

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フィニバックス点滴用0.25g、同キット点滴用0.25g

[一 般 名] ドリペネム水和物

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

また、用法・用量を以下のように改めることとされた。

[用法・用量]

「通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g（力価）を 1 日 2 回又は 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 0.5g（力価）を 1 日 3 回投与し、増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0g（力価）、1 日量として 3.0g（力価）まで投与できる。」

（下線部追加）

審査報告書

平成 23 年 2 月 7 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] ①フィニボックス点滴用 0.25g
②フィニボックスキット点滴用 0.25g

[一 般 名] ドリペネム水和物

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 19 日

[剤型・含量] ①1 バイアル中にドリペネム水和物 0.25g（力価）を含有する注射剤
②1 キット中にドリペネム水和物 0.25g（力価）を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 2 月 7 日作成

[販 売 名] ①フィニバックス点滴用 0.25g
 ②フィニバックスキット点滴用 0.25g
[一 般 名] ドリペネム水和物
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、重症・難治性感染症患者における本剤 1 日 3g 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の重症・難治性感染症に対する有効性、並びに肝機能検査値異常、皮膚関連の有害事象、及び下痢等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

[用法・用量] 通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g（力価）を 1 日 2 回又は 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回量として 1.0g（力価）、1 日量として 3.0g（力価）まで投与できる。

（下線部変更箇所）

審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①フィニバックス点滴用 0.25g ②フィニバックスキット点滴用 0.25g
[一 般 名]	ドリペネム水和物
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 19 日
[剤型・含量]	①1 バイアル中にドリペネム水和物 0.25g (力価) を含有する注射剤 ②1 キット中にドリペネム水和物 0.25g (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、眼窩感染、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む)、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
[申請時用法・用量]	通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回、 <u>30 分以上</u> かけて点滴静注する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減し、1 回量として 0.5g (力価)、1 日量として 1.5g (力価) <u>を投与できるが、重症・難治性感染症には、1 回量として 1g (力価)、1 日量として 3g (力価) まで増量することができる。</u>

(下線部追加、波線部変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

ドリペネム（以下、DRPM）は、塩野義製薬株式会社で合成された注射用カルバペネム系薬である。カルバペネム系薬の抗菌作用は、他のβ-ラクタム系薬と同じく、細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク質への結合による細胞壁合成阻害作用に基づくが、他のβ-ラクタム系薬より幅広い抗菌域をもち、細菌が産生するβ-ラクタマーゼにも安定であるとされている。

本邦では、各科領域の感染症に対する適応として、DRPM 水和物注射剤（以下、本剤）が平成 17 年 7 月に、また、DRPM 水和物キット製剤が平成 18 年 3 月に承認されている。

通常、感染症の治療開始時に原因菌を特定してその感受性を確認することは容易ではないが、重症・難治性の感染症では、症状の重篤度から治療の緊急性を要したり、先行薬が影響したりすることから、特にこれらの確認が難しいとされる。こうした状況から、成人院内肺炎診療ガイドライン（日本呼吸器学会編、2008 年）で推奨されるように、原因菌が不明あるいは薬剤感受性が不明の場合は、低感受性菌と考え初期には高用量の抗菌薬を投与することが必要であるとされている。このような背景から、申請者は、重症・難治性の感染症の治療には DRPM のより高用量での臨床使用を可能にすることが必要と判断し、既承認用法・用量の 2 倍量にあたる 1g 1 日 3 回（以下、TID）投与の用法・用量の開発を行ったとされている。

なお、海外（台湾及び韓国を除く）では、ライセンス契約を締結している米国 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development（以下、J&JPRD）社により開発が進められ、0.5g TID の用法・用量にて、米国では 2007 年 10 月に複雑性腹腔内感染症（以下、cIAI）及び複雑性尿路感染症に対する承認を取得し、EU では 2008 年 7 月に cIAI、複雑性尿路感染症、院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（以下、VAP）に対して承認を取得している。なお、1g TID の用法・用量については、平成 22 年 10 月現在で海外において承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、一日最大投与量が 1.5g から 3g になることにより、類縁物質の規格の変更を行うとされ、関連する資料が提出された。

<審査の概略>

機構は、提示された類縁物質の規格の変更については、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 14 年 12 月 16 日付 医薬審発第 1216001 号）」に従い、適切に対応されていることを確認した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験が3試験提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* pharmacodynamic model における殺菌作用 (4.2.1.1.1 : 添付資料 S-4661-EB-665-N)

ヒトにDRPM 0.5g 及び 1g、又はメロペネム (以下、MEPM) 1g TID投与で、30 分間点滴静脈内投与した際の血中濃度推移¹を試験管内で再現した系を用い、*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P. aeruginosa*) (SR24838 株、SR24817 株及びSR24829 株、 5×10^5 CFU/mL) の生菌数の変化、及び作用 24 時間後の殺菌作用が検討された。

殺菌作用を比較するためのパラメータとして、殺菌曲線が初菌量以下となる面積 (AAC : area above the curve) 及び 24 時間作用後に観察された生菌数の対数と初菌数の対数との差 (VCR : viable cell reduction at 24 hr) が用いられた。また、24 時間中に最小発育阻止濃度 (以下、MIC) 以上の濃度を維持する時間の割合 (以下、%T>MIC) が算出された。結果は以下のとおりであり、DRPM 1g TID 投与では、DRPM 0.5g TID 投与に比べ%T>MIC が高値を示した。

試験菌株	試験物質	投与条件	MIC (µg/mL)	AAC (Δlog CFU·hr/mL)	VCR (Δlog CFU/mL)	%T>MC
<i>P. aeruginosa</i> SR24838	DRPM	0.5g TID	2	93.43	3.12	39.0
		1g TID		113.33	5.18	55.0
	MEPM	1g TID	4	100.61	2.97	37.3
<i>P. aeruginosa</i> SR24817	DRPM	0.5g TID	4	81.42	2.28	28.1
		1g TID		115.11	5.64	42.7
	MEPM	1g TID	4	87.03	3.31	37.3
<i>P. aeruginosa</i> SR24829	DRPM	0.5g TID	8	49.11	0.78	17.1
		1g TID		108.64	5.40	30.6
	MEPM	1g TID	16	38.38	-1.71	16.3

2) *In vitro* pharmacodynamic model における耐性獲得試験 (4.2.1.1.2 : 添付資料 S-4661-EB-666-N)

ヒトに DRPM 0.5g 及び 1g、又は MEPM 1g TID 投与 (3 日間)、30 分間点滴静脈内投与した際の血中濃度推移を試験管内で再現した系を用いて、*P. aeruginosa* (SR24885 株及び SR24838 株) の生菌数の変化及び DRPM、MEPM、イミペネム (以下、IPM) に対する菌の感受性の変化が観察された。

DRPM 0.5g 作用後では DRPM (SR24885 株 : MIC 1→1、SR24838 株 : MIC 2→2)、MEPM (SR24885 株 : MIC 2→2、SR24838 株 : MIC 4→4) 及び IPM (SR24885 株 : MIC 2→2、SR24838 株 : MIC 16→16) の感受性の変化は認められなかった。DRPM 1g 作用後では菌の増殖が認められなかったため、感受性の検討はされなかった。MEPM 1g 作用後では、MEPM の感受性は 1/2 倍 (SR24838 株 : MIC 4→8) 及び 1/8 倍 (SR24885 株 : MIC 2→16) に低下し、DRPM (SR24885 株 : MIC 1→4、SR24838 株 : MIC 2→4)、IPM (SR24885 株 : MIC 2→32、SR24838 株 : MIC 16→32) に対する感受性も 1/2~1/16 倍に低下した。

3) 感受性の推移 (4.2.1.1.3, 4.2.1.1.4 : 添付資料 AAC07A3015、AAC09A3003)

初回申請時 (2002 年) からの感受性の推移を検討するために、2006 年及び 2008 年に臨床分離された株に対し、Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、CLSI) の方法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法による各被験薬の抗菌活性が測定された。結果は以下のとおりであり、

¹ R1412 試験における DRPM 及び MEPM 単回投与時の薬物動態パラメータを用いて算出された。

いずれの菌種に対しても、DRPM の感受性に大きな変動は認められなかった。

臨床分離株における感受性の推移

菌種	分離年	株数	MIC ₉₀ (μg/mL) [MIC 範囲]			
			DRPM	MEPM	IPM	CAZ
メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i>	2002	64	0.063 [≤0.031-0.125]	0.125 [0.063-0.25]	≤0.031 [≤0.031]	16 [8-32]
	2006	101	0.031 [≤0.008-0.063]	0.125 [0.016-0.25]	0.031 [≤0.008-0.031]	8 [1-16]
	2008	86	0.063 [0.016-0.063]	0.125 [0.031-0.125]	0.031 [0.016-0.031]	16 [8-16]
メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i>	2002	88	32 [0.25-32]	>32 [1->32]	>32 [0.063->32]	>32 [32->32]
	2006	114	16 [0.125-32]	32 [0.25-64]	64 [0.125-64]	>64 [16->64]
	2008	127	32 [0.125-64]	64 [0.5-64]	64 [0.063->64]	>64 [32->64]
メチシリン感性 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2002	14	≤0.031 [≤0.031]	0.125 [≤0.031-0.125]	≤0.031 [≤0.031]	8 [4-8]
	2006	40	0.031 [0.016-0.031]	0.063 [0.031-0.125]	0.016 [≤0.008-0.016]	4 [2-8]
	2008	22	0.031 [≤0.008-0.063]	0.125 [0.031-0.125]	0.016 [≤0.008-0.016]	8 [2-8]
メチシリン耐性 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2002	64	32 [0.125-32]	>32 [0.5->32]	>32 [≤0.031->32]	>32 [8->32]
	2006	77	16 [0.125-32]	32 [0.25-32]	16 [0.031->64]	>64 [8->64]
	2008	95	8 [0.125-32]	16 [0.25-32]	16 [0.031-64]	64 [8->64]
その他のメチシリン感 性コアグラール陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	2002	17	0.063 [≤0.031-0.125]	0.25 [≤0.031-0.25]	≤0.031 [≤0.031]	16 [2-16]
	2006	47	0.125 [≤0.008-0.125]	0.25 [0.031-0.25]	0.031 [≤0.008-0.063]	16 [2-32]
	2008	49	0.125 [≤0.008-0.5]	0.25 [0.031-0.5]	0.031 [≤0.008-0.063]	16 [2-16]
その他のメチシリン耐 性コアグラール陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	2002	61	8 [≤0.031->32]	32 [0.125->32]	2 [≤0.031->32]	>32 [16->32]
	2006	58	64 [0.063->64]	64 [0.125->64]	>64 [0.016->64]	>64 [4->64]
	2008	92	32 [0.031-64]	32 [0.125-64]	64 [0.016->64]	>64 [8->64]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2002	48	≤0.016 [≤0.016]	≤0.016 [≤0.016]	≤0.016 [≤0.016-0.031]	0.125 [0.063-0.25]
	2006	67	≤0.008 [≤0.008]	≤0.008 [≤0.008]	≤0.008 [≤0.008]	0.125 [0.063-0.25]
	2008	59	≤0.008 [≤0.008]	≤0.008 [≤0.008]	≤0.008 [≤0.008]	0.125 [0.063-0.25]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2002	47	≤0.016 [≤0.016-0.031]	0.031 [0.031-0.063]	≤0.016 [≤0.016-0.031]	0.5 [0.25-1]
	2006	71	0.031 [0.016-0.063]	0.063 [0.031-0.125]	0.031 [0.016-0.063]	0.5 [0.25-8]
	2008	62	0.031 [0.016-0.031]	0.063 [0.031-0.063]	0.031 [0.016-0.031]	0.5 [0.25-0.5]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2002	74	0.25 [≤0.016-0.5]	0.25 [≤0.016-0.5]	0.125 [≤0.016-0.125]	16 [0.063->16]
	2006	121	0.25 [≤0.008-1]	0.5 [≤0.008-1]	0.25 [≤0.008-1]	16 [0.063-64]
	2008	100	0.25 [≤0.008-1]	0.5 [≤0.008-1]	0.25 [≤0.008-1]	16 [0.125-32]
<i>Streptococcus mitis</i> group & <i>Streptococcus</i> <i>sanguis</i> group	2002	26	1 [≤0.016-1]	1 [≤0.016-2]	0.5 [≤0.016-1]	16 [0.063->16]
	2006	38	1 [≤0.008-8]	2 [≤0.008-8]	2 [≤0.008-8]	>64 [0.063->64]
	2008	48	1 [≤0.008-2]	1 [≤0.008-2]	1 [≤0.008-4]	64 [0.125->64]
<i>Streptococcus anginosus</i> group	2002	17	0.063 [≤0.016-0.063]	0.125 [≤0.016-0.25]	0.031 [≤0.016-0.063]	4 [0.25-8]
	2006	13	0.063 [≤0.008-0.063]	0.125 [≤0.008-0.125]	0.063 [≤0.008-0.063]	4 [1-4]
	2008	11	0.063 [0.016-0.063]	0.125 [0.031-0.125]	0.063 [≤0.008-0.063]	4 [1-4]
<i>Enterococcus faecalis</i>	2002	88	8 [2-32]	16 [2-64]	2 [0.5-8]	>64 [32->64]
	2006	119	8 [1-16]	16 [2-32]	2 [0.5-8]	>64 [8->64]
	2008	113	8 [1-16]	16 [1-32]	4 [0.5-8]	>64 [8->64]
<i>Escherichia coli</i>	2002	117	0.031 [≤0.016-0.063]	≤0.016 [≤0.016-0.063]	0.25 [0.063-1]	0.25 [0.063-4]
	2006	163	0.031 [≤0.008-0.25]	0.031 [≤0.008-0.063]	0.25 [0.063-1]	0.5 [0.031-16]
	2008	157	0.031 [0.016-0.125]	0.031 [0.016-0.063]	0.25 [0.063-0.5]	0.5 [0.063->64]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2002	59	0.125 [0.031-0.25]	0.031 [≤0.016-0.063]	1 [0.125-1]	0.25 [0.031-1]
	2006	83	0.063 [0.016-0.25]	0.031 [0.016-0.125]	0.5 [0.063-1]	1 [0.063-4]
	2008	76	0.063 [0.016-0.5]	0.031 [0.016-0.125]	0.25 [0.063-2]	0.5 [0.016-32]
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2002	48	0.063 [0.031-0.125]	0.031 [≤0.016-0.063]	0.5 [0.125-1]	0.25 [0.031-4]
	2006	63	0.063 [0.031-0.125]	0.031 [0.016-0.063]	0.5 [0.125-0.5]	0.5 [0.063-2]
	2008	59	0.063 [0.031-16]	0.031 [0.031-16]	0.5 [0.125-8]	0.5 [0.031->64]
<i>Morganella morganii</i>	2002	43	0.5 [0.125-1]	0.25 [0.031-0.25]	4 [1-4]	16 [0.063->16]
	2006	59	0.5 [0.063-0.5]	0.125 [0.063-0.25]	4 [2-4]	4 [0.063->64]
	2008	61	0.5 [0.063-0.5]	0.125 [0.031-0.25]	4 [1-4]	8 [0.031-64]
<i>Proteus mirabilis</i>	2002	37	0.5 [0.25-0.5]	0.125 [0.063-0.125]	4 [1-4]	0.125 [0.031-0.5]
	2006	69	0.5 [0.125-1]	0.25 [0.031-0.25]	4 [1-8]	0.5 [0.031-2]
	2008	55	0.5 [0.125-1]	0.125 [0.063-0.25]	4 [1-8]	0.063 [0.031-0.5]
<i>Proteus vulgaris</i>	2002	28	0.25 [0.125-0.5]	0.125 [0.031-0.125]	4 [0.5-4]	0.5 [0.031-1]
	2006	45	0.25 [0.063-0.5]	0.063 [0.031-0.125]	2 [0.5-2]	0.063 [0.031-0.125]
	2008	56	0.25 [0.063-0.5]	0.125 [0.031-0.25]	2 [0.5-4]	0.125 [0.031-0.125]
<i>Providencia</i> spp.	2002	32	0.25 [0.063-0.5]	0.125 [0.031-1]	2 [0.5-4]	4 [0.031-4]
	2006	29	0.25 [0.063-8]	0.125 [0.031-8]	2 [0.5-8]	2 [0.031->64]
	2008	36	0.25 [0.031-0.5]	0.125 [0.016-0.125]	2 [0.125-4]	2 [0.031-32]
<i>Citrobacter</i> spp.	2002	43	0.063 [≤0.016-0.5]	0.063 [≤0.016-1]	1 [0.125-1]	>16 [0.25->16]

菌種	分離年	株数	MIC ₉₀ (μg/mL) [MIC 範囲]			
			DRPM	MEPM	IPM	CAZ
	2006	63	0.125 [0.016-0.125]	0.063 [0.016-0.125]	1 [0.125-2]	>64 [0.063->64]
	2008	59	0.063 [0.016-2]	0.063 [0.016-2]	1 [0.125-2]	>64 [0.063->64]
<i>Enterobacter cloacae</i>	2002	65	0.125 [≤0.016-0.5]	0.125 [≤0.016-0.5]	1 [0.25-2]	>16 [0.063->16]
	2006	83	0.125 [0.031-4]	0.125 [0.016-4]	1 [0.125-4]	>64 [0.063->64]
	2008	74	0.25 [0.031-0.5]	0.125 [0.016-0.5]	1 [0.125-2]	>64 [0.063->64]
	2002	32	0.25 [0.031-2]	0.125 [≤0.016-2]	2 [0.25-4]	>16 [0.125->16]
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2006	43	0.125 [0.016-0.25]	0.063 [0.016-0.125]	2 [0.063-2]	32 [0.125-64]
	2008	46	0.125 [0.031-0.5]	0.063 [0.031-0.125]	2 [0.25-2]	32 [0.063-64]
	2002	66	0.25 [≤0.016-8]	0.125 [≤0.016-16]	2 [≤0.016-4]	1 [≤0.016->16]
<i>Serratia marcescens</i>	2006	93	0.125 [0.031-2]	0.125 [0.031-4]	1 [0.25-2]	2 [0.063->64]
	2008	93	0.25 [0.031-1]	0.063 [0.031-1]	1 [0.25-2]	0.5 [0.125->64]
	2002	70	1 [0.063-4]	0.25 [0.031-1]	4 [0.25-16]	0.5 [0.063-1]
<i>Haemophilus influenzae</i>	2006	86	2 [≤0.008-4]	0.25 [≤0.008-1]	1 [0.031-4]	0.5 [0.016-2]
	2008	89	2 [0.016-4]	0.5 [0.016-1]	2 [0.063-2]	0.5 [0.031-1]
	2002	23	1 [≤0.016-1]	0.25 [≤0.016-0.5]	1 [0.063-4]	0.125 [0.031-1]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2006	23	0.5 [0.031-2]	0.25 [0.016-0.5]	1 [0.063-2]	4 [0.031-8]
	2008	32	0.5 [0.016-0.5]	0.25 [≤0.008-0.25]	0.5 [0.031-1]	2 [0.016-8]
	2002	42	0.031 [≤0.016-0.031]	≤0.016 [≤0.016]	0.063 [≤0.016-0.063]	0.25 [0.031-0.25]
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2006	73	0.031 [≤0.008-0.031]	≤0.008 [≤0.008]	0.063 [≤0.008-0.125]	0.25 [0.016-0.5]
	2008	54	0.031 [≤0.008-0.031]	≤0.008 [≤0.008]	0.063 [≤0.008-0.125]	0.25 [0.016-0.5]
	2002	71	8 [≤0.063-32]	16 [≤0.063-32]	16 [0.25-32]	64 [0.5->64]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2006	106	4 [0.031->64]	8 [0.031->64]	32 [0.5->64]	16 [0.5->64]
	2008	94	4 [0.063-32]	16 [0.063-32]	32 [0.5-32]	16 [0.5->64]
	イミペネム耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2002	27	32 [0.5-32]	32 [0.5-32]	32 [8-32]
	2006	26	32 [2->64]	64 [4->64]	64 [16->64]	>64 [2->64]
	2008	27	16 [2-32]	32 [4-32]	32 [16-32]	64 [2->64]
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2002	35	1 [0.125-32]	2 [0.125-32]	0.5 [0.125-16]
2006		44	0.5 [0.063-8]	1 [0.063-8]	0.5 [0.063-32]	8 [1->64]
2008		43	0.25 [0.031-8]	0.5 [0.063-8]	0.25 [0.031-16]	8 [1->64]
<i>Peptococcaceae</i>	2002	24	0.063 [0.004-0.125]	0.063 [0.004-0.125]	0.063 [0.004-0.063]	16 [0.5-16]
	2006	40	0.125 [0.004-2]	0.125 [0.008-2]	0.125 [0.004-2]	64 [0.25->64]
	2008	44	0.125 [0.004-2]	0.25 [0.004-2]	0.125 [0.004-1]	32 [0.125->64]
<i>Clostridium difficile</i>	2002	21	4 [1-8]	4 [1-16]	8 [2-32]	>64 [64->64]
	2006	28	4 [2-4]	4 [2-4]	16 [4-16]	>64 [64->64]
	2008	27	4 [2-4]	4 [2-4]	16 [4-16]	>64 [64->64]
<i>Bacteroides</i> spp.	2002	36	8 [0.125-64]	8 [0.063-64]	8 [0.125-32]	>64 [16->64]
	2006	81	2 [0.125->64]	2 [0.125->64]	2 [0.063-64]	>64 [8->64]
	2008	68	2 [0.125->64]	1 [0.125->64]	1 [0.063-64]	>64 [8->64]
<i>Prevotella</i> spp.	2002	21	0.125 [0.031-0.25]	0.125 [0.063-0.25]	0.125 [0.031-0.25]	>64 [2->64]
	2006	35	0.125 [0.031-0.25]	0.125 [0.016-0.25]	0.063 [0.016-0.25]	>64 [0.25->64]
	2008	48	0.125 [0.016-0.25]	0.125 [0.016-0.25]	0.063 [0.016-0.125]	>64 [0.25->64]

CAZ : セフトラジジム

メチシリン耐性 : oxacillin MIC ≥ 4μg/mL、メチシリン感性 : oxacillin MIC ≤ 2μg/mL、イミペネム耐性 : imipenem MIC ≥ 16μg/mL

4) ドリペネムジカルボン酸体 (DRPM-DC)²の抗菌活性 (4.2.1.1.5 : 添付資料S-4661-EB-580-N)

好気性グラム陽性菌 4 菌種³、好気性グラム陰性菌 12 菌種⁴、嫌気性グラム陽性菌 1 菌種⁵、嫌気性グラム陰性菌 2 菌種⁶の各種実験室株に対するDRPM-DCの抗菌活性が測定された。なお、好

² DRPM の代謝物

³ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)

⁴ *Escherichia coli*、*Citrobacter freundii* (*C. freundii*)、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*)、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*)、*Providencia rettgeri*、*Morganella morganii* (*M. morganii*)、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)、*Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*)、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii*

⁵ *Peptostreptococcus magnus*

⁶ *Bacteroides fragilis*、*Prevotella bivia*

気性菌はCLSIに準じた微量液体希釈法、嫌気性菌はCLSIに準じた寒天平板希釈法が用いられた。いずれの菌種に対してもDRPM-DCのMICは>128μg/mLであった。

初回申請時に提出した資料(詳細は初回承認時申請資料 CTD 4.2.1.1-Report01 参照)では、DRPMの各種実験室株に対する MIC は好気性グラム陽性菌 0.004~4μg/mL、好気性グラム陰性菌 0.008~1μg/mL、嫌気性グラム陰性菌 0.031μg/mL、嫌気性グラム陰性菌 0.125~0.25μg/mL であったことから、申請者は、好気性又は嫌気性のグラム陽性菌やグラム陰性菌に対して、DRPM-DC は抗菌活性を有さないと述べている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の適応菌種について、DRPM に対する感受性に大きな経年的変動は認められていないことを確認した。

更に、機構は、既承認用法・用量 [0.25g 1日2回(以下、BID)、0.5g BID、0.25g TID、0.5g TID] 及び申請用法・用量 (1g TID) の5種類の用法・用量について、カルバペネム系薬の薬効と相関するとされている time above MIC (以下、T>MIC) の目標値が到達可能な MIC 値を各々示し、各用法・用量において、適応菌種の MIC₉₀ がどの程度カバーできているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。カルバペネム系薬では、増殖抑制作用及び最大殺菌作用を示すために必要なT>MICは、%T>MICとして各々25~30%及び 40~50%と報告されている⁷。用法・用量別(60分間点滴静注時)における%T>MICの目標値に到達可能なMIC及び適応菌種のMIC₉₀ に対する用法・用量別の%T>MICは以下のとおりであった。

用法・用量別における%T>MICの目標値に到達可能なMIC

%T>MICの目標値	0.25g BID	0.5g BID	0.25g TID	0.5g TID	1g TID
25%以上	1μg/mL	2μg/mL	2μg/mL	4μg/mL	8μg/mL
40%以上	0.25μg/mL	0.5μg/mL	1μg/mL	2μg/mL	4μg/mL

適応菌種のMIC₉₀に対する用法・用量別の%T>MIC

臨床分離株 (2008年)		%T>MIC				
菌種	MIC ₉₀ (μg/mL)	0.25g BID	0.5g BID	0.25g TID	0.5g TID	1g TID
ブドウ球菌属						
メチシリン感性 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.031	>59.1	>66.5	>88.7	>99.7	100
その他のメチシリン感性 コアグラールゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	0.125	51.9	59.2	77.8	88.8	99.8
レンサ球菌属						
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.008	>59.1	>66.5	>88.7	>99.7	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.031	>59.1	>66.5	>88.7	>99.7	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
<i>Streptococcus mitis</i> group & <i>Streptococcus sanguis</i> group	1	29.7	37.2	44.5	55.7	66.8
<i>Streptococcus anginosus</i> Group	0.063	59.1	66.5	88.7	99.7	100
肺炎球菌						
メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.063	59.1	66.5	88.7	99.7	100
腸球菌属						

⁷ Advanced studies in Medicine. 2002; 2: 126-134

臨床分離株 (2008 年)		%T>MIC				
菌種	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	0.25g BID	0.5g BID	0.25g TID	0.5g TID	1g TID
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	6.2	14.1	9.2	21.1	33.1
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス						
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.031	>59.1	>66.5	>88.7	>99.7	100
大腸菌						
<i>Escherichia coli</i>	0.031	>59.1	>66.5	>88.7	>99.7	100
シトロバクター属						
<i>Citrobacter</i> spp.	0.063	59.1	66.5	88.7	99.7	100
クラブシエラ属						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.063	59.1	66.5	88.7	99.7	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.063	59.1	66.5	88.7	99.7	100
エンテロバクター属						
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.125	51.9	59.2	77.8	88.8	99.8
セラチア属						
<i>Serratia marcescens</i>	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
プロテウス属						
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5	37.2	44.6	55.7	66.8	77.8
<i>Proteus vulgaris</i>	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
モルガネラ・モルガニー						
<i>Morganella morganii</i>	0.5	37.2	44.6	55.7	66.8	77.8
プロビデンシア属						
<i>Providencia</i> spp.	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
インフルエンザ菌						
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	22.0	29.7	33.1	44.5	55.7
緑膿菌						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	14.1	22.0	21.1	33.1	44.5
アシネトバクター属						
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	44.6	51.9	66.8	77.8	88.8
ペプトストレプトコッカス属						
<i>Peptococcaceae</i>	0.125	51.9	59.2	77.8	88.8	99.8
バクテロイデス属						
<i>Bacteroides</i> spp.	2	22.0	29.7	33.1	44.5	55.7
プレボテラ属						
<i>Prevotella</i> spp.	0.125	51.9	59.2	77.8	88.8	99.8

a) メチシリン耐性ブドウ球菌属、*Clostridium difficile* (*C. difficile*)、*Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) を除く

□ : 菌の増殖阻止 (static effect) が期待できる%T>MIC (25%以上)
 ■ : 最大薬効 (maximum effect) が期待できる%T>MIC (40%以上)

既承認用法・用量では増殖抑制作用及び最大殺菌作用を示す MIC は各々 $4\mu\text{g/mL}$ 及び $2\mu\text{g/mL}$ までであったが、1g TID 投与では、各々 $8\mu\text{g/mL}$ 及び $4\mu\text{g/mL}$ となり、増量によりカバーされる MIC は高くなると考えられる。

更に、2008 年の臨床分離株を用いた感受性データ (「2. (i) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 3) 感受性の推移」の項、参照) を用いて適応菌種別に各用法・用量の T>MIC を算出したところ、増殖抑制作用が期待できる菌種は既承認用法・用量では適応菌種 19 菌種のうち 18 菌種であったのに対し、1g TID 投与では *E. faecalis* についても増殖抑制作用が期待できると考えられる。また、最大殺菌作用が期待できる菌種は既承認用法・用量では適応菌種 19 菌種のうち 17 菌種であったのに対し、1g TID では *P. aeruginosa* についても最大殺菌作用が期待できると考えられる。

機構は、本剤 1g TID は、既承認の用法・用量に比べて 1 管差ではあるものの、最大殺菌作用が期待できる MIC の範囲が広がる可能性があること、及び重症・難治性感染症の原因菌の一つである緑膿菌についても、最大殺菌作用を示すために必要な T>MIC をカバーできるようになることを確認した。ただし、重症・難治性感染症における本剤 1g TID の有効性については、PK/PD の観点からの考察のみでは不十分であり、臨床試験における本剤 1g TID の有効性の結果を踏まえた上で判断する必要があると考える。（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績<審査の概略> (1) 有効性について」の項、参照）

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラットに対し、DRPM の ^{14}C 標識体を投与した際の薬物動態が検討された。放射能の組織分布には全身オートラジオグラフィー、各組織中放射能濃度の測定にはラジオルミノグラフィー、血液及び眼球中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターが用いられた。

(1) 吸収

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 分布 (4.2.2.3-01)

外国人健康成人を対象とした海外マスバランス試験 (DORI-NOS-1007 試験) の実施に先立ち、DRPM の ^{14}C 標識体由来の放射能のメラニン含有組織への蓄積性に関する検討が行われた。

雄性ラット (有色ラット) に DRPM の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与した際のメラニン非含有組織における放射能の分布及び濃度推移は、白色ラットの結果 (初回申請時提出資料) とほぼ同様であった。放射能は骨⁸を除く組織において投与 5 分後に最高濃度を示し、脳、褐色脂肪、白色脂肪、心臓、筋肉及び精巣では投与後 5 分のみ、骨髄、肺、脾臓、前立腺、白色皮膚、脾臓及び甲状腺では投与後 6 時間まで、血液及び眼球は投与後 24 時間まで、骨及び腎皮質は投与後 336 時間まで定量限界⁹以上の放射能が認められた。腎皮質及び腎髄質における放射能の曝露量 (AUC : 投与 6 時間又は 24 時間までの組織中放射能濃度-時間曲線下面積) は血液の 7~9 倍、肝臓における放射能の曝露量は血液の 2~3 倍であったが、その他の組織における放射能の曝露量は血液より低値であった。

メラニン含有組織であるブドウ膜及び脳髄膜には投与後 5 分のみ定量限界以上 (各々 9.82 $\mu\text{g/g}$ 及び 19.7 $\mu\text{g/g}$) の放射能が認められたが、血液 (36.7 $\mu\text{g/g}$) に比べて低値であった。また、有色皮膚は投与後 6 時間まで定量限界以上 (投与後 5 分 : 27.3 $\mu\text{g/g}$ 、投与後 6 時間 : 0.250 $\mu\text{g/g}$) の放射能が認められたが、白色皮膚 (投与後 5 分 : 21.7 $\mu\text{g/g}$ 、投与後 6 時間 : 0.250 $\mu\text{g/g}$) や血液 (投与後 5 分 : 36.7 $\mu\text{g/g}$ 、投与後 6 時間 : 0.0903 $\mu\text{g/g}$) とほぼ同程度の濃度レベルであり、DRPM の ^{14}C 標識体由来の放射能のメラニン含有組織への蓄積性はないものと考察されている。

⁸ 投与 6 時間後に最高濃度 (2.88 $\mu\text{g/g}$) を示した。

⁹ 定量限界未満 [血液 (LSC) : <0.00970、眼球 (LSC) : <0.0194、ブドウ膜 (6 時間) : <0.172、甲状腺 (24 時間) : <0.141、その他 : <0.128]

(3) 代謝 (5.3.2.2-01～5.3.2.2-02)

今回の申請に際し、初回承認申請時¹⁰には検討されていなかった、DRPMの主代謝物であるDRPM-DCのヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*酵素阻害試験及びヒト肝初代培養細胞を用いたDRPM並びにDRPM-DCの*in vitro*酵素誘導試験が行われた。

in vitro チトクロームP450 (以下、CYP) 阻害試験において、DRPM-DCは主要なCYP分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及びCYP4A11) に対して、検討された濃度範囲 (0.1～100µg/mL) で阻害作用を示さなかった¹¹。また、*in vitro* CYP及びUDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、UGT) 誘導試験において、DRPM及びDRPM-DCはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 及びUGT1A1 に対して、検討された濃度範囲 (1～100µg/mL) で誘導作用を示さなかった。

(4) 排泄

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、DRPM 及びその代謝物がメラニン含有組織へ蓄積する可能性は低いと考えられること、臨床的にヒト肝 CYP 酵素系の阻害又は誘導作用、UGT 酵素系の誘導作用を介した他剤との薬物動態学的薬物間相互作用を生じる可能性は低いことを確認した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、DRPM の BID 投与による反復投与毒性試験、直接クームス試験、皮膚光毒性試験及び遺伝子突然変異試験が実施され、更に、初回承認時に実施されていなかった反復投与時及び妊娠動物におけるトキシコキネティクス (以下、TK) 試験の成績が提出された。

(1) 反復投与毒性試験

DRPM の 1 日複数回投与時の毒性を評価する目的で、イヌにおける BID 投与による 1 カ月間反復投与毒性試験が実施された。

1) イヌにおける BID 投与による 1 カ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-01)

雌雄ビーグル犬にDRPMを0 (生理食塩水)、20、50 及び 100mg/kg BID (0、40、100 及び 200mg/kg/日)の用量で30日間静脈内投与したところ、20mg/kg BID以上の群で好酸球数の高値、50mg/kg BID以上の群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、100mg/kg BID群でアルカリフォスファターゼ (以下、ALP) 及び総コレステロールの高値、尿タンパク質の減少が認められ、30日間の休薬後にも100mg/kg BID群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が引き続きみられたが、いずれの変化も軽度であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的

¹⁰ 初回承認申請時には、CYP に対する作用の検討として、DRPM のヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害作用及び DRPM を投与したラット及びイヌにおける *in vivo* 誘導作用の検討がなされた。

¹¹ DRPM (未変化体) も 10 種類の CYP 分子種に対して、検討された濃度範囲 (0.3～300µmol/L) で阻害作用を示さないことが確認されている (初回申請時提出資料)。

意義のない変化と考察されている。無毒性量は 100mg/kg B ID (200mg/kg/日) と判断され、無毒性量と臨床用量¹²での曝露量の比較では、DRPMについて C_{max} は 14.3 倍 (雄) 及び 13.1 倍 (雌)、 AUC_{0-24h} は 3.3 倍 (雄) 及び 3.0 倍 (雌)、また、主代謝物であるDRPM-DCではそれぞれ、9.6 倍 (雄) 及び 9.7 倍 (雌)、2.3 倍 (雄) 及び 2.1 倍 (雌) とされている。

(2) その他の毒性試験

1) イヌにおける直接クームス試験 (4.2.3.7-01)

既承認時に実施されたイヌにおける反復投与毒性試験で溶血性貧血を示唆する変化が認められたことから、直接クームス試験が実施された。

雌雄ビーグル犬に DRPM を 0 (生理食塩水)、10、30 及び 100mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内投与し、得られた赤血球を用いてクームス試験を実施したところ、いずれの投与群においてもクームス反応は陰性であり、DRPM が免疫系を介した溶血性貧血を誘発する可能性は低いと判断されている。

2) マウスにおける皮膚光毒性試験 (4.2.3.7-03)

DRPM 溶液の吸収極大波長が 298nm 付近にあることから、皮膚光毒性試験が実施された。

雌性 SKH1-*hr* ヘアレスマウスに DRPM を 0 (生理食塩水)、10、50 及び 100mg/kg/日の用量で 5 日間静脈内投与後、キセノンランプによる疑似太陽光 (紅斑を示す最少光量の 1/2) を約 30 分間照射したところ、いずれの投与群においても光毒性を示唆する変化は認められず、DRPM が皮膚光毒性を誘発する可能性は低いと判断されている。

3) 不純物を含む DRPM の遺伝子突然変異試験 (4.2.3.7-02)

不純物を含むロットについてはほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験が実施された。

チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 培養細胞を用いてヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子座の前進突然変異を指標とした遺伝子突然変異試験を実施したところ、陰性の結果が示され、不純物を含めて DRPM の遺伝子突然変異誘発性はないと判断されている。

4) 反復投与時及び妊娠ラットにおける TK 試験

初回承認時には反復投与毒性試験や生殖発生毒性試験での血漿中濃度測定が実施されていなかったことから、新たに反復投与及び妊娠動物における TK 試験が実施された。

① ラットにおける 5 日間静脈内投与 TK 試験 (4.2.3.2-02)

雌雄 SD ラットに DRPM を 0 (生理食塩水)、30、100 及び 300mg/kg/日の用量で 5 日間静脈内投与したところ、血漿中の DRPM 及び DRPM-DC の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、明らかな性差や反復投与による影響は認められなかった。

② イヌにおける 5 日間静脈内投与 TK 試験 (4.2.3.2-03)

¹² 日本人健康成人男性に 1g を 1 日 3 回 (3g/日)、14 日間 (14 日目は 1 回) 静脈内投与したときの曝露量との比較。 C_{max} は最終回投与における値、また、 AUC_{0-24h} は最終回投与時の AUC_{0-8h} の 3 倍を用いた (5.3.3.1-01)。

雌雄ビーグル犬に DRPM を 0（生理食塩水）、10、30 及び 100mg/kg/日の用量で 5 日間静脈内投与したところ、血漿中の DRPM 及び DRPM-DC の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、明らかな性差や反復投与による影響は認められなかった。

③ 妊娠ラットにおける反復静脈内投与 TK 試験 (4.2.3.5-01)

妊娠 SD ラットに DRPM を 0（生理食塩水）、30、100 及び 300mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 17 日まで 11 日間静脈内投与したところ、血漿中の DRPM 及び DRPM-DC の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、反復投与による明らかな影響は認められなかった。

④ 妊娠ウサギにおける反復静脈内投与 TK 試験 (4.2.3.5-02)

妊娠日本白色種ウサギに DRPM を 0（生理食塩水）、12.5、25 及び 50mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間静脈内投与したところ、血漿中の DRPM 及び DRPM-DC の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、反復投与による明らかな影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 不純物の安全性確認について

今回の新用量医薬品としての申請に際して、原薬の 1 日最大投与量が 2g を超える。

機構は、含量が 0.05% を超える不純物については新たに安全性確認が必要とされるため、ヒトでのリスクを考察するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

0.05% を超える規格値を設定した類縁物質 I *、類縁物質 II * 及び類縁物質 III *

(以上、規格値：■%以下) 並びに類縁物質 IV * (同：■%以下) については、本申請に際して実施したイヌ 1 カ月 BID 反復静脈内投与毒性試験及びほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験で使用したロット中にそれぞれ、■%、■%及び■%並びに■%の濃度で含まれており、イヌ試験での無毒性量 (200mg/kg/日) は臨床での 1 日最大投与量¹²と比較して体重換算 (ヒトを 50kg として) の用量比で 3.3 倍、DRPM の曝露量ベース (AUC_{0-24h}) で約 3 倍の開きがあること、また、遺伝子突然変異試験では臨床での 1 日最大投与量の C_{max} (40.1µg/mL) をはるかに上回る 5000µg/mL を曝露させた条件下でも遺伝子突然変異誘発性が認められなかったことから、それぞれの不純物について規格値における安全性は担保されていると考える。

(2) TK 試験成績を用いた初回承認時に提出された毒性試験の安全性評価について

機構は、新たに実施した反復投与及び妊娠動物での TK 試験成績を用いて、本剤の初回承認時に提出された毒性試験成績について改めて曝露量の観点から安全性の評価を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回の TK 試験の成績から、初回承認時に提出した反復投与毒性試験における無毒性量投与時の曝露量を推定して臨床用量¹²での DRPM の曝露量と比較したところ、ラット及びイヌにおける 3 カ月間試験の無毒性量 (ラット：300mg/kg/日、イヌ：100mg/kg/日) と臨床用量の比較では、 C_{max} はそれぞれ 18.2~23.8 倍及び 11.1~13.1 倍、AUC では 0.7~0.8 倍及び 1.3~1.4 倍であった。AUC について十分な安全域が示されなかったが、無毒性量の根拠となった所見は、ラットで軽度の体重

増加抑制、イヌでは C_{max} 依存性と推察される消化管障害であることから、臨床における安全性上の懸念は低いと考えられた。

一方、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験での母動物の無毒性量（ラット：300mg/kg/日、ウサギ：12.5mg/kg/日）と臨床用量の比較では、 C_{max} はそれぞれ 33.8 倍及び 1.0 倍、AUC では 1.4 倍及び 0.2 倍であった。ウサギにおいて十分な安全域が示されなかったが、母動物で認められた毒性は軽度な摂餌量低下と体重増加抑制のみであること、生殖機能については高用量でのラットの分娩に対する影響を除いて明らかな影響は認められていないことから、ヒトでの生殖毒性に関する懸念は低いと考えられた。

更に、胚・胎児発生に対する無毒性量については、いずれの動物種でも毒性影響は認められず、各試験の最高用量（ラット：1000mg/kg/日、ウサギ：50mg/kg/日）と臨床用量の比較では C_{max} はそれぞれ 112.6 倍及び 4.1 倍、AUC では 4.6 倍及び 0.6 倍であった。ウサギ試験においては、母動物での一般毒性の発現によって高用量を低く設定したために、AUC が臨床用量での曝露量を下回ったものの、ラットでは十分な安全域が確保されており、臨床での安全性上の懸念は低いと考えられた。以上のことから、DRPM は今回申請する用法・用量においても重篤な副作用を惹起する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答について了承し、申請者に対して審査内容を踏まえた上で提出資料を修正するように求めたところ、適切な対応がなされたことから、毒性の観点から特段の問題はないと判断する。

4. 臨床に関する資料

臨床試験概要を以下に示す。

臨床試験一覧

資料区分	試験名	対象被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	本剤の登録例数	評価項目
評価資料	国内第Ⅰ相高用量試験	日本人健康成人男性	Step I -1：本剤 1g TID (1 時間・14 日間) Step I -2：本剤 2g 単回 (1 時間) Step II：本剤 2g TID (1 時間・14 日間)	22 例 (Step I -1、Ⅱ：8 例、Step I -2：6 例)	安全性、薬物動態
	国内第Ⅲ相高用量試験	日本人の重症・難治性敗血症、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍等の患者	本剤 1g TID [30 分以上・3 日間以上 7 日間以内(最長 14 日間)]	101 例 (敗血症：49 例、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍等：49 例、その他：3 例)	有効性、安全性、薬物動態
参考資料	海外第Ⅰ相反復投与試験	外国人健康成人男女	投与群 A：本剤 0.5g BID (30 分・7 日間) 投与群 B：本剤 0.5g TID (30 分・7 日間) 投与群 C：本剤 1g BID (1 時間・7 日間) 投与群 D：本剤 1g TID (1 時間・7 日間)	24 例 (各群 6 例)	安全性、薬物動態

資料区分	試験名	対象被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	本剤の登録例数	評価項目
	海外第 I 相反復投与試験 (長時間点滴)	外国人健康成人男女	投与群 A : 本剤 0.5g TID (4 時間・10 日間) 投与群 B : 本剤 1g BID (6 時間・10 日間) 投与群 C : 本剤 1g TID (4 時間・10 日間)	18 例 (各群 6 例)	安全性、薬物動態
	海外第 I 相 3 用法・用量クロスオーバー単回投与試験	外国人健康成人男女	本剤 0.5g 単回 (1 時間) 本剤 0.5g 単回 (4 時間) 本剤 1g 単回 (4 時間)	24 例	安全性、薬物動態
	海外第 I 相高用量試験	外国人健康成人男女	投与群 A : 本剤 2g 単回 (4 時間) 及び TID (4 時間・15 日間) 投与群 B : 本剤 2g 単回 (1 時間) 及び TID (1 時間・15 日間) 投与群 C : 本剤 1.5g 単回 (4 時間) 及び TID (4 時間・15 日間)	25 例 (投与群 A : 9 例、投与群 B、投与群 C : 8 例)	安全性、薬物動態
	海外マスバランス試験	外国人健康成人男性	DRPM の ¹⁴ C 標識体 0.5g 単回 (1 時間)	8 例	安全性、薬物動態
	腎機能障害者における薬物動態試験	外国人健康成人男性及び腎機能障害者	本剤 0.5g 単回 (30 分)	32 例 (健康成人男性 : 8 例、腎機能障害者 : 24 例)	安全性、薬物動態
	腎透析者における薬物動態試験	外国人健康成人男女及び ESRD 患者	本剤 0.5g 単回 (1 時間)	12 例 (健康成人男女 : 6 例、ESRD 患者 : 6 例)	安全性、薬物動態
	高齢者における薬物動態試験	外国人健康高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (18~64 歳)	本剤 0.5g 単回 (1 時間)	高齢者 12 例 [男女各 6 例 (75 歳以上の高齢者 : 6 例 (男女各 3 例))] 非高齢者 12 例 (男女各 6 例)	安全性、薬物動態
	バルプロ酸との薬物相互作用試験	外国人健康成人男性	・本剤 【1 日目及び 10 日目】 0.5g TID (1 時間) 【2 日目及び 11 日目】 0.5g 単回 (1 時間) ・バルプロ酸 【3 日目から 12 日目】 0.5g BID (p.o.) 【13 日目】 0.5g 単回 (p.o.)	23 例	安全性、薬物動態
	QT/QTc 試験	外国人健康成人男女	①1 日目 : 本剤 0.5g を 8 時間毎に 4 回 (1 時間)、2 日目 : MFLX プラセボ 単回 (p.o.) ②1 日目 : 本剤 1g を 8 時間毎に 4 回 (1 時間)、2 日目 : MFLX プラセボ 単回 (p.o.) ③1 日目 : 生理食塩液を 8 時間毎に 4 回 (1 時間)、2 日目 : MFLX プラセボ 単回 (p.o.) ④1 日目 : 生理食塩液を 8 時間毎に 4 回 (1 時間)、2 日目 : MFLX 400mg 単回 (p.o.)	60 例	安全性、薬物動態、QT/QTc 延長に及ぼす影響
	製造販売後臨床試験	日本人肺炎患者	本剤 0.25g TID (0.5g に増量可) [30~60 分・原則 7 日間 (最大 14 日間)]	肺炎患者 190 例	有効性、安全性、薬物動態

資料区分	試験名	対象被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	本剤の登録例数	評価項目
	海外高用量非盲検比較試験	VAP 又は cIAI 患者	本剤群：1g TID（4時間） IPM 群：1g TID（1時間） ※CLcr による用量調節 CLcr=30～50mL/min：0.5g TID、CLcr=10～29mL/min：0.5g BID ※投与期間 VAP 患者：7日間、cIAI 患者：5～7日間（いずれも最長14日間）	146例 ・VAP 患者：64例 （本剤群：49例、IPM 群：15例） ・cIAI 患者：82例 （本剤群：62例、IPM 群：20例）	有効性、安全性、薬物動態
	海外高用量オープンラベル試験	外国人の院内肺炎（NP）、VAP 及び療養型施設関連肺炎（HCAP）患者	本剤 1g TID [4時間・8日間（最長14日間）] ・MIC ≤ 4µg/mL：1回投与量を0.5gに変更（ただし、 <i>P. aeruginosa</i> は1g維持）、併用可能な抗菌薬の併用中止 ・MIC > 4かつ ≤ 8µg/mL：1回投与量は1g維持、併用可能な抗菌薬の併用中止 ・MIC > 8µg/mL：1回投与量は1g維持、併用可能な抗菌薬の継続投与又は新規投与 ※CLcr による用量調節 ・1g TID からの調節： CLcr > 50mL/min：1g TID、 CLcr = 30～50mL/min：0.5g TID、 CLcr = 11～29mL/min：0.5g BID ・0.5g TID からの調節： CLcr > 50mL/min：0.5g TID、 CLcr = 30～50mL/min：0.25g TID、 CLcr = 11～29mL/min：0.25g BID	185例	有効性、安全性

p.o.：経口投与

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、血漿、尿及び透析液中 DRPM 及び DRPM-DC 濃度の測定には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験が 1 試験、日本人重症・難治性感染症患者を対象とした第 III 相試験が 1 試験提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした試験が 7 試験、外国人腎機能障害者、外国人末期腎不全（以下、ESRD）患者及び外国人健康高齢者を対象とした試験が各 1 試験、日本人肺炎患者を対象とした製造販売後臨床試験及び外国人感染症患者を対象とした第 III 相試験が各 1 試験提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.2-01～5.3.2.2-02)

ヒト生体試料を用いた試験として、ヒト肝ミクロソームを用いた DRPM-DC の CYP に対する *in vitro* 阻害作用、ヒト肝初代培養細胞を用いた DRPM 及び DRPM-DC の CYP 並びに UGT に対する *in vitro* 誘導作用を検討する試験が実施された。結果の概要は「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要 (3) 代謝」の項、参照。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相高用量投与試験 (5.3.3.1-01 : R141A 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性 22 例 (薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤 1g を TID 14 日間反復点滴静注 (Step I -1)、本剤 2g を単回点滴静注 (Step I -2) 及び本剤 2g を TID 14 日間反復点滴静注 (Step II) した際の DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態が検討された。点滴時間は 1 時間とされた。血漿中 DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

本剤高用量投与時の血漿中 DRPM の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	投与群	StepI-1 1g TID 反復投与		StepII 2g TID 反復投与		StepI-2 2g 単回投与
		1 日目	14 日目	1 日目	14 日目	単回投与
		例数				
C _{max} (µg/mL)	算術平均値	43.1	40.1	92.9	97.9	88.6
	標準偏差	3.5	3.4	8.7	4.4	6.3
AUC ^{a)} (µg hr/mL)	算術平均値	69.1	63.5	139	136	137
	標準偏差	7.0	8.0	18	9	15
t _{1/2} (hr)	算術平均値	1.2	1.2	1.2	1.0	1.2
	標準偏差	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1

1 時間点滴静注 C_{max} : 最高血漿中濃度 AUC_{0-inf} : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-τ,ss} : 定常状態における投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積 t_{1/2} : 消失半減期

a) 初回投与時 (1 日目) 又は単回投与時 : AUC_{0-inf}、反復投与後 (14 日目) : AUC_{0-τ,ss}

本剤高用量投与時の血漿中 DRPM-DC の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	投与群	StepI-1 1g TID 反復投与		StepII 2g TID 反復投与		StepI-2 2g 単回投与
		1 日目	14 日目	1 日目	14 日目	単回投与
		例数				
C _{max} (µg/mL)	算術平均値	2.82	2.75	5.51	6.49	5.40
	標準偏差	0.36	0.28	0.50	0.84	0.62
AUC ^{a)} (µg hr/mL)	算術平均値	9.06	8.66	17.4	18.5	18.3
	標準偏差	1.34	1.37	2.4	2.2	2.1
t _{1/2} (hr)	算術平均値	2.4	2.6	2.2	2.4	2.6
	標準偏差	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3

1 時間点滴静注

a) 初回投与時 (1 日目) 又は単回投与時 : AUC_{0-inf}、反復投与後 (14 日目) : AUC_{0-τ,ss}

血漿中 DRPM 及び DRPM-DC の C_{max}、AUC 及び t_{1/2} は、Step I -1 及び Step II のいずれの用量においても初回投与時 (1 日目) と最終回投与時 (14 日目) でほぼ同程度の値を示した。また、DRPM 及び DRPM-DC の尿中排泄率 (以下、Fe) は下表のとおりであり、DRPM 及び DRPM-DC は主に腎より排泄されるものと考察されている。

本剤高用量投与時の DRPM 及び DRPM-DC の尿中排泄率 (%)

測定対象	投与群	StepI-1 ^{a)} 1g TID 反復		StepII ^{a)} 2g TID 反復		StepI-2 ^{b)} 2g 単回
		1日目	14日目	1日目	14日目	単回投与
		例数	8	7	8	3 ^{c)}
DRPM (%)	算術平均値	79.75	79.44	72.17	58.91	67.54
	標準偏差	4.19	7.25	4.00	29.89	4.93
DRPM-DC (%)	算術平均値	12.17	11.90	10.13	9.05	11.62
	標準偏差	1.27	1.74	1.42	2.96	1.15
DRPM+DRPM-DC (%)	算術平均値	91.92	91.34	82.30	67.96*	79.17
	標準偏差	4.54	8.12	4.90	32.85	4.86

1 時間点滴静注

a) 0-8 hr b) 0-24 hr c) 中止例発現により最終回投与時の被験者数は 3 例

* 最終回投与時の被験者 3 例中 1 例の Fe は他の被験者と比較して低値 (DRPM : 25.01%、DRPM-DC : 5.70%) であったことから、当該 1 例を除いた 2 例の DRPM 及び DRPM-DC を合せた Fe を算出したところ、各々 82.19% 及び 94.68% であった。なお、1 例の尿中排泄率が低かった原因として、申請者は、投与 0~2 時間後の回収尿量が著しく少なく、結果的に総回収尿量が少なくなったことを挙げているが、回収尿量が少なくなった原因については確認できなかったと説明している。

2) 外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-02 (参考資料) : DORI-01 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

外国人健康成人 24 例 (男性 18 例、女性 6 例 : 薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤 0.5g を BID 7 日間反復点滴静注 (30 分間点滴 ; 投与群 A)、本剤 0.5g を TID 7 日間反復点滴静注 (30 分間点滴 ; 投与群 B)、本剤 1g を BID 7 日間反復点滴静注 (1 時間点滴 ; 投与群 C) 及び本剤 1g を TID 7 日間反復点滴静注 (1 時間点滴 ; 投与群 D) した際の DRPM の薬物動態が検討された。その結果、血漿中 DRPM の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は、いずれの投与群においても投与 1 日目と投与 7 日目で大きな違いは認められず、各投与群の蓄積係数 [$Ro : AUC_{0-\tau,ss}$ (7 日目) / $AUC_{0-\tau}$ (1 日目)] の平均値は 0.869~0.941 であった。また、投与 7 日目の Fe (幾何平均値) は 63.1~70.7% であり、投与群間で大きな違いは認められなかったとされている。

3) 外国人健康成人を対象とした長時間点滴による第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-03 (参考資料) : DORI-04 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

外国人健康成人 18 例 (男性 13 例、女性 5 例 : 薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤 0.5g を TID 10 日間反復点滴静注 (4 時間点滴 ; 投与群 A)、本剤 1g を BID 10 日間反復点滴静注 (6 時間点滴 ; 投与群 B) 及び本剤 1g を TID 7 日間反復点滴静注 (4 時間点滴 ; 投与群 C) した際の DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態が検討された。その結果、血漿中 DRPM 及び DRPM-DC の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は、いずれの投与群においても投与 1 日目と投与 7 日目で大きな違いは認められなかったとされている。また、初回投与時の DRPM 及び DRPM-DC の Fe (平均値) は、投与群 A で各々 63.75 及び 10.43%、投与群 B で各々 50.68 及び 6.70%、投与群 C で各々 72.43 及び 13.92% であり、被験者間のばらつきが認められた。

4) 外国人健康成人を対象とした第 I 相クロスオーバー単回投与試験 (5.3.3.1-04 (参考資料) : DORI-NOS-1004 試験<20■年 ■月>)

外国人健康成人 24 例 (男性 22 例、女性 2 例 : 薬物動態解析対象症例) を対象に、3 群 3 期クロスオーバー法により、本剤 0.5g 単回点滴静注 (1 時間点滴)、本剤 0.5g 単回点滴静注 (4 時間点滴)

滴)及び本剤 1g単回点滴静注(4時間点滴)した際のDRPM及びDRPM-DCの薬物動態が検討された。その結果、血漿中DRPM及びDRPM-DCのAUC及び C_{max} は投与量に比例して増加し¹³、 $t_{1/2}$ 、腎クリアランス(以下、 CL_R)及び Fe は投与群間で大きな違いを認めなかったとされている。

5) 外国人健康成人を対象とした第I相高用量投与試験(5.3.3.1-05(参考資料):DORI-NOS-1011

試験<20■年■月~20■年■月>

外国人健康成人25例(男性18例、女性7例:薬物動態解析対象症例)を対象に、本剤2gを単回又はTID15日間反復点滴静注(4時間点滴;投与群A、1時間点滴;投与群B)及び本剤1.5gを単回又はTID15日間反復点滴静注(4時間点滴;投与群C)した際のDRPM及びDRPM-DCの薬物動態が検討された。しかしながら、本試験で得られた結果は、曝露量が用量間で逆転していることや他の薬物動態試験成績(R1412、R1414、R1417、R141A、DORI-01及びDORI-NOS-1004試験)との整合性がみられないことなど、申請者は、結果の解釈が困難であり信頼性が低いものと考察している¹⁴。

6) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験(5.3.3.1-05(参考資料):DORI-NOS-1007試験<20■年■月~20■年■月>

外国人健康成人男性8例(薬物動態解析対象症例)を対象に、DRPMの¹⁴C標識体0.5gを単回点滴静注(1時間点滴)した際のDRPM及びDRPM-DCの薬物動態(代謝・排泄)が検討された。全血/血漿の総放射能濃度比(平均値)は、測定時間に依存せず0.47~0.59の範囲であり、DRPM及びその代謝物の血球移行性は低いことが確認された。また、血漿中総放射能に占めるDRPM及びその代謝物の割合は、 AUC_{0-inf} (平均値)としてDRPMが80.7%、DRPM-DCが12.7%であり、DRPM及びDRPM-DCで全体の93.4%を占めていた。投与7日後(168時間後)までの Fe (平均値)は、投与された総放射能に対して、95.3%が尿中に、0.72%が糞中に排泄され、尿中に占めるDRPMの割合は78.7%、DRPM-DCは18.5%であった。

(3) 患者における検討

1) 日本人重症・難治性感染症患者を対象とした第III相試験(5.3.4.2-01、5.3.5.2-01:R1434試験<20■年■月~20■年■月>

日本人重症・難治性感染症患者98例(男性60例、女性38例:薬物動態解析対象症例)を対象に、本剤1gをTID3日間以上7日間以内反復点滴静注した際のDRPM及びDRPM-DCの薬物動態が検討された。点滴時間は30分以上とされ、採血は投与期間中いずれかの投与回で、投与終了時、投与終了後0~1時間、1~3時間、3~6時間のいずれか1時点以上最大4時点とされた。98例の患者から得られた201点の血漿中濃度データを用いて、全身クリアランス(以下、 CL)、定常状態の分布容積(V_{ss})及びコンパートメント間の移行速度定数(k_{12} 、 k_{21})を基本パラメータ

¹³ C_{max} は同じ点滴時間(4時間点滴)で比較

¹⁴ 治験薬の調製、治験薬の投与、薬物動態用採血、薬物動態用サンプルの保管及び薬物濃度測定について、治験依頼者である米国J&JPRD社はDue Diligenceを行ったが、試験の実施手順に問題点は見出されなかったとしている。しかしながら、申請者は、治験薬の投与、薬物動態用採血、サンプルのラベリング、薬物濃度測定用サンプルの保管、薬物濃度測定用サンプルの測定機関への輸送のいずれかの過程で問題があったものと推察しており、何らかの問題により、解釈困難な結果が得られたものと考察している。

とする2コンパートメントモデルによりポピュレーション薬物動態解析(PPK解析、NONMEM ver. VI)が行われた。解析の結果、CLcrがCLの主な変動要因であることが明らかとなった。最終モデルには共変量としてCLに対するCLcrが組み入れられ、本モデルにより推定された本剤1g TID投与後(定常状態)の血漿中DRPMのC_{max}及びAUC(平均値±標準偏差)は、各々46.1±9.3µg/mL及び274.8±95.6µg·hr/mLであった。また、血漿中DRPM濃度に対するDRPM-DC濃度の比の中央値(範囲)は14.2%(4.9~109.8%)であった。

また、薬物動態解析対象集団のうち、原因菌のMICが測定可能であった患者14例の臨床効果(有効率)は78.6%(11/14例)、細菌学的効果(菌消失率)は61.5%(8/13株)であった。これらの患者をPK/PD解析対象集団として、ベイジアン法に基づき、C_{max}/MIC、AUC/MIC及び%T>MICを推定した結果、各パラメータと有効性の間に明らかな相関を見出すことはできなかったものの、非臨床試験においてDRPMの薬効と最も相関するPK/PDパラメータであることが確認されている%T>MICはいずれの患者においてもカルバペネム系薬で最大殺菌作用を示すのに必要とされる40%以上¹⁵を示した。

2) 日本人肺炎患者を対象とした製造販売後臨床試験(5.3.4.2-02(参考資料): R1432試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人肺炎患者190例(男性141例、女性49例:薬物動態解析対象症例)を対象に、本剤0.25g(0.5gへの増量可)をTID原則7日間以内(最大14日間)反復点滴静注した際のDRPMの薬物動態が検討された。点滴時間は30~60分間とされ、採血は投与期間中いずれかの投与回で、投与終了時、投与終了後0~1時間、1~3時間、3~6時間に採血(最大4時点、0.5gへの増量時には同様の採血時点で最大4時点の採血を追加)とされた。肺炎患者190例から得られた773点の血漿中濃度データ及び国内第I相試験(R1411、R1412、R1414、R1415、R1417、R1418、R1419、試験)で得られた健康成人(非感染症被験者)70例614点の血漿中濃度データに基づき、CL、V_{ss}、k₁₂及びk₂₁を基本パラメータとする2コンパートメントモデルにより、PPK解析(NONMEM ver.5.1)が行われた。解析の結果、CLcrがCLの主な変動要因であることが明らかとなった。また、肺炎患者(感染症患者)は健康成人(非感染症被験者)に比べて、CLは約15%(肺炎患者(CLcr=63.7mL/min)のCLの平均値は10.3L/hr)、V_{ss}は約20%高値を示したものの、臨床上意味のある差ではないと申請者は考察している。

また、薬物動態解析対象集団のうち、原因菌のMICが測定可能であった患者55例の臨床効果(有効率)は92.7%(51/55例)、細菌学的効果(菌消失率)は96.4%(54/56株)であった。これらの患者をPK/PD解析対象集団として、ベイジアン法に基づき、C_{max}/MIC、AUC/MIC及び%T>MICを推定した結果、臨床効果及び細菌学的効果ともに有効率・菌消失率が非常に高く、薬物動態と有効性との相関を見いだすことはできなかったものの、定常状態における%T>MICはいずれの患者においても40%以上であったとされている。

3) 外国人VAP又はcIAI患者を対象とした高用量非盲検比較試験(5.3.5.2-02(参考資料): DORI-NOS-2001試験<20■年■月~20■年■月>)

¹⁵ Clin Infect Dis. 36(Suppl 1): S42-50, 2003

外国人 VAP 又は cIAI 患者 24 例（薬物動態解析対象症例）を対象に、本剤 1g を TID [クレアチニンクリアランス（以下、CLcr）が 30～50mL/min の患者には 0.5g を TID、10～29mL/min の患者には 0.5g を BID、10mL/min 未満の患者は試験から除外] 反復点滴静注した際の DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態が検討された。点滴時間は 4 時間とされ、薬物動態の検討がなされた連続採血群（cIAI4 例、VAP20 例）における採血は、投与 2、3 又は 4 日目のいずれかの朝投与時に指定された 8 時点とされた。その結果、連続採血群における DRPM の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ （平均値±標準偏差）は各々 $15.6 \pm 6.59 \mu\text{g/mL}$ 及び $76.0 \pm 36.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、外国人健康成人 [C_{max} : $18.8 \pm 4.95 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$: $75.4 \pm 16.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (DORI-NOS-1004 試験)] と比較して同程度の値であった。一方、連続採血群における DRPM-DC の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ は各々 $3.97 \pm 2.44 \mu\text{g/mL}$ 及び $23.9 \pm 15.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、外国人健康成人 [C_{max} : $2.64 \pm 0.774 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$: $13.1 \pm 3.39 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (DORI-NOS-1004 試験)] と比較して若干高値であった。また、 $t_{1/2}$ は DRPM 及び DRPM-DC のいずれも被験者間のばらつきが大きく、その平均値は外国人健康成人と比較して約 2 倍高値であったとされている。

(4) 内因性要因の検討

1) 外国人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-01 (参考資料) : DORI-02 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康成人男性 8 例及び腎機能障害者 24 例（男性 19 例、女性 5 例：薬物動態解析対象症例）を対象に、本剤 0.5g 単回点滴静注（30 分点滴）した際の DRPM の薬物動態が検討された。CLcr を指標として、軽度腎障害者（CLcr=51～79mL/min）、中等度腎障害者（CLcr=31～50mL/min）、高度腎障害者（CLcr≤30mL/min）及び ESRD 患者の 4 群に分類（ESRD 患者は更に本剤の透析前投与と透析後投与の 2 群に分類）したときの DRPM の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人及び腎機能障害者における本剤 0.5g 単回投与時の DRPM 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	軽度腎障害 n=6	中等度腎障害 n=6	ESRD : 透析前投与* n=3	ESRD : 透析後投与 n=3	高度腎障害 n=6	健康成人 n=8
C_{Tinf} ($\mu\text{g/mL}$)	41.312 (9.422)	38.078 (5.967)	—	33.740 (5.495)	33.280 (6.357)	31.656 (9.196)
$AUC_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	61.361 (18.037)	105.758 (18.648)	99.898 (8.456)	286.949 (117.865)	189.982 (26.426)	37.266 (5.351)
$t_{1/2}$ (hr)	1.31 (0.377)	2.67 (0.638)	8.87 (1.59)	6.27 (1.10)	4.62 (0.496)	1.11 (0.192)
CL (mL/min)	144 (34.2)	80.6 (12.5)	83.8 (7.11)	33.1 (15.1)	44.6 (6.49)	228 (33.0)
V_{ss} (L)	13.272 (5.068)	15.676 (3.326)	51.742 (9.085)	16.895 (3.666)	16.799 (2.768)	16.534 (3.567)
Fe (%)	55.3 (35.4)	71.4 (13.7)	—	25.5 (18.2) ^{a)}	43.4 (8.83)	83.1 (5.17)
CL_R (mL/min)	79.5 (58.7)	58.2 (16.4)	—	4.94 (2.10) ^{a)}	19.4 (4.50)	188 (35.2)

算術平均値（標準偏差）

C_{Tinf} : 点滴終了時の血漿中濃度

* 点滴終了時の採血なし —:推定せず a) n=2

$AUC_{0-\text{inf}}$ は腎機能障害の程度に応じて変動し、健康成人に対する軽度、中等度、高度及び ESRD（透析後）の腎機能障害者の比は、各々 1.61、2.83、5.10 及び 7.30 倍であった。また、本剤を透析後投与した場合の $AUC_{0-\text{inf}}$ は透析前投与と比較して 2.7 倍高値を示した。

2) 外国人 ESRD 患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-02 (参考資料) : DORI-NOS-1005 試験
<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康成人 6 例 (男性 5 例、女性 1 例; 薬物動態解析対象症例) 及び外国人 ESRD 患者 6 例 (男性 5 例、女性 1 例; 薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤 0.5g を単回点滴静注 (1 時間点滴) した際の DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態が検討された。ESRD 患者を本剤の透析前投与と透析後の 2 通りの投与を行い、健康成人との比較を行った結果、ESRD 患者における DRPM の AUC_{0-inf} (平均値) は、健康成人と比較して、透析前で 3.3 倍、透析後で 7.8 倍高値を示し、 $t_{1/2}$ は透析前後のいずれにおいても約 6 倍高値を示した。また、ESRD 患者 (透析前) の AUC_{0-inf} は、ESRD 患者 (透析後) の 43% であった。一方、ESRD 患者における DRPM-DC の AUC_{0-last} (平均値) は、健康成人と比較して、透析前で 15 倍、透析後で 39 倍高値を示し、ESRD 患者 (透析前) の AUC_{0-last} は ESRD 患者 (透析後) の 37% であった。4 時間の透析により除去された DRPM は投与量の 46.3%、DRPM-DC は投与量の 5.66% であったとされている。

3) 外国人健康高齢者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-03 (参考資料) : DORI-NOS-1006 試験
<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康高齢者 12 例 [男性 6 例、女性 6 例; 薬物動態解析対象症例 (75 歳以上の高齢者: 男女各 3 例)] 及び健康非高齢者 12 例 (男性 6 例、女性 6 例; 薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤 0.5g 単回点滴静注 (1 時間点滴) した際の DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態に対する加齢及び性別の影響について検討された。

高齢者は非高齢者に比べて、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} がそれぞれ 49% 及び 23% 高値であり、 $t_{1/2}$ (平均値) は高齢者で 1.53 時間及び非高齢者で 0.997 時間であった。高齢者及び非高齢者の CL_{Cr} (平均値±標準偏差) は、それぞれ $76.0 \pm 18.9 \text{ mL/min}$ 及び $111 \pm 28.4 \text{ mL/min}$ であり、高齢者における CL_{Cr} は非高齢者に比べて低かったことから、高齢者における DRPM 曝露量増大は主に加齢に伴う腎機能の低下が原因であると申請者は考察している。同様に、DRPM-DC の AUC_{0-inf} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ についても非高齢者に比べて高齢者で高値を示した。

また、女性被験者における AUC_{0-inf} 及び C_{max} は男性被験者に比べて、それぞれ 12% 及び 15% 高値であり、 $t_{1/2}$ (平均値) は女性で 1.17 時間及び男性で 1.36 時間であった。女性及び男性の CL_{Cr} (平均値±標準偏差) は、それぞれ $79.2 \pm 22.9 \text{ mL/min}$ 及び $107 \pm 29.3 \text{ mL/min}$ と、女性における CL_{Cr} は男性に比べて低値であり、DRPM の曝露量は女性において高値を示す傾向があるものの、その違いは大きなものではなく、性別による DRPM の薬物動態の差は臨床的に重要な差ではないと申請者は考察している。一方、DRPM-DC の C_{max} には明らかな性差はみられなかったが、 AUC_{0-inf} は男性に比べて女性で 7% 低値を示し、 $t_{1/2}$ は 0.35 時間短かった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) 外国人健康成人を対象としたバルプロ酸との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01 (参考資料) : DORI-NOS-1003 試験<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康成人男性 23 例 (薬物動態解析対象症例) を対象に、本剤とバルプロ酸との薬物相互作用について検討がなされた。投与方法は、試験開始 1 日目及び 10 日目に本剤 0.5g を TID 点滴静注 (1 時間点滴)、2 日目及び 11 日目に本剤 0.5g を単回点滴静注 (1 時間点滴)、3 日目から

12 日目にバルプロ酸 0.5g を BID 経口投与、13 日目にバルプロ酸 0.5g を単回経口投与とされた。バルプロ酸及びバルプロ酸グルクロナイドの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

バルプロ酸及びバルプロ酸グルクロナイドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	バルプロ酸単独投与時 (9 日目) (n=22)	DRPM 併用投与時 (11 日目) (n=22)
バルプロ酸		
C_{min}^a ($\mu\text{g/mL}$)	55.7 (11.5)	12.4 (4.01)
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	86.1 (12.5)	47.8 (6.70)
T_{max}^b (hr)	4.00 (0.50-8.00)	3.00 (2.02-5.00)
$AUC_{0-\tau}^a$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	840 (143)	314 (62.2)
$t_{1/2}$ (hr)	13.4 (3.35) ^{c)}	4.49 (0.704) ^{d)}
Fe (%)	0.209 (0.130)	0.0362 (0.0744)
バルプロ酸グルクロナイド		
C_{min}^a ($\mu\text{g/mL}$)	0.826 (0.697)	1.27 (0.592)
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	5.19 (1.88)	8.44 (1.71)
T_{max}^b (hr)	4.00 (0.50-5.00)	3.00 (2.02-5.00)
$AUC_{0-\tau}^a$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	33.4 (7.11)	50.1 (8.99)
Fe (%)	64.5 (32.8)	100 (27.9)

算術平均値 (標準偏差)

a) 反復投与後の値であるが、定常状態における値ではない。

b) 中央値 (範囲)

c) n=14、d) n=21

バルプロ酸単独投与時 (9 日目) に対する本剤併用時 (11 日目) のバルプロ酸の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 55.51% (53.83-57.26%) 及び 37.27% (36.08-38.50%) であり、その 90%信頼区間はいずれも 80-125% の下限を下回る結果であった。一方、本剤単独投与 (2 日目) に対するバルプロ酸併用投与 (11 日目) の DRPM の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80-125% の範囲にあり、DRPM の薬物動態はバルプロ酸の併用で大きく変化しないことが示された。

(6) 薬力学試験

1) 外国人健康成人を対象とした QT/QTc 試験 (5.3.4.1-01 (参考資料) : DORI-NOS-1001 試験< 20■年■月~20■年■月>)

外国人健康成人 58 例 (男性 32 例、女性 26 例 : 薬物動態解析対象症例) を対象に、4 群 4 期クロスオーバー法により、本剤 0.5g、本剤 1g、モキシフロキサシン (以下、MFLX) 0.4g 及びプラセボを投与した際の DRPM、DRPM-DC 及び MFLX の薬物動態が検討された。投与期間は 2 日間とされ、①本剤 0.5g 群 : 本剤 0.5g を 8 時間毎に 4 回点滴静注 (1 時間点滴) + MFLX プラセボを 2 日目に単回経口投与、②本剤 1g 群 : 本剤 1g を 8 時間毎に 4 回点滴静注 (1 時間点滴) + MFLX プラセボを 2 日目に単回経口投与、③MFLX 0.4g 群 : 生理食塩液を 8 時間毎に 4 回点滴静注 (1 時間点滴) + MFLX 0.4g を 2 日目に単回経口投与、④プラセボ群 : 生理食塩液を 8 時間毎に 4 回点滴静注 (1 時間点滴) + MFLX プラセボを 2 日目に単回経口投与とされた。その結果、血漿中 DRPM の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ は投与量に比例して増大し、DRPM の $t_{1/2}$ には用量による差異はみられなかった。血漿中 DRPM-DC の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ も DRPM と同様、投与量に比例して増大したが、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は 0.5g 投与時 (2.21±0.553 時間) と比較して 1g 投与時 (2.66±

0.634 時間) に 20%程度高値を示す傾向がみられた。また、血漿中 MFLX 濃度 (試験 2 日目の投与 3 時間後) は 1.05~3.98 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内にあり、これまでに得られているデータ [Avelox[®] (moxifloxacin hydrochloride) U.S. Package Insert, Bayer Health Care.] と同様であったとされている。なお、本試験において、MFLX 群では QT/QTc が有意に延長したのに対し、本剤群の QT/QTc 間隔に対する影響はプラセボ群と同程度であり、心拍数を含む他の心電図パラメータに対する影響も認められなかったとされている。

(7) その他

1) 本剤 1g TID の適切性に関する検討

① 基礎的検討

i) PK/PD の観点からの考察

申請者は、本剤 1g TID の適切性について、PK/PD の観点から、以下のように説明している。

現在最も汎用されている好中球減少マウスを用いた大腿部感染モデルにおける PK/PD 解析では、試験開始時と試験終了時の菌数が同一 (static effect) であるために必要な T>MIC と最大の薬効 (maximum effect) を示すために必要な T>MIC が重要な指標とされている。カルバペネム系薬の場合、static effect 及び maximum effect を示すために必要な T>MIC は、%T>MIC としてそれぞれ 25~30% 及び 40~50% と報告されている⁷。DRPM が上記の感染モデルで薬効を発揮するために必要な %T>MIC も、他のカルバペネム系薬と同程度であることが報告されている¹⁶。

国内第 I 相試験 [R1412 試験 (初回承認申請時提出資料)] での薬物動態パラメータを用いて DRPM の %T>MIC を算出した。用法・用量及び MIC 別の %T>MIC は下表のとおりである。

今回の申請用法・用量 (1g TID) では、0.5g TID と比較していずれの MIC でも %T>MIC が増大し、MIC が 4 $\mu\text{g/mL}$ の菌株における %T>MIC は 40% 以上となり、maximum effect が期待できることが示唆され、MIC が 8 $\mu\text{g/mL}$ の菌株においても static effect が期待できる %T>MIC (33.1%) が得られた。

用法・用量、MIC 別の %T>MIC

MIC	%T>MIC (%)				
	0.5 $\mu\text{g/mL}$	1 $\mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$	8 $\mu\text{g/mL}$
0.5g TID	66.8	55.7	44.5	33.1	21.1
1g BID	51.9	44.6	37.2	29.7	22.0
1g TID	77.8	66.8	55.7	44.5	33.1

□ : 菌の増殖阻止 (static effect) が期待できる %T>MIC (25% 以上)

■ : 最大薬効 (maximum effect) が期待できる %T>MIC (40% 以上)

注) 60 分間点滴

ii) シミュレーションモデルにおける検討

申請者は、本剤 1g TID の適切性について、シミュレーションモデルによる検討結果から、以下のように説明している。

¹⁶ Brochure of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003 Sep 14-7; Chicago, USA.A-308

ヒト血漿中濃度推移を試験管内でシミュレートしたときに得られる殺菌作用の程度を測定することは、臨床効果を予測する上で有効な手法であることから、DRPM及びMEPMの血漿中濃度推移を試験管内でシミュレートした *in vitro* pharmacodynamic model を用いて、*P. aeruginosa* 3 株 (DRPMのMIC : 2、4 及び 8 μ g/mL) に対する殺菌作用を比較検討した。DRPMの血漿中濃度推移は国内第 I 相試験 [R1412 試験 (初回承認申請時提出資料)]、MEPMの血漿中濃度推移はMEPMの第 I 相試験¹⁷における各々の薬物動態パラメータを基に算出した。その結果、*P. aeruginosa* (DRPMのMIC : 2 μ g/mL) では、DRPM 0.5g TIDの投与条件下でも十分に強い殺菌作用が確認されたが、1g TIDの投与条件下では殺菌作用が増強された。DRPMの感受性が低下した*P. aeruginosa* (DRPMのMIC : 4 μ g/mL) では、DRPM 1g TIDの投与条件下では強い殺菌作用がみられ、その殺菌作用はDRPM 0.5g TID及びMEPM 1g TIDの投与条件下に比べて強かった。また、DRPMの感受性が更に低下した*P. aeruginosa* (DRPMのMIC : 8 μ g/mL) においてもDRPM 1g TIDの投与条件下では強い殺菌作用がみられ、その殺菌作用はDRPM 0.5g TID及びMEPM 1g TIDの投与条件下に比べて明らかに強かった (「2. (i) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vitro* pharmacodynamic modelにおける殺菌作用」の項、参照)。

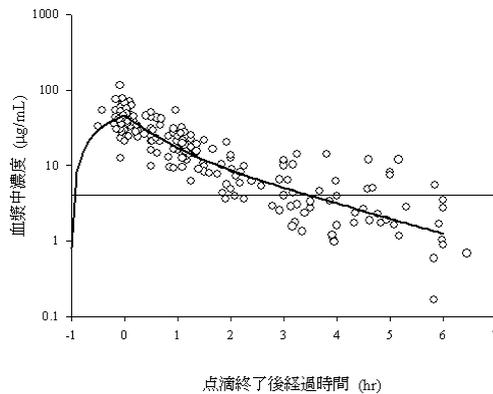
以上のように、今回の申請用法・用量 (1g TID) における殺菌作用は、0.5g TID に比べ増強が認められ、MIC が 4 μ g/mL 以上の株に対しては MEPM 1g TID に比べて明らかに強い殺菌作用を示したことから、重症・難治性感染症に対して優れた臨床効果が期待できると考えた。

iii) 薬物動態

申請者は、本剤 1g TID の適切性について、薬物動態の観点から、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相高用量試験 (R1434 試験) の PK 解析対象 98 例から得られた 201 点の DRPM 血漿中濃度について NONMEM を用いた母集団薬物動態解析を行い、重症・難治性の感染症患者における本剤 1g TID 投与時の薬物動態を評価した。個々の被験者における血漿中濃度実測値と母集団平均血漿中濃度推移は下図のとおりである。

¹⁷ 日本科学療法学会雑誌 1992; 40: 258-275



本剤 1g TID 投与時の血漿中濃度実測値と母集団平均血漿中濃度推移
 ○：血漿中濃度実測値 曲線：母集団平均血漿中濃度推移 直線：4 μ g/mL の血漿中濃度測定直前の投与回の点滴終了時からの経過時間に対するプロット

前述した基礎的検討で確認しているとおり、DRPM の薬効と最も相関する PK/PD パラメータは $T > MIC$ であり、40%以上の $\%T > MIC$ が必要と考えている。上図のとおり、4 μ g/mL 以上の血漿中濃度を維持する時間は 3.2 時間（投与間隔 8 時間の 40%）を超えたことから、今回の申請用法・用量（1g TID）は、MIC が 4 μ g/mL の原因菌に対して maximum effect を得るために必要な $\%T > MIC$ を確保できると考えた。また、PK 解析対象 98 例のうち有効性解析対象例で原因菌の MIC を測定した 14 例を PK/PD 解析対象として PK/PD パラメータ（ $\%T > MIC$ 、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC ）を算出した結果、症例数が少なかつたため、各 PK/PD パラメータと有効性の間に明らかな関連性を見出すことはできなかったが、 $\%T > MIC$ は全例で 40%以上であった。

<審査の概略>

(1) 健康成人（非感染症被験者）と患者（感染症患者）の薬物動態について

機構は、健康成人と患者における血漿中 DRPM 及び DRPM-DC の薬物動態の相違について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後臨床試験（以下、R1432 試験）及び国内第 I 相試験¹⁸における DRPM の血漿中濃度を用いた PPK 解析では健康成人と患者の間に CL_{cr} のみでは説明できない薬物動態パラメータの差が認められた。 CL_{cr} 以外の影響要因は明らかではないが、想定し得る要因として、感染症による病態生理学的な状態の変化、投与方法の違い（ルートロスの考慮の有無）、被験者背景分布の違いが考えられた。また、患者を対象とした海外第 III 相高用量非盲検比較試験（以下、DORI-NOS-2001 試験）と健康成人を対象とした海外第 I 相試験（DORI-NOS-1004 試験）では、DORI-NOS-2001 試験により年齢が高く、 CL_{cr} が低値を示す被験者が含まれていた。DRPM の $AUC_{0-\tau,ss}$ （平均値）は、

¹⁸ R1411、R1412、R1414、R1415、R1417、R1418、R1419 試験

健康成人 (75.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) に比べて、複雑性腹腔内感染症 (99.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) では高値であり、人工呼吸器関連肺炎 (66.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) では低値であった。一方、DRPM-DCの $\text{AUC}_{0-\tau,ss}$ (平均値) は、健康成人 (13.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) に比べて、複雑性腹腔内感染症 (24.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) 及び人工呼吸器関連肺炎 (23.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) で高値であった。DORI-NOS-2001 試験ではCLcrが低値を示す被験者が含まれていたことから、CLcrの違いがDRPM-DCの $\text{AUC}_{0-\tau,ss}$ (平均値) が高値を示した要因のひとつとして考えられるものの、本試験におけるDRPM及びDRPM-DCの $\text{AUC}_{0-\tau,ss}$ は被験者間のばらつきが大きいこと、複雑性腹腔内感染症の症例数は4例と少ないことから、患者と健康成人との薬物動態の比較する際には注意が必要と考えている。

なお、他の抗菌薬でも報告されているように¹⁹、患者と健康成人との薬物動態に差がある可能性について否定はできないものの、本剤については、①R1432 試験及び国内第I相試験¹⁸を用いたPPK解析により、感染症患者でCL及びVssが有意に高くなったがその差はCLで15%程度、Vssで20%程度であり、臨床上意味のある差ではないと考えられたこと、②国内第I相高用量試験 (以下、R141A試験) 成績を含む国内第I相試験²⁰より推定したPPKパラメータから、R1432 試験及びR1434 試験の薬物濃度の実測値をほぼ説明できたことから、患者と健康成人における薬物動態の差は大きなものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた健康成人と患者における血漿中DRPM及びその主代謝物 (DRPM-DC) の薬物動態の相違に、複数の因子が影響を及ぼした可能性は否定できない。ただし、その影響の程度は臨床的に大きなものではないと考えられることから、得られているデータにおいては、健康成人と患者の間でDRPM及びDRPM-DCの薬物動態に注意すべき明らかな差異は認められないと判断した。

(2) DRPMの薬物動態に対する年齢及び性別の影響について

機構は、DRPMの薬物動態に対する年齢及び性別の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

外国人健康高齢者を対象とした薬物動態試験 (DORI-NOS-1006 試験) における C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ と背景因子 (性別、年齢、体重、身長、BMI、CLcr) との関係について確認した結果、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の平均値は、男性に比べて女性で、また非高齢者に比べて高齢者で高値を示す傾向がみられ、体重、身長及びCLcrが高くなるに従い低値を示す傾向がみられた。これらの背景因子のうち薬物動態パラメータとの相関が最も高かったのはCLcrであり、特にCLcrと $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の間には明確な直線関係が認められた。CLcrの影響を加味した上で他の背景因子の影響について検討するために、CLcrと C_{\max} 又はCLcrと $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ との間でそれぞれ線形回帰分析を行った。得られた回帰直線 [$C_{\max} = -0.0994 \times \text{CLcr} + 38.3$ (傾きのp値=0.01)、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}} = -0.326 \times \text{CLcr} + 79.4$ (傾きのp値<0.01)] の各傾き (C_{\max} : -0.0994、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$: -0.326) に基づき、CLcrを100mL/minに補正した C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ を算出し、これらのパラメータと背景因子 (性別、年齢、体重、身長、BMI) との関係に

¹⁹ Clin Pharmacokinet 2005; 44: 1009-1034, Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3754-3762, Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 267-271, Clin Pharmacokinet 2003; 42: 589-598

²⁰ R1411, R1412, R1414, R1415, R1417, R1418, R1419, R141A 試験

ついて検討した結果、CLcr で補正した C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、いずれの背景因子との間にも明確な相関関係は認められなかった。

また、R1434 試験で得られた薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) を性別及び年齢で層別し、有害事象及び副作用の発現率との関係について検討した結果、性別の比較では、曝露量は女性で若干高い傾向がみられたものの、有害事象発現率は男女で同程度、副作用発現率は女性でやや低く、曝露量との相関は見られなかった。年齢の比較では、曝露量は高齢者で若干高い傾向があり、有害事象発現率及び副作用発現率のいずれにおいても高齢者でやや高い傾向がみられたものの、高齢者に特異的な副作用は認められなかった。また、高度の副作用（敗血症、意識レベルの低下、各 1 件）は高齢者で発現したが、いずれも患者の病態が大きく影響したものと考えられる副作用であった。以上より、高齢者と非高齢者の間で曝露量の相違と有害事象及び副作用発現率の相違は関連したものの、高齢者と非高齢者で曝露量の相違による安全性の影響は小さいと考えている。

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績より、高齢者及び女性被験者はそれぞれ非高齢者及び男性被験者に比べて DRPM の曝露量が増大する傾向がみられた。しかしながら、背景因子（性別、年齢、体重、身長、BMI、CLcr）のうち CLcr と AUC_{0-inf} との間には明らかな相関関係が認められたものの、年齢及び性別と CLcr で補正した曝露量との間に相関関係は認められなかったこと、また、高齢者及び女性被験者において、現時点で安全性上特段の問題は認められておらず、高齢者と非高齢者、女性被験者と男性被験者の間の曝露量の相違による安全性への影響は小さいと考えられることから、上記の申請者の回答を了承した。

(3) 薬物相互作用について

機構は、バルプロ酸と同様に代謝過程でグルクロン酸抱合を受ける薬剤と本剤との相互作用の可能性及び併用時に安全性上注意すべき事項の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カルバペネム系薬とバルプロ酸を併用投与した場合の相互作用の原因としては、カルバペネム系薬によるバルプロ酸の主代謝経路であるグルクロン酸抱合活性の亢進²¹、バルプロ酸の吸収低下²²、バルプロ酸の血球移行性の増加²³等が提唱されている。一方、DRPMとバルプロ酸との相互作用機序については、生体内で代謝的に生成したバルプロ酸グルクロナイドがバルプロ酸に加水分解される過程をDRPMが阻害し、その結果、未変化体であるバルプロ酸の血漿中濃度が低下するものと考えている²⁴。なお、バルプロ酸グルクロナイド（エステル型グルクロナイド）の加水分解作用に対するDRPMの阻害活性は、芳香環カルボン酸のエステル型グルクロナイドでは認められず、バルプロ酸やピバリン酸のような分岐脂肪酸のエステル型グルクロナイドの加水分解に対して阻害作用を示すことが確認されている（初回申請時提出資料）。また、近年、DRPMと同じカルバペネム系薬であるパニペネムを用いた検討により、ヒト肝サイトゾル画分に存在するバルプロ

²¹ Drug Metab Dispos 2000; 28(12): 1484-1486

²² J Pharm Pharmacol 2001; 53: 823-829

²³ J Pharm Sci 2005; 94(8): 1685-1693

²⁴ Drug Metab Dispos 2004; 32(12): 1383-1391、Drug Metab Lett 2008; 2(4): 280-285

酸グルクロナイドの加水分解酵素の性質が明らかとなり、その酵素はacylpeptide hydrolase（以下、APEH）と同定されている²⁵。APEHは生体内たん白質のturnoverや機能を制御していると考えられるが、APEHが関与する薬物代謝については、現在までに報告例はない。

以上より、現時点では、DRPM がバルプロ酸以外の併用薬物のグルクロナイドの加水分解を阻害することにより併用薬物（未変化体）の血漿中濃度を低下させる可能性は極めて低いと考えられることから、グルクロン酸抱合を受ける他の薬剤との併用において安全性上注意すべきことはないとする。ただし、将来的に、分岐脂肪酸構造を有し、かつ主代謝経路が脂肪酸のエステル型グルクロン酸抱合であるような薬物が将来的に上市された場合は、APEH が対象薬物のエステル型グルクロナイドを加水分解すると考えられ、DRPM（及びその他のカルバペネム系薬）が生体内における加水分解を阻害することにより、対象薬物の血漿中濃度を低下させる可能性が示唆されることから、引き続き情報収集を行う必要があると考えている。

機構は、これまでに得られているデータから、代謝過程でグルクロン酸抱合を受ける他の薬剤（バルプロ酸を除く）との併用時に相互作用が生じる可能性は低いことから、現時点では、併用に際して安全性上特段の注意は不要であるとする申請者の回答は理解する。ただし、関連する薬剤との相互作用の可能性については引き続き情報収集に努めるとともに、今後新たな知見が得られた際には、医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

(4) 腎機能障害患者における曝露量の推定について

申請者は、腎機能障害患者における腎機能障害の程度別の曝露量（AUC及びC_{max}）について、国内第Ⅰ相試験成績を利用したPPK解析結果²⁶を基に推定している〔「4. (iii) 有効性及び安全性試験の概要<審査の概略> (4) 4) 腎機能障害患者に対する用量調節について」の項、参照〕。

機構は、腎機能障害患者における曝露量の推定に際し、患者のデータ（R1434 試験等）も含めた解析結果は利用しないこととした理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅰ相試験¹⁸では、点滴終了時のルートロス（点滴ラインに投与検液が残ること）を考慮した正確な投与量が投与されているが、R1434 試験では、ルートロスを考慮せずに投与しているため、実際の投与量は予定より少なくなっている可能性が考えられる。このルートロスの影響により、患者へ実際に投与された用量と PPK 解析時に設定する用量との間に差異が生じ、その用量の差異が薬物動態パラメータの推定精度に影響を与える可能性が推察された。また、国内第Ⅰ相試験¹⁸と R1434 試験では、CL_{Cr} や年齢など、被験者の背景分布が異なり、背景分布の不均一な両成績を併合解析する際には、パラメータの推定精度に影響を及ぼす可能性があることから注意が必要であると考えた。なお、これまでに得られているデータから、健康成人と患者における DRPM の薬物動態の差は大きなものではないと考えており、健康成人と患者における CL と CL_{Cr} との関係について、R1432 試験及び R141A 試験を含む国内第Ⅰ相試験²⁰の成績を用いた PPK 解析にお

²⁵ Drug Metab Dispos Published online before print June 15, 2010

²⁶ 国内第Ⅰ相試験（R1411、R1412、R1414、R1415、R1417、R1418、R1419、R141A 試験）で得られた血漿中濃度データ（92 例、931 点）を用いた PPK 解析（2 コンパートメントモデル、基本パラメータ：CL、V_{ss}、k₁₂ 及び k₂₁、NONMEM ver.VI）の結果、CL は CL_{Cr} 及び年齢の影響を受けることが確認されている。

る値を用いて検討を行った結果、患者は健康成人に比べばらつきは大きいものの、患者と健康成人のいずれにおいても CL と CLcr との間には明確な正の相関関係が認められた。したがって、本申請における腎機能障害程度別のシミュレーションは、DRPM の曝露量に対する腎機能の影響を適切に評価するために、正確な薬物動態評価を行った国内第 I 相試験成績を利用した PPK 解析結果を用いて行うこととした。

機構は、健康成人と患者における DRPM の薬物動態に明らかな差異は認められていないことから、国内第 I 相試験成績を用いた PPK 解析結果に基づき腎機能障害患者における曝露量を推定することは可能と考える。なお、腎機能障害患者における用量調節に関する注意喚起の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 4) 腎機能障害患者に対する用量調節について」の項で議論したいと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外第Ⅲ相臨床試験 2 試験の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相高用量試験 (5.3.3.1-01 : R141A 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 28 例 (StepI-1<本剤群 8 例、プラセボ群 2 例>、StepI-2<本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>、StepII<本剤群 8 例、プラセボ群 2 例>)] を対象に、本剤高用量を単回及び反復点滴静注した際の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ²⁷ 対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、Step I-1 では本剤 1g 又はプラセボを TID 14 日間反復点滴静注 (1 時間点滴)、Step I-2 では本剤 2g 又はプラセボを単回点滴静注 (1 時間点滴)、Step II では本剤 2g 又はプラセボを TID 14 日間反復点滴静注 (1 時間点滴) することとされた。

治験薬が投与された被験者 28 例 (StepI-1 : 10 例、StepI-2 : 8 例、StepII : 10 例、うちプラセボが各群 2 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は StepI-1 の本剤 1g 反復投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加が 3 例 3 件、尿中血陽性が 2 例 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 増加及び薬疹が各 1 例 1 件、StepI-2 の本剤 2g 単回投与群で蕁麻疹及び尿中細菌検出が各 1 例 1 件、StepI-2 のプラセボ群でクレアチンキナーゼ (以下、CK) 増加が 1 例 1 件、StepII の本剤 2g 反復投与群で薬疹が 5 例 5 件、鼻咽頭炎、尿中ウロビリルン陽性、尿中血陽性、ALP 増加及び ALT 増加が各 1 例 1 件に認められた。認められた有害事象は薬疹のみ中等度で、それ以外は軽度であった。StepI-1 で認められた ALT 増加 (3 例 3 件)、AST 増加及び薬疹 (各 1 例 1 件)、StepI-2 で認められた蕁麻疹 (1 例 1 件)、StepII で認められた薬疹 (5 例 5 件)、ALT 増加、尿中ウロビリルン陽性及び ALP 増加 (各 1 例 1 件) は、治験薬との因果関係は否定されなかつ

²⁷ 生理食塩液

た。本剤の臨床試験では死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、StepI-1（本剤 1g 反復投与群）で 1 例、StepII（本剤 2g 反復投与群）で 5 例に認められた薬疹であるが、いずれも治験薬の投与中止により回復した。

本試験において、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(2) 第II相試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 第III相試験

1) 国内第III相高用量試験（5.3.5.2-01：R1434 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

日本人の重症・難治性感染症²⁸（重症・難治性の敗血症、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍等）の患者〔目標症例数：敗血症（原発感染巣不明）50 例、原発巣が特定できた（肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍等）症例 50 例〕における有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同無作為化オープンラベル試験が国内 57 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1g TID を 30 分以上かけて反復点滴静注とされ、投与期間は 3 日間以上 7 日間以内（最長 14 日間）とされた。

治験薬が投与された被験者 101 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち 28 例（不適格 9 例、処置違反 10 例、処置不遵守 1 例、投与期間 3 日未満 8 例）を除く 73 例が有効性解析対象集団とされた。各解析対象集団の症例数及び除外理由は下表のとおりである。

各解析対象集団の症例数及び除外理由

分類	全体	敗血症	肺炎	腹膜炎・ 腹腔内膿瘍	その他 ^{a)}	
治験薬投与例	101 (100.0)	49 (100.0)	28 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)	
有効性解析対象集団：採用	73 (72.3)	39 (79.6)	19 (67.9)	14 (66.7)	1 (33.3)	
有効性解析対象集団：不採用	28 (27.7)	10 (20.4)	9 (32.1)	7 (33.3)	2 (66.7)	
不採用 の内訳	不適格	9 (8.9)	2 (4.1)	2 (7.1)	3 (14.3)	2 (66.7)
	処置違反	10 (9.9)	4 (8.2)	3 (10.7)	3 (14.3)	0 (0.0)
	処置不遵守	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与期間 3 日未満	8 (7.9)	3 (6.1)	4 (14.3)	1 (4.8)	0 (0.0)

例数 (%)

a) 手術創の二次感染、サイトメガロウイルス感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス肺炎

有効性について、主要評価項目は、投与終了時の臨床効果とされ、結果は下表のとおりであった。有効性の評価は、投与終了時、投与 3 日後（敗血症のみ）、投与 7 日後、投与終了 1 週間後に行われ、敗血症において、投与 3 日後の有効率は 48.7%（19/39 例、95%信頼区間：32.4、65.2）であった。

²⁸ 全身反応のうち 2 つ以上を満たす全身性炎症反応症候群（SIRS）の概念に準じた状態であり、重症・難治性の判断基準のいずれかに該当する状態。

＜全身反応＞ 1) 発熱 (>38°C) 又は低体温 (<36°C)、2) 心拍数 >90 回/分、3) 呼吸数 >20 回/分あるいは PaCO₂ <32mmHg、4) 白血球数 >12000/μL 又は <4000/μL、あるいは桿状核球 10%以上の核左方移動

＜重症・難治性の判断基準＞ ①感染症に伴う臓器機能障害（肝機能異常、腎機能異常、血小板数低下、乳酸高値、呼吸不全など）がある②重症な基礎疾患・合併症を有する③他剤（他のカルバペネム系薬の通常の投与量による治療など）が無効である④人工呼吸器装着 48 時間以降に発症した肺炎である。

投与終了時の臨床効果（有効率）

疾患群	有効	無効	有効率 ^{a)}	95%信頼区間
全体	55	18	75.3	63.9、84.7
敗血症	27	12	69.2	52.4、83.0
肺炎	15	4	78.9	54.4、93.9
腹膜炎・腹腔内膿瘍	12	2	85.7	57.2、98.2
その他 (手術創の二次感染)	1	0	100	2.5、100

a) 有効率 (%) : 100×有効/合計

安全性について、投与終了(中止)1週間後までの有害事象の発現率は、疾患全体で 77.2%(78/101 例) 263 件、副作用の発現率は、疾患全体で 41.6% (42/101 例) 90 件であった。いずれかの対象疾患の群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの対象疾患の群で 5%以上の発現が認められた有害事象

疾患群	全体 [101 例]	敗血症 [49 例]	肺炎 [28 例]	腹膜炎・腹腔内 膿瘍 [21 例]	その他 ^{a)} [3 例]
発現例数 (発現率)	78 (77.2)	35 (71.4)	22 (78.6)	19 (90.5)	2 (66.7)
発現件数	263	114	67	76	6
下痢	18 (17.8)	9 (18.4)	5 (17.9)	3 (14.3)	1 (33.3)
AST 増加	16 (15.8)	4 (8.2)	8 (28.6)	3 (14.3)	1 (33.3)
ALT 増加	14 (13.9)	2 (4.1)	8 (28.6)	3 (14.3)	1 (33.3)
血中 ALP 増加	12 (11.9)	5 (10.2)	5 (17.9)	1 (4.8)	1 (33.3)
γ-GTP 増加	9 (8.9)	4 (8.2)	2 (7.1)	2 (9.5)	1 (33.3)
肝機能異常	6 (5.9)	-	2 (7.1)	4 (19.0)	-
頭痛	6 (5.9)	4 (8.2)	-	2 (9.5)	-
血中 LDH 増加	5 (5.0)	3 (6.1)	2 (7.1)	-	-
発疹	5 (5.0)	4 (8.2)	1 (3.6)	-	-
好酸球数増加	4 (4.0)	-	-	4 (19.0)	-
不眠症	4 (4.0)	-	2 (7.1)	2 (9.5)	-
便秘	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (7.1)	-	-
カテーテル留置部位出血	3 (3.0)	3 (6.1)	-	-	-
カテーテル留置部位紅斑	3 (3.0)	3 (6.1)	-	-	-
注入部位腫脹	3 (3.0)	-	1 (3.6)	2 (9.5)	-
肺炎	3 (3.0)	3 (6.1)	-	-	-
血小板数減少	3 (3.0)	-	1 (3.6)	2 (9.5)	-
尿中赤血球陽性	3 (3.0)	-	2 (7.1)	1 (4.8)	-
紅斑	3 (3.0)	3 (6.1)	-	-	-
心房細動	2 (2.0)	-	-	2 (9.5)	-
処置による疼痛	2 (2.0)	-	-	2 (9.5)	-
血圧低下	2 (2.0)	-	-	2 (9.5)	-
腎機能障害	2 (2.0)	-	-	2 (9.5)	-
血圧変動	2 (2.0)	-	-	2 (9.5)	-
電解質失調	1 (1.0)	-	-	-	1 (33.3)

LDH : 乳酸脱水素酵素 γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

a) 手術創の二次感染、サイトメガロウイルス感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス肺炎

いずれかの対象疾患の群で5%以上の発現が認められた副作用

疾患群	全体 [101例]	敗血症 [49例]	肺炎 [28例]	腹膜炎・腹腔内 膿瘍 [21例]	その他 ^{a)} [3例]
発現例数	42 (41.6)	17 (34.7)	12 (42.9)	11 (52.4)	2 (66.7)
発現件数	90	31	30	24	5
ALT 増加	14 (13.9)	2 (4.1)	8 (28.6)	3 (14.3)	1 (33.3)
AST 増加	13 (12.9)	2 (4.1)	8 (28.6)	2 (9.5)	1 (33.3)
下痢	9 (8.9)	5 (10.2)	2 (7.1)	2 (9.5)	-
γ-GTP 増加	9 (8.9)	4 (8.2)	2 (7.1)	2 (9.5)	1 (33.3)
血中 ALP 増加	7 (6.9)	3 (6.1)	2 (7.1)	1 (4.8)	1 (33.3)
肝機能異常	5 (5.0)	-	2 (7.1)	3 (14.3)	-
発疹	4 (4.0)	3 (6.1)	1 (3.6)	-	-
好酸球数増加	4 (4.0)	-	-	4 (19.0)	-
血中 LDH 増加	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (7.1)	-	-
電解質失調	1 (1.0)	-	-	-	1 (33.3)

a) 手術創の二次感染、サイトメガロウイルス感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス肺炎

投与中止に至った有害事象（死亡例を含む）は6例6件（播種性血管内凝固、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、意識レベルの低下及び血中クレアチニン増加が各1例1件、発疹が2例2件）であり、その重症度の内訳は、高度3件（播種性血管内凝固、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、意識レベルの低下が各1件）、中等度3件（発疹2件及び血中クレアチニン増加1件）であり、高度な有害事象はいずれも重篤な有害事象であった。

死亡例²⁹⁾は、9例³⁰⁾に認められ、このうち投与開始後30日以内が6例（播種性血管内凝固、敗血症、腹膜炎、急性骨髄性白血病及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスによる肺炎の悪化各1例、31日目以降かつ投与終了後28日以内が3例（急性骨髄性白血病、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び肺炎各1例であった。死亡例9例のうち1例では死因となった有害事象（敗血症）と治験薬との因果関係が否定されなかったが、それ以外の死亡例では治験薬との因果関係は否定された。投与終了（中止）1週間後までに発現したその他の重篤な有害事象は3例3件（ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、心室性頻脈及び意識レベルの低下各1例1件）であり、意識レベルの低下は治験薬との因果関係は否定されなかった。また、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び意識レベルの低下が認められた2例は治験薬の投与が中止された。

2) 海外第Ⅲ相試験

①第Ⅲ相高用量非盲検比較試験（5.3.5.2-02（参考資料）：DORI-NOS-2001試験<20■年■月～20■年■月>）

VAP、cIAIの患者〔目標症例数：総症例数250例〕における本剤の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的にIPMを対照の多施設共同無作為化オープンラベル試験が海外36施設で実施された。なお、本試験については、症例集積に時間を要したことから、試験は途中（登録症例146例の時点）で中止されたため、副次評価項目である有効性について十分な結論は得られていない。

²⁹⁾ 死亡例については、本試験では副次評価項目として生存調査が行なわれた。調査期間は、投与開始30日目（投与開始29日後）までとされた。また、投与開始31日目（投与開始30日後）以降かつ投与終了（中止）後28日以内の死亡も調査対象とされた。

³⁰⁾ この9例のうち、追跡期<投与終了（中止）1週間後>までの死亡例が3例、投与開始30日目までが3例、投与開始31日以後、投与終了（中止）28日後までが3例

用法・用量は、本剤又は IPM 1g TID を本剤群は 4 時間、IPM 群は 1 時間かけて反復点滴静注することとされ、投与期間は VAP 患者では 7 日間以上 14 日間以内（最長 14 日間）、cIAI 患者では 5 日間以上 14 日間以内（最長 14 日間）とされた。

治験薬が投与された被験者 143 例（VAP 63 例＜本剤群 48 例、IPM 群 15 例＞、cIAI 80 例＜本剤群 61 例、IPM 群 19 例＞）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象及び副作用³¹の発現状況は、下表のとおりであった。

有害事象及び副作用の発現状況

	発現例数（発現率：%）					
	VAP		cIAI		合計	
	本剤群	IPM 群	本剤群	IPM 群	本剤群	IPM 群
安全性解析対象例	48	15	61	19	109	34
有害事象	42 (87.5)	13 (86.7)	37 (60.7)	15 (78.9)	79 (72.5)	28 (82.4)
副作用	7 (14.6)	1 (6.7)	11 (18.0)	2 (10.5)	18 (16.5)	3 (8.8)
重篤な有害事象	16 (33.3)	4 (26.7)	11 (18.0)	7 (36.8)	27 (24.8)	11 (32.4)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5 (10.4)	0	0	0	5 (4.6)	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	4 (8.3)	0	0	0	4 (3.7)	0
死亡 ^{a)}	7 (14.6)	2 (13.3)	1 (1.6)	3 (15.8)	8 (7.3)	5 (14.7)

a) 死亡時に発現していた有害事象

疾患全体として各群で 5%以上の発現が認められた有害事象は以下のとおりであった。本剤群では、貧血及び発熱 9.2% (10/109 例)、下痢及び高血圧 8.3% (9/109 例)、悪心及び低カリウム血症 7.3% (8/109 例)、低血糖症、気管支痙攣、褥瘡性潰瘍及び低血圧 5.5% (6/109 例)、IPM 群では便秘、発熱及び肺炎 14.7% (5/34 例)、尿路感染及び低カリウム血症 11.8% (4/34 例)、下痢、高血圧及び不眠 8.8% (3/34 例)、貧血、胃腸出血、 γ -GTP 増加、うつ病、無気肺、疼痛、浮腫、消化不良及び気胸 5.9% (2/34 例)であった。本剤群で 2 例以上に発現した副作用は、VAP での下痢、肝酵素上昇の各 2 例 (4.2%)、cIAI での口腔カンジダ症 2 例 (3.3%)であった。IPM 群で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。

死亡例は、VAP では本剤群 48 例中 7 例（低血糖性脳症、敗血症性ショック、心停止、多臓器不全、徐脈性不整脈、脳浮腫及び出血/腎不全）、IPM 群 15 例中 2 例（腸梗塞及び頭蓋内圧上昇）、cIAI では本剤群 61 例中 1 例（敗血症）、IPM 群 19 例中 3 例（心筋梗塞、うっ血性心不全及び胃腸出血）に認められたが、死亡時に発現していた有害事象と治験薬との因果関係はすべて否定されている（括弧内は死亡時に発現していた有害事象）。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は本剤群 109 例中 27 例 33 件（敗血症 3 件、腹部膿瘍、急性腎不全、肺塞栓症各 2 件、心房細動、徐脈性不整脈、心停止、心肺停止、心筋梗塞、結腸瘻、腸管虚血、巨大結腸、小腸閉塞、多臓器不全、心内膜炎、肺炎、敗血症性ショック、創し開、低血糖症、筋膜炎、自律神経失調、脳浮腫、脳血管発作、水頭症、低血糖性脳症、腎不全、急性呼吸不全、出血各 1 件＜重複例含む＞）、IPM 群 34 例中 11 例 15 件（肺炎 2 件、貧血、うっ血性心不全、心筋梗塞、心室性不整脈、胃炎、胃腸出血、腸梗塞、腹部膿瘍、膿瘍、骨盤膿瘍、尿路感染、

³¹ 発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」と判断された事象

縫合断裂、頭蓋内圧上昇各 1 件<重複例含む>) であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

死亡例を除く投与中止に至った有害事象は、本剤群の VAP で 2 例 (敗血症、腎不全) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復している。

②第Ⅲ相高用量オープンラベル試験 (5.3.5.2-03 (参考資料) : DORI-INI-2002 試験<20■ 年 ■ 月~20■ 年 ■ 月>)

緑膿菌感染が流行している施設における院内肺炎 (以下、NP)、VAP 及び療養型施設関連肺炎 (以下、HCAP) の患者 [目標症例数 : 200 例] における本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした多施設共同オープンラベル試験が海外 82 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1g TID を 4 時間以上かけて反復点滴静注することとされ、投与期間は 8 日間とされた。また、投与開始時の細菌学的検査結果 (投与開始後 48 時間後に判明) に基づいて治療法は次のとおり変更された。

- ・ MIC が 4µg/mL 以下の場合、1 回投与量を 0.5g に変更し (ただし、原因菌が緑膿菌の場合変更なし)、併用可能である抗菌薬の併用を中止
- ・ MIC が 4µg/mL を超え 8µg/mL 以下の場合、1 回投与量は 1g を維持、併用可能である抗菌薬の併用を中止
- ・ MIC が 8µg/mL を超える場合、1 回投与量は 1g を維持、併用可能である抗菌薬を継続又は新規投与

治験薬が投与された被験者 183 例全例が安全性解析対象集団とされた。安全性について、有害事象及び副作用³²の発現状況は、下表のとおりであった。

有害事象及び副作用の発現状況

	例数 (%)
安全性解析対象例	183 (100.0)
有害事象	163 (89.1)
副作用	47 (25.7)
重篤な有害事象	70 (38.3)
重篤な副作用	2 (1.1)
投与中止に至った有害事象	21 (11.5)
投与中止に至った副作用	2 (1.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	12 (6.5)
死亡 ^{a)}	39 (21.3)

a) 転帰が死亡の有害事象

5%以上の発現が認められた有害事象は下痢 12.0% (22/183 例)、低カリウム血症 11.5% (21/183 例)、真菌感染 9.3% (17/183 例)、貧血 8.7% (16/183 例)、便秘及び悪心 7.7% (14/183 例)、高血圧 7.1% (13/183 例)、発熱、肺炎及び尿路感染 6.6% (12/183 例)、血小板血症 6.0% (11/183 例)。

³² 発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」と判断された事象

例)、嘔吐、低血糖症及び呼吸不全 5.5% (10/183 例) であった。本剤群で 3 例以上に発現した副作用は、下痢 4.9% (9/183 例)、真菌感染 3.3% (6/183)、ALT 増加及び血中 LDH 増加各 2.7% (5/183 例)、カンジダ症及び AST 増加各 2.2% (4/183 例) であった。

死亡例は、21.3% (39/183 例) に認められたが、転帰が死亡であった有害事象と治験薬との因果関係はいずれも否定されている。2 例以上で転帰が死亡であった有害事象は、呼吸不全 8 例 (4.4%)、心停止 5 例 (2.7%)、肺炎 5 例 (2.7%)、敗血症 5 例 (2.7%)、心肺停止 4 例 (2.2%)、呼吸停止 4 例 (2.2%)、急性呼吸窮迫症候群 4 例 (2.2%)、多臓器不全 2 例 (1.1%)、外傷性脳損傷 2 例 (1.1%)、低血圧 2 例 (1.1%) であった。

重篤な有害事象 (死亡例 39 例を含む) は 70 例 (38.3% : 70/183 例) に発現した。3 例以上発現した重篤な有害事象は、肺炎及び呼吸不全各 4.9% (9/183 例)、心停止及び心肺停止各 3.3% (6/183 例)、敗血症、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸停止各 2.2% (4/183 例)、胸水及び嚥下性肺炎各 1.6% (3/183) であった。重篤な有害事象のうち、丘疹及び痙攣の 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復している。

投与中止に至った有害事象は、11.5% (21/183 例) に認められた。このうち 2 例以上認められた事象は、呼吸停止 2.2% (4/183 例)、心停止 1.6% (3/183 例)、急性呼吸窮迫症候群、敗血症及び呼吸不全各 1.1% (2/183 例) であった。投与中止に至った有害事象のうち、丘疹及び発疹の 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復している。

<審査の概略>

機構は主に以下の点について審査を行った。

(1) 有効性について

機構は、重症・難治性感染症に対する本剤高用量投与 (1g TID) の有効性について下記のような検討を行った結果、本剤 1g TID 投与の有効性は期待できると考えた。ただし、国内第Ⅲ相高用量試験 (以下、R1434 試験) から得られた情報は限定的であることから、製造販売後には安全性だけでなく、本剤 1g TID の有効性についても情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 有効性評価項目について

申請者は、R1434 試験の有効性評価項目について、以下のように説明している。

R1434 試験では、有効性の評価項目は臨床効果と細菌学的効果とし、評価時期は投与終了時と追跡期 (投与終了 1 週間後) に加えて、臨床効果では投与 3 日後 (敗血症のみ) 及び投与 7 日後も設定した。主要評価項目は臨床効果とし、重症・難治性感染症の治療ではカルバペネム系薬による治療に続き、狭域の注射用抗菌薬や経口抗菌薬による治療への変更が必要となる場合がしばしばあり、追跡期 (投与終了 1 週間後) までの間に新たな抗菌薬の併用を避けることは難しいため、単剤での治療成績の収集を重視して、その判定時期を投与終了時とした。また、投与開始 30 日目での死亡の有無も評価した。

対象各疾患における臨床効果は、いずれも「有効」、「無効」の 2 段階で評価した。その判定

基準は主要な臨床症状³³の改善であり、評価指標は有効例が評価対象例に占める割合である有効率とした。

機構は、R1434 試験における有効性の主要評価項目について、以下のように考える。

本試験に組み込まれた症例は、敗血症、肺炎、腹腔内感染症（腹膜炎・腹腔内膿瘍）、その他と複数の異なる疾患であることから、臨床効果の判定基準が疾患毎に規定されていない場合には評価者間の判定のばらつきが懸念される。しかし、R1434 試験における臨床効果判定では、疾患別に臨床主要症状の観察項目が設定されており、可能な限り客観的な評価基準を用いていることから、評価者間の判定のばらつきは、懸念されるものではないと考え、有効性評価項目については、受け入れ可能であると考え。また、R1434 試験における評価時期が投与終了時であることについては、重症・難治性感染症を対象とした本試験では、本剤の投与終了後に引き続いて他の狭域抗菌薬や、処置などが必要とされる症例が多くなることが想定され、これらが本剤の有効性評価に影響を与えることは理解でき、受け入れ可能であると考えた。

2) 本剤の投与対象と評価症例数の適切性について

R1434 試験における、主な対象疾患の基準のうち重症・難治性の定義は、以下のとおり規定されている。

重症・難治性の定義

重症・難治性とは、全身反応のうち2つ以上を満たす全身性炎症反応症候群（SIRS）の概念に準じた状態であり、重症・難治性の判断基準のいずれかに該当する状態である。

<全身反応>

- ・発熱 (>38°C) 又は低体温 (<36°C)
- ・心拍数>90 回/分
- ・呼吸数>20 回/分あるいは PaCO₂<32mmHg
- ・白血球数>12000/μL 又は<4000/μL、あるいは桿状核球 10%以上の核左方移動

<重症・難治性の判断基準>

- ①感染症に伴う臓器機能障害（肝機能異常、腎機能異常、血小板数低下、乳酸高値、呼吸不全など）がある
- ②重症な基礎疾患・合併症を有する
- ③他剤（他のカルバペネム系薬の通常量の投与量による治療など）が無効である
- ④人工呼吸器装着 48 時間以降に発症した肺炎である

機構は、上記基準のみに合致した症例では、全身状態又は病状がそれほど重篤でない症例も選択されるのではないかと考え、R1434 試験に組み入れられた症例には適切な重症・難治性症例が採用されていたかどうかについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

治験実施計画書に重症・難治性の判断基準を設定し、更に、医学専門家及び治験調整委員会による症例検討会（以下、症例検討会）では、全症例に対して1例ずつ重症・難治性の判断基準の

³³ 主要症状について各疾患で以下のように設定されている。
敗血症：最高体温、臨床症状（心拍数、呼吸数、意識障害）

肺炎：最高体温、臨床症状（湿性ラ音、胸痛、チアノーゼ、脱水）、白血球数、CRP、胸部 X 線等の画像所見

腹腔内膿瘍：最高体温、臨床症状（自発痛、圧痛、筋性防禦）、滲出液（ドレーン排液）、白血球数、CRP、CT 等の画像所見

充足性を症例報告書に基づき事後的に詳細に検討し、重症・難治性の感染症に該当しないと判断された症例3例³⁴を不採用にしている。

機構は、本臨床試験の組み入れ症例として SIRS に準じ、いずれかの重症・難治性基準を満たす症例とした点に関して異論はないが、その基準のみでは、対象症例として、中等症以下の症例が組み込まれてしまうことは否めないと考える。申請者が、重症・難治性症例が適切に組み入れられているかを症例検討会等で検討したと説明していることについて、感染症としての重篤性に疑問が呈される症例を有効性評価対象症例から除外することは理解できるものと考え、重症・難治性の判断基準は確立されていないことを鑑みると、本試験に組み入れられた症例の重症・難治性の判定については受け入れ可能であると考えた。

申請者は、続いて、国内試験の症例数設定根拠について、以下のように説明している。

R1434 試験における目標症例数の設定は、重症・難治性感染症では、基礎疾患や合併症など宿主の状態が臨床経過に及ぼす可能性があり、薬物動態と原因菌の MIC のみでは有効性を推定することは困難である。また、安全性評価においても、本試験の対象を考慮すると、これまで確認している安全性プロファイルからは想定できない有害事象が発現する可能性は否定できない。これらのことより、本試験における有効性・安全性の検討に際しては、集積した症例の評価の積み重ねを重視し、100 例の積み上げを目標とした。また、重症・難治性の感染症に対する抗菌剤による治療効果は文献的には2~8割と幅広く報告されているため、目標症例数の統計的試算は行っていない。しかし、この領域で有効率が5割を切るようでは治療薬として不適切と考え、2/3程度の症例（数値として66%）における有効性が得られたときに有効率の95%信頼区間の下限が50%を超える確率を算出し、80%以上の確率となる結果が得られた100例を症例数として設定した。

機構は、R1434 試験における実際の有効性解析対象症例は目標の100例に対して73例までの集積に留まっていることから、有効性の評価に影響を及ぼさないかどうかについて、申請者に説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本試験が対象とした重症・難治性感染症は、宿主状態が極めて悪い易感染状態の患者となるが、このような症例は複数又は重症の基礎疾患・合併症を有していたり、既に繰り返し抗菌薬が投与されていることなど、個々の症例により病態や臨床経過が異なることが想定された。そのため、有効性の評価に際しては1例ずつの積み重ねが重要と考えた。このことから、症例検討会では、1例ずつ、重症・難治性の判断基準の充足性や有効性を詳細に検討した。更に、本試験では、効果安全性評価委員会を設置し、有効性及び安全性に関する情報の第三者評価を行い、評価が妥当であることを確認した。

本試験の有効性評価対象集団における投与終了時の有効率は75.3%であり、95%信頼区間の下限は63.9%と、50%を超えていた。また、試験薬が投与された101例から判定不能例14例を除い

³⁴ これらの3例は①症例番号1101：腹腔内膿瘍、②症例番号2203：腹腔内膿瘍、③症例番号4901：腹膜炎、である。いずれも本剤投与前の体温及び白血球数がSIRSの基準を満たしていたが、重症・難治性の感染症に該当しないと医学専門家等により判断された。

た全例（87例）における投与終了時の有効率は72.4%であり、95%信頼区間の下限は61.8%であった。なお、症例数が73例の場合でも、95%信頼区間の下限が50%を超える確率は約75%であり、試験の信頼性は確保されていたと考える。

以上より、本臨床試験では想定したとおりの結果が得られており、試験の目的は達成したと考える。

機構は、本申請の対象疾患が、重症・難治性感染症であり、生命に重大な影響を及ぼしかねない疾患であることを考慮すると、非盲検非対照試験デザインにおいて、一定の有効性及び安全性情報を集積する目的で、目標症例数を100例と設定したことについて理解できるものとした。

このような根拠に基づいて設定された目標症例数に対して、有効性評価可能な症例数が73例と大きく下回っており、本剤の有効性評価について十分な症例が集積されたとは言いがたい。したがって、一定の有効性に関する情報を集積するためにも、更に多くの症例を組み入れるなど、本試験の精度確保に努力すべきであったと考える。

また、有効性判断の数値として申請者が設定した有効率50%については、50%を一定の目安とする根拠は明確にされておらず、説明は不足していると考えられる。そのため、本剤1g TID投与の有効性評価を行うにあたっては、有効性評価を行うことのできた集団の有効率のみでなく、有効性評価対象集団に採用されなかった症例についても、不採用と判断した理由の適切性等を詳細に検討することによって、総合的に判断する必要があると考える。

なお、不採用となった28例については、次項「3) 有効性について」において議論したいと考える。

3) 有効性について

機構は、R1434試験全体としての有効率は75.3%（55/73例）と算出されたものの、検討した症例数が目標症例数に比べて不足していたことから、有効性評価対象症例に採用されなかった症例が、本剤1g TID投与の有効性評価に影響を及ぼさなかったかどうかを含め、以下のとおり慎重に検討を行った。

申請者は、重症・難治性感染症患者を対象に実施されたR1434試験における本剤の有効性について以下のように説明している。

R1434試験では、治験薬が投与された101例のうち73例を有効性解析対象に採用し、不採用例は28例であった。主要評価項目である投与終了時の臨床効果（有効率）、並びに副次的評価項目である追跡期（投与終了1週間後）の臨床効果（再燃・再感染率）は下表のとおりであった。

投与終了時の臨床効果（有効率）

疾患群	有効	無効	有効率 ^{a)}	95%信頼区間
全体	55	18	75.3	63.9, 84.7
敗血症	27	12	69.2	52.4, 83.0
肺炎	15	4	78.9	54.4, 93.9
腹膜炎・腹腔内膿瘍	12	2	85.7	57.2, 98.2
その他 (手術創の二次感染)	1	0	100	2.5, 100

a) 有効率：100×有効/合計

追跡期の臨床評価（再燃・再感染率）

疾患群	再燃・再感染なし	再燃・再感染あり	判定不能	再燃・再感染率 ^{a)}	95%信頼区間
全体	25	4	44	13.8	3.9, 31.7
敗血症	14	2	23	12.5	1.6, 38.3
肺炎	4	1	14	20.0	0.53, 71.6
腹膜炎・腹腔内膿瘍	6	1	7	14.3	0.4, 57.9
その他 (手術創の二次感染)	1	0	0	0	0.0, 97.5

a) 再燃・再感染率：100×再燃・再感染あり/合計（判定不能例を除く）

機構は、本剤が投与された 101 例のうち、有効性評価解析集団に判定不能例 14 例を含んだ 28 例が不採用となったことから、不採用の判断基準・方法が有効率の算出に偏りをもたらした可能性はないかどうか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R1434 試験では、本剤単剤の評価を重視したため、以下の 28 例を有効性評価について不採用とした。

不採用としたのは、本剤投与 3 日未満にグリコペプチド系薬を投与された 4 例、外科的処置の有効性評価への影響を否定しきれないと判断された 2 例、重症・難治性の感染症に該当しないと判断された 3 例、前抗菌薬の影響が否定しきれないと考えられた 3 例、登録後に対象外疾患であることが判明した 3 例、本剤投与開始前より他の抗菌薬を継続投与した 6 例、本剤投与 3 日未満に併用禁止薬を投与された 2 例、本剤投与期間が 3 日未満で中止された 4 例、基礎疾患・合併症の影響により有効性評価が判定できないと判断された 1 例であった。

結果的に不採用例が 28 例となったが、症例登録の際に予め避けることのできた除外規準抵触例が多かったのではなく、本剤単剤での有効性を厳密に評価するため、又は本試験の目的とする「本剤の 1g TID 投与が必要となる重症・難治性感染症患者」のみを適切に評価するために必要な判断基準・方法に基づき、症例の採否を決定したためと考える。なお、R1434 試験での有効性解析対象 73 例及び全症例 101 例での投与終了時の臨床効果（有効率）を下表に示す。解析対象集団による有効率の差は小さく、このことから、これらの判断基準・方法が有効率の算出に偏りをもたらした可能性は少ないと考えた。

各対象集団での投与終了時の臨床効果（有効率）

有効性解析対象	疾患群	有効	無効	合計	判定不能	有効率 ^{a)}	95%信頼区間	
							下限	上限
	全体	55	18	73	—	75.3%	63.9%	84.7%
敗血症	27	12	39	—	69.2%	52.4%	83.0%	
肺炎	15	4	19	—	78.9%	54.4%	93.9%	
腹膜炎・腹腔内膿瘍	12	2	14	—	85.7%	57.2%	98.2%	
その他	1	0	1	—	100.0%	2.5%	100.0%	
全症例	疾患群	有効	無効	合計 ^{b)}	判定不能	有効率 ^{a)}	95%信頼区間	
							下限	上限
	全体	63	24	87	14	72.4%	61.8%	81.5%
	敗血症	30	14	44	5	68.2%	52.4%	81.4%
	肺炎	17	6	23	5	73.9%	51.6%	89.8%
	腹膜炎・腹腔内膿瘍	15	4	19	2	78.9%	54.4%	93.9%
その他	1	0	1	2	100.0%	2.5%	100.0%	

a) 有効率：100×有効/合計

b) 合計：判定不能を除く

治験薬が投与された全 101 症例の中で本剤投与終了時の臨床効果が「判定不能」とされた症例が 14 例に認められた。

機構は、判定可能である無効例が事後的な理由により「判定不能」と判断された場合、有効性評価に影響を与えることが懸念されることから、「判定不能」と判断した詳細な理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

投与終了時の臨床効果が「判定不能」とされた 14 例の内訳は、投与 3 日未満にグリコペプチド系薬を投与された 4 例、外科的処置の有効性評価への影響を否定しきれないと判断された 2 例、基礎疾患・合併症の影響により有効性評価が判定できないと判断された 1 例、登録後に対象外疾患であることが判明した 2 例、本剤開始前より他の抗菌薬を継続投与した 3 例、本剤投与期間が 3 日未満で中止された 2 例であった。

症例検討会では、有効性解析対象として不採用となった症例については、原則、臨床効果の妥当性を検討しなかったが、投与 3 日未満にグリコペプチド系薬を投与された症例は、参考解析としてグリコペプチド系薬併用時の臨床効果判定を行っていたため、臨床効果の妥当性も検討した。その結果、「判定不能」が妥当とされた症例は 4 例全例であった。また、外科的処置の有効性評価への影響を否定しきれないと判断された 2 例及び基礎疾患・合併症の影響により有効性評価が判定できないと判断された 1 例は、症例検討会で臨床効果の妥当性を検討した結果、「判定不能」が妥当とされた。

以上のように、14 例のうち 7 例については症例検討会において投与終了時効果判定を判定不能とする根拠付けが実施されている。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

本試験における判定不能例について検討したところ、他の抗菌薬を投与した症例、外科的処置を行った症例、投与日数が少ない症例、あるいは対象外の疾患症例について判定不能としたことへの説明を了解した。ただし、基礎疾患・合併症の影響により有効性評価が判断できないとされた敗血症症例（症例番号 1301）については、判定不能とされた根拠の確認が必要と考えた。そこで、症例報告書の記載を確認したところ、当該症例では、リンパ腫による腫瘍熱を合併しデキサメタゾンの併用も行われていたことから、投与終了時（投与後 7 日）の 38.1℃の発熱原因が腫瘍熱か感染症によるか判別が難しいことを確認し、申請者の説明は了承できると考えた。

R1434 試験において、本剤単剤の評価をより厳格に行うために全症例に対して 1 例ずつ重症・難治性の判断基準の充足性を症例報告書に基づき詳細に検討した結果として、判定不能例を含めた有効性評価不採用例が生じたことはやむを得ないと考える。しかし、本試験の対象疾患を考慮すると不採用例が多くなることを事前に予測することも可能であったと考えられ、本剤 1g TID の有効性を一定以上の精度で評価するためにも、更に多くの症例を組み入れるべきであったと考える。一方、有効性評価不採用例を含めた投与終了時の臨床効果について、有効性解析対象と全症例対象との間で有効率に大きな乖離は認められていなかったことから、少なくとも、判定不能例を除いた有効性評価不採用例の有無が有効率の算出に大きな偏りをもたらすものではないことを確認した。

本試験は非盲検非対照試験であることから有効性の評価は慎重に行う必要があるが、有効性評価対象集団とされた73例において投与終了時の臨床効果（有効率）として一定の成績が得られたこと、投与終了後の有効性の維持についても、追跡期（投与終了1週間後）の臨床効果では特定の疾患群及び症例で再燃・再感染の増加する傾向は見られなかったことから、本剤1g TID投与による重症・難治性感染症の治療の有効性は期待できるのではないかと考えた。

以上より、機構は本剤1g TIDの重症・難治性感染症に対する有効性は期待できると考える。また、R1434試験には有効性評価の対象として、敗血症、肺炎、腹腔内感染症の各疾患の症例が一定数含まれており、この3疾患における有効性に大きな偏りはないことを確認したが、その他の感染症（手術創の二次感染）については、症例数が限られていることから本剤1g TIDの有効性については不明であると考えます。

4) 細菌学的効果について

申請者は、本剤1g TIDにおける細菌学的効果について以下のように説明している。

R1434試験において原因菌が特定された症例17例のうち、投与終了時の細菌学的効果が不明であった2例を除いた15例で投与終了時の細菌学的効果を検討した。疾患全体の細菌消失率は66.7% [10/15例：95%信頼区間（38.4～88.2%）]であった。疾患別の消失率は、敗血症100.0%（4/4例）、肺炎50.0%（3/6例）及び腹膜炎・腹腔内膿瘍60.0%（3/5例）であった。手術創の二次感染では、投与開始前の原因菌が特定されなかったため細菌学的効果は判定できなかった。

投与終了時の細菌学的効果が「消失」と判定されなかった5例は、いずれの症例も投与開始時に比べて投与終了時には原因菌の菌量が大幅に減少していた。また、5例とも投与終了時の臨床効果は「有効」と判定されており、治験薬投与終了後に残存した原因菌に対する抗菌化学療法は行われなかったが、いずれの症例も再燃しなかった。

本剤投与開始前に検出された原因菌15菌種19菌株について、投与終了時に存続となった菌株（投与開始時のMIC： $\mu\text{g/mL}$ ）は、肺炎の*S. marcescens* 1株（0.12 $\mu\text{g/mL}$ ）及び*P. aeruginosa* 2株（0.25及び4 $\mu\text{g/mL}$ ）、腹膜炎・腹腔内膿瘍の*S. aureus*（ $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ ）、*E. faecalis*（8 $\mu\text{g/mL}$ ）各1株の計5株であった。また、投与後出現菌は肺炎の3例に認められたが、3例とも「菌交代現象」と判別され、菌交代症は認められなかった。

追跡期（投与終了1週間後）の細菌学的効果による疾患全体の消失率は81.8% [9/11例：95%信頼区間（48.2～97.7%）]であった。また、疾患別の消失率は、敗血症100.0%（1/1例）、肺炎66.7%（4/6例）及び腹膜炎・腹腔内膿瘍100.0%（4/4例）であった。肺炎の単独菌感染2例で「不変」又は「減少」と判定された。存続となった菌株（投与開始時のMIC： $\mu\text{g/mL}$ ）は、肺炎の*S. marcescens*（0.12 $\mu\text{g/mL}$ ）及び*P. aeruginosa*（4 $\mu\text{g/mL}$ ）各1株であった。*P. aeruginosa*感染の症例の臨床効果は「再燃・再感染なし」であり、*S. marcescens*感染の症例の臨床効果は、尿路感染の合併があり「判定不能」であり、残存した原因菌に対する抗菌化学療法は行われず、治癒した対象疾患が再燃することはなかった。追跡期（投与終了1週間後）の投与後出現菌は肺炎の2例に認められたが、うち1例が「菌交代症」と判別され、炎症所見を伴う菌として*P. aeruginosa*が特定された。

MICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以上の株が原因菌であった3例のうち、敗血症1例（*S. epidermidis* 8 $\mu\text{g/mL}$ ）では投与終了時には原因菌は検出されず「消失」と判定された。肺炎1例（*P. aeruginosa* 4 $\mu\text{g/mL}$ ）

及び腹膜炎・腹腔内膿瘍 1 例 (*E. faecalis* 8µg/mL) では投与終了時にわずかに原因菌が残存し、「消失」の判定とはならなかったものの、抗菌化学療法を終了できるまで症状が改善した。

機構は、以下のように考える。R1434 試験において検出した菌株数が少なく限られた情報で判断することは困難であるものの、投与終了時に存続していた 5 株 (*P. aeruginosa* 2 株、及び *S. marcescens*、*S. aureus*、*E. faecalis* 各 1 株；投与開始前から投与終了時までの菌量の変化は、*P. aeruginosa* が 3+から 1+、2+から少数、*S. marcescens* が 3+からごく少数、*S. aureus* が 3+から少数、*E. faecalis* が 2+から少数) については、いずれも菌量が減少していたことから、本剤による一定の細菌学的効果は示されたと考える。しかし、細菌学的推移を検討し得た症例数 (15 例)、及び検討し得た原因菌種と菌株数が不十分であること、存続菌株における検討が不十分であることから、引き続き製造販売後にも情報収集を行う必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤 1g TID 投与時の安全性について、以下、R141A 試験及び国内 R1434 試験成績を中心に、下記のとおり審査を行った結果、1g TID 投与時の安全性には特段の問題はないと判断した。ただし、R1434 試験において、初回承認時に比べ肝・胆道系検査値異常及び下痢の発現を多く認め、用量の増加に伴い発現率が増加すると考えられたこと、R141A 試験及び R1434 試験において薬疹等の皮膚有害事象の発現を認めたことことから、これら事象については、製造販売後に詳細な情報収集を行う必要があると判断した。また、中枢神経系障害については、国内臨床試験において痙攣の発現は認められなかったが、カルバペネム系薬に共通した重要な有害事象と考えられていることから、製造販売後に更に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 本剤 1g TID と既承認用量の安全性プロファイルの比較

初回申請時までの国内臨床試験及び今回実施された R1434 試験の有害事象及び副作用の発現率は以下のとおりである。

初回承認時又は R1434 試験で 3%以上発現した有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	初回承認時までの国内臨床試験	国内第Ⅲ相高用量試験 (R1434)	初回承認時までの国内臨床試験	国内第Ⅲ相高用量試験 (R1434)
用法・用量	0.25g～2g/日	1g TID	0.25g～2g/日	1g TID
対象例数	835	101	835	101
発現例数 (発現率)	334 (40.0)	78 (77.2)	225 (26.9)	42 (41.6)
下痢	15 (1.8)	18 (17.8)	6 (0.7)	9 (8.9)
便秘	12 (1.4)	3 (3.0)	1 (0.1)	-
悪心	8 (1.0)	3 (3.0)	2 (0.2)	1 (1.0)
浮腫	-	3 (3.0)	-	1 (1.0)
カテーテル留置部位出血	-	3 (3.0)	-	-
カテーテル留置部位紅斑	-	3 (3.0)	-	-
注入部位腫脹	-	3 (3.0)	-	-
肺炎	-	3 (3.0)	-	-
口腔ヘルペス	-	3 (3.0)	-	-
ALT 増加	107 (12.8)	14 (13.9)	102 (12.2)	14 (13.9)

	有害事象		副作用	
	初回承認時までの 国内臨床試験	国内第Ⅲ相高用量 試験 (R1434)	初回承認時までの 国内臨床試験	国内第Ⅲ相高用量 試験 (R1434)
AST 増加	86 (10.3)	16 (15.8)	78 (9.3)	13 (12.9)
好酸球数増加	51 (6.1)	4 (4.0)	43 (5.1)	4 (4.0)
血中 ALP 増加	23 (2.8)	12 (11.9)	21 (2.5)	7 (6.9)
γ-GTP 増加	26 (3.1)	9 (8.9)	24 (2.9)	9 (8.9)
血中ビリルビン増加	7 (0.8)	3 (3.0)	5 (0.6)	2 (2.0)
血小板数減少	1 (0.1)	3 (3.0)	-	1 (1.0)
尿中赤血球陽性	-	3 (3.0)	-	-
肝機能異常	-	6 (5.9)	-	5 (5.0)
頭痛	18 (2.2)	6 (5.9)	3 (0.4)	-
感覚鈍麻	1 (0.1)	3 (3.0)	1 (0.1)	-
不眠症	10 (1.2)	4 (4.0)	-	-
譫妄	-	3 (3.0)	-	-
血中 LDH 増加	10 (1.2)	5 (5.0)	9 (1.1)	3 (3.0)
発疹	9 (1.1)	5 (5.0)	7 (0.8)	4 (4.0)
紅斑	3 (0.4)	3 (3.0)	1 (0.1)	1 (1.0)
蕁麻疹	1 (0.1)	3 (3.0)	1 (0.1)	1 (1.0)

申請者は、本剤 1g TID 投与時と既承認用量投与時の安全性プロファイルとの差異について、以下のように説明している。

R1434 試験は投与対象が重症・難治性症例であることから、中等症の感染症を中心に検討した初回承認時までの臨床試験の結果と一律に比較できないが、R1434 試験における有害事象の発現率は、初回承認時までの有害事象発現率 40.0% (334/835 例)、副作用の発現率 26.9% (225/835 例) より高かった。また、R1434 試験で 5%以上発現した有害事象のうち、下痢、AST 増加、血中 ALP 増加、γ-GTP 増加、肝機能異常、頭痛、血中 LDH 増加、発疹については、初回承認時までの成績と比較して R1434 試験で発現率が高く認められた。これらの事象については、いずれも程度は軽度又は中等度であり、非重篤であった。また、対象疾患（腹膜炎）の悪化により死亡した肝機能異常例 1 件を除き、転帰も軽快又は回復していた。

機構は、本剤初回承認時の臨床試験と比べて、今回提出された R1434 試験では、有害事象の発現頻度が高くなっている点について、感染症の重症度、原疾患の重篤性等の患者背景が異なっていることから一律に比較はできないと考えるものの、肝・胆道系検査値異常、下痢及び皮膚関連有害事象の発現率について増加傾向が認められるのではないかと考え、次項「2) 肝・胆道系検査値の異常について」において更なる検討を行いたいと考える。

2) 肝・胆道系検査値の異常について

申請者は、肝機能及び胆道系検査値の異常について、以下のように説明している。

R1434 試験では、ALT増加 14 例 14 件、AST増加 13 例 13 件、γ-GTP増加 9 例 9 件、血中ALP増加 7 例 7 件、肝機能異常 5 例 5 件、血中ビリルビン増加 2 例 2 件、計 25 例 50 件の副作用が発現した。重篤度分類基準（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」薬安第 80 号、平成 4

年6月29日)における重篤度³⁵Grade3に該当する検査値としては、肝機能異常1例での総ビリルビン値[最悪値:22.83mg/dL(投与前:5.40mg/dL)]が該当したが、これは患者の病態悪化により増加したためと考えられた。本患者は病態悪化により死亡したために追跡不能となった。これ以外の副作用が発現した患者の肝機能検査値は重篤度Grade2以下で、本剤の投与を中止した症例はなく、転帰はすべて軽快又は回復であった。

機構は、本剤投与においては肝・胆道系障害を示唆するALT増加、AST増加、 γ -GTP増加及び血中ALP増加の発現が比較的多くみられることから、本剤の製造販売後調査等で得られた既承認の用法・用量における副作用発現頻度とR1434試験での1g TID投与における副作用の発現頻度について比較考察を行い、本剤の肝・胆道障害発現のリスクが用量依存的に増加する懸念はないかについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤初回承認後に実施された使用成績調査、4種の特定使用成績調査[①高齢者に対する調査、②0.25g TID投与に関する調査、③重症・難治性感染症に関する調査(血液疾患に合併した敗血症)、④重症・難治性感染症に関する調査(腹腔内感染症)]、製造販売後臨床試験(以下、R1432試験³⁶)、及びR1434試験における用法・用量別の肝・胆道系障害関連の副作用発現状況を確認した。

製造販売後調査における肝・胆道系障害関連全体の副作用発現頻度(発現例数/評価対象例数)について、1回用量0.25gでは、BID投与で7.45%(146/1961例)、TID投与で9.51%(97/1020例)、1回用量0.5gでは、BID投与で7.48%(16/214例)、TID投与で15.44%(61/395例)となり、0.5g TID投与での発現頻度は、他の用法・用量に比べて高かった。製造販売後調査では、各用法・用量における患者背景や症例数などの背景情報が揃えられないため、発現頻度の比較考察には注意が必要であるものの、既承認の4つの用法・用量の中では最大用量である0.5g TIDにおいて肝・胆道系障害関連の副作用発現頻度が最も高かった。しかし、いずれも既知の副作用であり、重篤なものは少なく、ほとんどの副作用が回復又は軽快した。

また、製造販売後臨床試験であるR1432試験(0.25g TID)とR1434試験(1g TID)における副作用発現頻度(発現例数/評価対象例数)の比較では、肝・胆道系障害関連全体の副作用は、R1432試験で20.0%(40/200例)、R1434試験で26.7%(27/101例)であり、R1434試験で高かった。以上のように、臨床試験間の比較では、本剤0.25g TIDに比べて1g TIDにおいて副作用がやや高く発現していた。

製造販売後調査と臨床試験とでは、調査方法や遵守すべき基準が異なることから、両者の成績のみから副作用発現頻度で比較考察することは困難と考えるが、比較的客観的に評価が可能な検査値の変動の程度に着目して製造販売後の調査及びR1434試験で比較した。

³⁵ 本基準は、副作用の重篤度を概ね以下のとおり1~3の3つのグレードに分類したものである: Grade1: 軽微な副作用と考えられるもの、Grade2: 重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でないもの、Grade3: 重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの

³⁶ 初回承認申請時提出資料に含まれた用法・用量のうち、非臨床試験結果より最も適切な増量規定と推定された0.25g TIDが選択された症例は少なく[検討の主体は0.25gBID(530/835例)]、TIDにおける有効性及び安全性の検討を目的に実施された試験。0.25gTIDとして200例が集積された。

R1434 試験 (1g TID) と既承認の最大用量である製造販売後の調査の本剤 0.5g TID投与時における投与期間中にGrade3 及び 4 に悪化変動³⁷した頻度 (該当症例数/対象例数) は、それぞれ、ASTで 5.0% (5/101 例) 及び 5.1% (17/330 例)、ALTで 5.0% (5/101 例) 及び 4.9% (16/329 例)、 γ -GTPで 4.0% (4/100 例) 及び 3.3% (7/215 例)、ALPで 0.0% (0/101 例) 及び 0.0% (0/250 例)、総ビリルビンで 5.0% (5/101 例) 及び 7.4% (22/298 例) であり、いずれの項目でも製造販売後の調査 (0.5g TID) とR1434 試験 (1g TID) はほぼ同程度であった。このようにGrade3 及び 4 に悪化変動した頻度では、既承認の最大用量である本剤 0.5g TIDと 1g TIDでは同程度であり、2 用量間に程度の違いは認められなかった。

以上の検討の結果を踏まえ、本剤 1g TID 投与時の肝・胆道系障害関連の副作用の発現頻度は、通常用量と比較した場合に高くなる懸念は残るものの、最大用量と比較しても肝機能障害関連の副作用の程度が高くなることを示唆する結果は認められなかった。

機構は、肝・胆道系障害関連の副作用について、患者背景などが異なることから一律な比較は困難であるものの、初回承認後の製造販売後調査における既承認の 4 つの用法・用量での比較、及び初回承認時と R1434 試験との比較より、用量増加に伴い肝・胆道系検査値異常の発現頻度が高くなる傾向は否定できないと考える。

本事象は既知の副作用であり、既に添付文書等で注意喚起されていることから新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、1g TID 投与における症例数が限定されていることから、本剤 1gTID 投与による肝・胆道系障害の発現については、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 下痢について

申請者は、下痢について、以下のように説明している。

R1434 試験では、下痢は、有害事象として 17.8% (18/101 例)、副作用として 8.9% (9/101 例) に認められた。初回承認時までの臨床試験における下痢の有害事象発現率 1.8% (15/835 例)、副作用発現率 0.7% (6/835 例) に比べて発現率は高くなったものの、いずれも非重篤で、本剤の投与を中止することなく継続されており、投与中又は投与終了後に回復している。

機構は、カルバペネム系薬は広範な抗菌スペクトラムを有するために、菌交代症として *C. difficile* による偽膜性大腸炎等を生じることがあり、R1434 試験の下痢症例でそのような検討がなされたか否か説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R1434 試験では、下痢は有害事象として 18 例、副作用として 9 例が認められた。このうち、内視鏡検査を実施した症例はなかったが、抗原検査又は細菌培養検査を実施した症例は 8 例あった。*C. difficile* 抗原検査が実施された 3 例のうち 1 例 (症例番号 3001) のみ陽性であったが、本症例は治験責任医師により、内視鏡検査が実施されていないことから、下痢 (CRF の記載語: 抗菌薬関連下痢症) と判定された。

³⁷ 「臨床検査値に関する安全性評価基準」日本化学療法学会雑誌 2009 ; 57 : 320-42. を参考に、基準値 (上限値) に対する検査値の比率により、投与開始前の検査値と投与期間中の最高値でグレード分類した。

機構は、下痢について、R1434 試験で発現した下痢の重篤度はいずれも非重篤であったものの、発現頻度が既承認の用量に比べて高くなっていることから引き続き注意喚起すべき事象と考える。なお、*C. difficile* 抗原検査が実施された 3 例のうち 1 例で陽性の結果が得られていること、及び本剤 1g TID 投与における下痢については検討症例数が少なく、また、*C. difficile* による下痢の発現率は不明であるが、非重篤症例であっても潜在的な偽膜性大腸炎症例を発現し、増悪して重篤な病態に至る可能性も考えられることから、本剤投与時に下痢の発現を認めた場合には経過に十分注意し、必要時には *C. difficile* 感染の有無の検索を速やかに行う旨の注意喚起を行う必要があると考える。

また、本剤 1g TID 投与における症例数が限られていることから、引き続き情報収集を行う必要があると考える。なお、製造販売後調査においては、下痢の発現が確認された症例において、単に発現の有無を確認するだけでなく、発現時期、重症度、治療内容とともに、便培養検査及び *C. difficile* 抗原検査の実施の有無及び行った場合の結果についても情報収集するなどの対応が望ましいと考える。

4) 皮膚関連の有害事象について

申請者は、R141A 試験及び R1434 試験における皮膚関連の有害事象について、以下のように説明している。

R1434 試験では、副作用として、発疹 4.0% (4/101 例) が認められた。投与中止に至った事象は、発疹 2 例だが、いずれも重篤ではなく、転帰は回復又は軽快であることから、本剤 1g TID 投与による安全性の懸念増大はないと考えた。また、R141A 試験では、副作用として、6 例 (1g TID 投与時 8 例中 1 例、2g TID 投与時 8 例中 5 例) で薬疹の発現が認められた。R141A 試験で発現した薬疹は、いずれも投与 10 日目以降に発現した紅斑丘疹であり、本剤の投与中止とステロイド剤の静脈内及び内服投与と抗ヒスタミン剤内服投与併用を含む治療で速やかに軽快し、おおむね 1 週間以内に消失しており、重篤化した症例や予後不良となった症例はなかった。また、症状発現時にバイタルサイン (呼吸数、血圧) の変化や全身症状は認められなかった。R141A 試験で発現した薬疹は用量依存性の副作用と考えられ、高い用量での投与では注意が必要であるが、薬疹が発現した 6 例のうち 5 例は 2g TID 投与による発現例であり、申請用法・用量の上限の 2 倍でもあるため、本剤 1g TID 投与までの使用は初回承認時までの安全性と同程度の安全性は見込めると判断した。

機構は、本剤の R141A 試験において本剤 1g TID 投与群の 1/8 例及び本剤 2g TID 投与群の 5/8 例に薬疹が発現していることから、本剤 1g TID 投与において、薬疹の発現頻度が高まる可能性について薬疹発現例の薬物動態の推移を含めた説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R141A 試験では、本剤 1g TID 投与群の 1/8 例及び本剤 2g TID 投与群の 5/8 例が、薬疹発現のため治験薬の投与を中止した。このうち、本剤 1g TID 投与群の投与中止例 (1 例) の血漿中 DRPM の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、群全体の平均値 (43.1 μ g/mL 及び 69.1 μ g·hr/mL) と同程度であった。また、本剤 2g TID 投与群の投与中止 (5 例) についても、1 例でやや高値であったことを除けば、

血漿中 DRPM の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は群全体の平均値 (92.9 μ g/mL 及び 139 μ g-hr/mL) と同程度であった。以上より、薬疹発現症例が薬疹非発現症例と比較して DRPM の曝露量が高い傾向は認められないと考える。

機構は、国内外の製造販売後の安全性データにおける皮膚関連の副作用発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内の製造販売後の安全性データにおける皮膚関連の副作用発現状況について、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」として報告された副作用は、使用成績調査 (3158 例) では 18 件、特定使用成績調査 (639 例) では 7 件、製造販売後臨床試験の安全性評価対象例 (200 例) で 6 件認められた。発現について、明らかな用量相関は認められず、重篤な副作用はなく、いずれも回復又は軽快している。また、国内の製造販売後の安全性データにおける皮膚関連の副作用発現状況として、2010 年 5 月末までに国内で市販後に報告された副作用のうち、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」として集積された副作用発現は 44 件であり、皮膚粘膜眼症候群 1 件の未回復、中毒性表皮壊死融解症 1 件の未回復と 1 件の死亡、薬疹 1 件の転帰不明を除いては、回復又は軽快している。

海外の製造販売後の安全性データにおける皮膚関連の副作用発現状況として、2010 年 5 月 31 日までに報告された重篤な皮膚関連の副作用は 10 件であるが、4 件が回復又は軽快、6 件が転帰不明であった。

機構は、以下のように考える。

薬疹については、R141A 試験で本剤 1g TID 投与群に比べて本剤 2g TID 投与群で発現が高くなっていることから (本剤 1g TID : 1/8 例、本剤 2g TID : 5/8 例)、用量依存性の副作用と考えられる。本剤 2g TID 投与でみられた有害事象の重症度については、本有害事象が発現した 6 例全てで治験が中止され、かつ、処置としてステロイド剤の静脈内及び内服投与と抗ヒスタミン剤内服投与併用を要しており、重篤な副作用とは判断されていないものの、薬剤投与中止が必要となる重要な有害事象と考えられる。また、R1434 試験では、本剤 1g TID 投与による薬疹は認められていないものの、発疹 5 例が認められ、うち 4 例が副作用とされ、2 例では投与中止に至っていることから、既承認の用量よりも高用量となる本剤 1g TID 投与における皮膚有害事象の発現については、添付文書等において注意喚起を行う必要があると考える。また、R1434 試験での検討症例が少なく得られた情報は限定的であることから、製造販売後には更なる情報集積が必要と考える。なお、製造販売後調査においては、発現した皮疹の性状、発現時期及び経過、治療内容についても情報収集することが望ましいと考える。

5) 中枢神経系障害について

申請者は、カルバペネム系薬の特徴的な副作用である中枢神経系の症状と本剤との関係について、以下のように説明している。

カルバペネム系薬の特徴的な副作用に中枢神経系の症状があり、最も懸念される副作用は痙攣である。非臨床試験では、本剤は他のカルバペネム系薬よりも痙攣誘発作用が弱いことが明らか

となり、ヒトでの痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用発現リスクはカルバペネム系薬の中で最も低いことが示唆されている（「フィニバックス点滴用 0.25g 審査報告書（平成 17 年 6 月 9 日）」参照）。

R1434 試験では、痙攣は発現しなかった。器官別大分類（SOC）の「神経系障害」の副作用は、傾眠 1.0%（1/101 例）、意識レベルの低下 1.0%（1/101 例）であり、傾眠は軽度（非重篤）であったが、意識レベルの低下は高度（重篤）と判定された³⁸。本事象は原疾患や代謝異常に関連する意識障害も考えられるものの、本剤投与との時間的關係から関連性を否定されなかった。以上より、R1434 試験について中枢神経系の副作用の発現率は 2.0%（2/101 例）と低く、初回承認時までの発現率 0.6%（5/835 例）と大きく変わらなかった（ $p=0.1691$ ）ことから、本剤 1g TID 投与による中枢神経系の副作用に関する安全性の懸念増大はないと考えた。

一方、海外については、海外第Ⅲ相高用量非盲検比較試験（DORI-NOS-2001 試験）では、本剤群で痙攣及び意識障害は発現しなかった。「神経系障害」の副作用では味覚異常を 0.9%（1/109 例）に認めたと、程度は軽度で、処置なく、治験薬投与終了後に回復した。海外第Ⅲ相高用量オープンラベル試験（DORI-INI-2002 試験）については、「神経系障害」の副作用では重篤な痙攣が 0.5%（1/183 例）に発現した。本症例は大量の抗うつ剤服用中毒に肺炎を併発した症例であるが、本剤の投与を中止することなく痙攣は回復し、再発もなかった。以上より、海外臨床試験の結果も、1g TID 投与による安全性の懸念増大はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

痙攣を含む中枢神経系障害の発現状況について確認し、現時点では、本剤 1g TID 投与で、既承認用法・用量に比べて特にリスクが高くなる可能性を示唆する傾向は認められていないと考える。しかし、本剤 1g TID の投与症例数は限られていること、本事象はカルバペネム系薬に共通した副作用の一つであることから、本剤の痙攣等の中枢神経系副作用に対しては、従来と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後において十分な情報集積を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

1) 臨床的位置づけについて

本剤 1g TID 投与の臨床的位置づけについて、申請者は以下のように説明している。

本剤は、承認後の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験でも有用性が確認されており、安全性情報の集積でも問題となる新たな情報は得られていない。しかし、重症・難治性の感染症に対する治療では、カルバペネム系薬である MEPM、パニペネム（PAPM）、IPM/シラスタチン（IPM/CS）の既承認の用法・用量（最大 2g/日）における有効率はいずれも 60%前後と報告されている。重症・難治性の感染症では、症状の重篤度による治療の緊急性及び先行抗菌薬の影響などのため、通常に比べて治療開始時における原因菌の特定と感受性確認は更に難しい。このような状況下における初期治療では、成人院内肺炎診療ガイドライン（日本呼吸器学会；2008 年）に

³⁸ 意識レベルの低下を来したのは多発性骨髄腫に併発した敗血症に対して本剤投与を受けた 70 歳女性（症例番号 4701）である。本事象は原疾患や代謝・電解質異常（Ca 7.0mg/dL）に関連する意識障害も考えられるものの、本剤投与との時間的關係から関連性を否定されなかった。併用薬の影響も考えられるが、鎮痛薬のフェンタニル貼付薬及び鎮痛補助（しびれ）に用いられたクロナゼパムは何れも 5 年以上前から使用していた。

において推奨されるように、低感受性菌を治療対象に考えた高用量の抗菌薬投与が必要とされている。このような背景から、重症・難治性の感染症の治療に際して、医療現場におけるカルバペネム系薬に対する高用量使用の要望は強い。そのため、重症・難治性の感染症を対象として、本剤のより高用量での臨床使用を可能にすることが必要と判断した。

R1434 試験では、SIRS の概念に準じた状態に加え、「重症・難治性の判断基準」を設定したことで、本剤投与が推奨される対象患者の中でも特に重症・難治化した患者、あるいは推奨対象よりも更に重症・難治化した患者を対象とした。つまり、1g TID 投与は、既承認の最大用量である 0.5g TID 投与では治癒できない、もしくは治療に難渋する、より重症・難治性の感染症患者に対して治療効果を発揮する有用な投与方法と考える。

R1434 試験において有効性解析対象とした 73 例は、重症の基礎疾患・合併症により宿主状態が極めて悪い難治化した感染症患者や、頻回の抗菌薬使用により感受性の低下した菌が原因菌となっていることが想定される難治化した患者、あるいは急激に症状が進行する重症感染症の患者であった。このような患者に対して、投与終了時の臨床効果として疾患全体の有効率 75.3%が得られ、疾患別にみても敗血症、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、において概ね期待通りの成績が得られたことから、本剤の 1g TID 投与は、カルバペネム系薬の高用量投与による治療を想定すべき患者に対して、十分に高い効果を得ることができたと判断した。

機構は、本剤 1g TID 投与は、既承認の最大用量である 0.5g TID 投与では治癒できない、もしくは治療に難渋する、より重症・難治性の感染症患者に対して治療効果を発揮する有用な投与方法と考えるという申請者の見解を了承した。

2) 適応症について

機構は、上記の「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、重症・難治性の敗血症、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍に対する本剤 1g TID 投与の有効性は期待できると考えること、及び安全性について、副作用の発現頻度が増加する傾向が認められるものの新たな安全性上の懸念が認められないと考えることから、本剤 1g TID の効能・効果について上記疾患を含めることは受け入れ可能であると判断した。

機構は、更に今回実施された R1434 試験で本剤 1g TID 投与の有効性を検討しなかった既承認適応症（肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の感染症）における本剤の臨床的有効性について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R1434 試験では、SIRS の概念に準じた状態に加え、重症・難治性の判断基準を設定した。つまり、①感染症に伴う臓器機能障害があることを設定することで、播種により感染が拡大しようとしている感染症患者、②重症な基礎疾患・合併症を有する、あるいは人工呼吸器関連肺炎であることを設定することで、感染防御能が高度に低下している可能性がある感染症患者、③前治療抗菌薬が無効であることを設定することで、前抗菌薬のレベルに対して原因菌が耐性化している可能性がある感染症患者を集積することができた。これらの感染症が重症・難治化する要因を有する場合に本剤 1g TID 投与の有効性を確認することができたことから、R1434 試験で検討を行わなかった感染

症でも、同様に有効性を示すものと考えている。

現時点では R1434 試験で有効性を検討しなかった感染症に対する、本剤 1g TID 投与の有効性を示すエビデンスは存在しない。これらの疾患に対して、本剤 1g TID を投与する機会はそれほど多くないと想定するが、重篤な基礎疾患や種々の医療処置を有する等の宿主状態が極めて悪い場合、あるいは感受性が低下した原因菌であることが強く疑われる場合、本剤 1g TID 投与の必要性は高いと考える。

機構は、今回臨床試験が行われた疾患以外の既承認適応症に対しては、本剤 1g TID 投与時の病変部位における局所薬物動態や臨床的有効性の情報が不足していることから、本剤 1g TID 投与の有効性は明確になっていないと考える。しかし、本剤既承認用法・用量が、既承認適応症に対して有効性を示していることを踏まえた上で、本剤 1g TID 投与時の安全性について、現在までのところ大きな問題は認められないこと、重症・難治性感染症に対する臨床試験の実施が困難であると考えられること、これらの疾患の重篤性等を考慮すると、R1434 試験において検討を行った疾患以外の既承認適応症の重症・難治例に対しても本剤 1g TID 投与の有効性が期待できるとの申請者の考えは受け入れ可能であると判断した。ただし、添付文書等で、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の疾患における臨床的な有効性は確認されていない旨の注意喚起を行い、対象疾患の状態に応じて適切に本剤 1g TID 投与を選択するべきと考える。

なお、本剤 1g TID の投与経験のない疾患における有効性については不明であることから、製造販売後には、これら疾患における安全性に加えて有効性についても情報収集を行い、本剤 1g TID 投与が推奨される適応疾患について更なる検討を行うことが望まれる。また、耐性菌出現の観点からも本剤が安易に用いられることのないよう、適正使用に関わる注意喚起や臨床現場への情報提供も必要になると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

(4) 用法・用量について

1) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減し、1 回量として 0.5g (力価)、1 日量として 1.5g (力価) を投与できるが、重症・難治性感染症には、1 回量として 1g (力価)、1 日量として 3g (力価) まで増量することができる。 (下線部追加・変更箇所)

申請者は用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

2006 年臨床分離株 (1875 株) に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 分布と重症・難治性の感染症の原因菌に対する本剤の MIC 分布との比較から、本剤 1g TID 使用の必要性について検討した。その結果、96.3%が本剤に対して 2µg/mL 以下の MIC を示したことから、既承認の用法・用量 (最大 0.5g TID) によって、多くの感染症患者に対して適切な治療が行えると考えている。

ただし、重症・難治性感染症患者の原因菌では、感受性が低下した株の割合が増え、MIC 分布が高濃度側にシフトしていた。2006 年臨床分離株で MIC が 2 μ g/mL 以下の株が占めた累積頻度と同じ累積頻度まで重症・難治性感染症患者からの分離株に対しても治療可能にするためには、MIC が 4 μ g/mL の株を治療可能にする必要があると考え、既承認用法・用量の 2 倍量にあたる 1g TID の用法・用量が必要であると考えた。

本剤の適応菌種に限定した臨床分離株及び重症・難治性感染症の原因菌の各 MIC までの累積頻度

MIC	累積頻度 (%)				
	0.5 μ g/mL	1 μ g/mL	2 μ g/mL	4 μ g/mL	8 μ g/mL
2006年臨床分離株 ^{a)} (1875株)	88.6	90.6	96.3	98.0	99.5
重症・難治性感染症(敗血症)の原因菌 ^{b)} (1082株)	76.9	81.0	90.0	95.4	98.1
重症・難治性感染症(VAP)の原因菌 ^{c)} (1517株)	84.8	88.3	93.7	97.1	98.6

2006 年臨床分離株での 2 μ g/mL までの累積頻度と同程度以上の場合を網掛けで示した。

a) メチシリン耐性ブドウ球菌属、*C. difficile*、*H. parainfluenzae* を除く

b) a) からメチシリン感性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌属、*S. pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*S. pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*P. mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Providencia* spp.、*C. freundii*、*Enterobacter aerogenes*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*Acinetobacter* spp. を除く

c) a) から *M. morgani*、*Providencia* spp. を除く

そこで、1g TID 投与の適切性について、PK/PD の観点からの考察及びシミュレーションモデルにおける検討を行い（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (7) その他」の項、参照）、更に、臨床的検討として R1434 試験で有効性、安全性及び薬物動態について検討（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項、参照）した結果に基づき、用法・用量を設定した。

機構は、「(1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項で議論したように、本剤 1g TID 投与における有効性について一定の有効性が期待できること、安全性について新たな特段の懸念となる事象が発現していないと判断したことから、1g TID の用法・用量については、受け入れ可能であると判断した。

2) 用法・用量の記載について

本剤の用法・用量は、通常用量として 0.25g B ID 又は TID、年齢・症状に応じて適宜増減とされており、1 回量として 0.5g までの増量が可能とされている。今回、更に重症・難治例に対する 1 回量として 1g までの増量が可能と設定されている。

機構は、本剤の初回承認時に、本剤の用法・用量について以下のとおり議論している。

本剤 0.25g BID と MEPM 0.5g BID については、同程度の有効性及び安全性が確認されたと考えられる。ただし、PK/PD の観点から、カルバペネム系薬である本剤に期待される対象疾患・適応菌種に対しては、0.25g BID よりも 0.25g TID あるいは 0.5g TID など、本剤の有効性を更に発揮できる用法・用量が考えられることから、本剤の至適用法・用量については更なる検討が必要である。なお、0.5g TID については、治験における症例数が少数であること、主に重症感染症に使用され、そのような重症例を対象とした大規模な治験の実施は困難であると考えられること等を踏まえ、

本剤承認後に製造販売後調査として 0.5g TID における安全性情報を重点的に収集し評価する。
 (「フィニバックス点滴用 0.25g 審査報告書 (平成 17 年 6 月 9 日)」参照)

機構は、以上の議論を踏まえて、本剤の推奨用法・用量として設定された 5 種類の用法・用量 (0.25g BID/TID、0.5g BID/TID、1g TID) について、PK/PD の観点から、カルバペネム系薬の薬効と相関するとされている T>MIC (増殖抑制作用及び最大殺菌作用) の目標値が到達可能な MIC 値を各々示し、各用法・用量において、適応菌種の MIC₉₀ がどの程度カバーできているか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カルバペネム系薬の場合、増殖抑制作用及び最大殺菌作用を示すために必要な T>MIC は、投与期間中に T>MIC が占める割合である %T>MIC として各々 25~30% 及び 40~50% と報告されている⁷。国内の第 I 相試験 (R1412 試験) における薬物動態パラメータから本剤の %T>MIC を算出し、5 種類の用法・用量について、点滴時間が 60 分の場合に、%T>MIC が 25% 以上 (増殖抑制作用を期待) となる MIC 及び %T>MIC が 40% 以上 (最大殺菌作用を期待) となる MIC を下表に示した。その結果、いずれも、投与回数又は 1 回投与量を増量することでカバーできる MIC 範囲は広がった。

%T>MIC の目標値	0.25g BID	0.5g BID	0.25g TID	0.5g TID	1g TID
25%以上	1µg/mL	2µg/mL	2µg/mL	4µg/mL	8µg/mL
40%以上	0.25µg/mL	0.5µg/mL	1µg/mL	2µg/mL	4µg/mL

機構は、本剤の通常用量として設定された各用法・用量における、有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の初回承認後に、本邦では、使用成績調査、4 種の特定使用成績調査 [高齢者に対する調査、0.25g×3 回/日投与に関する調査、重症・難治性感染症に関する調査 (血液疾患に合併した敗血症)、重症・難治性感染症に関する調査 (腹腔内感染症)] 及び製造販売後臨床試験 (R1432 試験) を実施した。このうち、使用成績調査及び特定使用成績調査の「高齢者を対象とする調査」では、用法・用量を固定しなかった。一方、特定使用成績調査の「重症・難治性感染症に関する調査 (血液疾患に合併した敗血症)」及び「重症・難治性感染症に関する調査 (腹腔内感染症)」は 0.5g TID 投与、特定使用成績調査の「0.25g×3 回/日投与に関する調査」及び製造販売後臨床試験 (R1432 試験) は 0.25g TID 投与で調査 (試験) を行った。

承認後に実施した上記の使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験によって得られた用法・用量別の有効率を、下表に示す。患者背景、症例数など様々な要因が異なるため、有効率を用法・用量別に比較することは困難であるが、既承認の用法・用量の範囲 (0.25g BID~0.5g TID) で一定の有効性及び安全性は認められていることから、年齢・症状に応じて適切な用法・用量を選択することで、期待される治療効果を発揮できると考える。

承認後に実施した使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果

調査	投与方法	有効率 (%)	95%信頼区間 (%)	p 値
使用成績調査 ¹⁾	0.125g BID	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)	独立性 < 0.0001*
	0.25g QD	92.6 (100/108)	(85.9, 96.7)	
	0.25g BID	90.3 (1409/1561)	(88.7, 91.7)	
	0.25g TID	87.0 (504/579)	(84.0, 89.7)	
	0.25g QID	93.8 (15/16)	(69.8, 99.8)	
	0.5g QD	93.8 (30/32)	(79.2, 99.2)	
	0.5g BID	85.9 (140/163)	(79.6, 90.8)	
	0.5g TID	77.9 (102/131)	(69.8, 84.6)	
	0.5g QID	0.0 (0/1)	(0.0, 97.5)	
特定使用成績調査 (高齢者に対する調査) ¹⁾	0.25g BID	71.8 (51/71)	(59.9, 81.9)	独立性 0.5000
	0.25g TID	88.9 (8/9)	(51.8, 99.7)	
	0.5g BID	66.7 (6/9)	(29.9, 92.5)	
特定使用成績調査 (0.25g×3回/日投与に関する調査)	0.25g TID	86.2 (224/260)	(81.3, 90.1)	-
特定使用成績調査 (重症・難治性感染症に関する調査： 血液疾患に合併した敗血症)	0.5g TID	62.9 (61/97) ^{2), 3)}	(52.5, 72.5) ³⁾	-
特定使用成績調査 (重症・難治性感染症に関する調査： 腹腔内感染症)	0.5g TID	77.5 (69/89)	(67.4, 85.7)	-
製造販売後臨床試験 (R1432 試験)	0.25g TID ⁴⁾	90.0 (135/150)	(84.0, 94.3)	-

QD：1日1回、QID：1日4回

1) 各症例における最長期間投与の1回投与量×1日投与回数について集計した

2) 投与開始後7日の解熱度による改善率を算出した

3) 第6回安全性定期報告書提出後にデータ修正があり、有効性解析対象97例で算出しなおした

4) 有効性解析対象集団150例のうち、0.5g TID投与に増量した症例は8例あり、4例は「増量有効」(有効例)であり、4例は「無効」であった

*：p<0.05

機構は、既承認の用法・用量である0.25g BID及びTID、0.5g BID及びTIDについて、以下のよう考える。

PK/PDの観点からは、本剤の初回承認時の各用法・用量について、%T>MIC(40%以上)へ到達可能なMICは、概ね適応菌種のMIC₉₀をカバーすることを確認したものの(「3.(i)薬理試験成績の概要<審査の概略>」)、既承認の用法であるBIDとTIDの比較では、TIDで%T>MIC(40%以上)へ到達可能なMICが拡がること示されている。一方、臨床的な観点からは、本剤の初回承認時に十分な検討が行われていなかった0.25g TID、0.5g TIDの用法・用量については、上述の使用成績調査及び製造販売後臨床試験によって、当該用量における使用経験が積み重ねられていること、また、いずれの用量においても一定の有効性が示唆されること及び安全性について特段の問題が認められなかったことについて確認することができた。ただし、上記調査・臨床試験からは、いずれの用法・用量が適切であるのかについては判断できない。

また、現行の用法・用量では、通常用量について0.5g TIDまでの増量が規定されているものの、重症・難治性感染症に対する用法・用量として1g TIDが追加で設定されることになるため、通常用量の増量規定と高用量である1g TIDそれぞれの臨床的な位置づけが不明確になることが懸念される。したがって、1g TIDの臨床的な位置づけを明確にするために、重症・難治性感染症に対する用量については増量規定ではなく推奨用量として明確にすべきと考える。

以上より、機構は、本剤の用法・用量については、以下のよう設定することが適切であると

考える。

通常、成人にはドリペネムとして1回 0.25g（力価）を1日2回又は3回、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、投与量の上限は、1回量として0.5g（力価）、1日量として1.5g（力価）までとする。

重症・難治性感染症には、ドリペネムとして1回 1.0g（力価）を1日3回投与するが、年齢・症状に応じて適宜減量する。

（下線部追加・変更）

なお、それぞれの用法・用量については、これまでに得られたエビデンスをもとに臨床現場で患者の病状・病態に応じて用法・用量を選択することが望ましいと考える。また、本剤の通常用量における用法として BID 及び TID が設定されているが、PK/PD の観点からは、%T>MIC（40%以上）の目標値に到達可能な MIC について、通常用法・用量のうち1回投与量が同一であれば TID と BID を比較すると TID において有効性の期待できる MIC の範囲が広がる可能性があることが示唆されている。したがって、各用法・用量における臨床的なエビデンスや PK/PD の観点からの用法の検討については、臨床現場で用法・用量を選択する際に有益な情報になると考えられるため、適切に情報提供することが望ましいと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

3) 点滴時間について

申請者は、本剤の点滴時間については「30分～60分かけて点滴静注する」と規定されているが、今回の申請に際して、点滴時間について、以下のとおり説明している。

実際の医療現場での使用では、患者状態等により点滴時間が必ずしも60分以内に終了しないことが多く、ピアペネム（BIPM）を除くすべての注射用カルバペネム系薬の用法・用量では、点滴時間を「30分以上かけて」として上限を設けていない。そこで、R1434試験における点滴時間を初回承認時までの臨床試験で規定した「30～60分間」から「30分以上かけて」に変更して点滴時間を検討した。その結果、全投与症例のうち、点滴時間が60分以内であった症例は27.7%（28/101例）で、点滴時間が60分を超えた投与が1回以上あった症例は72.3%（73/101例）であった。

更に、本剤は線形薬物動態を示していることから、点滴時間が有効性及び安全性に及ぼす影響について、シミュレーションによる検討を行ったところ、R1412試験での薬物動態パラメータを用いて算出した本剤の%T>MICでは、点滴時間が30分の場合に%T>MICが40%以上（maximum effect が期待できる%T>MIC）であった MIC に対して、点滴時間を4時間まで延長しても同様に%T>MICは40%以上であったことから、点滴時間を延長しても同様の有効性が期待できると考えた。また、点滴時間によって AUC は変化しないことから、曝露量を安全性の指標とした場合、点滴時間の延長による安全性の懸念増大はないと考えた。

以上に示した検討結果を踏まえ、医療現場での使用実態を考慮して、本剤の点滴時間を現行の「30～60分かけて」から「30分以上かけて」に修正するのが望ましいと考えた。

機構は、点滴時間が短いほど C_{max} は高値を示すことが予想されることから、R1434 試験において点滴時間が 60 分以内であった症例と 60 分を超えた症例の安全性の相違について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R1434 試験における有害事象の発現率は、60 分以内の症例で 78.6% (22/28 例)、60 分超の症例で 76.7% (56/73 例)、副作用の発現率は、60 分以内の症例で 42.9% (12/28 例)、60 分超の症例で 41.1% (30/73 例) であり、有害事象及び副作用ともに、点滴時間による発現率の差は認められなかった。また、60 分以内の症例や 60 分超の症例それぞれに特異的な副作用はなかったことから、60 分以内の症例と 60 分超の症例で有害事象の発現に明らかな差はないと考える。なお、高度の副作用が発現した 2 件 (敗血症、意識レベルの低下) とも 60 分超の症例であったが、いずれも患者の病態の影響が大きいと考える。

機構は申請者の回答を了承し、点滴時間を「30 分以上かけて」と修正することは受け入れ可能であると判断した。

4) 腎機能障害患者に対する用量調節について

申請者は、腎機能障害患者に対する用法・用量調節について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験成績 (R1411、R1412、R1414、R1415、R1417、R1418、R1419、R141A、試験) を利用した母集団薬物動態解析結果に基づき、用法・用量毎に本剤の推定曝露量 (1 日あたりの AUC 及び C_{max}) を腎機能障害の程度別に予測した結果は下表のとおりである。

用法・用量毎の腎機能障害の程度別 1 日あたりの AUC 推定値 (定常状態)

用法・用量	腎機能正常者 (≥ 105)*	腎機能正常者 (70 - 105)*	軽度腎機能 障害者 (50 - 70)*	中等度腎機能 障害者 (30 - 50)*	高度腎機能 障害者 (10 - 30)*
0.25g BID	34.7 (28.2 - 42.5)	41.3 (31.7 - 54.7)	58.2 (44.8 - 76.0)	82.9 (61.3 - 117)	145 (95.9 - 269)
0.25g TID	52.3 (42.7 - 64.3)	62.2 (47.4 - 82.3)	87.5 (67.5 - 115)	124 (91.3 - 176)	215 (141 - 397)
0.5g BID	69.4 (56.4 - 85.5)	82.7 (62.9 - 110)	117 (90.3 - 153)	166 (122 - 235)	293 (189 - 518)
0.5g TID	104 (84.4 - 129)	124 (95.0 - 165)	175 (135 - 229)	250 (182 - 346)	433 (285 - 798)
1g BID	139 (113 - 172)	165 (126 - 218)	233 (181 - 305)	332 (246 - 472)	587 (378 - 1050)
1g TID	209 (170 - 256)	250 (191 - 331)	349 (271 - 459)	498 (368 - 700)	872 (574 - 1580)

$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 中央値 (90%信頼区間) * CLcr (mL/min)

腎機能正常者に対する 1g TID の 1 日あたりの AUC と同程度以下の場合を網掛けで示した。

参考: R1434 試験における定常状態の推定 AUC の幾何平均値 (範囲) : 260.2 (128.3 - 673.5) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$

用法・用量毎の腎機能障害の程度別 C_{max} 推定値 (定常状態)

用法・用量	腎機能正常者 (≥ 105)*	腎機能正常者 (70 - 105)*	軽度腎機能 障害者 (50 - 70)*	中等度腎機能 障害者 (30 - 50)*	高度腎機能 障害者 (10 - 30)*
0.25g BID	10.8 (9.37 - 12.5)	11.6 (9.93 - 13.8)	13.2 (11.3 - 15.5)	14.7 (12.5 - 17.4)	17.5 (14.3 - 22.7)
0.25g TID	10.9 (9.45 - 12.6)	11.7 (9.94 - 13.8)	13.5 (11.5 - 15.8)	15.3 (12.9 - 18.3)	19.3 (15.4 - 26.7)
0.5g BID	21.6 (18.7 - 24.9)	23.3 (19.9 - 27.6)	26.5 (22.6 - 31.1)	29.5 (24.8 - 35.0)	35.3 (28.8 - 44.7)

用法・用量	腎機能正常者 (≥ 105)*	腎機能正常者 (70 - 105)*	軽度腎機能 障害者 (50 - 70)*	中等度腎機能 障害者 (30 - 50)*	高度腎機能 障害者 (10 - 30)*
0.5g TID	21.7 (18.9 - 25.1)	23.5 (20.0 - 27.7)	27.0 (23.1 - 31.7)	30.9 (25.9 - 36.7)	38.7 (30.9 - 53.9)
1g BID	43.4 (37.6 - 50.0)	46.6 (39.7 - 54.7)	53.0 (45.3 - 62.2)	59.0 (49.9 - 69.9)	70.2 (57.3 - 90.2)
1g TID	43.5 (37.6 - 50.3)	47.1 (40.0 - 55.4)	53.9 (46.1 - 63.5)	61.6 (51.8 - 73.6)	77.7 (62.5 - 107)

μg/mL 中央値 (90%信頼区間) 60 分点滴 *CLcr (mL/min)

腎機能正常者に対する 1g TID の 1 日あたりの C_{max} と同程度以下の場合を網掛けで示した。

参考：R1434 試験における定常状態の推定 C_{max} の幾何平均値 (範囲) : 45.2 (29.3 - 84.6) μg/mL

また、前述の母集団薬物動態解析結果及び 2006 年臨床分離株の MIC 分布に基づくモンテカルロシミュレーションにより、各用法・用量について 5000 例の薬物動態パラメータ及び原因菌 (*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *P. aeruginosa*) の MIC を作成し、目標値 (%T>MIC 40%) の達成確率を算出した。その結果、臨床において最も多く分離される原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する %T>MIC 40% の達成確率は、腎機能正常者に対する 0.25g BID 投与を除いて、いずれの条件でも 80% 以上の達成確率が得られた。また、MIC の高い原因菌である *P. aeruginosa* に対する %T>MIC 40% の達成確率は、腎機能正常者 (CLcr 105mL/min 以上) に対しては 1g TID 投与で、腎機能正常者 (CLcr 70mL/min 以上 105mL/min 未満) に対しては 0.5g TID 以上の投与で、軽度腎機能障害患者に対しては 0.25g TID 以上の投与で、中等度又は高度腎機能障害患者で 0.25g BID 以上の投与で 80% 以上の達成確率が得られた。

以上のシミュレーション結果から推定した、腎機能正常者の各用法・用量に対応する各腎機能群における推奨用法・用量は下表のとおりである。

シミュレーションに基づいた腎機能群毎の推奨用法・用量

腎機能正常者 (≥ 70 mL/min)*	軽度腎機能障害者 (50-70mL/min)*	中等度腎機能障害者 (30-50mL/min)*	高度腎機能障害者 (≤ 30 mL/min)*
0.25g BID	0.25g BID	0.25g BID	0.25g BID
0.25g TID	0.25g BID 0.25g TID	0.25g BID	0.25g BID
0.5g BID	0.25g TID 0.5g BID	0.25g BID	0.25g BID
0.5g TID	0.5g BID 0.5g TID	0.25g TID 0.5g BID	0.25g BID
1g BID	0.5g TID	0.5g BID	0.25g BID
1g TID	1g BID	0.5g TID	0.25g TID

* CLcr

安全性の観点からは、本剤の推定曝露量 (1 日あたりの AUC 及び C_{max}) が、腎機能正常者に対する 1g TID 投与の曝露量と同程度以下であることを指標として検討した。

PK/PD の観点からは、%T>MIC の目標値 (40%) の達成確率及び 1 日あたりの AUC を指標として検討した。腎機能正常者における本剤 1g TID 投与を除く用法・用量に対応する推奨用法・用量としては、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する %T>MIC の目標値 (40%) の達成確率が 80% 以上であり、かつ、腎機能正常者の各用法・用量での AUC と同程度の AUC が得られる用法・用量を選択した。腎機能正常者における本剤 1g TID 投与に対応する推奨用法・用量としては、*P. aeruginosa* に対する %T>MIC の目標値 (40%) の達成確率が 80% 以上であり、かつ、腎機能正常者の本剤 1g TID 投与と同程度の AUC が得られる用法・用量を選択した。

なお、腎機能障害患者に対する上記の推奨用法・用量は、あくまでシミュレーションに基づく目安であり、現在の添付文書同様、このまま情報提供に用いるものではないと考えている。したがって、現時点での添付文書では、安全性確保の観点から、最大用量である本剤 1g TID に対する腎機能障害患者の推奨用法・用量を超えないような情報提供とする予定である。

機構は、母集団薬物動態パラメータに基づくシミュレーションの結果、軽度腎機能障害患者に対する本剤 1g TID 投与は腎機能正常者に対する 1g TID 投与の曝露量 (AUC) を上回ることが予想されるにも係わらず、添付文書において、1g TID 投与は「避けることが望ましい」と情報提供することとした理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

R1434 試験では、101 例のうち 72 例が腎機能正常患者、20 例が軽度腎機能障害患者に該当した。本試験における有害事象の発現率は、腎機能正常患者で 73.6% (53/72 例)、軽度腎機能障害患者で 90.0% (18/20 例)、副作用の発現率は、腎機能正常患者で 41.7% (30/72 例)、軽度腎機能障害患者で 35.0% (7/20 例) であり、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者で副作用の発現率は同程度と考えられた。また、軽度腎機能障害患者に特異的な副作用もみられなかった。

以上より、軽度腎機能障害患者では本剤 1g TID 投与により、腎機能正常患者に比べて曝露量 (AUC) がやや増加する傾向は認められるものの、その安全性は腎機能正常患者と変わらないと考えられたため、添付文書では、1g TID を「避けること」と注意喚起するのではなく、本剤 1g TID 投与は「避けることが望ましい」との情報提供を行うことが適当であると判断した。

機構は、現在までに得られているデータから、用量依存的に高くなる有害事象について、現在のところ重篤な症状は認めていないこと、軽度腎機能障害患者に対する本剤 1g TID 投与で安全性上特段の懸念はみられていないことから、上記の申請者の回答は受け入れ可能と考える。また、腎機能障害患者への投与について、既存の添付文書と同様に、安全性確保の観点から最大用量である本剤 1g TID に相当する曝露量を超えないような注意喚起を行うとする申請者の考えに現時点で異論はない。ただし、申請者が示した注意喚起では、通常用量と高用量の区別なく現行の注意喚起を改訂していることから、通常用量を意図して用量を選択する場合に、高用量に相当する用量が誤って選択されるなど、両者が混同される可能性があることから、通常用量と高用量は分けて注意喚起を行うべきであるとする。また、製造販売後に腎機能障害患者における安全性について新たな知見が得られた場合には、速やかに対応し臨床現場へ適切に情報提供を行う必要があると考える。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、「(1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項で議論したように、R1434 試験により得られた本剤 1g TID 投与の有効性及び安全性に関するエビデンスは限定的であると考えている。したがって、製造販売後には安全性のみならず有効性の観点からも一定の情報を収集する必要があると考える。以上を踏まえて、本剤の製造販売後調査等について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の承認申請に際して実施された臨床試験及び初回承認時までの臨床試験から得られた有効

性及び安全性に関する情報のうち、重要な特定されたリスク（「肝機能検査異常」及び「下痢」）、重要な潜在的リスク（痙攣、意識障害等の中枢神経症状）、重要な不足情報（80歳以上の高齢者に関する安全性情報、R1434試験では集積しなかった感染症での有効性）を踏まえ、本剤 1g TID 投与における安全性情報と各種疾患に対する有効性情報を早期に収集するため、本剤 1g TID 投与症例を集中的に収集することを目的とした特定使用成績調査を計画した。なお、本調査の実施により、医療現場における重症・難治性感染症の治療実態を明らかにするとともに、本剤 1g TID 投与における安全性情報を拡充し、本剤 1g TID 投与の投与経験がない疾患を含めた各種感染症に対する有効性情報について細菌学的効果を含めて拡充する。

調査対象は、適応疾患のうち、重症・難治性に該当する患者であり、本剤 1g TID における投与経験のない疾患を含めて、特に緑膿菌による感染が強く示唆される、あるいは移行濃度が比較的低い臓器における感染症として、外科・熱傷及び手術創の二次感染、骨髄炎・関節炎、肺炎、肺化膿症、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、中耳炎、とする。

症例数は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（平成10年8月25日付 医薬審第743号）に基づき疾患毎に菌推移検討例数を集積する（外科・熱傷及び手術創の二次感染10例、骨髄炎・関節炎5例、肺炎、肺化膿症、膿胸10例、慢性呼吸器病変の二次感染30例、腹膜炎、腹腔内膿瘍各5例、胆嚢炎、胆管炎各3例、肝膿瘍5例、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎15例、中耳炎5例）。なお、菌推移検討例数の集積が確認できた時点で総集積例数が300例に満たない場合には、疾患を問わず安全性評価対象例数が300例に到達するまで集積を続ける。総集積例数を300例に設定することについては、R1434試験及び特定使用成績調査における原因菌検出率を40%と仮定し、除外例の発生率を20%と仮定した結果から算出した。また、安全性についても、300例の検討により100例中1例の割合で発生する副作用を95%以上の確率で検出することが可能となる。

機構は、「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>、(1) 有効性について、(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について、(4) 用法・用量について」の項における議論を踏まえ、上記の申請者が計画している製造販売後調査等に加え、以下の点について、製造販売後調査等により情報収集を行い、引き続き検討を行う必要があると考える。

- ・ 薬疹（及び発疹、蕁麻疹の発現状況）について
- ・ 下痢について

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、重症・難治性細菌感染症患者における本剤 1g TID 投与について一定の有効性が期待できることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤 1gTID 投与は、重症・難治性感染症に対するカルバペネム系薬の高用量投与による治療を新たな選択肢として提供することになり、臨床的意義があると考え。ただし、臨床試験成績により得られた情報は限定的であり、本剤 1g TID 投与の有効性が十分に検討されたとは言えないことから、製造販売後には有効性及び安全性について更なる情報収集を行う必要があると考える。

また機構は、以下の点については、更に検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①フィニバックス点滴用 0.25g ②フィニバックスキット点滴用 0.25g
[一 般 名]	ドリペネム水和物
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 19 日

II. 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）を基に、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) R1434 試験について

機構は、R1434 試験について以下のように判断した。

本申請の対象疾患は複数の異なる重症・難治性感染症（敗血症、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍など）であり、これらが生命に重大な影響を及ぼしかねない疾患であることを考慮すると、本剤 1g TID 投与における一定の有効性及び安全性情報を集積する目的で、試験デザインを非盲検非対照試験として目標症例数 100 例に設定したことについては理解する。ただし、目標症例数に対して、有効性評価可能症例数が 73 例と大きく下回っており、本剤の有効性評価について十分な症例が集積されたとは言い難い。

一部の専門委員からは、有効性評価可能症例数が 73 例であったことは、有効性評価に十分な症例数が集積されたとは言い難いとの意見が述べられた。その一方で、他の一般的な抗微生物薬の臨床試験でも有効性評価対象が、全体の症例数の 70-80%程度であることから、有効性評価可能症例数が 73 例と目標症例数に対して下回ったことについて、やむを得ないとの意見や、本試験の対象となった重症・難治感染症では、除外症例が多くなってしまふのは避けられないが、専門家による第三者評価等を経た 73 例が著しく評価を妨げるものではないと考えるとの意見が述べられた。

機構は、以上の専門協議の議論を踏まえ、本剤の有効性評価について十分な症例が集積されたとは言い難いものの、R1434 試験の結果から、本剤高用量投与について一定の評価を行うことは

可能であると判断した。

2) 有効性について

機構は、重症・難治性感染症に対する本剤高用量投与（1g TID）の有効性について以下のよう
に判断した。

R1434 試験において、①有効性評価不採用例を含めた投与終了時の臨床効果について、有効性
解析対象と、全症例対象での有効率に大きな乖離は認められていなかったことから、少なくとも、
判定不能例を除いた有効性評価不採用例の有無に関わらず有効率の算出に大きな偏りをもたらす
ものではないことが確認できたこと、②非盲検非対照試験であることから有効性の評価は慎重に
行う必要があるが、有効性評価対象集団とされた73例において投与終了時の臨床効果（有効率）
として一定の成績が得られたこと、③投与終了後の有効性の維持についても、追跡期（投与終了
1週間後）の臨床効果において特定の集団及び症例で再燃・再感染が増加する傾向はみられなかつ
たこと、④原因菌が特定された症例は少なく限られた情報で判断することは困難であるものの、
投与終了時の存続株についてはいずれも菌量が減少しており、本剤による一定の細菌学的効果は
示されていると考えたことから、本剤1g TID投与による重症・難治感染症（敗血症、肺炎、腹腔
内感染症）に対する有効性は期待出来ると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、R1434 試験について、対照群がないこと及び判
定不能例を有効性解析対象から外すことにより、有効性を高める方向にバイアスが働き、有効性
が証明されたかどうか疑問であるとの意見が述べられた。一方、除外症例により有効性にバイア
スがかかることがなかった点を確認していることから、機構の判断を支持するとの意見、R1434
試験において、有効性評価不採用例が28例出現したことは情報提供するべきであるとの意見、評
価の困難な肺炎を除いて再燃・再感染症例数が増加しなかったことを考慮すると有効性は期待で
きるとの意見が述べられた。

機構は、R1434 試験において有効性を高める方向へバイアスが働いた点に関しては、否定できな
い考えるものの、本剤の対象疾患は重篤・難治症例であり、対照群を設定しない臨床試験を行っ
たことに関しては理解する。さらに、R1434 試験は一般臨床試験であることから、バイアスを減じ
ることには限界があり、バイアスを減らすために判定委員会など客観的な評価を行うような方策が
とられていた。

機構は、判定不能とされた判断根拠についても確認したが大きな懸念はないと考え、最終的に
R1434 試験成績より本剤の有効性は示唆されているものと判断した。なお、R1434 試験により得ら
れた有効率の数値の意味を明確にするために、全症例のうち有効性評価対象症例として28例が不
採用とされたこと、また、不採用とされた理由の内訳（他の抗菌薬の併用など）を、添付文書の「臨
床成績」の項において簡潔に記載するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

不採用例が28例になった理由は、目的とする患者における本剤単剤での有効性を適切に評価す
るために必要な判断基準・方法に基づいて症例の採否を決定したことによる。そのため、不採用と

された理由の内訳を示すよりも、本試験の目的と評価方法を明確にした方が、1gTID は安易に投与すべき用法・用量でないことを示唆することにもなり、医療関係者に対する情報提供として適切と考える。

機構は、申請者の説明とともに、添付文書の「臨床成績」の項に R1434 試験の有効性評価症例数が適切に情報提供されていることを確認し、申請者の回答を了承した。

(2) 安全性について

機構は本剤の安全性について以下のように判断した。

本剤 1g TID 投与時の安全性について、R141A 試験（1g 及び 2g TID）及び R1434 試験成績を中心に検討を行った結果、1g TID 投与時の安全性には、副作用発現率は増加する傾向を認めるものの新たな特段の問題はない。ただし、R1434 試験において、初回承認時に比べ肝・胆道系検査値異常及び下痢の発現頻度が高く、用量増加に伴い発現頻度が高くなる傾向が示唆されていると考えられること、及び中枢神経系障害については、国内臨床試験において痙攣の発現例は認められなかったものの、カルバペネム系抗菌薬に共通した重要な副作用と考えられることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考えた。

皮膚関連の有害事象については、R141A 試験で 1g TID 投与群に比べて 2g TID 投与群で発現が高くなっていることから（それぞれ 1/8 例、5/8 例）、用量依存性の副作用と考えた。また、本有害事象が発現した 6 例全てで治験が中止され、かつ、全例で処置を要したことから、重篤な副作用とは判断されていないものの、重要な副作用と考えた。今回の高用量投与の申請用法・用量は 1g TID であり、R1434 試験においても 1g TID 投与による薬疹は認められていないものの、発疹 5 例が認められ、うち 4 例が副作用とされ、2 例では投与中止に至っていることを踏まえ、1g TID 投与における皮膚関連の有害事象の発現については、添付文書等において注意喚起を行う必要があると考えた。以上より、皮膚関連の有害事象については製造販売後にさらなる情報集積が必要と考え、製造販売後調査において、皮膚関連の有害事象の発現状況について詳細に情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、皮疹について製造販売後調査では、性状、発現時期及び経過、治療内容についても情報収集することが望ましいとする機構判断は妥当であるとの意見、下痢や発疹等の副作用は今後も注意して情報を蓄積することが必要との意見、皮膚関連有害事象について、用量依存性が示唆されるものの発症例では C_{max} や AUC が高値を示していないことについては、機序を考える上で矛盾があり、製造販売後に詳細な情報収集が必要と考えるとの意見、中枢神経系障害については、今回の申請用量では海外で承認されている投与量よりも更に高曝露となることもあり、痙攣以外の事象についても注意深く情報収集することが望まれるとの意見等が述べられ、上記の機構の判断は支持された。

また、カルバペネム系薬の抗生物質関連性大腸炎の *C. difficile* 毒素陽性患者の発現は、ペニシリン系薬やセフェム系薬に対して非常に高いと考えるが、今後本剤が高用量投与となることで当該事象の発現に対して注意喚起が必要であるとの意見、カルバペネム系薬を含む β ラクタム系薬による肝障害のうち、発生頻度はまれであるものの、非常に重篤な肝障害がおこる場合があり、高用量の場合はより重篤化する可能性もあるので、注意喚起が必要であるとの意見、皮膚関連の有害事象に

ついて、R141A 試験の結果から、機構は用量依存性の副作用としているが、検討症例数が少ないことから、用量依存性と結論付けるのは難しいのではないかとの意見が述べられた。

これらの点について機構は、以下のように判断した。

本剤による重大な副作用として *C. difficile* 等に起因する偽膜性腸炎、及び肝機能障害については、既に添付文書に記載され注意喚起されており、また、現時点までの情報から更なる注意喚起は必要ないと考える。なお、今後も発現状況を集積し新たな情報が得られた場合には、注意喚起の内容及び方策について必要に応じて見直すなど適宜検討を行っていく必要があると考える。

皮膚関連の有害事象については、R141A 試験では、検討症例が少なかったことから、統計学的な解析は不可能であるものの、発現例での皮膚症状は、投与部位のみならず躯幹・四肢に広く分布し、日常診療で頻繁に認められるような病態ではなく、その病態が 2g TID 群で集中して認められたこと、及び R1434 試験 (1g TID) において、これらの事象の重篤症例の発現は、101 例中 2 例にとどまっていたことを勘案すると、皮膚関連の有害事象は用量依存的に発現すると考える。

さらに機構は、皮膚関連の有害事象の発現については、添付文書の「使用上の注意」1) 重要な基本的注意の項において「発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。」との旨を記載し、注意喚起を行うよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、本剤 1g TID 投与の臨床的位置づけについて以下のように判断した。

本剤 1g TID 投与について、既承認の最大用量である 0.5g TID 投与では治癒できない、もしくは治療に難渋する、より重症・難治性の感染症患者に対して治療効果を発揮する有用な投与方法と位置づけるという申請者の見解は了承可能であるが、R1434 試験の対象疾患以外の既承認適応症に対しては有効性に関する情報が不足していることから、これら疾患における本剤 1g TID 投与の有効性は明確になっていない。ただし、本剤 1g TID 投与時の安全性について現在までのところ新たな特段の問題は認められないこと、重症・難治性感染症に対する臨床試験の実施が困難であると考えられること、及びこれら疾患の重篤性等を考慮すると、R1434 試験において検討を行った疾患以外の既承認適応症の重症・難治例に対しても本剤 1g TID 投与の有効性が同様に期待できるとする、申請者の考えは受け入れ可能と考える。ただし、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の疾患における重症・難治例について有効性は確認されていない旨の注意喚起を行い、対象疾患の症状などを踏まえて適切な投与対象に対してのみ本剤 1g TID 投与を選択すべきである。

なお、本剤 1g TID の投与経験のない疾患における有効性については不明であることから、製造販売後には、これら疾患における安全性のみならず有効性についても情報収集を行い、本剤 1g TID 投与が推奨される適応疾患についてさらなる検討を行うこと、及び耐性菌出現の観点からも本剤が安易に用いられることのないよう、適正使用に関わる注意喚起や臨床現場への情報提供が必要であると判断した。

専門委員からは、重症・難治性の感染症を対象とした試験の実施が困難であることを考慮すれば、

肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の疾患に対する有効性は確認されていないことを注意喚起しつつ、他の疾患にも門戸を開き、製造販売後に情報収集を行うことで評価するとの機構の判断は適切であるとの意見、重症感染症ではempiric therapyとして広域抗菌薬の大量投与がスタンダードになっているので、対象となる患者に対して、本剤1g TIDは有用な治療手段になり得るとの意見が述べられ、機構の判断は専門委員に支持された。なお、一部の専門委員からは、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の疾患に対する有効性は確認されていない旨の注意喚起について、どのような注意喚起が必要になるかの明確にする必要があるとの意見が述べられた。

以上の専門委員からの意見を踏まえ、機構は以下のように判断した。

本剤の肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、敗血症以外の重症・難治性感染症に対する有効性に関しては、当該疾患に対する本剤の有効性データがないことから、医師がそれら疾患に対して本剤を処方する際に留意する事項として注意喚起を行う必要があると考える。また、将来的には、濫用を防ぐ等の適正使用のための方策も含めて、関連する学会と連携の上、適宜情報を収集し、推奨される投与対象に関して臨床現場に情報提供を行うことが必要であると考えます。

(4) 用法・用量について

1) 1g TID について

機構は、本剤の1g TIDについて以下のように判断した。

「(1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項で議論したように、本剤1g TID投与における有効性については、一定の有効性が期待できること、及び安全性について特段の懸念となる新たな事象が発現していないことから、本剤1g TIDの用法・用量を追加で設定することは可能である。

専門委員からは、上記の機構の判断は支持された。

2) 通常用量について

機構は、通常用量を含めた本剤の用法・用量について以下のように考えた。

- ・ 既承認の用法・用量では、通常用量について0.5g TIDまでの増量が規定されているが、今回の申請によって重症・難治性感染症に対する用法・用量として1g TIDが追加で設定されたため、申請用法・用量では、通常用量の増量規定と高用量である1g TIDそれぞれの臨床的な位置づけが不明確になることが懸念されると考え、1g TIDの臨床的な位置づけを明確にするためには、重症・難治性感染症に対する用量については増量規定ではなく推奨用量として明示すべきと考えること。
- ・ それぞれの用法・用量については、これまでに得られたエビデンスをもとに臨床現場で患者の病状・病態に応じて選択することが望ましく、各用法・用量における臨床的なエビデンスやPK/PDの観点からの用法の検討については、臨床現場で用法・用量を選択する際に有益な情報として、適切に情報提供することが望ましいと判断したこと。

専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 既承認の用法・用量のうち通常用量である0.25g BID及びTIDでは、増量規定で設定されて

いる 0.5g TID に比べて低い用量であるため、成人では特に緑膿菌などのグラム陰性桿菌において耐性菌の出現が早く起こる可能性が懸念される。したがって、1 回量を少なくとも 0.5g とし、1 日 3 回投与の方が効果も高く、耐性菌出現のリスクが下がりより合理的である。

- ・ 本剤投与が推奨される患者は基本的に重症例であり、感染症専門医は腎機能等に問題がない限り 0.5g TID を選択している。また、1g TID は、0.5g TID では効果不十分と考えられる症例に対する推奨用量として位置づけられる。
- ・ 臨床分離株に対する本薬の感受性を踏まえると、重症感染症においても、通常用量で %T>MIC 30~50% は十分達成可能であり、CRP が高値あるいは疾患が敗血症であるという理由のみで、高用量が安易に選択されないように注意喚起が必要である。

機構は、既承認の用法・用量のうち増量規定で設定されている 0.5gTID については、重症例に投与しているとの専門委員からの意見を踏まえ、0.5g TID の臨床的位置づけについて再確認を行う必要があると考え、申請者にこれまでに得られている本剤の臨床試験成績等を踏まえて、0.5g TID 及び 1g TID の臨床的位置づけについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の通常用量は中等症以上の感染症を対象にした 0.25g BID による比較試験の結果から、0.25g BID 又は TID と設定した。今回、既承認の最大用量 (0.5g TID) と追加で設定される 1g TID の位置づけを明らかにするため、これまでに実施した臨床試験及び調査等をもとに考察を行った。

初回承認時までに実施した臨床試験として、院内肺炎を対象として、0.5g TID を基本用法・用量の一つに設定して、探索的検討を行った (R1431 試験)。0.5g TID が投与された症例は、15 例中 3 例と少なかったものの、全例が有効であった。R1434 試験では『重症・難治性の判断基準』を設定したことにより「基礎疾患・合併症重症度が重度」の患者のみを対象としたため、同じ重症の肺炎を対象とした R1431 試験より、状態の悪い患者が登録されたことが考えられた。実際に、APACHE II スコア 16 以上の症例は R1434 試験の肺炎では 52.6% (10/19 例)、R1431 試験 (院内肺炎) の 0.5gTID 投与例では 33.3% (1/3 例) であった。また、R1431 試験の 0.5g TID 投与例では ICU 管理や人工呼吸器装着もない高齢者や低体重の患者が登録されていたが、R1434 試験では体格はしっかりしているが全身管理が必要な重篤な患者が多く登録されていた。このことから、R1434 試験の方が R1431 試験より臨床症状の重篤な肺炎患者が多く登録されたことが考えられた。

また、承認後に実施した 2 つの特定使用成績調査 [重症・難治性感染症に関する調査 (血液疾患に合併した敗血症)³⁹及び重症・難治性感染症に関する調査 (腹腔内感染症)⁴⁰] において、用法・用量を 0.5g TID と設定した。重症・難治性感染症を対象とした調査はいずれも、R1434 試験

³⁹ 調査対象：血液疾患患者のうち、敗血症又は敗血症の疑いがあると診断され、本剤 0.5g TID にて投与開始された症例のうち、下記の選択基準を満たす症例。

<選択基準> 1) 基礎疾患は血液疾患である。2) 年齢が 16 歳以上である。3) 入院している。4) 体温が 37.5℃ (腋下) 以上である。5) 好中球数が 500/mm³ 未満、又は 1000/mm³ 未満であるが、500/mm³ 未満に低下する可能性が高い。

⁴⁰ 調査対象：重症の消化管穿孔性腹膜炎又は腹腔内膿瘍に対し、本剤 0.5g TID にて投与開始された症例のうち、下記に示す全身のうち 2 つ以上を満たす SIRS の概念に準じた症例。ただし、人工呼吸器を装着している場合は 3) を満たしている症例として取り扱う。

<全身反応> 1) 発熱 (>38℃) 又は低体温 (<36℃)、2) 心拍数 >90 回/分、3) 呼吸数 >20 回/分あるいは PaCO₂<32mmHg、4) 白血球数 >12000/μL 又は <4000/μL、あるいは桿状核球 10%以上の核左方移動

で設定した『重症・難治性の判断基準』に該当する項目が設定されていなかったため、同じ重症・難治性の感染症を対象としているものの、R1434 試験より幅広い患者が登録されたことが考えられた。

敗血症について、臨床効果の評価基準は調査と R1434 試験間でやや異なるため、比較は難しいが、いずれも敗血症に対する有効性としては満足できる結果となった。なお、血液疾患の合併感染症では、好中球の推移が治療効果に影響すると考えられるため、特定使用成績調査 [重症・難治性感染症に関する調査 (血液疾患に合併した敗血症)] と R1434 試験で投与 7 日後の臨床効果判定が可能であった症例について、比較を行った。投与開始前に 500/μL 未満で投与 7 日後も 500/μL 未満の好中球減少が遷延する症例は、特定使用成績調査では 42.4%、R1434 試験では 54.1%と、R1434 試験の方が多かったことから、R1434 試験の方が厳しい条件の症例が多く登録されたことが示唆された。

R1434 試験及び特定使用成績調査の敗血症に関する臨床効果

試験名	投与方法	有効率又は解熱率		95%信頼区間
		3 日後	7 日後	
R1434 試験 (敗血症)	1g TID	3 日後	48.7% (19/39 例) ^{a)}	32.4% 65.2%
		7 日後	51.4% (19/37 例) ^{b)}	34.4% 68.1%
		投与終了時	69.2% (27/39 例) ^{a)}	52.4% 83.0%
特定使用成績調査 (重症・難治性感染症に関する調査：血液疾患に合併した敗血症)	0.5g TID	3 日後	24.7% (24/97 例) ^{c)}	16.5% 34.5%
		7 日後	62.9% (61/97 例) ^{d)}	52.5% 72.5%

a) 有効率：100×有効/合計、b) 有効率：100×(著効+有効)/合計

c) 解熱率：100×有効/合計、d) 改善率：100×有効/合計

また、腹腔内感染症について、両方で臨床効果の評価基準に大きな相違はなく、いずれも高い有効率を示したが、R1434 試験の方がやや高い結果となった。

R1434 試験及び特定使用成績調査の腹腔内感染症に関する臨床効果

試験名	投与方法	有効率	95%信頼区間
R1434 試験 (腹膜炎・腹腔内膿瘍)	1g TID	85.7% (12/14) ^{a)}	57.2% 98.2%
特定使用成績調査 (重症・難治性感染症に関する調査：腹腔内感染症)	0.5g TID	77.5% (69/89) ^{b)}	67.4% 85.7%

a) 投与終了時の臨床効果の有効率：100×有効/合計

b) 有効率：100×(著効+有効)/合計

以上から、0.5g TID は、0.25g TID からの増量規定という位置づけよりも、全身性感染症 (敗血症、感染性心内膜炎) 及び院内肺炎等の重症・難治性の感染症患者や、患者重篤度が重度の感染症患者に対して治療効果を発揮する用法・用量と考える。そのため、0.5g TID 及び 1g TID では対象となる患者層は重複する部分があるが、今回申請した 1g TID は、0.5g TID では治療できない、もしくは治療に難渋する、重症・難治性の感染症患者の中でもより重症・難治性の患者に対して治療効果を発揮することが期待できると考える。

したがって、0.5g TID 及び 1g TID の対象患者は、臨床症状や個々の患者の状態等 (腎機能等) から総合的に判断して用量が選択されることが適切と考え、重症・難治性感染症には、1 回量として 1.0g (力価)、1 日量として 3.0g (力価) まで投与できるとする用法・用量が妥当と考える。

機構は、上記の申請者の回答は、いずれも探索的な臨床試験や製造販売後調査等の結果に基づくものの、0.5g TID は、1g TID と同様に、重症・難治性感染症に対して一定の有効性が期待できることを確認し、また、臨床現場で 0.5g TID は、通常、重症・難治性感染症に投与されていることを踏まえて、通常用量の増量規定として設定するよりも、重症・難治性感染症に対する用量として、1g TID と同様に推奨することが望ましいと考えた。この場合、0.5g TID の投与対象がより明確になり、本剤における適正な用法・用量の選択につながると考えた。したがって、申請者の 0.5g TID 及び 1g TID を重症・難治性感染症の推奨用量に含めるという上記回答は了承できると考えた。

ただし、0.5g TID 及び 1g TID の対象患者を明確に区別することは難しく、添付文書等で両者を区別して推奨することは難しいと考えること、重症・難治性感染症に対する用法・用量が複数(0.5g TID または 1g TID) 想定されることから、重症・難治性感染症に対する推奨用法・用量については、それぞれの用法・用量における臨床的なエビデンスなどに基づいて適切な選択が行えるように、これまでに得られた試験成績などを臨床現場に十分に情報提供する必要があると考えた。

この機構の判断について、専門委員に確認を行ったところ、以下のような意見が述べられ、概ね支持された。

- ・ 今回提案された用法・用量の方が、より実際の投与法に合致している。
- ・ 0.5g TID という投与法の記載が消えることになり、感染症専門医がいる施設が限られている現状では、臨床現場で混乱を招く可能性があることから、重症・難治性感染症に対する増量規定として 0.5g TID も含めた方がよいのではないかと。高用量が安易に選択されないように注意喚起が必要である。
- ・ 主治医が“主観的に”重症と判断した場合に、安易に初期投与量として 1g TID が選択される可能性が否定できないが、重症感染症の場合、すぐに 1g TID を開始しないと救命できない場合もあることから、適切な「重症・難治性感染症」の診断と、それに基づく用法・用量の設定が臨床現場で担保できるような適切な情報提供が行われるのであれば、今回提案された用法・用量でも構わないと考えられる。

機構は、重症・難治性感染症がどのような疾患・病態であるのかを具体的に示し、その上で重症・難治性感染症に対して本剤を投与する場合、いずれの用法・用量を選択すべきか、これまでの臨床試験及び製造販売後調査等の成績や、想定される症例の例示等も含めて情報提供を行い、安易に高用量投与されないよう、適正使用に努めるよう申請者に指示した。

申請者は、了解し、これまでに実施した本剤の臨床試験の成績について、患者背景を含めた成績を示すこと等により、それぞれの用法・用量で想定される投与対象が異なることがわかるように適切な情報提供を行い、本剤が安易に高用量投与されないよう、適正使用に努める旨を回答した。

3) 腎機能障害患者における用量調節について

機構は、腎機能障害患者における用量調節について以下のように判断した。

本剤の投与に際し用量依存的に発現頻度が高くなる有害事象について、重篤例は認めていないこと、軽度腎機能障害患者に対する本剤 1g TID 投与において安全性上特段の懸念はみられていな

いことから、既存の添付文書と同様に、安全性確保の観点から最大用量である本剤 1g TID に相当する曝露量を超えないように注意喚起を行うとする申請者の考えは受け入れ可能と考える。ただし、申請者の提案した注意喚起では、通常用量と高用量の区別なく注意喚起を行うことになることから、通常用量を意図して用量を選択する場合に、高用量に相当する用量が誤って選択されるなど、両者が混同される可能性があるため、通常用量と高用量に分けて注意喚起を行うべきである。また、製造販売後に腎機能障害患者における安全性について新たな知見が得られた場合には、速やかに対応し臨床現場へ適切に情報提供を行う必要がある。

専門委員からは、添付文書に記載するシミュレーションに基づいた腎機能群ごとの推奨用法・用量の内容は適切な表現に改める必要があるとの意見が述べられた。

機構は、腎機能障害患者における用法・用量調節について、血中濃度シミュレーションや PK/PD パラメータ等の情報提供、通常用量と高用量に区別して注意喚起を行うこと、及び添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項にて腎機能障害患者における用法・用量の目安を適切に記載するよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後に以下の調査を実施することを計画している。

本剤 1g TID 投与における安全性情報と各種疾患に対する有効性情報を早期に収集するため、1g TID 投与症例を収集することを目的とした特定使用成績調査を実施する。なお、本調査の実施により、医療現場における重症・難治性感染症の治療実態を明らかにするとともに、本剤の 1g TID 投与における安全性情報を収集し、1g TID 投与の投与経験がない疾患を含めた各種感染症に対する有効性情報を細菌学的効果も含めて集積する。調査対象は、適応疾患のうち、重症・難治性に該当する患者であり、1g TID における投与経験のない疾患を含めて、特に緑膿菌による感染が強く示唆される、あるいは移行濃度が比較的低い臓器における感染症として、外科・熱傷及び手術創の二次感染、骨髄炎・関節炎、肺炎、肺化膿症、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、中耳炎、とする。症例数は、疾患毎に菌推移検討例数を集積する。なお、菌推移検討例数の集積が確認できた時点で総集積例数が 300 例に満たない場合には、疾患を問わず安全性評価対象例数が 300 例に到達するまで集積を続ける。

機構は、上記申請者の計画している製造販売後調査等の中で「皮膚関連の有害事象（薬疹及び発疹、蕁麻疹の発現状況）」、「下痢」についても、情報収集を行い引き続き検討を行う必要があると判断した。

専門委員からは、高頻度ではないが、高用量投与となるため、痙攣を含む中枢神経系の有害事象にも注意が必要であるとの意見、薬疹等皮膚有害事象について、背景因子も含めて解析した方がよいとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。

機構は、製造販売後調査において、発疹の発現状況については、発疹の性状、発現時期、経過、処置内容を含めて情報収集すること、下痢の発現状況については、発現時期、重症度、及び処置内容、便培養検査、*C. difficile* 抗原検査の実施の有無及び結果を含めて情報収集するように申請者に指示した。

申請者は、了解した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.3.1-01 及び 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
19	15	6) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (5.3.3.1-05)	6) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (5.3.3.1-06)
20	17	R1419、R141A、試験)	R1419、R141A 試験)
59	19	子宮旁結合織炎	子宮旁結合織炎

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は4年間と設定することが適切であると判断する。

[用法・用量] 通常、成人にはドリペネムとして1回 0.25g（力価）を1日2回又は3回、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回量として1.0g（力価）、1日量として3.0g（力価）まで投与できる。

（下線部は申請時からの変更箇所）