審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g
　　　　　　　及び同点滴用キット 0.5g
［一　般　名］メロペネム水和物
［申　請　者］大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］平成 20 年 10 月 29 日

［審 議 結 果］

平成 21 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成21年9月30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]　①メロペン点滴用バイアル0.25g
②メロペン点滴用バイアル0.5g
③メロペン点滴用キット0.5g

[一　般　名]　メロペネム水和物

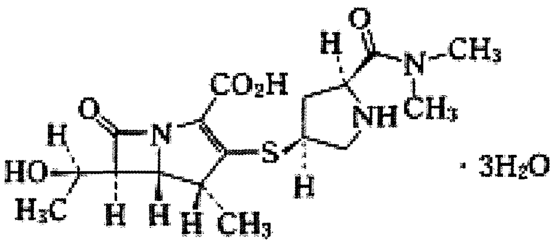
[申請者名]　大日本住友製薬株式会社

[申請年月日]　平成20年10月29日

[剤型・含量]　①1バイアル中に、メロペネム水和物0.25g（力価）を含有する注射用製剤
②1バイアル中に、メロペネム水和物0.5g（力価）を含有する注射用製剤
③1キット中に、メロペネム水和物0.5g（力価）を含有する注射用製剤

[申請区分]　1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品

[化学構造]



分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

分子量：437.51

化学名：

（日本名）

（4R,5S,6S）-3-［（3S,5S）-5-（ジメチルカルバモイル）ピロリジン-3-イルスルファニル］-6-［（1R）-1-ヒドロキシエチル］-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ［3.2.0］ヘプト-2-エン-2-カルボン酸　三水和物

（英　名）

（4R,5S,6S）-3-［（3S,5S）-5-（Dimethylcarbamoyl）pyrrolidin-3-ylsulfanyl］-6-［（1R）-1-hydroxyethyl］-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo［3.2.0］hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第四部

審査結果

平成21年9月30日作成

［販　売　名］	① メロペン点滴用バイアル0.25g ② メロペン点滴用バイアル0.5g ③ メロペン点滴用キット0.5g
［一　般　名］	メロペネム水和物
［申 請 者 名］	大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］	平成20年10月29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。 ・ 安全性について、既承認の用法・用量に比べて1日投与量が増加することから肝機能異常などについては発現頻度が高くなる可能性があること、小児への投与症例数は限られていることから、製造販売後には引き続き情報収集を行い、得られた結果は適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・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］

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

2．発熱性好中球減少症

（下線部は今回変更箇所）

［用法・用量］

本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。

1．一般感染症

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g（力価）まで増量することができる。

通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g（力価）を超えないこととする。

2．発熱性好中球減少症

通常、成人にはメロペネムとして、1日3g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g（力価）を超えないこととする。

（下線部は今回変更箇所）

審査報告（1）

平成21年8月25日

I．申請品目

［販　売　名］　① メロペン点滴用バイアル0.25g
② メロペン点滴用バイアル0.5g
③ メロペン点滴用キット0.5g

［一　般　名］　メロペネム水和物

［申　請　者］　大日本住友製薬株式会社

［申請年月日］　平成20年10月29日

［剤型・含量］　① 1バイアル中に、メロペネム水和物0.25g（力価）を含有する注射用製剤
② 1バイアル中に、メロペネム水和物0.5g（力価）を含有する注射用製剤
③ 1キット中に、メロペネム水和物0.5g（力価）を含有する注射用製剤

［申請時効能・効果］　1．一般感染症

〈適応菌種〉

メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

2．発熱性好中球減少症

（下線部は今回申請時追加箇所）

［申請時用法・用量］　本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。

1. 一般感染症

通常成人にはメロペネムとして、1 日 0.5～1g（力価）を 2～3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 2g（力価）まで増量することができる。

通常小児にはメロペネムとして、1 日 30～60mg（力価）/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 120mg（力価）/kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 2g（力価）を超えないこととする。

2. 発熱性好中球減少症

通常成人にはメロペネムとして、1 日 3g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

通常小児にはメロペネムとして、1 日 60～120mg（力価）/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g（力価）を超えないこととする。

（下線部は今回申請時追加箇所）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合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に関する資料

メロペネム水和物（以下、MEPM）は、住友製薬（現、大日本住友製薬）で開発されたカルバペネム系薬である。国内では、1995 年 6 月に各種適応菌種及び適応症を効能・効果として承認を取得し、その後、2004 年 4 月に小児の用法・用量及び化膿性髄膜炎の効能・効果の追加に係る承認を取得している。

血液疾患（造血器腫瘍や再生不良性貧血など）では疾患自体又はがん化学療法などの治療に伴い好中球数が減少し、発熱をきたすことが多いことが知られている。好中球数減少時の発熱の原因として、病原性微生物に対する生体反応、薬剤性発熱、腫瘍熱、輸血による発熱反応などが挙げられるが、非感染性の発熱を除外したものが発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia；以下、FN）と定義されている。

好中球数減少時の発熱は、これまで敗血症疑いや不明熱とされていたが、現在では米国感染症学会からFN治療ガイドラインが公表されており(Clin. Infect. Dis. 2002;34:730-751)、国内では「正岡らによる日本における勧告」が報告されている(Clin. Infect. Dis. 2004;39:S49-52)。これらのガイドライン等においては、カルバペネム系薬を含む抗菌薬や抗真菌薬によるFN治療が推奨されている。なお、国内ではFNの適応を有する抗菌薬はセフェピム塩酸塩水和物(以下、CFPM)のみである。

MEPMは、カルバペネム系薬の特徴である広域な抗菌スペクトラムを有し、FNの原因菌として重要なグラム陰性菌及びグラム陽性菌の臨床分離株に対して優れた抗菌力を示すと申請者は説明している。また、CFPMは、小児適応を有していないが、MEPMは国内で一般感染症に対する小児用法・用量を取得している。したがって、MEPMは、成人FN患者のみならず、小児FN患者に対する効能・効果の追加が可能と考えられたことから、開発に至ったとされている。

なお、海外において、本剤は、2009年8月現在、94カ国以上でFNの承認を取得している。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 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略>

今回の申請に際し、日本人健康成人男性を対象とした第I相高用量反復投与試験が1試験、日本人FN患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が1試験実施されている。また、これらの試験成績に加え、日本人FN患者及び日本人小児感染症患者におけるPK-PD解析結果が評価資料として提出された。なお、参考資料として、国内第I相単回・反復投与試験及び海外第I相単回投与試験(いずれも既承認申請時の提出資料)が提出された。

(1) 国内試験

1) 健康成人男性における第I相高用量反復投与試験【試験番号:D0603001、実施期間:

20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月　評価資料】

健康成人男性 6 例（25～37 歳）を対象に、本剤 1g を 1 日 3 回（TID）5 日間、30 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された。本試験では本剤 1g TID 投与の忍容性を確認するため、第 1 日目に本剤 1g TID 投与、第 2 日目及び第 3 日目には休薬期間が設定され、第 4 日目～第 8 日目まで本剤 1g TID の反復投与が行われた。なお、第 8 日目の最終投与は真夜中になることから、第 9 日目の朝に更に 1 回投与した後の血漿中及び尿中本剤濃度が測定された。結果は下表のとおりである。定常状態の分布容積（Vd_{ss}）、全身クリアランス（CL_T）、腎クリアランス（CL_R）及び平均滞留時間（MRT）についても、第 1 日目（初回投与後）と第 9 日目（反復投与 6 日目）で大きな変化は認められなかったとされている。

血漿中 MEPM の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}8h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
第 1 日目	83.39±15.63	83.68±15.71	64.78±11.71	0.20±0.06	1.10±0.03
第 9 日目	72.37±12.04	72.70±12.18	58.51±9.57	0.18±0.07	1.11±0.09

平均値±標準偏差

尿中への MEPM の排泄は、第 1 日目及び第 9 日目のいずれにおいても投与後 4 時間までにほぼ終了した。第 9 日目の投与後 0～24 時間の累積尿中排泄率の平均値（44.1%）は、第 1 日目の 0～8 時間の尿中排泄率の平均値（54.5%）と比べて低値であったものの、第 9 日目の投与後 0～4 時間で点滴終了直後の尿試料の回収不良が疑われた 2 例を除く 4 例の被験者においては、第 1 日目の投与後 0～8 時間と第 9 日目の投与後 0～24 時間はほぼ同様の値（各々63.4%と 63.3%、64.5%と 61.1%、60.8%と 60.8%、及び 60.9%と 57.3%）を示した。

2）FN 患者における国内第Ⅲ相臨床試験【試験番号：D0603002、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月　評価資料】

成人 FN 患者 98 例（男性 64 例、女性 34 例、18～78 歳）及び小児 FN 患者 5 例（1～8 歳）を対象[1]に、本剤 1g TID（成人）又は 40mg/kg TID（小児）を 7 日間、30 分以上かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態について母集団薬物動態（PPK）解析による検討がなされた。本解析には、血漿中 MEPM 濃度データとして、成人 FN 患者 98 例から 209 点、小児 FN 患者 5 例から 6 点が採用された[2]。成人 FN 患者の血漿中 MEPM 濃度推移に影響を与える要因に関する検討の結果、全身クリアランス（CL）に対するクレアチニンクリアランス（CLcr）、中心コンパートメント分布容積（V_1）に対する性別の影響が認められ、各々の因子がモデルに組み込まれた。最終モデルを用いたシミュレーションにより、成人 FN 患者に本剤 1g TID を 8 時間間隔で点滴静脈内投与した際の個別薬物動態パラメータ推定値の要約統計量（CLcr によ

[1] 治験薬が 1 回以上投与され、解析可能な測定値が 1 ポイント以上得られた患者
[2] 血中濃度測定は、投与開始 15 分後～投与終了 5 分前に少なくとも 1 時点、投与終了 15 分後～次の投与開始前に少なくとも 1 時点実施された。

る分類結果）を算出した結果は、下表のとおりである。

成人 FN 患者の個別薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

CLcr (mL/min)	例数	薬物動態パラメータ			
		C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)
70 以上	70	59.16±6.35	0.37±0.55	1.05±0.23	81.09±20.95
50 以上 70 未満	18	60.75±6.17	1.54±1.14	1.51±0.28	120.74±24.76
30 以上 50 未満	9	62.41±5.50	1.91±0.69	1.63±0.19	132.59±11.70

平均値±標準偏差

また、小児感染症患者（D0602001 試験）[3]の血漿中 MEPM 濃度を用いた PPK 解析モデル（既承認モデル）の近似計算法を、First order（FO）法から First order conditional estimation with interaction（FOCE-INTER）法に変更することにより構築された再解析モデルを用いて、小児感染症患者の血漿中 MEPM の薬物動態に与える要因に関する検討がなされた（PK-SM-7338-001）。その結果、共変量として体重が選択された。再解析モデルにより、小児感染症患者の個別薬物動態パラメータ推定値の要約統計量を算出した結果は、下表のとおりである。

再解析モデルに基づく小児感染症患者の個別薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

1 回用量	例数	薬物動態パラメータ			
		C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)
10mg/kg	6	23.34±0.96	0.02±0.01	0.97±0.03	21.91±2.42
20mg/kg	36	47.65±1.70	0.04±0.04	0.99±0.04	46.83±6.04
40mg/kg	8	97.33±5.22	0.12±0.05	1.01±0.04	101.55±14.29

平均値±標準偏差

上記の小児感染症患者の PPK 再解析モデル、及び国内第Ⅲ相臨床試験（D0603002 試験）における小児 FN 患者 5 例（薬物動態解析対象）より得られた合計 6 点の血漿中濃度データを用いて、ベイズ推定により、小児 FN 患者の個別薬物動態パラメータが算出された。下表のとおり、本剤 1 回 40mg/kg 点滴静脈内投与時の各薬物動態パラメータ推定値は、小児感染症患者と小児 FN 患者で類似すると申請者は考察している。

小児 FN 患者及び小児感染症患者の個別薬物動態パラメータ推定値の要約統計量
（再解析モデルに基づく）

被験者	1 回用量	例数	薬物動態パラメータ			
			C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)
小児 FN 患者	40mg/kg	5	95.95±5.00	0.11±0.09	1.00±0.06	97.02±18.01
小児感染症患者	40mg/kg	8	97.33±5.22	0.12±0.05	1.01±0.04	101.55±14.29

平均値±標準偏差

3）健康成人男性における第 I 相単回・反復投与試験【実施期間：1988 年 10 月～1989

[3] 50 例 116 点の血漿中濃度データが用いられた。

年 2 月　参考資料】

健康成人男性 18 例（各群 6 例、20〜57 歳）を対象に、本剤 0.25、0.5 又は 1g を 30 分かけて単回点滴静脈内投与した際の薬物動態について検討された。結果は下表のとおりである。

血漿中 MEPM の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_t (L/h)	CL_r (h)
0.25g	15.78±3.92	16.26±4.50	0.98±0.20	16.27±3.98	9.60±2.45
0.5g	26.90±3.91	33.90±3.42	1.03±0.13	14.88±1.54	9.44±1.21
1.0g	53.14±6.24	57.96±6.54	1.02±0.12	17.46±2.17	10.50±1.47

症例数：各群 6 例　平均値±標準偏差

また、本試験では、健康成人男性 12 例（各群 6 例、23〜45 歳）を対象に、本剤 0.5g 又は 1g を 1 日 2 回（BID）5 日間、30 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態についても検討されているが、血漿中 MEPM 濃度及び尿中排泄率に反復投与による影響は認められなかったとされている。

(2) 海外試験

1) 欧米人健康成人男性における第 I 相単回投与試験【試験番号：194669/0003、実施期間：19[redacted]年[redacted]月〜19[redacted]年[redacted]月、参考資料】

欧米人健康成人男性 6 例（23〜35 歳）を対象に、本剤 0.5g 又は 1g を単回点滴静脈内投与した際の薬物動態について検討された。下表のとおり、$AUC_{0-\infty}$は用量と比例して上昇することが確認された。

血漿中 MEPM の薬物動態パラメータ

	$C_{0.5}$ (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/hr)
0.5g	24.29±1.64	28.60±1.80	0.98±0.03	17.88±1.14
1g	51.02±4.04	62.27±3.75	0.96±0.03	16.38±1.14

平均値±標準偏差

(3) その他

1) 日本人成人 FN 患者における PK-PD シミュレーション

日本人成人 FN 患者に本剤 1 日 3g（1.0g-1.0g-1.0g）を 30 分間点滴静注した場合と既承認用法・用量上限の 1 日 2g（0.5g-0.75g-0.75g）を 30 分間点滴静注した場合の血漿中 MEPM 濃度の予測推移から、各 MIC［0.06〜32μg/mL］での%T>MIC[4]が Monte Carlo 法により算出された。その結果、いずれの MIC においても%T>MIC は 1 日 2g に比べて 1 日 3g で高値を示した。また、1 日 3g 投与における各 MIC での 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率は、各々MIC が 1〜16μg/mL の範囲及び 0.12〜8μg/mL の範囲で 1 日 2g より高値を示した。さらに、FN の想定される主な原因菌に対す

[4] MEPM の薬効は、推定原因菌に対する MIC を超える時間の投与間隔に占める割合（% Rate of time above MIC against dose interval; %T>MIC）に相関すると報告されている（Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1337-1339、Clin Infect Dis. 1998; 27: 10-22）

る%T>MIC 達成率を検討する目的で、MEPM に優れた感受性を示すグラム陰性菌として *E.coli*、MEPM に優れた感受性を示すグラム陽性菌として Methicillin-susceptible *S. aureus*（MSSA）、MEPM に対する感受性に菌株間差が大きいグラム陰性菌として *P.aeruginosa* が選択され、これらの菌種に対する 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率が算出された。結果は下表のとおりである。

各菌種に対する各%T>MIC の達成率

%T>MIC (%)	達成率（%）			
	E. coli	MSSA	*P. aeruginosa*	
	1 日 3g	1 日 3g	1 日 2g	1 日 3g
10	100	100	95.5	96.4
20	100	100	89.2	93.5
30	100	100	81.4	86.6
40	100	100	73.5	78.8
50	100	100	64.3	71.8
60	100	99.8	54.7	61.4
70	100	97.6	43.2	49.3
80	99.6	91.8	32.2	38.7
90	98.1	79.4	22.1	28.4
100	93.4	67.0	10.7	20.3

MIC分布は、Jpn J Antibiot 2007; 60(6): 344-377より引用。
8時間間隔でTID、各30分点滴静脈内投与
CLcrが70 mL/min以上の場合

本剤 1 日 3g を 30 分間点滴静注した場合の *E.coli* 及び MSSA に対する 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率は、いずれの菌種でも 100%と推定された。一方、*P.aeruginosa* に対する 30%T>MIC 達成率は 1 日 2g で 81.4%、1 日 3g で 86.6%、また 50%T>MIC は 1 日 2g で 64.3%、1 日 3g で 71.8%と、1 日 3g の方が 1 日 2g に比べて高い達成率を示した。さらに、国内第Ⅲ相臨床試験（D0603002）における PPK 解析において FN 患者の薬物動態に CLcr の影響が認められたことから、CLcr 70mL/min 以上（腎機能正常）の場合について、点滴時間の影響（点滴時間：30 分間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間）に関する検討がなされた結果、1 日 2g 及び 1 日 3g のいずれにおいても点滴時間の延長により、%T>MIC が上昇することが確認された。なお、1 日 2g では 3 時間点滴においても 50%T>MIC 達成率が 80%以上となるのは MIC が 2μg/mL 以下の場合であり、*P. aeruginosa* のように MIC が広範囲な濃度域に分布する菌などの場合は 1 日 3g への増量が望ましいと申請者は考察している。

2) 日本人小児感染症患者における PK-PD シミュレーション

日本人小児感染症患者を対象に本剤 1 回 20mg/kg TID 又は 1 回 40mg/kg TID を 8 時間間隔で 30 分間点滴静注した場合の血漿中 MEPM 濃度推移を用いて、各 MIC［0.06～16μg/mL］における%T>MIC が算出された。その結果、いずれの MIC においても 1 回 20mg/kg より 1 回 40mg/kg が高値を示した。また、1 回 40mg/kg 投与における各 MIC での 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率は、各々MIC が 1～16μg/mL の範囲及び 0.25～4μg/mL の範囲で 1 回 20mg/kg より高値を示した。*E.coli*、MSSA 及び *P.aeruginosa* に対する 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率は下表のとおりであった。*E.coli* 及び MSSA ではいずれの用量においても 100%と推定されたのに対し、

P.aeruginosa では 30%T>MIC 達成率は 1 回 20mg/kg で 73.4%、1 回 40mg/kg で 80.1%、50%T>MIC 達成率は 1 回 20mg/kg で 43.8%、1 回 40mg/kg で 60.7%と、1 回 40mg/kg の方が高値を示す結果であった。

各菌種に対する各%T>MIC の達成率

%T>MIC (%)	達成率（%）					
	E. coli		MSSA		*P. aeruginosa*	
	1 回 20mg/kg	1 回 40mg/kg	1 回 20mg/kg	1 回 40mg/kg	1 回 20mg/kg	1 回 40mg/kg
10	100	100	100	100	95.6	96.7
20	100	100	100	100	83.8	93.0
30	100	100	100	100	73.4	80.1
40	100	100	100	100	60.7	72.0
50	100	100	100	100	43.8	60.7
60	100	100	99.1	100	29.0	45.5
70	100	100	90.9	99.6	15.2	31.2
80	99.7	100	63.6	94.5	5.9	18.6
90	97.2	99.8	29.7	70.4	1.6	8.2
100	85.2	98.4	8.7	39.0	0.3	2.5

MIC分布は、Jpn J Antibiot 2007; 60(6): 344-377より引用。
8時間間隔でTID、各30分点滴静脈内投与

また、小児においても成人と同様に、点滴時間の延長により、%T>MIC が上昇することが確認された。

3) 日本人と欧米人の薬物動態の比較

① 成人における薬物動態の比較

健康成人に本剤 0.5g 又は 1g を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与した際の血漿中 MEPM 濃度推移は、日本人と欧米人でほぼ同様の値を示すことが確認されている（既承認申請時提出資料（平成 14 年 12 月 25 日付 承認申請書添付資料概要図へ-17 参照）。また、健康成人における本剤反復投与時の血漿中濃度推移は、日本人と欧米人のいずれにおいても反復投与の影響を認めなかったとされている。欧米人成人 FN 患者（Ann Pharmacother 2005; 39: 32-28）及び欧米人成人感染症患者（J Clin Pharmacol 2006; 46:1171-1178）の PPK モデルを用いて、日本人成人 FN 患者の血漿中 MEPM 濃度の 95%予測区間を推定した結果[5]、日本人成人 FN 患者の実測値はほぼこの予測区間内に分布することが明らかとなった。また、MEPM の薬物動態に対する腎機能の影響は、日本人成人 FN 患者における PPK 解析において確認されているが、これと同様の結果が、日本人腎機能障害患者（Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 229-233）や欧米人成人 FN 患者（Ann Pharmacother 2005; 39: 32-28）及び欧米人成人感染症患者（J Clin Pharmacol 2006; 46:1171-1178）においても得られている。

② 小児における薬物動態の比較

小児感染症患者における血漿中濃度推移は、日本人と欧米人でほぼ同様であること

[5] 日本人患者の CLcr、年齢、体重分布を使用

が確認されている（既承認申請時提出資料（平成 14 年 12 月 25 日付 承認申請書添付資料概要図へ-14、15、16 参照）。日本人小児感染症患者を対象とした PPK 解析では、血漿中 MEPM 濃度推移に体重の影響が検出され、CL は体重の増加に応じて直線的な増加を示したのに対し、欧米人小児感染症患者では CL に対して体重及び CLcr の影響が報告されている（J Clin Pharmacol 2006; 46: 69-75）。

4）臨床分離株に対する MEPM 感受性

国内及び海外において FN の想定される主な原因菌として報告されている菌種を比較したところ、概ね同様であった（下表参照）。また、本剤の製造販売後の感受性調査成績（Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377、Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192）より、国内及び海外で FN の想定される主な原因菌として報告されている菌種[6]に対する MEPM の MIC_{90} 値は類似していることから（下表参照）、国内及び海外で各種原因菌の MEPM 感受性も概ね同様であると申請者は考察している。

国内及び海外で FN の原因菌として想定される菌種の比較

菌名	国内*	海外**
Staphylococcus spp.	○ [a)]	○ [b)]
Streptococcus spp.	○	○ [c)]
Enterococcus spp.	○	○ [d)]
Corynebacterium spp.	○	○
E. coli	○	○
Klebsiella spp.	○	○
Pseudomonas spp.	○	○ [e)]
Serratia spp.	○	○ [f)]
Mycobacteria	○	－

*：発熱性好中球減少症. 東京 医薬ジャーナル社 2005; 27-34　**：Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751
a) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）を含む。
b) Coagulase-positive (*Staphylococcus aureus*)、Coagulase negative (*Staphylococcus epidermidis* and others)
c) *Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Viridans* group
d) *Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*
e) *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp. (other than *P. aeruginosa*)　f) *Serratia marcescens*
○：原因菌として記載がある。　－：原因菌として記載がない。

FN の原因菌として想定される菌種の MEPM に対する感受性（MIC_{90}）

菌名	MIC_{90}（μg/mL）	
	国内*	海外**
Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)	0.12	0.25
Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)	64	－
Methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE)	0.25	－
Methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE)	32	
Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)	≦0.06	0.25
Penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)	0.5	
Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)	0.5	
Streptococcus pyogenes	≦0.06	－
Viridans group streptococci	0.25	－
E. faecalis	8	8
E. coli	0.03	0.064
Klebsiella spp.	0.03[a)]	0.12[c)]

[6]【機構注】：海外で感受性データが得られていない菌種もある。

菌名	MIC$_{90}$ (μg/mL)	
	国内*	海外**
P. aeruginosa	16	32
Serratia spp.	0.12[b)]	0.12[d)]

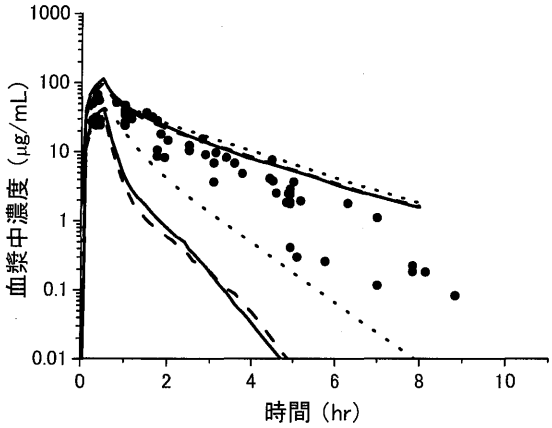
*：Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377　**：Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192
a) *K. Pneumoniae*　b) *S. Marcescens*　c) *K. pneumoniae, K. oxytoca, K. terrigena, Klebsiella* spp.
d) *S. marcescens, S. liquefaciens, S. odorifera, Serratia* spp., *S. ficaria*

＜機構における審査の概略＞

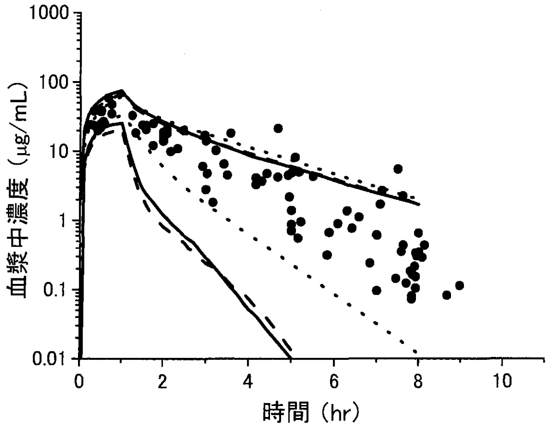
(1) 欧米人と日本人の患者における薬物動態の類似性について

機構は、欧米人と日本人の体重差を考慮した上で、欧米人成人患者の PPK モデルに基づく欧米人と日本人の患者の薬物動態の類似性について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。

欧米人成人患者の PPK モデルにおける全身クリアランス（CL）の共変量は CLcr であり、体重が増加する場合には CL が増加し、結果的に推定血漿中濃度は低下すると予想された。欧米人成人患者と日本人成人 FN 患者とで血漿中 MEPM 濃度推移に本質的な差がないことを確認するため、欧米人成人 FN 患者（70±8kg、J. Clin. Pharmacol 2005; 45:832-835）及び欧米人成人感染症患者（73.0±16.1kg、J. Clin. Pharmacol 2006; 46:1171-1178）の PPK モデルと日本人成人 FN 患者背景データ（体重分布：57.2±11.2kg）を用いて、CLcr が 70mL/min 以上の場合の日本人成人 FN 患者における血漿中 MEPM 濃度の 95%予測区間を推定した。なお、年齢及び血清クレアチニンは日本人成人 FN 患者に合わせた。その結果、血漿中 MEPM 濃度の 95%予測区間について、欧米人成人患者の PPK モデルに欧米人成人患者の体重分布を用いた場合は日本人成人 FN 患者の体重分布を用いた場合に対して 10～20%程度低下したものの、日本人成人 FN 患者における血漿中 MEPM 濃度の実測値はそのほとんどが予測区間内に分布していた。また、その実測値は、ほとんどが日本人成人 FN 患者の PPK モデルを用いて推定した血漿中 MEPM 濃度の 95%予測区間内にも分布していた（下図参照）。



（A） 70 mL/min≤CLcr：点滴時間 30 分



（B） 70 mL/min≤CLcr：点滴時間 1 時間

日本人成人 FN 患者の血漿中 MEPM 濃度と欧米人成人 FN 患者及び日本人成人 FN 患者の PPK モデルに基づく 95%予測区間との比較

予測区間はPPKモデルを用いた仮想被験者1000例分のシミュレーション結果に基づき、パーセンタイル法にて算出した。

●：日本人成人FN患者の実測値

【残差変動を含まない推定血漿中濃度の95%予測区間】

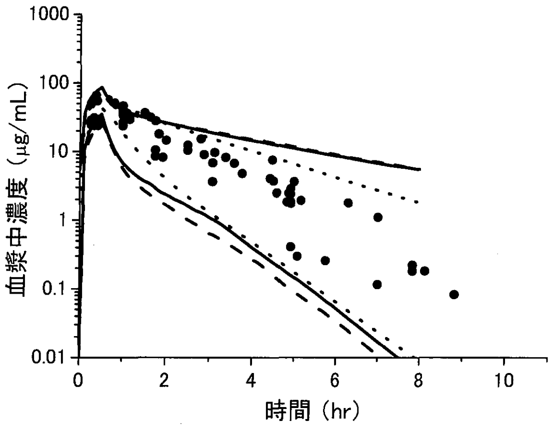
破線：①欧米人成人FN患者のPPKモデルに欧米人成人FN患者の体重を使用

実線：②欧米人成人FN患者のPPKモデルに日本人成人FN患者の体重を使用

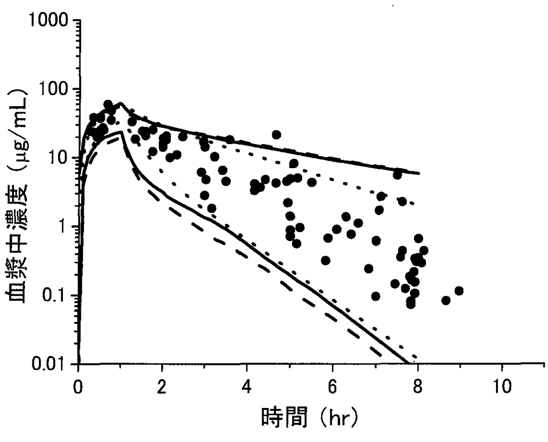
点線：③日本人成人FN患者のPPKモデルに日本人成人FN患者の体重を使用

（A） 70 mL/min≤CLcr：95%予測区間は点滴時間30分、実測値は1時間未満

（B） 70 mL/min≤CLcr：95%予測区間は点滴時間 1 時間、実測値は 1 時間以上



(A)70 mL/min≤CLcr：点滴時間 30 分



(B) 70 mL/min≤CLcr：点滴時間 1 時間

日本人成人 FN 患者の血漿中 MEPM 濃度と欧米人成人感染症患者及び日本人成人 FN 患者の PPK モデルに基づく 95%予測区間との比較

予測区間はPPKモデルを用いた仮想被験者1000例分のシミュレーション結果に基づき、パーセンタイル法にて算出した。

●：日本人成人FN患者の実測値

【残差変動を含まない推定血漿中濃度の95%予測区間】

破線：①欧米人成人感染症患者のPPKモデルに欧米人成人FN患者の体重を使用

実線：②欧米人成人感染症患者のPPKモデルに日本人成人FN患者の体重を使用

点線：③日本人成人感染症患者のPPKモデルに日本人成人FN患者の体重を使用

（A） 70 mL/min≤CLcr：95%予測区間は点滴時間30分、実測値は1時間未満

（B） 70 mL/min≤CLcr：95%予測区間は点滴時間1時間、実測値は1時間以上

また、日本人成人 FN 患者の血漿中 MEPM の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ について、日本人成人 FN 患者の体重を用いた場合と欧米人成人患者の体重を用いた場合を比較した結果は下表のとおりであり、得られた結果から、体重補正の有無に関わらず、欧米人成人 FN 患者、欧米人成人感染症患者及び日本人成人 FN 患者で血漿中濃度推移は類似していると考えられた。

欧米人成人 FN 患者モデルにおける PK パラメータ推定値の比較

点滴時間	30 分間		1 時間	
PK パラメータ	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)
日本人成人 FN 患者　体重	68.4	63.8	45.7	63.8
欧米人成人 FN 患者　体重	56.7	55.5	38.5	55.5

数値は幾何平均値。欧米人成人FN患者には欧米人成人FN患者の体重と、日本人成人FN患者の血清クレアチニンを用いた。

欧米人成人感染症患者モデルにおける PK パラメータ推定値の比較

点滴時間	30 分間		1 時間	
PK パラメータ	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)
日本人成人 FN 患者　体重	54.0	70.0	37.5	70.0
欧米人成人感染症患者　体重	45.7	61.6	32.5	61.6

数値は幾何平均値。欧米人成人感染症患者の仮想血漿中濃度予測には欧米人成人感染症患者の体重と、日本人成人FN患者の年齢及び血清クレアチニンを用いた。

機構は、上記の申請者の説明より、以下のように考える。血漿中 MEPM 濃度の 95%予測区間は、欧米人成人 FN 患者及び欧米人成人感染症患者のいずれにおいても、PPK モデルに欧米人成人患者の体重分布を用いた場合と日本人成人 FN 患者の体重分布を用いた場合で予測区間に若干違いが見られていた。しかし、日本人成人 FN 患者の実測値のほとんどは体重補正に拘わらず予測区間内に分布していたことから、日本人と欧米人の患者における MEPM の薬物動態に大きな違いはないと考える。

(2) 国内外の FN の主な原因菌に対する MEPM の感受性比較について

機構は、国内外の FN の主な原因菌に対する MEPM の感受性の検討に用いられた報告（Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377、Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192）の他に利用可能な公表論文があれば、そのデータも含めて国内外で分離された菌種の MEPM に対する感受性の異同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。

国内外で FN の主な原因菌として想定される菌種について、MEPM に対する感受性データの有無を再調査した。その結果、海外では申請時に引用した感受性データ（Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192.）の最新データ（2007 年臨床分離株を用いた感受性データ : Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63: 217-222.）及び申請時に海外データとして確認できていなかった菌種の感受性データ（Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 61: 203-213.、Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62: 67-80.、Antimicrob Agents

Chemother 2008; 52: 4388-4399.）が得られた。また国内では一部の菌種について別の調査に基づいた感受性データ（J Infect Chemother 2008; 14: 279-290.）が得られた。したがって、これらのデータを含めて国内外における FN の主な原因菌と想定される菌種の MEPM に対する感受性の異同について、再度検討を行った（下表参照）。その結果、国内及び海外における FN の主な原因と想定される菌種に対する MIC_{90} は類似した値であることから、国内と海外で MEPM に対する感受性は同様であると考える。

FN の主な原因菌として想定される菌種の MEPM に対する感受性

<table>
<tr><th rowspan="3">菌名</th><th colspan="7">MIC_{90}（μg/mL）</th></tr>
<tr><th colspan="2">感受性データ（申請時）</th><th colspan="5">新たに追加した感受性データ（申請後）</th></tr>
<tr><th>国内 2006 年調査[1]</th><th>海外 2006 年調査[2]</th><th>国内 2006 年調査[7]</th><th>海外 2007 年調査[3]</th><th>海外 2007 年調査[4]</th><th>海外 2005-2006 年調査[5]</th><th>海外 2005-2006 年調査[6]</th></tr>
<tr><td>Methicillin-susceptible S. aureus (MSSA)</td><td>0.12</td><td>0.25</td><td>0.125</td><td>0.25</td><td>0.12[j]</td><td>≦0.12</td><td>0.12</td></tr>
<tr><td>Methicillin-resistant S. aureus (MRSA)</td><td>64</td><td>−</td><td>32</td><td>−</td><td>−</td><td>64</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Methicillin-susceptible S. epidermidis(MSSE)</td><td>0.25</td><td>2[d)#)]</td><td>−</td><td>8[d]</td><td>0.25[k]</td><td>8</td><td>0.12[d]</td></tr>
<tr><td>Methicillin-resistant S. epidermidis (MRSE)</td><td>32</td><td>−</td><td>−</td><td>−</td><td>−</td><td>32</td><td>16[o]</td></tr>
<tr><td>Penicillin-susceptible S. pneumoniae (PSSP)</td><td>≦0.06</td><td rowspan="3">0.25</td><td>≦0.06</td><td rowspan="3">0.13</td><td rowspan="3">0.5</td><td>−</td><td>≦0.015</td></tr>
<tr><td>Penicillin-intermediate S. pneumoniae (PISP)</td><td>0.5</td><td>0.25</td><td>−</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>Penicillin-resistant S. pneumoniae (PRSP)</td><td>0.5</td><td>1</td><td>−</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Streptococcus pyogenes</td><td>≦0.06</td><td rowspan="2">0.12[c)#)]</td><td>−</td><td rowspan="2">0.13[c]</td><td>−</td><td>≦0.12</td><td>−</td></tr>
<tr><td>Viridans group streptococci</td><td>0.25</td><td>−</td><td>0.25</td><td>−</td><td>−</td></tr>
<tr><td>Enterococcus spp.</td><td>8[a]</td><td>8[a]</td><td>−</td><td>16[a]</td><td>8[l]</td><td>8[a]</td><td>−</td></tr>
<tr><td>E. coli</td><td>0.03</td><td>0.064</td><td>−</td><td>0.03</td><td>0.03</td><td>≦0.12</td><td>0.06</td></tr>
<tr><td>Klebsiella spp.</td><td>0.03[b]</td><td>0.12[f]</td><td>≦0.06[b]</td><td>0.06[h]</td><td>2[m]</td><td>≦0.12</td><td>0.06[b]</td></tr>
<tr><td>P. aeruginosa</td><td>16</td><td>32</td><td>8</td><td>16</td><td>8</td><td>16</td><td>16</td></tr>
<tr><td>Serratia spp.</td><td>0.12[c]</td><td>0.12[g]</td><td>−</td><td>0.13[i]</td><td>0.12[n]</td><td>≦0.12[c]</td><td>0.25[c]</td></tr>
</table>

a) *E. faecalis*　b) *K. pneumoniae*　c) *S. marcescens*　d) Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci
e) *S. pneumoniae* を除く *Streptococcus* spp.
f) *K. pneumoniae, K. oxytoca, K. terrigena, Klebsiella* spp.
g) *S. marcescens, S. liquefaciens, S. odorifera, S. ficaria, Serratia* spp.
h) *K. pneumoniae, K. oxytoca, K. terrigena*
i) *S. marcescens, S. liquefaciens, S. fonticola, S. odorifera, Serratia* spp.
j) oxacillin-susceptible *S. aureus*　k) oxacillin-susceptible coagulase-negative staphylococci　l) *E. faecalis, E. Casseliflavus*
m) *K. oxytoca, K. pneumoniae*, unspeciated *Klebsiella*　n) *S. liquefaciens, S. marcescens, S. plymuthica*, unspeciated *Serratia*
o) Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci
#) MSSE は methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci の感受性データを、*Streptococcus pyogenes* 及び Viridans group streptococci は other streptococci の感受性データを記載した。
1）Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377.　2）Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192.　3）Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63: 217-222.　4）Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 61: 203-213.　5）Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62: 67-80.　6）Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 4388-4399.　7）J Infect Chemother 2008; 14: 279-290.

機構は、FN の主な原因菌の国内外の異同について、申請者が提出した国内外の臨床分離株に対する MEPM の感受性のデータは、FN 患者から採取された菌株に対する感受性データではなく、一般感染症に対するサーベイランス調査等の結果であることから、当該検討から、FN 患者に対する本剤の有効性が国内外で同様であると結論することは困難であると考える。

(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Ⅰ相臨床試験 1 試験、第Ⅲ相臨床試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相臨床試験 3 試験が提出された。以下に試験の概要を示す。

臨床試験一覧

評価資料					
相	試験番号	対象	用法・用量	投与症例数	評価項目
I	D0603001	日本人健康成人	MEPM 1g TID 又はプラセボ、9 日間*) 反復投与	MEPM 群 6 例 プラセボ群 3 例	薬物動態、安全性
Ⅲ	D0603002	日本人 FN 患者	成人：MEPM 1g TID 小児：MEPM 20mg/kg 又は 40mg/kg（20mg/kg で体重が 50kg 以上の場合、40mg/kg で体重が 25kg 以上の場合は 1 回 1g）	成人 101 例 小児 6 例	薬物動態、有効性（主要評価項目：投与 4 日目までの解熱効果）、安全性
参考資料					
相	試験番号	対象	用法・用量	投与総症例数	評価項目
Ⅲ	海外比較試験 1 194660/0500	海外 FN 患者	MEPM 1g TID 又は CAZ 2g TID	MEPM 群 126 例 CAZ 群 122 例	有効性（主要評価項目：単剤療法 48-72 時間後の生存、投与終了時の臨床効果、単剤療法終了時の細菌学的効果）、安全性
Ⅲ	海外比較試験 2 3591US/0014	海外 FN 患者	MEPM 1g TID 又は CAZ 2g TID	MEPM 群 108 例 CAZ 群 118 例	有効性（主要評価項目：単剤療法 48-72 時間後の生存、投与終了時の臨床効果、投与終了時の細菌学的効果）、安全性
Ⅲ	海外比較試験 3 3591IL/0062	海外 FN 患者	成人及び体重 50kg 以上の小児：MEPM 1g TID 又は CAZ 2g TID＋AMK 20mg/kg QD 体重 50kg 未満の小児：MEPM 20mg/kg TID 又は CAZ 35mg/kg TID＋AMK 20mg/kg QD	成人： MEPM 群 436 例、 CAZ+AMK 群 437 例 小児： MEPM 群 82 例、 CAZ+AMK 群 79 例	有効性（投与終了時の臨床効果）、安全性

*) 第 1 日目の投与回数は 1 日 3 回、第 2、3 日目は投与なし、第 4～8 日目は 1 日 3 回、第 9 日目は 1 日 1 回。
CAZ：セフタジジム、AMK：アミカシン

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相臨床試験

①MEPM の健康成人に対する臨床薬理試験【試験番号：D0603001、試験期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、公表論文：なし】

健康成人男性［目標症例数： 9 例（MEPM 群 6 例、プラセボ群 3 例）］を対象に、MEPM の薬物動態及び安全性をプラセボ対照無作為割付単盲検法により検討することを目的とした試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、MEPM 1 回 1g 又はプラセボを TID、30 分かけて点滴静脈内投与とし、投与間隔は 8 時間とされた。投与期間は 9 日間とされ、第 1 日目の投与回数が

TID、第 2、3 日目は投与なし、第 4～8 日目は TID、第 9 日目は 1 日 1 回（QD）とされた。

本試験に組み入れられた全例（9 例）が安全性解析対象集団とされ、有害事象は MEPM 群 5/6 例、プラセボ群 0/3 例、副作用は MEPM 群 4/6 例、プラセボ群 0/3 例に認められた。MEPM 群で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 3 例 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2 例 2 件、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加が各 1 例 1 件であった。このうち、血中クレアチニンホスホキナーゼ及び血中ビリルビン増加の 1 例 1 件以外は副作用とされた。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。

2）国内第Ⅲ相臨床試験

①MEPM の FN 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験【試験番号：D0603002、試験期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、公表論文：なし】

FN 患者[7]［目標症例数：成人 100 例、小児 10 例］を対象に、MEPM の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、MEPM を成人（16 歳以上）に対しては 1 回 1g TID、小児（15 歳以下）に対しては 1 回 20mg/kg TID（体重が 50kg 以上の場合は、1 回 1g とされた。なお、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 1 回 40mg/kg も可とするが、体重が 25kg 以上の場合は、1 回 1g とされた。ただし、治験途中で投与量は変更しないこととされた。）とされ、投与期間は 7 日間とされた。

本試験に組み入れられた 107 例（成人 101 例、小児 6 例）全例が安全性解析対象集団とされ、選択基準を満たさなかった 1 例を除いた 106 例（成人 100 例、小児 6 例）が有効性の解析集団（Full Analysis Set：FAS）とされた。

有効性の主要評価項目は、投与 4 日目までの解熱効果[8]とされた。FAS における投与 4 日目までの解熱効果の有効率［95%信頼区間］は、成人が 40.0%（40/100 例）［30.3%～50.3%］、小児が 66.7%（4/6 例）［22.3%～95.7%］であった。

安全性について、有害事象は成人 93.1%（94/101 例）及び小児 5/6 例に認められ、副作用は成人 45.5%（46/101 例）及び小児 4/6 例に認められた。成人における 5%以上の発現が認められた有害事象は、血小板数減少 29.7%（30/101 例）、血中尿酸減少 21.8%（22/101 例）、白血球数減少 17.8%（18/101 例）、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 16.8%（17/101 例）、下痢 13.9%（14/101 例）、肝機能異常、ヘモグロビン減

---

[7] 原因菌が特定できず、a）投与開始前（投与開始 24 時間前までに実施された結果を用いる）の 1 回の検温（腋窩）で 38.0℃以上、又は 1 時間以上持続する 37.5℃以上の原因不明の発熱（非感染熱として除外できない発熱）、及び b）投与開始前（投与開始前日からの最低値を用いる）の好中球数が $500/m^3$ 未満の場合、又は $1000/m^3$ 未満で $500/m^3$ 未満に減少することが予測される場合を満たす患者。FN の診断は治験薬投与前に行い、投与後に原因菌が同定され、細菌・真菌・ウイルス感染等が確認されても発熱性好中球減少症として扱われた。

[8] 投与 4 日目までに 1 日の最高体温が 37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から 0.5℃以上解熱した場合を有効と判断し、それ以外を無効と判断した。投与 4 日目までに投与を終了（中止）した場合はその時点の評価を用いることとした。

少が各 12.9%（13/101 例）、血中アルブミン減少、ヘマトクリット減少が各 11.9%（12/101 例）、血中トリグリセリド増加、赤血球数減少が各 10.9%（11/101 例）、白血球数増加 9.9%（10/101 例）、ALT 増加、血中 ALP 増加、発疹が各 8.9%（9/101 例）、悪心、血中カリウム減少、脱毛症が各 6.9%（7/101 例）、口内炎、嘔吐、AST 増加、血中ビリルビン増加、リンパ球形態異常が各 5.9%（6/101 例）、骨髄機能不全、尿中蛋白陽性、背部痛、蕁麻疹が各 5.0%（5/101 例）であった。3%以上の発現が認められた副作用は、肝機能異常 8.9%（9/101 例）、ALT 増加 7.9%（8/101 例）、AST 増加 5.0%（5/101 例）、下痢、血中尿酸減少、血中 ALP 増加及び発疹が各 4.0%（4/101 例）、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加及びリンパ球形態異常が各 3.0%（3/101 例）であった。

小児における複数例に発現が認められた有害事象は、下痢 3/6 例であり、副作用は下痢 3/6 例、及び肝機能異常、ALT 増加、血中トリグリセリド増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加、出血性膀胱炎、発疹が各 1/6 例であった。

死亡例は成人 3 例（悪性リンパ腫関連血球貪食症候群の悪化、急性骨髄性白血病の増悪及び転移性脳腫瘍による頭蓋内圧亢進の悪化が各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。小児における死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、成人 1 例 1 件（心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。一方、小児では認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、成人 3 例 3 件（肝機能障害 1 件、発疹 2 件）、小児 1 例 1 件（発疹）であり、いずれも治験薬投与中止後に回復した。

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験

1) FN 患者を対象とした CAZ 対照比較試験【試験番号：194660/0500、試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月、公表論文：なし】

FN 患者[9]［目標症例数：200 例］を対象に、MEPM の有効性及び安全性についてセフタジジム（CAZ）を対照に比較検討することを目的とした多施設共同非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験が海外 3 施設で実施された。本試験では、前の好中球減少エピソードが回復してから 7 日以上経過していること、及び組み入れ前 2 カ月以内に分離された原因菌が MEPM 及び CAZ に感性である場合には被験者の再組み入れが可能とされた。また、再組み入れの際に再度無作為化され、新しい被験者番号が付与された。

用法・用量は、MEPM 群は 1 回 1g TID、CAZ 群は 1 回 2g TID とされ、投与期間は感染の部位及び重症度、被験者の全身状態及び好中球減少の程度に応じた設定とされ、治験薬投与 48～72 時間後に評価し、平熱が 2～4 日間続くまでとされた。

本試験では、全 FN エピソード 338 例（MEPM 群 170 例、CAZ 群 168 例）が組み

---

[9] 注射用抗菌薬を必要とする重篤な発熱の臨床徴候・症状（38.5℃（口腔内）の発熱、又は 30 分以上の間隔で測定した 2 回の体温が 38℃（口腔内））を伴う、入院中の好中球減少症患者（好中球数が 500 /mm^3 未満）。

入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、初回 FN エピソードは 248 例（MEPM 群 126 例、CAZ 群 122 例）であった。

安全性について、有害事象は MEPM 群 15.9%（27/170 例）、CAZ 群 17.9%（30/168 例）に認められ、副作用は MEPM 群 5.9%（10/170 例）、CAZ 群 6.5%（11/168 例）に認められた。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、以下のとおりであった。

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

事象名 （PT）	有害事象		副作用	
	MEPM 群 （170 例）	CAZ 群 （168 例）	MEPM 群 （170 例）	CAZ 群 （168 例）
	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）
発現例数	27（15.9%）	30（17.9%）	10（5.9%）	11（6.5%）
ALT 増加	8（4.7%）	4（2.4%）	6（3.5%）	2（1.2%）
AST 増加	7（4.1%）	5（3.0%）	3（1.8%）	3（1.8%）
血中 ALP 増加	4（2.4%）	1（0.6%）	-	1（0.6%）
発疹	4（2.4%）	7（4.2%）	2（1.2%）	6（3.6%）

-：発現なし
事象名：MedDRA/J ver11.0
発現頻度：有害事象発現例数 / 対象例数×100

死亡例は、投与期間中に各群 5 例［MEPM 群（呼吸不全、真菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、急性骨髄性白血病・間質性肺疾患、及び腹膜炎・敗血症が各 1 例）、CAZ 群（多臓器不全・敗血症性ショック、真菌性肺炎、硬膜下出血、心不全・心房細動・急性呼吸窮迫症候群・敗血症、及び血小板減少症・脳出血が各 1 例）］、投与終了（中止）後に各群 8 例［MEPM 群（心筋梗塞、咽頭炎、脳死、白血病、悪液質・リンパ腫、敗血症性ショック・間質性肺疾患、真菌感染、及び多臓器不全が各 1 例）、CAZ 群（脳出血、心筋症・動脈出血、真菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、心不全・肺水腫、肺出血、及び真菌感染・白血病が各 1 例）］認められたが、いずれも治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を除く重篤な有害事象は、MEPM 群に 3 例 5 件（呼吸障害、発疹、血中 ALP 増加、高ビリルビン血症及び AST 増加が各 1 件）認められ、このうち呼吸障害 1 例 1 件以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。CAZ 群では重篤な有害事象は認められなかった。

死亡を除く投与中止に至った有害事象は、MEPM 群では 2 例 3 件（譫妄、ALT 増加及び AST 増加が各 1 件）、CAZ 群では 4 例 4 件（いずれも発疹）であり、いずれも死亡を除く投与中止に至った有害事象の転帰はいずれも回復であった。

2）FN 患者を対象とした CAZ 対照比較試験【試験番号：3591US/0014、試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月、公表文献：なし】

FN 患者[10]（目標症例数：320 例）を対象に、MEPM の有効性及び安全性について CAZ を対照に比較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並行群間比較試験が海外 14 施設で実施された。本試験では、被験者の再組み入れが可能とされた[11]。また、再組み入れの際には再度無作為化され、新しい被験者番号が付与された。

用法・用量は、MEPM 群は 1 回 1g TID、CAZ 群は 1 回 2g TID とされた。投与期間は 7 日間とされたが、治験責任医師の判断で 42 日間まで治療を継続できることとされた。

本試験では、初回 FN エピソード 226 例（MEPM 群 108 例、CAZ 群 118 例）、全 FN エピソード 264 例（MEPM 群 128 例、CAZ 群 136 例）が組み入れられた。全 FN エピソード 264 例のうち、CAZ 群に割り付けられた初回 FN エピソードのうち試験治療を受けなかった 1 例が安全性解析対象から除外された。また、MEPM 群に割り付けられた再 FN エピソードのうち、誤って CAZ を投与された 2 例が安全性解析では CAZ 群に分類されたため、全 FN エピソード 263 例（MEPM 群 126 例、CAZ 群 137 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は MEPM 群 73.0%（92/126 例）、CAZ 群 71.5%（98/137 例）に認められ、副作用は MEPM 群 18.3%（23/126 例）、CAZ 群 12.4%（17/137 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。

5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名 (PT)	有害事象		副作用	
	MEPM 群 （126 例）	CAZ 群 （137 例）	MEPM 群 （126 例）	CAZ 群 （137 例）
	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）	例数 （発現頻度）
発現例数	92（73.0%）	98（71.5%）	23（18.3%）	17（12.4%）
便秘	6（4.8%）	7（5.1%）	-	-
下痢	25（19.8%）	23（16.8%）	9（7.1%）	3（2.2%）
食道潰瘍	7（5.6%）	7（5.1%）	-	-
悪心	20（15.9%）	18（13.1%）	7（5.6%）	-
口内炎	9（7.1%）	11（8.0%）	-	-
嘔吐	13（10.3%）	13（9.5%）	3（2.4%）	1（0.7%）
高ビリルビン血症	11（8.7%）	5（3.6%）	1（0.8%）	-
血中尿素増加	7（5.6%）	4（2.9%）	-	1（0.7%）
ALT 増加	7（5.6%）	6（4.4%）	1（0.8%）	1（0.7%）
発疹	28（22.2%）	19（13.9%）	7（5.6%）	5（3.6%）
腹痛	9（7.1%）	14（10.2%）	1（0.8%）	2（1.5%）

---

[10] 好中球数が 500 /mm^3 未満、又は 500-1000 /mm^3 で試験組み入れ後 24～48 時間以内に 500 /mm^3 未満に減少することが見込まれ、感染の状況が以下のいずれかである患者とされた。①菌血症であるかないかに関わらず感染部位が特定できる。②血液以外には感染部位が特定されない菌血症である。③臨床的に明らかな感染症である。④原因不明の発熱がある。

[11] 再組み入れは、①試験に参加後、FN が消失し、その回復から 7 日以上経過しており、抗菌薬の投与は中止されている。②試験に参加後、割付けられた群での治療に起因する予測できない重篤な有害事象により中止となっていない。③試験に参加後、試験治療前に分離したすべての原因菌が、両治療（MEPM 治療及び CAZ 治療）に感受性を持っていた場合に認められた。

事象名 (PT)	有害事象		副作用	
	MEPM 群 (126 例)	CAZ 群 (137 例)	MEPM 群 (126 例)	CAZ 群 (137 例)
	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)
悪寒	10 (7.9%)	11 (8.0%)	-	1 (0.7%)
頭痛	6 (4.8%)	9 (6.6%)	-	2 (1.5%)
疼痛	7 (5.6%)	5 (3.6%)	1 (0.8%)	-

-：発現なし
事象名：MedDRA/J ver11.0
発現頻度：有害事象発現例数 / 対象例数×100

死亡例は、試験治療期間中に MEPM 群 4 例（肺出血、白血病、呼吸不全、及び敗血症・心停止が各 1 例）及び CAZ 群 4 例（肺水腫・肺うっ血・出血、心停止・ヘルペスウイルス肺炎、多臓器不全、及び心不全が各 1 例）、試験治療終了後に MEPM 群 17 例（頭蓋内出血及び敗血症が各 2 例、気管支肺アスペルギルス症・心肺停止、気管支肺アスペルギルス症、白血病、多臓器不全、敗血症性ショック、骨髄異形成症候群、中枢神経系白血病・真菌性敗血症、肝腎不全、多発性骨髄腫・呼吸不全、心不全、気管支肺炎、肺出血・気管支肺炎、及び静脈閉塞性疾患・移植片対宿主病・多臓器不全が各 1 例）及び CAZ 群 9 例（肺炎・急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全、リンパ腫・嚥下性肺炎・呼吸不全、敗血症症候群、アスペルギルス症・セラチア性菌血症、真菌血症・肺結核、敗血症・肺出血、処置後合併症、及び静脈閉塞性疾患が各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、認められなかった。

死亡を除く投与中止に至った有害事象は、MEPM 群 12 例 17 件（発疹 3 件、腹痛 2 件、カンジダ症、低血圧、注射部位炎症、注射部位疼痛、咽頭炎、発熱、敗血症、下痢、嘔吐、イレウス、膣出血、及び蕁麻疹が各 1 件）、CAZ 群 13 例 18 件（腹痛 4 件、発疹 3 件、背部痛、血中クレアチニン増加、状態悪化、痙攣、呼吸困難、頭痛、低酸素症、リンパ節症、悪心、発熱、及び下痢が各 1 件）であり、このうち MEPM 群の発疹 3 例 3 件、カンジダ症、発熱、及び下痢が各 1 例 1 件及び CAZ 群の発疹 3 例 3 件、腹痛、頭痛、及び発熱が各 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡を除く投与中止に至った有害事象の転帰は、MEPM 群の発疹、下痢、イレウス及びカンジダ症、CAZ 群の血中クレアチニン増加、低酸素症及び呼吸困難を除き、いずれも回復した。

3) FN 患者を対象とした CAZ+AMK 対照比較試験[12]【試験番号：3591IL/0062、試験期間：1993 年 5 月～1994 年 6 月、公表文献：Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1108-1115】

[12] 本試験は、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) により実施され、Zeneca 社（現 AstraZeneca 社）の依頼により、成人と小児に分けて再解析して作成されたエキスパートレポートの内容に基づく。

FN 患者[13]（目標症例数：1032 例）を対象に、MEPM の有効性及び安全性について CAZ+AMK を対照に比較検討することを目的とした多施設共同非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験が海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、投与期間は最低 7 日間とされた。また、感染と無関係の発熱であることが治療中に判明した被験者は、投与 4 日目に投与中止とされた。

用法・用量	成人	小児
MEPM 群	1 回 1gTID	体重 50kg 以上：1 回 1g TID 体重 50kg 未満：1 回 20mg/kg TID
CAZ+AMK 群	CAZ 1 回 2g TID+ AMK 1 回 20mg/kg QD	体重 50kg 以上：CAZ 1 回 2g TID+AMK 1 回 20mg/kg QD 体重 50kg 未満：CAZ 1 回 35mg/kg TID+AMK 1 回 20mg/kg QD

本試験では、1034 例［小児 161 例（MEPM 群 82 例、CAZ+AMK 群 79 例）及び成人 873 例（MEPM 群 436 例、CAZ+AMK 群 437 例）］が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は成人の MEPM 群 31.7%（138/436 例）及び CAZ+AMK 群 30.7%（134/437 例）、小児の MEPM 群 15.9%（13/82 例）及び CAZ+AMK 群 17.7%（14/79 例）に認められた。副作用は、成人の MEPM 群 4.4%（19/436 例）及び CAZ+AMK 群 6.6%（29/437 例）、小児の MEPM 群 0%（0/82 例）及び CAZ+AMK 群 2.5%（2/79 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。

5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名 (PT)	有害事象				副作用			
	成人		小児		成人		小児	
	MEPM 群 (436 例)	CAZ+AMK 群 (437 例)	MEPM 群 (82 例)	CAZ+AMK 群 (79 例)	MEPM 群 (436 例)	CAZ+AMK 群 (437 例)	MEPM 群 (82 例)	CAZ+AMK 群 (79 例)
	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)
発現例数	138 (31.7%)	134 (30.7%)	13 (15.9%)	14 (17.7%)	19 (4.4%)	29 (6.6%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)
肝毒性	53 (12.2%)	53 (12.1%)	7 (8.5%)	6 (7.6%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	−	−
低カリウム血症	23 (5.3%)	39 (8.9%)	1 (1.2%)	4 (5.1%)	2 (0.5%)	8 (1.8%)	−	−

*：データ入手が不可能
-：発現なし
事象名：MedDRA/J ver11.0
発現頻度：有害事象発現例数 / 対象例数×100

死亡例は、成人の MEPM 群 35 例及び CAZ+AMK 群 33 例[14]、小児の CAZ+AMK 群 2 例に認められた。小児の死因は、1 例が中毒性ネフロパシー、播種性血管内凝

[13] 以下の基準を満たす患者とされた。1）38.5°C 以上の発熱 1 回、又は 12 時間以内に複数回の 38°C 以上の発熱、2）顆粒球減少症（顆粒球数が 1000 /μL 以下で 24～48 時間以内に 500 /μL 未満に減少することが予測される）、3）感染症疑い（薬物や血液製剤投与などによる非感染熱ではない）。
[14] 機構注：成人の死亡例の詳細及び治験薬との因果関係はエキスパートレポートに記載がなく不明。

固及び多臓器不全であり、他の1例がアスペルギルス症であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡を除く重篤な有害事象は、MEPM群65例（成人57例、小児8例）、CAZ+AMK群66例（成人57例、小児9例）認められた[15]。

投与中止に至った有害事象は、成人のMEPM群10例及びCAZ+AMK群9例、小児のMEPM群1例1件（肝毒性1件）及びCAZ+AMK群3例6件（肝毒性、発疹、ショック、血中アルブミン減少、播種性血管内凝固・多臓器不全、及びアスペルギルス症が各1件）であり、このうちCAZ+AMK群のショック1例1件のみが治験薬との因果関係が否定されなかった[16]。

4）海外第Ⅲ相臨床試験（194660/0500試験及び3591US/0014試験）の再解析報告書（D0603029）

2つの海外第Ⅲ相臨床試験（194660/0500試験及び3591US/0014試験）から、国内第Ⅲ相臨床試験におけるFNの基準をほぼ満たしている被験者集団を選定し、国内第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目である「解熱効果の有効率」を算出し、国内第Ⅲ相臨床試験における有効性の結果と併せて本邦におけるMEPMの有効性評価の一部として利用することを目的とした再解析が実施された[17]。

再解析対象集団は、ICI Pharmaceutical社（現AstraZeneca社）のオリジナルの臨床試験総括報告書（以下、オリジナル報告書）において有効性解析対象集団とされた被験者のうち、ベースライン（投与開始前日又は投与開始日）の最高体温が38.0℃以上であり、かつ好中球数が1000/mm^{3}未満である被験者とされた。また、ベースラインの最高体温又は好中球数が欠測の被験者又は全ての解熱効果の判定時期において解熱効果が「判定なし」（体温データがない）であった被験者は再解析対象集団から除外された。

有効性評価項目である解熱効果の判定基準は以下のように設定された。

評価時期	判定基準
投与4日目まで	投与4日目までに1日の最高体温が38.0℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した症例を「有効」、その他を「無効」と判定する。なお、投与4日目までに投与を終了（中止）した場合はその時点の評価を用いる。
投与7日目まで	投与7日目までに1日の最高体温が38.0℃未満に解熱でき、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した症例を「有効」、その他を「無効」と判定する。なお、投与7日目までに投与を終了（中止）した場合はその時点の評価を用い、投与7日目までの再発熱の評価は行わない。
投与終了（中止）時	投与終了（中止）日の1日の最高体温が38.0℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した症例を「有効」、その他を「無効」と判定する。

再解析対象集団の内訳は以下のとおりであった。

---

15 機構注：死亡を除く重篤な有害事象の詳細及び治験薬との因果関係はエキスパートレポートに記載がなく不明。
16 機構注：成人の投与中止に至った有害事象の詳細及び投与中止に至った有害事象の転帰についてはエキスパートレポートに記載がなく不明。
17 海外3591IL/0062試験については、体温などに関するデータセットを入手できないため再解析が実施されなかった。

再解析対象集団の内訳

	海外 194660/0500 試験			海外 3591US/0014 試験		
	MEPM 群（例）	CAZ 群（例）	合計（例）	MEPM 群（例）	CAZ 群（例）	合計（例）
オリジナル報告書の有効性解析対象集団	123	114	237	108	118	226
再解析対象集団（解熱効果）	76	82	158	56	57	113
再解析対象集団（解熱効果）から除外された集団	47	32	79	52	61	113
除外理由[1)]						
ベースラインの最高体温の基準を満たさない	2	1	3	4	5	9
ベースラインの好中球数の基準を満たさない[2)]	45	31	76	50	57	107
全ての評価時期において解熱効果が「判定なし」	3	1	4	3	3	6

1）重複集計
2）内訳は、海外 3591US/0014 試験の MEPM 群 1 例及び CAZ 群 7 例が好中球数 1000/mm^3 以上による除外であり、その他の除外理由は投与開始前のデータの欠測であった。

有効性について、国内第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目である投与 4 日目までの解熱効果は、海外 194660/0500 試験では MEPM 群 40.8%（31/76 例）、CAZ 群 46.3%（38/82 例）、海外 3591US/0014 試験では MEPM 群 42.9%（24/56 例）、CAZ 群 43.9%（25/57 例）であった。各評価時期における解熱効果は、以下のとおりであった。

各評価時期における解熱効果

		海外 194660/0500 試験				海外 3591US/0014 試験			
投与群	評価時期	評価例数	有効例	無効例	有効率（%）	評価例数	有効例	無効例	有効率（%）
MEPM 群	投与 4 日目まで	76	31	45	40.8	56	24	32	42.9
	投与 7 日目まで	75	46	29	61.3	56	25	31	44.6
	投与終了（中止）	75	62	13	82.7	54	25	29	46.3
CAZ 群	投与 4 日目まで	82	38	44	46.3	57	25	32	43.9
	投与 7 日目まで	82	46	36	56.1	55	24	31	43.6
	投与終了（中止）	81	59	22	72.8	54	25	29	46.3

＜機構における審査の概略＞

(1) 有効性について

MEPM の有効性の評価にあたって、申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験成績とともに海外第Ⅲ相臨床試験における MEPM の有効性の結果も併せて評価することとし、国内外の臨床試験における FN の判断基準及び主要評価項目の相違を踏まえて、国内第Ⅲ相臨床試験の FN の定義に合致した症例を海外第Ⅲ相臨床試験から抽出し、主要評価項目を国内第Ⅲ相臨床試験と同じ解熱効果とした再解析データ[18]を提出した。

機構は、FN の有効性には好中球数の変動等の要因が大きく関与することを考慮すると、非盲検非対照試験である国内臨床試験の結果のみから MEPM の有効性を評価することは困難であると判断した。そこで、MEPM は海外において FN の適応症の承認を取得していること、及び国内外のガイドライン並びに教科書において、MEPM が FN に対する標準的な治療薬の一つとして位置付けられていることを踏まえ、FN に対する

[18] 海外 3591IL/0062 試験については、体温などに関するデータセットを入手できないため再解析が実施されなかった。

MEPM の有効性は示されているものと判断し、国内第Ⅲ相臨床試験および、参考として海外再解析データにおける MEPM 群の有効性の結果を確認することとした。

1) 海外における承認状況、及び国内外のガイドライン等における記載

機構は、MEPM の海外の承認状況、及び国内外のガイドライン等における記載について、以下のように確認している。①海外では、2009 年 8 月現在、イギリス、ドイツ、フランス等主要国をはじめとする 94 カ国以上において、FN が MEPM の適応症として承認されていること、②国内外の FN の治療に関するガイドライン及び教科書等の記載において、MEPM が治療薬の一つとして推奨されていること（Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751、Clin Infect Dis 2004; 39: S49-52、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition、Cecil Textbook of Medicine 23rd edition）から、海外において MEPM は FN に対する標準的な治療薬の一つとして位置付けられている。また、本邦においても FN に対する MEPM の一定の使用経験があることを確認している[19]。

2) 国内外第Ⅲ相臨床試験成績の評価について

①有効性の評価項目について

海外第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目が臨床効果である一方、国内第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目を投与 4 日目までの解熱効果とした理由について、申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目については、①FN が発熱を主症状とする疾患であり、解熱の程度により治療方針が変更されること、及び②客観的な数値データとして評価できることから、体温のみを評価指標とする解熱効果を設定した。なお、評価時期については、国内の「正岡らによる日本における勧告」(Clin Infect Dis 2004; 39: S49-52）が、投与 3～5 日目で抗菌薬の見直しを行うことを推奨していること、及び好中球数は経時的に増加することが予想され、その増加が解熱効果に影響する可能性があること等から、評価時期を投与 4 日目までと設定した。

機構は、評価時期の設定理由として、国内外の臨床試験においては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が併用投与された症例があることから、G-CSF の併用投与が解熱効果の有効性評価に影響を及ぼすことがなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

G-CSF 又はマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）は投与直後に副作用とし

---

[19] FN 患者 165 例を対象に CFPM 群、カルバペネム群（IPM/CS 群、パニペネム/ベタミプロン<PAPM/BP>群、MEPM 群）、CFPM+アミノグリコシド系薬群に無作為に割付け、有効性を比較した臨床研究（Am J Hematol 2002；71：248-255）、血液疾患における FN 患者 299 例を、MEPM 群、PAPM/BP 群、CFPM 群に無作為に割付け、有効性を比較した臨床研究（感染症学雑誌 2008；82：380）、血液疾患の FN 患者を対象に、MEPM 群（25 例）とスルバクタム／セフォペラゾン<SBT/CPZ>+イセパマイシン<ISP>（26 例）の有効性を比較した臨床研究（感染症学雑誌 2001；75：232-233）等。

て発熱が発現する可能性があること、及び好中球を増加させることにより、間接的に有効性評価に影響を及ぼす可能性がある。したがって、治験実施計画書では、国内第Ⅲ相臨床試験では、治験薬投与開始3日前より使用している場合は併用可能としたが、増量は行わないことと規定することにより、G-CSF又はM-CSFによる薬剤熱が主要評価項目の評価時期の有効性評価に影響しないように配慮した。また、G-CSF又はM-CSFを増量又は新たに投与する場合は投与5日目以降とすることにより、これらの薬剤による薬剤熱又は好中球数増加が投与4日目の有効性評価に影響しないように配慮した。G-CSF又はM-CSFの併用有無別に層別解析を実施した結果、解熱効果の有効率はG-CSF又はM-CSF非併用群に比べ併用群で低かった（下表）。

国内第Ⅲ相臨床試験におけるG-CSF又はM-CSF併用有無別の解熱効果の有効率

G-CSF/M-CSF*併用	評価被験者数	投与4日目までの解熱効果		有効率 (%)	95%信頼区間
		有効	無効		
なし	73	32	41	43.8	[32.2、55.9]
あり	27	8	19	29.6	[13.8、50.2]

＊ 治験薬投与開始5日目以降の新たな併用例を除く

以上より、国内第Ⅲ相臨床試験はG-CSF又はM-CSFの影響の有無を検討することを目的としたデザインとして計画されていないため、今回の結果からG-CSF又はM-CSFがMEPMの有効性評価に及ぼす影響の有無については、明確な判断はできないと考えるものの、治験実施計画書上の配慮及び上表の解析結果から、G-CSF又はM-CSFの併用がMEPMの有効性を過大評価することはなかったと考える。また、海外194660/0500試験及び3591US/0014試験についてもG-CSF又はM-CSF併用有無別に層別解析を行ったが、国内第Ⅲ相臨床試験と同様の傾向であり、G-CSF又はM-CSF併用がMEPMの有効性を過大評価することはなかったと考える。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

②海外再解析データについて

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験と海外再解析対象集団との間で被験者の組み入れ基準及び推定原因菌特定例の組み入れについて相違が認められることから、以下のような検討を行った。

ｉ）FNの判断基準

国内第Ⅲ相臨床試験におけるFNの判断基準は、「投与開始前の1回の検温（腋窩）で38.0℃以上又は1時間以上持続する37.5℃以上の原因不明の発熱があり、投与開始前の好中球数が500/mm^{3}未満又は1000/mm^{3}未満で500/mm^{3}未満に減少することが予測される場合」と設定されていたのに対して、海外再解析データについては「ベースライン（投与開始前日又は投与開始日）の最高体温が38.0℃以上であり、好中球数が1000/mm^{3}未満である場合」と設定した理由について、申請者は以下のように説明している。

基準とした体温の設定根拠は、投与開始前の最高体温について、国内第Ⅲ相臨床試験ではCFPMの添付文書等を参考に規定したが、海外では一般的に体温を口腔内で測定すること、及び米国感染症学会（Infectious Disease Society of America: IDSA）のFN治療ガイドライン（Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751）において38.0℃以上をFNの基準としていることから、ベースラインの最高体温が38.0℃以上の被験者を再解析対象として設定し、海外194660/0500試験及び3591US/0014試験のオリジナル報告書のデータセットからは、測定した体温が1時間以上持続したかについて確認することができなかったため、体温の持続に関する条件を設定しなかった。

基準とした好中球数の設定根拠は、海外194660/0500試験では「好中球数が500/mm^{3}未満」、海外3591US/0014試験では「好中球数が500/mm^{3}未満又は500-1000/mm^{3}で試験開始後24～48時間以内に500/mm^{3}未満に減少することが見込まれる」と規定していたことから、ベースラインの好中球数が1000/mm^{3}未満の被験者を再解析対象として設定した。

ⅱ）推定原因菌特定例の組み入れ

国内第Ⅲ相臨床試験では、推定原因菌が特定されていないことが選択基準に規定されていたのに対して、海外第Ⅲ相臨床試験では推定原因菌が特定されている患者も組み入れ可能とされており、海外再解析対象集団に推定原因菌が特定された症例を含めたことについて、申請者は以下の旨を説明している。

海外再解析対象集団では、推定原因菌の有無別に層別解析を行うため、推定原因菌特定例については抽出条件としなかった。海外194660/0500試験及び海外3591US/0014試験の再解析対象集団における「推定原因菌あり」及び「推定原因菌なし」の解熱効果のMEPM群の有効率は、それぞれ44.4%（16/36例）及び37.5%（15/40例）、並びにMEPM群43.8%（14/32例）及び41.7%（10/24例）であり、推定原因菌の有無別で解熱効果の有効率は同程度であった。推定原因菌が特定されている場合は有効性評価に影響を及ぼす可能性が考えられたが、投与開始前に推定原因菌が特定されている場合であっても推定原因菌が特定されていない場合と同様の解熱効果（有効率）が示されており、推定原因菌の有無は有効性に影響していないと考えられた。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験における被験者の組み入れ基準と海外再解析データにおける再解析対象集団の抽出条件が同一とされていない点については両試験の結果を検討する上で問題があると考える。ただし、海外第Ⅲ相臨床試験成績の再解析は、事後解析であることから完全に一致した条件での再解析は困難であること、FNの診断基準については国内外で大きく異なるものではなく、推定原因菌特定例の組み入れについては有効性評価に影響を及ぼすものではないとする申請者の説明は理解できる。

③FN患者の背景因子及び推定原因菌の国内外における差異について

申請者は、FN 患者の背景因子及び推定原因菌の薬剤感受性における国内外の差異について、以下のように説明した。

i）FN 患者の背景因子

成人については、国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の FN 患者の背景因子を比較するに際して、解析項目は、性別、年齢、年齢分類（16 歳未満、16 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、人種、合併症（基礎疾患）の有無、投与開始前の好中球数分類（500/mm^3 未満、500/mm^3 以上、不明）、抗菌薬による前治療の有無、及び推定原因菌の有無とした。これらの項目のうち、年齢分類、抗菌薬による前治療の有無、及び推定原因菌の有無において、各試験で分布の割合が異なった。年齢分類の分布は、65 歳以上の割合が国内第Ⅲ相臨床試験の方が海外 194660/0500 試験及び海外 3591US/0014 試験より高く、抗菌薬による前治療の有無は、国内第Ⅲ相臨床試験及び海外 3591US/0014 試験では「前治療なし」の割合が高く、海外 194660/0500 試験では「前治療あり」の割合が高く、推定原因菌の有無は、試験デザインの相違から、国内第Ⅲ相臨床試験の被験者の多くが「推定原因菌なし」であった（下表、参照）。

各試験で分布の割合が異なった解析項目

解析項目		国内第Ⅲ相臨床試験	海外 194660/0500 試験 （再解析対象集団）	海外 3591US/0014 試験 （再解析対象集団）
		MEPM n=100	MEPM n=76	MEPM n=56
		例数（%）	例数（%）	例数（%）
年齢分類	16 歳未満	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	16 歳以上 -65 歳未満	62（62.0）	66（86.8）	42*（75.0）
	65 歳以上 -75 歳未満	31（31.0）	10（13.2）	12（21.4）
	75 歳以上	7（7.0）	0（0.0）	2(3.6)
抗菌薬による前治療の有無	なし	68（68.0）	14（18.4）	35（62.5）
	あり	32（32.0）	62（81.6）	21（37.5）
推定原因菌の有無	なし	91（91.0）	40（52.6）	24（42.9）
	あり	9（9.0）	36（47.4）	32（57.1）

*18 歳以上 65 歳未満

これらの項目に関して、分布の割合が異なることが解熱効果の評価に影響を及ぼすか否かについて、部分集団による解析を実施した[20]（下表）。

[20] 解析は、体温に関するデータセットが入手されなかった海外 3591IL/0062 試験は含まれず、国内第Ⅲ相臨床試験と海外 194660/0500 試験及び 3591US/0014 試験の再解析対象集団とで比較された。

投与4日目までの解熱効果の有効率

解析項目	国内第Ⅲ相臨床試験 N=100、%（例数）	海外 194660/0500 試験 （再解析対象集団） N=76、%（例数）	海外 3591US/0014 試験 （再解析対象集団） N=56、%（例数）
年齢分類			
16 歳以上 65 歳未満	37.1%（23/62 例）	40.9%（27/66 例）	42.9%（18/42 例）
65 歳以上 75 歳未満	45.2%（14/31 例）	40.0%（4/10 例）	50.0%（6/12 例）
75 歳以上	42.9%（3/7 例）	－	0.0%（0/2 例）
抗菌薬による前治療の有無			
なし	47.1%（32/68 例）	78.6%（11/14 例）	48.6%（17/35 例）
あり	25.0%（8/32 例）	32.3%（20/62 例）	33.3%（7/21 例）
推定原因菌の有無			
なし	41.8%（38/91 例）	37.5%（15/40 例）	41.7%（10/24 例）
あり	22.2%（2/9 例）	44.4%（16/36 例）	43.8%（14/32 例）

年齢分類の分布は、国内第Ⅲ相臨床試験は海外 194660/0500 試験及び 3591US/0014 試験と比較して 65 歳以上の割合が高かったが、各試験において 65 歳未満と 65 歳以上の層とで同様の有効率であった。

抗菌薬による前治療の有無では、「前治療なし」の層の有効率は、海外 194660/0500 試験が他の試験より高かったが、「前治療あり」の層の有効率は各試験で同様であり、いずれの試験においても、「前治療あり」より「前治療なし」の層が有効率は高い傾向が認められた。

推定原因菌の有無では、国内第Ⅲ相臨床試験では推定原因菌が検出された被験者が 9 例と少なかったため、海外第Ⅲ相臨床試験との比較はできないが、海外 194660/0500 試験及び 3591US/0014 試験は推定原因菌の有無別で解熱効果の有効率は同様であった。

小児については、国内第Ⅲ相臨床試験では男女が同数であったが、海外 3591IL/0062 試験では男性が多く、合併症（基礎疾患）について国内第Ⅲ相臨床試験と海外 3591IL/0062 試験いずれも白血病が多かったものの、海外 3591IL/0062 試験で固形がんの患者が多く組み入れられていた。国内外の臨床試験で性別と合併症（基礎疾患）以外の背景因子に特段の差異はなかった。なお、国内第Ⅲ相臨床試験の被験者が少なかったことから部分集団による検討は行わなかった。

ⅱ）推定原因菌の薬剤感受性

国内外で FN の推定原因菌と想定される菌種及び感受性について検討した結果（「4.臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、(3) その他、4）臨床分離株に対する MEPM 感受性」の項、参照）、国内外では各種推定原因菌の MEPM 感受性も概ね同様であると考えられた。

以上より申請者は、FN 患者の背景因子及び FN の推定原因菌並びに菌感受性は国内外で大きな差異はないと考える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。FN 患者の背景因子及び FN の推定原因菌の菌種については、国内外で特段の差異はない。ただし、申請者が提出した国内外の臨床分離株に対する MEPM 感受性データは、一般感染症に対するサーベイランス調査等の結果であり、FN 患者から採取された菌株に対する MEPM 感受性データではないことから、国内外における FN の推定原因菌に対する MEPM 感受性の類似性については確認できていないと考える（「4.臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<機構における審査の概略>」の項、参照）。

3）有効性の評価について

①海外における承認状況、及び国内外のガイドライン等における記載

機構は、「4.臨床に関する資料（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要、<機構における審査の概略>（1）有効性について、1）海外における承認状況、及び国内外のガイドライン等における記載」の項における議論を踏まえ、FN に対する MEPM の有効性は示されているものと判断した。

②国内第Ⅲ相臨床試験成績について

申請者は、MEPM の有効性の評価においては、国内第Ⅲ相臨床試験成績に加え海外再解析データにおける MEPM の有効性の結果も併せて評価することとしている。

機構は、海外再解析データについて、当該再解析は事後解析であることから、FN の判断基準及び推定原因菌特定例の組み入れ基準について国内第Ⅲ相臨床試験と完全に一致した条件での再解析データの抽出が困難であると考える。しかしながら、上記の「4.臨床に関する資料（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要、<機構における審査の概略>（1）有効性について、2）国内外第Ⅲ相臨床試験成績の評価について」の項における議論のとおり、FN の判断基準及び推定原因菌特定例の組み入れ基準の相違が有効性評価に影響を及ぼすものではないとする申請者の説明は理解できる。また、FN の背景因子についても、国内外において特段の差異はないと考える。一方で、提出された国内外の臨床分離株に対する MEPM の感受性データは、FN 患者から採取された菌株に対する感受性データではないことから、国内外の FN の推定原因菌に対する MEPM 感受性に関する情報が不明であると考える。上述のように推定原因菌の薬剤感受性の観点からの情報は不足していると考えるものの、国内外における FN の推定原因菌の菌種は同様であると考えられること（「4.臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、(3) その他、4) 臨床分離株に対する MEPM 感受性」の項、参照）、FN 患者の病態及び医療環境が国内外で特段の相違があるとは考え難いことを踏まえれば、MEPM の有効性について、参考として海外再解析データにおける MEPM 群の有効性の結果も併せて評価することは可能であると考えた。

その上で、機構は、国内第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験の FN の基準をほぼ満たす被験者集団における海外 194660/0500 試験及び 3591US/0014 試験の再解析データにおける解熱効果の有効率は、各々40.0%（40/100 例）、40.8%（31/76 例）及び 42.9%（24/56 例）であり、国内外で FN に対する MEPM の有効性が大きく変わるも

のではないことを確認した。

以上の海外における承認状況、国内外のガイドライン、教科書等における記載及び国内における使用経験等の情報を中心に、国内第Ⅲ相臨床試験成績及び海外臨床試験の再解析データに対する議論を踏まえて判断すると、本邦においても FN に対する MEPM の有効性が確認できたと判断して差し支えないものと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

4）小児に対する有効性について

申請者は、小児 FN 患者に対する MEPM の有効性について、①国内第Ⅲ相臨床試験では、小児における解熱効果は 4/6 例、投与終了（中止）時の臨床効果は 3/4 例に認められ、MEPM の有効性が示唆されていること、②小児が組み入れられた海外 3591IL/0062 試験では、体温データを入手できないため解熱効果を解析できなかったが、臨床効果の有効率は成人［MEPM 群 54.3%（219/403 例）、CAZ+AMK 群 49.9%（200/401 例）］より小児［MEPM 群 63.8%（51/80 例）、CAZ+AMK 群 60.8%（45/74 例）］の方が高かったこと、③2004 年 5 月～2006 年 9 月に実施した MEPM 特定使用成績調査（小児：16 歳未満）で収集した 1244 例から、FN に該当する可能性があり[21]、有効性評価[22]が可能であった症例 73 例を抽出し臨床効果を検討した結果、投与終了時の臨床効果の有効率は 71.2%（52/73 例）であったことから、小児の FN に対する MEPM の有効性は期待できると考える旨を説明している。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた小児 FN 患者数は 6 例と少なかったものの、FN の病態は、成人と小児とで大きく異なるとは考え難いこと、成人の FN 患者における MEPM の有効性に関する議論（4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>、（1）有効性について、3）有効性の総合評価について）も踏まえると、本邦においても成人と同様に小児 FN 患者に対する MEPM の有効性は示唆されていると考える。

また、小児科学の教科書において、小児 FN に対する治療薬の一つとして MEPM が推奨されていること（Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed）及び海外では、2009 年 8 月現在、フランスをはじめ少なくとも 11 カ国において小児に対しても FN の適応症が承認されていることを踏まえると、小児 FN に対する MEPM の有効性は確認されたと判断して差し支えないと考える。

ただし、MEPM の小児 FN 患者における有効性及び安全性については、十分な情報

---

[21] MEPM 投与開始前の体温が 38.0℃以上で、白血球数が 1000/mm^3 未満、推定原因菌が不明（細菌学的検査未実施例を含む）。

[22] 全般改善度（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）が「著明改善」又は「改善」とされた症例を「有効」とし、その他の症例を「無効」として集計。

は得られたとは言えないことから、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があると考える。

5) 基礎疾患毎の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験の被験者は、ほとんどが造血器腫瘍患者であり、固形腫瘍患者は2例と少ないことから、固形腫瘍患者のFNに対する本剤の有効性については十分な検討がなされていないと考える。機構は、FNの基礎疾患が造血器悪性腫瘍又は固形腫瘍であった場合においても本剤の有効性が期待できるのか否か、基礎疾患毎の病原性微生物の相違を踏まえた上で説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第Ⅲ相臨床試験成績については、固形腫瘍を基礎疾患とした被験者が多く組み入れられたFN患者を対象としたCAZ+AMK対照比較試験（3591IL/0062試験）[23]は、データを入手できなかったため、基礎疾患毎の有効性を解析できず、また、FN患者を対象としたCAZ対照比較試験（194660/0500及び3591US/0014試験）では、固形腫瘍を基礎疾患とした被験者が少なく、基礎疾患毎の有効性については結論できなかった。FNの原因微生物を基礎疾患毎に調査した公表論文は確認できなかったが、がん患者に発症した感染症で、造血器悪性腫瘍と固形腫瘍とに分けて原因病原性微生物の種類及び分離頻度を調査し、FNの病態に近い患者（発熱及び好中球減少症を伴う）を含む研究の公表論文（Support Care Cancer 1998; 6: 273-280、Clin Microbiol Infect 2004; 10: 542-549）をもとに検討した結果、造血器悪性腫瘍と固形腫瘍とでは感染症の原因として分離された病原性微生物の種類に大きな相違はなかったことから、FNにおいても造血器悪性腫瘍と固形腫瘍とでFNの原因微生物に大きな相違はないと考えられること、及び *E. coli*、*Klebsiella* spp.及び *Enterobacter* spp.の分離頻度が異なるとする報告（Clin Microbiol Infect 2004; 10: 542-549）があるものの、これらの菌種は本剤に優れた感受性を示す菌種であったことから、FNに対する本剤の有効性は造血器悪性腫瘍と固形腫瘍で大きな相違はないと考えられる。また、FNに対する本剤を含む各種抗菌薬の有効性を基礎疾患毎に検討している公表論文2報（Turkish J Pediatr 2001; 43: 105-109、Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 284-286）は、いずれも非ホジキンリンパ腫に比べ固形腫瘍のFNに対する治療失敗率が少なかったことが示されている［固形腫瘍8.8%、非ホジキンリンパ腫42.9%（Turkish J Pediatr 2001; 43: 105-109）及び固形腫瘍18.9%及び非ホジキンリンパ腫33.3%（Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 284-286）］。

以上より、MEPMは固形腫瘍のFNに対しても造血器悪性腫瘍のFNに劣らない有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。しかしながら、国内第Ⅲ相臨床試験におけ

[23] 3591IL/0062試験は、The International Antimicrobial Therapy Co-operative Group（IATCG） of the European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）により実施されている。

る固形腫瘍患者の症例数が少なかったこと、及び腫瘍以外の基礎疾患においても FN を合併しうることを考慮すると、造血器腫瘍以外の基礎疾患を有する FN 患者に対する本剤の有効性については、製造販売後においても引き続き検討が必要であると考える。

(2) 安全性について

機構は、提出された FN を対象として実施された国内外の臨床試験及び国内の製造販売後調査の安全性成績を以下のとおり審査した結果、成人における MEPM1g TID 及び小児における 40mg/kg TID の忍容性は良好であると判断した。しかしながら、機構は、これまでに得られている投与量別の副作用発現プロファイルの比較から MEPM の投与量増加に伴って肝機能異常の発現頻度が高くなる可能性は否定できないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。また、小児の安全性については、現時点で得られている情報が少ないことから、製造販売後調査において積極的に情報収集する必要があると考える。

1) 薬物動態の観点からの安全性について（投与量増加に伴うリスクについて）

機構は、申請用法・用量である MEPM1g TID では MEPM の 1 日投与量が既承認用量を超えることから、MEPM 投与量増加に伴ってリスクが増大する可能性のある副作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

初回承認時までに実施した一般感染症患者を対象とした臨床試験の統合解析では、1 日投与量別副作用発現頻度は、MEPM0.5g/日以下 0.9%（4/440 例）、0.5g/日超 1.0g/日以下 1.8%（27/1527 例）、1.5g/日以上 2.0g/日以下 3.4%（9/267 例）であり、投与量に応じて高くなったが、症状別では一定の傾向を認めず、臨床検査値異常では、投与量に応じて発現頻度が高くなる項目はなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験で発現頻度が高かった副作用である肝機能異常［8.9%（9/101 例）］、下痢及び発疹［各 4.0%（4/101 例）］について、国内第Ⅲ相臨床試験と初回承認時までの一般感染症患者を対象とした臨床試験の統合解析による副作用発現状況を比較した。

下痢及び発疹については、初回承認時までの臨床試験の統合解析による結果［下痢：0.52%（14/2683 例）、発疹：0.48%（13/2683 例）］より発現頻度は高かったが、いずれも非重篤であった。また、肝機能に関する副作用については、AST 増加及び ALT 増加の発現頻度を比較したところ、肝機能異常又は肝機能検査異常が認められた被験者の AST 又は ALT の異常変動を含めた場合には、国内第Ⅲ相臨床試験の方が初回承認時までの臨床試験合計よりも高かったが、下気道感染症を対象に MEPM 0.5g BID で実施した製造販売後臨床試験との比較では、発現頻度は同程度であった（下表）。

ALT 増加及び AST 増加の副作用発現頻度の既承認用量との比較

有害事象名 (PT)	国内第Ⅲ相臨床試験 n=101		初回承認時までの臨床試験合計 n=2683		製造販売後臨床試験 n=190	
	発現頻度（%）	発現例数	発現頻度（%）	発現例数	発現頻度（%）	発現例数
ALT 増加	7.9〔16.8〕	8〔17〕	7.57	203	15.26	29
AST 増加	5.0〔14.9〕	5〔15〕	6.63	178	12.63	24

MedDRA/J Ver.11.0

〔〕：「肝機能異常」又は「肝機能検査異常」が認められた被験者のAST又はALTの異常変動を含めた場合

国内第Ⅲ相臨床試験における AST 及び ALT の推移は、投与開始前の平均値（AST：20.4±11.1IU/L、ALT：29.0±20.3IU/L）と投与終了（中止）時の平均値（AST：24.0±16.6IU/L、ALT：31.4±27.4IU/L）は同程度であり、個々の被験者での検討では、投与終了（中止）時までに AST 又は ALT が 100 IU/L 以上に上昇した症例は、AST2 例及び ALT5 例であり、500 IU/L 以上に上昇した被験者は認めなかった。

また、使用成績調査における 1 日最大投与量別の肝胆道系障害の発現頻度は、投与量に応じて有意な上昇を認めたが、重篤であることは少なく、多くが投与終了後に回復した（下表）。

1 日最大投与量別の肝胆道系障害の副作用発現頻度

1日最大投与量（g）	例数	肝胆道系障害発現例数	発現頻度（%）	検定*
≦0.5	295	16	5.4	p=0.044
0.5＜ ≦1	4005	311	7.8	
1＜ ≦2	881	84	9.5	
2＜	20	1	5.0	

*：傾向性検定（コクラン・アーミテージ検定）

小児について、小児適応取得までに実施した一般感染症患者を対象とした臨床試験及び使用成績調査の合計では、1 日投与量別の副作用発現頻度は、20mg/kg/日未満 25.0%（1/4 例）、20mg/kg/日以上 50mg/kg/日未満 10.4%（15/144 例）、50mg/kg/日以上 80mg/kg/日以下 19.1%（53/278 例）、80mg/kg/日超 100mg/kg/日以下 17.6%（3/17 例）及び 100mg/kg/日超 32.1%（9/28 例）であり、100mg/kg/日超で発現頻度が高かった。なお、これまでに実施した小児を対象にした国内臨床試験の結果から、投与量に応じて AST 上昇及び ALT 上昇の発現頻度が高かったが（下表）、その他の副作用で投与量に応じて発現頻度が高くなる事象はなかった。

小児の国内臨床試験における AST 上昇及び ALT 上昇の 1 日投与量別発現頻度

投与量 (mg/kg/日)	AST 上昇			ALT 上昇		
	一般感染症 (D0602001)	一般感染症 (初回申請時)	国内第Ⅲ相臨床試験	一般感染症 (D0602001)	一般感染症 (初回申請時)	国内第Ⅲ相臨床試験
30	0% (0/6 例)	2.3% (3/130 例)	－	16.7% (1/6 例)	4.6% (6/130 例)	－
60	13.5% (5/37 例)	8.4% (20/237 例)	－	24.3% (9/37 例)	8.0% (19/237 例)	－
120	50.0% (4/8 例)	11.1% (1/9 例)	1/6 例[#1]	50.0% (4/8 例)	22.2% (2/9 例)	2/6 例[#1]
計	17.6% (9/51 例)	7.8% (30/385 例)	1/6 例	27.5% (14/51 例)	8.3% (32/385 例)	2/6 例

#1:有害事象名は「肝機能異常」として挙げられている。

国内第Ⅲ相臨床試験における小児6例のAST及びALTの推移について検討した結果、投与終了（中止）時までにAST又はALTが100IU/L以上に上昇した症例は、ALT 1例のみであり、500IU/L以上に上昇した症例は認められなかった。

小児に対する特定使用成績調査における投与量別の肝胆道系障害発現頻度は、投与量に応じて有意な上昇が認められたが、重篤であることは少なく、多くが投与終了後に回復した。

投与量別の肝胆道系障害発現頻度

1日最大投与量(mg/kg/日)	例数	肝胆道系障害発現例数	発現頻度(%)	検定*
≦30	142	3	2.1	p=0.003
30＜ ≦60	544	36	6.6	
60＜ ≦120	475	38	8.0	
120＜	49	7	14.3	

*傾向性検定（コクラン・アーミテージ検定）

以上より、成人及び小児において、MEPM 投与量増加に伴う重要なリスク増大はないと考える。

機構は、肝機能異常、下痢及び発疹に関しては、MEPM 投与量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向が認められるものの、既知の副作用であり、添付文書の重要な基本的注意において、肝機能異常及び発疹の副作用については既に注意喚起されていることから、今般の申請に際して新たな注意喚起の必要性はないと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相臨床試験では、いずれも非重篤ではあるものの、投与中止に至った副作用として肝機能異常及び発疹が報告されていることから、製造販売後調査において肝機能異常及び発疹の発現頻度及び重症度に関する情報収集を行うとともに、臨床現場に対して適切に情報提供を行う必要があると考える。

2）国内外の安全性プロファイルの差異について

機構は、FNを対象とした臨床試験成績より、国内外におけるMEPMの安全性プロファイルの差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内外臨床試験における成人の有害事象及び副作用の発現は、いずれも国内第Ⅲ相臨床試験の方が高かったが（下表）、副作用の定義[24]及び臨床検査値の異常変動の評価方法[25]の差異が原因と考えられる。

---

[24] 国内第Ⅲ相臨床試験では、因果関係が「関連なし」以外はすべて副作用としたが、海外194660/0500試験及び海外3591US/0014試験では「多分関係なし」を、海外3591IL/0062試験では「多分関係なし」及び「関連不明」を副作用としなかった。

[25] 国内第Ⅲ相臨床試験では臨床検査値の異常変動を有害事象として評価したが、海外臨床試験には臨床検査値の変動を有害事象と判定する基準はなく、異常変動が認められた検査項目が必ずしも有害事象として評価されていない。

試験毎の有害事象及び副作用発現頻度

	国内第Ⅲ相臨床試験	海外 194660/0500 試験	海外 3591US/0014 試験	海外 3591IL/0062 試験
	n=101	n=170	n=126	n=436
有害事象発現例数（%）	94（93.1）	27（15.9）	92（73.0）	138（31.7）
副作用発現例数（%）	46（45.5）	10（5.9）	23（18.3）	19（4.4）

成人については、発現頻度が高かった有害事象の種類は、国内外で同様の傾向は認められなかった。FN はがん化学療法を必要とする重篤な基礎疾患を合併した患者に発症し、患者には基礎疾患及びがん化学療法に起因する多くの有害事象が発現することから、安全性プロファイルを明確に比較するために副作用で検討した結果、発現頻度が高かった副作用の種類は、肝機能に関する事象、発疹及び下痢が国内外で共通していた（下表）。

3%以上の発現が認められた副作用（国内第Ⅲ相臨床試験）

有害事象名（PT）	MEPM 群
	n=101 例数（%）
肝機能異常	9（8.9）
ALT 増加	8（7.9）
AST 増加	5（5.0）
下痢	4（4.0）
血中尿酸減少	4（4.0）
血中 ALP 増加	4（4.0）
発疹	4（4.0）
血中ビリルビン増加	3（3.0）
血中トリグリセリド増加	3（3.0）
リンパ球形態異常	3（3.0）

MedDRA/J Ver.11.0

海外臨床試験における主な副作用*

	有害事象名（PT）	MEPM 群 n=170
海外 194660/0500 試験		例数（%）
	ALT 増加	6（3.5）
	AST 増加	3（1.8）
	発疹	2（1.2）
	有害事象名（PT）	MEPM 群 n=126
海外 3591US/0014 試験		例数（%）
	下痢	9（7.1）
	発疹	7（5.6）
	悪心	7（5.6）

海外 3591IL/0062 試験	有害事象名（PT）	MEPM 群 n=436
		例数（%）
	発疹	7（1.6）
	下痢	5（1.1）
	低カリウム血症	2（0.5）

MedDRA/J Ver.11.0
*：頻度順に 3 事象

また、肝機能の一般的な指標である AST 及び ALT について、国内外臨床試験の投与開始前及び投与終了（中止）時の平均値について比較したところ、国内外ともに臨床的に問題となるような上昇は認めなかった（下表）。

試験毎の AST 及び ALT の投与前後の平均値（成人）

		国内第 III 相臨床試験	海外 194660/0500 試験	海外 3591US/0014 試験	海外 3591IL/0062 試験
AST (IU/L)	投与開始前	20.4±11.1 (n=101)	24.8±41.7 (n=120)	31.2±33.3 (n=88)	30.33±119.43 (n=256)
	投与終了（中止）	24.0±16.6 (n=100)	33.7±80.4 (n=120)	27.7±25.1 (n=88)	27.62±29.82 (n=256)
ALT (IU/L)	投与開始前	29.0±20.3 (n=101)	20.9±18.8 (n=82)	54.11±114.28 (n=89)	44.30±112.89 (n=243)
	投与終了（中止）	31.4±27.4 (n=100)	39.5±34.2 (n=82)	41.27±35.95 (n=89)	54.21±65.52 (n=243)

以上より、成人の主な副作用の種類は国内外で類似しており、国内第Ⅲ相臨床試験で発現頻度が高かった肝機能に関する副作用についても、AST 及び ALT の変動で見ると国内外で類似しており、肝機能への影響は国内外で同様であると考える。

小児については、国内第Ⅲ相臨床試験での症例数が 6 例と限られており、安全性プロファイルにおける国内外の差異を明確にすることはできなかったため、国内小児 FN 患者に対する MEPM の安全性については、製造販売後調査において検討する予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績より、安全性プロファイルについては、主な副作用として肝機能に関する事象、発疹及び下痢が共通しており、特段の差異はないと考える。ただし、国内外でこれらの副作用の発現頻度に差異があるか否かについては、試験毎に副作用の定義等が異なることから国内外の臨床試験成績を以って比較することは困難であり、不明であると考える。したがって、製造販売後には、肝機能に関する事象、発疹及び下痢等の副作用発現頻度について引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 小児の安全性について

機構は、小児 FN 患者における MEPM の安全性について、国内第Ⅲ相臨床試験において重篤な有害事象は認められず、また、その他の有害事象については出血性膀胱

炎1件1例を除いて既知の事象であることを確認した。

機構は、今回、小児FN患者において新たに認められた事象である出血性膀胱炎に関して、国内外でMEPM又はカルバペネム系薬による出血性膀胱炎の報告の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該症例は基礎疾患である急性リンパ性白血病に対して化学療法を受けており、出血性膀胱炎の原因の一つとして知られているシクロホスファミドも使用されていたこと、及びMEPM投与前及び当該事象発現日の血小板数（各々$2.0\times10^4/mm^3$及び$6.4\times10^4/mm^3$）などから、当該症例は出血性膀胱炎のリスクが高かったと考えることを説明した。また、申請者は、出血性膀胱炎に関しては、これまでの既承認の適応疾患での使用経験において報告がなく、他のカルバペネム系薬も含めて出血性膀胱炎の報告は認められないことから、MEPMの小児に対する高用量投与が出血性膀胱炎を発現させるリスク要因にはならないと考える旨を説明した。

機構は、当該症例が出血性膀胱炎を発現しやすい状況にあったこと、及びMEPM以外のカルバペネム系薬においても出血性膀胱炎の報告がないことから、小児に対するMEPMの高用量投与が出血性膀胱炎のリスクとなることは考え難く、上記申請者の説明を了承した。

機構は、国内の製造販売後調査における成人と小児における安全性プロファイルの差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

MEPMの使用成績調査（成人）及び小児に対する特定使用成績調査における副作用発現頻度は、10.8%（567/5242例）及び14.3%（173/1210例）であり、大きく異ならなかった。使用成績調査（成人）と特定使用成績調査（小児）での各副作用・感染症のリスク比［特定使用成績調査（小児）に対する使用成績調査（成人）の比］を検討した結果、リスク比が2以上又は0.5以下で、95%信頼区間に1を含まない副作用として、リスク比の大きい順に、血中尿素増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、血中LDH増加、肝機能異常、発疹、下痢、蕁麻疹、好中球減少症、及び好中球数減少が認められた（下表）。

使用成績調査及び特定使用成績調査（小児）における副作用発現状況

副作用等の種類	副作用の発現件数（%）				リスク比[2]	95%信頼区間
	使用成績調査		特定使用成績調査（小児）			
血中尿素増加	46	(0.88)	0	(0.00)	21.5	1.32 ～ 348.32
血中ALP増加	66	(1.26)	1	(0.08)	15.2	2.12 ～ 109.65
γ-GTP増加[1]	47	(0.90)	2	(0.17)	5.4	1.32 ～ 22.30
血中LDH増加	50	(0.95)	4	(0.33)	2.9	1.04 ～ 7.97
肝機能異常[1]	126	(2.40)	72	(5.95)	0.4	0.30 ～ 0.54
発疹	10	(0.19)	9	(0.74)	0.3	0.10 ～ 0.63

副作用等の種類	副作用の発現件数（%）				リスク比[2)]	95%信頼区間
	使用成績調査		特定使用成績調査（小児）			
蕁麻疹	1	(0.02)	3	(0.25)	0.1	0.01 ～ 0.74
下痢	11	(0.21)	18	(1.49)	0.1	0.07 ～ 0.30
好中球減少症	0	(0.00)	2	(0.17)	0.0	0.00 ～ 0.96
好中球数減少	0	(0.00)	2	(0.17)	0.0	0.00 ～ 0.96

1）肝胆道系障害（臨床検査値異常を含む）として集計した副作用
2）リスク比は特定使用成績調査（小児）に対する使用成績調査の比として算出

血中尿素増加については、腎機能障害を有する患者が使用成績調査（成人）と特定使用成績調査（小児）で各々11.7%（615/5242例）及び3.3%（40/1210例）であったことが影響したと考えられる。血中ALP増加、γ-GTP増加、血中LDH増加及び肝機能異常については、肝胆道系障害（臨床検査値異常を含む）の発現症例率を集計すると、使用成績調査（成人）及び特定使用成績調査（小児）で各々7.9%（415/5242例）及び10.2%（123/1210例）であり、大きく異ならないと考えられること、及び血中ALP増加及び血中LDH増加は、使用成績調査の方が高かったが、いずれも肝機能検査ではなく酵素検査に分類され、上述の集計には含められていないため、使用成績調査（成人）と特定使用成績調査（小児）の肝胆道系障害（臨床検査値異常を含む）の副作用発現頻度の差は、より減少することになると考えられる。発疹及び蕁麻疹については、アレルギー歴を有する患者の割合が使用成績調査4.2%（220/5242例）及び特定使用成績調査（小児）7.7%（93/1210例）で異なったことが影響したと考えられる。したがって、成人と小児とではこれらの副作用発現頻度は大きく異ならないと考えられる。

また、下痢については、腸内細菌叢が未熟な小児は、広域で抗菌力の強いMEPMの影響を受やすいと考えられ、小児において発現頻度が高かったと考えられるが、特定使用成績調査（小児）で認められた下痢は、すべて非重篤であった。好中球減少症及び好中球数減少は特定使用成績調査（小児）にのみ認められるが、使用成績調査では白血球減少症と白血球数減少が多かったことから、小児に特有の副作用とは考えられない。

以上より、成人と小児FN患者において、MEPMの安全性プロファイルに臨床上問題となる差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承したが、国内第Ⅲ相臨床試験では小児の症例数が限られていることから、FNに対するMEPMの高用量投与に際しては、成人と小児との間で副作用の発現状況に差異が認められる可能性は否定できないと考えられる。また、肝機能異常については特定使用成績調査（小児）において発現頻度が高く、使用成績調査（成人）と特定使用成績調査（小児）との比較では、成人より小児の方が肝機能異常の発現頻度が高いこと、及び小児の国内臨床試験成績より、MEPMの投与量増加に伴ってAST及びALT上昇の発現頻度が高くなることが示されていることから、小児においては肝機能異常の発現について留意する必要があると考える。しがた

って、製造販売後においては小児における安全性情報を収集し、引き続き、成人及び小児FN患者の安全性の差異について、検討する必要があると考える。

以上の本剤の安全性の評価に関する機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

1) 国内外のガイドライン等における記載

機構は、国内外のFNの治療に関するガイドライン等における記載を以下のとおり確認した。

国内の「正岡らによる日本における勧告」（Clin Infect Dis 2004; 39: S49-52）においては、FNの初期治療薬の一つとしてカルバペネム系薬が推奨され、IDSAのFN治療ガイドライン（Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751）においては、ハイリスクのFN患者の初期治療薬の一つにカルバペネム系薬（IPM/CS又はMEPM）が推奨されている。

機構は、国内外のFNの治療に関するガイドライン等においては、カルバペネム系薬と並んでCFPMも推奨されており、CFPMが本邦においてFNの効能・効果を取得していることから、MEPMとCFPMとの使い分けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、国内外のFNの治療に関するガイドライン等では、CFPMとMEPMとの使い分けに関しては規定されておらず、両薬剤の使い分けについては、施設毎のFN患者の推定原因菌の菌種及びその薬剤感受性状況並びに患者の背景因子等を考慮して、医師が判断することが適切と考える旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 効能・効果について

機構は、上記の「（1）有効性について」、「（2）安全性について」の項における議論及び国内外のFNの治療に関するガイドライン等における記載を踏まえ、FNに対するMEPMの有効性及び安全性は確認できたと考えることから、成人についてはMEPMの効能・効果にFNを追加することは問題ないと考える。

また、機構は、小児FNについては、国内第Ⅲ相臨床試験における評価症例数が6例と限られているものの、①「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞（1）有効性について、4）小児に対する有効性について」の項における議論を踏まえれば、小児FNに対してもMEPMの有効性は示唆されていると考えられること、②安全性上の特段の問題が指摘されていないこと、及び③現時点では本邦において小児に対するFNの効能を有する抗菌薬がないことから、小児FN患者に対してMEPMが使用できるようにする臨床的意義はあると考えられ、小児についてもFNをMEPMの効能・効果に追加して差し支えないと考える。ただし、機構は、現時点では、小児FN患者に対するMEPMの有効性及び安全性情報は限られていることから、製造販売後においては引き続き情報収集する必要が

あると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤のFNに対する用法・用量について、海外においては成人のFNに対してMEPM 1g TIDが承認されており、日本人と外国人とでPKが類似していること、及び国内第Ⅲ相臨床試験において、海外第Ⅲ相臨床試験と同程度の有効性が示唆されていることから、MEPM 1g TIDは成人のFNに対する用法・用量として適切であると判断した。また、小児FN患者に対する用法・用量については、申請者は20～40mg/kg TIDを設定しているが、国内第Ⅲ相臨床試験ではほとんどの症例で40mg/kg TIDが選択されており、安全性に特段の問題がなければ期待される有効率がより高い用量を選択することが適切であると考える。したがって、小児FN患者の用法・用量は40mg/kg TIDと設定することが適切であると判断した。

1) 成人の用法・用量について

成人FN患者に対するMEPMの用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明した。

①好中球減少時には貪食による細菌の殺菌能が障害されていることから、抗菌薬自体が殺菌的に作用する必要があり、忍容性に問題がない限り高用量を用いるべきであること、②海外ではFNに対してMEPM1g TIDが承認され、成人における有効性及び安全性のプロファイルが確立されており、当該用法・用量については、日本人と外国人とで血漿中MEPM濃度推移が類似していること、③国内第Ⅲ相臨床試験において、MEPM1g TIDの有効性が確認され、安全性についても特段の問題がないと考えられること、④PPK解析結果から有効性のシミュレーションを行った結果、MICが0.12～8μg/mLにおいて1日2g（0.5g-0.75g-0.75g）より1日3g（1g TID）の方が50%T>MIC達成率が高く、より高い有効性が期待できることから、成人FN患者に対するMEPMの用法・用量を1g TIDと設定した。

機構は、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績＜機構における審査の概略＞（1）有効性について 2）国内外第Ⅲ相臨床試験成績の評価について③FN患者の背景因子及び推定原因菌の国内外の差異についてⅱ）推定原因菌の薬剤感受性」の項の議論を踏まえ、FNに対するMEPM1g TIDの有効性を確認するために海外第Ⅲ相臨床試験の成績を利用することは困難であるものの、「4.臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要＜機構における審査の概略＞（1）欧米人と日本人の患者における薬物動態の類似性について」の項、及び「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績＜機構における審査の概略＞（1）有効性について 3）有効性の総合評価について」の項における議論を踏まえ、成人FN患

者における用法・用量は、本邦において有効性が確認できたとする 1g TID とすることは可能であると判断した。

2）小児の用法・用量について

小児 FN 患者に対する MEPM の用法・用量設定根拠について、申請者は、以下のように説明した。

①国内では小児一般感染症に対する MEPM の用法・用量として、10～40mg/kg TID が承認されていること、②海外では小児 FN 患者に対して MEPM 20mg/kg TID が承認され、小児における有効性及び安全性のプロファイルが確立されており、当該用法・用量については、日本人小児 FN 患者、日本人小児感染症患者及び欧米人小児感染症患者とで血漿中 MEPM 濃度推移が類似していること（「4.臨床に関する資料（ｉ）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略>（3）その他 3）日本人と欧米人の薬物動態の比較②小児における薬物動態の比較」の項、参照）、③国内第Ⅲ相臨床試験において、小児 FN 患者に対する MEPM 40mg/kg TID の有効性が示唆され、安全性についても特段の問題は示唆されていないと考えられること、④PPK 解析結果から有効性のシミュレーションを行った結果（「4.臨床に関する資料（ｉ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要<機構における審査の概略>（3）その他 2）日本人小児感染症患者の PK-PD シミュレーション」の項、参照）、MIC 0.25～4μg/mL において 20mg/kg TID より 40mg/kg TID の方が 50%T>MIC 達成率が高く、20mg/kg TID あるいは 40mg/kg TID とした場合の *E. coli*、MSSA 及び *P. aeruginosa* に対する 50%T>MIC 達成率を推定した結果、*E. coli* 及び MSSA では、いずれの用量でも達成率 100%と推定され、*P. aeruginosa* では 20mg/kg TID（達成率 43.8%）より 40mg/kg TID（達成率は 60.7%）の方が高かったことから、MEPM に高感受性を示す菌が FN の推定原因菌であった場合には 20mg/kg TID で十分な有効性が期待でき、*P. aeruginosa* のように MEPM に対する感受性に菌株間差が大きい場合は 40mg/kg TID とすることにより、FN に対する有効性が期待できることから、小児の FN に対する MEPM の用法・用量は 20～40mg/kg TID と設定した。

なお、小児における一日最大投与量については、小児の一般感染症に対する申請の際には、国内小児試験における MEPM の投与量の上限は 2g TID と設定され、2g TID までの安全性は確認されていると考えたが、一般感染症に対する成人の 1 日量の上限が 2g であることを考慮し、投与量の上限を 1 日 2g と設定した。本申請では、成人 FN 患者において 1g TID の安全性が確認されたことから、小児 FN 患者の 1 日量の上限を成人と同様の 3g と設定した。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験では 20mg/kg TID 投与がなされた症例はなかったこと、及び FN の治療開始時に原因菌を推定することは困難であることから、治療開始時に推定原因菌によって、20mg/kg TID 又は 40mg/kg TID のいずれの用法・用量を選択することは難しいと考えることから、小児 FN 患者に対する 20mg/kg TID と 40mg/kg TID の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相臨床試験では、20mg/kg TID 投与例の成績は得られなかったものの、①臨床薬理試験及び PPK 解析結果の国内外の比較から、MEPM の血漿中濃度は小児では日本人感染症患者、日本人 FN 患者及び欧米人感染症患者で大きく異ならないこと、②FN 患者の主な推定原因菌は同様であり菌感受性に差異がないと考えられること、③海外 3591IL/0062 試験では、小児（20mg/kg TID）における MEPM の臨床効果は成人と比較して高かったこと、④海外では小児の FN に対する 20mg/kg TID の使用実績があり、有効性及び安全性が確立していること、⑤PPK 解析結果から有効性のシミュレーションを行った結果、MEPM に高感受性を示す菌が FN の原因菌であった場合には、20mg/kg TID により十分な有効性が期待できることから、日本人小児の FN に対する 20mg/kg TID の有効性は期待できると考える。

一方、実際には FN の治療開始時点では原因菌の推定が困難である場合が多く、できるだけ期待有効率が高くなる投与量を選択する必要があることから、有効性の観点からは 40 mg/kg TID 投与が望ましいと考えるが、例えば患者の腎機能及び肝機能の状態、痙攣などの中枢神経性の副作用発現の可能性がある場合には、20mg/kg TID 投与が考慮されると考える。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験において、小児の用量は「治験責任医師又は治験分担医師の判断により 40mg/kg TID も可」とされ、40mg/kg TID を選択する基準がないにもかかわらず、MEPM を投与された小児 6 例中 5 例が 40mg/kg TID を選択され、1 例が投与量上限である 1g TID を選択されたことを踏まえると、FN に対しては、患者背景に関わらず期待有効率が高い用量を選択することが適切であると判断された結果ではないかと推測される。したがって、小児の一般感染症に対する既承認の用法・用量の範囲内であり、安全性上の問題が特に示唆されていないことから、小児 FN 患者に対する用法・用量は国内第Ⅲ相臨床試験で検討された 40mg/kg TID と設定することは可能であると判断した。ただし、腎機能障害等のリスクがある患者においては、安全性に十分配慮し、用量を適宜減量するなど、慎重に投与する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

(5) 製造販売後の検討について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験及び国内の小児を対象とした特定使用成績調査の対象例の中から FN に該当する可能性のある症例を選定し、有効性及び安全性評価を行った結果、①国内では本剤 2g/日を超える投与における発現頻度の低い副作用の発現プロファイル、及び②日本人の小児 FN 患者における有効性・安全性に関する情報が不足していると考える。したがって、FN に対する MEPM の適正使用状況の把握とともに、MEPM 投与時の副作用の内容と発現頻度並びに安全性及び有効性に影響を与える要因の探索を行うことを目的とした特定使用成績調査を計画し、調査

症例数は小児を含めて1000例、調査期間2年間として実施する予定である。なお、副作用の検出については、約600例で発現頻度0.5%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出できることから、1000例は安全性及び有効性に影響を与える要因の探索のために十分な症例数であると考える。

機構は、申請者が不足していると考える情報の他に、国内第Ⅲ相臨床試験の被験者は、ほとんどが造血器腫瘍であったことから、造血器腫瘍以外の基礎疾患を有するFNに対する本剤の情報は不足していると考える。したがって、製造販売後調査においては、造血器腫瘍患者のみならず、その他の基礎疾患を有するFN患者についても一定の症例数を集積する必要があると考える。

また、小児における安全性に関する情報が限られていることから、製造販売後調査では、適切な症例数を設定した上で評価を行う必要があると考え、特定使用成績調査における小児の症例数について、さらに説明を求めたところ、申請者は、国内FN患者数に関する疫学調査の報告はなく、小児については明確な症例数の設定が困難であるが、一般感染症での小児への推定使用率が約7%であることから、70例程度の小児FN症例が集積可能であると考えるとの旨を説明した。

機構は、小児FNの集積可能な症例数については、申請者の説明するように参考とする疫学データがなく、具体的な症例数の設定が容易ではないことは理解できるものの、小児における安全性情報は可能な限り収集すべきであると考える。

以上の機構の判断及び製造販売後調査の項目の詳細については、専門協議で議論したいと考える。また、製造販売後調査において集積すべき小児の症例数については、実施可能性も含め、専門委員の意見を踏まえた上で判断したい。

Ⅲ. 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

後日報告。

2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、申請効能・効果であるFNに対する本剤の有効性及び安全性は確認できたと考える。ただし、小児のFN患者における本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後には小児における本剤の有効性及び安全性について引き続き情報収集を行う必要がある。

以上の機構の判断、及び以下の点については、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9月29日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①　メロペン点滴用バイアル0.25g
②　メロペン点滴用バイアル0.5g
③　メロペン点滴用キット0.5g
［一　般　名］　メロペネム水和物
［申　請　者］　大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］　平成20年10月29日

Ⅱ．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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、成人のFN患者におけるMEPMの有効性の評価については、①海外においてMEPMは成人のFNの適応症の承認を取得していること、並びに国内外のガイドライン及び教科書等において、MEPMがFNに対する標準的な治療薬の一つとして位置付けられていることから、FNに対するMEPMの有効性は示されているものと考えられること、②国内第Ⅲ相臨床試験の解熱効果の有効率は、海外再解析データにおけるMEPM群の解熱効果の有効率と大きく異ならないことが確認されたことを踏まえて、本邦においても成人のFNに対するMEPMの有効性は確認できたと判断して差し支えないと考えた。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、提出されたFNを対象として実施された国内外の臨床試験及び国内の製造販売後調査の安全性成績をもとに本剤の安全性について評価を行った結果、成人におけるMEPM 1g TID及び小児におけるMEPM 40mg/kg TIDは忍容可能であると判断した。

ただし、機構は、成人については、MEPMの投与量増加に伴い、肝機能異常、下痢及び発疹の発現頻度が高くなる傾向が認められたことから、製造販売後に引き続き情報収集を行うとともに、臨床現場に対して適切に情報提供を行う必要があると判断した。また、小児については、国内第Ⅲ相臨床試験では小児の症例数が6例と限られていること、小児の国内臨床試験成績では、MEPMの投与量増加に伴い、AST及びALT上昇の発現

頻度が高くなることが示唆されていること、製造販売後の投擲使用成績調査（小児）では肝機能異常の発現頻度が高く、使用成績調査（成人）との比較では、成人より小児の方が肝機能異常の発現頻度が高かったことから、小児 FN に対する MEPM の申請用法・用量は既承認用法・用量の範囲内ではあるものの、肝機能異常の発現については留意する必要があると考えた。したがって、製造販売後においては、小児における安全性情報を積極的に収集し、成人及び小児 FN 患者の安全性の差異について検討する必要があると判断した。

専門委員からは、1 日当たり総投与量の増加に伴う肝機能異常の発現頻度増加には注意すべきであり、製造販売後には肝機能異常の発現頻度などについて情報収集し、得られた結果は速やかに医療現場に情報提供することが望ましいとの意見が出されたものの、上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、審査報告（1）4.（iii）<機構における審査の概略>「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における議論並びに国内外の FN の治療に関するガイドライン等における記載を踏まえ、FN に対する MEPM の有効性及び安全性は確認できたと考えることから、成人については MEPM の効能・効果に FN を追加することは問題ないと判断した。

小児 FN については、国内第Ⅲ相臨床試験における評価症例数が 6 例と限られているものの、①FN の病態は成人と小児で大きく異なるとは考え難く、本邦においても成人と同様に小児 FN 患者に対する MEPM の有効性は示唆されていると考えられること、②小児における MEPM の投与について、現時点では安全性上の特段の問題が指摘されていないこと、③小児科学の教科書において、MEPM は小児 FN に対する治療薬の一つとして推奨されていること、④現時点では本邦において小児に対する FN の効能を有する抗菌薬はなく、小児 FN 患者に使用可能な薬剤を提供する臨床的意義はあることを踏まえ、小児についても効能・効果に FN を追加して差し支えないと判断した。

ただし、機構は、現時点では小児 FN 患者に対する MEPM の有効性及び安全性情報が限られていることから、製造販売後においては引き続き情報収集する必要があると考える。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

以上より、機構は、効能・効果は以下のとおりとすることが適切であると判断した。

【効能・効果】 発熱性好中球減少症

(4) 用法・用量について

機構は、MEPM の FN に対する用法・用量について、海外においては成人の FN に対して MEPM 1g TID が承認されており、日本人と外国人とで PK が類似していること、及び

国内第Ⅲ相臨床試験において、海外第Ⅲ相臨床試験と同程度の有効性が示唆されていることから、MEPM 1g TID は成人の FN に対する用法・用量として適切であると判断した。

また、小児 FN 患者に対する申請用法・用量は、20～40mg/kg TID と設定されていたが、①国内第Ⅲ相臨床試験ではほとんどの症例で 40mg/kg TID が選択されており、安全性に特段の問題がなければより高い有効率が期待される用量を選択することが適切であると考えること、②小児の一般感染症に対する既承認の用法・用量の範囲内であり、これまで安全性上の問題が特に示唆されていないことから、国内第Ⅲ相臨床試験で検討された 40mg/kg TID のみを設定することが適切であると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より[redacted]などに対しても、[redacted]の医療上の必要性は高く、開発を進めるべきであるとの意見が述べられた。

機構は、MEPM の用法・用量を以下のとおりとすることが適切であると判断した。また、[redacted]における本剤の[redacted]投与は、医療上の必要性も高いと考えることから、すみやかに開発を検討すべきと考える。

【用法・用量】 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg（力価）/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g（力価）を超えないこととする。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、①日本人における MEPM 2g/日を超える投与における発現頻度の低い副作用の発現プロファイル、及び②日本人の小児 FN 患者における有効性・安全性に関する情報が不足していると考えており、使用実態下での有効性と副作用の発現状況を確認することを目的として、調査期間 2 年、目標症例数は小児を含む 1000 例とした使用成績調査を実施することを計画している。なお、国内 FN 患者数に関する疫学調査の報告はなく、小児については明確な症例数の設定が困難であるが、一般感染症での小児への推定使用率が約 7%であることから 70 例程度の小児 FN 症例が集積可能であると説明している。

機構は、現時点では小児 FN 患者に対する MEPM の有効性及び安全性情報が限られていることから、製造販売後には可能な限り情報収集すべきであると考えた。

専門委員からは、小児 FN 患者については調査期間 2 年間であれば 100 例までの症例集積が可能ではないかとの意見が出されたことから、機構は、小児 FN 患者における目標集積症例数を再度検討するよう申請者に指示したところ、申請者は実施可能性を含めて再検討を行い、目標症例数を 100 例に変更する旨、回答した。

また、機構は、審査報告（1）4.（ⅲ）＜機構における審査の概略＞「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項の議論を踏まえ、以下の事項についても検討を行う必要があると考え、申請者にこれらの事項について情報収集を行うよう指示したところ、申請者はこれを了承した。

・ 造血器腫瘍以外の基礎疾患（固形腫瘍患者など）を有する FN 患者に対する本剤の安全性及び有効性について
・ 本剤投与における肝機能異常、発疹及び下痢の有害事象の発現状況（頻度及び重症度）について

Ⅲ. 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、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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：5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請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。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、FN 患者における MEPM 1g TID 投与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・用量にて承認して差し支えないと判断した。ただし、既承認の用法・用量に比べて 1 日投与量が増加することから肝機能異常などについては発現頻度が高くなる可能性があること、小児への投与症例数は限られていることから、本剤の安全性については引き続き情報収集を行い、得られた結果は適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。なお、再審査期間は 4 年とすることが適切であると判断する。

［効能・効果］
発熱性好中球減少症

［用法・用量］
通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg（力価）/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g（力価）を超えないこととする。

Ⅴ. 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
4.臨床に関する資料（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〉(2) 1) FN患者を対象としたCAZ対照比較試験の項、下から3行目	死亡を除く投与中止に至った有害事象は、MEPM群では2例3件（譫妄、ALT増加及びAST増加が各1件）、	死亡を除く投与中止に至った有害事象は、MEPM群では1例2件（ALT増加及びAST増加が各1件）、