

## 審議結果報告書

平成 21 年 2 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オラペネム小児用細粒 10%  
[一 般 名] テビペネムピボキシル  
[申 請 者] 明治製菓株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 11 月 7 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

本剤については、下記の点を承認条件とした。

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

1. 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報を収集すること。
2. 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するために医療機関に対し、必要な情報提供を継続すること。

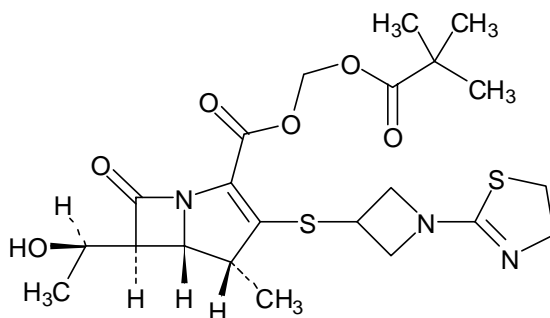
## 審査報告書

平成 21 年 1 月 14 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]	オラペネム小児用細粒 10%
[一般名]	テビペネム ピボキシル
[申請者名]	明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 11 月 7 日
[剤型・含量]	1g 中にテビペネム ピボキシルを 100mg (力価) 含有する細粒剤
[申請区分]	1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	テビペネム ピボキシル



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

分子量：497.63

化学名：

(日本名)

(+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[[1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル]チオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステル

(英名)

(+)-pivaloyloxymethyl (4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[1-(1,3-thiazolin-2-yl)azetidin-3-yl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 21 年 1 月 14 日作成

- [ 販 売 名 ] オラペネム小児用細粒 10%
- [ 一 般 名 ] テビペネム ピボキシル
- [ 申 請 者 名 ] 明治製菓株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 19 年 11 月 7 日
- [ 審 査 結 果 ]
- ・ 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。
  - ・ 本剤は、初の経口カルバペネム系薬であり、耐性菌出現防止の観点から安易な処方とは避けるべきと考える。したがって、既存のカルバペネム系薬の臨床的位置づけを踏まえ、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [ 効 能 ・ 効 果 ] < 適 応 菌 種 >  
テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌
- < 適 応 症 >  
肺炎、中耳炎、副鼻腔炎
- [ 用 法 ・ 用 量 ] 通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして 1 回 4mg (力価) /kg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、必要に応じて 1 回 6mg (力価) /kg まで増量できる。

## 審査報告(1)

平成 20 年 12 月 5 日

### ・申請品目

[ 販 売 名 ]	オラペネム細粒 10%
[ 一 般 名 ]	テビペネム ピボキシル
[ 申 請 者 ]	明治製菓株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 19 年 11 月 7 日
[ 剤型・含量 ]	1g 中にテビペネム ピボキシルを 100mg (力価) 含有する細粒剤
[ 申請時効能・効果 ]	適応菌種 テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・ カタラーリス、インフルエンザ菌(アンピシリン耐性インフルエ ンザ菌を含む) 適応症 肺炎、中耳炎、副鼻腔炎
[ 申請時用法・用量 ]	通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして 1 回 4mg(力価)/kg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、必要に応じて 1 回 6mg(力 価)/kg まで増量できる。

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

テビペネム ピボキシル(TBPM-PI: 以下、本薬)は、日本ワイスレダリー株式会社(現ワイス株式会社)で見い出された経口カルバペネム系薬であり、活性本体であるテビペネム(TBPM)の C2 位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである。

TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、*E. faecium* 及び *P. aeruginosa* など一部の菌種を除く多くの臨床分離株に対し、ペニシリン系、セフェム系薬よりも強く、他の注射用カルバペネム系薬と同程度以上の抗菌力を示す。特に、近年小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性 *S. pneumoniae*(PRSP)、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対しても抗菌力を示す。

本薬の開発は、日本ワイスレダリー株式会社により成人の前期臨床第 相試験までの開発が進められ、その後、20 年 月のライセンス契約締結に基づき、申請者が単独で開発を行うに至っている。

申請者は、小児の *S. pneumoniae*、*H. influenzae* に起因する中耳炎を含む上気道感染症や細菌性肺炎に対する治療において、既存の経口抗菌薬では治療に難渋する可能性があることから、小児を対象とした本剤の開発を早期に行う必要があると考え、小児を対象とした臨床

試験を実施し、今般、承認申請を行った。

なお、平成 20 年 11 月現在、海外において本薬が承認されている国はない。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### 1. 原薬

##### (1) 製造方法

原薬であるテビペネム ピボキシルは、  
を出発物質として、以下の 3 段階の反応を経て合成される。

Step 1 : 中、の存在下で 及び を  
させた後、を加えてさせる。得られたを、  
で洗浄する。

Step 2 : 中、存在下で Step1 で得られた 及び  
を加え、を行う。反応終了後、  
し、及びを加えて混合し、  
させる。後、で洗浄して得られたを乾燥させる。

Step 3 : 中、  
存在下で、Step2 で得られたと  
を反応させる。後、  
及びを加えて混合し、  
させる。後、  
で洗浄し、してテビペネム ピボキシル原薬を得る。

Step 4 : 原薬をポリエチレン袋に入れ、更にアルミ製の袋に入れた後にファイバードラムに詰める。

##### 製造工程の開発の経緯

本薬の合成では 種類の出発物質 を使用し、3 段階の反応に続き  
させることにより原薬を得る。この反応様式は開発の初期から市販用原薬の製造まで一貫しており、変更はない。

##### (2) 特性

###### 一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、溶液中における安定性及び結晶多形について検討がなされている。

本薬は白色の結晶性の粉末であり、メタノール及びアセトニトリルに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、水には極めて溶けにくい。吸湿性はなく、示差走査熱量測定の結果、結晶の融解による吸熱ピークは 付近に認められ、当該結果は融点測定の結果と一致している。解離定数は 7.72、薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 3.0、4.0、5.0、6.0、7.0) / 1-オクタノール間の分配係数はそれぞれ 0.0216、0.123、

0.977、7.82 及び 64.0 であった。薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 2.4、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0) 中の安定性は pH 5.0 で最も安定であり、結晶多形は認められていない。

#### 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR) 及び核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ) により支持されている。

#### (3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観、溶解性) 確認試験 (UV、IR)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質 (1) 及び (2) (液体クロマトグラフィー))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、水分、強熱残分及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

#### (4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、パイロットスケールで製造されたロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は、以下のとおりである。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	
長期保存試験	5	二重ポリエチレン袋/アルミニウム袋/ファイバードラム	30 カ月	
加速試験	25 /60%RH	二重ポリエチレン袋/アルミニウム袋/ファイバードラム	6 カ月	
苛酷試験	温度	60	シャーレ開放	3 カ月
	温度及び湿度	25 /90%RH	シャーレ開放	3 カ月
		40 /75%RH	ガラス瓶気密容器	1 カ月
		40 /75%RH	シャーレ開放	1 カ月
	光	25 /D65・2000lx (120 万 lx・h)	シャーレ開放	25 日
		25 /D65・2000lx (120 万 lx・h) (遮光、対照)	シャーレ開放/アルミ箔	

長期保存試験の結果、経時的変化は認められなかった。

加速試験の結果、類縁物質 (1) のわずかな増加を認めたが規格の範囲内であり、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験 (温度) の結果、類縁物質の合計のわずかな増加 (■%) 及び約 ■% の含量低下が認められたが、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験 (温度及び湿度) の結果、25 /90%RH/シャーレ開放/3 カ月保存した場合、性状 (外観) の変化、類縁物質の合計の増加 (■%) (個々の類縁物質の最大値: ■%) 及び約 2% の含量低下が認められたが、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。40 /75%RH/ガラス瓶気密/1 カ月保存した場合、経時的変化は認められなかった。40 /75%RH/シャーレ開放/1 カ月保存した場合、性状 (外観) の変化、類縁物質の合計の増加 (■%) (個々の類縁物質の最大値: ■%)、水分の増加 (■%) 及び含量低下 (■%) が認められたが、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験 (光) の結果、光特異的な分解物が ■■■■■ 確認された。また、類縁物質の合計のわずかな増加 (■%) 及び約 ■% の含量低下が認められたが、その他の試

験項目については経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本薬を気密容器で冷所に保存するとき、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドライン」に基づき、リテスト期間は 3 年とされた。なお、本薬の長期保存試験は 39 カ月まで継続中であり、市販製剤用の 3 ロットにつき、長期保存試験を実施予定である。

## 2. 標準物質

### (1) 規格及び試験方法

テビペネム ピボキシル標準品の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR、<sup>1</sup>H-NMR)、吸光度、純度試験〔類縁物質(液体クロマトグラフィー)、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー)、水分、及び含量(定量法)が設定されている。なお、標準物質は、XXXXXXXXXXを用いてXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXXすることで精製する。

## 3. 製剤

### (1) 製剤及び処方

本剤は、1g あたり 100mg 力価のテビペネム ピボキシルを含有する散剤(細粒)である。処方は以下のとおりである。

配合目的	成分名	配合量 <sup>a)</sup>
有効成分	テビペネム ピボキシル	100mg 力価
	結晶セルロース	
	ヒドロキシプロピルセルロース	
	ヒプロメロース(置換度タイプ： <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、粘度： <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> mPa·s)	
	タルク	
	エチルセルロース水分散液	
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	
	クエン酸トリエチル	
	精製白糖	
	アスパルテーム	
	ヒプロメロース(置換度タイプ： <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、粘度： <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> mPa·s)	
	法定色素別表 1	
	法定色素別表 1	
	香料	
	計	1000mg
	容器及び施栓系	分包 <sup>d)</sup> / 乾燥剤 / アルミニウム袋 瓶 <sup>e)</sup> (乾燥剤)

<sup>a)</sup> 1g あたりの配合量を示す。

<sup>d)</sup> ポリエチレンテレフタレート製のラミネートフィルム

<sup>e)</sup> ポリエチレン製瓶、ポリプロピレン製フタ

## (2) 製剤開発

本剤を小児に投与する際には、体重による用量調節が必要となるため、調剤操作が容易な散剤(細粒)が開発剤型とされている。また、投与対象を踏まえ、易服用性が望まれるため、[ ]するために、[ ]

[ ]を施し、得られた[ ]を[ ]と共に造粒し、[ ]を加えて製する。

## (3) 製造工程

本剤は、以下の8工程により製造される。

第1工程: テビペネム ピボキシルを[ ]する。

第2工程: 第1工程で[ ]したテビペネム ピボキシルに[ ]及び[ ]を加えて[ ]し、[ ]後に[ ]する。

第3工程: [ ]に、[ ]からなる[ ]、並びに[ ]からなる[ ]を順次[ ]し、[ ]後に[ ]する。

第4工程: [ ]を[ ]に入れ、[ ]からなる[ ]を[ ]して[ ]する。[ ]後、[ ]を[ ]する。

第5工程: [ ]を[ ]する。

第6工程: ポリエチレン製瓶に散剤(細粒)を充てんし、ポリプロピレン製フタを装栓し、包装・表示する(瓶包装工程)。または、ポリエチレンテレフタレート製ラミネートフィルムに散在(細粒)を充てんし、加熱シールし、乾燥剤と共にアルミニウム袋に入れ、包装・表示する(分包包装工程)。

第7工程: 試験する。

第8工程: 保管する。

第[ ]工程、第[ ]工程、第[ ]工程、第[ ]工程及び第[ ]工程が重要工程として位置付けられている。なお、第[ ]工程では[ ]、第[ ]工程では[ ]並びに[ ]を管理している。第[ ]工程では[ ]を測定しており、第[ ]工程では[ ]を、第6工程では分包包装後の[ ]を確認している。

## (4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状(外観、におい) 確認試験(紫外可視吸収スペクトル)、純度試験[類縁物質(1)及び(2)(液体クロマトグラフィー)] 水分、製剤均一性、溶出性、粒度、及び含量[定量法(液体クロマトグラフィー)]が設定されている。



## (5) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造された製剤ロットの安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は、以下のとおりである。

試験		保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験		25 /60%RH	ポリエチレン瓶	24 カ月
		25 /60%RH	分包・乾燥剤/アルミニウム袋	
加速試験		40 /75%RH	ポリエチレン瓶	6 カ月
		40 /75%RH	分包・乾燥剤/アルミニウム袋	
苛酷試験	温度	60	ポリエチレン瓶	3 カ月
		60	ポリエチレン瓶 (開放)	
	温度及び湿度	25 /75%RH	ポリエチレン瓶 (開放)	2 カ月
		40 /75%RH	ポリエチレン瓶 (開放)	2 週間
	光	25 /D65・2000lx (120 万 lx・h)	シャーレ開放	25 日
		25 /D65・2000lx (120 万 lx・h) (遮光、対照)	シャーレ開放/アルミニウム箔	
25 /D65・2000lx (120 万 lx・h)		ポリエチレン瓶		
25 /D65・2000lx (120 万 lx・h)		分包		

長期保存試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、水分が ■ ~ ■ %低下した。また、類縁物質 (1) 及び (2) が ■ ~ ■ %増加したが、その他の試験項目については経時的変化は認められなかった。

苛酷試験 (温度) の結果、60 /ポリエチレン瓶 (開放) /3 カ月保存では、1 カ月後に性状 (におい) の変化及び約 ■ %の水分低下が認められた。2 カ月後には、類縁物質 (1) 及び (2) における個々の類縁物質の最大値の増加 (■ %) が認められ、3 カ月後には類縁物質 (1) における個々の類縁物質の最大値が更に増加した (■ %)。また、約 ■ %の溶出性の低下及び約 ■ %の含量低下が認められたが、その他の試験項目については経時的変化は認められなかった。60 /ポリエチレン瓶 /3 カ月保存では、1 カ月後に性状 (におい) の変化、約 ■ %の水分低下、類縁物質 (1) における個々の類縁物質の最大値の増加 (■ %) 及び類縁物質の合計の増加 (■ %) が認められた。2 カ月後に性状 (におい) が更に変化し、類縁物質 (1) 及び (2) における個々の類縁物質の最大値が増加した (■ %及び ■ %)。3 カ月後には、類縁物質 (1) 及び (2) における個々の類縁物質の最大値はそれぞれ ■ %となり、類縁物質の合計は ■ %及び ■ %となった。また、約 ■ %の含量低下が認められたが、その他の試験項目については経時的変化は認められなかった。

苛酷試験 (温度及び湿度) の結果、25 /75%RH/ポリエチレン瓶 (開放) では、1 カ月後に性状 (におい) の変化及び水分の増加 (約 ■ %) が認められた。2 カ月後には、類縁物質 (1) 及び (2) における個々の類縁物質の最大値が増加し、類縁物質の合計もそれぞれ増加した (■ %及び ■ %)。また、溶出率 (■ %) 及び含量 (■ %) が低下したが、その他の試験項目については経時的変化は認められなかった。40 /75%RH/ポリエチレン瓶 (開放) では、性状 (におい) の変化、類縁物質 (1) 及び (2) における個々の類縁物質の最大値の増加、並びに類縁物質の合計が増加した (■ %及び ■ %)。また、約 ■ %の水分増加に加え、溶出率 (■ %) 及び含量 (■ %) の低下が認められたが、その他の試験項目については経時的変化は認められなかった。

苛酷試験 (光) の結果、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤を室温保存するとき、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドライン」に基づき、有効期間は 3 年とされた。な

お、本剤の長期保存試験は、36 カ月まで継続中であり、市販製剤用の 3 ロットにつき、長期保存試験を実施予定である。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、以上の提出された資料より、以下の審査を行った結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### (1) 溶出試験について

機構は、製剤の規格及び試験方法のうち溶出性について、試験液として [ ] を用いることが規定されているが、本剤は pH [ ] で極めて早い溶出挙動を示していること、試験開始 [ ] 分後の溶出率を評価することが規定されているが、当該条件では検討した全てのロットでほぼ [ ] %の溶出率を示していることを踏まえ、溶出試験条件の適切性について見解を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

日局溶出試験第 2 液 (pH6.8) を用いた場合、 [ ]、品質試験に用いることは不適と考えた。一方、 [ ] を用いた場合、すべてのロットにおいて試験開始後 [ ] 分で溶出平衡に達しており、試験開始 [ ] 分後では [ ] についても検出が可能であった。以上に基づき、溶出性の規格及び試験方法について、試験液として [ ] を用い、試験規格適合条件を「試験開始 [ ] 分後の溶出率が [ ] %以上」と設定することで、製剤の品質を適切に評価することが可能と考える。

機構は、申請者が再設定した溶出試験条件により、製剤の品質を評価することは可能と判断し、申請者の回答を了承した。

#### (2) 原薬及び製剤の管理について

機構は、原薬の規格及び試験方法のうち、水分については規格値が「 [ ] %以下」と設定されていることに関し、水分含量の上昇が品質に与える影響について見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

苛酷試験 (25 /90%RH/開放/3 カ月) の結果、水分値が [ ] %となった場合でも、力価の初期値に対する低下は約 [ ] %であり、苛酷試験 (60 /開放/3 カ月及び 40 /75%RH/気密容器/1 カ月) における力価の低下もそれぞれ約 [ ] %及び不変であった。一方、苛酷試験 (40 /75%RH/開放/1 カ月) では約 [ ] %の力価の低下が認められている。また、苛酷試験 (25 /90%RH/開放/3 カ月) では、類縁物質について規格値からの逸脱が認められ、本薬は高温高湿条件下に曝された場合に劣化が進行することが示されている。したがって、本薬の保存条件 ( [ ]、 [ ] 容器) を考慮すると、水分含量の上昇が品質へ影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、上記安定性試験成績に加え、実生産スケールの水分値が [ ] ~ [ ] %であったこと及び臨床試験に用いた原薬における最大値が [ ] %であったことを踏まえ、規格値を「 [ ] %以下」に変更する。

機構は、製剤についても同様に、水分含量の上昇が品質に与える影響について見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

苛酷試験 (25 /75%RH/ポリエチレン瓶 (開放) /1 カ月) の結果、水分値が [ ] %となった場合、力価及び溶出性はそれぞれ [ ] %及び [ ] %であり、初期値に対する変動は小

さかった。類縁物質についても、0.1%を超える成分は認められず、規格を満足する結果であった。承認申請時は、実測値(■~■%)を踏まえ、「■%以下」と設定していたが、より低い規格値でも管理可能と判断し、上記安定性試験成績も踏まえ、「■%以下」に変更する。

機構は、再設定された水分の規格値は適切なものと判断し、申請者の回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### < 提出された資料の概要 >

薬理試験に関する資料としては、効力を裏付ける試験として 37 報告書、副次的薬理試験として 1 報告書（安全性薬理試験と重複あり）、安全性薬理試験として 9 報告書が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *In vitro* 抗菌活性

##### 実験室株に対する抗菌活性【添付資料 CTD4.2.1.1-01 ~ 4.2.1.1-03】

好気性又は嫌気性菌の各種実験室株（好気性菌 29 種 40 株、嫌気性菌 17 種 17 株）に対する被験薬の MIC が、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 又は日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法にて測定された。結果は以下の通りであった。

好気性菌株		MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>						
		TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	PCG	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	0.015	0.5	0.12	0.25	0.12	NT	NT
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC10813	0.002	0.015	0.015	1	0.5	0.015	NT
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49619	0.015	0.06	0.12	1	0.5	0.5	NT
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	0.5	>64	1	1	0.5	NT	NT
<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	0.015	0.25	0.5	0.03	0.015	NT	NT
<i>Escherichia coli</i>	ATCC35218	0.015	0.12	0.5	0.06	0.03	NT	NT
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC49766	0.12	0.015	0.5	0.03	0.015	NT	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC49247	0.25	0.12	2	0.03	0.015	NT	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	2	16	>64	1	2	NT	NT
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC9341	0.03	0.015	0.06	2	0.5	NT	NT
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC6538	0.008	0.5	0.06	0.5	0.25	NT	NT
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC13709	0.015	0.5	0.12	0.25	0.06	NT	NT
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC14990	0.008	0.25	0.06	0.25	0.25	NT	NT
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC12344	0.002	0.008	0.015	1	0.25	≤0.008	NT
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCCBAA-255	0.002	0.015	0.015	1	0.25	0.015	NT
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC51299	1	>64	1	1	0.25	NT	NT
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC19434	2	>64	16	8	4	NT	NT
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	0.03	0.25	0.03	0.06	0.03	NT	NT
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC13077	0.004	0.002	0.008	0.008	0.008	0.015	NT
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC25238	0.008	0.004	0.03	0.06	0.06	0.015	NT
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC43627	0.008	0.03	0.03	0.06	0.06	1	NT
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC43628	0.008	0.015	0.03	0.03	0.06	0.5	NT
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC29903	0.015	0.06	0.5	0.03	0.03	NT	NT
<i>Salmonella choleraesuis</i>	ATCC13311	0.03	0.12	0.25	0.03	0.03	NT	NT
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC8090	0.03	0.5	0.5	0.03	0.03	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC10031	0.015	0.008	0.25	0.015	0.008	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC43816	0.015	0.25	0.5	0.12	0.06	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC700603	0.06	4	4	1	1	NT	NT
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC13182	0.03	0.25	0.5	0.06	0.06	NT	NT
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC13047	0.03	8	1	0.06	0.12	NT	NT
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC13048	0.015	1	2	0.12	0.12	NT	NT
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC13880	0.12	0.5	8	0.12	0.12	NT	NT
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC29905	0.03	0.008	0.25	0.03	0.03	NT	NT

好気性菌株		MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>						
		TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	PCG	ABPC
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC29906	0.03	0.06	0.5	0.12	0.25	NT	NT
<i>Providencia rettgeri</i>	ATCC29944	0.06	0.12	1	0.25	0.25	NT	NT
<i>Morganella morganii</i>	ATCC25830	0.06	≤0.001	1	0.015	0.015	NT	NT
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC13637	>64	>64	>64	0.5	0.25	NT	NT
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC25416	8	64	16	4	4	NT	NT
<i>Alcaligenes faecalis</i>	ATCC8750	0.12	8	1	1	2	NT	NT
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	ATCC27061	16	>64	8	32	32	NT	NT

a) NT : 試験実施せず

CDTR:セフジトレン、FRPM:ファロペナム、LVFX:レボフロキサシン、GFLX:ガチフロキサシン、PCG:ペニシリン G、ABPC:アンピシリン

嫌気性菌株		MIC (µg/mL)						
		TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	AMPC/CVA*	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	ATCC 27337	0.06	0.06	0.5	0.5	0.25	0.12	
<i>Finegoldia magna</i>	ATCC 29328	0.03	2	0.12	0.25	0.12	0.25	
<i>Clostridium histolyticum</i>	ATCC 19401	0.008	0.5	0.03	0.25	0.12	0.12	
<i>Clostridium difficile</i>	ATCC 9689	1	64	4	4	2	0.5	
<i>Clostridium perfringens</i>	ATCC 13124	0.004	0.06	0.25	0.5	0.5	0.015	
<i>Lactobacillus casei</i>	ATCC 393	0.12	4	0.5	2	0.25	0.5	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	ATCC 15703	0.008	0.015	0.03	1	0.5	0.03	
<i>Bifidobacterium longum</i>	ATCC 15707	0.06	0.25	0.25	8	2	0.12	
<i>Collinsella aerofaciens</i>	ATCC 25986	0.03	1	0.25	0.5	0.25	0.25	
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	0.12	8	2	0.5	0.25	0.5	
<i>Bacteroides ovatus</i>	ATCC 8483	0.25	16	2	8	2	0.5	
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 25285	0.06	4	0.06	1	0.5	0.5	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	ATCC 29741	0.25	16	1	8	2	0.5	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	ATCC 25586	0.004	0.5	0.015	0.5	0.25	0.06	
<i>Fusobacterium varium</i>	ATCC 8501	0.12	2	0.25	4	2	1	
<i>Prevotella bivia</i>	ATCC 29303	0.25	32	0.5	8	8	1	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	ATCC 25845	0.06	1	<b>0.12</b>	<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>0.06</b>	

\*AMPC/CVA (濃度比 2 : 1、AMPC として): アモキシシリン/クラバン酸カリウム

### 臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性【添付資料 CTD5.3.5.1-01 ~ 5.3.5.1-03、5.3.5.2-01 ~ 5.3.5.2-05】

小児を対象とした臨床試験において、20■年から20■年に臨床分離された菌株 (*S. pneumoniae* 152 株及び *H. influenzae* 157 株) に対する被験薬の抗菌活性が日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法により測定された。結果は以下の通りであった。

菌種	薬物	菌株数	MIC (µg/mL)		
			範囲	MIC <sub>90</sub>	
PCG 感性 <i>S. pneumoniae</i> <sup>a)</sup> (PSSP)	TBPM	68	≤0.001 ~ 0.008	0.004	
	CDTR	68	0.008 ~ 0.25	0.12	
	CFDN	68	0.03 ~ 0.5	0.5	
	CTX	67	0.015 ~ 0.5	0.25	
	PCG	68	0.015 ~ 0.06	0.06	
	ABPC	68	0.015 ~ 0.12	0.12	
	AMPC	68	0.015 ~ 0.12	0.06	
	FRPM	68	0.008 ~ 0.03	0.03	
	MEPM	67	0.008 ~ 0.03	0.015	
	PAPM	67	≤0.001 ~ 0.008	0.008	
CAM	68	0.06 ~ >64	>64		

菌種	薬物	菌株数	MIC ( µg/mL )			
			範囲		MIC <sub>90</sub>	
PCG 低感受性 <i>S. pneumoniae</i> <sup>a)</sup> (PISP) 及び PRSP	AZM	67	0.5	~	>64	>64
	TBPM	84	0.002	~	0.12	0.06
	CDTR	84	0.03	~	8	1
	CFDN	84	0.06	~	64	8
	CTX	80	0.06	~	16	1
	PCG	84	0.12	~	4	2
	ABPC	84	0.03	~	8	2
	AMPC	84	0.015	~	8	1
	FRPM	84	0.015	~	2	0.5
	MEPM	80	0.015	~	1	0.5
	PAPM	80	0.002	~	0.25	0.06
	CAM	84	0.06	~	>64	>64
AZM	80	0.5	~	>64	>64	
CAM 感性 <i>S. pneumoniae</i> <sup>b)</sup>	TBPM	19	≤0.001	~	0.03	0.03
	CDTR	19	0.008	~	1	0.5
	CFDN	19	0.03	~	8	2
	CTX	18	0.015	~	1	1
	PCG	19	0.015	~	1	0.25
	ABPC	19	0.015	~	1	0.5
	AMPC	19	0.015	~	0.5	0.25
	FRPM	19	0.008	~	0.25	0.12
	MEPM	18	0.008	~	0.12	0.12
	PAPM	18	≤0.001	~	0.03	0.015
	CAM	19		0.06		0.06
	AZM	18	0.5	~	1	1
CAM 低感受性 <i>S. pneumoniae</i> <sup>b)</sup>	TBPM	133	0.002	~	0.12	0.06
	CDTR	133	0.008	~	8	1
	CFDN	133	0.03	~	64	8
	CTX	129	0.015	~	16	1
	PCG	133	0.015	~	4	2
	ABPC	133	0.03	~	8	2
	AMPC	133	0.015	~	8	1
	FRPM	133	0.008	~	2	0.5
	MEPM	129	0.008	~	1	0.5
	PAPM	129	0.002	~	0.25	0.06
	CAM	133	0.5	~	>64	>64
	AZM	129	4	~	>64	>64
ABPC 感性 <i>H. influenzae</i> <sup>c)</sup>	TBPM	84	0.008	~	0.5	0.25
	CDTR	84	0.002	~	0.25	0.06
	CFDN	84	0.12	~	16	2
	CTX	81	0.004	~	1	0.12
	PCG	84	0.12	~	8	2
	ABPC	84	0.12	~	1	1
	AMPC	84	0.12	~	16	2
	FRPM	84	0.12	~	8	2
	MEPM	81	0.015	~	0.25	0.25
	PAPM	81	0.06	~	4	2
	CAM	84	4	~	16	16
	AZM	81	0.25	~	8	4
ABPC 低感受性 <i>H. influenzae</i> <sup>c)</sup>	TBPM	73	0.06	~	1	1
	CDTR	73	0.008	~	1	0.5
	CFDN	73	0.25	~	32	32
	CTX	72	0.008	~	4	1
	PCG	73	0.5	~	>64	32
	ABPC	73	2	~	>64	16
	AMPC	73	1	~	>64	32
FRPM	73	0.5	~	8	8	

菌種	薬物	菌株数	MIC ( µg/mL )		
			範囲		MIC <sub>90</sub>
	MEPM	72	0.06	~ 0.5	0.5
	PAPM	72	0.25	~ 16	4
	CAM	73	4	~ >64	16
	AZM	72	0.5	~ 64	4

CFDN:セフジニル、CTX:セフトリアキソン、MEPM:メロペネム、

PAPM:パニペネム、CAM:クラリスロマイシン、AZM:アジスロマイシン

a) PCG の MIC : PSSP : ≤0.06 µg/mL、PISP : 0.12~1 µg/mL、PRSP : ≥2 µg/mL

b) CAM の MIC : CAM 感性 : ≤0.25 µg/mL、CAM 低感受性 : ≥0.5 µg/mL

c) ABPC の MIC : ABPC 感性 : ≤1 µg/mL、ABPC 低感受性 : ≥2 µg/mL

また、成人を対象とした臨床試験において、20 年 から 20 年に臨床分離された菌株 (*S. pneumoniae*<sup>1</sup> 70 株及び *H. influenzae*<sup>2</sup> 52 株) に対する被験薬の抗菌活性が日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法により測定された。TBPM の MIC<sub>90</sub> [ MIC 範囲 ] ( µg/mL ) は、PCG 感性 ( PSSP ) *S. pneumoniae* ( 38 株 ) : 0.004 [ ≤0.001 ~ 0.015 ]、PCG 低感受性 ( PISP 及び PRSP ) *S. pneumoniae* ( 32 株 ) : 0.006 [ 0.002 ~ 0.12 ]、ABPC 感性 *H. influenzae* ( 32 株 ) : 0.25 [ 0.015 ~ 0.5 ]、ABPC 低感受性 *H. influenzae* ( 20 株 ) : 1 [ 0.12 ~ 2 ] であった。

#### その他の臨床分離株に対する抗菌活性【添付資料 CTD4.2.1.1-04 ~ 4.2.1.1-07】

2002 年から 2004 年 ( β-ラクタマーゼ産生 *Haemophilus influenzae* の一部は 2006 年 ) に臨床分離された好気性菌株 ( 9 菌種 526 株 ) に対する被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。TBPM の MIC<sub>90</sub> [ MIC 範囲 ] ( µg/mL ) は、MSSA<sup>3</sup> : 0.03 [ 0.015 ~ 0.03 ]、PSSP : 0.004 [ 0.002 ~ 0.008 ]、PISP : 0.06 [ 0.004 ~ 0.12 ]、PRSP : 0.12 [ 0.03 ~ 0.12 ]、*S. pyogenes* : 0.002 [ 0.002 ~ 0.004 ]、*S. agalactiae* : 0.015 [ 0.008 ~ 0.015 ]、*E. faecium* : 128 [ 1 ~ 128 ]、*M. catarrhalis* : 0.06 [ 0.015 ~ 0.06 ]、BLNAS : 0.25 [ 0.008 ~ 1 ]、BLNAR : 1 [ 0.12 ~ 2 ]、β-ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* : 1 [ 0.03 ~ 4 ]、*K. pneumoniae* : 0.06 [ 0.03 ~ 0.06 ]、*P.aeruginosa* : 32 [ 1 ~ 64 ] であった。

2005 年から 2006 年に臨床分離された好気性及び嫌気性菌株 [ 8 菌属 ( 23 菌種 ) 330 株 ] に対する被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。TBPM の MIC<sub>90</sub> [ MIC 範囲 ] ( µg/mL ) は、*S. epidermidis* ( MSSE )<sup>3</sup> : 0.015 [ ≤0.008 ~ 0.015 ]、コアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* sp. ( MSCNS ) : 0.015 [ ≤0.008 ~ 0.03 ]、*Streptococcus anginosus* group : 0.008 [ 0.002 ~ 0.008 ]、*S. marcescens* : 0.12 [ 0.03 ~ 0.25 ]、*P. mirabilis* : 0.12 [ ≤0.015 ~ 0.12 ]、*P. vulgaris* : 0.06 [ 0.03 ~ 0.12 ]、*Acinetobacter* sp. : 2 [ 0.06 ~ 8 ]、*P. anaerobius* : 0.06 [ ≤0.002 ~ 0.25 ]、*Peptostreptococcus* sp. : 0.03 [ ≤0.002 ~ 0.06 ]、*B. fragilis* : 0.25 [ ≤0.03 ~ 0.5 ]、*C. difficile* : 1 [ 0.25 ~ 1 ] であった。

1999 年 ~ 2001 年に臨床分離された嫌気性菌 ( 1 菌属 28 株 ) における被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定され、TBPM の *Prevotella* sp.

<sup>1</sup> PSSP : ≤0.06µg/mL、PISP : 0.12~1µg/mL、PRSP : ≥2µg/mL

<sup>2</sup> ABPC 感性 : ≤1µg/mL、ABPC 低感受性 : ≥2µg/mL

<sup>3</sup> MIPIC の MIC ; MSSA≤2µg/mL、MSSE 及び MSCNS : ≤0.25µg/mL

(*P.intermedia*、*P.oris*、*P.melaninogenica*、*P.buccae*) に対する MIC<sub>90</sub> [ MIC 範囲 ] ( μg/mL ) は、0.12 [ 0.03 ~ 0.25 ] であった。

1998 年 ~ 2003 年に臨床分離された好気性菌 ( 6 種類 340 株 ) における被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法により測定され、TBPM のキノロン感性 *E. faecalis* 及びキノロン耐性 *E. faecalis* に対する MIC<sub>90</sub> [ MIC 範囲 ] ( μg/mL ) は、各々 1 [ 0.5 ~ 2 ] 及び 2 [ 0.06 ~ 4 ] であった。

#### 遺伝子変異株に対する抗菌活性【添付資料 CTD4.2.1.1-04】

ペニシリン結合蛋白 (PBP) 遺伝子変異又はマクロライド薬耐性遺伝子変異により分類した臨床分離株 (*S. pneumoniae*:131 株、*H. influenzae*:134 株) に対する各被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。TBPM の各遺伝子変異菌株に対する MIC<sub>90</sub> は以下の通りであった。

#### PBP 遺伝子変異により分類した *S. pneumoniae* 臨床分離株に対する TBPM の抗菌活性

	gPSSP	gPISP ( 2x )	gPISP ( 2b )	gPISP ( 1a+2x )	gPISP ( 2x+2b )	gPRSP ( 1a+2x+2b )
株数	19	23	1	20	16	52
MIC <sub>90</sub> ( μg/mL )	0.004	0.004	0.008*	0.015	0.03	0.12

\*は、MIC 値

gPSSP: *pbp* 変異なし、gPISP ( 2x ) : *pbp2x* 変異株、gPISP ( 2b ) : *pbp2b* 変異株、gPISP ( 1a+2x ) : *pbp1a+pbp2x* 変異株、gPISP ( 2x+2b ) : *pbp2x+pbp2b* 変異株、gPRSP ( 1a+2x+2b ) : *pbp1a+pbp2x+pbp2b* 変異株

#### マクロライド薬耐性遺伝子変異により分類した *S. pneumoniae* 臨床分離株に対する TBPM の抗菌活性

	MLS-susceptible	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>	<i>mefA+ermB</i>
株数	24	33	68	6
MIC <sub>90</sub> ( μg/mL )	0.004	0.12	0.06	0.12

MLS-susceptible: マクロライド耐性遺伝子変異なし、*mefA*: *mefA* 変異株  
*ermB*: *ermB* 変異株、*mefA+ermB*: *mefA+ermB* 変異株

#### PBP 遺伝子変異により分類した *H. influenzae* 臨床分離株に対する TBPM の抗菌活性

	gBLNAS	gBLPAR	gLow-BLNAR	gBLNAR	gBLPACR
株数	39	21	27	38	9

gBLNAS: β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性 *pbp3* 変異なし、gBLPAR: β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性 *pbp3* 変異なし、gLow-BLNAR: β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *pbp3* 変異 ( 軽度耐性株 )、gBLNAR: β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *pbp3* 変異、( 高度耐性株 )、gBLPACR: β-ラクタマーゼ産生アンピシリン、クラブラン酸耐性 *pbp3* 変異株

#### β-ラクタマーゼ産生株に対する抗菌活性【添付資料 CTD4.2.1.1-02、4.2.1.1-08】

β-ラクタマーゼ産生株 [ *S. aureus* ( 野生株と形質転換株 ) : 2 株、*E. coli* ( 野生株と形質転換株 ) : 8 株、*K. pneumoniae* ( 実験室株 ) : 1 株、*P. aeruginosa* ( 野生株と実験的変異株 ) : 2 株、*M. catarrhalis* ( 実験室株 ) : 3 株 ] に対する各被験薬の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。TBPM の各遺伝子変異菌株に対する MIC は以下の通りであった。

菌株	<i>S. aureus</i>		<i>K.pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>		<i>M. catarrhalis</i>		
	MS353	MS353/pMS18	ATCC700603	PAO1	PAO1/ pMS363	ATCC25238	ATCC43627	ATCC43628
β-ラクタマーゼ	非産生	PC1 (Class A)	SHV-18 (Class A, ESBL)	AmpC (Class C)	AmpC (Class C), IMP-1 (Class B)	非産生	BRO-1 (Class A)	BRO-2 (Class A)
MIC (μg/mL)	0.015	0.015	0.06	4	256	0.008	0.008	0.008

菌株	<i>E. coli</i>							
	χ1037	χ1037 /pBR322	χ1037 /bla <sub>IMP</sub>	χ1037 /ampC	χ1037 /pTEM-10	χ1037 /pTEM-12	χ1037 /pTEM-26	χ1037 /Toho-1
β-ラクタマーゼ	非産生	TEM-1 (Class A)	IMP-1 (Class B)	AmpC (Class C)	TEM-10 (Class A, ESBL)	TEM-12 (Class A, ESBL)	TEM-26 (Class A, ESBL)	Toho-1 (Class A, ESBL)
MIC (μg/mL)	0.03	0.03	2	0.25	0.03	0.03	0.06	0.03

#### 抗菌活性に影響を及ぼす諸因子の検討【添付資料 CTD4.2.1.1-09】

実験室株 (*S. aureus* ATCC29213、*E. coli* ATCC25922 及び *P. aeruginosa* ATCC27853) を用いて、TBPM の抗菌活性に及ぼす諸因子 (培地 pH、培地、血清添加、接種菌量) の影響が検討された。その結果、各菌株において、培地 pH の変化 (pH5 ~ 8) 及び培地の違いによる TBPM の MIC の変動は 4 倍以内であり、ヒト血清添加による抗菌活性の変動は 2 倍以内であった。また、接種菌量について、*S. aureus* 及び *P. aeruginosa* では、影響をほとんど受けなかったが、*E. coli* では菌量増加 ( $3 \times 10^4 \rightarrow 3 \times 10^6$  CFU/well) に伴い MIC の低下 (0.015  $\rightarrow$  0.5 μg/mL) が認められた。

#### 殺菌作用【添付資料 CTD4.2.1.1-10 ~ 4.2.1.1-12】

実験室株 2 株 (*S. aureus* ATCC29213、*E. coli* ATCC25922) を 2 時間培養後、被験薬 (1/2、1、2、4MIC) を作用させ、2、4、6 時間後の生菌数が測定された。その結果、TBPM の生菌数の変化は、1/2MIC 作用時には、各時間で 0.34 ~ 0.88 0.45 ~ 1.15 0.41 ~ 1.49 Δlog CFU/mL、1MIC 作用時には - 0.04 ~ - 0.49 - 1.66 ~ - 1.92 - 1.66 ~ - 2.91 Δlog CFU/mL、2MIC 作用時には - 1.83 ~ - 1.73 - 3.20 ~ - 3.54 - 3.61 ~ - 4.10 Δlog CFU/mL、4MIC 作用時には - 2.31 ~ - 2.50、 - 3.21 ~ - 4.24、 - 3.70 ~ - 4.83 Δlog CFU/mL であった。また、4 時間後での殺菌効果 (生菌数の変化) は、LVFX > TBPM FRPM > CDTR の順であった。

また、*S. pneumoniae* (gPSSP:5 株、gPRSP:5 株) 及び *H. influenzae* (gBLNAS:5 株、gBLNAR:5 株) を 2 時間培養後、被験薬 (2、4MIC) を作用させ、2、4 時間後の生菌数が測定された。結果は以下の通りであった。



***S. pneumoniae* に対する短時間殺菌作用**

菌株 (株数) <sup>a)</sup>	薬物	濃度	-1、-2又は-3 log <sub>10</sub> の殺菌を示す株数 <sup>b)</sup>					
			作用時間：2時間			作用時間：4時間		
			-1	-2	-3 <sup>c)</sup>	-1	-2	-3 <sup>c)</sup>
gPSSP (5)	TBPM	4 MIC	5	5	4	5	5	4
		2 MIC	4	4	3	5	5	3
	CDTR	4 MIC	5	3	1	5	5	2
		2 MIC	4	3	2	5	5	4
	FRPM	4 MIC	5	5	4	5	5	4
		2 MIC	5	4	4	5	5	4
LVFX	4 MIC	5	4	4	5	5	4	
	2 MIC	5	4	1	5	5	4	
gPRSP (5)	TBPM	4 MIC	5	5	2	5	5	4
		2 MIC	5	4	2	5	4	1
	CDTR	4 MIC	5	2	0	5	5	2
		2 MIC	4	2	0	5	4	2
	FRPM	4 MIC	5	4	3	5	5	3
		2 MIC	5	5	3	5	5	4
LVFX	4 MIC	5	5	2	5	5	5	
	2 MIC	5	5	2	5	5	2	

a) 使用菌株: *S. pneumoniae* ATCC10813、SP00253、SP00285、SP00306、SP00328 (以上 gPSSP)

*S. pneumoniae* SP00084、SP00214、SP00218、SP00324、SP00337 (以上 gPRSP)

b) 薬物作用開始時 (0h) を 0 としたときの生菌数変化 ( $\Delta \log$  of CFU/mL):

-1 log<sub>10</sub> = 90%殺菌、-2 log<sub>10</sub> = 99%殺菌、-3 log<sub>10</sub> = 99.9%殺菌

c) PSSP に対する 99.9%殺菌は 4 株について算出

***H. influenzae* に対する短時間殺菌作用**

菌株 (株数) <sup>a)</sup>	薬物	濃度	-1、-2又は-3 log <sub>10</sub> の殺菌を示す株数 <sup>b)</sup>					
			作用時間：2時間			作用時間：4時間		
			-1	-2	-3	-1	-2	-3
gBLNAS (5)	TBPM	4×MIC	3	0	0	4	2	0
		2×MIC	2	0	0	5	1	0
	CDTR	4×MIC	1	0	0	5	3	0
		2×MIC	2	0	0	5	3	0
	FRPM	4×MIC	1	0	0	4	0	0
		2×MIC	3	0	0	4	0	0
LVFX	4×MIC	5	5	4	5	5	5	
	2×MIC	4	4	1	5	4	4	
gBLNAR (5)	TBPM	4×MIC	0	0	0	3	1	0
		2×MIC	1	0	0	1	1	0
	CDTR	4×MIC	1	0	0	4	2	1
		2×MIC	1	0	0	4	3	1
	FRPM	4×MIC	0	0	0	4	0	0
		2×MIC	0	0	0	2	0	0
LVFX	4×MIC	5	5	4	5	5	5	
	2×MIC	4	3	0	5	4	4	

a) 使用菌株: *H. influenzae* ATCC49766、HI00545、HI00549、HI00572、HI00586 (以上 gBLNAS)

*H. influenzae* HI00542、HI00547、HI00676、HI00713、HI00759 (以上 gBLNAR)

b) 薬物作用開始時 (0h) を 0 としたときの生菌数変化 ( $\Delta \log$  of CFU/mL):

-1 log<sub>10</sub> = 90%殺菌、-2 log<sub>10</sub> = 99%殺菌、-3 log<sub>10</sub> = 99.9%殺菌

***In vitro* Postantibiotic effect (PAE) 及び Postantibiotic sub-MIC effect (PASME) 【添付資料 CTD4.2.1.1-13 ~ 4.2.1.1-15】**

*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli* 及び *H. influenzae* 実験室株に 1 MIC 及び 4 MIC 濃度の被験薬を 1 時間作用後、希釈により薬物除去後培養を開始し、試験培養液中の生菌数が薬物除去時に比較して 10 倍増加するのに要する時間 (T) 及び薬剤非作用群で 10 倍増加するのに要する時間 (C) を計測し、T から C を減ずることにより PAE が算出された。結果は以下の通りであった。

菌株	薬物	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	<i>in vitro</i> PAE, mean $\pm$ SD (h)	
			1 MIC	4 MIC
<i>S. aureus</i> ATCC29213	TBPM	0.015	0.09 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.07
	CDTR	0.5	0.07 $\pm$ 0.07	0.78 $\pm$ 0.18
	FRPM	0.12	0.00 $\pm$ 0.03	0.81 $\pm$ 0.12
	LVFX	0.25	1.03 $\pm$ 0.08	1.42 $\pm$ 0.70
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	TBPM	0.015	0.79 $\pm$ 0.43	1.60 $\pm$ 0.19
	CDTR	0.06	0.07 $\pm$ 0.05	1.03 $\pm$ 0.10
	FRPM	0.12	0.68 $\pm$ 0.22	1.76 $\pm$ 0.04
	LVFX	1	0.48 $\pm$ 0.30	0.93 $\pm$ 0.50
<i>E. coli</i> ATCC25922	TBPM	0.015	-0.02 $\pm$ 0.10	0.78 $\pm$ 0.24
	CDTR	0.25	-0.16 $\pm$ 0.15	-0.11 $\pm$ 0.11
	FRPM	0.5	0.07 $\pm$ 0.19	0.92 $\pm$ 0.22
	LVFX	0.03	1.66 $\pm$ 0.33	NM <sup>a)</sup>
<i>H. influenzae</i> ATCC49766	TBPM	0.12	-0.31 $\pm$ 0.13	-0.12 $\pm$ 0.05
	CDTR	0.015	-0.48 $\pm$ 0.10	-0.54 $\pm$ 0.08
	FRPM	0.5	-0.33 $\pm$ 0.10	-0.44 $\pm$ 0.13
	LVFX	0.03	1.02 $\pm$ 0.07	NM <sup>a)</sup>

a) NM : 計測不能

また、PRSP 実験室株 ( $10^8$  CFU/mL) 及び *H. influenzae* 臨床分離株 (gBLNAS 3 株、gBLNAR 6 株) に 1 MIC の被験薬を作用後薬物を除去し、被験薬無添加又は Sub-MIC レベル (1/16、1/8、1/4MIC) の薬剤を含む新鮮培地で培養後、試験培養液中の生菌数が Sub-MIC の被験薬作用時の値に比較して 10 倍増加するのに要する時間 (T) 及び薬剤非作用群で 10 倍増加するのに要する時間 (C) を計測し、T から C を減ずることにより PAE 又は PASME が算出された。結果は以下の通りであった。

#### PRSP 実験室株

薬物	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	PAE (h)	PASME (h)		
		0 MIC	1/16 MIC	1/8 MIC	1/4 MIC
TBPM	0.1	2.63 $\pm$ 0.49	3.40 $\pm$ 0.56	4.53 $\pm$ 0.81	11.90 $\pm$ 2.34
FRPM	0.78	1.20 $\pm$ 0.35	2.33 $\pm$ 0.72	3.20 $\pm$ 0.92	6.33 $\pm$ 2.44
CDTR	0.39	0.43 $\pm$ 0.21	1.43 $\pm$ 0.15	2.57 $\pm$ 0.29	4.00 $\pm$ 0.61
SPFX	0.78	0.23 $\pm$ 0.12	1.63 $\pm$ 0.35	5.43 $\pm$ 1.80	16.20 $\pm$ 1.82

被験薬作用時間 2 時間

SPFX : スパルフロキサシン

#### *H. influenzae* 臨床分離株

	PASME (h)								
	TBPM			CDTR			LVFX		
	gBLNAS の MIC : 0.06 ~ 0.12 gBLNAR の MIC : 0.5 ~ 4			gBLNAS の MIC : 0.015 ~ 0.03 gBLNAR の MIC : 0.03 ~ 0.5			gBLNAS の MIC : 0.015 ~ 0.03 gBLNAR の MIC : 0.015 ~ 0.03		
	1/16 MIC	1/8 MIC	1/4 MIC	1/16 MIC	1/8 MIC	1/4 MIC	1/16 MIC	1/8 MIC	1/4 MIC
最大値	3.5	3.8	11.1	- 0.1	- 0.1	0.9	2.2	2.8	14.1
中央値	0.2	1.2	3.1	- 0.7	- 0.6	- 0.5	0.6	0.9	1.6
最小値	- 0.7	- 0.6	- 0.3	- 1.4	- 1.4	- 1.2	- 0.6	- 0.6	0.4
平均値	0.8	1.4	4.0	- 0.7	- 0.6	- 0.3	0.8	1.1	3.4

被験薬作用時間 1 時間

#### 耐性菌出現【添付資料 CTD4.2.1.1-16 ~ 4.2.1.1-19】

##### 耐性菌出現頻度

MIC 以上の濃度 (1、2、4、8 MIC) の被験薬 (ノルフロキサシンのみ 8、16、32、

64 µg/mL) を *S. pneumoniae* 6 株 ( ATCC BAA-255、ATCC49619、SP00214、SP00218、SP00324、SP00337 ) に作用させた際に、各被験薬に対して低感受性化した株を選択する頻度 ( 耐性変異株選択頻度 ) 及び耐性菌が選択されない最小薬物濃度 ( µg/mL ) が測定された。

選択薬物	濃度	<i>S. pneumoniae</i> における耐性変異株の選択頻度*					
		ATCC BAA-255 <sup>1)</sup>	ATCC 49619 <sup>2)</sup>	SP00214 <sup>3)</sup>	SP00218 <sup>3)</sup>	SP00324 <sup>3)</sup>	SP00337 <sup>3)</sup>
TBPM	8 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	4 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	2 MIC	1.7×10 <sup>-8</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	5.4×10 <sup>-7</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	1 MIC	1.4×10 <sup>-5</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	1.7×10 <sup>-5</sup>	ND	ND	4.8×10 <sup>-6</sup>
CDTR	8 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	4 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	2 MIC	2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	1 MIC	2.4×10 <sup>-8</sup>	1.3×10 <sup>-8</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	ND	ND	<3.0×10 <sup>-8</sup>
FRPM	8 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	4 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	2 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	1 MIC	3.8×10 <sup>-8</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	3.3×10 <sup>-6</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	3.0×10 <sup>-7</sup>
LVFX	8 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	4 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	2 MIC	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	1 MIC	1.4×10 <sup>-6</sup>	1.3×10 <sup>-6</sup>	1.1×10 <sup>-4</sup>	2.6×10 <sup>-8</sup>	6.4×10 <sup>-7</sup>	4.5×10 <sup>-5</sup>
NFLX	64 ( µg/mL )	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	<1.9×10 <sup>-8</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	<3.0×10 <sup>-8</sup>
	32 ( µg/mL )	<2.4×10 <sup>-9</sup>	<1.8×10 <sup>-9</sup>	1.3×10 <sup>-7</sup>	<8.6×10 <sup>-9</sup>	<1.6×10 <sup>-8</sup>	6.1×10 <sup>-8</sup>
	16 ( µg/mL )	<2.4×10 <sup>-8</sup>	7.4×10 <sup>-8</sup>	1.9×10 <sup>-6</sup>	3.4×10 <sup>-8</sup>	1.6×10 <sup>-7</sup>	3.3×10 <sup>-6</sup>
	8 ( µg/mL )	2.9×10 <sup>-7</sup>	2.9×10 <sup>-7</sup>	4.6×10 <sup>-4</sup>	2.3×10 <sup>-6</sup>	2.2×10 <sup>-6</sup>	4.2×10 <sup>-4</sup>

\* 耐性変異株選択頻度 = 計測された耐性変異株数 / ( 1 平板あたりの塗抹菌量 × 塗抹平板数 )

1) penicillinG の MIC ≤ 0.06 ( µg/mL ) 2) penicillinG の MIC 0.12 ~ 1 ( µg/mL ) 3) penicillinG の MIC 2 ( µg/mL )

ND : 測定実施せず ( 頻度算出せず )

NFLX : ノフルロキサシン

菌株		耐性菌が選択されない最小薬物濃度 ( µg/mL )				
		TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	NFLX
gPSSP	ATCC BAA-255	0.008	0.06	0.03	2	16
gPISP	ATCC49619	0.015	0.12	0.12	2	32
gPRSP	SP00214	0.12	1	1	2	64
	SP00218	≤ 0.06	≤ 1	0.5	2	32
	SP00324	0.12	≤ 1	0.5	2	32
	SP00337	0.12	1	1	2	64

同様に、*H. influenzae* 2 株 ( BLNAR:ATCC49247、HI00542 ) に対する耐性変異株選択頻度及び耐性菌が選択されない最小薬物濃度 ( µg/mL ) が検討された。結果は以下の通りであった。

菌種	薬剤	耐性菌が選択されない 最小濃度 MIC ( µg/mL )	<i>H. influenzae</i> における耐性変異株の選択頻度				
			1 MIC	2 MIC	4 MIC	8 MIC	16 MIC
			<i>H. influenzae</i> ATCC49247	TBPM	0.5	1.3×10 <sup>-6</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>
	CDTR	0.5	ND	1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>
	FRPM	4	ND	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>
	MEPM	0.5	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>
	IPM	2	ND	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>	<1.3×10 <sup>-7</sup>

菌種	薬剤	耐性菌が選択されない 最小濃度 MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>H. influenzae</i> における耐性変異株の選択頻度				
			1 MIC	2 MIC	4 MIC	8 MIC	16 MIC
<i>H. influenzae</i> HI00542	LVFX	0.03	$<1.3 \times 10^{-7}$	$<1.3 \times 10^{-7}$	$<1.3 \times 10^{-7}$	$<1.3 \times 10^{-7}$	$<1.3 \times 10^{-7}$
	TBPM	2	$1.4 \times 10^{-6}$	$4.1 \times 10^{-7}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$
	CDTR	2	$2.0 \times 10^{-7}$	$2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$
	FRPM	8	ND	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$
	MEPM	1	$2.2 \times 10^{-6}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$
	IPM	16	ND	$<2.0 \times 10^{-6}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$
	LVFX	0.03	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$	$<2.0 \times 10^{-8}$

IPM：イミペネム

ND：測定実施せず（頻度算出せず）

### 試験管内耐性獲得

*S. pneumoniae* 菌液を接種した薬物含有プレートで培養した後、NCCLS法（現 CLSI法）の基準を用いて、薬物を含まないウェルと比較し、肉眼的に発育が認められない最小薬物濃度の培養菌液において MIC が測定された（初回 MIC）。その後、各被験薬の Sub-MIC（発育しない場合を除き 1/2 又は 1/4 MIC）のウェルの菌液を薬物含有プレートに接種し、MIC を測定した。同様の操作を 14 回繰り返した結果、*S. pneumoniae* ATCC49619、SP00214、SP00218、SP00337 では TBPM 存在下で継代を繰り返すことによる MIC の上昇は認められず、*S. pneumoniae* SP00324 では 2 倍の上昇が認められた。TBPM の MIC 上昇は CDTR 及び FRPM と同程度であった。なお、LVFX では 2～8 倍、NFLX では 4～32 倍以上の上昇が認められた。

また、*H. influenzae* に対して同様の検討が行われ<sup>4</sup>、その結果、TBPM 存在下で *H. influenzae* HI00547、HI00676 では 2 倍、*H. influenzae* ATCC49766、HI00542 では 4 倍程度の MIC の上昇が認められた。また、*H. influenzae* ATCC49247 では 1/2 倍の上昇であった<sup>5</sup>。TBPM の MIC 上昇は CDTR 及び FRPM と同程度であった。なお、LVFX では 4～32 倍、NFLX では 2～16 倍程度の上昇が認められた。

### 作用機序【添付資料 CTD4.2.1.1-20～4.2.1.1-24】

*S. pneumoniae* ATCC BAA-255 (gPSSP) (TBPM の MIC : 0.002 $\mu\text{g/mL}$ ) の膜画分に被験薬を添加し、10 分間反応させた後、<sup>3</sup>H]-penicillin G を加え、さらに 10 分間反応させた。その後、penicillin G (10w/v% N-lauroylsarcosine sodium salt 含有) を加え、反応を停止させ、電気泳動より得られた各バンドを定量し、薬物濃度と<sup>3</sup>H]-PCG 結合率から、<sup>3</sup>H]-PCG 結合が 50% 阻止される薬物濃度 (IC<sub>50</sub>) が算出された。その結果、TBPM、FRPM 及び AMPC は、PBP1A、1B、2X、2A、2B 及び 3 に対して、いずれも IC<sub>50</sub> < 0.1 ( $\mu\text{g/mL}$ ) であった。また、CDTR は、PBP1A、1B、2X、2A、及び 3 に対して、いずれも IC<sub>50</sub> < 0.1 ( $\mu\text{g/mL}$ ) であり、PBP2B に対して IC<sub>50</sub> > 8 ( $\mu\text{g/mL}$ ) であった。

また、<sup>3</sup>H]-benzylpenicillin を用いて、*S. pneumoniae* KK97 (gPSSP) 及び PBP 遺伝子変異株 [KK97<sup>SP92/pbp2x</sup> (gPISP)、KK97<sup>SP92/pbp2x,1a</sup> (gPISP)、KK97<sup>SP92/pbp2x,1a,2b</sup> (gPRSP)] の PBP に対する結合親和性が検討された。結果は以下の通りであった。

<sup>4</sup> Sub-MIC（発育しない場合を除き 1/2 MIC）

<sup>5</sup> 申請者は、この点について、薬物を含まないウェルにおいても発育が認められないか、顕著に弱かったことが原因と考察している。

菌株	PBPs	IC <sub>50</sub> (μg/mL)			
		TBPM	CDTR	FRPM	AMPC
<i>S. pneumoniae</i> KK97 (gPSSP)	PBP1A	0.011	0.030	0.007	0.020
	PBP1B	0.016	0.018	0.013	0.013
	PBP2X/2A	0.016	0.014	0.015	0.007
	PBP2B	0.014	>8	0.014	0.019
	PBP3	0.010	0.011	0.007	0.010
<i>S. pneumoniae</i> KK97 <sup>SP92/pbp2x</sup> (gPISP)	PBP1A	0.010	0.040	0.010	0.029
	PBP1B	0.031	0.019	0.022	0.030
	PBP2X/2A	0.034	0.088	0.029	0.046
	PBP2B	0.014	>8	0.017	0.027
	PBP3	0.015	0.009	0.010	0.010
<i>S. pneumoniae</i> KK97 <sup>SP92/pbp2x,1a</sup> (gPISP)	PBP1A	0.021	0.190	0.141	1.123
	PBP1B	0.014	0.012	0.015	0.024
	PBP2X/2A	0.036	0.053	0.406	0.069
	PBP2B	0.006	>8	≤0.008	0.017
	PBP3	≤0.004	≤0.008	≤0.008	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> KK97 <sup>SP92/pbp2x,1a,2b</sup> (gPRSP)	PBP1A	0.011	0.123	0.060	0.922
	PBP1B	0.011	0.011	0.009	0.021
	PBP2X/2A	0.022	0.053	0.311	0.138
	PBP2B	ND <sup>a)</sup>	ND <sup>a)</sup>	ND <sup>a)</sup>	ND <sup>a)</sup>
	PBP3	≤0.004	≤0.008	≤0.008	≤0.008

a) ND : 検出不能

また、*S. pneumoniae* R6 (gPSSP) 由来野生型 PBP2B 及びアミノ酸置換した変異型 PBP2B タンパク質に対する結合親和性が検討された<sup>6</sup>。結果は以下の通りであった。

<i>S. pneumoniae</i> PBP2B のアミノ酸置換	IC <sub>50</sub> (μg/mL)			
	TBPM	CDTR	FRPM	AMPC
野生型 (置換なし)	0.35	>200	1.39	5.50
1 箇所アミノ酸置換の変異型 (T451A)	0.16	>200	1.04	8.45
3 箇所アミノ酸置換の変異型 (T431K, Q432L, T451A)	0.23	>200	1.45	15.04
4 箇所アミノ酸置換の変異型 (T431K, Q432L, T451A, A624G)	2.08	>200	17.82	86.30

IC<sub>50</sub> : BOCILLIN FL penicillin の結合が 50% 阻害される薬物濃度

*H. influenzae* ATCC 49766 (BLNAS) 及び *H. influenzae* LJ059 (BLNAR) に対する結合親和性<sup>7</sup>が検討された。*H. influenzae* LJ059 (BLNAR) PBP1A、1B、2、3A、3B、4、5 に対する TBPM の IC<sub>50</sub> は、各々 0.32、0.04、≤0.013、0.14、0.13、0.02、0.58 (μg/mL) であった。

*H. influenzae* ATCC49766 に対する結合親和性の結果は以下の通りであった。

菌株	PBPs	IC <sub>50</sub> (μg/mL)			
		TBPM	CDTR	FRPM	AMPC
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	PBP1A	0.58	2.07	0.33	>8.0
	PBP1B	0.03	0.07	0.05	0.14
	PBP2	0.01	4.17	0.04	0.07
	PBP3A	0.09	0.01	0.59	0.15
	PBP3B	0.07	0.01	0.44	0.12
	PBP4	0.02	1.32	0.04	0.14
	PBP5	1.11	>8.0	2.32	>8.0
PBP6	0.03	0.20	0.06	0.17	

<sup>6</sup> BOCILLIN FL penicillin を使用、タンパク質電気泳動。

<sup>7</sup> *S. pneumoniae* ATCC BAA-255 (gPSSP) と同様の方法。

### PBP 遺伝子変異株に対する抗菌活性【添付資料 CTD4.2.1.1-25】

*S. pneumoniae* (実験的 PBP 変異株、臨床分離株) 及び *H. influenzae* (実験的 PBP 変異株及び実験室株) に対する被験薬の MIC が、CLSI に準じた微量液体希釈法にて測定された。結果は以下の通りであった。

#### *S. pneumoniae*

菌株	遺伝子変異	MIC (µg/mL)										
		TBPM	CDTR	CFDN	CTR <sub>X</sub>	AMPC	FRPM	MEPM	PCG	CAM	AZM	LVFX
臨床分離株	なし	0.004	0.03	0.12	0.03	0.03	0.015	0.015	0.03	≤0.015	0.06	1
変異 PBP 組換え株	<i>pbp2x</i>	0.004	0.5	1	1	0.06	0.015	0.015	0.06	0.03	0.06	1
	<i>pbp2x, 1a</i>	0.015	2	4	2	0.5	0.12	0.12	0.25	0.03	0.06	1
	<i>pbp2x, 1a, 2b</i>	0.25	1	16	1	8	2	1	4	≤0.015	0.06	1
臨床分離株	<i>pbp2x, 1a, 2b</i>	0.25	2	16	2	8	2	2	4	>32	>32	1

#### *H. influenzae*

菌株	アミノ酸置換 <sup>a)</sup> (遺伝子変異型)	MIC (µg/mL)												
		TBPM	CDTR	CFDN	CTR <sub>X</sub>	AMPC	AMPC/CVA	FRPM	MEPM	IPM	ABPC	CAM	AZM	LVFX
標準菌株	-	0.06	0.008	0.25	0.002	0.25	0.25	0.25	0.03	0.5	0.12	4	1	0.015
変異 PBP3 全長 組換え株	N526K (Class I)	0.25	0.015	2	0.008	1	1	1	0.12	1	1	4	1	0.015
	N526K、S385T (Class II)	0.5	0.06	8	0.06	8	4	2	0.25	1	2	8	1	0.015
	N526K、S385T、L389F (Class III)	0.5	0.12	8	0.12	8	4	4	0.25	1	2	2	1	0.015
	R517H (Class IV)	0.06	0.008	2	0.008	1	1	1	0.06	0.5	0.5	4	1	0.015
	R517H、S385T (Class V)	0.06	0.12	8	0.12	2	1	0.5	0.12	0.25	2	4	1	0.015
	R517H、S385T、L389F (Class VI)	0.06	0.06	8	0.12	2	2	1	0.06	0.25	2	4	1	0.015
点変異 PBP3 組 換え株	N526K	0.25	0.015	1	0.004	0.5	0.5	1	0.06	1	0.5	8	2	0.015
	N526K、S385T	0.12	0.015	2	0.008	1	1	0.5	0.06	1	0.5	4	1	0.015
	N526K、S385T、L389F	0.12	0.03	4	0.015	1	1	1	0.06	1	0.5	8	2	0.015
	R517H、S385T、L389F	0.03	0.015	2	0.008	0.5	0.5	0.5	0.03	0.25	0.25	8	2	0.015

a) 変異 PBP3 全長組換え株については、各遺伝子変異型における主要なアミノ酸置換を記載

### 2) *in vivo* 抗菌活性

#### PRSP によるマウス呼吸器感染モデルにおける治療効果【添付資料 CTD4.2.1.1-26】

マウスに  $4.8 \sim 5.3 \times 10^6$  CFU の *S. pneumoniae* SP00366 (PRSP) を経鼻接種して感染モデルを作製し、感染 24 時間後より 6.25、25 又は 100mg/kg の被験薬を 2 回 (12 時間間隔) 経口投与した際の投与開始 24 時間後の肺内生菌数が測定された。結果は以下の通りであった。

薬物	投与用量 (mg/kg×回/日)	n	肺内生菌数 (log CFU/lung)	MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>
			Mean (SD)	
コントロール		8	6.31 (0.35)	-
TBPM-PI	6.25×2	8	3.76 (0.87) *	0.06
	25×2	8	1.67 (0.31) *	
CDTR-PI	25×2	8	6.13 (0.27)	0.5
	100×2	8	5.88 (0.14)	
FRPM	25×2	8	6.29 (0.26)	0.5
	100×2	8	5.92 (0.30)	
LVFX	25×2	8	6.04 (0.36)	1
	100×2	8	4.61 (0.47) *	

a) TBPM-PI、CDTR-PI (セフジトレン ピボキシル) の MIC は活性体を用いて測定

\* 有意差あり (P<0.001、Dunnett の多重比較)

#### H. influenzae によるマウス呼吸器感染モデルにおける治療効果【添付資料 CTD4.2.1.1-27】

シクロホスファミドを投与したマウスに  $1.7 \sim 1.9 \times 10^6$  CFU の *H. influenzae* HI00547 (BLNAR) を経鼻接種して感染モデルを作製し、感染24時間後から0.5、5又は50mg/kgの被験薬を2回(12時間間隔)経口投与した際の投与開始24時間後の肺内生菌数が測定された。結果は、以下の通りであった。

薬物	投与用量 (mg/kg×回/日)	n	肺内生菌数 (log CFU/lung)	MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>
			mean (SD)	
コントロール		8	6.85(0.16)	-
TBPM-PI	0.5×2	8	6.81(0.20)	0.5
	5×2	8	6.20(0.31) *	
	50×2	8	5.66(0.25) *	
CDTR-PI	5×2	8	6.89(0.15)	0.25
	50×2	8	5.26(0.39) *	
FRPM	5×2	8	6.89(0.16)	4
	50×2	8	6.86(0.15)	
LVFX	0.5×2	8	6.75(0.13)	0.03
	5×2	8	3.48(0.33) *	

<sup>a)</sup> TBPM-PI、CDTR-PI の MIC は活性体を用いて測定

\* 有意差あり (P<0.01、Steel の多重比較検定)

#### PRSP によるチンチラ中耳炎モデルに対する治療効果【添付資料 CTD4.2.1.1-28】

チンチラの中耳に 40 ~ 58 (CFU/bulla) の *S. pneumoniae* SP00221 (PRSP) を接種して感染モデルを作製し、感染1日後より被験薬 (TBPM-PI、AMPC 又はコントロール) 25mg/kg を1日2回(10時間間隔)5日間経口投与し、感染9日後まで観察がなされた。その結果、感染9日後の生存率は、TBPM-PI群:83%、AMPC群:25%及びコントロール群:0%であった (AMPC群及びコントロール群に対するTBPM-PI群の有意差:各々p<0.01及びp<0.0001)。また、感染5日後の中耳貯留液/洗浄液中生菌数は、TBPM-PI群:3.53±2.39、AMPC群:6.04±1.31及びコントロール群:6.88±0.78 (log of CFU/中耳貯留液 mL) であり、有意差が認められた (AMPC群及びコントロール群に対するTBPM-PI群の有意差:各々p<0.05)。

### In vivo PAE【添付資料 CTD4.2.1.1-29】

シクロホスファミド 250mg/kg を腹腔内投与したマウスに *S.pneumoniae* LJ04-126 (  $3 \sim 4 \times 10^5$  CFU/thigh、TBPM の MIC 0.1 $\mu$ g/mL ) を大腿筋肉内に接種させ、2 時間後に TBPM-PI 3mg/kg ( Time above MIC が 2.1 時間となる投与量 ) が単回経口投与された。その後、経時的に大腿部生菌数が測定され、薬剤の血漿中濃度が MIC 以下になった時点から、生菌数が 10 倍増加するのに要する時間 ( T ) 及び薬剤非投与群で 10 倍増加するのに要する時間 ( C ) を計測し、T から C を減ずることにより PAE が算出された。TBPM-PI 3mg/kg 作用時の in vivo PAE は 6.3 ~ 16.3 時間であった。

### 大腿感染モデルにおける薬効と PK/PD パラメータ【添付資料 CTD4.2.1.1-30 ~ 4.2.1.1-33、4.2.2.2-07】

マウス大腿筋肉内に  $5.3 \sim 7.0 \times 10^5$  ( CFU/大腿 ) の *S. pneumoniae* TH-1230 ( PRSP ) を接種し、感染 2 時間後から総投与量として 0.5 ~ 8mg/kg/24h( 1 回投与量 0.125~4mg/kg ) の TBPM を 1 回 ~ 4 回に分割して皮下投与した際の、投与開始 24 時間後における大腿筋肉内生菌数が測定された。結果は以下の通りであった。

薬物 ( sampling time )	総投与量 ( mg/kg/24h )	大腿内生菌数 ( log CFU/thigh、平均 )			
		一括投与	2 分割投与	3 分割投与	4 分割投与
TBPM ( 24h )	8	NT <sup>a)</sup>	≤2.00	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>
	6	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>	2.89
	4.5	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>	2.10	NT <sup>a)</sup>
	4	≤2.00	≤2.00	NT <sup>a)</sup>	3.86
	3	≤2.00	2.81	4.11	4.12
	2	2.67	5.26	4.40	5.30
	1.5	4.79	5.66	6.99	NT <sup>a)</sup>
	1	5.78	8.03	7.21	7.84
	0.75	8.01	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>	NT <sup>a)</sup>
0.5	7.99	8.67	8.05	7.74	

コントロール ( 24h ) : 9.50 log CFU/thigh、コントロール ( 0h ) : 6.40 log CFU/thigh

a) NT : 試験実施せず

また、マウスに TBPM ( 0.125 ~ 32mg/kg ) を単回皮下投与した際の血漿中非結合型 TBPM 濃度推移 ( 詳細は、3. ( ii ) 薬物動態試験成績の概要 ( 1 ) 吸収の項、参照 ) 及び *S. pneumoniae* TH-1230 の MIC ( 0.025 $\mu$ g/mL ) を用いて、PK/PD パラメータが算出された。PK/PD パラメータ及び PRSP マウス大腿感染モデルにおける大腿内生菌数をもとに sigmoidal Emax model 解析により、寄与率 (  $r^2$  ) が算出された。その結果、 $T > MIC$ 、 $C_{max}f/MIC$ 、 $AUCf/MIC$  の寄与率 (  $r^2$  ) は、各々 0.62、0.77、0.78 であった。

マウス大腿筋肉内に  $2.6 \sim 7.0 \times 10^5$  ( CFU/大腿 ) の PRSP 臨床分離株 ( 5 株 ) を接種し、感染 2 時間後から総投与量として 0.5 ~ 8mg/kg/24hr の TBPM が二分割 ( 12 時間間隔 ) で皮下投与された。また、TBPM ( 二分割投与 ) の投与量及び投与開始 24 時間後の大腿内生菌数から、PK/PD 解析において薬剤投与開始 24 時間後の生菌数が投与開始時の生菌数と等しくなる ( 静菌的な作用 ) TBPM の投与量 ( bacteriostatic dose ) が算出された。さらに、マウスに TBPM を 0.125 ~ 8mg/kg の範囲で単回皮下投与した際の血漿中非結合型 TBPM 濃度推移 ( 詳細は、3. ( ) 薬物動態試験成績の概要 ( 1 ) 吸収の項、参照 ) 及び MIC に基づき、bacteriostatic dose における各種 PK/PD パラメータが



算出された。結果は以下の通りであった。

**PRSP によるマウス大腿感染モデルにおける bacteriostatic dose 及び PK/PD パラメータ**

菌株 (PRSP)	MIC (µg/mL)	bacteriostatic dose (mg/kg/24h)	T>MIC (%)	C <sub>max</sub> /MIC	AUCf/MIC
TH-1230	0.025	1.4	36	2.3	22
MSC-33	0.03	2.1	43	2.8	26
MSC-118	0.03	2.6	51	3.4	31
MSC-139	0.05	3.4	43	2.8	26
MSC-158	0.008	1.9	91	10.0	92

**(2) 副次的薬理試験**

抗痙攣作用及び痙攣増強作用について、検討がなされた(詳細は、3.( )(3)安全性薬理試験の項、参照)。

**(3) 安全性薬理試験【CTD4.2.1.3-01 ~ 4.2.1.3-09】**

TBPM-PI 又は TBPM の中枢神経系、呼吸系、心血管系、自律神経系及び平滑筋系、肝臓・腎臓系に対する作用等が検討された。

試験の種類	動物種又は細胞種	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用
中枢神経系 一般症状及び行動に対する作用	ラット	経口	TBPM-PI : 100、300、1000 <sup>a)</sup>	雄 6/群	影響なし	適
	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300、1000 <sup>b)</sup>	雄 3/群	300 : 一過性の自発運動の低下 1000 : 一過性の自発運動の低下、眼瞼下垂	非
		静脈内	TBPM : 10、30、100、300	雄 3/群	影響なし	非
自発運動に対する作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 10/群	影響なし	非
抗痙攣作用 ・最大電撃痙攣法 ・ペンチレンテトラゾール痙攣法 ・ストリキニーネ痙攣法	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	影響なし	非
		静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし	非
ペンチレンテトラゾール痙攣増強作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 10/群	100 : 2 例で間代性痙攣	非
		静脈内	TBPM : 300	雄 10/群	0 (生食) : 1 例で間代性痙攣	非
チオペンタール麻酔時間に対する作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	影響なし	非
		静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし	非
鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 10/群	影響なし	非
		静脈内	TBPM : 100	雄 10/群	影響なし	非
正常体温に及ぼす影響	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	影響なし	非
		静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし	非
脳波及び行動に対する作用	ラット	静脈内	TBPM : 300	雄 3/群	影響なし	非
		側脳室内	TBPM : 30、100、300 (µg/匹)	雄 3/群	30 : 影響なし 100 : 2/3 例に脳波上で痙攣波 300 : 3/3 例に脳波上で痙攣波及び痙攣症状	非

試験の種類	動物種 又は 細胞種	投与 方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/ 群	特記すべき 所見	GLP 適用	
側脳室内投与時の痙攣誘発作用	マウス	側脳室内	TBPM : 30、100 IPM/CS : 10 MEPM : 100 ( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )	雄 10/群	TBPM : 30 $\mu\text{g}/\text{匹}$ で影響なし。100 $\mu\text{g}/\text{匹}$ で 7/10 例に痙攣 IPM/CS : 10/10 例に痙攣 MEPM : 影響なし	非	
呼吸器系	呼吸機能に対する作用	ラット	経口	TBPM-PI : 100、300、1000 <sup>a)</sup>	雄 6/群	300 : 1 分間あたりの換気量の減少 1000 : 1 分間あたりの換気量の減少、1 分間あたりの呼吸数の減少	適
	呼吸に対する作用	イヌ	静脈内	TBPM : 10、30、100	雄 4/群	影響なし	非
心血管系	血圧、心拍数及び心電図に対する作用	サル	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>a)</sup>	雄 4/群	300 : QRS 時間の延長	適
		イヌ	静脈内	TBPM : 10、30、100	雄 4/群	100 : 血圧、心拍数の減少	非
	摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i>	TBPM : 3、30、300 $\mu\text{mol}/\text{L}$	6/群	300 : APD50、APD90 の短縮	適
	hERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	TBPM : 3、30、300 $\mu\text{mol}/\text{L}$	5/群	3 : 適用前値に対する相対値が対照群と比べて高値 30、300 : 影響なし	適
	ラット摘出心臓標本に対する作用 (Langendorff 法)	ラット	<i>in vitro</i>	TBPM : 100 $\mu\text{M}$	雄 5/群	影響なし	非
自律神経系及び平滑筋系	摘出回腸の自動運動に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i>	TBPM-PI : 10、100 $\mu\text{M}$ <sup>b)</sup> TBPM : 100 $\mu\text{M}$	雄 6/群	TBPM-PI 100 : 一過性に自動運動を抑制	非
	摘出回腸のアゴニスト収縮に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i>	TBPM-PI : 10、100 $\mu\text{M}$ <sup>a)</sup> TBPM : 100 $\mu\text{M}$	雄 6/群	TBPM-PI 100 : アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮を抑制	非
	消化管輸送能に対する作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	影響なし	非
静脈内			TBPM : 100	雄 5/群	影響なし	非	
肝臓及び腎臓系	BSP 排泄に及ぼす影響	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	影響なし	非
		ラット	静脈内	TBPM : 10、30、100	雄 5/群	影響なし	非
	尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 <sup>b)</sup>	雄 5/群	300 : 尿量及び尿中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量の減少	非
静脈内			TBPM : 100	雄 5/群	影響なし	非	

a) TBPM-PI の含量換算値、b) TBPM の力価換算値

## < 機構における審査の概略 >

### (1) カルバペネム系薬との交叉耐性について

機構は、TBPM と同系統薬 (カルバペネム系薬) との交叉耐性について、申請者の見解を説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

TBPM-PI の活性本体である TBPM は、カルバペネム骨格を有しており、その抗菌メカニズムは既存の注射用カルバペネム系薬と大きくは異ならない。カルバペネム系薬に対する耐性機序として、カルバペネムを分解する $\beta$ -ラクタマーゼの産生、作用点である PBP の変異、薬物排出ポンプの過剰発現、塩基性アミノ酸等の透過孔である porin channel の欠損などが挙げられる。

TBPM の主要な適応菌種である *S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* は、いずれも本邦において PBP<sub>s</sub> 遺伝子変異による耐性化が著しい菌種であり、既存の注射用カルバペネム系薬に対する感受性もこの変異に伴って低下することが知られている（日本化学療法学会雑誌 2002; 50 (3) : 161-170、Antimicrobial Agents and Chemother 2006; 50: 2487-2492.）

近年臨床分離されたこれらの耐性株に対して、MEPM はバランスのよい抗菌活性を有することが報告されており（Japanese J Antibiotics 2007; 60 (6) : 344-377.）また、TBPM と MEPM は、PBP<sub>s</sub> 結合親和性の違いから、MIC が多少異なるものの、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* の種々の遺伝子変異による耐性菌に対して、強い抗菌活性を示す（3. (i) 1) 遺伝子変異株に対する抗菌活性の項、参照）

また、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* において TBPM により感受性の低下した変異株が選択されるか否か検討する目的で、耐性変異株選択頻度並びに継代培養による耐性獲得試験を行った。その結果、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* に対して、TBPM の MIC が各々 0.12µg/mL、2µg/mL を上回る耐性菌は選択されなかった（3. (i) 1) 耐性菌出現の項、参照）さらに、TBPM を作用させた株において、MEPM の臨床的有用性を低下させるような高度耐性株は認められなかった（日本化学療法学会雑誌 1997; 45 (9) : 757-761.）

以上のことから、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* において、TBPM-PI の使用により注射用カルバペネム系薬の有用性に影響を及ぼすような新たな高度耐性菌を選択する可能性は低いと考える。

一方、保険衛生上の観点から、TBPM の適応ではないものの、特に耐性化が問題となっている *P.aeruginosa* に対する注射用カルバペネム系薬の効果への影響が懸念され、実際、*P.aeruginosa* PAO1 とその実験的変異株を用いた実験より、TBPM は他のカルバペネム系薬と交叉耐性が認められている。

そこで、TBPM がどのような条件下で耐性 *P.aeruginosa* を選択し得るかを検討する目的で、*P.aeruginosa* PAO1 を用いてポピュレーション解析を行った<sup>8</sup>ところ、TBPM は、1 MIC 及び 2 MIC (2 及び 4µg/mL) の濃度域において低感受性株が選択される可能性が示された。

また、発育したコロニーが他の抗菌薬にどのような影響(交叉耐性)を与えるか検討する目的で、MIC を測定した結果、以下の通りであった。

#### TBPM、MEPM 及び IPM で選択された *P. aeruginosa* の感受性パターン

MEPM の MIC

選択薬剤	選択濃度	(µg/mL)	株数	MEPM の MIC (µg/mL): 株数				低感受性化頻度* (%)
				≤0.5	1	2	4	
TBPM	1 MIC	2	78	47	30	1		40
	2 MIC	4	24	7	16	1		71
MEPM	1/2 MIC	0.25	50	19	30	1		62
	1 MIC	0.5	57	12	29	16		79
	2 MIC	1	54	4	2	48		93
IPM	4 MIC	2	8	4	1	3		50
	1/2 MIC	1	66	35	31			47
	1 MIC	2	31		8	23		100
	2 MIC	4	1			1		(100)

\*低感受性化頻度：親株に対する MEPM の MIC (0.5µg/mL) を上回った株の割合  
CLSI の基準；MEPM 感性：≤4µg/mL、中等度耐性：8µg/mL、耐性：≥16µg/mL

<sup>8</sup> 増殖させた菌集団の中に薬物存在下で発育し得る低感受性変異株がどのような比率で存在するか、種々の濃度の薬物含有平板で生菌数測定をする手法。

IPM の MIC

選択薬剤	選択濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	株数	IPM の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ): 株数				低感受性化 頻度* (%)
			$\leq 2$	4	8	16	
TBPM	1 MIC	78	71	7			9
	2 MIC	24	22	2			8
MEPM	1/2 MIC	50	49	1			2
	1 MIC	57	48	5	4		16
	2 MIC	54	11	3	31	9	80
	4 MIC	8	4	1	3		50
IPM	1/2 MIC	66	65	1			2
	1 MIC	31		1	19	11	100
	2 MIC	4	1		1		(100)

\*低感受性化頻度：親株に対する IPM の MIC ( $2\mu\text{g/mL}$ ) を上回った株の割合  
CLSI の基準；IPM 感性： $\leq 4\mu\text{g/mL}$ 、中等度耐性： $8\mu\text{g/mL}$ 、耐性： $\geq 16\mu\text{g/mL}$

以上の結果より、*P.aeruginosa* において TBPM は注射用カルバペネム系薬との交叉耐性を示す低感受性株を選択するが、IPM の MIC が  $8 \sim 16\mu\text{g/mL}$  を示す株を選択する可能性は比較的小さいものと考えられた。

さらに、TBPM-PI によるメタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生や多剤耐性の *P.aeruginosa* の増加を助長させる事態を避けるため、耐性 *P.aeruginosa* 感染に対する主な危険因子（高齢、長期入院、尿路カテーテル留置、長期抗菌薬投与（Antimicrobial Agents and Chemother 2007; 51: 417-22、J Antimicrobial Chemother 2006; 58: 882-5、Clinical Infectious Diseases 2003; 37: 26-32.）を有する患者に対し、リスクとベネフィットを考慮して、TBPM の使用について慎重な判断が必要であると考ええる。

機構は、提出された資料から、申請された適応菌種に対して、TBPM の抗菌活性は期待できると考える。しかしながら、上記の回答のように、TBPM は他のカルバペネム系薬と交叉耐性が認められることから、TBPM の使用に際しては、注意が必要であると考ええる。また、製造販売後には TBPM の感受性推移及び他のカルバペネム系薬との交叉耐性について引き続き調査する必要があると考える。なお、適応菌種の適切性については、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果についての項を参照。

## (2) 痙攣誘発作用について

機構は、TBPM の痙攣誘発作用により痙攣の副作用が生じる可能性について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

TBPM をラット及びマウスの脳室内に各々  $300$  及び  $100\mu\text{g/animal}$  で投与した場合に痙攣症状が認められた。脳室内投与による痙攣誘発作用は、他のカルバペネム系薬でも一般に知られている作用であり、今回提出した試験においても、その作用を IPM/CS 及び MEPM と比較した結果から TBPM の痙攣誘発作用は IPM/CS よりは弱く、MEPM より強いことが示唆された（3. (ii) (3) 安全性薬理試験の項、参照）。また、小児第 Ⅰ 及び第 Ⅱ 相臨床試験において  $4$  及び  $6\text{mg/kg}$  の経口投与時の  $C_{\text{max}}$  の平均値は、 $3.5$  及び  $5.2\mu\text{g/mL}$  であったが、TBPM の幼若ラットの静脈内投与試験では、 $200\text{mg/kg}$  まで痙攣誘発作用は認められておらず、その時の投与 5 分後の血中 TBPM 濃度は  $362\mu\text{g/mL}$  であったことから、ヒトとラットで同程度の脳内移行が認められた場合でも、血漿中濃度から推定して約 70 倍の曝露量の差があることから、TBPM の臨床使用において、痙攣誘発作用を生ずる可能性は低いものと考えられる。

なお、TBPM の臨床使用において、TBPM 投与に伴う痙攣誘発は認められていないが、他のカルバペネム系抗生物質で痙攣、意識障害等の中枢神経症状が報告されていることを考慮して、添付文書中には重大な副作用（類薬）として注意喚起する。

機構は、臨床試験において、TBPM 投与による痙攣誘発などの中枢神経症状は認められていないものの、安全性薬理試験において、高曝露時に痙攣誘発作用が認められていることから、TBPM の臨床使用に際しては、他のカルバペネム系薬と同様に、痙攣誘発などの中枢神経症状に注意する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概要 >

マウス、ラット、イヌ及びサルに対し、 $^{14}\text{C}$  標識又は非標識の TBPM-PI 及びその活性本体である TBPM を投与した際の薬物動態が検討された。TBPM-PI の  $^{14}\text{C}$  標識体又は TBPM の  $^{14}\text{C}$  標識体を投与した後の生体試料中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター（LSC）、血漿、尿及び胆汁中代謝物の代謝物分析には radio-HPLC 法、血漿、尿及び胆汁中の TBPM 濃度の測定には HPLC 法、血清限外ろ液中 TBPM 濃度の測定には液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS/MS）法が用いられた。

### (1) 吸収【添付資料 CTD4.2.2.2-01 ~ 4.2.2.2-07】

マウス、ラット、イヌ及びサルに対し、TBPM-PI 又は TBPM-PI の  $^{14}\text{C}$  標識体を 10mg/kg 単回経口投与した結果、血漿中 TBPM の  $T_{\max}$  は 0.25 ~ 0.67 時間、 $C_{\max}$  は 5.70 ~ 38.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$  は 0.28 ~ 2.40 時間、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は 5.86 ~ 87.80  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であり、生物学的利用率 (F) は 34.8 ~ 71.4% であった。マウスに対する TBPM-PI 1 ~ 10mg/kg の単回経口投与、及びラットに対する TBPM-PI 又は TBPM の  $^{14}\text{C}$  標識体 2 ~ 50mg/kg の単回経口投与又は単回静脈内投与の結果、いずれの動物種においても、TBPM の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) は、検討された用量範囲で線形性を示した。一方、マウスに TBPM 0.125 ~ 32.0mg/kg を単回皮下投与した際の TBPM の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、高用量 (16.0 及び 32.0mg/kg) で非線形性を示した。ラットに TBPM-PI 10mg/kg を非絶食下に単回経口投与した際の TBPM の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、絶食下に比べて低値を示し、 $T_{\max}$  の遅延及び  $t_{1/2}$  の延長も確認された。ラットに対する TBPM-PI 10mg/kg 1 日 1 回 (QD) 14 日間反復経口投与において、投与 14 日目の血漿中 TBPM 濃度は単回経口投与時とほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメータも単回投与時と大きく異なることはなかったとされている。なお、雌雄ラットに TBPM-PI の  $^{14}\text{C}$  標識体 10mg/kg を単回経口投与、又は TBPM の  $^{14}\text{C}$  標識体 10mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態に明らかな性差は認められていない。

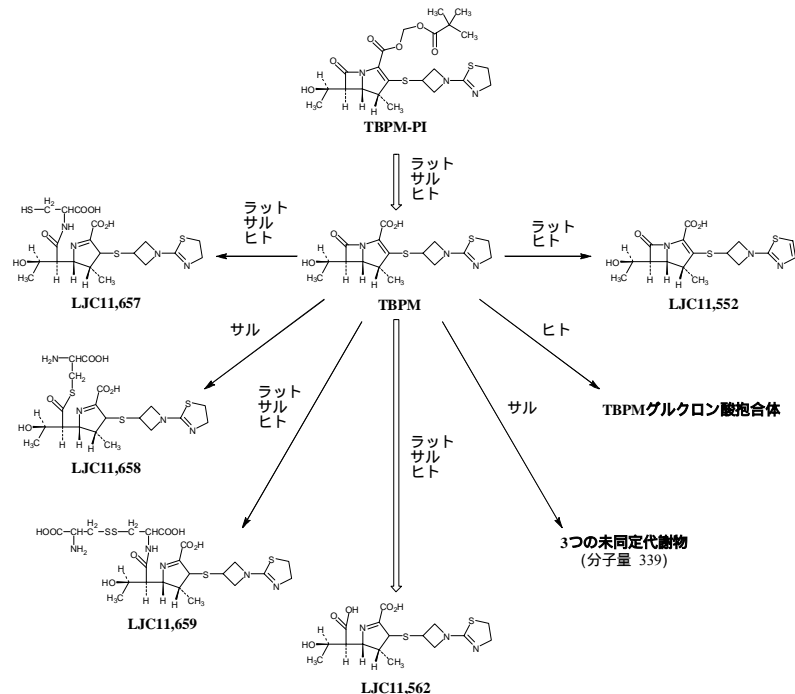
### (2) 分布【添付資料 CTD4.2.2.3-01 ~ 4.2.2.3-04】

雄性ラットに TBPM-PI の  $^{14}\text{C}$  標識体 10mg/kg を絶食下单回経口投与した結果、投与 30 分後に、腸内容物、胃内容物、膀胱内尿、膀胱、腎臓、胃及び小腸に血漿中よりも高濃度の放射能分布が認められたが、大脳、小脳及び脳脊髄液中の放射能濃度は低値であった。また、投与 96 時間後には、肝臓、腎臓及び骨において放射能が検出されたが、いずれも低値であった。雌性ラットにおいても放射能の組織内濃度は雄性ラットと近似した推移を示し、組織内分布に性差は認められなかったとされている。ラットに TBPM の  $^{14}\text{C}$  標識体 5mg/kg を単回静脈内投与した際の全身オートラジオグラフィーにおいて、各組織にお

ける放射能の消失は速やかであり、投与 24 時間後では腸内容物以外の組織で殆ど検出されることはなかったとされている。また、妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィにおいては、投与 30 分後に胎盤へ高濃度の放射能移行が認められたものの、羊水及び胎児への移行はほとんど認められなかったとされている。TBPM の *in vitro* 血清蛋白結合率は、0.1 ~ 100 $\mu$ g/mL の濃度範囲においてほぼ一定の結合率を示し、マウス(90.4 ~ 98.3%) > ラット(78.5 ~ 90.0%) > ヒト(59.7 ~ 73.9%) > サル(35.2 ~ 39.0%) > モルモット(19.0 ~ 21.0%) > イヌ(15.7 ~ 19.0%) の順であり種差が認められた。ラットに TBPM-PI の  $^{14}$ C 標識体 10mg/kg を単回経口投与時の放射能の血球分配率は 30%以下と低値であった。

### (3) 代謝【添付資料 CTD4.2.2.4-01 ~ 4.2.2.4-04、5.3.2.2-01、5.3.2.3-01】

ラット、サル及びヒトの小腸 S9 画分、肝 S9 画分及び血漿を用いた *in vitro* 薬物代謝試験の結果、インキュベーション 60 分後までに、小腸 S9 画分における TBPM-PI から TBPM への変換は、ラット及びヒトにおいて緩徐な傾向を示したものの、サルでは比較的速やかであった。肝 S9 画分においては、ラットで TBPM-PI から TBPM への変換が緩徐であったが、サル及びヒトでは比較的速やかであった。血漿においては、いずれの動物種とも TBPM-PI から TBPM へ速やかに変換されることが明らかとなった。また、ラット及びサルにおける *in vivo* 薬物代謝試験の結果、TBPM-PI は経口投与後、血漿中及び尿中に主として TBPM として検出され、その他の代謝物として TBPM 開環体 (LJC11,562) も比較的多く認められた。経口投与された TBPM-PI は、吸収後速やかに活性本体である TBPM に変換される考えられ、血漿及び尿中に TBPM-PI 及び TBPM-PI 開環体は認められなかった。ラット、サル及びヒトにおける TBPM-PI の推定代謝経路は下図の通りである。



ラットに対する TBPM-PI 1 ~ 100mg/kg の 7 日間反復経口投与試験の結果、ラット肝薬物代謝酵素系に対する TBPM-PI 投与の影響は軽微であった。ヒト肝ミクロソームを用いた、ヒト cytochrome P450 分子種に対する酵素阻害作用の検討の結果、TBPM-PI 及び TBPM

の IC<sub>50</sub> 値はいずれの分子種においても 100µg/mL 以上と推定された。

#### (4) 排泄【添付資料 CTD4.2.2.5-01 ~ 4.2.2.5-04】

雌雄ラットに対する TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg の単回経口投与において、投与後 120 時間までの累積尿糞中放射能排泄率は、雄性ラット及び雌性ラットで各々投与量の 101.1% (尿中 42.7%、糞中 58.3%) 及び 99.1% (尿中 36.9%、糞中 62.2%) であった。また、ラットに対する TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg の単回静脈内投与において、投与後 24 時間までの累積尿胆汁中放射能排泄率は、投与量の 98.8% (尿中 87.4%、胆汁中 11.4%) であった。ラットに対する TBPM 10mg/kg 単回静脈内投与において、投与後 8 時間までの TBPM の累積尿胆汁中排泄率は、投与量の 44.7% (尿中 43.7%、胆汁中 1.0%) であった。サルに対する TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg の単回経口投与において、投与後 120 時間までの累積尿糞中放射能排泄率は、投与量の 94.2% (尿中 41.6%、糞中 52.6%) であった。分娩後 10 日目の哺乳ラットに対する TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg の単回経口投与において、投与 4 時間以降の乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べて高く推移したものの、その C<sub>max</sub> (1.75µg eq/mL) は血漿中 C<sub>max</sub> (13.5µg eq/mL) の約 1/8 であり、投与 24 時間後には 0.10µg eq/mL に低下した。

#### (5) 幼若動物と成熟動物における薬物動態の比較【添付資料 CTD4.2.2.4-01、4.2.2.4-03 ~ 4.2.2.4-04、4.2.2.7-01、5.3.2.2-01】

幼若 (14 日齢) 及び成熟 (7 週齢) ラットに対し、TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体を 10mg/kg 及び 1000mg/kg 単回経口投与時の血漿中 TBPM の薬物動態パラメータは、下表の通りである。

幼若 (14 日齢) 及び成熟 (7 週齢) ラットにおける  
TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg 単回経口投与時の TBPM の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	対象	C <sub>max</sub> (µg eq/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (µg eq·hr/mL)	累積尿中放射能排泄率 (%)
10	幼若	1.29	0.5	1.4	3.62	21.5
	成熟	2.89	0.5	0.7	3.52	29.9
1000	幼若	24.73	0.5	2.2	92.12	3.8
	成熟	38.59	0.5	3.3	135.90	5.4

平均値 (ブール血漿、成熟 : n=3、幼若 n=4) 1 : 投与後 6 時間まで

幼若 (6 カ月齢) 及び成熟 (3 ~ 4 歳) サルに対する TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg の単回経口投与において、TBPM の C<sub>max</sub> は各々 4.75 ± 1.64µg/mL (平均値 ± 標準偏差、以下同様) 及び 4.06 ± 2.25µg/mL、t<sub>1/2</sub> は各々 0.73 ± 0.17 時間及び 1.34 ± 0.61 時間と、血漿中からの消失は幼若サルの方が成熟サルよりも早い傾向が認められた。また、AUC<sub>inf</sub> は各々 6.90 ± 3.89µg·hr/mL 及び 9.00 ± 0.50µg·hr/mL と、成熟サルに比べて幼若サルの方が低い傾向を示したものの、ばらつきの範囲内であり大きな差異は認められなかったとされている。放射能分布においては、幼若ラットと成熟ラットで大きく異なる傾向は見られなかったが、各臓器からの放射能の消失は幼若ラットの方が緩徐な傾向を示した。in vitro 代謝では、若干の種差が認められており、小腸 S9 画分では、ラット及びサルで TBPM-PI から TBPM への変換が成熟動物より幼若動物で緩徐な傾向を示したものの、ヒトでは小児に比べ成人において緩徐であった。肝 S9 画分では、サル及びヒトにおいて幼若動物 (小児) と成熟

動物（成人）で TBPM-PI から TBPM への変換に差異は認められなかったが、ラットは成熟動物に比べ幼若動物で緩徐な傾向を示した。血漿においては、いずれの動物種とも、幼若動物（小児）及び成熟動物（成人）に差は認められなかった。

#### （6）実験的腎障害ラットにおける薬物動態【添付資料 CTD 4.2.2.7-02】

正常ラット及び腎障害ラットに対し、絶食下、TBPM-PI 10mg/kg を単回経口投与又は TBPM 10mg/kg を単回静脈内投与した場合、腎障害ラットでは正常ラットに比べて、血漿中からの消失が 1.4～2.4 倍遅延し、 $AUC_{inf}$  は約 2 倍増大、尿中 TBPM 排泄率は約 1/3～1/6 に減少した。一方、腎障害の有無に関わらず、TBPM-PI の生物学的利用率（F）は約 30% と一定であった。

#### < 機構における審査の概略 >

##### （1）薬物動態学的相互作用について

機構は、TBPM の主代謝物とされる LJC11,562 への変換に係わる代謝酵素と薬物動態学的相互作用に関する検討が行われていれば結果を示すよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

TBPM から LJC11,562 への変換に係わる代謝酵素は、他のカルバペネム系薬と同様に、主にヒト腎由来のデヒドロペプチダーゼ<sup>-</sup>（DHP<sup>-</sup>）が関与していると考えているが、その他の酵素による代謝については詳細な検討を行っていない。ラット及びサルに TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体を経口投与した際の LJC11,562 の血漿中濃度又は尿中排泄率は TBPM に近似した値を示したものの、ヒト腎由来 DHP<sup>-</sup> に対して TBPM はメロペネム（MEPM）と同程度以上の安定性を有していること、ヒトへの TBPM-PI 経口投与後の TBPM の尿中排泄率は約 60～70% であるのに対し、LJC11,562 は約 10% 程度であることから、ヒトにおける TBPM から LJC11,562 への代謝の割合は低いものと考えた。よって、TBPM から LJC11,562 への代謝阻害に係わる薬物相互作用に関する検討は実施していない。

機構は、TBPM から LJC11,562 への代謝の程度には種差があると考えられ、またヒトにおける LJC11,562 への代謝の程度は大きくないと推測されることから、ヒト腎由来の DHP<sup>-</sup> を介して本剤と他剤が薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。

##### （2）幼若及び成熟ラットにおける薬物動態について

機構は、幼若及び成熟ラットへの TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体の高用量（1000mg/kg）単回経口投与において、幼若ラットの  $AUC_{inf}$  が成熟ラットに比べて低値を示した原因について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

幼若及び成熟ラットを対象にした TBPM-PI の <sup>14</sup>C 標識体 10 又は 1000mg/kg の単回経口投与試験では、いずれの測定時点も別個体の血漿をプールして TBPM 濃度を測定した。投与 6 時間後までの実測値から算出した  $AUC_{0-6h}$  は、幼若ラットで 71.23 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、成熟ラットで 87.50 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL とその差は小さいこと、各時点はプール血漿から測定した単一の値であるために薬物動態解析上、誤差が生じ易いこと等から、幼若ラットと成熟ラットで認められた  $AUC_{inf}$  値の差異については、投与 6 時間後から無限大までの  $AUC_{6h-\infty}$  ( $C_{6h}/kel$ ) の算出に用いた消失速度定数 ( $kel$ <sup>9</sup>) に影響を受けているものと考えられ、算出の際の外

<sup>9</sup> 幼若ラット及び成熟ラットともに 0.5～6 時間で計算された。



挿による誤差から生じたものであり、本質的な差ではないと考える。

機構は、本試験において、薬物動態解析上、誤差が生じ易いと申請者が述べているプール血漿を用いた理由について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本試験に用いた幼若ラットの体重は約 30～40g 程度であり、可能な限りの血液を採取した場合でも、一個体から得られる血漿は、0.5mL 程度が技術的に限界であった。当該試験では、TBPM-PI 及び TBPM を含む代謝物の放射能濃度を幼若ラットと成獣ラットで比較することを目的としたため、定量感度（約 0.01 $\mu$ g eq./mL）を考慮すると、1 時点当たり 0.8mL 以上の血漿が必要と考えられた。よって、個体別の定量は困難であると判断し、各採血時点で各個体の血漿をプールして濃縮操作を行うこととし、約 5 倍濃縮して測定を行った。成熟ラットにおいても、条件を幼若ラットと合わせるために、プール血漿で測定を実施した。

機構は、幼若ラットと成熟ラットにおける TBPM の薬物動態の比較において、プール血漿が用いられた経緯については理解した。また、幼若動物と成熟動物における TBPM の薬物動態においては、得られている試験成績（ラット、サル、ヒト）から若干の種差が認められているものの、両者に明らかな差異はないことを確認した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

TBPM-PI の毒性試験は経口投与により実施されているが、必要に応じ活性本体である TBPM の毒性試験が静脈内投与により実施されている。

#### (1) 単回投与毒性試験【評価資料：4.2.3.1-01、参考資料：4.2.3.1-03】

単回経口投与毒性はラット（TBPM-PI：0、1000、2000mg/kg、雌雄）及びサル（TBPM-PI：131、393、1310mg/kg、雄）を用いて検討されている。ラットにおいて、1000mg/kg 以上の投与群では、軟便、盲腸膨大、盲腸重量の増加が、2000mg/kg 群では流涎、粘液便が認められた。サルにおいて、全投与群で軟便、下痢、粘液便が、1310mg/kg 群で嘔吐が認められた。ラット及びサル共に死亡例は認められなかった。概略の致死量は、ラットで 2000mg/kg を超える量、サルで 1310mg/kg を超える量と判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験【評価資料：4.2.3.2-01～4.2.3.2-06】

反復投与毒性はラット及びサルを用いて経口投与で検討されている。ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（TBPM-PI：0、100、300、1000mg/kg/日）では、死亡例は認められず、300mg/kg/日群以上で腺胃及び前胃の粘膜下組織浮腫、腺胃部の黒色点及びびらんが認められ、1000mg/kg/日群で腺胃粘膜細胞の好塩基性変性が認められた。これらの変化は TBPM-PI の胃粘膜に対する刺激性に起因した変化であると考えられている。また、TBPM-PI の抗菌作用による腸内細菌叢の変動に起因したと考えられる二次的影響（軟便、盲腸膨大、盲腸重量増加、小腸拡張、大腸の粘膜固有層の炎症性細胞浸潤、結腸粘膜杯細胞の粘液減少及び血液生化学検査値の軽微な変化）が認められ、300mg/kg/日群以上でカーカス重量の低下、100mg/kg/日群以上で血清中カルニチン濃度低下及び尿中総カルニチン排泄量増加が認められた。その他、300mg/kg/日群以上で TBPM-PI の苦味による影響と考えられる流涎が認められた。これらの変化は、2 週間の休薬によりいずれも回復傾向を

示すか消失が認められている。血清カルニチン濃度の低下は、関連する毒性学的変化が見られなかったことから、無毒性量は 100mg/kg と判断されている。

サル 28 日間反復経口投与毒性試験 (TBPM-PI : 0、30、100、300mg/kg/日) では、死亡例は認められなかった。全投与群で腸内細菌叢の変動に起因した影響として軟便及び下痢が投与期間終了まで認められ、300mg/kg/日群で嘔吐と摂餌量の減少が認められた。嘔吐は TBPM-PI の刺激性に起因した影響であると考えられている。これらの変化は 2 週間の休薬により消失が認められた。無毒性量は 100mg/kg と判断されている。

ラット 3 カ月反復経口投与毒性試験 (TBPM-PI : 0、30、100、300mg/kg/日) では、死亡例は認められなかった。全投与群で血清中遊離カルニチン濃度の低下が、100mg/kg/日群以上の雌でカーカスの重量低下が認められた。また、100mg/kg/日群以上で TBPM-PI の胃粘膜に対する刺激性に起因した所見 (前胃及び腺胃粘膜下組織の浮腫、赤色斑、炎症性細胞浸潤、腺胃粘膜のびらん、出血) が認められ、一般状態、血液及び尿検査、剖検及び病理学的検査において腸内細菌叢の変動に起因した変化がラット 4 週間反復経口投与毒性試験と同様に認められた。これらの変化は 4 週間の休薬により消失が認められている。無毒性量は 30mg/kg と判断されている。

サル 13 週間反復経口投与毒性試験 (TBPM-PI : 0、30、100、300mg/kg/日) では、死亡例は認められなかった。300mg/kg/日群で TBPM-PI の刺激性によると思われる変化 (胃粘膜の赤色化、胃粘膜固有層の出血、盲腸のびらん、結腸粘膜固有層の出血) が認められ、全投与群で、一般状態、血液及び尿検査において腸内細菌叢の変動に起因した軟便等の所見が認められた。また、投与 4 週及び 13 週の検査において血清中遊離カルニチン濃度の低下が認められた。これらの変化は 4 週間の休薬により回復傾向を示すかあるいは消失した。無毒性量は 100mg/kg と判断されている。

### (3) 遺伝毒性試験【評価資料 : 4.2.3.3.1-01 ~ 4.2.3.3.1-06、4.2.3.3.2-01 ~ 4.2.3.3.2-04】

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験 (TBPM-PI、TBPM)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (TBPM-PI、TBPM)、マウスリンフォーマ TK 試験 (TBPM-PI、TBPM)、マウス骨髄細胞を用いる小核試験 (TBPM-PI)、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (TBPM-PI) 及びラットを用いた消化管単一細胞 DNA 鎖切断試験 (TBPM-PI) が実施されている。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、TBPM-PI は 24 時間連続処理の 69µg/ml (S9mix 非存在下)、6 時間連続処理の 100µg/ml 以上 (S9mix 非存在下) 及び 250µg/ml 以上 (S9mix 存在下) の用量で構造異常細胞の出現頻度が 10% 以上となり、陽性と判定されている。また、倍数性細胞の出現頻度は、24 時間連続処理の 58µg/ml 以上 (S9mix 非存在下)、6 時間連続処理の 77 及び 93µg/ml (S9mix 非存在下)、231µg/ml 以上 (S9mix 存在下) の用量で 10% 以上となり、陽性と判断されている。マウスリンフォーマ TK 試験において、TBPM-PI は S9mix 存在下及び非存在下の両条件で、突然変異率の有意な増加が認められ、陽性と判断されている。一方、TBPM-PI を用いたその他の試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験及び全ての *in vivo* 試験) 並びに TBPM を用いた全ての試験においては陰性の結果が得られた。

TBPM-PI が *in vitro* で遺伝毒性を示すことは、TBPM-PI が構造中にピボキシル基を有し、TBPM に変換される際に生成されるホルムアルデヒドに起因するためと考えられている。

#### (4) がん原性試験

TBPM-PI は抗菌薬であることから、臨床での投与期間は比較的短期間と考えられ、薬物動態試験において特定臓器への蓄積及び残留は認められず、反復投与毒性試験においても TBPM-PI の投与に起因した増殖性病変も認められていない。また、遺伝毒性試験の結果から *in vivo* において遺伝毒性は認められなかったことから、TBPM-PI ががん原性を有する可能性は低いものと判断された。以上より、がん原性試験は実施されていない。

#### (5) 生殖発生毒性試験【評価資料：4.2.3.5.1-01、4.2.3.5.2-01、4.2.3.5.2-03～4.2.3.5.2-05、4.2.3.5.3-01】

生殖発生毒性試験は、予備試験の結果からウサギが TBPM-PI の毒性試験に適さない動物種であると判断し、ラット、マウス及びサルを用いて検討されている。ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（TBPM-PI、経口投与：0、100、300、1000mg/kg/日）では、1000mg/kg/日群の雌 1 例で死亡が認められ、死亡前日より円背位、低体温を示し、剖検で盲腸及び副腎の肥大が見られた。生存例において、全投与群で軟便及び盲腸膨大、1000mg/kg/日群で体重減少及び体重増加抑制が認められたが、受胎能及び初期胚発生に TBPM-PI 投与による影響は認められなかった。本試験における親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 300mg/kg、生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は 1000mg/kg と判断されている。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（TBPM-PI、経口投与：0、100、300、1000mg/kg/日）では、1000mg/kg 群の 1 例で死亡が認められ、死亡 3 日前より顔面・鼻周囲の汚れ、不活発及び低体温を示し、剖検で胃・小腸の拡張などがみられた。全投与群で摂餌量減少又は減少傾向が、1000mg/kg/日投与群において、軟便及び流涎、体重減少が観察された。また、300mg/kg/日群以上で盲腸膨大、盲腸の重量増加が観察された。本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 300mg/kg、生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000mg/kg と判断されている。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（TBPM-PI、経口投与：0、100、300、1000mg/kg/日）では、母動物に対して TBPM-PI 投与に起因する影響は観察されなかった。胚・胎児に関しては、300mg/kg/日群以上で仙尾椎数減少、1000mg/kg/日群で胸骨骨核数減少が観察された。本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 1000mg/kg、胚・胎児発生に関する無毒性量は 100mg/kg と判断されている。

サルを用いた胚・胎児発生に関する試験（TBPM-PI、経口投与：0、30、100、300mg/kg/日）では、流産あるいは胚死亡が対照群及び 300mg/kg/日群で認められた。また、全投与群で軟便、300mg/kg/日群以上で下痢が高頻度に認められた。母動物の 300mg/kg/日群でみられた流産あるいは胚死亡は、下痢が高頻度で発現したことにより妊娠維持にも何らかの影響があったものと判断されており、本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 100mg/kg、胚・胎児発生に関する無毒性量は 300mg/kg と判断されている。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（TBPM-PI、経口投与：0、100、300、1000mg/kg/日）では、1000mg/kg/日群の母動物で妊娠 22 日目に 1 例、妊娠 23 日目に 3 例が死亡した。死亡例では死亡前日から呼吸緩徐、皮膚蒼白、鼻周囲汚染、自発運動低下あるいは軟便がみられ、分娩途中の死亡もみられた。剖検では胸腺の小型化、副腎肥大、腺胃粘膜暗赤色点などのストレス性変化に加え、子宮内に血様物貯留がみられた。生存例において、300mg/kg/日群以上では周産期に体重増加抑制、妊娠期間中

の摂餌量減少、全投与群で盲腸肥大及び盲腸重量増加が認められた。分娩及び哺育状態の観察では、1000mg/kg/日群で全児死産又は全児死亡となる母動物が各1例、出産後の哺育不良による全児死亡が1例で認められた。このような母動物への抗菌薬投与に伴う周産期の全児死産、全児死亡及び哺育不良は他の抗菌薬でも認められており（*CHEMOTHERAPY*, 34 (S-2): 250-264, 1986）TBPM-PI に特異的な変化ではない。これらは生理的負荷の大きい周産期に高用量の TBPM-PI を投与したことによる影響と考えられている。また、このように一部の動物で全児死産あるいは全児死亡が生じた結果、死産率が増加傾向となり4日生存率の低下が認められている。出生児では1000mg/kg/日群で出生時体重の低値、離乳時に肺及び副腎重量の減少が認められた。本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は100mg/kg、生殖能及び出生児に関する無毒性量は300mg/kgと判断されている。

**(6) その他の毒性試験【評価資料：4.2.3.7.1-01～4.2.3.7.1-05、4.2.3.7.6-01～4.2.3.7.6-03、4.2.3.7.7-01、4.2.3.7.7-02、4.2.3.7.7-04、4.2.3.7.7-09、4.2.3.7.7-10、4.2.3.7.7-12、4.2.3.7.7-13、参考資料：4.2.3.7.7-05、4.2.3.7.7-06、4.2.3.7.7-11】**

TBPM-PI 及び活性本体である TBPM の抗原性試験としてマウス抗血清を用いたラット受身皮膚感作性試験（PCA 試験）及び ELISA 法による抗体価測定（IgE 及び IgG）を行い、さらにモルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験（ASA 試験）及び PCA 試験を実施している。その結果、ラット、モルモットともに、TBPM-PI 及び TBPM のアジュバント併用による皮下投与で感作原性がみられたが、TBPM-PI 経口投与では陰性の結果が得られている。また、TBPM についてマウス血清を用いた PCA 試験及び ELISA 法による抗体価測定を行い、他の抗菌薬（IPM、PAPM、MEPM、BIPM：ピアペナム、CAZ：セフトジジム、ABPC、CET：セファロチン、CEZ：セファゾリン、CMD：セファマンドール、及びCTM：セフォチアム）との交差反応性について検討したところ、PAPM 及び BIPM との間に弱い交差反応性を示したが、その他の抗菌薬との間に交差反応性はみられなかった。モルモットを用いた遅延型過敏反応試験を実施した結果、TBPM-PI 及び TBPM は既存薬である CET と同様に陽性の結果が得られている。【評価資料：4.2.3.7.1-06】。以上より TBPM-PI は単独で抗原性を示さなかったが、TBPM は他剤との弱い交差反応性を認めたことから、カルバペナム系、ペニシリン系及びセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は、慎重に実施すべきと考える。

TBPM-PI の不純物で安全性の確認が必要な閾値を超えるものは無いが、TBPM-PI 劣化原薬を用いて不純物の安全性を評価している。ラットを用いた2週間反復投与毒性試験において、TBPM-PI 及び TBPM-PI 劣化原薬を経口投与し（0、100、300 及び 1000mg/kg）両原薬の毒性を比較検討した結果、TBPM-PI 及び TBPM-PI 劣化原薬は1000mg/kg/日群でカーカス重量低下、胃粘膜固有層の限局性出血または被覆上皮の限局性再生像がみられたことから、両薬で無毒性量は300mg/kgであり、毒性に差はないものと判断されている。細菌を用いる復帰突然変異試験において TBPM-PI 劣化品は遺伝子突然変異誘発性を持たず陰性であった。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では構造異常細胞及び倍数性細胞が認められたが、その用量は TBPM-PI と同程度であり、染色体に及ぼす作用において TBPM-PI と差はないと判断されている。

幼若ラット（7日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（TBPM-PI：0、62.5、125、250、500mg/kg）において、250mg/kg 以上の投与群では、活動性低下、呼吸緩徐、体温低下、体重減少が認められ、これらの症状を示した250mg/kg 群の雄2例、500mg/kg 群の雄4例

及び雌 1 例が投与後 5 日以内に死亡した。生存例において上記所見は投与後 2 日までに回復したが、250mg/kg 群以上で投与後に体重の減少傾向が認められた。概略の致死量は 250mg/kg と判断されている。

幼若ラット(14 日齢)を用いた単回経口投与毒性試験(TBPM-PI:0、62.5、125、250、500、1000mg/kg)において、125mg/kg 以上の投与群では、活動性低下、呼吸緩徐が、250 及び 1000mg/kg 群で体温低下が認められた。250mg/kg 群の雄 2 例、500mg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例、1000mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例が投与後 1 日以内に死亡した。生存例において上記所見は投与後 2 日までに回復した。概略の致死量は 250mg/kg と判断されている。

幼若ラット(21 日齢)を用いた単回経口投与毒性試験(TBPM-PI:0、500、1000、2000mg/kg)において、2000mg/kg 群で活動性低下、呼吸緩徐が認められ、これらの症状を示した雄 2 例及び雌 1 例が投与後 1 日に死亡した。生存例において上記所見は投与後 5 日までに回復したが、2000mg/kg 群で体重増加の抑制傾向が認められた。概略の致死量は 2000mg/kg と判断されている。

幼若ラット(14 日齢)を用いた単回静脈内投与毒性試験(TBPM:0、100、200mg/kg)において、TBPM 投与に起因した変化は認められなかった。概略の致死量は 200mg/kg を超える量と判断されている。

幼若サル(1 カ月齢)を用いた単回経口投与毒性試験(TBPM-PI:250、500、1000mg/kg)において、死亡例は認められなかった。500mg/kg 群以上で TBPM-PI の刺激性による嘔吐が、投与 1 日目に体重減少が認められた。概略の致死量は 1000mg/kg を超える量と判断されている。

幼若サル(4 カ月齢)を用いた単回静脈内投与毒性試験(TBPM:20mg/kg)において、死亡例は認められなかった。雄の 1 例で投与後 6 時間から翌日の朝までに嘔吐が認められた。概略の致死量は 20mg/kg を超える量と判断されている。

幼若ラット(14 日齢)2 週間反復経口投与毒性試験(TBPM-PI:0、20、50、125mg/kg/日)において、死亡例は認められなかった。全投与群で盲腸重量の増加、50mg/kg/日群以上で尿中総カルニチン排泄量の増加及び血清中カルニチン濃度の低下が認められたが、病理組織学的検査において、カルニチン減少に関連する毒性変化は認められず、2 週間の休薬により全ての所見は回復傾向を示した。これらの所見は成熟ラットと同様な変化であり、幼若ラットで特に強く発現することはないと考えられている。無毒性量は 125mg/kg と判断されている。

幼若サル(6 カ月齢)4 週間反復経口投与毒性試験(TBPM-PI:0、30、100、300mg/kg/日)において、全投与群で軟便、下痢及び盲腸重量の増加傾向が認められた。また、100mg/kg/日群以上で尿中総カルニチン排泄量増加、300mg/kg/日群で血清中遊離カルニチン濃度の低下が認められたが、病理組織学的検査や心臓の電子顕微鏡学的検査において毒性学的変化は認められず、4 週間の休薬により全ての所見は消失または回復傾向を示した。無毒性量は 300mg/kg と判断されている。

ラットにおける血清中カルニチン低下作用の回復性について明らかにするために、ラットに TBPM-PI を 20 及び 100mg/kg/日の用量で 7 日間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間を設け、カルニチン低下作用とその回復性を経時的に検討する試験が実施されている。また、対照薬として CDTR-PI 及びセフテラム ピボキシル(CFTM-PI)を用いている。この結果、反復投与における血清中カルニチン低下作用は、既存の抗菌薬である CDTR-PI 及び CFTM-PI と同程度であり、休薬により回復することが示唆されている。

腎毒性について検討するために、雌性ウサギに TBPM-PI を 500 及び 1000mg/kg の用量で単回経口投与、並びに TBPM を 250mg/kg の用量で単回静脈内投与を行った試験が実施されている。比較対照薬にはセファロリジン (CER、250mg/kg) 及びセファゾリンナトリウム (CEZ、1000mg/kg) の静脈内投与を用いている。その結果、TBPM-PI は経口投与で腎毒性を示さず、TBPM の静脈内投与で 3 例中 1 例に腎毒性を示唆する変化がみられた。また、比較対照薬に用いた CER は 3 例中 3 例で腎毒性を示し、CEZ は 3 例中 2 例で腎毒性を示した。以上より、TBPM 静脈内投与による腎毒性は、CER より弱く、CEZ よりも若干強いものと判断されている。

TBPM-PI とフロセミドを併用したときの腎毒性を評価するために、ラットにフロセミド (50mg/kg) を皮下投与し、TBPM-PI を 2000mg/kg の用量で単回経口投与ならびに TBPM を 1000mg/kg の用量で単回静脈内投与し、腎毒性を検討した試験が実施されている。この結果、TBPM-PI 投与群では併用下でも腎臓に変化はみられなかったが、TBPM 投与群では併用の有無にかかわらず各 5 例中 1 例に腎毒性の変化を示唆する変化が認められた。TBPM-PI 及び TBPM はフロセミド併用の有無に関わらず腎臓への影響は増悪しなかったことから、TBPM-PI 及び TBPM はフロセミドと毒性学的相互作用を有しないと判断されている。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、毒性に関する申請者の考察は妥当なものであると判断した。なお、機構は非臨床毒性試験の結果より TBPM-PI の臨床適用は差し支えないものと判断したが、臨床適用においては消化管及び腎臓への影響、並びにカルバペネム系、ペニシリン系及びセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者への投与については十分な注意を払う必要があると考える。

#### (1) 幼若動物の毒性試験でみられた所見について

機構は、ラット単回投与毒性試験における所見及び概略の致死量が、成獣と幼若動物とで大きく異なる点について、成獣及び幼若動物の安全性プロファイルを比較し、考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ラットの概略の致死量については成獣 (>2000mg/kg) と幼若動物 (250mg/kg) で差がみられた。幼若動物での死亡の経過を成獣と比較し検討したところ、初期には共に胃粘膜障害及び消化管への水分漏出が観察されたが、幼若動物ではさらに血液濃縮に伴う諸変化と体温低下が観察され、死亡する動物も認められた。幼若ラットでは恒常性を維持する能力が成獣と比較して低いため、低い用量で全身状態の悪化から死亡にいたるものと考えられる。一方、サルでは成獣及び幼若動物の概略の致死量に差は認められず、毒性所見も TBPM-PI の刺激性による嘔吐、軽度な摂餌量及び体重の減少であり、成獣と幼若動物では差は認められなかった。以上より、成獣及び幼若動物における TBPM-PI の毒性プロファイルを検討した結果、恒常性を維持する能力が低い幼若ラットで特異的に概略の致死量が低くなる特徴がみられたが、TBPM-PI の主たる毒性としては胃の刺激に起因する変化がラット及びサルの幼若動物及び成獣に共通して認められており、両者に本質的な差はないと考えられた。

機構は、申請者の回答を了承した。

## (2) 遺伝毒性試験の結果に対する解釈について

機構は、TBPM-PI が染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験において陽性反応を示したことについて、原因をホルムアルデヒドとするのであれば、S9 非存在下で陽性反応を示し、かつ S9 存在下と比較してより低濃度で陽性反応を示していること、また、ホルムアルデヒドはエームス試験陽性であることが知られているが、本試験結果は陰性であることについて、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

マウスリンフォーマ試験では、その培養液中に 5%の血清が含まれていることから、S9 非存在下でもこの血清中に存在するエステラーゼの作用により、TBPM-PI は TBPM に変換され、その際に産生されるホルムアルデヒドによって陽性反応を示すと考えられる。また、S9 存在下では、産生されたホルムアルデヒドが S9 成分により代謝されるため作用が減弱すると考えられる (A. Basler *et al*, *Arch Toxicol*, 58: 10-13, 1985)。また、マウスリンフォーマ試験で S9 非存在群が陽性反応を示した濃度 (35µg/ml) において産生されるホルムアルデヒドの濃度は理論的には 2.1µg/ml となるが、この濃度はホルムアルデヒドがマウスリンフォーマ試験で陽性を示す濃度と同等であった( [redacted] 明治製菓株式会社 社内資料, [redacted] )。ホルムアルデヒドがエームス試験で陽性を示す濃度は 0.4~1.5µmol/plate と報告されているが (Lawrence J Marnett *et al*, *Mut Res*, 148: 25-34, 1985) 今回の試験系において、TBPM-PI は TBPM の抗菌作用の影響が現れない低濃度領域で評価を行っており、この時産生されるホルムアルデヒドの濃度は 0.005~0.04µmol/plate と計算されるが、この濃度はホルムアルデヒドが陽性を示す濃度の約 1/100~1/10 に相当する。このため TBPM-PI はエームス試験陰性であったと考えられた。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学的試験成績の概略

#### < 提出された試験成績の概要 >

今回の申請に際し、健康成人男性を対象に、TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠の薬物動態の比較検討、及び TBPM-PI 細粒 (最終製剤) 投与時の TBPM の薬物動態に対する食事の影響に関する検討が行われた。

なお、申請製剤と TBPM-PI 細粒 (最終製剤) は [redacted] (申請製剤: [redacted] [redacted] TBPM-PI 細粒 (最終製剤) [redacted] [redacted] を除き処方は同一である。

### (1) TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠の溶出挙動の比較

日本人健康成人男性を対象とした ME1211-6 試験で使用された TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠 (100mg 錠) について、日局 崩壊試験 第 1 液、[redacted]、崩壊試験 第 2 液及び水での溶出挙動が比較検討されている。TBPM-PI 錠は、[redacted] を除く試験液において [redacted] 分以内に全量溶出し、試験液の pH に依存しない溶出性を示した。TBPM-PI 細粒は、[redacted] の試験液 ([redacted]) では溶出が抑制されたが、[redacted] では TBPM-PI 錠と同様に速やかな溶出が確認された。[redacted] を用いた試験では TBPM-PI 錠及び TBPM-PI 細粒のいずれも原薬が全量溶出した後、[redacted] が認められた。

**(2) TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠の薬物動態の比較【試験番号：ME1211-6、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】**

日本人健康成人男性 8 例を対象に、クロスオーバー法により各被験者に TBPM-PI 細粒 200mg 又は TBPM-PI 錠 200mg を絶食下单回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。TBPM-PI 細粒 200mg 又は TBPM-PI 錠 200mg 単回経口投与における TBPM の薬物動態パラメータの平均値はほぼ同様の値を示すものと考察されている。

**TBPM-PI 細粒 200mg と TBPM-PI 錠 200mg 単回経口投与時の TBPM の薬物動態パラメータ**

薬剤	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_0$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (0-24h) (%)
TBPM-PI 細粒	9.36 ± 1.56	9.42 ± 1.43	0.49 ± 0.13	0.79 ± 0.11	70.2 ± 12.6
TBPM-PI 錠	9.12 ± 3.05	9.36 ± 1.46	0.66 ± 0.23	0.71 ± 0.06	70.5 ± 5.7

平均値 ± 標準偏差

**TBPM-PI 細粒 200mg と TBPM-PI 錠 200mg 単回経口投与時の累積尿糞中排泄率**

薬剤	薬剤	TBPM	LJC11,562	TBPM-PI	TBPM-PI 開環体	合計*
尿中排泄率 (0-24h) (%)	TBPM-PI 細粒	70.2 ± 12.6	12.2 ± 2.2	N.D.	N.D.	82.4 ± 13.1
	TBPM-PI 錠	70.5 ± 5.7	12.9 ± 2.9	N.D.	N.D.	83.3 ± 5.7
糞中排泄率 (0-48h) (%)	TBPM-PI 細粒	N.D.	2.3 ± 3.2	N.D.	N.D.	2.3 ± 3.2
	TBPM-PI 錠	N.D.	1.5 ± 1.9	N.D.	N.D.	1.5 ± 1.9

平均値 ± 標準偏差 N.D.：定量限界以下 \*：TBPM、LJC11,562、TBPM-PI 及び TBPM-PI 開環体の排泄率の総和

**(3) TBPM-PI 細粒 (最終製剤) の薬物動態に対する食事の影響【試験番号：ME1211-18、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】**

日本人健康成人男性 12 例を対象に、TBPM-PI 細粒 (最終製剤) 250mg 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響について検討がなされた。絶食投与時と比較し、普通食 (約 600kcal) 摂取後投与では、血漿中の TBPM の吸収遅延 ( $T_{max}$  の延長) や  $C_{max}$  の低下 (60% に低下) が認められたが、 $AUC_0$  や尿中排泄率はほぼ同様であったとされている。

**(4) TBPM-PI 細粒の薬物動態に対する乳製品を含めた食事の影響【試験番号：ME1211-9、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】**

日本人健康成人男性 12 例 [絶食：11 例、食後 (乳製品を含む)：12 例] を対象に、クロスオーバー法により各被験者に TBPM-PI 細粒 200mg 単回経口投与した際の薬物動態に対する食事 [乳製品 (アイスクリーム、プリン) を含む] の影響に関する検討が行われた。絶食投与時と比較して、食事 (乳製品を含む) の摂取により、血漿中の TBPM の  $T_{max}$  は延長し、 $C_{max}$  は 50～60% に低下したものの、 $AUC_0$  や尿中排泄率はほぼ同様であったとされている。

**< 機構における審査の概略 >**

**(1) 生物学的同等性について**

機構は、TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠の生物学的同等性について、現行のガイドライン (平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124006 号審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」) に基づき考察するよう申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。



健康成人男性 8 例を対象に、TBPM-PI 細粒 200mg 又は TBPM-PI 錠 200mg を単回経口投与後の TBPM の薬物動態について、絶食下、クロスオーバー法により比較検討した。その結果、下表のとおり、両製剤の対数変換データにおける TBPM の AUC<sub>0-t</sub> の平均値の比の 90%信頼区間は、80～125%の範囲内であった。

TBPM-PI 細粒 200mg と TBPM-PI 錠 200mg 単回経口投与後の  
C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の 90%信頼区間と推定値

平均値の比	90%信頼区間 (下限値)	90%信頼区間 (上限値)	推定値
C <sub>max</sub> (TBPM-PI 細粒/TBPM-PI 錠) 比 (%)	82.23	136.46	105.93
AUC <sub>0-t</sub> (TBPM-PI 細粒/TBPM-PI 錠) 比 (%)	91.41	110.57	100.53

機構は、以下のように考える。TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠における TBPM の C<sub>max</sub> の平均値の比の 90%信頼区間は 80～125%の上限を超えるものの、TBPM-PI 細粒と TBPM-PI 錠の溶出性は類似しており、経口投与後の TBPM の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータの平均値は両製剤で大きく異なる傾向が示されていることから、申請に際して TBPM-PI 錠を用いた薬物動態試験の成績を利用することは可能と考える。なお、小児感染症患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験における使用製剤 [TBPM-PI 細粒 (最終製剤)] と市販予定製剤 (申請製剤) の違いは [ ] のみであり、製剤処方の違いが薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられることから、申請製剤における有効性及び安全性を、TBPM-PI 細粒 (最終製剤) を用いた試験成績から説明することは可能であるとする。

## (2) 食事の影響について

機構は、マウス大腿感染モデルにおける PK/PD 解析の結果、TBPM の薬効と相関する薬物動態パラメータとして AUC<sub>f</sub>/MIC ( $r^2=0.78$ ) に加えて、C<sub>max</sub><sub>f</sub>/MIC ( $r^2=0.77$ ) が挙げられていることから、ヒトにおける TBPM-PI 細粒の食後投与時の血漿中 TBPM の C<sub>max</sub> が絶食投与時と比較して約 60%に低下 (ME1211-18 試験) したことの有効性への影響について、申請者の見解を示すよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

TBPM-PI 細粒の食後投与において絶食投与時と比較して、AUC<sub>0</sub> は大きく変化しないものの、C<sub>max</sub> は約 60%に低下し、食事の影響が認められた。しかし、小児感染症患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験 (ME1211-7、ME1211-8、ME1211-11) 及び第 Ⅳ 相試験 (ME1211-14、ME1211-15、ME1211-16) では、TBPM-PI 細粒を朝夕食後に経口投与しているが、これらの試験では十分な有効性が認められていることから (詳細は、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、(1) 有効性についての項を参照) 十分な AUC 及び C<sub>max</sub> が得られていると考えられ、食事が有効性に及ぼす影響は問題とならないと考えている。

機構は、TBPM の薬物動態及び有効性への食事の影響に関する上記の申請者の回答を了承した。

## (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

### < 提出された試験成績の概要 >

今回の申請に際し、TBPM の薬物動態を評価した試験として、健康成人男性を対象とした第 Ⅲ 相試験が 9 試験、成人感染症患者を対象とした前期第 Ⅲ 相試験が 1 試験、後期第

相試験が2試験、及び臨床薬理試験が1試験実施されている。また、小児感染症患者を対象とした第 相試験が3試験及び第 相試験が3試験実施されている。さらに、TBPMの薬物動態に影響を及ぼす因子等を検討した試験として、臨床薬理試験が7試験実施されている。

## (1) 国内臨床試験

1)健康成人男性における TBPM-PI 錠の単回投与試験【試験番号：L-084 01、実施期間：19 年 月～19 年 月 試験番号：L-084 05、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-5、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

健康成人男性 67 例を対象に、TBPM-PI 錠 25、50、100、150、200、300、400、500 又は 600mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。TBPM の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-}$ ) は、25～500mg の範囲で用量依存的に増加し、 $C_{max}$  は 25～150mg の範囲で、 $AUC_{0-}$  は 25～500mg の範囲で線形性を示すことが確認された。また、健康成人男性 8 例を対象にした、クロスオーバー法による TBPM-PI 錠 75mg 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響の検討結果から、TBPM-PI 錠における食事の影響は小さいと判断されている。

空腹時単回投与時の TBPM の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	症例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (0-24h) (%)
25	4	1.18 ± 0.46	0.96 ± 0.14	0.63 ± 0.32	0.40 ± 0.07	68.4 ± 6.2
50	8	2.28 ± 0.42	1.97 ± 0.22	0.69 ± 0.40	0.40 ± 0.07	67.6 ± 9.4
100	8	4.08 ± 1.09	3.62 ± 0.19	0.55 ± 0.18	0.49 ± 0.06	73.4 ± 5.1
150	8	6.56 ± 2.49	5.97 ± 1.10	0.60 ± 0.30	0.65 ± 0.11	72.6 ± 6.9
200	8	6.56 ± 1.70	7.44 ± 1.20	0.84 ± 0.43	0.55 ± 0.12	62.9 ± 5.1
300	8	8.16 ± 1.73	11.71 ± 1.57	0.94 ± 0.41	0.60 ± 0.06	50.9 ± 5.9
400	7	12.53 ± 2.62	16.56 ± 2.90	0.71 ± 0.17	0.91 ± 0.37	56.7 ± 5.4
500	8	15.20 ± 2.62	22.01 ± 4.12	0.90 ± 0.30	0.60 ± 0.11	45.3 ± 7.6
600	8	12.42 ± 2.68	21.36 ± 3.75	1.08 ± 0.40	0.66 ± 0.12	50.5 ± 8.5

平均値 ± 標準偏差

2)健康成人男性における TBPM-PI 錠の反復投与試験【試験番号：L-084 02、実施期間：19 年 月～19 年 月 試験番号：L-084 05、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-5、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

健康成人男性 32 例を対象に、TBPM-PI 錠 100～300mg を 1 日 3 回 (TID) 7 日間又は 500mg を 1 日 2 回 (BID) 7 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。TBPM の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-}$ ) は、100～500mg の範囲で用量依存的に増加し、 $C_{max}$  は 100～200mg の範囲で、 $AUC_{0-}$  は 100～500mg の範囲で線形性を示すことが確認された。反復投与による TBPM の蓄積性及び排泄遅延は認められなかったとされている。

### 反復投与時の TBPM の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	測定日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率 (0-24h) (%)
100	第1日	2.81 ± 1.63	3.44 ± 0.99	1.10 ± 0.26	0.61 ± 0.16	58.8 ± 11.3
	第4日	3.07 ± 1.11	3.70 ± 0.69*	1.01 ± 0.41	0.47 ± 0.15*	60.3 ± 7.3
	第7日	2.65 ± 1.00	3.59 ± 0.62*	0.95 ± 0.46	0.65 ± 0.21*	60.1 ± 7.9
200	第1日	6.43 ± 2.40	7.07 ± 1.36	0.90 ± 0.33	0.55 ± 0.13	58.9 ± 5.7
	第4日	5.63 ± 2.03	7.21 ± 2.38	0.92 ± 0.21	0.54 ± 0.12	60.7 ± 7.5
	第7日	5.84 ± 3.15	7.42 ± 2.34*	0.97 ± 0.35	0.56 ± 0.07*	56.1 ± 9.2
300	第1日	7.23 ± 2.25	11.96 ± 2.39	1.13 ± 0.42	0.60 ± 0.11	58.1 ± 10.0
	第4日	5.89 ± 2.36	12.20 ± 2.74**	1.43 ± 0.44	0.72 ± 0.31**	51.7 ± 9.5
	第7日	5.58 ± 0.91	10.21 ± 1.68 <sup>#</sup>	1.92 ± 0.92	0.60 ± 0.14 <sup>#</sup>	50.5 ± 20.5
500	第1日	12.37 ± 3.71	18.83 ± 3.12	0.85 ± 0.21	0.62 ± 0.09	50.0 ± 5.7
	第4日	11.71 ± 2.07	18.96 ± 1.89	1.12 ± 0.38	0.54 ± 0.06	51.9 ± 9.2*
	第7日	9.50 ± 2.02	15.86 ± 2.46*	1.26 ± 0.45	0.52 ± 0.04*	55.1 ± 5.7

平均値 ± 標準偏差 症例数 8 (\* : 7, \*\* : 6, # : 5)

### 3) 健康成人男性における TBPM-PI 細粒の単回投与試験【試験番号 : ME1211-6、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

健康成人男性 24 例を対象に、TBPM-PI 細粒 100、200 及び 400mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。TBPM の薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-</sub>) は、100 ~ 400mg の範囲で用量依存的な増加傾向を示し、AUC<sub>0-</sub> は 100 ~ 400mg の範囲で線形性を示すことが確認された。

### 空腹時単回投与時の TBPM の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	症例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率 (0-24h) (%)
100	8	3.90 ± 0.59	4.00 ± 0.50	0.53 ± 0.09	0.69 ± 0.09	60.7 ± 7.3
200	8	9.36 ± 1.56	9.42 ± 1.43	0.49 ± 0.13	0.79 ± 0.11	70.2 ± 12.6
400	8	13.22 ± 4.67	19.03 ± 4.77	0.73 ± 0.31	0.68 ± 0.09	67.7 ± 4.7

平均値 ± 標準偏差

### 4) 下部呼吸器感染症に対する TBPM-PI 錠投与の薬物動態試験【試験番号 : L-084 03、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

成人下部呼吸器感染症患者 3 例を対象に、TBPM-PI 錠 100mg TID 又は 150mg TID 投与時の薬物動態が検討された。TBPM の喀痰中濃度は、TBPM-PI 錠 150mg TID 投与群の 1 例のみで検出されており、投与 45 分後に 0.03μg/g、投与 1 ~ 3 時間後に 0.07 ~ 0.09μg/g とほぼ一定の値を推移したとされている。

### 5) 細菌性肺炎に対する TBPM-PI 錠投与の母集団薬物動態解析【試験番号 : ME1211-2、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

成人細菌性肺炎患者 144 例を対象に、TBPM-PI 錠 150mg TID、250mg BID 又は 300mg TID 投与した際の TBPM の血漿中薬物動態パラメータについて、ベイズ法又は台形法による推定値が示された。結果は、下表の通りである。

細菌性肺炎患者における TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	症例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-8</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
150	50	4.09 ± 2.66	11.05 ± 6.30	-	1.19 ± 0.75	1.53 ± 0.92
250	46	6.34 ± 3.37	-	16.07 ± 9.43	1.11 ± 0.79	1.32 ± 0.81
300	48	7.15 ± 3.64	18.36 ± 10.12	-	1.12 ± 0.67	1.22 ± 0.65

平均値 ± 標準偏差 - :

6) 耳鼻咽喉科領域感染症に対する TBPM-PI 錠投与の母集団薬物動態解析【試験番号: ME1211-3、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

成人耳鼻咽喉科領域感染症患者 191 例を対象に、TBPM-PI 錠 150mg TID、250mg BID 又は 300mg TID 投与した際の TBPM の血漿中薬物動態パラメータについて、ベイズ法又は台形法による推定値が示された。結果は、下表の通りである。

耳鼻咽喉科領域感染症患者における TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	症例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-8</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
150	66	5.08 ± 2.05	5.22 ± 1.90	-	0.85 ± 0.29	0.40 ± 0.06
250	61	7.92 ± 4.02	-	7.93 ± 4.04	0.81 ± 0.33	0.34 ± 0.01
300	64	8.69 ± 4.01	13.62 ± 6.29	-	1.18 ± 1.53	0.54 ± 0.10

平均値 ± 標準偏差 - :

7) 耳鼻咽喉科領域における TBPM-PI 錠投与の組織移行性試験【試験番号: ME1211-4、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行患者(組織移行性評価対象 27 例)を対象に、TBPM-PI 錠 150mg 又は 250mg を単回経口投与した際の TBPM の組織中及び血漿中濃度が測定された。TBPM の組織中濃度が測定できた患者は 18 例であり、9 例は定量限界 (0.1μg/g) 以下であったとされている。結果は下表の通りである。

各患者における TBPM の血漿中濃度、組織中濃度及び組織中/血漿中濃度比 (%)

症例	組織	投与量 (mg)	TBPM の血漿中濃度 (μg/mL)	TBPM の組織中濃度 (μg/g)	組織中/血漿中濃度比 (%)
1	中耳粘膜	250	1.75	0.29	16.8
2	上顎洞粘膜	150	2.89	1.76	61.0
3			2.67	0.38	14.3
4			3.58	0.91	25.4
5		250	0.32	0.17	54.6
6			1.07	0.20	18.4
7			0.76	0.26	34.3
8	篩骨洞粘膜	150	2.53	0.94	37.3
9			1.11	0.58	52.1
10			1.38	0.14	9.9
11		250	0.83	0.45	54.6
12			1.29	0.13	10.3
13			0.89	0.13	15.0
14	口蓋扁桃組織	150	1.11	0.12	11.0
15			2.84	0.33	11.6
16			2.11	0.14	6.5
17		250	2.68	0.47	17.4
18			1.75	0.25	14.0

8) 小児感染症患者に対する TBPM-PI 細粒投与の母集団薬物動態解析【試験番号：ME1211-7、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-8、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-11、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-14、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-16、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：ME1211-15、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

国内第 相試験 (ME1211-7、ME1211-8、ME1211-11) 及び第 相試験 (ME1211-14、ME1211-15、ME1211-16) における小児感染症患者 222 例 [4mg/kg BID 群：157 例 (267 時点)、6mg/kg BID 群：65 例 (139 時点)] について、TBPM の血漿中濃度が測定され、母集団薬物動態解析により小児の薬物動態について検討がなされた。TBPM-PI 細粒 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID 投与時の TBPM の血漿中薬物動態パラメータの結果は下表の通りである。

TBPM-PI 細粒 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID 投与時の TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

年齢区分	投与量 (mg/kg)	症例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
6 歳以上	4mg/kg	41	3.57 ± 1.77	5.99 ± 0.80	0.81 ± 0.35	1.12 ± 0.71
	6mg/kg	13	7.48 ± 4.28	9.15 ± 2.85	0.68 ± 0.21	0.77 ± 0.54
3 歳以上 6 歳未満	4mg/kg	68	3.60 ± 1.54	5.47 ± 0.93	0.68 ± 0.20	0.94 ± 0.54
	6mg/kg	26	4.81 ± 2.07	8.06 ± 0.99	0.70 ± 0.23	1.05 ± 0.45
3 歳未満	4mg/kg	48	3.18 ± 1.69	5.10 ± 0.77	0.77 ± 0.23	1.13 ± 0.80
	6mg/kg	26	4.44 ± 2.02	7.46 ± 1.15	0.68 ± 0.23	1.05 ± 0.51
全体	4mg/kg	157	3.46 ± 1.65	5.49 ± 0.91	0.74 ± 0.26	1.04 ± 0.67
	6mg/kg	65	5.20 ± 2.84	8.04 ± 1.68	0.69 ± 0.22	0.99 ± 0.50

平均値 ± 標準偏差

また、小児の急性中耳炎及び急性副鼻腔炎患者を対象とした ME1211-14 試験において、TBPM-PI 細粒 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID 投与時の各被験者 (20 例及び 2 例) の血漿中濃度に対する耳漏中濃度の割合は、各々 0.3～86.1% 及び 40.5、83.6% であったとされている。

9) 腎機能低下者及び腎機能正常者における TBPM-PI 錠の単回投与試験【試験 ME1211-13、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

腎機能低下者及び腎機能正常者 17 例を対象に、TBPM-PI 錠 250mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。下表の通り、腎機能 [クレアチニンクリアランス (Ccr)] により、TBPM の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-</sub> の増加、t<sub>1/2</sub> の延長、腎クリアランス (CLr) の低下及び尿中排泄率の低下が認められたとされている。

腎機能低下者又は腎機能正常者に TBPM-PI 錠 250mg を単回経口投与した際の TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CLr (mL/min)	尿中排泄率 (0-12h) (%)
80 以上	9.85 ± 2.78	12.29 ± 4.04	0.67 ± 0.26	0.88 ± 0.26	207 ± 46	57.6 ± 5.7
50 以上 80 未満	7.17 ± 2.91	16.45 ± 4.57	1.33 ± 0.88	1.49 ± 0.33	118 ± 27	44.5 ± 6.9
30 以上 50 未満	13.26*	29.22*	0.75*	1.44*	74.3*	52.1*
30 未満	13.88 ± 2.96	92.59 ± 9.69	1.50 ± 0.00	4.11 ± 1.76	15.4 ± 4.4	29.5 ± 9.5

平均値 ± 標準偏差 \* : 平均値

Ccr (mL/min) : 80 以上 (n=6) 50 以上 80 未満 (n=6) 30 以上 50 未満 (n=2) 30 未満 (n=3)

10) 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用試験【試験番号：ME1211-10、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

日本人健康成人男性 12 例を対象に、TBPM-PI 細粒 200mg と胃内 pH を上昇させる薬剤（ファモチジン、乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）を併用投与した際の TBPM の薬物動態への影響について、クロスオーバー法による検討がなされた。下表に示すように、胃内 pH を上昇させる薬剤との併用により、TBPM の  $C_{max}$  は約 40 ~ 60%、及び  $AUC_{0-\infty}$  は約 70 ~ 80%、尿中排泄率は約 80%であったとされている。

胃内 pH を上昇させる薬剤と TBPM-PI 細粒 200mg 単回経口投与した際の TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (0-24h)(%)
TBPM-PI 細粒単独	12	7.30 ± 2.86	8.51 ± 1.72	0.72 ± 0.41	0.84 ± 0.20	59.5 ± 9.1
TBPM-PI 細粒 + ファモチジン併用	12	2.69 ± 0.91	5.73 ± 1.32	1.28 ± 0.64	1.03 ± 0.23	45.8 ± 11.7
TBPM-PI 細粒 + 制酸剤* 併用	12	4.07 ± 1.42	6.74 ± 1.80	0.85 ± 0.41	0.90 ± 0.20	49.4 ± 9.0

平均値 ± 標準偏差 \*：乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム

11) プロベネシドとの併用及び食事の影響試験【試験番号：ME1211-12、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

健康成人男性 12 例を対象に、TBPM-PI 錠 250mg とプロベネシド 1g を併用投与した際の TBPM の薬物動態への影響について、クロスオーバー法による検討がなされた。また、TBPM-PI 錠 250mg 単回経口投与した際の TBPM の薬物動態に及ぼす食事の影響についても検討が行われた。結果は下表の通りであり、申請者は TBPM の腎排泄には腎尿細管分泌の寄与が高いものと考察している。

プロベネシドとの併用及び食事の影響試験における TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CLr (L/hr)	尿中排泄率 (0-24h)(%)
TBPM-PI 錠単独（絶食下）	10.22 ± 2.64	11.75 ± 2.22	0.76 ± 0.23	0.70 ± 0.07	12.8 ± 1.7	58.9 ± 7.2
TBPM-PI 錠 + プロベネシド併用*	15.34 ± 3.76	34.40 ± 8.13	0.90 ± 0.36	1.21 ± 0.12	4.0 ± 0.9	51.2 ± 6.8
TBPM-PI 錠単独（食後）	8.06 ± 2.16	11.11 ± 1.79	0.79 ± 0.35	0.72 ± 0.06	14.7 ± 3.0	63.7 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差 症例数 12 \*：絶食下

12) QT 間隔に及ぼす影響試験【試験番号：ME1211-17、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 評価資料】

健康成人男性 12 例を対象に、TBPM-PI 錠 250mg 又は 500mg 投与時の QT 間隔に及ぼす影響と薬物動態との関連について、クロスオーバー法による検討がなされた。TBPM-PI 錠の投与により、 $QTc-B$  (=  $QT/RR^{0.5}$ ) 間隔及び  $QTc-F$  (=  $QT/RR^{0.33}$ ) 間隔については、プラセボに対して一部の測定時点で、差の推定値が 5ms を超え 95% 上側信頼区間でも 10ms を超えていたが、 $QTc-N$  (=  $QT/RR^n$ ) 間隔及び  $QTc-I$  (=  $QT/RR^m$ ) 間隔は、いずれの測定時点においてもプラセボに対して差の推定値及び 95% 信頼区間の上限は 5ms 及び 10ms を超えなかったとされている。また、TBPM-PI 錠 250mg 又は 500mg 投与時の薬物動態パラメータは下表の通りであり、QT 間隔に及ぼす影響との用量相関は認められなかったとされている。

TBPM-PI 錠 250mg 及び 500mg 単回経口投与時の TBPM の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
250	12	6.92 ± 2.02	10.20 ± 1.85	0.92 ± 0.42	0.69 ± 0.06
500	12	9.17 ± 2.89	19.10 ± 4.17	1.21 ± 0.50	0.66 ± 0.07

平均値 ± 標準偏差

## (2) その他

### 1) ビリルビン酸遊離作用

TBPM のヒト血清アルブミン - ビリルビン結合に及ぼす影響について、酵素酸化法を用いた検討が行われた。陽性対照として選択された Sulfisoxazole は濃度上昇に伴い、相対遊離ビリルビン濃度が著しく増加したのに対し、TBPM ではほとんど増加せず、結合定数 (K<sub>D</sub>) は Sulfisoxazole で  $1.4 \times 10^4$  L/mol、TBPM で  $5.8 \times 10^2$  L/mol であった。これらの結果から、TBPM のビリルビン遊離作用は弱く、新生児で問題となる核黄疸を惹起する可能性は低いものと考察されている。

### 2) ヒト腎由来 DHP- に対する安定性

TBPM の部分精製ヒト腎由来 DHP- に対する安定性について、*in vitro* 薬物代謝試験による検討 (初期濃度: 50µmol/L、37 )が行われた。陽性対照として選択された IPM 及び MEPM と比較し、TBPM は部分精製ヒト腎由来 DHP- に対して安定な傾向を示すことが確認された。

### 3) カルニチン及びピバリン酸濃度の検討

健康成人男性を対象とした国内第 相試験 (L084 02 試験及び ME1211-5 試験) で TBPM-PI 錠 100mg TID、200mg TID 又は 500mg BID を 7 日間反復経口投与された 24 例における血清中遊離カルニチン濃度は、TBPM-PI 投与により、用量依存的に低下<sup>10</sup>することが確認されたが、第 14 日(最終投与の 7 日後)にはほぼ投与前値に回復した。TBPM の加水分解産物であるピバリン酸の血漿中総濃度と血清中遊離カルニチン濃度の関係をみると、血漿中総ピバリン酸濃度の上昇に伴って血清中遊離カルニチン濃度は低下することが確認された。

### 4) 腸内細菌叢への影響

健康成人男性を対象とした国内第 相試験 (L084 02 試験及び ME1211-5 試験) で TBPM-PI 錠 100mg TID、200mg TID 又は 500mg BID を 7 日間反復経口投与された 24 例の腸内細菌叢における総菌数、好気性菌数及び嫌気性菌数別に投与前の菌数と投与開始後及び事後検診時における菌数を比較した結果、100 及び 200mg TID 群の投与第 7 日において、総菌数の有意な低下が認められ (対応のある t-検定、 $p < 0.05$ )、100mg TID 群では嫌気性菌数で、200mg TID 群では嫌気性菌数及び好気性菌数で有意な差が認められた。また、500mg BID 群では投与第 4 日の総菌数において有意な低下 (対応のある

<sup>10</sup> L084 02 試験では、TBPM-PI 投与前 (100mg 投与前: 46.8µmol/L、200mg 投与前: 52.7µmol/L) と比較し、第 7 日目の TBPM-PI 投与前には 100mg 投与前で 32.5µmol/L、200mg 投与前で 19.1µmol/L に低下した。ME1211-5 試験では、TBPM-PI 投与前 (500mg 投与前: 48.9µmol/L) と比較し、投与開始後第 2 日は 23.1µmol/L に、第 4 日及び第 8 日では各々 14.1µmol/L 及び 13.2µmol/L に低下した。

t-検定、 $p < 0.05$ ) が認められ、嫌気性菌数の変動が確認されたが、投与第 7 日にはその影響は少なくなり、その後のいずれの検査日においても菌数の変動は見られなかった。

### 5) 成人患者における PK/PD 解析

細菌性肺炎及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした第 相試験 (ME1211-2 試験及び ME1211-3 試験) において、TBPM-PI 錠 150mg TID、250mg BID 又は 300mg TID 投与時の MIC 及び血漿中濃度が測定された症例を PK/PD 解析対象とし、PK/PD パラメータ値と細菌学的効果及び臨床効果の関係について検討が行われた。その結果、AUC<sub>f</sub>/MIC のターゲット値は、肺炎で 15~20 (細菌学的効果及び臨床効果)、耳鼻咽喉科領域感染症で 10~20 (細菌学的効果) と推定されている。

### 6) 小児用法・用量における PK/PD パラメータの推定目標達成率

成人後期第 相試験 (ME1211-3 試験) において得られた TBPM の薬物動態パラメータ (AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>) と MIC 分布を用いたモンテカルロシミュレーション (試行回数 10000 回) により、小児用法・用量における PK/PD パラメータ (AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>/MIC) 値と推定目標達成率について検討が行われた。成人後期第 相試験 (ME1211-3 試験) における TBPM-PI 錠 250mg 投与時の薬物動態パラメータ (AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>) と小児 4mg/kg の AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub> が同様であると想定した場合の PK/PD パラメータの推定目標達成率は下表の通りである。

成人後期第 相試験 (ME1211-3 試験) 結果を基にした  
小児における AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>/MIC 推定目標達成率

AUC <sub>f<sub>0-24</sub></sub> /MIC ターゲット値	用法・用量	
	4mg/kg BID	6mg/kg BID
10	93.4%	97.5%
20	85.3%	90.1%
40	76.0%	81.9%

また、小児患者を対象とした 5 試験 (ME1211-7 試験、ME1211-8 試験、ME1211-11 試験、ME1211-14 試験、ME1211-16 試験) を合算し 4mg/kg 及び 6mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ (AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>) を利用した際の PK/PD パラメータの推定目標達成率は下表の通りである。

小児臨床試験 (ME1211-7 試験、ME1211-8 試験、ME1211-11 試験、  
ME1211-14 試験、ME1211-16 試験) における AUC<sub>f<sub>0-24</sub></sub>/MIC 推定目標達成率

AUC <sub>f<sub>0-24</sub></sub> /MIC ターゲット値	用法・用量	
	4mg/kg BID	6mg/kg BID
10	88.7%	94.5%
20	79.4%	84.4%
40	67.7%	74.4%

### 7) 小児患者における PK/PD 解析

中耳炎を含む上気道感染症患者を対象とした第 相及び第 相試験 (ME1211-7 試験、ME1211-8 試験、ME1211-14 試験、ME1211-15 試験) において、血漿中濃度が測定でき、かつ原因菌として MIC 測定が行われた 70 例 86 株において PK/PD 解析が実施された。PK/PD パラメータ値と細菌学的効果の関係に関する検討結果から、菌存続は 1 株



(AUCf/MIC < 6) と少なかったものの、細菌学的効果に関する AUCf/MIC のターゲット値は 6 と推定されている。また、細菌性肺炎患者を対象とした第 相及び第 相試験 (ME1211-11 試験及び ME1211-16 試験) において、血漿中濃度が測定でき、かつ MIC 測定が行われた 41 例 57 株を対象に PK/PD 解析が実施された。原因菌が検出され、かつ TBPM の MIC 測定がなされた 10 例 16 株における AUCf/MIC は 10 ~ 3400 の範囲にあり、細菌学的効果はいずれも「陰性化」であった。原因菌又は推定原因菌が検出され、かつ TBPM の MIC 測定がなされた 41 例 57 株では、1 例 (AUCf/MIC : 29) を除き臨床効果が認められ、各症例における AUCf/MIC は 7 ~ 2078 の範囲内にあったとされている。

< 機構における審査の概略 >

(1) 薬効と最も関連する薬物動態パラメータについて

機構は、マウス大腿感染モデルにおける PK/PD 解析の結果、TBPM の薬効と関連する薬物動態パラメータとして AUCf/MIC ( $r^2=0.78$ ) に加えて、 $C_{max}f/MIC$  ( $r^2=0.77$ ) が挙げられているにもかかわらず、本薬の臨床推奨用法・用量を探索する上で、申請者が PK/PD パラメータとして AUCf/MIC のみに着目した理由について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

「推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」においては、マウス大腿感染モデルにおける検討結果から成人後期臨床第 相試験の用法・用量の設定に参考とした PK/PD パラメータを、AUCf/MIC としているが、AUCf/MIC に加えて  $C_{max}f/MIC$  での検討も実施している。臨床第 相試験 (L-084 01 試験) の薬物動態結果を用いて 150mg または 250mg 単回投与時の TBPM の血漿中濃度推移を一次吸収のある 1-コンパートメントモデルを用いてシミュレーションし、そのデータを用いてノンコンパートメントモデルにより  $C_{max}$  及び AUC を推定した。また、この推定薬物動態パラメータ値を用いて、150mg TID 投与及び 250mg BID 投与時の PK/PD パラメータを算出したところ、下表の通りであった。

TBPM-PI 錠 150mg 又は 250mg 単回投与時の TBPM の推定薬物動態パラメータ値

投与量	TBPM の推定動態パラメータ	
	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
150mg	6.16	7.1
250mg	8.97	7.0

TBPM-PI 錠 150mg TID 又は 250mg BID 投与時の TBPM の推定 PK/PD パラメータ値

用法用量	PK/PD パラメータ*	
	AUCf/MIC	$C_{max}f/MIC$
150mg TID	24 ( = $6.16 \times 3 \times 0.33/0.25$ )	9 ( = $7.1 \times 0.33/0.25$ )
250mg BID	24 ( = $8.97 \times 2 \times 0.33/0.25$ )	9 ( = $7.0 \times 0.33/0.25$ )

\* : TBPM のヒト血清タンパク結合率である 67%及び主要 5 菌種 ( *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ) 全体に対する推定 MIC<sub>90</sub> である 0.25 $\mu\text{g/mL}$  を用いて推定した。

いずれの用法・用量においても、マウス大腿感染モデルにおける PK/PD パラメータ (AUCf/MIC=26 及び  $C_{max}f/MIC=2.8$ ) と比較し、AUCf/MIC は同等、 $C_{max}f/MIC$  は 3 倍程度高値であった。

以上の結果を参考とし、成人後期臨床第 相試験の用法・用量は、150mg TID 投与及び 250mg BID 投与及び 300 mg TID 投与の 3 群を設定した。マウス大腿感染モデルでの PK/PD

解析の結果からは QD 投与による有効性も期待されたが、臨床第 Ⅲ 相試験において半減期が 1 時間以内であった結果を考慮し、QD 投与法は検討しなかった。なお、申請者は、 $C_{max}f/MIC$  も TBPM の薬効に関連があると考えたものの、小児臨床試験において  $AUCf/MIC$  と TBPM の薬効に関連が推定されたことから、申請資料の CTD 第 2 部には主に  $AUCf/MIC$  に関して記載した。

機構は、マウス大腿感染モデルにおける PK/PD 解析の結果から、TBPM の薬効と相関する薬物動態パラメータは  $AUCf/MIC$  及び  $C_{max}f/MIC$  であると理解しているが、臨床第 Ⅲ 相試験 (L-084 01 試験) の薬物動態結果を用いて推定された TBPM-PI 錠 150mg 単回投与時及び 250mg 単回投与時の TBPM の  $C_{max}$  は、ほぼ同様であったことから、 $AUCf/MIC$  に着目したこと、及び TBPM の血漿中からの消失半減期が 1 時間以内であったことから QD 投与法を検討しなかったとする上記の申請者の見解は理解可能と考える。なお、本剤の臨床推奨用法・用量の適切性については、4. ( ) 機構における審査の概略 (4) 用法・用量の項、参照。

## (2) 組織移行性について

機構は、提出された資料において、小児感染症患者における TBPM の組織移行性に関しては、耳漏中濃度のみ考察されているが、今回の申請適応症である肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の各々の感染部位における TBPM-PI 細粒 4mg/kg 又は 6mg/kg 投与時の TBPM の移行性 (組織中濃度の推定値など) について、成人を対象とした組織移行性試験等の成績を基に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。

TBPM の組織移行性については、小児感染症患者における耳漏中濃度に加えて、耳鼻咽喉科領域における成人組織摘出術施行患者において中耳粘膜濃度及び副鼻腔粘膜濃度 (上顎洞粘膜及び篩骨洞粘膜) 及び成人下部呼吸器感染症患者における喀痰中濃度を検討している。成人における中耳粘膜濃度は TBPM-PI 錠の経口投与約 2 時間後に  $0.29\mu\text{g/g}$  であったのに対し、小児における耳漏中濃度は、TBPM-PI 細粒 4mg/kg 又は 6mg/kg の経口投与約 2 時間後に  $0.28\text{--}0.36\mu\text{g/g}$  であり、成人の中耳粘膜濃度と同様であった。以上の結果から、成人と小児で組織移行性に大きな違いはなく、小児の肺炎、副鼻腔炎の各々の感染部位における組織中濃度も、成人での検討結果 (喀痰中濃度:  $0.03\text{--}0.09\mu\text{g/g}$ 、副鼻腔粘膜:  $0.32\text{--}3.58\mu\text{g/g}$ ) と同等であると推定している。

機構は、成人と小児の組織中濃度について比較できるデータは成人の中耳粘膜濃度と小児の耳漏中濃度に限られているが、これらは同程度の値を示していること、幼若ラット及び成熟ラットにおいても TBPM-PI の  $^{14}\text{C}$  標識体  $10\text{mg/kg}$  経口投与後の臓器中の放射能分布に大きな違いは認められていないことから、申請適応症である肺炎や副鼻腔炎などの組織移行性についても小児と成人で大きく異ならないと推定することは可能と考える。

## (3) 他剤併用に関するデータの情報提供について

機構は、胃内 pH を上昇させる薬剤 (特に、ファモチジン) との併用において、血漿中 TBPM の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の低下と吸収遅延が認められたこと (ME1211-10 試験)、プロベネシドとの併用 (ME1211-12 試験) において、血漿中 TBPM の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の増加、 $t_{1/2}$  の延長及び腎クリアランスの低下が確認されていることから、これらの試験結果を添付文書等で情報提供することの要否について、申請者の見解を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

添付文書の【薬物動態】の項に、以下のように、当該試験結果の概略を追記し、情報提供する。また、当該試験結果は日本化学療法学会雑誌に投稿中であることから、【主要文献】として引用する予定である。

【薬物動態】

〔参考〕

7. H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬（ファモチジン） 制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）併用時（成人）の薬物動態

テビペネム ピボキシル細粒 200mg 単回経口投与において、単独投与に比較して胃内 pH を上昇させる薬物であるファモチジン、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）を併用した場合の血漿中テビペネムの C<sub>max</sub> は約 40～60%、AUC<sub>0-</sub> は約 70～80%、尿中排泄率は約 80%であり、t<sub>max</sub> は約 10～30 分遅延した。

〔参考〕

8. プロベネシド併用時（成人）の薬物動態

テビペネム ピボキシル錠剤 250mg 単回経口投与において、腎尿細管分泌を抑制する薬物であるプロベネシドの併用によって血漿中テビペネムの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-</sub> の増加、t<sub>1/2</sub> の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下がみられた。機構は、上記申請者の回答を了承した。

(iii) 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 >

有効性及び安全性の評価資料として、第 相臨床試験 5 試験、小児臨床第 相試験 3 試験 (ME1211-7、ME1211-8、ME1211-11 試験)、小児臨床第 III 相試験 3 試験 (ME1211-14、ME1211-15、ME1211-16 試験)、成人前期臨床第 II 相試験 3 試験 (L-084 04、L-084 03、ME1211-1 試験)、成人後期臨床第 II 相試験 2 試験 (ME1211-2、ME1211-3 試験) が評価資料として提出された。提出された臨床試験概要を以下に示す。

臨床試験一覧

相	試験番号	剤型	対象	用法・用量	投与総症例数	主要評価項目
	L-084 01	錠剤	健康成人男性	TBPM-PI 25mg QD、50mg QD、75mg QD、100mg QD、150mg QD、200mg QD、単回	54 例	薬物動態、安全性
	L-084 02			TBPM-PI 100mg TID、200mg TID、7 日間	20 例	薬物動態、安全性
	L-084 05			TBPM-PI 300mg QD( 単回 )、400mg QD( 単回 )、300mg TID ( 7 日間 )	30 例	薬物動態、安全性
	ME1211-5			TBPM-PI 500mg QD( 単回 )、600mg QD( 単回 )、500mg BID ( 7 日間 )	30 例	薬物動態、安全性
	ME1211-6	錠剤細粒		TBPM-PI ( 細粒 ) 100mg QD、400mg QD、単回 TBPM-PI ( 細粒・錠剤 ) 200mg QD、単回	24 例	薬物動態、安全性
II	L-084 03	錠剤	下部呼吸器感染症患者	TBPM-PI 100mg TID、150mg BID、	46 例	有効性 ( 投与終了時、中止時における臨床効果及び細菌学的効

相	試験番号	剤型	対象	用法・用量	投与総症例数	主要評価項目
				150mg TID、7日間		果) 安全性
II	L084 04		複雑性尿路感染症患者	TBPM-PI 100mg TID、150mg BID、150mg TID、7日間	51例	有効性(総合臨床効果) 安全性
II	ME1211-1		複雑性尿路感染症患者	TBPM-PI 250mg BID、300mg TID、7日間	37例	有効性(投与終了時における総合臨床効果) 安全性
II	ME1211-2		肺炎患者	TBPM-PI 150mg TID、250mg BID、300mg TID、7日間	150例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果) 安全性
II	ME1211-3		耳鼻咽喉科領域感染症患者	TBPM-PI 150mg TID、250mg BID、300mg TID、7日間	212例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果) 安全性
II	ME1211-7		細粒	中耳炎及び上気道感染症の患児	TBPM-PI 4mg/kg BID、6mg/kg BID、7日間	23例
II	ME1211-8	中耳炎、副鼻腔炎の患児		TBPM-PI 4mg/kg BID、6mg/kg BID、7日間	25例	有効性(投与終了時、中止時における主治医臨床効果及び細菌学的効果) 安全性、服用性
II	ME1211-11	肺炎の患児		TBPM-PI 4mg/kg BID、6mg/kg BID、7日間	24例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果及び細菌学的効果) 安全性、服用性
III	ME1211-14	中耳炎及び副鼻腔炎の患児		TBPM-PI 4mg/kg BID、6mg/kg BID、7日間	217例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果及び細菌学的効果) 安全性、服用性
III	ME1211-15	中耳炎の患児		TBPM-PI 4mg/kg BID、CDTR-PI 4.2-6mg/kg TID、7日間	213例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果) 安全性
III	ME1211-16	肺炎の患児		TBPM-PI 4mg/kg BID、6mg/kg BID、7日間	42例	有効性(投与終了時、中止時における臨床効果) 安全性、服用性

## (1) 国内臨床試験

### 1) 国内第 相臨床試験

**TBPM-PI (錠剤) の単回経口投与試験【試験番号：L-084 01、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表文献無し】**

健康成人男性 [ 目標症例数：25mg 群；4例、50～200mg 群；各群 10例 (TBPM-PI 錠群 8例、プラセボ群 2例)、合計 54例 ] を対象に、TBPM-PI 錠を 25、50、100、150 又は 200mg 単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討、並びに TBPM-PI 錠を 75mg 単回経口投与時の TBPM の薬物動態に対する食事の影響をクロスオーバー法により検討することを目的とした単回投与試験が国内 1 施設で実施された。25mg 群では非盲検、50、75、100、150、200mg 群は単盲検下で実施された。

用法・用量は、75mg 群のみ TBPM-PI 錠をクロスオーバー法 (休薬期間は 2 日間) により各 1 回経口投与することとされ、他の用量群はいずれも、TBPM-PI 錠を空腹時単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた全例 (54 例) が安全性解析対象集団とされ、有害事象は 25/54 例 (46.3%) に認められた。各群の有害事象及び副作用は、下表の通りであった。

**投与群別の有害事象発現率**

投与群	有害事象 発現率	有害事象 発現件数	副作用 発現率	副作用 発現件数
25mg 群	25% (1/4 例)	1 件	0	0
50mg 群	37.5% (3/8 例)	6 件	12.5% (1/8 例)	2 件
75mg 群	50% (4/8 例)	10 件	37.5% (3/8 例)	4 件
100mg 群	50% (4/8 例)	8 件	0	0
150mg 群	25% (2/8 例)	9 件	0	0
200mg 群	75% (6/8 例)	6 件	12.5% (1/8 例)	1 件
プラセボ群	50% (5/10 例)	7 件	0	0

本試験において死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**TBPM-PI (錠剤) の反復経口投与試験【試験番号：L-084 02、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表文献：無し】**

健康成人男性 [ 目標症例数：100mg、200mg 群；各群 10 例 (TBPM-PI 群 8 例、プラセボ群 2 例) 合計 20 例 ] を対象に、TBPM-PI 錠を 100mg TID 又は 200mg TID 7 日間反復経口投与時の忍容性、薬物動態及び腸内細菌叢に対する影響の検討を目的とした単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 (20 例) が安全性解析対象集団とされ、有害事象は 14/20 例 (70%) に認められた。各群の有害事象及び副作用は、下表の通りであった。

**投与群別の有害事象及び副作用の発現率及び発現件数**

投与群	有害事象 発現率	有害事象 発現件数	副作用 発現率	副作用 発現件数
100mg TID 群	75.0% (6/8 例)	9 件	12.5% (1/8 例)	2 件
200mg TID 群	62.5% (5/8 例)	9 件	25.0% (2/8 例)	3 件
プラセボ群	75.0% (3/4 例)	7 件	0	0

本試験において死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**TBPM-PI (錠剤) の単回及び反復経口投与試験【試験番号：L-084 05、試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月、公表文献無し】**

健康成人男性 [ 目標症例数：300mg 単回投与群、400mg 単回投与群、300mg 反復投与群；各群 10 例 (TBPM-PI 群 8 例、プラセボ群 2 例) 合計 30 例 ] を対象に、TBPM-PI 錠を 300mg 又は 400mg 単回経口投与、及び 300mg TID 7 日間反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的とした単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 (30 例) が安全性解析対象集団とされ、有害事象は単回投与群にのみ (300mg 単回投与群 1 例、400mg 単回投与群 1 例、プラセボ群 1 例) 認められた。各群の有害事象及び副作用は、下表の通りであった。

投与群別の有害事象及び副作用の発現率及び発現件数

投与群	有害事象 発現率	有害事象 発現件数	副作用 発現率	副作用 発現件数
300mg 単回投与群	12.5% (1/8 例)	1 件	12.5% (1/8 例)	1 件
400mg 単回投与群	12.5% (1/8 例)	3 件	12.5% (1/8 例)	3 件
300mg 反復投与群	0	0	0	0
プラセボ群 <sup>1)</sup>	25.0% (1/4 例)	1 件	25.0% (1/4 例)	1 件
プラセボ群 <sup>2)</sup>	0	0	0	0

1): 単回投与群 2): 反復投与群

本試験において死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**TBPM-PI (錠剤) の追加臨床第 相試験【試験番号：ME1211-5、試験期間：20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献無し】**

健康成人男性 [ 目標症例数：500mg 単回投与群、600mg 単回投与群、500mg 反復投与群；各群 10 例 (TBPM-PI 群 8 例、プラセボ群 2 例)、合計 30 例 ] を対象に、TBPM-PI 錠を 500mg 又は 600mg 単回経口投与、及び 500mg BID 7 日間反復経口投与 (ただし、第 7 日目は QD 投与) 時の忍容性、薬物動態及び腸内細菌叢に及ぼす影響を検討することを目的とした単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 (30 例) が安全性解析対象集団とされ、有害事象は単回投与群で 2/20 例 (10%)、反復投与群で 1/10 例 (10%) に認められた。各群の有害事象及び副作用は、下表の通りであった。

投与群別の有害事象及び副作用の発現率及び発現件数

投与群	有害事象 発現率	有害事象 発現件数	副作用 発現率	副作用 発現件数
500mg 単回投与群	0	0	0	0
600mg 単回投与群	0	0	0	0
500mg 反復投与群	12.5% (1/8 例)	1 件	0	0
プラセボ群 <sup>1)</sup>	50.0% (2/4 例)	2 件	50.0% (2/4 例)	2 件
プラセボ群 <sup>2)</sup>	0	0	0	0

1): 単回投与群 2): 反復投与群

本試験において死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**TBPM-PI (錠剤) 及び TBPM-PI (細粒) の臨床薬理試験【試験番号：ME1211-6、試験期間：20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献無し】**

健康成人男性 ( 目標症例数：100mg 群、200mg 群、400mg 群；各群 8 例、合計 24 例 ) を対象に、TBPM-PI 細粒 100mg、200mg 又は 400mg 単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討、並びに TBPM-PI 細粒 200mg 及び TBPM-PI 錠 200mg 単回投与時の TBPM の薬物動態をクロスオーバー法により比較検討することを目的とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 (24 例) が安全性解析対象集団とされたが、試験期間中に認められた有害事象はなかった。

## 2) 国内第 相臨床試験

TBPM-PI (錠剤) の成人の下部呼吸器感染症を対象とした前期第 相臨床試験【試験番号：L-084 03、試験期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：無し】

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」の感染症重症度判定の基準に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により軽症及び中等症と判定された下部呼吸器感染症 [肺化膿症、膿胸、慢性呼吸器疾患を除く(目標症例数：45 例)] を対象に、TBPM-PI 錠 100mg TID、150mg BID 又は 150mg TID を 7 日間<sup>11</sup> 反復経口投与した時の臨床効果、細菌学的効果、副作用及び臨床検査値の検討を目的とした多施設共同非盲検試験が国内 23 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 46 例(100mg TID 群 12 例、150mg BID 群 12 例、150mg TID 群 22 例) が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) と定義され、安全性解析対象集団とされた。46 例中、11 例 <「除外基準に抵触」(150mg BID 群 1 例、150mg TID 群 2 例)、「対象外疾患」(100mg TID 群 1 例、150mg BID 群 1 例、150mg TID 群 4 例)、「用法・用量違反」(100mg TID 群 1 例、150mg TID 群 1 例)> を除外した 35 例(100mg TID : 10 例、150mg BID 群 : 10 例、150mg TID 群 : 15 例) が、治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS) と定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時・中止時の臨床効果における有効率 (日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」に基づき、有効と判定された割合) <「有効」の症例/(「有効」+「無効」の症例) × 100 >、及び投与終了時・中止時の細菌学的効果 (症例単位) における消失率 <「消失」の症例/(「消失」+「減少」+「一部消失」+「不変」の症例) × 100 > とされた。各投与群における、投与終了時・中止時の有効率 (PPS) は、100mg TID 群 80.0% (8/10 例)、150mg BID 群 90.0% (9/10 例) 及び 150mg TID 群 100% (15/15 例) であった。また、PPS のうち、原因菌が判明したのは 22 症例であり、投与終了時・中止時の細菌学的効果における消失率は、100mg TID 群 57.1% (4/7 例)、150mg BID 群 62.5% (5/8 例) 及び 150mg TID 群 57.1% (4/7 例) であった。

安全性について、自他覚症状に関する有害事象の発現率 (例数、件数) は 100mg TID 群で 58.3% (7/12 例、11 件)、150mg BID 群で 50.0% (6/12 例、13 件)、150mg TID 群で 36.4% (8/22 例、14 件) であった。臨床検査値に関する有害事象の発現率 (例数、件数) は 100mg TID 群で 50.0% (6/12 例、8 件)、150mg BID 群で 8.3% (1/12 例、1 件)、150mg TID 群で 27.3% (6/22 例、9 件) であった。

重篤な有害事象は 100mg TID 群に甲状腺新生物 (中等度) が 1 例 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 100mg TID 群の 1 例に 2 件 [アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP) 増加] が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>11</sup> 治療目的が達成された場合又は個々の被験者の中止基準に合致した場合は 7 日以内であっても投与を終了・中止するとされた。

**TBPM-PI（錠剤）の成人の複雑性尿路感染症を対象とした前期第 相臨床試験【試験番号：L-084 04、試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月、公表文献：無し】**

成人複雑性尿路感染症（複雑性膀胱炎・複雑性腎盂腎炎）を対象（目標症例数：45例）に、臨床効果、細菌学的効果、副作用及び臨床検査値の検討を行うことを目的とした多施設共同非盲検試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、TBPM-PI 錠 100mg TID、150mg BID、150mg TID の 7 日間投与とされた。

本試験に組み入れられた 51 例〔100mg TID 群 16 例、150mg BID 群 21 例、150mg TID 群 14 例〕全例が FAS と定義され、安全性解析対象集団とされた。また、11 例<sup>12</sup>（規定の用法・用量以外で投与された 1 例、投与後観察検査が規定時期外 1 例、投与前ウリカルト菌数不足 8 例、投与前真菌検出 2 例）を除いた 40 例（100mg TID 群 14 例、150mg BID 群 17 例、150mg TID 群 9 例）が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時の総合臨床効果における有効率（UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）に基づき、「著効」又は「有効」と判定された症例の割合） $< \text{「著効」} + \text{「有効」の症例} / (\text{「著効」} + \text{「有効」} + \text{「無効」の症例}) \times 100 >$ とされた。各投与群の有効率は、100mg TID 群 92.9%（13/14 例）、150mg BID 群 94.1%（16/17 例）、150mg TID 群 100%（9/9 例）であった。

**投与終了時の総合臨床効果（PPS）**

投与群	症例数	症例数（%）			有効率	95%信頼区間（%）
		著効	有効	無効		
100mg TID 群	14	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	92.9% (13/14)	66.1~99.8
150mg BID 群	17	12 (70.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	94.1% (16/17)	71.3~99.9
150mg TID 群	9	4 (44.4)	5 (55.6)	0 (0.0)	100.0% (9/9)	71.7~100.0

安全性について、自覚症状に関する有害事象の発現率は、100mg TID 群 12.5%（2/16 例）、150mg BID 群 19.0%（4/21 例）、150mg TID 群 0%（0/14 例）であった。また、臨床検査値に関する有害事象の発現率は、FAS から観測・検査違反の 1 例を除いた 50 例において、100mg TID 群 12.5%（2/16 例）、150mg BID 群 19.0%（4/21 例）、150mg TID 群 7.7%（1/13 例）であった。

重篤な有害事象は、100mg TID 群の 1 例（再発膀胱癌）に報告されたが、当該事象は被験薬との因果関係は否定された。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**TBPM-PI（錠剤）の成人の複雑性尿路感染症を対象とした第 相臨床試験【試験番号：ME1211-1、試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、公表文献：無し】**

複雑性尿路感染症（腎盂腎炎及び膀胱炎）患者を対象（目標症例数：500mg 群 20 例、900mg 群 20 例）に、TBPM-PI 錠の有効性、安全性、臨床検査値を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、TBPM-PI 錠 250mgBID 又は 300mgTID を 7 日間連続投与とされた。

<sup>12</sup> 1 例に 2 項目の重複あり



本試験では、組み入れられた 37 例( 500mg 群 19 例、900mg 群 18 例 )全例に TBPM-PI 錠が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また 5 例( 総投与量不足 1 例、投与前ウリカルト菌数不足 3 例、投与中止時膿尿未測定 1 例 )を除いた 32 例( 500mg 群 16 例、900mg 群 16 例 )が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時の総合臨床効果の有効率 (UTI 薬効評価基準に基づき、「著効」又は「有効」と判定された症例の割合) < 「著効」 + 「有効」の症例 / ( 「著効」 + 「有効」 + 「無効」の症例 ) × 100 > とされた。

投与終了時の総合臨床効果の有効率は、両投与群とも 93.8% ( 15/16 例 )であった。

投与終了時の総合臨床効果 ( PPS )

投与群	著効	有効	無効	計	有効率	95%信頼区間 (%)
500mg 投与群	9 ( 56.3% )	6 ( 37.5% )	1 ( 6.3% )	16	93.8%	69.8 ~ 99.8
900mg 投与群	10 ( 62.5% )	5 ( 31.3% )	1 ( 6.3% )	16	93.8%	69.8 ~ 99.8

安全性について、自覚症状に関する有害事象の発現率は、500mg 投与群 31.6% ( 6/19 例 )、900mg 投与群 22.2% ( 4/18 例 )であった。また、臨床検査値に関する有害事象の発現率は、500mg 投与群 10.5% ( 2/19 例 )、900mg 投与群 27.8% ( 5/18 例 )であった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、900mg 投与群の 1 例に、本剤投与 4 日後に「落ち着きのなさ」が認められ、治験責任医師の判断により投与が中止された。当該事象は TBPM-PI 錠との因果関係は否定されなかった。

**TBPM-PI (錠剤) の成人の細菌性肺炎を対象とした第 相臨床試験【試験番号 : ME1211-2、試験期間 : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日、公表文献 : 無し】**

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の感染症重症度判定の基準に準拠し、治験責任医師又は治験分担医師により軽症又は中等症と判断された成人の細菌性肺炎(肺化膿症、膿胸を除く)を対象(目標症例数 : 450mg 群 50 例、500mg 群 50 例、900mg 群 50 例)に、TBPM-PI 錠の臨床推奨用量の検討、及び各被験者での PK/PD 解析を目的とした多施設共同二重盲検無作為化比較試験が国内 45 施設で実施された。

用法・用量は、TBPM-PI 錠 450mg 投与群 ( 150mg TID )、500mg 投与群 ( 250mg BID ) 又は 900mg 投与群 ( 300mg TID ) の 7 日間連続投与とされた。

本試験では、組み入れられた 150 例 ( 450mg 群 52 例、500mg 群 49 例、900mg 群 49 例 )全例に TBPM-PI 錠が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、24 例<sup>13</sup> ( 中止時臨床効果未判定 1 例、対象外疾患 11 例、同意撤回 3 例、直前化学療法違反 4 例、服薬数未達<sup>14</sup> 2 例、対象外疾患 + 服薬数未達 2 例、併用禁止薬違反 8 例 )を除いた 126 例 ( 450mg 群 46 例、500mg 群 40 例、900mg 群 40 例 )が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了後・中止時の臨床効果 (日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」に基づき、「有効」

<sup>13</sup> 7 例に各 2 項目の重複あり

<sup>14</sup> 投与開始後に 3 日分 (服薬回数 9 回) の服薬をしていない症例

と判定された症例の割合) < 「有効」 / (「有効」 + 「無効」 + 「判定不能」) × 100 > とされた。各投与群の有効率は、450mg 群 91.3% (42/46 例)、500mg 群 90.0% (36/40 例)、900mg 群 87.5% (35/40 例) であった。

投与終了後・中止時の臨床効果 (PPS)

投与群	有効	無効	判定不能	計	有効率	95%信頼区間 (%)
450mg	42 (91.3%)	4 (8.7%)	0 (0.0%)	46	91.3%	79.2 ~ 97.6%
500mg	36 (90.0%)	4 (10.0%)	0 (0.0%)	40	90.0%	76.3 ~ 97.2%
900mg	35 (87.5%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	40	87.5%	73.2 ~ 95.8%

安全性について、自覚症状に関する有害事象の発現率は、450mg 群 40.4% (21/52 例)、500mg 群 36.7% (18/49 例)、900mg 群 44.9% (22/49 例) であった。また、臨床検査値に関する有害事象の発現率は、FAS から臨床検査未実施の 1 例を除いた 149 例において、450mg 群 26.9% (14/52 例)、500mg 群 39.6% (19/48 例)、900mg 群 30.6% (15/49 例) であった。

重篤な有害事象は、450mg 群の 1 例に 2 件 (血中尿素増加、血中クレアチニン増加) が認められ、いずれも TBPM-PI 錠との因果関係は否定されなかった。

死亡は、900mg 群に 1 例 (リンパ腫) が認められ、TBPM-PI 錠との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、4 例 [900mg 投与群 2 例 (リンパ腫、骨関節炎)、900mg 投与群 1 例 (下痢)、500mg 投与群 1 例 < ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 > ] であり、900mg 投与群 2 例 (リンパ腫、骨関節炎) を除く 2 例では、いずれも投与中止後 12 日までに回復した。

#### TBPM-PI (錠剤) の成人の耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験【試験番号: ME1211-3、試験期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献: 無し】

成人の耳鼻咽喉科領域感染症を対象 (目標症例数: 450mg 群 70 例、500mg 群 70 例、900mg 群 70 例) に、TBPM-PI 錠の臨床効果、細菌学的効果、副作用及び臨床検査値、薬物動態、及び臨床推奨用法・用量を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化比較試験が国内 38 施設で実施された。

用法・用量は、TBPM-PI 錠 150mgTID、250mgBID、300mgTID の 7 日間投与とされた。

本試験には、組み入れられた 212 例 [(450mg 投与群 73 例、500mg 投与群 67 例、900mg 投与群 72 例)] 全例に TBPM-PI 錠が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、100 例 (前後観察評価不能 1 例、初回以降来院せず 1 例、対象外疾患 1 例、起炎菌不明 63 例、主要 5 菌種 [グラム陽性菌 (黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、化膿レンサ球菌)、インフルエンザ菌及びモラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス]) なし 23 例、前化学療法開始日 2 例、服薬量未達<sup>15</sup> 8 例、前治療薬違反 1 例) を除いた 112 例 (450mg 群 43 例、500mg 群 35 例、900mg 群 34 例) が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

<sup>15</sup> 投与開始後 3 日分の服薬をしていない症例

有効性について、主要評価項目は、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、化膿レンサ球菌）、インフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスによる感染が確認された症例における投与終了時（中止時）の臨床効果（耳鼻咽喉科領域効果判定表に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合）＜有効率：（「著効」＋「有効」）／（「著効」＋「有効」＋「やや有効」＋「無効」＋「判定不能」）×100＞とされた。各投与群の有効率は、450mg 群 72.1%（31/43 例）、500mg 群 88.6%（31/35 例）、900mg 群 85.3%（29/34 例）であった。

投与終了後・中止時の臨床効果（PPS）

投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	有効率	95%信頼区間 (%)
450mg	15 (34.9%)	16 (37.2%)	9 (20.9%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	43	72.1%	56.3～84.7%
500mg	17 (48.6%)	14 (40.0%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	35	88.6%	73.3～96.8%
900mg	14 (41.2%)	15 (44.1%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	34	85.3%	68.9～95.0%

安全性について、自覚症状に関する有害事象の発現率は、450mg 群 39.7%（29/73 例）、500mg 群 50.7%（34/67 例）、900mg 群 40.3%（29/72 例）であった。また、臨床検査値に関する有害事象の発現率は、FAS から投与終了後の臨床検査が未実施の3例を除いた209例において、450mg 投与群 8.2%（6/73 例）、500mg 投与群 9.2%（6/65 例）、900mg 投与群 9.9%（7/71 例）であった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は450mg 投与群で1例（発疹）、500mg 投与群で2例（下痢及び悪心、浮動性めまい及び悪心）、900mg 投与群で2例（嘔吐及び泥状便の1例、下痢、悪心、発熱及び頭痛の1例）が認められ、いずれの事象もTBPM-PI錠との因果関係は否定されなかったが、全例に治験薬の投与中止後速やかに症状の回復が認められた。

**TBPM-PI（細粒）の小児急性中耳炎及び上気道感染症を対象とした第 相臨床試験【試験番号：ME1211-7、試験期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：無し】**

一般細菌が原因と推定される小児の急性中耳炎及び急性上気道感染症群を対象（目標症例数：30 例）に、本剤の有効性、安全性、服用性、臨床推奨用量及び高用量に関する検討を行うことを目的とした多施設共同非盲検試験が国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、以下の通りであり、各ステップで7日間連続投与とされた。本試験は、ステップ1より開始し、各ステップで医学専門家及び安全性委員会により、有効性、安全性及び薬物動態が検討され、問題が無いと判断された場合に、次のステップへ移行された。

各ステップにおける対象と用法・用量

ステップ	年齢	投与量
1	6 歳以上 16 歳未満 (学童グループ)	4 mg/kg BID
2		6 mg/kg BID
3	3 歳以上 6 歳未満 (年長児グループ)	4 mg/kg BID
4		6 mg/kg BID

5	生後6カ月以上3歳未満	4 mg/kg BID
6	(乳幼児グループ)	6 mg/kg BID

本試験では、組み入れられた症例24例のうち、未投与症例1例を除いた23例がFASと定義され、安全性解析対象集団とされた。また、FASから、服薬量未達症例1例を除いた22例がPPSと定義され、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、1)肺炎球菌による感染が確認された症例における投与終了時(中止時)の臨床効果(治験責任医師又は治験分担医師により、自他覚所見をもとに、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(日本化学療法学会雑誌2003;51(3):144-151)」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合) <「著効」+「有効」/(「著効」+「有効」+「やや有効」+「無効」+「判定不能」)×100>、及び肺炎球菌による感染が確認された症例における投与終了時(中止時)の細菌学的効果(効果判定委員会において、「陰性化」、「常在化」、「存続」のうち、「陰性化」、「常在化」を細菌学的効果ありとされた) <「陰性化」+「常在化」/(「陰性化」+「常在化」+「存続」)×100>、2)安全性:副作用(自他覚症状、臨床検査値) 3)服用性とされた。

PPSにおいて、肺炎球菌による感染が確認された症例は1例(4mg/kg BID群、感染症診断名:急性咽喉頭炎)であり、臨床効果において著効、かつ細菌学的効果において細菌学的効果ありと判定された(遺伝子型別分類:gPSSP、CLSI分類:S(PSSP)であった)。

安全性について、自他覚症状に関する有害事象及び副作用は、以下の通りであった。

#### 自他覚症状に関する有害事象及び副作用 (FAS)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		4mg/kg BID (12例)	6mg/kg BID (11例)	計 (23例)	4mg/kg BID (12例)	6mg/kg BID (11例)	計 (23例)
		例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数		9 (75.0%)	7 (63.6%)	16 (69.6%)	2 (16.7%)	4 (36.4%)	6 (26.1%)
発現件数の合計		10	9	19	2	5	7
胃腸障害	泥状便	1 (8.3%)	4 (36.4%)	5 (21.7%)	-	3 (27.3%)	3 (13.0%)
	無形軟便	1 (8.3%)	2 (18.2%)	3 (13.0%)	1 (8.3%)	1 (9.1%)	2 (8.7%)
	水様便	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)
	嘔吐	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-
神経系障害	熱性痙攣	-	1 (9.1%)	1 (4.3%)	-	-	-
	頭痛	1 (8.3%)	1 (9.1%)	2 (8.7%)	-	1 (9.1%)	1 (4.3%)
腎及び尿路障害	排尿困難	-	1 (9.1%)	1 (4.3%)	-	-	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-
	鼻出血	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-
	くしゃみ	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-
皮膚及び皮下組織障害	発疹	1 (8.3%)	-	1 (4.3%)	-	-	-

-: 発現せず、副作用用語: MedDRA/J ver.10.0 (異常便、下痢について基本語を加工し<sup>16</sup>、泥状便、無形軟便、水様便として集計した)、発現率: 有害事象発現例数/対象例数×100

<sup>16</sup> MedDRA/Jに基づく読み替えでは、無形軟便と水様便に対応する基本語は共に下痢であり、同じ事象として取り扱われる。また、泥状便に対応する基本語は異常便であり、下痢とは別の事象となってしまう。以上のことから、今回実施した小児を対象とした臨床試験においては、対応する基本語を加工することとしたとされている。

また、臨床検査値に関する有害事象は、FAS から臨床検査の日付のずれが認められた 1 例を除いた 22 例において、1 例 2 件 (ALT < 6mg/kg 群>、AST < 6mg/kg 群>) であり、いずれも副作用とされた。

重篤な有害事象は 6mg/kg 群 1 例 1 件に熱性痙攣が認められたが、本剤との因果関係は否定され、翌日に回復した。

投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

FAS において、易服用率 (日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づき、投与終了 (中止) 時に、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された症例の割合) は 95.7% (22/23 例) であった。

**TBPM-PI (細粒) の小児の耳鼻咽喉科領域を対象とした第 相臨床試験【試験番号：ME1211-8、試験期間：20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献：無し】**

一般細菌が原因と推定される小児の急性中耳炎及び急性副鼻腔炎 (目標症例数：20 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、服用性、臨床推奨用量及び高用量に関する検討を行うことを目的とした多施設共同非盲検試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は以下の通りであり、各ステップで 7 日間連続投与とされた。本試験は、ステップ 1 より開始し、各ステップで医学専門家及び安全性委員会により、有効性、安全性及び薬物動態が検討され、問題が無いと判断された場合に、次のステップへ移行された。

**各ステップにおける対象と用法・用量**

ステップ	年齢	投与量
1	3 歳以上 6 歳未満	4 mg/kg BID
2	(年長児グループ)	6 mg/kg BID
3	生後 6 カ月以上 3 歳未満	4 mg/kg BID
4	(乳幼児グループ)	6 mg/kg BID

組み入れられた 26 例 (4mg/kg BID 群 13 例、6mg/kg BID 群 13 例) のうち、未投与 1 例 (4mg/kg BID) を除いた 25 例が FAS と定義され、安全性解析対象集団とされた。また、FAS から、服薬量未達 3 例 (4mg/kg BID 群 1 例、6mg/kg BID 群 2 例) 前治療薬違反 1 例 (6mg/kg BID 群 1 例) を除いた 21 例が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、1) 有効性：肺炎球菌による感染が確認された症例における投与終了時 (中止時) の主治医臨床効果 (有効率：ME1211-7 試験と同様) 肺炎球菌による感染が確認された症例における投与終了時 (中止時) の細菌学的効果 (ME1211-7 試験と同様) 2) 安全性：副作用 (自他覚症状、臨床検査値) 3) 服用性とされた。

有効性について、PPS のうち、肺炎球菌による感染が確認された症例は 5 例 [急性中耳炎：4mg/kg BID 群 1 例 (CLSI 分類で PSSP)、急性鼻副鼻腔炎：6mg/kg BID 群 4 例 (CLSI 分類で Intermediate (PISP) 以上)] であり、臨床効果及び細菌学的効果における有効率はいずれも 5/5 例 (100%) であった。

安全性については、自他覚症状に関連する有害事象及び副作用は以下の通りであった。臨床検査値に関連する有害事象及び副作用は、FAS から投与開始前データ不採用とされた 1 例 (4mg/kg BID 群) を除く 24 例において、認められなかった

自他覚症状に関する有害事象及び副作用 (FAS)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		4mg/kg BID (12例)	6mg/kg BID (13例)	計 (25例)	4mg/kg BID (12例)	6mg/kg BID (23例)	計 (25例)
		例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数		8 (66.7%)	9 (69.2%)	17 (68.0%)	4 (33.3%)	3 (23.1%)	7 (28.0%)
発現件数の合計		11	14	25	6	3	9
胃腸障害	泥状便	1 (8.3%)	3 (23.1%)	4 (16.0%)	1 (8.3%)	2 (15.4%)	3 (12.0%)
	無形軟便	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)
	水様便	1 (8.3%)	4 (30.8%)	5 (20.0%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	2 (8.0%)
	嘔吐	-	2 (15.4%)	2 (8.0%)	-	-	-
感染症及び寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)	-	-	-
	帯状疱疹	-	1 (7.7%)	1 (4.0%)	-	-	-
	鼻咽頭炎	2 (16.7%)	2 (15.4%)	4 (16.0%)	-	-	-
神経系障害	頭痛	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)	-	-	-
	鼻出血	-	1 (7.7%)	1 (4.0%)	-	-	-
皮膚及び皮下組織障害	おむつ皮膚炎	-	1 (7.7%)	1 (4.0%)	-	-	-
	発疹	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)	1 (8.3%)	-	1 (4.0%)

-: 発現せず、副作用用語: MedDRA/J ver.10.0 (異常便、下痢について基本語を加工し、泥状便、無形軟便、水様便として集計した)、発現率: 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

有害事象により投与中止に至った症例は2例(4mg/kg BID群1例<発疹: 多分関連あり>、6mg/kg BID群1例<水様便: 関係なし>)であったが、いずれも投与中止後に回復した。なお、水様便が発現した1例は、ノロウイルスが便から検出されたことから治験薬との因果関係は否定された。

FASにおいて、易服用率(日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づき、投与終了(中止)時に、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された症例の割合)は、4mg/kg BID群100%(12/12例)、6mg/kg BID群92.3%(12/13例)であった。

**TBPM-PI(細粒)の小児の細菌性肺炎を対象とした第 相臨床試験【試験番号: ME1211-11、試験期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献: 無し】**

一般細菌が原因と推定される小児の肺炎(軽症又は中等症<sup>17</sup>、目標症例数: 20例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び服用性、臨床推奨用量及び高用量に関する検討を行うことを目的に多施設共同非盲検試験が国内15施設で実施された。

組み入れられた24例(4mg/kg BID群13例、6mg/kg BID群11例)がFASと定義され、安全性解析対象集団とされた。FASから、対象外疾患1例(4mg/kg BID群)、服薬量未達1例(6mg/kg BID群)を除いた22例がPPSと定義され、有効性解析対象集団とされた。

<sup>17</sup> 日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(日本化学療法学会雑誌2003;51(3):144-151)」を参考に判定した。

用法・用量は以下の通りであり、各ステップで7日間連続投与とされた。本試験は、ステップ1より開始し、各ステップで医学専門家及び安全性委員会により、有効性、安全性及び薬物動態が検討され、問題が無いと判断された場合に、次のステップへ移行された。

各ステップにおける対象と用法・用量

ステップ	3歳以上16歳未満 (学童・年長児グループ)	生後6カ月以上3歳未満 (乳幼児グループ)
1	4mg/kg BID	
2	4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID	
3	4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID	4mg/kg BID
4	4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID	4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID

主要評価項目は、1) 有効性：原因菌検出症例における投与終了時(中止時)の臨床効果(治験責任医師又は治験分担医師により、自他覚所見をもとに、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(日本化学療法学会雑誌 2003;51(3):144-151)」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合) < 有効率 : (「著効」+「有効」) / (「著効」+「有効」+「やや有効」+「無効」+「判定不能」) × 100 >、原因菌検出症例における投与終了時(中止時)の細菌学的効果(効果判定委員会において、「陰性化」、「常在化」、「存続」のうち、「陰性化」を「細菌学的効果あり」とした)、2) 安全性：副作用(自他覚症状、臨床検査値)、3) 服用性とされた。

PPSのうち、投与前に原因菌が検出された症例は1例(4mg/kg BID群)であり、臨床効果に関する有効率は、1/1例(100%)、細菌学的効果ありと判定された[原因菌：インフルエンザ菌遺伝子型別分類：gBLNAR、CLSI分類：S(感性菌)]

自他覚症状に関する有害事象及び副作用は、以下の通りである。

自他覚症状に関する有害事象及び副作用 (FAS)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		4mg/kg BID (13例)	6mg/kg BID (11例)	計 (24例)	4mg/kg BID (13例)	6mg/kg BID (11例)	計 (24例)
		例数(発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数		9 (69.2%)	8 (72.7%)	17 (70.8%)	7 (53.8%)	3 (27.3%)	10 (41.7%)
発現件数の合計		14	13	27	7	3	10
胃腸障害	腹痛	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-
	泥状便	3 (23.1%)	-	3 (12.5%)	3 (23.1%)	-	3 (12.5%)
	無形軟便	1 (7.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)
	水様便	3 (23.1%)	2 (18.2%)	5 (20.8%)	3 (23.1%)	2 (18.2%)	5 (20.8%)
	腸炎	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-
	嘔吐	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	-	2 (18.2%)	2 (18.2%)	-	-	-
	中耳炎	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-
	急性中耳炎	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-
	咽頭炎	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-
	水痘	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-

神経系障害	傾眠	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-
呼吸器、胸郭及縦隔障害	鼻出血	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-
	上気道の炎症	1 (7.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)	-	-	-
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	-	1 (9.1%)	1 (4.2%)	-	-	-
	おむつ皮膚炎	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-
	紅斑	1 (7.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-

- : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver.10.0 (異常便、下痢について基本語を加工し、泥状便、無形軟便、水様便として集計した)

発現率 : 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

臨床検査値に関連する有害事象は両用量群に各 1 例 (血小板数増加) が認められ、副作用とされた。

重篤な有害事象は 6mg/kg BID 群の 1 例に 1 件 (鼻咽頭炎) 認められた。

投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

FAS において、易服用率 (日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づき、投与終了 (中止) 時に、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された症例の割合) は、4mg/kg BID 群 100% (13/13 例)、6mg/kg BID 群 72.7% (8/11 例) であった。

### 3) 国内第 相臨床試験

小児の急性中耳炎を対象とした検証的試験【試験番号 : ME1211-15 試験、試験期間 : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日、公表文献 : 無し】

一般細菌によると推定される小児の急性中耳炎を対象 (目標症例数 : 本剤群 100 例、CDTR-PI 高用量群 100 例) に、本剤の CDTR-PI 高用量に対する臨床効果の非劣性を検証することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験が、国内 42 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は 1 回 4mg/kg (3.5mg/kg 以上 5.0mg/kg 未満) BID、CDTR-PI 高用量群では (1 回 4.2mg/kg 以上 6.0mg/kg 未満) TID とされた。投与期間は 7 日間とされた。

本試験では、組み入れられた 216 例 (本剤群 112 例、CDTR-PI 高用量群 104 例) のうち、4 例 [ 治験薬投与前に同意を撤回した 2 例 (CDTR-PI 高用量群) 服薬規定不遵守 1 例 (CDTR-PI 高用量群) 除外基準への抵触が判明した 1 例 (本剤群) ] を除く 212 例の被験者 (本剤群 111 例、CDTR-PI 高用量群 101 例) が FAS と定義され、安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、8 例 [ 対象外疾患 1 例 (本剤群) 対象外疾患 1 例 (CDTR-PI 高用量群) 終了/中止時観察評価不能 3 例 (CDTR-PI 高用量群) 除外基準抵触 2 例 (CDTR-PI 高用量群) 併用禁止薬違反 1 例 (CDTR-PI 高用量群) ] を除く 204 例が PPS (本剤群 110 例、CDTR-PI 高用量群 94 例) と定義され、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、1) 有効性 : 投与終了時 (中止時) の臨床効果 (「日本化学療法学会雑誌 2003;51 (3) :144-151」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合) < 有効率 : (「著効」 + 「有効」) / (「著効」 + 「有効」 + 「やや有効」 + 「無効」 + 「判定不能」) × 100 >、2) 副作用 (自覚症状、臨床検査値) とされた。

有効性について、投与終了時 (中止時) の臨床効果の有効率は、本剤群 98.2% (108/110



例) CDTR-PI 高用量群 92.6% (87/94 例) であった。本剤群と CDTR-PI 高用量群の有効率の差 [95%信頼区間] は 5.6% [-0.2% ~ 11.5%] であり、差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値の-10%を上回ったことから、投与終了時(中止時)の臨床効果において、本剤の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。

#### 投与終了時(中止時)の臨床効果(PPS)

投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	有効率 [95%信頼区間] (%)	有効率の差 (本剤-CDTR-PI高 用量) [95%信頼区間] (%)
本剤群	38 (34.5%)	70 (63.6%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	110	98.2 [93.6 ~ 99.8]	5.6 [-0.2 ~ 11.5]
CDTR-PI 高用量群	25 (26.6%)	62 (66.0%)	3 (3.2%)	4 (4.3%)	0 (0.0%)	94	92.6 [85.3 ~ 97.0]	

安全性について、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用は、以下の通りであった。

#### 2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用(FAS)

器官別大分類	基本語	有害事象		副作用	
		本剤群 (111 例)	CDTR-PI 高用量群 (101 例)	本剤群 (111 例)	CDTR-PI 高用量群 (101 例)
		例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数		43 (38.7%)	43 (42.6%)	17 (15.3%)	14 (13.9%)
発現件数の合計		58	55	22	14
耳及び迷路障害	耳痛	-	2 (2.0%)	-	-
胃腸障害	泥状便	6 (5.4%)	9 (8.9%)	5 (4.5%)	9 (8.9%)
	無形軟便	6 (5.4%)	3 (3.0%)	5 (4.5%)	2 (2.0%)
	水様便	3 (2.7%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	-
	嘔吐	6 (5.4%)	5 (5.0%)	4 (3.6%)	-
感染症及び寄生虫症	ウイルス性 胃腸炎	1 (0.9%)	2 (2.0%)	-	-
	鼻咽頭炎	8 (7.2%)	13 (12.9%)	-	-
	急性中耳炎	3 (2.7%)	2 (2.0%)	-	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	3 (2.7%)	-	1 (0.9%)	-
	鼻出血	3 (2.7%)	-	1 (0.9%)	-

- : 発現なし

副作用用語: MedDRA/J ver10.0 (下痢、異常便の基本語を加工し、無形軟便、泥状便、水様便として集計した)

発現率: 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

臨床検査値に関する有害事象及び副作用は、FAS から 9 例 [臨床試験の未実施 5 例、規定範囲外での実施 1 例、採血量不足もしくは血液凝固・溶血 2 例、検体の不適切な処理 1 例] を除いた 203 例 (本剤群 109 例、CDTR-PI 高用量群 94 例) において、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、以下の通りであった。

いずれかの群で2%以上の発現が認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用 (FAS)

基本語	有害事象		副作用	
	本剤群 (109例)	CDTR-PI 高用量群 (94例)	本剤群 (109例)	CDTR-PI 高用量群 (94例)
	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数	3 (2.8%)	7 (7.4%)	2 (1.8%)	7 (7.4%)
発現件数の合計	3	8	2	8
白血球数増加	-	2 (2.1%)	-	2 (2.1%)
血小板数増加	-	3 (3.2%)	-	3 (3.2%)

- : 発現なし

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

発現率 : 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象は、CDTR-PI 高用量群に喘息 1 例 1 件が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群では 1 例 1 件 (水様便) CDTR-PI 高用量群では 2 例 2 件 (蕁麻疹、ウイルス性胃腸炎) であり、このうち、水様便、蕁麻疹は被験薬との因果関係が否定されなかった。なお、中止の理由となった有害事象及び副作用は、治験薬投与中止後にすべて回復が確認された。

**TBPM-PI (細粒) の小児の急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎を対象とした第 相臨床試験【試験番号 : ME1211-14、試験期間 : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日、公表文献 : 無し】**

一般細菌が原因と推定される小児の急性中耳炎及び急性副鼻腔炎 (反復例及び前治療無効例を含む、目標症例 180 例) に対する本剤の有効性、安全性及び服用性の検討を行う目的で、多施設共同非盲検試験が国内 46 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4 (3.5 以上 4.5 未満) mg/kg BID とされた。ただし、反復例又は前治療無効例においては、症状・程度に応じて本剤 6 (5.5 以上 6.5 未満) mg/kg を投与できるとされ、投与期間中の用量の変更は行わないものとされた。投与期間は、7 日間とされた。

組み入れられた 218 例 (4mg/kg BID 群 185 例、6mg/kg BID 群 33 例) のうち、未服用 1 例 (4mg/kg BID 群) 服薬規定不遵守 2 例 (6mg/kg BID 群) を除く 215 例が FAS と定義され、安全性解析対象集団とされた。FAS から 8 例 [ 選択基準違反 (4mg/kg BID 群 1 例) 前治療薬違反 (4mg/kg BID 群 1 例) 服薬量未達<sup>18)</sup> (4mg/kg BID 群 2 例、6mg/kg BID 群 1 例) 併用禁止薬違反 (4mg/kg BID 群 2 例) 併用禁止療法違反 (4mg/kg BID 群 1 例) ] を除く 207 例が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、1) 有効性 : 投与終了時 (中止時) の臨床効果 (「日本化学療法学会雑誌 2003;51 (3) :144-151」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判

<sup>18)</sup> 服薬開始後、同意撤回による中止により服薬回数 6 回未満 (1 例)  
有害事象発現による中止により服薬回数 6 回未満 (2 例)

定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合) < 有効率 : (「著効」 + 「有効」) / (「著効」 + 「有効」 + 「やや有効」 + 「無効」 + 「判定不能」) × 100 >、  
 投与終了時(中止時)の細菌学的効果(効果判定委員会において、「陰性化」、「常在化」、「存続」のうち、「陰性化」、「常在化」を細菌学的効果ありとした。) 2) 安全性：副作用(自覚症状、臨床検査値)とされた。

有効性について、投与終了時(中止時)の臨床効果は以下の通りであった。

投与終了時(中止時)の臨床効果(PPS)

項目		著効	有効	やや有効	無効	計	有効率	95%信頼区間	
中耳炎	4mg/kg BID	乳幼児	13 (37.1%)	22 (62.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	35	100.0%	90.0% ~100.0%
		年長児	31 (45.6%)	35 (51.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	68	97.1%	89.8%~99.6%
		学童	18 (36.0%)	31 (62.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	50	98.0%	89.4%~99.9%
		計	62 (40.5%)	88 (57.5%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	153	98.0%	94.4%~99.6%
	6mg/kg BID	乳幼児	2 (18.2%)	8 (72.7%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	11	90.9%	58.7%~99.8%
		年長児	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9	100.0%	66.4% ~100.0%
		学童	2 (50.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4	100.0%	39.8% ~100.0%
計	7 (29.2%)	16 (66.7%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	24	95.8%	78.9%~99.9%		
副鼻腔炎	4mg/kg BID	乳幼児	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4	100.0%	39.8% ~100.0%
		年長児	1 (14.3%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	7	85.7%	42.1%~99.6%
		学童	0 (0.0%)	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	13	69.2%	38.6%~90.9%
		計	1 (4.2%)	18 (75.0%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	24	79.2%	57.8%~92.9%
	6mg/kg BID	乳幼児	0 (0.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3	100.0%	29.2% ~100.0%
		年長児	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	100.0%	2.5%~100.0%
		学童	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2	0.0%	0.0%~84.2%
計	0 (0.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	6	66.7%	22.3%~95.7%		

反復例又は前治療無効例における投与終了時(中止時)の臨床効果(PPS)

項目		著効	有効	やや有効	無効	計	有効率	95%信頼区間	
中耳炎	該当せず	4mg/kgBID	56 (40.3%)	80 (57.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	139	97.8%	93.8%~99.6%
		6mg/kgBID	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0 (0/4)	0 (0.0%)	4	100.0%	39.8%~100.0%
	該当	4mg/kgBID	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	100.0%	76.8%~100.0%
		6mg/kgBID	6 (30.0%)	13 (65.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	20	95.0%	75.1%~99.9%
副鼻腔炎	該当せず	4mg/kgBID	0 (0.0%)	15 (78.9%)	4 (21.1%)	0 (0.0%)	19	78.9%	54.4%~93.9%
	該当	4mg/kgBID	1 (20.0%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	5	80.0%	28.4%~99.5%
		6mg/kgBID	0 (0.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	6	66.7%	22.3%~95.7%

有効性解析集団(PPS)のうち、原因菌が判明した133株(4mg/kg BID群114株、6mg/kg BID群19株)において、投与終了時(中止時)の細菌学的効果は、以下の通りであり、消失しなかった1株は4mg/kg BID群のインフルエンザ菌[遺伝子型別分類:gBLPACR-I、CLSI分類:R(耐性菌)]であった。

原因菌ごとの投与終了時（中止時）の細菌学的効果（全体）（PPS）

項目		細菌学的効果あり	細菌学的効果なし	計	有効率	95%信頼区間
肺炎球菌	4mg/kg BID	52 (100.0%)	0 (0.0%)	52	100.0%	93.2%~100.0%
	6mg/kg BID	9 (100.0%)	0 (0.0%)	9	100.0%	66.4%~100.0%
インフルエンザ菌	4mg/kg BID	53 (98.1%)	1 (1.9%)	54	98.1%	90.1%~100.0%
	6mg/kg BID	8 (100.0%)	0 (0.0%)	8	100.0%	63.1%~100.0%
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	4mg/kg BID	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2	100.0%	15.8%~100.0%
	6mg/kg BID	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1	100.0%	2.5%~100.0%
化膿レンサ球菌	4mg/kg BID	5 (100.0%)	0 (0.0%)	5	100.0%	47.8%~100.0%
	6mg/kg BID	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1	100.0%	2.5%~100.0%
黄色ブドウ球菌	4mg/kg BID	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1	100.0%	2.5%~100.0%
	6mg/kg BID	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	-	-

安全性について、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた自覚症状に関する有害事象及び副作用は、以下の通りであった。

2%以上の発現が認められた自覚症状に関する有害事象及び副作用（FAS）

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		4mg/kg BID (184例)	6mg/kg BID (31例)	計 (215例)	4mg/kg BID (184例)	6mg/kg BID (31例)	計 (215例)
		例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)	例数 (発現率)
発現例数		75 (40.8%)	18 (58.1%)	93 (43.3%)	39 (21.2%)	8 (25.8%)	47 (21.9%)
発現件数の合計		108	28	136	45	9	54
胃腸障害	腹痛	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
	上腹部痛	1 (0.5%)	1 (3.2%)	2 (0.9%)	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)
	泥状便	13 (7.1%)	6 (19.4%)	19 (8.8%)	11 (6.0%)	4 (12.9%)	15 (7.0%)
	無形軟便	17 (9.2%)	2 (6.5%)	19 (8.8%)	16 (8.7%)	2 (6.5%)	18 (8.4%)
	水様便	15 (8.2%)	1 (3.2%)	16 (7.4%)	6 (3.3%)	1 (3.2%)	7 (3.3%)
	悪心	1 (0.5%)	1 (3.2%)	2 (0.9%)	-	-	-
	嘔吐	12 (6.5%)	2 (6.5%)	14 (6.5%)	-	-	-
感染症および寄生虫症	気管支炎	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
	鼻咽頭炎	11 (6.0%)	2 (6.5%)	13 (6.0%)	-	-	-
	急性中耳炎	1 (0.5%)	1 (3.2%)	2 (0.9%)	-	-	-
	咽頭炎	2 (1.1%)	2 (6.5%)	4 (1.9%)	-	-	-
	ウイルス性中耳炎	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
神経系障害	傾眠	2 (1.1%)	1 (3.2%)	3 (1.4%)	2 (1.1%)	-	2 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	3 (1.6%)	1 (3.2%)	4 (1.9%)	-	-	-
	アレルギー性鼻炎	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
	上気道の炎症	-	1 (3.2%)	1 (0.5%)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	発疹	3 (1.6%)	1 (3.2%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	1 (3.2%)	4 (1.9%)

-：発現せず

副作用用語：MedDRA/J ver.10.0（異常便、下痢について基本語を加工し、泥状便、無形軟便、水様便として集計した）

発現率：有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用は、FAS から 4 例（採血拒否 2 例、強溶血又は血液凝固 2 例）を除いた 211 例において、以下の通りであった。

2%以上の発現が認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用

基本語	有害事象		副作用	
	4mg/kg BID (181例)	6mg/kg BID (30例)	4mg/kg BID (181例)	6mg/kg BID (30例)
	例数(発現率)	例数(発現率)	例数(発現率)	例数(発現率)
発現例数	12 (6.6%)	4 (13.3%)	10 (5.5%)	3 (10.0%)
発現件数の合計	12	4	10	3
AST 増加	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)
血中尿素増加	2 (1.1%)	1 (3.3%)	2 (1.1%)	0 (0%)
好酸球百分率増加	4 (2.2%)	0 (0%)	3 (1.7%)	0 (0%)
白血球数増加	2 (1.1%)	1 (3.3%)	2 (1.1%)	1 (3.3%)
尿中蛋白陽性	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)

-: 発現なし

副作用用語: MedDRA/J ver10.0

発現率: 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

投与の中止に至った有害事象は、4例6件(無形軟便、嘔吐、急性中耳炎、咽頭炎:各1件、発疹:2件)に認められ、うち発疹は本剤との因果関係が否定されなかった。全ての症例で治験中止後に回復が確認された。

服用が1回でも確認された症例のうち、1例(分包装用数を誤ったため、1回2mg/kgしか服用されていなかった症例)を除いた216例において、易服用率(日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づき、投与終了(中止)時に、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された症例の割合)は、4mg/kg BID群92.9%(171/184例)、6mg/kg BID群93.8%(30/32例)であった。

**TBPM-PI(細粒)の小児の細菌性肺炎を対象とした第 相臨床試験【試験番号: ME1211-16、試験期間: 20 年 月 日~20 年 月 日、公表文献: 無し】**

一般細菌によると推定される小児の肺炎を対象(軽症又は中等症、目標症例数: 30例)に対する、本剤の有効性、安全性および服用性の検討を行うことを目的として、多施設共同非盲検試験が国内21施設で実施された。

用法・用量は、本剤4(3.5以上4.5未満)mg/kg BIDとされた。ただし、症状・程度に応じて本剤6(5.5以上6.5未満)mg/kg BIDを投与することができることとされ、投与期間中の用法・用量の変更は行わないこととされた。また、投与期間は、7日間とされた。

組み入れられた42例(4mg/kg BID群27例、6mg/kg BID群15例)のうち、本剤が投与された全例がFASと定義され、安全性解析対象集団とされた。FASのうち、5例[対象外疾患4例(4mg/kg BID群)、対象外疾患1例(6mg/kg BID群)]を除く37例がPPSと定義され、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、1)有効性: 投与終了時(中止時)の臨床効果(有効率)(「日本化学療法学会雑誌2003;51(3):144-151」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合) <有効率: (「著効」+「有効」)/(「著効」+「有効」+「やや有効」+「無効」+「判定不能」) × 100 >、2)安全性: 副作用(自他覚症状、臨床検査値)、3)服用性とされた。

有効性について、両投与群ともに有効率は、100%であった

投与終了後・中止時の臨床効果 (PPS)

投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	有効率	95%信頼区間
4mg/kgBID	12 (52.2%)	11 (47.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23	100.0%	85.2% ~ 100.0%
6mg/kgBID	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	100.0%	76.8% ~ 100.0%

安全性について、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用は以下の通りであった。

2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用 (FAS)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		4mg/kg BID (27例) 例数 (発現率)	6mg/kg BID (15例) 例数 (発現率)	計 (42例) 例数 (発現率)	4mg/kg BID (27例) 例数 (発現率)	6mg/kg BID (15例) 例数 (発現率)	計 (42例) 例数 (発現率)
発現例数		12 (44.4%)	7 (46.7%)	19 (45.2%)	9 (33.3%)	5 (33.3%)	14 (33.3%)
発現件数の合計		18	11	29	11	6	17
胃腸障害	泥状便	3 (11.1%)	1 (6.7%)	4 (9.5%)	3 (11.1%)	1 (6.7%)	4 (9.5%)
	無形軟便	2 (7.4%)	2 (13.3%)	4 (9.5%)	2 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.1%)
	水様便	3 (11.1%)	4 (26.7%)	7 (16.7%)	3 (11.1%)	3 (20.0%)	6 (14.3%)
	変色便	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)
	嘔吐	-	3 (20.0%)	3 (7.1%)	-	1 (6.7%)	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症	手足口病	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	-	-	-
	インフルエンザ	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	-	-	-
	鼻咽頭炎	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	-	-	-
	中耳炎	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	-	-	-
腎および尿路障害	着色尿	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1 (3.7%)	1 (6.7%)	2 (4.8%)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	2 (7.4%)	-	2 (4.8%)	-	-	-
	紅斑	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)	1 (3.7%)	-	1 (2.4%)

- : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver.10.0 (異常便、下痢について基本語を加工し、泥状便、無形軟便、水様便として集計した)

発現率 : 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

また、いずれかの群で 2%以上に発現した臨床検査値に関する有害事象及び副作用は、以下の通りであった。

2%以上の発現が認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用

基本語	有害事象		副作用	
	4mg/kg BID (27例) 例数(発現率)	6mg/kg BID (15例) 例数(発現率)	4mg/kg BID (27例) 例数(発現率)	6mg/kg BID (15例) 例数(発現率)
発現例数	3 (11.1%)	2 (13.3%)	3 (11.1%)	2 (13.3%)
発現件数の合計	4	2	4	2
ALT 増加	1 (3.7%)	-	1 (3.7%)	-
AST 増加	1 (3.7%)	-	1 (3.7%)	-
白血球数増加	-	1 (6.7%)	-	1 (6.7%)
血小板数増加	2 (7.4%)	1 (6.7%)	2 (7.4%)	1 (6.7%)

- : 発現なし

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

発現率 : 有害事象発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象は、4mg/kg BID 群 1 例に 1 件（インフルエンザ）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象、及び死亡は認められなかった。

FAS において、易服用率（日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づき、投与終了（中止）時に、「非常に飲みやすい」又は「飲みやすい」と判定された症例の割合）は、4mg/kg BID 群 85.2%（23/27 例）、6mg/kg BID 群 100%（15/15 例）であった。

### < 機構における審査の概略 >

本申請においては、有効性及び安全性の評価資料として小児臨床試験 6 試験（第 相試験：3 試験、第 相試験：3 試験）、成人臨床試験 10 試験（第 相試験：5 試験、第 相試験：5 試験）が提出された。機構は、本剤の有効性については、CDTR-PI 高用量を対照とした小児第 相二重盲検比較試験（ME1211-15 試験）を中心に評価し、加えて、小児第 相非盲検非対照試験（ME1211-14 試験、ME1211-16 試験）成績を補完的に評価することとした。また、安全性については、小児臨床試験成績を中心に評価を行い、本剤の安全性プロファイルを確認する目的で、成人臨床試験成績を確認した。

#### (1) 有効性について

機構は、以下の審査を行った結果、本剤の有効性は、急性中耳炎患者を対象に本剤と CDTR-PI 高用量を比較した小児第 相二重盲検比較試験（ME1211-15 試験）を評価した結果、本剤は既存の標準的な治療薬と同程度の有効性が得られたこと、及び小児第 相非盲検非対照試験（ME1211-14 試験、ME1211-16 試験）成績から、中耳炎に加えて、肺炎及び副鼻腔炎に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

以上、機構の有効性の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 中耳炎における有効性について

##### i) 比較臨床試験（ME1211-15 試験）の対照薬について

ME1211-15 試験では、中耳炎患者を対象に CDTR-PI 高用量を対照薬として本剤と比較するデザインであった。

申請者は、ME1211-15 試験の比較対照薬の設定について、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」（2006 年版、日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会編）において、抗菌薬を必要とされる小児における重症の中耳炎に対する第一選択薬の 1 つとして、また、中等症の中耳炎においては AMPC に対して無効の場合に使用される選択薬の 1 つとして推奨されている CDTR-PI 高用量を設定した<sup>19</sup>と説明している。なお、本試験における対象患者は、中等症（本剤群 31 例、CDTR-PI 高用量群 19 例）と重症例（本剤群 79 例、CDTR-PI 高用量群 75 例）であった。

また、CDTR-PI 高用量の用量設定（4.2～6.0mg/kg TID）は、小児急性中耳炎診療ガ

<sup>19</sup> 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」における中等症での推奨治療は「AMPC 常用量で 5 日間の治療」である。5 日後に改善が見られない場合、AMPC 高用量、CVA/AMPC 又は CDTR-PI 高用量を用いる旨が記載されている。重症例での推奨治療は、AMPC 高用量、CVA/AMPC 又は CDTR-PI 高用量を用いると記載されている

イドラインでも明確に設定されていないが、申請者は、ガイドライン作成メンバー執筆の国内文献(内科 2005;96:837, 日本医事新報 2003;4147:89)において CDTR-PI 高用量として常用量の 1.1~2.0 倍の投与がなされていることなどから、CDTR-PI 高用量は、常用量より 2 倍量以下の範囲を示すと推測していると説明している。用量上限は、CDTR-PI の承認用量上限である 6.0mg/kg(常用量の 2 倍)とし、下限は、4.2mg/kg(常用量の 1.4 倍)と設定しており、この設定は CDTR-PI 高用量として適切であると申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

原因菌不明時の初期抗菌薬療法として、患者の状態に応じて治療の選択を行うが、多くの小児における初回の急性中耳炎では AMPC 1 日 80~90mg/kg など狭域スペクトルの抗菌薬を選択すべきであり、AMPC 療法が奏効しなかった小児では、AMPC/CVA 14:1 製剤、又はセファロsporin(経口のセフジニル、セフロキシム、セフポドキシム)あるいは、経静脈投与でのセフトリアキソンの使用が、海外の小児感染症領域の教科書(最新感染症ガイド RED BOOK 2006 27 th ed. 2006 American Academy of Pediatrics)で推奨されていることを機構は確認した。

また、CDTR-PI は米国、スペイン、イタリア、中国、韓国を含む 20 カ国で承認されているものの、欧米では急性中耳炎は承認されておらず( )、国際的教科書(Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6<sup>th</sup> ed. 2005 Elsevier Churchill Livingstone,、Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill,、Nelson Textbook of Pediatrics 18th. ed. Elsevier Churchill Livingstone, W B Saunder Co.等)には、急性中耳炎の治療薬としての CDTR-PI の記載はないことも確認した。しかし、国内においては、海外に比して小児の急性中耳炎の主な原因菌である肺炎球菌及びインフルエンザ菌における耐性化が進んでおり、十分な効果を有する抗菌薬がなく治療に難渋することが多くなってきていること、このような背景を踏まえて国内においては、小児の急性中耳炎における標準的に用いられる治療薬として CDTR-PI 高用量あるいは CVA/AMPC 1:14 製剤等が挙げられる旨を医学専門家も説明していること、ME1211-15 試験の計画当時には、国内では CVA/AMPC 1:14 製剤が承認されてから間もない状況であったことから、CDTR-PI 高用量が標準的な治療法として広く用いられていたことを踏まえ、CDTR-PI 高用量を比較臨床試験の対照薬として設定したとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

## ii) 比較臨床試験 (ME1211-15 試験) の対象患者について

本試験における対象患者は、中等症と重症例が含まれる。申請者の説明では、国内の実地診療における CDTR-PI 高用量は中等症の中耳炎の初回治療薬剤として推奨されていない。また、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」においても、中等症の推奨治療である AMPC 常用量の 5 日間治療後に改善が認められない場合の治療法の一つとして CDTR-PI 高用量を用いることが記されている。機構は、重症度別の有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり説明した。

本試験における重症度別の臨床効果の有効率は下表の通りである。



### ME1211-15 試験の中耳炎の重症度別投与群別臨床効果

重症度	投与群	臨床効果 (有効率)
中等症	本剤	100% (31/31)
	CDTR-PI 高用量	100% (19/19)
	差の 95%信頼区間	-
重症	本剤	97.5% (77/79)
	CDTR-PI 高用量	90.7% (68/75)
	差の 95%信頼区間	-0.6% ~ 14.2%

有効率 = 有効以上の例数 / 評価対象例数

機構はさらに、中等症のうち AMPC に治療抵抗性の症例での有効性について、説明を求めたところ、申請者は以下のとおり説明した。

本試験において、前治療として AMPC (常用量を含む) が無効であった中等症の症例はなかった。また、前治療としてセフェム系経口抗菌薬が無効であった中等症 2 例では、いずれも臨床効果が認められ、うち原因菌が検出された 1 例については、細菌学的効果が認められた。

機構は、対照薬である CDTR-PI 高用量が中等症のうち治療抵抗性の症例及び重症の急性中耳炎患者に使用されることを踏まえ、この集団に着目して有効性を確認した結果、治療抵抗性の中等症及び重症の急性中耳炎に対する本剤の有効性は、CDTR-PI 高用量に大きく劣らないものと考えた。

### iii) 比較臨床試験 (ME1211-15 試験) における評価時期について

機構は、有効性の主要評価時点を TOC (Time of Cure visit) 時としなかった理由について、説明を求め、申請者は以下のとおり説明した。

20 年 月 から開始した TBPM-PI の小児臨床試験 (ME1211-7 試験、8 試験) においては、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」(日本化学療法学会雑誌 2003; 51(3): 144-151.) に定められた臨床効果判定の判定基準に基づき、主要な臨床症状・所見の推移をもとに以下の分類で臨床効果を判定し、主要評価項目とした。また、小児第 相臨床試験 (ME1211-14 試験、15 試験、16 試験) においても上記と同じ判定基準に基づき、投薬開始日からの主要な臨床症状・所見の推移をもとに臨床効果を判定し、主要評価項目とした。

<p>著効：主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 1 日以内に明らかな改善傾向 (解熱は 37 台) を示し、3 日以内にほとんど消失した場合。</p> <p>有効：主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 3 日以内に明らかな改善傾向 (解熱は 37 台) を示し、5 日以内にほとんど消失した場合。</p> <p>やや有効：主要症状が改善したが、改善が有効に定めた日数以上を要した場合。</p> <p>無効：投薬開始後主要症状が改善しないか、または悪化した場合。</p>
---

機構は、以下の通り考える。投与終了時に有効性評価を行った場合、抗菌薬による曝露が維持されたままの状態での評価が行われることとなる。その結果として、疾患が治癒に至っていないかとも高濃度の抗菌薬により病勢が抑制されていたために有効と評価される場合や、起炎菌が存在しているのに高濃度の抗菌薬が存在するために検出出来ないことがあることから、有効性の主要評価時点は、中止又は投与終了後一定期間

が経過した時点で行うことが適切であったと考える。

なお、機構は、投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時点の有効性の評価が行われていないことから、十分な検討がなされているとは言えないものの、有効性の評価をする上で補足的に、副次評価項目として設定されていた最終観察日（投与終了後7日後）における感染症の再発率<sup>20</sup>について、以下の通り確認した。

本剤と CDTR-PI 高用量の比較試験（ME1211-15 試験）における最終観察日（投与終了後7日後）における感染症の再発率は、本剤群が 9.0%（9/100 例）、CDTR-PI 高用量群が 7.2%（6/83 例）であった。本剤群と CDTR-PI 高用量群の感染症の再発率の差 [95%信頼区間] は 1.8% [-6.1%～9.7%] であった。

また、機構は、前項と同様に、治療抵抗性の中等症及び重症例に分けて説明を求めたところ、申請者は下表を提出して説明した。

重症度別の最終観察日（投与終了後7日後）における感染症の再発率

重症度	投与群	症例数	最終観察日 （投与終了後7日後） における感染症の再発		再発率の差 [本剤群-CDTR-PI 高用量群] （差の95%信頼区間）
			再発例数	再発率	
セフェム系経口抗菌薬 <sup>a)</sup> 無効の中等症	本剤	2	0	0%	-
	CDTR-PI 高用量	0	-	-	
重症	本剤	69	9	13.0%	3.8% （-6.8%～14.4%）
	CDTR-PI 高用量	65	6	9.2%	

再発率 (%) = (再発あり) / [(再発あり) + (再発なし)] × 100      a) 常用量

機構は、副次評価項目である感染症の再発率について、本剤群と CDTR-PI 高用量群とで大きな差異はなく、主要評価項目である投与終了時（中止時）の本剤の臨床効果が確認できたことから、総合的に判断すると、本剤の有効性は期待できると考えた。

#### iv) 比較臨床試験（ME1211-15 試験）における本剤の有効性について

ME1211-15 試験の主要評価項目は、投与群間の有効率の差（本剤群 - CDTR-PI 高用量群）とされている。なお、各群の有効率は投与終了時（中止時）の臨床効果の有効率（臨床効果が「著効」又は「有効」と評価された症例の割合）とされた。

投与終了時（中止時）の臨床効果の有効率は、本剤群 98.2%（108/110 例）、CDTR-PI 高用量群 92.6%（87/94 例）であった。本剤群と CDTR-PI 高用量群の有効率の差 [95% 信頼区間] は 5.6% [-0.2%～11.5%] であり、差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値の-10%を上回ったことから、投与終了時（中止時）の臨床効果において、TBPM-PI の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。

機構は、ME1211-15 試験については、上記のように、対象患者の設定や主要評価時期に工夫が必要であったと考えるものの、以上の i) ~ ) の検討結果も踏まえ、ME1211-15 試験成績から、本剤は CDTR-PI 高用量に大きく劣ることはなく、総合的に

<sup>20</sup> 臨床効果が認められた症例で、最終観察日に新たな抗菌薬の投与を必要とする症状・徴候の再出現率

判断し、本剤の有効性は示されたと判断した。

以上の機構見解については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 2) 中耳炎以外の疾患別の有効性について

### i) 副鼻腔炎に対する有効性について

副鼻腔炎については、第 相非盲検非対照試験が 1 試験 (ME1211-14 試験) 実施された。ME1211-14 試験では、有効性の主要評価項目として、投与終了時 (中止時) の臨床効果が設定された。

投与終了時 (中止時) の臨床効果は、4mg/kg BID 群で 79.2% (19/24 例)、6mg/kg BID 群 (反復例又は前治療無効例) で 66.7% (4/6 例) であった。

投与終了時 (中止時) の臨床効果 (PPS)

項目		著効	有効	やや有効	無効	計	有効率	95%信頼区間	
副鼻腔炎	4mg/kg BID	乳幼児	0 (0/4)	4 (4/4)	0 (0/4)	0 (0/4)	4	4/4	39.8 ~ 100.0%
		年長児	1 (14.3%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	7	85.7%	42.1 ~ 99.6%
		学童	0 (0.0%)	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	13	69.2%	38.6 ~ 90.9%
		計	1 (4.2%)	18 (75.0%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	24	79.2%	57.8 ~ 92.9%
	6mg/kg BID	乳幼児	0 (0/3)	3 (3/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	3	3/3	29.2 ~ 100.0%
		年長児	0 (0/1)	1 (1/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	1	1/1	2.5 ~ 100.0%
		学童	0 (0/2)	0 (0/2)	2 (2/2)	0 (0/2)	2	0/2	0.0 ~ 84.2%
		計	0 (0.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	6	66.7%	22.3 ~ 95.7%

有効率 (%) = { (著効+有効) / (著効+有効+やや有効+無効) } × 100

機構は、副鼻腔炎における本剤の臨床効果は期待できると判断した。

### ii) 肺炎について

肺炎について、第 相非盲検非対照試験として 1 試験 (ME1211-16 試験) が実施された。ME1211-16 試験では、有効性についての主要評価項目として、投与終了時 (中止時) の臨床効果が設定され、37 例が評価された。投与終了時 (中止) 時の有効率は 100% であった。

投与終了時 (中止時) の臨床効果 (PPS)

投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	有効率	95%信頼区間
4mg/kg BID	12 (52.2%)	11 (47.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23	100.0%	85.2% ~ 100.0%
6mg/kg BID	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	100.0%	76.8% ~ 100.0%
計	20 (54.1%)	17 (45.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	37	100.0%	90.5% ~ 100.0%

有効率 (%) = { (著効+有効) / (著効+有効+やや有効+無効+判定不能) } × 100

機構は、肺炎における本剤の臨床効果は期待できると判断した。

## 3) 菌種別の有効性について

### i) 国内臨床試験において集積された菌種の有効性

小児を対象とした全ての臨床試験 (ME1211-7、8、11、14、15、16 試験) において検出された原因菌に対する消失率は、急性中耳炎では 100% (175/175 株)、副鼻腔炎では、94.7% (36/38 株)、肺炎では 100% (16/16 株) であった。

申請された適応菌種のうち小児臨床試験で集積された臨床分離株の種類、疾患別の本剤の細菌学的効果は以下のとおりであった。

#### 疾患別の細菌学的効果

原因菌		対象疾患名			計	
		中耳炎	副鼻腔炎	肺炎		
肺炎球菌		100% (80/80 株)	100% (17/17 株)	5/5 株	100% (102/102 株)	
CLSI	PCG	S	100% (42/42 株)	5/5 株	2/2 株	100% (49/49 株)
		I	100% (20/20 株)	100% (7/7 株)	2/2 株	100% (29/29 株)
		R	100% (18/18 株)	5/5 株	1/1 株	100% (24/24 株)
	CAM	S	100% (8/8 株)	3/3 株	1/1 株	100% (12/12 株)
		I	-	1/1 株	-	1/1 株
		R	100% (72/72 株)	100% (13/13 株)	4/4 株	100% (89/89 株)
インフルエンザ菌		100% (80/80 株)	88.9% (16/18 株)	100% (9/9 株)	98.1% (105/107 株)	
CLSI	S	100% (45/45 株)	100% (11/11 株)	100% (6/6 株)	100% (62/62 株)	
	I	100% (19/19 株)	3/3 株	1/1 株	100% (23/23 株)	
	R	100% (16/16 株)	2/4 株	2/2 株	90.9% (20/22 株)	
モラクセラ (プランハメラ)・カタラーリス		100% (9/9 株)	1/1 株	-	100% (10/10 株)	
化膿レンサ球菌		5/5 株	2/2 株	2/2 株	100% (9/9 株)	
黄色ブドウ球菌		1/1 株	-	-	1/1 株	
合計		100% (175/175 株)	94.7% (36/38 株)	100% (16/16 株)	99.1% (227/229 株)	
95%信頼区間		97.9%~100%	82.3%~99.4%	79.4%~100%	96.9%~99.9%	

消失率 (陰性化菌株数/検出株数)

肺炎球菌 S: PCG MIC: ≤0.06, I: PCG MIC: 0.12~1, R: PCG MIC: ≥2

S: CAM MIC: ≤0.25, I: CAM MIC: 0.5, R: CAM MIC: ≥1

インフルエンザ菌 S: ABPC MIC: ≤1, I: ABPC MIC: 2, R: ABPC MIC: ≥4

-: 発現なし

また、小児臨床試験 (ME1211-7、8、11、14、15、16 試験) において肺炎球菌検出症例及びインフルエンザ菌検出症例の臨床効果及び PCR による耐性度分類による細菌学的効果は以下の通りであった。なお、推定原因菌についての細菌学的効果は判定されていない。

#### 肺炎球菌検出症例の臨床効果及び細菌学的効果 [全小児臨床試験 (ME1211-7、8、11、14、15、16 試験)]

耐性度分類		投与群	有効率	消失率
PCG に対する CLSI 分類	S	4mg/kg BID	97.8% (45/46 例)	100% (46/46 株)
		6mg/kg BID	3/3 例	3/3 株
	I	4mg/kg BID	90.5% (19/21 例)	100% (21/21 株)
		6mg/kg BID	100% (8/8 例)	100% (8/8 株)
	R	4mg/kg BID	100% (21/21 例)	100% (21/21 株)
		6mg/kg BID	2/3 例	3/3 株
CAM に対する CLSI 分類	S	4mg/kg BID	100% (12/12 例)	100% (12/12 株)
		6mg/kg BID	-	-
	I	4mg/kg BID	-	-
		6mg/kg BID	1/1 例	1/1 株
	R	4mg/kg BID	96.1% (73/76 例)	100% (76/76 株)
		6mg/kg BID	92.3% (12/13 例)	100% (13/13 株)

耐性度分類		投与群	有効率	消失率
遺伝子型別分類	gPSSP	4mg/kg BID	100% (9/9 例)	100% (9/9 株)
		6mg/kg BID	-	-
	gPISP	4mg/kg BID	94.3% (50/53 例)	100% (53/53 株)
		6mg/kg BID	100% (8/8 例)	100% (8/8 株)
	gPRSP	4mg/kg BID	100% (26/26 例)	100% (26/26 株)
		6mg/kg BID	83.3% (5/6 例)	100% (6/6 株)
遺伝子型別分類	感性	4mg/kg BID	100% (12/12 例)	100% (12/12 株)
		6mg/kg BID	-	-
	mef A	4mg/kg BID	100% (22/22 例)	100% (22/22 株)
		6mg/kg BID	3/3 例	3/3 株
	erm B	4mg/kg BID	94.0% (47/50 例)	100% (50/50 株)
		6mg/kg BID	88.9% (8/9 例)	100% (9/9 株)
	mef A+erm B	4mg/kg BID	4/4 例	4/4 株
		6mg/kg BID	2/2 例	2/2 株

**インフルエンザ菌検出症例の臨床効果及び細菌学的効果  
[全小児臨床試験 (ME1211-7、8、11、14、15、16 試験)]**

耐性度分類		投与群	有効率	消失率
ABPC に対する CLSI 分類	S	4mg/kg BID	96.5% (55/57 例)	100% (57/57 株)
		6mg/kg BID	4/5 例	5/5 株
	I	4mg/kg BID	100% (20/20 例)	100% (20/20 株)
		6mg/kg BID	3/3 例	3/3 株
	R	4mg/kg BID	83.3% (15/18 例)	94.1% (16/17 株)
		6mg/kg BID	5/5 例	4/5 株
遺伝子型別 分類	gBLNAS	4mg/kg BID	97.6% (40/41 例)	100% (41/41 株)
		6mg/kg BID	1/2 例	2/2 株
	gLow-BLNAR	4mg/kg BID	100% (7/7 例)	100% (7/7 株)
		6mg/kg BID	1/1 例	1/1 株
	gBLNAR	4mg/kg BID	93.2% (41/44 例)	100% (43/43 株)
		6mg/kg BID	100% (10/10 例)	90.0% (9/10 株)
	gBLPACR-I	4mg/kg BID	0/1 例	0/1 株
		6mg/kg BID	-	-
	gBLPACR-II	4mg/kg BID	1/1 例	1/1 株
		6mg/kg BID	-	-
gBLPAR	4mg/kg BID	1/1 例	1/1 株	
	6mg/kg BID	-	-	

有効率：(著効+有効)/検出症例数、消失率：陰性化/検出株数、-：発現なし

機構は、以下の通り考える。

小児臨床試験における疾患別の細菌学的効果からペニシリン耐性肺炎球菌及びアンピシリン耐性インフルエンザ菌も含め、肺炎球菌、インフルエンザ菌に対する本剤の効果は期待できると判断した。また、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌については、分離・同定が少ないがいずれも細菌学的効果が認められたことから、申請された適応菌種に対する本剤の効果は期待できると考える。(適応菌種の適切性については、(3)臨床的位置付け及び効能・効果について 2) 適応菌種についての項、参照)

**(2) 安全性について**

機構は、以下の審査の結果、提出された小児を対象として実施された臨床試験において

認められた有害事象は、いずれも忍容可能であると判断した。しかしながら、小児では、成人に比較して抗菌薬服用に伴う下痢・軟便の発現が一般的に高くなること(化学療法の領域 1998;14:1000-1007)もあり、下痢・軟便などの胃腸障害については、十分に注意喚起・情報提供すべきであるとする。

また、血清中カルニチン濃度の低下に伴う有害事象についても、情報提供・注意喚起が必要であるとする。

小児を対象とした臨床試験 (ME1211-7, 8, 11, 14, 15, 16 試験)  
において、1%以上の症例に発現した有害事象 (N=440)

器官別大分類 <sup>a)</sup>	基本語 <sup>a)</sup>	有害事象		
		件数	例数	発現率 (%) <sup>b)</sup>
胃腸障害	泥状便	42	41	9.3
	無形軟便	38	35	8.0
	水様便	37	37	8.4
	嘔吐	28	27	6.1
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	30	29	6.6
	急性中耳炎	6	6	1.4
	咽頭炎	5	5	1.1
神経障害	頭痛	6	5	1.1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	8	8	1.8
	鼻出血	8	7	1.6
	上気道の炎症	5	5	1.1
皮膚及び皮下組織障害	おむつ皮膚炎	7	7	1.6
	発疹	7	7	1.6
臨床検査 <sup>c)</sup>	血中尿素増加	5	5	1.2
	血小板数増加	7	7	1.6
	好酸球百分率増加	5	5	1.2

a) MedDRA/J ver 10.0 b) 発現例数/評価例数×100 c) N=432

1) 本剤と CDTR-PI 高用量の安全性の比較について

ME1211-15 試験において、本剤群及び CDTR-PI 高用量群で認められた自覚症状に関する有害事象発現率は、38.7% (43/111 例) 及び 42.6% (43/101 例) であり、臨床検査値に関する有害事象発現率は、2.8% (3/109 例) 及び 7.4% (7/94 例) であった。また、いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象 (基本語) は、下表の通りである。

1%以上の症例に発現した有害事象 (ME1211-15 試験)

器官別大分類 <sup>a)</sup>	基本語 <sup>a)</sup>	有害事象					
		本剤群 (N=111)			CDTR-PI 高用量群 (N=101)		
		件数	例数	発現率 (%) <sup>b)</sup>	件数	例数	発現率 (%) <sup>b)</sup>
耳及び迷路障害	耳出血	-	-	-	1	1	1.0
	耳痛	-	-	-	2	2	2.0
眼障害	結膜炎	-	-	-	1	1	1.0
胃腸障害	腹痛	2	2	1.8	-	-	-
	泥状便	6	6	5.4	9	9	8.9
	無形軟便	6	6	5.4	3	3	3.0
	水様便	3	3	2.7	1	1	1.0
	悪心	-	-	-	1	1	1.0
	嘔吐	7	6	5.4	5	5	5.0
全身障害及び投与局所様態	発熱	1	1	0.9	1	1	1.0
感染症及び寄生虫症	気管支炎	-	-	-	1	1	1.0
	伝染性紅斑	1	1	0.9	1	1	1.0
	胃腸炎	1	1	0.9	1	1	1.0

器官別大分類 <sup>a)</sup>	基本語 <sup>a)</sup>	有害事象					
		本剤群 (N=111)			CDTR-PI 高用量群 (N=101)		
		件数	例数	発現率 (%) <sup>b)</sup>	件数	例数	発現率 (%) <sup>b)</sup>
	ウイルス性胃腸炎	1	1	0.9	2	2	2.0
	性器カンジダ症	-	-	-	1	1	1.0
	インフルエンザ	2	2	1.8	-	-	-
	鼻前庭炎	-	-	-	1	1	1.0
	鼻咽頭炎	8	8	7.2	13	13	12.9
	急性中耳炎	3	3	2.7	2	2	2.0
	咽頭炎	-	-	-	1	1	1.0
	鼻炎	-	-	-	1	1	1.0
	膣カンジダ症	-	-	-	1	1	1.0
	ウイルス性外耳炎	-	-	-	1	1	1.0
	傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	1	1	0.9	1	1
神経系障害	頭痛	-	-	-	1	1	1.0
	傾眠	-	-	-	1	1	1.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	-	-	-	1	1	1.0
	咳嗽	3	3	2.7	-	-	-
皮膚及び皮下組織障害	鼻出血	4	3	2.7	-	-	-
	蕁麻疹	-	-	-	1	1	1.0
臨床検査 <sup>c)</sup>	ALT 増加	-	-	-	1	1	1.1
	血中尿素増加	2	2	1.8	1	1	1.1
	白血球数増加	-	-	-	2	2	2.1
	血小板数増加	-	-	-	3	3	3.2
	好酸球百分率増加	1	1	0.9	1	1	1.1

- : 発現なし

a) MedDRA/J ver 10.0 b) 発現例数/評価例数×100 c) 本剤群：N=109、CDTR-PI 高用量群：N=94

以上の結果より、機構は、本剤と CDTR-PI 高用量の自他覚症状に関する有害事象発現率は大きく異なること、臨床検査値に関する有害事象発現率は本剤の頻度が低いことを確認した。また、重篤な有害事象は、CDTR-PI 高用量群 1 例（喘息）のみに発現した。したがって、本剤の臨床使用における安全性については、CDTR-PI 高用量と同程度に管理可能であると判断した。

## 2) 本剤の投与量別の安全性について

機構は、本剤 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID における安全性について、申請者に説明するように求めたところ、申請者は以下の通り説明した。

小児に本剤 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID を投与した際に、いずれかの投与群にて 1% 以上発現した有害事象は以下の通りである。

### 小児を対象とした臨床試験（ME1211-7、8、11、14、15、16 試験） における、投与量別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 1% 以上）

項目		本剤 4mg/kg BID (N=359)	本剤 6mg/kg BID (N=81)
		発現例数(発現率) <sup>a)</sup>	発現例数(発現率) <sup>a)</sup>
胃腸障害	腹痛	2 例 (0.6%)	2 例 (2.5%)
	上腹部痛	1 例 (0.3%)	1 例 (1.2%)
	泥状便	27 例 (7.5%)	14 例 (17.3%)
	無形軟便	28 例 (7.8%)	7 例 (8.6%)

項目	本剤 4mg/kgBID (N=359)	本剤 6mg/kgBID (N=81)	
	発現例数(発現率) <sup>a)</sup>	発現例数(発現率) <sup>a)</sup>	
	水様便	26例(7.2%)	11例(13.6%)
	腸炎	0	1例(1.2%)
	悪心	1例(0.3%)	1例(1.2%)
	嘔吐	19例(5.3%)	8例(9.9%)
感染症及び寄生虫症	気管支炎	0	1例(1.2%)
	帯状疱疹	0	1例(1.2%)
	鼻咽頭炎	23例(6.4%)	6例(7.4%)
	急性中耳炎	4例(1.1%)	2例(2.5%)
	咽頭炎	3例(0.8%)	2例(2.5%)
	水痘	1例(0.3%)	1例(1.2%)
	ウイルス性中耳炎	0	1例(1.2%)
傷害、中毒及び処置合併症	擦過傷	0	1例(1.2%)
神経系障害	熱性痙攣	0	1例(1.2%)
	頭痛	4例(1.1%)	1例(1.2%)
	傾眠	3例(0.8%)	1例(1.2%)
腎及び尿路障害	排尿困難	1例(0.3%)	1例(1.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	7例(1.9%)	1例(1.2%)
	鼻出血	6例(1.7%)	1例(1.2%)
	アレルギー性鼻炎	0	1例(1.2%)
	上気道の炎症	2例(0.6%)	3例(3.7%)
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	0	1例(1.2%)
	おむつ皮膚炎	6例(1.7%)	1例(1.2%)
	発疹	6例(1.7%)	1例(1.2%)
臨床検査値 <sup>b)</sup>	ALT 増加	2例(0.6%)	1例(1.3%)
	AST 増加	1例(0.3%)	2例(2.5%)
	血中尿素増加	4例(1.1%)	1例(1.3%)
	好酸球百分率増加	5例(1.4%)	0
	白血球数増加	2例(0.6%)	2例(2.5%)
	血小板数増加	5例(1.4%)	2例(2.5%)
	尿中蛋白陽性	0	1例(1.3%)

a) 発現例数/評価例数 × 100 b) 本剤 4mg/kg BID 群 : N=353、本剤 6mg/kg BID 群 : N=79

機構は、1%以上発現した有害事象で 6mg/kg BID 群において頻度が高かった事象は、上記の表の項目のうち、咳嗽、鼻出血、おむつ皮膚炎、発疹、好酸球百分率増加を除いたいずれの項目においても 6mg/kg BID 群における発現頻度が高いことを確認した。したがって、本剤 6mg/kg の投与においては、有害事象の発現増加の可能性について情報提供・注意喚起をすることが適切であると考えます。

### 3) 下痢・軟便の有害事象について

器官別大分類で集計した自覚症状に関する有害事象では、小児及び成人ともに、「胃腸障害」が最も多く発現した〔小児の無形軟便、泥状便又は水様便が発現した割合は 25.5% (112/440 例) 成人の下痢又は異常便の発現した割合は 25.5% (125/496 例)〕。その理由について申請者は以下のとおり説明した。

小児を対象とした臨床試験では、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」(日本化学療法学会雑誌 2003;51:144-151)に基づき下痢・軟便の評価を実施した。



### 小児臨床試験における下痢・軟便の取り扱い基準

1) 水様便及び泥状便を下痢、無形軟便を軟便とし、有形軟便は副作用としない。ただし、投薬前に比べ便性に変化のないものは副作用としない。

2) 重症度は下記の基準を参考とする。

1日の排便回数	1~5回	6~10回	11回以上
無形軟便	軽度	軽度	中等度
泥状便	軽度	中等度	中等度
水様便	中等度	重度	重度

3) 原則として便中ウイルス（ロタウイルス、ノロウイルス）をチェックし、陽性の場合には副作用としない。

小児において下痢・軟便の有害事象発現率は、3歳未満で42.1%（56/133例）、3歳以上で18.2%（56/307例）であり、3歳未満で下痢・軟便の有害事象発現率が高い傾向が認められた<sup>21</sup>。

また、程度別では、3歳未満でより程度の重い事象の割合が高かった。[3歳未満は軽度61.7%（37/60件）、中等度28.3%（17/60件）、重度10.0%（6/60件）、3歳以上は軽度73.7%（42/57件）、中等度24.6%（14/57件）、重度1.8%（1/57件）]。さらに、下痢・軟便の有害事象の発現した症例について、3歳以上では約8割が処置なしで回復し、3歳未満でも4割が処置なしで回復した。

機構は、下痢・軟便などの胃腸障害の有害事象については、抗菌薬投与時に一般的に認められるものであり、本剤においても同様の傾向が認められる。ただし、小児と成人では発現率に大きな違いは認められないことから、本剤の小児への使用にあたっては、特段の支障はないものの、症状に応じて適切な対症療法等の処置を行う等の一般的な注意喚起が必要であると考えます。

#### 4) 小児の臨床試験で認められた臨床検査値の変動について

TBPM-PIの投与前後の臨床検査によって臨床検査値の異常変動<sup>22</sup>が認められたのは、小児では6.3%（27/432例）で、1%以上の発現率が認められた検査項目は血小板数（1.7% < 7/422例 >）、白血球数（1.2% < 5/428例 >）、好酸球（1.2% < 5/411例 >）、BUN（1.2% < 5/432例 >）であった。

また、小児において認められた血小板数増加1.7%（7/422例）について、疾患別に見ると7例中5例が肺炎において認められた事象であった。申請者は、血小板数の増加は感染症の治癒過程における上昇によるものと説明している（炎症と抗炎症療法 医歯薬出版株式会社1982；54-57）。

機構は、小児において血小板増加は治療・処置等を要さなかったことから、臨床試験で認められた臨床検査値の変動について臨床的に特に問題になるものではないと判断した。

<sup>21</sup> 機構注：申請者は化学療法の領域1998;14:72-79を引用して3歳未満と3歳以上を区別している。

<sup>22</sup> 日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」（日本化学療法学会雑誌2003;51（3）:144-151）に準じ、異常値の判定がなされている。

## 5) 血清中カルニチン濃度について

申請者は、ピボキシル基を有する薬剤の投与により、血清中カルニチン濃度が低下することが知られていることから（Jpn J Antibiot 1993;46:926-937, CHEMOTHERAPY 1993;40:655-665, 日本小児科学会雑誌 1994;98:247-252）本剤投与による血清中カルニチン濃度の変動について、以下のように説明した。

健康成人男性 24 例に TBPM-PI 100mg、200mg 又は 500mg を 7 日間投与した際に、血清中遊離カルニチン濃度は用量依存的に低下した。ピバリン酸とカルニチンの関係については、血漿中総ピバリン酸濃度の上昇に伴って血清中遊離カルニチン濃度は低下し、また尿中ピバリン酸排泄量の増加とともに尿中カルニチン排泄量も増加した。

小児 324 例において血清中遊離カルニチン濃度について検討したところ、TBPM-PI を 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID 投与後の血清中遊離カルニチン濃度は、投与開始 7 日後（投与終了時）で各々  $19.19 \pm 6.98 \mu\text{mol/L}$ 、 $11.66 \pm 5.25 \mu\text{mol/L}$  に低下した。また、143 例において投与終了 7 日後の血清中遊離カルニチン濃度は、投与開始前とほぼ同程度の値であることを確認した。最もピボキシル基の総曝露量が多く、血清中カルニチン濃度が低下すると考えられる 6mg/kg BID 群であり、かつピボキシル基を有する抗菌薬の前治療がある場合では、投与開始 7 日後の血清中遊離カルニチン濃度は  $9.25 \pm 3.35 \mu\text{mol/L}$ （最低値： $4.0 \mu\text{mol/L}$ ）まで低下した。しかし、このような前治療がある場合でも、TBPM-PI の投与を中止することにより血清中遊離カルニチン濃度が回復した。また、小児において痙攣や意識障害などの血清中遊離カルニチン濃度の低下に伴うと考えられる有害事象も認められなかった。

以上より、TBPM-PI の投与により血清中カルニチン濃度は低下するものの、血清中カルニチン濃度の低下に伴うと考えられる有害事象は認められておらず、また、投与終了後約 1 週間で血清中カルニチン濃度の回復が認められることから、血清中カルニチン濃度に及ぼす TBPM-PI の影響は臨床的に特に問題はないと考えられた。

ただし、幼児においては、ピボキシル基を有する抗菌物質の単独、又は切り替えながらの長期投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖の発現が報告されており、（平成 17 年 12 月 2 日厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡「使用上の注意」の改訂について）TBPM-PI においても他のピボキシル基を有する抗菌薬と同様に、投与に際しては血清中カルニチン濃度の低下に注意することが必要と考えられる。

機構は、本剤投与において血清中遊離カルニチン濃度の低下に関連した明らかな有害事象の発現は認めていないものの、本剤の投与により血清中カルニチン濃度の低下が認められていることから、本剤の使用に際して、血清中遊離カルニチン濃度の低下に伴い発現が予想される症状等について医療現場に注意喚起するとともに、引き続き情報収集を行い、必要に応じ適切な措置を講ずるべきであると考えます。

## 6) 発疹について

小児臨床試験における中止に至った有害事象のうち、最も多く報告された有害事象は発疹（4mg/kg BID 群 2 例、6mg/kg BID 群 1 例）であった。機構は、有害事象として発現した発疹〔小児 7/440 例（1.6%）7 件、成人 5/496 例（1.0%）5 件〕の経過・転帰についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

小児、成人あわせて 12 例に発現した発疹のうち、4 例（小児 1 例、成人 3 例）を除いて本剤との因果関係は否定されなかったものの、重篤例はなく、成人での皮膚科疾

患を疑われた 1 例を除いて、投与終了又は中止後速やかに回復あるいは改善が認められた。

機構は、本剤投与に伴う発疹については、製造販売後も引き続き情報収集が必要と考える。

#### 7) 他のカルバペネム系薬で報告されている特徴的な有害事象について

申請者は、他の注射用カルバペネム系薬で報告されている特徴的な有害事象( ショック・アナフィラキシー様症状、痙攣、意識障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、急性腎不全、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、間質性肺炎、PIE 症候群、重篤な肝障害 ) の発現は、小児及び成人を対象とした臨床試験において認められなかったが、発現リスクについては完全に否定できないことから、添付文書において、類薬を参考に重大な副作用( 類薬 ) として記載すると説明している。

機構は、本剤の安全性情報は限られている( 健康成人を含む成人 741 例及び小児 440 例 ) ことから、現在までに得られている安全性情報で認められていない有害事象についても、現時点で潜在的なリスクが存在すると考える。したがって、他の注射用カルバペネム系薬で認められている重篤な有害事象については、添付文書の記載に加え、医療現場に注意喚起を行い、製造販売後に十分に情報収集すべきであると考えます。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

#### 1) 臨床的位置付け及び適応症について

機構は、申請適応症における本剤の臨床的位置づけについて( 既存のカルバペネム系薬との比較及び既存のカルバペネム系薬との交叉耐性も含めて ) 説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

小児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎では、原因菌に肺炎球菌及びインフルエンザ菌の薬剤耐性菌の占める割合が著しく増加したため、従来なら標準的治療である既存のβ-ラクタム系及びマクロライド系の経口抗菌薬で治療できた症例でも十分な効果が得られず、反復例、遷延例や入院治療例の増加を招いているのみならず、原因菌の存続により耐性菌の更なる増加を助長する可能性も高いと考える。

本薬は、薬剤耐性菌を含む小児感染症原因菌に対して十分な抗菌力を有し、標準的治療である既存の経口抗菌薬では治療に難渋している小児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の第一選択薬として治療に貢献することができる薬剤である。さらに、本薬は、注射抗菌薬の使用や入院の必要性が考慮されるような症状・程度の重い症例や難治例に対しても、経口抗菌薬での外来治療の可能性の幅を広げ得る薬剤として位置づけられる。

ただし、本薬は、注射用カルバペネム系薬と同様のカルバペネム骨格を有することから、注射用カルバペネム系薬との間に交叉耐性が認められる。しかし、本薬の主要な適応菌種である肺炎球菌及びインフルエンザ菌では、TBPM により選択された低感受性株において、MEPM に高度耐性化した変異株は認められなかったことから、臨床において注射用カルバペネム系薬の有用性に影響を及ぼすような、新たな高度耐性菌を選択する可能性は低いと考える [(i) 薬理試験成績の概要、< 機構における審査の概略 >、(1) カルバペネム系薬との交叉耐性についての項、参照] しながら、これら

耐性菌選択の可能性を完全に否定することはできないため、小児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等、従来の標準的治療で治療に難渋している疾患に限定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることにより、耐性菌を選択するリスクを最小限に抑えられると考えるので、小児以外への使用などの適応外使用や漫然とした長期間投与がされないよう、適正使用を推進していきたいと考える。

機構は、さらに、小児第 相臨床試験及び小児第 相臨床試験において、前治療として経口抗菌薬の高用量による治療が無効であった症例に対する本剤の有効性について、説明を求めたところ、申請者は以下の表を提出した。

### <中耳炎>

前治療として AMPC 高用量投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療		TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	1 日量	日数	臨床効果	原因菌
1211-8 (PII)	重症	1 歳 1 カ月	男	8.8kg	4mg/kg	8 日	61.4mg/kg	4 日	有効	不明
1211-8 (PII)	重症	4 歳 3 カ月	女	14.6kg	6mg/kg	7 日	51.4mg/kg	4 日	有効	不明

前治療として CVA/AMPC 投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療		TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	1 日量*	日数	臨床効果	原因菌
1211-14 (PIII)	重症	3 歳 8 カ月	女	14.0kg	6mg/kg	7 日	59.4mg/kg	3 日	有効	不明

\* アモキシシリンとして

前治療として CDTR-PI 高用量投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療		TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	1 日量	日数	臨床効果	原因菌 (開始 終了)
1211-14 (PIII)	重症	1 歳 5 カ月	女	11.5kg	4mg/kg	8 日	10.4mg/kg	3 日	有効	インフルエンザ菌 <sup>1)</sup> 陰性化
1211-14 (PIII)	重症	0 歳 11 カ月	男	10.0kg	4mg/kg	7 日	10.0mg/kg	6 日	有効	肺炎球菌 <sup>4)</sup> インフルエンザ菌 <sup>5)</sup> 陰性化
1211-14 (PIII)	重症	0 歳 11 カ月	男	9.5kg	6mg/kg	8 日	10.5mg/kg	4 日	有効	不明
1211-14 (PIII)	重症	1 歳 1 カ月	男	9.0kg	6mg/kg	7 日	11.1mg/kg	6 日	有効	肺炎球菌 <sup>2)</sup> インフルエンザ菌 <sup>3)</sup> 陰性化

1) インフルエンザ菌の MIC TBPM:0.25 CDTR:0.12 2) 肺炎球菌の MIC TBPM:0.004 CDTR:0.5

3) インフルエンザ菌の MIC TBPM:0.06 CDTR:0.25 4) 肺炎球菌 MIC TBPM:0.015 CDTR:1

5) インフルエンザ菌の MIC TBPM:0.12 CDTR:0.25

### <肺炎>

前治療としてセフェム系薬の高用量投与及び注射薬投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療			TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	薬剤名	1 日量	日数	臨床効果	原因菌
1211-11 (PII)	軽症	3 歳 2 カ月	女	13.3kg	6mg/kg	8 日	CFPN-PI	10.5mg/kg	4 日	著効	不明
1211-11 (PII)	軽症	1 歳 4 カ月	女	8.2kg	6mg/kg	7 日	CDTR-PI	12.2mg/kg	4 日	著効	不明
1211-11 (PII)	中等症	5 歳 7 カ月	男	19.0kg	4mg/kg	7 日	CFDN	16.8mg/kg	6 日	著効	不明
1211-11 (PII)	中等症	2 歳 8 カ月	女	11.5kg	4mg/kg	8 日	CDTR-PI CTRX	13.9mg/kg 500mg	5 日 4 日	著効	不明

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療			TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	薬剤名	1日量	日数	臨床効果	原因菌
1211-11 (PII)	中等症	1歳7カ月	男	10.0kg	6mg/kg	7日	CFPN-PI	27.0mg/kg	7日	有効	不明

### < 副鼻腔炎 >

前治療として CVA/AMPC 投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療		臨床効果	TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	1日量*	日数		原因菌 (開始 終了)	
1211-14 (PIII)	重症	2歳5カ月	男	12.9kg	4mg/kg	8日	82.9mg/kg	6日	有効	モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス <sup>1)</sup> 陰性化	
1211-14 (PIII)	重症	2歳9カ月	男	14.5kg	6mg/kg	8日	61.5mg/kg	5日	著効	肺炎球菌 <sup>2)</sup> インフルエンザ菌 <sup>3)</sup>	陰性化

\* アモキシシリンとして

1) モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリスの MIC TBPM:0.015 CDTR:0.25 2) 肺炎球菌の MIC TBPM:0.06 CDTR:0.5 3) インフルエンザ菌の MIC TBPM:0.25 CDTR:0.06

前治療として CDTR-PI 高用量投与が無効であった症例

試験名 (相)	重症度	年齢	性別	体重	TBPM-PI 投与		前治療		TBPM-PI の効果	
					投与群	日数	1日量	日数	臨床効果	原因菌
1211-14 (PIII)	重症	1歳7カ月	男	9.5kg	6mg/kg	8日	18.9mg/kg	18日	著効	不明

以上の回答から、機構は、他の経口抗菌薬に無効の症例においても、本剤の一定の有効性は期待できるものと考えた。したがって、機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

小児感染症領域の治療薬の一つである CDTR-PI 高用量に対して、中耳炎患者を対象に実施された小児第 相二重盲検比較試験成績、中耳炎、副鼻腔炎及び肺炎における小児非盲検非対照試験の結果を総合的に判断すると、本剤の有効性が期待でき、当該領域の治療薬の一つとして使用可能であると考え。また、ペニシリン耐性肺炎球菌及びアンピシリン耐性インフルエンザ菌についても少数例での検討ではあるものの、本剤の有効性は期待できることを確認した【「(1) 有効性について 3) 菌種別の有効性について」の項、参照】したがって、中耳炎の治療における本剤の位置付けについては、中等症のうち治療抵抗性の症例及び重症の中耳炎患者に使用される CDTR-PI 高用量と同じ位置付けであると考え。

中耳炎に対しては、標準治療に抵抗性の中等症あるいは重症の症例に対し、CDTR-PI 高用量と同じ位置付けにあるものと考え。また、肺炎、副鼻腔炎領域においては、当該領域で使用される抗菌薬との比較臨床試験が実施されていないことから、今後の臨床上的位置づけについて明確となっていない点を踏まえると、本剤は小児当該領域の治療薬選択肢の一つとして、感染症の原因菌の感受性に基づいて、従来の標準的治療に難渋している症例に限定し、疾病の治療上必要な最小限の期間使用されるべき薬剤であると判断する。

以上から、本剤の効能・効果における適応症については、「肺炎、中耳炎、副鼻腔炎」とすることが適切と判断した。

また、機構は、効能・効果における使用上の注意として、「カルバペネム系薬の臨床的位置づけを考慮した上で、本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期

待できない症例に限り使用すること」との旨を記載することが適切であると判断した。なお、現時点では、当該領域の治療薬として国内外では経口カルバペネム系薬は承認されておらず、原因菌の耐性化、外来経口治療の不適切な症例への投与の可能性などの保健衛生上の問題が想定されること、本剤の臨床使用により、将来新たな高度耐性菌が生じた場合、交叉耐性のある注射用カルバペネム系薬の臨床的有用性にも影響を及ぼす可能性があることから、製造販売後において、申請者は、関係学会及び医学専門家と十分な連携をとり、国内の医療状況の中で本剤の臨床的な位置づけをより明確にすること、本剤の適正使用を推進すること、懸念される保健衛生上の問題に対処する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 2) 適応菌種について

機構は、小児臨床試験において1例(ME1211-14 試験 中耳炎 中等症)のみの検出であった黄色ブドウ球菌を適応菌種として申請可能と考えた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児臨床試験において細菌学的効果で1/1例において効果を認めたこと、申請適応症である中耳炎では11%、副鼻腔炎においては10%(日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2004;22:12-23)、肺炎においては9%(日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2003;14:172-177)と約10%を占める原因菌であること 黄色ブドウ球菌による肺炎は、3週~3カ月の小児で稀にはなったが重篤化しやすい等と重篤度・重症度で注意を要する記載のあること(小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. p46-47) 成人臨床試験で対象とした中耳炎、副鼻腔炎、肺炎において、15株の黄色ブドウ球菌が原因菌として検出され、100%の細菌学的効果が認められたこと、TBPMに対する黄色ブドウ球菌の感受性は、MIC 範囲は0.015~4µg/mLであったこと、専門家からは、中耳炎及び副鼻腔炎を繰り返し再発する症例や、重症化し治療が遷延化するような症例(慢性症例や二次感染)では黄色ブドウ球菌が原因菌として存在している場合があり、臨床の現場においてこれらの症例の治療にあたる際に、黄色ブドウ球菌の適応を有している薬剤は非常に有用性が高いと考えること、及び本剤の適応疾患を肺炎、中耳炎、副鼻腔炎に絞っていることから、安易に上気道から分離された黄色ブドウ球菌に対して使用する機会が低いと考えられるものの、分離の可能性は数%あり、黄色ブドウ球菌を適応菌種とすることを望むとの意見があることから、申請菌種とした。

機構は、*in vitro* の検討から、TBPMの黄色ブドウ球菌に対する感受性は、その他の申請菌種に対するTBPMの感受性と大きく異なること、小児臨床試験において1例のみであるが有効性が認められたこと、小児における黄色ブドウ球菌感染症の発症頻度は低いものの、発症例が認められ、かつ重篤化しやすいとされていることから、黄色ブドウ球菌を適応菌種とすることは可能であると判断した。

また、申請者は、申請効能・効果を「肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)インフルエンザ菌(アンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む)」としていたが、機構は、小児臨床試験は、ペニシリン耐性肺炎球菌及びアンピシリン耐性インフルエンザ

菌に対する有効性を検討することを目的として予め計画されていなかったことから、適応菌種の記載に各耐性菌の記載をすることは適切ではないと考える。これらの耐性菌に対しても有効性が認められる点については、効能・効果の「テビペネムに感性的の」という記載で、本剤の投与対象は適切に表現されていると考える。また、小児臨床試験において十分収集されなかった菌種 [モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌] に対する情報については特に、製造販売後に積極的に収集し、その感受性に関する情報や安全性・有効性に関する情報については、医療現場に適切に提供する必要があると考えるものの、適応菌種を以下の通りとすることが適切であるとする。

テビペネムに感性的の黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

#### (4) 用法・用量について

機構は、1) 及び 2) に示す審査の結果、本剤の用法・用量は、「通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして 1 回 4mg (力価) /kg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、必要に応じて 1 回 6mg (力価) /kg まで投与できる。」とすること、また、用法・用量に関連する使用上の注意 の項にて「本剤の投与期間は、7 日間を目安とすること。なお、本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。」の旨を記載し、適正使用を啓発することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

##### 1) 用法・用量について

申請者は、本剤の開発における用法・用量の設定の経緯について以下の通り説明している。

成人第 相臨床試験 (L-084 03 試験) において、150mg TID が最も優れた効果であったこと、成人第 相試験における TBPM の薬物動態及びマウス大腿感染モデルの PK/PD パラメータの検討 (AUC<sub>f</sub>/MIC 及び C<sub>max</sub><sub>f</sub>/MIC) (3. 非臨床に関する資料 ( )) (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 抗菌活性) を行い、成人第 相臨床試験 (ME1211-2 試験、ME1211-3 試験) の用法・用量 (150mg TID、250mg BID、300mg TID) を設定した。また、成人第 相臨床試験では、TBPM の半減期が 1 時間以内であったことから、QD 投与法は検討しなかった。

成人第 相臨床試験 (ME1211-2 試験、ME1211-3 試験) において、耳鼻咽喉科領域感染症では 250mg BID、肺炎では検討した全ての用法・用量で十分な臨床効果及び細菌学的効果が認められたことから、250mg BID を臨床推奨用法・用量と設定した。小児の開発においては、成人の推奨用法・用量 (250mg BID) から、体重換算により 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID として小児の用法・用量を設定し、臨床試験を実施した。その結果から、4mg/kg BID を小児の臨床推奨用法・用量とした。また、小児の服薬コンプライアンス及び 1 回の服用量を考えて、QD 投与法は開発しなかった。

機構は、以下の通り考える。

小児第 相非盲検非対照試験 (ME1211-14、16 試験) では、常用量として本剤 4mg/kg BID における有効性及び安全性が確認されていること、また、中耳炎を対象とした小児第 相二重盲検比較試験では、本剤 4mg/kg BID と CDTR-PI 高用量とを比較し、本剤 4mg/kg BID の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の推奨用法・用量を 4mg/kg BID とすることは差し支えないと判断した。

また、機構は、4mg/kg と 6mg/kg 投与時の曝露量と適応菌種における薬剤感受性との関係について、比較考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の通り説明した。

中耳炎を含む上気道感染症を対象とした小児臨床第 相及び第 相試験 (ME1211-7、8、14、15 試験) において、PK/PD 解析を実施しターゲット値を検討した結果、細菌学的効果についての AUC<sub>f</sub>/MIC のターゲット値は 6 と推定された (CTD2.7.2.2.8.3)。また、TBPM-PI 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID における TBPM の AUC<sub>f<sub>0-24hr</sub></sub> は、各々 3.6 ± 0.6 又は 5.3 ± 1.1 µg · hr/mL であった。

これらの結果よりターゲット値を 6 とした場合、TBPM-PI を 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID の MIC の値は、各々 0.6 ± 0.1 又は 0.9 ± 0.2 µg/mL であり、約 80% 以上の効果が期待できる MIC の値は、4mg/kg 投与時では 0.5 µg/mL まで、6mg/kg 投与時では 1.0 µg/mL までと推定された。

なお、6mg/kg BID については、中耳炎及び副鼻腔炎を対象とした ME1211-14 試験では「反復例または前治療無効例においては症状・程度に応じて投与することができる」とされ、肺炎を対象とした ME1211-16 試験では「症状・程度に応じて投与することができる」とされ、治験責任医師または分担医師の裁量により判断されていた。なお、投与期間中の用量の変更は行われていない。当該理由について、申請者は以下の通り説明した。

小児臨床試験における、4mg/kg BID と 6mg/kg BID の選択の判断は、客観的指標で明確に区別できるものではなく、投与開始時における患者の全身徴候や患部の状態に対する診察と患児の生活背景、既往を問診した医師の裁量に委ねることが最も適していると考えた。

機構は、以下の通り考える。

1 管のみの相違ではあるものの、6mg/kg 投与時には、4mg/kg 投与時に比べ有効性が期待できる MIC range が広がる可能性がある。

また、本剤投与群 (4mg/kg と 6mg/kg) の背景因子の違いについて事後に分析がなされているが、臨床試験計画時では、用量選択に明確な基準を設けずに医師の裁量に委ねていることから、事後の分析によって新たに指標を設定することは困難であると考ええる。また、申請者により、中耳炎における医療環境に基づいた説明がなされているが、機構は、有効性の観点からは、中等症・重症を含む急性中耳炎に対する第 相二重盲検比較試験 (ME1211-15 試験) では、本剤 4mg/kg の用法・用量が設定され、有効性が確認されていることから、本剤 4mg/kg が有効性の面で特段の問題があるとは言えないと考える。さらには、ME1211-7、8、11、14、16 試験ではプロトコルの規定で、投与期間中の用量の変更は行わないこととされていたことから、本剤 4mg/kg BID 抵抗例に対する 6mg/kg BID の有効性、すなわち増量による有効性への影響についても不明



であり、また、どのような症例に本剤 6mg/kg を投与すべきかとの用量選択についての指標は、提出された資料からは、現時点では不明であると考えられる。

一方、安全性の観点からは、小児臨床試験では、治験実施計画書に計画された明確な基準がなかったものの、6mg/kg BID が実施されており、小児における投与経験はあり、忍容は可能と考えられる。

以上より、通常量は 4mg/kg BID とすることが適切であり、小児感染症治療に十分な知識と経験を持つ医師であれば、リスク・ベネフィットの観点から、必要な場合は本剤 6mg/kg BID の実施について適切な症例を判断し治療することは可能であると判断した。ただし、小児臨床試験で 6mg/kg 投与が行われた症例は少ないことから、製造販売後には 6mg/kg BID 投与時の安全性についての情報収集は必要と考える。

## 2) 投与期間について

今回提出された小児臨床試験では、投与期間は原則 7 日間(または 8 日間)で、増量、減薬、休薬などの用法・用量の変更は禁止されていた。また、ME1211-7、8、11 試験では、「治療目的が達成された場合又は本治験実施計画書の「中止基準」に該当した場合は 7 日以内であっても投与を終了・中止する。」ME1211-14、16 試験では、ME1211-7、8、11 試験の基準に加え、「3 日以上投与がされており、治療目的が達成された場合、投与を終了することができる。」とされていた。

投与期間について、申請者は以下のように説明した。治療目的が達成された場合の終了・中止基準の設定の理由として、菌交代症や耐性菌防止の観点から、疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめるべきであると考えた。また、臨床試験では、7 日間の投与で有効性が確認されたが、用法・用量として、投与期間を具体的に規定しない理由として、起炎菌、投与された抗菌薬の効果に応じた投与期間とすることが適切と考えている。ただし、耐性菌を選択するリスクを最小限に抑えることを目的に、小児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等、従来の標準治療で治療に難渋している疾患に限定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるように、適応外使用や漫然とした長期間投与がされないように、適正使用を推進する。

機構は、小児臨床試験では、薬効評価の観点から原則 7 日間の投与期間とし、有効性の評価を行っているが、本剤が医療現場に導入された場合は、小児科医師により患者の状態(重症度・反復例・全身状態・感染部位・治療経過など)を総合的に判断して、治療期間は決定され、治療目的が達成された場合は、リスク・ベネフィットの点から速やかに中止されることが考えられる。

したがって、用法・用量として具体的な投与期間を設定しなくとも、臨床上大きな問題はないと考えるものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項にて「本剤の投与期間は、7 日間以内を目安とすること。なお、本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。」の旨を記載するとともに、適正使用を徹底するように情報提供・注意喚起する必要があると考える。

## 3) 包装形態について

小児臨床試験では、分包装剤が使用されている。申請者は、治験実施計画書では、分

包製剤処方による投与量の変動を考慮して、用法・用量を以下の通り規定していた。

非盲検非対照試験 (ME1211-7、8、11、14、16 試験)

1 回 4mg/kg (3.5mg/kg 以上 4.5mg/kg 未満) BID

1 回 6mg/kg (5.5mg/kg 以上 6.5mg/kg 未満) BID

小児第 相二重盲検比較試験 (ME1211-15 試験)

1 回 4mg/kg (3.5mg/kg 以上 5.0mg/kg 未満) BID

機構は、市販製剤として、瓶入製剤と分包製剤 (0.5g) が予定されているが、本剤の市販後の処方状況について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児第 相二重盲検比較試験では、盲検性を担保する観点から、分包製剤を使用しているが、本剤の市販後においては、調剤機能を持たない医療機関での処方であっても、調剤薬局において瓶入製剤から秤量、分包されて処方する場合がほとんどであり、分包製剤で処方されることは少ないと想定している。

分包製剤が処方されるケースの一つとして、年齢が高い患児で、同時に処方される薬剤が秤量を必要としない錠剤のみの場合には、本剤を秤量のいない分包製剤で処方する場合が想定される。同時に処方される薬剤が秤量を必要とする散剤である場合には本剤も秤量して処方されると考えられるが、年齢が上がるにつれて同時に処方される薬剤が散剤から錠剤となり、秤量を必要としなくなる場合には本剤も秤量のいない分包製剤で処方されることもあると考える。

その場合(例えば6歳以上の場合)には、0.5g 分包製剤 1 規格でも、1 回 4mg/kg (3.5mg/kg 以上 5.0mg/kg 未満) BID と 1 回 6mg/kg (5.5mg/kg 以上 6.5mg/kg 未満) BID 投与をほとんどの患者でカバーすることができる。

従って、分包製剤のみですべての幅広い年齢の患児の体重をカバーするためには、治験のように含有量の異なる分包製剤を用意して組み合わせで処方することも考えられるが、市販後においてはその必要性は低いと考え、分包製剤は 0.5g 分包製剤のみとした。

分包製剤を用いた場合、4mg/kg を投与する場合においても実際は、体重との積算により求められた投与量に近い包数が投与されることとなり、4mg/kg よりも上回る場合や下回る場合が想定される。機構は、治験において実際に投与された体重あたりの用量と安全性及び有効性についての関係を説明するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

6.0 mg/kg BID より高用量が投与されていた症例の有害事象及び副作用は以下の通りであり、6 mg/kg BID 投与群の有害事象及び副作用発現率に大きな違いは認められなかった。

6.0mg/kg BID 超 6.5mg/kg BID 未満が投与された症例の安全性の概要

項目	有害事象	副作用
自覚症状	40.0% (10/25)	32.0% (8/25)
下痢・軟便	32.0% (8/25)	32.0% (8/25)
臨床検査値	8.3% (2/24)	8.3% (2/24)

発現率 (発現例数/解析対象例数)

また、4mg/kg BID 投与群のうち、3.5mg/kg BID 以上 4.0mg/kg BID 未満が投与された症例の有効性（臨床効果及び細菌学的効果）は、以下の通りであり、4mg/kg BID 投与群の有効性に大きな違いはなかった。

3.5mg/kg BID 以上 4.0mg/kg BID 未満が投与された症例の有効性

感染症診断名	臨床効果	細菌学的効果
中耳炎	99.0% (104/105)	100% (60/60)
副鼻腔炎	66.7% (6/9)	5/5
肺炎	100% (13/13)	2/2
計	96.9% (123/127)	100% (67/67)

有効率 = 有効以上の例数/評価対象例数、消失率 = 陰性化株数/株数計

機構は、以下の通り考える。申請者は、秤量して調剤されることが主であると回答しているものの、耳鼻咽喉科等においては、処方箋に簡便な分包装剤が好まれることも容易に予測される。本剤開発時の臨床試験においても、分包装剤が使用されていること及び上記の申請者の回答から、分包装剤による処方を行っても大きな問題はないと考える。

## (5) 製造販売後の検討事項について

### 1) 製造販売後調査について

申請者は、使用成績調査及び特定使用成績調査の検討内容について以下の通り説明している。

使用成績調査として、未知の副作用（特に、重篤な副作用）、使用実態下での副作用〔下痢・軟便及び臨床検査値（特に肝機能検査値）を含む〕の発現状況（下痢については、便の形状、平均排便回数/日、整腸剤等の投与の有無の情報を含む）、安全性又は有効性に影響を与えようと考えられる要因（腎機能低下患者への投与、他の注射用カルバペネム系薬で認められている重大な副作用、てんかん等の痙攣性疾患の既往のある患者への投与など）、1回 4mg/kg 及び 1回 6mg/kg 使用例の患者背景、有効性及び安全性を検討し、調査期間を3年間、収集例を3000例（0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出）とする予定である。

また、特定使用成績調査として、TBPM の感受性推移を検討するために、1菌種 50株以上の収集を目標とする。

なお、実施する使用成績調査において副作用の発現頻度の著しい増加が見られた場合、又は有効性及び安全性に何らかの問題点が見出された場合には、それらを検証するために新たな特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験を実施する予定である。

機構は、ある程度の頻度で発現する未知の副作用の検出を目的として使用成績調査を実施することに異論はないものの、申請者が特定しているリスク等の発現率を考慮した上で、目標としている症例数において情報収集が可能であることを確認するよう申請者に指示をしている。また、他のカルバペネム系薬（注射用）においては、ショック、アナフィラキシー様症状、痙攣、意識障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、急性腎不全、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症、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）、間質性肺炎、PIE 症候群、

重篤な肝障害が認められたとの報告があること、また、他のピボキシル基を有する抗菌薬において長期投与した症例で低カルニチン血症に伴う低血糖が認められたとの報告があることから、これらの情報についても着目し、本剤を投与された症例における安全性全般を調査することが重要であると判断した。

また、本剤は、本邦における小児に関する安全性情報は限られていること、及び海外での使用実績がないことから、製造販売後に安全性情報を十分収集する必要があると考える。

#### (6) 成人における本剤の開発について

機構は、成人に対する本剤の開発について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

成人領域では耐性肺炎球菌や耐性インフルエンザ菌に対して有効なニューキノロン系薬が既に上市されているため、現時点においては成人領域での緊急性は小児領域ほど高くはないと考えていることから、成人での開発は予定しておらず、今後、耐性菌や社会の動向等を踏まえて、本剤の必要性が高まってきた場合には検討する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### ・資料適合性調査結果及び機構の判断

##### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、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 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1-03、5.3.5.2-01、5.3.5.2-03、5.3.5.2-04、5.3.5.2-05）に対して GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ）が認められたが、大きな問題は認められないことから、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。

#### ・総合評価

機構は、以上のような審査の結果、本剤の安全性及び有効性は確認できたと考える。本剤は、初の経口カルバペネム系薬であり、従来、注射剤でなければ治療が困難であった症例が経口薬による治療を受けられる可能性があるという点において、新規性は高いと考える。しかしながら、本剤は、初の経口カルバペネム系薬であること、カルバペネム系薬は注射用抗菌薬の中でも第一選択薬となることが少ない抗菌薬であり、耐性菌出現防止の観点から安易な処方避けるべきであることから、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると考え。また、本剤は、小児領域、特に年少小児を対象とする抗菌薬であることから、成長過程と本剤の安全性・有効性などについても引き続き情報を収集する必要があると考える。

なお、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・本剤の有効性及び安全性について
- ・本剤の効能・効果（適応菌種）について
- ・本剤の用法・用量について
- ・製造販売後の検討内容について

## 審査報告(2)

平成 21 年 1 月 14 日

### ・申請品目

[ 販 売 名 ]	オラペネム小児用細粒 10%
[ 一 般 名 ]	テビペネム ピボキシル
[ 申 請 者 ]	明治製菓株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 19 年 11 月 7 日

### ・審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成19年5月8日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 有効性について

機構は、急性中耳炎患者を対象に本剤と CDTR-PI (セフジトレン ピボキシル) 高用量を比較した小児第 相二重盲検比較試験 (ME1211-15 試験) では、対象患者の設定、主要評価項目の評価時期、対照薬の選定について改善すべき点があったとは考える。しかしながら、提出された試験成績より、急性中耳炎に対する本剤の有効性は、CDTR-PI 高用量と同程度であることが示されており、本剤の中耳炎患者に対する有効性は確認できたと判断した。また、小児第 相非盲検非対照試験 (ME1211-14 試験、ME1211-16 試験) 成績から、中耳炎に加えて肺炎及び副鼻腔炎に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

専門委員から、小児第 相二重盲検比較試験の対照薬である CDTR-PI 高用量は、治療抵抗性の中等症又は重症の急性中耳炎に対する標準的治療薬として位置づけられているか否かについては、判断することは難しいものの、当該試験の実施計画立案時における国内状況を勘案すれば CDTR-PI 高用量群を選択したことは理解可能であるとの意見が出され、機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、下痢・軟便などの胃腸障害、血清中カルニチン濃度の低下に伴う副作用、発疹、他のカルバペネム系薬で認められている特徴的な副作用については、製造販売後に情報収集する必要があると考えるものの、提出された臨床試験において認められた有害事象は、いずれも忍容可能であると判断した。

専門委員から、小児に抗菌薬を投与する際には、腸内細菌の環境が変化することを十分に考慮し、軟便・下痢等の管理・対処(整腸剤投与など)を行うことが通常であり、本剤の臨床試験で認められた消化器関連の有害事象の頻度・重篤度であれば、十分に管理可能であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

### (3) 効能・効果について

#### 適応症について

機構は、小児感染症領域の治療薬の一つである CDTR-PI の高用量を対照薬として急性中耳炎患者を対象に実施された小児第 相二重盲検比較試験( ME1211-15 試験 )の結果、急性中耳炎、副鼻腔炎及び肺炎における小児非盲検非対照試験の結果を総合的に判断すると、本剤の有効性が期待でき、当該疾患領域の治療薬の一つとして使用可能と判断した。

また、小児第 相二重盲検比較試験( ME1211-15 試験 )の投与対象は、中等症及び重症の患者であったこと、他の経口抗菌薬に無効であった患者において、一定の有効性は期待できると考えられること及び申請適応症に対する既存の注射用カルバペネム系薬の臨床的位置づけを踏まえ、本剤の適応症を「肺炎、中耳炎、副鼻腔炎」とし、効能・効果に関連する使用上の注意に「カルバペネム系薬の臨床的位置づけを考慮した上で、本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること。」との旨を記載することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は概ね専門委員により支持されたが、専門委員から以下の意見が述べられた。

- ・経口カルバペネム系薬が広く国内医療現場に提供されることで耐性菌発現のリスクが上昇することについて、申請者は十分に認識すべきである。申請者は、本剤の「臨床的位置づけ」及び「他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること」との具体的な内容について、上市前に医療現場に啓発、周知徹底すべきであり、かつ製造販売後も周知されている旨を継続的に確認する必要がある。
- ・本剤の投与は、各疾患領域で標準的な抗菌薬投与のみならず、急性中耳炎であれば外科的鼓膜切開等で代表される適切な処置・治療が実施された上で、治療効果が期待できない症例に限り使用するべきものである。医療現場で安易に使用されないように本剤投与の前に実施されているべき標準治療についての情報や、本剤は第一選択となる薬剤ではないことなどを申請者は情報提供し、本剤の適正使用に向けて工夫すべきである。
- ・本剤の臨床試験では、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎を対象としていないことを情報提供資料において適切に情報提供することが必要である。

機構は、上記について、情報提供等を実施しよう申請者に指示したところ、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 適応菌種について

機構は、小児臨床試験において1例しか検出できなかった黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) については、臨床試験において十分収集されなかったその他の菌種 (*M. catarrhalis*、*S. pyogenes*) と同様に、製造販売後に積極的に情報収集することとした上で、適応菌種に含めることは可能であると判断した。

また、小児臨床試験は、ペニシリン耐性肺炎球菌及びアンピシリン耐性インフルエンザ菌に対する有効性を検討することを目的として予め計画されていなかったことから、適応菌種に各耐性菌を記載することは適切ではないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、機構は、化膿レンサ球菌については、*in vitro* の検討で、化膿レンサ球菌以外のレンサ球菌が含まれていることから、レンサ球菌属とすることが適切であると判断した。

したがって、機構は、適応菌種について、以下の通りとするよう申請者に指示したところ、申請者は申請内容を以下の通り変更した。

#### 【適応菌種】

テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を 4mg/kg BID とすることが適切であると判断した。また、以下の理由から、6mg/kg BID についても選択肢の一つとすることは可能であると判断した。

- ・ 1 管のみの相違ではあるものの、6mg/kg 投与時には、4mg/kg 投与時に比べ有効性が期待できる MIC range が広がる可能性が考えられること
- ・ 小児非盲検非対照試験においては、本剤 6mg/kg BID での投与が実施されていることから、小児における投与経験はあり、かつ忍容可能と考えられること

上記の機構の見解は、専門委員により支持された。また、専門委員より、以下の意見が述べられた。

- ・ 6mg/kg 投与時では、4mg/kg 投与時に比して MIC range が広がる可能性があることから、有害事象の増加の可能性など、安全性についての注意喚起・情報提供が行われるのであれば、6mg/kg まで増量することは可能である。
- ・ 本剤の使用に際しては、耐性菌選択のリスクを低減するためにも、感受性を確認した上で、最小限の期間の投与が実施されるように、関連学会等と十分に相談の上、適正使用に向けて注意喚起・情報提供を徹底することが必要である。

機構は、専門委員からの意見も踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、以下のとおりとするよう申請者に指示したところ、申請者は申請内容を以下のとおり変更した。

#### 【用法及び用量】

通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして 1 回 4mg（力価）/kg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、必要に応じて 1 回 6mg（力価）/kg まで増量できる。

#### 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- ・ 本剤の投与期間は、7 日間以内を目安とすること。なお、本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること

#### (5) 製造販売後の検討内容について

申請者の提示した製造販売後の検討内容に加えて、他のカルバペネム系薬において特徴的に認められている副作用についても、製造販売後に情報を収集する必要があるとする機構の意見は、専門委員に支持された。また、専門委員からは、本剤投与前の他の抗菌薬使用状況や予防接種の有無などの患者背景情報、患者背景別の用量選択分布及び年齢分布を考慮した各適応菌種のテビペネム（TBPM）感受性推移（他のカルバペネム系薬との比較も含む）についても情報収集すべきであるとの意見が述べられた。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、これらの情報を収集するよう申請者に指示し



たところ、申請者は了解した。

## (6) その他

### 1) 原薬の安定性について

原薬の安定性について、平成 ■年■月■日に、申請者より、以下の報告があった。

実生産バリデーション品 3 ロットの原薬について、加速試験 (25℃、60%RH) を実施した。その結果、保存 6 カ月目において、■■■■■については 2 ロット、■■■■■では 3 ロット全てにおいて規格値からの逸脱が認められた。なお、長期保存試験 (5℃) において、保存 6 カ月目の結果に特に変化は認められなかった。

機構は、申請データとして提出されたパイロットスケールでの検討では、長期保存試験 30 カ月及び加速試験 6 カ月まで、設定された規格を満たしていることを既に確認している。実生産ロットについて、安定性が確認されているのは長期保存試験における 6 カ月までの成績であることから、原薬を長期間保存 (6 カ月を超える期間) した場合の品質について、今回、加速試験で認められた現象と同様の問題が生じる可能性が否定できないと考える。したがって、現時点においては、原薬については実生産ロットで得られている長期保存試験 6 カ月までの実データを基に、暫定的に原薬の有効期間を 6 カ月と設定しておき、継続して得られる実生産ロットによる長期保存試験成績を踏まえて、今後有効期間を延長していくなどの対応を取っていくことが適切であると考え。なお、継続中の長期保存試験において異常が認められた場合には速やかに適切な対応を取ること及び原因究明を引き続き行っていくことを申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

### 2) 販売名について

機構は、本剤は小児に限り使用されることから、本剤の販売名に「小児用」と記載するよう求めたところ、申請者は「オラペナム小児用細粒 10%」と変更すると回答した。

## ・総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認できたことから、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。また、本剤は、カルバペネム系薬で、初の経口投与製剤である。カルバペネム系薬は注射用抗菌薬の中でも第一選択薬となることが少ない抗菌薬であるが、本剤は注射剤に比して投与し易い経口剤であるために、ペニシリン系薬や経口セフェム系薬等を使用すべき疾患に対しても安易に投与されることが懸念される。耐性菌出現防止の観点から安易な処方とは避けるべきであり、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると考え。したがって、本剤の使用に際しては、関連学会と協力し、添付文書などの情報提供用資材を用い、適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。なお、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[ 効能・効果 ]

< 適応菌種 >

テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌

< 適応症 >

肺炎、中耳炎、副鼻腔炎

[ 用法・用量 ]

通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして1回4mg（力価）/kgを1日2回食後に経口投与する。なお、必要に応じて1回6mg（力価）/kgまで増量できる。

・ 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、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
.3.( ). (1).1 臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性の項、表の脚注	CTX:セフトリアキソン	CTX: <u>セフォタキシム</u>
.3.( ).(1).1 <i>In vitro</i> Postantibiotic effect ( PAE ) 及び Postantibiotic sub-MIC effect ( PASME ) の項、表 H. influenzae 臨床分離株	TBPM BLNAS の MIC : 0.06 ~ 0.12	TBPM gBLNAS の MIC : 0.06 ~ <u>0.25</u>
.4.( ).(1).2 TBPM-PI（錠剤）の成人の下部呼吸器感染症を対象とした前期第 相臨床試験の項、3 行目	下部呼吸器感染症[ 肺炎膿症、膿胸、慢性呼吸器疾患を除く（目標症例数：45 例） ]	下部呼吸器感染症[ 肺炎膿症、膿胸、慢性呼吸器疾患（気管支喘息、肺線維症、陳旧性肺結核、びまん性汎細気管支炎、広範又は高度の気管支拡張症）の感染増悪は除く（目標症例数：45 例） ]
.4.( ).(1).2 TBPM-PI（細粒）の小児の耳鼻咽喉科領域を対象とした第 相臨床試験の項、表 自他覚症状に関する有害事象及び副作用（FAS）	副作用 6mg/kg BID（23 例）	副作用 6mg/kg BID（ <u>13</u> 例）
.4.( ).(1).2 TBPM-PI（細粒）の小児の細菌性肺炎を対象とした第 相臨床試験の項、表 自他覚症状に関する有害事象及び副作用（FAS）	鼻咽頭炎 有害事象 計 2（18.2%）	鼻咽頭炎 有害事象 計 2（ <u>8.3%</u> ）
.4.( ).(1).3 TBPM-PI（細粒）の小児の急性中耳炎及び急性副鼻腔炎を対象とした第 相臨床試験の項、20 行目	2) 安全性：副作用（自他覚症状、臨床検査値）とされた。	2) 安全性：副作用（自他覚症状、臨床検査値） 3) 服用性とされた。
.4.( ). 機構における審査の概略 .(2).3)下痢・軟便の有害事象についての項、3 行目	成人の下痢又は異常便の発現した割合は 25.5%（125 /496 例）	成人の下痢又は異常便の発現した割合は <u>25.2%</u> （125 /496 例）