sequelae	Mild sequelae	Death by worsening of meningitis	Death by other reason	Total	Sequelae rate (%)	Mortality (%)
End-treatment	5	0	0	0	5	0	0
Follow-up	5	0	0	0	5	0	0

Table 12. Bacteriological responses classified by dosage (end-treatment)

	Eradicated	Presumed eradicated* ¹	Decreased	Unchanged or worsened	Unable to evaluate	Total	Eradication rate (%) ^{**}
10 mg/kg	3	0	1	0	2	6	75.0
20 mg/kg	22	2	0	0	12	36	100
40 mg/kg	5	0	0	0	2	7	100
Total	30	2	1	0	16	49	97.0

*¹ When focus disappeared with improvement of clinical condition

** "Eradicated" + "Presumed eradicated"

Table 13. Bacteriological responses classified by diagnosis (end-treatment)

	Eradicated	Presumed eradicated* ¹	Decreased	Unchanged or worsened	Unable to evaluate	Total	Eradication rate (%) ^{**}
RTI* ³	20	0	1	0	5	26	95.2
UTI* ⁴	2	0	0	0	1	3	100
Sepsis	1	0	0	0	1	2	100
Presumed sepsis	0	0	0	0	4	4	—
Meningitis	2	2	0	0	5	9	100
Other infections* ⁵	5	0	0	0	0	5	100
Total	30	2	1	0	16	49	97.0

*¹ When focus disappeared with improvement of clinical condition

** "Eradicated" + "Presumed eradicated"

*³ Respiratory tract infection

*⁴ Urinary tract infection

*⁵ cellulitis, adenitis, tympanitis, ostetitis of jaw

Table 14. Bacteriological responses classified by isolated pathogen (end-treatment)

	Eradicated	Presumed eradicated* ¹	Decreased	Unchanged or worsened	Unable to evaluate	Total	Eradication rate (%) ^{*2}
<i>S. pneumoniae</i>	5	1	0	0	0	6	100
<i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1	100
<i>E. coli</i>	2	0	0	0	0	2	100
<i>P. aeruginosa</i>	0	1	0	0	0	1	100
<i>H. influenzae</i>	10	0	0	0	0	10	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	6	0	0	0	0	6	100
<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	2	0	0	0	0	2	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1	100
<i>S. pyogenes</i> <i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1	100
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	2	0	1	0	0	3	66.7
Unknown	0	0	0	0	16	16	—
Total	30	2	1	0	16	49	97.0

*¹ When focus disappeared with improvement of clinical condition*² "Eradicated" + "Presumed eradicated"

aeruginosa 1株, *H. influenzae* 21株であった。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する MEPM の MIC はどちらも $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ で, 対照に用いた4薬 (IPM, PAPM, CAZ, CTX) と比較すると *S. pneumoniae* に対してはセフェム (CEPs) に比べ CBPs 3薬の抗菌力は強く, なかでも PAPM がもっとも優れていた。一方, *H. influenzae* に対する抗菌力では MEPM, CAZ, CTX の順に強く, MEPM は $0.5 \mu\text{g/mL}$ で全株の発育を阻止した。また, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *E. coli* に対する抗菌力は MEPM がもっとも優れており, 検出された11株に対する MIC は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった (Table 15)。

4. 体内動態

1) 血漿中 MEPM 濃度

本薬が投与された52例のうち, 併用禁止薬 (利尿薬) が投与された1例, 同意が撤回された1例の計2例を除く50例から計116検体が採取された。これら個々の実測値 ($0.11 \sim 77.1 \mu\text{g/mL}$) をプロットした結果を Fig. 1 に示す。

投与終了後20~30分の濃度は, 40 mg/kg 投与群で $65.52 \sim 38.22 \mu\text{g/mL}$, 20 mg/kg 投与群で $30.81 \sim 13.73 \mu\text{g/mL}$, 10 mg/kg 投与群で $16.37 \sim 5.86 \mu\text{g/mL}$ であった。また, 投与終了後5~6時間の濃度は, 40 mg/kg 投与群で $0.25 \mu\text{g/mL}$ (5時間30分値), 20 mg/kg 投与群で $0.29 \sim 0.16 \mu\text{g/mL}$ であった。投与開始15分か

ら投与終了6時間を通して40 mg/kg 投与群がもっとも高い血漿中濃度推移を示し, 次いで20 mg/kg, 10 mg/kg 投与群の順に高く推移した。

2) 尿中 MEPM 濃度

本薬が投与された52例のうち, 被験者が乳幼児であるなどの理由で蓄尿が実施できなかった16例, 併用禁止薬 (利尿薬) が投与された1例, 同意が撤回された1例の計18例を除く34例から計100検体を採取した。このうち, 排尿量が不明, 尿の取りこぼしなどの理由があった38検体を除外し, 21例における62検体の尿中 MEPM 濃度および尿中 MEPM 濃度から算出した MEPM の累積尿中排泄率を Fig. 2 に示した。MEPM 累積尿中排泄率において, 規定された蓄尿時間 (2時間または4時間) より短い間隔で蓄尿が行われた検体の測定値は合算して排泄率を算出した。

尿中 MEPM 濃度は40 mg/kg 投与群で $556.9 \sim 2,423.6 \mu\text{g/mL}$, 20 mg/kg 投与群で $52.5 \sim 2,170.8 \mu\text{g/mL}$, 10 mg/kg 投与群で $10.9 \sim 669.3 \mu\text{g/mL}$ で, 投与量が多い群ほどより高い尿中濃度を示した。また投与開始8時間後までの MEPM の累積尿中排泄率は10 mg/kg, 20 mg/kg および40 mg/kg 投与群でそれぞれ70.7%, 56.4%, 68.6% であった。各投与群間に有意な差は認められなかった (Fig. 2)。また, 集計された全症例における累積尿中排泄率の平均値は, 2, 4 および8時間後においてそれぞれ41.6%, 56.2% および61.1%

Table 15. MIC of meropenem against clinical isolated pathogens

Pathogen	N	Antibiotic	No. of strains with the following MIC ($\mu\text{g/mL}$)									
			≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
<i>S. pneumoniae</i>	16	MEPM	5	5	5	1						
		IPM	5	6	5							
		PAPM	11	5								
		CAZ			1			1	3	11		
		CTX	1		3	3	9					
<i>S. pyogenes</i>	1	MEPM	1									
		IPM	1									
		PAPM	1									
		CAZ		1								
		CTX	1									
<i>M. catarrhalis</i>	8	MEPM	8									
		IPM	4	4								
		PAPM	7	1								
		CAZ	3	4	1							
		CTX		1	1	4	2					
<i>E. coli</i>	2	MEPM	2									
		IPM		1	1							
		PAPM		2								
		CAZ	1	1								
		CTX	2									
<i>P. aeruginosa</i>	1	MEPM				1						
		IPM						1				
		PAPM								1		
		CAZ						1				
		CTX									1	
<i>H. influenzae</i>	21	MEPM	9	5	6	1						
		IPM			1	10	4	5		1		
		PAPM			4	6	3	5	3			
		CAZ	2	8	3	6	2					
		CTX	10	1	3	4	1	2				

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, CAZ: ceftazidime, CTX: cefotaxime

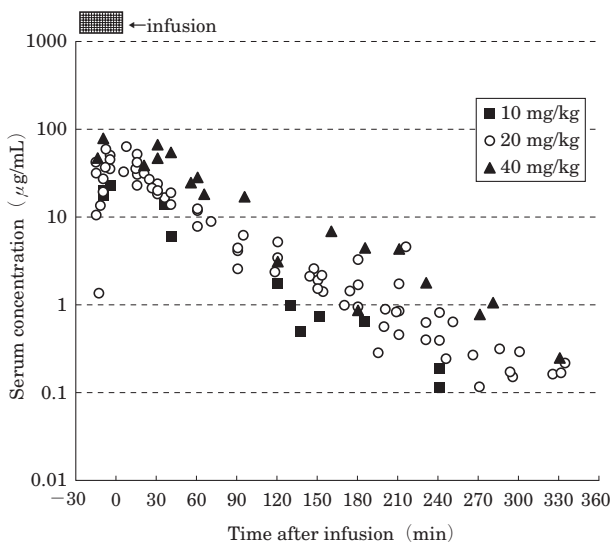


Fig. 1. Serum meropenem concentration.

であった。

3) 髄液中 MEPM 濃度

化膿性髄膜炎の 5 例から採取された 11 検体の個々の

実測値を Fig. 3 に示す。もっとも高い髄液中 MEPM 濃度を示した測定値は、投与終了 1.08 時間後の $2.75 \mu\text{g/mL}$ であった。投与終了からもっとも時間が経過した 5.58 時間後の測定値は $0.29 \mu\text{g/mL}$ であった。これら 5 症例の原因菌はすべて *H. influenzae* で、その MIC はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であり、各症例で確認された髄液中濃度はすべて MIC を上回るものであった。

5. 安全性

症状としての有害事象は、52 例中 23 例 (44.2%) で発現した。このうち、本薬との因果関係が否定できず副作用と判定されたのは、12 例 (23.1%)、16 件であった (Table 16)。

副作用はそう痒性皮疹、下痢、口内炎、振戦、静脈炎、中耳炎、注射部疼痛、注射部疼痛性硬結、頭痛、口角亀裂 (口角炎)、不整脈、便秘、亀頭包皮灸および嘔吐がそれぞれ 1 件、注射部腫脹が 2 件認められ、重度の副作用はなく、静脈炎が中等度である以外は、いずれも軽度で、ほとんどが軽快または回復した。中耳炎の 1 件は細菌性のもので、投与開始前にすでに中耳炎が存在し

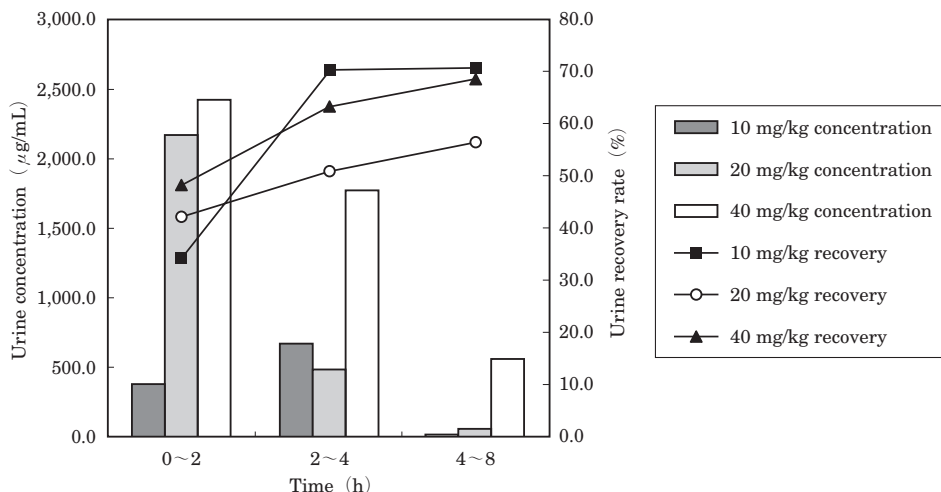


Fig. 2. Urinary meropenem concentration and recovery as % of dose administration.

Bar graphs are urinary concentration of MEPM. N=3 on 10 mg/kg dosage group. N=18 at 0-2 h, N=13 at 2-4 h, N=14 at 4-8 h respectively on 20 mg/kg dosage group. N=2 at 0-2 h, N=3 at 2-4 h, N=3 at 4-8 h respectively on 40 mg/kg dosage group. Line graphs are urinary recovery of MEPM. N=3 on 10 mg/kg dosage group. N=15 at 0-2 h, N=12 at 2-4 h, N=11 at 4-8 h respectively on 20 mg/kg dosage group. N=2 at 0-2 h, N=3 at 2-4 h, N=3 at 4-8 h respectively on 40 mg/kg dosage group.

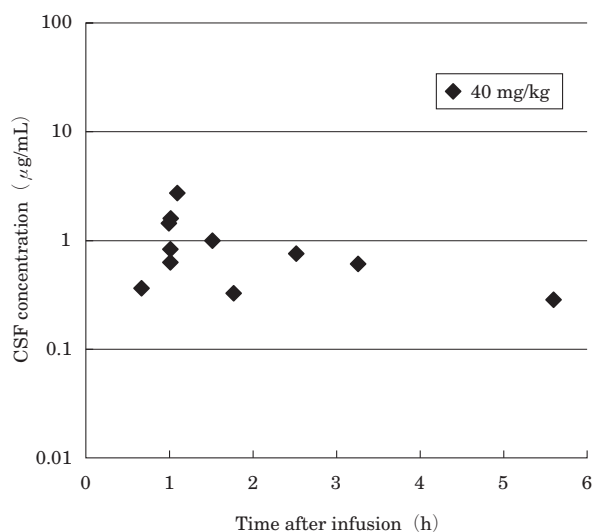


Fig. 3. Cerebrospinal fluid meropenem concentration.

ていた可能性があるが、投与開始前に中耳炎の存在が確認されなかったため、薬剤との因果関係を否定することができず、副作用と判定された症例である。また、注射部腫脹2件および注射部疼痛性硬結1件は、いずれも点滴漏れに伴うものであった。

臨床検査値異常変動は52例中19例(36.5%)で発現した。このうち、本薬との因果関係が否定できず副作用と判定されたのは16例(30.8%)、35件であった(Table 17)。副作用と判定された臨床検査値異常変動のうち、発現頻度が高かった(5%以上)副作用はAST

(GOT)上昇が51例中9例(17.6%)、ALT(GPT)上昇が51例中14例(27.5%)、血小板増加が51例中3例(5.9%)であった。重度および中等度の副作用はなく、すべて軽度であった。

本試験では死亡、および重篤な有害事象は認められなかった。また、本薬投与中止の原因となった有害事象もなかった。

6. 化膿性髄膜炎症例の詳細

化膿性髄膜炎の個々の症例の詳細をFigs. 4~8に示した。化膿性髄膜炎の5例の原因菌は*H. influenzae*であり、全例で消失し、臨床効果は「有効」または「著効」と判定された。以下に詳細を示す。

1) 症例1(2歳7か月, 男児, Fig. 4)

2001年10月24日に化膿性髄膜炎を発症し、翌日入院した。入院時は活力低下、意識障害、痙攣、髄膜刺激症状が認められた。白血球数、CRPともにやや高く、髄液中細胞数は28,800/3で、このうち多核白血球が100%を占め、糖45 mg/dL、蛋白487 mg/dLであった。また髄液から*H. influenzae*が検出された。入院後MEPM 40 mg/kgの1日3回投与を開始し、2回投与後の10月26日(1日後)の髄液培養では*H. influenzae*が検出されたが、11月2日(9日後)までにすべての臨床症状が消失、CRPは0.18 mg/dL、髄液中細胞数は125/3、蛋白は32 mg/dLと改善し、髄液培養にて菌陰性であり、MEPMは10日間(計27回)投与後、治療を終了した。臨床効果は判定基準¹²⁾にしたがい「有効」と判定された。フォローアップ時(12月12日)で化膿

Table 16. Adverse drug reactions (clinical symptom changes)

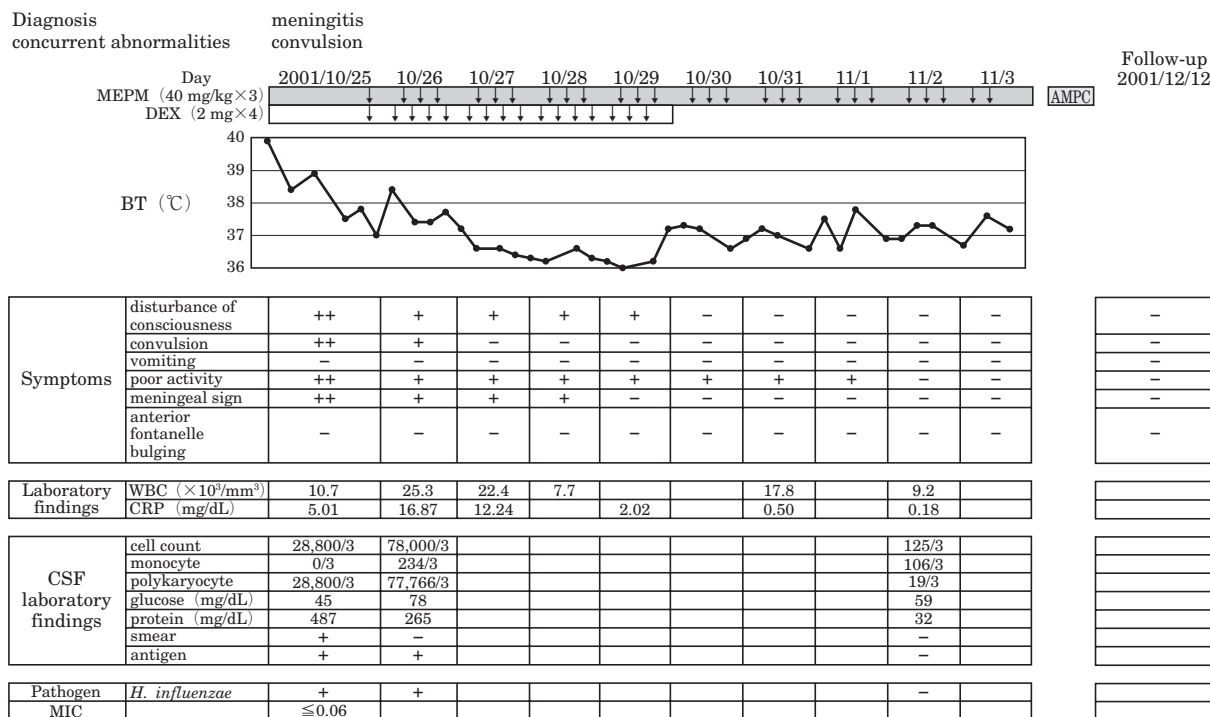
		Number of patients	Mild	Moderate	Total
Body as a whole-General disorders	headache	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Vascular (extra cardiac) disorders	phlebitis	52		1 (1.9)	1 (1.9)
Gastro-intestinal system disorders	diarrhoea	52	1 (1.9)		1 (1.9)
	stomatitis	52	1 (1.9)		1 (1.9)
	constipation	52	1 (1.9)		1 (1.9)
	vomiting	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Heart rate and rhythm disorders	arrhythmia	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Reproductive disorders, male	posthitis	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Central and peripheral nervous system disorders	tremors	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Resistance mechanism disorders	otitis media	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Application site disorders	injection site mass	52	2 (3.8)		2 (3.8)
	injection site pain	52	1 (1.9)		1 (1.9)
	injection site painful induration	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Skin and appendages disorders	pruritic rash	52	1 (1.9)		1 (1.9)
	skin fissures	52	1 (1.9)		1 (1.9)
Total number of reactions			15	1	16
Total number of patients		52	11 (21.2%)	1 (1.9%)	12 (23.1%)

Table 17. Adverse drug reactions (clinical laboratory findings)

		Number of patients	Mild
Liver and biliary system disorders	AST (GOT) increased	51	9 (17.6)
	ALT (GPT) increased	51	14 (27.5)
	gamma-GTP increased	49	2 (4.1)
Metabolic and nutritional disorders	LDH increased	51	1 (2.0)
	urobilinogen appeared	44	1 (2.0)
Red blood cell disorders	haemoglobin decreased	51	1 (2.0)
	lymphocytosis	51	1 (2.0)
Platelet bleeding and clotting disorders	thrombocytopenia	51	3 (5.9)
White and red cell disorders	eosinophilia	51	1 (2.0)
	neutropenia	51	1 (2.0)
	monocytosis	51	1 (2.0)
Total number of reaction			35
Total number of patients		52	16 (30.8%)

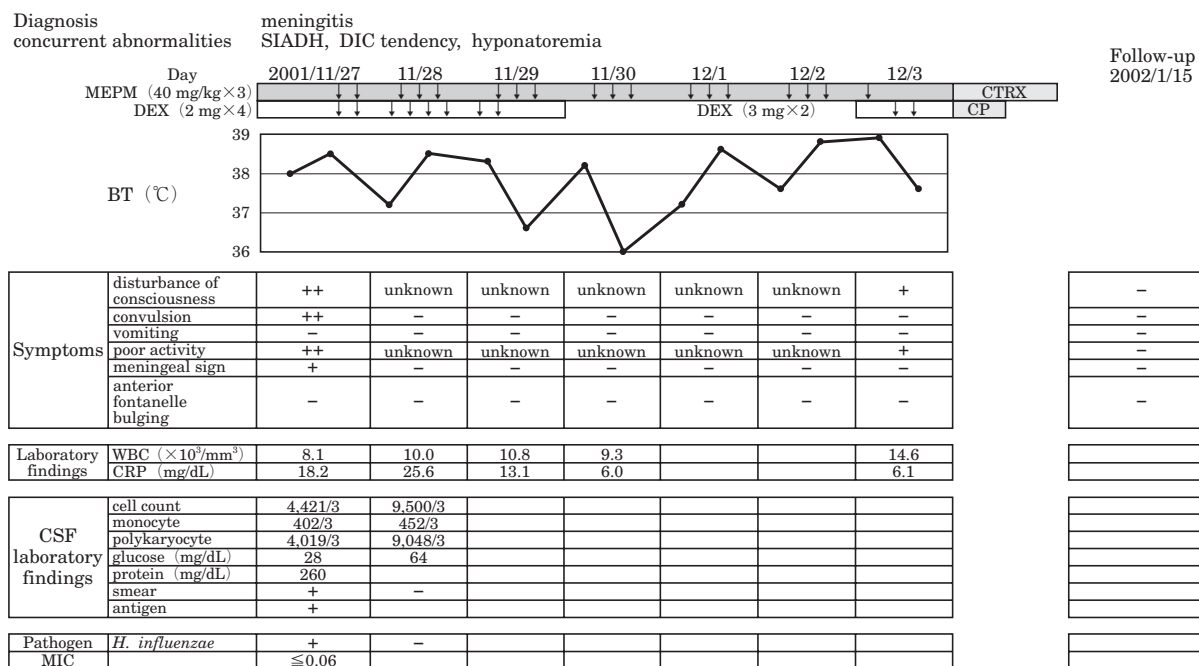
性髄膜炎に伴う症状が認められなかったため、フォローアップ時の臨床効果は「治癒」と判定された。投与終了時およびフォローアップ時に後遺症は認められなかった。有害事象は5件発現し、このうち治験薬との因果関係

が否定されず副作用と判定されたのはAST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇および振戦であった。AST (GOT) およびALT (GPT) の上昇は投与開始4日後に発現したが、MEPMの投与を継続し、それぞれ有害事象の発



MEPM: meropenem, DEX: dexamethazone, AMPC: amoxicillin

Fig. 4. Treatment course of case 1 (2 Y 7 M · 11.0 kg · male).



MEPM: meropenem, DEX: dexamethazone, CTRX: ceftriaxone, CP: chloramphenicol

Fig. 5. Treatment course of case 2 (1 Y 2 M · 12.7 kg · male).

現2日後 (MEPM 投与中) および11日後には回復した。薬剤との因果関係が否定できなかった振戦は投与開始4日後に発現したが、MEPMの投与を継続し、有害事象の発現7日後には消失した。これらの重症度はいずれも軽度であった。

2) 症例2 (1歳2か月, 男児, Fig. 5)

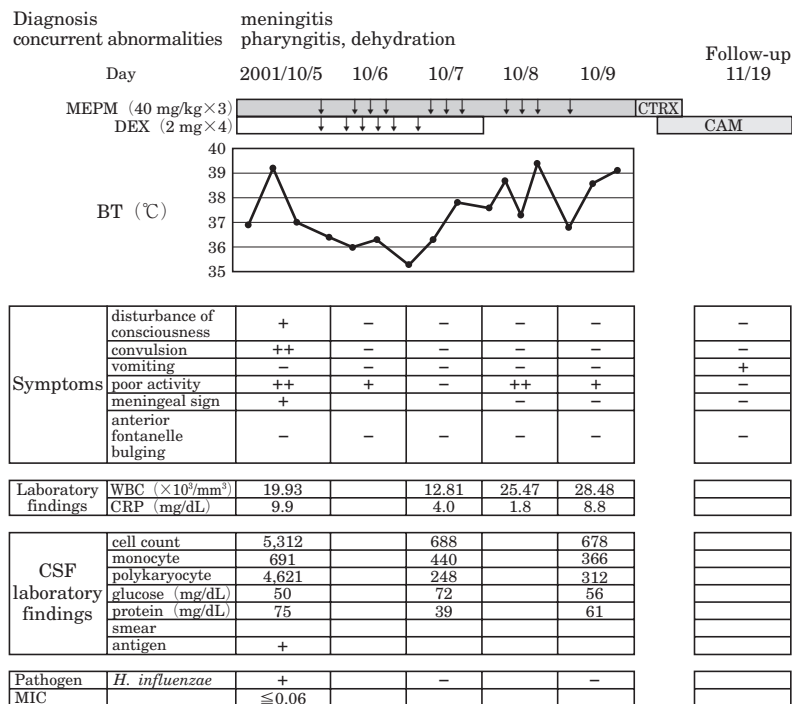
2001年11月27日に化膿性髄膜炎を発症し、同日入院した。入院時には活力低下、意識障害、痙攣、髄膜刺激症状が認められた。白血球数、CRPとも高く、髄液中細胞数は4,421/3で、このうち多核白血球数が

4,019/3 で、糖 28 mg/dL、蛋白 260 mg/dL であった。また髄液から *H. influenzae* が検出された。27 日昼から MEPM 40 mg/kg の 1 日 3 回投与を開始し、28 日（1 日後）には痙攣が消失し、髄液中の *H. influenzae* も消失、30 日（3 日後）には CRP などの炎症反応が改善傾向を示したが、12 月 3 日（6 日後）に再発熱と白血球数の再上昇が認められた。硬膜下膿瘍を疑い、他の抗生物質による多剤併用の実施が必要と判断し、MEPM の投与を同日中止し（MEPM の投与回数は計 18 回）、薬剤を ceftriaxone (CTRX), chloramphenicol (CP) の併用に変更した。MEPM 投与終了 3 日後の CT 所見および硬膜下穿刺施行にて硬膜下水腫と判明した。なお、硬膜下水腫は投与開始前（11 月 27 日）の CT 所見においても認められており、経過中に増悪したと判断された。MEPM 投与終了 7 日後にステロイドを投与開始したところ解熱した。臨床効果は炎症反応が改善し、原因菌が消失したことから、判定基準¹²⁾にしたがって「著効」と判定された。フォローアップ時の診療（2002 年 1 月 15 日）で化膿性髄膜炎に伴う症状が認められなかったため、フォローアップ時の臨床効果は「治癒」と判定された。投与中止時およびフォローアップ時に後遺症は認められなかった。有害事象は 2 件（肺炎、血小板減少）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。肺炎は人工呼吸管理に伴う細菌性のものであったが、人工呼吸管理の終了に伴い消失した。なお、再発熱、白血球数の再上昇および硬膜下水腫については

原疾患に伴う症状であるため有害事象とは判断されなかった。

3) 症例 3 (1 歳 5 か月, 男児, Fig. 6)

2001 年 9 月 30 日に化膿性髄膜炎を発症し、10 月 5 日入院した。入院時には活力低下、意識障害、痙攣、髄膜刺激症状が認められた。白血球数、CRP とともに高く、髄液中細胞数は 5,312/3 で、このうち多核白血球数が 4,621/3 であった。また、髄液から *H. influenzae* が検出された。ただちに MEPM 40 mg/kg を 1 日 3 回投与し、6 日（1 日後）には症状はほぼ消失し、7 日（2 日後）には白血球数、CRP、髄液中細胞数も改善し、DEX の投与を終了した。しかし、同日夕刻に再発熱し、8 日（3 日後）に白血球数の再上昇、および 9 日（4 日後）に CRP の再上昇が認められ、髄液所見の改善も鈍くなった。MEPM の投与開始 2 日後に DEX の投与を終了したことによる炎症反応再上昇の可能性もふまえ、MEPM 投与が無効ではないが、MEPM が治験薬であること、および院内で MEPM の MIC が測定できず、MIC が判明している薬剤では CTRX がもっともよかったことを考慮し、MEPM の投与を投与開始 4 日後に中止し（MEPM の投与回数は計 11 回）、薬剤を CTRX に変更した。なお、MEPM 投与開始 2 日後症状が改善し、髄液検査で原因菌の *H. influenzae* が消失したため、判定基準¹²⁾にもとづき臨床効果は「有効」と判定された。フォローアップ時の診療（11 月 19 日）で嘔吐が認められたが、化膿性髄膜炎によるものではなく上気道感染症に



MEPM: meropenem, DEX: dexamethazone, CTRX: ceftriaxone, CAM: clarithromycin

Fig. 6. Treatment course of case 3 (1 Y 5 M · 13.0 kg · male).

伴うものであるため、フォローアップ時の臨床効果は「治癒」と判定された。投与中止時およびフォローアップ時に後遺症はなく、有害事象は認められなかった。

4) 症例 4 (1歳3か月, 女児, Fig. 7)

2001年10月23日に化膿性髄膜炎を発症し、同日入院した。入院時には活力低下、意識障害、痙攣、嘔吐、髄膜刺激症状、大泉門膨隆が認められた。白血球数、CRPともに高く、髄液中細胞数は46,080/3で、このうち多核白血球数は45,158/3で、糖1mg/dL、蛋白780mg/dLであった。また髄液から *H. influenzae* が検出された。入院後ただちに MEPM 40 mg/kg の1日3回投与を開始し、9日間(計24回)投与後、治療を終了した。MEPM投与開始1日後の髄液検査で原因菌の *H. influenzae* は消失し、投与開始2日後にはすべての症状が消失したため、臨床効果は「著効」と判定された。フォローアップ時の診療(12月18日)で化膿性髄膜炎に伴う症状が認められなかったため、フォローアップ時の臨床効果は「治癒」と判定された。また、投与終了時およびフォローアップ時に後遺症は認められなかった。有害事象は4件発現し、このうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判定されたのは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇および γ -GTP上昇であった。AST(GOT)およびALT(GPT)上昇はMEPMの投与開始3日後に発現したが、MEPMの投与は継続し、それぞれ有害事象発現3日後(MEPM投与中)および10日後に回復した。 γ -GTP上昇は投与開始4日後に発現したが、MEPMの投与は継続し、有害事象発現12日後

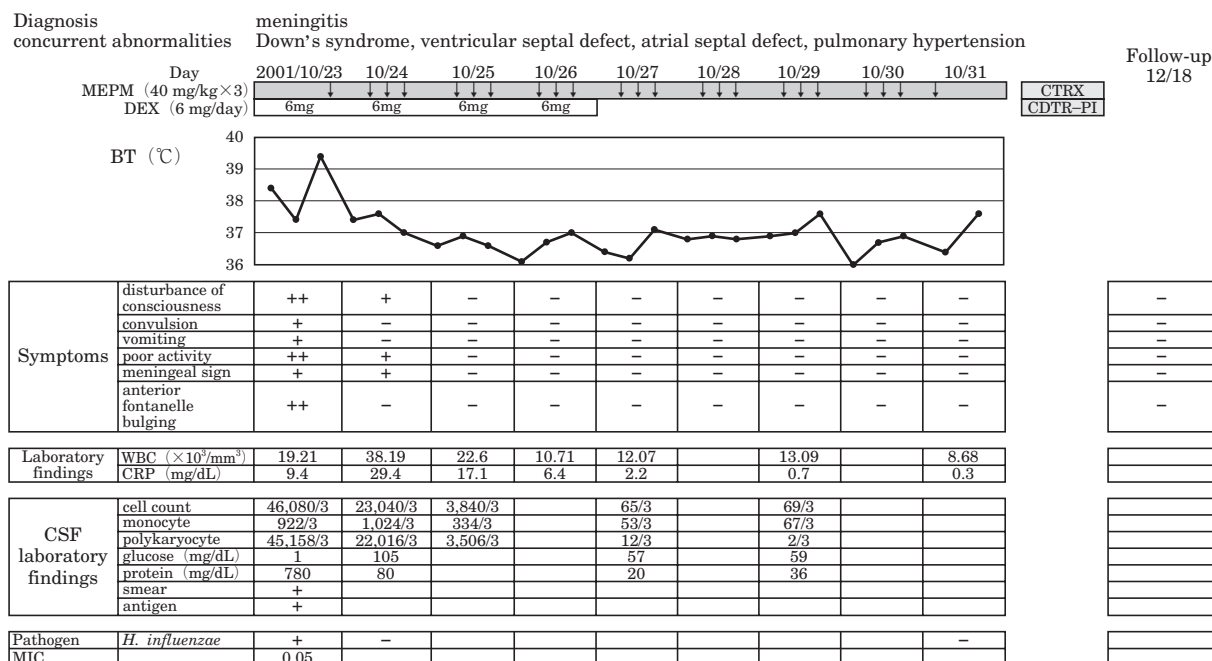
に回復した。これらの重症度はいずれも軽度であった。

5) 症例 5 (1歳9か月, 女児, Fig. 8)

2002年1月5日に化膿性髄膜炎を発症し、同日入院した。入院時には活力低下、意識障害、嘔吐、髄膜刺激症状が認められた。白血球数、CRPとも高く、髄液中細胞数は2,242/3で、このうち多核白血球数は2,044/3であった。また髄液中から *H. influenzae* が認められた。MEPM 40 mg/kg を1日3回7日間(計20回)投与後、治療を終了した。MEPM投与開始2日後(7日)には症状が改善し、髄液検査でも *H. influenzae* が消失したため、臨床効果は「有効」と判定された。フォローアップ時の診療(2月21日)で化膿性髄膜炎に伴う症状が認められなかったため、フォローアップ時の臨床効果は「治癒」と判定された。投与終了時およびフォローアップ時に後遺症は認められなかった。有害事象は4件発現し、このうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判定されたものは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇および不整脈であった。AST(GOT)およびALT(GPT)上昇は投与開始4日後に発現したが、MEPMの投与は継続し、それぞれ有害事象発現2日後(MEPM投与終了日)および14日後に回復した。不整脈は投与開始3日後に発現したが、MEPMの投与は継続し、処置なしで有害事象発現2日後(MEPM投与中)に回復した。これらの重症度はいずれも軽度であった。

III. 考 察

小児科領域感染症におけるMEPMの有効性、安全性および薬物動態の検討を目的として本試験を実施した。



MEPM: meropenem, DEX: dexamethazone, CTRX: ceftriaxone, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Fig. 7. Treatment course of case 4 (1 Y 3 M · 8.3 kg · female).

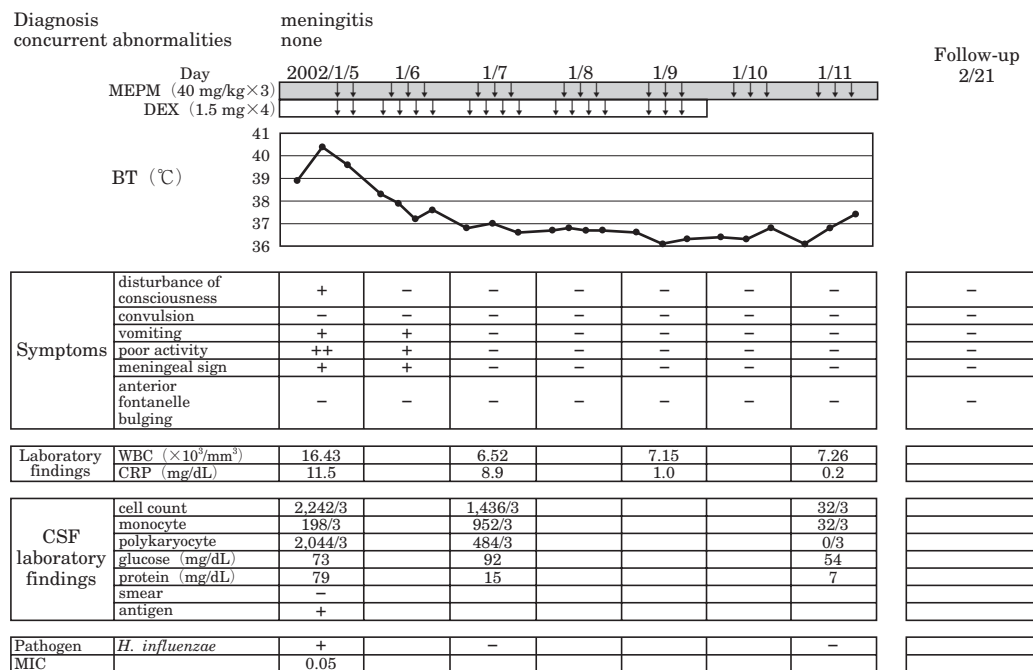


Fig. 8. Treatment course of case 5 (1 Y 9 M · 9.3 kg · female).

投与終了時の臨床効果は有効率 95.9% (47/49), フォローアップ時の臨床効果は有効率 100% (45/45) と良好な結果が得られた。

原因菌別では *H. influenzae* および *S. pneumoniae* による感染症が多かった。*H. influenzae* による感染症の症例は混合感染症例を含め 21 例あり, 化膿性髄膜炎 5 例, 肺炎 14 例, 中耳炎 1 例, 肺化膿症 1 例で, 投与終了時の臨床効果は有効率 95.2% (20/21) であった。これら *H. influenzae* 21 菌株に対する MEPM の MIC は $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し, 本薬の高い有効率を裏付けるものである。また, *S. pneumoniae* による感染症の症例は混合感染症例を含めて 16 例あり, 肺炎 13 例, 蜂巣炎 1 例, 中耳炎 1 例, 敗血症 1 例であり, 投与終了時の臨床効果は有効率 100.0% (16/16) であった。これら *S. pneumoniae* 15 菌株に対する MEPM の MIC は $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し, *H. influenzae* と同様に本薬の高い有効率を裏付ける成績であった。

投与終了時の細菌学的効果は菌消失率 97.0% (32/33) で, 菌消失(「消失」または「膿消失」)の判定が得られなかった 1 例は *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* の混合感染症例で, *H. influenzae* が消失せず「減少」の判定となった症例である。本症例は肺炎の症例で, 臨床効果は著効であったものの, 投与終了時の鼻咽腔培養から *H. influenzae* が検出された症例である。この菌株に対する MEPM, IPM, PAPM, CAZ および CTX の MIC はそれぞれ 0.25, 2, 2, 0.25, 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるのに対し, 投与開始前の鼻咽腔培養から得られた

H. influenzae に対する MIC はそれぞれ, 0.25, 0.5, 1, 0.5, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 投与開始前後の検出株で感受性が異なっており, 菌交代の可能性も考えられる。

本邦における MEPM の小児科領域感染症に対する臨床試験としては, 前回 1990 年 4 月から 1991 年 7 月にかけて実施された試験成績が報告されている¹³⁾。前回の臨床試験成績では, 臨床効果は有効率 97.6% (242/248), 細菌学的効果は菌消失率 96.7% (260/269) であり, 本試験における結果(臨床効果における有効率 95.9%, 細菌学的効果における菌消失率 97.0%) は前回の結果と比べ大きく異なるものではなかった。

近年, 小児科領域感染症の治療においては PRSP や BLNAR が問題となっている。これらの耐性菌で, 特に治療に難渋するケースが多い疾患は中耳炎であろう。本来, 中耳炎の多くは経口薬の適応であるが, これら耐性菌の問題や重症例を考えると, 注射薬の適応が妥当と考える症例も少なくはない。本試験においては 3 症例の中耳炎症例があったが, 1 症例は *H. influenzae* による感染症で, 経口薬 (cefditren pivoxil (CDTR-PI), cefcapene pivoxil (CFPN-PI), rokitamycin (RKM)) による治療が奏効せず中耳炎を繰り返し再発していた症例で, MEPM の 20 mg/kg 投与にて軽快した。残り 2 例は中耳炎が重症化し, 乳様突起炎を併発した症例で, MEPM の 20 mg/kg 投与群であった。投与終了時臨床効果は, 乳様突起炎の 1 例は「著効」であり, 残り 2 例は投与中に鼓膜切開を行ったため, 判定基準¹²⁾にしたがい判定を一段階下げたものの, 「有効」であった。

また、耐性化の問題は化膿性髄膜炎においても深刻な問題である。一般的に化膿性髄膜炎の主要起炎菌としては年齢によっても異なるが、おおむね *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の分離頻度が高く、次いで *S. agalactiae*, *E. coli* の分離頻度が高い¹⁾。これらに対する MEPM の MIC₉₀ は、最近の調査ではそれぞれ 0.1, 0.39, ≤0.025, 0.05 μg/mL と優れており²⁾, PRSP および BLNAR であっても良好な抗菌力を保っている^{3,4)}。特に最近 *H. influenzae* の分離頻度が増加しているが⁵⁾, 本薬は *H. influenzae* に対する抗菌力が他の CBPs に比べ優れているのが特徴である。一方、本試験において確認された髄液中 MEPM 濃度は、2.75 μg/mL (投与開始 1.08 時間後) ~ 0.29 μg/mL (投与開始 5.58 時間後) であったことから、本薬の髄液中濃度は化膿性髄膜炎の 4 大起炎菌 (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *E. coli*) に対する MIC₉₀ を上回るものと考ええる。なお、MEPM の髄液移行に関する報告としては、藤井らの報告で 7 症例の化膿性髄膜炎症例に対して 1 回 29~44 mg/kg, 1 日 4 回 30 分点滴静脈内投与を行った場合、病日 4 日以内では髄液中 MEPM 濃度が 4.22~0.64 μg/mL との報告がある¹³⁾。また、海外においても 1 回 40 mg/kg の 1 日 3 回 30 分点滴静脈内投与を行った場合に、平均 2.1 μg/mL (N.D. ~18.8 μg/mL) との報告があり⁸⁾, 本試験の結果はほぼこれらと同様の成績であったと考えられる。

化膿性髄膜炎は後遺症の発現や死亡に至る危険性が高く、早期診断、早期治療が重要な疾患である。MEPM は化膿性髄膜炎の主要分離菌のいずれにも優れた抗菌力を示し、かつ髄液中濃度がこれら菌株に対する MIC₉₀ をカバーしていることから、起炎菌や感受性が判明していない状況で、empiric に治療を開始する場合には特に有用な薬剤と考えられる。また、化膿性髄膜炎の場合は初期治療効果の重要性を考えると、殺菌力が弱い CEPs にはやや不安があり、耐性菌の増加によって従来から成書に記載されてきた ampicillin (ABPC) + CTX あるいは CTRX では治療に失敗する例も増加しているとの報告もある¹⁾。このような観点からも強い殺菌力を有する CBPs の選択が考えられ、特に *H. influenzae* に対する抗菌力が優れている MEPM が第一選択薬になると考えられる。

本薬の薬物動態については血漿中濃度、尿中濃度、髄液中濃度を検討した。血漿中濃度は 10 mg/kg 投与では投与終了後 35~240 分で 13.63~0.11 μg/mL, 20 mg/kg 投与では投与終了後 7~270 分で 62.56~0.12 μg/mL, 40 mg/kg 投与では投与終了後 30~330 分で 65.52~0.25 μg/mL を推移し、経時的に採血を行った藤井らの報告¹³⁾ をほぼ再現する結果である。また、尿中排泄率、および髄液中濃度についても同様に前回の藤井らの報告をほぼ再現する結果であり、小児においても MEPM が

感染治療効果を示す上で十分な量が感染部位に移行しているものと考えられる。なお、血漿中濃度の結果にもとづいた Population Pharmacokinetics 解析の結果は、別途報告した¹⁴⁾。

原因菌と判定された臨床分離株において、*S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、今回比較した対照薬 4 薬 (IPM, PAMP, CAZ, CTX) と比べ MEPM がもっとも優れていた。また、*S. pneumoniae* に対する抗菌力は、PAMP に次いで IPM とほぼ同程度であり、*H. influenzae* に対しては IPM および PAMP に比べはるかに強く、CAZ および CTX とほぼ同程度の抗菌力を示した。このように MEPM は分離されたいずれの菌株に対しても十分な抗菌力が確認されたことから、本薬の高い臨床効果および細菌学的効果が抗菌力の観点から裏付けられたものと考ええる。化膿性髄膜炎をはじめとする小児科領域感染症において分離頻度が高い起炎菌種は *S. pneumoniae* および *H. influenzae* であり、現在特に問題となっているものは、これらの penicillin (PCG), ABPC に耐性である PRSP および BLNAR である。現在の小児科領域感染症治療においては PRSP の場合は PAMP/BP が、BLNAR の場合は CTRX がそれぞれ選択されるケースが多い。しかし PRSP および BLNAR の両者に強い抗菌力をもつ薬剤は小児科領域では見あたらず、起炎菌や感受性が判明しない場合の empiric therapy を必要とする場合に不安があるのが実情である。近年の感受性調査において、MEPM の抗菌力は PRSP に対する MIC₉₀ で 0.39 μg/mL⁴⁾, BLNAR に対する MIC₉₀ で 0.5 μg/mL³⁾ と良好な抗菌力を保っており、小児の感染症における empiric therapy に適した薬剤と考えられる。

安全性に関しては、死亡およびその他の重篤な有害事象の発現はなく、軽度もしくは中等度の副作用が発現したものの、そのほとんどが軽快または回復した。AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇の発現率はそれぞれ 17.6% (9/51), 27.5% (14/51) であった。これらの発現率を投与量別に見ると、AST (GOT) 上昇は 10 mg/kg 投与で 0% (0/6), 20 mg/kg 投与で 13.5% (5/37), 40 mg/kg 投与で 50.0% (4/8) であり、ALT (GPT) 上昇は 10 mg/kg 投与で 16.7% (1/6), 20 mg/kg 投与で 24.3% (9/37), 40 mg/kg 投与で 50.0% (4/8) であった。20 mg/kg 投与群以外は評価症例数が少ないものの、投与量の増加にしたがって発現率が高くなる傾向が認められた。ALT (GPT) 上昇については、277 U まで上昇した症例が 1 例、217 U まで上昇した症例が 1 例認められ、この 2 例はいずれも化膿性髄膜炎の症例で、40 mg/kg が投与された症例であった。ALT (GPT) 上昇確認後も感染症の重篤性を考慮し本薬による治療を優先したが、これら 2 例とも上昇は一過性のもので、本薬の投与中に下降に転じ、投与終了時には 90 U 台ま

で回復し、投与終了後正常範囲まで回復している。その他のAST (GOT) 上昇およびALT (GPT) 上昇もいずれも軽度の上昇であった。これら肝機能値の上昇はほとんどが軽度かつ一過性のもので、本薬の投与中止を必要とするものではなく、治療上問題となるものではなかった。

中枢末梢神経系の副作用としては「振戦」が1例報告されている。本症例は化膿性髄膜炎で、投与開始4日後に軽度の振戦が認められたが、投与を継続し、化膿性髄膜炎の治療目的を達成し、本薬の投与終了2日後に振戦の消失が確認された症例である。振戦が化膿性髄膜炎の症状であるのか本薬によるものか判断ができないため、主治医により本薬との因果関係が「関連不明」と判定され、副作用とされた症例である。化膿性髄膜炎は中枢神経系の感染症であることから、中枢毒性の低い薬剤が望まれるが、初期のCBPsは痙攣誘発が問題であった。マウス脳室内投与における痙攣誘発作用実験では間代性痙攣のED₅₀はIPM/CSおよびPAPM/BPでそれぞれ8.9 μg および19.9 μg、硬直性痙攣のED₅₀はIPM/CSおよびPAPM/BPでそれぞれ13.4 μg および38.3 μg であったのに対しMEPMでは300 μg 投与においても間代性痙攣、硬直性痙攣は認められなかった⁷⁾。また、臨床試験においてはIPM/CSの化膿性髄膜炎に対する臨床試験において薬剤との因果関係が否定できない痙攣が33% (7/21) に認められたとの報告がある⁶⁾。一方、MEPMでは129例⁸⁾および98例⁹⁾の化膿性髄膜炎症例を対象とした本薬の大規模な臨床試験ではいずれの試験においても薬剤との因果関係が否定できない痙攣の発現はなく、本試験においても化膿性髄膜炎5症例で振戦が1症例認められたのみで、MEPMは化膿性髄膜炎治療において忍容性の高い薬剤と考える。

以上の成績から、本薬の小児科領域感染症に対するMEPMによる治療においては、通常10 mg/kg または20 mg/kg の1日3回投与、化膿性髄膜炎などの重篤な感染症に対しては40 mg/kg の1日3回投与が標準的な用法・用量と考えられる。

文 献

- 1) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 他: 本邦における1997年7月以降3年間の小児化膿性髄膜炎の動向。感染症学雑誌 75: 931~939, 2001
- 2) 鈴木由美子, 西成千里, 遠藤晴美, 他: 1999年臨床

分離株に対する Meropenem (MEPM) の抗菌活性。The Japanese Journal of Antibiotics. 54: 145~170, 2001

- 3) Miyazaki S, Fujikawa T, Kanazawa K, et al.: *In vitro* and *in vivo* activities of meropenem and comparable antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae*, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 48: 723~726, 2001
- 4) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベランス。日化療会誌 46: 324~341, 1998
- 5) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベランス。日化療会誌 48: 585~609, 2000
- 6) Victor K W, Harry T W Jr, Lawrence A R, et al.: Imipenem / cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J. 10: 122~125, 1991
- 7) Sunagawa M, Haruki M, Yoshihiro S, et al.: Structural Features Resulting in Convulsive Activity of Carbapenem Compounds: Effect of C-2 Side Chain. The Journal of Antibiotics 48: 408, 1995
- 8) Carla M O, Jose R P, Jesus M F, et al.: Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J. 18: 581~590, 1999
- 9) Keith P K, Ron D, The Meropenem meningitis study group.: Randomized comparison of Meropenem with Cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39: 1140~1146, 1995
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989) (委員長: 五島瑛智子): 微量液体希釈法によるMIC測定法 (微量液体希釈法)—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 105~109, 1990
- 11) 微量液体希釈法によるMIC測定法 (日本化学療法学会標準法) の一部修正。Chemotherapy 41: 184~189, 1993
- 12) 藤井良知, 小林 裕, 西村忠史, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。The Japanese Journal of Antibiotics 51: 709~719, 1998
- 13) 藤井良知, 吉岡 一, 藤田晃三, 他: 小児科領域における Meropenem の総合的評価。The Japanese Journal of Antibiotics 45: 697~717, 1992
- 14) 笠井英史, 山部良和, 谷川原祐介, 他: 日本人小児感染症患者におけるメロペネムの母集団薬物動態。日本薬学会第124年会一般学術発表 28 [P 1] II-282

Clinical study of meropenem for infections in the pediatric field

Yoshikiyo Toyonaga¹⁾, Keisuke Sunakawa²⁾, Takashi Motohiro³⁾, Naoishi Iwai⁴⁾,
Yusuke Tanigawara⁵⁾, Hiroko Endo⁶⁾, Yoshitake Sato⁷⁾, Haruo Kuroki⁸⁾,
Masanori Minagawa⁹⁾, Naruhiko Ishiwada⁹⁾, Takeshi Tajima¹⁰⁾, Satoshi Iwata¹¹⁾,
Hideo Cho¹²⁾, Wataru Sunaoshi¹³⁾, Tatsuo Kato¹⁴⁾, Masahiro Bamba¹⁵⁾,
Eiji Wakamiya¹⁶⁾, Kumiko Sugita¹⁷⁾, Takeshi Yamazaki¹⁸⁾, Naohisa Kawamura¹⁸⁾,
Tsunekazu Haruta¹⁹⁾, Seikyou Furukawa²⁰⁾, Takashige Okada²¹⁾, Tamotsu Fujimoto²²⁾,
Takanobu Ishihara²²⁾, Akikazu Ando²³⁾ and Naoki Tsumura²⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital (Sekishinkai Sayama Hospital, 1-33 Unoki Sayama-shi, Saitama, Japan)

²⁾Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

³⁾Social Welfare Corporation, The Yuhkari (Eucalyptus) Gakuen Institution for Handicapped Children

⁴⁾Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

⁵⁾Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Keio University

⁶⁾Department of Pediatrics, Tohoku Rosai Hospital

⁷⁾Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd. Health Insurance Society, General Ota Hospital

⁸⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University (Nagatsu-kai Saitoh Hospital)

⁹⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

¹⁰⁾Department of Pediatrics, Hakujikai Memorial Hospital

¹¹⁾Department of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

¹²⁾Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital

¹³⁾Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

¹⁴⁾Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

¹⁵⁾Department of Pediatrics, Yokosuka Kyosai Hospital

¹⁶⁾Department of Pediatrics, Hokusetsu General Hospital

¹⁷⁾Department of Pediatrics, Hokusetsu General Hospital (Sugita Children's Clinic)

¹⁸⁾Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital

¹⁹⁾Department of Pediatrics, Kobe City General Hospital

²⁰⁾Department of Pediatrics, National Kagawa Children's Hospital

²¹⁾Department of Pediatrics, National Kagawa Children's Hospital (Okada Children's Clinic)

²²⁾Department of Pediatrics, Oita Children's Hospital

²³⁾Department of Pediatrics, Aso Iizuka Hospital

²⁴⁾Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

The purpose of this study was to evaluate the efficacy, safety and PK profile of meropenem (MEPM) in the treatment of hospitalized infants and children with various infections. A total 52 patients, average 3.48 years old, were enrolled in the study. MEPM was administered intravenously every 8 hours at a daily dose of 10, 20 or 40 mg/kg. The overall favorable clinical response rate was 95.9% (47 out of 49 eligible patients). The breakdown of the clinical response rate was 96.2% (25/26) for RTI, 100% (6/6) for sepsis, 100% (5/5) for meningitis, 100% (3/3) for UTI and 88.9% (8/9) for the other infections. There were no sequelae or mortality in five cases of meningitis treated with 40 mg/kg MEPM. The microbiological response was satisfactory in 97.0% (30 cases of "Eradicated" plus 2 cases of "Presumed eradicated" out of 33 evaluable patients). The two most frequently isolated bacteria were *Streptococcus pneumoniae* (16 strains) and *Haemophilus influenzae* (21 strains). These strains were favorably susceptible to MEPM. Plasma MEPM concentrations at 20~30 min after infusion were 65.52~38.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on 40 mg/kg, 30.81~13.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on 20 mg/kg and 16.37~5.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on 10 mg/kg, respectively. Urinary recovery was 56.4~70.7% after administration up to 8 hours. Cerebrospinal fluid (CSF) MEPM level was sustained at 0.29~2.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ up to 6 hours in the meningitis patients at a dose of 40 mg/kg. There were adverse drug reactions in 23 out of

52 patients, but no severe incidence was observed. In conclusion, MEPM appeared to be a useful agent for treatment of common infections in infant and child patients at a dose of 10 or 20 mg/kg three times daily, and for severe infections such as meningitis at a dose of 40 mg/kg.