

【市販後調査】

Cefoselis の中枢神経症状発現のリスクファクターに関する知見

小原 要¹⁾・松本 悟²⁾・渡辺 二郎²⁾・樋口 貞夫²⁾¹⁾藤沢薬品工業株式会社研究本部*²⁾同 開発本部

(平成 11 年 10 月 27 日受付・平成 12 年 2 月 25 日受理)

注射用第 3 世代セフェム剤が有する抗菌活性に加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) にも抗菌活性を高めた新規セフェム系注射剤の cefoselis (CFSL, 販売名: ウィンセフ[®]) は、易感染性または難治性の要因を有する患者にも有用な薬剤として 1998 年 9 月に発売された。しかし、発売直後の 4 か月間に本剤が使用された患者約 4 万人 (販売量より推定) のうち 64 例に痙攣、意識障害などの中枢神経症状が発現した。これらの中枢神経症状は本剤の承認時までに得られた非臨床試験および臨床試験の成績からは予測し得なかったものであるが、これらの患者背景をみると、透析患者をはじめとする高度腎障害患者および高齢者 (特に、75 歳以上の後期高齢者) など腎機能低下を伴う患者に集中して発現していた。また、中枢神経症状を発現した症例のなかには腎機能が正常なものも少数みられたが、これらの患者は脳梗塞、脳出血、脳腫瘍、痙攣および髄膜炎などの中枢神経障害の既往または痙攣の素因を有していた。ウィンセフの通常用法・用量は 1 回 0.5~1 g, 1 日 2 回点滴静注であるが、中枢神経症状が報告された患者での 1 日投与量は、透析患者では 1 回 1 g, 1 日 1 回, その他の患者では 1 回 1 g, 1 日 2 回が大半を占めた。また、症状発現時期は、投与開始後 4~5 日目をもっとも多く、ほとんどが 1 週間以内に発現している。本剤は多くの既存セフェム剤と同様、腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者に本剤を投与すると腎機能の障害の程度に応じて血中濃度半減期が延長することが知られている。今回の副作用発現例では、ほとんどが腎機能低下を示す患者であったことから、本剤の連続投与により高い血中濃度が持続し、この結果、薬物が血液脳関門 blood brain barrier (BBB) あるいは血液髄液関門 blood liquor barrier (BLB) などを通過して、脳内に移行することで中枢神経症状を発現した可能性が高いと推察される。なお、脳内における作用機作としては、 γ -aminobutyric acid (GABA) 受容体あるいは N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の関与をうかがわせる報告もあるが詳細は不明である。本剤の適正使用をより推進するためには、中枢神経症状発現のリスクファクターを明らかにすることが求められるが、それには薬物の脳内移行性および作用機作の解明が必要と思われる。

Key words: cefoselis, 中枢神経症状, 腎機能障害

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の最初の報告 (英国) は、メチシリンが開発された翌年の 1961 年に遡る。

本邦でこの MRSA が注目されるようになったのは、1980 年代前半であり、このころから注射用第 3 世代セフェム剤の繁用を一因とする MRSA の全国的な院内定着化が進み、易感染性または難治性の要因を有する患者の MRSA による死亡あるいは重篤症状の発現が大きな社会問題にまで発展した。MRSA の多剤および高度耐性化が進むなか、1980 年代後半になって MRSA 感染予防対策の一環として、病院環境の監視、院内感染対策委員会の充実、消毒の勧告、手洗いの励行および抗生物質の適正使用など各種対策が全国的に講じられるようになった。

このような時代的背景を受けて、1991 年に注射用セフェム系抗生物質である cefoselis (CFSL, 販売名: ウィンセフ[®]) の臨床試験を開始した。

ウィンセフは、注射用第 3 世代セフェム剤である ceftizoxime (CZX, 販売名: エボセリン[®]) の 3 位側鎖をピラゾリウムヒドロキシドの環状 4 級塩に置換した新規化合物であり (Fig. 1), 溶解補助剤として L-アルギニンが添加されている。ブドウ球菌属を含むグラム陽性菌からシュードモナス属を含むグラム陰性菌までの広範な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。特に、本剤は MRSA が特徴的に有するペニシリン結合蛋白 PBP 2' に対して親和性を示し、*in vitro* および *in vivo* 試験では MRSA に対して既存セフェム剤よりも強い抗菌力を示し、MRSA の出現および高度耐性化を起こしにくいことを確認していることから¹⁾、この MRSA に対するメリットを本剤の開発コンセプトとした。

1994 年まで実施した臨床試験では、内科、泌尿器科、外科、整形外科、産婦人科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科および歯科・口腔外科など広範囲の領域で有効性および安全性を評

価した。各科領域とも高い有効率を示し、総症例 861 例における有効率は 89.7% であった²⁾。開発コンセプトとして掲げた MRSA に対するメリットを検証するため、各科領域での臨床試験では本剤投与後の MRSA 出現頻度を調査し、0.4% (3/676 例) の頻度を確認した。しかし、各種既存セフェム剤投与後の MRSA 出現頻度に関する調査報告は少なく比較し得る成績に乏しいことから、本剤の非臨床試験から期待された MRSA に対するメリットを臨床的に検証することは事実上困難との結論に至った。

一方、安全性が評価された総症例 1,172 例のうち副作用症状は 22 例 (1.9%) に 30 件報告され、また臨床検査値では、GOT 上昇、GPT 上昇などがみられたが²⁾、これらの副作用症状および検査値異常は、同種同効薬でもみられるものであり、その発現頻度においても大差はなかった。なお、第 I 相試験の急速静注時 (0.5 g/5 分) にアナフィラキシー様ショックが 1 件みられたことから、これ以降、本剤を点滴用薬として開発した。

ウィンセフの製造承認は 1998 年 6 月に得られた。承認に際しては、ショック発現を防止するための点滴時間の遵守を含め、本剤の適正使用について臨床現場に情報提供すること、発売後 1 年間にわたるショック発現頻度の特別調査および市販後使用成績調査 (3 年間) が承認条件とされた。

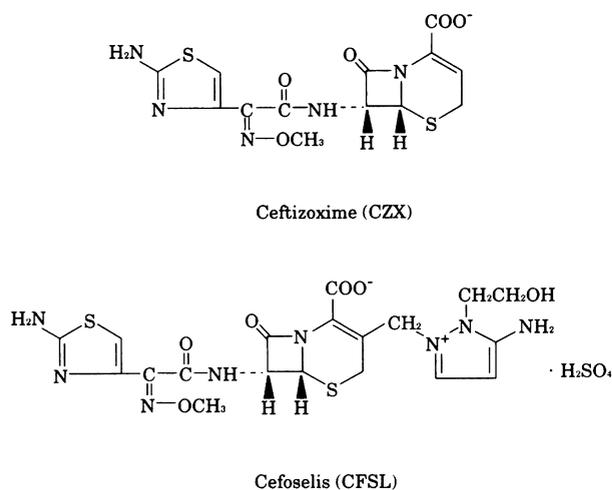


Fig. 1. Chemical structures.

1998 年 9 月にウィンセフを発売したが、発売直後より易感染性または難治性の要因を有する患者らの治療薬として本剤への期待感が高く、腎不全患者、担癌患者、糖尿病患者あるいは超高齢者など宿主の防御機能の低下をもたらす要因のある患者にも急速に使用された。この結果、透析患者をはじめとする腎機能障害患者を中心に痙攣または意識障害などの中枢神経症状の発現が報告されはじめ、これらの症状発現は 1998 年 11 月後半から 12 月前半にピークを迎えるに至った。この間、副作用発現例の患者背景および副作用発現状況の詳細調査を実施し、収集した情報の分析にもとづき、12 月上旬には添付文書の改訂を行った。さらに、12 月中旬には緊急安全性情報を各医療機関に配布して、適正使用の徹底を図った。この結果、より慎重な投与が行われるようになり、12 月中旬以降発現例数は減少した。

以上、本剤の開発から市販後の中枢神経症状発現に対する緊急対応までの経緯を述べた。本稿では、中枢神経症状を発現した患者背景ならびに治療内容の分析結果、さらに非臨床試験成績から推定される中枢神経症状の発現メカニズムならびにそのリスクファクターについて考察する。

I. 医薬品製造承認時の非臨床試験および臨床試験の成績

市販後の中枢神経症状の発現状況にふれる前に、本剤の非臨床および臨床試験においてこのような副作用の発現を予測させるデータが得られていたのか否かを以下に示した。

1. 非臨床試験成績

承認時まで得られた非臨床試験成績のうち、以下に示した一般薬理試験、毒性試験および痙攣誘発作用と GABA 受容体結合におよぼす影響を報告した論文³⁾において痙攣に関連する所見がみられている。一般薬理試験ではマウス痙攣誘発試験、ウサギ自発脳波試験およびイヌ呼吸・循環器系試験でそれぞれ痙攣が発現している。ただし、その発現用量はいずれの場合も 1,000 mg/kg の高用量であった (Table 1)⁴⁾。一方、既存注射用セフェム剤についてみると、実験動物で痙攣を発現させる用量は、cefazolin (CEZ) 400 mg/kg⁵⁾ または 600 mg/kg⁶⁾、cefsulodin (CFS) 400 mg/kg⁷⁾、cefmefazole (CMZ) 800 mg/kg⁸⁾ と報告されていた。このことから、本剤の痙攣

Table 1. Observation of convulsions in general pharmacology study

| Test item | Animal | Dose (mg/kg, i. v.) | Summary of result |
|--|--------|---------------------|--|
| Induction of convulsion | mouse | 1,000 | Increase of incidence of tonic convulsion induced by pentetrazol |
| Spontaneous EEG (electroencephalogram) | rabbit | 320 | Increase of power in spectral analysis in EEG |
| | | 1,000 | Appearance of high-amplitude fast wave in EEG and convulsion in behavior |
| Respiratory and cardiovascular system | dog | 1,000 | Convulsion in 1 of 3 animals |

誘発作用については否定できないが、その発現用量は上記3剤よりも高く、臨床上特に問題になるとは考えられなかった。

これとは別に、安全性評価の一環として、利尿薬 (furosemide) 誘発の腎障害ラットにおいて本剤が腎障害を増悪するか否かを検討しているが、本剤 1,600 mg/kg は furosemide と併用投与しても痙攣を発現しなかった (Table 2)⁴⁾。この成績は、furosemide による腎障害においても本剤の投与による痙攣誘発が増強されないことをうかがわせる。ちなみに、本試験では furosemide による腎障害を本剤が増悪させないとの結果も得ている⁴⁾。

痙攣に関与する化学伝達物質の受容体に対する作用については、receptor binding assay 法により検討した。この結果、本剤 1 g をヒトに単回投与した時の最高血中濃度の約 10 倍に相当する 1 mM (620 μ g/mL) は、NMDA 受容体および GABA 取り込みの受容体とこれらリガンドとの結合を阻害したのに対し、GABA 受容体に対しては阻害作用を示さないことを確認している⁴⁾。これとは別に堀らは、本剤をラット脳室内に投与すると痙攣が誘発され、これには GABA 受容体が介している可能性があることを報告している (Table 3)³⁾。

以上の成績は、NMDA 受容体あるいは GABA 受容体が本剤の痙攣誘発に関与していることをうかがわせるものであるが、それらの作用強度については CEZ と大差なかった。

一方、GABA 受容体阻害を示す抗菌薬のうち、ニューキノロン系抗菌薬は非ステロイド系抗炎症薬

(NSAIDs) との併用で、その阻害作用が増強され痙攣を誘発するとされている。そこで、NSAID と併用投与した時の本剤の痙攣誘発作用を検討した。この結果、本剤 1,000 mg/kg を fenbufen 100 mg/kg と併用投与した場合でも痙攣は発現しなかった⁴⁾。したがって、本剤にはニューキノロン系抗菌薬と NSAIDs との併用時にみられるような薬物相互作用はないものと推察された。ちなみに、陽性対照としたニューキノロン系抗菌薬 enoxacin (ENX) 100 mg/kg は fenbufen との併用投与で痙攣を誘発した⁴⁾。

本剤の各種類縁物質および主要代謝物についても、痙攣誘発作用を検討した(マウスを用いた急性毒性試験)。このうち、合成工程での副成物が 500 mg/kg で唯一間代性痙攣を誘発した⁴⁾。ただし、この副成物の本剤への混入率は 0.05% 未満と低く、臨床的に特に問題はないと考えられた。なお、主要代謝物では 2,000 mg/kg の高用量でも痙攣を誘発しなかった (Table 2)⁴⁾。

以上のとおり、本剤は大量投与したとき痙攣を誘発するが、その作用は現在臨床現場で繁用されている CEZ と比較しても強いものではなく、また CEZ をはじめとする既存のセフェム剤では標準用量の範囲内で痙攣が臨床的に高頻度に見られることはなかった。このような背景から、本剤の場合も臨床での痙攣誘発を懸念することはなかった。

2. 臨床試験成績

本剤の治験は、内科・泌尿器科をはじめとする幅広い診療科において 1991 年 7 月より 1994 年 10 月にかけて実施し、総症例 1,172 例においてその有効性、安全性

Table 2. Observation of convulsions in toxicity study

| Test item (animal) | Dose (mg/kg, i. v.) | Summary of result |
|--|----------------------------|------------------------|
| 2-week study of kidney toxicity (Rat, N=5) | 1,600 (CFSL) | convulsion in 1 animal |
| | 1,600 (CFSL) + Furosemide | no effect |
| Single-dose study of related compounds toxicity (Mouse) | 2,000 (CFSL) | no effect |
| | 2,000 (Metabolites M 1) | no effect |
| | 2,000 (Metabolites M 2) | no effect |
| | 500 (Related compound VI) | clonic convulsion |
| | 1,000 (Related compound X) | clonic convulsion |

Related compound VI: by-product materials; Related compound X: by-product materials and degradatives
CFSL: cefoselis

Table 3. Observation of convulsions *in vivo* study and inhibition of GABA receptor binding *in vitro* study

| Test item | Summary of result |
|---|------------------------------|
| Observation of convulsion (Rat, i. c. v.) [ED ₅₀ value] | CFSL : 16 nmol |
| | CEZ : 12 nmol, CER : 50 nmol |
| Inhibition of GABA receptor binding [IC ₅₀ value] | CFSL : 2.7 mM |
| | CEZ : 1.4 mM, CER : 3.7 mM |

CFSL: cefoselis, CEZ: cefazolin, CER: cephaloridine

を検討した。対象患者の内訳は男性 747 例、女性 425 例であった。

総症例 1,172 例のうち 22 例 (1.87%) に 30 件の副作用が認められたが、その内訳は主として発疹、発熱、そう痒感など過敏症症状 (17 件) であり、今回問題となった痙攣、意識障害などの中枢神経症状は認めなかった (Table 4)²⁾。年齢別発現頻度をみると、65 歳未満の非高齢者では 692 例中 17 例 (2.46%)、25 件に対し、65 歳以上の高齢者では 480 例中 5 例 (1.04%)、5 件、このうち 75 歳以上では 219 例中 2 例 (0.91%)、2 件であり、副作用の発現頻度が高齢者で高くなることはなかった。

また、臨床検査値異常変動は本剤投与前後で検査が実施された 1,111 例中 127 例 (11.43%) に 202 件認められ、内容としては GOT 上昇、GPT 上昇など肝機能検査値の変動が主たるものであった (Table 5)²⁾。これらの成績についても、非高齢者と高齢者の間で特に差はなかった。

対象患者の腎機能については、Ccr が治験実施時に測定された症例が少ないため正確な評価は困難であるが、治験薬投与開始時に S-Cr 値が測定された 1,093 例のうち、S-Cr が 1.2 mg/dL 以上 1.6 mg/dL 未満の患者が 87 例、1.6 mg/dL 以上の患者が 40 例であったことから、治験には腎機能が低下した患者も組み入れられていたと考えられる。

一方、健常成人に本剤 1 回 1 g を 1 時間かけて点滴静注した時の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血中濃度の半減期 ($t_{1/2\beta}$) は約 2.3 時間、投与開始から 24

時間までの尿中排泄率は約 95% であった (Fig. 2)⁹⁾。これらのパラメータ値を注射用第 3 世代セフェム剤である ceftazidime (CAZ)⁹⁾ と比較すると C_{max} および尿中排泄率はほぼ同等であったが、 $t_{1/2\beta}$ については CAZ の 1.6 時間よりやや長かった。

また、総症例 12 例の腎機能障害患者での体内動態を Ccr を指標として、軽度、中等度および高度の腎機能障害患者ならびに透析患者に分類し、分析したところ、腎機能の低下が進んだ患者ほど $t_{1/2\beta}$ の延長と AUC の増大がみられ、さらに尿中排泄率は低下していた (Fig. 3)¹⁰⁾。

このように、単回投与による体内動態からは、腎機能障害患者での $t_{1/2\beta}$ の延長や連続投与による血中濃度の増加が予測されるが、このような体内動態は本剤に限ったものではなく、腎排泄型のセフェム剤に一般的に認められるものである。また、既存セフェム剤では、 $t_{1/2\beta}$ の延長が中枢神経症状の発現を促すと報告はなく、通常これらの薬剤では腎機能障害の程度に応じた用法・用量を設定することで安全性上特に問題はないと考えられている。このように、同種同効薬で蓄積された豊富な情報および前述した非臨床試験成績、さらに本剤の臨床試

Table 4. Side effects

| | |
|-----------------------------------|----------|
| No. of patients evaluated | 1,172 |
| No. of patients with side effects | 22 |
| Incidence of side effects (%) | 1.87 |
| No. of events | 30 |
| Anaphylaxis | |
| Rash | 6 (0.51) |
| Fever | 4 (0.34) |
| Itching | 3 (0.25) |
| Erythema | 2 (0.17) |
| Small papule | 1 (0.09) |
| Eruption | 1 (0.09) |
| Digestive system | |
| Diarrhea | 6 (0.51) |
| Nausea | 1 (0.09) |
| Vomiting | 1 (0.09) |
| Others | |
| General fatigue | 1 (0.09) |
| Headache | 1 (0.09) |
| Dyspnoea | 1 (0.09) |
| Peripheral coldness | 1 (0.09) |
| Hypotension | 1 (0.09) |

No. of patients (%)

Table 5. Abnormal laboratory findings

| | | |
|---|----------|--------|
| No. of patients evaluated | 1,111 | |
| No. of patients with abnormal laboratory findings | 127 | |
| Incidence of abnormal laboratory findings (%) | 11.43 | |
| No. of events | 202 | |
| Hematology | | |
| RBC ↓ | 1/1,106 | (0.09) |
| Hb ↓ | 1/1,106 | (0.09) |
| Ht ↓ | 1/1,105 | (0.09) |
| WBC ↓ | 8/1,106 | (0.68) |
| Eosinophil ↑ | 21/ 940 | (2.23) |
| Neutrophil ↓ | 2/ 896 | (0.22) |
| Neutrophil ↑ | 1/ 896 | (0.11) |
| Monocyte ↑ | 1/ 940 | (0.11) |
| Prothrombin time ↑ · activity ↓ | 6/ 224 | (2.68) |
| Platelet ↓ | 1/1,070 | (0.09) |
| Platelet ↑ | 1/1,070 | (0.09) |
| Blood chemistry | | |
| GOT ↑ | 43/1,072 | (4.01) |
| GPT ↑ | 69/1,072 | (6.44) |
| LAP ↑ | 7/ 617 | (1.13) |
| Al-P ↑ | 15/1,037 | (1.45) |
| Total bilirubin ↑ | 2/1,003 | (0.20) |
| γ -GTP ↑ | 16/ 952 | (1.68) |
| BUN ↑ | 1/1,061 | (0.09) |
| K ↑ | 1/ 349 | (0.29) |
| K ↓ | 1/ 349 | (0.29) |
| Sediment in urine | | |
| Sediment in urine (RBC) ↑ | 3/ 749 | (0.40) |

No. of patients with abnormal laboratory findings/No. of evaluated/(%)

| Dose (mg) | C _{max} (μg/mL) | t _{1/2 β} (h) | AUC _{0-∞} (μg · h/mL) | Urine recovery (%) |
|-----------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 500 | 31.9 | 2.39 | 84.0 | 94.8 |
| 1,000 | 60.0 | 2.27 | 163 | 97.1 |
| 2,000 | 121 | 2.30 | 305 | 91.0 |

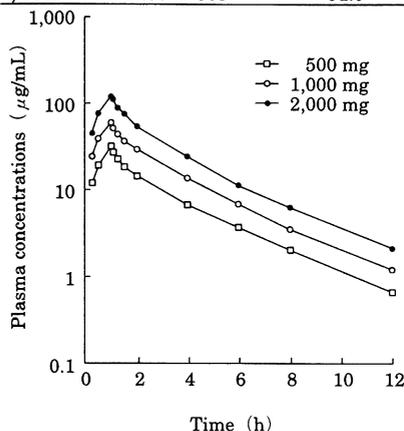


Fig. 2. Mean plasma concentrations of cefoselis in single-dose study.

験成績をみても、本剤が腎機能障害者に中枢神経症状を多発させる危険性を予知できる状況ではなかったと考えられる。すなわち、第Ⅲ相までの臨床試験では、本領域の通常の臨床試験方法に準じて、透析患者および腎不全患者などの高度腎機能障害患者を除外するプロトコルで実施したため、高度腎機能障害患者での安全性には言及できないものの、S-Crが1.2 mg/dL以上を示した127例の患者で特徴的な副作用を認めていなかったことから、腎機能が低下した患者での安全性についても既存セフェム剤と同様、特に問題はないと考えられた。

以上のとおり、非臨床試験および第Ⅲ相までの臨床試験のいずれにも、痙攣および意識障害などの中枢神経症状の発現を懸念すべき成績は得られていなかった。

II. 中枢神経症状の発現とその対応

本剤の発売から数か月の間に、治験時にはみられなかった痙攣、意識障害などの中枢神経症状が相次ぎ報告されたため、当社ではただちにこれらの報告例を詳細に調査した。その結果、半数以上の症例が透析患者や腎不全患者であることが判明した。それ以外では高齢者が多かったが、これについても加齢に伴った腎機能低下が関与したものと思われた。

これらの分析結果をふまえ、本剤の「使用上の注意」の改訂などを厚生省に提案した結果、1998年12月3日付で「透析患者を含む腎不全のある患者」を禁忌、「高齢者」を原則禁忌とし、「重大な副作用」の項に「痙攣、意識障害」を追記することに加えて、関連する「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「高齢者への投与」の各項についても改訂を行うこととの指示があった。しかし、「使用上の注意」改訂の情報伝達の過程で11月以前に発現した自発報告が多数加わり、報告例数が増加したため、12月18日付の厚生省の指示を受

| Group | C _{max} (μg/mL) | t _{1/2 β} (h) | AUC _{0-∞} (μg · h/mL) | Urine recovery (%) |
|-------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|
| I | 31.9 | 3.80 | 106.6 | 73.7 |
| II | 32.5 | 4.87 | 148.2 | 66.0 |
| III | 40.4 | 8.15 | 346.8 | 53.6 |
| IV (hemodialysis) | 20.6 | 39.9 | 980.4 | |
| | | 3.54 | | |

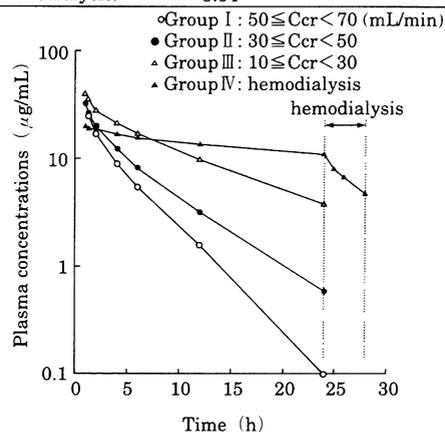


Fig. 3. Plasma levels of cefoselis in patients with renal dysfunction.

けて添付文書に「警告」の項を設けると共に、緊急安全性情報を配布することで適正使用の徹底を図った。その後より慎重な投与が行われるようになり、翌年1月にはほとんど報告されなくなった。1月末時点までの報告例数は計64例であるが、そのうち1月の発現例は1例のみであった。

以上の経緯を経て改訂された本剤の中枢神経症状関連の「使用上の注意」の記載事項は以下のとおりである。

「ウィンセフ点滴用」の「使用上の注意」 (中枢神経症状関連の記載事項のみ抜粋)

【警告】

- (1) 透析患者を含む腎不全のある患者では、重篤な痙攣、意識障害等の中枢神経症状が特にあらわれやすいので、投与しないこと。
- (2) 高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、重篤な痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがあるので、原則として投与しないこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (2) 透析患者を含む腎不全のある患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経症状が特にあらわれやすい.]

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (2) 高齢者 [加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがある.]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (2) 腎障害のある患者では、高い血中濃度が持続し、

痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれやすいので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (3) 腎障害のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照）
 - (4) 中枢神経障害の既往又は痙攣の素因のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれやすい。〕
4. 副作用
 - (1) 重大な副作用
 - 3) 痙攣、意識障害: 痙攣、意識障害等の中枢神経症状（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、腎障害のある患者にあらわれやすいので、投与する場合は十分に注意すること。
5. 高齢者への投与

高齢者では加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがあるので、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、腎機能等に十分注意し、低用量（1回 0.5 g）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

III. 症例の分析

1. 1999年1月末までの発現状況

1月末時点での報告例64例の発現日の分布をFig. 4に示した。副作用発現のピークは11月後半から12月前半で、添付文書の改訂～緊急安全性情報の配布を行った12月後半以降は急激に減少した。

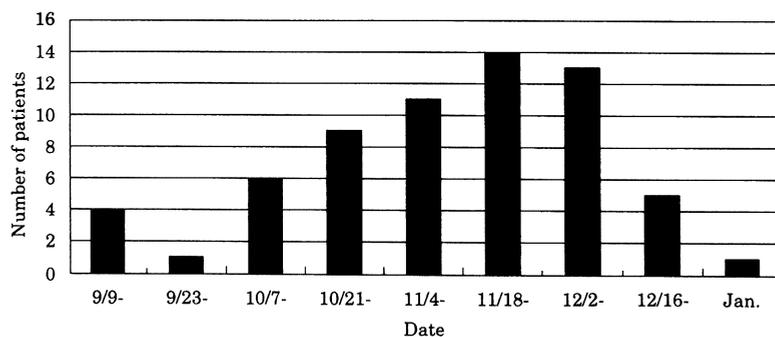
2. 副作用発現例の患者背景

中枢神経症状が発現した64例の腎機能障害の程度と

年齢の分布をTable 6に示す。64例のうち透析患者が31例、腎不全患者が7例とこれらの患者が過半数を占めた。また、高齢者（42例）の半数以上に当たる23例が透析・腎不全患者で、それ以外のほとんどの症例でも、Ccrの推定値（Cockcroftらの推定式¹¹による）から判断すると、腎機能の低下があったと考えられた。非高齢者（65歳未満）の透析・腎不全患者を除く7例のうち、2例にも腎機能低下がみられており、腎機能低下のみられない例は腎機能不明例を含めても5例に限られていた。これらの調査結果から、透析例などの腎機能低下のある患者では高い血中濃度が持続するため¹⁰、薬物が脳内に移行し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状を誘発したものと推察された。このように、副作用発現に関与するリスクファクターとしては腎機能の低下がもっとも大きいものと考えられたことから、「透析患者を含む腎不全のある患者」を禁忌とした。

一方、腎は加齢により機能低下のみられる代表的な臓器であり、糸球体濾過値（GFR、通常Ccrで代用される）を指標にすると個人差はあるものの、40歳以上では経年的に低下し、70歳台ではおおそ若年者の70%に相当する機能となり¹²、また75歳以上の高齢者では潜在的な腎機能不全があるとの報告もある¹³。このような背景から、「高齢者」を原則禁忌としたが、今回分析した報告例では、透析、腎不全患者を除く高齢者19例のうち17例が75歳以上であり、年齢でみると特に75歳以上でリスクが高いと考えられた。

また、全体の約半数は脳梗塞、脳出血、脳腫瘍、痙攣、髄膜炎等の中枢神経障害の既往または痙攣の素因を有する患者であった。特に、腎機能、年齢でリスクファクターのみられない例ではいずれもこれらの要因がみられ、65歳未満で腎機能障害なしあるいは不明の5例の合併症・既往は、髄膜炎例が2例、開頭術の既往がある脳腫瘍再発例が1例、痙攣の既往例が1例、多発性脳梗塞合併例が1例であった。以上より、リスクファ



| Onset date | 9/9- | 9/23- | 10/7- | 10/21- | 11/4- | 11/18- | 12/2- | 12/16- | Jan. | Total |
|--------------------|------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|-------|
| Number of patients | 4 | 1 | 6 | 9 | 11 | 14 | 13 | 5 | 1 | 64 |

Fig. 4. Distribution of onset dates.

クターとしては、腎機能あるいは年齢以外にも「中枢神経障害の既往あるいは痙攣の素因のある患者」が考えられたので、これらの患者については慎重投与とした。

投与量については、副作用発現例の1日投与量はほとんどが1回1gを1日2回とする通常用量であったが、透析例では約半数が1回1g、1日1回であった (Table 7)。

3. 副作用症状と経過

主な発現症状は痙攣、ミオクロヌスといった痙攣もしくは痙攣様の症状および意識レベルの低下、錯乱などの意識障害であった。これらの症状の発現例数は、痙攣、

ミオクロヌスなどが認められたものが46例、意識障害は45例で、両方の症状を認めたのは30例であった (Table 8)。

副作用の発現時期は投与を開始してから4~5日目が多かった。ほとんどの発現は1週間以内に発現していた (Fig. 5)。

また、転帰としては64例中59例が回復・軽快した (Table 9)。回復までの日数は、59例中43例 (約73%) が投与中止・終了から1週間以内であり、それ以上の日数を要した例でも透析例の一部を除きほとんどが2週間以内であった。未回復の5例については、4例が副

Table 6. Servery of renal dysfunction and age

| Renal functions before administration | | Elderly patients | | <65 years old | Total |
|---------------------------------------|----------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | | ≥75 years old | 65-74 years old | | |
| Patients with dialysis | | 10 (15.6%) [4] | 7 (10.9%) [3] | 14 (21.8%) [5] | 31 (48.4%) [12] |
| Patients with renal failure | | 3 (4.7%) [3] | 3 (4.7%) [3] | 1 (1.6%) [0] | 7 (10.9%) [6] |
| Renal dysfunction | severe | 10 (15.6%) [5] | 1 (1.6%) [0] | 1 (1.6%) [0] | 12 (18.7%) [5] |
| | moderate | 3 (4.7%) [1] | 0 | 0 | 3 (4.7%) [1] |
| | mild | 1 (1.6%) [1] | 1 (1.6%) [0] | 1 (1.6%) [1] | 3 (4.7%) [2] |
| | none | 1 (1.6%) [1] | 0 | 3 (4.7%) [3] | 4 (6.3%) [4] |
| | unknown | 2 (3.1%) [1] | 0 | 2 (3.1%) [2] | 4 (6.3%) [3] |
| Total | | 30 (46.8%) [16] | 12 (18.8%) [6] | 22 (34.4%) [11] | 64 (100.0%) [33] |

(): Ratio per total (%)

[]: Number of patients with a history of central nervous disorder or predisposition to convulsions

Renal dysfunction, according to estimated Ccr (creatinine clearance):

Severe: <30 mL/min; Modereate: 30 mL/min to <50 mL/min; Mild: 50 mL/min to <70 mL/min; None: ≥70 mL/min.

Estimated Ccr: Calculated by the estimation formula of Cockcroft, D. W., et al. Unknown body weights are considered to be 60 kg.

Table 7. Distribution of daily doses

| Daily dose | | 2g×2 | 2g×1 | 1g×2 | 1g×1 | 0.5g×2 | 0.5g×1 | Total | |
|-------------|-----------------------------|------|------|------|------|--------|--------|-------|---|
| Risk factor | patients with dialysis | 1 | 3 | 8 | 16 | 2 | 1 | 31 | |
| | patients with renal failure | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 7 | |
| | elderly patients | 1 | 0 | 15 | 3 | 0 | 0 | 19 | |
| | renal dysfunction | + | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | - | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| unknown | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| Total | | 2 | 4 | 34 | 21 | 2 | 1 | 64 | |

*In case of a dose change, the maximum dose is used.

作用発現後白血病、敗血症、膿胸などの原疾患により死亡、残りの1例は代謝性脳症のあった意識障害例で、本剤投与中止後に片麻痺が発症したものであった。副作用発現時の処置としては、記載のない症例が18例あり、記載のある例でも特に共通した処置はなかったが、透析（血液濾過、CAPD含む）の実施が11例と比較的多かった。透析実施例はいずれも回復・軽快しているが、すでに述べたようにほとんどの症例が回復・軽快し

ており、透析の転帰に対する寄与は明らかではない。また、痙攣、ミオクロヌスなどがみられた46例では、20例で抗痙攣剤が使用されており、使用薬剤の内訳はジアゼパム12例、フェニトイン8例、フェノバルビタール5例、クロナゼパム3例、バルプロ酸ナトリウム2例（以上、併用例あり）であったが、透析の場合と同様、これらの薬剤の有効性も明らかではない。

IV. 今後の方針

中枢神経症状の発現に対し緊急対応するため、添付文書の改訂および緊急安全性情報の配布などを行い、適正使用の徹底を図ることで事態は速やかに終息した。今後、さらにきめ細やかな本剤の適正使用に結びつけていくためには、下記に示したように動物モデルを用いた症状発現のメカニズム探索ならびに市販後調査を通じてリスクファクターをより明らかにしていくことが必要と考えられる。

Table 8. Main symptoms

| | | Disturbed consciousness | | Total |
|----------------------------|---|-------------------------|----|-------|
| | | + | - | |
| convulsion, myoclonus, etc | + | 30 | 16 | 46 |
| | - | 15 | 3* | 18 |
| Total | | 45 | 19 | 64 |

*Dysarthria, hemiplegia, and hypoactivity

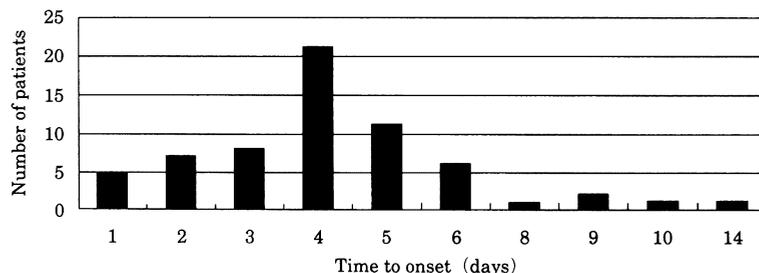
Table 9. Outcome and days for recovery

| Outcome | Recoverd or recovering | Days from the last administration to recovery (recovering) | | | | | | | | | | | | | | Not yet recovered (includes deaths) | Total | |
|-------------|-----------------------------|--|-----|---|---|---|----|---|---|---|---|---|----|----|-----|-------------------------------------|-------|----|
| | | -*1 | 0*2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15~ | | | |
| Risk factor | patients with dialysis | 30 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 7 | 2 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 31 |
| | patients with renal failure | 6 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 |
| | elderly patients | 17 | 0 | 0 | 6 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 19 |
| | renal dysfunction | + | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| - | | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| ? | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| Total | 59 | 1 | 2 | 8 | 3 | 3 | 10 | 4 | 6 | 6 | 3 | 5 | 1 | 2 | 5 | 5 | 64 | |

*1 During administration

*2 The last day of administration

? Unknown



| Time to onset*(days) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 9 | 10 | 14 | Unknown | Total |
|----------------------|---|---|---|----|----|---|---|---|----|----|---------|-------|
| Number of patients | 5 | 7 | 8 | 21 | 11 | 6 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 64 |

*In cases with several symptoms, the day of onset indicates the day when the first adverse reaction occurred.

Fig. 5. Time to onset.

1. メカニズムの解明

承認時の非臨床試験では、NMDA 受容体あるいは GABA 受容体が本剤の痙攣発現に関与していることを示唆する成績が得られているが、その後実施した試験でもこれが裏付けられている。すなわち、マウス脳室内投与モデルにおいてジアゼパムおよびフェノバルビタールと NMDA 拮抗剤である MK-801 試薬は、本剤の痙攣誘発作用を抑制することを確認した⁴⁾。ちなみに、本試験ではカルバマゼピンおよびフェニトインは抑制作用を示さなかった⁴⁾。

なお、痙攣発現時の対症療法としてジアゼパムが比較的多く使用されているが、これはジアゼパムが痙攣発現時の第一選択薬として一般的に用いられていることによるものであり、上述の成績が得られているものの、現時点ではウィンセフによる痙攣に対しジアゼパムが臨床的にも有効であると確認されるまでには至っていない。

以上のように、NMDA 受容体あるいは GABA 受容体関与の可能性も示唆されていることから、今後これらの点も含めた痙攣発現機作の探索が必要と考えられる。

2. リスクファクターの解明

本剤と同様、CEZ などの既存セフェム剤もマウス脳室内に直接投与すると痙攣がみられるが、既存セフェム剤では痙攣の発現を防止するために特定患者を禁忌扱いにしているものはない。CEZ の場合、腎不全患者に大量を投与した時にこのような中枢神経症状がみられるとの報告があるが¹⁴⁾、本剤のように標準用量の範囲内で中枢神経症状が多数発現し、腎機能障害がそのリスクファクターと考えられた事例もない。本剤および CEZ はいずれも腎排泄型の薬剤で、ヒト尿中排泄率は本剤 95%、CEZ 96% と共に高いことから、透析患者や腎不全患者ではいずれの薬剤も高い血中濃度が持続するものと考えられる。しかし、本剤と CEZ の中枢性副作用発現には明らかな差があることから、血中濃度のみで中枢神経症状の発現を説明することはできず、別の要因があると思われる。その 1 つとして、脳内移行性に関連する蛋白結合率が考えられる。すなわち、CEZ の蛋白結合率 92% に対し、本剤は 16% と低く、本剤の場合、血中では非結合型で存在している割合が多いため、腎機能障害患者では CEZ より血液脳関門 (BBB) あるいは血液髄液関門 (BLB) などを通過しやすい状態にあった可能性もある。ただし、この点については実験的にも確認されていないことから、その他の要因とも合わせ、今後検討する予定である。

なお、高齢者での使用制限は、加齢に伴う腎機能低下の程度にかかわる問題と考えられることから、年齢そのものよりもむしろ患者の腎機能低下がどの程度進行しているかを把握することで、本剤使用の可否判断が可能と思われる。

現在、リスクファクターをさらに明らかにするため、

腎障害モデル動物を用いて本剤の脳内移行性と痙攣誘発との関連性および腎障害の程度と脳内移行性との関連性を検討中であり、これらの結果は今後集積される市販後調査成績と共に、腎機能障害に関連するリスクファクターをより明確にすると思われる。

その他、腎機能障害以外のリスクファクターとしては、BBB あるいは BLB などの破綻が考えられ、特に BBB の破綻をもたらす疾患としては、脳腫瘍、頭部外傷、脳膿瘍、脳出血、脳梗塞、脳虚血などを原因疾患とする血管性浮腫に起因した脳浮腫や細菌性髄膜炎が知られている。ただし、BBB の破綻は、本剤のみならず他の抗生物質の脳内移行をも容易にすることから、前述の疾患は他の抗生物質にとってもリスクファクターになり得る。今回、腎機能低下がみられない患者での中枢神経症状の発現例が少なかったこともあり、このリスクファクターをより明らかにするにはさらに情報の収集が必要であるが、中枢神経障害の既往または痙攣の素因を有する患者については、慎重投与の対象としたため、これらの患者を対象とした市販後調査を今後計画し、症例を集積することは難しいと思われる。また、本剤の中枢神経症状に関して、これまでに市販後調査で得られた情報はすべて自発報告にもとづくものであり、本症状の発現率算出に必要な母数が調査されていない。このような状況から、今後の市販後調査として、本剤発売から緊急安全性情報を配布した日までに本剤が投与された患者を対象にレトロスペクティブな大規模調査を行い、本剤における中枢神経症状発現のリスクファクターを検討すると共に、本副作用の発現頻度を調査したいと考えている。

以上、本剤の市販後調査および各種の非臨床試験を通じて得られる情報は本剤の適正使用をより推進するものとして、各医療機関に提供していく所存である。

文 献

- 1) 松本佳己, 横田好子, 俵 修一, 他: 新規注射用セフェム系抗菌薬 Cefoselis の抗菌力の特徴. *Pharma Medica* 16 (9): 99~116, 1998
- 2) 藤沢薬品工業株式会社: ウィンセフ点滴用添付文書 (1998 年 12 月作成: 新様式第三版)
- 3) 堀 誠治, 金光敬二, 嶋田甚五郎: 新セフェム剤, FK 037 の痙攣誘発作用と GABA 受容体結合に及ぼす影響. *Chemotherapy* 42 (S-3): 55~58, 1994
- 4) 藤沢薬品資料
- 5) Tasaka K, Kamei C, Akagi M: General Pharmacology of Cefuzoname, a Broad-spectrum Antimicrobial Agent (1) Effects on the Central Nervous System. *応用薬理* 32: 1~11, 1986
- 6) 小林晋作, 他: CS-1170 の一般薬理作用. *Chemotherapy* 26: 115~126, 1978
- 7) 川井清尚, 千葉祐広, 松本直彦: Cefsulodin (SCE-129) の一般薬理作用. *Chemotherapy* 27: 101~111, 1979
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 他: FK 037 の第一相臨床試験. *Chemotherapy* 42(S-3): 72~113, 1994
- 9) 齋藤 玲, 中道 昇, 小原正雄, 他: FK 037 と ceftaz-

- idime の体内動態および血漿中殺菌価の比較。Chemotherapy 42 (S-3): 114~128, 1994
- 10) 青木信樹, 薄田芳丸, 吉川博子, 他: FK 037 の腎機能障害者における体内動態および呼吸器感染症患者に対する臨床成績。Chemotherapy 42(S-3): 172~183, 1994
- 11) Cockcroft D W, Gault M H: Nephron 16: 31~41, 1976 [R 2535]
- 12) 浅田幹一: 老年者における基準値のみかた (葛谷文男, 他編)。腎機能, 140~146, 診断と治療社, 1997
- 13) 五島雄一郎, 伊賀立二, 上田慶二, 他: 高齢者における薬物療法のてびき (厚生省・日本医師会編)。抗菌薬, 142~152, 1995
- 14) Bechtel T P, Slaughter R L, Moore T D: Am. J. Hosp. Pharm. 37: 271~273, 1980

Consideration of risk factors for the development of central nervous system symptoms upon administration of cefoselis

Kaname Ohara¹⁾, Satoru Matsumoto²⁾, Jiro Watanabe²⁾
and Sadao Higuchi²⁾

¹⁾Research Division, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

²⁾Development Division, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Cefoselis (CFSL; trade name: Wincef[®]), a new injectable cephem with intensified antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), besides the antimicrobial activity of the third injectable cephem, was marketed in Japan beginning in September, 1998. It was recommended for use with patients with a predisposition or susceptibility to acquiring infections or those refractory to other antibiotic treatment. However, central nervous system symptoms, such as convulsions and disorders of consciousness, were encountered in 64 out of about 40,000 patients (estimation from the amount sold) who received it within the first 4 months after launching. These symptoms were not predicted from the results of clinical and non-clinical studies up to the time of new-drug approval, and analysis of the background of these patients indicated that these symptoms occurred predominantly in patients with lowered renal functions, such as those with severe renal impairment including dialysis patients and the elderly (in particular, 75 years of age or older). Among those patients with central nervous system symptoms and normal renal function, other factors were present, such as anamnesis of cerebral infarction, cerebral hemorrhage, brain tumor, convulsions, or meningitis, or a predisposition to convulsions. Although the usual administration of Wincef[®] is intravenous drip infusion of 0.5-1 g/time twice daily, the daily amount administered to most of the patients with central nervous system symptoms was 1 g uid in the case of dialysis patients, and 1 g bid in the case of other patients. Symptoms occurred 4-5 days after the start of administration in most cases, and most symptoms occurred within one week. Cefoselis is a drug of the kidney-elimination type, as are most existing cepheims, and the elimination half-life in blood may be prolonged by renal impairment. Most of these patients with adverse drug reactions had lowered renal function, so it is presumed that central nervous system symptoms occurred due to the transfer of cefoselis into the brain through the blood brain barrier (BBB) or the blood liquid barrier (BLB), as a result of the persistence of high blood concentration following consecutive administration. With respect to the mechanism of action of cefoselis in the brain, reports which indicate the involvement of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor or the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor have been published, but the details remain unclear. For further promotion of appropriate use of this drug, clarification of the risk factors for the occurrence of central nervous system symptoms is needed, for which clarification of the transferability of this drug into the brain, and its mechanism of action, is necessary.