

衛研発第 4014 号
平成 15 年 12 月 26 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 オメガシン点滴用 0.3g
同バッグ

一般名 ビアペネム

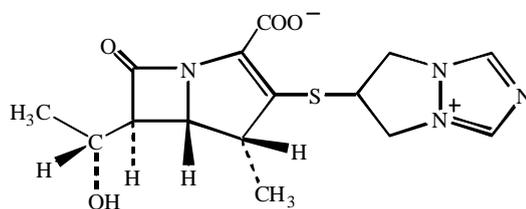
申請者名 日本ワイスレダリー株式会社（現：ワイス株式会社）
日本ワイスレダリー株式会社（現：ワイス株式会社）、菱山製薬株式会社
（現：ニプロファーマ株式会社）

申請年月日 平成 15 年 3 月 12 日

薬効分類名 カルバペネム系抗生物質（613）

申請区分 1 - （ 4 ）新効能医薬品

化学構造



分子式：C₁₅H₁₈N₄O₄S

分子量：350.40

化学名

（英名）(-)-6-[(4*R*,5*S*,6*S*)-2-carboxy-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-3-yl]thio-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[1,2-*a*][1,2,4]triazol-4-ium hydroxide inner salt

（日本名）(-)-6-[(4*R*,5*S*,6*S*)-2-カルボキシ-6-[(*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-3-イル]チオ-6,7-ジヒドロ-5*H*-ピラゾロ[1,2-*a*][1,2,4]トリアゾール-4-イウム ヒドロキシド 分子内塩

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 15 年 12 月 26 日作成

| | |
|-------|--|
| 販 売 名 | オメガシン点滴用 0.3g 同バッグ |
| 一 般 名 | ピアペネム |
| 申 請 者 | 日本ワイスレダリー株式会社（現：ワイス株式会社） 日本ワイスレダリー株式会社（現：ワイス株式会社）、菱山製薬株式会 社（現：ニプロファーマ株式会社） |
| 申請年月日 | 平成 15 年 3 月 12 日 |

審査結果

敗血症の効能・効果について、提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は申請時の効能・効果、用法・用量は変更することなく、承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが妥当と判断した。

審査報告(1)

平成 15 年 12 月 16 日

1. 申請品目

- [販売名] オメガシン点滴用 0.3g
同バッグ
- [一般名] ビアペネム
- [申請者] 日本ワイスレダリー株式会社(現:ワイス株式会社)
日本ワイスレダリー株式会社(現:ワイス株式会社)、菱山製薬株式会社(現:ニプロファーマ株式会社)
- [申請年月日] 平成 15 年 3 月 12 日
- [剤型・含量] 1 バイアルもしくは 1 バッグ中にビアペネム 300mg(力価)を含有する点滴用製剤
- [申請時効能・効果] 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
- 敗血症
 - 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
- * 下線部今回申請時追加
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはビアペネムとして 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。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

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

本剤の主成分であるピアペネムは日本ワイスレダリー株式会社（現 ワイス株式会社）で研究開発された注射用カルバペネム系抗菌薬であり、カルバペネム骨格の 4 位にメチル基を、3 位にピラゾロトリアゾリウムチオ基を導入した化学構造を有する。本剤は、平成 11 年 8 月 5 日に承認申請され、平成 13 年 10 月 2 日に承認されている。今回、申請された敗血症の効能・効果については、本剤の初回申請時にも申請されたが、検討症例数が少なく、提出された資料から本剤の敗血症に対する有効性を検証できないと審査センターは判断し、効能・効果より削除した。しかしながら、本剤はカルバペネム系抗菌薬であり、重症・中等症感染症をターゲットにすべきであることから、申請者は再度、敗血症を対象とした臨床試験を実施した。その結果、申請者は、本剤が敗血症に対し有効性を有すると判断し、敗血症の効能追加のための承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、平成 15 年 12 月 16 日現在、本剤は海外において承認されている国はないが、開発が予定されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

今回の申請に際し、新たに一般臨床試験 1 試験が実施された。

一般臨床試験（敗血症）（添付資料ト 1）

本剤の敗血症に対する有効性・安全性を検討することを目的に、多施設共同一般臨床試験（オープン試験）が 年 月～ 年 月までの間に実施された。

本試験において、敗血症の定義は下記の通りとされた。

- a. 血中から菌が検出され、臨床的に敗血症と診断された症例
- b. 臨床的に敗血症が疑われ、投与開始日又は前日に下記、 の基準を満たす症例。但し、腹膜炎由来の敗血症の症例については同所見の有無にかかわらず、また、尿路感染症由来の敗血症の症例については 所見の有無にかかわらず、SIRS 基準を参考に敗血症が疑われれば対象とする。

38 を超える体温上昇が認められる (体温 > 38)

12,000/mm³ を超える白血球数増加が認められる (白血球数 > 12,000/mm³)

本剤の用法・用量は、1 回 300mg (力価) 又は 600mg (力価) を 1 日 2 回 (朝・夕) 30 ~ 60 分かけて点滴静脈内投与とされた。投与期間は 14 日間以内とされ、投与期間中の 1 回投与量 (300mg (力価) 又は 600mg (力価)) の変更は可とされた。なお、1 日あたりの最高投与量は 1200mg までとされた。

本試験には、25 例が登録され、安全性解析対象症例は 25 例、有効性解析対象症例は免疫異常を基礎疾患に有す 1 例を除いた 24 例とされた。本剤が投与された 25 例における投与期間 (延べ日数) は 5 ~ 15 日間であり、1 日投与量は、25 例中 23 例が 600mg、1 例が 1200mg、その他 1 例に関しては、600mg を投与開始 4 日後より 1200mg に変更されていた。

有効性について、原因菌推移検討症例 6 例 (いずれも単独菌感染例) の臨床効果は、有効 5 例 (*E.coli* 3 例、*K.pneumoniae* 1 例、*B.vulgatus* 1 例)、無効 1 例 (*K.pneumoniae*) であり、有効率は 83.3% (5/6) であった。

また、有効性解析対象症例における臨床効果の有効率は、91.7% (22/24 例) であり、2 例が無効とされた。無効とされた 2 例はいずれも複雑性尿路感染症を原発感染巣とする症例であった。1 例は、本剤投与前に血液及び尿より *K.pneumoniae* が検出され、尿については投与 3 日後に、血液については投与 6 日後に菌が陰性化したものの、CRP、体温、白血球数が正常化しなかったために無効とされている。本剤投与中止後、シプロフロキサシン点滴静注、レボフロキサシン経口投与の併用により改善している。もう 1 例は、投与開始前の細菌学的検査において、尿から MRSA 10⁵、血液培養陰性の症例であり、本剤投与 6 日後に尿中の MRSA は陰性化したものの CRP、体温が正常化しないことから、投与 7 日後に本剤は無効と判定し、その後、塩酸バンコマイシンの投与により改善している。

また、投与前抗菌薬無効症例に対する有効率は 92.9% (13/14 例) であった。

細菌学的効果については、原因菌推移検討症例 6 例全例で原因菌が消失した。

安全性について有害事象は 19 例 (76.0%) 85 件に認められた。このうち副作用とされたものは 7 例 (28.0%) 11 件であった。主な副作用は、下痢 (3 例 3 件) であり、重度とされた副作用は下痢 1 件であった。

臨床検査値異常は 14 例 (56.0%) 31 件に認められた。このうち、副作用とされたものは 8 例 (32.0%) 24 件であり、主なものは AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇及び好酸球増多であった。重度とされた副作用はなかった。

死亡例は 2 例認められ、これら 2 例の死亡に対する治験担当医師の関連性判定は、いず

れも「関係なし」とされた。死亡に至った 2 例は、基礎疾患である大腸癌または胃癌による腫瘍死とされている。

重篤な有害事象は、1 例で下痢、誤嚥性肺炎、大腸癌悪化の各 1 件、もう 1 例で胃癌による死亡の 1 件、計 4 件認められ、4 件とも 2 例の死亡例で認められた。このうち本剤との関連性が否定出来ない事象は下痢の 1 件とされた。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）における審査の概要

審査センターは、収集された各症例の詳細について検討したところ、SIRS の基準は満たしているものの、敗血症の薬効評価には適切ではない症例も見受けられたことから、敗血症の効能・効果を取得するための治験において、SIRS を対象疾患とした根拠を申請者に尋ねた。

申請者は、これに対し、以下のように回答した。

今回実施した臨床試験において、SIRS の基準や臨床所見から sepsis と診断された症例も収集しているが、主要評価は血液培養において菌陽性となった症例を対象に実施している。なお、各担当医による sepsis の診断の妥当性については、治験調整委員による症例検討を行い、確認している。

審査センターは、上記の回答を踏まえ、日本においては、sepsis が敗血症と同義語として用いられる場合や、American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference の定義（Crit. Care Med. 20: 864-874, 1992）に則り、感染による SIRS として取り扱われる場合が混在していること、申請された効能・効果は既存の類薬などにおいて承認されている敗血症であることから、申請者が主要評価の対象としている血液培養において菌陽性となった症例のみを有効性評価解析対象として審査を行った。

投与前に血液培養により菌陽性であった症例は 6 例あり、うち 5 例については細菌学的効果、臨床効果とも有効とされた。残る 1 例については、本剤投与により菌は消失したものの CRP、白血球数などの改善が認められなかったために臨床効果を無効とされたものである。本症例は投与終了時（投与開始 6 日後）において、CRP：12.1、白血球数：9470、体温（最高：37.2、最低：34.5）であったが、ピーク時には CRP：33.6、白血球数：30230、体温（最高 38.9、最低：35.0）であり、本剤の投与により軽快は認められたと審査センターは考える。

申請者は、本剤の投与前抗菌薬無効症例に対する有効率は 92.9%（13/14 例）であったとしているが、これら 14 例の中には、投与期間が 1 日のみであるなど適切な前治療がなされずに本剤が使用されている症例も含まれていることから、これらの症例を以って、前治療

無効例とすることの妥当性について、審査センターは申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は、前治療無効例という言葉を前治療により改善していないと判断された症例という意味で使用しており、誤解を招きやすい表現であったため前治療のある症例と改める旨回答した。

審査センターは個別の症例の経過を検討した結果、適切な前治療がなされていたとは言えない症例も含まれることから、前治療の有無に関してはなんら言及できないと判断する。

以上より、主要評価対象である敗血症の症例 6 例において、臨床効果では無効の症例があったものの改善傾向にあること、細菌学的効果は 100%であることから、本剤は敗血症に対し、有効性を有すると考える。

3．医薬品機構による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、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査値の欠測）があったが、本剤の有効性評価について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審査センターは判断した。

2) GCP 実地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 GCP 実地調査が行われた結果、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査値の欠測）及びモニタリング実施体制等について指摘されているものの、大きな問題は認められていないことから、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は支障ないものと審査センターは判断した。

4．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤に対し、申請された敗血症の効能・効果を追加承認して差し支えないと判断した。