

メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果

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

委員長：三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学）

委員：三笠 桂一（奈良県立医科大学感染症センター）

岩田 敏（慶應義塾大学感染制御センター）

柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

要 旨

Meropenem (MEPM) の承認1日最大用量は、欧米において重症・難治性感染症に対して3gであるが、2011年3月10日まで本邦においては2gであった。今回、「MEPMの実臨床における使用実態」、「承認1日最大用量の増量の必要性」、「1日最大用量が増量された場合の処方意向の変化」について日本化学療法学会会員かつInfection control doctor (ICD) 認定医が勤務する2,653施設を対象に調査した。

その結果、450施設（回答率17.0%）から有効回答を得た。MEPMの高用量は、脳膿瘍や化膿性髄膜炎を中心に発熱性好中球減少症および骨髄炎等に処方され、有効回答数の27.8%がアンケート実施時の承認用量である2g/日を超えて処方されている実態が確認された。また、その傾向は200床以上の施設に勤務する医師およびICD認定医ほど高い結果が確認された。MEPMの高用量投与の必要性については51.2%が必要であると回答し、高用量が承認された場合、重症・難治性感染症を対象に高用量投与が行われる可能性が示唆された。PK-PD理論に基づいた十分量投与の観点からも、MEPMの1日用量上限を拡大することにより、重症・難治性感染症に対する有効性の向上が期待できる。

実臨床におけるニーズに応えるべく、2011年3月に重症・難治性感染症に対しては、諸外国と同様に、1日最大3g投与が行えるようになった。今後はどのような感染症に3g/日投与が必要かに関して今回作成した指針を検証しつつ、化膿性髄膜炎等に対しては6g/日投与が行えるよう関連団体協力のもと早期承認が得られるよう期待する。

Key words: meropenem, high dose therapy, PK-PD, time above MIC

序 文

昨今、他国では一般的に用いられているにもかかわらず、国内で承認されていない医薬品の存在がドラッグラグとしてメディアなどでも取りざたされ、国内における早期承認取得が求められている。また、抗菌薬においても、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた適正な用法・用量設定が広く浸透するにつれ、海外との承認用量との乖離の存在、および国内の承認用量では臨床現場のニーズを満足するにいたっていないことが浮き彫りとなってきた。そこで、公益社団法人日本化学療法学会では、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未承認の抗感染症治療薬について検討を行い、必要性が高いと判断されたものについては、早期の承認を各方面に促すことを目的に、2009年に未承認薬検討委員会を発足させた。

今回、本委員会が検討対象としたmeropenem (MEPM) は、1995年に本邦において承認されて以降、広く臨床の場で使用されており、特に重症・難治性感染症に対する初期治療薬として重要な役割を果たしている。MEPMの諸外国における承認1日用量は、院内肺炎、腹膜炎、敗血症および発熱性好中球減少症に対して3g、化膿性髄膜炎および嚢胞性線維症に対して6gとなっている。一方、国内においては、発熱性好中球減少症に対しては3g/日投与が可能となっているものの、一般感染症に対する1日用量の上限は化膿性髄膜炎を含めて2gまでとなっており、国内外で大きな乖離が認められていた。このような背景のなか、本邦においてMEPMはほとんどの感染症に対して既承認用量の2g/日までで十分な有効性が認められる一方で、免疫機能が低下している場合や*Pseudomonas aeruginosa*のような幅広いMIC分布を示す菌による感染症等、重症・難治性感染症では既承認用量を上回る高用量での治療が必要な場合が存在するのが現状であった。そこで、本委員会ではMEPMの使用実態と実臨床の場におけるニーズを把握することを目的に、2010年9月に新たに高用量メロペネム検討部会を設置し、アンケート調査により国内におけるMEPMの高用量の使用実態およびニーズを調査し、MEPMの使用実態を把握したうえで適正使用に向けた指針を作成することとした。

なお、メロペン®の製造販売会社である大日本住友製薬は、国内における一般感染症の重症・難治例に対して、1日用量の上限を2gから3gに変更する承認事項一部変更承認申請を2010年5月に行い、本アンケート実施後の2011年3月10日に同申請が承認されている。

方 法

本アンケート調査は、公益社団法人日本化学療法学会会員かつ Infection control doctor (ICD) 認定医が勤務する 2,653 施設を対象として、選択式の用紙を用いた郵送形式にて、2010 年 10 月 6 日から 11 月 5 日にかけて実施された。アンケートの内容は、回答者の背景(勤務先の経営形態および病床数、勤務先の ICT 設置の有無、ICD 取得の有無、所属診療科)、MEPM の使用経験(①各疾患に処方された抗菌薬のなかでカルバペネム系薬が占める割合、②各疾患に処方されたカルバペネム系薬を 100% とした場合の MEPM が占める割合、③各疾患に投与された MEPM の投与量の内訳比率(1 g/日まで、2 g/日まで、3 g/日、3 g/日超)、④3 g/日あるいは 3 g/日超で MEPM を処方した理由)、ならびに MEPM 高用量投与(3 g/日、6 g/日)の必要性(①MEPM の現行承認用量以上の高用量の必要性の有無とその理由、②MEPM 高用量投与が必要となる可能性を有する疾患・患者背景、③起炎菌)とした(Table 1)。

結 果

1. 回答者のプロフィール

アンケートは 2,653 医療機関に郵送し、回答率は 17.0% (450/2,653 通)であった。記載が皆無であったものを除いた 424 通を集計に用いた。アンケート回答者のプロフィールは、病院勤務医が 84.2% (357/424 名、内訳 大学病院: 9.0%, 国公立病院: 28.5%, 一般病院: 46.7%), 200 床以上の病床数に勤務する医師が 59.7% (253/424 名、内訳 200~299 床: 13.2%, 300~399 床: 15.3%, 400~499 床: 10.4%, 500 床以上: 20.8%), ICD の認定を受けている医師が 64.6% (274/424 名)、勤務先施設に ICT を設置している割合は 74.3% (315/424 名)であった。

2. MEPM の使用実態

過去 1 年間で MEPM の処方経験があると回答した医師は 255 名であった。255 名における疾患別の投与量の内訳比率を Fig. 1 に示した。脳膿瘍や化膿性髄膜炎に対しては、約半数の医師が 3 g/日以上の高用量を処方しており、感染性心内膜炎、発熱性好中球減少症および骨髄炎などに対しても 3 g/日以上が多かった。一方、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、扁桃炎などには、ほとんどが 2 g/日以下であった。

過去 1 年間で MEPM の処方経験があると回答した医師 255 名のうち、3 g/日以上を処方したことがある医師は 27.8% (71/255 名)であった。重複回答を含めた結果ながら、3 g/日を処方したことがある医師は 27.5% (70/255 名)、3 g/日超を処方したことがある医師は 7.1% (18/255 名)であった。

回答者勤務先の病床数別に MEPM の高用量処方を集計した結果、200 床以上の施設に勤務する医師の 36.0% (64/178 名)、100~199 床の施設の 10.7% (6/56 名)、99 床以下の施設の 5.3% (1/19 名)が MEPM を 3 g 以上/日処方すると回答した。そのなかで、3 g/日を処方すると回答した医師は、200 床以上の施設で 35.4% (63/178 名)、100 床~199 床の施設で 10.7% (6/56 名)、99 床以下の施設で 5.3% (1/19 名)であった。一方、3 g 超/日を処方すると回答した医師は、200 床以上の施設で 10.1% (18/178 名)であり、100~199 床又は 99 床以下の施設では 0% であった。

さらに、ICD 認定の有無別に MEPM の高用量処方を集計した結果、ICD 認定医の 29.7% (46/155 名)、ICD 非認定医の 25.0% (25/100 名)が MEPM を 3 g 以上/日処方すると回答した。そのなかで、3 g/日を処方すると回答した医師の割合は、ICD 認定医師で 29% (45/155 名)、ICD 非認定で 25% (25/100 名)であり、3 g 超/日では、ICD 認定医で 10.3% (16/155 名)、ICD 非認定医で 2% (2/100 名)であった。

疾患別に MEPM の 3 g/日以上を処方したことがある医師の割合を集計した結果、脳膿瘍 (66.7% (10/15 名))、化膿性髄膜炎 (54.8% (17/31 名))、骨髄炎 (51.9% (14/27 名)) および感染性心内膜炎 (50.0% (4/8 名))、発熱性好中球減少症 (45.1% (37/82 名))、敗血症 (23.6% (43/182 名)) の順で高かった。

MEPM の高用量を処方した理由は、「重症患者であったため」が 80.0% (56/70 名)で最も多く、次いで「免疫低下例であったため」(45.7% (32/70 名))、「難治患者であったため」(38.6% (27/70 名)) および「感染巣への薬剤の移行性を考慮したため」(35.7% (25/70 名))が多かった。

3. MEPM 高用量投与の必要性

アンケート実施時点の承認 1 日最大用量 (2 g/日) 以上の高用量が「今後必要である」と回答した医師は 51.2% (217/424 名)であった。一方、必要でないとして回答した医師は 9.0% (38/424 名)、「わからない」と回答した医師は 33.5% (142/424 名)であった。過去 1 年間の MEPM の処方経験の有無別に MEPM 高用量投与の必要性を集計した結果、「必要である」と回答した医師の割合は、処方経験のある医師 (58.0% (148/255 名)) が処方経験のない医師 (40.8% (69/169 名)) と比較して統計学的に有意に高かった (母比率の差の検定、 $p=0.0005$)。一方、2 g/日以上の高用量は「不要である」と回答した理由は、「現状の承認用量で問題ないため」が 64.9% (24/37 名)で最も多く、次いで「耐性菌を出現させる可能性があるため」(29.7% (11/37 名))、「高用量の MEPM が必要なケースは、他剤を選択するため」(27.0% (10/37 名))、「薬剤費が高くなるため」(16.2% (6/37 名)) および「副作用発現の頻度が上る懸念があるため」

Table 1. メロペネム 1日投与量に関するアンケート

<p>Q1 勤務先施設の経営形態を教えてください。 <input type="checkbox"/> 大学病院 <input type="checkbox"/> 国公立病院 <input type="checkbox"/> 一般病院 <input type="checkbox"/> 医院・診療所・クリニック <input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>Q2 勤務先施設の病床数を教えてください。 <input type="checkbox"/> 99床以下 <input type="checkbox"/> 100～199床 <input type="checkbox"/> 200～299床 <input type="checkbox"/> 300～399床 <input type="checkbox"/> 400～499床 <input type="checkbox"/> 500床以上</p> <p>Q3 先生の勤務先施設に Infection Control Team (ICT) がありますか。 <input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 不明</p> <p>Q4 先生の診療科について教えてください (主たる診療科を1つ選択してください)。 <input type="checkbox"/> 一般内科 <input type="checkbox"/> 血液内科 <input type="checkbox"/> 呼吸器内科 <input type="checkbox"/> 消化器内科 <input type="checkbox"/> 神経内科 <input type="checkbox"/> その他内科 () <input type="checkbox"/> 一般外科 <input type="checkbox"/> 呼吸器外科 <input type="checkbox"/> 消化器外科 <input type="checkbox"/> 脳神経外科 <input type="checkbox"/> 整形外科, 形成外科 <input type="checkbox"/> その他外科 () <input type="checkbox"/> 救急・ICU <input type="checkbox"/> 小児科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 産婦人科 <input type="checkbox"/> 感染症科・感染制御科 <input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>Q5 先生は ICD (Infection Control Doctor) の認定を受けていますか。 <input type="checkbox"/> 受けている <input type="checkbox"/> 受けていない</p> <p>Q6 この1年間に以下の疾患に処方された抗菌薬の内、 ①各疾患に処方された抗菌薬の中で、カルバペネム系抗菌薬が占める割合を教えてください。 ②各疾患に処方されたカルバペネム系抗菌薬を100%として、その内のメロペネムが占める割合を教えてください。 ③各疾患に処方されたメロペネムの投与量の内訳比率を教えてください。 (各感染症に処方されたメロペネムを100%として、各投与量の処方比率を記入してください) なお、処方経験のない疾患又は投与量につきましては空欄のままで結構です。 【メロペネムの適応症】 敗血症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 骨髄炎, 関節炎, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 腹膜炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 化膿性髄膜炎, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 中耳炎, 副鼻腔炎, 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎, 発熱性好中球減少症 【メロペネムの適応症外】 感染性心内膜炎, 急性睪炎, 脳膿瘍, その他 ()</p> <p>Q7 3g投与/日あるいは3g投与/日超でメロペネムを処方された先生に伺います。 高用量のメロペネムを処方された理由を教えてください。(複数選択可) <input type="checkbox"/> 重症患者であったため <input type="checkbox"/> 難治患者であったため <input type="checkbox"/> 抗菌薬前投与例であったため <input type="checkbox"/> 免疫低下例であったため <input type="checkbox"/> 原因菌のMICが高かったため <input type="checkbox"/> 感染巣への薬剤の移行性を考慮したため <input type="checkbox"/> メロペネムの投与が2g/日以下で無効であったため <input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>Q8 今後メロペネムの現行承認用量*以上の高用量の承認は必要と思われますか。 (*現行承認用量: 一般感染症 2g/日, 発熱性好中球減少症 3g/日) <input type="checkbox"/> 必要である ⇒ Q9～11をご回答いただいた後, Q13, Q14をご回答ください。 <input type="checkbox"/> 必要でない ⇒ Q12以降をご回答ください。</p>	<p><input type="checkbox"/> わからない ⇒ Q13以降をご回答ください。</p> <p>Q9 メロペネム高用量投与が必要となる可能性を有する疾患を教えてください。 (高用量投与が必要となる可能性を有する疾患に“○”を入れてください。複数回答可) 【メロペネムの適応症】 敗血症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 骨髄炎, 関節炎, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 腹膜炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 化膿性髄膜炎, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 中耳炎, 副鼻腔炎, 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎, 発熱性好中球減少症 【メロペネムの適応症外】 感染性心内膜炎, 急性睪炎, 腹腔内膿瘍, 脳膿瘍, その他 ()</p> <p>Q10 メロペネム高用量投与が必要となる可能性を有する起炎菌を教えてください。 (高用量投与が必要となる可能性を有する起炎菌に“○”を入れてください。複数回答可) 【メロペネムの適応症】 ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 髄膜炎菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクテリウム属, クレブシエラ属, エンテロバクテリウム属, セラチア属, プロテウス属, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, シュドモナス属, 緑膿菌, パルチホドリア・セパシア, バクテロイデス属, プレボテラ属 【メロペネムの適応症外菌種】 モルガネラ・モルガニー, アシネトバクテリウム属, ペプトストレプトコカス属, フソバクテリウム属, その他 ()</p> <p>Q11 メロペネム高用量投与が必要となる可能性を有する患者背景を教えてください。 (高用量投与が必要となる可能性を有する患者背景に“○”を入れてください。複数回答可) 糖尿病, 透析, 慢性腎不全, 慢性肝疾患, 慢性呼吸器疾患, 心不全, ARDS*, 膿瘍形成例, 悪性腫瘍, デバイス (カテーテル等) 挿入例, 抗菌薬前投与例, 免疫低下例, 肥満, 術後患者, その他 () *ARDS: acute respiratory distress syndrome.</p> <p>Q12 今後メロペネムの現行承認用量以上の高用量の承認は必要ないとされる理由を教えてください。 <input type="checkbox"/> 現状の承認用量で問題ないため <input type="checkbox"/> 副作用発現の頻度が上がる懸念があるため <input type="checkbox"/> 耐性菌を出現させる可能性があるため <input type="checkbox"/> 高用量のメロペネムが必要なケースは, 他剤を選択するため <input type="checkbox"/> 薬剤費が高くなるため <input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>Q13 今後, メロペネムで現行承認用量以上の高用量が承認された場合, 処方する疾患・機会は変化するかを教えてください。 <input type="checkbox"/> 増加する <input type="checkbox"/> 変化しない <input type="checkbox"/> 減少する <input type="checkbox"/> わからない</p> <p>Q14 Q13で「増加する」もしくは「減少する」と回答された先生にうかがいます。その割合は現状より何%の増減になるか教えてください。 (1) 増加すると回答された先生 <input type="checkbox"/> (1%～20%) <input type="checkbox"/> (21%～40%) <input type="checkbox"/> (41%～60%) <input type="checkbox"/> (61%～80%) <input type="checkbox"/> (81%以上) (2) 減少すると回答された先生 <input type="checkbox"/> (1%～20%) <input type="checkbox"/> (21%～40%) <input type="checkbox"/> (41%～60%) <input type="checkbox"/> (61%以上)</p>
---	---

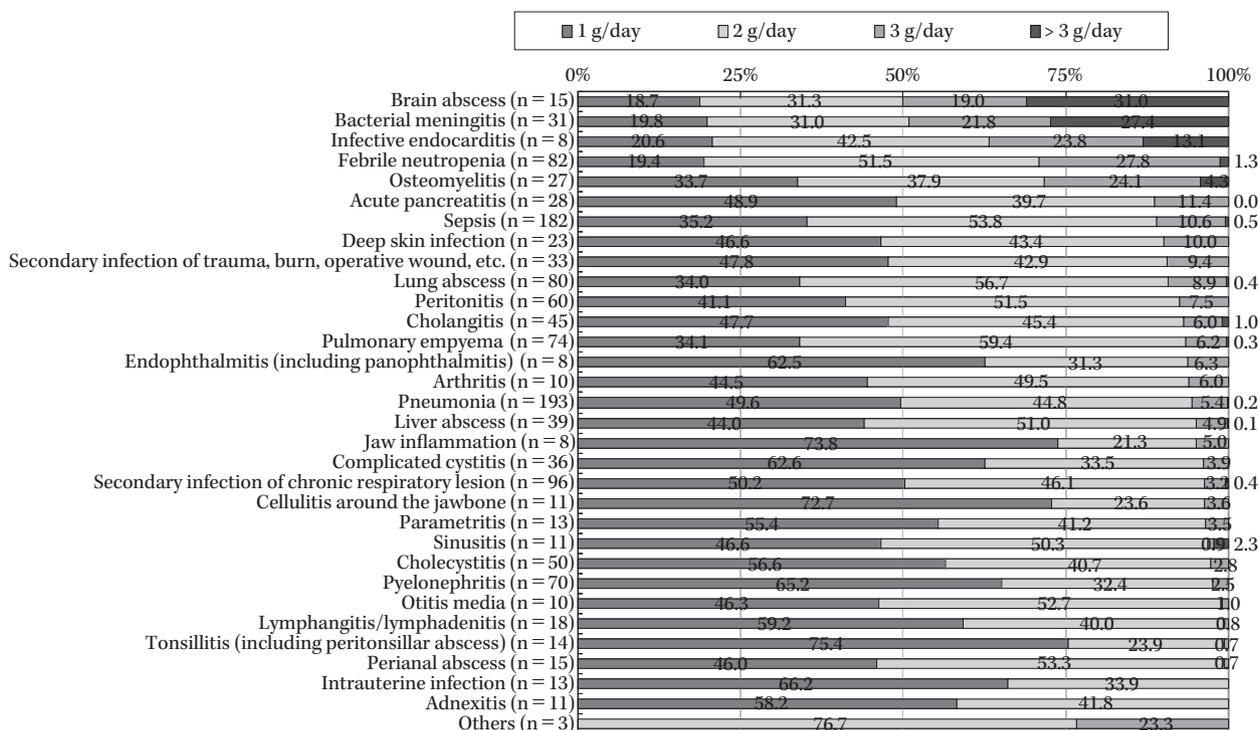


Fig. 1. Daily dose of MEPM by infection types.

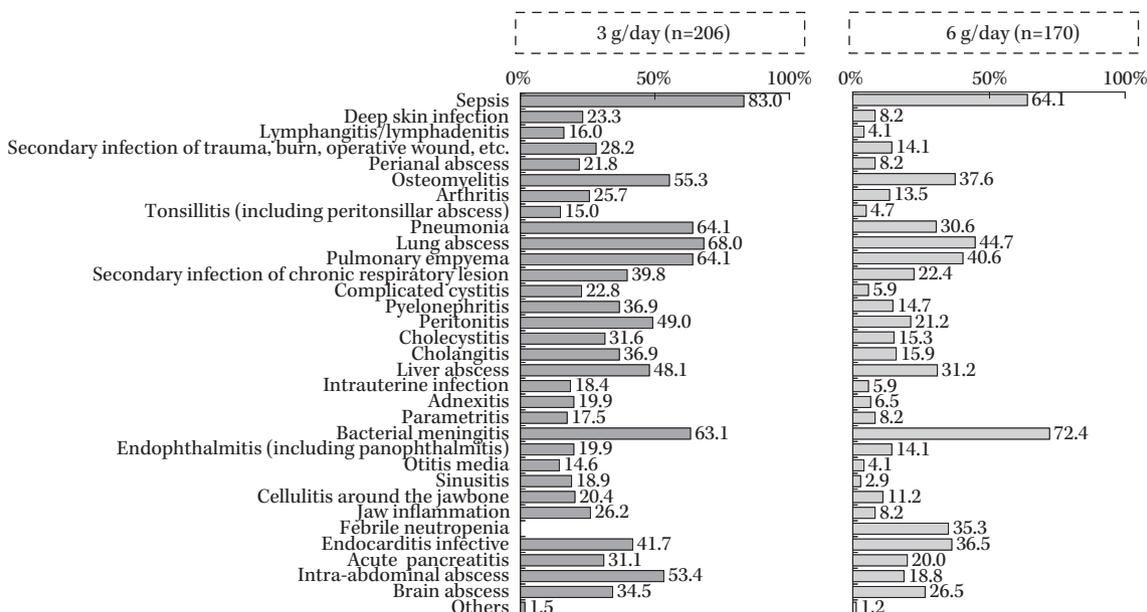


Fig. 2. Types of infection requiring high-dose MEPM therapy.

(10.8% (4/37名))の順であった。また、MEPMで2g/日以上用量が承認された場合について、過去1年間のMEPMの処方経験の有無別にMEPMの処方機会の変化を集計した結果、「処方回数が増加する」と回答した医師の割合は、処方経験がある医師(53.7% (137/255名))が、処方経験のない医師(27.2% (46/169名))と比較して統計的に有意に高かった(χ^2 検定, $p=0.0005$)。

MEPMの高用量投与が必要と考えられる対象を疾患別、原因菌別および患者背景別に集計した。半数以上の医師が3g/日投与が必要であると回答した疾患は、敗血症、髄膜炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、化膿性髄膜炎および腹腔内膿瘍であった。また、敗血症および化膿性髄膜炎は3g/日および6g/日ともにニーズが高く、化膿性髄膜炎に対しては3g/

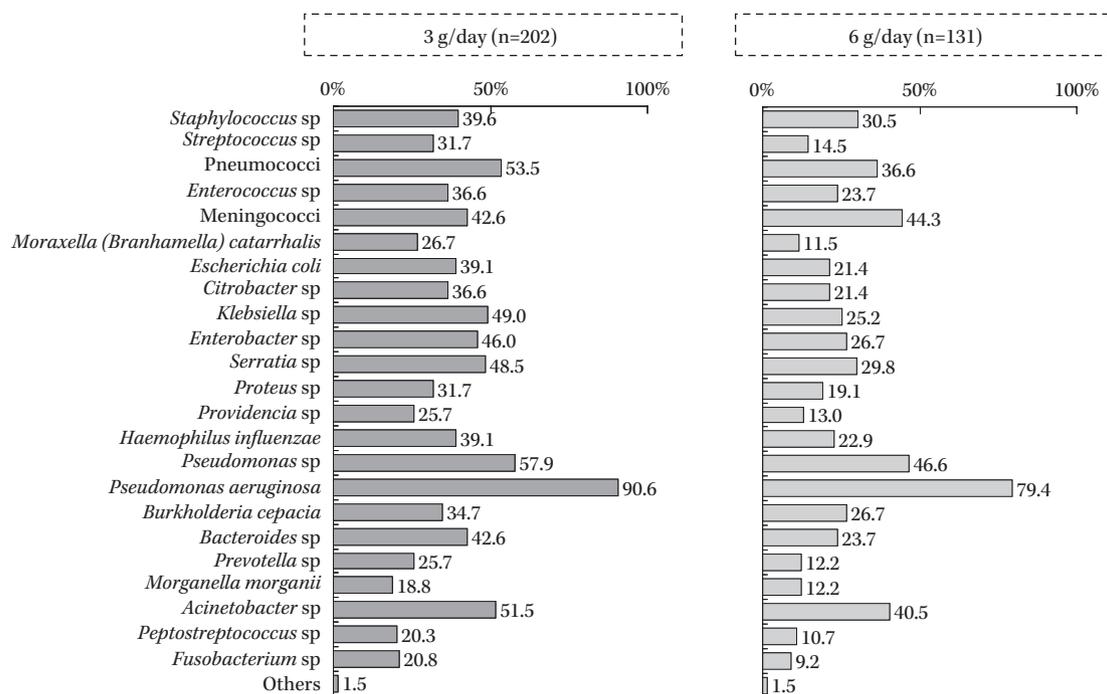


Fig. 3. Types of bacteria requiring high-dose MEPM therapy.

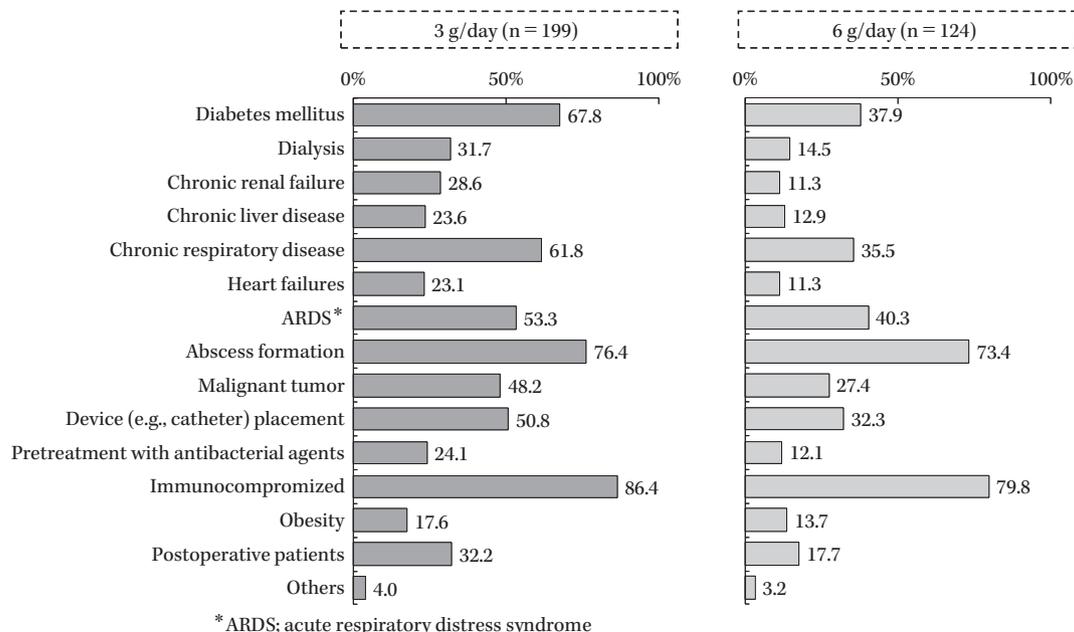


Fig. 4. Background of patients requiring high-dose MEPM therapy.

日より 6 g/日のニーズが高かった (Fig. 2)。原因菌別では好気性グラム陰性菌に対して高用量のニーズが高く (99% (200/202 名)), 次いで好気性グラム陽性菌 (67.8% (137/202 名)), 嫌気性グラム陰性菌 (45.5% (92/202 名)), 嫌気性グラム陽性菌 (20.3% (41/202 名)) の順であった。また, 半数以上の医師が 3 g/日投与が必要であると回答した原因菌は, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* 属, *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* 属であった。特に *P. aeruginosa* および *Pseudomonas* 属においては 3 g/日および 6 g/日のニーズがともに高かった (Fig. 3)。患者背景別では, 半数以上の医師が 3 g/日投与が必要であると回答した患者背景は, 糖尿病, 慢性呼吸器疾患, acute respiratory distress syndrome (ARDS), 膿瘍形成例, デバイス (カテーテル) 挿入例および免疫低下例であった (Fig. 4)。これらの患者背景を賀来が報告した宿主病態レベル化 (案)¹⁾に照らし合わせると, 重症度レベルが高いほど高用量のニーズが高くな

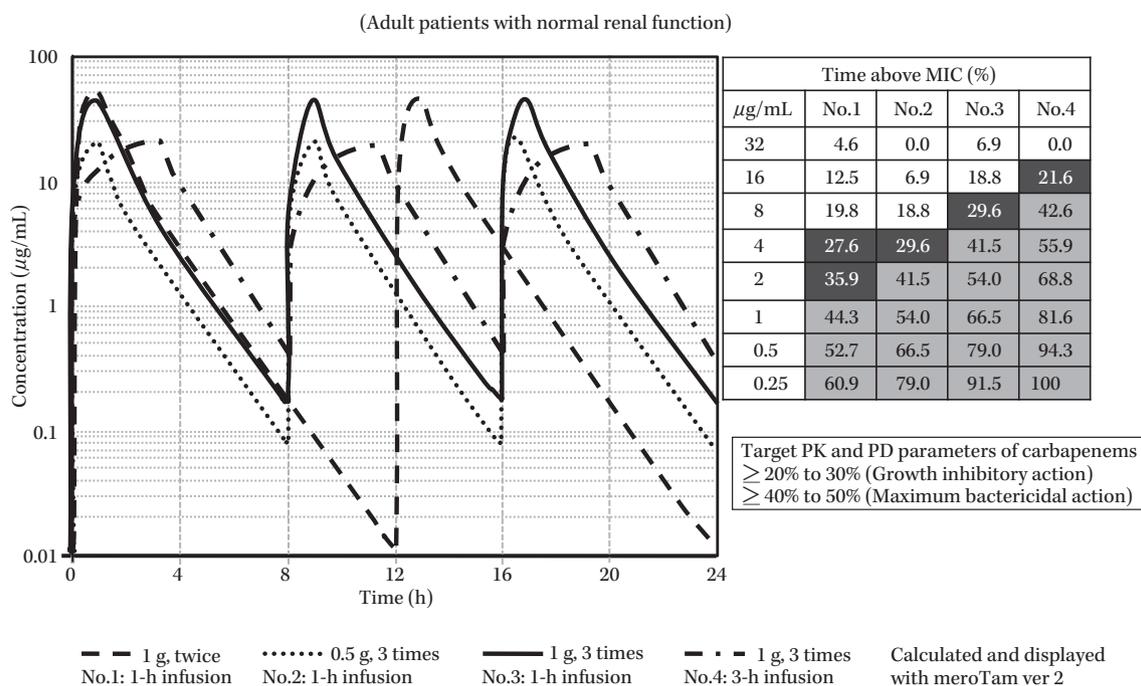


Fig. 5. PK-PD simulations of different MEPM dosages.

る傾向であった。

考 察

本調査では、欧米の承認用量である3g/日および6g/日と比して国内の承認用量(1日最大用量2g)が低いMEPMを対象とし、MEPMの実臨床の場における使用実態および1日最大用量を3gもしくは6gに増量する必要性、3g/日もしくは6g/日まで投与できるようになった場合の処方意向を確認した。本調査の回答者424名の74.3%がICTを有する医療機関に所属していたことから、回答者は抗菌薬の適正使用に対する意識が比較的高い医療従事者が多いことが推察された。

MEPMの高用量が投与されている主な感染症は、脳膿瘍をはじめとした膿瘍形成疾患、化膿性髄膜炎、骨髄炎等、薬剤の移行性に難がある疾患が上位を占めていた。これは多くの臨床医が組織移行およびPK-PD理論を考慮していることの表れであり、アンケート実施時の承認最大用量である2g/日投与では十分な治療効果を得ることが期待できないと判断していると読み取ることができる。特に化膿性髄膜炎においては、中枢への薬剤移行性の問題から高用量投与が必要であることが広く認識されていることや、国内の細菌性髄膜炎の診療ガイドラインおよび海外の主な成書であるセシル内科学²⁾やSanfordガイド³⁾等において6g/日投与が推奨されていることが影響しているものと考えられる。また、化膿性髄膜炎については、坂田らが報告した調査結果においても3g/日を超える処方が行われていた患者の割合が27.4%であり、本調査と同様の結果が確認されている⁴⁾。一方、SogaらやTsumuraらは、組織移行中のMEPM濃度をもとに各種原因菌に対するTime above MIC (T>MIC)の達成確率をモンテカルロシミュレーション解析により算出して、*P. aeruginosa*などMICが高値を示す菌に対しては3g/日や6g/日が必要になることを考察しており^{5,6)}、アンケートはこのエビデンスを裏付ける結果となった。なお、MEPMの組織移行が比較的良好な、肺や血漿中への移行性が重要な肺炎や敗血症においても高用量投与の処方実態が確認されたが、この点についてもPK-PD理論をもとに高用量投与の必要性を述べた論文が多数報告されており⁶⁻⁸⁾、アンケート結果とエビデンスが合致する結果が示された。

PK-PD理論に従えば、MEPMにおいてはT>MICを増大させることを目的に、①1回量を増量させる、②投与回数を増やす、③点滴時間を延長することが重要になる。実際、Fig.5に示すように2g/日1回1時間点滴ではカルバペネム系薬において最大殺菌作用を得るために必要とされるT>MIC 40%を超えることができるMIC値は1µg/mLまでであるが、3g/日1回1時間点滴では4µg/mLの菌に対しても最大殺菌作用が得られるT>MIC 40%を超えることが確認できる。また、3g/日を1回3時間点滴することにより、2g/日投与まででは達成困難であった8µg/mL

の菌に対しても最大殺菌作用が得られることが確認できる。この数値は種々の論文で報告されている MEPM の *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ に相当するため、シミュレーションながら *P. aeruginosa* の 90% に対して治療効果が期待できると取ることができる^{9,10)}。

MEPM の高用量投与の必要性について、3 g/日投与に関しては敗血症をはじめ、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、化膿性髄膜炎、腹腔内膿瘍において半数以上のニーズが確認され、これらはすでに 3 g/日投与が行われている疾患と合致していた。6 g/日については敗血症および化膿性髄膜炎において半数以上のニーズが確認されており、これら疾患においては他の疾患と比して緊急性がより高い重症・難治例である点、化膿性髄膜炎については国内外のガイドラインで 6 g/日投与が推奨されている点、移行性などが考慮され、3 g/日よりさらに高用量のニーズが高くなったものと推察される。

MEPM の高用量投与の有用性については、すでに海外の数多くの臨床エビデンスで実証されている。特に本調査において高いニーズが確認され、かつ実臨床において遭遇する頻度の高い院内肺炎、発熱性好中球減少症、腹腔内感染症および化膿性髄膜炎等では多くのエビデンスが報告されており¹¹⁾、これら疾患については海外のガイドラインや教科書において 3 g/日あるいは 6 g/日を用いた治療が推奨されている。また、Koomanachai らや Lois らは、臨床分離 *P. aeruginosa* に対して MEPM の各種投与方法による T>MIC の達成確率の違いを検討しているが、いずれも 3 g/日もしくは 6 g/日で高い達成確率が得られることを報告している^{12,13)}。一方、本邦では臨床において MEPM の 1 日投与量の差異について有効率を直接比較した報告はないが、本邦で実施された院内肺炎での使用実態調査における 0.5 g×2 回投与での有効率と海外における 3 g/日投与での有効率を比較すると、本邦では 55.6% であったのに対し海外では 83% および 89% と大きな乖離が認められている^{11,14)}。また、2 g/日と 3 g/日もしくは 6 g/日の有効性の違いについては各種論文から読み取ることができる。MEPM の血漿中薬物濃度推移は日本人と欧米人で類似している点¹⁵⁾、主要な菌の感受性についても国内外で大きな乖離が認められないことを鑑みると、海外で高用量投与が推奨されている疾患に対しては本邦においても参考にできると考える。

一方、通常は MEPM の高用量投与の対象とは考えにくい、リンパ管・リンパ節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、複雑性膀胱炎、産婦人科系感染症、顎骨周辺の蜂巣炎等にも少なからずニーズが確認されたが、これらの疾患については実際に高用量投与が行われている割合が低いことが本調査により確認されている。これら疾患に対して高用量投与が必要か否かは今後検討する余地があるが、後述するように 2 g/日未満でも十分な治療効果が得られることが報告されていることから¹¹⁾、現時点では高用量は不要と考えられる。また、本調査では、本来カルバペネム系薬の対象にはなりにくい感染性心内膜炎に対しても MEPM の高用量のニーズが確認されたが、これは感染性心内膜炎の主な原因菌である Viridans streptococci, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* 属の一部に対してペニシリン系薬の耐性が問題になっていることや¹⁶⁾、多くのペニシリン系薬が欧米と比して低用量での承認になっていることなどが要因と考えられる。実臨床において感染性心内膜炎にカルバペネム系薬が有効である場合もあるが、まずはペニシリン系薬の高用量承認の必要性を検討すべきと考える。

本調査では、3 g/日と 6 g/日でほぼ同様の疾患に対してニーズが高いことが確認されたが、3 g/日に比して 6 g/日ではニーズの低い疾患もあるため、疾患という側面を考えた場合には、単に高用量という括りではなく、3 g/日、6 g/日それぞれの対象疾患を明確にする必要があると考えられた。

菌種という側面では、MEPM の好適菌種である、好気性グラム陰性菌に対して高用量投与のニーズが高いことが確認された。内訳を見ると *P. aeruginosa* や *Pseudomonas* 属、*Acinetobacter* 属等において半数以上の高いニーズが確認された。一方、本来、MEPM に対して高い感受性を示す *S. pneumoniae* においても 50% 以上のニーズが確認されたが、これは疾患で高用量のニーズが高かった化膿性髄膜炎が意識されたものと推察される。なお、*Bacteroides* 属に対するニーズは 34.7% と低かったが、本来、MEPM に高い感受性を示す *Bacteroides fragilis* group においても、近年、MEPM をはじめとしたカルバペネム系薬に対する耐性率が徐々に上昇しているとの報告もあるため¹⁶⁾、今後は、これらについても高用量投与の対象になるか否かを検討する必要がある。その一方で、カルバペネム系薬に高い感受性を示す *Klebsiella* 属や *Escherichia coli* に対しては 40% 近いニーズが確認されたが、これらは昨今増加傾向にある extended-spectrum β -lactamase (ESBL) が強く意識された可能性がある。カルバペネム系薬においては ESBL 産生菌であっても MIC が低値な場合が多いことを鑑みると^{16,17)}、現状では 3 g/日や 6 g/日といった高用量の対象にはならない可能性がある。なお、疾患とは異なり、菌種という側面においては、3 g/日と 6 g/日においてニーズの割合に大きな乖離が認められなかった。これは MEPM の MIC が高値を示す菌種が広く認知されているという裏付けであり、これらの菌に対しては、より高用量を用いて治療を行う必要があるという医師の考えが反映された結果と考える。

宿主という側面では、糖尿病、慢性呼吸器疾患、ARDS、デバイス(カテーテル等)挿入例、膿瘍形成例、免疫低下例において 3 g/日に対するニーズが半数を超え、賀来が報告した宿主病態レベル化(案)の高レベルに位置づけられ

る宿主病態ほど高用量のニーズが高いという結果が示された。なお、高用量のニーズが67.8%と高い糖尿病については、三嶋らが報告した糖尿病患者ではMEPMの組織濃度が低下するという結果を示唆するものと言える¹⁸⁾。いずれにせよ、これらの病態は臨床において感染症を難治化させる要因であり、高用量の対象と捉えて然るべきと考える。一方、6g/日のニーズは、膿瘍形成例および免疫低下例においてのみ半数を超えていた。膿瘍形成例においてはsource controlの観点からドレナージ等の処置を行うことが重要になるが、実臨床においては、ドレナージが行えないもしくは不十分になるケースがあるため、それらを考慮した結果と捉えることができる。一方、免疫低下例についても、がん化学療法やステロイド大量投与時の感染症は重症・難治化するという実情を反映した結果と捉えることができる。なお、宿主においても疾患と同様に、3g/日と6g/日ではニーズの割合が異なっており、3g/日と6g/日の対象を明確に区分けする必要性が示唆された。このことについては賀来らが報告した宿主病態レベル化(案)が良い指標になるため、今後はこれらをもとに適切なMEPMの推奨用量を規定していくべきと考える。

以上のように、実臨床の場合において、MEPMの高用量投与は敗血症や化膿性髄膜炎を中心とした各種重症・難治性感染症、MEPMのMICが高値を示す傾向が強い*P. aeruginosa*等による感染症、感染症を難治化させる免疫低下例、糖尿病、カテーテル挿入例等に対してニーズが高いことが確認された。一方、高用量が不要と回答した医師が9.0%、わからないと回答した医師が33.5%いることも確認された。不要と回答した医師37名のうち、現状の承認用量で問題ないとの回答が64.9%と最も多かった。これはMEPMがもつ本来の製剤プロファイルおよびエビデンスから見ても妥当な意見ととるべきであり、MEPMが効能効果を有する多くの疾患に対して2g/日までで有効性を示す裏づけと考えることができる。ただし、この回答はあくまでもMEPMが効能効果を有する疾患を大きくひと括りにした場合の回答であり、3g/日もしくは6g/日の対象と考えられる重症・難治性感染症において同様の意見が集約されるかは議論の余地がある。

MEPMの高用量が必要ないと回答した医師の29.7%が高用量を用いることにより「耐性菌を出現させる可能性があるため」と回答したが、この点については昨今のmutant prevention concentration (MPC) や mutant selection window (MSW), Cmin/MICの観点から解決の方向性を見出すことができる。CreditoらはMEPMのMPCが32 μg/mLであることを報告しており¹⁹⁾、通常用量である1回0.5gではなく1gを用いることにより、この数値を超えることが可能になる。これは裏を返せばMSWの滞留時間が短くなることであり、耐性菌の発現を抑制させる可能性を示唆するものである。また、Louieらはドリベネム(DRPM)を用いた試験により、0.5g×3回と比して1g×3回では耐性菌出現が抑制されるという結果を報告している²⁰⁾。なお、江里口らは*P. aeruginosa* PAO1株を用いてMEPMおよびimipenemのMPCをもとに両剤の耐性菌選択域であるMSWに留まるTime inside/MSWを算出した結果、MEPMではより耐性菌出現の可能性が低いことを考察しているが²¹⁾、MEPMについては、今回、高用量投与が可能になったことによりさらなる耐性菌出現抑制に寄与する可能性が示唆される。以上の点から鑑みると、高用量はむしろ耐性菌出現を抑制する可能性があるかと捉えるべきである。ただし、これらの研究はいずれも*in vitro*での報告であるため、実臨床においても同様の現象が確認されるかは、サーベイランス等で確認していく作業が必要である。

一方、2g/日以下でも十分有効性を示す場合があることを理解しておくことも重要である。三嶋らは呼吸器感染症の原因菌として分離頻度の高い、臨床分離*Haemophilus influenzae* および*S. pneumoniae*に対してモンテカルロシミュレーション解析を用いてMEPMの各投与方法のT>MICの達成確率を算出した結果を報告している²²⁾。この報告によれば元来MEPMに高い感受性を示す*H. influenzae* や*S. pneumoniae*に対しては0.5g×2回(30分点滴)や0.5g×3回(30分点滴)でも90%以上の達成確率が得られる結果が示されている。実際、臨床において市中肺炎に対するMEPMの1.5g/日投与は90%近い有効率が得られることが報告されている¹¹⁾。また、Kutiらは皮膚軟部組織感染症に対してMEPM 1.5g/日を用いた場合の臨床効果と細菌学的効果、原因菌に対するT>MIC達成率との相関を報告しているが²³⁾、同じく高い有効率が得られると結論付けている。このようにMEPMが効能効果を有する感染症でもあえて高用量を用いなくとも十分治療効果が認められるものがあるため、そのような感染症に対しては、個人防衛、社会防衛、集団防衛の観点から高用量投与という選択肢は取るべきではない。

また、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。本邦で実施した発熱性好中球減少症に対するMEPM 3g/日投与による開発治験において、主な副作用は、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)上昇およびAST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)上昇であり、発現割合はそれぞれ7.9%(8/101例)および5.0%(5/101例)であった。ただし、これらの数値については投与前後で大きな乖離は認められていない。そのため現状では、MEPMの3g/日投与において過度に肝機能障害に配慮する必要はないと考えるが、一般感染症に対して3g/日投与が承認になったことを受け、今後は十分注意して経過観察を行う必要がある。

疾患、宿主、原因菌、薬剤という、いわゆるhost-parasite-drug relationshipの観点から、MEPMの2g/日以下と3g/日あるいは6g/日投与の対象を明確にすることが重要なことは明白であり、これは、抗菌薬の適正使用の基本理念

Table 2. Daily dose in guidance for use of high dose MEPM

Indicated diseases in Japan	Textbook ^{#1} /GL Recommended diseases		Overseas Clinical study results		Indicated diseases in U.S.A.		Indicated diseases in Italy		Questionnaire				Daily dose in guidance ^{#5}
	3 g/day	6 g/day	3 g/day	6 g/day	3 g/day	6 g/day	3 g/day	6 g/day	Actual results		Needs ^{#4}		
									3 g/day	6 g/day	3 g/day	6 g/day	
Sepsis	○		○				○		○		◎	◎	○
Deep skin infection									○		△	△	
Lymphangitis/ Lymphadenitis									○		△	△	
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	○ ^{#2}		○						○		△	△	
Perianal abscess									○		△	△	
Osteomyelitis			○ ^{a)}						○	○	◎	○	○
Arthritis			○ ^{a)}						○		△	△	
Tonsillitis (including peritonsillar abscess)									○		△	△	
Pneumonia	○ ^{#2}		○				○ (hospital)		○		◎	○	○
Lung abscess									○		◎	○	○
Pulmonary empyema									○		◎	○	○
Secondary infection of chronic respiratory lesion			○ ^{b)}						○		○	△	○
Complicated cystitis	○		○						○		△	△	
Pyelonephritis	○		○						○		○	△	
Peritonitis	○ ^{#2}		○		○ ^{#3}		○		○		○	△	○
Cholecystitis	○ ^{#2}		○		○ ^{#3}				○		○	△	○
Cholangitis	○ ^{#2}		○		○ ^{#3}				○		○	△	○
Liver abscess	○ ^{#2}		○		○ ^{#3}				○		○	○	○
Intrauterine infection	○										△	△	
Adnexitis	○										△	△	
Parametritis									○		△	△	
Bacterial meningitis	○	○	○ ^{c)}	○					○	○	◎	◎	○
Endophthalmitis (includ- ing panophthalmitis)											△	△	
Otitis media									○		△	△	
Sinusitis									○		△	△	
Cellulitis around the jawbone	○								○		△	△	
Jaw inflammation									○		△	△	
Febrile neutropenia ^{#6}	○		○				○		○	○	/	/	○
Intra-abdominal abscess ^{#7}			○						/	/	◎	△	○
Brain abscess				○ ^{d)}					○	○	○	△	○

^{#1}: Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed., Principles and Practice of Infectious Disease 7th ed., Cecil Medicine 23rd ed., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st ed. ^{#2}: Recommended by both Textbook and GL. ^{#3}: As intra-abdominal infection. ^{#4}: <30% (△), ≥30% <50% (○), ≥50% (◎). ^{#5}: Recommendation based on expert's opinion (○). ^{#6}: No question about needs of 3 g/day for approved dose.

^{#7}: No question about actual results for non-approved disease.

^{a)}No published paper. ^{b)}Only published paper. ^{c)}Only one case (F. Colardyn, et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1996; 38: 523-537). ^{d)}Only one case (A. Paffetti, et al. Journal of Chemotherapy 1998; 10: 132-1).

である「個人防衛」, 「社会防衛」, 「集団防衛」の側面から考えても非常に重要な論点になる。そこで本部会では、海外のガイドラインおよび教科書、海外臨床試験結果、米国の適応疾患、イタリアの適応疾患、本調査結果をもとに、MEPMにおいて3 g/日投与が必要と考えられる対象を明確にすべく指針を示すこととした (Table 2)。6 g/日の推奨

については、海外での効能効果が化膿性髄膜炎および嚢胞性線維症に限定されていること、本邦において安全性が確立されていない点を鑑み、今回の指針からは除外することとした。ただし、化膿性髄膜炎に関しては、今回の調査で3g/日超での使用実態があり6g/日に対する高いニーズがあることが明らかになっているため、早期に6g/日が承認されるよう各種団体および企業が協力して承認を目指すべきと考える。また、化膿性髄膜炎以外の感染症の重症・難治例についても薬剤の移行性の問題や患者の状態が悪い場合等、6g/日投与が有用な場合がありえると考えられるため、今後検討が必要であると考ええる。

最後に、これらの推奨については本調査で確認された使用実態およびニーズ、海外を中心に構築されたエビデンスをもとに方向性を示したものにすぎず、今後、本邦におけるエビデンス構築を中心に検証作業を行う必要性があることを付記する。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、日常の臨床、教育ならびに研究で、ご多忙にもかかわらずアンケートにご協力いただきました先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 賀来満夫：宿主病態のレベル化を試みる—基本的概念と臨床応用—。Jpn J Antibiot 1988; 51: 532-4
- 2) Goldman L, Ausiello D: Cecil Medicine, 23rd ed. Saunders, Philadelphia, PA. 2007; 2754-71
- 3) Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011. 41st ed. Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA. 2011; 4-62
- 4) 坂田 宏, 砂川慶介, 野々山勝人, 佐藤吉壮, 春田恒和, 尾内一信, 他：成人の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後。日化療会誌 2011; 59: 158-62
- 5) Soga Y, Ohge H, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Sueda T: Peritoneal pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in patients undergoing abdominal surgery. J Chemother 2010; 22: 98-102
- 6) Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. J Chemother 2008; 20: 615-21
- 7) Conte J E Jr, Golden J A, McIver M, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 449-56
- 8) Roberts J A, Kirkpatrick C M J, Roberts M S, Robertson T A, Dalley A J, Lipman J: Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 142-50
- 9) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of Pseudomonas aeruginosa isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother 2005; 11: 64-70
- 10) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2011; 17: 510-23
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Lois S L, Martina K S, Anne N N, Lei M, Fritz S, Ronald N J, 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
- 14) 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
- 15) 医薬品医療機器情報提供ホームページ：新薬の承認審査に関する情報（平成22年1月承認分）：メロペネム水和物 製造販売承認事項一部変更承認申請（発熱性好中球減少症）に関する資料 2.7.2 臨床薬理の概要。販売名：メロペン点滴用バイアル0.25g, 同点滴用バイアル0.5g, 同点滴用キット0.5g（一般名：メロペネム水和物）。大日本住友製薬

- 16) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 品川雅明, 保嶋 実, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2011; 64: 53-95
- 17) 中村竜也, 小松 方: Extended spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性について。Jpn J Antibiot 2005; 58: 1-10
- 18) 三鴨廣繁, 白井邦博, 笠原 敬: Host-Parasite-Drug Relationship を考慮した重症感染症の治療戦略。Jpn J Antibiot 2010; 63: 401-10
- 19) Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum P C: Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2692-5
- 20) Louie A, Bied A, Fregeau C, Van Scoy B, Brown D, Liu W, et al: Impact of different carbapenems and regimens of administration on resistance emergence for three isogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains with differing mechanisms of resistance. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2638-45
- 21) 江里口義朗, 江口 健, 金澤勝則: 緑膿菌 PAO1 株に対するカルバペネム薬の MPC (カルバペネム薬間の MPC の差異と耐性メカニズムの関係解析および PK/PD 解析)。臨床と微生物 2008; 35: 95-102
- 22) 三鴨廣繁, 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
- 23) 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 infection. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 62-8

Results of a questionnaire survey on the daily dose of meropenem

Japan Society of Chemotherapy Unapproved Drug Issues Review Committee
Advisory committee on high dose meropenem

Hiroshige Mikamo¹⁾, Keiichi Mikasa²⁾, Satoshi Iwata³⁾, Katsunori Yanagihara⁴⁾

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Graduate School of Medicine

²⁾Center for Infectious Diseases, Nara Medical University Medical Faculty Medical Department
Professional Education

³⁾Center for Infection Control Teaching, Keio University School of Medicine

⁴⁾Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University School of Medicine

In Japan, the approved daily dose of meropenem (MEPM) was “up to 2 g” for all indications, despite approval for 3 g in Europe and the United States for some severe/refractory infectious diseases. Using a questionnaire, we investigated “Utilization of MEPM in the Japanese clinical setting”, “Needs of a higher daily dose of MEPM than the approved dose” and “Change of frequency of prescription of MEPM at a high dose if high dose usage were to be approved”. This questionnaire was sent to 2,653 institutions in which members of the Japan Society of Chemotherapy and certified Infection Control Doctors (ICD) were employed.

As a result, valid responses were obtained from 450 institutions (response rate: 17.0%). A high dosage (above 2 g/day) of MEPM was primarily prescribed for brain abscesses and bacterial meningitis, and in some cases, for infectious endocarditis, febrile neutropenia, and myelitis. Among the valid respondents, 27.8% have prescribed MEPM at a high dose. There was greater willingness to prescribe a high dosage among respondents working in institutions with above 200 beds or by certified ICDs. In total, 51.2% of respondents agreed with the high dose usage of MEPM. Furthermore, this result showed the possibility that MEPM would be prescribed in high dose at higher frequency, if high dose usage were to be approved. Based on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK-PD) theory, the increase in the maximum daily dose would improve efficacy for severe infection.

To meet the needs of current clinical practice, usage of MEPM up to 3 g/day was approved for severe/refractory infectious diseases on March 2011 in Japan. Based on this Guidance, we should further clarify the types of infection to be treated with 3 g/day of MEPM. Also, we look forward to early approval usage of 6 g/day of MEPM for bacterial meningitis, etc.