

### 3) 第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相比較試験は、下部呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症を対象として実施された。

本薬の投与量は今回実施の用量検討試験及び前回実施の臨床試験成績より 1 日量 600mg (300mg 1 日 2 回) が用いられた。対照薬剤は IPM/CS を選定し、投与量はその常用量である 1 日量 1,000mg (500mg 1 日 2 回) が投与された。

#### (1) 下部呼吸器感染症

下部呼吸器感染症を対象に、炎症症状・所見の推移、起炎菌の消長、副作用・臨床検査値異常等をもとに有効性及び安全性を比較検討し、本薬 600mg/日投与と IPM/CS 1000mg/日、14 日間以内の投与における総合臨床効果に関する非劣性の検証を目的として、無作為化二重盲検比較試験が実施された。

214 例が本試験に組み入れられ (本薬群 103 例、IPM/CS 群 111 例)、副作用解析対象症例及び臨床検査値異常解析対象症例は 214 例全例が、有効性解析対象症例には選択・除外基準逸脱、用法・用量逸脱、併用薬違反、観察及び検査不備の 33 例を除外した 181 例 (本薬群 88 例、IPM/CS 群 93 例) が採用された。

総合臨床効果における有効率は本薬群 93.2% (82/88)、IPM/CS 群 91.4% (85/93)、有効率の群間差の両側 90%信頼区間は -5.8~9.4%であり、本薬の IPM/CS に対する非劣性が検証された ( $\Delta=10\%$ )。投与開始前の感染症重症度で両群間に偏りが認められたが、感染症重症度で調整した解析結果も同様であり、感染症重症度の偏りは有効率に対して影響を及ぼしていないものと考えられたとされている。また、体温、CRP、咳嗽においても患者背景に偏りが認められたため、偏りを調整した有効率を求めたが、調整前と比較して大きな差はなかった。

投与開始 3 日後における臨床効果 (早期効果) は本薬群は 84.1% (74/88)、IPM/CS 群 76.3% (71/93) であった。

疾患別臨床効果では、細菌性肺炎・肺化膿症及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率は、本薬群ではそれぞれ 91.1%(51/56)及び 96.9%(31/32)、IPM/CS 群ではそれぞれ 89.3%(50/56)及び 94.6% (35/37) であった (群間に有意差なし)。

細菌学的効果は原因菌の消失率及び原因菌の推移によって検討された。原因菌の消失率は本薬群 90.4% (47/52)、IPM/CS 群 97.8% (44/45) であった。原因菌の推移を検討し得た症例の有効率 (臨床効果) についても、本薬群で 93.5% (43/46)、IPM/CS 群では 92.5% (37/40) であった。副作用発現率は本薬群で 1.94% (2/103)、IPM/CS 群で 6.31% (7/111) であり、両群間に有意差は認められなかった。本薬群では発疹及び発熱が各 1 件認められたが、重篤なものではなく、これらの副作用は IPM/CS 群でも各 1 件にみられた。IPM/CS 群ではその他に消化管障害が 6 件認められている。

なお、重篤な有害事象は 6 例 (本薬群 4 例、IPM/CS 群 2 例) に認められた。本薬群に認められた事象は咯血、悪性腫瘍増悪、嚥下性肺炎及び心不全、胆嚢癌であり、いずれの症例も合併症による死亡とされている。IPM/CS 群に認められた事象はカリニ肺炎悪化による呼吸不全、間質性肺炎に伴う ARDS 及び自然気胸であった。

臨床検査値異常変動は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に基づき臨床的に有意と判定された場合には有害事象とし、そのうち治験薬に起因すると判定されたものについて集計されている。臨床検査値異常変動の発現率は本薬群 26.2% (27/103)、

IPM/CS 群 43.2% (48/111) であり、群間で有意差が見られた ( $p=0.010$ , Fisher の直接確率法)。異常変動を示した主な臨床検査値は AST、ALT などであった。

## (2) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症については、細菌尿・膿尿の推移及び副作用・臨床検査値異常等をもとに有効性及び安全性を比較検討し、本薬 600mg/日投与と IPM/CS 1000mg/日、5 日間以内の投与における総合臨床効果 (UTI 薬効評価基準第 3 版) に関する非劣性の検証を目的として、無作為化臨床盲検比較試験が実施された。なお、無作為化時には、カテーテル留置/非留置を層別因子としている。

188 例が本試験に組み入れられ、皮内反応陽性 1 例、登録されなかった 1 例を除く 186 例が無作為化された (本薬群 92 例、IPM/CS 群 90 例)。このうち未投与症例 3 例及び割付け通り投与されなかった本薬群の 1 例を除いた 182 例が副作用解析対象症例 (本薬群 92 例、IPM/CS 群 90 例)、177 例が臨床検査値異常解析対象症例 (本薬群 88 例、IPM/CS 群 89 例)、151 例が有効性解析対象症例 (本薬群 75 例、IPM/CS 群 76 例) であった。

複雑性尿路感染症に対する有効率 (UTI 総合臨床効果) は本薬群 94.7% (71/75)、IPM/CS 群 93.4% (71/76)、有効率の群間差の両側 90%信頼区間は  $-6.4\sim 8.9\%$  であり、本薬の IPM/CS に対する非劣性が検証された ( $\Delta=10\%$ )。患者背景のうち、年齢構成で両群間に偏りが認められたが、年齢で調整した有効率は調整前の有効率と比較して差はなく年齢の偏りは有効率に対して影響を及ぼしていないものと考えられたとされている。膿尿に対する効果は、本薬群 74.7% (56/75)、IPM/CS 群 63.2% (48/76) であり、細菌尿に対する効果は本薬群 89.3% (67/75)、IPM/CS 群 88.2% (67/76) であった。これら膿尿の正常化及び細菌尿の陰性化の結果を反映し、UTI 総合臨床効果における著効率は本薬群 50.7% (38/75)、IPM/CS 群 36.8% (28/76) であった。

カテーテル留置・非留置別の総合臨床効果については、カテーテル留置症例では本薬群 100% (7/7)、IPM/CS 群 75.0% (6/8)、非留置症例では本薬群 94.1% (64/68)、IPM/CS 群 95.6% (65/68) であった。

細菌学的効果は原因菌の消失率及び投与後の出現菌によって評価された。原因菌の消失率は本薬群 95.0% (115/121)、IPM/CS 群 94.4% (117/124)、投与後の出現菌は本薬群 14 株、IPM/CS 群 17 株が認められた。

治験担当医師判定による臨床効果は、本薬群 97.3% (73/75)、IPM/CS 群 89.5% (68/76) であった (群間で有意差なし)。

副作用発現率は本薬群で 2.2% (2/92)、IPM/CS 群で 4.4% (4/90) であり、両群間に有意差は認められなかった。本薬群の 1 例に悪心・嘔気・冷汗・血圧低下を伴う中等度のショック様症状が認められたが、特に処置を要することなく薬剤の投与中止により速やかに消失した。また、発疹などの皮膚症状が本薬群、IPM/CS 群でそれぞれ 1 件認められた。その他、IPM/CS 群で消化管障害が 4 件、頭痛が 1 件認められている。

臨床検査値異常変動は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に基づき臨床的に有意と判定された場合には有害事象とし、そのうち治験薬に起因するものを集計した。臨床検査値異常変動の発現率は本薬群 14.8% (13/88)、IPM/CS 群 15.7% (14/89) であり、発現した主な臨床検査値異常は AST 上昇、ALT 上昇であった。

### (3) 参考成績

参考成績として前回実施した細菌性肺炎、慢性気道感染症及び複雑性尿路感染症を対象とした第Ⅲ相比較試験の成績が提出された。

#### ① 細菌性肺炎

細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相比較試験が総症例 183 例において実施された。有効性解析対象症例数は 146 例（本薬群 77 例、IPM/CS 群 69 例）、安全性解析対象症例数は 172 例（本薬群 89 例、IPM/CS 群 83 例）であった。

有効率（総合臨床効果）は、本薬群 94.8% (73/77)、IPM/CS 群 92.8% (64/69) であった（有効率の群間差の両側 90%信頼区間は-5.9~10.0%）。細菌学的効果については原因菌の消失率により評価された。原因菌の消失率は本薬群 90.9% (20/22)、IPM/CS 群 93.9% (31/33) であった。

副作用発現率は本薬群 3.4% (3/89)、IPM/CS 群 3.6% (3/83) であり、発現した副作用は本薬群では、発疹、蕁麻疹、下痢、IPM/CS 群では発疹、血尿、発熱であった。

臨床検査値異常変動の発現率は、本薬群 29.6% (26/88)、IPM/CS 群 25.6% (20/78) であり、発現した主な臨床検査値異常は好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇などであった。

治験計画書遵守の観点から採用症例の見直しがなされ、その結果、本薬群及び IPM/CS 群より各々契約違反の 1 例を除外し、安全性については本薬群 88 例、IPM/CS 群 82 例、有効性については本薬群 76 例、IPM/CS 群 68 例を対象とした解析がなされたが結果は上記と同様であった。

#### ② 慢性気道感染症

慢性気道感染症を対象とした第Ⅲ相比較試験が総症例 203 例において実施された。有効性解析対象症例数 185 例（本薬群 93 例、IPM/CS 群 92 例）、安全性解析対象症例数は 193 例（本薬群 95 例、IPM/CS 群 98 例）であった。

総合臨床効果における有効率は、本薬群 90.3% (84/93)、IPM/CS 群 83.7% (77/92) であった（有効率の群間差の両側 90%信頼区間-1.5~14.7%）。

細菌学的効果においては、原因菌の消失率は、本薬群 70.7% (41/58)、IPM/CS 群 65.4% (34/52) であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用発現率は本薬群 2.1% (2/95)、IPM/CS 群 4.1% (4/98) であり、両群間に有意差は認められなかった。本薬群で発現した副作用は発疹、下痢の各 1 件であった。

臨床検査値異常変動の発現率は本薬群 20.9% (19/91)、IPM/CS 群 21.1% (19/90) であり、発現した主な臨床検査値異常は、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇などであった。

治験実施計画書遵守の観点から、契約違反に該当した本薬群 3 例及び IPM/CS 群 2 例を除外し、安全性については本薬群 92 例、IPM/CS 群 96 例を、有効性については、本薬群 90 例、IPM/CS 群 90 例を対象とした解析がなされたが、有効率、原因菌消失率、副作用発現率及び臨床検査値異常発現率とも、見直し前と同様の結果と判断された。なお、有効性及び安全性の解析対象から除外した本薬群の 1 例には好酸球増多が認められている。

#### ③ 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症を対象とした第Ⅲ相比較試験が総症例 220 例において実施された。有効性解析対象症例数 200 例（本薬群 98 例、IPM/CS 群 102 例）、安全性解析対象症例数は 219 例（本薬群 107 例、IPM/CS 群 112 例）であった。

UTI 総合臨床効果に基づく総合臨床効果は、本薬群 82.7% (81/98)、IPM/CS 群 77.5% (79/102) であった（有効率の群間差の両側 90%信頼区間 -4.1~14.5%）。患者背景において、年齢について本薬群に高齢者が多く、偏りが認められたため、総合臨床効果について Breslow-Day 検定を行ったところ有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた。各年齢層別に検討したところ、総合臨床効果の比較には影響は認められなかったと考察されている。

細菌学的効果について、本薬群及び IPM/CS 群の原因菌の消失率は、それぞれ 90.2% (147/163) 及び 86.3% (139/161) であり、また、緑膿菌の消失率は本薬群 84.6% (22/26)、IPM/CS 群 69.6% (16/23) であった。

治験担当医師判定による臨床効果については、有効率は本薬群 81.6% (80/98)、IPM/CS 群 81.4% (83/102) であった。

安全性については、副作用発現率は本薬群で 1.87% (2/107) に、IPM/CS 群で 1.79% (2/112) であり、両群間に有意差は認められなかった。発現した副作用は発疹とそう痒感であった。

臨床検査値異常変動の発現率は本薬群 9.5% (10/105)、IPM/CS 群 7.3% (8/109) であり、発現した主な臨床検査値異常は、ALT 上昇であった。

治験実施計画書遵守の観点から、契約違反の症例が IPM/CS 群より 1 例、併用禁止薬（ラシックス）使用の症例が 1 例除外されたが、有効性、原因菌消失率、副作用発現率及び臨床検査値異常発現率とも、見直し前と同様の結果と判断された。

#### 4) 一般臨床試験

##### (1) 一般臨床試験

初回申請時の資料において GCP 不適合、再申請のために臨床試験を実施することになったことから、平成 7 年 11 月 6 日付の「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）」に従い、内科領域、泌尿器科領域、外科領域、整形外科領域、産婦人科領域、耳鼻咽喉科領域、口腔外科領域、眼科領域、皮膚科領域、形成外科領域の感染症に対する本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした一般臨床試験（非盲検非対照試験）が実施された。

用法・用量は症状に応じ、1 回 150mg~600mg を 1 日 2 回、30 分または 60 分かけて点滴静脈内投与することとされ、投与期間については領域により 5~14 日間が設定された。

本試験には計 256 症例が登録され、GCP 違反症例を除外した 252 例が副作用解析対象症例（臨床検査値異常の解析対象は 251 例）、さらにプロトコール逸脱症例を除外した 214 例が有効性解析対象症例とされた。

投与量としては、76.2% (163/214) の症例において 1 日 600mg が採用された。全体の有効率（臨床効果、泌尿器科領域感染症については UTI 総合臨床効果）は 85.5% (183/214) であった。原因菌別有効率は、単独菌感染例ではグラム陽性菌感染例 82.5% (33/40)、グラム陰性菌感染例 86.0% (37/43)、嫌気性菌感染例 81.8% (9/11) であり、原因菌の推移を検討し得た 170 例全体における有効率は 85.9% (146/170) であった。複数菌感染例における有効率は 88.2% (67/76) であり、単独菌感染例と同様の成績であった。原因菌の消失率はグラム陽性菌 85.1% (103/121)、グラム陰性菌 77.7% (80/103)、嫌気性菌 96.1% (73/76) であり、全体では 85.3% であった。投

与後出現菌は 53 株認められ、主なものは *E. faecium* であった。

副作用の発現は 4.4% (11/252) に認められた。主な副作用は発疹 (4 件) であった。重度とされたものは間質性肺炎 2 件、中等度とされたものは、そう痒感、偽膜性大腸炎、軟便、各 1 件、発疹 2 件の 5 件であった。間質性肺炎は投与開始 3 日後と 14 日間の投与終了 9 日後に発現しており、いずれの症例も副腎皮質ステロイドの投与により改善している。

臨床検査値異常は、12.35% (31/251) に認められた。発現している主な臨床検査値異常は、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇などであった。

## (2) 参考成績

参考として初回申請時に提出された一般臨床試験結果についても提出された。

対象は、内科領域、泌尿器科領域、外科領域、整形外科領域、産婦人科領域、皮膚科領域、耳鼻咽喉科領域、眼科領域、口腔外科領域、重症感染症 (内科領域) とされ、1482 例が登録され、副作用解析対象 1434 例、臨床検査値異常解析対象症例 1388 例、有効性解析対象症例 1257 例であった。

用法・用量は症状に応じ、1 回 150mg~300mg (症状に応じて 1 日 1200mg まで増量可) を 1 日 2 回、30 分または 60 分かけて点滴静脈内投与することとされ、投与期間については領域により 3~14 日間が設定された。

投与量としては、75.3% (1045/1388) の症例において 1 日 600mg が採用された。全体の有効率 (臨床効果、泌尿器科領域感染症については UTI 総合臨床効果) は 87.0% (1093/1257) であった。原因菌別有効率は、単独菌感染例ではグラム陽性菌感染例 88.0% (183/208)、グラム陰性菌感染例 87.1% (242/278)、嫌気性菌感染例 93.8% (30/32) であり、複数菌感染例における有効率は 85.0% (221/260) であり、単独菌感染例と同様の成績であった。原因菌の消失率はグラム陽性菌 86.5% (397/459)、グラム陰性菌 87.0% (470/540)、嫌気性菌 97.4% (147/151) であり、全体では 88.2% (1014/1150) であった。投与後出現菌は 127 株認められ、主なものは *S. maltophilia* であった。

副作用の発現は 2.2% (31/1434) に認められた。主な副作用は発疹 (12 件)、下痢などの消化管障害 (17 件) であった。重度とされた副作用は間質性肺炎 1 例と発疹 1 例の計 2 例であった。間質性肺炎は副腎皮質ステロイド剤の投与により改善している。発疹の 1 例については詳細が提示されていないため、現在照会中である。

臨床検査値異常は、10.73% (149/1388) に認められた。発現している主な臨床検査値異常は、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇などであった。

## (3) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として以下の試験が実施された。合計 65 例について、本薬に起因すると考えられる副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかったとされている (各試験結果についてはへ項参照)。

- ① 組織・体液移行性の検討
- ② 高齢者における体内動態

### ③ 血液透析患者における体内動態

#### (4) 参考成績

参考成績として前回実施した臨床薬理試験の成績が提出された。合計 25 例について、本薬に起因すると考えられる副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかったとされている（各試験結果についてはへ項参照）。

- ① 腎機能障害患者の検討
- ② 涙液移行性の検討
- ③ プロベネシドの併用
- ④ IPM/CS とのクロスオーバー試験

#### <審査センターにおける審査の概略>

上記のデータを以って、審査センターは以下のように考えた。

##### 1) 有効性に関する評価

###### (1) 評価対象とされる臨床のデータパッケージについて

審査センターは臨床データパッケージの構成について、申請者に以下の対応を求めた。

- ① 前回の臨床試験と今回の臨床試験の取り扱いについて、GCP 違反とされた症例は、原則として「有効性の評価はできない」ことに十分に留意し、前回の GCP 違反症例の扱いは「原則として参考資料」とし、有効性評価対象には加えないこと
- ② 臨床の項の「資料概要」のまとめ直し及び「効能・効果」の全面的な見直しを行うこと
- ③ GCP 違反の症例であっても、安全性の評価には本薬が投与されたすべての症例を対象とすることから、GCP 違反症例での重篤な副作用及び死亡例についても、今回の安全性の評価に加えること

申請者は上記を踏まえた対応を行った。

###### (2) 申請適応菌種について

MIC<sub>90</sub> が 1 µg/mL を超えるもの及び 30 株の菌株が集積されなかった申請適応菌種については、その菌種に特徴的な抗菌作用を示し、適応菌種としての効能を取得している他の抗菌薬（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系に限定しないこと）との MIC<sub>90</sub> の比較を行い、考察を加え、申請適応菌種としての妥当性について説明することを申請者に求めた（ホ項参照）。

その結果、申請者は、適応菌種としては申請時のものからモルガネラ属、プロビデンシア属及びシュードモナス属を除き、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）、モラキセラ属、大腸菌属、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、ヘモフィルス属、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、フソバクテリウム属とされ、腸球菌属のうち、MIC<sub>90</sub> が >100mg/mL であるエンテロコッカス・フェシウムについては除外する旨回答した。

###### (3) 準拠するガイドラインについて

本申請に関し、今回新たに実施された臨床試験（平成7～9年）の症例数のみでは、平成10年に通知された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（新ガイドライン）の必要最低症例数を一部充足しない疾患群が存在する。新ガイドラインでは、広域抗菌薬として新薬承認申請する際に、ガイドラインで指定されているすべての疾患群に対して同時に必要症例数を充足することを要求していることから、本申請に新ガイドラインを適応することはできない。そこで、申請者は前回にGCP不適合とされた臨床試験成績も参考資料として提出されたが、この参考資料を有効性の評価対象とすることは、資料の信頼性の観点から不適切であると審査センターは判断した。今回の臨床試験成績を新ガイドラインに基づき評価する場合には、新たに100例規模の追加臨床試験の実施が必要であるが、申請者が新たな追加臨床試験を実施しない方向での審査を希望したこと、また、本申請にあたって実施された臨床試験は新ガイドラインが通知される以前に終了していたことから、1987年に案として提示された「抗菌薬の適応のガイドライン（改正）」（案）（旧ガイドライン）の必要最低症例数に基づき、申請の適応症を再度設定することを審査センターは提案し、申請者は了解した。

#### (4) 臨床分離株の集積が少数に留まった菌種・菌属の取り扱いについて

審査センターは臨床分離株の集積が少数にとどまった菌種・菌属（細菌学的効果）のモラキセラ属（6/6）、プロテウス属（7/8）、ヘモフィルス属（18/23）、アシネトバクター属（3/3）、ペプトストレプトコッカス属（14/14）、バクテロイデス属（21/21）、プレボテラ属（23/24）、フソバクテリウム属（8/9）を申請適応とした妥当性を申請者に尋ねた。

申請者は、①抗生物質感受性状況調査報告1996（下）（厚生省医薬安全局安全対策課監修、薬業時報社、1998）による全国での菌の分離頻度はモラキセラ属、プロテウス属、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、フソバクテリウム属で、それぞれ0.9、1.2、0.9、0.1、0.3、0.1未満、0.1%未満と低いこと、②少数例ではあるが細菌学的効果が認められていること、③临床上の必要性の三点を挙げ、これらを申請適応菌種としたと回答した。

審査センターは、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、フソバクテリウム属については申請された適応症で分離された菌種の割合が低いものの、上記の回答を踏まえ、また、他のカルバパネム系抗生物質、感受性試験で対照薬とされたセフトジジムの適応菌種・菌属も考慮した上で、本薬の効能・効果の適応菌種として含めて差し支えないと考えている。

一方、ヘモフィルス属は23株と集積された臨床分離株が少ないが、細菌学的効果は見られること（78.3%、18/23例）、また、モラキセラ属及びプロテウス属においては臨床での分離頻度が低いことから、モラキセラ属、プロテウス属、ヘモフィルス属は、本薬の効能・効果の適応菌種として含めて差し支えないと審査センターは考えている。

審査センターは、修正された本薬の適応症について、旧ガイドラインの必要最低症例数を満たしていることを各々の臨床効果と併せ確認した。その結果、今回の試験での有効率（%）は、慢性気管支炎 25/27（92.6%）（最低必要治験症例数 20 例）、慢性呼吸器疾患の二次感染 26/28（92.9%）（20 例）、肺炎、肺化膿症 58/63（92.1%）（30 例）、腎盂腎炎 38/44（86.4%）（40 例）、複雑性膀胱炎 75/81（92.6%）（30 例）、腹膜炎 15/17（88.2%）（10 例）及び子宮旁結合組織炎 10/10（100%）（10 例）であり、旧ガイドラインを満たすことが確認された。