

平成11年 7月 8日

## 審 査 報 告 書

[審査品目] 販売名 ファロムドライシロップ小児用  
一般名 ファロペネムナトリウム  
[申請年月日] 平成9年8月29日(製造承認申請)  
[申請者] サントリー株式会社  
[審査担当部] 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第一部  
[調査会] 新医薬品第四調査会

### [審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌のうちファロペネム感性菌による下記感染症  
○毛嚢(包)炎、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、皮下膿瘍  
○咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、肺炎  
○尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)  
○猩紅熱  
○百日咳  
○中耳炎、副鼻腔炎  
○歯周組織炎

[用法・用量] 通常、小児に対してファロペネムナトリウムとして1回5mg(力価) / kgを1日3回、用時溶解して経口投与する。  
なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。増量の場合は1回10mg(力価) / kgを上限とする。

「ファロムドライシロップ」 — 審査概要書 (その 1) —

Ⅰ. 品目の概略

【販売名】 ファロムドライシロップ  
【申請年月日】 平成 9 年 8 月 29 日 (製造承認申請)  
【申請者】 サントリー株式会社  
【有効成分名】 ファロペネムナトリウム  
【剤形・含量】 ドライシロップ

1g 中に日抗基ファロペネムナトリウム 100.0mg(力価)を含む

【薬効分類】 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613)

【効能・効果】 (調査会までの審査による変更箇所はない)

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌のうちファロペネム感性菌による下記感染症

- 毛嚢(包)炎、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、皮下膿瘍
- 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、肺炎
- 尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎)
- 猩紅熱
- 百日咳
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎

【用法・用量】 (下線部は調査会までの審査により変更された箇所)

通常、小児に対してファロペネムナトリウムとして 1 回 5mg(力価)/kg を 1 日 3 回、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。増量の場合は 1 回 10mg(力価)/kg を上限とする。

【参考事項】 同一有効成分を含むファロム錠は平成 9 年 4 月 22 日に承認されている。日本抗生物質医薬品基準(案)シロップ用ファロペネムナトリウムについては、臨時新医薬品第四調査会において審議の予定である。

Ⅱ. 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

- ・ ファロペネムナトリウムはサントリー株式会社において合成された経口ペネム系抗生物質である。本薬を含有するファロム錠(成人領域)は既に承認されている。本剤(小児領域)はファロム錠と共に申請されていたが、調査会から小児における安全性に関する指摘を受け、小児での重篤な下痢は全身症状の悪化につながることを重視し、臨床試験において下痢への対応策の検討が不十分であったことから、本剤の承認申請が取り下げられた経緯がある。今回、平成 8 年 7 月から平成 9 年 6 月にかけて実施された便性状の変化を評価項目に含めた小児での臨床試験成績を追加して再度申請がなされた。

Ⅲ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

- ・ 特記事項なし。

Ⅳ. 安定性に関する資料

- ・ 安定性試験の結果から、本剤の最終包装形態における有効期間は室温で3年間とされた。
- ・ 本剤を液剤及び市販飲料に溶解後の安定性試験において、25℃で1日後、3日後に、総合ビタミン液ポボンSではそれぞれ70.5%、37.9%に、牛乳ではそれぞれ88.9%、73.8%に本剤の力価が低下した。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

- ・ 本剤は小児への適用であることから、幼若ラット及び幼若イヌを用いた一般毒性試験の成績が示されている。
- ・ 単回経口投与毒性試験において、4日齢及び21日齢のラット並びに2週齢のイヌとも2,000mg/kgまでの投与で死亡は認められず、LD<sub>50</sub>は2,000mg/kg以上と判断されている。
- ・ 幼若イヌの4週間の反復経口投与毒性試験では、2,000mg/kgの投与群の雌1例が、投与8日目以降のいそう、よろめき歩行をきたし、13日目に死亡した。このものの死因はるいそうで、起立不能によって受乳不良となり、飢餓死したものとの考察がなされている。2,000mg/kg群にはこの他、雄に体重増加の抑制、腎及び盲腸の重量増加が認められている。盲腸の重量増加は内容物の増加を伴うものであり、腸内細菌叢の変化に基づくものと考察され、他に卵巣の重量低値が観察されている。なお、先の死亡例に消化管障害は観察されていない。腎及び卵巣に器質的障害を示唆する所見はなかった。また、上記所見は、4週間の休薬により回復性が観察されている。無毒性量は450mg/kgと判断されている。

## ホ. 薬理作用に関する資料

- ・ 本剤の薬理作用及び一般薬理に関して、提出された資料は同一成分を含む既承認薬ファロム錠申請時に提出された資料である。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を示し、ペニシリン耐性肺炎球菌、オフロキサシン耐性ブドウ球菌及びオフロキサシン耐性レンサ球菌等の耐性菌に対しても抗菌力を示した。
- ・ 本剤はペニシリン結合蛋白質に結合して、細胞壁合成を阻害することによって殺菌的に作用する。
- ・ 百日咳菌の臨床分離株に対する本剤のMIC<sub>90</sub>(1.56µg/mL)は、小児に本剤を5mg/kgで食後単回経口投与した際の最大血中濃度C<sub>max</sub>(1.32µg/mL)と同程度であった。
- ・ 小児5例(乳児4例、学童1例)に対して本剤反復投与による腸内細菌叢への影響が調べられた。乳児2例に軟便が認められ(投与中あるいは投与後に回復)、これらの症例では、軟便発現の期間と必ずしも完全に一致してはいないものの、一時的に嫌気性菌が検出限界以下まで減少した。軟便が発現しなかった症例の好気性菌及び嫌気性菌、並びに軟便が発現した症例の好気性菌に関しては、著しい量的変化は認められなかった。また、調べられた個々の菌種の変動と軟便の発現との間に関連は認められなかった。
- ・ 一般薬理試験では、本剤の中枢性の薬理作用はほとんど認められなかった。

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・ 幼若イヌを用いて、本剤単回投与後の薬動学的パラメータ及びバイオアベイラビリティ、全身オートラジオグラフィーによる分布、及び血漿中代謝物の濃度変化の検討が行われた。
- ・ 健康成人6例に本剤及び既承認のファロム錠を単回経口投与(200mg、空腹時)した際の薬動学的パラメータ及び尿中排泄率については、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>がシロップ剤で僅かに高値を示したものの、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>及び投与後24時間までの尿中累積排泄率はほぼ

等しかった。

- ・ 小児 12 例に本剤 5mg/kg を食後経口投与した際の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-6}$  及び投与後 6 時間までの尿中累積排泄率は、それぞれ  $1.32 \pm 0.72 \mu\text{g/mL}$  ( $n=12$ )、 $4.10 \pm 2.32 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  ( $n=12$ )、 $3.72 \pm 3.43\%$  ( $n=11$ ) であった。
- ・ 幼若イヌ及び成熟イヌともに血漿中主代謝物である M-1 及び M-2 の血漿中濃度は、未変化体濃度と比べて低かった。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

- ・ 小児の各種細菌感染症を対象とした一般臨床試験①、及び便性状の変化の検討として呼吸器感染症、中耳炎及び副鼻腔炎に対する一般臨床試験②の成績が提出された。
- ・ 一般臨床試験の結果、小児科領域細菌感染症に対する有効率は 92.5% (491/531)、菌消失率 79.8% (289/362) であった。
- ・ 疾患別の有効率は、毛嚢炎 1/1、蜂巣炎 4/4、リンパ管炎 94.1% (16/17)、皮下膿瘍 2/3、咽喉頭炎 96.6% (57/59)、急性気管支炎 91.4% (64/70)、扁桃炎 99.0% (102/103)、肺炎 91.1% (41/45)、腎盂腎炎 3/3、膀胱炎 100% (13/13)、尿路感染症 100% (35/35)、中耳炎 73.2% (30/41)、副鼻腔炎 1/1、歯周組織炎 1/1 であった。また、小児領域で特有の疾患に対する有効率は、伝染性膿痂疹 80.9% (38/47)、猩紅熱 100% (46/46)、百日咳 87.5% (14/16) であった。
- ・ 原因菌別細菌学的効果は、単独菌感染で 92.5% (258/279)、うちグラム陽性菌単独感染 91.3% (167/183)、グラム陰性菌単独感染 94.8% (91/96) であった。複数菌感染では 90.0% (45/50) であった。
- ・ 小児領域で特有な感染症である猩紅熱と百日咳に関して、臨床効果、細菌学的効果及び試験管内での抗菌力が示された。猩紅熱では、疾患別有効率及び原因菌別有効率はともに 100% (46/46) であった。一方、百日咳では、原因菌別有効率及び菌消失率はそれぞれ 3/3 及び 2/2 であり、臨床で分離された百日咳菌 (2 株) に対する本薬の MIC は、それぞれ  $0.39 \mu\text{g/mL}$  及び  $0.78 \mu\text{g/mL}$  であった。百日咳菌が検出されなかった 13 例については全例抗体価及び臨床症状により確定診断が行われ、有効率は 84.6% (11/13) であった。
- ・ 投与量別臨床効果について、1 回 2～4 未満 mg/kg、4～6 未満 mg/kg、6～9 未満 mg/kg 及び 9～11 未満 mg/kg 1 日 3 回投与の有効率はそれぞれ 87.5% (14/16)、93.6% (248/265)、92.1% (128/139) 及び 90.2% (92/102) であった。伝染性膿痂疹では、4～6 未満 mg/kg、6～9 未満 mg/kg 及び 9～11 未満 mg/kg でそれぞれ 73.9% (17/23)、90.0% (9/10) 及び 91.7% (11/12) と 4～6 未満 mg/kg の成績が低かった。
- ・ 一般臨床試験②において、本剤単独投与群及び本剤に整腸剤エンテロノーン R を併用する群 (併用群) とに封筒法で無作為割付けを行い、下痢の対処方策が探索された。また、下痢・軟便の発症が 3 歳未満で多かったことから、3 歳未満及び 3 歳以上で別々に割付けが行われた。便性状は有形便、有形軟便、無形軟便、泥状便、水様便の 5 段階に評価され、便性状の変化が「あり」と判定された症例は全体で 30/38 (78.9%) で、3 歳未満単独群 7/7 (100%)、併用群 5/7 (71.4%)、3 歳以上単独群 11/12 (91.7%)、併用群 7/12 (58.3%) であり、いずれの群にも投与が中止されたものはなかった。整腸剤、止瀉剤の効果については、個々の症例での評価判定基準を予め規定していなかったため、回復時期のみの情報しか得られていない。
- ・ 副作用は、一般臨床試験①及び②において 587 例中 48 例 (8.2%) 50 件認められ、内訳は下痢 35 件、軟便 9 件、腎部カンジダ症 2 件、発疹、発疹の増強、蕁麻疹、蕁麻疹様発疹各 1 件であった。

- 臨床検査値異常変動は、一般臨床試験①及び②において360例中42例（11.7%）59件認められ、内訳は好酸球増多22件、GPT上昇15件、GOT上昇11件、血小板数増加、 $\gamma$ -GTP上昇各2件、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球増多、好中球減少、ALP上昇、LDH上昇、BUN上昇が各1件であった。

## II. 調査会までの審査概要

### 1. 面接審査会での申請者に対する指摘事項及び評価結果

#### 1) 総論

- 前回申請の取り下げの経緯、及び小児の全身症状の悪化につながる下痢・軟便の副作用の取扱いについて前回申請取下げ後に追加検討された事項並びに新たに考慮された対応策等に関し、概要の記載を整備させた。

#### 2) 各論

##### (1) 承認申請書

- 販売名中に「小児用」を明記するように指導し、申請者は現在検討中である。

##### (2) 概要

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

- 新たに小児臨床試験を追加して、今回の申請に至った経緯及び山之内製薬(株)との共同開発の経緯の詳細を概要に記載させた。
- 毒性試験の終了時期と臨床試験開始時が明らかになるよう、開発の経緯図を整備させた。
- 同種同効薬一覧に、ファロム錠を追記させた。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

- 日抗基(案)の記載を、第13改正日本薬局方及び第5改正日抗基に準じて整備させた。
- 力価試験に用いたロットA-4及びA-5の結果が、5%の増し仕込みを補正したものであることを明記させた。
- 水分及びpHの規格を実測値に基づき、再検討させ、修正させた。

#### ハ. 安定性に関する資料

- 本剤の調製に温めて用いられることが想定される飲料（牛乳、紅茶、麦茶等）については、40℃での外観、味、pH及び力価試験（HPLC法）の結果を追記させた。
- 総合ビタミン液ポボンSは配合不可、本品を牛乳に溶解して服用する事はさけることが望ましいとの考察がなされ、これらの情報は適切に臨床現場に伝達することとされた。

#### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

- 成人領域に対する経緯等を踏まえ、概要の記載を確認した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

- 小児5例に対する本剤反復投与による腸内細菌叢への影響に関して、本剤による軟便発現と腸内細菌叢の個々の菌種の変動との関連を、各症例の菌種ごとのデータを示しながら考察するよう指摘し、その回答を概要に反映させた。
- 小児5例への本剤反復投与後の軟便発現時期と嫌気性菌量の変動との時間的関係の有

無についても考察させ、軟便の発現した2例中1例については嫌気性菌総数の回復に伴って軟便の回復が認められたものの、もう1例では軟便の回復が嫌気性菌総数の回復より早く、これについては明確な因果関係は不明であるが、臨床においても散見される事象であるとする回答を得て、これを概要に反映させた。

- ・ 試験管内抗菌力に関するデータの整理、前回申請時における試験管内抗菌力に関するデータの添付、一般薬理作用の一覧表の添付等、概要を整備させた。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・ 申請時に提出された概要では、本項に関しては試験結果が羅列されていたのみであったことから、各試験について適切な考察を加えるよう指示した。特に、幼若動物と成熟動物での比較により差が認められた薬動学的パラメータにおいては、その原因も含めて詳細に考察するよう指示し、これら動物における差の原因が、小児と成人における体内動態の差の原因と本質的に同じものであるか否か説明を求め、回答を概要に反映させた。
- ・ 小児の薬動学的パラメータ ( $C_{max}$ 、AUC) と年齢あるいは臨床効果との関連について考察させたところ、これらパラメータと年齢あるいは臨床効果との間に特に関連はみられないとの回答を得たので、その旨を概要に反映させた。
- ・ 小児と成人との体内動態の比較のため、ファロム錠承認時の成人における本薬の体内動態に対する食事の影響に関するデータを概要に再掲させ、健常成人6例に錠剤を  $4.7 \pm 0.5\text{mg/kg}$  で食後単回経口投与した時の薬動学的パラメータの値を追記させた。  
また、小児と高齢者では腎機能及び肝機能が成人に比べて低いので、両者の比較を行うよう指示したところ、小児では  $C_{max}$  が低いのに対して高齢者では  $T_{max}$  が遅延し、 $T_{1/2}$  が延長したと回答された。小児、成人及び高齢者の差の原因としては、小児では組織間質液容積が大きいために分布容積が大きく、また、腎及び消化管機能が未発達なために、腎排泄能及び小腸からの吸収率が低くなったが、高齢者では組織間質液容積は成人と異なりなく胃排泄能と腎排泄能が低いと考察された。尿中排泄率の値の比から、小児での本剤の平均吸収率は成人の1/2程度(約10%)と推察された。
- ・ 本剤は、腎排泄型の薬剤であり、腎排泄には尿細管分泌の関与が大きいことを概要に追記させた。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

##### (総論)

- ・ 一般臨床試験①及び②において、使用した整腸剤及び止瀉剤の内容と下痢・軟便の回復時期を概要中に記載させた。なお、一般臨床試験②における便性状の評価判定は、医師、看護婦、母親等で行われていたため、5段階評価の均一性及び均一とするためにどのような対策がとられたのかについて指摘したところ、「5段階の便性状について、文書で説明を行い、本試験の目的に足り得る十分な評価判定の均一性が得られている」との回答がなされた。なお、図や写真による説明を行わなかったことについて、十分な回答は得られていない。

##### (一般臨床試験①)

- ・ 投与量設定の根拠の記載が不十分であったため詳細を確認し、成人領域の臨床試験の中間成績を参考に設定したこと、及び「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」(平成8年11月20日、厚生省薬務局審査課事務連絡)の小児領域の投与量設定方法にも採用されている方法であること等を概要に記載をさせた。

- ・ 有効性評価除外例が約 20%と高値となっていることから、症例採否決定の経緯、不採用理由の根拠及び試験の質に対する申請者の見解を求め、概要表ト-3において特に「細菌感染症状不明確」、「経過観察不十分」及び「重複投与例」については、表の脚注に簡単な説明を追記させた。
- ・ 伝染性膿痂疹、及びその主要な原因菌である *S. aureus* に対する有効率は 80%台であり、他の疾患・菌種の有効率（90%台）に比べて低かったが、成人対象の臨床試験で得られている皮膚組織への本剤の移行率（約 20%）及び小児に 5mg/kg 経口投与した際の  $C_{max}$  を考慮すると、皮膚組織内濃度は本臨床試験分離株の  $MIC_{50}$  を上回り、適応症・適応菌種とすることに問題はないとの回答があり、了承した。
- ・ 概要表ト-5（投与量及び投与期間）において、プロトコールで規定した用量設定範囲（3 ~ 10mg/kg）を若干外れる症例が含まれていることがわかるよう記載を変更させた。

### （一般臨床試験②）

- ・ 整腸剤としてエンテロノン-R を選択した理由が、各種整腸剤含有菌に対する本剤の MIC 値を検討した結果であることを概要中に記載させるとともに、他の抗生物質起因性下痢に対する生菌整腸剤の効果を検討した臨床研究成績を参考として記載させた。さらに「使用上の注意」の「重要な基本的注意」中に本剤の投与に際して、下痢・軟便が出現した場合には、「耐性乳酸菌製剤」を中心とする処置を行う旨、記載させた。
- ・ 副作用・臨床検査値の異常変動の発現状況の記載が、単独投与と併用投与群で分けられていなかったため修正させたところ、単独投与群で 6/19 例、併用投与群で 4/20 例と 10%程度の差しかなく、整腸剤使用の効果が疑問視されたが、これについては、①併用により便性状の変化の発現を抑制していること、②本剤投与により変化した便性状の改善に整腸剤が寄与していること、③他の整腸剤による対症療法を追加により症状の改善や回復が認められたことから整腸剤投与の有用性はあるとの回答がなされ、その旨を「使用上の注意（案）」へ反映させた。

### （下痢・軟便）

- ・ 一般臨床試験①では下痢・軟便の発現頻度が 6.2%であるが、一般臨床試験②では 25.6%であった要因を尋ねたところ、一般臨床試験②は、便性状変化について詳細に観察することを目的としたため、発現率が高くなったとの回答がなされた。さらに、小児領域の適応を有する経口β-ラクタム系抗菌薬の公表論文等における下痢・軟便の発現頻度と、本剤のそれとの比較を概要中に記載させた。既承認類似薬ではセフジニル（CFDN）、トシル酸スルタミシリン（SBTPC）で 6 ~ 8%の下痢・軟便の発現頻度、用量相関性及び年齢相関性が観察されていた。
- ・ 一般臨床試験①における下痢・軟便の発現頻度を、年齢、投与量で層別した成績を概要に記載させたところ、年齢が 3 歳未満では下痢・軟便の発現率が高く、1 日投与量が増加するほど発現率が高くなることが明らかとなった。さらに、一般臨床試験②において下痢・軟便の発現した症例について、便性状の評価の推移を一覧表として概要中に記載させた。

### （服用性）

- ・ 「服用性の評価」基準が不明確であったが、申請者は「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づくものであるとしたので、基準の詳細を概要中に記載させた。

### 効能・効果、用法・用量、「使用上の注意」の案とその設定理由

- ・ 用法・用量の設定根拠の記載が不十分であったので、ADME、有効性（一般臨床試験の投与量別の有効率層別解析結果、伝染性膿痂疹における用量依存的有効率の向上等）、安全性（用量依存的に下痢・軟便の発現頻度が高まること）、既承認のファロム錠の用法・用量を考慮して設定を行ったことがわかるように概要の記載を整備させた。
- ・ 一般臨床試験の結果を投与量別に層別した解析結果をみると、1回 5mg/kg（4～6未満 mg/kg）、7.5mg/kg、10mg/kg で 90%を超える有効率が得られている。このため、本剤の用量を幅で規定することについて検討させたところ、本剤で発症する下痢・軟便を考慮すると 10mg/kg は伝染性膿痂疹等の症例を除いて用いることは望ましくなく、標準用量（5mg/kg）を設定し、「適宜増減」で対応するとの回答が得られた。増量の上限に関しては「増量の場合は1回 10mg(力価)/kg を上限とする。」と規定された。
- ・ 年長児では成人並の体重である可能性を考慮し、投与量の上限を検討するよう求めた結果、ファロム錠の用法・用量の上限である1回 300mg（力価）、1日3回（1日量 900mg（力価））を小児用ドライシロップの用量の上限とすることが「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載された。また、それに伴い、用法・用量欄の適宜増減の記載は「年齢及び症状に依じて」から「年齢、体重及び症状に依じて」に変更された。
- ・ ファロム錠申請時に、小児用剤が申請を取り下げられた経緯として、「小児での重篤な下痢は全身症状の悪化につながる」と調査会から指摘されたことから、脱水症状を呈している小児患者の取扱いについて指摘したところ、脱水症状を呈している患者に本剤を用いることを避けるために、「使用上の注意 1.慎重投与」（次の患者には慎重に投与すること）の項に「脱水症状を呈している患者」と記載するとの回答が提出された。

### 3) 総合評価

提出された資料から、本剤には下痢・軟便の発生が懸念されるが、対応策の設定及び医療現場に対する適切な情報提供等が確認されれば、本剤の承認は可能と考えている。

#### (非臨床試験)

- ・ 提出された資料には、ファロベネムナトリウムをドライシロップ剤とすること及び小児用剤とすることに関しての問題点は認められなかった。

#### (臨床試験・有効性)

- ・ 提出された資料には、申請された感染症に対する本剤の有効性に関して、申請の妥当性に係る問題は認められなかった。

#### (臨床試験・安全性)

- ・ 本剤を承認する際には、発生頻度が高い下痢・軟便の対処方法及び副作用のリスクがあったとしても本剤が必要とされる患者をいかに選択するか等の問題点の解決が必要であると考えられる。以下の点について調査会において御議論・御検討をお願いしたい。

- ① 本剤のリスク（比較的高頻度の下痢・軟便）とベネフィット（有効性）のバランスを考えた場合に、投与対象患児についての絞り込みが必要であるか否かを尋ねたところ、安易に軽症例での第一選択薬として推奨はしないものの、本剤を小児感染症の初期治療の重要な選択肢として考え、対象患児の絞り込みは行わない旨の回答があった。その理由は以下のとおりである。①本薬は小児科領域の主要な細菌感染症に有効であり、既承認の小児用β-ラクタム系経口抗菌薬と異なり、グラム陽性菌からグラム陰



性菌、さらには嫌気性菌までカバーする広い抗菌スペクトラムを持つ。②小児感染症で重要な位置付けであるペニシリン耐性肺炎球菌にも有効である。③服薬コンプライアンスが良好であること等の利点と、類似薬に比較して下痢・軟便の発現頻度が高い欠点はあるものの、得られた臨床試験成績からは全身状態の悪化につながるような重症下痢が認められなかった。

これが、妥当であるか調査会において御検討頂きたい。

- ② 前述のとおり、用法・用量は、当初の「通常、小児に対してファロペネムナトリウムとして1回5mg(力価)/kgを1日3回、用時溶解して経口投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」から「通常、小児に対してファロペネムナトリウムとして1回5mg(力価)/kgを1日3回、用時溶解して経口投与する。なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。増量の場合は1回10mg(力価)/kgを上限とする。」に変更された。

この妥当性について、調査会において御検討頂きたい。

- ③ 本剤により発生する下痢・軟便は発生頻度は高いが重篤ではないとされたが、臨床試験において本副作用には用量相関性があること及び3歳未満における発生率が高いことが確認された。「小児での重篤な下痢は全身症状の悪化につながる」との前回審査時の調査会からの指摘もあり、脱水症状を呈している患児への本剤投与を避けるため、「使用上の注意」の「慎重投与」(次の患者には慎重に投与すること)の項に「脱水症状を呈している患者」と記載された。また、本剤の投与に際して、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に下痢・軟便が出現した場合には、「耐性乳酸菌製剤」を中心とする処置を行う旨の記載がなされた。

使用上の注意(案)等が適切に設定されたか、調査会において御検討頂きたい。

- ④ 本剤による下痢・軟便への対応方法として、耐性生菌整腸剤を投与することは理論的には妥当と考えられるが、限られた症例数の小児に対する臨床試験成績からは耐性生菌整腸剤、感性生菌整腸剤及び止瀉剤の中で、医師の裁量により、適切に整腸剤または止瀉剤が選ばれるべきであると考えられる。しかしながら、申請者は、本剤による下痢・軟便に対して最も有効な薬剤を選択することはできず、「仮に本剤が承認された場合には、市販後調査において下痢・軟便の発現状況等について症例収集する際に、耐性乳酸菌製剤を含め整腸剤あるいは止瀉剤の使用実態について把握し、必要に応じて使用上の注意の改訂等を行う予定である」と回答した。

これが、妥当であるか調査会において御検討頂きたい。

- 本剤は経口ペネム系抗菌薬であることから、耐性菌発現の観点から安易に広く臨床の場で用いられるべき薬剤ではなく、他剤で治療可能な患者には用いられるべきではないと考える。

「用法・用量に関連する使用上の注意」等が十分であるかを調査会において御検討頂きたい。

## 2. 医薬品機構の適合性調査報告書及び審査センターの評価結果

### (1) 医薬品機構調査結果

#### 資料適合性調査結果

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(注)があったほかは、薬事法施行規則第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)に適合すると考える。

(注) 治験実施計画書の不備、治験実施計画書からの逸脱、承認申請資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等の理由があった。

**(2) 審査センターの評価結果**

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

**3. GCP 評価会議の評価結果**

適合

## 調査会における審議概要

新医薬品第四調査会

### 1. 審議経過

調査会開催日：平成10年 9月21日 (1回目)

調査会開催日：平成11年 5月28日 (2回目)

調査会の結論：提出された資料よりみて、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。

日本抗生物質医薬品基準(案)の審議

調査会開催日：平成10年10月 6日 (1回目)

調査会開催日：平成11年 6月10日 (2回目)

調査会の結論：医薬品医療機器審査センターで所要の整備を行った上、承認する。特別部会に上程する。

### 2. 調査会報告書

ファロペナムナトリウムの臨床試験は1989年より成人及び小児領域の各種細菌感染症を対象に実施され、1993年に、錠剤が成人領域の、及びドライシロップ剤が小児領域の広域経口ペネム系抗生物質として製造承認申請がなされた。しかしながら、本剤の小児領域臨床試験(一般臨床試験①)における、下痢・軟便の発現頻度は成人に比べて高く、特に3歳未満での発現頻度が高い傾向が認められた。この点について、当時の調査会は小児に対する本剤の安全性について申請者に回答を求めた。その結果、1996年に小児用製剤の申請が取り下げられた。今回、一般臨床試験①に加えて、本剤を小児に安全に使用するために、便性状の変化を観察し、下痢に対処する方策を検討する目的で実施された一般臨床試験②の成績に基づき、再度小児用製剤の製造承認申請がなされた。

調査会では、本剤の臨床試験について審議した結果、一般臨床試験②においても本剤単独投与群における便性状の変化は3歳未満で100%、3歳以上で91.7%と高頻度であったことから、本剤に起因する副作用に関して、以下に記す点等について申請者の回答を求めた。

- 1) 一般臨床試験①及び②に関して、下痢・軟便発現例での便通回数、下痢・軟便の症状は一過性であったのか、及び本剤による下痢・軟便の発現機序について回答すること。
- 2) 一般臨床試験②では、本剤を小児に安全に使用するための方策として、耐性乳酸菌製剤が併用されたが、下痢の発現に対して有効であるとは認められていない。そこで、本剤による下痢・軟便の発現は高頻度であっても、それを上回る本剤の benefit を、データに基づいて示すこと。
- 3) 本剤により下痢・軟便の発現頻度が高いことは十分に医療現場に注意喚起する必要がある。申請者は仮に本剤が承認された場合、特に下痢・軟便の発現について、市販後調査において症例を収集し、必要があれば添付文書の改訂あるいは医療現場への情報提供を行うとしているが、具体的方策を詳細に示すこと。
- 4) 本剤による下痢及び併用される止瀉剤によって、本剤の吸収が影響を受けるのかを明らかにすること。

以上の点について、申請者から以下のような回答がなされた。

- 1) 下痢・軟便は、本剤投与開始後3日目までの比較的早い時期に発現し、便性状の悪化に伴い排便回数が増加し、投与中あるいは投与終了後に便性状が回復するのに伴い回数も減少した。便性状及び排便回数から本剤による下痢・軟便を評価すると、全例が軽度あるいは中等度で、一過性であると考えられた。また、本剤及びその代謝産物は直接腸管を刺激する等の薬理作用は示さないことから、本剤による下痢・軟便の発現機序は、例えばセフェム系抗生物質のような一般の抗菌薬と同様に、腸内の嫌気性菌を減少させ、腸内細菌叢の変動により生じるものと推察される。
- 2) 本剤の小児領域の臨床試験において、ペニシリン高度耐性肺炎球菌による扁桃炎では、臨床効果は3/3、細菌学的効果は1/2であり、肺炎では、臨床効果は1/1、細菌学的効果は1/1であった。また、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による感染症（咽喉頭炎、急性気管支炎、肺炎及び中耳炎）では、臨床効果は9/9、細菌学的効果は6/8であった。そこで、本剤による下痢・軟便の発現は高頻度であっても、小児に多くみられ、感染症状が強く、進行が早いグラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌等）が原因菌として考えられる感染症、特に今後一層増加してくるであろうペニシリン耐性肺炎球菌による急性呼吸器感染症や中耳炎に対して、本剤は十分な有効性を示しうると考える。
- 3) 本剤による下痢・軟便の発現頻度が高いことは十分に医療現場に注意喚起する必要があるため、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に、①本剤の3歳未満での下痢・軟便の副作用発現率は13.5%であること、②下痢・軟便の発現は本剤投与3日目までにみられることが多いので、投与開始の初期には特に注意し、観察すること、及び③投与量が高くなるにつれ、下痢・軟便の発現率が高くなる傾向が認められたので投与量に留意すること、と明記する。さらに、「使用上の注意解説書」を作成し臨床現場に配布するほか、情報伝達活動を行うMRには衛星放送による緊急な情報伝達が可能な社内体制が整っている。  
また、仮に本剤が承認された場合には、市販後調査実施計画案の重点調査事項として、下痢・軟便の発現について、発現日、重篤度、便性状、便回数、整腸剤等の投与の有無（薬剤名、投与期間、投与時期等）、便性状・回数等の転帰、本剤との因果関係、及び他に疑われる併用薬剤・併用療法の有無を調査する。
- 4) 本剤の全体の有効率92.5%(491/531)に対して、下痢・軟便発現例及び止瀉剤併用例での本剤の有効率は、それぞれ、93.1%(67/72)及び88.9%(16/18)であり、本剤の有効性に影響を及ぼすほどの吸収率の低下は認められなかった。

これらの回答を検討した結果、小児領域の抗菌薬により発現しやすい下痢・軟便について、便性状に加えて、排便回数の情報が明らかにされたことは、本剤による副作用を科学的評価する上で有益であり、また、この下痢・軟便の評価方法は他の類薬にも応用可能であるとされた。

本剤による下痢・軟便は、発現頻度は高いものの重篤なものではなく、本剤がペニシリン耐性肺炎球菌による感染症に十分な有効性を示しうること、並びに使用上の注意（案）、添付文書（案）及び市販後調査計画（案）において、十分な対応がとられていると調査会は判断した。

調査会は、提出された市販後調査計画（案）を了承し、提出された資料より見て、本剤を承認しても差し支えないとの結論に達した。

## 審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 初回調査会以降の審査の概要

#### 1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤の日本抗生物質医薬品基準（案）及び日本抗生物質医薬品基準（案）以外の規格について、調査会より「本剤の資料中に実測値が示されたロット A-4 及び A-5 については 5% の増し仕込みがされているが、その理由を説明すること。また、安定性試験用のロット B-1 ～ B-9 については、全ロットで増し仕込みされているように思われる。」と指摘され、審査センターにおいて、所定の整備を行うこととされた。そこで、申請資料中で用いた全ロットのうち、5% の増し仕込みを行ったものを行わなかったものを区別させたところ、A-1 ～ A-3 を除くほとんどのロットが増し仕込みであったことが明らかとなった。これは、日本薬局方製剤通則に対する申請者の理解が不足していたためであり、審査センターは、申請者に対して、日本薬局方製剤通則を踏まえて、原則として、本剤については増し仕込みは認められず、仮に本剤が承認される場合には、今後は増し仕込みをせずに製造するよう指導し、さらに、増し仕込みを行わずに製造したロットのデータを検索させた。それに伴って、申請者は、平成 11 年 6 月までに増し仕込みを行わなかったことが明らかな 6 ロットの液体クロマトグラフ法による力価のデータから、申請時の規格(1)「本品は、表示された力価の 93 ～ 107% を含む。」を「本品は、表示された力価の 95 ～ 105% を含む。」に変更した。さらに、審査センターは、調査会とも相談の上、申請者に対して、増し仕込みを行わないロットを用い、新たに円筒平板法により力価を確認するよう現在指導中である。

なお、調査会は、申請者からの「今後の実生産においては増し仕込み製造を行わない」との回答を了承した。

2) 本剤の販売名は、本剤が抗生物質医薬品であることから、「小児用製剤にあっては、販売名中に「小児用」という文字を記載すること」との医薬品製造指針を踏まえて「ファロムドライシロップ」から「ファロムドライシロップ小児用」に変更された。

### 2. 審査結果：

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第四調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。