

平成17年6月9日

医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

[販売名] フィニバックス点滴用0.25g、同皮内反応検査薬

[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15年9月30日

[審議結果]

平成17年4月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目は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、本品目について、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当しないこととされた。

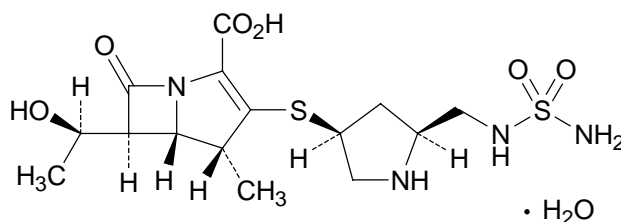
審査報告書

平成 17 年 4 月 13 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] フィニバックス点滴用 0.25g
 フィニバックス皮内反応検査薬
- [一般名] ドリペネム水和物
- [申請者名] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 9 月 30 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にドリペネム水和物 0.25g (力価) 含有する点滴静注剤
 1 アンブル中にドリペネム水和物 300μg (力価) 含有する皮内注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : C₁₅H₂₄N₄O₆S₂·H₂O

分子量 : 438.52

化学名 :

(日本名) (+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[[3(*S*,5*S*)-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]-3-ピロリジニル]チオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 一水和物

(英 名) (+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[3(*S*,5*S*)-5-[(sulfamoylamino)methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 4 月 13 日作成

- [販 売 名] フィニバックス点滴用 0.25g
 フィニバックス皮内反応検査薬
- [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 15 年 9 月 30 日
- [審査結果] 1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤（250mg×2 回/日）は
 類薬である MEPM（500mg×2 回/日）と有効性・安全性において同程度で
 あると判断した。
- 2) 本剤の有する効力を最大限に発揮できる用法・用量としては、250mg×3 回
 /日、500mg×3 回/日などの候補が考えられるが、本申請で提示された臨床
 データパッケージでは、これらの用法・用量での有効性・安全性が必ずしも
 十分に検証されたとは言い難く、引き続き、市販後臨床試験及び特別調査に
 おいて検証していく必要がある。
- 3) 本剤の副作用としては、特に肝機能検査値異常が懸念されることから、本剤
 高用量投与時、また、超高齢者及び重症・難治性感染症患者等への投与時に
 おける安全性については市販後調査において早期に情報収集する必要がある。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、申請された効能・効果、用法・用量を下記の通り変更した上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

睪丸炎)

- ・ 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

フィニバックス点滴用 0.25g の使用に際しての皮内反応に使用する。

[用法・用量]

通常、成人にはドリベネムとして 1 回 0.25g(力価)を 1 日 2 回又は 3 回、30～60 分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。

添付の生理食塩液 1.3mL(溶解液・対照液)から 1mL をとり、フィニバックス皮内反应用を溶解し、300 μ g(力価)/mL の試験液を調製する。この液約 0.02mL を皮内に注射する。

また、対照として溶解液・対照液の残りの生理食塩液約 0.02mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。

されている。なお、この型結晶は DRPM 型結晶に比べてことから、第 相試験以降は、製剤から製剤への製法変更がなされている。

点滴用製剤は添加剤が使用されておらず、また過量仕込みもされていない。

2) 皮内反应用製剤

皮内反应用製剤は、製剤中の薬物含量が 1 アンプルあたり 300 μ g (力価) と非常に微量のため、型結晶であっても製剤の製造が可能であることから、その製法は法とされた。

皮内反应用製剤は非常に微量の有効成分を含有する医療用検査薬であることから、必要量が採取できるよう % の過量仕込みがなされている。

(2) 原薬

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル、粉末 X 線構造解析により確認されている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、融点、pH (水溶液)、解離定数、分配係数、旋光度、異性体及び結晶多形について検討がなされている。本薬は白色～微黄褐色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) 及び 2-プロパノールにほとんど溶けない。吸湿性はなく、熱質量測定法及び示差熱分析法により、付近でと考えられる反応に伴うの減少が認められ、融点は持たない。本薬の水溶液 (10mg/mL) の pH は約 5.3、解離定数 (pKa) は (pKa_1) と (pKa_2) であり、本薬は 1-オクタノールにほとんど分配しない。本薬の水溶液 (10mg/mL、脱水物換算) の比旋光度は約 +35° であり、本薬はをとして持つ型結晶である。なお、非晶質も含めると種類の結晶多形が存在するが、各々の結晶多形は IR、粉末 X 線回折、熱分析により識別が可能である。

原薬の規格及び試験方法として、構造式、含量規格、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (紫外可視吸光度測定法 (UV/VIS)、IR)、旋光度、pH (水溶液)、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質、類縁物質、残留溶媒、)、水分、強熱残分、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法 (液体クロマトグラフ法 (HPLC 法)) が設定されている。

原薬の安定性については、長期保存試験 (5 / + / 遮光/24 カ月) 加速試験 (25 /60%RH/ + / 遮光/ カ月) 及び苛酷試験 (温度: / %RH/ + / 遮光/ カ月、及び / + / 遮光/ カ月、湿度: / %RH/ / カ月、温度及び湿度: / %RH/ / カ月、光: D65 ランプ (総照度として 120 万 lx·hr (総近紫外放射エネルギーとして 200W·hr/m² 以上) 及び lx·hr) /25 /シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム) が実施された。苛酷試験の結果、原薬は光により着色する傾向が認められたものの、それ以外については試験開始時と比較してほとんど変化がなく、温度 (及び) に対しては、加温により特異なにおい、着色、旋光度の低下、分解生成物である DP-1 の増加

(試験開始時から 〇カ月時点で約 〇%) 等が認められたものの、その他の類縁物質にはほとんど変化は認められなかった。湿度に対しては、着色、水分の増加、旋光度及び pH の低下、類縁物質の増加 (原薬の分解生成物である DP-1 に関しては、試験開始時から 〇カ月時点で約 〇%)、力価の低下等、経時的な品質の低下が認められた。長期保存試験の結果、DP-1 (試験開始時から 〇カ月時点で 〇%程度) の増加が認められたが、それ以外については試験開始時からほとんど変化がなかった。また、加速試験の結果においては、長期保存試験と同様に DP-1 (試験開始時から 〇カ月時点で 〇%程度) 及び水分の増加が認められ、かつ経時的に不溶性微粒子の増加が認められた。以上より、すべての保存条件において、DP-1 が経時的に増加する傾向が認められたものの、原薬を 〇にした 〇に入れ、〇を施し、更に 〇にいれて 〇を施した包装品を 2~8 で保存する場合、リテスト期間は 2 年とされている。

機構はこの設定は妥当であると判断した。

なお、長期保存試験及び加速試験は 3 年まで継続中である。

(3) 製剤

1) 点滴用製剤

点滴用製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状 (外観)、確認試験 (UV/VIS、IR)、pH (水溶液)、純度試験 (溶状、類縁物質、類縁物質)、水分、エンドトキシン、質量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法 (HPLC 法) が設定されている。

点滴用製剤の安定性については、長期保存試験 (25 /60%RH/ガラスバイアル/遮光/24 カ月)、加速試験 (40 /75%RH/ガラスバイアル/遮光/6 カ月) 及び苛酷試験 (光 : D65 ランプ (総照度として 120 万 lx・hr (総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上) 及び 〇 lx・hr) /25 /ガラスバイアル) が実施された。苛酷試験の結果、総照度 120 万 lx・hr では、試験開始時と比較し変化は認められず、〇 lx・hr でも曝光面がわずかに着色し、わずかに特異なおいが認められ、類縁物質 の総量が約 〇%増加した程度であった。長期保存試験の結果、原薬の分解生成物である DP-1 が経時的に増加する傾向が認められ (試験開始時から 〇カ月時点で約 〇%)、また不溶性微粒子 (〇µm 以上) がわずかに増加する傾向が認められたものの、その他については試験開始時と比較してほとんど変化がなかった。また、加速試験の結果においては、わずかな特異なおい、pH の経時的な低下 (試験開始時から 〇カ月時点で約 〇%)、不溶性微粒子 (〇µm 以上) のわずかな増加傾向が認められた。以上より、長期保存試験及び加速試験において、経時的に原薬の分解生成物である DP-1 が増加する傾向が認められたものの、ガラスバイアル包装品を紙箱で室温保存する場合、有効期間は 2 年とされ、機構はこの設定は妥当であると判断した。なお、長期保存試験は 3 年まで継続中である。

点滴用製剤の溶解液の安定性については、本剤の用法・用量に従い、1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解した時の溶解液 (2.5mg/mL) 及び、高濃度 (10mg/mL) の溶解液に関して、「25 /60%RH/散光/生理食塩液 100mL バッグ/24 時間」及び「5 /遮光/生理食塩液

100mL バッグ/24 時間」の条件下、長期保存試験開始時製剤、長期保存試験 12 カ月保存後製剤及び長期保存試験 24 カ月保存後製剤、各々を用いて検討がなされた。25 、60%RH、室内散光保存下では、いずれの濃度においても、保存■時間後には原薬の分解生成物である DP-1 が約■%増加、24 時間後では DP-1 が■%以上増加し、含量も■%以上低下した。5 、遮光保存下では、24 時間後、DP-1 が約■%増加したものの、含量は■%以上であった。

点滴用製剤の配合変化については、ブドウ糖注射液(100mL バッグ)、総合電解質輸液(KN 補液 3B、500mL バッグ)及び糖・電解質・アミノ酸液(アミノフリード、500mL バッグ)に本剤 1 バイアルを溶解した時の安定性結果が申請時に提出されている。ブドウ糖注射液及び KN 補液 3B については、25 、60%RH、室内散光保存下 4 時間後には、DP-1 が約 1% 増加したが、含量は 97%以上であった。5 、遮光保存下 24 時間後では DP-1 が約 1% 増加したものの、含量は 96%以上であった。また、L-システインを含むアミノフリードについては、配合直後から分解が生じた。

更に本申請後、下記に示す輸液 14 種類、薬剤 49 種類について配合変化試験が実施され、アミノ酸含有輸液以外については、溶解後、25 、60%RH、室内散光保存下 4 時間後まで、いずれの輸液についても DRPM 含量の残存率は 96%以上であり、8 時間後においても、残存率は 93%以上であった。「20%マンニトール注射液「日研」」については、過飽和溶液であり、配合直後は無色透明であったが、DRPM を配合することにより結晶の析出を認めた。L-システインを含むアミノ酸輸液の「マックアミン」については、配合直後から分解を認めた。その他のアミノ酸輸液の「ユニカリック L」「ユニカリック N」「プラスアミノ」については、溶解後、25 、60%RH、室内散光保存下 2 時間後には 92.7~95.4%の残存率であった。薬剤との配合に関しては、L-システインを含むアミノ酸製剤の「強力ネオミノファーゲンシー」については、配合直後から分解を認め、「点滴静注用ゾピラックス」については、1 時間後の DRPM 含量の残存率は 93.7%、2 時間後では 86.8%であった。「点滴静注用ミノマイシン」「ユナシン-S 静注用 1.5g」「5-FU 注 250 協和」については、2 時間後の残存率は 92%以上であった。それ以外の薬剤との配合においては、4 時間後の残存率は 96%以上であった。

輸液：

ソリタ-T1 号、ソリタ-T3 号、アクチット注、ラクテック G 注、ポタコール R、ヴィーン D 注、5%キリット注、20%マンニトール注射液「日研」、マルトス-10、低分子デキストラン L 注、ユニカリック L、ユニカリック N、プラスアミノ、マックアミン

抗生物質製剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤：

塩酸バンコマイシン、注射用タゴシッド、ハベカシン注射液、硫酸アミカシン注射液「萬有」、ダラシン S 注射液、点滴静注用ミノマイシン、フルマリリン静注用 1g、ペントシリン注射用 1g、シオマリリン静注用 1g、トブラシン注 90mg、ホロサイル S 静注用、ゲンタシン注、注射用パニマイシン 100mg、ユナシン-S 静注用 1.5g、ファンガード点滴用 50mg、ジフルカン静注液 0.2%、点滴静注用ゾピラックス

抗悪性腫瘍剤：

注射用イホマイド 1g、注射用エンドキサン 100mg、5-FU 注 250 協和
ステロイド製剤：

ソル・コーテフ 250、水溶性プレドニン 20mg、リンデロン注、デカドロン注射液

その他：

アリナミン F10、パントシン注 10%、ピタシミン注射液 500mg、ネオラミン・ス
リービー液（静注用）、ジゴシン注、イノバン注、インデラル注射液 2mg、ドブト
レックス注射液 100mg、ニトロール注 5mg、ガスター注射用 20mg、プリンペラン
注射液、ザンタック注射液、トランサミン注 10%、ノボ・ヘパリン注 1000、強力
ネオミノファーゲンシー、ピソルボン注射液、ラシックス注 20mg、プロスタルモ
ン・F 注射液 1000、ポララミン注 5mg、献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ、アス
パラ K 注射液、ソルコセリル「注」、プスコパン注射液、注射用フサン S、ミラク
リッド注射液

2)皮内反应用製剤

皮内反应用製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状（外観）、確認試験（UV/VIS）、
pH（生理食塩液による溶解液）、純度試験（溶状）、含量均一性試験、不溶性異物検査、不
溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法（HPLC 法）が設定されている。

皮内反应用製剤の安定性については、長期保存試験（5 /ガラスアンプル+紙箱/遮光/24 カ
月）、加速試験（25 /ガラスアンプル+紙箱/遮光/6 カ月）及び苛酷試験（温度：■ /ガラス
アンプル+紙箱/遮光/■ カ月、光：D65 ランプ照射下でガラスアンプルを ■ 日（■ ■ lx・hr）、
■ 日（■ ■ lx・hr）、■ 日（■ ■ lx・hr）保存、ガラスアンプル+紙箱を ■ 日（■ ■ lx・
hr）保存及び総照度 120 万 lx・hr で保存/25 ）が実施された。苛酷試験の結果、皮内反応
用製剤は ■ の条件下、pH は約 ■ 低下し、原薬の分解生成物である DP-1 は約 ■%増加、
含量は ■%低下した。光に対しては、ガラスアンプルのみでの検討では、■ 日の照射（■
■ lx・hr）で既に分解が生じ、■ 日の照射（■ ■ lx・hr）で、類縁物質の総量が約 ■%増
加し、含量は約 ■%低下した。ガラスアンプル+紙箱で保存した場合は、総照度 120 万 lx・
hr においても、DP-1 の増加は約 ■%、含量の低下は ■%程度であった。長期保存試験の結果、
DP-1 の経時的な変化（試験開始時から 24 カ月時点で約 ■%増加）が認められ、含量は
試験開始時から 24 カ月時点で約 ■%低下した。また、加速試験の結果においては、長期保存
試験と同様に DP-1 の増加（試験開始時から 6 カ月時点で ■%程度）及び含量の低下（試験
開始時から 6 カ月時点で ■%程度）が認められた。以上より、すべての保存条件において、
類縁物質の増加、含量の低下が認められたものの、注射用アンプル+紙箱の包装品を 2~8 、
遮光保存する場合、有効期間は 2 年とされている。

機構はこの設定は妥当であると判断した。

なお、長期保存試験は 3 年まで継続中である。

(4) 標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、構造式、含量規格、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、
IR、¹H-NMR）、旋光度、純度試験（類縁物質の総量、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法

タとして、本剤 1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解した液の pH 及び浸透圧比を比較したところ、いずれの結晶形でも同様の値を示している。従って、上記 2 製剤の [] は異なるものの、臨床使用ではいずれも溶解後に点滴静注されることから、臨床上異なる点はないと考える。

本剤は溶解後に静脈内に投与される薬剤であることから、機構はこの回答を了承した。

機構は、DRPM が L-システインを含むアミノ酸製剤と配合時に分解されるメカニズムについて、申請者に尋ねた。申請者は以下の通り、回答した。

DRPM のβ-ラクタム環が L-システインのチオール基又はアミノ基と反応し、β-ラクタム開環体を生成することにより、DRPM の含量が低下したものと推定している。実際、アミノフリードとの配合による分解物と、アミノフリード中の L-システインと同じ濃度になるように L-システインのみを DRPM と配合して認められた分解物は、HPLC 上、同じ保持時間に同じ紫外吸収スペクトルを有することが確認され、分解物の紫外吸収スペクトルはいずれも [] nm に吸収極大を示し、DRPM の [] に由来する吸収極大波長 ([] nm) には吸収極大が持たないことが明らかとなっている。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、原薬の長期保存試験で水分の増加が認められる点について、水分子の数が異なる複数の結晶が混在している可能性について申請者に尋ねた。申請者は以下の通り、回答した。

原薬を水から再結晶した場合に得られる結晶形は、 [] の [] を持つ結晶形 (型結晶) であることから、長期保存試験における水分の増加が、水分子の数が異なる結晶の混在によると仮定した場合、 [] 型結晶が混在している可能性が考えられる。そこで、原薬に [] 型結晶をモル比で [] % 混合させたものを標準試料として、長期保存品 ([] カ月及び [] カ月) の [] [] 測定及び [] [] 測定を行った。その結果、長期保存品には、標準試料に認められた [] 型結晶に由来する [] 及び [] が全く認められず、 [] 型結晶の混在を認めなかった。したがって、理論値を超える水分は付着水であり、長期保存試験終了後でも、水分子の数が異なる結晶は混在しないと考える。

機構はこの回答を了承した。

3 . 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌スペクトル

標準菌株

本薬は、グラム陽性及びグラム陰性の好気性菌標準菌株及び嫌気性菌標準菌株に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。なお、*S.haemolyticus* のメチシリン・テイコプラニン耐性株、*Pseudomonas aeruginosa* のメタロ型β-ラクタマーゼ産生株及び *Stenotrophomonas maltophilia* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、64µg/mL 又はそれ以上であり、また前記に加えて *Staphylococcus* 属のメチシリン耐性株、*Enterococcus* 属、*Aeromonas*

hydrophila, *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*及び*Clostridium difficile*に対する本薬のMICは、1µg/mL以上であった。

好気性菌の標準菌株に対する本薬の抗菌活性は、培地の種類、接種菌量、培地の pH 及び血清添加により著しい影響は受けなかった。

臨床分離株

2002 年の国内臨床分離株に対する本薬の MIC 分布等を下記の表に示す。本薬の好気性グラム陽性菌に対する抗菌力は、概ね MEPM や BIPM よりやや強く、IPM や PAPM より弱いものであった。緑膿菌を除く好気性グラム陰性菌に対しては、本薬の抗菌力は概ね IPM、PAPM、BIPM より強く、MEPM よりやや弱かった。緑膿菌に対しては、本薬の抗菌力は MEPM、IPM、PAPM、BIPM より強かった。嫌気性菌については、本薬、MEPM、IPM、PAPM 及び BIPM はほぼ同等の抗菌力を示した。

表 . 2002 年の国内臨床分離株に対する 90%最小発育阻止濃度等

	MIC (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)				
	DRPM	DRPM	MEPM	IPM	PAPM	BIPM
メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.031 ~ 0.125	0.063	0.125	0.031	0.031	0.125
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> (MRSA)	0.25 ~ 32	32	> 32	> 32	> 32	> 32
メチシリン感性 <i>S. epidermidis</i>	0.031	0.031	0.125	0.031	0.031	0.063
メチシリン耐性 <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	0.125 ~ 32	32	> 32	> 32	32	> 32
メチシリン感性コアグラゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	0.031 ~ 0.125	0.063	0.25	0.031	0.031	0.125
メチシリン耐性コアグラゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	0.031 ~ > 32	8	32	2	16	32
<i>Streptococcus. pyogenes</i>	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
<i>S. agalactiae</i>	0.016 ~ 0.031	0.016	0.031	0.016	0.016	0.016
ペニシリン感性 <i>S. pneumoniae</i>	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
ペニシリン低感受性及び耐性 <i>S. pneumoniae</i>	0.016 ~ 0.5	0.25	0.5	0.125	0.063	0.25
<i>S. mitis</i> group 及び <i>S. sanguis</i> group	0.016 ~ 1	1	1	0.5	0.25	1
<i>S. anginosus</i> group	0.016 ~ 0.063	0.063	0.125	0.031	0.016	0.063
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 ~ 32	8	16	2	4	16
<i>E. faecium</i>	0.063 ~ > 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
<i>E. avium</i>	2 ~ > 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
<i>Escherichia coli</i>	0.016 ~ 0.063	0.031	0.016	0.25	0.125	0.063
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.031 ~ 0.25	0.125	0.031	1	0.5	0.5
<i>K. oxytoca</i>	0.031 ~ 0.125	0.063	0.031	0.5	0.25	0.5
<i>Moragnella Morganii</i>	0.125 ~ 1	0.5	0.25	4	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	0.25 ~ 0.5	0.5	0.125	4	2	4
<i>Proteus vulgaris</i>	0.125 ~ 0.5	0.25	0.125	4	2	2
<i>Providencia</i> 属	0.063 ~ 0.5	0.25	0.125	2	1	2
<i>Citrobacter</i> 属	0.016 ~ 0.5	0.063	0.063	1	0.5	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.016 ~ 0.5	0.125	0.125	1	1	0.5
<i>E. aerogenes</i>	0.031 ~ 0.25	0.25	0.125	2	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0.016 ~ 1	0.25	0.125	2	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.063 ~ 4	1	0.25	4	4	8
β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (BLNAR) <i>Haemophilus influenzae</i>	0.125 ~ 4	2	0.5	8	8	16
BLNAR 以外の <i>H. influenzae</i>	0.063 ~ 2	0.5	0.125	2	2	4
<i>H. parainfluenzae</i>	0.016 ~ 1	1	0.25	1	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.016 ~ 0.031	0.031	0.016	0.063	0.031	0.063
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.063 ~ 32	8	16	16	32	16
セフトアジジム感性 <i>P. aeruginosa</i>	0.063 ~ 8	4	8	16	32	8
セフトアジジム耐性 <i>P. aeruginosa</i>	0.5 ~ 32	32	32	32	64	32

イミペネム感性 <i>P. aeruginosa</i>	0.063 ~ 4	1	2	2	16	1
イミペネム耐性 <i>P. aeruginosa</i>	0.5 ~ 32	32	32	32	64	32
<i>Burkholderia cepacia</i>	4 ~ 8	8	4	16	32	8
<i>Acinetobacter</i> 属	0.125 ~ 32	1	2	0.5	2	0.5
<i>Peptostreptococcus</i> 属	0.004 ~ 0.125	0.063	0.063	0.063	0.031	0.125
<i>Clostridium difficile</i>	1 ~ 8	4	4	8	8	16
<i>Bacteroides</i> 属	0.125 ~ 64	8	8	8	8	16
<i>Prevotella</i> 属	0.031 ~ 0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125

2) 実験的感染症モデルにおける抗菌作用

マウス全身感染モデル

正常マウスあるいはシクロホスファミド処置による好中球減少症マウスの腹腔内に菌液を接種したマウス全身性感染症モデルを用いて、生存率の検討がなされた。正常マウスに対しては、菌接種1及び5時間後の2回、好中球減少症マウスに対しては菌接種1、4及び7時間後の計3回、薬剤を皮下投与し、菌接種7日後の生存率からlogit法でED₅₀を求め、対照薬 (MEPM/CS、IPM/CS) と比較している。

表 . マウス全身性感染モデルにおけるED₅₀

試験菌株 (接種菌量 : CFU/mouse)	ED ₅₀ (mg/kg/dose)		
	DRPM	MEPM/CS	IPM/CS
正常マウス			
<i>S. aureus</i> Smith (2.4 × 10 ⁶)	0.04	0.19	0.02
<i>S. pyogenes</i> C-203 (1.4 × 10 ²)	0.02	0.09	0.02
<i>S. pneumoniae</i> Type (1.2 × 10 ³)	0.35	0.71	0.10
ペニシリン耐性 <i>S. pneumoniae</i> SR16754 (1.2 × 10 ⁶)	1.41	2.24	0.81
<i>E. faecalis</i> SR1004 (3.8 × 10 ⁶)	6.29	7.56	0.69
<i>E. coli</i> EC-14 (3.2 × 10 ⁵)	0.04	0.04	0.21
<i>K. pneumoniae</i> SR1 (7.9 × 10 ²)	2.49	1.45	2.99
<i>P. vulgaris</i> CN329 (1.3 × 10 ⁶)	0.35	0.16	1.41
セフトラジジム耐性 <i>E. cloacae</i> SR12254 (1.5 × 10 ⁷)	0.12	0.09	0.32
セフトラジジム耐性 <i>S. marcescens</i> SR25547 (2.5 × 10 ⁵)	0.35	0.22	2.82
<i>H. influenzae</i> 88562 (1.5 × 10 ⁶)	0.07	0.03	0.29
<i>P. aeruginosa</i> SR10411 (1.1 × 10 ⁴)	0.17	0.19	0.46
セフトラジジム耐性 <i>P. aeruginosa</i> SR10163 (1.0 × 10 ⁶)	0.21	0.20	0.40
好中球減少症マウス			
<i>P. aeruginosa</i> SR10411 (3.2 × 10 ⁴)	0.61	1.04	1.04
セフトラジジム耐性 <i>P. aeruginosa</i> SR4967 (3.8 × 10 ⁴)	4.87	6.10	6.10

マウス肺感染モデル

ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 及びセフトラジジム (CAZ) 耐性 *P. aeruginosa* を気管内に各々、6.7 × 10⁶ CFU 及び 2.2 × 10⁵ CFU 接種したマウス肺感染モデルを用いて、肺内生菌数の検討がなされた。薬剤は皮下投与とされ、PRSP 感染モデルでは、菌接種 4、7 時間後及び翌日より 1 日 2 回を 3 日間の計 8 回投与、CAZ 耐性 *P. aeruginosa* 感染モデルでは、菌接種 3、5、7 時間後及び翌日より 1 日 2 回を 2 日間の計 7 回投与とされた。肺内生菌数測定は、薬剤の最終投与の翌日に実施されている。

PRSP 感染モデルにおいて、本薬 3 及び 10mg/kg 投与群の肺内生菌数は薬剤非投与群に比して有意に減少し、その効果は、陽性対照とした MEPM/CS とほぼ同程度であり、また

IPM/CS より弱いとされている。また、CAZ 耐性 *P.aeruginosa* 感染モデルにおいて、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 投与群の肺内生菌数は薬剤非投与群に比して有意に減少し、その効果は、陽性対照とした MEPM/CS 及び IPM/CS とほぼ同程度とされている。

マウス尿路感染モデル

CAZ 耐性 *P. aeruginosa* を経尿道的に 3.3×10^5 CFU 接種したマウス尿路感染モデルを用いて、腎内生菌数が検討された。薬剤は皮下投与とされ、菌接種 6、10 時間後及び翌日より 1 日 2 回 3 日間の計 8 回投与とされた。腎内生菌数測定は、薬剤の最終投与の翌日に実施されている。

本薬 3、10 及び 30mg/kg 投与群の腎内生菌数は薬剤非投与群に比して有意に抑制され、その効果は、陽性対照とした MEPM/CS とほぼ同程度、また IPM/CS より強いとされている。

ラット髄膜炎モデル

PRSP を大槽内に $1.8 \sim 1.9 \times 10^5$ CFU 接種したラット髄膜炎モデルを用いて、髄液内生菌数の検討がなされた。薬剤は静脈内投与とされ、菌接種 48 及び 54 時間後の計 2 回投与とされた。髄液内生菌数測定は、薬剤の最終投与の翌日に実施されている。

本薬/CS 10 及び 30mg/kg 投与群（数値は本薬の投与量を示す）の髄液内生菌数は薬剤非投与群に比して有意に減少し、治療効果は、陽性対照とした MEPM/CS より強く、また IPM/CS より弱いと考察されている。

ラット心内膜炎モデル

総頸動脈に切開を加えカテーテルを刺入し、その先端を大動脈弁経由で心臓（左心室）内に留置したラットに対し、カテーテル留置 24 時間後、経尾静脈的にメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) を $3.9 \sim 4.0 \times 10^5$ CFU 接種したラット心内膜炎モデルを用いて、心臓内生菌数の検討がなされた。薬剤は静脈内投与とされ、菌接種 6、10、24 及び 30 時間後の計 4 回投与とされた。心臓内生菌数測定は、薬剤の最終投与の翌日に実施された。

本薬/CS 4 及び 20mg/kg 投与群の心臓内生菌数は薬剤非投与に比して有意に減少し、その効果は、陽性対照とした MEPM/CS より強く、また IPM/CS と同程度とされている。

3) 殺菌作用 (*in vitro*)

最小殺菌濃度 (MBC)

試験菌株を一晩培養後、MICを測定すると同時に生菌数を測定し、培養液中の生菌数を培養開始時の1/1000以下に減少させるために必要な最小濃度をMBCとして算出した。2002年の国内臨床分離株に対する本薬のMBC/MIC比の平均値は、β-ラクタマーゼ非産生*S. aureus* (10株) 及びβ-ラクタマーゼ産生*S. aureus* (10株) では1.30、*E. coli* (20株) では1.90及び*P. aeruginosa* (20株) では1.50であり、本薬は優れた殺菌力を示した。各試験菌種に対するMEPM及びIPMのMBC/MIC比は、各々1.25～1.90及び1.10～2.05であった。

短時間作用時の殺菌力

1/4～8MICの薬剤存在下における培養液中の生菌数が経時的に測定された。本薬を2MIC (0.031µg/mL) 以上の濃度で4時間作用させた時、*S. aureus*及び*E. coli*の生菌数は1/1000以下に減少した。本薬を2MIC (0.5µg/mL) 以上で6時間作用させた時、*P. aeruginosa*の生菌数は1/1000以下に減少した。

4) Post antibiotic effect (PAE)

In vitro

4MICの薬剤に2時間暴露させた*P. aeruginosa*の生菌数が、薬剤の除去後10倍まで再増殖するのに要する時間と薬剤非添加の生菌数が10倍増加するのに要する時間との差をPAEとして検討がなされた。本薬、MEPM及びIPMのPAEは、各々0.79、1.07及び1.54時間であった。

In vivo

シクロホスファミド前処置後にCAZ感性*P.aeruginosa* $1.0 \sim 1.2 \times 10^7$ CFUを経鼻接種したマウス肺感染モデルにおいて、薬剤の血漿中濃度が感染菌のMIC以下となった時点から肺内生菌数が10倍に増殖するまでの時間と薬剤非投与マウスの肺内生菌数が10倍に増殖するまでの時間との差をPAEとして検討がなされた。本薬、MEPM/CS及びIPM/CSのPAEは、各々6.12、5.90及び3.49時間であった。

5) 作用機序

*S. aureus*より調製したペニシリン結合蛋白質(PBP)1、2、3及び4において、 ^{14}C 標識したペニシリンGに対する本薬の結合阻害能(IC_{50})は、各々0.078、1.5、 >4 及び0.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PBP1は細胞壁合成に必須であり、PBP4は補助的な酵素であることから、本薬はPBP1の活性を阻害することにより抗菌作用を発揮していると考察されている。

*P. aeruginosa*より調製したPBP1A、1B、2、3、4、5及び6において、本薬の IC_{50} は各々0.40、0.67、0.13、0.088、 <0.016 、 >4 及び $>4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PBP2及びPBP3は形態維持や隔壁合成に関与する重要な酵素であり、PBP4は補助的な酵素であることから、本薬はPBP2及びPBP3の活性を阻害することにより抗菌作用を発揮していると考察されている。

*E. coli*より調製したPBP1A、1B、2、3、4、5及び6において、本薬の IC_{50} は、各々 >4 、1.2、 <0.016 、1.8、1.6、 >4 及び $>4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PBP2は形態維持に関与する重要な酵素であることから、本薬はPBP2の活性を阻害することにより抗菌作用を発揮していると考察されている。

6) β -ラクタマーゼに対する安定性

*S. aureus*由来クラスA型、*K. pneumoniae*由来クラスA型及び*E. coli*由来クラスA型(TEM-1)の各 β -ラクタマーゼによるアンピシリンの加水分解速度に対する本薬、MEPM及びIPMの相対加水分解速度は、3薬剤間で同程度であった。

*P. vulgaris*由来クラスA型、*E. coli*由来クラスA型(Toho-1様)、*E. cloacae*由来クラスC型、*E. coli*由来クラスD型(OXA-1)の各 β -ラクタマーゼによるセファロチン(CET)の加水分解速度に対する本薬、MEPM及びIPMの相対加水分解速度は、3薬剤間で同程度であった。

*P. aeruginosa*由来クラスC型 β -ラクタマーゼによるCETの加水分解速度に対する本薬及びMEPMの相対加水分解速度(CET 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ に対する加水分解速度を100とした時の相対値)は <0.001 であったが、IPMのそれは0.002であった。

*E. coli*由来クラスB型 β -ラクタマーゼ(IMP-1様)によるCETの相対 V_{max}/K_m を100とした場合、本薬、MEPM及びIPMの相対 V_{max}/K_m は、各々8.3、15及び20であった。

*S. maltophilia*由来クラスB型酵素によるCETの相対 V_{max}/K_m を100とした場合、本薬、MEPM及びIPMの相対 V_{max}/K_m は、各々71、92及び59であった。

また、*E. coli*由来クラスB型酵素(IMP-1様酵素)の産生株に対する本薬の抗菌力は、試

験に用いた他の *E. coli* 株より低下しており、*S. maltophilia* 由来クラス B 型酵素の産生株に対しては抗菌力を示さなかった (MIC : > 64 μ g/mL)。

7) *P. aeruginosa* の外膜透過性の変化による耐性獲得

外膜透過孔たん白 OprD 欠損株、MexAB-OprM 排出ポンプ高産生株及び MexEF-OprN 排出ポンプ高産生 OprD たん白産生量減少株に対する本薬の MIC は、すべて野生株の 2 倍、MexAB-OprM 排出ポンプ欠損株に対する本薬の MIC は野生株の 1/2 倍であった。本薬は MEPM、IPM、BIPM と同様に OprD の形成する孔を介して外膜を透過し、また MEPM と同様に本薬は MexAB-OprM 排出ポンプにより細胞外に排出されると考察されている。

8) 継代培養による耐性獲得試験

1/2 ~ 1/4MIC の薬剤存在下で 14 代継続培養し、単離したコロニーについて MIC を測定したところ、*S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対する本薬の MIC は継代培養により各々 64、8 及び 64 倍に上昇した。これらの継代培養後の株では、MEPM 及び IPM に対する感受性も低下していた。また、MEPM 又は IPM 存在下での継代培養により得られた感受性低下株は、継代に用いた薬剤以外の他の 2 薬剤に対する感受性も低下しており、本薬、MEPM 及び IPM の間での交差耐性が観察された。

9) 継代培養による耐性獲得試験

薬剤非含有培地と同程度の増殖が 1/2 ~ 1/4MIC の薬剤存在下で観察された *S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* の菌液を用いて継代培養し、各世代における感受性の変化及び継代培養により生じた感受性変化の程度が検討された。

本薬存在下で 14 代継代培養することにより、*S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対する MIC は各々 64、8 及び 64 倍上昇した。MEPM 存在下での継代培養では、MEPM の *S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対する MIC は、各々 32、256 及び 256 倍上昇し、IPM 存在下での継代培養においては、IPM の MIC は各々 2、8 及び 32 倍上昇した。MEPM 存在下で *E. coli* を継代培養したときに得られた感受性低下株に対する IPM の MIC 上昇の程度が小さかった以外は、いずれの菌種についても、各々の薬剤存在下での継代培養により得られた感受性低下株は、その他の 2 つの薬剤に対する感受性も低下しており、本薬、MEPM、IPM 間での交差耐性が観察された。継代培養後の MIC 上昇から判断された MIC 値上昇率は、本薬と MEPM は同程度とされている。*P. aeruginosa* については、いずれのカルバペネム系抗菌薬存在下においても 14 代の継代により著しい MIC 値上昇が生じたが、各継代時に観察された MIC の推移より、本薬は他のカルバペネム系抗菌薬に比べて MIC 値上昇が生ずる時期がやや遅いとされている。また、3 薬剤間では耐性獲得機序に大きな差はないと考察されている。

10) *In vitro* シミュレーションモデルにおける抗菌活性の検討

ヒトにおける単回投与時の血漿中薬物濃度推移を試験管内でシミュレートしたときの生菌数の推移から、殺菌の程度を面積として算出した AAC (area above the curve)、最も生菌数が低下したときの初菌数との差 (max kill)、24 時間作用後に観察された生菌数と初菌数との差 (viable cell reduction at 24 hr) について検討された。

本薬に対して 0.5 ~ 1 μ g/mL の MIC を示す菌株に対しては、本薬の 250mg \times 2 回/日及び MEPM の 500mg \times 2 回/日いずれの投与条件下でも、24 時間作用後には、生菌数は初菌数に比べ 1/1000 以下に減少し、両投与条件間でも殺菌作用に大きな差は認められなかった。しか

しながら、本薬の投与条件を 500mg × 2 回/日あるいは 250mg × 3 回/日にした場合、250mg × 2 回/日投与条件下に比べ、生菌数減少効果がやや増強される傾向が認められ、また、1 回投与量を増加させるよりも投与回数を増加させた方が、殺菌効果がやや強かった。AAC で比較すると、本薬 250mg × 3 回/日 本薬 500mg × 2 回/日 本薬 250mg × 2 回/日 MEPM500mg × 2 回/日であった。

本薬に対して 2μg/mL の MIC を示す菌株に対しても、本薬の 250mg × 2 回/日及び MEPM の 500mg × 2 回/日の両投与条件間では殺菌効果に大きな差は認められなかったが、MIC 値 0.5 ~ 1μg/mL の菌株での成績と比較すると、AAC、Max kill 等のパラメータ値の低下が確認された。また、本薬 500mg × 2 回/日投与条件下では、本薬 250mg × 2 回/日投与条件下と比較し、殺菌効果の増加はわずかであったが、本薬 250mg × 3 回/日投与条件下では、本薬 250mg × 2 回/日及び MEPM500mg × 2 回/日投与条件下に比べ、明らかに強い殺菌効果を示した。AAC で比較すると、本薬 500mg × 3 回/日 本薬 250mg × 3 回/日 > 本薬 500mg × 2 回/日 本薬 250mg × 2 回/日 MEPM1000mg × 2 回/日 MEPM500mg × 2 回/日であった。

本薬に対して 4μg/mL の MIC を示す菌株に対しては、本薬 500mg × 3 回/日投与条件下が明らかに他の投与条件下と比較し強い殺菌効果が認められた。AAC で比較すると、*P.aeruginosa* SR24817 株の場合、本薬 500mg × 3 回/日 > MEPM1000mg × 2 回/日 本薬 250mg × 3 回/日 本薬 500mg × 2 回/日であった。*P.aeruginosa* SR24848 株の場合、本薬 500mg × 3 回/日 > 本薬 500mg × 2 回/日 > 本薬 250mg × 3 回/日 MEPM1000mg × 2 回/日であった。

(2) 副次的薬理試験

1) -アミノ酪酸受容体結合阻害能

マウス脳シナプス膜標本における ³H-muscimol 特異的結合に対する本薬、MEPM、IPM 及び PAPM の結合阻害 (IC₅₀) は、各々 > 10、> 10、0.48 及び 0.63mmol/L であった。

2) 痙攣誘発作用

マウスに薬剤を側脳室内投与し、間代性痙攣の有無を観察した。本薬、MEPM、IPM 及び PAPM の痙攣誘発作用 (CD₅₀) は、各々 > 100、> 100、4.35 及び 13.38μg/mouse であった。

3) ペンチレンテトラゾール痙攣に対する作用

マウスにペンチレンテトラゾール (PTZ) を 55mg/kg 腹腔内投与した場合、4/10 例に痙攣が認められた。PTZ 投与 1 分前に本薬 250 及び 500mg/kg 静脈内投与した場合は、各々 2/10 例及び 3/10 例に痙攣が認められた。MEPM 250 及び 500mg/kg 静脈内投与の併用では、各々 5/10 例及び 2/10 例、IPM/CS 250 及び 500mg/kg 静脈内投与の併用では、各々 8/10 例及び 9/10 例、また PAPM/BP 250 及び 500mg/kg 静脈内投与の併用では、各々 3/10 例及び 2/10 例に痙攣が認められた。

4) 脳波及び行動に対する作用

ラットに対し、本薬 100、200 及び 400mg/kg 静脈内投与した際、脳波及び行動に影響は認められなかった。MEPM 100、200 及び 400mg/kg 静脈内投与では脳波に影響はなかったが、200mg/kg 以上の投与量で身震い行動 (wet-dog shakes behavior) が認められた。IPM/CS 100mg/kg 静脈内投与では脳波に影響しなかったが、身震い行動及び立ち上がり行動が認められ、200mg/kg 以上の投与量では脳波上に棘波、多棘波、発作発射 (400mg/kg のみ) 等が

発現し、身震い行動、痙攣（400mg/kgのみ）等も認められた。

イヌに対し、本薬 100、300 及び 1000 μ g 側脳室内投与した際、脳波及び行動に影響は認められなかった。MEPM 100 μ g 側脳室内投与は行動への影響は認められなかったが、脳波上は棘波、局在性発作発射が認められ、300 μ g 以上の投与量では脳波上に棘波、全般性発作発射等が発現し、攣縮、痙攣等も認められた。IPM 30 μ g 側脳室内投与では脳波及び行動に影響は認められなかったが、100 μ g 以上の投与量では脳波上に全般性発作発射等が発現し、攣縮、痙攣等も認められた。

なお、参考資料として提出された、マウスにおける痙攣誘発作用（本薬 30～1000 μ g、大槽内投与）、マウスにおける PTZ 及び電撃誘発痙攣に対する作用（本薬 50～500mg/kg、静脈内投与）及びイヌの自発脳波及び行動に対する作用（本薬 300～1000 μ g 側脳室内投与）に関する検討においても、痙攣や脳波への影響は認められていない。

(3) 安全性薬理試験

ラットの一般症状及び行動に対する作用、無麻酔イヌの血圧、心拍数・心電図に対する作用、無麻酔ラットの呼吸機能に対する作用、イヌプルキンエ線維の活動電位に対する作用及び HERG チャネル発現細胞のイオン電流に対する作用に関する検討において、イヌでの心拍数の一過性の増加（本薬 30mg/kg 静脈内投与）及び HERG チャネル発現細胞での 60mV のステップパルスに対するテールピークの抑制（本薬 30 μ mol/L）が認められたことを除き、本薬（*in vivo* 試験：30、100 及び 300mg/kg 静脈内投与、*in vitro* 試験：3、30 及び 300 μ mol/L）の影響は認められなかった。

なお、参考資料として提出された一般薬理試験（マウスの一般症状及び行動に対する作用、マウスの自発運動に対する作用、マウスのチオペンタール誘発麻酔時間に対する作用、マウスの酢酸誘発ライジングに対する作用、ラットの発熱体温に対する作用、イヌの自発脳波に対する作用、麻酔ラットにおける血圧、心拍数、血流及び心電図に対する作用、麻酔ラットの呼吸数に対する作用、マウスの小腸内炭末輸送能に対する作用、ウサギの摘出回腸自動運動に対する作用、モルモットの自律神経系・平滑筋に対する作用、ラットの尿量及び尿中電解質濃度に対する作用及びウサギ血液に対する溶血作用）において、本薬 1000mg/kg 静脈内投与でマウスに異常姿勢が認められたことを除き、本薬の影響は認められていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用

1) PTZ 誘発痙攣に対するバルプロ酸ナトリウムの抑制作用に及ぼす影響

本薬 100、300 及び 1000mg/kg 静脈内投与では、PTZ 誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対するバルプロ酸ナトリウム（VPA-Na）の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。

MEPM 100 及び 1000mg/kg 静脈内投与では、PTZ 誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対する VPA-Na の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。なお、MEPM 30mg/kg 静脈内投与では、PTZ 誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対する VPA-Na の抑制作用うち、持続時間のみで抑制作用の減弱が認められた。

PAPM/BP 30mg/kg 静脈内投与では、PTZ 誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数

に対する VPA-Na の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。しかし、PAPM/BP 100mg/kg 静脈内投与では痙攣波の発現潜時及び持続時間において、また 300mg/kg では痙攣波の発現潜時及び発現回数において、VPA-Na の抑制作用の減弱が認められた。

2) ビククリン誘発痙攣に対するバルプロ酸ナトリウムの抑制作用に及ぼす影響

本薬 300 及び 1000mg/kg 静脈内投与では、ビククリン誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対する VPA-Na の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。

MEPM 300 及び 1000mg/kg 静脈内投与では、ビククリン誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対する VPA-Na の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。

PAPM/BP 100mg/kg 静脈内投与では、PTZ 誘発痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数に対する VPA-Na の抑制作用に対して有意な影響は認められなかった。しかし、PAPM/BP 300mg/kg 静脈内投与では、痙攣波の発現潜時、持続時間及び発現回数において、VPA-Na の抑制作用の減弱が認められた。

< 機構における審査の概略 >

(1) *In vitro* シミュレーションモデルについて

機構は、ヒト血漿中濃度推移のシミュレーションモデルにおいて薬効指標の一つとした AAC と Time above MIC (TAM) との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

マウス大腿部感染モデルを用いた薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 解析において、カルバペネム系抗菌薬が最大の薬効を示すために必要な TAM は 40 ~ 50%、また治療開始時の菌数と治療終了時の菌数が同じ程度である static effect を示すために必要な TAM は 25 ~ 30% であることが報告されている (Craig WA. *Advanced Studies in Medicine* 2002;2:126-134)。 *In vitro* シミュレーション試験における TAM を、「24 時間の試験中に試験菌株の MIC を上回る濃度を維持する時間」と定義した上で AAC と TAM の関連性について検討した結果、TAM が 40% を超すような試験条件下では、1 例を除いて最大値に近い AAC が得られていることから、マウス大腿部感染モデルと同様、40% 程度の TAM があれば最大の殺菌効果が得られていると推測できた。また、生菌数減少の程度について、あてはめたモデルのもとで、 $cfu=0$ となる TAM の推定値は 24.3% であったことから、25% 程度の TAM があれば static effect が得られていると推測できた。

以上、*in vitro* シミュレーション試験及びマウス大腿部感染モデルのいずれの解析においても、薬効と TAM は強い関連性を有していること、薬効を発揮するための TAM の長さはいずれのモデルにおいても同程度であることが示唆された。

機構は、回答を了承した。

(2) 本薬の薬理作用について

機構は、非臨床薬理試験から、本薬は既存のカルバペネム系抗菌薬と同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を有しているという申請者の考察及び作用部位に関する考察は妥当であると判断した。また、安全性薬理試験においては、本薬の中樞神経系に及ぼす影響は認められていないものの、カルバペネム系抗菌薬には class effect として、痙攣の副作用が認められていることから、本剤においても臨床使用下にて、痙攣等の中樞神経系の副作用が発現する可能性は否定できないため、中樞神経系の副作用に対して注意喚起して

いく必要があると考える。

() 薬物動態試験成績の概要

本薬の体内動態については、マウス (ICR系)、ラット (Sprague-Dawley系)、ウサギ (日本白色種)、イヌ (ビーグル) 及びサル (カニクイザル) を用いた試験結果が提出されている。

これらの動物種における本薬の体内動態の検討は、非標識体、あるいはカルバペネム環の2位を¹⁴Cで標識した放射標識化合物を用いて実施されている。

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性のマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対して本薬 20mg/kg を静脈内投与した後の、未変化体の AUC の平均値は各々 14.1、9.3、47.9、78.6 及び 44.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、 $t_{1/2}$ の平均値は各々 0.2、0.1、1.0、1.0 及び 0.8hr であった。

また、別の試験において、雌雄ラットに対して本薬 20mg/kg を静脈内投与した後の、AUC の平均値は各々 9.8 及び 11.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、 $t_{1/2}$ の平均値はともに 0.1hr であることから、本薬の体内動態に著しい性差はないと考えられている。なお、ラットにおける本薬の消失が早く、且つ、AUC が低かった理由は、本剤は腎臓のみならず肺の DHP- (カルバペネム系抗菌薬不活化酵素) によって代謝されるためであると考えられている。

マウスに対して本薬 5、10、20、50 及び 100mg/kg、ラットに対して本薬 5、20 及び 40mg/kg、サルに対して本薬 5、10、20 及び 50mg/kg を静脈内投与した後の未変化体の AUC は用量依存的に増大したものの、 $t_{1/2}$ については用量に依存した変化は認められていない。

2) 反復投与

雄性ラットに対して本薬 20mg/kg/日を 1 日 1 回、10 日間反復静脈内投与した後の血漿中未変化体の AUC は $9.82 \pm 0.69\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $0.118 \pm 0.003\text{hr}$ であり、単回投与時の AUC ($9.81 \pm 1.05\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)、 $t_{1/2}$ ($0.125 \pm 0.007\text{hr}$) と比較しても著しい変化は認められなかったことから、本薬の蓄積性は低いと考えられている。

(2) 分布

1) 組織中濃度

雄性マウスに対して本薬 20mg/kg を静脈内単回投与 5 分後の血漿、腎臓、肝臓、肺、心臓及び脾臓の未変化体濃度は各々 $46.9 \pm 2.3\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 42.2 ± 6.6 、 14.5 ± 1.1 、 11.3 ± 2.5 、 7.77 ± 0.33 及び $5.71 \pm 0.86\mu\text{g}/\text{g}$ であり、投与直後に本薬が全身分布することが確認されている。一方、脳内濃度は投与直後より定量限界 ($2.0\mu\text{g}/\text{g}$) 未満を維持している。また、雄性ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を静脈内単回投与した際にも、投与後 5 分で本薬が全身分布することが確認されているが、脳内濃度については $1.67 \pm 0.42\mu\text{g eq}/\text{g}$ であり血漿中濃度の 1/48 と低値であることより、ラットでは本薬の脳移行性が極めて低いと考えられている。

また、雄性イヌに対して放射標識化合物 20mg/kg を静脈内単回投与 10 分後における本薬の脳内濃度は $0.51\mu\text{g eq}/\text{g}$ であったが、血漿中濃度と比較すると約 1/140 と低値であることから、イヌにおいても本薬の脳移行性が極めて低いものと考えられている。

雄性ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を 1 日 1 回、10 日間反復静脈内投与した後の、最終投与後における本薬の各組織内濃度は単回投与に比較し若干高値で推移していた。しかし、最終投与 168 時間後における各組織内濃度は 1.8 μ g eq/g 以下と低レベルまで低下していたことから本薬の蓄積性は低いものと考えられている。

2) 全身オートラジオグラフィ

雄性ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を静脈単回投与した後、投与 5 分後には放射能が全身分布していることが確認され、その後、時間経過とともに各臓器とも一様に減衰し、24 時間後には腎臓と肝臓のみに弱い放射活性が認められた。なお、本薬の組織分布については腎臓で最も高く、脳で弱かった。

また、雄性ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を 1 日 1 回、10 日間反復静脈内投与した際にも、単回投与時と同様なパターンで全身分布しており、最終投与 168 時間後における各組織内濃度は痕跡程度まで減衰していた。

3) 血漿蛋白結合

本薬の血漿蛋白結合率を限外ろ過法により検討したところ、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿蛋白に対する結合率は各々 25.2 \pm 1.0、35.2 \pm 3.5、11.8 \pm 3.5、10.2 \pm 3.5、6.13 \pm 1.5 及び 8.11 \pm 1.3%であった。

4) 胎盤通過性

妊娠 19 日目ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を静脈内投与した後の、本薬の組織分布パターンは雄性ラットと同様であり、経時的な濃度の減少が認められている。また、投与 5 分後に胎児の血液中放射活性が 1.58 \pm 0.15 μ g eq/mL と最も高かったが、母動物の血液中放射活性 (66.35 \pm 1.51 μ g eq/mL) と比較すると 1/42 であり、また、胎児 1 例当たりの分布率が投与量の 0.03%以下となり、胎児移行性は低いと考えられている。さらに、放射標識化合物 1000mg/kg 或いは 20mg/kg を静脈内投与した後の、母動物及び胎児の組織分布パターンと減少推移はほぼ同様であり、本薬の母動物及び胎児の組織分布パターンは高用量投与しても変化がないものと考えられている。

5) 乳汁移行性

授乳ラットに対して放射標識化合物 20mg/kg を静脈内投与した際、投与 30 分後に乳汁中濃度は最高濃度 (3.58 \pm 2.50 μ g eq/mL) を示し、この濃度は血漿中濃度の約 1/6 であった。また、投与 24 時間後における乳汁中濃度は最高濃度の約 1/17 まで低下していたため、本薬は乳汁移行性が認められるもののその残留性は低いものと考えられている。

(3) 代謝

TLC-バイオオートグラムの結果より、本薬を投与したマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿及び尿中に活性代謝物は存在しないと考えられている。

1) 主要代謝物

各種動物の尿中において主要代謝物として β -ラクタム環の開裂体である DRPM-DC が検出されており、放射標識化合物 20mg/kg を静脈内投与した後の未変化体及び DRPM-DC の AUC の平均値は、ラットでは 11.54 及び 19.51 μ g \cdot hr/mL、イヌでは 91.36 及び 3.83 μ g \cdot hr/mL、サルでは 63.18 及び 5.72 μ g \cdot hr/mL であった。また、投与後 24 時間までの未変化体及び

DRPM-DC の尿中累積排泄率の平均値はラットでは 38.60 及び 51.97%、イヌでは 69.85 及び 16.09 %、サルでは 58.57 及び 28.97 %であった。

2) *In vitro* 代謝

各種動物の肺及び腎臓のホモジネートによる本薬の代謝活性を検討したところ、ラットでは肺における本薬の代謝能 (V_{max}/K_m) が $3.11 \pm 0.15 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ と高く、腎臓における代謝能の約 4 倍であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの腎ホモジネートを用いて DHP- に対する代謝安定性を検討したところ、いずれの動物においても本薬は MEPM や IPM と同程度以上の高い代謝安定性を有することが確認されている。また、ヒト腎 DHP- (遺伝子組換え: $0.174 \text{unit}/\text{mL}$) を用いて代謝安定性を検討したところ、本剤、MEPM 及び IPM を 90 分間反応させた後の残存率は各々 87.5、79.1、及び 50.4% であり、本薬の代謝安定性は MEPM と同程度であると考えられている。

3) CYP に対する作用

ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* 系における CYP への影響を検討したところ、本薬 $0.3 \sim 300 \mu\text{mol}/\text{L}$ の添加を行っても CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A11 活性の低下は認められなかった。さらに、本薬を 1 または 3 カ月反復投与した後の CYP 酵素系の誘導能を検討したところ、ラットでは $1000 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、イヌでは $500 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ まで肝 CYP 酵素の誘導が認められなかった。

したがって、本薬が肝 CYP 酵素系を阻害あるいは誘導し、CYP に関連した薬物相互作用を惹起する可能性が極めて低いと考えられている。

(4) 排泄

本薬 $20 \text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与した後の本薬の尿中排泄率(0-2hr)は、マウスでは $36.3 \pm 6.2\%$ 、ラットでは $42.1 \pm 6.4\%$ 、ウサギでは $47.6 \pm 15.2\%$ 、イヌでは $83.1 \pm 15.3\%$ 及びサルでは $51.1 \pm 10.6\%$ であり、いずれの動物種においても主要排泄経路は腎臓であると考えられている。また、腎臓における本薬の主たる排泄部位について、ラット及びイヌは糸球体ろ過、サルは糸球体ろ過及び一部尿細管分泌、ウサギは糸球体ろ過より尿細管分泌であると考えられている。

雄性ラットにおいて、放射標識化合物 $20 \text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与した際の、投与 24 時間後までの本薬の尿中及び糞中の排泄率は、 93.01 ± 1.35 及び $2.52 \pm 0.86\%$ であり、本薬は糞中へはほとんど排泄されないと考えられている。

(5) 薬物動態的相互作用

抗てんかん薬 VPA-Na は MEPM 或いは PAPM/BP と併用することで VPA の血中濃度低下が認められることから、本薬と VPA-Na との薬物相互作用について検討が行われた。サルに対して VPA-Na 単独投与、或いは本薬、MEPM 或いは PAPM/BP と VPA-Na を各々 $20 \text{mg}/\text{kg}$ の用量 (VPA-Na は $25 \text{mg}/\text{kg}$) で併用投与した際の、 $\text{AUC}_{0-6\text{hr}}$ は各々 160 ± 11 、 118 ± 24 、 93 ± 50 及び $98 \pm 22 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、MEPM 或いは PAPM/BP と VPA-Na を併用投与した際に $\text{AUC}_{0-6\text{hr}}$ の有意な低下が認められた。一方、本薬においても VPA-Na の併用時に $\text{AUC}_{0-6\text{hr}}$ の低下傾向が認められていることから、本薬と VPA-Na の併用投与は禁忌とすべきであると考えら

れている。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された非臨床試験の薬物動態に関する資料から、非臨床試験の薬物動態は、既存のカルバペネム系抗菌薬と大きな差は無く、特に問題がないと判断する。

() 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はラット及びイヌを用いて静脈内投与により検討された。

ラット(2000mg/kg 投与)では、投与後1~2日に軟便が観察されたが、死亡例はなく、体重及び観察期間終了後の病理検査でも本薬に起因する変化は認められなかったため、概略の致死量は2000mg/kgを超えると推察された。

イヌでは、投与全例(1000及び2000mg/kg 投与)で投与日に頻回の嘔吐と少量の粘液便や血便の排泄を伴う中毒症状及び軽度な活動性低下が認められた。また、摂餌量低下を伴った体重減少が1000mg/kg 投与群では投与後3日まで認められ、2000mg/kg 投与群では投与後14日まで続いた。観察期間終了後の病理検査にて、2000mg/kg 投与群に腎臓の尿細管上皮細胞の壊死及び再生を伴う腎障害や胃底腺上皮の変性等の消化管粘膜障害が認められた。いずれの試験においても死亡例はなく、概略の致死量は2000mg/kgを超えると推察された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて静脈内投与により検討された。

ラットに本薬を1カ月間投与(100、300及び1000mg/kg/日投与)した際、全投与群に軟便、盲腸重量の増加がみられたが、本薬の抗菌作用による腸内細菌叢の変動に基づく変化と考えられた。1000mg/kg/日投与群雌に脾臓重量の軽度増加が観察され、300mg/kg/日投与群雌及び1000mg/kg/日投与群雌雄の脾臓に白脾髄胚中心の肥大が観察されたが、本薬の反復投与による免疫応答による所見と考えられた。これらの所見は、毒性学的に意義のない変化と考えられたため、無毒性量は1000mg/kg/日と判断された。

ラット3カ月間投与(100、300及び1000mg/kg/日投与)では、100mg/kg/日投与群の雄を除く全投与群に軟便が、300mg/kg/日以上投与群に盲腸拡張がみられた。また、全投与群で尿中Na及びCl総排泄量の軽度減少がみられた。1000mg/kg/日投与群では投与中期以降に体重増加が抑制された。さらに1000mg/kg/日投与群の雄では腎臓重量の増加がみられたが、病理組織学的検査では、腎臓に器質的变化は観察されなかった。無毒性量は、1000mg/kg/日投与群で回復試験期間に体重増加抑制が継続したことから300mg/kg/日と判断された。

イヌ1カ月間投与(125、250及び500mg/kg/日投与)では、500mg/kg/日投与群の雄5例中2例に消化管からの出血を示唆する便の異常がみられ、摂餌廃絶と著しい体重減少を伴って1例が衰弱死し、1例を切迫殺した。死亡・切迫殺例には消化管粘膜のびらん・潰瘍等の消化管障害がみられた。生存例では500mg/kg/日投与群に体重及び摂餌量の減少がみられ、全投与群で便の異常がみられたが、投与期間終了時の病理組織学的検査において消化管に毒性変化は観察されなかった。125mg/kg/日投与群に少量の便の異常がみられた。血液学的検査で250及び

500mg/kg/日投与群の雌に貧血（赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下）及びそれらの雌雄に血小板数減少がみられた。250及び500mg/kg/日投与群の雌の腎臓重量が増加し、全投与群の近位尿細管において上皮の空胞化が観察された。この空胞は電顕検査によりライソゾームが投与検体を取り込んだ像であることが示唆されたが、血液化学的検査においても腎機能障害を示唆する異常が認められないこと等の理由から、毒性学的意義はないと考えられている。全投与群の脾臓に白脾髄胚中心の肥大が認められ、ラットと同様、イヌにおいても本薬の反復投与によって免疫応答が起きたことが考えられている。無毒性量は、125mg/kg/日投与群の雄において少量かつ一過性の便の異常がみられたことから、125mg/kg/日近傍でこれをやや下回る量と判断された。

イヌ3カ月投与（40、100及び250mg/kg/日投与）では、250mg/kg/日投与群で初回投与時にのみ口腔粘膜及び眼瞼結膜の蒼白化、脱力、横臥位を示す例があったが、投与後20分で消失する一過性の変化であり、翌日以降そのような症状は認められなかった。粘液便が対照群を含む全群でみられ、250mg/kg/日投与群では対照群と比較してやや高頻度であった。250mg/kg/日投与群において、投与末期の血液学的検査で貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下）、病理組織学的検査で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が軽度に認められた。1カ月投与と同様な変化として、250mg/kg/日投与群に腎臓近位尿細管上皮の軽度な空胞化、40mg/kg/日投与群雌及び100mg/kg/日以上投与群の雌雄に脾臓の白脾髄胚中心の肥大が認められた。250mg/kg/日投与群の雌1例に大腸粘膜の好中球浸潤を主体とした軽度の炎症性細胞浸潤が観察された。無毒性量は、250mg/kg/日投与群において異常便、貧血及び大腸粘膜における炎症性細胞浸潤が認められたことから、100mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験が実施されており、いずれの結果も陰性と考えられた。

(4) がん原性試験

がん原性試験は、本剤は臨床での使用期間が比較的短期間と考えられること、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、実施されていない。また、本薬の特定組織への蓄積及び残留は認められず、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において本薬投与に関連した前がん病変の発生も認められなかったことから、本薬ががん原性を有する可能性は低いものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて静脈内投与により検討された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（100、300及び1000mg/kg/日投与）では、本薬に起因する毒性所見が認められなかったことから、雌雄親動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量はいずれも1000mg/kg/日と判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験（100、300及び1000mg/kg/日投与）では、母動物の1000mg/kg/日投与群で投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。分娩群の観

察では、1000mg/kg/日投与群で1例の母動物に全仔死産の分娩異常が認められた。また、全投与群で生後4日までに全仔が死亡する母動物が1~3例認められたことにより、出生仔の生後4日の生存率が低下傾向を示したが、全仔死亡の母動物数に用量反応性がみられないこと等の理由から偶発性の変化であると考えられた。F1出生児のその後の生存性、発育は正常であり、一般状態、発育分化等においても本薬に起因する変化は認められなかった。無毒性量は、1000mg/kg/日で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められたことから母動物の一般毒性に関して300mg/kg/日、1000mg/kg/日で分娩異常が認められたことから分娩への影響の可能性を考慮して生殖毒性に関しては300mg/kg/日、胚・胎児及び出生児の発生毒性に関しては影響が認められなかったことから1000mg/kg/日と判断された。さらに本試験にて、全投与群でみられた出生児の生後4日生存率の低下傾向が偶発性の変化であると考えられたことについて追加試験が実施され、本試験の結果が確認された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験(12.5、25及び50mg/kg/日投与)では、母動物の25及び50mg/kg/日投与群で体重増加抑制、50mg/kg/日投与群では摂餌量減少が投与期間中の数日に認められた。全投与群で盲腸に拡張等の所見が観察され、また50mg/kg/日投与群で盲腸重量が増加した。流産例はなく、妊娠維持への影響は認められなかった。胎児の生存性等には、本薬に起因する毒性所見が認められなかった。以上の結果から、無毒性量は、25mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制が認められたことから母動物の一般毒性に関して12.5mg/kg/日、生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性に関しては影響が認められなかったことから50mg/kg/日と判断された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(100、300、600、1000mg/kg/日投与)では、本薬に起因する毒性所見が認められなかったことから、母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに出生児の発生毒性に関する無毒性量はいずれも1000mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験はウサギを用いて検討された。

血管局所刺激性試験(0.25%、1.0%及び2.0%溶液の耳介静脈内貯留法による投与)では、本薬の2.0%以下の濃度での刺激性は陰性対照の生理食塩液と同程度と考えられた。筋肉局所刺激性試験(1.0%溶液の外側広筋内投与)では、本薬の1.0%濃度での刺激性は陰性対照の生理食塩液と大差ないと判断された。

(7) その他の毒性試験

本薬の基本骨格であるβ-ラクタム構造を有する抗菌薬は、抗原性を有することが知られていること、抗菌薬による腎障害が広く知られていること及び本薬の第Ⅲ相臨床試験を進める過程でALT、AST値の上昇など肝機能検査値の変動を示す症例が比較的高頻度に認められたことから、抗原性試験、腎毒性試験及び動物感染モデルを用いた試験が検討された。

直接クームス試験では、本薬で処置したヒト赤血球膜への免疫グロブリンの非特異的結合性を検討したが、直接抗グロブリン反応は認められなかった。

マウスを用いた抗原性試験(対照薬IPM)では、本薬を含むFCAエマルジョンで本薬の抗原性が認められたが、本薬のみの反復投与による免疫の場合、抗原性はいずれの試験でも認められなかった。また、PCA反応を観察したところ、弱いながら本薬のアレルギー誘発原性が認められた。免疫学的交差反応性試験において、本薬とIPM、PCG、CET及びフロモキシフ

(FMOX)の免疫学的交差反応性は認められなかった。

モルモットを用いた抗原性試験(対照薬 IPM)では、本薬を含む FCA エマルジョンによって免疫した場合、ASA 試験では本薬-モルモット血清アルブミン(GSA)によって5例中3例が陽性(死亡)、1例が疑陽性となった。PCA 試験及び ELISA においては10例中各々6例及び10例で特異抗体が検出され、本薬の抗原性が認められたが、本薬のみの反復投与による免疫の場合には抗原性は認められなかった。また、本薬-BGG を含む FCA エマルジョンで免疫した動物に本薬を投与し、ASA の誘発を試みたところ5例中2例が疑陽性であった。これら動物の血清を含む抗本薬-BGG 血清を用いて感作を成立させた動物では、血清10例中10例で本薬に対する PCA が観察され、アレルギー誘発原性が認められた。抗 IPM-BGG 血清に対する本薬-GSA の PCA 誘発において、本薬と IPM 間に弱いながら免疫学的交差反応性が認められたが、PCG、CET 及び FMOX との免疫学的交差反応性は認められなかった。

ウサギを用いた単回静脈内投与腎毒性試験では、200、400 及び 600mg/kg が投与された。全投与群に死亡例はなく、明らかな中毒症状もみられなかったが、摂餌量の減少がみられた。また、400mg/kg 以上の投与群で一過性の体重減少、尿糖・尿蛋白陽性、血漿中尿素窒素・クレアチニン値上昇、皮質尿細管上皮の壊死及び皮質尿細管の拡張が認められた。腎臓に対する無毒性量は 200mg/kg と判断された。

ウサギを用いた5日間反復静脈内投与腎毒性試験では、本薬を50、100及び200mg/kg/日の3用量、対照薬としてカルバペネム系抗菌薬3種(IPM/CS、MEPM及びBIPM)及びセフェム系抗菌薬2種(セファゾリン(CEZ)及びセフメノキシム(CMX))の各200mg/kg/日を5日間反復静脈内投与し、本薬と他剤との腎毒性が比較された。さらに、本薬の血漿中濃度を測定し、全身暴露が評価された。本薬200mg/kg/日、IPM/CS、MEPM、BIPM、CEZ及びCMX投与群では、摂餌量の減少が認められた。体重はいずれの投与群も明らかな変化はなかった。血漿中尿素窒素・クレアチニン値上昇及び近位尿細管上皮の壊死・再生で示される腎障害がCMX投与群で認められた。近位尿細管上皮の壊死は、BIPM投与群の4例中1例、CEZ投与群の4例中2例にも認められた。本薬の全投与群、IPM/CS及びMEPM投与群では、腎障害を示唆する変化は認められなかった。以上の結果から、本試験条件下での腎毒性の強さは、 $CMX >> CEZ = BIPM > IPM/CS = MEPM =$ 本薬と判断された。また、投与初日の本薬の血漿中濃度は、 C_{max} 、AUC共に投与量に応じて増大し、 $t_{1/2}$ も投与量の増加に伴いわずかに延長した。投与5日の本薬の血漿中濃度は、 C_{max} 、AUC及び $t_{1/2}$ 共に投与初日とほぼ同じ値を示し、反復投与による本薬の体内動態に変化は認められなかった。

肺感染モデルにおける肝機能への影響の検討として、*S.pneumoniae* をマウスに経鼻接種した肺感染モデル及び非感染マウスに本薬を 20mg/kg を 1日2回3日間皮下投与した際の肝組織等の検討がなされた。肝臓中の本薬の濃度は、非感染マウスにおいて 2.54 μ g/g、感染マウスにおいて 2.73 μ g/g であり、感染による本薬の体内動態への影響は認められなかった。非感染及び感染いずれのマウスにおいても、血液化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査において本薬投与による肝機能障害を示唆する変化は認められなかったことから、感染に伴い本薬の体内動態が変化し肝機能が影響を受ける可能性は低いと考えられている。

<機構における審査の概略>

機構は、非臨床試験から想定される副作用について申請者に尋ねた。申請者は、以下の回答を

した。

本薬投与に起因した軟便や粘液便、腸粘膜における軽度炎症等の消化管障害、尿細管上皮細胞の壊死・再生、腎臓重量の増加などの毒性所見がラット及びビヌを用いた毒性試験で認められた。類薬（MEPM及びBIPM）と比較し、想定される臨床的副作用について考察すると、MEPMでは2000mg/kgの用量でイヌに単回投与した時に腎障害による中毒死例が発生したが、本剤では2000mg/kgの用量においても死亡例は発生しなかったという点が挙げられる。また、イヌ3カ月間反復投与試験にて、本薬では250mg/kg/日の用量で消化管への影響が認められ、100mg/kg/日の用量では消化管障害や腎機能への影響を示唆する変化は認められなかったのに対し、BIPMの場合は60mg/kg/日の用量から消化管障害を示唆する変化が発生していることから、本剤の消化管や腎臓に対する毒性はMEPMやBIPMに比べ強くないと考えられる。また、ウサギを用いて腎毒性発現の有無とその程度を比較した結果、腎毒性の強さは、BIPM > MEPM = 本薬と判断され、本薬のウサギにおける腎毒性はBIPMよりも弱いと考えられる。

機構は、イヌ 1 カ月間反復投与試験でみられた血液学的検査値の変化、肝臓への影響が雌で強く発現している理由及び雄のみで死亡動物が認められた（消化管障害が強く発現した）理由並びにこれらの性差におけるヒトへの影響について申請者に尋ねた。申請者は、以下の回答をした。

血液学的検査については、2 週目と投与終了時の検査時に雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が軽度の低値を示し、雌で有意な変動を示した。また、雌雄の血小板数の減少が認められたが、これらは消化管障害による出血が主な原因と考える。肝臓への影響は、250mg/kg/日以上投与群の雌で肝臓重量の増加が認められ、血液化学的に 500mg/kg/日投与群の雌雄少数例で AST、ALT、AL-P 値の一過性上昇が認められたが、肝臓の光顕及び電顕検査において雌雄ともに著変は認められず、これらの変化は毒性学的に意義のある変動とは判断しなかった。したがって、肝臓への影響が雌で強く発現したとは考えなかった。

一方、死亡あるいは切迫殺した雄 2 例の消化管に糜爛や潰瘍性病変が認められた。また、生存例において、組織学的に消化管粘膜病変は認められなかったが、250mg/kg/日以上投与群の雌雄に投与期間中に血便などが認められている。このように強い消化管障害による死亡例こそ雄で認められたが、血液学的あるいは血液化学的検査値の変化や消化管粘膜障害を示唆する便性状の異常は雌雄で観察されており、性差による明らかな毒性修飾はなかったと判断する。さらに、40、100、250mg/kg/日を投与した 3 カ月反復投与毒性試験において、消化管障害を示唆する病理変化は認められず、また、性差を示唆する毒性所見も認められていないことから、1 カ月反復投与毒性試験の雄でのみ消化管障害が強く発現した理由は個体による感受性の差ともみなされる。以上のことから、性差の影響は極めて少ないものと判断する。

機構は、消化管障害の性差について、高用量群では雄の死亡が認められること、中及び低用量群では雄の方が症状の程度が強く発現していることを踏まえ、個体差の可能性について、さらに説明を求めた。申請者は、以下の回答をした。

イヌ 1 カ月間反復投与試験において、異常便の発現状況について詳細に検討し、各所見の累積発現日数を個体別及び程度別に集計した結果、異常便の発現日数及び程度は個体間で大きく異なっており、個体間の感受性の違いが示唆された。また、異常便の累積発現日数を投与期間別に雌雄間で比較した結果、125及び250mg/kg/日投与群で各異常便の累積発現日数は雄で多い傾向にあ

るが、各異常便の発現日数は個体間で大きく異なっており、発現した異常便の程度は、250mg/kg/日投与群の雄1例の軟便を除き、いずれも軽度であった。従って、125及び250mg/kg/日投与群における各異常便の発現例数及び累積発現日数は雄が多い傾向にあるものの、発現日数の違い及び異常便の程度は各個体における本薬に対する感受性の違いが影響しているものと考えられる。

また、血便又は血性物混入便は、本薬起因性の消化管障害を最も反映する異常便と考えているが、500mg/kg/日投与群における血便又は血性物混入便の程度はほとんどが軽度であり、雄の死亡例1例と雌1例で中等度の血便がみられ、高度の血便は雄の切迫殺1例に認められたのみであったこと等の結果から、500mg/kg/日投与群において必ずしも雄で症状が強く発現しているとは言いきれない。さらにこれらの所見に加え、血液学的あるいは血液化学的検査値に性差を示唆するものは認められておらず、500mg/kg/日投与群の死亡例及び切迫殺例で器質的変化を伴う消化管障害が認められたものの、投与期間終了時の病理肉眼及び組織学的検査において、500mg/kg/日投与群の生存例も含むすべての投与群の雌雄全例で消化管障害を示唆する消化管の器質的な変化は認められていない。従って、500mg/kg/日投与群の雄で死亡例や切迫殺例が発生した原因は、本薬に対する感受性の個体差によるものであり、125及び250mg/kg/日投与群で各異常便の発現例数及び累積発現日数は雄で多い傾向にあるものの本薬が誘発する消化管障害には明らかな性差はないと考える。

機構は、ウサギ反復投与腎毒性試験について、本薬は BIPM よりも弱いと考察されているが、イヌの単回投与毒性試験では、文献的には BIPM に腎障害は認められておらず、本薬よりも BIPM の方が腎毒性が弱い可能性が示唆される。動物種による毒性発現の相違も踏まえた上で本薬の腎毒性について考察するよう申請者に求めた。申請者は以下の回答をした。

本薬、BIPM 及び MEPM の腎臓への影響は、病理組織学的には尿細管上皮に対する変化（膨化、混濁腫脹、壊死）として検出され、同様の器質的な変化は、他のカルバペネム系抗菌薬である IPM や PAPM においても報告されていることから、尿細管上皮に及ぼす影響はカルバペネム系抗菌薬に共通して発生する毒性変化と考えられる。カルバペネム系抗菌薬の腎毒性は、尿細管上皮細胞へのイオン輸送機構を介した能動的な取り込みによる蓄積によって惹起されると考えられており、本薬、BIPM 及び MEPM も、おそらく同様の機序によって、尿細管上皮細胞への障害が惹起されていると推察される。また、一般にカルバペネム系抗菌薬を含むβ-ラクタム系抗菌薬の腎毒性に関しては各種実験動物種間で感受性が異なり、ウサギが他の動物種に比べ感受性が高いとされており、BIPM においてイヌの単回投与毒性試験では腎臓への影響が認められず、ウサギを用いた反復投与試験で腎毒性が発現したのは、そのためであると推察している。従って、最も感受性が高いとされる動物種であるウサギを用いて、臨床使用形態に類似した反復投与にて本薬、BIPM、MEPM 及び IPM/CS の腎毒性の強さを比較した結果、BIPM 投与時のみ明らかな腎障害が発生したことから、本薬の腎毒性の強さは BIPM に比べ弱いと結論した。また、本薬の腎臓からの排泄機序は、ウサギでは糸球体ろ過と尿細管分泌の両方が関与し、ヒトにおいても糸球体ろ過及び尿細管分泌の関与を示唆する結果が得られており、本薬の腎機能への影響について、その毒性変化及び無毒性量並びにヒトにおける臨床使用時の安全性との関係を論じる上で、ウサギを用いて得られた結果を重要視するのは適切であると考えられる。従って、ウサギの5日間反復投与腎毒性試験において本薬は 200mg/kg/日の用量まで腎毒性を示唆する変化を示さなかったことから、その無毒性量（200mg/kg/日）における AUC（279 μ g \cdot hr/mL）は、ヒトにおける1日

最大投与量 (500mg×3回/日) 投与時の AUC の 2.9 倍であり、ヒトにおいて腎毒性が発生する可能性は低いと考える。

機構は、本薬で認められた脾臓の変化は、本薬が抗原性を有することから免疫応答によるものであり、類薬と比較して特異的なものではないと申請者は説明しているが、投与量と脾臓の変化等の免疫関連所見の発現について類薬等と比較し、毒性の強さに基づき説明すること、また、脾臓の所見等について毒性的意義がないと判断しているが、臨床投与時に免疫毒性が問題とならないのか、ヒトにおけるリスクとの関連性について説明し、毒性学的意義はないと判断する妥当性を示すことを申請者に求めた。申請者は以下の回答をした。

本薬のラット 1 カ月間反復投与試験、イヌ 1 カ月及び 3 カ月間反復投与試験で認められた脾臓の変化は、重量増加と白脾髄胚中心の肥大であった。ラットでは本薬の 1 カ月試験と同質の脾臓の変化が他のカルバペナム系抗菌薬の反復投与毒性試験でも認められており、類薬における変化はいずれも本薬よりも低用量から発現したことから、ラットにおける本薬の脾臓への影響はこれら類薬に比べて弱いものと考えられた。

一方、イヌでは、1 カ月反復投与試験において、病理組織学的に白脾髄胚中心の肥大が全投与群で観察され、3 カ月反復投与試験においても白脾髄胚中心の肥大が雄の 100mg/kg/日以上 1 日以上の投与群及び雌の全投与群で観察されたが、類薬では脾臓の変化は発現しなかった。しかし、セフェム系抗菌薬 Cefelidin のイヌ 4 週間反復投与試験では、脾臓の胚中心の活性化が認められており、イヌに認められた変化は、本薬に特異的なものではないと判断した。

本薬の反復投与毒性試験で認められた脾臓重量の増加を伴う胚中心の肥大の発現機序は不明であるが、何らかの抗原に対する免疫反応である可能性が考えられる。モルモット及びマウスを用いた抗原性試験において本薬単独投与によって抗原性は認められなかったものの、アジュバントを併用し免疫増強を行った場合に抗原性が認められている。ラット及びイヌ反復投与毒性試験において、本薬に対する抗原性の有無は不明であるが、少なくともアレルギー症状は観察されていない。しかし、反復投与毒性試験においてアジュバントは用いられておらず、また種差も考慮に入れるとアレルギーに対して感受性が高いヒトに本薬を投与した場合、アレルギーが発現する可能性を完全に否定することはできない。従って、本薬の投与に際しては、他の抗菌薬と同様の注意喚起が必要であると考えられる。

また、イヌ 3 カ月反復投与毒性試験において 250mg/kg/日投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少で示される赤血球系項目の変動や脾臓での軽度なヘモジデリン沈着が観察されていることから、溶血性貧血の可能性が考えられたが、胚中心肥大が低用量群から認められたにもかかわらず、赤血球系項目の変動やヘモジデリン沈着は高用量群にのみ軽度認められたに過ぎず、また *in vitro* 直接クームス試験を実施し陰性の結果を得ていることから、ヒトにおいて、本薬が溶血性貧血を引き起こす可能性は低いと考えられる。なお、本試験では、消化管粘膜からの出血を示す所見は観察されなかったが、当該用量で赤脾髄における赤血球の破壊亢進の可能性を示唆する脾臓のヘモジデリン沈着が認められたことから、赤血球系項目の変動の原因として、本薬の長期暴露により赤血球膜の脆弱化が徐々に進行し、それらが脾臓に停滞して破壊され末梢血に影響した可能性が考えられた。

以上のように、抗原性試験の結果からは、臨床投与時にはアレルギー発現の可能性を考慮する必要はあるが、本薬の反復投与毒性試験で認められた脾臓の所見は、他の免疫毒性のリスクを直

接示唆するものであるとは考えられず、毒性学的に意義がないものと判断した。

さらに、機構は、脾臓の所見の発現機序は不明であるが、何らかの抗原に対する免疫反応が示唆されると回答していることについて、機序の解明が十分なされていないところで、毒性学的意義がないと判断した根拠を再度説明すること、また、イヌでは本薬のみに脾臓の変化が認められていることから、本薬はカルバペネム系抗菌薬の中で免疫原性のリスクが高い可能性はないのか、種差を含めて説明することを申請者に求めた。申請者は以下の回答をした。

本薬の抗原性試験では、本薬単独免疫では血清特異抗体は検出されていない。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においては、A/G比から血清グロブリン量の増加を示す所見はなく、病理組織学的に脾臓の形質細胞の増加もみられず、アレルギー症状も認められていないことから、当該試験で認められた脾臓の白脾髄胚中心の肥大は、本薬投与に関連する変化と考えられるが発現機序は不明であり、本薬に対する血清抗体の検出には至らない弱い免疫反応の結果と推察している。さらに休薬により回復性を示す可逆性の変化で、アレルギー症状などの明らかな毒性変化を伴ったものではないことから、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた脾臓の白脾髄胚中心の肥大に毒性学的意義はないと判断した。

また、本薬の抗原性試験の結果から、本薬の抗原性はIPMと概ね同程度であり、また、文献等から、BIPMの抗原性は本薬やIPMより弱いと考えられ、MEPMについては、共通の試験項目が少なく比較は難しいが、ウサギにおいて抗原性が認められており、一般に抗原性に関しては種差及び系統差、そして特にヒトにおいては個人差が認められ、類薬も含めいずれかの動物種において抗原性が認められたことから、カルバペネム系抗菌薬の臨床使用時にはアレルギー症状発現の可能性を考慮する必要があると考えられる。そこで、他のカルバペネム系抗菌薬と同様に本薬においても、添付文書(案)に使用上の注意事項として、カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者やアレルギー症状を起こしやすい体質の患者に対しては慎重に投与するよう注意を喚起している。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

機構は、本薬の臨床試験で認められたアナフィラキシー様症状及び偽膜性大腸炎は毒性試験の結果を反映している可能性も考えられることから、本薬を臨床使用するにあたっては、当該所見だけでなく、本薬の臨床試験では認められていない腎障害等、毒性試験の結果から想定される副作用の発現に注意する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内における健康成人男性、高齢者、腎機能障害患者及び感染症患者を対象とした18試験が提出された。

(1) 健康成人男性に対する薬物動態試験

1) 単回投与試験 (試験 No.R1411 < 19■■年 ■■月 ~ 19■■年 ■■月 >、試験 No.R1412 < 19■■

年 ■ 月 ~ 19 ■ 年 ■ 月 >)

日本人健康成人男性 (24 例) に対して本剤 125、250、500 及び 1000mg を 60 あるいは 30 分かけて単回点滴静注したときの、 C_{max} の平均値は各々 8.33、16.1、30.7 及び 60.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、AUC の平均値は 8.96、18.71、32.36 及び 70.97 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と、いずれも投与量に比例し増加することが確認された。投与開始から 24 時間までの累積尿中排泄率は投与量に比例せず約 75% とほぼ一定であり、本剤の体内動態は 1000mg までの投与量の範囲で線形であることが示された。なお、投与開始から 24 時間までの本薬及び DRPM-DC の尿中排泄率の合計は平均値として約 90% であり、本薬は腎排泄型の薬物であることが確認された。

2) 反復投与試験 (試験 No.R1414 < 19 ■ 年 ■ 月 ~ 19 ■ 年 ■ 月 >、試験 No.R1417 < 19 ■ 年 ■ 月 ~ 19 ■ 年 ■ 月 >)

日本人健康成人男性 (12 例) に対して本剤 500 及び 1000mg を 1 日 2 回で 30 分かけて 6 日間反復点滴静注した後の、初回投与後の $AUC_{0-12\text{hr}}$ は各々 40.19 ± 6.04 及び $74.38 \pm 6.37\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ あり、最終投与後の $AUC_{0-12\text{hr}}$ は各々 35.20 ± 2.88 及び $79.46 \pm 5.60\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であったことより、本剤の蓄積性はないものと考えられている。

3) 1 日 3 回投与の薬物動態検討試験 (試験 No.R1419 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 >)

日本人健康成人男性 (6 例) に対して本剤 500mg を 1 日 3 回 (6 時間間隔) で 30 分かけて反復点滴静注した後の、初回投与 (朝) 及び最終投与 (夕) における $AUC_{0-6\text{hr}}$ は各々 32.46 ± 6.27 及び $32.00 \pm 5.21\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、本剤の体内動態に日内変動は認められていない。

4) プロベネシド併用投与試験 (試験 No.R1416 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 >)

日本人健康成人男性 (8 例) に対して本剤 250mg 単独静脈内投与或いは本剤 250mg 及びプロベネシド併用投与時の薬物動態がクロスオーバーデザインにより検討された。本剤単独或いは併用投与した後の C_{max} の平均値は各々 15.7 及び 18.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC の平均値は各々 17.10 及び 29.86 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ (β 相) の平均値は各々 0.94 及び 1.44hr、累積尿中排泄率の平均値は各々 80.4 及び 65.8% であり、本剤とプロベネシドを併用した際には本薬の血中からの消失が遅延、累積尿中排泄率が低下する傾向が認められた。プロベネシドが本薬の尿細管分泌をほとんど阻害していると考えられることから、本薬の腎クリアランスに関しては糸球体ろ過と尿細管分泌の割合は同程度であると推定されている。

(2) 高齢者、腎機能障害患者に対する薬物動態試験

1) 特殊集団 (健康高齢男性、腎機能障害患者) における単回投与試験 (試験 No.R1415 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 >、試験 No.R1418 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 >)

日本人健康高齢男性 (高齢者; 66~69 歳、6 例) を対象に、本剤 250mg を 30 分かけ単回点滴静注した後の薬物動態が測定され、健康成人男性 (非高齢者) の成績と比較された。高齢者及び非高齢者における C_{max} の平均値は各々 17.5 及び 18.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC の平均値は各々 25.72 及び 20.26 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ の平均値は各々 1.43 及び 0.90hr であった。高齢者における薬物動態は血中からの消失が遅延する傾向が認められているが、加齢による用法・用量の調節は必要がないものと考えられている。

また、腎機能障害患者 (グループ 1; $\text{CLcr} < 30\text{mL}/\text{min}$ 、グループ 2; $30\text{mL}/\text{min} < \text{CLcr} < 50\text{mL}/\text{min}$ 、グループ 3; $50\text{mL}/\text{min} < \text{CLcr} < 70\text{mL}/\text{min}$ 、12 例) に対して本剤 250mg を 30 分かけ単回点滴静注した後の薬物動態が測定され、健康成人男性の成績と比較された。グ

ループ 1、グループ 2、グループ 3、及び健康成人男性における C_{max} の平均値は各々 17.9、21.2、21.91 及び 18.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC の平均値は各々 64.31、48.21、40.55 及び 20.26 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ (β 相) の平均値は各々 3.56、2.16、1.98 及び 0.90hr であった。腎機能障害患者では CL_{Cr} が小さくなるに従って血中からの消失が遅延する傾向が示されたことより、腎機能患者では慎重に投与することが必要であると考えられている。

(3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討

各体液中又は組織に対する本剤の移行性について検討され、いずれの体液・組織に対しても良好な移行性を有することが確認されている。なお、各領域の患者における体液中又は組織中濃度/血漿中濃度比については以下の表に示す。

試験番号 体液・組織名、対象患者	投与量、点滴時間 投与後の採取時間	体液・組織中の本剤濃度 (例数)	体液・組織/血漿濃度比 (%) (例数)
No.R142A 胆汁、外科領域患者	250mg、30分 20~215分	0.24~15.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9例) 定量限界未満 1例	3.1~611.1% (9例)
No.R142A 胆嚢、外科領域患者	250mg、30分 20~215分	0.23~1.87 $\mu\text{g}/\text{g}$ (4例) 定量限界未満 6例	3.2~44.4% (4例)
No.R142A 喀痰、内科領域患者	250mg、60分 t_{max}	0.14~0.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ (5例)	1.1~4.9% (5例)
No.R142G 前立腺、泌尿器科領域患者	250mg、30分・60分 60~160分	0.76~10.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ (8例)	15.0~72.4% (7例) 425.6% (1例)
No.R142G 前立腺、泌尿器科領域患者	500mg、30分・60分 90~130分	1.04~4.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ (5例)	18.7~49.9% (5例)
No.R142H 子宮筋層、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.36~9.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ (17例) 定量限界未満 3例	12.0~85.9% (17例)
No.R142H 子宮頸部、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.27~8.94 $\mu\text{g}/\text{g}$ (17例) 定量限界未満 3例	6.1~96.9% (17例)
No.R142H 子宮腔部、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.34~9.89 $\mu\text{g}/\text{g}$ (17例) 定量限界未満 3例	9.7~122.8% (17例)
No.R142H 子宮内膜、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~230分	0.29~6.66 $\mu\text{g}/\text{g}$ (14例) 定量限界未満 2例	10.3~86.0% (14例)
No.R142H 卵管、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.56~10.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (16例) 定量限界未満 4例	14.2~105.9% (16例)
No.R142H 卵巣、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.20~4.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ (11例) 定量限界未満 1例	12.8~108.4% (11例)
No.R142H 子宮動脈血、産婦人科領域患者	250mg、30分 40~360分	0.10~21.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ (20例)	72.1~154.9% (20例)
No.R142H 骨盤死腔液、産婦人科領域患者	250mg、30分 500mg、30分 250mg、30分 t_{max}	3.15~9.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (6例) 9.53~13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4例) 7.90~52.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3例)	22.5~46.7% (6例) 25.4~44.7% (4例) 61.2~409.4 (3例)
No.R143K 中耳分泌物、耳鼻咽喉科領域患者	250mg、30分・60分 70~170分後	0.32~0.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4例)	4.2~18.8% (4例)
No.R143K 中耳分泌物、耳鼻咽喉科領域患者	500mg、40・60分 70~87分後	0.82~7.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3例)	5.0~48.6% (3例)
No.R143P 関節液、整形外科領域患者	250mg、30分 45~121分後	2.22~9.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (7例)	26.5% (1例)
No.R143P 滑膜、整形外科領域患者	250mg、30分 58~129分後	0.76~7.88 $\mu\text{g}/\text{g}$ (9例) 定量限界未満 1例	43.6~71.2% (5例)
No.R143P 海綿骨、整形外科領域患者	250mg、30分 65~143分後	0.25~3.42 $\mu\text{g}/\text{g}$ (8例)	5.1~39.3% (5例)
No.R143P 皮質骨、整形外科領域患者	250mg、30分 67~154分後	0.34~2.68 $\mu\text{g}/\text{g}$ (4例)	5.4~16.0% (3例)
No.R143Q 中耳粘膜、耳鼻咽喉科領域患者	250mg、30分 60~90分後	0.26~6.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (5例)	0.27~42.9% (5例)
No.R143Q 口蓋扁桃、耳鼻咽喉科領域患者	250mg、30分 60~155分後	0.27~2.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (6例)	6.1~33.2% (6例)
No.R143S 皮膚組織、皮膚科領域患者	250mg、30分 30~70分後	2.29~3.15 $\mu\text{g}/\text{g}$ (7例)	15.7~36.9% (7例)

No.R143T 前房水、眼科領域患者	250mg、30分 70~115分後	0.16~0.87µg/mL (5例)	2.3~10.5% (4例)
No.R143V 歯肉、歯科・口腔外科領域患者	250mg、30分 70~105分後	0.34~2.19µg/mL (7例)	14.3~47.9% (6例)
No.R143V 嚢胞、歯科・口腔外科領域患者	250mg、30分 60~75分後	0.36~1.10µg/mL (3例)	7.7~21.4% (3例)
No.R143W 腹腔内浸出液、外科領域患者	250mg、30分 t _{max}	2.36~5.17µg/mL (5例)	14.4~47.3% (5例)

< 機構における審査の概略 >

機構は、各疾患の主たる起炎菌のMICと標的臓器における組織内濃度を提示した上で、PK/PDの観点から本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

感染局所における抗菌薬の濃度は薬効を決定する上で重要であるが、感染部位の薬剤濃度を経時的且つ正確に測定することは困難であり、肺や腎などの組織重量あたりの濃度は必ずしも細菌が局在している感染病巣内濃度を正確に反映しているとは言えず、組織内濃度と薬効との相関は明らかにされていない。また、β-ラクタム系薬のような細胞内へ移行しない抗菌薬の場合は感染が発症している各組織内における細胞外液の薬剤濃度は血中濃度とほぼ等しいとされている。そこで、本剤の有効性評価にあたっては、尿路感染症以外の各種感染症では、血中濃度に基づいた *in vitro* シミュレーション試験やTAMを指標とするPK/PD解析によって、また、尿路感染症では尿中濃度を考慮したPK/PD解析によって有効性が説明できると考えた。以下に詳細を記す。

本剤の用法・用量の設定にあたっては、臨床における抗菌薬の有効性が *in vitro* における抗菌力 (MIC) と体内動態に依存することから、本剤を各種用法・用量にて投与した際の血中動態を再現した臨床分離株による *in vitro* シミュレーション試験を重視した。また、カルバペネム系抗菌薬については、TAMが最も薬効に相関するPK/PDパラメータとされていることから、TAMを指標とするPK/PD解析による評価も重視した。

一方、β-ラクタム系抗生物質は腎排泄型の薬剤が多いため、尿中濃度が高くなることを念頭においた用法・用量の設定も必要となる。本剤250mg投与後の尿中濃度は4~6時間で65.3µg/mL、6~8時間で14.3µg/mLである。この濃度は、主たる尿路感染症の起炎菌のうち感受性が最も低い腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く) のMIC₉₀である16µg/mLを約6時間維持 (50%程度以上のTAMを尿中で維持できる) しており、実際に臨床試験において高い有効性が確認されている。

機構は、この回答を概ね了承するものの、個々の起炎菌・感染症に対する本剤の有効性については、臨床試験成績を踏まえ判断したいと考える (「()有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

機構は、プロベネシドとの薬物相互作用を検討した試験結果を踏まえ、他の腎排泄型薬剤との間に薬物相互作用が生じることがないか説明するよう申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

本剤とプロベネシドとの併用投与時には、単独投与時と比較して、AUCは1.75倍に上昇し、腎クリアランスは約50%に減少することから、プロベネシドの尿細管分泌に關与するトランスポータ (human-OAT1 (hOAT1) とhuman-OAT3 (hOAT3)) が本剤の尿中排泄に關与していると考えられる。また、ヒトの糸球体ろ過速度とプロベネシド併用時の本剤の腎クリアランスの評価に基づくと、トランスポータを介した本剤の尿細管分泌はプロベネシドの併用によりほぼ完全に

阻害されたと考える。そのため、酸性抗炎症剤のように当該トランスポータを介して尿細管分泌される薬剤では、本剤と併用投与時に排泄過程の競合阻害を起こしDRPMの消失を遅延させると予想されるが、AUCの上昇率はプロベネシド併用時の値を超えることはないと推定される。

なお、 C_{max} については、プロベネシド併用による影響は、1.15倍程度の濃度上昇であり、当該トランスポータを介した尿細管分泌に影響を与える可能性の高い薬物を併用した場合においても、本剤の C_{max} を大きく上昇させる可能性は低いと考えられる。

臨床で想定されている1日最大投与量である500mg×3回/日投与時に、プロベネシド及び酸性抗炎症剤などのhOAT1やhOAT3に高い親和性を有する薬剤を併用投与した場合の1日当たりのAUC（定常状態）は、最大でも170～180 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 前後と推定することができ、この推定値は本剤1000mgを1日2回投与した場合のAUC（158.92 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ：1000mgを1日2回投与した反復投与試験における最終回投与時の平均AUCを2倍した値）を僅かに超えるものの、イヌ3カ月反復毒性試験及びウサギ腎毒性試験における無毒性量投与時のAUC（イヌ：309.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、ウサギ：279 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）を下回っていることから、本剤の腎排泄に影響を及ぼす可能性のある薬剤との併用によって本剤投与に起因した毒性が発現する可能性は低いと推察しており併用に関する注意喚起は必要ないとする。

機構は、この回答に対して、プロベネシド併用によりトランスポータを介した本剤の尿細管分泌が完全に阻害されているかについては推測の段階であり、プロベネシド併用により得られたAUCは、非臨床試験における無毒性量投与時のAUCを下回っているものの、ヒトにおいて安全性が担保されている本剤1000mgを1日2回投与した際のAUCを僅かに超えると考えられることも踏まえ、酸性抗炎症剤などのhOAT1やhOAT3に高い親和性を有する薬剤を併用投与した際の安全性に関しては担保されていないと考える。そのため、安全性に関する十分なデータが蓄積されるまでは、これらの薬剤を併用するにあたっては、臨床検査値異常等の変化を十分に観察すべきと考える。

機構は、腎機能障害患者における用量調節について、その根拠と共に申請者の見解を述べるよう求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

腎機能障害患者をクレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）の値別に、軽度（CL_{Cr} 50mL/min以上、70mL/min未満）、中等度（CL_{Cr} 30mL/min以上、50mL/min未満）及び重度（CL_{Cr} 30mL/min未満）に分類し、定常状態における C_{max} 及び1日あたりのAUCについて検討を行った。安全性が担保できる基準としては、第Ⅰ相試験において忍容性が確認されている1000mg反復投与（1000mg×2回/日、6日間）時の定常状態における C_{max} （66.9～92.4 $\mu\text{g}/\text{min}$ ）及び1日あたりのAUC（148.96～179.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）を設定し、この値を超えるか否かによって判断した。

腎機能障害患者における定常状態での C_{max} *推定値（最小値 - 最大値）

用量、腎機能	軽度（4例）	中等度（6例）	重度（2例）**
250mg×2回/日	20.9 - 23.6	16.2 - 29.2	23.0, 14.8
500mg×2回/日	21.2 - 24.2	32.4 - 58.3	46.0, 29.5
250mg×3回/日	41.8 - 47.1	16.5 - 29.9	24.4, 16.6
500mg×3回/日	42.5 - 48.4	33.0 - 59.8	48.9, 33.2

* 初回投与時のパラメータから推定した値 ** 重度については2例のパラメータを示した

腎機能障害患者における定常状態での1日あたりのAUC*推定値

用量、腎機能	軽度(4例)	中等度(6例)	重度(2例)**
250mg×2回/日	68.9 - 93.8	59.8 - 124.8	123.7, 133.5
500mg×2回/日	137.8 - 187.5	119.6 - 249.6	247.5, 267.0
250mg×3回/日	103.4 - 140.6	89.7 - 187.2	185.6, 200.3
500mg×3回/日	206.8 - 281.3	179.3 - 374.5	371.2, 400.5

■ : 腎機能正常者の1000mg×2回/日と同程度以上であると推定される用法・用量

* 初回投与時のパラメータから推定した値 ** 重度については2例のパラメータを示した

その結果、 C_{max} についてはいずれの腎機能の程度においても腎機能正常者1000mg×2回投与時の値より小さく、AUCについては軽度の腎機能障害患者に対して500mg×3回/日投与、中等度の腎機能障害患者に対して500mg×2回/日及び500mg×3回/日投与、重度の腎機能障害患者に対して500mg×2回/日、250mg×3回/日、及び500mg×3回/日投与時には、腎機能正常者1000mg×2回投与時の値より大きかった。しかし、非臨床試験成績では、腎機能正常者1000mg×2回時よりも高度暴露であるAUCが各々309.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び279 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (イヌ3カ月反復毒性試験及びウサギ腎毒性試験)という状況下においても毒性所見は認められていないことから、安全域は更に広いものと考えられる。但し、中等度及び重度の腎機能障害患者に対して500mg×3回/日投与した際にはこれら無毒性量の値を超えることが予想されることから、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する500mg×3回/日投与は望ましくないものと考え、その旨を添付文書に記載することとした。

機構は、この回答に対し、腎機能障害患者においては腎機能正常者と比較して高度暴露を受ける可能性がある旨については添付文書(案)に記載があること、更に、中等度及び重度の腎機能障害患者に対しては500mg×3回/日投与が望ましくない旨を記載することは妥当であると判断した。

機構は、被験者の体格差が本薬の薬物動態にどの程度の影響を及ぼすのか説明するように申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

薬物動態に影響を及ぼす体格差の指標として体重に着目し、第 相単回投与試験(投与量125、250、500、1000mg、各6例)、反復投与試験(投与量500mg、1000mg、各6例)及び1日3回反復投与試験(投与量500mg、6例)において得られた薬物動態パラメータ<クリアランス[CL_T]、定常状態分布容積[V_{dss}]、消失相半減期[$t_{1/2}$ (β 相)]>と体重との関係について検討した。

その結果、 $t_{1/2}$ (β 相)には体重の影響は殆ど見られなかった。一方、 CL_T 及び V_{dss} については、体重の増大に従って CL_T 及び V_{dss} が大きくなる傾向が示されたが、今回検討の対象とした全被験者の平均値(CL_T :13.91L/hr、 V_{dss} :14.75L)の各々約9%、8%と小さな値で、第 相試験で薬物動態の評価が行われた体重50~80kgの範囲においては体重が薬物動態に与える影響は小さいものと考えられた。さらに、50~80kgの範囲外の体重を想定した場合の CL_T 及び V_{dss} を推定すると、体重30kgの患者で各々9.44L/hr(68%)及び10.51L(71%)、体重100kgの患者で18.40L/hr(128%)及び18.98L(132%)であり、被験者間でのこれらのパラメータのばらつきを考慮するとその差は大きなものではなく、体重50~80kgの範囲外においても体重の薬物動態に与える影響は大きくな

いことが推察された。したがって、体格差をもって用量調節が必要なほどの大きな薬物動態の差はないものとする。

機構は、この回答に対し、本剤 250mg×2 回/日の投与であれば、高度の腎機能障害患者であっても安全性の面から問題はなく、また、体重 50～80kg の範囲外においても、体重の薬物動態に与える影響は大きなものではないと推察されているが、これらの因子を併せ持つ患者においては薬物動態に相加ないし相乗的な影響がみられる可能性については否定できないと考える。このような患者に対する安全性について申請者の考えを述べるように求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

腎機能障害患者で、且つ低体重である患者に対する安全性については、腎機能障害により影響が大きいとされる AUC を指標として考察した。なお、AUC は投与量に依存するため、投与量に依存しない CL_T を用いて検討した ($CL_T = \text{dose}/AUC$)。

第 相試験における単回投与試験 (125、250、500、1000mg、各 6 例)、反復投与試験 (500、1000mg、各 6 例)、1 日 3 回反復投与試験 (500mg、6 例) 及び腎機能障害患者試験 (250mg、12 例) の成績から、 CL_T に対して体重、 CL_{Cr} 及び体重と CL_{Cr} の交互作用を説明変数とした重回帰分析を実施したところ、体重と CL_{Cr} の交互作用が CL_T に及ぼす影響については示唆されなかった (決定係数 $R^2=0.808$)。さらに、体重と CL_{Cr} のみを説明変数とした重回帰分析 ($R^2=0.804$) では、 CL_{Cr} が CL_T に及ぼす影響は有意に腎機能の低下に伴って CL_T が小さくなる傾向が認められた ($p<0.001$)。体重については、体重が小さくなるにつれて CL_T が小さくなる傾向が認められた ($p=0.067$)。

この検討に用いた体重の範囲は 46.7～81.0kg であるが、同一の重回帰式を用いて、高度の腎機能障害 (CL_{Cr} : 20、30mL/min)、且つ低体重 (30、40kg) である患者に 250mg×2 回/日を投与した際の 1 日あたりの AUC を予測した。これらの予測値を、既に第 相臨床試験において安全性が確認されている最も高用量である 1000mg 反復投与試験 (1000mg×2 回/日、6 日間) における定常状態での 1 日あたりの AUC (148.96～179.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) を安全性が担保できる判断基準として設定し比較したところ、以下の表の通りであり、 CL_{Cr} 20mL/min で、且つ体重 30kg の患者における 1 日あたりの AUC は、判断基準より大きな値となることが予測された。

高度の腎機能障害、且つ低体重である患者における AUC の推定値 (250mg×2 回/日)

CL_{Cr} (mL/min)	体重 (kg)	定常状態での 1 日あたりの AUC* ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
20	30	231.5
20	40	171.8
30	30	157.7
30	40	127.6

■ : 腎機能正常者の 1000mg×2 回/日投与時の AUC (148.96-179.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と同程度以上であると推定される患者側要因 (CL_{Cr} ・体重)

* AUC = 1 日あたりの投与量 (250mg×2) ÷ CL_T より算出, CL_T は $CL = 0.075 \times \text{体重} + 0.101 \times CL_{Cr} - 2.11$ より算出。

この第 相試験における薬物動態試験の結果に基づく検討結果については、腎機能障害患者は少数例であること、40kg 未満の低体重者は含まれていないデータからの考察であること、臨床試験結果からは重度の腎機能障害患者で且つ低体重の患者において特徴的な副作用の発現は認めら

れていないことから、留意する必要があるものの、CLcr 30mL/min 未満の高度の腎機能障害患者で、且つ低体重の患者に対しては、投与量・投与間隔に更に注意を払うなど、安全性に十分配慮し、慎重に投与する必要があると考え、添付文書（案）において注意喚起を行うこととした。

機構は、この回答を了承した。

機構は、第 相臨床試験においてALT、AST値の上昇など肝機能検査値の変動を示す症例が比較的高頻度に認められているが、肝毒性の発現が肝臓におけるDRPM或いはその代謝物量の増加に起因するものではないかという点について、データを基に考察するよう求めた。これに対し申請者は、以下のように回答した。

DRPM の代謝過程に種差はなく、いずれの動物種においてもその主代謝物は DRPM-DC である。

雄ラットに対し¹⁴C]-DRPM 20mg/kg を単回静脈投与 5 分後の肝臓中放射能濃度は最高値（14.90μg/g）を示したが、同時点における血漿中放射能濃度と比較すると 1/5 未満である。また、投与 2 時間後以降は肝臓中濃度が血漿濃度より高値で推移したが、血漿及び肝臓中放射能濃度のβ相の消失半減期は、各々12.65 時間と 9.00 時間であり同程度であった。20mg/kg/日、10 日間反復静脈内投与時の肝臓中放射能濃度は、単回投与時に比べ若干高い値で推移したが、肝臓に移行した¹⁴C]-DRPM 由来放射能の消失が血漿に比べ遅延する傾向は認められていない。また、肺感染モデルマウスにおいて DRPM の肝機能に及ぼす影響を検討すべく DRPM 20mg/kg を 1 日 2 回 3 日間皮下投与した際にも、最終投与 15 分後の血漿中及び肝臓中 DRPM 濃度はほぼ等しく、DRPM 投与による肝機能障害を示唆する変化は認められていない。

以上の非臨床試験結果から、DRPM 又は代謝物である DRPM-DC の肝臓への移行量は、投与量に応じて増加するものの、肝臓からの消失遅延や肝臓へ特異的な蓄積が認められる可能性は極めて低いと考えられる。

一方、第 相単回投与試験では、健康成人男性に対して 125mg から 1000mg の範囲で投与した際の DRPM の C_{max} 及び AUC については線形であることを確認している。また、DRPM-DC の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、125mg から 1000mg の範囲で 12.7% ~ 17.2%と、ほぼ一定の値を示している。ヒトにおける DRPM 又は DRPM-DC の肝臓への移行量について明らかではないが、これらの結果は間接的ながら DRPM のヒトにおける代謝排泄過程が投与量及び反復投与によって影響を受けないことを示唆している。

以上より、肝機能検査値の変動は、DRPM 或いは DRPM-DC の肝臓からの消失の遅延や蓄積に起因するものではないと考えている。

機構は、この回答を概ね、了承するものの、肝機能検査値の変動については基礎疾患・合併症に肝疾患を有する症例で肝機能検査値の異常変動の発現頻度が若干高くなる傾向がみられることから、肝障害のある患者においては、本剤の投与に際し慎重に行う必要があると考える（「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

（ ）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 >

本申請は、国内臨床試験データに基づくものであり、合計 33 試験（第 相 8 試験、体液・組織内濃度測定試験 8 試験、第 相 7 試験、第 相 10 試験）が、有効性及び安全性の評価資料と

して提出された。

機構注:申請者は、実施された臨床試験において安全性評価対象例については、1度でも治験薬を投与された症例を対象とすることが一般的であるが、薬剤の安全性をより厳しく評価するという観点から、有効性同様、選択基準・除外基準に合致しない症例を安全性評価対象症例から除外した副作用評価対象集団で評価している。なお、除外された症例について副作用が発現した場合にのみ安全性評価対象例に加えて評価している。機構は、除外された症例の除外理由、妥当性を確認した上で、申請者の主張する副作用評価対象集団を本審査報告内では、安全性評価対象症例と記載している。

(1) 第 相試験

1) 単回投与試験 (試験 No.R1411 < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >、試験 No.R1412 < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >)

本剤の忍容性及び薬物動態の検討を目的として、健康成人男性を対象とした R1411 試験 (本剤 25 ~ 500mg < 各群 2 例、計 10 例 >)、R1412 試験 (125mg ~ 1000mg < 各群 6 例、計 24 例 >) の 2 つの単回投与試験 (各々 60、30 分間点滴静注) が実施された (薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

安全性について、臨床検査値異常変動として R1411 試験では 250mg 投与の 1 例で本剤との因果関係が否定できない (以下、副作用) ALT の軽度の上昇 (最大値 62IU/L) が認められたが、7 日後には無処置で正常化した。R1412 試験では、250mg 群の 1 例で投与後 1 ~ 2 週後に一過性の尿潜血陽性がみられたが、投与 3 週後に改善した。その他、500mg 群に γ -GTP 及び AST の軽度高値 (1 例)、1000mg 群に白血球数の軽度高値 (最大 $14.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、1 例) が認められた。その他、両試験において自覚症状、他覚所見の異常は認められず、25mg ~ 1000mg 単回投与において忍容性が認められたと判断された。

2) 反復投与試験 (試験 No.R1414 < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >、試験 No.R1417 < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >)

反復投与における本剤の安全性と薬物動態の検討を目的として、R1414 試験 (健康成人男性 8 例 < 本剤 500mg 群 6 例、プラセボ群 2 例 >) 及び R1417 試験 (健康成人男性 8 例 < 本剤 1000mg 群 6 例、プラセボ群 2 例 >) の 2 つのプラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された (薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。用法・用量は、本剤または生理食塩水を 1 日 2 回、6 日間計 11 回反復投与 (30 分間点滴静注) とされた。

安全性について、R1414 試験では、本剤 500mg 群の 1 例に一過性の軟便がみられたが、無治療にて本剤投与中に改善した。なお、本剤 500mg 群で赤血球数とヘモグロビンの軽度減少 (1 例) 以外の臨床検査値に異常は認められなかった。一方、R1417 試験では、本剤 1000mg 群の 6 例中 3 例に 7 件、有害事象が認められた (AST 上昇/ALT 上昇、ALT 上昇/口内炎、軟便/ALT 上昇/LDH 上昇; 各 1 例)。いずれも軽度であったが、軟便及び口内炎以外の肝機能検査値異常は「因果関係大」と判定された。

また、R1417 試験において腸内細菌叢への影響が検討され、好気性菌では本剤投与により *Enterobacteriaceae* は減少し、*Enterococcus* は増加したが、投与終了 7 日目には各々、投与前の菌数にほぼ回復した。嫌気性菌では、*Bacteroides*、*Bifidobacterium* 等の大半の菌種の生菌数及び総嫌気性菌数の変動がほとんど認められなかった。*C.difficile* については、い

れの検体からも検出されず、全糞便検体とも下痢のような異常は認められず、本剤 1 回 1000mg 1 日 2 回反復投与で腸内細菌叢に大きな影響がないものと判断された。なお、R1414 では、*C.difficile* が本剤投与群 6 例中 4 例（うち 1 例は投与前から陽性）から検出されたが、下痢などの異常所見は認められなかった。その他の腸内細菌層の推移は R1417 試験と同様であった。

3) 1 日 3 回投与の薬物動態検討試験（試験 No.R1419 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

本剤 500mg の 1 日 3 回点滴静注（30 分間）投与における薬物動態の検討を目的として、健康成人男性 6 名（21 ~ 25 歳）を対象としたオープン（非対照非盲検）試験が実施された（薬物動態については「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、有害事象が 6 例中 2 例に 4 件認められた。1 例に咽頭痛、熱感及び体温上昇がみられ、感冒症状と考えられた。残りの 1 例にみられた頭重（感）は本剤と「おそらく関連あり」と考えられたが、いずれの事象も軽度であり、無処置にて消失した。臨床検査値異常変動は認められなかった。

4) プロベネシド併用投与試験（試験 No.R1416 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

本剤の腎排泄機序の検討を目的として、健康男性被験者 8 名（20 歳 ~ 38 歳）を対象とした 2 × 2 期クロスオーバー法によるオープン（非対照非盲検）試験が実施された（薬物動態については「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

本試験の用法・用量は、本剤 250mg（30 分間点滴静注）単独単回投与と、プロベネシド併用投与とされた。なお、6 日間の休薬期間が設けられた。

安全性について、プロベネシド併用投与先行群の 1 例（症例番号 B-06）に、有害事象 6 件及び臨床検査値異常変動 3 件が認められたが（プロベネシド併用投与時：嘔気、食欲減退、頭痛、本剤単独投与時：咳、倦怠（感）及び熱感、白血球増多（症）、好中球増多（症）、リンパ球減少）、いずれの有害事象及び臨床検査値異常変動も軽度であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上の結果、本剤のプロベネシド併用投与時においても、忍容性に問題となる点は認められなかった。

5) 特殊集団（健康高齢男性、腎機能障害患者）における単回投与試験（試験 No.R1415 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >、試験 No.R1418 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

R1415 試験（健康高齢男性 6 名 < 66 歳 ~ 69 歳 >）及び R1418 試験（腎機能障害患者 12 名 < クレアチニンクリアランス 17.8 ~ 59.4 mL/min >）における本剤 250mg（30 分間点滴静注）単回投与時の薬物動態の検討を目的として、オープン（非対照非盲検）試験が実施された（薬物動態については「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、R1415 試験（高齢者対象）における有害事象は、6 例中 1 例に投与終了 4 日後に軽度の鼻汁が認められたが、市販薬（総合かぜ薬）の服用により発現 12 時間後に症状は消失し、本剤との因果関係は無いとされた。その他の理学的検査及び臨床検査値について問題となる所見は認められなかった。一方、R1418 試験（腎機能障害患者対象）における有害事象は、12 例中 1 例に投与 1 日後に 2 件（発疹及びかゆみ）が認められ、いずれの症状

も中等度で、外用薬治療が行われたが、発現後 5 日時点で不変であった。これらの症状は、皮脂欠乏性湿疹によるものと考えられ、本剤との関係は無いとされた。その他の臨床検査値異常変動は認められなかった。

(2) 体液・組織内濃度測定試験

患者を対象とした薬物動態の検討として泌尿器科（試験 No.R142G）、産婦人科（R142H）、整形外科（R143P）、耳鼻咽喉科（R143Q）、皮膚科（R143S）、眼科（R143T）、歯科・口腔外科（R143V）、外科領域（R143W）を対象として、単回投与（本剤 250mg、30 分間点滴静注＜一部で 500mg 及び点滴時間 60 分も可＞）のオープン（非対照非盲検）試験が実施された（薬物動態については「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、安全性評価対象 78 例のうち有害事象は 5 例（6.4%）に認められた（R143P 試験 3 例、R143Q、R143T 試験各 1 例）。R143P 試験の 3 例 6 件の有害事象の内訳は、術後疼痛 3 件、知覚障害、貧血、運動障害各 1 件であり（いずれも軽度）、本剤との因果関係はないとされ、いずれも投与終了後に消失又は改善した。R143Q 試験の 1 例は、本剤投与翌日にみられた軽度の頭重（感）、R143T 試験の 1 例は眼圧上昇（軽度）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動については、評価対象 75 例のうち 19 例（25.3%）35 件に認められた（血清ビリルビン上昇 6 件、AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、尿糖陽性各 3 件、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、白血球減少（症）、BUN 上昇各 2 件、赤血球減少、好中球増多（症）、好酸球増多（症）、リンパ球減少、Al-P 上昇、血清 β 2 グロブリン上昇、尿蛋白増加、尿潜血陽性、尿中 WBC 増加各 1 件）。このうち副作用とされたものは、6 例（8.0%）9 件（血清ビリルビン上昇 2 件、AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、好酸球増多（症）、BUN 上昇、血清 β 2 グロブリン上昇、尿蛋白増加各 1 件）であり、いずれも軽度の変動であった。

(3) 第 相試験

1) 前期第 相試験（試験 No.R142A < 19 年 月 ~ 19 年 月 >）

内科及び泌尿器科領域において、本剤の有効性・安全性及び薬物動態を検討し、適応疾患と臨床推奨用量の瀬踏みの評価を行なうためのオープン（非対照非盲検）試験が国内 41 施設で実施された。対象疾患は、重症度は中等症とされ、慢性気道感染症（慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症の感染時及びその他の慢性呼吸器疾患の二次感染）、複雑性尿路感染症とされた。なお、外科、産婦人科領域における感染症患者又は各種組織摘出術などの手術患者を対象とした体液、組織内濃度の検討も行なわれた（薬物動態については「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。用法・用量は、非臨床成績及び第 相試験の結果に基づき、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg × 2 回/日あるいは 250mg × 3 回/日点滴静注（30 ~ 60 分）＜有効性、安全性を考慮して 125mg × 2、3 回/日、500mg × 2 回/日点滴静注（30 ~ 60 分）の選択可＞、投与期間は 3 日間以上 14 日間以内とされた。

登録症例 107 例のうち、同一患者に本剤を 2 回投与された 1 例の 2 回目のデータを除く 106 例が安全性評価対象症例であり、さらに不適格、中止、処置違反とされた 31 例を除く 75 例（慢性気道感染症 41 例、複雑性尿路感染症 34 例）が有効性評価対象症例とされた。

（機構注：なお目標症例数は、内科、泌尿器科領域各 80 例、外科・産婦人科領域各 10 例であり、試験実施当時

の症例集積状況が芳しくなかったため一度期間を延長したが、本試験が瀬踏みの試験であり、全体的にある程度
の評価が可能と申請者が判断し、目標症例数に未達であったが試験は終了された。）

有効性について、主要評価項目の1つである投与終了時における臨床効果の有効率（有効
以上の割合）は、96.0%（72/75例）であり、慢性気道感染症で95.1%（39/41例）、複雑性
尿路感染症で97.1%（33/34例）であった。投与量別の臨床効果の有効率は、125mg×2回で
100.0%（8/8例）、250mg×2回で93.5%（43/46例）、250mg×3回で100.0%（14/14例）、
500mg×2回で100.0%（7/7例）であり、250mg×2回投与例における有効未満と判定され
た3例は、いずれも*P.aeruginosa*単独菌感染例であった（うち1例では同菌は消失した）。
もう1つの主要評価項目である（投与前後で原因菌の推移が確認できた56例対象）投与終了
時における細菌学的効果の消失率（消失+菌交代の割合）は、92.9%（52/56例）であり、慢
性気道感染症で86.4%（19/22例）、複雑性尿路感染症で97.1%（33/34例）であった。

安全性について、有害事象は106例中5例（4.7%）5件に認められ、このうち250mg×2
回投与例で認められた3例3件（発疹〔中等度〕、舌のしびれ感、頭痛〔軽度〕）は副作用
とされたが、いずれも投与終了後に消失が確認された。重篤な副作用は認められなかった。

臨床検査値異常変動は105例中34例（32.4%）56件に認められ、そのうち本剤による副
作用と判定されたのは25例（23.8%）45件であった。その内訳は、ALT上昇11件、好酸球
増多（症）7件、AST上昇及びAl-P上昇各6件、 γ -GTP上昇5件、血小板数増加3件、LAP
上昇2件、その他好中球減少、好中球分葉核減少、好塩基球増多（症）、LDH上昇及び血清
カリウム上昇各1件であった。ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇及びLAP上昇がみられた
1例は本剤投与中止に至った。異常変動の程度はいずれも軽度であり、追跡調査できなかつ
た9例（12件）を除き、いずれも本剤の投与終了・中止後に正常化もしくは改善したことが
確認された。

体液・組織内濃度測定のみが行われた30例（外科領域、産婦人科領域）においては、有害
事象は認められず、臨床検査値異常変動は評価対象となった8例中2例に認められたが、い
ずれも本剤との因果関係は否定された。

以上の結果から、通常感染治療において250mg×2回/日が、十分な用法・用量であると考
えられた。

2) 呼吸器感染症に対する用量検討試験（試験No.R142R<19■■年■■月~19■■年■■月>）

慢性気道感染症（慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二
次感染；重症度は中等症）に対する本剤の臨床推奨用量の妥当性を確認することを目的とし
て無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内30施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮
内反応（陰性）を確認した後、250mg×2回/日（L群）あるいは500mg×2回/日（H群）点
滴静注（30~60分）とされ、投与期間は最長14日間とされた。

本試験に83例が登録され、不適格（対象外疾患、本剤の使用歴あり）、投与量不足等11
例を除いた72例（L群38例、H群34例）が、安全性評価対象症例とされた。有効性につ
いては、登録症例83例のうち、対象外疾患の1例を除いた82例が最大解析対象集団（FAS
<Full Analysis Set>）、さらに不適格、投与量不足、処置違反等12例を除いた70例（L
群36例、H群34例）が治験実施計画書適合集団（PPS<Per Protocol Set>）とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時におけるPPSでの臨床効果の有効率は、

L 群 100.0% (36/36 例)、H 群 88.2% (30/34 例) であり、2 群間で有意差は認められなかった ($p=0.0506$ 、Fisher's exact test)。また、投与前後で原因菌の推移が確認できた 36 例における菌の消失率は、L 群では 94.1% (16/17 例)、H 群では 89.5% (17/19 例) であり、2 群間で有意差は認められなかった ($p=1.0000$ 、Fisher's exact test)。

安全性について、有害事象は、L 群で 2/38 例 (5.3%) 2 件、H 群で 4/34 例 (11.8%) 6 件に認められた。L 群の 2 件は、軽度の吐き気及び中等度の注射部血管痛であり、注射部血管痛の 1 例は治験薬の中止により消失している。H 群の 6 件は、中等度の発熱 2 件、中等度の喀血 1 件、いずれも軽度の皮疹、嘔吐及び呼吸困難各 1 件であった。発熱の 2 件は、各々治験薬の中止、休薬によって改善・消失している。副作用とされたものは、L 群の注射部血管痛、H 群の発熱の各 1 例であり、ともに治験薬の中止に至った症例であった。また、評価対象から除かれた症例のうち、投与量不足であった 1 例 (H 群) で尿失禁と意識低下のため治験薬が中止され、対象外疾患であった 1 例 (H 群) で頸部痛が発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、L 群で 12/38 例 (31.6%) 24 件、H 群で 10/34 例 (29.4%) 20 件に認められ、そのうち本剤による副作用と判定されたものは、L 群で 11/38 例 (28.9%) 22 件、H 群で 8/34 例 (23.5%) 16 件 (L 群：ALT 上昇 9 件、AST 上昇 7 件、Al-P 上昇 2 件、LDH 上昇 2 件、及び好酸球増多 (症)、 γ -GTP 上昇各 1 件、H 群：ALT 上昇 3 件、 γ -GTP 上昇 3 件、AST 上昇 2 件、好酸球増多 (症) 2 件、及び Al-P 上昇、好中球減少、血清カリウム上昇、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少各 1 件) であり、ほとんどが肝機能検査値異常であった。

発現した臨床検査値異常変動はいずれも軽度あるいは中等度であったが、L 群で 1 例 (肝機能障害)、H 群で 2 例 (肝機能検査値異常及び好中球減少) が臨床検査値異常により治験薬投与の中止に至り、その後改善あるいは消失が確認されている。

3) 複雑性尿路感染症に対する用量検討試験 (試験 No.R142U <19■■年■■月~19■■年■■月>)

複雑性尿路感染症 (膀胱炎、腎盂腎炎) に対する本剤の臨床推奨用量の妥当性を確認することを目的として無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 32 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応 (陰性) を確認した後、250mg \times 2 回/日 (L 群) あるいは 500mg \times 2 回/日 (H 群) 点滴静注 (30~60 分) とされ、投与期間は 5 日間とされた。

本試験に 83 例 (L 群 43 例、H 群 40 例) が登録、全例が有効性評価対象集団 (ITT < Intention-to-treat >) とされた。不適格 (契約期間外投与、対象外疾患等)、処置違反により 7 例 (L 群 2 例、H 群 5 例) を除いた 76 例 (L 群 41 例、H 群 35 例) が安全性評価対象例、さらに中止、投与前菌陰性等 6 例 (各群 3 例) を除く 70 例 (L 群 38 例、H 群 32 例) が有効性評価対象 PPB < Per Protocol Basis > とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における PPB での UTI 総合臨床効果 (UTI 薬効評価基準 (第 3 版) : Chemotherapy (Tokyo) 1986;34:408-441) の有効率は、L 群 97.4% (37/38 例)、H 群 96.9% (31/32 例) であり、2 群間で有意差は認められなかった ($p=1.000$ 、Fisher's exact test)。また、投与開始前に確認された原因菌 (L 群 47 株、H 群 43 株) において、消失が認められず存続した菌は、L 群で *E.faecalis*、*P.aeruginosa* (各 1 株)、H 群で *S.epidermidis* であった。

安全性について、有害事象はL群で4/41例(9.8%)7件、H群で1/35例(2.9%)1件に認められた(L群:振戦、四肢冷感、舌炎、喀痰増加、鼻汁、喉頭痛、死亡各1件、H群:発疹)。このうち、L群の2例3件(振戦、四肢冷感、舌炎)、H群の1例1件(発疹) <いずれも中等度>は副作用とされた。L群の振戦と四肢冷感の認められた1例及びH群の発疹の1例は治験薬投与の中止に至った。死亡が認められたL群1例は、治験終了後に施行された手術後の容態悪化により死亡した症例であった。死亡以外の7件の有害事象は治験薬の中止・終了後消失した。

臨床検査値異常変動は、L群で7/39例(17.9%)15件、H群で7/33例(21.2%)8件に認められ、そのうち本剤による副作用と判定されたものは、L群6/39例(15.4%)13件、H群5/33例(15.2%)6件(L群:ALT上昇4件、AST上昇2件、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、LAP上昇、血清ビリルビン上昇、リンパ球増多(症)、好中球減少、好塩基球増多(症)各1件、H群:ALT上昇3件、AST上昇、好酸球増多(症)、血清カリウム上昇各1件)であり、ほとんどが肝機能検査値異常であった。発現した臨床検査値異常変動は、H群のAST上昇及びALT上昇各1件が中等度であった以外はすべて軽度であった。また、これらの変動については、追跡調査が実施できなかった1例を除き、投与終了後に改善が確認された。なお、安全性解析対象から除外された症例で副作用(GPT上昇)が1例1件(H群)認められた。

4) 後期第 相試験 - 内科領域 - (試験 No.R142C <19■■年■■月~19■■年■■月>)

内科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を行い、適応疾患と用法・用量を評価することを目的としてオープン(非対照非盲検)試験が国内55施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応(陰性)を確認した後、125mg×2回/日、250mg×2、3回/日、500mg×2回/日(点滴静注30~60分間)から患者の状態にあわせて治験担当医師が選択することとされ、投与期間は3日間以上14日間以内とされた。なお、本試験において125mg×2回/日が投与された症例は無かった。

目標症例数200例に対して、申請者の判断により当初予定した試験期間に集積された114例で試験は終了された。収集症例のうちGCP不遵守(治験期間外投与)、不適格(β -ラクタムアレルギー既往)、処置違反等6例を除いた108例が安全性評価対象、さらに不適格(対象外疾患等)3例を除いた105例が有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果の有効率は、疾患全体で87.6%(92/105例)であり、疾患群別では急性上気道感染症群(扁桃周囲膿瘍)100.0%(2/2例)、慢性呼吸器疾患の二次感染93.1%(27/29例)、肺炎等84.9%(62/73例)、胆道感染症(胆嚢炎)100.0%(1/1例)であった。投与量別の投与終了時の有効率は、250mg×2回/日90.5%(57/63例)、250mg×3回/日76.9%(10/13例)、500mg×2回/日86.2%(25/29例)であった。また、投与前後で菌の推移が検討できた36例の細菌学的効果については、全例で菌の消失が認められた。

安全性について、有害事象は、5/108例(4.6%)5件に認められ(皮疹、下痢、下血、嘔気及びインフルエンザ様症候群各1例)、嘔気(軽度)以外は中等度とされた。なお、皮疹及び下血が認められた500mg×2回/日群の各1例は、本剤投与の中止に至った。有害事象のうち副作用と判定されたものは、皮疹と下痢の各1例(500mg×2回/日群)であり、投与中止又は終了により消失した。

臨床検査値異常変動は 39/106 例 (36.8%) 67 件に発現し、3 件以上で認められた事象は、ALT 上昇 17 件、AST 上昇 14 件、好酸球増多 (症) 8 件、Al-P 上昇 6 件、 γ -GTP 上昇、血小板増加、ヘモグロビン減少各 3 件であった。治験薬の投与中止に至った症例は 2 例あり、ヘモグロビン減少 (1 例、500mg \times 2 回/日群)、他の 1 例 (250mg \times 3 回/日群) は AST と ALT の上昇であった。

臨床検査値異常変動のうち、副作用と判定されたものは、32 例 (30.2%) 52 件に発現し、3 件以上で認められた事象は、ALT 上昇 17 件、AST 上昇 13 件、好酸球増多 (症) 7 件、Al-P 上昇 6 件、 γ -GTP 上昇 3 件であった。異常変動の程度は、ほとんどが軽度であり、追跡調査ができなかった 7 例を除き、投与中止又は終了後に改善が確認された。

なお、臨床検査値評価対象から除外された 8 例のうち 2 例 (いずれも 250mg \times 2 回/日群) で、AST 上昇、AST/ALT 上昇が認められ、前者は本剤との因果関係が「関係があるかもしれない」と判定され、後者は本剤との因果関係が「多分関係がない」と判定された。

5) 後期第 相試験 - 泌尿器科領域 - (試験 No.R142D < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >)

泌尿器科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を行い、適応疾患と用法・用量を評価することを目的としてオープン (非対照非盲検) 試験が国内 27 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応 (陰性) を確認した後、125mg \times 2 回/日、250mg \times 2、3 回/日、500mg \times 2 回/日 (点滴静注 30~60 分間) から患者の状態にあわせて治験担当医師が選択することとされ、投与期間は 3 日間以上 14 日間以内とされた。なお、本試験において 125mg \times 2 回/日が投与された症例は無かった。

目標症例数は 90 例であったが、申請者の判断により当初予定した試験期間に集積され、本剤の投与を受けた 45 例が試験を終了した。収集症例のうち不適格 (対象外疾患、本剤の治験参加歴あり、薬剤アレルギー歴あり) 5 例を除いた 40 例が安全性評価対象とされ、さらに処置違反、投与日不足等 8 例を除いた 32 例が有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における治験担当医師の判定による有効率は、全体で 84.4% (27/32 例) であり、疾患別では急性単純性腎盂腎炎 1/1 例、複雑性腎盂腎炎 9/9 例、複雑性膀胱炎 9/11 例、急性細菌性前立腺炎 3/6 例、細菌性精巣上体炎 5/5 例であった。また、急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、及び急性細菌性前立腺炎のうち判定評価対象症例 (「UTI 薬効評価基準 (第 3 版、追補を含む) 」) とされた 20 例に対する UTI 判定における総合臨床効果の有効率は、100.0% (20/20 例) であった。投与量別の終了時臨床効果の有効率は、250mg \times 2 回/日 87.5% (21/24 例)、250mg \times 3 回/日 60.0% (3/5 例)、500mg \times 2 回/日 100.0% (3/3 例) であった。

安全性について、有害事象は、3/40 例 (7.5%) 3 件 (発疹、皮疹、全身倦怠 (感) 各 1 例、いずれも軽度) に認められ、いずれも副作用と判定された (いずれも 250mg \times 2 回/日群)。皮疹の 1 例 (1 回投与のみで中止) は患者の申し出により本剤投与中止に至った。なお、安全性評価対象から除外した 5 例中 1 例 (250mg \times 2 回/日投与群) で投与 1 日後に下痢 (軽度) が発現し、治験薬との因果関係は「関係がある」と判定され、被験者の申し出により本剤投与中止に至った。

臨床検査値異常変動は 10/39 例 (25.6%) 18 件に発現し (AST 上昇、ALT 上昇各 6 件、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇各 2 件、好酸球増多 (症)、尿糖陽性各 1 件)、Al-P 上昇、尿糖陽

性各 1 件を除くすべての異常変動は、副作用と判定された。異常の程度はいずれも軽度又は中等度であったが、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇及び γ -GTP 上昇がみられた 1 例は投与の中止に至った。いずれの臨床検査値異常変動も、投与終了又は中止後に改善が確認された。

6) 後期第 相試験 - 外科領域 - (試験 No.R142E < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >)

外科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン（非対照非盲検）試験が国内 25 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg × 2、3 回/日、500mg × 2 回/日（点滴静注 30 ~ 60 分間）から患者の状態にあわせて治験担当医師が選択することとされ、投与期間は 3 日間以上 14 日間以内とされた。

本試験に 51 例が登録され、GCP 不遵守（契約期間外投与）、併用薬禁止薬剤使用で 3 例を除いた 48 例が安全性評価対象及び有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である終了時臨床効果の有効率は、全体で 89.6%（43/48 例）であり、疾患別では腹腔内膿瘍 75.0%（3/4 例）、腹膜炎 100.0%（7/7 例）、肝膿瘍 50.0%（2/4 例）、胆嚢炎 100.0%（6/6 例）、胆管炎 100.0%（5/5 例）、手術創感染 90.9%（20/22 例）であった。投与量別の終了時臨床効果の有効率は、250mg × 2 回/日 89.5%（17/19 例）、250mg × 3 回/日 93.3%（14/15 例）、500mg × 2 回/日 85.7%（12/14 例）であった。

細菌学的効果について、投与前後で菌の推移が検討できた 31 例の投与終了時消失率（陰性化率）は、全体で 61.3%（19/31 例）であり、疾患別では手術創感染 64.7%（11/17 例）、腹膜炎 100.0%（5/5 例）であった。腹腔内膿瘍、肝膿瘍及び胆管炎での消失が認められた症例は、いずれも 1/3 例であった。

安全性について、有害事象は 1/48 例（2.1%）に、そう痒感（軽度）1 件が認められた（500mg × 2 回投与群）。本症例については、無治療のまま本剤の投与は継続されたが、因果関係は否定されず副作用と判定された。

臨床検査値異常変動は 14/46 例（30.4%）23 件（AST 上昇 8 例、ALT 上昇 7 例、好酸球増多（症）、BUN 上昇各 2 例、 γ -GTP 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、尿潜血陽性各 1 例）に発現し、このうち 7 例（15.2%）9 件（ALT 上昇 5 件、AST 上昇 2 件及び好酸球増多（症）、BUN 上昇各 1 件）は、副作用と判定された。いずれも程度は軽度で、追跡調査が実施できなかった 1 例を除き、投与終了後に改善が確認された。

なお、安全性評価対象から除外された 5 例中 2 例で臨床検査値の異常変動が発現し、このうち 1 例（好酸球増多（症）と白血球減少（症））では、本剤との因果関係は「多分関係がない」と判定された、他の 1 例（AST 上昇、ALT 上昇、血小板減少（症））では、因果関係は否定されなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

7) 後期第 相試験 - 産婦人科領域 - (試験 No.R142F < 19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月 >)

産婦人科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン（非対照非盲検）試験が国内 19 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg × 2、3 回/日、500mg × 2 回/日（点滴静注 30 ~ 60 分間）から患者の状態にあわせて治験担当医師が選択することとされ、投与期間は 3 日間以上 14 日間以内とされた。

本試験に 59 例が登録され、不適格（除外基準違反、感染所見不明確）、投与量不足等 5 例を除いた 54 例が安全性評価対象及び有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である終了時臨床効果の有効率は、全体で 88.9% (48/54 例) であり、疾患別では子宮内感染 100.0% (9/9 例)、子宮付属器炎 90.0% (9/10 例)、子宮旁結合織炎 77.8% (14/18 例)、骨盤腹膜炎 92.9% (13/14 例)、ダグラス窩膿瘍 100.0% (3/3 例) であった。投与量別の終了時臨床効果の有効率は、250mg×2 回/日 88.2% (15/17 例)、250mg×3 回/日 100.0% (11/11 例)、500mg×2 回/日 84.6% (22/26 例) であった。

細菌学的効果について、投与前後で菌の推移が検討できた 30 例の投与終了時消失率は、全体では 80.0% (24/30 例) であり、疾患別では子宮内感染 85.7% (6/7 例)、子宮付属器炎 100.0% (4/4 例)、子宮旁結合織炎 54.5% (6/11 例)、骨盤腹膜炎 100.0% (7/7 例)、ダグラス窩膿瘍 100.0% (1/1 例) であった。

安全性について、有害事象は 2/54 例 (3.7%) 4 件に認められ (500mg×2 回/日投与; 舌しびれ、手足のしびれ(感)、全身倦怠(感) 1 例 3 件、250mg×2 回/日投与; 薬疹 1 例 1 件)、全て副作用と判定された。いずれも軽度であり、無治療のまま本剤の投与は継続され、症状は投与継続中に消失した。

臨床検査値異常変動は 12/50 例 (24.0%) 20 件に発現し (ALT 上昇 6 例、AST 上昇、LDH 上昇各 4 件、好酸球増多(症) 2 件、 γ -GTP 上昇、白血球減少(症)、好塩基球減少、単球減少各 1 件)、うち白血球減少(症)、好塩基球減少及び単球減少の各 1 件を除いた 17 件が副作用と判定された。副作用のほとんどは軽度であり、追跡調査ができなかった 4 例を除き投与終了後に改善が確認された。なお、500mg×2 回/日投与群の 1 例が AST、ALT 上昇により投与中止に至った。

なお、評価対象から除外された 9 例のうち 1 例で AST 上昇、ALT 上昇が見られ、治験薬による副作用と判定された。また、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 第 相試験

1) 呼吸器感染症に対する比較試験 (試験 No.R143R < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

中等症の呼吸器感染症患者を対象に、本剤の有効性、安全性を MEPM と比較することを目的として無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 56 施設で実施された。用法・用量は、本剤群 250mg×2 回/日、MEPM 群 500mg×2 回/日 (ともに点滴静注 30~60 分)、投与期間は 7 日間とされた。

本試験に登録された 219 例が 2 群に割付けられ、未投与 (同意撤回) 1 例を除く 218 例 (本剤群 111 例、MEPM 群 107 例) が安全性評価対象とされ、不適格 (対象外疾患) 4 例を除く 214 例 (本剤群 108 例、MEPM 群 106 例) が FAS 解析対象集団、さらに、投与量不足、処置違反、不適格等 21 例を除く 193 例 (本剤群 96 例、MEPM 群 97 例) が PPS 解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における PPS での臨床効果の有効率は、本剤群 92.7% (89/96 例)、MEPM 群 90.7% (88/97 例) であり (有効率の差; 2.0%、95% 信頼区間; [-5.8%, 9.8%])、信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、本剤の MEPM に対する非劣性が検証された。

細菌学的効果の評価できた 91 例 (本剤群 43 例、MEPM 群 48 例) における投与終了時における消失率は、本剤群 86.0% (37/43 例)、MEPM 群 95.8% (46/48 例) であり、群間に有意差は認められなかった ($p=0.1425$ 、Fisher's exact test)。

安全性について、有害事象は本剤群 39/111 例(35.1%)61 件、MEPM 群 29/107 例(27.1%) 37 件に認められた。2 件以上で認められたものは、本剤群；不眠(症) 6 件、便秘 5 件、嘔気、頭痛、腰痛各 3 件、嘔吐、関節痛、下痢、発疹、不穏、倦怠(感)、ふらつき(感) 各 2 件、MEPM 群；便秘 5 件、頭痛 4 件、喘息発作、下痢、不眠(症) 各 3 件であった。

これらの有害事象のうち、副作用とされたものは、本剤群 9 例(8.1%) 12 件、MEPM 群 7 例(6.5%) 8 件であった(本剤群；嘔気、発疹各 2 件、嘔吐、口角炎、下痢、口内炎、舌荒れ、発赤、血圧低下、血管痛各 1 件、MEPM 群；喘息発作、下痢、血圧上昇、陰部そう痒症、そう痒感、皮膚そう痒症、便秘、間質性肺炎各 1 件)。

有害事象及び副作用のため、治験薬の投与を中止した症例は、本剤群 2 例(嘔気、嘔吐 1 例、発疹 1 例)、MEPM 群 3 例(喘息発作、皮膚そう痒症/陰部そう痒症、胸膜炎各 1 例) であった。両群を通じて重度の有害事象は MEPM 群の心筋梗塞の 1 例 1 件のみであり、治験薬との因果関係は否定され、その後の転帰は「改善」とされた。MEPM 群 2 件(上記心筋梗塞及び間質性肺炎の各 1 件) については重篤な有害事象とされた。

臨床検査値異常変動は、本剤群 32/111 例(28.8%) 41 件、MEPM 群 34/106 例(32.1%) 37 件に発現し、2 件以上で認められたものは、本剤群；ALT 上昇 12 件、好酸球増多(症)、AST 上昇各 11 件、血清カリウム上昇 2 件、MEPM 群；AST 上昇 14 件、好酸球増多(症)、ALT 上昇各 9 件、Al-P 上昇 5 件、 γ -GTP 上昇 4 件、赤血球減少、白血球減少(症)、血小板増加、LAP 上昇各 2 件であった。臨床検査値異常変動のうち、副作用とされたのは、本剤群 26 例(23.4%) 34 件、MEPM 群 27 例(25.5%) 43 件であり(本剤群；AST 上昇、ALT 上昇各 11 件、好酸球増多(症) 10 件、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇各 1 件、MEPM 群；AST 上昇 14 件、ALT 上昇 9 件、好酸球増多(症) 8 件、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇各 4 件、LAP 上昇 2 件、LDH 上昇、BUN 上昇各 1 件)、いずれも軽度であった。転帰は、臨床上問題のない症状のため追跡調査不要とされた 2 件を除き、いずれも正常化または改善とされた。

2) 複雑性尿路感染症に対する比較試験(試験 No.R143U < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

複雑性尿路感染症(膀胱炎、腎盂腎炎) を対象に、本剤の有効性、安全性を MEPM と比較することを目的として二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された。用法・用量は、本剤群 250mg \times 2 回/日、MEPM 群 500mg \times 2 回/日(とともに点滴静注 30 ~ 60 分)、投与期間は 5 日間とされた。

本試験に登録された 205 例が 2 群に割付けられ、不採用(投与終了後に日光過敏症が発現し、原因究明のため光パッチテストが施行された。その結果、治験責任医師により治験薬との因果関係が訂正されるという不適切な対応がなされ、全て評価から除外された)、同意撤回、投与量不足等 12 例を除いた 193 例(本剤群 92 例、MEPM 群 101 例) が安全性評価対象とされた。有効性評価対象症例については、登録症例 205 例のうち、不採用、未投与の 2 例を除いた 203 例(本剤群 96 例、MEPM 群 107 例) が FAS 解析対象集団、さらに不適格、処置違反等 48 例を除いた 155 例(本剤群 76 例、MEPM 群 79 例) が PPS 解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における投与終了時の UTI 総合臨床効果による有効率は、本剤群 96.1% (73/76 例)、MEPM 群 88.6% (70/79 例) であり(有効率の差；7.4%、95%信頼区間；[-0.8%，15.7%])、信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージン(-10%) を上回ったことから、本剤の MEPM に対する非劣性が検証された。

安全性について、有害事象は本剤群 17/92 例(18.5%)22 件、MEPM 群 22/101 例(21.8%) 27 件に認められた。2 件以上で認められたものは、本剤群；下痢、頭重(感)各 3 件、胃不快感 2 件、MEPM 群；下痢 3 件、便秘、不眠(症)、血尿各 2 件であった。これらのうち、副作用とされたのは、本剤群 4 例(4.3%) 5 件、MEPM 群 4 例(4.0%) 6 件であった(本剤群；下痢 2 例(2 件)、胃不快感 1 例、頭重(感)/ほてり 1 例、MEPM 群；下痢 2 例(2 件)、胃不快感 1 例、嘔吐/頭痛/ふらつき(感) 1 例)。

なお、安全性評価対象から除かれた 12 例のうち本剤群 2 例に各々、光線過敏症、腰痛が発現したが、因果関係は各々「関係がない」、「多分関係がない」とされた。

重度の有害事象として、本剤群で死亡例が 1 例に認められ、治験薬投与終了後 5 日後に腫瘍塞栓による肺梗塞が発現し、発現 4 日後に死亡した。なお、本剤との因果関係は「因果関係がない」とされた。MEPM 群では、骨折及び浮腫が各 1 例 1 件に認められ、1 例で下肢痛(中等度)のため MEPM 投与中止に至った(因果関係は否定された)。

臨床検査値異常変動は、本剤群 25/91 例(27.5%) 31 件、MEPM 群 34/99 例(34.3%) 51 件に発現し、2 件以上で認められたものは、本剤群；ALT 上昇 9 件、AST 上昇 6 件、好酸球増多(症) 5 件、LDH 上昇、尿糖陽性、白血球減少(症)各 2 件、MEPM 群；AST 上昇、ALT 上昇、好酸球増多(症)各 11 件、白血球減少(症) 5 件、 γ -GTP 上昇 3 件、LAP 上昇、血小板減少(症)各 2 件であった。これらのうち、副作用とされたのは、本剤群 16 例(17.6%) 22 件、MEPM 群 22 例(22.2%) 35 件であり(本剤群；ALT 上昇 8 件、AST 上昇 6 件、好酸球増多(症) 3 件、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇、尿潜血陽性各 1 件、MEPM 群；AST(GPT) 上昇、ALT(GOT) 上昇各 10 件、好酸球増多(症) 7 件、 γ -GTP 上昇 3 件、LAP 上昇 2 件、Al-P 上昇、白血球減少(症)、好塩基球増多(症)各 1 件)、MEPM 群で 7 件が中等度とされた以外は、いずれも軽度であった。転帰は、3 件を除き、いずれも正常化または改善とされた。

3) 第 相試験 - 整形外科領域 - (試験 No.R143J < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

整形外科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 8 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応(陰性)を確認した後、250mg × 2 回/日(点滴静注 30 ~ 60 分間)、投与期間は 14 日間以内とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師の判断により 250mg × 3 回/日、500mg × 2、3 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 8 例が登録、全例が安全性評価対象とされ、対象外疾患、年齢違反で 2 例を除いた 6 例が有効性評価対象症例とされた。

有効性評価対象疾患は、骨髄炎・脊椎炎、関節炎各 3 例、投与量は、250mg × 2 回/日 2 例、500mg × 2 回/日 4 例であり、主要評価項目である投与終了時の臨床効果は、6 例全例で有効と判定された。また、細菌学的効果について、菌推移を検討できた 5 例で投与終了時に全例で消失が確認された。

安全性について、有害事象は 2/8 例(25.0%) 3 件に認められたが(便秘[軽度]、胃不快感、嘔気[中等度]、各 1 件)、すべて投与期間中に消失した。臨床検査値異常変動は、3/7 例(42.9%) 5 件に認められ(ALT 上昇 2 件、AST 上昇、血清ビリルビン上昇、好酸球増多(症)各 1 件)、その程度はすべて軽度であり、投与終了後に正常化又は改善が確認された。有害症状及び臨床検査値異常変動は、すべて 500mg × 2 回/日で発現した。

4) 第 相試験 - 耳鼻咽喉科領域 - (試験 No.R143K < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 9 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg × 2 回/日（点滴静注 30～60 分間）、投与期間は 7 日間とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師の判断により 250mg × 3 回/日、500mg × 2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 15 例が登録し、全例が安全性評価対象とされ、不適格、処置違反で 3 例を除く 12 例が有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果の有効率は 91.7%（11/12 例）であった（疾患別；中耳炎 83.3%（5/6 例）、扁桃周囲膿瘍 100.0%（6/6 例）、投与量別；250mg × 2 回/日 85.7%（6/7 例）、250mg × 3 回/日 100.0%（2/2 例）、500mg × 2 回/日 100.0%（3/3 例））。また、細菌学的効果が評価できた 9 例（中耳炎 5 例、扁桃周囲膿瘍 4 例）の投与終了時における菌消失率は 88.9%（8/9 例）であった。

安全性について、有害事象は 7/15 例（46.7%）11 件に認められ（便秘 3 件、頭痛 2 件、咽頭痛、肩こり、眼の充血、蕁麻疹、咳、鼻汁各 1 件）、蕁麻疹の 1 件（250mg × 2 回/日）は副作用と判定された。臨床検査値異常変動は 4/15 例（26.7%）8 件に認められ、すべて副作用と判定された（AST 上昇 3 件、ALT 上昇 2 件、Al-P 上昇、好酸球増多（症）、γ-GTP 上昇各 1 件）。なお、いずれも軽度又は中等度とされ、転帰は正常化又は改善が確認された。

5) 第 相試験 - 皮膚科領域 - (試験 No.R143L < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

深在性皮膚感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 12 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg × 2 回/日（点滴静注 30～60 分間）、投与期間は 7 日間以内とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師の判断により 250mg × 3 回/日、500mg × 2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 22 例が登録、全例が安全性評価対象とされ、不適格、投与量不足で 3 例を除く 19 例が有効性評価対象症例とされた（対象疾患；蜂巣炎 10 例、丹毒、リンパ管炎各 3 例、よう 2 例、リンパ節炎 1 例、投与量；250mg × 2 回/日 15 例、500mg × 2 回/日 4 例）。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は、19 例全例で有効と判定された。また、投与前後で菌の消長が検討できた 10 例での菌消失率は全体で 70.0%（7/10 例）＜疾患別；蜂巣炎 3/3 例、丹毒 1/1 例、リンパ管炎 2/3 例、リンパ節炎 0/1 例、よう 1/2 例＞であった。

安全性について、有害事象は 8/22 例（36.4%）11 件に認められ（下痢 2 件、偽膜性大腸炎、胃不快感、便秘、接触（性）皮膚炎、白内障悪化、ヒステリー、かぜ症候群、捻挫、偽痛風各 1 件）、いずれも軽度又は中等度であり、経過はすべて消失又は改善であった。なお、下痢、偽膜性大腸炎、胃不快感の 3 例 3 件は副作用と判定され、偽膜性大腸炎（投与終了 3 日後発症、250mg × 2 回/日群）は、入院期間の延長が必要であったため重篤と判定された。臨床検査値異常変動は 8/22 例（36.4%）17 件（AST 上昇 6 件、ALT 上昇 5 件、好酸球増多（症）、単球増多（症）、異型リンパ球、血清ビリルビン上昇、LDH 上昇、LAP 上昇各 1 件）に発現し、全て副作用とされた。また、AST 上昇、総ビリルビン上昇が発現した 1 例（500mg × 2 回/日群）は本剤投与中止に至った。すべての臨床検査値異常変動は投与終了後正常化した。

6) 第 相試験 - 眼科領域 - (試験 No.R143M < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

眼科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としオープン試験が国内 8 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応(陰性)を確認した後、250mg×2 回/日(点滴静注 30~60 分間)、投与期間は 7 日間(総投与期間 14 日間)とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師の判断により 250mg×3 回/日、500mg×2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 15 例が登録され、全例が有効性及び安全性評価対象症例とされた(対象疾患;角膜潰瘍 10 例、眼窩感染 4 例、眼内炎 1 例、投与量;250mg×2 回/日 9 例、250mg×3 回/日 3 例、500mg×2 回/日 3 例)。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は、15 例全例で有効と判定された。また、細菌学的効果が評価できた 8 例では、全例で消失と判定された。

安全性について、有害事象は 4/15 例(26.7%) 8 件に認められた(眠気、下痢、口渇、耳鳴、舌しびれ、不眠(症)、脱力(感)、インフルエンザ様症候群各 1 件)。臨床検査値異常変動は 5/15 例(33.3%) 5 件(ALT 上昇 3 件、AST 上昇 1 件、 γ -GTP 上昇 1 件)に認められ、いずれも副作用と判定された。いずれも軽度であり、転帰は投与終了後に正常化が確認された。死亡その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は無かった。

7) 第 相試験 - 歯科・口腔外科領域 - (試験 No.R143N < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

歯科・口腔外科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 4 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応(陰性)を確認した後、250mg×2 回/日(点滴静注 30~60 分間)、投与期間は 7 日間以内とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師により 250mg×3 回/日、500mg×2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 24 例が登録され、全例が有効性及び安全性評価対象症例とされた(対象疾患;顎炎 13 例、顎骨周辺の蜂巣炎 11 例、投与量;250mg×2 回/日 12 例、250mg×3 回/日 4 例、500mg×2 回/日 8 例)。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の臨床効果は、24 例全例で有効と判定された。細菌学的効果の消失率は、全体で 95.8%(23/24 例)であった(顎炎 100.0%(13/13 例)、顎骨周辺の蜂巣炎 90.9%(10/11 例))。

安全性について、有害事象は 2/24 例(8.3%) 3 件に認められ(250mg×3 回/日群;頭痛/嘔吐 1 例(投与中止)、250mg×2 回/日群;頭痛(副作用)1 例)、副作用とされた頭痛については、その治療及び治験薬が併用され試験は継続した。なお、いずれも投与中止または終了後に消失した。臨床検査値異常変動は 9/24 例(37.5%) 16 件(AST 上昇、ALT 上昇各 3 件、 γ -GTP 上昇、LAP 上昇、好酸球増多(症)各 2 件、白血球減少(症)、血小板増加、Al-P 上昇、尿糖陽性各 1 件)に認められ、全て軽度とされた。臨床検査値異常変動のうち、副作用とされたのは、8 例(33.3%) 14 件であった(AST 上昇、ALT 上昇各 3 件、LAP 上昇、 γ -GTP 上昇各 2 件、Al-P 上昇、血小板増加、好酸球増多(症)、尿糖陽性各 1 件)。追跡調査が実施されなかった 5 件を除き、いずれも投与終了後に正常化又は改善が確認された。

8) 第 相試験 - 外科領域 - (試験 No.R143E < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外科領域感染症における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 7 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、250mg×2 回/日（点滴静注 30～60 分間）、投与期間は 14 日間以内とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師の判断により 250mg×3 回/日、500mg×2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 15 例が登録、全例が有効性及び安全性評価対象症例とされた（対象疾患；腹腔内膿瘍 7 例、肝膿瘍 2 例、胆嚢炎 6 例、投与量；250mg×2 回/日 7 例、250mg×3 回/日 6 例、500mg×2 回/日 2 例）。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は、15 例全例で有効と判定された。細菌学的効果について、投与前後に菌の推移が確認された 11 例の投与終了時における菌消失率は 54.5%（6/11 例）であった（腹腔内膿瘍 50.0%（3/6 例）、肝膿瘍 50.0%（1/2 例）、胆嚢炎 66.7%（2/3 例））。

安全性について、有害事象は 5/15 例（33.3%）6 件（下痢 2 件、頭痛、腹痛、胸水、肺癰各 1 件）に認められ、下痢及び肺癰の各 1 件が中等度で、その他は軽度であった。いずれも本薬を中止することなく、投与終了後に下痢の 1 件を除き、消失又は改善した。臨床検査値異常変動は 5/15 例（33.3%）5 件（好酸球増多（症）2 件、血小板増加、AST 上昇、血清カリウム上昇各 1 件）に認められ、すべて軽度であった。このうち、好酸球増多（症）2 例 2 件、AST 上昇、血清カリウム上昇各 1 件が、副作用と判定された。これらの副作用は、投与終了後には正常化が確認された。

9) 第 相試験 - 敗血症（感染性心内膜炎を含む） - （試験 No.R143A < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

敗血症（感染性心内膜炎を含む）における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 13 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応（陰性）を確認した後、500mg×2、3 回/日（点滴静注 30～60 分間）、投与期間は 14 日間以内（総投与期間 28 日間を限度）とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師により減量あるいは 1000mg×2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に登録、投与を受けた 11 例全例が有効性及び安全性評価対象症例とされた（対象疾患；敗血症 9 例、感染性心内膜炎 2 例、投与量；500mg×2 回/日 6 例、500mg×3 回/日 5 例）。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は、11 例全例で有効と判定された。細菌学的効果について、投与前後で原因菌の消長が確認できた 5 例の全例で消失と判定された。

安全性について、有害事象は 7/11 例（63.6%）14 件（不眠（症）2 件、嘔気、嘔吐、胸部異常感、下痢、ろれつがまわらない、口渇感、咳、注射部静脈炎、筋緊張低下、大腿痛、便秘、褥瘡各 1 件）に認められ、胸部異常感、不眠（症）、便秘、褥瘡各 1 件が「中等度」、その他は「軽度」であり、転帰はすべて「消失」あるいは「改善」であった。このうち嘔吐、下痢、便秘各 1 件は、副作用と判定された。臨床検査値異常変動は 5/11 例（45.5%）7 件（ALT 上昇、好酸球増多（症）各 2 件、AST 上昇、尿潜血陽性、 γ -GTP 上昇各 1 件）に認められ、いずれも軽度であり、転帰は「正常化」あるいは「改善」であった。このうち ALT 上昇 2 件、好酸球増多（症）、 γ -GTP 上昇各 1 件は、副作用とされた。

10) 第 相試験 - 院内肺炎 - (試験 No.R1431 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

院内肺炎における本剤の有効性、安全性の検討を目的としてオープン試験が国内 14 施設で実施された。用法・用量は、本剤の皮内反応(陰性)を確認した後、500mg×2、3回/日(点滴静注 30~60 分間)、投与期間は 7 日間以内(最長 14 日間)とされた。なお、患者の状態にあわせて治験担当医師により減量あるいは 1000mg×2 回/日の使用も可能とされた。

本試験に 18 例が登録、全例が安全性評価対象とされ、不適格、中止(有害事象による突然死 1 例)の 3 例を除く 15 例が有効性評価対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の臨床効果の有効率は 93.3%(14/15 例)であった(500mg×2 回/日 10/11 例、500mg×3 回/日 3/3 例、1000mg×2 回/日 1/1 例)。投与前後で原因菌の消長が確認できた 4 例については、全例で原因菌は消失した。

安全性について、有害事象は 9/18 例(50.0%)24 件(頭痛、発赤、心不全悪化各 2 件、咽頭痛、嘔気、口角炎、喘息発作、偽膜性大腸炎、下痢、血圧上昇、気道閉塞、呼吸不全、食欲不振、発作性心房細動、前額痛、季肋部疼痛、腰痛、鼻血、腫脹、播種性血管内凝固症候群、肺臓炎各 1 件)に認められ、偽膜性大腸炎 1 件が副作用と判定された(500mg×3 回/日、本剤の投与終了後に発現し、追跡調査で消失)。死亡例は、重度の播種性血管内凝固症候群と肺炎アスペルギルス症の出血による気道閉塞各 1 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、放射線照射によると考えられた肺臓炎の 1 例は本剤投与中止に至った。臨床検査値異常変動は 8/17 例(47.1%)13 件(AST 上昇 3 件、ALT 上昇 2 件、血小板減少(症)、好酸球増多(症)、尿潜血陽性、BUN 上昇、血清ビリルビン上昇、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、 γ -GTP 上昇各 1 件)に認められ、このうち、AST 上昇 3 件、ALT 上昇 2 件、好酸球増多(症)、血清ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇各 1 件は、副作用とされた(発現率 29.4% <5/17 例>)。いずれの副作用も投与終了後に正常化あるいは改善した。また、血小板減少(症)1 件が重度とされた以外は、全て軽度であり、本薬の中止に至った症例は認められなかった。重度の血小板減少(症)が発現した症例は、上記の播種性血管内凝固症候群(因果関係なし)による死亡例であり、追跡調査は実施できなかった。

< 機構における審査の概略 >

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 本剤の位置づけについて

機構は、既存のカルバペネム系薬剤の中における本剤の臨床的位置づけについて申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

既に、本邦において上市されているカルバペネム系抗菌薬は 4 剤あり、いずれも広域かつ良好な抗菌力を有するが、IPM 及び PAMP については DHP-I により不活化されるため、DHP-阻害剤との合剤となっている、MEPM については DHP-I に安定であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は IPM や PAMP に比べ若干劣る等の解決すべき問題が残されていた。

本剤は、DHP- に分解されないことから合剤ではなく単独で臨床使用できる薬剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対しても既存のカルバペネム系抗菌薬とほぼ同程度の抗菌力を有する。また、BIPM に比べると、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力や、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌力が増強されている。安全性の面では、非臨床成績から、本剤は既

存のカルバペネム系抗菌薬よりも痙攣誘発作用が弱いことが示唆されている。なお、痙攣誘発作用以外の安全性に対する本剤のリスクは、既存のカルバペネム系抗菌薬と同程度であると考えている。

以上から、本剤はカルバペネム系抗菌薬の中でバランスのとれた抗菌力を有する薬剤であり、原因菌が特定できない段階から使用する状況下において、感染所見の明確な中等症以上の感染症から生命予後の危機が予測される感染症などに対して選択される薬剤と考えている。また、本剤の緑膿菌に対する抗菌活性は、既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いものであると考えることから、本剤は免疫力低下患者における日和見感染においても有用な薬剤であると考えている。

機構は、本剤の臨床的位置づけに関する申請者の見解は了承し難いと考えている。申請者は、本剤はBIPMと比較して、MRSA及び*P.aeruginosa*に対する抗菌力が増強された薬剤であると述べているが、そのMIC₉₀はいずれも1管差であること、また、痙攣誘発作用についても、GABA_Aレセプターの結合阻害実験や*in vitro*非臨床試験成績からはMEPMと同程度ないしは若干中枢性の影響が少ないことが示唆されている程度であり、この成績のみをもって、既存のカルバペネム系抗菌薬より本剤が優れている点を主張するには根拠に乏しいと考える。

(2) 用法・用量について

機構は、用法・用量の設定根拠について経時的に説明するよう申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤の用法・用量は、*in vivo*/*in vitro*抗菌力試験、第 相試験及びヒト血中濃度をシミュレートしたモデルにおける殺菌効果等の成績から推定し、推定した用法・用量を第 相以降の臨床試験にて確認・検証して決定した。

第 相試験終了後に*in vitro*シミュレーション試験を実施したところ、本剤250mg×2回/日投与は、MEPMの500mg×2回/日投与と同程度の殺菌作用が認められた。また、低感受性(MIC 2µg/mL以上)の菌株に対しては、投与量を増やす(500mg×2回/日より投与回数を増やす(250mg×3回/日))により、より強い殺菌効果が認められた。

そこで、前期第 相試験として、250mg×2~3回/日を推定臨床推奨量とする試験を実施し、適応疾患と用法・用量の瀬踏み的な検討を行い、その有効性と安全性を確認した。その結果、最も多く選択され、かつ十分な有効性がみられた250mg×2回/日を臨床推奨用量(通常用量)と推定した。次に、後期第 相試験において、250mg×2回/日が通常用量として妥当であると判断した。さらに、第 相比較臨床試験にて、呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症において、本剤250mg×2回/日が対照薬MEPM500mg×2回/日と有効性における非劣性が検証された。また、一般臨床試験(後期第 相試験、第 相試験)にて、各種領域・各種疾患において、250mg×2回/日投与にて、通常用量としての有効性が示された。

また、PK/PDの観点からは、カルバペネム系抗菌薬の薬効はTAMと相関するとされており、試験開始時と試験終了時の菌数が同一である(static effect)のために必要なTAMは25~30%、最大の薬効(maximum effect)を示すために必要なTAMは40~50%という報告(Craig WA. *Advanced Studies in Medicine* 2002;2:126-134.)がある。この考えに基づき、申請者が2002年に収集した臨床分離株について*in vitro*シミュレーションにおいてPK/PD解析を実施してみ

ると下記の結果となった。

表. 用法・用量、MIC 別の time above MIC

	time above MIC(%、30-60分点滴静注時)				
	0.25 μ g/mL (80%)*	0.5 μ g/mL (86%)	1 μ g/mL (88%)	2 μ g/mL (91%)	4 μ g/mL (96%)
250 mg \times 2 回/日	43.3 - 45.6	36.0 - 38.2	28.6 - 30.8	21.1 - 23.1	13.5 - 15.1
500 mg \times 2 回/日	50.6 - 52.9	43.3 - 45.6	36.0 - 38.2	28.6 - 30.8	21.1 - 23.1
250 mg \times 3 回/日	65.0 - 68.3	54.0 - 57.3	42.9 - 46.3	31.7 - 34.8	20.2 - 22.7
500 mg \times 3 回/日	75.8 - 79.4	65.0 - 68.3	54.0 - 57.3	42.9 - 46.3	31.7 - 34.8
		:TAM25%以上			
		:TAM40%以上			

*:2002年臨床分離株のうち申請適応菌種(1311株)における、該当する数値以下のMICを示した菌株の占める割合(%)

250mg \times 2 回/日投与によって、全分離株の 88%を占める MIC 1 μ g/mL 以下の株に対して、十分な有効性が期待できる TAM (25%) が得られると考えられることから、これを通常用量として設定することが PK/PD の観点からも適当と考えた。

以上の経過より、本剤の通常用量は 250mg \times 2 回/日が妥当であるとの結論を導いている。

機構は、この回答に対し、以下の通り考える。

申請者は、本剤の特徴として既存のカルバペネム系抗菌薬より *P.aeruginosa* に対する抗菌力が増強されている点を挙げているが、主たる排泄経路である尿路においても 250mg \times 2 回では、*P.aeruginosa* 感染症に対して十分な効果が得られておらず、*P.aeruginosa* に対する抗菌力が既存類薬より優れていることを本剤の特徴として主張するのであれば、250mg \times 2 回の用法・用量は不十分であるとする。

また、用法・用量設定に関して、本剤の臨床開発は非臨床試験等により示唆された事実を検証する形となっていない点に問題があるとする。

第 相試験開始前に、大部分の分離株については 250mg \times 2 回/日投与で殺菌効果が得られ、低感受性の菌に対しては 1 回投与量を増加し 500mg \times 2 回/日とするよりも、投与回数を増やし 250mg \times 3 回/日とした方が殺菌効果が増大されるという成績が得られていた。それにも係わらず、250mg \times 3 回の用法・用量が用いられたのは一般臨床試験のみであり、また、一般臨床試験の用法・用量は、250mg \times 2 回、250mg \times 3 回、500mg \times 2 回のいずれかを主治医による自由選択としたため、非臨床試験結果より最も適切な増量規定と推定される 250mg \times 3 回投与が選択された症例は少なく、評価に足るだけの安全性・有効性情報が収集されなかった。

昨今、MPC (Mutant Prevention Concentration) などの概念も普及しつつあり、MPC の観点からも十分な暴露量の得られる量を投与すべきであり、250mg \times 3 回における安全性・有効性情報を集積し、更にその位置づけを明確にすることは、本剤をより有効に活用する上で重要であるとする。事実、米国における本剤の開発は 1 日 3 回投与を中心に進められており、本剤の持てる効果を最大限に発現するためにはやはり、1 日 3 回投与が適切であるとする。

そこで機構は、250mg \times 3 回の安全性・有効性情報の集積及びその位置づけの明確化を目的とした試験を組むよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は、以下のように回答した。

本剤の主たる投与対象となることが予測される肺炎を対象として、250mg×3回投与時の安全性・有効性に関する情報を集積するための臨床試験を実施する。なお、その試験において、薬物動態に関する情報も併せて収集し、臨床的なPK/PD解析も併せて行うと述べた。

機構は、本来であれば、250mg×2回と250mg×3回の比較臨床試験を実施すべきであると考え、250mg×3回投与が必要とされる症例は、250mg×2回では十分な効果が得られない症例であることから、250mg×2回を対照群とした臨床試験の実施は倫理的に問題があること、実際に臨床経過を観察する症例からPKデータを収集することにより、より直接的なPK/PD解析が出来ると考えられることから、申請者が提示した臨床試験において情報を集積することはやむを得ないと判断し、本申請の承認を待たず、早急に開始するように求めている。

(3) 安全性について

機構は、提出された全臨床試験を通じた本剤の安全性プロファイルについて申請者に尋ね、申請者は以下のように回答した。

有害症状と副作用（症状）の評価対象例は835例、臨床検査値異常変動と副作用（臨床検査値）の評価対象例は818例報告された。

有害症状発現率は15.2%（127/835例、197件）、うち副作用とされたものは37例（4.4%）45件であった。内訳としては、下痢などの消化管障害（有害症状として59件、副作用（症状）として19件）が最も多かった。死亡を含む重篤な有害事象は6例で発現し、肺梗塞1例（転帰：死亡）、気道閉塞1例（転帰：死亡）、播種性血管内凝固症候群1例（転帰：死亡）、死亡1例（転帰：死亡）、偽膜性大腸炎2例（転帰：消失）であり、偽膜性大腸炎の2例以外は本剤との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動発現率は30.4%（249/818例、399件）であった。主なものは、ALT上昇（13.3%：107/806例）、AST上昇（10.7%：86/807例）、好酸球増多（症）（6.8%：51/749例）などであった。うち、副作用と判断されたものは195例（23.8%）317件であった。主なものは、ALT上昇（12.7%：102/806例）、AST上昇（9.7%：78/807例）、好酸球増多（症）（5.7%：43/749例）などであり、ほとんどが軽度の事象で、投与継続中もしくは投与終了後には、改善が確認されている。また、背景因子や治療因子との関係では、基礎疾患・合併症に肝疾患を有する症例で肝機能検査値の異常変動の発現頻度が若干高くなる傾向がみられ、肝障害のある患者においては、本剤の投与に際しては慎重に投与することが必要であると考えられている。

他のカルバペネム系抗菌薬で認められていない（添付文書に記載がない）副作用として、好中球分葉核減少が2件、ほてり、四肢冷感、血圧低下、異型リンパ球、尿潜血陽性、尿糖陽性、好中球桿状核減少が各1件あり、いずれも感染症の経過中に認められる所見、あるいは他のβ-ラクタム系抗生物質において報告のある所見であることから、本剤特有のものではないと考えた。

副作用（症状）及び副作用（臨床検査値）の発生頻度はともに既存のカルバペネム系抗生物質における承認時までの臨床試験成績と比べるとその数値は高いものであった（副作用（症状）で、本剤4.4%（37/835例）、MEPM1.8%（47/2683例）、BIPM2.5%（57/2323例）、副作用（臨床検査値）で、本剤23.8%（195/818例）、MEPM14.9%（399/2683例）、BIPM13.1%（296/2262例））。しかしながら、MEPMを対照薬とした比較試験において、MEPMの副作用発現率もその承認時までの成績よりも高い発現率となり、本剤と大きな違いは認められなかつ

た（副作用（症状）で、本剤 8.1%（9/111 例） MEPM6.5%（7/107 例） 副作用（臨床検査値）で、本剤 23.4%（26/111 例） MEPM25.5%（27/106 例）（呼吸器感染症における比較試験））。

これらの臨床試験結果から得られた安全性プロファイルにおいて、臨床上特に問題と思われるような安全性プロファイルはみられていないものと考えている。

機構は、更に用法・用量別の安全性について申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

用法・用量別の有害事象発現率を比較すると以下の通りであり、副作用（症状、臨床検査値）の用法・用量別発現頻度について一定の傾向は認められなかった。

表． 用法・用量別の有害事象発現率の比較（申請者回答に基づき機構にて編成）

		用法・用量						合計
		125 mg × 2 回	250 mg × 2 回*	500 mg × 2 回	250 mg × 3 回	500 mg × 3 回	1000 mg × 2 回	
	評価対象例数	12	530	206	76	10	1	835
有害症状	発現例数	0	90	27	3	6	1	127
	発現率	0.0%	17.0%	13.1%	3.9%	60.0%	100.0%	15.2%
副作用（症状）	発現例数	0	28	6	0	3	0	37
	発現率	0.0%	5.3%	2.9%	0.0%	30.0%	0.0%	4.4%
	評価対象例数	12	523	199	74	9	1	818
臨床検査値異常変動	発現例数	2	150	62	28	6	1	249
	発現率	16.7%	28.7%	31.2%	37.8%	66.7%	100.0%	30.4%
副作用（臨床検査値）	発現例数	2	119	49	23	2	0	195
	発現率	16.7%	22.8%	24.6%	31.1%	22.2%	0.0%	23.8%

*1回投与のみで中止された2例を含む

また、本剤投与 818 例（17 試験）における臨床検査値異常変動及び副作用のうち、ALT 上昇、AST 上昇などの肝機能検査値において異常変動が多くみられたことから、肝機能検査値全般（AST、ALT、Al-P、血清ビリルビン、 γ -GTP、LAP、LDH）における副作用に着目し、用法・用量間での比較を行った。通常感染症を対象とした 15 試験における検討では、用法・用量別の肝機能検査値の副作用の発現頻度は、125mg×2 回で 8.3%（1/12 例）、250mg×2 回で 17.2%（90/523 例）、500mg×2 回で 17.7%（32/181 例）、250mg×3 回で 21.6%（16/74 例）であり、用法・用量毎の発現頻度に大きな違いは認められなかった。15 試験における肝機能障害発現例 139 例のうち、軽度が 128 例、中等度が 11 例であった。中等度 11 例の用法・用量の内訳は、250mg×2 回 4 例、250mg×3 回 1 例、500mg×2 回 6 例であり、このうち、250mg×2 回で 3/4 例、250mg×3 回で 1/1 例、500mg×2 回で 3/6 例が治験薬投与中止に至った。投与開始後の各検査項目の最高値は、250mg×2 回で AST 78～107IU/L、ALT 82～179IU/L、250mg×3 回で AST 168IU/L、ALT 124IU/L、500mg×2 回で AST 37～197IU/L、ALT 46～210IU/L であり、追跡調査にてすべての症例で正常化あるいは改善が確認された。また、重症・難治性感染症を対象とした 2 試験の 28 例についても、肝機能検査値異常変動の用法・用量毎の発現頻度に大きな違いは認められなかった。以上より、安全性プロファイルにおいて、用法・用量間に大きな違いは認められなかったと考えている。

機構は、以上の申請者の説明について以下のように考える。

臨床検査値異常変動については、MEPM との比較試験（2 試験）以外の臨床試験では、担当

医が症例に応じて用法・用量を選択するデザインとなっており、そもそも臨床検査値異常が発現しやすい重症の症例に高用量が選択されたためである可能性もあるが、125mg×2回、250mg×2回、500mg×2回、250mg×3回の順にわずかながら発現頻度が増加する傾向がみられ、用量依存的に副作用の増加する傾向が否定できない。また、海外試験成績において、ALT上昇が500mg×2回投与時よりも500mg×3回投与時に多いという結果も得られており、500mg×3回投与時の安全性には懸念が抱かれる。

また、本剤については、医薬品機構（当時）による2度の治験相談を受け、いずれにおいても500mg×3回投与等の高度暴露における安全性について、十分な評価対象が必要である旨が述べられているにも係わらず、250mg×2回以外の安全性評価症例数は、250mg×3回76例、500mg×3回10例、1000mg×2回1例と少数例で申請されており、結果として十分な評価がなされたとは考えられない。

本剤は、未だ承認されている国がなく、海外における使用経験等も少なく、情報量は極めて限られていることによるリスクがあり、また適正に使用されるための主体的な取り組みについても十分に検討されているとは考えられない。よって、機構は、用法・用量毎の安全性の評価についての申請者の見解を了承することは困難であり、さらなる情報の集積が必要であると考ええる。

機構は次に、類薬で認められる副作用及び非臨床試験から想定される副作用（特に、発現頻度は低いが重篤な副作用）に関して考察し説明することを申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

類薬で認められ、類薬の添付文書中に記載されている重大な副作用のうち、偽膜性大腸炎については、本剤の臨床試験においても2例発現しており、アナフィラキシー様症状については、海外の臨床試験において1例発現が認められていることから、本剤で認められた副作用として添付文書（案）に記載した。それ以外の類薬にみられた副作用については、本剤の臨床試験においては認められていないものの、発現の可能性は否定できないと考えている。また、痙攣関連症状については臨床試験において発現は認められず、非臨床試験における検討からも、本剤は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低いと考えられるものの、これも完全に危険性が無いとは言い切れない。以上から、本剤の臨床試験では発現が認められていないものも含め、痙攣、意識障害、ショック、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、重篤な肝障害（劇症肝炎、黄疸等）、間質性肺炎、PIE症候群、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症、急性腎不全、血栓性静脈炎を、重大な副作用として添付文書（案）に記載した。

機構は、得られている試験成績に基づき、適切な対応が取られていると判断した。

(4) 有効性について

機構は、呼吸器感染症に対する比較試験において本剤とMEPMの臨床効果と細菌学的効果の傾向が逆転している理由について申請者に見解を求め、申請者は以下のように回答した。

呼吸器感染症に対する比較試験において、臨床効果は本剤群が92.7%（89/96例）、MEPM群が90.7%（88/97例）と本剤群が高かったのに対して、細菌学的効果は本剤群が86.0%（37/43例）、MEPM群が95.8%（46/48例）とMEPM群が高かった。大きな要因としては、臨床効

果の評価が可能であった 193 例のうち、細菌学的効果の検討が可能であった症例が 91 例に留まったことが考えられる。これまでに行われた他剤の比較試験においても、評価対象例数の乖離により臨床効果の有効率と細菌学的効果の消失率の逆転がみられており、最近実施された BIPM と IPM/CS の比較試験でも成績の逆転がみられている（松本文夫他、日本化学療法学会雑誌 2000；48：45-67）。

細菌学的効果が検討された 91 例において、本剤群 6 例、MEPM 群 2 例の計 8 例が「減少（一部消失）」又は「不変」であり、うち、6 例（本剤群 4 例、MEPM 群 2 例）が緑膿菌「存続」例であったことから、この緑膿菌「存続」例に消失率の差の主たる原因があると考えられた。緑膿菌が「存続」した 6 例のうち、臨床効果も「無効」であった症例は 1 例（本剤群）のみであった。この 1 例に関しては、本剤投与終了後の抗菌化学療法においても奏効しておらず、いずれの薬剤を使用しても、治療効果を発揮することが難しい症例であったのではないかと推察される。残りの 5 例（本剤群 3 例、MEPM 群 2 例）のうち、MIC が測定された 4 例において、MIC 値は 0.20～3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、感受性結果から考えれば緑膿菌としては感性の範囲であった。下気道の器質的機能的障害のある症例では、しばしば下気道の常在菌として緑膿菌の持続感染が続き、定着している緑膿菌が遊離した際に急性増悪を繰り返すが、治療によって遊離した緑膿菌が消失することで十分な治療効果が得られると考えられており、このような機序が臨床試験における緑膿菌「存続」例に見られた可能性が考えられる。

機構は、以上の申請者の回答を概ね了承するものの、緑膿菌感染症に対する至適用法・用量について更なる検討が必要であることが示唆されている内容であると考えられる。

(5) 効能・効果について

機構は、腸球菌に対する本剤の MIC は 8～>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高いにもかかわらず、適応菌種として申請した根拠を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

2002 年に日本の 15 医療施設で臨床試料から分離された臨床分離株（以下、2002 年臨床分離株）における腸球菌属に対する本剤の MIC₉₀ は 8～>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。特に、*E.faecium* に対しては、本剤の MIC₉₀ は >64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高いものであった。また、臨床試験において分離された腸球菌属全体に対する本剤の MIC₉₀ は各々 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。これは *E.faecium* に対する MIC 値が高かった（1.56～>100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）ことによるものと考えられ、*E.faecium* を除いた 66 株の腸球菌属に対する本剤の MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。2002 年臨床分離株における、*E.faecium* を除いた腸球菌属に対する MIC₉₀ は 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*E.faecium* に対する既存のカルバペネム系抗菌薬の MIC₉₀ は、IPM、PAPM では 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、BIPM では 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MEPM では 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。一方、臨床試験における *E.faecium* を除いた腸球菌属感染例における臨床効果有効率は 91.3%（63/69 例）であり、原因菌の消失率は 85.5%（59/69 株）であった。腸球菌属が分離される感染症は主に尿路感染症であり、臨床試験にて得られた高い消失率と、本剤の尿中濃度を考慮すると、本剤の MIC₉₀（6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は十分感受性の領域にあると考えられる。以上より、本剤は腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）を原因菌とする感染症に対して十分な効果を発揮できるものと判断し、申請菌属として設定した。

また機構は、細菌性前立腺炎の有効率は 50%（3/6 例）と低かったことから、機構は、本疾患を効能・効果とする妥当性について説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回

答した。

当該臨床試験における有効性評価対象 6 例では、有効以上が 3 例（有効率：50%）に留まった。しかしながら、尿路感染症における標準的評価指標とされる UTI 薬効評価基準（第 3 版追補 1）による評価では、6 例中同基準に合致した 4 例すべてが有効以上であった。主治医判定において「有効」以上の効果を得られなかった症例は以下の 3 例である。「やや有効」のうち 1 例については、UTI 判定基準に則ると、急性期の症状に対する効果を評価する 3 日目判定では発熱が軽快しており、投薬終了 3 日後の症状・所見[症状（発熱・排尿痛）「消失」、前立腺圧出液中白血球「改善」、細菌「菌交代」]から総合臨床効果は「有効」と解釈される。また、もう 1 例の「やや有効」症例は、UTI 判定に則ると、急性期の症状に対する効果を評価する 3 日目判定及び 7 日目判定でも総合臨床効果は「有効」となる症例であった。また、「無効」とされた症例については、本剤投与終了後に、ミノマイシンと MEPM による治療が行われたが効果が認められておらず、抗菌薬のみの治療では有効以上の効果を得るには難しい症例であったと考えられる。また、抗菌力の面からは、細菌性前立腺炎の主たる原因菌である大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属に対する本剤の MIC₉₀ は、各々 0.031µg/mL、0.063µg/mL、0.125µg/mL であり、本剤投与後の血漿中濃度及び前立腺組織中濃度を勘案すると、本剤は前立腺炎に対し高い有効性を示し得ると考えている。以上より、本疾患を効能・効果とすることは妥当であると考ええる。

さらに機構は、胆管炎、腹腔内膿瘍及び子宮旁結合織炎において、臨床効果と細菌学的効果に乖離が見られ、細菌学的効果の消失率が 60%を下回っていることから、これらの疾患を効能・効果とする妥当性について説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

各々の疾患における臨床有効率と原因菌推移検討例における菌消失率は、胆管炎で各々 100%（5/5 例）、33.3%（1/3 例）、腹腔内膿瘍で 90.9%（10/11 例）、44.4%（4/9 例）、子宮旁結合織炎で 77.8%（14/18 例）、54.5%（6/11 例）であった。

胆管炎で臨床効果と細菌学的効果の乖離がみられた症例は、原因菌が消失に至らなかった 2 例であり、いずれもドレーンにより浸出液を体外に排出させており、投与終了時点で症状・所見が消失した症例であった。ドレーンが留置されている症例では、ドレーン内部に付着した細菌の排出により、見かけ上原因菌が消失しないことがしばしばみられる。一般に、外科領域感染症における抗菌化学療法は、炎症所見を感染局所に局在化させることで十分であると判断されて投与終了とされる場合もあることから、このような場合臨床効果と細菌学的効果の乖離はやむを得ないものと考えている。

腹腔内膿瘍で、原因菌の消失に至らなかった 5 例のうち 4 例は症状・所見などの改善があり一定の臨床効果は得られていたが、ドレーン留置例であった。この 4 例のうち 2 例は、抗菌薬使用を長期化させないという適正使用の観点から一定の症状改善で投与を終了した例であり、そのため細菌学的効果が「減少」となった。残りの 2 例については、ドレーン内部に付着した細菌の排出により、見かけ上原因菌が消失しなかったことによる臨床効果と細菌学的効果の乖離と考えている。

子宮旁結合織炎で原因菌が消失に至らなかった 5 例のうち、臨床効果は「有効」が 4 例であった。うち 3 例は、投与前原因菌の菌量が減少に留まったり、あるいは複数菌感染例で原因菌の一部が残存した症例であり、細菌学的効果は「減少」と判定された。また、細菌学的効果が「不

変」であった 1 例では CRP の低下と解熱により臨床効果は「有効」と判定された。このように、臨床的には「有効」と判断された症例の中に、投与前原因菌の菌量を炎症所見を抑える程度まで減少させたものの除菌には至らなかった症例や、完全に除菌することが難しい複数菌感染例にて原因菌の一部が残存した症例があったことから、臨床効果と細菌学的効果の乖離が起こったと考えている。

以上より、胆管炎、腹腔内膿瘍、及び子宮旁結合織炎を効能・効果に含めることは妥当と判断した。

機構は、上記の適応症及び適応菌種に関する申請者の見解を概ね了承するものの、最終的に効能・効果とするか否かについては、専門協議における議論を踏まえた後に判断したいと考える。

(6) 皮内反応液について

機構は皮内反応液の濃度設定根拠について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

皮内反応液の濃度については、既存のカルバペネム系抗生物質及びその他のβラクタム系抗生物質における皮内反応液の濃度（用法・用量）が、いずれも「300μg（力価）/mL の試験液を調製する。この溶液約 0.02mL を皮内に注射する。」と設定されていたことより、本剤の皮内反応液についても同様に設定した。

本剤の臨床試験においては、皮内反応の結果が「陰性」であることが確認された後に本剤（もしくは対照薬）の投与を可としており、本剤の第 Ⅲ 相試験以降に実施された臨床試験のうち、有効性ととも安全性を評価した 17 の臨床試験において本剤の皮内反応検査が実施された症例数は 1091 例であった。このうち皮内反応検査において陽性が確認された症例は 1 例（0.09%）であった。

機構は、この回答を了承した。

・機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果

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症例が認められたが、当該症例を評価対象から除外する等、適切な対応がなされたことから、提出された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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果

機構による GCP 実地調査の結果、症例報告書と原資料との間の一部不整合、一部検査の未実施、除外基準に該当する被験者への投与等が認められたものの、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支障はないものと、機構は判断した。

・総合評価

機構は、提出された資料より、以上のような検討を行なった結果、本剤の有効性、安全性については類薬である MEPM と同程度の薬剤であると判断した。

申請当初より申請者は、本剤が類薬より優れている点を曖昧な形で主張していたが、機構は試験成績に基づき主張されているものではないことから、本剤 250mg×2 回/日が類薬に対して優れることの具体的根拠は明確ではないと判断した。更に、具体的根拠が合理的な形で提示されないまま主張が展開されたことにより、本質的な議論を行う以前の段階で審査が滞ったことについては遺憾であると機構は考える。併せて、非臨床試験において認められた本剤の特徴（類薬より優れていることが期待される点など）を検証すべきデザインで臨床試験を実施しなかったため、具体的根拠を伴った主張がなされなかったとも考える。今回、重症感染症である敗血症（感染性心内膜炎を含む）患者を対象とした臨床試験を実施した点については評価できるものの、医薬品開発は、その医薬品の持てる力を最大限に発揮できるよう開発すべきであり、特に抗菌薬においては、不十分な用法・用量での使用は、当該症例に十分な治療効果をもたらさないだけでなく、耐性菌を誘導し、社会全体に不利益をもたらす可能性もあり、その開発には十分な注意が必要であると考えている。

機構は、本剤の有する効力を最大限に発揮できる用法・用量は、250mg×3 回/日、500mg×3 回/日など、種々の候補が考えられ、今後更なる検討が必要であると考えているが、今回の申請資料において最もデータ量が豊富であった 250mg×2 回/日の用法・用量に関しては、ある程度の有効性と安全性は確認されていることから、承認を否定するものではないと考える。

上記の点を踏まえ、本剤の用法・用量及び適応菌種、適応症の妥当性について専門協議において議論したいと考える。なお、効能・効果の記載に関しては「医療用医薬品再評価結果平成 16 年度（その 3）について」（平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号）に基づき、適切に読み替える必要がある。

また、専門委員から、適応菌種のうち腸球菌属については、MICの高い *E.faecium* を適応菌種より除外し、「腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）」とされているが、MIC₉₀が同じ値である *E.avium* を適応に含む表現は不適切ではないかとの意見が述べられた。この点につき、機構は申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

E.faecium については、他の腸球菌属の菌種と異なり、ほとんどの菌株が MIC 64 μ g/mL 以上（MIC₅₀、MIC₉₀とも>64 μ g/mL）であることから申請菌種から除外した。一方、*E.avium* については、MIC₉₀は>64 μ g/mLではあるものの、MIC₅₀では16 μ g/mLであり、本菌種が分離される感染症は主に尿路感染症であることから、本剤の尿中濃度を考慮すれば十分感受性の領域にあると考えた。また、*E.avium* に対する適応を有する既存のカルバペネム系抗菌薬のうち、IPM、PAPM（MIC₅₀2 μ g/mL、MIC₉₀>64 μ g/mL）には劣るものの、MEPM、BIPM（MIC₅₀16 μ g/mL、MIC₉₀>64 μ g/mL）とは同等であり、臨床試験成績において、*E.avium* 感染例が1例（MIC 12.5 μ g/mL）確認されており、臨床効果「有効」、細菌学的効果「消失」であった。以上から、申請菌種に *E.avium* を含め「腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）」と設定することは妥当であると考えます。

機構は、*E.avium* に対する本剤の感受性分布は *E.faecium* と異なり、感受性が高い臨床分離株も存在していること、また、*E.avium* による感染症としては、尿路感染症が多く、尿路への本剤の移行性は良好であること、また *E.avium* に対する本剤の抗菌活性は既存の類薬（MEPM、BIPM）と同等であることから、適応菌種として *E.avium* を承認して差し支えないと考える。しかし、*E.avium* に対する有効性については、引き続き検討する必要があると考え、機構は申請者にこの旨を指示した。これに対し申請者は、腸球菌属に対する有効性（臨床効果、細菌学的効果）を特別調査の重点調査項目として確認していく旨、回答した。機構はこれを了承した。

機構は、臨床試験において臨床的有效率あるいは菌消失率が比較的低かった外科領域感染症、尿路感染症（前立腺炎）、胆道感染症、腹腔内感染症（腹腔内膿瘍）、産婦人科領域感染症（子宮旁結合織炎）（臨床効果あるいは菌消失率 45%～65%）を適応症とする妥当性について専門委員に意見を求めた。

専門委員は、菌消失率が低かった理由としては、外科領域感染症における複数菌検出や、ドレーン留置等が考えられ、臨床的效果は十分得られていると考えられるので、適応症とすることは妥当であると述べた。また、胆道感染症について本剤が腎排泄型であることを考慮すると適応症としての妥当性に欠けるのではないかと専門委員からの指摘もあったが、胆道感染症の主たる起炎菌は *Enterobacter spp.*、*E.coli*、*Bacteroides spp.*とされており、非臨床試験におけるこれらの菌種の感受性と、本剤の胆汁中移行性を踏まえると、これらの感染症に対する本剤の有効性は期待出来ると機構は考える。また、臨床効果の有効率が低かった前立腺炎については、そもそも細菌性前立腺炎は難治性のことが多く、症状は軽快している等の申請者の説明を了承し、本剤の適応に含めることは意義あるものと考えたと専門委員より述べられた。

機構は、専門協議の議論も踏まえ、上記の疾患を本剤の適応として認めることとし、市販後調査において情報を収集し、その有用性について確認する必要があると考える。また、上記疾患に対する新たな知見が得られた場合には、速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 安全性について

今回提出された臨床試験成績では 250mg × 2 回/日の用法・用量を中心とした検討が行われており、安全性評価対象例数は、250mg × 2 回/日 投与群が 530 例であったのに対し、250mg × 3 回/日 投与群は 76 例、500mg × 3 回/日 投与群は 10 例であった。よって、今回提出された成績のみをもって各用法・用量の安全性評価は困難であり、このため特に非臨床成績より本剤の至適用法・用量と推定されている 250mg × 3 回/日の安全性について速やかに市販後臨床試験で情報を集積することが不可欠である、という機構の見解について専門委員に意見を求めた。

これに対し専門委員は、重症例、compromised host に投与されるケース、緑膿菌感染などでは本剤の 3 回投与が必要であると考えられ、3 回投与の安全性の検討が市販後に必要であると述べた。また、高齢者については、腎クリアランス低下、併用薬との相互作用、低体重などの因子が重なりあうことが想定されることから、更なる注意喚起の必要性が指摘された。同時に、本剤の投与対象として高齢者が比較的多いことが予測され、また本剤が上市されれば、他の抗菌薬の併用や、肝機能に影響を及ぼす可能性のある併用薬の使用等も考えられることから、このような場合の安全性についても検討が必要であるとの指摘がなされた。

以上の議論に基づき、機構は、計画されている 250mg × 3 回の用法・用量を用いた市販後臨床試験において、可能な限り重症患者を多く収集できるように試験計画を再考すること、本剤 500mg × 3 回の安全性情報、及び、重症感染症患者に対する安全性情報を速やかに収集すること、更に、特別調査において、超高齢者に対する本剤の安全性情報を早期に収集すること、肝機能障害については特に併用薬の影響を含めて詳細に検討すること、を申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

市販後臨床試験における重症患者収集の方策について試験計画を再考した結果、用法・用量の規定に「250mg × 3 回/日にて投与開始 3 日（72 時間）以内に解熱などの改善傾向が見られない場合には、500mg × 3 回/日に変更が可能であること」を追加した。これによって、250mg × 3 回/日の固定用法・用量では組入れを躊躇するような重症肺炎患者（嚥下性肺炎及び人工呼吸器関連肺炎患者を含む）が当該試験に組み入れられる可能性が高くなると期待される。なお、除外基準である低栄養患者（アルブミン 3g/dL 未満）については、感染防御能が極めて低下した患者であり、今回の用法・用量追加によっても治療の対応が困難であると考えられるため、現状通り除外することとした。

なお、特別調査としては、250mg × 3 回/日投与の安全性情報を早期に収集するため、250mg × 3 回/日投与症例を集中的に収集する調査（2 年間、300 例）、75 歳以上の高齢者を対象とする調査（2 年間、100 例）さらに、500mg × 3 回投与については、この投与量を必要とする重症例が多いと考えられる血液内科等において調査（2 年間、100 例）を実施する。

他の抗菌薬を併用した場合の肝機能障害増悪の可能性については、臨床試験では他の抗菌薬の併用を禁止していたため併用経験がほとんど無い。そこで、カルバペネム系抗菌薬と他の抗菌薬併用時の安全性について文献検索を行った結果、併用により特に肝機能障害が悪化したという報告を見つけることは出来なかった。また、医薬品医療機器総合機構の提供する「副作用が疑われる症例報告に関する情報」及び申請者が製造・販売している各種抗菌薬における副作用情報についても、現在市販されているカルバペネム系抗菌薬と他の抗菌薬の併用により肝機能障害を相乗的に増悪させることを示唆する成績はみられなかった。

肝機能障害については、すべての特別調査及び使用成績調査において重点調査項目に設定し

て検討することを計画しており、併用薬の影響について詳細に検討を行っていく予定である。

機構は、本剤は未だ承認されている国がなく、海外における使用経験等も少ないため、安全性に対する情報量は極めて限られていることから、市販後臨床試験及び特別調査を実施するという申請者の回答を了承した。なお、この市販後臨床試験及び特別調査において、用法・用量、安全性に対する新たな知見が得られた場合には、速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 市販後臨床試験・特別調査について

非臨床における結果からは1日3回投与が推奨されるにもかかわらず、本剤の臨床開発が、250mg×2回/日の用法・用量に固執し、本剤の特徴を十分に引き出す開発がなされなかったことは極めて遺憾であり、今後このような開発がなされないよう十分な注意が必要であるという機構の見解は、専門委員により支持された。今回、本剤においては250mg×2回/日の用法・用量で有効性・安全性に対し、MEPMと同程度であることが確認されていることから、本剤の承認自体を否定するものではないという機構の判断についても専門委員より支持された。

機構は、計画されている市販後臨床試験及び特別調査の妥当性について専門委員に意見を求めた。これに対し専門委員は、以下のように述べた。

本剤を承認した上で、治験におけるデータが不十分な部分については、市販後に出来るだけ速やかに情報を補完することが必要である。また、その際、各市販後調査の目的を明確にする必要がある。本剤の用法・用量間の有効性の違いは、たとえ、重症例を集積したとしても統計学的に検証することは、本試験を実施する目的および症例数的にも困難であると考えられるため、むしろ安全性、特に肝機能検査値異常及び痙攣等の発現について重点的に調査することが必要である。また、軽・中等症例を対象として既承認薬との非劣性を検証する試験は本剤の臨床的位置付けから考えると適切とは考えられないことから、重症例を対象に安全性を中心に検討する試験として、現在の試験デザインはほぼ了承できると考える。

以上の議論も踏まえ、機構は、計画中の臨床試験については、本剤の承認を待ち市販後臨床試験として実施するのではなく、可及的速やかに開始するよう申請者に指示した。

これに対し、申請者は、早急に諸般の整備を行い、20■■年■■月■■旬には治験計画届書を提出し、同年■■月より症例登録を開始、承認取得後は本試験を市販後臨床試験に切り替えて継続実施する予定である、と回答した。

機構は、この回答を了承した。

(5) その他

専門委員より、本剤は、従来、網羅的に実施することが推奨されていた皮内反応をむしろ限定的な実施に改めるべきとの学会の見解が示された後、最初に承認される注射用抗菌薬であり、皮内反応液の取扱いを既承認の皮内反応液と同様の取扱いとすべきか否かとの意見が述べられた。機構は、皮内反応はアレルギー歴のある患者等、特定の集団に対しては、その使用が現在においても想定されること、治療用製剤からの調製も可能ではあるが、臨床現場においては濃度調整が困難であり、濃度調整の誤り等により有用な薬剤の投与機会を逃してしまう可能性や事故も想定されることから、本剤の皮内反応液を承認することは差し支えないと判断する。ただし、その添付文書において、使用方法等について学会が示した見解等、最近の知見を踏まえ

た記述を行うことを含め、情報提供を申請者に求めたいと説明し、専門委員はこれを了承した。機構は、上記に関して申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン(2004年版)〈社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会〉」によれば、皮内反応試験は、アレルギー歴の無い不特定多数における有用性は無いと判断されるが、薬剤アレルギーが疑われる患者において当該抗菌薬を投与せざるを得ない場合には臨床的意義が認められるとしている。また、上記ガイドラインにおいては、「従来の皮内反応試験用の試薬は実薬と内容が異なるので、プリックテスト及び皮内反応試験のいずれを行う場合にも、実薬の一部を使用する」ことが推奨されているが、医療現場においては、皮内反応試験に実薬を用い陽性となった場合の費用負担等の問題から、未だに皮内反応検査薬を使用されている施設もある。以上から、フィニバックス皮内反応検査薬については、積極的にその使用を推奨するものではないが、医療機関側から提供依頼があった場合には、提供する事が必要となるものと考えており、その際には上記ガイドライン及び添付文書(案)の内容を説明し、その趣旨の理解をはかるよう努める。なお、皮内反応を考慮すべき対象に関しては、フィニバックス皮内反応検査薬の添付文書(案)の【効能・効果に関連する使用上の注意】に記載することとする。

機構は、申請者が述べている費用負担の問題のみならず、医療現場において300µg/mL溶液を調製することは困難である場合も多く、誤った濃度の溶液により皮内反応が実施され、事故が発生する危険性も否定できないと考える。よって、皮内反応検査薬を承認することは妥当であると考えている。

3. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、申請された本剤(点滴用注射剤)の効能・効果を下記の通り変更し、また、用法・用量に関しては、本剤250mg×2回/日の用法・用量で類薬であるMEPM(500mg×2回/日)と同程度の有効性及び安全性が確認されたことから本剤を承認して差し支えないと判断した。しかし、本剤の有効性が最大限に発揮できると考えられる用法・用量(特に250mg×3回/日)でこそ、本剤を使用する有用性が期待できることから、引き続き250mg×2回/日よりも高用量での有効性・安全性の検証を行う必要があると判断した。なお、本剤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年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤(注射剤及び皮内反応検査薬)とも毒薬・劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

フィニバックス点滴用 0.25g

[効能・効果]

適応菌種

ドリペナムに感性的ブドウ球菌属、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（副睪丸炎）
- ・ 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、成人にはドリベナムとして1回0.25g(力価)を1日2回又は3回、30～60分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。

4. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
1.起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等、7行目	...IPM 及び PAMP は DHP- 阻害剤との合剤として...	...IPM は DHP- 阻害剤である CS と、また PAMP は腎毒性軽減剤である BP との合剤として...
2.(3) 1)点滴用製剤、15行目	... <u> </u> カ月時点で約 <u> </u> %) <u> </u> カ月時点で約 <u> </u>) ...
2.(3) 1)点滴用製剤、その他：	アリナミン F10、...、注射用フサン S、...	アリナミン F10 注、...、注射用フサン 50、...
3.() (1) 1) 臨床分離株、表中	<i>S.agalactiae</i> の BIPM の MIC ₉₀ 値： <u>0.016</u>	<i>S.agalactiae</i> の BIPM の MIC ₉₀ 値： <u>0.031</u>
3.() (1) 1) 臨床分離株、表中	<i>E.aerogenes</i> の DRPM の MIC 値： <u>0.031 ~ 0.25</u>	<i>E.aerogenes</i> の DRPM の MIC 値： <u>0.031 ~ 2</u>
3.() (1) 1) 臨床分離株、表中	<i>Serratia marcescens</i> の DRPM の MIC 値： <u>0.016 ~ 1</u>	<i>Serratia marcescens</i> の DRPM の MIC 値： <u>0.016 ~ 8</u>
3.() (1) 2) マウス全身感染モデル、表中	<i>E.faecalis</i> SR1004 の DRPM の ED ₅₀ 値： <u>6.29</u>	<i>E.faecalis</i> SR1004 の DRPM の ED ₅₀ 値： <u>6.26</u>
3.() (1) 8) 継代培養による耐性獲得試験		本項目削除 「9) 継代培養による耐性獲得試験」の項に移動

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
3.() (1) 9)継代培養による耐性獲得試験、13行目	9)継代培養による耐性獲得試験 ...各継代時に観察された MIC の...	8)継代培養による耐性獲得試験 ...各継代時に観察された増殖阻止濃度の...
3.() (1) 9)継代培養による耐性獲得試験、11行目	...継代培養後の MIC 上昇から判断された MIC 値上昇率は、本薬と MEPM は同程度とされている。...	...継代培養後の MIC 上昇から判断した耐性上昇率は、 <i>S.aureus</i> Smith 株では IPM 存在下で継代培養したときが最も小さく、本薬と MEPM は同程度と判断された。 <i>E.coli</i> NIHJ JC-2 株では本薬と IPM 存在下で継代培養したときの方が MEPM に比べて小さかった。...
3.() (1) 10) <i>In vitro</i> シミュレーションモデルにおける抗菌活性の検討	10) <i>In vitro</i> シミュレーションモデルにおける抗菌活性の検討	9) <i>In vitro</i> シミュレーションモデルにおける抗菌活性の検討
3.() (3) 安全性薬理試験、5行目	...本薬 (<i>in vivo</i> 試験: 30、100 及び 300mg/kg 静脈内投与、 <i>in vitro</i> 試験本薬 (<i>in vivo</i> 試験 (ラット): 30、100 及び 300mg/kg 静脈内投与、 <i>in vivo</i> 試験 (イヌ): 10、30 及び 100mg/kg 静脈内投与、 <i>in vitro</i> 試験 ...
3.() (3) 安全性薬理試験、10行目	...ライジングに対する作用、ラットの発熱体温...	...ライジングに対する作用、マウスの正常体温に対する作用、ラットの発熱体温...
3.() (4) 1) PTZ 誘発痙攣に対するバルプロ酸ナトリウムの抑制作用に及ぼす影響、6行目	...MEPM30mg/kg 静脈内投与...	...MEPM30mg/kg 静脈内投与...
3.() (1) 2) 全身オートラジオグラフィー、4行目	...脳で弱かった。	...脳で低かった。
3.() (4) 排泄、1行目	... (0-2h) は、 (0-24hr、マウスは 0-2hr) は、 ...
3.() (5) 薬物動態的相互作用、5行目	...93 ± 50 及び 98 ± 22...	...98 ± 22 及び 93 ± 50...
4.() (1) 1) 単回投与試験、2~4行目	...C _{max} の平均値は各々 8.33、16.1、30.7 及び 60.4µg·hr/mL であり、AUC の平均値は 8.96、18.71、32.36 及び 70.97µg·hr/mL と、C _{max} の平均値は各々 8.09、18.1、33.1 及び 63.0µg/mL であり、AUC の平均値は 8.71、20.26、34.38 及び 75.52µg·hr/mL と、 ...
4.() (3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討、表中	No.R142H の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.10~21.3µg/g (20例)	No.R142H の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.10~21.3µg/mL (20例)
4.() (3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討、表中	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.26 ~ 6.09µg/mL (5例) \n 体液・組織/血漿濃度比 (%) (例数): 0.27 ~ 42.9% (5例)	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.26 ~ 6.09µg/g (5例) \n 体液・組織/血漿濃度比 (%) (例数): 2.7 ~ 42.9% (5例)
4.() (3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討、表中	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.27 ~ 2.58µg/mL (6例)	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.27 ~ 2.58µg/g (6例)
4.() (3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討、表中	No.R143V の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.34 ~ 2.19µg/mL (7例)	No.R143V の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.34 ~ 2.19µg/g (7例)
4.() (3) 患者における体液・組織内への本剤移行性の検討、表中	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.36 ~ 1.10µg/mL (3例)	No.R143Q の体液・組織内の本薬濃度 (例数): 0.36 ~ 1.10µg/g (3例)
4.() <機構における審査の概略>、62行目	... (66.9 ~ 92.4µg/min) (66.9 ~ 92.4µg/mL) ...
4.() (2) 体液・組織内濃度測	...R143T 試験の 1 例は眼圧上昇...	...R143T 試験の 1 例は血圧上昇...

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
定試験、10及び14行目	...ヘマトクリット値減少、白血球減少(症)ヘマトクリット値減少、白血球増多(症) ...
4.() (3) 3)複雑性尿路感染症に対する用量検討試験、下から1行目	...副作用(GPT上昇)が...	...副作用(ALT上昇)が...
4.() (4) 1)呼吸器感染症に対する比較試験、31及び39行目	...37件に発現し、2件以上で... ...2件を除き、いずれも...	...37件に発現し、2件以上で... ...2件、 <u>追跡調査できなかった1例</u> を除き、いずれも...
4.() (4) 2)複雑性尿路感染症に対する比較試験、22行目	...光線過敏症、腰痛が発現...	...光線過敏症、腰痛/ <u>嘔気</u> が発現...
4.() (4) 4)第 相試験-耳鼻咽喉科領域、下から1行目	...転帰は正常化又は...	...転帰は変動の程度が問題のないレベルのため追跡調査不要とされた1例を除き正常化又は...
4.() (4) 5)第 相試験-皮膚科領域、下から2行目	...総ビリルビン上昇が...	...血清ビリルビン上昇が...
4.() (4) 10)第 相試験-院内肺炎、15及び21行目	...肺アスペルギルス症の出血による... ...投与終了後に正常化あるいは改善した。	...肺アスペルギルス症の <u>喀血</u> による... ...投与終了後に正常化した。
4.() <機構における審査の概略> (1)本剤の位置づけについて、4行目	... IPM 及び PAMP については DHP-I により不活性化されるため、 <u>DHP- 阻害剤との合剤となっている、...</u>	... IPMについてはDHP- により不活性化されるため、DHP- 阻害剤との合剤、PAMPについては腎毒性軽減剤との合剤となっている、...
4.() <機構における審査の概略> (2)用法・用量について、21行目	...この考えに基づき、申請者が2002年に収集した臨床分離株について <u>in vitro</u> シミュレーションにおいて...	...この考えに基づき、第 相試験における薬物動態パラメータを用いて...