

(5) 敗血症の取り扱いについて

今回の臨床試験において、敗血症の臨床効果は有効率 2/2 であり、原因菌推移検討数については 1 例に過ぎなかった（旧ガイドラインでは、敗血症は 5 例が必要とされている）。

申請者は、新ガイドラインでの敗血症の定義は「重篤な全身の感染症状を伴い、血中より菌が証明される感染症とする」であるが、米国では sepsis の定義について合意会議（American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1991）がもたれ、現在は血中から菌が証明されなくても原発巣から菌が証明され、SIRS の状態であれば、sepsis とするとの定義が用いられていることから、血中分離菌が認められなくても、起炎菌に対する細菌学的効果と sepsis に対する臨床効果が証明されればガイドライン上の敗血症に対する有効性は十分に類推できると考える、と主張した。なお、今回の試験では、外科領域感染症に sepsis の症例が含まれており、臨床での有効性は 10/11（90.9%）、細菌学的効果は 8/11（72.7%）であった。

敗血症の定義等の現状については、米国では「感染症が原因となった SIRS」を sepsis の定義とし、血中分離菌の有無は問われないこととなっている（*Chest* 101:1664, 1992）。一方、日本での敗血症の定義に近い用語は septicemia であるが、米国ではこの用語（概念）は現在では使うべきではないとされている。一方、わが国では、現在までの抗菌薬の承認審査においては、敗血症（血中菌検出例）と敗血症の疑い（菌不明）は明らかに分けて評価してきている。

審査センターは、国内における敗血症の概念が学会等で明確化されるまでの間は、敗血症の取り扱いは従来どおりとすることが適切であると考え、申請者に敗血症の取り扱いについて、再度検討を求めた。

申請者は、本薬の特性、開発経緯並びに試験に要する期間等を勘案し、今回の申請においては敗血症を適応疾患とせず、臨床試験を改めて実施すると回答している。

(6) 本薬の早期治療効果について

一部の試験において投与開始後 3 日目の評価で対照薬よりも有効率が高いことをもって本薬の早期治療効果を主張しているが、下部呼吸器感染症における試験では差がみられないなど必ずしも一貫した成績がみられていないことから、かかる主張を行う妥当性について説明するよう求めている。

2) 安全性に関する評価

安全性に関して、特段の問題点は認められていないが、提出された申請資料では、有害事象についての集計解析がなされていないなど、安全性に関する解析について別途集計を行うことが望ましいと判断されたことから、現在、再解析を求めている。

また、本薬の治験中に 19 例の死亡がみられた（前回申請時資料含む）ことから、死亡理由、死亡に至る重篤な有害事象の有無・関連等について考察を求めた。これに対し申請者より、19 例の経過について報告された。多くの症例は基礎疾患が重篤であり、治験への登録に問題があったと考えられる。申請者は、多くの症例について、基礎疾患の悪化による死亡であることから本薬との因果関係はないとしているが、審査センターは、本薬と死亡との明確な因果関係が示されている症例はないものの、基礎疾患が重篤であるため、これらの症例から本薬の安全性について評価

することは困難であると判断する。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第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、一部に薬事法施行規則第18条4の3（申請資料の信頼性の基準）に違反する事実が発見されたが、適切な対応がなされていることから、審査センターとしては、提出された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する。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、GCP 適合とされたことから、審査センターとしては提出された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する。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請されたすべての適応症・適応菌種について有用性を評価するのは困難であるものの、第Ⅲ相臨床比較試験により主要な感染症領域である呼吸器感染症と尿路感染症において有用性が認められると判断されることから、効能・効果を以下の通り変更した上で、本品目を承認して差し支えないと考えている。

[効能・効果（案）]

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のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症

- ・慢性呼吸器疾患の二次感染
- ・肺炎、肺化膿症
- ・腎盂腎炎
- ・複雑性膀胱炎
- ・腹膜炎
- ・子宮旁結合織炎

審査報告（2）

平成 13 年 8 月 16 日

1. 申請品目

[販売名]	原薬：ピアペネム「カネカ」 製剤：オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反应用セット
[一般名]	ピアペネム
[申請者]	原薬：鐘淵化学工業株式会社 製剤：日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社（バッグのみ）
[申請年月日]	平成 11 年 8 月 5 日（製造承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

1) 効能・効果について

審査センターが旧ガイドラインにしたがって判断した効能・効果（案）について、専門委員よりおおむね支持されたものの、「中等症以上の下記感染症」とする根拠を説明するよう求められた。これについて申請者より、臨床試験成績を再度見直した結果、必ずしも中等症以上の感染症に限定する必要はないと考えられることから、「中等症以上の」の記載を削除する、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

また、専門委員より、症例数が少なかった菌種に対する有効性について市販後に確認するよう求められ、審査センターは申請者を指導した。

2) 用法・用量について

審査センターは、用法・用量の記載のうち、「重症・難治性感染症には 1.2g まで増量できる」とする妥当性について説明を求めた。これに対し申請者より、1 日 1.2g 投与群の成績を再検討したところ、必ずしも感染症の重症度だけではなく、感染部位や基礎疾患・合併症等も勘案の上 1.2g の投与量が選択されていたことから、「重症・難治性感染症には 1.2g まで増量できる」との記載を削除するが、臨床試験における投与経験（1 日 1.2g まで）をふまえ、「ただし、投与量の上限は 1 日 1.2g（力価）までとする。」との記載を追加する、と回答された。審査センターはこれを妥当であると判断し、この判断は専門委員より支持された。

3) 本剤の早期治療効果について

審査センターは、本剤の早期治療効果を主張することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験（下部呼吸器感染症）の試験結果に基づき、①両群の早期効果に差がみられない疾患があることについては、難治化する可能性が低いと考えられる疾患であり対照薬でも早期から十分な効果を示したものと考え、②一方、難治性感染症となる可能性のある疾患では統計学的に有意差はみられないものの本剤群での早期効果が高かったこと、③以上よ

り、早期効果の評価を治験計画段階で予め定めた第Ⅲ相比較試験（下部呼吸器感染症）において、検証には至らなかったものの早期効果はある程度推定できたものと考えられるとし、さらに、比較試験あるいは他の一般臨床試験と整合せず早期の効果が低かった皮膚科領域一般臨床試験結果については、「発赤」「腫脹」といった評価項目の観察の難しさに起因するものであり、本剤の早期効果を否定するものではないと考える、との回答を行った。

なお、申請者は、難治化要因が高い疾患においてはそれなりの計画を組めば早期効果の有意差を検出することが可能と考えるものの、第Ⅲ相比較試験（下部呼吸器感染症）は難治化要因の高い疾患に対象疾患を絞り込んだ計画ではなく、また早期効果における差を検出するに足る症例数の計画としなかったことから、両群間の早期効果の有意差を検出するに至らなかったとしている。

審査センターは、第Ⅲ相比較試験（下部呼吸器感染症）に関する考察にあたって、各疾患毎の症例数が少ないため議論に限界があるとは考えるものの、早期効果はある程度推定できたものと考えられるとの申請者の回答について、おおむね妥当なものであると判断した。しかしながら申請者も認めるとおり、検証的な結論として本剤の早期効果が示されたものではない。

4) 本薬の安全性について

専門委員より、血清アミラーゼの上昇が6例みられることについて、各症例を精査し問題がないか確認するよう求められた。これに対し申請者より、各症例の詳細を検討した結果、いずれの症例においても処置を要さず、軽度の一時的な上昇であったこと、また、添付文書においてはその他の副作用（頻度5%以上）として記載している、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、安全性評価について、有害事象についての集計がなされていなかったことから、審査センターはその集計を求めた。これに対し申請者より、前回申請時に提出された試験結果を含めたすべての臨床試験の安全性解析対象症例に関する集計結果が提出され、有害事象（症状）の発現率は3.92%（91/2323例）、有害事象（臨床検査値）の発現率は37.93%（858/2262例）であった。

5) 本薬の中枢神経毒性について

審査センターは、毒性試験においてイヌに対する1,000mg/kg投与群で流涎及び振戦が観察されていることと、一般薬理試験においてマウスに対する300 μ g脳室内投与により痙攣症状が発現していることを踏まえ、本薬の中枢神経系に対する作用について再度考察するよう求めた。これに対し申請者より、本薬が高濃度で脳内に到達した場合には痙攣作用を発現するものと考えられるものの、その強度は類薬であるイミペネムやパニペネムより弱く、メロペネムと同程度と推察される、と回答された。また、ラットにおける薬物動態試験結果から本薬300mg/body投与時のヒト脳内濃度を推定すると約0.2~1.5 μ g/g脳となり、ラット脳室内投与で痙攣誘発活性がみられた濃度と比較して1/750~1/100であることから、本薬の臨床使用時に痙攣関連症状が誘発される可能性は極めて少ないと考えられること、添付文書において重大な副作用として「痙攣、意識障害」に関する記載を行い注意喚起を行っている、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、効能・効果及び用法・用量を下記のように変更し

た上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤共に、劇薬に該当しないと判断する。

[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のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・慢性呼吸器疾患の二次感染
- ・肺炎、肺化膿症
- ・腎盂腎炎
- ・複雑性膀胱炎
- ・腹膜炎
- ・子宮旁結合織炎

[用法・用量] 通常、成人にはピアペナムとして1日0.6g（力価）を2回に分割し、30～60分かけて点滴静脈内注射する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。ただし、投与量の上限は1日1.2g（力価）までとする。

4. 審査報告（1）の修正

- ・ p.13、26行目、「健康高齢者（65歳以上）における薬物動態試験では、非高齢者と比較してAUCの増加は平均で約68%であった。」を「健康高齢者における薬物動態試験では、非高齢者と比較してAUCの増加は65～74歳では平均で約30%、75～84歳では平均で約68%であった。」と修正する。
- ・ p.17、20行目、「治験担当医師による判定と、尿所見、細菌学的効果、臨床症状などの推移を加えたUTI薬効評価基準第3版（日本化学療法学会）に従って総合臨床評価として判定された。」を「膿尿及び細菌尿の推移に基づくUTI薬効評価基準第3版（日本化学療法学会）に従ってUTI総合臨床評価として判定された。」と修正する。
- ・ p.22、31行目、「GCP違反症例を除外した」を「未投与症例及びGCP違反症例を除外した」と修正する。

平成 13 年 9 月 7 日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名] 原薬：ピアペネム「カネカ」
製剤：オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反应用セット

[一般名] ピアペネム

[申請者] 原薬：鐘淵化学工業株式会社
製剤：日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社（バッグのみ）

[申請年月日] 平成 11 年 8 月 5 日（製造承認申請）

[審査結果]

医薬品第二部会での指示を踏まえ、「効能又は効果」の記載が以下のように修正された。

<効能・効果>（変更前）

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のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 慢性呼吸器疾患の二次感染
- ・ 肺炎、肺化膿症
- ・ 腎盂腎炎
- ・ 複雑性膀胱炎
- ・ 腹膜炎
- ・ 子宮旁結合織炎

<効能・効果>（変更後）

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌（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、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のうち本剤感性菌による下記感染症

（以下同じ）