

【原著・臨床】

市販後調査による panipenem/betamipron の安全性の検討

第6回安全性定期報告(旧第4年次報告)より

三共株式会社*医薬情報第一部・医薬情報第二部

(平成11年6月7日受付・平成11年6月10日受理)

カルベニン® (panipenem/betamipron) の使用成績調査は、平成6年4月から施行された改訂 GPMSP のもと、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」に則り、使用実態下で連続調査方式を用いて実施した。本使用成績調査は、平成6年2月に開始したパイロットスタディをはじめとして平成9年3月までの約3年間実施し、17,872例の調査票を回収した。回収した17,872例のうち、調査期間外などの理由により不適格症例となった124例を除いた17,748例を安全性解析対象症例とし、検討を行った。その結果、カルベニン®の副作用(臨床検査値異常を含む)発現率は9.34%(1,658例/17,748例)で承認時の16.97%(443例/2,611例)と比較し上昇傾向は見られず、その構成比にも明らかな変動は見られなかった。本使用成績調査では、安全性とともに有効性についても検討を行ったが、本医薬品は再審査期間(平成5年10月1日~平成11年9月30日)の途中のため、安全性の検討結果のみを報告する。

Key words: panipenem/betamipron, 市販後調査(使用成績調査), 安全性

カルベニン® (panipenem/betamipron) は、三共株式会社で開発されたカルハベネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と腎毒性軽減剤 betamipron (BP) を1:1に配合した製剤であり、 β -lactamase に安定でグラム陽性菌、嫌気性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有する^{1,2)}。

今回、カルベニン®の使用成績調査を平成6年4月から施行された改訂 GPMSP のもと、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン³⁾」に則り、使用実態下で連続調査方式を用いて実施した。

約3年の調査期間に17,872例の調査票を回収し、調査期間外などの理由による不適格症例(124例)を除いた17,748例を安全性評価対象症例とした。

本使用成績調査は、使用実態下での調査のため、重篤な基礎疾患・原疾患に併発した感染症の患者や、小児、高齢者、妊産婦、あるいは腎障害、肝障害を有する患者などの特別な背景を有する患者も幅広く登録された。

したがって、本使用成績調査にて収集された症例を承認時⁴⁾に検討されていない因子、あるいは安全性評価に影響を与えると思われる因子別に集計し、安全性の解析および検討を行った。

本使用成績調査では、安全性とともに有効性についても解析、検討を行ったが、本医薬品は再審査期間(平成5年10月1日~平成11年9月30日)の途中のため、安全性の検討結果のみを報告する。

I. 調査の方法

1. 調査期間と収集状況

第1回の使用成績調査を実施する前に連続調査方式および調査票の反響を見るため、パイロット調査を2か月間実施した。その後、使用成績調査を平成6年4月から平成9年3月まで各1年間ずつ、計3回実施した。

各調査回の実施期間を Table 1 に示す

2. 調査方法

(1) 全国の本剤が採用され市販後調査が可能な施設を選定し、文書で依頼した後、調査を開始した。

(2) 40の適応症を呼吸器感染症、一般感染症、尿路感染症、皮膚科感染症、口腔外科感染症の5種に分類し調査票を作成した。各調査票に割り当てた適応症を1)から5)に示す。

1) 呼吸器感染症調査票

咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸

2) 一般感染症調査票

敗血症、感染性心内膜炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、骨髓炎、関節炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、バルトリン腺炎、髄膜炎、眼窩感染、全眼球炎(含、眼内炎)、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎

*東京都中央区日本橋本町3-5-1

3) 尿路感染症調査票

腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 副睾丸炎

4) 皮膚科感染症調査票

丹毒, 蜂巣炎, リンパ管(節)炎

5) 口腔外科感染症調査票

顎炎, 顎骨周辺の蜂巣炎

(3) 調査期間内に目標症例数に達するまで, 本剤を使用した全症例を1例漏らさず投与順に調査票に記入する連続調査方式を採用した。また, 調査票に記入された症例が, 本剤を使用した全症例であることを証明するため, 症例一覧表を作成した。

3. 収集目標症例数

本剤は適応症が多く, 適応症ごとの安全性・有効性評価を承認時⁹⁾と比較するため, 約20,000例を目標とした。

4. 調査項目および安全性の判定

(1) 調査項目

患者背景, 使用理由(感染症名), 現病歴, 原疾患・合併症, 本剤の投与状況, 臨床経過表(併用薬剤・併用療法の内容, 体温, 自覚症状, 他), 細菌学的検査,

本剤投与前後の臨床検査値, 全般改善度, 概括安全度, 有用度。

(2) 安全性の判定

本剤の投与開始後に発現した臨床検査値異常を含むすべての異常所見について, 「発現の有無」を調査した。異常所見「有」の症例については, 「発現日」, 「種類」, 「程度」, 「処置」, 「転帰」, 「本剤との因果関係」などを調査した。

また, 副作用は異常所見のうち, 本剤と因果関係を否定できないものとした。

5. 解析方法

安全性評価対象症例について多変量解析を行った。

II. 結 果

1. 収集症例

約3年間の使用成績調査で全国1,758施設から17,872例の調査票を回収した。17,872例のうち, 調査期間外などの理由から124例を不適格症例とし, これらを除いた17,748例を安全性評価対象症例とした(Fig. 1)。なお, 不適格症例に異常所見の記載があった場合は, 自発報告の副作用として対応した。

適応症別の安全性評価対象症例数をTable 2に示す。

各調査回ごとの副作用発現症例数および副作用発現率(%)をTable 3に示す。

パイロット調査では, 1,064例中104例に副作用が発現し, 副作用発現率は, 8.93%であった。また, 第1回調査から第3回調査での副作用発現率は, それぞれ10.03%(492例/4,907例), 8.89%(518例/5,827例),

Table 1. Period of examination

Time of examination	Period of examination
Pilot	Feb. 1994~Mar. 1994
1 st	Apr. 1994~Mar. 1995
2 nd	Apr. 1995~Mar. 1996
3 rd	Apr. 1996~Mar. 1997

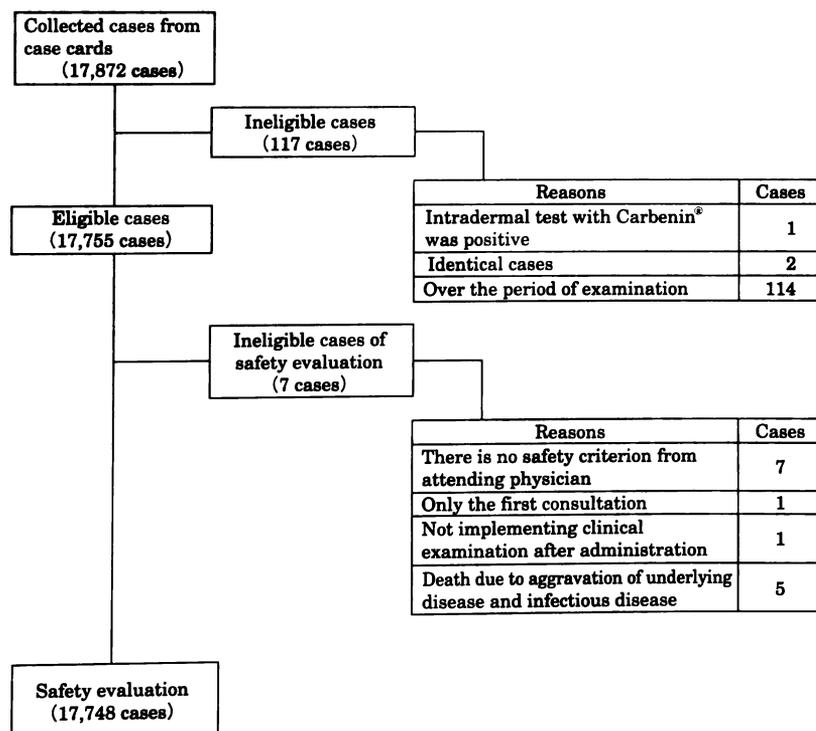


Fig. 1. Flow chart on the subject of cases.

Table 2. No. of cases in the safety evaluation according to indications

Disease groups	Diseases	No. of cases in the safety evaluation
Sepsis · Infective endocarditis	sepsis	1,515
	infective endocarditis	17
Superficial pyogenic disease	erysipelas	52
	cellulitis	222
	lymphangitis	35
Surgical and orthopedic infection	anal abscess	66
	superficial secondary infection (trauma · ambustion · operative wound etc.)	971
	myelitis	45
	arthritis	40
Respiratory system infection	pharyngolaryngeal inflammation (Pharyngolaryngeal abscess)	126
	acute bronchitis	835
	tonsillitis (around inflammation · around abscess)	329
	chronic bronchitis	237
	bronchiectasis (time of infection)	249
	secondary infection with chronic respiratory disease	1,233
	pneumonia	4,681
	lung suppuration	137
	pyothorax	178
Urogenital infection	pyelonephritis	1,364
	cystitis	655
	prostatitis	434
	epididymitis	258
Hepatic and bile duct infection	cholecystitis	193
	cholangitis	176
	lever abscess	45
Peritonitis · Pelvic peritonitis · Douglas' abscess	peritonitis	585
	pelvic peritonitis	206
	Douglas' abscess	25
Gynecologic infection	adnexitis	102
	intrauterine infection	154
	parametritis	105
	bartholinitis	17
Meningitis	meningitis	126
Ophthalmologic infection	orbital infection	3
	panophthalmitis (including endphthalmitis)	2
Otorhinolaryngologic infection	otitis media	159
	sinusitis	201
	purulent sialadenitis	85
Dental and oral surgical infection	inflammation of jaw	345
	cellulitis around jaw	375
Other infection		450
Complex infection		715
Total		17,748

Table 3. Incidence of adverse reactions according to time of examination

Time of examination	No. of medical institution examined	No. of cases examined	No. of cases with adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)
Pilot	286	1,064	104	8.93
1st	730	4,907	492	10.03
2nd	812	5,827	518	8.89
3rd	754	5,850	544	9.30
Total	1,758	17,748	1,658	9.34

9.30% (544例/5,850例)であった。パイロット調査から第3回調査までの使用成績調査全体では、17,748例中1,658例に副作用が見られ、副作用発現率は9.34%であった。パイロット調査から第3回までの調査を通して、調査回ごとの副作用発現率に大きな差は見られなかった。

2. 患者背景因子別の症例分布と安全性

安全性評価対象症例とした17,748例を患者背景因子別に集計・解析した。Tables 4に因子別の症例分布、副作用発現症例数、副作用発現率(%), および単変量解析(ピアソン χ^2 検定)の結果を示す。

なお、各因子の選択については、承認時に検討されていない因子、および安全性に影響を与えると思われる因子を採用した。

登録された症例の分布を見てみると男女比は6:4であり、平均年齢は58.8歳で15歳以下が1,097例(うち、3歳以下594例)、81歳以上の高齢者が2,613例含まれており、開発時の試験ではあまり見られない小児、高齢者層が多く登録された。感染症の重症度は中等症以上が83.8%(14,872例/17,748例)と大半を占めており、病型は急性が78.6%(13,948例/17,748例)と多かった。使用実態下での調査であるため開発時と比較して、原疾患・合併症を有している患者が69.1%(12,265例/17,748例)と多くみられた。悪性腫瘍(4,166例/17,748例)などの重篤な基礎疾患を有している症例や、他剤併用例も56.3%(9,996例/17,748例)と多く登録された。最大1日投与量は、0.5gから1.0gが79.5%(14,108例/17,748例)であった。

3. 安全性解析結果

17,748例を安全性評価解析対象症例として、各因子と副作用発現との関連について解析を行った(Table 4, 5)。なお、最大1日投与量については結果と独立でないと考えられるため、他の因子とは別に検討した(Table 6)。また、カルベニン投与開始から副作用発現までの日数については、95%信頼区間により推定した(Table 8)。

各因子ごとに副作用発現率との関連を見るため、最初にカテゴリー間の発現率の一様性をピアソン χ^2 検定により検定した(Table 4)。なお、併用薬剤、基礎疾患・

合併症の内訳に対するP値は、個々の「無」群と「有」群の比較結果である。ピアソン χ^2 検定結果より関連の見られた因子($P < 0.20$)について、副作用発現の有無を目的変数、各因子を説明変数としたロジスティック回帰分析⁹⁾を行った。ここで、 $P < 0.05$ の因子を有意差が認められたものとし、その因子についてのオッズ比とその95%信頼区間を推定した(Table 5)。

解釈を容易にするために連続型因子(年齢、罹病期間、最大1日投与量)はカテゴリー化し、ロジスティック回帰分析⁹⁾を行う際に、副作用発現「有」あるいは「無」の症例数が5例未満のカテゴリーは併合した。二値カテゴリーで併合が不可能な場合には、その因子は説明変数としてモデルに含めなかった。なお、欠測値については、連続型因子の場合は平均値を代入し、その他の場合は不明あるいは最頻値を代入した(Table 5)。

Table 5にロジスティック回帰分析⁹⁾、オッズ比、オッズ比の95%信頼区間の値を示す。

男女間に有意差が見られ、副作用発現のオッズ比では男性を1とすると女性は0.78となり、女性の方が低かった。年齢別についても有意差が見られ、加齢にしたがってオッズ比が高くなる傾向が見られたが、81歳以上の高齢者群は小児群に次いでオッズ比が低かった。重症度にも有意差が見られ、重症化するにつれてオッズ比が高くなった。また併用薬剤、合併症にも有意差が見られた因子があり、併用薬剤では、抗生物質、化学療法剤、中枢神経用薬、消化器用薬、その他の薬品、また合併症では肝障害、血液障害において、「無」群に比べて「有」群のオッズ比が高かった。同様に、併用療法についても「無」群に比べて「有」群のオッズ比が高かった。薬物アレルギー、その他のアレルギーについても有意差が見られ、「無」群に比べて「有」群のオッズ比が高かった。疾患群の間にも有意差があり、重症な感染症ほどオッズ比が高い傾向が見られた(Table 5)。また、最大1日投与量に有意差が見られ、投与量が増加するにつれてオッズ比が高くなった(Table 6)。

Table 7には、副作用発現率(%)に有意差の生じた因子について多変量解析の結果を示す。なお、年齢、罹病期間、重症度、疾患群、最大1日投与量は、オッズ比とそのオッズ比の95%信頼区間により値の近い区分

Table 4-1. Incidence of adverse reactions according to patient profile

Item		No. of cases examined (%)	No. of cases with adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)	Statistical analysis
Sex	male	10,576 (59.6)	1,100	10.4	P<0.001
	female	7,172 (40.4)	558	7.8	
Age (years)	0-1	372 (2.1)	33	8.9	P=0.043
	2-3	222 (1.3)	11	5.0	
	4-15	503 (2.8)	43	8.5	
	16-20	359 (2.0)	27	7.5	
	21-30	1,144 (6.4)	82	7.2	
	31-40	1,036 (5.8)	108	10.4	
	41-50	1,479 (8.3)	129	8.7	
	51-60	2,311 (13.0)	244	10.6	
	61-70	3,706 (20.9)	351	9.5	
	71-80	3,990 (22.5)	406	10.2	
	81-unknown	2,613 (14.7) 13 (0.1)	223 1	8.5 7.7	
Hospitalization status	inpatient	16,515 (93.1)	1,606	9.7	P<0.001
	outpatient	949 (5.3)	36	3.8	
	inpatient and outpatient	283 (1.6)	16	5.7	
	unknown	1 (0.0)	0	0.0	
Period between onset of infection and start of Carbenin® administration	1-3	7,834 (44.1)	686	8.8	P<0.001
	4-7	4,099 (23.1)	434	10.6	
	8-	3,509 (19.8)	378	10.8	
	unknown	2,306 (13.0)	160	7.0	
Severity of infection	mild	2,831 (16.0)	205	7.2	P<0.001
	moderate	10,996 (62.0)	997	9.1	
	severe	3,876 (21.8)	451	11.6	
	unknown	45 (0.3)	5	11.1	
Type of infections disease	acute infection	13,948 (78.6)	1,335	9.6	P=0.032
	chronic infection	1,143 (6.4)	83	7.3	
	chronic exacerbation	2,576 (14.5)	234	9.1	
	unknown	81 (0.5)	6	7.4	
Disease groups	sepsis · infective endocarditis	1,532 (8.6)	154	10.1	P<0.001
	superficial pyogenic disease	309 (1.7)	20	6.5	
	surgical and orthopedic infection	1,122 (6.3)	68	6.1	
	respiratory system infection	8,005 (45.1)	894	11.2	
	urogenital infection	2,711 (15.3)	237	8.7	
	hepatic and bile duct infection	414 (2.3)	16	3.9	
	peritonitis · pelvic peritonitis · Douglas' abscess	816 (4.6)	55	6.7	
	gynecologic infection	378 (2.1)	26	6.9	
	meningitis	126 (0.7)	23	18.3	
	ophthalmologic infection	5 (0.0)	0	0.0	
	otorhinolaryngologic infection	445 (2.5)	10	2.2	
	dental and oral surgical infection	720 (4.1)	36	5.0	
	other infection	450 (2.5)	41	9.1	
	complex infection	715 (4.0)	78	10.9	

Table 4-2. Incidence of adverse reactions according to patient profile

Item		No. of cases examined (%)	No. of cases with adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)	Statistical analysis
Concomitant with drug	absent	7,752 (43.7)	468	6.0] P<0.001
	present	9,996 (56.3)	1,190	11.9	
	antibiotic	4,310 (23.1)	533	12.4	P<0.001
	chemotherapeutic agent (excluding antibiotic)	1,459 (7.8)	203	13.9	P<0.001
	carcinostatic substance agent	240 (1.3)	36	15.0	P=0.002
	central nervous system agent	2,046 (11.0)	251	12.3	P<0.001
	cardiovascular drug	1,966 (10.5)	255	13.0	P<0.001
	drug for respiratory system	2,056 (11.0)	261	12.7	P<0.001
	gastrointestinal drug	1,736 (9.3)	239	13.8	P<0.001
	drug for disturbed metabolism	257 (1.4)	37	14.4	P=0.005
others	4,589 (24.6)	582	12.7	P<0.001	
Concurrent treatment	absent	12,846 (72.4)	1,154	9.0] P=0.008
	present	4,902 (27.6)	504	10.3	
Underlying diseases	absent	5,483 (30.9)	395	7.2] P<0.001
	present	12,265 (69.1)	1,263	10.3	
	hepatic disease	1,434 (8.3)	184	12.8	P<0.001
	renal disease	1,058 (6.2)	103	9.7	P=0.650
	hemic disease	1,096 (6.4)	149	13.6	P<0.001
	cardiac disease	1,199 (7.0)	134	11.2	P=0.024
	brain organic disease	2,352 (13.7)	237	10.1	P=0.189
	malignant tumor	4,166 (24.2)	402	9.6	P=0.435
others	5,880 (34.2)	639	10.9	P=0.001	
Drug allergy	absent	17,268 (97.3)	1,576	9.1] P<0.001
	present	468 (2.6)	76	16.2	
	unknown	12 (0.1)	6	50.0	
Other allergy	absent	17,301 (97.5)	1,593	9.2] P<0.001
	present	435 (2.5)	60	13.8	
	unknown	12 (0.1)	5	41.7	
Maximum daily dose (g)	≤0.25	46 (0.3)	3	6.5] P<0.001
	0.25 < ≤0.5	1,129 (6.4)	68	6.0	
	0.5 < ≤1.0	14,108 (79.5)	1,290	9.1	
	1.0 < ≤1.5	473 (2.7)	53	11.2	
	1.5 < ≤2.0	1,934 (10.9)	239	12.4	
	2.1 <	58 (0.3)	5	8.6	
Total		17,748 (100)	1,658	9.3	

Table 5-1. Multivariate analysis according to patient profile

Item		Logistic regression analysis	Odds ratio	95% confidence interval	
Sex	male	P < 0.001	1.00		
	female		0.78	0.70-0.87	
Age (years)	0-15	P < 0.001	1.00		
	16-40		1.51	1.16-1.97	
	41-60 · unknown		1.63	1.26-2.10	
	61-80		1.41	1.11-1.80	
	81-		1.23	0.94-1.61	
Hospitalization status	inpatient · unknown	P < 0.001	1.00		
	outpatient		0.37	0.26-0.53	
	inpatient and outpatient		0.55	0.33-0.93	
Period between onset of infection and Carbemim administration (days)	1-3	P < 0.001	1.00		
	4-7		1.16	1.01-1.32	
	8		1.12	0.98-1.29	
	unknown		0.78	0.65-0.93	
Severity of infection	mild	P = 0.038	1.00		
	moderate · unknown		1.16	1.00-1.38	
	severe		1.26	1.05-1.52	
Type of infection disease	acute infection	P = 0.169			
	chronic infection				
	chronic exacerbation · unknown				
Disease groups	sepsis · infective endocarditis	P < 0.001	1.00	-	
	superficial pyogenic disease		0.79	0.47-1.31	
	surgical and orthopedic infection		0.60	0.58-1.10	
	respiratory system infection		1.46	1.19-1.79	
	urogenital infection		1.34	1.05-1.71	
	hepatic and bile duct infection		0.49	0.28-0.84	
	peritonitis · pelvic peritonitis · Douglas' abscess		0.90	0.64-1.26	
	gynecologic infection		1.18	0.75-1.86	
	meningitis		2.79	1.69-4.60	
	otorhinolaryngologic infection		0.35	0.18-0.66	
	dental and oral surgical infection		0.57	0.38-0.87	
	ophthalmologic infection · other infection		1.12	0.77-1.63	
	complex infection		1.28	0.95-1.74	
Concomitant with drug	antibiotic	absent	P < 0.001	1.00	
		present		1.43	1.27-1.62
	other antibacterial agent	absent	P = 0.004	1.00	
		present		1.29	1.09-1.53
	carcinostatic	absent	P = 0.108		
	present				
	central nervous system agent	absent	P < 0.001	1.00	
		present		1.38	1.18-1.61
	cardiovascular drug	absent	P = 0.414		
present					
drug for respiratory system	absent	P = 0.188			
	present				
gastrointestinal drug	absent	P = 0.002			
	present				
drug for disturbed metabolism	absent	P = 0.589			
	present				
others	absent	P < 0.001	1.00		
	present		1.40	1.25-1.58	

Table 5-2. Multivariate analysis according to patient profile

Item		Logistic regression analysis	Odds ratio	95% confidence interval
Concurrent treatment	absent	P=0.046	1.00	1.02 - 1.29
	present		1.14	
Underlying diseases	hepatic disease	P=0.003	1.00	-
	absent		1.30	1.09 - 1.54
	renal disease	-	-	-
	present	-	-	-
	hemic disease	P=0.016	1.00	-
	absent		1.28	1.04 - 1.56
	cardiac disease	P=0.454	-	-
	absent		-	-
brain organic disease	P=0.788	-	-	
absent		-	-	
malignant tumor	-	-	-	
absent		-	-	
others	P=0.082	-	-	
absent		-	-	
Drug allergy	absent・unknown	P<0.001	1.00	-
	present		1.63	1.26 - 2.12
Other allergy	absent・unknown	P=0.012	1.00	-
	present		1.49	1.12 - 1.99

Table 6. Multivariate analysis according to maximum daily dose

Item	Logistic regression analysis	Odds ratio	95% confidence interval	
Maximum daily dose (g)	≤0.5	P=0.036	1.00	
	0.5 < ≤1.0		1.13	0.86 - 1.48
	1.0 < ≤1.5		1.31	0.88 - 1.94
	1.5 <		1.39	1.02 - 1.88

を同一グループとし、併合した副作用発現率 (%) を示した。

Table 8 は、カルベニン投与開始から副作用発現までの日数区別の副作用発現症例数、発現率 (%) および 15% 信頼区間を示した。

なお、調査症例数はおのおの日数区分の始点からの累積症例数とした。すなわち、「4-6」の区分には、17,748 例から 3 日以内の投与の症例を除いた 16,427 例であることを示す。

カルベニン使用期間と副作用発現までの日数の関係は、長期にわたって投与されたにもかかわらず、副作用が早期に発現することもあり、単純に区分内で比較することができない。したがって、ハザードを一定にした日数区分を設定し、その区分ごとの副作用発現率 (%) の値を推定した。

95% 信頼区間により推定した結果、カルベニン投与期間が 1~3 日に比して、4 日以上症例は有意に副作用を発現していた。また、4~15 日の各区分間では、副

作用の発現に差は見られなかった。16 日以降は、1~15 日の各区分とハザード比が異なるため検討を行っていない。

4. 副作用・感染症発現状況

Table 9 に承認時⁴⁾と本使用成績調査の副作用 (臨床検査値異常を含む) の種類、発現例数および発現率 (%) を示した。なお、副作用の種類は「医薬品副作用用語集⁶⁾」をもとに担当医が用いた名称にもっとも近い用語で集計した。さらに器官別大分類にも集計を行った。

本使用成績調査の副作用発現率は、9.34% (1,658 例/17,748 例) であり、承認時⁴⁾の副作用発現率 16.97% (443 例/2,611 例) と比較して、上昇傾向は見られなかった。

副作用の種類は、承認時と同様に S-GOT 上昇 2.55% (453 例/17,748 例)、S-GPT 上昇 2.77% (491 例/17,748 例) などの肝・胆道系障害 5.48% (973 例/17,748 例) が高い副作用発現率 (%) を示した。また、構成比も承認時と比較して、大きな変動はなかった。

Table 7. Result of multivariate analysis with safety

Items	Category	
Sex	(female) 7.8% < (male) 10.4%	
Age (years)	~15 < 81~ < 16~40 < 41~80 7.9% 8.5% 8.6% 9.8%	
Hospitalization status	outpatient < inpatient and outpatient < inpatient 3.8% 5.7% 9.7%	
Period between onset of infection and Carbenin® administration	(~3 days) 8.8% < (4 days~) 10.7%	
Severity of infection	(Mild) 7.2% < (Moderate · Severe) 9.7%	
Disease groups	(hepatic and bile duct infection, otorhinolaryngologic infection, dental and oral surgical infection) 3.9% ^ (superficial pyogenic disease, surgical and orthopedic infection, peritonitis · pelvic peritonitis · douglas' abscess) 6.4% ^ (sepsis · infective endocarditis, gynecologic infection, other infection · ophthalmologic infection, complex infection) 9.7% ^ (respiratory system infection, urogenital infection) 10.6% ^ (meningitis) 18.3%	
Concomitant with drug	antibiotic	(absent) 8.4% < (present) 12.4%
	chemotherapeutic agent (excluding antibiotic)	(absent) 8.9% < (present) 13.9%
	central nervous system agent	(absent) 9.0% < (present) 12.3%
	gastrointestinal drug	(absent) 8.9% < (present) 13.8%
	others	(absent) 8.2% < (present) 12.7%
Concurrent treatment	(absent) 9.0% < (present) 10.3%	
Hepatic disease	(absent) 9.0% < (present) 12.8%	
Hemic disease	(absent) 9.1% < (present) 13.6%	
Drug allergy	(absent) 9.1% < (present) 16.2%	
Other allergy	(absent) 9.2% < (present) 13.8%	
Maximum daily dose	(~1.0 g) 8.9% < (1.1~1.5 g) 11.2% < (1.6 g~) 12.3%	

Table 8. Incidence of adverse reactions according to patient profile and 95% confidence interval

Item	No. of cases examined (%)	No. of cases with adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)	95% confidence interval	
Period between strat of Carbenin® administration and appearance of adverse reactions (days)	1-3	17,748 (100)	286	1.6	1.4-1.8
	4-6	16,427 (92.6)	522	3.2	2.9-3.4
	7-9	11,100 (62.5)	417	3.8	3.4-4.1
	10-12	5,604 (31.6)	170	3.0	2.6-3.5
	13-15	3,352 (18.9)	112	3.3	2.7-3.9
	16-	1,983 (11.2)	151	7.6	6.4-8.8
Total	17,748 (100)	1,658	9.3		

Table 9-1. List of adverse reactions

	Sum at the approval	Sum at the surveillance study	Total
No. of medical institutions	535	1,758	2,293
No. of cases examined	2,611	17,748	20,359
No. of patients with adverse reactions	443	1,658	2,101
No. of adverse reactions	739	2,658	3,397
Incidence rate of patients with adverse reactions	16.97%	9.34%	10.32%

Kind of adverse reaction	Sum at the approval	Sum at the surveillance study	Total
	cases (%)	cases (%)	cases (%)
Skin and appendages disorders	25 (0.96)	127 (0.72)	152 (0.75)
Eruption rash	19 (0.73)	89 (0.50)	108 (0.53)
Eczema	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Papule	-	4 (0.02)	4 (0.02)
Toxicoderma	-	3 (0.02)	3 (0.02)
Drug eruption	-	8 (0.05)	8 (0.04)
Itching	4 (0.15)	9 (0.05)	13 (0.06)
Urticaria	2 (0.08)	7 (0.04)	9 (0.04)
Rash like urticaria	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Erythema	1 (0.04)	9 (0.05)	10 (0.05)
Rash erythema	-	2 (0.02)	2 (0.01)
Wheals	-	3 (0.02)	3 (0.02)
Musculo-skeletal system disorders	2 (0.08)	0 (0.00)	2 (0.01)
Arthralgia	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Lumbago	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Central and peripheral nervous system disorders	3 (0.11)	9 (0.05)	12 (0.06)
Headache	2 (0.08)	2 (0.01)	4 (0.02)
Dullness of headache	2 (0.08)	-	2 (0.01)
Convulsions	-	6 (0.03)	6 (0.03)
Consciousness disturbed	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Fevered extremities	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Autonomic nervous system disorders	2 (0.08)	5 (0.03)	7 (0.03)
Redness	2 (0.08)	5 (0.03)	7 (0.03)
Special senses other, disorders	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
Taste bitter	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Hyperopia	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Taste abnormality	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Psychiatric disorders	1 (0.04)	0 (0.00)	1 (0.01)
Insomnia	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Gastrointestinal system disorders	42 (1.61)	86 (0.48)	128 (0.63)
Diarrhea	22 (0.84)	41 (0.23)	63 (0.31)
Loose stool	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
Tarry stool	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Watery stool	-	4 (0.02)	4 (0.02)
Pseudomembranous colitis	-	4 (0.02)	4 (0.02)

Table 9-2. List of adverse reactions

Kind of adverse reaction	Sum at the approval	Sum at the surveillance study	Total
	cases (%)	cases (%)	cases (%)
Melena	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Nausea	11 (0.42)	18 (0.11)	29 (0.15)
Vomiting	10 (0.38)	6 (0.03)	16 (0.08)
Vomiturition	-	5 (0.03)	5 (0.03)
Stomach discomfort	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Abdominal pain	-	4 (0.02)	4 (0.02)
Anorexia	3 (0.11)	5 (0.03)	8 (0.04)
Mouth dryness	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Esophagitis	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Stomatitis	1 (0.04)	7 (0.04)	8 (0.04)
Glossitis	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Hiccup	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Abdominal discomfort	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Hepatic and biliary system disorders	207 (7.93)	973 (5.48)	1,180 (5.80)
Hepatopathy	-	35 (0.20)	35 (0.17)
Hepatic function abnormal	-	241 (1.36)	241 (1.18)
Hepatic function aggravated	-	7 (0.04)	7 (0.03)
Hepatitis	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Jaundice	2 (0.08)	4 (0.02)	6 (0.03)
S-GOT increased	145 (5.55)	453 (2.55)	598 (2.94)
S-GPT increased	154 (5.90)	491 (2.77)	645 (3.17)
γ-GPT increased	28 (1.07)	140 (0.79)	168 (0.83)
LAP increased	12 (0.46)	26 (0.15)	38 (0.19)
Serum transaminase increased	-	16 (0.09)	16 (0.08)
Hepatic enzymes increased	-	5 (0.03)	5 (0.02)
Total bilirubin increased	7 (0.27)	33 (0.19)	40 (0.20)
Direct bilirubin increased	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
Direct bilirubin decreased	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Urobilinuria	4 (0.15)	4 (0.02)	8 (0.04)
Bilirubinuria	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Metabolic and nutritional disorders	64 (2.45)	279 (1.57)	343 (1.69)
ALP increased	35 (1.34)	160 (0.90)	195 (0.96)
LDH increased	25 (0.96)	139 (0.78)	164 (0.81)
Serum chloride decreased	2 (0.08)	-	2 (0.01)
Serum potassium increased	6 (0.23)	1 (0.01)	7 (0.03)
Serum potassium decreased	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Serum sodium decreased	4 (0.15)	2 (0.01)	6 (0.03)
Amylase increased	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
Electrolyte abnormality	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Gout aggravated	-	1 (0.01)	1 (0.01)
CPK increased	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Cardiovascular disorders, general	1 (0.04)	3 (0.02)	4 (0.02)
Shock	1 (0.04)	-	1 (0.01)

Table 9-3. List of adverse reactions

Kind of adverse reaction	Sum at the approval	Sum at the surveillance study	Total
	cases (%)	cases (%)	cases (%)
Shock like syndrome	-	1 (0.01)	1 (0.01)
CRP increased	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Cardiac rate and rhythm disorders	1 (0.04)	0	1 (0.01)
Heart pounding	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Respiratory system disorders	0	7 (0.04)	7 (0.03)
Pulmonary infiltration		2 (0.01)	2 (0.01)
Dyspnea	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Nasal obstruction	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Chest x-ray abnormal	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Pulmonary interstitial shadow	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Interstitial pneumonia	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Red blood cell disorders	10 (0.38)	96 (0.54)	106 (0.52)
Anemia	-	51 (0.29)	51 (0.25)
RBC decreased	8 (0.31)	27 (0.15)	35 (0.17)
Hemoglobin decreased	8 (0.31)	32 (0.18)	40 (0.20)
Hematocrit value decreased	7 (0.27)	16 (0.09)	23 (0.11)
Pancytopenia	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Autoimmune hemolytic anemia	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Direct Coombs test positive	1 (0.04)	-	1 (0.01)
White blood cell and RES disorders	100 (3.83)	214 (1.21)	314 (1.54)
Leucopenia	9 (0.37)	53 (0.30)	62 (0.31)
Leucocytosis	-	10 (0.06)	10 (0.05)
Basophilia	6 (0.23)	6 (0.03)	12 (0.06)
Eosinophilia	82 (3.14)	133 (0.75)	215 (1.06)
Neutrophilia	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.02)
Neutropenia	2 (0.08)	5 (0.03)	7 (0.03)
Lymphocytosis	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
Lymphopenia	3 (0.11)	3 (0.02)	6 (0.03)
Monocytosis	2 (0.08)	7 (0.04)	9 (0.04)
Monocytopenia	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
Myelocytosis	1 (0.04)	-	1 (0.01)
WBC classification abnormal	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Agranulocytosis	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Granulocytopenia	-	3 (0.02)	3 (0.02)
Platelet, bleeding and clotting disorders	42 (1.61)	92 (0.52)	134 (0.66)
Thrombocytosis	33 (1.26)	56 (0.32)	89 (0.44)
Thrombocytopenia	7 (0.27)	35 (0.20)	42 (0.21)
Prothrombin increased	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Prothrombin decreased	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Prothrombin time prolongation	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Uropeietic system disorders	25 (0.96)	123 (0.69)	148 (0.73)
Acute renal failure	-	3 (0.02)	3 (0.02)
Renal failure aggravated	-	1 (0.01)	1 (0.01)

Table 9-4. List of adverse reactions

Kind of adverse reaction	Sum at the approval	Sum at the surveillance study	Total
	cases (%)	cases (%)	cases (%)
Nephropathy	-	4 (0.02)	4 (0.02)
Renal function abnormal	-	15 (0.08)	15 (0.07)
BUN increased	9 (0.34)	64 (0.36)	73 (0.36)
BUN decreased	2 (0.08)	-	2 (0.01)
NAG increased	8 (0.31)	-	8 (0.04)
Creatinine blood increased	5 (0.19)	38 (0.21)	43 (0.21)
Creatinine blood decreased	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Creatinine clearance decreased	4 (0.15)	-	4 (0.02)
β_2 -microglobulin increased	4 (0.15)	-	4 (0.02)
Albuminuria	1 (0.04)	9 (0.05)	10 (0.05)
Urinary sediment (RBC)	3 (0.11)	-	3 (0.02)
Urinary sediment (WBC)	1 (0.01)	-	1 (0.01)
Urinary test abnormal	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Hematuria microscopic	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Cylindruria	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Irritable bladder	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Pollakiuria	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Oliguria	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Body as a whole-general disorders	9 (0.34)	32 (0.18)	41 (0.20)
Hydrosarca	1 (0.04)	1 (0.01)	1 (0.01)
Edema of face	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Swelling of face	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Swelling of limb	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Fever	7 (0.27)	18 (0.10)	25 (0.12)
Burning fever	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Chest pain	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Feeling bad	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Drug concentration decreased	-	3 (0.02)	3 (0.02)
Fatigability generalized	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Feeling of pressure chest	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Facial flush	-	2 (0.01)	2 (0.01)
Resistance mechanism disorders	1 (0.04)	3 (0.02)	4 (0.02)
Candida stomatitis	-	1 (0.01)	1 (0.01)
Pharyngeal discomfort	1 (0.04)	-	1 (0.01)
Microbial substitution	-	2 (0.01)	2 (0.01)

III. 考 察

注射用抗生物質としては初めて、改訂 GPMSP のもと、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン²⁾」に則り、連続調査方式による使用実態下での調査を実施した。しかし、担当した MR も調査を依頼された担当医も初めての調査方法であり、当初は混乱も見られたが、バイアスをかけないための、すなわち症例を選択し

ないための調査であることが徐々に理解され、調査の回数を重ねるごとに精度の高いものになったと思われた。

本使用成績調査では、カルベニンの 40 種の適応症を感染症の種類により、呼吸器感染症、一般感染症、尿路感染症、皮膚科感染症、口腔外科感染症と大きく 5 つに分類し、5 種の調査票を作成した。これは、1 種類の調査票で調査を実施した場合、感染症ごとの収集症例数に大きな偏りが見られることを予想したためである。そ

の結果、ほぼすべての適応症において、解析可能な症例数を収集することができた。

通常、市販後の使用成績調査は使用実態下で実施するため、安全性に影響を与えやすい症例に使用されることが多く、市販後の方が副作用発現率が高くなると考えられる。しかし、本使用成績調査の副作用発現率は、パイロット調査を含めた4回の調査で8.93% (104例/1,064例)、10.03% (492例/4,907例)、8.89% (518例/5,827例)、9.30% (544例/5,850例)、全体を通して9.34% (1,658例/17,748例)であり、承認時の副作用発現率16.97% (443例/2,611例)と比較すると低い値である。これは元来、感染症自体が様々な疾患により抵抗力が低下した患者や、高齢者、新生児などのハイリスクの患者に多く成立する疾患であるうえに、カルバペネム系製剤は特に、ハイリスクかつ重症感染症の症例ほど多く使用される傾向にあるため、異常所見が発現した場合でも副作用と認識されない症例が多いことが理由と考えられる。

本使用成績調査にて発現した主な副作用は、安全性評価対象症例17,748例中、S-GPT上昇491例(2.77%)、S-GOT上昇453例(2.55%)、肝機能異常241例(1.36%)、ALP上昇160例(0.90%)、 γ -GTP上昇140例(0.79%)、LDH上昇139例(0.78%)であった。器官別大分類では肝・胆管系障害973例(5.48%)、代謝・栄養障害279例(1.57%)が高い副作用発現率であった。これは、承認時⁴⁾に見られた副作用とほぼ同様であり、構成比に大きな変動は見られなかった。

安全性評価対象17,748例のうち、バルプロ酸ナトリウムとの併用例で3例にてんかん発作の再発が見られた。本相互作用は、承認時までの試験では見いだすことができず、市販後調査にて初めて見いだした(Table 9)。

これは本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が減少したためと考えられている⁷⁾。

また、各因子別の安全性の解析結果(Table 7)は、有意差のあったもののみ記載したが、最大1日投与量の増加、感染症の重症化等に従い、有意差をもって副作用発現率(%)が上昇するというおおむね理論どおりの結果であった。

また、男女間の副作用発現率(%)に有意差が生じたため、その理由を解明すべく、種々の検討を行ったが明確な理由を見つけることができなかった。

Table 8において、95%信頼区間により推定した結果、カルベニン投与期間が4日以上以上の症例が、1~3日投与と比較して有意に副作用を発現していた。これは、

4日目以降に発現した副作用症例では、カルベニンの主な副作用である肝・胆管系障害が多かったためと考えられる。

今回の使用成績調査を通して、高齢かつ重篤な基礎疾患を有する症例に発現した臨床検査値異常のとらえ方に担当医間で差があったように思われた。

たとえば、本剤投与後に発現した臨床検査値異常を含めた異常所見は、すべて、調査票の副作用欄に記入して載くよう明記したため、発現した臨床検査値異常を、すべて記入し、本剤との因果関係が否定できないため、「関連あるかも知れない」または「関連不明」と記入された担当医もいた反面、少しぐらいの検査値の変動は患者の状態からあって当然と判断し、副作用欄に記入しなかったり、記入しても本剤との因果関係を「関連なし」とした担当医も多かったと思われた。

また、調査票の臨床検査値の欄に、本剤投与後に新たに発現した異常値や、大きく増悪した異常値が記載され、副作用欄に記載のない症例についてはできる限り再調査で担当医に再度の判断を依頼したが、たとえば「貧血」に関する項目では、“原疾患・合併症の悪化に伴う栄養状態の悪化”、“輸液による脱水症状の改善による”などの回答も多く見られた。

謝 辞

最後に本剤の使用成績調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいた多数の先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, et al.: Synthesis and in vitro activity of a new carbapenem, RS-533. *J Antibiotics* 36 (8): 1034~1039, 1983
- 2) Neu H C, Chin N, Saha G, et al.: In vitro activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 828~834, 1986
- 3) 厚生省薬務局安全課監修: 改定 GPMSP ハンドブック。ミクス, 1993
- 4) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 5) Hosmer D.W, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. Wiley, New York, 1989
- 6) 厚生省薬務局安全課監修: 医薬品副作用用語集。業業時報社, 1996
- 7) 山村直敏, 井村 薫, 長沼英夫: イヌにおける valproic acid と panipenem の相互作用。日化療会誌 46: 81~86, 1998

Discussion on the safety of panipenem/betamipron according to postmarketing surveillance

—From the 6 th(4 th Annual)Periodical Report on Safety—

Medical Information Department I and II, Sankyo Co., Ltd.

We conducted a drug use evaluation study on Carbenin[®] according to the "Guidelines on the Testing Methods for Evaluating the Use of New Drug Products, etc. in Applying for Drug Reexamination", based on the Revised GPMSP issued April 1994. Our study was conducted using the repeated testing method under actual treatment conditions. This drug use evaluation was made over a period of about 3 years lasting until March 1997, including the pilot study that started in February 1994. Among the 17,872 cases reports collected, we examined the 17,748 cases eligible for safety analysis, excluding the 124 cases disqualified due to reasons such as their being recorded outside the designated time period. The resulting ADR (including abnormal laboratory values) incidence was 9.34% (1,658 out of 17,748 cases), showing no elevation tendency compared to the 16.97% (443 out of 2,611 cases) at the time of approval. Also, no significant deviation was noted in the schematic proportions. Though both safety and efficacy were examined in our study, we are reporting only the test results on safety because this drug is presently under reexamination (October 1, 1993–September 30, 1999).