

審査報告書

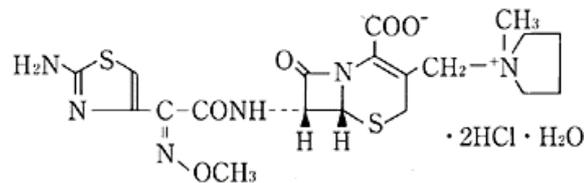
平成 16 年 8 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] 注射用マキシピーム 0.5g、同 1g
[一般名] 塩酸セフェピム
[申請者名] ブリストル製薬有限公司
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 28 日
[剤型・含量] 1 バイアル中に塩酸セフェピム 0.5g (力価) 又は 1g (力価) を含有する注射用製剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量 : 571.50

化学名 :

(日本名) (+)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノ]アセタミド-3-[1-(1-メチルピロリジニオ)メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 二塩酸塩 一水和物

(英名) (+)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]acetamido-3-[1-(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate dihydrochloride monohydrate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 16 年 8 月 13 日作成

[販 売 名] 注射用マキシピーム 0.5g、同 1g

[一 般 名] 塩酸セフェピム

[申 請 者] プリストル製薬有限会社

[申請年月日] 平成 15 年 8 月 28 日

[審 査 結 果]

- ・ 海外のみならず本邦においても、本剤の発熱性好中球減少症に対する有効性に関する多くの報告が存在しており、本剤の発熱性好中球減少症に対する効果は公知であると判断した。
- ・ 安全性について、本剤の市販後調査結果、既存の文献等より検討を行った結果、既承認の効能・効果における安全性と大きな相違はないものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]
1. ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、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、モルガネラ属、シュードモナス属、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症
 - ・ 敗血症
 - ・ 蜂巣炎、肛門周囲膿瘍
 - ・ 外傷創感染、熱傷創感染、手術創感染
 - ・ 扁桃周囲膿瘍、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
 - ・ 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
 - ・ 胆のう炎、胆管炎
 - ・ 腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍
 - ・ 子宮内感染、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎
 - ・ 中耳炎、副鼻腔炎
 2. 発熱性好中球減少症

[用法・用量] 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. 【効能又は効果】1 の場合

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。

2.【効能又は効果】2（発熱性好中球減少症）の場合

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。

審査報告(1)

平成 16 年 6 月 17 日

1. 申請品目

[販売名] 注射用マキシピーム 0.5g、同 1g
[一般名] 塩酸セフェピム
[申請者] プリストル製薬有限会社
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 28 日
[剤型・含量] 1 バイアル中に塩酸セフェピム 0.5g(力価) 又は 1g(力価)を含有する注射用製剤

[申請時効能・効果] 1. ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、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、モルガネラ属、シュードモナス属、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症

- ・ 敗血症
- ・ 蜂巣炎、肛門周囲膿瘍
- ・ 外傷創感染、熱傷創感染、手術創感染
- ・ 扁桃周囲膿瘍、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
- ・ 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍
- ・ 子宮内感染、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

2. 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー

[申請時用法・用量] 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. 【効能又は効果】1 の場合

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。

2. 【効能又は効果】2(好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー)の場合

通常成人には、症状により 1 日 2~4g(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。

(下線部今回申請時追加)

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本品目にかかる審査は医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告（1）においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸セフェピムは、1981 年 10 月にブリストル萬有研究所株式会社（現ブリストル製薬有限会社）において合成された、グラム陽性菌及び緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し抗菌力を示す注射用セファロスポリン系抗生物質である。

本邦では、1992 年 3 月に敗血症等の効能・効果について輸入承認の申請が行われ、1995 年 6 月に承認されている。

今回の申請は、「好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー」の効能・効果を追加するものであり、日本血液学会から「好中球減少に伴う発熱」の承認を求める要望書（平成 15 年 3 月 20 日付）が提出されたことを受け、申請がなされた。

申請者は、本剤の「好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー」に対する有効性・安全性については、国内外の医療現場において多くの使用実績があること、信頼できる学術雑誌に科学的根拠となり得る論文が掲載され、その有効性・安全性は公知であると考えられること、米国など多くの国々で当該適応症の承認が取得されていることから、「適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、国内で臨床試験を新たに実施することなく、承認申請を行っている。

海外の承認状況としては、1993 年 6 月にスウェーデンにおいて承認されて以降、2003 年 8 月現在、日本を含む世界 90 カ国において承認されている。このうち、好中球減少に伴う発熱の適応症を取得しているのは米国、スウェーデン、ドイツを含む 50 カ国である。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

参考資料として提出された資料中に PK/PD に関する情報が掲載されていることから、本剤の薬理作用については、「ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」と併せて記載を行うこととする。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) 提出された資料の概要

本申請において、新たに動物における本薬の体内動態を検討した試験結果は提出されていない。参考資料として、母集団薬物動態解析を用いた日本人と外国人における本薬の PK 比較並びに Febrile Neutropenia（以下、FN）に想定される起炎菌に対する PK/PD の予測及び比較検討結果が提出された。

1) 日本人及び外国人における本薬の血清中濃度推移及び薬物動態比較

本薬の国内薬物動態試験成績に基づく母集団薬物動態（PPK）解析及び米国FDA申請データに基づくPPK解析の比較がなされた。本薬の体内からの消失には腎機能が大きく影響することから、 CL_{cr} を 6 L/h（腎機能正常）、3 L/h（軽度障害）及び 1 L/h（中等度障害）とし、国内及び海外の薬物動態試験成績に基づく 2 つの PPK モデルを用いて、日本人（体重 60kg）及び外国人（体重 70kg）に本薬 2g × 2 回/日、30 分間持続静脈内投与した時の定常状態における薬物動態をシミュレートした結果を示す。

日本人において、6 L/h（腎機能正常）、3 L/h（軽度障害）及び 1 L/h（中等度障害）の C_{max} の推測値は、162.1、183.7 及び 257.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、外国人においては 152.3、172.5 及び 251.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同様の値であった。また、 AUC_{0-24} については日本人で 573.5、1125.2 及び 3137.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、外国人においては 578.7、1114.3 及び 3225.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ と同様の値であった。 C_{min} についても日本人で 1.0、9.3 及び 75.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、外国人においては 1.4、10.4 及び 82.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同様の値であった。

2) 本薬の薬力学的効果

-ラクタム系薬の薬力学的効果は、血清中濃度が MIC を超えている時間の割合（Time above MIC、以下 $T > \text{MIC}$ ）を指標として評価するのが適当であるとする多くの報告があることを根拠に、本薬の国内及び海外の薬物動態試験成績に基づく PPK モデルを用い、Monte Carlo 法により本薬 2g × 2 回/日又は 2g × 3 回/日投与時の各 1000 例のシミュレーションを行い $T > \text{MIC}$ を算出し、FN 起炎菌に対する本薬の薬力学的効果を検討した結果が示された。

市販後の感受性調査成績から、国内及び海外における各 FN 起炎菌の MIC_{90} が以下の様に示された。

FNに想定される起炎菌の本薬に対するMIC₉₀

菌名	MIC ₉₀ (µg/mL)	
	国内	海外
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	3.13 (36)	4 (4404)
Coagulase-negative staphylococci	3 (336)	2 (565)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5 (41)	16 (276)
<i>Escherichia coli</i>	0.05 (42)	0.12 (1141)
<i>Streptococcus</i> sp.	0.025 (19), 0.39 (36) ^b	1 (250) ^c
<i>Enterobacter</i> sp.	0.10 (21), 0.39 (21) ^d	2 (232)

a: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

b: それぞれ*S. pyogenes*及び*S. pneumoniae*のMIC₉₀ (試験株数)を示す。

c: *Streptococcus pneumoniae*のMIC₉₀ (試験株数)を示す。

d: それぞれ*E. cloacae*及び*E. aerogenes*のMIC₉₀ (試験株数)を示す。

() 内は試験株数を示す。

また、日本人及び外国人に本薬 2 g を 1 日 2 又は 3 回、30 分間持続静脈内投与した時の定常状態における T > MIC が以下の様に示された。

MIC (µg/mL)	T > MIC (%) (90%予測区間) ^a		
	本薬 2 g を 1 日 2 回投与	本薬 2 g を 1 日 3 回投与	
	日本人	日本人	外国人
25	28.5 (19.3 - 41.2)	44.0 (30.0 - 66.1)	46.3 (27.4 - 76.6)
12.5	43.8 (30.5 - 63.5)	67.0 (46.4-100.0)	71.1 (43.4-100.0)
6.25	59.3 (42.6 - 90.2)	90.4 (64.3-100.0)	96.3 (60.3-100.0)
3.13	74.8 (54.3-100.0)	100.0 (80.9-100.0)	100.0 (75.9-100.0)
1.56	90.5 (69.1-100.0)	100.0 (97.5-100.0)	100.0 (93.6-100.0)
0.78	100.0 (89.7-100.0)	100.0	100.0

a: 日本人及び外国人の体重はそれぞれ 60 kg 及び 70 kg、CL_{cr}はどちらも 6 L/h として定常状態における血清中濃度推移を予測し、T>MIC を算出した。90%予測区間は 1000 例のMonte Carloシミュレーションから算出した。

その結果、日本人における本薬 2g × 2 回/日又は 2g × 3 回/日投与時の T > MIC の推定値とその 90%予測範囲は、*E. coli*、*Streptococcus* sp.、*Enterobacter* sp. に対しいずれも 90%以上、*S. aureus* 及び CNS に対しいずれも 50%以上、また、*P. aeruginosa* に対しては 1 日 2 回投与で 43.8% (30.5 ~ 63.5%)、1 日 3 回投与で 67.0% (46.4 ~ 100.0%) であり、本薬 2g × 3 回/日投与時の T > MIC は、日本人と外国人との間で顕著な差は認められなかった。

Kays は β-ラクタム系薬の薬力学的効果を期待するのに T > MIC はグラム陰性桿菌で 70%以上、*S. aureus* で 50%以上が望ましいことを報告しており、また、Ambrose らは、Craig の報告を基に *Enterobacteriaceae* 及び *P. aeruginosa* 感染に対し T > MIC が 35%以上で抗菌作用がみられることを述べ、T > MIC を指標とする PD 解析から本薬の薬力学的効果が期待されることを報告している。これらの報告を基に、主たる FN 起炎菌に対する本薬の T > MIC について検討した結果、本薬 2g × 2 回/日投与は FN に対し十分な薬力学的効果を期待できるものと申請者は考察している。

(2) 機構における審査の概略

機構は、日本人の2g×2回/日投与の妥当性についてT>MICを指標とした説明がなされ、当該用法・用量についての申請者の考察については理解をするものの、今回申請された1g×2回/日投与を推奨する根拠が明確ではないものと考え、この点については専門家の意見を踏まえて判断したい。(ト項、(2) 用法・用量について 参照)

ト．臨床試験に関する資料

(1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、米国プリストル・マイヤーズ・スクイブ社がFDAに承認申請資料として提出した資料及び国内外で実施された臨床試験の公表論文が提出された。

1) FDA 提出資料 (参考資料 5.3.5.3.1、米国 BMS 社、社内資料)

米国でFNのエンピリックセラピーの適応症追加申請時にFDAに提出された資料である臨床第相試験 (AI411-143 及び 158) 及び、臨床第 相試験(単独投与 5 試験: AI411-131、-189、-118、-137、-204、併用投与 2 試験: AI411-186、-198) を、下記に示す Infectious Disease of Society America (IDSA) 及び Immunocompromised Host Society (IHS) の推奨する基準 (1990 年) に統一して retrospective に再解析した結果が提出された。うち 6 試験(AI411-131、-189、-118、-137、-204、-198) は外部コンサルタントにより下記の有効性判定基準に基づいて盲検下で評価が行われ、他の 3 試験の有効性判定基準は各プロトコルに従った。更に、本剤単独投与の臨床第 相試験である 5 試験を用いたメタアナリシスの評価結果が提出された。

【再解析時の基準】

- (1) 発熱 : >38.0°C とした (舌下) 。 38.1 ~ 38.3°C の時は 2 度目の測定を行い確認する。
- (2) 好中球減少症 : 絶対好中球数 (ANC) <500cells/ μ L とした。ANC \leq 100cells/ μ L は重症好中球減少症とした。
- (3) 基礎疾患 : 好中球減少症の基礎疾患を次の 4 つに分類した。
 - 白血病、その他の血液腫瘍 (ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫並びに多発性骨髄腫を含む) 、固形癌、その他の血液疾患 (関節リウマチ等の非腫瘍性疾患に対する化学療法後の骨髄無形成)
- (4) 診断 : 4 つの感染症の診断を考慮した。
 - 微生物学的に診断された感染 (Microbial Documented Infection、MDI)
 - 明らかな感染の症状や徴候が微生物学的に確認された発熱)
 - 臨床的に診断された感染 (Clinical Documented Infection、CDI)
 - 明らかな感染の症状や徴候があり、微生物学的に確認されていない発熱)
 - 不明熱 (Fever of Unknown Origin、FUO)
 - MDI 又は CDI が確定していない発熱
 - 非感染熱
 - 放射線性肺臓炎等、明らかに感染以外の原因による発熱

【有効性の判定基準】

AI411-131、189、118、137、204、198 試験における有効性判定基準は、

有効：治療を変更せずに患者の発熱及び感染症の症状が回復し、起炎菌が単離されている場合は菌が消失する。初期の抗菌薬レジメンが終了後に効果がフォローアップ期間（5～7日間）継続すること。プロトコールの違いにより、治療終了後のフォローアップ期間は異なる場合がある。

無効：エンピリックセラピーレジメンに対して患者に反応が見られない。敗血症ショック、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、播種性血管内凝固症候群（DIC）又は多臓器不全などの合併症の発現を含む。96時間以上の発熱の持続、持続性菌血症（治療中に24時間を超えて発症）、又は再発性又はブレイクスルー菌血症等も無効とする。その他に初期感染症の悪化、治療薬に対する耐性菌の単離、初期感染症による死亡、及び治療終了後短期間（7日以内）に初期感染症の再発、なども無効とする。

とそれぞれ定義された。

【安全性の評価基準】

安全性評価においては、各臨床検査項目について、「臨床的に重要な変動」の基準を下記のように定め、評価がなされた。

試験項目	臨床的に重要な変動
腎機能検査	
BUN（mg/dL）	≥50
血中尿素（mg/dL）	≥100
クレアチニン（mg/dL）	≥3.0
肝機能検査	
アルカリホスファターゼ（U/L）	≥300%UNL
AST/SGOT（U/L）	≥300%UNL
ALT/SGPT（U/L）	≥300%UNL
総ビリルビン（mg/dL）	≥3.0
血中電解質	
低ナトリウム血症（mEq/L）	≤119
高ナトリウム血症（mEq/L）	≥160
低カリウム血症（mEq/L）	≤2.4
高カリウム血症（mEq/L）	≥6.5
低カルシウム血症（mg/dL）	≤7.0
高カルシウム血症（mg/dL）	≥12.0
低リン酸血症（mg/dL）	≤1.7
高リン酸血症（mg/dL）	≥6.1

UNL：正常値上限

臨床第 相試験（AI411-143 及び 158 試験）

FN のエンピリックセラピーに対する有効性を検討することを目的として、それぞれ、

年月～月及び年月～月までの間、非盲検試験として実施された。対象は16歳以上のFNの患者であり、AI411-143試験では癌患者、AI411-158試験では血液腫瘍患者が対象とされた。両試験ともに本剤の用法・用量は2g×3回/日の点滴静注とされた。

AI411-143試験には84例、AI411-158試験には30例が登録され、合計114例における原疾患の内訳は、白血病56例(49.1%)、その他の血液腫瘍25例(21.9%)、その他の血液疾患4例(3.5%)、固形癌29例(25.4%)であった。また、投与前好中球数が100cells/μL以下の症例は62例(54.4%)、ナディアの好中球数が100cells/μL以下の症例は90例(79.0%)、好中球減少症期間は中央値10日(0～50日)であった。骨髄移植後の症例の割合は、両試験合計で全体で32例(28.1%)であり、AI411-158試験においては30例全例(100%)であった。初期症状がMDIであるものは、AI411-143試験、AI411-158試験それぞれ(以下同順)21例(25.0%)及び12例(40.0%)、CDIは、38例(45.2%)及び1例(3.3%)、FUOは、25例(29.8%)及び17例(56.6%)であった。起炎菌がグラム陽性菌であるものはAI411-143試験11例16件、AI411-158試験9例10件、グラム陰性菌であるものはAI411-143試験4例9件、AI411-158試験1例2件であった。なお、114例のうち、早期中止、不適格例等の理由により有効性評価対象から10例が除外され(AI411-143試験)、有効性評価可能症例数は104例(AI411-143試験74例、AI411-158試験30例)とされた。

有効性の判定基準は、AI411-143試験では治療開始後3～5日目に抗菌薬の追加又は初期治療の変更なしに発熱及び好中球減少症が回復し、感染に関連する症状または徴候が消失又は改善し、治療終了時に感染に関連する新たな症状又は徴候がないこととされた。AI411-158試験では、少なくとも7日間治療を行い、治療最後の5日間に解熱し、特定の部位がある場合は感染の症状又は徴候が消失することとされた。

有効性については以下のとおりであった。

	有効率(有効例/評価可能症例)					
	初期症状			全症状		
	AI411-143	AI411-158	合計	AI411-143	AI411-158	合計
全症例	67.6 (50/74)	70.0 (21/30)	68.3 (71/104)	66.7 (64/96)	70.0 (21/30)	67.5 (85/126)
MDI	55.6 (10/18)	83.3 (10/12)	66.7 (20/30)	50.0 (13/26)	83.3 (10/12)	60.5 (23/38)
菌血症	50.0 (5/10)	88.9 (8/9)	68.4 (13/19)	53.8 (7/13)	88.9 (8/9)	68.2 (15/22)
CDI	73.0 (27/37)	0/1 (0)	71.1 (27/38)	75.0 (36/48)	0/1 (0)	73.5 (36/49)
FUO	68.4 (13/19)	64.7 (11/17)	66.7 (24/36)	68.2 (15/22)	64.7 (11/17)	92.3 (26/39)

起炎菌別での有効性は、両試験合計で、*S.aureus*(2/2)、*Coagulase negative staphylococcus species*(CNS)(2/7)、*Methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus*(MR-CNS)(3/3)、*Methicillin-susceptible coagulase negative Staphylococcus species*(MS-CNS)(1/1)、*S.pneumoniae*(0/1)、*S.viridans group*(5/6)、*P.aeruginosa*(1/1)、*E.coli*(2/2)、*Klebsiella species*(0/1)、その他のグラム陽性菌(0/1)、その他のグラム陰性菌(1/1)、複数のグラム陰性菌(1/1)、複数のグラム陽性/陰性菌(1/2)、その他(0/1)であった(括弧内は有効であった例数/当該菌種が起炎菌とされた例数)。

治療期間の中央値は AI411-143 試験で 8 日、AI411-158 試験では 10 日であった。治療レジメンの変更は 80 例 (70%) の FN において行われた。

安全性について、有害事象 (症状) 発現率は 21.1% (24/114 例) に認められ、その内訳は発疹 8 例、下痢 7 例、紅斑 3 例、悪心 3 例、腹痛、嘔吐、発熱、粘膜炎、徐脈、黄疸、肺浸潤、血管浮腫、毛包炎、腎機能異常各 1 例であった。このうち「関連あるかもしれない」又は「不明」とされた有害事象は 12 例で、その内訳は発疹 5 例、下痢 5 例、紅斑 1 例、悪心 2 例、腹痛 1 例であった。これらの有害事象のうち、発疹 4 件および下痢 1 件が中等度で、重症とされた症例はなかった。

臨床検査値異常は、投与前に正常値である症例と、異常値である症例にわけて集計された。投与前に正常である症例のうち発現頻度の高いものは、低カルシウム血症 (5/10 例)、高リン酸塩血症 (5/10 例)、ALT 上昇 (31/66 例) であった。臨床的に重要な変動とされたのは、BUN 上昇 3 例、クレアチニン上昇 3 例、アルカリホスファターゼ上昇 3 例、AST 上昇 5 例、ALT 上昇 9 例、ビリルビン上昇 1 例、低ナトリウム血症 1 例、低カルシウム血症 1 例であった。

投与前値が異常値であった症例において発現頻度の高い有害事象は、BUN 上昇 (9/18 例)、ビリルビン上昇 (11/28 例) であった。臨床的に重要な変動は BUN 上昇 3 例、クレアチニン上昇 1 例、アルカリホスファターゼ上昇 2 例、AST 上昇 2 例、ALT 上昇 5 例、ビリルビン上昇 6 例、低ナトリウム血症 1 例、低カリウム血症 1 例、高カリウム血症 1 例であった。有害事象による投与中止は 7 例で報告され、その内訳は発疹 5 例、薬物性発熱、悪心、蕁麻疹各 1 例であった。

両試験合計で 15 例が死亡したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

臨床第 相試験 (単独投与 5 試験: AI411-131、189、118、137、204)

FN 患者に対するエンピリックセラピーとして本剤単独投与の有効性を検討する目的で、年 月から 年 月にかけて行われた非盲検臨床第 相試験 (AI411-131、-189、-118、-137) 及び盲検臨床第 相試験 (AI411-204) が実施された。各試験の対象は、16 歳以上または 18 歳以上の FN の癌患者とされ、AI411-189 試験では血液腫瘍も対象とされた。

これらの試験には合計 834 例が登録され、AI411-131、-189、204 試験では、本剤 2g×3 回/日を点滴静注 (327 例) と ceftazidime (CAZ) 2g×3 回/日を点滴静注 (320 例) の比較、AI-118、-137 試験では本剤 2g×3 回/日を点滴静注 (94 例) と 2 つの併用療法 (piperacillin (PIPC) 3g×6 回/日を点滴静注と gentamicin (GM) 1.5mg/kg×3 回/日を点滴静注及び mezlocillin 3g×6 回/日を点滴静注と GM 1.5mg/kg×3 回/日を点滴静注の合計 93 例) の比較検討が行われた。

患者背景は以下のとおりであった。

	本剤群 421 例	対照群 413 例
基礎疾患		
白血病	38.0% (160 例)	37% (151 例)
その他の血液腫瘍	30.9% (130 例)	31% (126 例)
その他の血液疾患	1.2% (5 例)	4% (15 例)
固形癌	29.9% (126 例)	29% (121 例)

年齢の中央値	50 歳	51 歳
投与前好中球数が ¹⁾ 100cells/ μ L以下 ¹⁾	57.8% (234 例)	54.9% (220 例)
好中球減少症期間中央値	7 日	7 日
骨髄移植後	14.7% (62 例)	16% (67 例)
初期症状		
MDI	33.3% (140 例)	31% (130 例)
CDI	11.9% (50 例)	15% (60 例)
FUO	53.9% (227 例)	53% (220 例)
起炎菌 ²⁾		
グラム陽性菌	96 件 (66 例)	79 件 (62 例)
グラム陰性菌	67 件 (40 例)	67 件 (41 例)
複数菌感染	27 件 (10 例)	21 件 (13 例)

1) データ不明の例数 (本剤群 16 例、対照群 12 例) を母数から除いて計算。

2) 起炎菌数 (菌血症例数)

有効性については、本剤群 310 例、対照群 299 例が評価対象とされ、以下のとおりであった (ト項 (1) 1) の【有効性の判定基準】参照)。

	本剤群	対照群
全体	54.5% (169/310)	55.5% (166/299)
MDI	46.5% (47/101)	45.9% (39/85)
CDI	41.6% (15/36)	54.5% (24/44)
FUO	61.8% (107/173)	60.6% (103/170)

起炎菌別での有効性は、以下のとおりであった。

	本剤群	対照群
グラム陽性菌		
<i>S.aureus</i>	5/8	1/3
CNS	3/6	0/3
MR-CNS	1/5	3/6
MS-CNS	1/5	1/10
<i>S.pneumoniae</i>	1/1	-
<i>S.viridans</i> group	6/11	5/12
その他の <i>Streptococcus</i> species	1/3	1/1
<i>Enterococci</i>	0/4	0/2
その他のグラム陽性菌	0/4	0/4
グラム陰性菌		
<i>E.coli</i>	6/10	10/12
<i>Klebsiella</i> species	4/8	5/7
<i>P.aeruginosa</i>	3/9	3/4
<i>Enterobacter</i>	-	1/2

<i>Acinetobacter</i>	1/2	1/1
<i>Serratia</i>	2/2	-
その他のグラム陰性菌	3/4	3/4
複数感染		
複数のグラム陽性菌	1/4	1/6
複数のグラム陰性菌	4/6	2/2
複数のグラム陽性/陰性菌	4/8	2/6

MDIのうち無効と判定された症例は本剤群 54 例、対照群 46 例で、本剤群では起炎菌耐性(18 例)、菌血症持続(3 例)、症状悪化(9 例)、発熱持続(22 例)、死亡(2 例)、対照群では起炎菌耐性(17 例)、菌血症持続(7 例)、症状悪化(4 例)、発熱持続(18 例)が理由であった。起炎菌の耐性化は、主にメチシリン耐性ブドウ球菌の出現であった。CDIのうち無効と判定された症例は本剤群 21 例、対照群 20 例で、本剤群では発熱持続(13 例)、症状悪化(7 例)、死亡(1 例)、対照群では発熱持続(11 例)、ブレイクスルーの菌血症(1 例)、症状悪化(6 例)、死亡(2 例)が理由であった。FUOのうち無効と判定された症例は本剤群 66 例、対照群 67 例で、本剤群では発熱持続(59 例)、ブレイクスルーの菌血症(3 例)、再発(3 例)、症状進行(1 例)、対照群では発熱持続(55 例)、ブレイクスルーの菌血症(6 例)、死亡(1 例)、再発(4 例)、治療効果なし(1 例)が理由であった。

初期治療方針の変更は、AI411-137 試験においては MDI 及び CDI の 70%以上、全体では本剤群及び対照群の約半数で認められた(45.4%(191/421 例): 49.4%(204/413 例)、 $p=0.258$;(試験プロトコルを層とした) Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、治療変更をした例の半数以上が治療開始 3 日以内の変更であった。初期に治療方針の変更が発生するのは本剤群に多く、この傾向は本剤群と併用投与群の比較で最も顕著であった(本剤群 68.2%(30/44 例)、併用投与群 41.2%(21/51 例))。薬剤追加で最も多かったのは glycopeptide 系抗菌薬(本剤群 23.5%(99/421 例)、対照群 29.3%(121/413 例))であったが、aminoglycoside 系抗菌薬の追加は少数(本剤群 6.4%(27/421 例)、対照群 4.1%(17/413 例))であった。抗真菌剤の追加は本剤群 21.9%(92/421 例)、対照群 24.2%(100/413 例)であった。

安全性について、有害事象(症状)は、本剤と CAZ 単剤との比較試験(それぞれ合計 327 例および 320 例)及び本剤と併用療法との比較試験(それぞれ合計 94 例および 93 例)にわけて検討された。

本剤と CAZ 単剤との比較試験において発現率が 10%以上認められたものは以下のとおりであった。

	本剤群 327 例	CAZ 単剤群 320 例
全ての有害事象	83.2%(272 例)	82.8%(265 例)
下痢	17.4%(57 例)	17.2%(55 例)
発疹	17.1%(56 例)	14.4%(46 例)
悪心	14.7%(48 例)	15.9%(51 例)
腹痛	14.7%(48 例)	8.4%(27 例)
嘔吐	13.8%(45 例)	11.3%(36 例)

頭痛	11.3% (37例)	12.8% (41例)
発熱	11.0% (36例)	10.3% (33例)
悪寒	11.3% (37例)	8.4% (27例)

薬剤との因果関係が関連あるかもしれないとされた有害事象は、本剤群 13.5% (44/327例)、対照群 10.3% (33/320例) に認められ、発現頻度が 1%以上のものは、発疹(本剤群 5.5% (18/327例)、対照群 3.8% (12/320例))、下痢(本剤群 1.5% (5/327例)、対照群 1.3% (4/320例))、悪心(本剤群 1.5% (5/327例)、対照群 0.9% (3/320例))であった。このうち重度と判定されたものは、本剤群 4例(発疹 2例、感染 1例、錯乱 1例)、対照薬群で 2例(発疹 1例、嘔吐 1例)であった。

本剤と併用療法との比較試験において発現率が 10%以上認められたものは以下のとおりであった。下痢の発現率が本剤群で有意に低かった ($p=0.065$; Fisher's exact test)。

	本剤群 94例	併用療法群 93例
全ての有害事象	71.3% (67例)	75.3% (70例)
下痢	27.7% (26例)	40.9% (38例)
発疹	19.1% (18例)	24.7% (23例)
悪心	20.2% (19例)	24.7% (23例)
嘔吐	16.0% (15例)	18.3% (17例)

薬剤との因果関係が関連あるかもしれないとされた有害事象は、本剤群 24.5% (23例)、併用療法群 31.2% (29例) に認められ、発現頻度が 1%以上のものは、発疹(本剤群 12.8% (12例)、併用療法群 14.0% (13例))、下痢(本剤群 12.8% (12例)、併用療法群 19.4% (18例))、悪心(本剤群 8.5% (8例)、併用療法群 4.3% (4例))、嘔吐(本剤群 7.4% (7例)、併用療法群 2.2% (2例))、尿異常(本剤群 3.2% (3例))、腎不全(併用療法群 2.2% (2例))、足部痛/手の痛み(併用療法群 2.2% (2例))であった。このうち重度と判定されたものは、本剤群 2例(発疹 2例)、併用療法群 4例(下痢 1例、発疹 1例、腎不全 2例)であった。

臨床検査値異常に関しては、投与前に正常値であった症例と異常値であった症例にわけて集計された。

投与前正常値であった群において、治療群間に差が認められたものは、本剤と CAZ 単剤との比較試験では、ビリルビン増加(本剤群 17.8% (34/191例)、CAZ 群 7.7% (15/194例)、 $p=0.003$; Fisher's exact test (以下同))、低カリウム血症(本剤群 29.2% (68/233例)、CAZ 群 37.2% (92/247例)、 $p=0.081$)であり、本剤と併用療法との比較試験では BUN 上昇(本剤群 4.9% (4/81例)、併用療法群 14.6% (12/82例)、 $p=0.063$)、クレアチニン上昇(本剤群 5.9% (5/85例)、併用療法群 25.6% (22/86例)、 $p=0.001$)、ALT 上昇(本剤群 18.5% (5/27例)、併用療法群 36.0% (9/25例))、低カリウム血症(本剤群 25.6% (21/82例)、併用療法群 43.4% (33/76例)、 $p=0.020$)、低リン酸血症(本剤群 28.6% (12/42例)、併用療法群 15.0% (6/40例))であった。臨床的に重要な変動とされた有害事象のうち、最も頻度が高いのは低リン酸血症であったが、本剤と CAZ 単剤との比較試験では、本剤群 8.4% (14/167例)、CAZ 単剤群で 10.4% (17/164例)、併用投

与との比較試験では本剤群 7.1% (3/42 例)、併用療法群 10.0% (4/40 例) で、いずれも差を認めなかった。

投与前異常値であった群では、症例数は少なく、また、治療群間の差は殆ど認められなかった。臨床的に重要な変動とされた有害事象のうち、低リン酸血症と ALT 上昇の頻度が高かった。低リン酸血症の発現率は、本剤と CAZ 単剤との比較試験において、本剤群 16.3% (8/49 例)、CAZ 群 12.1% (4/33 例)、併用投与との比較試験において本剤群 30.0% (3/10)、併用療法群 0% (0/9) であった。また、ALT 上昇の発現率は本剤と CAZ 単剤との比較試験において、本剤群 15.9% (7/44 例)、対照群 10.8% (4/37 例)、併用投与との比較試験において本剤群 44.4% (4/9 例)、対照群 25.0% (1/4 例) であった。いずれも治療群間に差を認めなかった。

5 試験全体で、投与中止に至った有害事象は 72 件で、そのうち発疹が 52 件であった。また、ショックは本剤群 2 例、併用療法群 1 例に認められた。臨床検査値による中止は本剤群 1 例 (ALT 上昇) であった。死亡例は、5 試験合計で 69 例であったが、投与薬剤と関連ありとされたものはなかった。

本試験群では予後規定要因が解析され、癌 ($p < 0.001$; ステップワイズ法による logistic 回帰分析、以下同)、骨髄移植 ($p = 0.005$)、および感染の診断分類 ($p = 0.017$) がそれぞれ独立した予後規定要因とされた。

臨床第 相試験 (併用投与 2 試験: AI411-186、-198)

FN 患者に対するエンピリックセラピーとして本剤と amikacin (AMK) 又は vancomycin (VCM) 投与 (併用投与) の有効性を検討する目的で、年月から年月にかけて非盲検試験 (AI411-186、198) が実施された。対象は、AI411-186 試験では癌、AI411-198 試験では血液腫瘍の患者でいずれも 18 歳以上とされた。用法・用量は、AI411-186 試験では本剤群 (本剤 2g×2 回/日 + AMK 7.5mg/kg×2 回/日点滴静注)、対照群 (CAZ 2g×3 回/日 + AMK 7.5mg/kg×2 回/日点滴静注)、AI411-198 試験では本剤群 (本剤 2g×3 回/日 + VCM10mg/kg×3 回/日点滴静注)、対照群 (CAZ 2g×3 回/日 + VCM 10mg/kg×3 回/日点滴静注) とされた。

AI411-186 試験には 353 例 (本剤群 242 例、対照群 111 例)、AI411-198 試験には 111 例 (本剤群 53 例、対照群 58 例) が登録された。なお、AI411-186 試験 34 例 (本剤群 30 例、対照群 4 例)、AI411-198 試験 30 例 (本剤群 15 例、対照群 15 例) については、不適格、他抗菌薬の早期併用等の理由により有効性評価対象から除外され、有効性評価可能症例は、AI411-186 試験 319 例 (本剤群 212 例、対照群 107 例)、AI411-198 試験 81 例 (本剤群 38 例、対照群 43 例) とされた。

患者背景は以下のとおりであった。

	AI411-186 試験		AI411-198 試験	
	本剤群 242 例	対照群 111 例	本剤群 53 例	対照群 58 例
基礎疾患				
白血病	59.5% (144 例)	58.6% (65 例)	60.4% (32 例)	53.4% (31 例)
その他の血液腫瘍	36.0% (87 例)	36.9% (41 例)	28.3% (15 例)	34.5% (20 例)
その他の血液疾患	-	-	7.5% (4 例)	10.3% (6 例)
固形癌	4.5% (11 例)	4.5% (5 例)	3.8% (2 例)	1.7% (1 例)
年齢の中央値 (範囲)	45 歳 (15-79)	45 歳 (18-71)	47 歳 (17-74)	52 歳 (18-80)

性別				
男性	54.1% (131例)	56.8% (63例)	56.6% (30例)	67.2% (39例)
女性	45.9% (111例)	43.2% (48例)	43.4% (23例)	32.8% (19例)
投与前好中球数 100cells/ μ L ¹⁾	48.5% (116例)	45.9% (51例)	55.1% (27例)	76.8% (43例)
好中球減少症期間の中央値	12日	9日	11日	12日
骨髄移植後	40.9% (99例)	42.3% (47例)	24.5% (13例)	20.7% (12例)
初期症状				
MDI	34.7% (84例)	27.9% (31例)	28.3% (15例)	39.7% (23例)
CDI	8.3% (20例)	8.1% (9例)	18.9% (10例)	10.3% (6例)
FUO	57.0% (138例)	64.0% (71例)	50.9% (27例)	48.3% (28例)
起炎菌 ²⁾				
グラム陽性菌	68件 (62例)	27件 (21例)	10件 (10例)	19件 (18例)
グラム陰性菌	32件 (28例)	9件 (7例)	3件 (3例)	2件 (2例)

1) データ不明の例数 (AI411-186:本剤群 3例、対照群 1例、AI411-198: 本剤群 4例、対照群 2例) を母数から除いて計算。

2) 起炎菌数 (菌血症例数)

AI411-186 試験における有効性判定基準は、治療終了後 3 日間 38 未満で感染症状及び徴候が消失とされた (AI411-198 試験についてはト項 (1) 1) の【有効性の判定基準】参照)。
有効性評価可能症例に対する有効率は以下のとおりであった。

	AI411-186 試験		AI411-198 試験	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
全体	26.9% (57/212例)	21.5% (23/107例)	63.2% (24/38例)	55.8% (24/43例)
MDI	23.2% (16/69例)	16.7% (5/30例)	75.0% (6/8例)	55.0% (11/20例)
CDI	30.0% (6/20例)	37.5% (3/8例)	44.4% (4/9例)	16.7% (1/6例)
FUO	28.5% (35/123例)	21.7% (15/69例)	66.7% (14/21例)	70.6% (12/17例)

起炎菌別での有効性は、以下のとおりであった。

	AI411-186 試験		AI411-198 試験	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
グラム陽性菌				
<i>S.aureus</i>	0/3	0/2	-	0/1
CNS	-	-	1/1	2/3
MR-CNS	0/8	0/4	-	2/4
MS-CNS	2/8	0/2	-	1/2
<i>S.pneumoniae</i>	2/2	0/1	-	-
<i>S.viridans group</i>	2/9	1/3	1/2	5/6
その他のグラム陽性菌	0/8	0/6	2/3	1/3
グラム陰性菌				
<i>E.coli</i>	5/13	2/4	1/1	-
<i>Klebsiella species</i>	1/2	-	-	-

<i>P.aeruginosa</i>	1/4	-	-	0/1
<i>Enterobacter</i>	0/1	1/2	-	-
その他のグラム陰性菌	0/2	1/2	-	-
複数感染				
複数のグラム陽性菌	2/6	0/3	1/1	-
複数のグラム陰性菌	0/1	-	-	-
複数のグラム陽性/陰性菌	1/3	0/1	-	-

治療期間の中央値は、AI411-186 試験では本剤群 11 日及び対照群 12 日、AI411-198 試験では本剤群、対照群共に 11 日であった。治療レジメンが変更された割合は、AI411-186 試験では本剤群 69.4% (168/242 例) 及び対照群 71.2% (79/111 例)、AI411-198 試験では本剤群 60.4% (32/53 例)、対照群 56.9% (33/58 例) であった。AI411-186 試験の約半数で glycopeptide が追加された。AI411-198 試験では amphotericin B の追加が多かった(本剤群 24.5%(13/53 例)、対照群 22.4% (13/58 例))。

安全性について有害事象の発現率は、AI411-186 試験では本剤群 68.1% (165/242 例) 及び対照群 69.4%(77/111 例)、AI411-198 試験では本剤群 60.4%(32/53 例)及び対照群 69.0%(40/58 例) であった。

発現率が 10%以上で認められた有害事象は以下のとおりであった。

	AI411-186 試験		AI411-198 試験	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
全ての有害事象	68.1% (165 例)	69.4% (77 例)	60.4% (32 例)	69.0% (40 例)
粘膜炎	18.6% (45 例)	16.2% (18 例)	-	-
下痢	9.9% (24 例)	9.9% (11 例)	-	-
発疹	9.9% (24 例)	9.9% (11 例)	9.4% (5 例)	13.8% (8 例)
腎機能異常	9.9% (24 例)	7.2% (8 例)	-	-
肺障害	-	-	5.7% (3 例)	10.3% (6 例)
発熱	-	-	13.2% (7 例)	13.8% (8 例)

薬剤との因果関係が関連あるかもしれないとされた有害事象の発現率は、AI411-186 試験では本剤群 7.4% (18/242 例) 及び対照群 4.5% (5/111 例) に認められ、その内訳は発疹(本剤群 6 例、対照群 2 例)、下痢(本剤群 2 例)、腎機能異常(本剤群 1 例)、紅斑(本剤群 3 例、対照群 1 例)、悪心(本剤群 4 例)、嘔吐(本剤群 1 例)、そう痒症(本剤群 2 例、対照群 1 例)であった。また、AI411-198 試験では本剤群 11.3% (6/53 例) 及び対照群 17.2% (10/58 例) に認められ、その内訳は発疹(本剤群 2 例、対照群 4 例)、腎機能異常(本剤群 2 例、対照群 2 例)、下痢(対照群 1 例)、口内炎(対照群 1 例)であった。臨床検査値異常に関しては報告がなかった。

死亡例は、AI411-186 試験全体で 4.8% (17/353 例)、AI411-198 試験全体で 6.3% (7/111 例) に認められた。AI411-198 試験の対照群の 1 例が VCM による腎不全により死亡し、薬剤との因果関係が否定できないとされた。

メタアナリシス

FN 患者に本剤 2g×3 回/日を投与したときの臨床効果を評価するため、本剤単独投与が行われた臨床第 Ⅲ 相試験 5 試験 (AI411-118、131、137、189、204) について、(i) 本剤と CAZ の比較試験 (AI411-131、189、204) (ii) 本剤と併用投与の比較試験 (AI411-118、137) (iii) 全 5 試験での本剤と全対照群を比較する 3 つのグループ分けによるメタアナリシスが施行された。

その結果、(iii) の本剤群および全対照群の有効率は、それぞれ 54.5%および 55.5%であり、両群間の差は認められなかった ($p=0.839$; Der Simonian-Laird 法 (以下同) 有効率の差の 95%信頼区間 (CI); [-9%, 7%])。 (i) 本剤と CAZ の有効率はそれぞれ 53.4%および 55.3%で、両群間の差は認められなかった ($p=0.680$ 、有効率の差の 95%CI; [-11%, 7%])。 (ii) 本剤と併用投与群の有効率は、それぞれ 59.0%および 56.3%で、両群間の差は認められなかった ($p=0.678$ 、有効率の差の 95%CI; [-17%, 27%])。

また、途中の治療変更に関わらず、当初の治療レジメンに分類した modified intent-to-treat 解析対象とされた 795 例について、全体の有効率は本剤群および全対照群においてそれぞれ 42.3%及び 41.9%であった ($p=0.796$ 、有効率の差の 95%CI; [-6%, 8%])。 本剤群と CAZ 群の比較ではそれぞれ 42.4%、41.2%と差は認められなかった ($p=0.739$ 、有効率の差の 95%CI; [-7%, 9%])。 併用投与との比較では本剤群 42.4%、併用群 44.4%と差は認められなかった ($p=0.983$ 、有効率の差の 95%CI; [-18%, 18%])。

2) 海外で行われた非盲検試験に関する公表論文

Ramphal R, et al. Am. J. Med. 1996; 100 (Suppl 6A), 83S-89S. (参考資料 5.3.5.1.1)

米国で固形癌患者の FN を対象とした 2 つの非盲検無作為化比較試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 1000cells/ μ L 以下、発熱 38.3 以上又は 24 時間以内に 38 以上が 2 回と定義された。

患者は、症状毎に本剤 2g×3 回/日又は対照薬 (CAZ 2g×3 回/日、又は PIPC 3g×6 回/日及び GM1.5mg/kg×3 回/日) に割り付けられ、適応がある時は VCM が追加された。

合計 109 例が本剤による治療を受け、107 例が対照薬の治療を受けた。治療期間は中央値で本剤群 9 日、対照群 11 日であった。抗菌剤の追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤群 45.9%及び対照群 41.1%であり、VCM の追加投与を受けた症例の割合は、本剤群 45.0%及び対照群 53.3%であった。

有効性については、投与 4 日目に解熱 (< 38)、投与終了日に感染症の症状及び徴候の改善又は消失、投与終了後 30 日を越えて生存の三段階で評価された。治療開始後 4 日までに解熱した症例の割合は、本剤群 58.3% (60/103 例) 及び対照群 60.0% (63/105 例) であった (本剤群 6 例、対照群 2 例については、4 日間の治験薬未受領のため除外された)。治療終了日に感染症の症状及び徴候の改善または消失が得られた症例の割合は、本剤群 74.0% (74/100 例) 及び対照群 76.2% (77/101 例) であった (本剤群 3 例、対照群 5 例については、プロトコール違反、治験の早期辞退等で除外された)。投与終了後 30 日以上生存した FN 患者は、本剤群 98.0% (98/100 例) 及び対照群 91.5% (98/107 例) であった。全ての菌種における消失率は両群で類似していた。各治療群で菌交代 (投与期間中または終了後 2 日以内に新たな起炎菌の出現) の数は類似しており、最も多いのはグラム陽性菌であった。

Biron P, et al. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42, 511-518. (参考資料 5.3.5.1.2)

フランスの 17 施設で、固形癌、リンパ腫、または骨髄腫の患者の FN を対象として、1995 年～1996 年に多施設非盲検無作為化比較試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 1000 cells/ μ L 未満又は 48 時間以内に 500 cells/ μ L 未満が推察される場合、及び発熱 38.5 以上又は 3 時間以上の間 38 以上と定義された。

患者は、本剤 2g \times 2 回/日群に 202 例、imipenem/cilastatin (IPM/CS) 1g \times 3 回/日群に 198 例が割り付けられ、そのうち 344 例(本剤群 177 例、対照群 167 例)が有効性の評価対象となった。

有効性については、治療開始後 7 日目に判定が行われ、発熱間歇期の持続、臨床症状および徴候の消失、全ての起炎菌の消失、投与終了 7 日以内の再発あるいは新たな感染がない、投与 7 日目までに他の抗菌剤の追加なしに回復を満たす場合に有効と判定され、有効率は本剤群で 78.5% (139/177 例) 及び対照群で 72.5% (121/167 例) であった。また、MDI における有効率は、本剤群 65.8% (25/38 例) 及び対照群 60.5% (23/38 例) であった。抗菌剤が追加された症例は、本剤群で 20% 及び対照群で 21% であった。生存率は、本剤群 95% 及び対照群 98% であった。

安全性について、薬剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤群 8.9%(18/202 例) 及び対照群 19.2% であった (p=0.003 ; Fisher's exact test)。

Wang FD, et al. Chemother. 1999; 45, 370-379. (参考資料 5.3.5.1.3)

台湾で血液腫瘍と固形癌患者の FN を対象とした非盲検無作為化比較試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 500 cells/ μ L 以下、発熱 38.5 以上又は 24 時間以内に 3 回以上 38 以上と定義された。

患者は、本剤又は CAZ 2g \times 3 回/日に合計 45 例が割り付けられ、そのうち 41 例(本剤群 19 例、対照群 22 例)が有効性評価対象とされた。

有効性については、投与レジメンの変更なしに好中球数の回復、解熱、感染症に伴う症状および徴候の消失、起炎菌の消失を満たす場合に有効と判定され、有効率は本剤群 52.6% (10/19 例) 及び対照群 50.0% (11/22 例) であった。両群とも 88% の起炎菌が細菌学的に消失した。

安全性のプロファイルは両群間に差を認めなかったが、対照群の 2 例が感染症により死亡した。

Mustafa M, et al. Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20, 362-369. (参考資料 5.3.5.1.4)

米国で小児癌患者の FN を対象とした非盲検無作為化比較試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 1000cells/ μ L 未満、発熱 38.5 以上又は 24 時間以内に 2 回以上 38 以上と定義された。

本試験では合計 104 例が、本剤群 (49 例) 又は ceftazidime 50mg/kg \times 3 回/日 (最大 6g/日) (55 例) に割り付けられ、そのうち 68 例(本剤群 35 例、対照群 33 例)が有効性評価可能症例であった。年齢の中央値は 6 歳であった。治療期間は、好中球数 1000cells/ μ L 以上になるまで又は低リスク患者に関しては好中球増加を認めるまで継続することとされ、最長投与期間は 8 週間とされた。

有効性については、投与終了後 4 日以内に判定が行われ、投与レジメンの変更無く、解熱および感染症の症状消失、起炎菌の消失を満たす場合に有効と判定され、有効率は本剤投与群

74.3% (26/35 例) 及び対照群 69.7% (23/33 例) であった (Modified intent-to-treat 解析対象集団では本剤投与群 59.1% (26/44 例) 及び対照群 46.9% (23/49 例))。抗菌剤が追加された症例の割合は、本剤群 34.7% (17/49 例) 及び対照群 43.6% (24/55 例) であった。

安全性について、治療関連死亡、重度の有害事象は認められなかった。最も多い有害事象は中等度の発疹で、両群間に発現頻度の差を認めなかった。

3) 本邦で行われた非盲検試験に関する公表論文

浦部ら、化学療法の領域 1999; 15, 103-111. (参考資料 5.3.5.2.1)

国内において、1996 年～1998 年に造血器疾患の FN 患者を対象とした非盲検試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 500 cells/ μ L 以下と定義された (発熱の定義の記載なし)。

用法・用量は、本剤 1～2g \times 2 回/日とされ、72 時間後に解熱が認められない場合は AMK 100～200mg \times 2 回/日の投与が追加された。合計 128 例の患者が登録され、このうち有効性解析対象症例は 102 例であった。基礎疾患は急性白血病 64.7% (66/102 例)、悪性リンパ腫 16.7% (17/102 例) で、悪性腫瘍が全体の 93.1% (95/102 例) であった。本試験において 76.5% (78/102 例) が単剤のみの治療が継続され、23.5% (24/102 例) では AMK が追加された。

有効性の判定基準は、「著効」: 投与開始後 3 日以内に 37 $^{\circ}$ C まで解熱し、さらに 3 日以上解熱が持続し感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善が見られた場合、「やや有効」: 6 日までに解熱傾向を示し、感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善傾向が認められた場合とされた。有効率は、本剤単独例では 56.9% (58/102 例) 及び追加投与例では 64.7% (66/102 例) であった。敗血症 (疑い例を含む) に対する有効率は、本剤単独例 58.7% (37/63 例) 及び追加投与例 69.8% (44/63 例) であった。好中球数別の有効率については、投与前好中球数が 100 cells/ μ L 以下の症例での有効率は 61.8% (21/34 例) であった。

安全性について、2.3% (3/128 例) に発疹、14.8% (19/128 例) に肝機能検査値異常を認めたが、いずれも軽度であった。

Tamura K, et al. Am. J. Hematol. 2002; 71, 248-255. (参考資料 5.3.5.1.5)

国内において、1999 年から主として血液腫瘍の FN 患者を対象とした非盲検無作為化比較試験が実施された。この試験における FN の診断基準は、好中球減少 1000cells/ μ L 未満、発熱 37.5 $^{\circ}$ C 以上 (腋窩) と定義された。

患者は、本剤 1～2g \times 2 回/日又はカルバペネム系抗生物質 0.5～1g \times 2 回/日、あるいは本剤 1～2g \times 2 回/日及びアミノグリコシド系抗生物質 (AMK 200mg、iseipamicin 200mg、tobramycin 90mg、又は netilmicin 100mg) \times 2 回/日の併用投与に割り付けられた。但し、投与後 3 日以内に解熱しない場合は、治療レジメンが変更された。合計 165 例の患者が登録され、このうち解析対象症例は 153 例であった。年齢の平均値は 52 歳、基礎疾患は 70% が急性白血病であった。

有効性の判定基準は、「著効」: 投与開始後 3 日以内に解熱し、その後 5 日以上持続し、感染症に伴う徴候や臨床検査値異常を認めない場合、「有効」: 3 日以内に 1 $^{\circ}$ C を越えて発熱が低下し、7 日目までに解熱し、感染症に伴う徴候および臨床検査値が改善した場合と定義された。「著効」及び「有効」の合計は全治療群の 2/3 の症例に認められた。

安全性について、早期死亡は単独投与群で 3 例、併用投与群で 3 例認められた。死亡原因は、急性腎不全（1 例）、鬱血性心不全（1 例）、硬膜下血腫（1 例）、原疾患増悪（1 例）、感染症（2 例。1 例は MRSA による蜂窩織炎、1 例は壊死性膿皮症を伴う敗血症。）であった。これらの死亡と治療薬との因果関係は示されていない。

(2) 機構における審査の概略

FN に対する国内外のガイドラインについて

IDSA のガイドライン及び正岡らによる日本における勧告では、FN のエンピリックセラピーとして以下のように記載されている。

< 国内ガイドライン >

「日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告」(Intern J Hematol 68: S1-S31, 1998)及び「Febrile neutropenia 日本におけるガイドライン」(癌と化学療法 2000; 27: 161-165) では下記の治療が推奨されている。

- ・ 発熱を 1 回の口内温 38 以上 (1 回の腋窩温 37.5 度以上)、好中球減少を好中球数 1000 cells / μ L 未満と定義する。
- ・ 単独療法としてセフェピムやカルバペネムは、本邦における感受性パターンおよび入手可能な国際データに基づいて推奨される。
- ・ 併用療法を選択する場合は、セフェピム、セフトジジム、またはカルバペネムに、アミノグリコシドの併用が推奨される。
- ・ 初期治療は 3 日間継続し、3 日後に無熱で起病菌が確定している場合は適切な治療法を検討し、好中球数に関わらず、少なくとも 7 日間は治療を継続する。起病菌不明の場合は、7 日間の投与完了まで継続するか、好中球減少からの回復をもって投与を中止する。
- ・ 初期治療開始 3 日後に発熱があり起病菌が確定している場合は適切な治療法を検討する。起病菌不明の場合は、単独療法患者ではアミノグリコシドの追加、あるいは他の単独療法を考慮し、48 時間後に再評価して、有熱の場合は抗真菌薬またはグリコペプチドを追加する。併用療法を受けている患者ではラクタム剤の変更を行い、抗真菌薬を検討する。

< 海外治療ガイドライン >

IDSA のガイドラインでは、下記の方法が推奨されている(Clin Infect Dis 25: 551-573, 1997)。

- ・ 発熱を 1 回の口内温 38.3 以上、または 38 以上が 1 時間以上継続、好中球減少を好中球数 500cells/ μ L 未満、または 1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満になることが予測される場合と定義された。
- ・ 初期治療開始にあたり患者のリスクとバンコマイシン投与の必要性を判断する。低リスク成人の場合は内服抗菌剤も検討する。バンコマイシンが不要の場合は、単独療法または併用療法を開始する。単独療法が標準的と考えられた場合には、セフェピム、セフトジジム、イミペネム、メロペネムが推奨される。併用療法は抗緑膿菌作用のあるペニシリン、セフェピム、セフトジジム、あるいはカルバペネムと、アミノグリコシドの併用が推奨される。
- ・ 治療開始から 3~5 日以内に解熱し、起病菌が同定されている場合は適切な治療を検討する。起病菌が不明の場合には低リスク患者では内服抗菌剤への変更も検討されるが、それ以外では同じ抗菌剤治療を継続する。好中球が回復し、明らかな感染巣が無く、48 時間以上無

熱の場合は抗菌剤投与を中止する。好中球が7日以内に回復しない場合は、低リスクで合併症がなく5~7日間無熱であれば、抗菌剤投与を中止する。高リスクで合併症がない場合は抗菌剤を継続する。

- ・ 初期治療開始3日目に発熱が持続する場合、臨床的な悪化の兆候がなければ同じ抗菌剤治療を継続し、悪化がある場合は抗菌剤を変更する。また、初期治療開始5日後も発熱がある場合は抗真菌剤投与を開始する。好中球が回復した場合は、好中球回復の4~5日後に抗菌剤を中止する。好中球が回復しない場合は再評価を行い、かつ抗菌剤投与を2週間以上継続したのち、中止を検討する。

機構は、上記のガイドライン等や浦部や Tamura の報告をはじめとして国内にも多くの文献報告が存在していることより FN に対するエンピリックセラピーとして本剤を使用することは公知であるとして差し支えないものと判断し、以下の検討を行った。

対象患者について

国内において本剤の有効性が検証されているのは血液腫瘍の患者であり、また、今般提出された日本血液学会からの要望書においても、本剤の使用が要望されているのは血液疾患合併感染症領域のみである。しかし、申請者は血液腫瘍のみならず、固形癌など血液腫瘍以外を背景とする患者における FN も本剤の投与対象と述べている。そこで、機構は、国内において固形癌など血液腫瘍以外の FN 患者に対する本剤の有効性に関するデータが無いにも拘らず、これらの患者を本剤の投与対象とすることの妥当性について、申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

国内において本剤の有効性が検証されたのは主に血液腫瘍患者であるが、このうち悪性リンパ腫は医療現場においては基本的に固形癌と同じ取り扱いがされる。また、固形癌において、G-CSF の使用により化学療法後の感染による死亡率の低下という現状はあるものの (Am J Med 112 : 406-411, 2002)、FN 患者の感染リスクは高いことから、投与対象を血液腫瘍に限定することなく、本剤によるエンピリックセラピーを行うことが患者の利益となると考える。国内において本剤 1~2g を 1 日 2 回投与による血液腫瘍以外の患者の FN に対するデータは殆ど無いが、米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が本剤 2g×3 回/日の投与で実施した海外臨床試験において、本剤の固形癌患者に対する有効率は白血病などの血液腫瘍の患者に対する有効率より高い傾向が認められたこと、国内肺癌患者の FN に対して IPM/CS (1g×2 回/日) で有効性が報告されていること (Jpn J Clin Oncol 21:428-434, 1991)、海外で実施された本剤 (2g×2 回/日) と IPM/CS (1g×3 回/日) の比較試験において固形癌患者の FN に対する両剤の有効率は同程度であること (添付資料 5.3.5.1.2) から、本剤投与 (1 回 1~2g) により国内の血液腫瘍以外の患者においても十分な効果が期待できるものとする。

機構は、悪性リンパ腫と固形癌とが同じ取り扱いをされているという点について、その根拠となる説明を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

悪性リンパ腫の治療法は多様な治療レジメンを用いる化学療法又は放射線療法との併用療法が多数を占めるが、標準的な抗癌剤併用療法における骨髄抑制は、一般的に白血病に対する化学療法に比べれば、軽度と考えられる。一方、固形癌の治療法も外科的切除可能なものから化学療法及び放射線療法との併用療法を用いるものなど癌腫により異なり、好中球減少症が問題となるの

は肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、転移性乳癌など比較的骨髄抑制の強い治療レジメンが用いられる場合である。特に肺小細胞癌では好中球減少症の発現頻度が高く、悪性リンパ腫における標準療法及び intensive な治療における発現頻度と同程度であった (J Clin Oncol 18: 3558-3585, 2000)。よって感染のリスク管理及び好中球減少に伴う発熱の治療という面から悪性リンパ腫患者の場合と固形癌患者では臨床現場において同じような取り扱いがなされる場合があると考えられる。

機構は、血液腫瘍および固形癌の代表的な化学療法における好中球減少症および FN の実態について、公表文献から更に具体的に考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

急性骨髄性白血病の寛解導入療法では殆どの症例 (93%) に grade 4 の白血球減少症が認められ、grade 3 の感染症は 61% に発現した (Blood 78: 2520-2526, 1991)。中・高悪性度非ホジキンリンパ腫の標準療法である CHOP 療法では 20~35% に好中球減少症 (grade 4) が発現した (N Engl J Med 328: 1002-1006, 1993, N Engl J Med 339: 21-26, 1998)。再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する EPOCH 療法では 48% に好中球減少症 (grade 4)、18% に FN が発現し (J Clin Oncol 18: 3633-3642, 2000)、ESHAP 療法では好中球数最低値の中央値が 500cells/ μ L であり、30% に FN が発現した (J Clin Oncol 12: 1169-1176, 1994)。ホジキンリンパ腫の標準療法である ABVD 療法では、好中球減少症は 3% に発現し、従来法の MOPP 療法では 22% であった (N Engl J Med 327: 1478-1484, 1992)。固形癌では、骨髄抑制の強い化学療法剤を含むレジメンが用いられる肺癌、卵巣癌、乳癌及び化学療法と放射線療法の併用レジメンが用いられた子宮頸癌について、好中球減少症 (grade 4) の発現頻度の調査を行った。肺癌では 6~98% と広い範囲を示したが、50% 以上の頻度を示すものが多く、強い骨髄抑制が認められた (N Engl J Med 325: 164-170, 1991、J Clin Oncol 10: 282-291, 1992、J Clin Oncol 16: 2459-2465, 1998、Semin Oncol 23 (suppl 16): 51-54, 1996)。卵巣癌では、シスプラチンとパクリタキセルの併用療法及びトポテカンでは 80% 程度に好中球減少症 (grade 4) が認められた (Semin Oncol 24 (suppl 2): 13-16, 1997、J Clin Oncol 14: 1895-1902, 1996、Semin Oncol 24 (suppl 5): 26-30, 1997、J Nat Cancer Inst 95: 1320-1330, 2003)。転移性乳癌ではパクリタキセルを主体とするレジメンで好中球減少症の比較的高い発現頻度が報告されており (J Clin Oncol 14: 1858-1867, 1996)、術後療法では白血球減少症 (grade 4) の発現頻度は 0.3% 程度であった (N Engl J Med 330: 1253-1259, 1994、J Clin Oncol 8: 1483-1496, 1990)。子宮頸癌での放射線療法との併用療法では、好中球減少症は 5% 程度であった (N Engl J Med 340: 1144-1153, 1999)。

機構は、固形腫瘍の標準的な化学療法においても、血液腫瘍同様、好中球減少症が発現する可能性のあることを確認した。以上より、海外においては、提出された臨床試験および公表文献において血液腫瘍及び固形腫瘍のいずれに対しても有効性に関する報告があること、FN の少なくとも半数に感染症があると報告されていること (Clin Infect Dis 34: 730-751, 2002) から、本剤の使用が適切と判断される症例においては、固形癌患者での FN に対しても有効であることは了承できるものと考えられる。

しかし、海外とは異なり国内では、FN という病態が血液内科領域以外では十分浸透していない現在の医療環境を考慮すると、FN の管理を周知した診療科以外で不適正使用されることによる耐性菌増加が懸念される。また、国内での固形癌の FN に対するエンピリックセラピーとしての使用実態が提出された資料からは明らかではないことから、投与対象として血液腫瘍患者以外を想定した際に、更なる検討が必要と考え、今後本剤が本申請の適応を得た場合における血液腫瘍以外の固形癌患者、エイズ患者または外科領域などの患者で予想される使用状況に関する考

察と、適正使用のための方策について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

固形癌治療においても FN に対して適切な抗菌薬治療を行うことは化学療法に伴う重篤な感染症の発症を減らすことが期待され、対象領域を限定する必要はない。また、承認後の適正使用を図るためには、まず FN の定義に対する十分な認識を医師に浸透させることが重要と考え、医師に対する啓蒙活動を継続的に行う必要がある。MR による製品情報概要等を用いた薬剤説明などによる適正使用に関する情報提供活動の他に、学会などの場を借りた教育講演や地域ごとの研修会活動によっても推進し、対象となる医師は血液内科、癌、外科、化学療法領域等を想定している。

機構は、血液腫瘍以外の患者を投与対象に含めることについては概ね了承できるものと考えているが、その妥当性と適正使用の方策に関しては、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

効能・効果に関して

機構は、本申請効能・効果である「好中球減少に伴う発熱に対するエンピリックセラピー」の臨床的意味について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

好中球減少症は、再生不良性貧血などのような骨髄障害や骨髄異形成症候群などの成熟障害においても認められるが、重症の好中球減少症の多くは化学療法の副作用として認められる。好中球減少の患者の感染リスクは好中球数に反比例して高くなり、1000cells/ μ L 未満では感染に対する感受性が増し、500cells/ μ L 未満の患者では 1000cells/ μ L 未満に比べ感染リスクが明らかに増加する。100cells/ μ L 未満では易感染性が顕著に増大し、一旦発症すると全身性・致死性の敗血症へと急速に進展する。このように致死性重症感染症に進展する可能性があるにも関わらずその感染初期には、発熱以外に明確な感染を示す局所症状がないことが多く、血液培養も陽性率は 10% 程度であることから（癌と化学療法 27: 161-165, 2000）、起炎菌に基づく抗菌薬治療の捉え方では積極的な治療が行われなかった。好中球減少時の感染リスク管理の重要性は 1960～1970 年頃から欧米で認識され始め、1990 年頃から本症例に対する広域スペクトル抗菌薬の単剤エンピリック投与が有効であることが示され（Antimicrob Agents Chemother 31: 971-977, 1987、J Infect Dis 164: 907-916, 1991）、治療ガイドラインが発表された（Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573）。国内においては特に血液内科領域の医師により研究が進められ 1998 年に日本血液学会誌により、海外のデータを参考にした治療の勧告が制定された（Intern J Hematol 68: S1-S31, 1998）。しかし、本邦においてはいまだに「好中球減少に伴う発熱」が抗菌薬の適応症として承認されておらず、本適応症を持つ抗菌薬がないことから適応外使用されている。本適応症が承認されると、抗菌薬の適正使用が期待されるだけにとどまらず、本適応症に関する治験が進み、従来起炎菌不明として除外されていた患者に対する抗菌薬治療の臨床評価が可能となることから、エビデンスに基づいた治療が行えるようになると考えられる。

機構はこの回答を了承した。ただし、今般申請された効能・効果は、「好中球減少時の発熱」であり、この状態にある患者であれば、尿路感染症が明らかな患者など、あらゆる患者に使用される可能性があること、また、検討されている菌種はこのような患者血液中から分離される頻度の高い菌種のみであることから、投与対象を限定する必要がないかどうか、申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

申請した効能・効果は「好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー」であり、FN の病態にある患者に対して起炎菌又は感染部位が不明なまま又は発熱原因が不明のまま抗菌薬を投与す

るものである。一般に、FN に対しては広域スペクトルの抗菌薬が投与されるが、治療途中で起炎菌が判明した場合でも、好中球減少時の発熱が続く間は起炎菌として判明した菌以外の感染の可能性も考慮する必要があり、直ちに選択性の高い狭域スペクトルの抗菌薬に切り替えることはせず、広域スペクトルの抗菌薬の投与を継続しながら、狭域スペクトルの抗菌薬を追加投与する治療方針を選択することも考えられる。好中球数が回復すれば狭域スペクトルの抗菌薬に切り替えることになる。エンピリックセラピーにおける治療の変更に関しては、日本血液学会誌に提示された「日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告（1998）」（Intern J Hematol 68: S1-S31, 1998）のガイドラインに基づく治療方針に従うことにより、無制限な抗菌薬の使用を抑制でき、耐性菌の発現頻度を低く管理することが可能であると考える（機構注：（2） FN に対する国内外のガイドラインについて 参照）。初期治療を変更する場合を具体的に示すことにより、投与対象を「好中球減少に伴う発熱」とすること以外に特に投与対象を限定しなくても、エンピリックセラピーによる本剤の投与がより安全に行われるものと考えられる。

また、細菌感染症以外にも好中球減少時の発熱原因として、腫瘍熱、薬剤熱、真菌感染等が考えられ、この場合本剤の投与は治療とならないことから、これらを鑑別する方法について確認したところ、申請者から X 線検査、CRP 値、真菌血清検査、ウイルス血清診断、患者の基礎疾患、併用薬剤の情報等から鑑別可能であるとの回答を得た。

機構はこの回答を概ね了承するが、今般申請された適応症名は「好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー」であるが、Febrile Neutropenia に対する日本語は日本内科学会用語集においても規定されていないため、本来目的とする患者群を明確に示す適応症名としなくてはならないこと、腫瘍熱や薬剤熱など本剤の使用が必要とされない患者群が含まれない旨を明らかにする必要のあることなどから、適応症名については、専門委員の意見を踏まえて判断したいと考える。

FN の定義について

正岡の勧告では好中球減少を好中球数 1000cells/ μ L 未満、発熱を >38 と定義しているが、FN の判定基準となる好中球減少及び発熱の定義は、論文やガイドラインにより相違を認めている。発熱の定義に関しては、米国ガイドラインでは口腔温で 38.3 以上とされている。しかし、日本においては腋窩温が通常であり、一般的に腋窩温は口腔温より低いことが知られている。更に、FDA 提出資料における再解析時に >38 と定義されていることから、現在の添付文書案のとおり、発熱を 38 度以上と定義することは妥当であると機構は判断している。また、好中球数に関しては、FDA 提出資料における再解析時では 500cells/ μ L 未満と定義され、国内及び米国のガイドラインと異なっていたが、提出された論文ではいずれの基準も用いられており、現在の添付文書案のとおり、「好中球数 500cells/ μ L 未満または 1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」と定義することは妥当であると機構は判断している。

用法・用量について

機構は、海外で本剤の有効性が実証された臨床試験のほとんどが 2g \times 3 回/日の投与で行われていたこと、海外では 1 日上限 6g であることから、国内での用法・用量を 1 日上限 4g で十分有用性があると判断した根拠を申請者に尋ね、申請者は以下のように回答した。

本剤の用法・用量を 1~2g \times 2 回/日投与と設定するにあたっては、主に FN 患者に認められる起

炎菌の分布及び感受性は日本と海外であまり差がないこと（ただし、*P. aeruginosa* の分離頻度は日本人で高い）、1～2g×2回/日投与時の T>MIC は代表的な菌種全てに対して、効果が期待できること、日本人における本剤の臨床使用経験が1～2g×2回/日投与で行われ、満足すべき臨床効果が得られていたこと（第5.3.5.2.1項、第5.3.5.1.5項）を根拠とした。しかし日本人のFN患者又は白血病患者の起炎菌に*P.aeruginosa* の分離頻度が比較的高いため、有効血中濃度を更に長時間持続可能な2g×3回/日投与を選択肢としておくことが必要であると考え。本剤の抗菌スペクトルの中で比較的感受性が低いと考えられる*P. aeruginosa* に対しては2g×3回/日投与において十分な効果が期待できることがT>MICによる解析結果から示されている。また、特に重症度の高いFN患者（好中球数<100cells/μLが長期間持続することが予測される）に対しては感染症に対するリスクが極めて高いことから、できるだけ高用量でエンピリック投与を開始すべきであり、2g×3回/日投与を選択できる用量設定が必要であると考え。本剤の薬物動態が日本人と外国人で類似していることを考慮すれば、日本人に対しても海外と同じ用法・用量を適応すること、すなわち国内において上限を1日6gとする用法・用量（2g×3回/日投与）を選択することの蓋然性は高いものと考え。

一方、日本人において2g×3回/日投与は承認外の用法・用量であることより、臨床使用経験はなく、安全性の観点から日本人に上限1日6gの投与を行う妥当性を直接担保するような安全性データはない。海外において行われた臨床試験（AI411-186、131、189、204、118、137）において本剤の用法・用量を1～2g×2回/日投与から2g×3回/日投与に増量することにより若干の有害事象発現率の増加の可能性はあるものの新たな有害事象が発現することはほとんどないと考えられた。さらに、2g×3回/日投与は世界各国で使用されている用量であり、腎機能による用量調節を適切に行う限り、安全で忍容性の高いものであると考え。安全性の検討は承認後にデータを蓄積して評価を行うとし、FNのエンピリックセラピーの本剤の用法・用量の上限を6g（2g×3回/日投与）としたい。

機構は、日本人に上限1日6gの投与を行うことは、既承認範囲を逸脱しており、更なる議論が必要であると考え、各用法・用量の投与対象者を明らかにするため、1g×2回/日投与を申請する根拠及び1g×3回/日投与を検討する必要はないか、申請者に尋ねた。申請者は次のように回答した。

本薬の国内の薬物動態試験成績に基づくPPKモデルを用い、Monte Carlo simulationにより1000例の定常状態における血清中濃度推移を予測し、T>MICを新たに算出した。この結果、本薬1g×2回/日投与について、*Paeruginosa*を除く他のFN起因菌（*S.aureus*、CNS、*E.coli*、*Streptococcus sp.*、*Enterobacter sp.*、MIC₉₀ 3.13μg/mL）に対するT>MIC₉₀は59%以上と推定され、これらのFN起因菌に対し十分な薬力学的効果が期待できた。*P.aeruginosa*（MIC₉₀=12.5μg/mL）については、1日2g×2回/日投与でのT>MIC₉₀は43.8%であるのに対し、1g×2回/日投与でのT>MIC₉₀は28.5%であることから、1g×2回/日投与では本薬に低感受性（MIC₉₀付近）の*P.aeruginosa*に対して2g×2回/日投与に比べ薬力学的効果が劣るものと考えられる。しかし、1996～2000年に実施した本薬の感受性調査成績では*P.aeruginosa*の本薬に対する感受性に变化の傾向は特にみられず、2000年の成績（41株）ではMIC₅₀及びMIC₈₀はそれぞれ3.13及び6.25μg/mLであり（添付資料5.3.6.1）、1g×2回/日投与におけるMIC₅₀及びMIC₈₀に対するT>MICはそれぞれ59.3及び43.8%と推定されたことから、*P.aeruginosa*の多くの菌株に対して薬力学的効果を期待できるものと考え。また、国内における臨床経験では、浦部らの試験

(添付資料 5.3.5.2.1) の平均投与量は 1 日 3g であることから、約半数の患者は本薬 1g × 2 回/日投与されたものと推定される。

また、1g × 2 回/日投与の対象としては、IDSA に規定されるような、合併症・病状悪化のリスクが低い患者が想定され、具体的には、1) 発熱以外に疾病の徴候がないか病状が軽度ないし中程度である、2) 低血圧でない、3) 慢性肺障害疾患がない、4) 癌が完全寛解あるいは局所的である、5) 真菌症の既往がない、6) 脱水症状がない、7) 発熱時に外来患者である、8) 高齢でない (60 歳未満) という観点から低リスクと判断される患者が想定される。また、用量調節という観点からは、体重が軽い患者や腎障害を持つ患者が考えられる (Clin Infect Dis 25: 551-573, 1997)。しかしながら、*P. aeruginosa* 等の本薬に対して比較的感受性の低い菌による感染症の可能性も考慮して、投与量を選択することが必要と考えられる。以上より、本薬の薬力学的効果、国内における本薬の使用実態、及び FN における治療指針を考慮すると、1g × 2 回/日投与はリスクの低い患者及び用量調節が必要な患者の FN 治療における選択肢の 1 つとして有用であると考えられる。また、*P. aeruginosa* に対する、1g × 3 回/日投与における MIC₈₀ に対する T > MIC は 44% であり、1g × 2 回/日投与とほぼ一致しており、1g × 3 回/日投与は推奨しない。

機構は、申請者は IDSA のガイドラインを引用して低リスク群に関し本薬低用量の投与を有用としているが、同ガイドラインでは注射薬を低用量で使用することを推奨する記載はないこと及び FN においては起炎菌不明の段階で投与するものであり感受性は不明であることから、1g × 2 回/日投与を推奨する根拠は不明であると判断している。また、抗菌療法の観点からは最大用量を投与することが適切であることから、国内の最大投与量である 2g × 2 回/日投与が用法・用量として妥当であり、4g を 2 分割投与しても無効である場合は、3 日後の再評価において新たな抗菌剤が追加されることから、安全性・有効性は担保されていると判断している。なお、既承認用法・用量である 2g × 2 回/日の前回申請時及び市販後調査から、それぞれ 71 例及び 688 例のデータが得られており、より低用量で投与した場合と比較して、特段新たな副作用発現はないこと及び副作用発現率が増加する傾向がないことを機構は確認した。6g (2g × 3 回) については、本邦においては、安全性にする情報が乏しいこと、浦部ら、Tamura らの報告にもあるように本邦における FN に対しては 4g (2g × 2 回) において十分な有効性が認められていることから、機構は FN に対する本剤の用法・用量は既承認の 4g (2g × 2 回) とすべきであると考え、最終的には専門協議の結果を踏まえて判断したいと考える。

提出された資料の有効性について

機構は、本申請における有効性の評価として、海外臨床試験を統合していることについて、それぞれの個々の試験デザインが非盲検であることから、メタアナリシスの結果において何が主張できるのか、申請者に見解を求めた。申請者は、次のように回答した。

統合解析に用いた 5 試験のうち 4 試験は非盲検試験であり、試験者に由来するバイアスが含まれているが、以下に示す試験デザイン及びメタアナリシスデザインによりメタアナリシスの妥当性は担保されていると考える。

- ・ 本薬 2g × 3 回/日投与の単独投与を評価する無作為化試験の全てを解析に含め、後付けで試験を取捨選択していない。
- ・ 本剤の投与量及び投与間隔は全ての試験で統一されていた。
- ・ 対象薬は標準療法である。

- 各試験は盲検下で外部コンサルタントにより評価され、全ての試験に対して事前に決定した同一の基準に基づいて臨床効果だけでなく評価可能症例の決定が行われた。

また、有効性の比較は、各試験で治療効果が異なるため、結果の相対的な値を反映するためにサンプルサイズや各試験内の変動に基づいて、各試験から得られる治療効果の推定値は独立して計算した上で、全試験を統合して加重平均を計算した。さらに、試験間の治療効果の均質性については有意水準 10% で検定を行った。

治療の差の 95% 信頼区間を算出したところ、3 つの解析群の何れにおいても治療効果の差の 95% 信頼区間は 0 を含む値であり、両群の治療効果に差がないことが示され、本剤の単独投与は欧米において標準とされた治療法と同等であることが示されている。

	有効率		p 値*	差の 95% CI
Cefepime	ceftazidime (AI411-131, -189, -204)			
53%	55%		0.680	[-11%, + 7%]
Cefepime	併用投与 (AI411-118, -137)			
59%	56%		0.678	[-17%, +27%]
Cefepime	全対照薬群			
55%	56%		0.839	[- 9%, + 7%]

* : Der Simonian-Laird 法

機構は、あらかじめ規定された解析計画の下で評価されたことについては、了承できるが、個々の試験において試験期間、エンドポイント、併用薬等が異なることがメタアナリシスの結果に影響を与えないか、申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

メタアナリシスにおいては治療効果を指標としているが、各試験から得られる治療効果の統合解析に最も影響するのは、各試験における評価症例数と統合した治療効果における個々に治療効果の変動であり、例数及び試験の変動に基づく重み付けを行って解析した。エンドポイントは各試験共通であり、治療終了後のフォローアップ期間が僅かに異なるが、何れの試験も規定した期間に含まれており、メタアナリシスの結果に影響を与えない。治療途中には追加併用薬が使用されたが、これらは全て無効と判定されており、有効性の判定には影響しない。

また、あくまで本薬と対照群の治療効果の比較を行っており、対照群で用いられた薬剤の違いはメタアナリシスの結果に影響しない。メタアナリシスを行った 5 試験は何れも無作為化比較試験であり患者の背景因子には統計的に有意差はなく、治療期間についても中央値で比較する各試験の本薬群と対照群は最大 1 日しか差がなく、この差が効果判定に大きな影響を与えているとは考えていない。

機構は、メタアナリシスの結果では各試験間の背景因子、プロトコルの差異の情報が用いられないことから、個々のプロトコルで定義された有効性の判定基準による有効性と、統合解析に用いた有効性を確認したところ、AI411-131、137 試験の有効率が他の試験と異なる傾向が認められることから、その原因について、申請者に考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

試験番号	解析対象	有効率（例数）			
		本剤			
AI411-189	評価可能症例	本剤	51% (109)	CAZ	58% (106)
	mITT*		42% (133)		44% (140)
AI411-204	評価可能症例	本剤	57% (101)	CAZ	60% (87)
	mITT*		43% (136)		43% (121)
AI411-118	評価可能症例	本剤	62% (42)	PIPC/ GM	66% (50)
	mITT*		42% (51)		60% (55)
AI411-131	評価可能症例	本剤	49% (39)	CAZ	37% (35)
	mITT*		42% (45)		29% (45)
AI411-137	評価可能症例	本剤	53% (19)	Mezlocillin/ GM	33% (21)
	mITT*		29% (34)		20% (35)

*mITT：modified intent-to-treat 解析

これら 2 試験は例数が少ないため、結果に比較的大きなバラツキがあり得ると考えられ、個々の試験について考察した。AI411-131 試験の予後規定要因は、本剤群及び対照薬群とも類似していたが、他の試験に比べグラム陽性菌の分離頻度が高かった。AI411-137 試験の対象患者のほとんどが、骨髄移植を受けていたこと等、いくつかの要因が考えられたが、十分に説明できるものはなかった。しかし、mITT 解析では他の試験同様、有効率の差が小さくなっていることから、評価可能症例における患者割合以降の効果判定までに寄与した種々のバイアスがかなり影響していると考えられる。

機構は、申請者は『対照群で用いられた薬剤の違いはメタアナリシスの結果に影響しない』と説明しているが、対照群で用いられた薬剤の違いはメタアナリシスの結果の解釈に影響を与えることから、対照群の設定の妥当性について詳細な検討が必要であり、この検討を欠いた主張は適切ではないと考える。また、AI411-131、137 試験のように他の試験と傾向が異なる結果の試験も含まれている。以上より、メタアナリシスの結果から得られる要約指標の解釈については慎重であるべきと考えるものの、個々の試験において本剤群と対照群の治療効果に臨床上問題となるような差が認められていないことから、本剤の有効性については問題ないと判断した。

次に機構は、FN に対するエンピリックセラピーとして本剤を使用後、他の抗菌薬を含むレジメンに変更した症例で、発熱及び感染の症状が消失した例数について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床第 相試験（本剤単独投与）の 5 試験では、該当症例は 16.9%（13/77 例）であったと回答した。

機構は、対照薬群においては 15.3%（13/85 例）であることから、本剤群において二次治療の有効率が低いことがないという事を確認した。

また、機構は 30 日生存率と、死亡例の原因について述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように解答した。

30 日生存率については最も低い値でも、AI411-158 試験の 83%（25/30 例）であった。また、死亡例については、臨床第 相試験（本剤単独投与）の 5 試験における本剤群 421 例、対照群 413

例中、死亡例はそれぞれ 41 例（10%）、28 例（7%）であった。死亡原因は、本剤群、対照群の順に、一次感染：8 例（2%）、10 例（2%）、新たな感染：10 例（2%）、5 例（1%）、基礎疾患：23 例（5%）、13 例（3%）であり、本剤群で高い傾向があるものの、2 群間に大きな差が認められない。

機構は、以上の回答を了承した。

安全性について

本剤は、再審査期間中に、約 151 万人の患者に投与されており、使用経験は十分にあるものの、今般の申請効能・効果、用法・用量は国内で初めてであることから、機構は承認後にインタビューフォーム等の情報提供資料を用いるなどして、医療機関に対する FN に対する適切な使用法の情報提供が必要であると機構は考える。また、添付文書において「重要な基本的注意」に追記されている 2 項目（投与期間、非感染性の発熱への対応）については、「効能・効果に関連する使用上の注意」または「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載し、十分な注意喚起を行うことが必要であるとも考えている。この点については（2）対象患者についての項と共に、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

3．承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1）同一性調査結果に対する審査センターの判断

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構による調査の結果、今回新たに申請された効能・効果、用法・用量の部分を除き、既承認品目と同一性を有すると認められたことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2）適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

3）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4．総合評価

提出された資料より、本剤は FN に対するエンピリックセラピーとしての有効であると判断される。用量については、申請者は 2～4g を 2 回に分割という幅を申請しているが、2g/日とする根拠は乏しいこと、また、本剤は 4g/日という承認用量での有効性が説明できること、耐性菌発現防止等の観点から抗菌化学療法は治療当初より必要十分な用量を用いるべきであることから、4g/日とすることが妥当であると機構は考える。最終的には、用法・用量や適正使用の方策については、専門委員の意見を踏まえて判断したいと機構は考える。

審査報告(2)

平成 16 年 8 月 13 日作成

1. 申請品目

[販売名] 注射用マキシピーム 0.5g、同 1g
[一般名] 塩酸セフェピム
[申請者] プリストル製薬有限公司
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 28 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた機構の審査内容を以下に報告する。

(1) 臨床に関する資料について

1)用法・用量について

本剤の用法・用量は 1 回 2 g、1 日 2 回が妥当であるとの機構の判断は以下の理由により専門委員より支持された。

1 日用量 6 g について

1 日量 4g での有効性が提出された資料から示されていること、緑膿菌感染を疑う場合には他剤を選択或いは他剤を併用すべきであり、本剤の増量によって対処するものではないこと、さらに、国内における 1 日量 6 g 投与の使用経験はなく安全性が不明である。

1 日用量 2 g について

通常、febrile neutropenia (FN) のエンピリックセラピーでは安全性に問題がない限り承認用量の最大量を投与するのが基本であり、低用量を使うことで耐性菌出現の可能性を高める可能性があることから、不要である。

以上を踏まえ、機構は、既承認の効能・効果における市販後調査結果ならびに今回提出された資料において、1 日量 4 g での安全性の問題は指摘されていないことも考慮し、本剤の用法・用量を 1 回 2 g、1 日 2 回に変更するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

2)固形腫瘍を対象とすることについて

本邦の血液内科以外の診療科において、FN の概念がどの程度、浸透しているかについて機構が懸念を抱いていることに対し、申請者から、第 41 回日本癌治療学会総会において、申請者が実施したアンケート調査(申請者の展示ブースを訪れた 741 人の医師に対するアンケート調査)の結果が提出された。

胃癌、肺癌、乳癌、婦人科癌(子宮癌、卵巣癌)の各領域を専門とする医師のうち、日本血液学会の FN 治療ガイドライン(機構注:正岡らの提言 Intern J Hematol 68: S1-S31, 1998 を指している)を知っていると回答した医師は、胃癌領域で 39%と低く、他の 3 領域では半数以上という結果であった。また、上記の 4 癌腫以外の領域を専門とする医師について、診療科別に集計し

てみると、FN 治療ガイドライン（同上）を知っていると回答した医師は、血液内科 82%、内科 47%、泌尿器科 45%、耳鼻咽喉科 44%、口腔外科 34%、外科 26%、放射線科 24%であり、診療科によって差が認められた。

機構の当初の懸念どおり、血液内科等においては FN の認知度は高く適正使用が可能であると予想されるが、固形癌領域では FN の認知度が低い診療科において使用されることが考えられるため、固形腫瘍を本剤の投与対象に含める妥当性について、機構は専門委員に意見を求めた。

その結果、固形腫瘍においても血液疾患と同様に FN が起こりうるため、固形腫瘍も対象とするべきであるとの意見を得た一方で、固形腫瘍では胆道の物理的閉塞による発熱等、明らかな発熱の原因がある場合も含まれることから、血液腫瘍の患者とは異なる観点からの十分な発熱の原因を検索することが必要であるとの意見が出された。また、特に外科領域においては、FN の概念が浸透していないことから時期尚早であるとの意見も述べられた。

機構は、これらの意見を踏まえ、今般の承認にあたり固形腫瘍も対象として含める必要があると判断するものの、本剤が適正に使用されるよう啓発活動を行うことが必須と考え、具体的な方法について申請者に尋ねた。

申請者は発熱性好中球減少症に習熟した演者による各種学会等における講演等の実施及び、呼吸器内科・外科、消化器内科・外科、乳腺内科・外科及び産婦人科等の領域の医師、看護師、薬剤師への情報提供を行うと回答した。また、使用状況の把握を目的とした特別調査を行い、この調査を通じて発熱性好中球減少症に対する本剤の適正使用を推進すると回答した。

機構はこれを了承した。

3)適応症名について

機構は、効能・効果の名称として「好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー」という表現では、十分な臨床的評価が成される前に即時に本剤を用いるという不適切な使用が起こることを危惧し、適応症名の妥当性について専門委員に意見を求めた。

臨床現場において「エンピリックセラピー」という言葉の理解が乏しく、真の意味が理解されていない危険性があること、「エンピリックセラピー」は行為であって疾患名ではないことから、適応症名に「エンピリックセラピー」の名称を用いることは適切ではないとの意見が述べられた。また、「好中球減少に伴う発熱」については、日本内科学会の用語集には FN の日本語記載がないものの、NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) の日本語訳においては、「発熱性好中球減少症」と記載されていることから、適応症名は「発熱性好中球減少症」とすべきであるとの意見が出された。また、適正使用の観点から、癌化学療法に伴う発熱性好中球減少症のように患者背景を限定するべきであるとの意見が専門委員より出された。

これに関し、機構は提出された資料及び公表文献から以下のような検討を行った。

提出された資料には、癌化学療法に伴う FN 症例のデータが多いが、造血幹細胞移植後の症例及び、再生不良性貧血の症例が含まれることを機構は確認した。アメリカ感染症学会 (IDSA) の 2002 年のガイドライン (Clin Infect Dis 34: 730-51, 2002) では、本剤の投与が FN に対する推奨レジメンのひとつとして記載されている。このガイドラインは、癌の FN 患者を対象とした記載であり、癌化学療法に伴う FN に限定した記載ではなかった。また、peer-reviewed journal に掲載されたメタアナリシスで、FN に対し ラクタム系薬剤単独とアミノグリコシド系薬剤の併用を比較した報告 (Br Med J 326:1111-1115, 2003) では、対象患者の 89% が血液悪性疾患であ

るとの記載が確認された。FN に対する単剤療法と、アミノグリコシド系薬剤の併用を比較検討したメタアナリシス (Lancet Infect Dis 2: 231-242,2002) では、FN の癌患者が対象とされていた。これらの海外におけるメタアナリシスでは、本剤の投与が行われた試験だけが解析対象となっているわけではなく、本剤に限定した情報ではないものの、癌患者での FN のマネージメントとして IDSA ガイドラインに準拠した抗菌薬投与方法が広く行われていることを示唆すると考える。以上より、機構は、癌化学療法を伴わない場合でも、血液悪性腫瘍を含む癌患者の FN は本剤の投与対象であると判断した。

一方、その他の好中球減少症を来す疾患あるいは患者の状態は、血液疾患(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄線維症等の非腫瘍性疾患)、HIV 感染症、薬剤による無顆粒球症、癌患者での放射線療法後、Wegener 肉芽腫、関節リウマチ等、多岐にわたる。非腫瘍性の血液疾患に関しては提出された資料に少数ながら含まれており、HIV 感染症では FN に関する抗菌薬投与の大きな試験はないものの、HIV 感染症患者で好中球数が 1000 cells/ μ L 未満の場合は、好中球 1000 cells/ μ L 以上の場合と比較して菌血症の発生率が高いという臨床研究の報告 (Am J Med Sci 312:118-122, 1996)があり、FN 時の抗菌薬投与の必要性が示唆されると考える。しかしながら、FN に対する抗菌薬投与の効果を直接検討したものはない。また、その他の疾患においても FN について検討した報告はないと考える。以上より、機構は、これらのような患者数の少ない或いは好中球数は低下するものの好中球減少症 (500cells/ μ L 未満) に至ることが少ない疾患において、FN に対する抗菌剤投与のエビデンスは不十分であると考ええる。

しかしながら、機構は、IDSA の 2002 年のガイドラインでは、(癌の) FN 患者の少なくとも半数に感染症が発症あるいは潜在していると記載があること、及び疾患によって細菌感染に対する易感染性の程度に差がある可能性はあるものの、好中球減少時の細菌感染症は致死的になりうることを勘案し、FN の場合には、明らかに非感染性の発熱であると診断される場合を除いて適切な臨床評価の上での本剤投与を否定する状況にはないと判断した。ただし、適切な臨床評価のためには本剤の適正使用を周知するための措置が必要であると考ええる。

機構は FN の疾患概念を理解し、本剤投与後は適切に治療効果を評価し、必要に応じて本剤の中止、他剤への変更及び、抗真菌剤を含む他剤の追加等が適切に施行されるという前提の下で、効能・効果を特に癌化学療法時等と限定することなく、「発熱性好中球減少症」とすることが妥当であると判断し、申請者に指示を行った。

申請者は、これを了承した。

4)本剤の投与対象について

本剤の投与対象に関する規定のうち、体温については、申請通り「38 以上の発熱、または37.5 以上の発熱が 1 時間以上続くこと」を発熱の定義として差し支えないとする機構の判断は、専門委員より支持された。

しかしながら、好中球数については、「500cells/ μ L 未満または 1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」を好中球減少症の定義として差し支えないとする機構の判断に関しては、適正使用推進の観点から、効能・効果に関連する使用上の注意における「1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」の記載は不要であり、「500cells/ μ L 未満」とするべきであるとの意見が専門委員より出された。

機構は、本件について以下のように考える。

IDSA のガイドラインにおいては、2002 年には、好中球減少症の定義として「500cells/ μ L 未満、もしくは、1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」と記載されていたが、本年 6 月に、好中球数の減少が予測される場合については、時間の規定が加わり、「500cells/ μ L 未満、もしくは、24～48 時間以内に 1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」とされている。また、同時に体温についても、これまでは、「38.3 または 38.0 以上の発熱(いずれも口腔温)が 1 時間以上続くこと」とされていたものが、「38.3 以上の発熱(口腔温)」とされている (Clin Infect Dis 39 suppl 1: S44-48, 2004)。

また、同誌に新たに発表された Masaoka の Recommendations (Clin Infect Dis 39 suppl 1: S49-52, 2004) では、「1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」の記載がなされている。

機構は本剤投与対象の好中球数をどのように定義すべきかについて、慎重に検討を繰り返した。国内において、血液内科を除く診療科においては、FN の認知度が低く、好中球減少症の定義として「1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」の記載を含む場合、好中球数が 1000cells/ μ L を切った段階で安易に本剤が使用される恐れも否定できない。不必要な抗菌薬の投与は、耐性菌の増加を招く可能性があり、有用な抗菌薬の有用性を下げることになりかねない。しかし、抗癌化学療法等の過程において、発熱があり、その時点での好中球数が 1000cells/ μ L 未満であり、明らかにその経過からみて 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される症例に対しては、本剤投与が必要とされる場合もあると機構は考える。

また、機構は、本邦における FN の定義の根拠とされてきた IDSA の FN の定義が本年 6 月に変更された点を踏まえ、IDSA の定義に沿った発熱・好中球数の定義を採用することについても検討を行った。IDSA では、1997 年の 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever (Clin Infect Dis 25:551-573, 1997) 以来、FN の定義を「500cells/ μ L 未満、もしくは、1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」かつ、「38.3 または 38.0 以上の発熱(いずれも口腔温)が 1 時間以上続くこと」としてきたものを、「500cells/ μ L 未満、もしくは、24～48 時間以内に 1000cells/ μ L 未満で 500cells/ μ L 未満に減少することが予測される場合」かつ「38.3 以上の発熱(口腔温)」としているが、変更理由については、述べられていない。また、IDSA のガイドラインはいずれも癌患者における FN に限定したものであること、変更されたばかりであり臨床現場へあまり浸透していないと思われること、米国と日本の医療環境や FN の背景因子など種々の異なる点も想定されることなどの理由から、今回の IDSA のガイドラインにおける変更を、現段階で日本における本剤の投与対象に採用することは時期尚早であると考えた。なお、好中球数の単位については、臨床の現場においては、「cells/ μ L」より「/ mm^3 」の方が浸透していることから、添付文書の記載については、「/ mm^3 」を用いることとした。したがって、現段階では、「1 回の検温で 38 以上の発熱、又は 1 時間以上持続する 37.5 以上の発熱」かつ「好中球数が 500/ mm^3 未満の場合、又は 1000/ mm^3 未満で 500/ mm^3 未満に減少することが予測される場合」を本剤の投与対象とすることとした。

申請者は、これを了承した。

5) G-CSF との相違点について

癌化学療法による好中球減少性発熱に対して G-CSF 製剤が適応を有しており、G-CSF 製剤は予防的に用いる場合があるのに対し、本剤は FN に対して予防的に用いるものではないことを明

確にする必要があるとした機構の意見は専門委員より支持された。機構はこれを添付文書の使用上の注意に記載するよう申請者に指示を行った。

申請者はこれを受け、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に以下の記載を行うと回答した。

「発熱性好中球減少症の治療において、本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）

6)その他

FN において病原菌が同定された場合は適切な治療法に変更する必要があるため、本剤投与前に血液培養等の培養検査を必ず行うことを注意喚起するべきであるとの意見が専門委員より出された。また、今般の申請内容である FN においてのみならず、発熱時に抗菌薬を投与する前に血液培養を施行すること自体が、まだ十分浸透していない診療科もあるという専門委員の意見を踏まえ、機構は添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項に、本剤投与前に必ず血液培養等を実施する旨の注意喚起を記載するよう申請者に指示を行った。

申請者はこれを受け、添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に以下の記載を行うと回答した。

「発熱性好中球減少症に対し、本剤を投与する場合には、本剤投与前に血液培養を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。」

また、機構は、本剤の投与期間について次のように考える。FN に対し抗菌薬投与開始 3 日から 5 日後に無熱である場合に、IDSA の 2002 年のガイドラインでは好中球が回復し明らかな感染巣がなく、48 時間以上の無熱が続いている場合には抗菌剤投与を中止するとある。一方、2004 年に発表された Masaoka の Recommendations (Clin Infect Dis 39 suppl 1: S49-52, 2004) では、好中球が回復し全身状態が安定していて 48 時間以上の無熱が続いている場合には、7 日間の抗菌剤投与のあとに、抗菌剤投与を中止するとある。このように、両文章の間には投与中止時期の記載については差が認められた。しかし、抗菌薬投与開始 3 日から 5 日後に評価を行い、抗菌薬投与方法に対する検討を行うことは共通している。機構は、本剤の FN 患者への投与に際して、3 日から 5 日後に発熱、好中球数、全身状態及び、血液培養検査の結果等の発熱の原因の検索結果等を総合的に医師が判断し、更なる本剤の継続投与が必要であるのか、他の抗菌剤による治療に変更するのか、或いは本剤投与中止（抗菌剤の投与中止）を念頭において経過をみるのか、検討することが重要であると考え。現行の添付文書において、用法・用量欄に「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」との記載があることから、今回は、この文章によって網羅されない発熱性好中球減少症に特有の注意事項として、【使用上の注意】「重要な基本的注意」の欄に、「発熱性好中球減少症の治療においては、好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。」を加えるよう申請者に指示を行った。

申請者はこれを了承した。

3 . 総合評価

以上のような審査の結果、申請された効能・効果、用法・用量を下記の通り変更した上で承認して差し支えないと判断した。なお、原薬及び製剤は毒薬・劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断した。

[効能・効果]

1. ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、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、モルガネラ属、シュードモナス属、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症

- ・ 敗血症
- ・ 蜂巣炎、肛門周囲膿瘍
- ・ 外傷創感染、熱傷創感染、手術創感染
- ・ 扁桃周囲膿瘍、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
- ・ 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍
- ・ 子宮内感染、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

2. 発熱性好中球減少症

[用法・用量]

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. 【効能又は効果】1 の場合

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。

2. 【効能又は効果】2（発熱性好中球減少症）の場合

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。

（下線部申請時からの変更点）

4. 審査報告(1)の訂正

(1) ト項(1) 1) 臨床第 相試験 (単独投与 5 試験: AI411-131、189、118、137、204) 本剤と CAZ 単剤との比較試験に関して、下記の記載を追加する。

「薬剤との因果関係が不明とされた有害事象は本剤群 30.3% (99/327 例)、対照群 31.3% (100/320 例) に認められ、発現頻度が 1% 以上のものは下痢 (本剤群 10.1% (33/327 例)、対照群 9.7% (31/320 例))、発疹 (本剤群 4.9% (16/327 例)、対照群 3.8% (12/320 例))、悪心 (本剤群 6.1% (20/327 例)、対照群 7.8% (25/320 例))、腹痛 (本剤群 6.1% (20/327 例)、対照群 3.1% (10/320 例))、嘔吐 (本剤群 6.1% (20/327 例)、対照群 6.6% (21/320 例))、頭痛 (本剤群 3.1% (10/327 例)、対照群 4.7% (15/320 例))、発熱 (本剤群 1.8% (6/327 例)、対照群 0.9% (3/320 例))、悪寒 (本剤群 2.8% (9/327 例)、対照群 0.9% (3/320 例))、浮腫 (本剤群 2.1% (7/327 例)、対照群 0.6% (2/320 例))、低血圧 (本剤群 1.2% (4/327 例)、対照群 1.6% (5/320 例))、咳嗽 (本剤群 1.8% (6/327 例)、対照群 0.6% (2/320 例))、呼吸困難 (本剤群 0.6% (2/327 例)、対照群 1.3% (4/320 例))、疼痛 (本剤群 1.2% (4/327 例)、対照群 0.3% (1/320 例))、浮動性めまい (本剤群 1.5% (5/327 例)、対照群 1.3% (4/320 例))、不眠症 (本剤群 1.8% (6/327 例)、対照群 1.6% (5/320 例))、便秘 (本剤群 1.5% (5/327 例)、対照群 2.2% (7/320 例))、無力症 (本剤群 0.6% (2/327 例)、対照群 1.6% (5/320 例))、末梢性浮腫 (本剤群 0.6% (2/327 例)、対照群 1.9% (6/320 例))、傾眠状態 (本剤群 0.3% (1/327 例)、対照群 1.3% (4/320 例)) であった。」

(2) ト項(1) 1) 臨床第 相試験 (単独投与 5 試験: AI411-131、189、118、137、204) 本剤と併用療法との比較試験に関して、下記の記載を追加する。

「薬剤との因果関係が不明とされた有害事象は、本剤群 13.8% (13/94 例)、対照群 12.9% (12/93 例) に認められ、発現頻度が 1% 以上のものは発疹 (本剤群 4.3% (4/94 例)、対照群 7.5% (7/93 例))、下痢 (本剤群 6.4% (6/94 例)、対照群 6.5% (6/93 例))、悪心 (本剤群 3.2% (3/94 例)、対照群 9.7% (9/93 例))、腹痛 (本剤群 1.1% (1/94 例)、対照群 1.1% (1/93 例))、嘔吐 (本剤群 2.1% (2/94 例)、対照群 10.8% (10/93 例))、頭痛 (対照群 3.2% (3/93 例))、紅斑 (本剤群 1.1% (1/94 例)、対照群 1.1% (1/93 例))、浮動性めまい (本剤群 1.1% (1/94 例)、対照群 1.1% (1/93 例))、不眠症 (本剤群 2.1% (2/94 例))、便秘 (本剤群 3.2% (3/94 例)、対照群 1.1% (1/93 例))、無力症 (対照群 1.1% (1/93 例))、傾眠状態 (対照群 1.1% (1/93 例))、肺障害 (本剤群 2.1% (2/94 例)) であった。」

(3) ト項(1) 1) 臨床第 相試験 (併用投与 2 試験: AI411-186、-198) において、下記の記載を追加する。

「薬剤との因果関係が不明とされた有害事象は、AI411-186 試験では本剤群 8.3% (20/242 例)、対照群 8.1% (9/111 例) に認められ、その内訳は粘膜炎 (対照群 1 例)、発疹 (本剤群 2 例、対照群 3 例)、下痢 (本剤群 2 例、対照群 1 例)、腎機能異常 (本剤群 3 例、対照群 1 例)、紅斑 (本剤群 4 例)、悪心 (本剤群 1 例、対照群 2 例)、腹痛 (対照群 1 例)、肝機能検査異常 (本剤群 3 例)、頭痛 (本剤群 4 例)、そう痒症 (本剤群 1 例、対照群 1 例) であった。AI411-198 試験では本剤群 9.4% (5/53 例)、対照群 15.5% (9/58 例) に認められ、その内訳は発熱 (本剤群 1 例)、発疹 (本剤群 2 例、対照群 1 例)、腎機能異常 (対照群 1 例)、下痢 (対照群 3 例)、紅斑 (対照群 1 例)、肺障害 (対照群 2 例)、呼吸困難 (対照群 2 例) であった。」

(4) その他

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
へ項(1)1)日本人及び外国人における本薬の血清中濃度推移及び薬物動態比較、9行目	3137.7µg・h/mL...	3137.3µg・h/mL...
ト項(1)1) 臨床第 相試験(AI411-143及び158試験)、8行目	62例(54.4%)...90例(79.0%)...	62例(58.5%)...90例(78.9%)...
ト項(1)1) 臨床第 相試験(AI411-143及び158試験)、13行目	17例(56.6%)...	17例(56.7%)...
ト項(1)1) 臨床第 相試験(AI411-143及び158試験)、有効率の表中、全症状のFUO合計	92.3	66.7
ト項(1)1) 臨床第 相試験(AI411-143及び158試験)、下から7行目	発現頻度の高い有害事象はBUN上昇(9/18例)、ビリルビン上昇(11/28例)であった。	発現頻度の高い有害事象はBUN上昇(9/18例)、ビリルビン上昇(11/28例)、ALT上昇(6/19例)であった。
ト項(1)1) 臨床第 相試験(単独投与5試験: AI411-131、189、118、137、204)、患者背景の表中、対照群	白血病 37% その他の血液腫瘍 31% その他の血液疾患 4% 固形癌 29% 骨髄移植後 16% MDI 31% CDI 15% FUO 53%	白血病 36.6% その他の血液腫瘍 30.5% その他の血液疾患 3.6% 固形癌 29.3% 骨髄移植後 16.2% MDI 31.5% CDI 14.5% FUO 53.3%
ト項(1)1) 臨床第 相試験(単独投与5試験: AI411-131、189、118、137、204)、有効性の表中、本剤群	CDI 41.6%	CDI 41.7%
ト項(1)1) 臨床第 相試験(単独投与5試験: AI411-131、189、118、137、204)、起炎菌別での有効性の表中	MR-CNS MS-CNS	MS-CNS MR-CNS
ト項(1)1) 臨床第 相試験(単独投与5試験: AI411-131、189、118、137、204)、下から6行目	臨床検査値による中止は本剤群...	臨床検査値による中止はCAZ単剤群...
ト項(1)1) 臨床第 相試験(併用投与2試験: AI411-186、-198)、患者背景の表中、AI411-186試験の対照群	投与前好中球数 100cells/µL 45.9%	投与前好中球数 100cells/µL 46.4%
ト項(1)1) 臨床第 相試験(併用投与2試験: AI411-186、-198)、25行目及び該当する表中、AI411-186試験の本剤群	AI411-186試験では本剤群68.1%...(表中)全ての有害事象 68.1%	AI411-186試験では本剤群68.2%...(表中)全ての有害事象 68.2%
ト項(1)2) Ramphal R, et al. Am. J. Med. 1996; 100 (Suppl 6A), 83S-89S. (参考資料 5.3.5.1.1) 15~17行目	(本剤群3例、対照群5例については、...及び対照群91.5%...	(本剤群3例、対照群4例については、...及び対照群91.6%...

ト項(2) FN に対する国内外のガイドラインについて、<海外治療ガイドライン>、1行目	Clin Infect Dis <u>25</u> : 551-573, 1997	Clin Infect Dis <u>34</u> : 730-751, 2002
ト項(2) 用法・用量について、下から 16~15 行目	MIC ₈₀ に対するT>MICは 44%であり、 <u>1g</u> ×2 回/日投与とほぼ一致しており、...	MIC ₉₀ に対するT>MICは 44%であり、 <u>2g</u> ×2 回/日投与とほぼ一致しており、...
ト項(2) 提出された資料の有効性について、表中、AI411-118 の本剤群の mITT	<u>42</u> %	<u>51</u> %