

【原著・臨床】

日本人患者における Meropenem の高用量投与の安全性および有効性に関する
多施設共同後方視的研究

浜田 幸宏^{1, 2, 20)}・丹羽 隆^{3, 20)}・村木 優一^{4, 20)}・青山 智^{5, 20)}・上田 秀親^{6, 20)}・奥平 正美^{7, 20)}
 木村 匡男^{8, 20)}・小林 義和^{9, 20)}・塩田 有史^{10, 20)}・平下 智之^{11, 20)}・本田 勝亮^{12, 20)}・間瀬 広樹^{13, 20)}
 松岡 知子^{14, 20)}・望月 敬浩^{15, 20)}・森 章哉^{16, 20)}・片山 歳也^{17, 20)}・森 健^{18, 20)}・三嶋 廣繁^{18, 19)}

- 1) 愛知医科大学病院感染制御部/薬剤部*
- 2) ハートフォード病院抗感染症薬研究開発センター
- 3) 岐阜大学医学部附属病院薬剤部
- 4) 三重大学医学部附属病院薬剤部
- 5) 岐阜市民病院薬剤部
- 6) 高山赤十字病院薬剤部
- 7) 安城更生病院感染制御部
- 8) 鈴鹿回生病院薬剤管理課
- 9) 東海市民病院薬剤科
- 10) 名古屋市立大学病院薬剤部/感染制御室
- 11) 岐阜県総合医療センター薬剤センター
- 12) 総合病院聖隷浜松病院薬剤部
- 13) 国立長寿医療研究センター薬剤部
- 14) 大垣市民病院薬剤部
- 15) 静岡がんセンター薬剤部
- 16) 鈴鹿中央総合病院薬剤部
- 17) JCHO 四日市羽津医療センター薬剤科
- 18) 愛知医科大学病院感染制御部
- 19) 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学
- 20) 東海地区感染制御研究会

(平成 27 年 3 月 27 日受付・平成 27 年 7 月 14 日受理)

本邦において meropenem (MEPM) は、主に重症および難治性感染症に使用されるが、1 日 3 g 以上 (高用量) の安全性と有効性に関するエビデンスは未だ少ないのが現状である。そのため、東海地区感染制御研究会 (TRICSG) において高用量 MEPM の安全性および有効性を多施設後方視的に評価した。参加施設より高用量群 231 例、通常用量群 152 例、計 383 例が集積され、それぞれ安全性では有害事象の発現率が 12.1% と 9.9% ($p=0.49$)、有効性では 87.0% と 75.0% ($p<0.01$) が確認された。最も多かった有害事象は肝機能障害であったが、重篤な有害事象は認められなかった。高用量 MEPM 投与は高い有効性に加えて、忍容性も良好であることが確認された。

Key words: meropenem, safety, efficacy, multicenter retrospective analysis

Meropenem (MEPM) はグラム陽性菌、陰性菌さらに嫌気性菌までと、幅広い抗菌スペクトルを有するカルバペネム系薬である¹⁾。わが国では 5 種類の注射用カルバペネム系薬が承認販売されているが、MEPM は本系統のうち、最もエビデンスが豊富な抗菌薬である²⁾。MEPM の pharmacokinetics-

pharmacodynamics (PK-PD) パラメータは主に time above MIC (%T>MIC) に関連し³⁾、一般的には 1 日の投与回数の増加や点滴時間の延長がより効果的とされている。しかしながら、MEPM の国内承認用量は従来 1 回 1 g、1 日 2 回までとされており、重症および難治性感染症の患者を治療する場合

*愛知県長久手市岩作雁又 1-1

に用法・用量がPK-PDパラメータの観点から不十分な症例が散見されていた。

日本化学療法学会未承認薬検討委員会は、MEPMのように諸外国で標準的に使用されているにもかかわらず、本邦において既存の承認条件にて投与量や投与方法に乖離がある場合や、適応症が不十分であるような未承認の抗微生物薬に対して検討を行い、早期の改善を各方面に促してきた委員会である⁴⁾。本委員会はMEPMの投与量に対して、重症および難治性感染症では既承認用量を上回る高用量、すなわち海外承認用量の3g/日、化膿性髄膜炎に対する6g/日が必要となることを指摘している。その結果、2011年3月にMEPMの1日最大投与量が2gから諸外国の標準量である3gへと変更承認された。さらに2013年12月には化膿性髄膜炎に対して小児も含めて1日6gまでの投与が認められた。これらの添付文書の改訂に伴い、本邦においても1日3g以上を使用する症例が増加しているが、日本人に高用量のMEPMを投与した患者における安全性および有効性の検討は十分にはなされていない。

そこで本研究では、2011年3月に承認を得たメロペン[®]において1日3g以上投与した高用量群と、1日3g未満投与した通常用量群に対して安全性調査を主要評価項目として有効性も含めた比較を多施設共同にて後方視的に行った。

I. 対象と方法

1. 参加施設

本研究は東海地区感染制御研究会に所属する東海4県(愛知、岐阜、三重、静岡)の施設における多施設共同後方視的研究である。参加施設は以下のとおりである: 愛知医科大学病院、安城更生病院、大垣市民病院、岐阜県総合医療センター、岐阜市民病院、岐阜大学医学部附属病院、国立長寿医療研究センター、静岡がんセンター、鈴鹿回生病院、鈴鹿中央総合病院、聖隷浜松病院、高山赤十字病院、東海市民病院、名古屋市立大学病院、三重大学医学部附属病院、四日市羽津医療センターの計16施設(50音順に記載)であった。なお、本調査は研究代表である岐阜大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た後に(承認番号26-3)、各参加施設における倫理委員会の承認を得て行った。

本研究に同意した施設にて、2010年3月から2014年3月の間にMEPMが投与された患者を本研究の対象とした。カルテ記録および看護記録から患者情報(年齢、性別、身長、体重、入院診療科、診断名)、入院日数、併用抗菌薬および処方情報、臨床検査値(血清クレアチニン:SCr, アスパラギン酸アミノ基転移酵素:AST, アラニンアミノ基転移酵素:ALT, 等)を本研究会で作成した調査票をもとに調査した。Cockcroft-Gault式⁵⁾からCreatinine Clearance(Ccr)を算出し、透析患者においてはCcr=5 mL/minと固定値^{6,7)}とした。なお、各臨床検査値は抗菌薬投与前値から終了2週間後までの間に測定された全値を調査することとした。

2. 安全性および有効性の評価

収集された症例は、MEPM高用量(≥ 3 g/日)で投与された症例と通常用量(< 3 g/日)で投与された症例の2群に定義し、安全性および有効性を比較した。安全性は、日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会の報告⁸⁾に基づいて有害事象の有無を判定した。さらに、サブ解析としてCockcroft-Gault式から算出可能であった患者のCcr ≥ 50 mL/minと < 50 mL/min別有害事象の頻度を比較した。有効性は、日本化学療法学会臨床効果判定基準⁹⁾に基づいて、主治医の判定ないし日本化学療法学会が定める抗菌薬化学療法認定薬剤師または日本病院薬剤師会が定める感染制御認定(専門)薬剤師によって臨床効果を判定した。なお、小児は対象から除外した。

3. 統計学的検討

統計解析にはJMP[®]8(SAS Institute Japan)を用い、カテゴリ変数に対しては χ^2 (適宜、Fisher's exact test)検定、連続変数に対してMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

II. 結果

参加16施設より383例の情報を収集した。全体の診療科の分布では消化器内科、呼吸器内科、血液内科で約半数を占める割合となった(Fig. 1)。患者背景は、全体の平均年齢 \pm 標準偏差(以下同)は 67.7 ± 16.5 歳、男性263例、女性120例であった。初回投与前後で検出された細菌をTable 1に示す。

1日用量別(高用量群(≥ 3 g/日 vs 通常用量群(< 3 g/日)では、年齢は66歳(中央値)と78歳、体重は56.0 kgと49.3 kg、投与日数は10日と9日、SCrは0.69 mg/dLと0.84 mg/dL、Ccrは79.7 mL/minと50.0 mL/min、ASTは26 IU/Lと31 IU/L、ALTは24 IU/Lと24 IU/Lであった。上記項目に関しては、性別とALT以外で患者背景に有意差を認めた(Table 2)。なお、17歳の症例が1症例認められたが、体重が58.7 kgであり、症例を除いても統計結果に相違がなかったことから解析に含めた。また、高用量群と通常用量群の用法・用量の詳細をFig. 2に示す。

有害事象に関しては全体として11.2%であり、その内訳は12.1%と9.9%であり有意差は認められなかった。また、全体の有害事象として最も多かったのは肝障害の31例であり、続いて汎血球減少の5例、高カリウム血症、下痢がそれぞれ2例、直腸炎、紅斑、ビリルビン値の上昇、頭痛が各1例であり、用量別に特異的なものは観察されなかった(Table 3)。また、サブ解析として体重およびScrが不明であった患者を除き、Cockcroft-Gault式から算出可能であった患者378名のCcr ≥ 50 mL/minと < 50 mL/min別の有害事象の頻度は、 ≥ 50 mL/minにおいて高用量群では12.8%(24/188)、通常用量群では9.3%(7/75)であり($p = 0.44$)、 < 50 mL/minにおいて高用量群では10.0%(4/40)、通常用量群では10.7%(8/

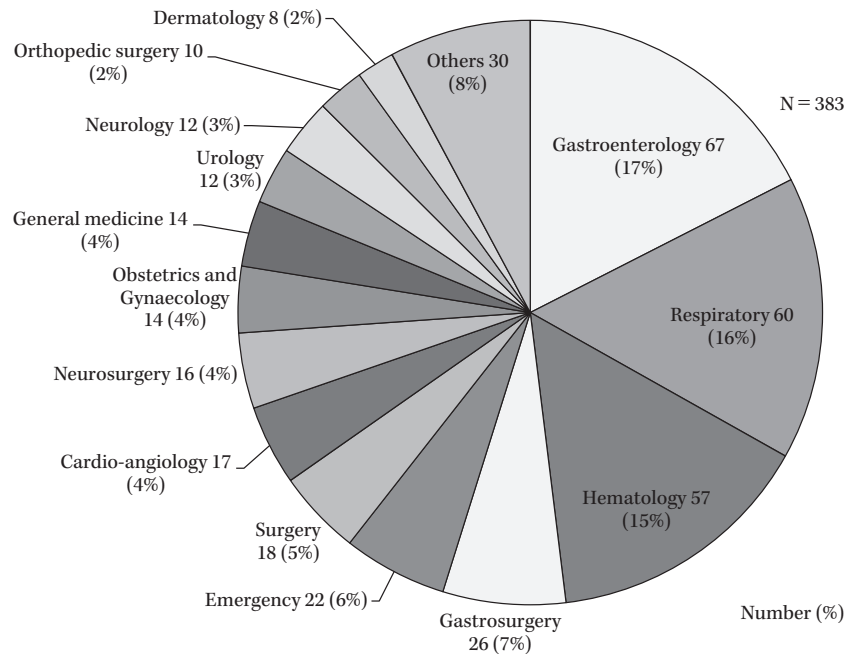


Fig. 1. Percent distribution by department of the patients in whom meropenem was administered.

Table 1. Clinical isolates of this study

| | |
|---------------------------------|----|
| <i>Klebsiella</i> sp | 33 |
| <i>Escherichia coli</i> | 29 |
| <i>Escherichia coli</i> (ESBL) | 21 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 21 |
| <i>Streptococcus</i> sp | 21 |
| <i>Staphylococcus</i> sp | 15 |
| <i>Enterobacter</i> sp | 9 |
| <i>Bacteroides</i> sp | 6 |
| <i>Haemophilus</i> sp | 5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 5 |
| <i>Acinetobacter</i> sp | 4 |
| <i>Enterococcus</i> sp | 3 |
| <i>Klebsiella</i> sp (ESBL) | 3 |
| <i>Serratia</i> sp | 3 |
| <i>Proteus</i> sp (ESBL) | 2 |
| <i>Enterobacter</i> sp (ESBL) | 1 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1 |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp | 1 |
| <i>Proteus</i> sp | 1 |

75) であった ($p > 0.99$)。

臨床的有効率は全体として 82.2% であり、その内訳は 87.0% と 75.0% と高用量群で有意に高かった (Table 4)。全体の有効率としては、高用量群と通常用量群で有意差を認めなかった ($p < 0.01$)、感染症別の解析では、有意差は認めなかった (Table 4)。また、感染症別の高用量および通常用量別の内訳および有効率に関しては、例数の多い順に、肺炎 115 例、発熱性好中球減少症 (FN) 45 例、胆道感染 (胆嚢炎および胆管炎) 33 例、敗血症 (菌血症含む) 32 例、腹腔内感染症 (腹腔内膿瘍含む) 32 例、尿

路感染症 22 例、髄膜炎 (脳膿瘍 2 例含む) 13 例、肺炎 9 例、肝膿瘍 8 例、腎盂腎炎 6 例であった。

III. 考 察

MEPM の PK-PD 理論に基づいた高投与量の有効性は、海外から多くのエビデンスが報告¹⁰⁻¹²⁾されている。しかしながら、日本人における MEPM の 1 日投与量の差が安全性や有効性に及ぼす影響を直接比較した報告はきわめて少ない。また、1 日 3 g を超えて治療された症例における有用性の報告も限られている。したがって、後方視的検討ではあるが、1 日用量別の安全性および有効性を多施設で評価したことはきわめて意義のある研究と考える。

まず、感染症別で高用量と通常用量の症例数を見ると、重症および難治性感染症や FN に対し高用量による治療が選択されている結果となった (Table 4)。一方、通常用量での治療が主に選択されている患者は高齢者であり、低体重さらに腎・肝 (AST) 機能が有意に低下していたことから、これらの症例には適宜減量するなど投与に工夫がみられ、いずれにおいても適正使用が図られたものと推察された。投与期間は高用量群で有意に長期となっており、そのうち 14 日以上投与された症例の詳細を見ると 59/383 例 (15.4%)、臨床効果として 86.2% が含まれており、その内訳として FN 6 例、菌血症・敗血症 6 例、髄膜炎 5 例、膿瘍 7 例 (膿胸 2 例、腹腔内膿瘍 2 例、肺化膿症 1 例、脳膿瘍 1 例、肝膿瘍 1 例)、腹膜炎 3 例、ESBL (基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ) 感染症 4 例が含まれており、治療に難渋することが想定される感染症が該当していることが要因と思われた。しかしながら、中に

Table 2. Patient clinical characteristics

| | Total | Data are presented as median values (range) | | |
|-----------------------------------|------------------|---|------------------|----------------|
| | | ≥ 3 g/day | < 3 g/day | <i>p</i> value |
| Gender (Male/Female) | 383 (263/120) | 231 (159/72) | 152 (104/48) | 0.93 |
| Age (years) | 71 (17–98) | 66 (17–92) | 78 (28–98) | < 0.01 |
| Weight (kg) | 53.7 (23.3–92.5) | 56.0 (23.3–92.5) | 49.3 (26.0–83.3) | < 0.01 |
| Administration days | 10 (4–39) | 10 (4–39) | 9 (4–30) | < 0.05 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 0.72 (0.13–4.71) | 0.69 (0.13–3.18) | 0.84 (0.29–4.71) | < 0.01 |
| Creatinine clearance (mL/min) | 65.9 (4.9–367.9) | 79.7 (11.1–367.9) | 50.0 (4.9–274.4) | < 0.01 |
| Aspartate aminotransferase (IU/L) | 28 (6–2,201) | 26 (6–1,228) | 31 (6–2,201) | < 0.05 |
| Alanine aminotransferase (IU/L) | 24 (1–1,289) | 24 (1–760) | 24 (5–1,289) | 0.76 |

The data were expressed as the median values with minimum-maximum. Statistical significance of the difference was evaluated with the χ^2 test for categorical data and the Mann-Whitney U test for continuous data.

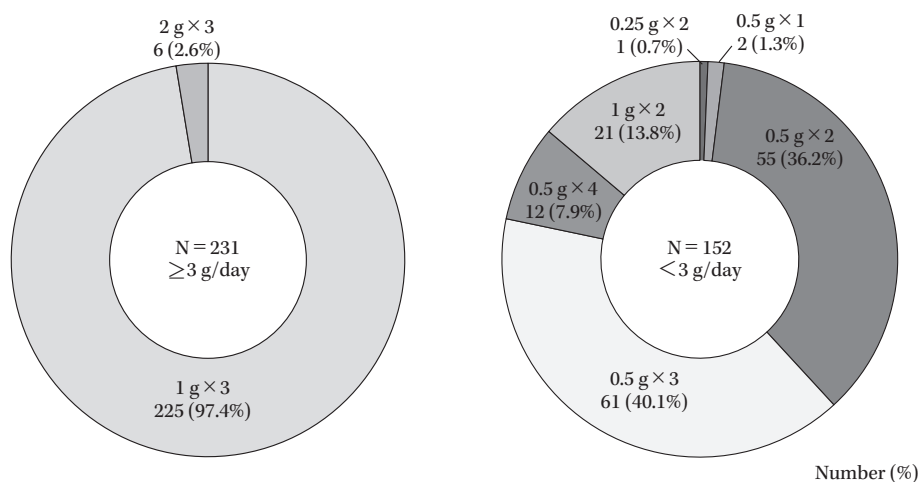
Fig. 2. Comparison between ≥ 3 g/day and < 3 g/day dosage rates of meropenem.

Table 3. Comparison between the adverse reactions with high dose meropenem and those with normal dose meropenem

| | Total | ≥ 3 g/day | < 3 g/day | <i>p</i> value |
|--------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| Adverse events | 11.2% (43/383) | 12.1% (28/231) | 9.9% (15/152) | 0.49 |
| Hepatopathy | 8.1% (31/383) | 9.5% (22/231) | 5.9% (9/152) | 0.21 |
| Thrombocytopenia | 1.3% (5/383) | 0.8% (2/231) | 2.0% (3/152) | 0.39 |
| Hyperkalemia | 0.5% (2/383) | 0.4% (1/231) | 0.7% (1/152) | 0.99 |
| Diarrhea | 0.5% (2/383) | 0% (0/231) | 1.3% (2/152) | 0.99 |
| Proctitis | 0.3% (1/383) | 0.4% (1/231) | 0% (0/152) | 0.99 |
| Rubedo | 0.3% (1/383) | 0.4% (1/231) | 0% (0/152) | 0.99 |
| Bilirubin increase | 0.3% (1/383) | 0.4% (1/231) | 0% (0/152) | 0.99 |
| Headache | 0.3% (1/383) | 0% (0/231) | 0.7% (1/152) | 0.99 |

The data were expressed as the median values with minimum-maximum. Statistical significance of the difference was evaluated with the χ^2 or Fisher's exact test for categorical data.

は肺炎 14 例や不明熱 4 例，尿路感染症 4 例に対しても，1 カ月程度投与されていた症例が散見されたことから，このような不適正使用と思われる治療に対しては，本結果を各施設へフィードバックし，今後の重症および難治性感染症における治療の適正化に寄与できるものと考え

次に MEPM を高用量投与した場合の懸念として安全

性の問題を挙げることができる。本結果からは高用量群と通常用量群では，有害事象の発現頻度として，それぞれ 12.1% と 9.9% で有意差は認められなかった。また，サブ解析として行った腎機能別 (≥ 50 mL/min および < 50 mL/min) 有害事象の頻度は，高用量群でそれぞれ 12.8% と 10.0%，通常用量群で 9.3% と 10.7% であり両群ともに有意な差はなく，腎機能障害時でも比較的 safely に使用

Table 4. Top 10 infection types and clinical efficacy rates

| Infection types | Clinical efficacy | | | |
|---|-------------------|-----------------|-----------------|---------|
| | Total | ≥ 3 g/day | < 3 g/day | p value |
| | 82.2% (315/383) | 87.0% (201/231) | 75.0% (114/152) | < 0.01 |
| Pneumonia | 75.7% (87/115) | 82.5% (47/57) | 69.0% (40/58) | 0.09 |
| Febrile neutropenia | 88.9% (40/45) | 88.1% (37/42) | 100% (3/3) | 0.99 |
| Cholecystitis/Cholangitis | 90.9% (30/33) | 100% (17/17) | 81.3% (13/16) | 0.10 |
| Sepsis/Bacteremia | 96.9% (31/32) | 94.4% (17/18) | 100% (14/14) | 0.99 |
| Intra-abdominal infection (including abscess) | 93.8% (30/32) | 95.2% (20/21) | 90.9% (10/11) | 0.99 |
| Urinary tract infection | 86.4% (19/22) | 88.9% (8/9) | 84.6% (11/13) | 0.99 |
| Meningitis (including brain abscess) | 69.2% (9/13) | 69.2% (9/13) | 0 | 0.99 |
| Pancreatitis (including abscess) | 77.8% (7/9) | 71.4% (5/7) | 100% (2/2) | 0.99 |
| Liver abscess | 75.0% (6/8) | 80.0% (4/5) | 66.7% (2/3) | 0.99 |
| Pyelonephritis | 100% (6/6) | 100% (2/2) | 100% (4/4) | 0.99 |

Statistical significance of difference was evaluated with the χ^2 or Fisher's exact test for categorical data.

Table 5. Past reports for various meropenem post-approval doses in Japan

| Reference number | Daily dose | Infection type | Number of cases | Total efficacy rate | Adverse events | Comments |
|------------------|------------|-----------------------------------|---|--|---|--|
| 14 | 6 g/day | Bacterial meningitis | 9 | Bacteriological response rates 100% | 33.3% | Hepatopathy |
| 15 | 6 g/day | Bacterial meningitis | 5 | 100% | 80.0% | — |
| 18 | 3 g/day | Refractory respiratory infections | 48 | 90.9% | 20.8% | AST/ALT increase |
| 19 | 3 g/day | FN | 56 | 80.0% (Excellent Response+ Good Response) | 2.0% | Diarrhea Rash |
| 13 | 3 g/day | FN | Adult; (Efficacy: 100, Tolerability: 101) Child; 6 | Adult; 45.2% Child; 75.0% | Adult; 45.5% Child; 66.7% (Include not clear causal relationship) | Adult; Hepatopathy; 8.9% ALT increase 7.9% AST increase 5.0% Child; Hepatopathy; 1 case |
| This study | ≥ 3 g/day | Severe or refractory infection | 231 | 87.0% (Pneumonia; 82.5%, FN; 88.1%) | 12.1% | Hepatopathy; 9.5% |
| | < 3 g/day | Severe or refractory infection | 152 | 75.0% (Pneumonia; 69.0%, FN; 100%) | 9.9% | Hepatopathy; 5.9% |

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, FN; Febrile neutropenia

できることが示唆された。

参考のため日本人を対象とした MEPM の各種高用量投与時の安全性報告に関して、主なものを Table 5 にまとめた。

本邦で実施した FN に対する MEPM 3 g/日投与による第 III 相臨床試験の主な有害事象は、ALT および AST の上昇であり、発現頻度はそれぞれ 7.9% (8/101 例) および 5.0% (5/101 例) であったと報告¹³⁾されている。今回の検討結果も同様に肝機能障害が最も頻度が高い有害事象であり、高用量群での肝機能障害は 9.5% (22/231 例)、検査値の重複例があるものの、AST 上昇が 7.8% (18/231 例)、ALT 上昇が 8.2% (19/231 例) と、先述の報告とは

ほぼ一致する結果であった。

さらに 6 g/日投与にて治療された 6 例に着目すると、内訳は髄膜炎が 5 例、脳膿瘍が 1 例であった。そのうち 1 例で AST および ALT の上昇を認めたことから 16.7% (1/6 例) と割合的には高頻度となった。しかしながら、痙攣などの重篤な有害事象は認めず、全症例において投与中止または減量により肝機能は改善していた。他の日本人を対象とした中村ら¹⁴⁾の 6 g/日での報告では、肝機能障害が 33.3% (3/9 例) と高頻度に発現したが重篤例は認めなかった。また Morita ら¹⁵⁾は、5 例中 4 例で肝機能障害が出現するも軽度および中等度であり、無処置で回復したと報告している。評価基準が異なるた

めこれらの検討結果を直接比較することはできず、いずれも減量や中止により回復していることから MEPM を高用量で投与する際には肝機能障害に注意が必要であるが、比較的安全に使用できると思われる。すなわち高用量投与を行う際には、感染の重要度を鑑み肝機能の変動を意識しながらそれぞれの治療に適した MEPM の投与設計を検討することが必要であろう。

他方、有効性に着目すると、本邦で実施された院内肺炎での使用実態調査における 1 g/日 (0.5 g×2 回) 投与での有効率と海外で実施された 3 g/日投与での有効率はそれぞれ、本邦では 55.6% (0.5 g×2 回投与) であったのに対し、海外 (1 g×3 回投与) では 89% (End of treatment)¹⁶⁾ および 84% (Follow-up)¹⁷⁾ と大きな乖離が認められていた。今回、後方視的検討のため、肺炎患者の詳細 (院内肺炎、誤嚥性肺炎、医療・介護関連肺炎など) が明確にならなかったことから対象を全肺炎患者とした。全体の有効率は 75.7% であったが、高用量群のみで集計すると有効率が 82.5% であり、Kawanami ら¹⁸⁾ の報告の 90.9% と同様に高い有効率が得られた結果であったことはこのエビデンスを裏付ける結果となった。今回の結果から通常用量群では、有意差はないものの 69.0% と高用量群に比べると低い有効率であったことから、前述の乖離を裏付ける結果となった。肺炎では高用量投与により、組織移行性も加味し 1 回量を増量することで、PK-PD パラメータ値が上昇した結果、良好な成績になったと考えられた。

池ヶ谷ら¹⁹⁾ は、FN に対する高用量群の有効率として著効と有効を合わせた全体としての有効率は 80.4% であったと報告している。本結果の FN に対する臨床効果は 88.1% とより高い効果が得られた。これは本研究と効果判定基準が異なること、同報告では寛解と非寛解では有効率が異なるため総合して評価を行ったことが挙げられているが、本研究では、詳細な調査ができなかったことなどが要因として推察されるため今後の課題である。

一方で、高用量群と通常用量群の使い分けに関して、三嶋ら²⁰⁾ はモンテカルロシミュレーションを用いて、MEPM に高い感受性を示す *Haemophilus influenzae* や *Streptococcus pneumoniae* に対しては通常用量で 90% 近い %T>MIC を達成することを報告している。同様に Kuti ら²¹⁾ も、皮膚軟部組織感染症に対して 1.5 g/日で十分な治療効果が期待できることを報告している。今回、肺炎に限らず原因菌が判別できた症例が少なかったこと、また皮膚軟部組織感染症など疾患特異的に MEPM を用いた症例が少数例であったことから、疾患別で適正な用量検討はできなかった。今後、個人防衛、集団防衛、社会防衛の観点からすべての症例が高用量投与ではなく、疾患や原因菌、組織移行性など PK-PD 理論を考慮した適正な投与を実施すべきであり、PK-PD 理論の応用は有効率に限らず耐性率にも影響²²⁾ することを鑑み、デー

タ集積をすることも必要である。

本研究の限界として後方視的検討であることから、有害事象に関する臨床因子がすべて網羅できていない可能性がある。また安全性と有効性においては、今回取り上げた試験が統一された評価基準でないこともあり、これら統一された評価基準での検討は今後の課題である。しかし、限られた評価のなかで海外報告を含めて、日本人でも MEPM 高用量投与の高い有用性が概ね既報と近い結果 (Table 5) が得られたことは非常に意義が高いと考ええる。

今回、有効性の評価において母集団患者に肺炎および FN 患者が多く、383 名のうち重複症例を含め 185 の細菌が検出され、そのうち 113 件が原因菌として考えられた。しかし、さらにこの結果から、細菌学的効果を判定するにあたって、初回のみ培養提出 (検体の再提出なし、デ・エスカレーション後の提出なしなど) や複数菌検出により効果判定が困難なものなど、細菌学的評価が困難な症例が多かったことから臨床的效果に焦点を絞った。今後、細菌学的評価も加味し、MEPM 1 日 6 g 投与の有効性、先発品と後発品の比較、PK-PD 解析を用いた有効性の評価など本研究をもとに展開していく予定である。

日本人における MEPM の高用量投与に対して多施設共同後方視的検討を行った結果、高い有効性に加えて忍容性も良好であることが確認された。昨今、多忙がゆえに医師主導臨床研究が困難を極めているなか、後方視的ではあるが、指導医のもと薬剤師が中心となり多施設共同で安全性に特化し検証した本研究の意義は、これからの薬剤師による研究への大きな道筋になったと考えられる。

利益相反自己申告：共著者 三嶋廣繁は、富山化学工業株式会社の企業・組織または団体役員、顧問職である。三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。三嶋廣繁は、MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社から原稿料を受けている。三嶋廣繁は、エーディア株式会社、大正製薬株式会社、東洋紡株式会社、杏林製薬株式会社、MSD 株式会社から研究費・助成金を受けている。三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社から奨学寄付金を受けている。筆頭者を含むその他の著者は申告すべきものなし。

文 献

- 1) Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C: Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* 2009; 16: 564-75
- 2) 鈴木仁士, 金澤勝則: カルバペネム系薬—メロベネム

- を中心に。感染と抗菌薬 2014; 17: 371-91
- 3) Nicolau D P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 1): S32-40
 - 4) 日本化学療法学会未承認薬検討委員会高用量メロペネム検討部会: メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果。日化療会誌 2012; 60: 198-209
 - 5) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
 - 6) 吉次広如, 桜井隆雄, 平岡聖樹, 中名生浩: 腎障害患者に対する cefepime の用法・用量の検討。日化療会誌 2005; 53: 302-8
 - 7) Yamagishi Y, Hagihara M, Hamada Y, Kimura Y, Imai H, Mikamo H: Pharmacokinetic study of garenoxacin in severe renal failure patients. *Jpn J Antibiot* 2015; 68: 141-50
 - 8) 日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会: 抗微生物薬安全性評価基準。日化療会誌 2010; 58: 484-93
 - 9) 抗菌薬臨床評価のガイドライン作成に関する研究班: 抗菌薬臨床評価のガイドライン。日化療会誌 1998; 46: 408-37
 - 10) Baldwin C M, Lyseng-Williamson K A, Keam S J: Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 803-38
 - 11) Koomanachai P, Bulik C C, Kuti J L, Nicolau D P: Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther* 2010; 32: 766-79
 - 12) Lee L S, Kinzig-Schippers M, Nafziger A N, Ma L, Sörgel F, Jones R N, et al: Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 251-8
 - 13) 今城健二, 河野文夫, 上村智彦, 麥谷安津子, 鶴池直邦, 白杵憲祐, 他: 発熱性好中球減少症に対するメロペネムの有効性および安全性を検討した第III相臨床試験。 *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 271-87
 - 14) 中村正樹, 高山陽子, 近藤留美子, 中崎信彦, 二本柳伸, 佐藤千恵, 他: 当院におけるメロペネム大量投与の有効性と安全性に関する症例集積。日化療会誌 2013; 61: 435-8
 - 15) Morita A, Kamei S, Minami M, Yoshida K, Kawabata S, Kuroda H, et al: Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2014; 20: 535-40
 - 16) Sieger B, Berman S J, Geckler R W, Farkas S A: Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1663-70
 - 17) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T: HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med* 2008; 47: 245-54
 - 18) Kawanami T, Mukae H, Noguchi S, Yamasaki K, Akata K, Ishimoto H, et al: Efficacy and safety of meropenem (3g daily) in Japan patients with refractory respiratory infections. *J Infect Chemother* 2014; 20: 768-73
 - 19) 池ヶ谷論史, 岩崎博道, 李心, 高井美穂子, 細野奈穂子, 岸慎治, 他: 血液疾患に合併した発熱性好中球減少症に対する meropenem 1g 1日3回投与の臨床的有用性。日化療会誌 2012; 60: 549-52
 - 20) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: 肺炎球菌およびインフルエンザ菌による感染症に対する各種カルバペネム薬のモンテカルロ・シミュレーションによる有効性評価。 *Jpn J Antibiot* 2007; 60: 47-57
 - 21) Kuti J L, Ong C, Lo M, Melnick D, Soto N, Nicolau D P: Comparison of probability of target attainment calculated by Monte Carlo simulation with meropenem clinical and microbiological response for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 62-8
 - 22) 浜田幸宏, 平井潤, 山岸由佳, 三嶋廣繁: カルバペネム系薬のPK-PD理論 応用と限界。化療の領域 2013; 29: 2295-301

A multicenter retrospective analysis regarding the clinical safety and efficacy of the post-approval meropenem dose in Japanese patients

Yukihiro Hamada^{1, 2, 20)}, Takashi Niwa^{3, 20)}, Yuichi Muraki^{4, 20)}, Satoshi Aoyama^{5, 20)},
Hidechika Ueda^{6, 20)}, Masami Okudaira^{7, 20)}, Masao Kimura^{8, 20)}, Yoshikazu Kobayashi^{9, 20)},
Arufumi Shiota^{10, 20)}, Tomoyuki Hirashita^{11, 20)}, Katsuaki Honda^{12, 20)}, Hiroki Mase^{13, 20)},
Tomoko Matsuoka^{14, 20)}, Takahiro Mochizuki^{15, 20)}, Akiya Mori^{16, 20)}, Toshiya Katayama^{17, 20)},
Takeshi Mori^{18, 20)} and Hiroshige Mikamo^{18, 19)}

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention and Pharmacy, Aichi Medical University Hospital School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi, Japan

²⁾ Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, CT, USA

³⁾ Department of Pharmacy, Gifu University Hospital

⁴⁾ Department of Pharmacy, Mie University Hospital

⁵⁾ Department of Pharmacy, Gifu Municipal Hospital

⁶⁾ Department of Pharmacy, Takayama Red Cross Hospital

⁷⁾ Department of Infection Control and Prevention, Anjo Kosei Hospital

⁸⁾ Division of Pharmacy, Suzuka Kaisei Hospital

⁹⁾ Department of Pharmacy, Tokai Municipal Hospital

¹⁰⁾ Department of Pharmacy, and Infection Control and Prevention, Nagoya City University Hospital

¹¹⁾ Department of Pharmacy, Gifu Prefectural General Medical Center

¹²⁾ Department of Pharmacy, Seirei Hamamatsu General Hospital

¹³⁾ Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology

¹⁴⁾ Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital

¹⁵⁾ Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center

¹⁶⁾ Department of Pharmacy, JA Mie Suzuka General Hospital

¹⁷⁾ Department of Pharmacy, Japan Community Health Care Organization Yokkaichi Hazu Medical Center

¹⁸⁾ Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Hospital School of Medicine

¹⁹⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Graduate School of Medicine

²⁰⁾ Tokai Regional Infection Control Study Group (TRICSG)

The post-approval dose of meropenem (MEPM), namely ≥ 3 g daily, is widely used for severe or refractory infectious diseases in Japan. However, evidence for the safety and efficacy of the post-approval dose in MEPM therapy remains insufficient. In a multicenter retrospective analysis, we compared patient backgrounds and the safety and efficacy of high-dose MEPM therapy with those patients who received the pre-approval MEPM therapy dose for severe or refractory infectious diseases.

Our final study comprised 383 cases; 231 cases in which the post-approval dose of MEPM was given versus 152 cases of the pre-approval dose of less than 3 g daily. The safety rates were 12.1% and 9.9% ($p = 0.49$) and the clinical efficacy rates were 87.0% and 75.0% ($p < 0.01$), respectively. The most frequent adverse event was hepatopathy but overall, severe adverse effects were not observed.

These findings suggest that an MEPM dose larger than 3 g daily is a useful and tolerable therapy in Japanese infectious patients.