

セフェム系抗生物質製剤  
日本薬局方 注射用セフェピム塩酸塩

注射用 **マキシピーム<sup>®</sup>** 0.5g

注射用 **マキシピーム<sup>®</sup>** 1g

**MAXIPIME<sup>®</sup>** FOR INJECTION

(セフェピム塩酸塩水和物 略号:CFPM)

使用成績調査・特別調査・  
市販後臨床試験に関するまとめ

2007年9月作成



製造  
販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1



## はじめに

注射用マキシピーム(一般名:セフェピム塩酸塩水和物)は、1981年にブリストル萬有研究所株式会社(現ブリストル・マイヤーズ株式会社)において、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す新しい世代の抗生物質の創製・開発を目的として合成された注射用セファロスポリン系抗生物質であり、世界的規模で開発が進められ、現在米国をはじめとする世界各国で発売されております。

臨床試験は1985年(昭和60年)に米国で開始され、本邦でも1987年11月より第Ⅰ相臨床試験を行い、1988年2月より一般臨床試験、1988年8月より臨床用量検討試験、1989年4月より第Ⅲ相比較臨床試験を実施しました。

これらの臨床成績から本剤の安全性及び有効性が確認されたため、1992年4月に「マキシピーム原体」、「注射用マキシピーム0.5g」、「注射用マキシピーム1g」、「マキシピーム皮内反应用」の販売名にて輸入・製造承認を申請し、1995年6月30日付で承認され、同年8月28日から発売しております。

市販後調査として使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験を実施し、その結果をまとめて2001年9月に再審査申請(市販後臨床試験を除く)を行いました。

市販後臨床試験は承認前の呼吸器感染症を対象とした臨床試験において、対照薬セフトジウムとの同等性を検証し得なかったことから、新医薬品第四調査会の指示事項を受けて本剤の特徴を明確にする臨床試験「呼吸器感染症に対する塩酸セフェピムの比較試験」を実施し、2006年12月に成績をまとめて再審査申請の追加資料として提出しました。

この度、厚生労働省発薬食第0629041号(平成19年6月29日付)により、マキシピームの再審査結果として「薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項第3号イ～ハ(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」ことが通知され、本剤の安全性及び有効性等が再度確認されたことをご報告申し上げます。

なお、2004年9月に抗菌薬の再評価が通知され、適応症・適応菌種が現在のものに変更されております。

また、2004年8月に「発熱性好中球減少症」の効能追加が、2005年3月に「点滴静注用バッグ1g」の剤型追加が承認されました。これらについては再審査の対象となっております。

本冊子では再審査申請資料より使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験の集計結果をまとめております。本剤の適正使用の一助になれば幸いに存じます。

2007年9月

ブリストル・マイヤーズ株式会社  
製造販売後調査等管理責任者  
大坪 一之

## 目次

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>1.使用成績調査</b> .....                 | <b>1</b>  |
| 1-1 安全性 .....                         | 2         |
| 1-2 有効性 .....                         | 6         |
| 1-3 特別な背景を有する患者 .....                 | 7         |
| <b>2.特別調査</b> .....                   | <b>10</b> |
| 2-1 最小発育阻止濃度（MIC）測定法による感受性調査 .....    | 10        |
| 2-2 ディスク感受性調査 .....                   | 13        |
| 2-3 本剤の有効性に影響を与える要因の特別調査（他剤無効例） ..... | 15        |
| <b>3.市販後臨床試験</b> .....                | <b>18</b> |
| <b>4.まとめ</b> .....                    | <b>23</b> |

## 1.使用成績調査

使用成績調査は、本剤の使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を把握することを目的として、1995年9月1日～1998年12月31日までの3年間に同様の調査を3回繰り返す方法で、連続調査方式にて実施された。全国1,092施設から14,309例が収集された。症例構成を図1に示した。

第1回調査:1995年9月1日～1996年12月31日

第2回調査:1997年1月1日～1997年12月31日

第3回調査:1998年1月1日～1998年12月31日

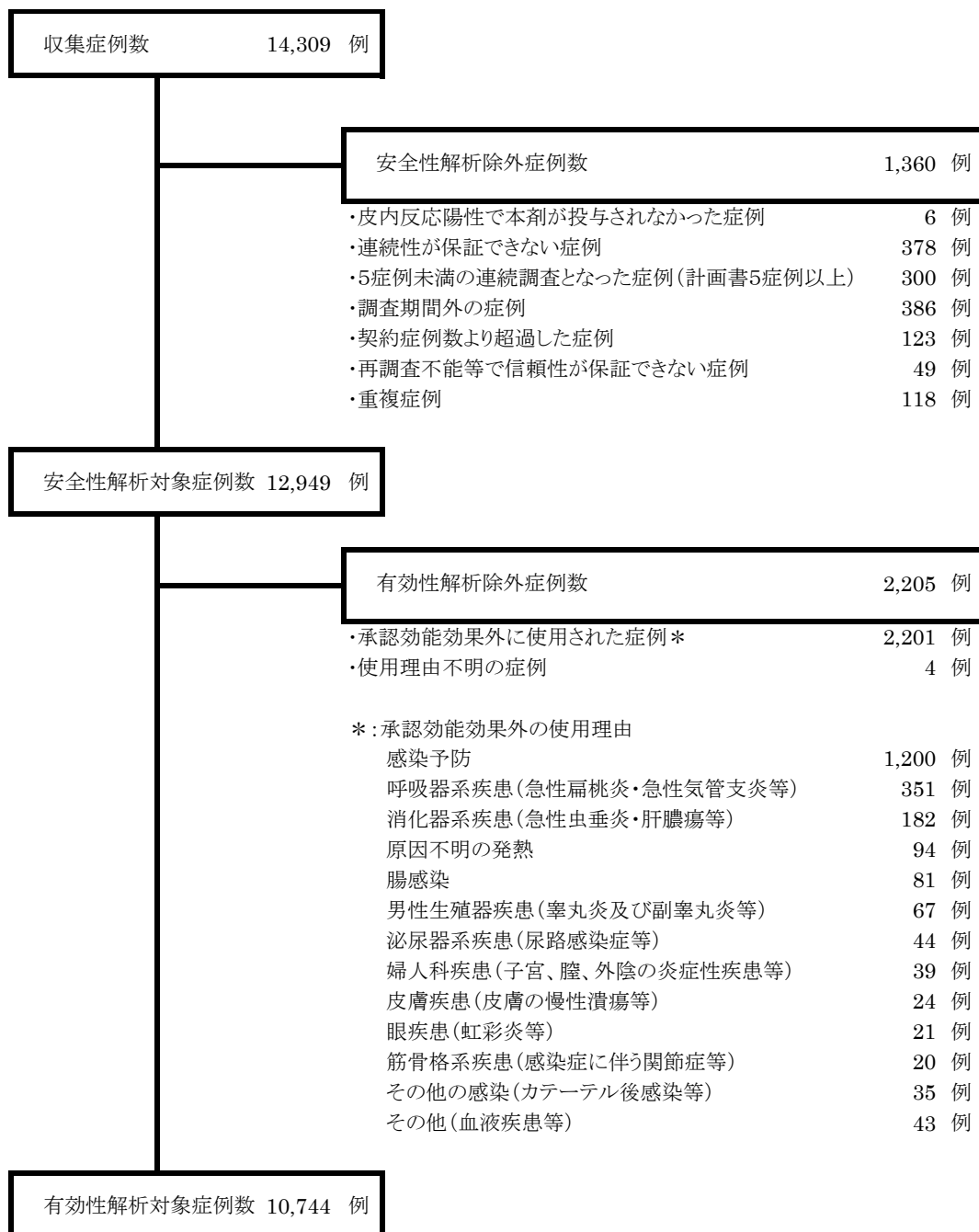


図1 使用成績調査の症例構成

## 1-1 安全性

安全性については、調査票収集症例14,309例中、安全性解析除外症例1,360例(調査期間外の症例386例、連続性が保証できない症例378例、5症例未満の連続調査となった症例〔計画書5症例以上〕300例等)を除いた、12,949例を安全性解析対象例とした。副作用発現状況を表1-1～1-3に示した。

表1-1 使用成績調査の副作用発現状況

| 時 期               | 承認時<br>迄の<br>状 況     | 使 用 成 績 調 査                 |                             |                             |               | 合 計       |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-----------|
|                   |                      | 1995.9.1<br>～<br>1996.12.31 | 1997.1.1<br>～<br>1997.12.31 | 1998.1.1<br>～<br>1998.12.31 | 使用成績<br>調査の累計 |           |
| 調査施設数※            | 279                  | 468                         | 505                         | 411                         | 1005          | 1271      |
| 調査症例数             | 1641                 | 4289                        | 4743                        | 3917                        | 12949         | 14590     |
| 副作用等の発現症例数        | 233                  | 338                         | 399                         | 301                         | 1038          | 1271      |
| 副作用等の発現件数         | 411                  | 553                         | 659                         | 538                         | 1750          | 2161      |
| 副作用等の発現症例率        | 14.20%               | 7.88%                       | 8.41%                       | 7.68%                       | 8.02%         | 8.71%     |
| 副作用等の種類           | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) |                             |                             |                             |               |           |
| <b>皮膚・皮膚付属器障害</b> | 18 (1.10)            | 32 (0.75)                   | 23 (0.48)                   | 23 (0.59)                   | 78 (0.60)     | 96 (0.66) |
| 紅斑                |                      |                             | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)  |
| 顔面紅斑              | 1 (0.06)             |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)  |
| 湿疹                |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| 蕁麻疹               | 1 (0.06)             | 2 (0.05)                    | 3 (0.06)                    | 4 (0.10)                    | 9 (0.07)      | 10 (0.07) |
| 痒(症)              | 2 (0.12)             | 1 (0.02)                    | 3 (0.06)                    | 1 (0.03)                    | 5 (0.04)      | 7 (0.05)  |
| 発疹                | 16 (0.98)            | 18 (0.42)                   | 12 (0.25)                   | 10 (0.26)                   | 40 (0.31)     | 56 (0.38) |
| 皮疹                |                      | 5 (0.12)                    | 4 (0.08)                    | 6 (0.15)                    | 15 (0.12)     | 15 (0.10) |
| 薬疹                |                      | 5 (0.12)                    | 2 (0.04)                    | 2 (0.05)                    | 9 (0.07)      | 9 (0.06)  |
| *皮下出血斑            |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| <b>中枢・末梢神経系障害</b> | 1 (0.06)             | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 2 (0.01)  |
| 意識喪失              | 1 (0.06)             |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)  |
| 手指振戦              | 1 (0.06)             |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)  |
| 四肢しびれ(感)          |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| <b>自律神経系障害</b>    |                      |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| *動悸               |                      |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| <b>視覚障害</b>       |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| *結膜充血             |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| <b>消化管障害</b>      | 16 (0.98)            | 17 (0.40)                   | 13 (0.27)                   | 13 (0.33)                   | 43 (0.33)     | 59 (0.40) |
| *胃炎               |                      |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| 嘔気                | 4 (0.24)             | 1 (0.02)                    | 2 (0.04)                    | 1 (0.03)                    | 4 (0.03)      | 8 (0.05)  |
| 悪心                |                      | 2 (0.05)                    | 3 (0.06)                    | 3 (0.08)                    | 8 (0.06)      | 8 (0.05)  |
| 嘔吐                | 1 (0.06)             | 3 (0.07)                    | 3 (0.06)                    | 1 (0.03)                    | 7 (0.05)      | 8 (0.05)  |
| 偽膜性大腸炎            |                      |                             | 2 (0.04)                    |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)  |
| 下痢                | 5 (0.30)             | 9 (0.21)                    | 2 (0.04)                    | 7 (0.18)                    | 18 (0.14)     | 23 (0.16) |
| 軟便                | 3 (0.18)             |                             |                             |                             |               | 3 (0.02)  |
| 食欲不振              | 1 (0.06)             |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)  |
| 大腸炎               |                      | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| 腹痛                | 3 (0.18)             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 5 (0.03)  |
| 胃不快感              |                      | 2 (0.05)                    |                             |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)  |
| 便秘                |                      |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)  |
| *痙攣性イレウス          | 1 (0.06)             |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)  |
| *口唇腫脹             | 1 (0.06)             | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 2 (0.01)  |
| 腸炎                |                      | 2 (0.05)                    |                             |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)  |

※調査施設数は診療科単位で集計

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

1996年版医薬品副作用用語集の基本語にて集計

表1-2 使用成績調査の副作用発現状況

| 時 期               | 承認時<br>迄の<br>状 況 | 使 用 成 績 調 査                 |                             |                             |               | 合 計        |
|-------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|------------|
|                   |                  | 1995.9.1<br>～<br>1996.12.31 | 1997.1.1<br>～<br>1997.12.31 | 1998.1.1<br>～<br>1998.12.31 | 使用成績<br>調査の累計 |            |
| <b>肝臓・胆管系障害</b>   | 116 (7.07)       | 169 (3.94)                  | 210 (4.43)                  | 179 (4.57)                  | 558 (4.31)    | 674 (4.62) |
| 黄疸                |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 肝機能異常             |                  | 13 (0.30)                   | 20 (0.42)                   | 10 (0.26)                   | 43 (0.33)     | 43 (0.29)  |
| 肝機能悪化             |                  | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| 肝機能障害             |                  | 43 (1.00)                   | 65 (1.37)                   | 60 (1.53)                   | 168 (1.30)    | 168 (1.15) |
| 肝機能障害の増悪          |                  | 2 (0.05)                    | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 4 (0.03)      | 4 (0.03)   |
| 肝障害               |                  | 19 (0.44)                   | 30 (0.63)                   | 16 (0.41)                   | 65 (0.50)     | 65 (0.45)  |
| GOT上昇             | 81 (4.94)        | 59 (1.38)                   | 65 (1.37)                   | 72 (1.84)                   | 196 (1.51)    | 277 (1.90) |
| GPT上昇             | 94 (5.73)        | 65 (1.52)                   | 66 (1.39)                   | 62 (1.58)                   | 193 (1.49)    | 287 (1.97) |
| ビリルビン値上昇          | 4 (0.24)         | 7 (0.16)                    | 8 (0.17)                    | 10 (0.26)                   | 25 (0.19)     | 29 (0.20)  |
| 直接ビリルビン上昇         | 2 (0.12)         |                             |                             |                             |               | 2 (0.01)   |
| *ビリルビン値低下         |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *ウロビリノーゲン陽性       | 1 (0.06)         |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| トランスアミナーゼ(値)上昇    |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| LAP上昇             | 6 (0.37)         |                             |                             |                             |               | 6 (0.04)   |
| 肝酵素上昇             |                  |                             | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| γ-GTP上昇           | 15 (0.91)        | 28 (0.65)                   | 23 (0.48)                   | 28 (0.71)                   | 79 (0.61)     | 94 (0.64)  |
| <b>代謝・栄養障害</b>    | 46 (2.80)        | 59 (1.38)                   | 57 (1.20)                   | 58 (1.48)                   | 174 (1.34)    | 220 (1.51) |
| AIP上昇             | 21 (1.28)        | 31 (0.72)                   | 27 (0.57)                   | 31 (0.79)                   | 89 (0.69)     | 110 (0.75) |
| LDH上昇             | 17 (1.04)        | 27 (0.63)                   | 32 (0.67)                   | 30 (0.77)                   | 89 (0.69)     | 106 (0.73) |
| *LDH低下            |                  | 1 (0.02)                    | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 3 (0.02)      | 3 (0.02)   |
| 高カリウム血症           |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 血清カリウム上昇          | 9 (0.55)         |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 10 (0.07)  |
| *高ナトリウム血症         |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *血中ナトリウム上昇        | 2 (0.12)         |                             |                             |                             |               | 2 (0.01)   |
| *血清カリウム低下         | 1 (0.06)         |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| *血清クロール低下         | 2 (0.12)         |                             |                             |                             |               | 2 (0.01)   |
| *低ナトリウム血症         |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *血中ナトリウム低下        | 1 (0.06)         |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| *電解質異常            |                  | 2 (0.05)                    |                             |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| *尿糖陽性             |                  | 1 (0.02)                    | 1 (0.02)                    |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| *アミラーゼ上昇          |                  | 2 (0.05)                    |                             |                             | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| *血清クロール上昇         | 1 (0.06)         |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)   |
| <b>心・血管障害(一般)</b> | 2 (0.12)         |                             |                             |                             | 0             | 2 (0.01)   |
| 血圧低下              | 2 (0.12)         |                             |                             |                             | 0             | 2 (0.01)   |
| <b>血管(心臓外)障害</b>  |                  |                             | 2 (0.04)                    | 3 (0.08)                    | 5 (0.04)      | 5 (0.03)   |
| *紫斑(病)            |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 潮紅(フラッシング)        |                  |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 全身発赤              |                  |                             | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| 発赤                |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| <b>呼吸器系障害</b>     |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *咽頭浮腫             |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| <b>赤血球障害</b>      | 16 (0.98)        | 32 (0.75)                   | 69 (1.45)                   | 33 (0.84)                   | 134 (1.03)    | 150 (1.03) |
| 直接クーメス試験陽性        | 10 (0.61)        | 3 (0.07)                    | 10 (0.21)                   |                             | 13 (0.10)     | 23 (0.16)  |
| 貧血                |                  | 17 (0.40)                   | 34 (0.72)                   | 17 (0.43)                   | 68 (0.53)     | 68 (0.47)  |
| 赤血球減少             | 5 (0.30)         | 10 (0.23)                   | 19 (0.40)                   | 12 (0.31)                   | 41 (0.32)     | 46 (0.32)  |
| ヘマトクリット値減少        | 5 (0.30)         | 11 (0.26)                   | 20 (0.42)                   | 10 (0.26)                   | 41 (0.32)     | 46 (0.32)  |
| ヘモグロビン減少          | 6 (0.37)         | 10 (0.23)                   | 25 (0.53)                   | 13 (0.33)                   | 48 (0.37)     | 54 (0.37)  |
| 血液障害              |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |

\* 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

1996年版医薬品副作用用語集の基本語にて集計

表1-3 使用成績調査の副作用発現状況

| 時 期               | 承認時<br>迄の<br>状 況 | 使 用 成 績 調 査                 |                             |                             |               | 合 計        |
|-------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|------------|
|                   |                  | 1995.9.1<br>～<br>1996.12.31 | 1997.1.1<br>～<br>1997.12.31 | 1998.1.1<br>～<br>1998.12.31 | 使用成績<br>調査の累計 |            |
| <b>白血球・網内系障害</b>  | 46 (2.80)        | 36 (0.84)                   | 55 (1.16)                   | 34 (0.87)                   | 125 (0.97)    | 171 (1.17) |
| 顆粒球減少(症)          |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 好中球減少             | 3 (0.18)         | 1 (0.02)                    | 4 (0.08)                    | 2 (0.05)                    | 7 (0.05)      | 10 (0.07)  |
| *単球減少(症)          | 1 (0.06)         |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)   |
| 好酸球増多(症)          | 33 (2.01)        | 16 (0.37)                   | 25 (0.53)                   | 24 (0.61)                   | 65 (0.50)     | 98 (0.67)  |
| *単球増多(症)          | 2 (0.12)         | 2 (0.05)                    | 4 (0.08)                    | 4 (0.10)                    | 10 (0.08)     | 12 (0.08)  |
| 白血球減少(症)          | 9 (0.55)         | 9 (0.21)                    | 13 (0.27)                   | 10 (0.26)                   | 32 (0.25)     | 41 (0.28)  |
| *白血球増多(症)         | 1 (0.06)         | 4 (0.09)                    | 6 (0.13)                    |                             | 10 (0.08)     | 11 (0.08)  |
| *好中球増多(症)         |                  | 2 (0.05)                    | 4 (0.08)                    |                             | 6 (0.05)      | 6 (0.04)   |
| 汎血球減少(症)          | 1 (0.06)         |                             | 2 (0.04)                    |                             | 2 (0.02)      | 3 (0.02)   |
| 無顆粒球症             |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *リンパ球減少           |                  | 3 (0.07)                    | 3 (0.06)                    | 2 (0.05)                    | 8 (0.06)      | 8 (0.05)   |
| *リンパ球増多(症)        | 1 (0.06)         |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| *好塩基球増多(症)        |                  | 3 (0.07)                    |                             | 1 (0.03)                    | 4 (0.03)      | 4 (0.03)   |
| *白血球分画異常          |                  | 2 (0.05)                    | 1 (0.02)                    |                             | 3 (0.02)      | 3 (0.02)   |
| <b>血小板・出血凝血障害</b> | 5 (0.30)         | 26 (0.61)                   | 38 (0.80)                   | 12 (0.31)                   | 76 (0.59)     | 81 (0.56)  |
| 血小板増多(症)          |                  | 11 (0.26)                   | 14 (0.30)                   | 6 (0.15)                    | 31 (0.24)     | 31 (0.21)  |
| 血小板減少(症)          | 5 (0.30)         | 15 (0.35)                   | 23 (0.48)                   | 6 (0.15)                    | 44 (0.34)     | 49 (0.34)  |
| *プロトロンビン時間延長      | 1 (0.06)         |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)   |
| *播種性血管内凝固症候群      |                  |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| <b>泌尿器系障害</b>     | 9 (0.55)         | 53 (1.24)                   | 46 (0.97)                   | 40 (1.02)                   | 139 (1.07)    | 148 (1.01) |
| 血中クレアチニン上昇        | 5 (0.30)         | 13 (0.30)                   | 16 (0.34)                   | 14 (0.36)                   | 43 (0.33)     | 48 (0.33)  |
| 急性腎不全             |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 腎機能異常             |                  | 2 (0.05)                    | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 4 (0.03)      | 4 (0.03)   |
| 腎機能悪化             |                  | 2 (0.05)                    | 3 (0.06)                    |                             | 5 (0.04)      | 5 (0.03)   |
| 腎機能障害             |                  | 10 (0.23)                   | 7 (0.15)                    | 10 (0.26)                   | 27 (0.21)     | 27 (0.19)  |
| 腎不全悪化             |                  |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 腎障害               |                  | 3 (0.07)                    | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 5 (0.04)      | 5 (0.03)   |
| 腎機能障害の増悪          |                  | 3 (0.07)                    | 1 (0.02)                    |                             | 4 (0.03)      | 4 (0.03)   |
| 蛋白尿               | 1 (0.06)         | 3 (0.07)                    | 6 (0.13)                    | 5 (0.13)                    | 14 (0.11)     | 15 (0.10)  |
| *尿検査異常            |                  |                             | 1 (0.02)                    | 3 (0.08)                    | 4 (0.03)      | 4 (0.03)   |
| BUN上昇             | 7 (0.43)         | 25 (0.58)                   | 22 (0.46)                   | 19 (0.49)                   | 66 (0.51)     | 73 (0.50)  |
| *頻尿               | 1 (0.06)         |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)   |
| *BUN低下            |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *血中クレアチニン低下       |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| <b>一般の全身障害</b>    | 13 (0.79)        | 6 (0.14)                    | 9 (0.19)                    | 4 (0.10)                    | 19 (0.15)     | 32 (0.22)  |
| アナフィラキシー・ショック     |                  |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 過敏症               |                  |                             |                             | 2 (0.05)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| *赤沈亢進             |                  |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 頭痛                | 1 (0.06)         | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| 頭重(感)             |                  | 1 (0.02)                    |                             |                             | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| 発熱                | 9 (0.55)         | 1 (0.02)                    | 3 (0.06)                    | 1 (0.03)                    | 5 (0.04)      | 14 (0.10)  |
| 気分不良              | 1 (0.06)         |                             | 1 (0.02)                    |                             | 1 (0.01)      | 2 (0.01)   |
| 顔面紅潮              | 2 (0.12)         |                             |                             |                             |               | 2 (0.01)   |
| *手指腫脹感            |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |
| *CRP上昇            |                  | 3 (0.07)                    | 3 (0.06)                    |                             | 6 (0.05)      | 6 (0.04)   |
| <b>抵抗機構障害</b>     | 1 (0.06)         |                             | 1 (0.02)                    | 2 (0.05)                    | 3 (0.02)      | 4 (0.03)   |
| 腔カンジダ症            | 1 (0.06)         |                             |                             |                             |               | 1 (0.01)   |
| 菌交代症              |                  |                             | 1 (0.02)                    | 1 (0.03)                    | 2 (0.02)      | 2 (0.01)   |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 |                  |                             |                             | 1 (0.03)                    | 1 (0.01)      | 1 (0.01)   |

\* 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

1996年版医薬品副作用用語集の基本語にて集計

3回の調査における副作用発現症例率(以下、副作用発現率)はそれぞれ7.9%(338/4,289例)、8.4%(399/4,743例)及び7.7%(301/3,917例)であり、各調査間で副作用発現率に差は認められなかった。一方、承認時までの副作用発現率は臨床検査値異常変動を含めて14.2%(233/1,641例)であった。

種類別の副作用発現率では、各回の調査における副作用の種類及び発現傾向に特徴は認められず、主な副作用は承認時までと同様であり、GOT上昇(196/12,949例)、GPT上昇(193/12,949例)、肝機能障害(168/12,949例)等の臨床検査値異常変動であった。器官別大分類別の副作用発現率では、肝臓・胆管系障害4.3%(558/12,949例)、代謝・栄養障害1.3%(174/12,949例)、泌尿器系障害1.1%(139/12,949例)、赤血球障害1.0%(134/12,949例)、白血球・網内系障害1.0%(125/12,949例)、皮膚・皮膚付属器障害0.6%(78/12,949例)及び血小板・出血凝血障害0.6%(76/12,949例)の順であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、感染症の重症度、使用理由、基礎疾患・合併症の有無、アレルギー歴の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量、総投与期間、投与方法、併用薬の有無及び併用療法の有無の16項目について解析を行った。

その結果、性別、年齢、入院・外来区分、感染症の重症度、使用理由、基礎疾患・合併症の有無、アレルギー歴の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量、総投与期間、投与方法及び併用薬の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。このうち性別、年齢を除き、病態が重症であることを示す重症度や合併症「有」又は障害を有する症例で発現率が高く、これらの要因が副作用発現に影響を及ぼしている可能性が推察された。

性別については、男性において肝臓・胆管系障害の発現率が高かったが、特定の要因は検出できなかった。年齢に関しては、加齢の影響が考えられるが、これについては特別な背景を有する患者(高齢者)の項で後述する。用法・用量に関する要因では、投与方法、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量及び総投与期間で有意差が認められ、点滴静注に比し静脈内注射での副作用発現率が高く、1日投与量、総投与量、投与期間の増大に伴い発現率が高くなる傾向があった。特に器官別大分類別では、肝臓・胆管系障害の発現率が1日投与量2 gを超えると高くなり、また累積総投与量の増大に伴って発現率が高くなる傾向にあり、皮膚・皮膚付属器障害、消化管障害及び一般的全身障害では7日以内、総投与量7 g未満で副作用が発現する傾向があった。しかし、全体的には臨床検査値異常変動に基づく副作用が多く、軽度な副作用が大部分であった。

なお、安全性解析症例から除外した症例については、1,360例中106例(7.8%)に副作用が発現した。発現した主な副作用は、GOT上昇、GPT上昇等の肝臓・胆管系障害68例、LDH上昇、ALP上昇の代謝・栄養障害16例、蛋白尿、BUN上昇等の泌尿器系障害12例、貧血等の赤血球障害11例であった。安全性解析対象症例では認められなかった副作用は、腹部不快感、下血、血便、単球減少、凝固時間延長、血尿各1件であり、そのうち未知の副作用は単球減少、凝固時間延長、血尿であった。

また、皮内反応が実施された13,357例において、マキシピーム皮内反応用投与による副作用の発現はなかった。

以上により、安全性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと考えられた。

## 1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から適応外疾患への使用例2,201例(主な使用理由は感染予防1,200例、呼吸器系疾患〔急性扁桃炎、急性気管支炎等〕351例、消化器系疾患〔急性虫垂炎、肝膿瘍等〕182例等)等、計2,205例を除外し、10,744例を解析対象とした。

有効性の判定は全般改善度として「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分にて担当医師により評価され、「著明改善」及び「改善」を有効例とし、その比率を有効率とした。また、細菌学的効果は「消失、減少、不変、菌交代、不明」の4段階5区分にて評価され、「消失」及び「菌交代」が菌消失、その比率を菌消失率とした。有効率及び菌消失率の算出の際に、「判定不能」及び「不明」の症例は除外した。

適応症別の有効率は、表2のとおりであった。調査回数毎の適応症全体の有効率は、第1回78.9%(2,837/3,597例)、第2回79.3%(3,030/3,823例)、第3回79.1%(2,373/2,999例)であり、有意差は認められなかった。

本剤の通常用量である1日1～2 gの投与量における適応症全体での有効率は79.5%(7,756/9,759例)であった。

細菌学的効果では、単独菌感染例における起炎菌別の菌消失率は、ブドウ球菌属69.1%(143/207例)、レンサ球菌属79.1%(140/177例)、大腸菌93.5%(216/231例)、クレブシエラ属83.1%(98/118例)、シュードモナス属52.8%(114/216例)等であった。

なお、本使用成績調査では、対象患者が他剤無効例か未治療例かが調査されていなかったため、日常診療において他剤無効例の呼吸器感染症を対象として、本剤の有効性に影響を与えられとされる要因を確認するための特別調査を別途実施した。

表2 承認適応症別の有効率(全般改善度)

| 適応症名*             | 承認時における有効率      |                 | 使用成績調査における有効率     |
|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                   | 一般臨床試験          | 比較臨床試験          |                   |
| 敗血症               | 73.3% (11/15)   |                 | 58.8% (255/434)   |
| 蜂巣炎               | 100% (20/20)    |                 | 88.4% (152/172)   |
| 肛門周囲膿瘍            | 90.9% (10/11)   |                 | 91.2% (62/68)     |
| 外傷創感染・熱傷創感染・手術創感染 | 83.3% (45/54)   |                 | 86.0% (1231/1432) |
| 扁桃周囲膿瘍            | 100% (3/3)      |                 | 94.3% (464/492)   |
| 慢性気管支炎            | 87.5% (49/56)   | 96.0% (48/50)   | 82.9% (271/327)   |
| 気管支拡張症(感染時)       | 69.2% (27/39)   | 76.9% (20/26)   | 79.2% (80/101)    |
| 慢性呼吸器疾患の二次感染      | 68.0% (17/25)   | 87.5% (21/24)   | 74.6% (466/625)   |
| 肺炎                | 75.6% (118/156) | 90.0% (63/70)   | 71.7% (2590/3611) |
| 肺化膿症              | 71.4% (5/7)     | 100% (2/2)      | 61.8% (47/76)     |
| 腎盂腎炎              | 77.4% (113/146) | 68.4% (26/38)   | 88.0% (798/907)   |
| 複雑性膀胱炎            | 66.5% (165/248) | 77.8% (105/135) | 81.4% (465/571)   |
| 前立腺炎              | 100% (11/11)    |                 | 91.5% (130/142)   |
| 胆のう炎              | 100% (19/19)    |                 | 83.0% (185/223)   |
| 胆管炎               | 86.7% (13/15)   |                 | 69.8% (111/159)   |
| 腹膜炎               | 81.3% (61/75)   |                 | 81.9% (307/375)   |
| 骨盤腹膜炎・ダグラス窩膿瘍     | 93.8% (15/16)   |                 | 89.9% (160/178)   |
| 子宮内感染             | 92.3% (36/39)   |                 | 88.6% (117/132)   |
| 骨盤死腔炎・子宮旁結合織炎     | 90.0% (18/20)   |                 | 89.9% (125/139)   |
| 中耳炎               | 70.7% (29/41)   |                 | 90.5% (57/63)     |
| 副鼻腔炎              | 77.1% (27/35)   |                 | 87.0% (167/192)   |

\*再審査申請時の適応症

### 1-3 特別な背景を有する患者

使用成績調査において、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に対する特別調査を組み込みで実施し、安全性及び有効性を評価した。さらに、本剤の用法・用量により投与期間は原則14日間とされているが、15日以上本剤を投与した症例についての安全性について記載した。

#### 1) 小児

小児(15歳未満)については、安全性解析対象症例として85例が収集された。収集された症例の年齢の範囲は7か月～14歳、1日最大投与量は10～120 mg/kg範囲で投与されていた。用法用量における症例構成の割合が最も多いのは、1日最大投与量は40～80 mg/kg未満の44.7%、1日最大投与回数は2回の48.2%、投与方法は点滴静注が97.6%、投与期間は3日以内の49.4%であった。本剤の平均投与期間は4.8日であった。

小児における副作用発現率は2.4%(2/85)であり、その内訳はGPT上昇、リンパ球減少、血小板増多(症)各1件であり、いずれも軽度ないし中等度のものであった。

なお、本剤は小児に対する適応症を有していない。

#### 2) 高齢者

高齢者(65歳以上)については、安全性解析対象症例として5,947例が収集され、最高年齢は99歳であり、本剤の使用理由は呼吸器感染症が56.2%と最も多かった。また、感染症重症度の比率は非高齢者と比べ構成比に有意差が認められた(高齢者:軽度25.2%、中等度57.8%、重度16.4%、非高齢者:軽度36.3%、中等度51.9%、重度10.1%)。高齢者における副作用発現率は12.4%(738/5,947例)であり、成人の4.3%(298/6,875例)に比べ高かった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因では、使用成績調査全体と同様のパターンを示しており、病態が重症であることを示す要因や何らかの合併症又は障害を有する症例で発現率が高く、高齢者特有の副作用の発現に関与する要因は見出されなかった。成人における副作用発現状況と比較すると、肝臓・胆管系障害、代謝・栄養障害、赤血球障害、白血球・網内系障害、血小板・出血凝血障害及び泌尿器系障害の器官別大分類別の発現率で差が認められ、特に貧血を主とした赤血球障害は成人より発現率が高かった。これらの要因として、高齢者では加齢に伴う肝臓、腎臓及び造血器等の各種臓器機能の低下が副作用発現に影響を及ぼした可能性が考えられた。また、高齢者では感染症重症度の重度の比率が高いこと、肝機能障害「有」、腎機能障害「有」の症例が多いことなどの高齢者特有の病態が関与していると推察された。

なお、承認時までの臨床試験1,641例では、高齢者と非高齢者において随伴症状及び臨床検査値異常変動を含めた副作用発現に差は認められなかった。また、本剤はほとんど代謝を受けることなく未変化体のまま主に尿中に排泄され、一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため、本剤の血中濃度が高く持続するおそれがあるため、「使用上の注意」には「高齢者」が「慎重投与」の項に記載されており、かつ「高齢者への投与」の項を設け1回0.5 gから投与を開始するよう高齢者に投与する際の注意を喚起している。

一方、有効性解析対象5,384例(判定不能例は163例)における適応症全体の有効率は73.3%(3,825/5,221例)であり、成人の有効率84.8%(4,318/5,090例)より低かった。高齢者の年代別では、65歳～75歳未満では73.7%(1,533/2,081例)、75歳～85歳未満では72.4%(1,501/2,073例)、85歳以上では74.1%(791/1,067例)と各年齢層別で有意差は認められなかった。

### 3) 妊産婦

妊産婦に対する安全性の検討は、安全性解析除外症例も含めた全症例、妊娠週数6週～42週、年齢18歳～46歳の妊産婦53症例について検討を行った。

副作用発現率は1.9%(1/53例)であり、軽度のLDH上昇が発現したのみであった。また、53例のうち子宮外妊娠(妊娠6週目投与)の1例、卵巣腫瘍による妊娠中絶(妊娠6週目投与)の1例、進行流産(妊娠8週目投与)の1例、他院転出により出産の有無が不明の4例を除く46例の全てにおいて、本剤投与による出産、新生児への影響が示唆される事象は報告されなかった。

### 4) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は20.5%(187/911例)であり、無群の発現率7.1%(847/12,041例)と比較して高かった。有群のうち高齢者の比率が81.4%(742/911例)、肝機能障害合併症例が45.3%(413/911例)、感染症重症度が重度な患者が29.0%(264/911例)であり、これらの患者群では状態の悪い患者が多かった。安全性に影響を及ぼす背景別要因では、1日最大投与回数、投与方法及び併用薬の有無で副作用発現率に差が認められた。腎機能障害を有する患者では腎機能障害を有しない患者と比較して、全般的に副作用の発現率が高く、副作用の器官別大分類別においては泌尿器系障害での差が大きかった。泌尿器系障害は、累積投与量が28 gを超えると副作用発現率が上昇していた。自発報告にて報告された意識障害、痙攣等の中枢神経症状の副作用は、本調査では認められなかった。

なお、本剤の「使用上の注意」には、「高度の腎機能障害のある患者」が「慎重投与」の項に記載しており、かつ「用法・用量に関連する使用上の注意」に投与量の軽減、投与間隔をあけるなどの注意を記載している。

一方、有効性については、腎機能障害「有」の803例が対象とされ、適応症全体の有効率は60.0%(482/803例)であり、無群の80.7%(7,745/9,598例)と比較して有効率が低下したがその要因は特定できなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因では、入院・外来区分、感染症の重症度、基礎疾患・合併症の有無、肝機能障害の有無、1日最大投与量、併用薬の有無及び併用療法の有無において有意差が認められた。

感染症の重症度別の有効率は重症となる程有効率は低下した(軽度78.8%〔104/132例〕、中等度64.2%〔283/441例〕、重度41.5%〔95/229例〕)。また、1日最大投与量別の有効率は、1日最大投与量が多くなる程有効率は低下した。

### 5) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は23.8%(416/1,746例)であり、無群の発現率5.5%(618/11,179例)に比べ、有意に高かった。安全性に影響を及ぼす背景別要因では、使用理由、基礎疾患・合併症の有無、投与方法、併用薬の有無の副作用発現率に差が認められた。器官別大分類別では、特に肝臓・胆管系障害の発現率が高かった。本剤の「使用上の注意」には、「高度の肝機能障害のある患者」が「慎重投与」の項に記載されており、注意喚起している。

一方、有効性については、肝機能障害「有」の1,476例が対象とされ、適応症全体の有効率は62.3%(920/1,476例)であり、無群の81.9%(7,308/8,925例)と比較して有効率が低下したがその要因は特定できなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因では、性別、年齢、感染症の重症度、基礎疾患・合併症の有無、腎機能障害の有無、総投与量、総投与期間、併用薬の有無において有意差が認められた。腎機能障害を有する患者と同様に感染症の重症度別の有効率は重症となる程有効率は低下した。総投与量別の有効率は総投与量が増加するに従い向上する傾向が認められた。

## 6) 長期の使用について

用法・用量により、本剤の投与期間は「原則14日以内」としており、長期使用に関する調査は実施していない。

本使用成績調査において、14日を超えて長期使用された症例は604例(最長152日)あった。副作用発現率は18.0%(109/604例)であり、14日以内投与例での副作用発現率7.5%(926/12,312例)と比較して有意に高かった。器官別大分類別の副作用発現率は、14日以内投与例と15日以上投与例において有意差が認められたものはそれぞれ、肝臓・胆管系障害4.0%(494/12,312例)及び10.3%(62/604例)、代謝・栄養障害1.3%(155/12,312例)及び3.2%(19/604例)、赤血球障害1.0%(122/12,312例)及び2.0%(12/604例)、白血球・網内系障害0.9%(106/12,312例)及び3.1%(19/604例)、泌尿器系障害1.0%(123/12,312例)及び2.6%(16/604例)であった。

しかし、15日以上投与例は、14日以内投与例と比べ、65歳以上又は入院患者が多く、基礎疾患・合併症、腎機能障害又は肝機能障害の有る症例の割合が高かった。また、本剤を重症な感染症に使用した割合が高く、使用理由についても肺炎、敗血症又は肺化膿症の割合が高かった。治療については、本剤の1日投与量が多い傾向にあり、併用療法及び併用薬有の割合も高かった。

さらに、副作用を発現までの投与日数で層別し、調査症例数を累積して検討した。15日以上投与例における投与14日より後に発現した副作用は604例中50例73件であり、その発現率は8.3%であったが、14日までの投与期間における副作用は12,916例中967例1,623件でその発現率は7.5%であり、15日以上投与例の副作用発現率が僅かに高かった。

## 2.特別調査

### 2-1 最小発育阻止濃度(MIC)測定法による感受性調査

各種臨床分離株のセフェピム塩酸塩水和物(CFPM)に対する市販後の感受性の推移を3回にわたり菌株を収集し、セフトラジム(CAZ)を対象薬として最小発育阻止濃度(MIC)測定法により検討した。

被験菌は承認時まで各種臨床材料より収集された20菌種1,067株、第1回調査では1996年5月より7月までの3ヵ月間に収集された20菌種596株、第2回調査では1998年5月より9月までの5ヵ月間に収集された20菌種523株、第3回調査では2000年5月より2000年7月までの3ヵ月間に収集された20菌種438株であった。

CFPMとCAZの最小発育阻止濃度(MIC)測定法による感受性を承認時及び調査回数別に、グラム陽性菌は表3-1に、グラム陰性菌は表3-2、3-3に示した。

承認時並びに第1回から第3回の調査で分離されたグラム陽性好気性菌並びにグラム陰性好気性菌の適応菌種に対する本剤の抗菌力の低下は認められなかった。本剤はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有しかつ優れた抗菌力を示し、適応菌種において発売後に感受性の低下はほとんど認められなかった。

表3-1 グラム陽性菌のCFPMとCAZの経年的感受性推移(MIC)

| 菌種                                   | 調査回数 | 株数  | CFPM MIC(μg/mL) |        |       | 株数  | CAZ MIC(μg/mL) |      |      |
|--------------------------------------|------|-----|-----------------|--------|-------|-----|----------------|------|------|
|                                      |      |     | 範囲              | 50%    | 80%   |     | 範囲             | 50%  | 80%  |
| <i>Staphylococcus sp.</i>            | 承認時  | 180 | 0.2~>100        | 1.56   | 25    | 178 | 1.56~>100      | 6.25 | 50   |
|                                      | 1    | 81  | 0.2~3.13        | 1.56   | 1.56  | 81  | 1.56~12.5      | 6.25 | 6.25 |
|                                      | 2    | 53  | 0.2~3.13        | 1.56   | 3.13  | 53  | 3.13~12.5      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 3    | 73  | 0.39~6.25       | 3.13   | 3.13  | 73  | 3.13~25        | 6.25 | 12.5 |
| <i>S.aureus</i>                      | 承認時  | 105 | 0.2~>100        | 1.56   | 3.13  | 103 | 1.56~>100      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 1    | 42  | 0.78~3.13       | 1.56   | 3.13  | 42  | 3.13~12.5      | 6.25 | 6.25 |
|                                      | 2    | 30  | 0.39~3.13       | 1.56   | 3.13  | 30  | 3.13~12.5      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 3    | 36  | 1.56~6.25       | 3.13   | 3.13  | 36  | 6.25~25        | 6.25 | 12.5 |
| <i>S.epidermidis</i>                 | 承認時  | 75  | 0.2~>100        | 6.25   | 25    | 75  | 1.56~>100      | 25   | 100  |
|                                      | 1    | 39  | 0.2~3.13        | 0.78   | 1.56  | 39  | 1.56~12.5      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 2    | 23  | 0.2~3.13        | 0.78   | 1.56  | 23  | 3.13~12.5      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 3    | 37  | 0.39~6.25       | 0.78   | 1.56  | 37  | 3.13~25        | 6.25 | 12.5 |
| <i>Streptococcus sp.</i>             | 承認時  | 73  | ≤0.025~0.78     | ≤0.025 | 0.05  | 73  | 0.1~12.5       | 0.2  | 0.2  |
|                                      | 1    | 47  | 0.013~0.39      | 0.025  | 0.2   | 47  | 0.1~25         | 0.2  | 1.56 |
|                                      | 2    | 44  | 0.013~0.78      | 0.025  | 0.2   | 44  | 0.1~6.25       | 0.2  | 1.56 |
|                                      | 3    | 55  | 0.013~0.78      | 0.1    | 0.2   | 55  | 0.1~12.5       | 0.78 | 1.56 |
| <i>S.pneumoniae</i>                  | 承認時  | 53  | ≤0.025~0.78     | ≤0.025 | 0.05  | 53  | 0.1~12.5       | 0.2  | 0.39 |
|                                      | 1    | 33  | 0.013~0.39      | 0.1    | 0.2   | 33  | 0.1~25         | 0.39 | 1.56 |
|                                      | 2    | 29  | 0.013~0.78      | 0.1    | 0.2   | 29  | 0.1~6.25       | 0.78 | 1.56 |
|                                      | 3    | 36  | 0.013~0.78      | 0.2    | 0.2   | 36  | 0.1~12.5       | 1.56 | 1.56 |
| <i>S.pyogenes</i>                    | 承認時  | 20  | ≤0.025~0.05     | ≤0.025 | 0.05  | 20  | 0.1~0.2        | 0.1  | 0.1  |
|                                      | 1    | 14  | 0.013~0.025     | 0.025  | 0.025 | 14  | 0.1~0.2        | 0.1  | 0.2  |
|                                      | 2    | 15  | 0.013~0.025     | 0.025  | 0.025 | 15  | 0.1~0.2        | 0.1  | 0.1  |
|                                      | 3    | 19  | 0.013~0.025     | 0.025  | 0.025 | 19  | 0.1~0.2        | 0.1  | 0.2  |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 承認時  | 14  | 0.1~3.13        | 0.39   | 0.78  | 14  | 0.39~12.5      | 0.78 | 3.13 |
|                                      | 1    | 4   | 0.2~6.25        | 0.2    | 6.25  | 4   | 1.56~6.25      | 1.56 | 6.25 |
|                                      | 2    | 3   | 0.39~25         | 12.5   | 25    | 3   | 0.39~12.5      | 6.25 | 12.5 |
|                                      | 3    | 18  | 0.1~>100        | 1.56   | 25    | 18  | 0.39~>100      | 3.13 | 50   |

表 3-2 グラム陰性菌の CFPM と CAZ の経年的感受性推移 (MIC)

| 菌種                             | 調査回数 | 株数  | CFPM MIC (µg/mL) |        |        | 株数  | CAZ MIC (µg/mL) |      |      |
|--------------------------------|------|-----|------------------|--------|--------|-----|-----------------|------|------|
|                                |      |     | 範囲               | 50%    | 80%    |     | 範囲              | 50%  | 80%  |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 承認時  | 26  | 0.05~0.78        | 0.2    | 0.78   | 26  | ≤0.025~0.2      | 0.05 | 0.1  |
|                                | 1    | 24  | 0.1~1.56         | 0.39   | 0.78   | 24  | ≤0.025~0.2      | 0.05 | 0.1  |
|                                | 2    | 15  | 0.1~1.56         | 0.78   | 0.78   | 15  | ≤0.025~0.2      | 0.1  | 0.1  |
|                                | 3    | 21  | 0.1~1.56         | 0.39   | 0.39   | 21  | ≤0.025~0.2      | 0.05 | 0.1  |
| <i>Escherichia coli</i>        | 承認時  | 184 | ≤0.025~50        | 0.05   | 0.05   | 184 | ≤0.025~50       | 0.1  | 0.2  |
|                                | 1    | 42  | ≤0.025~0.05      | ≤0.025 | ≤0.025 | 42  | 0.05~1.56       | 0.1  | 0.1  |
|                                | 2    | 40  | ≤0.025~1.56      | ≤0.025 | 0.05   | 40  | 0.05~100        | 0.1  | 0.39 |
|                                | 3    | 42  | ≤0.025~0.2       | ≤0.025 | 0.05   | 42  | ≤0.025~3.13     | 0.1  | 0.2  |
| <i>Citrobacter freundii</i>    | 承認時  | 34  | ≤0.025~>100      | 0.1    | 1.56   | 34  | 0.05~>100       | 1.56 | 100  |
|                                | 1    | 36  | ≤0.025~3.13      | ≤0.025 | ≤0.025 | 36  | 0.05~100        | 0.2  | 0.39 |
|                                | 2    | 24  | ≤0.025~0.78      | ≤0.025 | 0.39   | 24  | 0.2~>100        | 0.39 | 100  |
|                                | 3    | 31  | ≤0.025~3.13      | 0.05   | 0.2    | 31  | 0.1~>100        | 0.39 | 50   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 承認時  | 73  | ≤0.025~0.39      | ≤0.025 | 0.05   | 73  | ≤0.025~0.78     | 0.1  | 0.2  |
|                                | 1    | 40  | ≤0.025~0.2       | ≤0.025 | 0.05   | 40  | ≤0.025~0.78     | 0.05 | 0.2  |
|                                | 2    | 43  | ≤0.025~3.13      | ≤0.025 | ≤0.025 | 43  | ≤0.025~50       | 0.05 | 0.1  |
|                                | 3    | 41  | ≤0.025~3.13      | ≤0.025 | ≤0.025 | 41  | ≤0.025~100      | 0.1  | 0.1  |
| <i>Enterobacter sp.</i>        | 承認時  | 71  | ≤0.025~12.5      | 0.1    | 1.56   | 71  | 0.05~>100       | 0.39 | 50   |
|                                | 1    | 57  | ≤0.025~12.5      | ≤0.025 | 0.39   | 57  | 0.05~100        | 0.2  | 25   |
|                                | 2    | 60  | ≤0.025~100       | ≤0.025 | 0.1    | 60  | ≤0.025~>100     | 0.2  | 12.5 |
|                                | 3    | 42  | ≤0.025~6.25      | ≤0.025 | 0.1    | 42  | 0.05~>100       | 0.1  | 1.56 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>    | 承認時  | 46  | ≤0.025~12.5      | 0.39   | 1.56   | 46  | 0.1~>100        | 0.78 | 100  |
|                                | 1    | 29  | ≤0.025~12.5      | 0.1    | 0.78   | 29  | 0.05~100        | 3.13 | 50   |
|                                | 2    | 30  | ≤0.025~100       | ≤0.025 | 0.1    | 30  | 0.1~>100        | 0.2  | 6.25 |
|                                | 3    | 21  | ≤0.025~6.25      | ≤0.025 | 0.05   | 21  | 0.1~100         | 0.2  | 1.56 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 承認時  | 25  | ≤0.025~12.5      | 0.05   | 0.1    | 25  | 0.05~50         | 0.2  | 1.56 |
|                                | 1    | 27  | ≤0.025~1.56      | ≤0.025 | 0.1    | 27  | 0.05~50         | 0.1  | 0.78 |
|                                | 2    | 30  | ≤0.025~0.78      | ≤0.025 | 0.1    | 30  | ≤0.025~>100     | 0.1  | 12.5 |
|                                | 3    | 21  | ≤0.025~3.13      | ≤0.025 | 0.1    | 21  | 0.05~>100       | 0.1  | 6.25 |
| <i>Serratia marcescens</i>     | 承認時  | 53  | 0.05~>100        | 1.56   | 12.5   | 53  | 0.1~>100        | 3.13 | 12.5 |
|                                | 1    | 41  | ≤0.025~100       | 0.1    | 0.2    | 41  | 0.1~>100        | 0.2  | 0.39 |
|                                | 2    | 37  | ≤0.025~3.13      | 0.05   | 0.1    | 37  | 0.05~1.56       | 0.2  | 0.2  |
|                                | 3    | 42  | ≤0.025~100       | 0.05   | 0.2    | 42  | 0.1~>100        | 0.2  | 0.39 |
| <i>Proteus sp.</i>             | 承認時  | 28  | ≤0.025~12.5      | 0.05   | 0.1    | 28  | ≤0.025~1.56     | 0.05 | 0.2  |
|                                | 1    | 57  | ≤0.025~1.56      | 0.05   | 0.1    | 57  | ≤0.025~0.78     | 0.05 | 0.1  |
|                                | 2    | 37  | ≤0.025~3.13      | 0.05   | 0.05   | 37  | ≤0.025~1.56     | 0.05 | 0.1  |
|                                | 3    | 47  | ≤0.025~0.2       | 0.05   | 0.1    | 47  | 0.05~0.39       | 0.05 | 0.1  |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 承認時  | 18  | ≤0.025~0.2       | ≤0.025 | 0.1    | 18  | ≤0.025~0.78     | 0.05 | 0.1  |
|                                | 1    | 33  | ≤0.025~0.1       | 0.05   | 0.05   | 33  | 0.05~0.1        | 0.05 | 0.1  |
|                                | 2    | 25  | ≤0.025~3.13      | 0.05   | 0.05   | 25  | ≤0.025~1.56     | 0.05 | 0.05 |
|                                | 3    | 23  | ≤0.025~0.1       | 0.05   | 0.1    | 23  | 0.05~0.1        | 0.05 | 0.1  |
| <i>Proteus vulgaris</i>        | 承認時  | 10  | ≤0.025~12.5      | 0.05   | 0.39   | 10  | ≤0.025~1.56     | 0.05 | 0.2  |
|                                | 1    | 24  | ≤0.025~1.56      | 0.05   | 0.1    | 24  | ≤0.025~0.78     | 0.05 | 0.1  |
|                                | 2    | 12  | ≤0.025~0.1       | 0.05   | 0.05   | 12  | ≤0.025~0.39     | 0.05 | 0.1  |
|                                | 3    | 24  | ≤0.025~0.2       | 0.05   | 0.1    | 24  | 0.05~0.39       | 0.1  | 0.2  |
| <i>Morganella morganii</i>     | 承認時  | 15  | ≤0.025~25        | 0.05   | 0.2    | 15  | ≤0.025~100      | 0.1  | 0.78 |
|                                | 1    | 27  | ≤0.025~0.05      | ≤0.025 | ≤0.025 | 27  | 0.05~12.5       | 0.1  | 0.39 |
|                                | 2    | 23  | ≤0.025~0.05      | ≤0.025 | ≤0.025 | 23  | 0.05~25         | 0.1  | 0.1  |
|                                | 3    | 15  | ≤0.025           | ≤0.025 | ≤0.025 | 15  | 0.05~6.25       | 0.1  | 0.1  |

表 3-3 グラム陰性菌の CFPM と CAZ の経年的感受性推移(MIC)

| 菌種                                 | 調査回数 | 株数  | CFPM MIC(μg/mL) |      |      | 株数  | CAZ MIC(μg/mL) |      |      |
|------------------------------------|------|-----|-----------------|------|------|-----|----------------|------|------|
|                                    |      |     | 範囲              | 50%  | 80%  |     | 範囲             | 50%  | 80%  |
| <i>Pseudomonas sp.</i>             | 承認時  | 231 | 0.2~>100        | 3.13 | 12.5 | 225 | 0.2~>100       | 3.13 | 12.5 |
|                                    | 1    | 64  | 0.2~100         | 3.13 | 12.5 | 64  | 0.39~>100      | 1.56 | 3.13 |
|                                    | 2    | 42  | 0.78~100        | 3.13 | 6.25 | 42  | 0.2~100        | 1.56 | 6.25 |
|                                    | 3    | 57  | 0.78~100        | 3.13 | 6.25 | 57  | 0.39~>100      | 1.56 | 3.13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 承認時  | 224 | 0.2~>100        | 6.25 | 12.5 | 218 | 0.2~>100       | 3.13 | 12.5 |
|                                    | 1    | 43  | 0.2~100         | 1.56 | 6.25 | 43  | 0.39~>100      | 0.78 | 1.56 |
|                                    | 2    | 30  | 0.78~100        | 3.13 | 6.25 | 30  | 0.2~100        | 1.56 | 12.5 |
|                                    | 3    | 41  | 0.78~100        | 3.13 | 6.25 | 41  | 0.39~>100      | 1.56 | 3.13 |
| <i>Pseudomonas cepacia</i>         | 承認時  | 7   | 1.56~12.5       | 3.13 | 6.25 | 7   | 0.78~6.25      | 1.56 | 3.13 |
|                                    | 1    | 21  | 3.13~50         | 6.25 | 12.5 | 21  | 0.78~100       | 1.56 | 12.5 |
|                                    | 2    | 12  | 1.56~25         | 3.13 | 6.25 | 12  | 0.39~3.13      | 0.78 | 0.78 |
|                                    | 3    | 16  | 0.78~25         | 3.13 | 6.25 | 16  | 0.39~3.13      | 0.78 | 1.56 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | 承認時  | 50  | ≤0.025~0.2      | 0.1  | 0.1  | 49  | ≤0.025~0.78    | 0.1  | 0.1  |
|                                    | 1    | 37  | ≤0.025~0.78     | 0.1  | 0.2  | 37  | ≤0.025~0.39    | 0.1  | 0.2  |
|                                    | 2    | 54  | ≤0.025~0.78     | 0.05 | 0.1  | 54  | ≤0.025~0.78    | 0.05 | 0.1  |
|                                    | 3    | 41  | ≤0.025~1.56     | 0.1  | 0.78 | 41  | ≤0.025~1.56    | 0.1  | 0.2  |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 承認時  | 23  | 0.78~50         | 6.25 | 12.5 | 23  | 0.78~100       | 6.25 | 12.5 |
|                                    | 1    | 28  | 0.39~25         | 3.13 | 12.5 | 28  | 0.39~50        | 3.13 | 6.25 |
|                                    | 2    | 24  | 1.56~50         | 3.13 | 6.25 | 24  | 0.78~25        | 3.13 | 12.5 |
|                                    | 3    | 16  | 0.78~50         | 3.13 | 6.25 | 16  | 1.56~12.5      | 3.13 | 6.25 |
| <i>Bacteroides fragilis</i>        | 承認時  | 12  | 12.5~>100       | 25   | 50   | 12  | 6.25~>100      | 12.5 | 25   |
|                                    | 1    | 12  | 12.5~>100       | >100 | >100 | 12  | 6.25~>100      | 50   | >100 |
|                                    | 2    | 24  | 6.25~>100       | 100  | >100 | 24  | 6.25~>100      | 25   | >100 |
|                                    | 3    | 10  | 6.25~>100       | 12.5 | >100 | 10  | 6.25~>100      | 12.5 | >100 |

## 2-2 ディスク感受性調査

各種臨床分離株のセフェピム塩酸塩水和物(CFPM)に対する市販後の感受性推移を3回にわたり菌株を収集し、セフトアジジム(CAZ)を対象薬としてディスク感受性により検討した。

被験菌は、第1回調査では1996年5月より10月までの6ヵ月間に各種臨床材料より分離された15適応菌種1,666株、第2回調査では1998年5月より8月までの4ヵ月間に分離された15適応菌種998株及び第3回調査では2000年5月より7月までの3ヵ月間に分離された15適応菌種819株を収集した。

CFPMとCAZのディスク感受性調査の結果を調査回数別に、グラム陽性菌を表4-1に、グラム陰性菌を表4-2に示した。

市販後6年間で3回実施したディスク感受性調査において、本剤の適応菌種に対してMICと同様に発売後の抗菌力の低下はほとんど認められなかった。

表 4-1 グラム陽性菌の CFPM と CAZ の経年的感受性推移(ディスク感受性)

| 菌種                            | 調査回数 | 感受性率*            |                |
|-------------------------------|------|------------------|----------------|
|                               |      | CFPM             | CAZ            |
| <i>Staphylococcus sp.</i>     | 1    | 174/233 (74.7%)  | 41/86 (47.7%)  |
|                               | 2    | 120/132 (90.9%)  | 30/40 (75.0%)  |
|                               | 3    | 99/110 (90.0%)   | 21/37 (56.8%)  |
| <i>Streptococcus sp.</i>      | 1    | 170/185 (91.9%)  | 40/51 (78.4%)  |
|                               | 2    | 130/131 (99.2%)  | 36/41 (87.8%)  |
|                               | 3    | 120/120 (100.0%) | 16/16 (100.0%) |
| <i>Peptostreptococcus sp.</i> | 1    | 2/4 (50.0%)      | 2/4 (50.0%)    |
|                               | 2    | 3/7 (42.9%)      | 1/5 (20.0%)    |
|                               | 3    | 5/5 (100.0%)     | 2/2 (100.0%)   |

\*感受性率(%)：1濃度、3濃度ディスク = [(+++)+(+)] / [(+++)+(+)+(+) + (-)] × 100  
 センシディスク法、KBディスク法 = S/S+I+R × 100

表 4-2 グラム陰性菌の CFPM と CAZ の経年的感受性推移(ディスク感受性)

| 菌種                            | 調査回数 | 感受性率             |                 |
|-------------------------------|------|------------------|-----------------|
|                               |      | CFPM             | CAZ             |
| <i>Branhamella catarrhais</i> | 1    | 19/19 (100.0%)   | 18/18 (100.0%)  |
|                               | 2    | 25/27 (92.6%)    | 10/11 (90.9%)   |
|                               | 3    | 18/18 (100.0%)   | 6/6 (100.0%)    |
| <i>Escherichia coli</i>       | 1    | 186/186 (100.0%) | 120/125 (96.0%) |
|                               | 2    | 92/92 (100.0%)   | 80/83 (96.4%)   |
|                               | 3    | 94/94 (100.0%)   | 85/86 (98.8%)   |
| <i>Citrobacter sp.</i>        | 1    | 61/61 (100.0%)   | 34/43 (79.1%)   |
|                               | 2    | 36/37 (97.3%)    | 27/31 (87.1%)   |
|                               | 3    | 22/22 (100.0%)   | 15/22 (68.2%)   |
| <i>Klebsiella sp.</i>         | 1    | 190/191 (99.5%)  | 126/127 (99.2%) |
|                               | 2    | 97/97 (100.0%)   | 84/86 (97.7%)   |
|                               | 3    | 91/92 (98.9%)    | 87/91 (95.6%)   |
| <i>Enterobacter sp.</i>       | 1    | 117/125 (93.6%)  | 67/93 (72.0%)   |
|                               | 2    | 72/76 (94.7%)    | 42/68 (61.8%)   |
|                               | 3    | 57/58 (98.3%)    | 47/58 (81.0%)   |
| <i>Serratia sp.</i>           | 1    | 89/98 (90.8%)    | 43/59 (72.9%)   |
|                               | 2    | 33/35 (94.3%)    | 23/30 (76.7%)   |
|                               | 3    | 30/39 (76.9%)    | 25/38 (68.5%)   |
| <i>Proteus sp.</i>            | 1    | 36/40 (90.0%)    | 26/31 (83.9%)   |
|                               | 2    | 40/41 (97.6%)    | 30/36 (83.3%)   |
|                               | 3    | 32/34 (94.1%)    | 29/33 (87.9%)   |
| <i>Morganella sp.</i>         | 1    | 32/34 (94.1%)    | 17/19 (89.5%)   |
|                               | 2    | 17/18 (94.4%)    | 6/11 (54.5%)    |
|                               | 3    | 18/18 (100.0%)   | 13/17 (76.5%)   |
| <i>Pseudomonas sp.</i>        | 1    | 241/344 (70.1%)  | 252/295 (85.4%) |
|                               | 2    | 130/175 (74.3%)  | 133/169 (78.7%) |
|                               | 3    | 80/100 (80.0%)   | 73/92 (79.3%)   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1    | 49/50 (98.0%)    | 25/27 (92.6%)   |
|                               | 2    | 54/54 (100.0%)   | 30/30 (100.0%)  |
|                               | 3    | 53/53 (100.0%)   | 35/35 (100.0%)  |
| <i>Acinetobacter sp.</i>      | 1    | 66/78 (84.6%)    | 48/61 (78.7%)   |
|                               | 2    | 50/61 (82.0%)    | 36/54 (66.7%)   |
|                               | 3    | 44/46 (95.7%)    | 43/46 (93.5%)   |
| <i>Bacteroides sp.</i>        | 1    | 7/18 (38.9%)     | 5/15 (33.3%)    |
|                               | 2    | 3/15 (20.0%)     | 2/3 (66.7%)     |
|                               | 3    | 3/10 (30.0%)     | 0/0 (0.0%)      |

### 2-3 本剤の有効性に影響を与える要因の特別調査(他剤無効例)

日常診療において、ペニシリン系注射用抗菌薬又はセフェム系注射用抗菌薬に無効の呼吸器感染症を対象として、本剤の有効性に影響を与える要因を検出することを目的として、調査施設 112 施設、1999 年 10 月～2000 年 12 月まで本特別調査を実施し、収集症例数は 563 例であった。

本特別調査の症例構成を図 2 に示した。

安全性解析対象症例数は、収集症例 563 例から安全性解析除外症例 50 例を除く 513 例とし、有効性解析対象症例数は安全性解析対象症例よりさらに有効性解析除外症例 90 例を除く 423 例とした。除外理由はいずれも図 2 に示すとおりである。

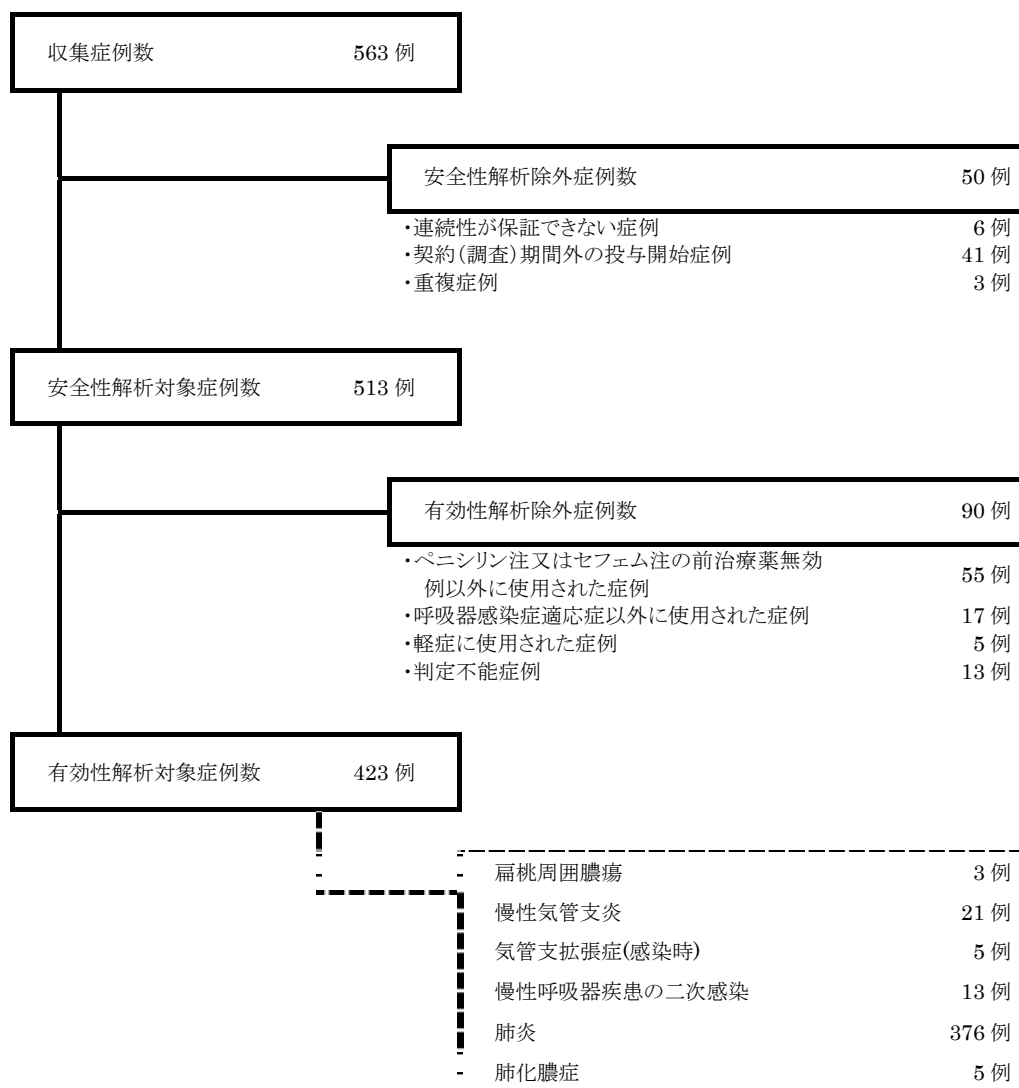


図2 特別調査の症例構成

全体の有効率は68.6% (290/423例) であり、ペニシリン注無効例74.0% (114/154例)、セフェム注無効例65.9% (166/252例) と前治療薬剤種類別の有効率に有意差は認められなかった。細菌学的効果は適応菌種全体で82.3% (153/186例) の菌消失率であり、評価株数が1株であったものを除き適応菌種別では66.7～100.0%、シュードモナス属でも72.4% (42/58例) の菌消失率であった。起炎菌が同定された症例は、単独菌感染例138例、複数菌感染例48例であり、これら186例における有効率は72.0% (134/186例) であり、ペニシリン注無効例の有効率は81.2% (56/69例) とセフェム注無効例66.4% (75/113例) に比較して有意に高かった。更に、細菌検査において薬剤不活性化酵素であるβ-ラクタマーゼ産生の有無が確認され、各菌株でβ-ラクタマーゼ産生の有無に関わらず、ほぼ同様の菌消失率が示された。

また、β-ラクタマーゼ産生陽性例における有効率は72.7% (40/55例) であり、β-ラクタマーゼ陰性例の80.9% (38/47例) とほぼ同様の効果であった。以上より、本特別調査の結果は本剤がβ-ラクタマーゼに極めて安定であるという*in vitro*での特徴を支持するものであった。

前治療薬剤別の臨床効果の有効率は68.6% (290/423) [95%信頼区間: 63.9～73.0%] であり、前治療薬剤別の臨床効果を表5に示した。

表5 前治療薬剤別臨床効果

| 前治療薬剤        | 調査症例数 | 臨床効果 |     |      |    |    | 有効率             | 検定結果<br>χ <sup>2</sup> 検定 |
|--------------|-------|------|-----|------|----|----|-----------------|---------------------------|
|              |       | 著効   | 有効  | やや有効 | 無効 | 悪化 |                 |                           |
| ペニシリン系注射剤    | 154   | 42   | 72  | 21   | 15 | 4  | 74.0% (114/154) | N.S.<br>(p=0.085)         |
| ピペラシリン       | 121   | 33   | 53  | 20   | 11 | 4  | 71.1% (86/121)  |                           |
| アンピシリン       | 28    | 8    | 15  | 1    | 4  | 0  | 82.1% (23/28)   |                           |
| アスポキシシリン     | 5     | 1    | 4   | 0    | 0  | 0  | 100.0% (5/5)    |                           |
| セフェム系注射剤     | 252   | 65   | 101 | 46   | 36 | 4  | 65.9% (166/252) |                           |
| セフォチアム*      | 70    | 18   | 28  | 11   | 10 | 3  | 65.7% (46/70)   |                           |
| セファゾリン*      | 32    | 8    | 13  | 7    | 4  | 0  | 65.6% (21/32)   |                           |
| セフメタゾール*     | 31    | 17   | 8   | 3    | 2  | 1  | 80.7% (25/31)   |                           |
| セフォペラゾン      | 31    | 6    | 12  | 9    | 4  | 0  | 58.1% (18/31)   |                           |
| フロモキシセフ      | 24    | 3    | 14  | 5    | 2  | 0  | 70.8% (17/24)   |                           |
| セフピロム        | 18    | 2    | 9   | 1    | 6  | 0  | 61.1% (11/18)   |                           |
| セフトリアキソン     | 17    | 7    | 3   | 5    | 2  | 0  | 58.8% (10/17)   |                           |
| セフトジジム       | 14    | 1    | 10  | 1    | 2  | 0  | 78.6% (11/14)   |                           |
| セフミンックス*     | 11    | 3    | 2   | 3    | 3  | 0  | 45.5% (5/11)    |                           |
| セフォゾبران*    | 8     | 2    | 3   | 3    | 0  | 0  | 62.5% (5/8)     |                           |
| セフォタキシム      | 1     | 0    | 0   | 0    | 1  | 0  | 0.0% (0/1)      |                           |
| ペニシリン注+セフェム注 | 17    | 5    | 5   | 3    | 4  | 0  | 58.8% (10/17)   |                           |
| 計            | 423   | 112  | 178 | 70   | 55 | 8  | 68.6% (290/423) |                           |

\*セフェム系注射剤2剤に無効の5症例を含む

有効性解析対象症例 423 例における前治療薬剤種類の内訳は、ペニシリン系注射剤 154 例、セフェム系注射剤 252 例、ペニシリン系及びセフェム系注射剤 17 例であり、ペニシリン注無効例の有効率は 74.0% (114/154) [95%信頼区間: 66.4～80.8%]、セフェム注無効例では 65.9% (166/252) [95%信頼区間: 59.7～71.7%] であり、両薬剤群間には有意差は認められなかった。

また、ペニシリン系注射剤、セフェム系注射剤の中で最も使用例が多かったピペラシリン及びセフォチアムについて、それぞれ1日投与量別に本剤の臨床効果を検討し、ピペラシリンでは用量間で有意差がみられず、セフォチアムでは4用量間で有意差がみられたがほとんどが1日2gの使用例であり、このことより前治療薬剤の1

日投与量に関わらずその無効例に対し本剤はほぼ一定の有効性を示すことが示唆された。

安全性解析対象症例及び収集症例全体の副作用発現状況を表 6 に示した。解析対象例における副作用発現症例率は 2.73%(14/513)であり、収集症例全体の 2.84%(16/563)とほぼ同様の結果であった。全収集症例において重篤な副作用は発現しておらず、すべて軽度ないし中等度のものであり、未知の副作用は胸部不快感(軽度)の1件であった。

表 6 特別調査(多剤無効例)の副作用発現状況

|                   | 特別調査                 |           |           |
|-------------------|----------------------|-----------|-----------|
|                   | 解析対象症例               | 解析対象除外症例  | 収集症例合計    |
| 調査症例数             | 513                  | 50        | 563       |
| 副作用等の発現症例数        | 14                   | 2         | 16        |
| 副作用等の発現件数         | 19                   | 3         | 22        |
| 副作用等の発現症例率        | 2.73%                | 4.00%     | 2.84%     |
| 副作用等の種類           | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) |           |           |
| <b>皮膚・皮膚付属器障害</b> | 3 ( 0.58)            |           | 3 ( 0.53) |
| 皮疹                | 2 ( 0.39)            |           | 2 ( 0.36) |
| 薬疹                | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| <b>消化管障害</b>      | 3 ( 0.58)            |           | 3 ( 0.53) |
| 嘔気                | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| 偽膜性大腸炎            | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| 下痢                | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| <b>肝臓・胆管系障害</b>   | 6 ( 1.17)            | 2 ( 4.00) | 8 ( 1.42) |
| 肝機能障害             | 2 ( 0.39)            |           | 2 ( 0.36) |
| GOT上昇             | 3 ( 0.58)            | 1 ( 2.00) | 4 ( 0.71) |
| GPT上昇             | 2 ( 0.39)            |           | 2 ( 0.36) |
| 肝酵素上昇             | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| γ-GTP上昇           |                      | 1 ( 2.00) | 1 ( 0.18) |
| <b>代謝・栄養障害</b>    |                      | 1 ( 2.00) | 1 ( 0.18) |
| LDH上昇             |                      | 1 ( 2.00) | 1 ( 0.18) |
| <b>赤血球障害</b>      | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| 貧血                | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| <b>泌尿器系障害</b>     | 3 ( 0.58)            |           | 3 ( 0.53) |
| 腎機能障害             | 2 ( 0.39)            |           | 2 ( 0.36) |
| 腎障害               | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| <b>一般的全身障害</b>    | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |
| * 胸部不快感           | 1 ( 0.19)            |           | 1 ( 0.18) |

\* 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

1996年版医薬品副作用用語集の基本語にて集計

### 3. 市販後臨床試験

承認時までの呼吸器感染症を対象とした臨床試験において、対照薬セフトジジム(以下CAZ)との同等性が検証されなかったことから、調査会からの指示事項「第Ⅲ相比較臨床試験において同等性が検証しえなかったことを踏まえ、本剤の他剤にない臨床上的特徴を明らかにし、臨床データからもその特徴が支持されることを実証すること」が出された。これを受け、グラム陰性菌でかつβ-ラクタマーゼ産生菌による呼吸器感染症を主要な解析対象集団(PPS)として、本剤のCAZに対する優越性を検証することを目的として、「呼吸器感染症に対する塩酸セフェピム(以下CFPM)の比較試験」を計画し、目標症例数400例(主要解析対象集団の目標症例数160例)とし、1996年10月～2005年3月までの期間で実施した。その結果、登録症例数444例のうち、FAS除外症例9例を除いた435例が有効性解析及び安全性解析のFAS集団(Full analysis set)とした。また、選択基準違反46例、対象外疾患16例、除外基準違反15例等、計77例を除いた358例が有効性解析の適格症例、起炎菌不明又は適応菌種以外など139例、β-ラクタマーゼ未確認症例38例、併用療法違反10例等、計192例を除いた166例が有効性解析のPPS集団(Per protocol set)とした(図3)。なお、主たる解析にはPPSを用いた。投与期間は通常7日間とし、重篤な副作用に関しては30日の観察期間を設定した。

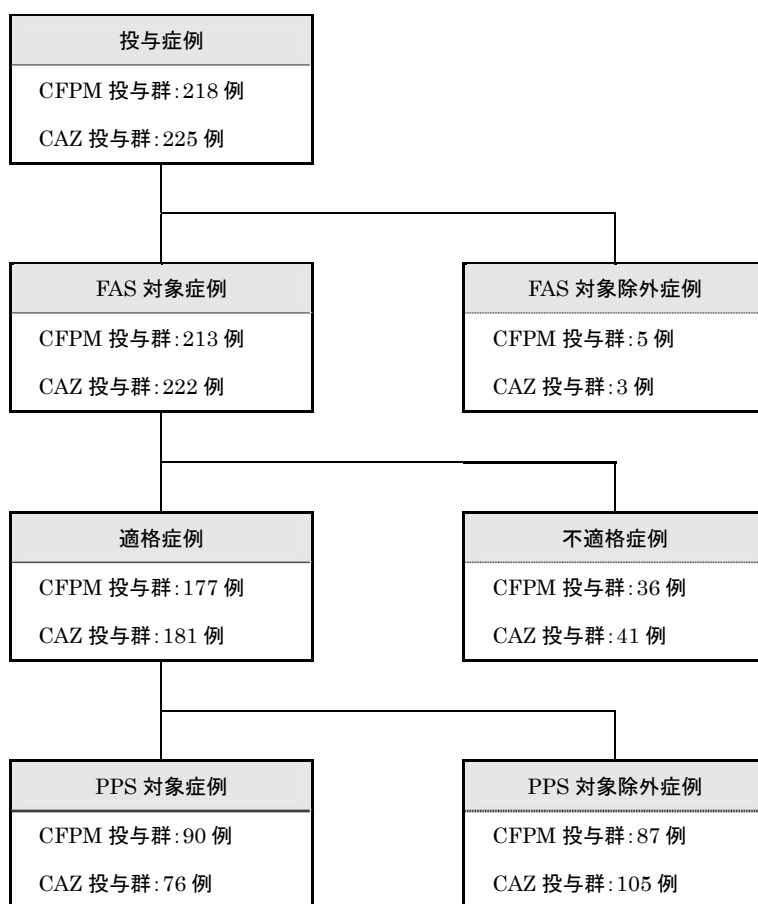


図3 有効性解析対象集団の構成

主要評価項目の有効性について、PPS集団におけるCFPM投与群及びCAZ投与群での有効率(臨床効果)は、それぞれ95.6%(86/90例)及び90.8%(69/76例)であり、CFPM投与群の有効率がCAZ投与群に対して上回っていたものの有意差は認められず、CFPM投与群のCAZ投与群に対する優越性は検証されなかった(有効率の群間差の95%信頼区間: -3.0~12.5%) (表7)。

表 7 臨床効果:PPS

| 疾患群              | 薬剤群    | 合計 | 臨床効果 |    |      |    | 有効率(%) | χ <sup>2</sup> 検定差の95% C.I. | Wilcoxon<br>検定 |
|------------------|--------|----|------|----|------|----|--------|-----------------------------|----------------|
|                  |        |    | 著効   | 有効 | やや有効 | 無効 |        |                             |                |
| 全体               | CFPM 群 | 90 | 15   | 71 | 3    | 1  | 95.6   | P=0.3593<br>-3.0~12.5       | P=0.7316       |
|                  | CAZ 群  | 76 | 14   | 55 | 5    | 2  | 90.8   |                             |                |
| 肺炎               | CFPM 群 | 54 | 5    | 45 | 3    | 1  | 92.6   | P=0.3044<br>-4.8~23.3       | P=0.4593       |
|                  | CAZ 群  | 36 | 4    | 26 | 5    | 1  | 83.3   |                             |                |
| 慢性呼吸器疾患<br>の二次感染 | CFPM 群 | 36 | 10   | 26 | 0    | 0  | 100.0  | P=1.0000<br>-2.3~7.3        | P=0.6584       |
|                  | CAZ 群  | 40 | 10   | 29 | 0    | 1  | 97.5   |                             |                |

疾患群別の有効率は、肺炎群ではCFPM投与群92.6%(50/54例)、CAZ投与群83.3%(30/36例)であった。また、慢性呼吸器疾患の二次感染群ではCFPM投与群100.0%(36/36例)、CAZ投与群97.5%(39/40例)であった。

PPS集団の菌消失率は、CFPM投与群88.8%(79/89例)、CAZ投与群90.7%(68/75例)であった。両群の菌消失率に有意差は認められず、CAZ投与群に対するCFPM投与群の優越性は検証されなかった(95%信頼区間: -11.2~7.4%) (表8)。

表 8 細菌学的効果:PPS

| 疾患群              | 薬剤群    | 合計 | 細菌学的効果 |              |     |    |    | 消失率*(%) | 群間差<br>上段:χ <sup>2</sup> 検定<br>下段:95% C.I. |
|------------------|--------|----|--------|--------------|-----|----|----|---------|--|
|                  |        |    | 消失     | 減少又は<br>一部消失 | 菌交代 | 不変 | 不明 |         |  |
| 全体               | CFPM 群 | 90 | 79     | 8            | 0   | 2  | 1  | 88.8    | P=0.8878<br>-11.2~7.4                      |
|                  | CAZ 群  | 76 | 68     | 5            | 0   | 2  | 1  | 90.7    |  |
| 肺炎               | CFPM 群 | 54 | 49     | 3            | 0   | 1  | 1  | 92.5    | P=1.0000<br>-12.3~8.6                      |
|                  | CAZ 群  | 36 | 33     | 2            | 0   | 0  | 1  | 94.3    |  |
| 慢性呼吸器疾患<br>の二次感染 | CFPM 群 | 36 | 30     | 5            | 0   | 1  | 0  | 83.3    | P=0.8501<br>-20.1~11.7                     |
|                  | CAZ 群  | 40 | 35     | 3            | 0   | 2  | 0  | 87.5    |  |

\*(消失+菌交代)／合計(不明を除く)×100

副次評価項目について、適格症例358例における有効率は、CFPM投与群91.5%(162/177例)、CAZ投与群81.2%(147/181例)であった。有効率の群間差の90%信頼区間は4.4~16.2%であった。起炎菌確定症例291例における有効率は、CFPM投与群90.8%(129/142例)、CAZ投与群86.6%(129/149例)であった。単独菌感染で起炎菌が*H.influenzae*であった症例の菌消失率は、CFPM投与群95.1%(58/61例)、CAZ投与群98.2%(54/55例)であった。起炎菌が*P. aeruginosa*であった症例の菌消失率は、CFPM投与群43.8%(7/16例)、CAZ投与群50.0%(8/16例)であった。グラム陰性菌での菌消失率は、CFPM投与群87.0%

(87/100例)、CAZ投与群91.4%(96/105例)であり、グラム陽性菌での菌消失率は、CFPM投与群100.0%(12/12例)、CAZ投与群70.8%(17/24例)であった。また、複数菌感染での菌消失率は、CFPM投与群92.9%(26/28例)、CAZ投与群94.1%(16/17例)であった。

安全性について、FAS集団(CFPM投与群213例、CAZ投与群222例)における試験薬の投与期間の中央値(最小値～最大値)は、CFPM投与群7日(4～8日)、CAZ投与群7日(2～8日)であり、両群とも7～8日間投与が8割以上を占めた。因果関係を否定できない随伴症状(副作用)の発現は、CFPM投与群8例、CAZ投与群7例であった。主な随伴症状は、CFPM投与群では下痢3例、発疹2例、CAZ投与群では下痢4例等であった。副作用発現率は、CFPM投与群3.8%(8/213例)、CAZ投与群3.2%(7/222例)であり、薬剤群間に有意差は認められなかった(表9)。

因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、CFPM投与群59例92件認められ、主なものはALT増加24件、AST増加21件、好酸球数増加22件であった。CAZ投与群では58例88件認められ、主なものはALT増加26件、AST増加22件、好酸球数増加13件であった。発現率は、CFPM投与群27.7%(59/213例)、CAZ投与群26.1%(58/222例)であり、薬剤群間に有意差は認められなかった(表10)。なお、副作用の程度が重度の症例は認められなかった。

表 9 副作用の発現例数

|               | CFPM 投与群 | CAZ 投与群 |
|---------------|----------|---------|
| 対象例数          | 213      | 222     |
| 副作用(随伴症状)発現例数 | 8        | 7       |
| 発現率           | 3.8%     | 3.2%    |
| 検定(直接確率計算)    | P=0.7967 |         |
| 下痢            | 3        | 4       |
| 発疹            | 2        | 1       |
| 間質性肺疾患        | 1        |         |
| 上気道性喘鳴+蕁麻疹    |          | 1       |
| 低血糖症          | 1        |         |
| 頭痛+悪心         | 1        |         |
| 発疹+感覚障害       |          | 1       |

MedDRA Version9.0 の基本語(PT)

表 10 臨床検査値異常変動の発現例数

|                                       | CFPM 投与群 | CAZ 投与群 |
|---------------------------------------|----------|---------|
| 対象例数                                  | 213      | 222     |
| 臨床検査値異常変動(関連あり)発現例数                   | 59       | 58      |
| 発現率                                   | 27.7%    | 26.1%   |
| 検定(直接確率計算)                            | P=0.7461 |         |
| 好酸球数増加                                | 18       | 10      |
| ALT 増加+AST 増加                         | 7        | 16      |
| ALT 増加                                | 7        | 6       |
| AST 増加                                | 5        | 2       |
| ALT 増加+AST 増加+GGTP 増加+血中アルカリホスファターゼ増加 | 3        |         |
| ALT 増加+好酸球数増加                         | 2        | 1       |
| BUN 増加                                | 2        | 1       |
| GGTP 増加                               |          | 3       |
| カリウム増加                                | 2        | 1       |
| 尿蛋白陽性                                 | 1        | 2       |
| ALT 増加+AST 増加+カリウム増加                  | 1        | 1       |
| AST 増加+好酸球数増加                         | 1        | 1       |
| LDH 増加                                |          | 2       |
| カリウム減少                                |          | 2       |
| 白血球数減少                                | 1        | 1       |
| ALT 増加+AST 増加+GGTP 増加                 | 1        |         |
| ALT 増加+AST 増加+LDH 増加+血中アルカリホスファターゼ増加  | 1        |         |
| ALT 増加+AST 増加+血中アルカリホスファターゼ増加         | 1        |         |
| ALT 増加+AST 増加+好酸球数増加+血中アルカリホスファターゼ増加  |          | 1       |
| ALT 増加+GGTP 増加+血中アルカリホスファターゼ増加        | 1        |         |
| ALT 増加+尿蛋白陽性                          |          | 1       |
| AST 増加+尿蛋白陽性                          | 1        |         |
| AST 増加+白血球数減少                         |          | 1       |
| GGTP 増加+血小板数減少+白血球数減少+血中アルカリホスファターゼ増加 |          | 1       |
| ヘマトクリット減少+Hb 減少+赤血球数減少                |          | 1       |
| 血小板数増加                                | 1        |         |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                       |          | 1       |
| 血中クレアチニン増加                            |          | 1       |
| 血中クロール減少+カリウム増加                       | 1        |         |
| 好塩基数増加                                |          | 1       |
| 好酸球数増加+尿蛋白陽性                          | 1        |         |
| 直接クームス試験陽性                            | 1        |         |
| 尿ウロビリノーゲン陽性                           |          | 1       |

MedDRA Version9.0 の下層語 (LLT)

概括安全度は試験薬剤との関係を否定できない副作用又は臨床検査値の異常変動の種類、程度、経過等を総括し、試験薬剤の安全性を「問題なし、ほぼ問題なし、やや問題あり、問題あり、判定不能」の4段階5区分にて判定され、「ほぼ問題なし」以上の症例を安全症例とし、その比率を安全率とした。なお、安全率の算出の際に判定不能は除外した。CFPM投与群の安全率は97.2% (207/213例) であり、CAZ投与群の安全率96.8% (215/222例) と有意差はなかった(表11)。

表 11 概括安全度

| 薬剤群    | 合計  | 概括安全度 |        |        |      |      | 安全率*<br>(%) | $\chi^2$ 検定差の95% C.I. | Wilcoxon<br>検定 |
|--------|-----|-------|--------|--------|------|------|-------------|-----------------------|----------------|
|        |     | 問題なし  | ほぼ問題なし | やや問題あり | 問題あり | 判定不能 |             |                       |                |
| CFPM 群 | 213 | 146   | 61     | 6      | 0    | 0    | 97.2        | P=1.0000<br>-2.9~3.5  | P=0.5784       |
| CAZ 群  | 222 | 156   | 59     | 5      | 0    | 2    | 96.8        |                       |                |

\*(問題なし+ほぼ問題なし)/合計×100

## 4.まとめ

マキシピームは2001年9月に再審査申請を行い、2007年6月29日付け厚生労働省発薬食第0629041号により、「薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項第3号イ～ハ(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

なお、2004年9月に再評価が行われ、適応症・適応菌種が現在のものに変更されました。

| 効能又は効果   | 下線は再審査の対象となった承認事項 |
|--|-------------------|
| 1.一般感染症  |                   |
| <適応菌種>   |                   |
| <u>セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, パークホルデリア・セパシア, ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</u> |                   |
| <適応症>  |                   |
| <u>敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</u>   |                   |
| 2.発熱性好中球減少症  |                   |

| 用法及び用量  | 下線は再審査の対象となった承認事項 |
|---|-------------------|
| 本剤の使用に際しては、投与開始後3日をめやすとしてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。 |                   |
| (1) 一般感染症   |                   |
| <u>通常成人には、症状により1日1～2g(力価)を2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には、症状に応じて1日量を4g(力価)まで増量し分割投与する。</u>     |                   |
| (2) 発熱性好中球減少症   |                   |
| 通常成人には、1日4g(力価)を2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。   |                   |
| 静脈内注射の場合は、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。  |                   |
| また、点滴静注の場合は、糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などの補液に加えて30分～1時間かけて点滴静注する。   |                   |
| バッグ製剤の投与に際しては、用時、添付の生理食塩液にて溶解し、30分～1時間かけて点滴静注する。  |                   |

