

## 審査報告書

平成 23 年 2 月 8 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]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 27 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) を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 23 年 2 月 8 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]           大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日]       平成 22 年 5 月 27 日

### [審査結果]

提出された資料から、一般感染症の重症・難治性感染症における本剤 1 日 3g 投与について、一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、国内における本剤 1 日 3g 投与の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後には更なる情報収集が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、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]   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、骨髓炎、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

[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回1g（力価）を上限として、1日3g（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3g（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。

（下線部追加、波線部変更）

## 審査報告 (1)

平成 22 年 12 月 21 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 22 年 5 月 27 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 (プランハメラ) ・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、骨髓炎、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
- [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 回 1g (力価) を上

限として、1日3g（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3g（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。

（下線部追加、波線部変更）

## 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医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

### 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、化膿性髄膜炎及び髄膜炎菌の効能・効果の追加及び2010年1月に発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia、以下、FN）の効能・効果の追加に係る承認を取得している。

カルバペネム系薬の効果は、推定原因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）を超える時間の投与間隔に占める割合（%T>MIC）に依存することが知られている<sup>1,2</sup>。MEPMは、*Pseudomonas aeruginosa*（以下、*P. aeruginosa*）や*Escherichia coli*（以下、*E. coli*）に対して%T>MICが20～30%で静菌作用、40～50%で殺菌作用が期待されるとの報告<sup>3,4</sup>や、MEPMの治療効果が期待できる%T>MICとして、ある程度免疫能が保たれた患者における感染症の場合は30%以上、重症感染症や免疫能が低下している患者における感染症の場合は50%以上が必要との報告<sup>5,6</sup>がある。

また、海外ガイドライン<sup>7,8,9,10</sup>や教科書ではMEPM注射剤（以下、本剤）は1日3g（1回1gを1日3回、以下同様）の用法・用量が推奨されている。

<sup>1</sup> Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1337-1339

<sup>2</sup> Clin Infect Dis 1998; 27: 10-22

<sup>3</sup> Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12

<sup>4</sup> Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 1): S42-50

<sup>5</sup> J Clin Pharmacol 2003; 43: 1116-1123

<sup>6</sup> Jpn J Antibiotics 2005; 58: 159-167

<sup>7</sup> Community-acquired pneumonia Version 2.0. International Guidelines Center 2008.

<sup>8</sup> Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416

<sup>9</sup> Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406

<sup>10</sup> Clin Infect Dis 2010; 50: 133-164

一方、国内における本剤の一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する1日用量の上限は2g<sup>11</sup>とされている。

以上の背景から、申請者は、患者の免疫機能が低下している場合や原因菌が *P. aeruginosa* のような幅広い MIC 分布を示す菌種の場合など、一般感染症の重症・難治性感染症患者の場合には、1日3g投与による治療が必要な場合が想定されると考え、1日用量上限2gを3gへと変更することを目的とし、今般の申請に至ったと説明している。

なお、海外において、本剤は、2010年11月現在、100カ国以上で承認を取得しており、米国、英国、イタリア等において1日3gの用法・用量が承認されている。

## 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。

#### <審査の概略>

#### 1) 臨床分離株のMEPM感受性について

機構は、今回の申請に際して、有効性の参考資料として海外臨床試験（実施時期：19■■年～19■■年）が提出されていることから、国内外における各種一般感染症での原因菌の分布及びMEPMに対する感受性の異同について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回参考資料として提出した海外臨床試験9試験<sup>12</sup>において、投与開始前に多く分離された原因菌が、国内外の公表論文及び教科書等<sup>13</sup>において、該当疾患の原因菌として記載されているかどうか確認を行った。その結果、海外試験において複数分離された疾患毎の原因菌の大部分は、国内及び海外における最近の報告においても、疾患毎の原因菌として挙げられていた。したがって、海外試験実施当時と現在の日本及び海外で、疾患毎の原因菌の種類に大きな違いはないと考えられる。

また、国内外でのMEPMに対する臨床分離株の感受性は、下表のとおりである。

<sup>11</sup> 本剤の一般感染症に対する既承認用法・用量では、「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。」とされている。

<sup>12</sup> 海外第Ⅲ相試験（3591US/0008、194660/0300、194660/0301、3591US/0007、3591IL/0027、194660/0400、194660/0401、194660/0402及び3591US/0005試験）

<sup>13</sup> 抗菌薬使用のガイドライン。2005. p.106-121.、Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition; 2009.、外科感染症治療指針。1991. p.90-97.、化学療法の領域。2009. p.29-39.、抗菌薬使用のガイドライン。2005. p.84-88.、外科感染症治療指針。1991. p.69-77.、抗菌薬使用のガイドライン。2005. p.181-185.

国内外での MEPM に対する臨床分離株の感受性

菌名	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)						
	国内				海外		
	2002年 調査 <sup>14</sup>	2004年 調査 <sup>15</sup>	2006年 調査 <sup>16</sup>	2007年 調査 <sup>17</sup>	2002年 調査 <sup>18</sup>	2006年 調査 <sup>19</sup>	2007年 調査 <sup>20</sup>
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0.25	0.12	0.12	0.125	0.125 <sup>l)</sup>	0.25	0.25
Methicillin-resistant <i>S.</i> <i>aureus</i> (MRSA)	64	64	64	32	—	—	—
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i> (MSSE)	0.12	0.12	0.25	—	—	2 <sup>m)</sup>	8 <sup>m)</sup>
Methicillin-resistant <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	32	32	32	—	—	—	—
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> (PSSP)	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	—	0.25	0.13
Penicillin-intermediate resistant <i>S. pneumoniae</i> (PISP)	0.25	0.5	0.5	0.5			
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	0.5	0.5	0.5	0.5			
<i>Streptococcus milleri</i>	≤0.06 <sup>a)</sup>	0.12 <sup>a)</sup>	0.12 <sup>a)</sup>	—	0.064 <sup>j)</sup>	0.12 <sup>b)</sup>	0.13 <sup>b)</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0.06	≤0.06	≤0.06	—			
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.06	≤0.06	≤0.06	—			
Viridans group streptococci	0.25	0.12	0.25	—	—	—	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	16	8	—	8 <sup>i)</sup>	8	16
<i>E. coli</i>	0.06	0.03	0.03	—	0.064	0.064	0.03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.06	0.03	0.03	≤0.06	0.064	0.12 <sup>f)</sup>	0.06 <sup>f)</sup>
<i>P. aeruginosa</i>	8	16	16	8	16	32	16
β-lactamase negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	0.12	0.12	0.12	0.125	—	—	—
β-lactamase negative ampicillin-intermediate resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAI)	—	—	—	0.25	—	—	—
β-lactamase negative ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAR)	1	0.5	0.5	0.5	—	—	—
β-lactamase positive ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLPAR)	1	1	0.25	0.5	—	—	—
<i>Bacteroides fragilis</i>	4 <sup>b)</sup>	2 <sup>b)</sup>	2 <sup>b)</sup>	—	—	—	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.008	≤0.004	≤0.004	≤0.06	—	—	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 <sup>c)</sup>	1 <sup>c)</sup>	1 <sup>c)</sup>	—	64 <sup>e)</sup>	64 <sup>e)</sup>	16 <sup>e)</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.5 <sup>d)</sup>	0.12	0.12	—	0.125	0.12 <sup>d)</sup>	0.13 <sup>d)</sup>
<i>Morganella morganii</i>	0.5	0.12	0.12	—	0.125	0.25	0.25
<i>Serratia</i> spp.	1 <sup>e)</sup>	0.25 <sup>e)</sup>	0.12	—	1	0.12 <sup>h)</sup>	0.13 <sup>h)</sup>
<i>Proteus mirabilis</i>	0.25	0.12	0.12	—	0.25 <sup>k)</sup>	0.12 <sup>k)</sup>	0.13

- a) *Streptococcus milleri* group b) *Bacteroides fragilis* group c) *Acinetobacter* spp. d) *Enterobacter* spp.  
e) *Serratia marcescens* f) *Klebsiella* spp. g) *Streptococcus* spp. h) *Serratia* spp. i) enterococci j) streptococci  
k) *Proteus* spp. l) Oxacillin-susceptible *S. aureus* m) Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci

また、公表文献では、国内の2006年の調査結果を2002年及び2004年の調査結果と比較したが、MEPMのMIC<sub>90</sub>が4倍以上上昇した菌種はなく、顕著な耐性化の傾向は認められなかったと報告

<sup>14</sup> Jpn J Antibiotics 2004; 57: 70-104.

<sup>15</sup> Jpn J Antibiotics 2005; 58: 655-689.

<sup>16</sup> Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377.

<sup>17</sup> J Infect Chemother 2009; 15: 156-167.

<sup>18</sup> Diagn Microbial Infect Dis 2005; 51: 281-289.

<sup>19</sup> Diagn Microbial Infect Dis 2008; 60: 185-192.

<sup>20</sup> Diagn Microbial Infect Dis 2009; 63: 217-222.

されている<sup>16</sup>。海外の結果においても、多くの臨床分離株はMEPMに対する感受性に大きな変化を認めなかった。

なお、海外において、腸内細菌 (*E. coli*、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Proteus* spp.)、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (*P. aeruginosa* 及び *Acinetobacter* spp.) 及びグラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus*、Coagulase-negative staphylococci、enterococci、streptococci) では、1997年から2002年までの期間において、MEPMに対する感受性に変化はなかったと報告されている<sup>21</sup>。

機構は、海外試験において多く分離された各疾患の原因菌は、一部国内で報告されていない菌種もあるものの、多くは国内においても主な原因菌として報告されている菌種であることを確認した。また、国内では初回申請時と最近の報告でMEPMに対して大きな感受性の変化は認められておらず、*Acinetobacter* 属を除き、海外臨床試験と国内の最近の報告におけるMEPMに対する感受性にも大きな違いはないことを確認した。なお、*Acinetobacter* 属に対するMEPMの感受性(MIC<sub>90</sub>)は、国内外で異なるものの、海外に比べて国内では高い感受性を有していることから、海外試験成績を参考にするに際して、特段の問題はないと考える。

なお、PK/PDの観点及び臨床的な有効性に関しては、「4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要<審査の概略>」の項及び「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 有効性について」の項においてそれぞれ議論したいと考える。

#### (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) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### <審査の概略>

申請者は、FN患者を対象とした本剤1日3g投与の一部変更承認申請時に提出したポピュレーションPK/PDシミュレーションにより、本剤1日3gと既承認用量上限の1日2g(0.5g-0.75g-0.75g、以下同様)の有効性について、PK/PDの観点から、以下のように説明している。

日本人成人FN患者のポピュレーションPKモデルを用いた確率論的シミュレーションにより、MEPMを8時間間隔で各30分点滴静脈内投与した場合の血漿中MEPM濃度推移を、1日3g投与

<sup>21</sup> Diagn Microbial Infect Dis 2005; 51: 281-289.

した場合と既承認用量上限である 1 日 2g 投与した場合について予測し、その予測値を用いて、各 MIC での %T>MIC、30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率、並びに代表的な菌種の MIC 分布を考慮した 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率を推定した。その結果、各 MIC での %T>MIC はいずれの MIC でも 1 日 2g に比べて 1 日 3g で高値を示した。また各 MIC での 30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率は、各々 MIC が 1~16 µg/mL の範囲及び 0.12~8µg/mL の範囲で 1 日 2g に比べて 1 日 3g で高値を示した。

各 MIC での %T>MIC の平均値及び 95% 予測区間  
1 日 2g と 1 日 3g の比較

MIC (µg/mL)	%T>MIC (%) (95% 予測区間) <sup>a)</sup>	
	1 日 2g	1 日 3g
32	3.9 (0.2-8.1)	10.2 (4.9-16.9)
16	14.7 (8.1-24.4)	21.5 (12.3-35.8)
8	26.5 (14.4-45.1)	33.7 (18.1-56.3)
4	39.0 (20.7-65.4)	46.5 (24.5-75.9)
2	51.9 (27.9-86.6)	59.4 (32.1-96.5)
1	64.6 (35.9-99.8)	71.4 (40.5-100)
0.5	75.9 (44.4-100)	81.5 (49.1-100)
0.25	85.0 (53.1-100)	89.1 (57.9-100)
0.12	91.8 (62.4-100)	94.4 (67.0-100)
0.06	95.8 (71.1-100)	97.5 (75.7-100)

a) 95% 予測区間は 1000 例のシミュレーション結果に基づきパーセントイル法にて算出。

1 日 3 回 (TID) (8 時間間隔)、各 30 分点滴静脈内投与、CLer が 70 mL/min 以上の場合

さらに、MEPM の適応菌種のうち、MEPM に高感受性を示すグラム陰性菌の代表として *E. coli*、グラム陽性菌の代表として MSSA 及び低濃度から高濃度まで幅広い MIC 分布を示すグラム陰性菌として *P. aeruginosa* を選択し、各菌種の 2006 年度の国内臨床分離株における MIC 分布データ (MIC<sub>90</sub> は *E. coli* : 0.03µg/mL、MSSA : 0.12µg/mL、*P. aeruginosa* : 16µg/mL) <sup>22</sup> を基に、確率論的シミュレーションにより各菌株の MIC を発生させ、更に、日本人成人 FN 患者のポピュレーション PK モデルを用いて、血漿中 MEPM 濃度を発生させた。両者を無作為に組み合わせた確率論的シミュレーションにより、本剤の各種用法・用量を想定した仮想被験者の 30%T>MIC 達成率又は 50%T>MIC 達成率を推定した。その結果、本剤 1 日 3g を 8 時間間隔で 30 分点滴静脈内投与した場合、*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 達成率及び 50%T>MIC 達成率は、1 日 2g では各々 81.4% 及び 64.3%、1 日 3g では各々 86.6% 及び 71.8% と推定され、30%T>MIC 達成率及び 50%T>MIC 達成率共に、既承認用量上限である 1 日 2g に比べて 1 日 3g で高い効果が期待されることが示された。

機構は、シミュレーション結果から、本剤 1 日 2g と 1 日 3g では、50%T>MIC 達成率 50% 以上をカバーできる MIC 範囲は同様 (2µg/mL まで) であったものの、*P. aeruginosa* のような MIC が

<sup>22</sup> Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377

高値を示す菌種が原因菌となり得る場合には、%T>MIC 達成率が上昇することを確認した。

(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>

今回の試験に際し、新たな試験は実施されていないが、安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相臨床試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相臨床試験 2 試験、海外第Ⅲ相臨床試験 15 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

資料区分	試験名 (試験番号)	対象被験者	用法・用量	投与症例数	評価項目
評価資料	国内第Ⅲ相試験 (D0603002)	日本人 FN 患者	成人：本剤 1 回 1g TID 小児：本剤 1 回 20mg/kg 又は 1 回 40mg/kg TID (1 回 20mg/kg で体重が 50kg 以上の場合、1 回 40mg/kg で体重が 25kg 以上の場合：1 回 1g)	成人 101 例 小児 6 例	薬物動態、安全性
	国内第Ⅰ相試験* (D0603001)	日本人健康成人	本剤 0.25, 0.5, 1 g 単回 本剤 1 回 0.5, 1g BID	30 例 (各群 6 例)	薬物動態、安全性
参考資料	国内第Ⅰ相試験 (D0603001)	日本人健康成人	本剤：1 回 1g TID プラセボ (生理食塩液)：1 回 100mL TID	9 例 (本剤群：6 例、 プラセボ群：3 例)	薬物動態、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591US/0008)	外国人市中又は院内下気道感染症患者	【市中下気道感染症】 本剤：1 回 0.5 g TID CAZ：1 回 1g TID 【院内下気道感染症】 本剤：1 回 1g TID CAZ+TOB：CAZ 1 回 2g TID、TOB 初回負荷用量 1.5~2mg/kg、続いて 1 回 1mg/kg TID	市中 LRTI 295 例 (本剤群：147 例、CAZ 群：148 例) 院内 LRTI 211 例 (本剤群：104 例、 CAZ+TOB 群 107 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0300)	外国人腹腔内感染症患者	本剤：1 回 0.5 g 又は 1g TID CTX+MNZ：1 回 CTX 1g 又は 1 回 2g TID、MNZ 1 回 0.5g TID	164 例 (本剤群：82 例、 CTX+MNZ 群：82 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0301)	外国人腹腔内感染症患者	本剤：1 回 0.5g 又は 1 回 1g TID IPM/CS：1 回 0.5g 又は 1 回 1g TID	232 例 (本剤群：116 例、 IPM/CS 群：116 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591US/0007)	外国人腹腔内感染症患者	本剤：1 回 1g TID CLDM+TOB：CLDM 1 回 0.9g TID、TOB 最高 5mg/kg/日を 3 回に分割	427 例 (本剤群：215 例、 CLDM+TOB 群：212 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0027)	外国人腹腔内感染症患者	本剤：1 回 1g TID CTX+MNZ：CTX 1 回 2g TID、MNZ 1 回 0.5g TID	98 例 (本剤群：51 例、 CTX+MNZ 群：47 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0400)	外国人の腹腔内感染症以外の重篤な細菌感染症患者	本剤：1 回 1g TID CAZ+AMK：CAZ 1 回 2g TID、AMK 15mg/kg/日を 2-3 回に分割	237 例 (本剤群：116 例、 CAZ+AMK 群：121 例)	有効性、安全性
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0401)	外国人の腹腔内感染症以外の重篤な細菌感染症患者	本剤：1 回 1g TID CAZ：1 回 2g TID	136 例 (本剤群：66 例、 CAZ 群：70 例)	有効性、安全性

資料区分	試験名 (試験番号)	対象被験者	用法・用量	投与症例数	評価項目
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0402)	外国人の重篤な 細菌感染症患者	本剤: 1回 1g TID IPM/CS: 1回 1g TID	204例 (本剤群: 106例、 IPM/CS群: 98例)	有効性、 安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591US/0005)	外国人の骨及び 関節感染症患者	本剤: 1回 1g TID	28例	有効性、 安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020)	外国人化膿性髄 膜炎患者	本剤: 成人: 1回 2g TID、 小児: 1回 40mg/kg TID (最大 6g/日) CTX: 1回 75mg/kg TID	34例 (本剤群: 16例、 CTX群: 18例)	安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0021)	外国人化膿性髄 膜炎患者	本剤: 成人: 1回 2g TID、小児: 1回 40mg/kg TID (最大 6g/日) CTRX: 初回 100mg 単 回、2回目以降 1回 80mg BID、続いて 1回 80mg QD 又は 1回 100mg/kg QD (最大 4g/日)	68例 (本剤群: 34例、 CTRX群: 34例)	安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0022)	外国人化膿性髄 膜炎の小児患者	本剤: 1回 40mg/kg TID (最大 6g/日) CTX: 1回 75mg/kg TID	190例 (本剤群: 98例、 CTX群: 92例)	安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065)	外国人化膿性髄 膜炎の小児患者	本剤: 1回 40mg/kg TID (最大 6g/日) CTX: 1回 45mg/kg QID	258例 (本剤群: 129例、 CTX群: 129例) 本剤非盲検群: 72例	安全性
	海外第Ⅲ相試験 (194660/0500)	外国人 FN 患者	本剤: 1回 1g TID CAZ: 1回 2g TID	初回 FN エピソード 248例 (本剤群: 126例、 CAZ群: 122例) 全 FN エピソード 338例 (本剤群: 170例、 CAZ群: 168例)	安全性
	海外第Ⅲ相試験 (3591US/0014)	外国人 FN 患者	本剤: 1回 1g TID CAZ: 1回 2g TID	初回 FN エピソード 226例 (本剤群: 108例、 CAZ群: 118例) 全 FN エピソード 264例 (本剤群: 128例、 CAZ群: 136例)	安全性

CAZ: セフトアジム、TOB: トブラシン、CTX: セフトキサシム、MNZ: メトロニダゾール、IPM/CS: イミペネム/シラスタチン、CLDM: クリンダマイシン、AMK: アミカシン、CTRX: セフトリアキソン

BID: 1日2回 TID: 1日3回 QID: 1日4回

\*: 公表論文 (Chemotherapy 1992; 40(S): 258-275.)

## (1) 臨床薬理試験

### 1) 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-02 (参考資料) : D0603001 試験<20 年 月 ~20 年 月>)<sup>23</sup>

日本人健康成人男性 [目標症例数: 9例 (本剤群6例、プラセボ群3例)] を対象に、本剤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、本剤1回1g又はプラセボを、第1日目は1日3回 (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。投与期間は9日間とされた。

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、有害事象は本剤群5/6例、

<sup>23</sup> 今回の申請では、当該国内第Ⅰ相試験の他に公表論文として1報 (Chemotherapy 1992; 40(S-1): 258-275.) 提出されている。

プラセボ群 0/3 例に認められた。本剤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（以下、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（以下、AST）増加、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、CPK）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件であり、血中CPK及び血中ビリルビン増加の各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) 第Ⅱ相試験

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) 第Ⅲ相試験

### 1) FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01：D0603002 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人 FN 患者<sup>24</sup>（目標症例数：成人 100 例、小児 10 例）を対象に、本剤の有効性、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、本剤を成人（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<sup>25</sup>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%以上の発現率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（以下、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、血中アルカリホスファターゼ（以下、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、

<sup>24</sup> 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<sup>3</sup>未満の場合、又は 1000/m<sup>3</sup>未満で 500/m<sup>3</sup>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。

<sup>25</sup> 体重が 50kg 以上の場合は 1 回 1g TID とされ、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 1 回 40mg/kg TID も可とするが、体重が 25kg 以上の場合は、1 回 1g TID 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。

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) 市中又は院内下気道感染症患者を対象とした CAZ 又は CAZ+TOB 対照比較試験 (5.3.5.1-01 (参考資料) : 3591US/0008 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

入院中の外国人市中下気道感染症又は院内下気道感染症患者 (目標症例数 350 例: 各群 110 例) を対象に、本剤と CAZ 又は CAZ+TOB の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、米国等の海外 32 施設において実施された。

用法・用量は、市中下気道感染症患者では本剤 1 回 500mg TID 又は CAZ 1 回 1g TID、院内下気道感染症患者では本剤 1 回 1g TID 又は CAZ 1 回 2g と TOB (初回負荷投与量 1.5-2.0mg/kg、2 回目以降 1 回 1.0mg/kg TID) の併用とされた。

本試験には、市中下気道感染症患者 295 例 (本剤群 147 例、CAZ 群 148 例) 及び院内下気道感染症患者 211 例 (本剤群 104 例、CAZ+TOB 群 107 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、市中下気道感染症患者では、本剤群 66.0% (97/147 例) 及び CAZ 群 56.8% (84/148 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、下痢 12.9% (19/147 例)、頭痛 12.2% (18/147 例)、ALT 増加 10.2% (15/147 例)、AST 増加 9.5% (14/147 例)、血中 LDH 増加 8.2% (12/147 例)、血小板血症 6.8% (10/147 例) であった。CAZ 群では、ALT 増加 9.5% (14/148 例)、下痢 8.1% (12/148 例)、AST 増加 7.4% (11/148 例)、頭痛 6.1% (9/148 例)、悪心、疼痛及び注射部位反応 5.4% (8/148 例) であった。

院内下気道感染症患者では、本剤群 60.6% (63/104 例) 及び CAZ+TOB 群 57.0% (61/107 例) であった。発現率が約 5%以上の有害事象は、本剤群では、下痢 15.4% (16/104 例)、無呼吸 7.7% (8/104 例)、血中 ALP 増加及び注射部位反応 5.8% (6/104 例)、悪心、発疹、激越及び血小板血症 4.8% (5/104 例) であった。CAZ+TOB 群では、下痢 14.0% (15/107 例)、無呼吸 12.1% (13/107 例)、心停止 6.5% (7/107 例)、便秘、悪心及び激越 4.7% (5/107 例) であった。

死亡例は、市中下気道感染症患者では、投与期間中に 4 例 [本剤群 (不整脈、胃腸出血、心不全各 1 例)、CAZ 群 (心肺停止 1 例)]、治験薬投与終了後に 10 例 [本剤群 (小細胞肺癌、呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、呼吸停止、心肺停止/心不全各 1 例)、CAZ 群 (呼吸不全/心不全、呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、心肺停止/肝の悪性新生物、脳血管発作/肺炎各 1 例)] が認められた。院内下気道感染症患者では、投与期間中に 9 例 [本剤群 (呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、脳血管発作/呼吸停止、心肺不全各 1 例)、CAZ+TOB 群 (くも膜下出血、多臓器不全、心房破裂/出血、呼吸停止/心停止、敗血症/気管支肺炎、心肺停止/縦隔炎各 1 例)]、治験薬投与終了後に 27 例 [本剤群 (肺の悪性新生物、呼吸不全/肺炎/敗血症/結腸癌、脳死/頭部

損傷、呼吸不全/心不全/後天性免疫不全症候群/シュードモナス菌性肺感染、肺塞栓症/痙攣、誤嚥/うっ血性心不全、肺の悪性新生物/呼吸不全、心停止、頭部損傷、心停止/非ホジキンリンパ腫各 1 例)、CAZ+TOB 群 (呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、心肺停止各 2 例、心停止、心停止/呼吸不全、後天性免疫不全症候群/カンジダ症/クリプトコッカス症、急性腎不全/多臓器不全、呼吸不全/心停止、呼吸不全、心停止/多臓器不全/後天性免疫不全症候群/急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全/心不全、脳血管発作、呼吸不全/肺炎/心不全、呼吸不全/心筋梗塞、心肺不全、扁平上皮癌/低酸素血症各 1 例) ] が認められたが、死亡と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は、市中肺炎被験者 4 例 [本剤群 (重度の傾眠/軽度の傾眠、中等度の発熱各 1 例)、CAZ 群 (軽度の AST 増加/軽度の血中 ALP 増加、軽度の痙攣各 1 例) ] 及び院内肺炎被験者 5 例 [本剤群 (重度の発熱/重度の傾眠/中等度の錯乱状態、軽度の血沈亢進/中等度の AST 増加/中等度の ALT 増加/中等度の血小板血症/軽度の血中 ALP 増加、重度の痙攣、重度の無呼吸各 1 例)、CAZ+TOB 群 (重度の発疹 1 例) ] で認められた。

### 3) 腹腔内感染症患者を対象とした CTX+MNZ 対照比較試験 (5.3.5.1-02 (参考資料) : 194660/0300 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人腹腔内感染症患者 (目標症例数 200 例 : 各群 100 例) を対象に、本剤と CTZ+MNZ の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 6 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 500mg TID (治験実施計画書改訂以降は 1 回 1g TID) 又は CTZ 1 回 1g TID (治験実施計画書改訂以降は 1 回 2g TID) と MNZ 1 回 0.5g TID とされた (腎機能障害を有する患者に対しては用量が調節された)。

本試験には、164 例 (本剤群 82 例、CTZ+MNZ 群 82 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 43.0% (34/79 例) 及び CTZ+MNZ 群 40.0% (34/85 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、AST 増加 8.9% (7/79 例)、敗血症 7.6% (6/79 例)、無呼吸 6.3% (5/79 例)、血栓性静脈炎 5.1% (4/79 例) であった。CTX+MNZ 群では、無呼吸 8.2% (7/85 例) であった。

死亡例は、治験期間中に 11 例 [本剤群 (呼吸不全、腹膜炎、敗血症/呼吸不全、敗血症性ショック/呼吸不全、敗血症性ショック各 1 例)、CTZ+MNZ 群 (呼吸不全/気管支肺炎/大腸穿孔/腸憩室、脳損傷/低酸素症を伴う心肺停止、多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群/多臓器不全、血液量減少症/敗血症/呼吸不全、気管支痙攣/気管支肺炎各 1 例) ] に認められたが、死亡と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は、2 例 [本剤群 (腹膜炎 1 例)、CTZ+MNZ 群 (血栓性静脈炎/喘息各 1 例) ] で認められた。

### 4) 腹腔内感染症患者を対象とした IPM/CS 対照比較試験 (5.3.5.1-03 (参考資料) : 194660/0301 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人腹腔内感染症患者 (目標症例数 300 例 : 各群 150 例) を対象に、本剤と IPM/CS の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外

14 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 500mg TID（治験実施計画書改訂以降は 1 回 1g TID）又は IPM/CS 1 回 500mg TID（治験実施計画書改訂以降は 1 回 1g TID）とされた（腎機能障害を有する患者に対しては用量が調節された）。

本試験には、232 例（本剤群 116 例、IPM/CS 群 116 例）が登録され、治験実施計画書改訂前の 31 例（本剤群 17 例、IPM/CS 群 14 例）を含む全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 39.1%（52/133 例）及び IPM/CS 群 36.2%（47/130 例）であった。5%以上の発現率が有害事象は、本剤群では、注射部位炎症 9.8%（13/133 例）、ALT 増加 6.8%（9/133 例）、AST 増加及びプロトロンビン量減少各 6.0%（8/133 例）であった。IPM/CS 群では、注射部位炎症 13.1%（17/130 例）、ALT 増加 6.2%（8/130 例）、AST 増加 5.4%（7/130 例）であった。

死亡例は、治験期間中に 12 例〔本剤群（肝不全、出血性ショック、消化管壊死、心血管不全、敗血症に伴う心肺不全、腎不全/肝不全/急性呼吸窮迫症候群/ショック/敗血症各 1 例）、IPM/CS 群（感染/腹膜炎、多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群、心不全/呼吸不全、肺塞栓症に伴うショック、循環虚脱/心不全各 1 例）〕に認められたが、死亡と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は、7 例〔本剤群（悪心、血小板減少症各 1 例）、IPM/CS 群（注射部位炎症 2 例、悪心/嘔吐、AST 増加/ALT 増加、低血圧各 1 例）〕で認められた。

#### 5) 腹腔内感染症患者を対象とした CLDM+TOB 対照比較試験（5.3.5.1-04（参考資料）： 3591US/0007 試験<19 年 月～19 年 月>）

外国人腹腔内感染症患者（目標症例数 250 例：各群 125 例）を対象に、本剤と CLDM+TOB の有効性及び安全性を比較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 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID 又は CLDM 1 回 900mg TID と TOB（最高 5mg/kg を 3 回に分割し、最高濃度 5～10µg/mL、トラフ濃度 2µg/mL 未満を維持）の併用とされた。

本試験には、427 例（本剤群 215 例、CLDM+TOB 群 212 例）が登録され、本剤群で投与が行われなかった 1 例を除いた 426 例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 41.1%（88/214 例）及び CLDM+TOB 群 49.1%（104/212 例）であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、ALT 増加 18.7%（40/214 例）、AST 増加 16.4%（35/214 例）、下痢 8.4%（18/214 例）、血中 ALP 増加 7.5%（16/214 例）、血中 LDH 増加 6.5%（14/214 例）であった。CLDM+TOB 群では、ALT 増加 17.5%（37/212 例）、AST 増加 15.1%（32/212 例）、血中 ALP 増加 10.8%（23/212 例）、下痢 8.0%（17/212 例）、血小板血症及び悪心 7.5%（16/212 例）、血中 LDH 増加 6.6%（14/212 例）であった。

死亡例は、治験期間中に 2 例〔本剤群（呼吸不全 1 例）、CLDM+TOB 群（心タンポナーデ 1 例）〕に認められたが、死亡と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は、4 例〔CLDM+TOB 群（中等度の薬物濃度増加/中等度の血中クレアチニン増加、中等度の発疹、軽度のしゃっくり/浮動性めまい、重度の腎不全/重度の敗血症各 1 例）〕で認められた。

6) 腹腔内感染症患者を対象とした CTX+MNZ 対照比較試験 (5.3.5.1-05 (参考資料) : 3591IL/0027 試験<実施期間不明>)

外国人腹腔内感染症患者 (目標症例数 148 例 : 各群 74 例) を対象に、本剤と CTX+MNZ の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 5 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID 又は CTX 1 回 2g TID と MNZ 1 回 500mg TID の併用とされた。

本試験には、98 例 (本剤群 51 例、CTX+MNZ 群 47 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 25.5% (13/51 例) 及び CTX+MNZ 群 10.6% (5/47 例) であった。

死亡例は、投与期間中に 1 例 [CTX+MNZ 群 (心停止/不整脈/心不全)]、治験薬投与終了後に 1 例 [CTX+MNZ 群 (多臓器不全/肺真菌症)] に認められたが、死亡と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は、2 例 [本剤群 (中等度の出血時間延長 1 例)、CTX+MNZ 群 (軽度の下痢 1 例)] で認められた。

7) 腹腔内感染以外の重篤な細菌感染症患者を対象とした CAZ+AMK 対照比較試験 (5.3.5.1-06 (参考資料) : 194660/0400 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人の腹腔内感染症を除く重篤な細菌感染症患者 (目標症例数 200 例 : 各群 100 例) を対象に、本剤と CAZ+AMK の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 19 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID 又は CAZ 1 回 2g TID と AMK 15mg/kg/日 (2 回又は 3 回に分割) の併用とされた。

本試験には、237 例 (本剤群 116 例、CAZ+AMK 群 121 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 42.2% (49/116 例) 及び CAZ+AMK 群 37.2% (45/121 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、ALT 増加 11.2% (13/116 例)、AST 増加 10.3% (12/116 例) 及び血中 ALP 増加 9.5% (11/116 例) であった。CAZ+AMK 群では、ALT 増加 12.4% (15/121 例)、AST 増加 9.9% (12/121 例) 及び血中 LDH 増加 5.0% (6/121 例) であった。

死亡例は、治験薬投与中に 12 例 [本剤群 (肝性昏睡、腎不全、心筋梗塞、肺炎/敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、低酸素症/敗血症性ショック、呼吸不全各 1 例)、CAZ+AMK 群 (呼吸不全、カンジダ性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、急性心筋梗塞各 1 例)]、投与終了後に 24 例 [本剤群 (敗血症、呼吸不全各 2 例、心原性ショック、肺感染、多臓器不全、血液量減少性ショック、肺の悪性新生物、心停止/播種性血管内凝固各 1 例)、CAZ+AMK 群 (後天性免疫不全症候群、肺塞栓症、リンパ腫、多臓器不全、敗血症/気管支肺炎、嚥下性肺炎、脳血管発作、心筋虚血、敗血症性ショック/低酸素症、敗血症性ショック/心原性ショック、心不全/肺虚血、腹腔内出血、肺気腫/気管支肺炎、呼吸不全各 1 例)] に認められたが、本剤群の敗血症 1 例を除いて死亡と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は 11 例 [本剤群 (発熱 2 例、黄疸、AST 増加/ALT 増加/血中 ALP 増加、高ビリルビン血症/好酸球増加症、蕁麻疹、血小板減少症各 1 例)、CAZ+AMK 群 (高ビリルビン血症/AST 増加/ALT 増加/血中 LDH 増加、蕁麻疹/AST 増加/ALT 増加、発疹/ALT 増加、無呼吸各 1 例)] で認められた。

8) 腹腔内感染以外の重篤な感染症患者を対象とした CAZ 対照比較試験 (5.3.5.1-07 (参考資料) : 194660/0401 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人の腹腔内感染症を除く重篤な細菌感染症患者 (目標症例数 140 例:各群 70 例) を対象に、本剤と CAZ の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 9 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID 又は CAZ 1 回 2g TID とされた。

本試験には、136 例 (本剤群 66 例、CAZ 群 70 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 30.3% (20/66 例) 及び CAZ 群 25.7% (18/70 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、ALT 増加 10.6% (7/66 例) 及び AST 増加 7.6% (5/66 例) であった。CAZ 群では、ALT 増加及び AST 増加 10.0% (7/70 例)、発疹 5.7% (4/70 例) であった。

死亡例は、治験薬投与中に 1 例 [本剤群 (敗血症性ショック)]、投与終了後に 3 例 [本剤群 (脳浮腫、肺性心各 1 例)、CAZ 群 (慢性閉塞性肺疾患/心不全 1 例)] に認められたが、CAZ 群の 1 例を除いて死亡と治験薬との関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 5 例 [本剤群 (好酸球増加症/発疹、激越/譫妄/幻覚、激越/幻覚各 1 例)、CAZ 群 (発疹、腎機能障害各 1 例)] で認められた。

9) 重篤な細菌感染症患者を対象とした IPM/CS 対照比較試験 (5.3.5.1-08 (参考資料) : 194660/0402 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人の重篤な細菌感染症患者 (目標症例数 200 例:各群 100 例) を対象に、本剤と IPM/CS の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 10 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID 又は IPM/CS 1 回 1g TID とされた。

本試験には、204 例 (本剤群 106 例、IPM/CS 群 98 例) が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 36.8% (39/106 例) 及び IPM/CS 群 34.7% (34/98 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、ショック 8.5% (9/106 例) であり、IPM/CS 群では、血中 ALP 増加 8.2% (8/98 例) 及び無呼吸 5.1% (5/98 例) であった。

死亡例は、治験薬期間中に 45 例 [本剤群 (多臓器不全 3 例、敗血症/心不全、出血性ショック各 2 例、心不全、心肺不全、敗血症性ショック/損傷に起因する多臓器不全、動脈出血、心原性ショック、敗血症/肺炎に伴う多臓器不全、心停止、敗血症性ショック、損傷/パーキンソン病に伴う神経学的代償不全、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群/胃腸出血/敗血症性ショック、多臓器不全/敗血症、不明、心血管不全、心肺停止、心室細動、肺塞栓症、腸梗塞、呼吸停止各 1 例)、IPM/CS

群（多臓器不全、心不全/呼吸不全各2例、敗血症症候群、ヘルペス脳炎、昏睡、心筋梗塞に伴う心原性ショック、肺感染に伴う敗血症性ショック、外傷性脳損傷に関連する急性呼吸不全、損傷に伴う脳死、肺塞栓症、縦隔炎に伴う多臓器不全、心肺不全、慢性白血病及び感染に伴う心肺停止、心血管不全/呼吸不全、呼吸不全、大動脈瘤破裂に伴う心不全、脳浮腫に伴う脳ヘルニア各1例）に認められたが、IPM/CS群（敗血症症候群）の1例を除いて死亡と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は1例 [IPM/CS群（中等度の白血球減少症1例）] で認められた。

**10) 骨及び関節感染症患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.2-02 (参考資料) : 3591US/0005 試験<19 年 月~19 年 月>)**

外国人の骨又は関節感染症患者（目標症例数 50 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無対照試験が、海外 5 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1g TID とされた。

本試験には、28 例が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、42.9% (12/28 例) であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、AST 増加 14.3% (4/28 例)、ALT 増加 10.7% (3/28 例)、悪心、嘔吐及びそう痒症各 7.1% (2/28 例) であった。

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 2 例（重症の AST 増加/重症の ALT 増加/軽度の高ビリルビン血症/中等度の血中乳酸脱水素酵素増加/軽症の血中 ALP 増加、中等症の多汗症/中等症の悪寒/中等症の頭痛/中等症の倦怠感/軽度の血管拡張/中等症の食欲不振各 1 例）で認められた。

**11) 化膿性髄膜炎患者を対象とした CTX 又は CTRX 対照比較試験 (5.3.5.1-09 (参考資料) : 3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験<1992 年 3 月~1993 年 7 月>)**

外国人化膿性髄膜炎患者（目標症例数：各試験 100 例）を対象に、本剤と CTX 又は CTRX の有効性及び安全性の比較検討を目的とした、多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、ハンガリー、フランス等の海外 31 施設で実施された。

用法・用量は、本剤は成人では 1 回 2g TID、小児では 1 回 40mg/kg TID（上限 6g/日）、CTX は 1 回 75mg/kg TID、CTRX は初回 100mg/kg 単回、2 回目以降 1 回 80mg/kg 1 日 2 回 (BID)、続いて 1 回 80mg/kg 又は 1 回 100mg/kg QD（上限 4g/日）とされた。

本試験には総症例数 292 例（本剤群 148 例、CTX 群 110 例、CTRX 群 34 例）が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 42.6% (63/148 例)、対照薬群 31.2% (45/144 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現率が認められた有害事象は、単純ヘルペス [本剤群 5.4% (8/148 例)、対照薬群 4.2% (6/144 例)] であった。

死亡例は、投与期間中又は投与終了後に 9 例 [本剤群（髄膜炎による頭蓋内圧上昇に起因する脳圧迫、敗血症性ショック、後腹膜出血、窒息/誤嚥各 1 例）CTX 群（肺炎、敗血症による心肺停止、髄膜炎による脳浮腫及び脳ヘルニア各 1 例）CTRX 群（髄膜炎/播種性感染/副腎出血/播種性血管内凝固、肺炎各 1 例）] 認められ、全例で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は、本剤群 2 例（白血球数増加 1 例、出血性脳症 1 例）、CTX 群 2 例（下痢 1 例、痙攣 1 例）に認められた。

#### 12) 化膿性髄膜炎患者を対象とした CTX 対照比較試験 (5.3.5.1-10 (参考資料) : 3591IL/0065 試験<1993 年 3 月~1997 年 11 月>)

外国人化膿性髄膜炎の小児患者（目標症例数 300 例）を対象に、本剤と CTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同単盲検無作為化並行群間比較試験<sup>26</sup>が、米国、ドミニカ共和国、コスタリカ共和国等の海外 12 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 40mg/kg TID（上限 6g/日）、CTX 1 回 45mg/kg QID（180mg/kg/日）とされた。

本試験には、比較試験において本剤群 129 例、CTX 群 129 例、無対象試験（本剤非盲検群）において 72 例が登録され、全例が安全性解析対象症例とされた。

安全性について、有害事象の発現率は比較試験において、本剤群 70.5%（91/129 例）、CTX 群 65.9%（85/129 例）、本剤非盲検群において 66.7%（48/72 例）であった。5%以上の発現率が認められた有害事象は、本剤群では、難聴 30.2%（39/129 例）、痙攣及び発疹 12.4%（16/129 例）、下痢及び血小板血症 10.1%（13/129 例）、発熱 8.5%（11/129 例）、嘔吐及び評価不能の事象 7.8%（10/129 例）、AST 増加 7.0%（9/129 例）、ALT 増加 5.4%（7/129 例）であった。CTX 群では、難聴 20.2%（26/129 例）、痙攣 17.8%（23/129 例）、下痢 13.2%（17/129 例）、発疹 10.9%（14/129 例）、嘔吐 7.0%（9/129 例）、評価不能の事象 6.2%（8/129 例）、発熱、血小板血症及び運動失調 5.4%（7/129 例）、貧血 4.7%（6/129 例）であった。本剤非盲検群では、難聴 23.6%（17/72 例）、下痢及び発熱 12.5%（9/72 例）、血小板血症 11.1%（8/72 例）、運動失調及び発疹 9.7%（7/72 例）、痙攣 8.3%（6/72 例）、高血糖 6.9%（5/72 例）、脳出血、口内炎及び評価不能の事象 5.6%（4/72 例）であった。

死亡例は、投与期間中に 9 例〔本剤群（脳浮腫、髄膜炎菌性敗血症各 1 例）、CTX 群（敗血症性ショック 2 例、脳浮腫/敗血症 1 例）、本剤非盲検群（頭蓋内圧上昇/高窒素血症/急性腎不全、中枢神経系感染、敗血症、敗血症性ショック各 1 例）〕、治験薬投与終了後に 4 例〔本剤群（乳児突然死症候群 1 例）、CTX 群（重複感染、ブドウ球菌性敗血症各 1 例）、本剤非盲検群（重症の神経系障害 1 例）〕が認められたが、死亡と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は認められなかった。

#### 13) FN 患者を対象とした CAZ 対照比較試験 (5.3.5.1-11 (参考資料) : 194660/0500 試験<19 年 月~19 年 月>)

外国人 FN 患者<sup>27</sup>〔目標症例数：200 例〕を対象に、本剤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非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験が海

<sup>26</sup> 本試験では、1995 年 8 月に試験デザインが変更され、ペニシリン耐性 *S.pneumoniae* の関与が特に疑われる施設での肺炎球菌性髄膜炎には、無作為化の手順を回避し非盲検下で本剤を投与することとされた。また、単盲検無作為化並行群間比較試験の目標症例数達成後、1996 年 10 月に試験デザインが非盲検非無作為化無対照試験に変更にされ、すべての被験者に対して本剤を投与することとされた。

<sup>27</sup> 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<sup>3</sup>未満）。

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本剤及び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、本剤群は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（本剤群170例、CAZ群168例）が組み入れられ、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（本剤群126例、CAZ群122例）であった。

安全性について、有害事象は本剤群15.9%（27/170例）、CAZ群17.9%（30/168例）に認められた。5%以上発現した有害事象は認められなかった。

死亡例は、投与期間中に各群5例〔本剤群（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〔本剤群（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、本剤群に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、このうち発疹1例1件以外は治験薬との因果関係は否定された。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、本剤群では1例2件（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、転帰はいずれも回復であった。

#### 14) FN患者を対象としたCAZ対照比較試験（5.3.5.1-12（参考資料）：3591US/0014試験<19年 月～19年 月>）

外国人FN患者<sup>28</sup>（目標症例数：320例）を対象に、本剤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<sup>29</sup>。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、本剤群は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。

<sup>28</sup> 好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満、又は500-1000/mm<sup>3</sup>で試験組み入れ後24～48時間以内に500/mm<sup>3</sup>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。

<sup>29</sup> 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。

本試験では、初回 FN エピソード 226 例（本剤群 108 例、CAZ 群 118 例）、全 FN エピソード 264 例（本剤群 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、本剤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（本剤群 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、有害事象は本剤群 73.0%（92/126 例）、CAZ 群 71.5%（98/137 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現率が認められた有害事象は、以下のとおりであった。

5%以上の発現率が認められた有害事象

事象名	本剤群 (126 例)	CAZ 群 (137 例)
	例数 (発現頻度)	例数 (発現頻度)
発現例数	92 (73.0%)	98 (71.5%)
便秘	6 (4.8%)	7 (5.1%)
下痢	25 (19.8%)	23 (16.8%)
食道潰瘍	7 (5.6%)	7 (5.1%)
悪心	20 (15.9%)	18 (13.1%)
口内炎	9 (7.1%)	11 (8.0%)
嘔吐	13 (10.3%)	13 (9.5%)
高ビリルビン血症	11 (8.7%)	5 (3.6%)
血中尿素増加	7 (5.6%)	4 (2.9%)
末梢性浮腫	5 (4.0%)	7 (5.1%)
ALT 増加	7 (5.6%)	6 (4.4%)
発疹	28 (22.2%)	19 (13.9%)
腹痛	9 (7.1%)	14 (10.2%)
悪寒	10 (7.9%)	11 (8.0%)
頭痛	6 (4.8%)	9 (6.6%)
疼痛	7 (5.6%)	5 (3.6%)

事象名：MedDRA/J ver12.0

発現頻度：有害事象発現例数 / 対象例数×100

死亡例は、試験治療期間中に本剤群 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）、試験治療終了後に本剤群 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、本剤群 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、膻

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、このうち本剤群の発疹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、本剤群の発疹、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。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

本剤においては、一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する1日上限用量として既に2gが承認されており、本申請は、1日上限用量を2gから3gへの増量に係る申請である。

機構は、本剤1日3gの有効性について、新たな臨床試験成績は提出されていないものの、薬物動態(曝露量)の観点及び参考資料として提出された海外臨床試験及び公表論文における成績を中心に、一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する本剤1日3gの有効性を評価した。また、海外のガイドライン及び教科書において本剤1日3gが市中肺炎、院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症及び腹腔内感染症等に対して標準的な用法・用量として位置づけられていること及び国内の使用実態を確認した。

その結果、本剤1日3g(1回1g TID)を5日間投与した際の投与1日目の曝露量( $C_{max}$ : 64.78 ± 11.71 µg/mL、 $AUC_{\infty}$ : 83.68 ± 15.71 µg·h/mL)<sup>30</sup>は、本剤1日2g(1回1g BID)を5日間投与した際の投与1日目の曝露量( $C_{max}$ : 52.27 ± 5.74 µg/mL、 $AUC_{\infty}$ : 56.73 ± 3.90 µg·h/mL)<sup>31</sup>を上回ることから、薬物動態(曝露量)の観点からは、既承認用法・用量に比べ本剤1日3gの有効性は同程度以上に期待できると考えられること、及び以下に示す1)~3)の検討を踏まえると、国内において本剤1日3gの有効性は期待できると判断した。

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。

### 1) 海外臨床試験成績について

申請者は、参考資料として提出された海外臨床試験における本剤1日3gの有効性について、以下のように説明している。

海外臨床試験において、化膿性髄膜炎を除く、一般感染症における本剤1日3gの各試験での投与終了(中止)時の本剤の臨床効果及び細菌学的有効率は下表のとおりである。なお、化膿性髄膜炎を対象とした臨床試験では本剤の用法・用量はいずれも1日6gであり、本剤1日3gを投与された症例はなかった。

<sup>30</sup> メロペン点滴用バイアル0.25g、同0.5g、メロペン点滴用キット0.5g 審査報告書(平成21年9月30日)

<sup>31</sup> Chemotherapy 1992; 40(S-1): 258-275

海外臨床試験における同一疾患内での臨床効果及び細菌学的効果の有効率

項目	呼吸器 感染症	腹腔内感染症				重篤な細菌感染症			
	3591US/ 0008 試験*1	194660/ 0300 試験	194660/ 0301 試験	3591US/ 0007 試験	3591IL/ 0027 試験	194660/ 0400 試験*2	194660/ 0401 試験*3	194660/ 0402 試験*4	3591US/ 0005 試験*5
臨床効果	88.9% (56/63 例)	91.7% (44/48 例)	96.3% (79/82 例)	95.9% (93/97 例)	95.8% (46/48 例)	93.4% (71/76 例)	97.0% (65/67 例)	85.9% (55/64 例)	95.7% (22/23 例)
細菌学的 効果	88.9% (56/63 例)	89.6% (43/48 例)	87.8% (72/82 例)	95.9% (93/97 例)	93.6% (29/31 例)	87.2% (68/78 例)	73.8% (31/42 例)	69.2% (45/65 例)	100.0% (8/8 例)

\* 1：院内下気道感染症

\* 2：市中下気道感染症、院内下気道感染症、複雑性尿路感染症、敗血症、皮膚及び皮膚組織感染症、他の重篤な感染症

\* 3：市中下気道感染症、院内下気道感染症、複雑性尿路感染症、敗血症、皮膚及び皮膚組織感染症、他の重篤な感染症

\* 4：市中下気道感染症、院内下気道感染症、複雑性尿路感染症、敗血症、皮膚及び皮膚組織感染症、腹腔内感染症、他の重篤な感染症

\* 5：骨及び関節感染症

疾患毎の有効性評価について、呼吸感染症、腹腔内感染症及びその他重篤な細菌感染症の臨床効果並びに細菌学的効果は、各々91.6% (163/178 例) 並びに 85.1% (137/161 例)、94.3% (283/300 例) 並びに 90.5% (256/283 例) 及び 94.4% (85/90 例) 並びに 74.3% (52/70 例) と、いずれの疾患においても臨床効果及び細菌学的効果が認められた。腹腔内感染症では各試験で臨床効果及び細菌学的効果に大きな差異はなく、高い有効率が得られた。重篤な細菌感染症では、194660/0401 試験及び 194660/0402 試験の細菌学的効果がやや低い傾向であった。

また、各試験で報告された原因菌の多くは、国内でも各疾患の主な原因菌として報告されている菌種であった（「3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略>1) 臨床分離株の MEPM 感受性について」の項、参照）。

機構は、重症・難治性感染症患者に対する本剤 1 日 3g の有効性について確認する必要があると考え、重篤感染症に対する海外臨床試験 (194660/0400、194660/0401、194660/0402 及び 3591IL/0005 試験) における「重篤感染症」の定義及び一般感染症に対する海外臨床試験 (3591US/0008、194660/0300、194660/0301、3591US/0007 及び 3591IL/0027 試験) における患者の重症度について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

重篤感染症に対する海外臨床試験 4 試験のいずれの試験においても、「重篤感染症」の定義は記載されておらず不明であるが、選択・除外基準の規定からは、医師により重篤な細菌感染症の臨床徴候・症状が認められると判断された患者のみが組み入れられたと考えられる。また、一般感染症に対する各試験においては、データセットは入手しておらず、各試験の治験総括報告書では重症度別の有効性を投与量ごとに集計していないことから、重症度別の有効率を求めることは困難である。しかし、一般感染症に対する海外臨床試験 (3591US/0008 試験) では、院内肺炎患者のうち 63%が試験組み入れ時に補助換気が必要としており、腹腔内感染症患者に対する臨床試験 (194660/0300、194660/0301 及び 3591US/0007 試験) では、外科手術により腹腔内感染症が確認された患者が対象として組み入れられていた。これらの試験に組み入れられた患者は全身状態が悪い患者に相当すると推定され、個々の海外臨床試験においてすべての症例が重症とは判定されていないが、組み入れられた患者の大部分が本剤 1 日 3g の投与を必要とする重症・難治例に該

当すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

一般感染症に対する臨床試験（3591US/0008、194660/0300、194660/0301、3591US/0007 及び 3591IL/0027 試験）の各試験で規定された選択・除外基準では、必ずしも重症・難治性感染症患者のみが組み入れられたとは言えず、各試験において重篤度が重症と判断された患者が一定数組み入れられていたものの、重症度別の再解析も困難なため、重症・難治性感染症患者に対する有効性の評価は困難であると考え。

一方、重篤感染症に対する海外臨床試験 4 試験では、選択基準において重篤な細菌感染症（194660/0400、194660/0401 及び 194660/0402 試験）又は他の抗菌薬による治療が臨床的及び細菌学的に無効であったことが確認された（3591US/0005 試験）入院患者に限定されており、「重篤感染症」の定義について厳密には規定されていないものの、ある一定の重篤度を有する患者が組み入れられたとの申請者の見解は、受け入れ可能と考える。

また、重篤な細菌感染症に対する各試験において、一定の臨床効果及び細菌学的効果が認められていることから、重症・難治性感染症患者に対する本剤 1 日 3g の有効性は期待できると考える。

## 2) 国内における本剤 1 日 3g の使用実態について

申請者は、国内における本剤 1 日 3g の使用実態について、以下のように説明している。

国内において本剤 1 日 3g が投与された文献報告を 9 報（いずれも成人患者対象）確認した（下表参照）。

国内での本剤 1 日 3g の使用実態

報告*	対象	用法・用量	併用抗菌薬	投与期間	本剤の臨床効果	症例数
1)	化膿性髄膜炎・敗血症性ショック	1 日 3g	—	—	無効	1 例
2)	敗血症・肺炎・髄膜炎・肝膿瘍・腎膿瘍・化膿性脊椎炎	1 日 3g (化膿性髄膜炎の診断後 1 日 2g)	VCM	—	無効	1 例
3)	化膿性髄膜炎	1 日 3g、 1 日 2g	—	—	有効	1 日 3g: 1 例 1 日 2g: 1 例
4)	化膿性髄膜炎	1 日 3g (髄液細胞数正常化後 1 日 2g)	VCM	3 週間+3 週間+8 週間	有効	1 例
5)	非クロストリジウム性ガス壊疽	1 日 3g	—	2 週間	有効	1 例
6)	肝膿瘍、骨盤内膿瘍	1 日 3g (肝膿瘍穿刺吸引術後 1 日 2g)	—	—	有効	1 例
7)	ノカルジア脳膿瘍	1 日 3g	AMK	7 週間	有効	1 例
8)	髄膜炎・脳炎疑い	1 日 3g (感染徴候軽減後減量)	VCM	—	有効	1 例
9)	敗血症	1 回 1g TID	VCM	—	不明	1 例

\* 1) 日本集中治療医学会雑誌 2009; 16: 57-60 2) 日本内科学会関東地方会 2007;542:32  
3) 日本化学療法学会雑誌 2005;53:112 4) 臨床神経学 2005; 45: 164 5) 神奈川県感染症医学会 2010; 67: 23  
6) 日本産科婦人科学会新潟地方部会誌 2009; 102: 8-10 7) 感染症学雑誌 2008; 82: 418  
8) 腎と透析 2009; 67: 561-565 9) 診療と新薬 2009; 46: 967-969  
VCM: パンコマイシン AMK: アミカシン

また、国内で実施された使用成績調査では、一部の呼吸器感染症（9/4504 例）、浅在性化膿性疾患（1/4504 例）及び外科・整形外科領域感染症（2/4504 例）に本剤 1 日 3g が投与され、臨床効果（全般改善度）はいずれも有効であった。

さらに、国内での本剤 1 日 3g の使用実態について調査したところ、調査対象期間における 1 日 3g 以上の用量の投与割合は 1.3～4.1%であった（下表参照）。

データ	調査対象期間	調査対象例数	1 日 3g 以上の症例数 (%)
MR による聞き取り調査 2008 年度	2008 年 10 月～12 月	6,284	125 (2.0)
MR による聞き取り調査 2009 年度	2009 年 10 月～12 月	2,663	48 (1.8)
NTT データ医療情報プラットフォーム	2008 年 11 月～09 年 1 月	5,832	74 (1.3)
メロペン特定使用成績調査（院内肺炎）	2008 年 11 月～10 年 7 月 （実施中）	295 *	12 (4.1)

\* 2010 年 7 月 23 日データ固定分の途中集計結果

加えて、一般感染症に対する本剤 1 日 3g の使用実態及び使用理由等について、  
 調査を実施した。  
 を対象として、20 年 月 日から  
 月 日に実施され、  
 回答が得られた。

この 1 年間で本剤の処方経験があると回答した医師 255 名のうち、1 日 3g 以上の用量を投与したことがある医師は 27.8%（71/255 名）であった。本剤の多くの適応症に対して、本剤 1 日 3g の使用経験があり、本剤 1 日 3g 以上の用量を投与した理由は、「重症患者であったため」、「免疫低下例であったため」、「難治性患者であったため」及び「感染巣への薬剤の移行性を考慮したため」が多かった。

機構は、国内において一般感染症のうち、多くの適応症に対する本剤 1 日 3g の使用実態及び文献報告があることを確認した。

### 3) 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、本剤の海外での承認状況、及び国内外のガイドライン等における記載について、以下のとおり確認した。

- ・ 海外では、2010 年 11 月現在、100 カ国以上において承認されており、米国、英国、イタリア等において本剤 1 日 3g（1 回 1g TID）の用法・用量が承認されている。
- ・ 海外のガイドライン及び教科書等の記載において、本剤の標準的な投与方法として、1 日 3g が推奨されていること<sup>32</sup>。
- ・ 国内ガイドラインにおいては、既承認用法・用量をもとに推奨用量が記載されている<sup>33</sup>が、カルバペネム系薬の国内承認用法・用量の最大投与量は低いため、欧米の承認用法・用量に基

<sup>32</sup> Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406, Clin Infect Dis 2010; 50: 133-164, Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416, Guidelines pocketed managing; Community-Acquired Pneumonia version 2.0, Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition, Mandell, Bennett, Dolin's Principles and Practice of Infectious Disease 7th edition, Cecil Textbook of Medicine 23rd edition, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009 39th edition

<sup>33</sup> 成人院内肺炎診療ガイドライン. 東京 日本呼吸器学会. 2008; 24-38

ついた Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 基準による PK/PD ブレイクポイントと乖離する問題点が指摘されている<sup>34</sup>。

## (2) 安全性について

機構は、本申請内容である一般感染症の重症・難治性感染症患者に対して 1 日上限用量を 2g から 3g に増量した場合の安全性について、FN の効能・効果追加の審査の際に成人における本剤 1 日 3g の忍容性は良好であると判断していること、また、小児に対する用法・用量追加の審査の際に小児における本剤 1 日 120mg (1 回 40mg TID) の忍容性は良好であると判断していることから<sup>35,36</sup>、疾患背景別の安全性に関して、FN 患者を対象とした国内臨床試験 (D0603002 試験) 及び参考資料として提出された海外臨床試験を中心に評価した。また、小児については、国内外臨床試験及び使用成績調査を中心に、1 日上限用量が増加することによる安全性について評価した。

機構は、以下のとおり審査を行った結果、成人一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量 3g は忍容可能と判断した。また、小児についても、1 日 2g を超えて投与された症例の安全性について確認した結果、1 日上限用量 3g は忍容可能と判断した。ただし、既承認の FN 患者に対する本剤 1 日 3g 投与では 1 日 2g までの投与と比較して肝機能異常、下痢及び発疹の発現頻度が高くなる可能性はあると判断していること<sup>37</sup>、現時点では、国内において本剤 1 日 3g の安全性データは限られていること、並びに一般感染症患者に対する本剤 1 日 3g を投与した海外臨床試験において、血栓性静脈炎及び注射部位関連事象の発現が報告されており、国内においても発現の懸念があることから、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。

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。

### 1) 国内成人一般感染症患者に対する安全性 (投与量増加に伴うリスク) について

申請者は、一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する本剤の 1 日上限用量を 2g から 3g に増量した場合の安全性について、以下のように説明した。

初回申請時に実施した本剤 1 日 2g 以下の用量での臨床試験成績及び使用成績調査結果からは、特定の疾患で安全性プロファイルが大きく異なることはないと考えられた。また、本剤 1 日 3g を投与した際の安全性について、国内では FN 患者を対象とした臨床試験を実施し、一般感染症を対象とした本剤 1 日 2g 以下の用量での安全性成績と比較した。その結果、肝機能異常、下痢及び発疹等の副作用発現率は本剤 1 日 2g 以下の用量で投与した時と比べ 1 日 3g の投与で高くなる可能性が示唆されたが、新たな注意喚起が必要な重要なリスク増大はないと考えられた。

一般感染症の重症・難治性感染症患者の背景は、FN 患者の背景と類似していると考えられることから、国内一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する本剤 1 日 3g の安全性について、患者を対象とした国内臨床試験の安全性成績及び海外臨床試験の背景疾患ごとの安全性成績から検討した。本剤 1 日 3g が投与された国内外の臨床試験について、有害事象及び副作用発現率は下表のとおりであった。

<sup>34</sup> 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 東京 社団法人日本化学療法学会. 2008; 91-111

<sup>35</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書 (平成 21 年 9 月 30 日)

<sup>36</sup> メロペン点滴用 0.25g (バイアル)、同 0.5g (バイアル・キット) 審査報告書 (平成 16 年 1 月 27 日)

<sup>37</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書 (平成 21 年 9 月 30 日)

国内外臨床試験の有害事象及び副作用

	対象	試験名	有害事象		副作用	
			本剤群	対照薬群	本剤群	対照薬群
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
国内	FN	D0603002 *1 (本剤: 101 例)	94 (93.1)	—	46 (45.5)	—
海外	呼吸器感染症	3591US/0008 *2 (本剤: 104 例、CAZ+TOB: 107 例)	63 (60.6)	61 (57.0)	23 (22.1)	20 (18.7)
		腹腔内感染症	194660/0300 (本剤: 79 例、CTX+MNZ: 85 例)	34 (43.0)	34 (40.0)	12 (15.2)
		194660/0301 (本剤: 133 例、IPM/CS: 130 例)	52 (39.1)	47 (36.2)	38 (28.6)	32 (24.6)
		3591US/0007 (本剤: 214 例、CLDM+TOB: 212 例)	88 (41.1)	104 (49.1)	45 (21.0)	58 (27.4)
		3591IL/0027 (本剤: 51 例、CTX+MNZ: 47 例)	13 (25.5)	5 (10.6)	4 (7.8)	3 (6.4)
	重篤な細菌感染症	194660/0400 (本剤: 116 例、CAZ+AMK: 121 例)	49 (42.2)	45 (37.2)	30 (25.9)	13 (10.7)
		194660/0401 (本剤: 66 例、CAZ: 70 例)	20 (30.3)	18 (25.7)	15 (22.7)	9 (12.9)
		3591IL/0020 (本剤: 106 例、IPM/CS: 98 例)	39 (36.8)	34 (34.7)	10 (9.4)	12 (12.2)
		3591US/0005 (本剤: 28 例)	12 (42.9)	—	7 (25.0)	—
	FN	194660/0500 (本剤: 170 例、CAZ: 168 例)	27 (15.9)	30 (17.9)	10 (5.9)	11 (6.5)
		3591US/0014 (本剤: 126 例、CAZ: 137 例)	92 (73.0)	98 (71.5)	23 (18.3)	17 (12.4)

\*1: 成人症例、\*2: 院内下気道感染症症例 (本剤 1 日 3 g 投与症例)

有害事象及び副作用発現率は、海外臨床試験と比べ FN を対象とした国内臨床試験で高かったが、副作用の定義や臨床検査値の異常変動の評価方法が異なることによると考えられた。海外臨床試験での各疾患背景 (呼吸器感染症、腹腔内感染症、重篤な細菌感染症及び FN) ごとの有害事象及び副作用発現率を比較したが、特定の疾患で発現率が高くなる傾向は認められなかった。

また、FN は基礎疾患やその治療としてのがん化学療法に伴う有害事象が多いため、各試験における主な副作用を検討した (下表参照)。

いずれかの試験で発現例数が2例以上かつ発現割合が3%以上の副作用（本剤群）

事象名	国内		海外									
	FN	呼吸器感染症	腹腔内感染症				重篤な細菌感染症				FN	
	D0603002 <sup>#1</sup>	3591US/0008 <sup>#2</sup>	194660/0300	194660/0300	3591US/0007	3591US/0027	194660/0400	194660/0401	3591IL/0020	3591US/0005	194660/0500	3591US/0014
	101例 例数 (%)	104例 例数 (%)	79例 例数 (%)	133例 例数 (%)	214例 例数 (%)	51例 例数 (%)	116例 例数 (%)	66例 例数 (%)	106例 例数 (%)	28例 例数 (%)	170例 例数 (%)	126例 例数 (%)
肝機能異常	9 (8.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ALT 増加	8 (7.9)	4 (3.8)	2 (2.5)	8 (6.0)	28 (13.1)	4 (7.8)	12 (10.3)	6 (9.1)	2 (1.9)	3 (10.7)	6 (3.5)	1 (0.8)
AST 増加	5 (5.9)	2 (1.9)	5 (6.3)	8 (6.0)	23 (10.7)	4 (7.8)	11 (9.5)	4 (6.1)	1 (0.9)	3 (10.7)	3 (1.8)	1 (0.8)
下痢	4 (4.0)	2 (1.9)	1 (1.3)	2 (1.5)	7 (3.3)	—	3 (2.6)	1 (1.5)	2 (1.9)	—	—	9 (7.1)
血中尿酸減少	4 (4.0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血中 ALP 増加	4 (4.0)	4 (3.8)	1 (1.3)	4 (3.0)	8 (3.7)	1 (2.0)	9 (7.8)	1 (1.5)	2 (1.9)	1 (3.6)	—	—
発疹	4 (4.0)	2 (1.9)	2 (2.5)	—	1 (0.5)	—	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.9)	—	2 (1.2)	7 (5.6)
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)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
悪心	1 (1.0)	—	—	2 (1.5)	—	—	—	1 (1.5)	—	1 (3.6)	—	7 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	1 (1.0)	—	3 (2.3)	7 (3.3)	—	2 (1.7)	2 (3.0)	1 (0.9)	1 (3.6)	—	1 (0.8)
血小板血症	—	4 (3.8)	—	—	5 (2.3)	—	—	1 (1.5)	—	—	—	—
好酸球増加症	—	1 (1.0)	—	2 (1.5)	—	—	2 (1.7)	2 (3.0)	1 (0.9)	—	—	—
注射部位反応	—	6 (5.8)	—	—	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—
注射部位炎症	—	1 (1.0)	—	10 (7.5)	—	—	1 (0.9)	3 (4.5)	2 (1.9)	—	—	—
プロトロンビン量減少	—	—	2 (2.5)	6 (4.5)	—	—	—	—	—	—	—	—
激越	—	—	—	—	—	—	—	2 (3.0)	—	—	—	—
幻覚	—	—	—	—	—	—	—	2 (3.0)	—	—	—	—
血栓性静脈炎	—	—	3 (3.8)	—	—	—	1 (0.9)	—	—	—	—	—

- : 発現なし

<sup>#1</sup>: 成人症例

<sup>#2</sup>: 院内下気道感染症症例（本剤 1日3g 投与症例）

FN患者を対象とした国内臨床試験で発現率が高かった肝機能に関する事象、下痢及び発疹は海外臨床試験でも認められた。肝機能に関する事象、下痢及び発疹を除き、FN患者を対象とした国内臨床試験で3%以上の発現率が認められたその他の副作用については、海外臨床試験においても同様の発現率であった。

FN患者を対象とした国内臨床試験で発現が認められなかったが、複数の海外臨床試験で発現例数が2例以上かつ3%以上の発現率が認められた副作用は注射部位炎症のみであった。また、海外臨床試験の各疾患の副作用発現状況を比較した結果、特定の疾患で発現率が高くなる事象はなく、日本人一般感染症患者へ本剤1日3gを投与した時にも、特定の疾患で特定の副作用発現リスクが高くなることはないと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤1日3gが投与されたFN患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において報告された副作用の発現率は、1日2g以下の用量が投与された成人一般感染症患者に対する国内臨床試験の副作用発現率1.8%（42/2280例）（随伴症状）より高かったことから、投与量増大に伴って

安全性上のリスクが増加する可能性はあると考える。一方、海外臨床試験で報告された事象の多くは、一般感染症患者及びFN患者を対象とした国内臨床試験においても報告されており、また、使用実態調査結果において本剤1日3gの使用実態はあるものの、製造販売後の副作用報告では特筆すべき事象を認めないことから、1日上限用量を2gから3gに増量した場合の安全性プロファイルについては大きな差異はないと考える。また、1日3gを投与した海外臨床試験では背景疾患により発現頻度が高くなる有害事象が特には認められず、FNの効能・効果追加の申請時に本剤の投与量増加に伴って発現頻度が高くなる懸念が認められた肝機能異常、下痢及び皮膚関連有害事象についても、FN患者を対象とした国内臨床試験と比較して一般感染症患者に対する海外臨床試験において発現頻度が高くなる傾向は認められないことから、日本人一般感染症患者に投与した場合において、有害事象の発現頻度が日本人FN患者より高くなる特段の懸念はないと考える。しかしながら、現時点では、既承認のFN患者に対する本剤1日3gにおいて、1日2g以下の用量の投与と比較して発現頻度の上昇が懸念された肝機能異常、下痢及び発疹<sup>38</sup>について製造販売後調査にて安全性情報を収集中であること、及び国内の一般感染症患者に対する本剤1日3gの安全性データは限られていることから、一般感染症患者に対する本剤1日3gの安全性についても製造販売後に情報収集する必要があると考える。なお、海外臨床試験で複数報告されているが、現行の本剤の添付文書にて注意喚起がなされていない血栓性静脈炎及び注射部位関連事象については、次項の「2) 血栓性静脈炎について及び3) 注射部位関連事象について」にて検討を行った。

## 2) 血栓性静脈炎について

国内の一般感染症患者に対して本剤1日3gを投与した場合の、血栓性静脈炎の発現リスクについて、申請者は以下のように説明している。

国内における1日2g以下の用量で実施した臨床試験、製造販売後臨床試験及びFN患者を対象に1日3gを投与した臨床試験では、血栓性静脈炎は認められなかった。また国内における使用成績調査においても血栓性静脈炎は認められていないが、2010年10月31日までに集積された、国内の副作用・感染症自発報告において、重篤な血栓性静脈炎が2例報告されており、1例は合併症や併用薬による影響が疑われ、1例は詳細不明であった。

海外において、本剤1日3gを投与した臨床試験では、血栓性静脈炎は腹腔内感染症に対する194660/0300試験において4/79例、重篤感染症に対する194660/0400試験において2/116例、194660/0401試験において1/66例認められた。そのうち副作用と判定されたのは194660/0300試験の3例と194660/0400試験の1例であった。重症度について、中等度と判断された194660/0400試験の1例を除いて軽度であり、全例が回復した。また、3591US/0008試験で1/104例に深部静脈血栓症が発現したが、本剤との因果関係は否定された。さらに、AstraZeneca社が作成しているCore Data Sheetには臨床試験で報告されたまれな副作用として、血栓性静脈炎が記載されている。海外の副作用・感染症自発報告では重篤な症例が3例報告されているが、併用薬や原疾患による可能性が疑われ、本剤との関連は1例が不明、2例が関連の可能性があると考えられた。

以上より、国内外の市販後における発現状況からは、血栓性静脈炎と本剤の関連性は不明であるものの、海外臨床試験において血栓性静脈炎の副作用が認められていることから、国内の一般

<sup>38</sup> メロペン点滴用バイアル0.25g、同0.5g、メロペン点滴用キット0.5g 審査報告書（平成21年9月30日）

感染症患者に対して本剤 1g TID を投与した場合に、血栓性静脈炎が発現する可能性は否定できないと考える。したがって、添付文書の重大な副作用の項に血栓性静脈炎を記載し、注意喚起をしたいと考える。

機構は、以下のように考える。

海外において、本剤 1 日 3g を投与した臨床試験の一部で血栓性静脈炎が報告されていること、及び国内においても製造販売後の副作用・感染症自発報告において、血栓性静脈炎が報告されていることを確認した。血栓性静脈炎の頻度は低いものの、本剤の関与が否定できないこと、及び重篤な症例も報告されていることより、添付文書において注意喚起が必要であると考え。また、製造販売後調査において、血栓性静脈炎の発現状況について情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。

### 3) 注射部位関連事象について

国内の一般感染症患者に対して本剤 1 日 3g を投与した場合の、注射部位関連事象の発現リスクについて、申請者は以下のように説明している。

国内における本剤 1 日 2g 以下の用量で実施した臨床試験及び製造販売後臨床試験では、注射部位関連事象は認められなかった。FN 患者を対象に本剤 1 日 3g を投与した国内臨床試験 (D0603002 試験) では、注射部位反応が 1/101 例、注入部位紅斑が 2/101 例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。国内における使用成績調査において、注射部位関連事象は認められていないが、2010 年 10 月 31 日までに集積された国内の副作用・感染症自発報告において、重篤な注射部位反応が 1 例、非重篤な注射部位硬結及び注射部位腫脹が各 1 例報告されている。

海外において、注射部位炎症は、本剤 1 日 3g を投与した臨床試験では、呼吸器感染症に対する 3591US/0008 試験で 2/104 例、腹腔内感染症に対する 194660/0301 試験で 12/116 例、3591US/0007 試験で 1/214 例、重篤感染症に対する 194660/0400 試験で 1/116 例、194660/0401 試験で 3/66 例、3591IL/0402 試験で 2/106 例に認められ、そのうち副作用と判定されたのは 16 例であった。いずれの副作用も重症度は軽度又は中等度であり、全例が回復した。また、注射部位反応は、呼吸器感染症に対する 3591US/0008 試験で 6/104 例、腹腔内感染症に対する 3591US/0007 試験で 2/214 例に認められ、そのうち 7 例で副作用と判定された。いずれの副作用も軽度又は中等度であり、全例が回復した。さらに、AstraZeneca 社が作成している Core Data Sheet には、まれではない副作用として、投与部位の炎症が記載されている。海外の副作用・感染症自発報告では重篤な注射部位炎症又は注射部位反応は報告されていない。

海外臨床試験において注射部位炎症又は注射部位反応の副作用が認められていることから、国内の一般感染症患者に対して本剤 1 日 3g を投与した場合に、注射部位炎症又は注射部位反応が発現する可能性は否定できないと考える。よって、添付文書のその他の副作用の項に注射部位炎症及び注射部位反応に関する記載を追記し、注意喚起をしたいと考える。

機構は、以下のように考える。

海外において、本剤 1 日 3g を投与した臨床試験の一部で注射部位炎症又は注射部位反応が報告されていること、及び国内においても、製造販売後の副作用・感染症自発報告において注射部位

関連事象が報告されていることを確認した。国内臨床試験においては報告されていないものの、国内において本剤 1 日 3g を投与した場合に、注射部位関連事象の発現の可能性があると考えるところから、添付文書において注意喚起が必要であると考え。また、製造販売後調査において、注射部位関連事象の発現状況（投与部位・速度、発現時期、処置、転帰等）について情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。

#### 4) 小児に対する安全性について

申請者は、小児に対する安全性について、以下のように説明している。

本剤の小児に対する 1 回用量は体重換算であるため、FN 患者を対象とした国内臨床試験（D0603002 試験）及び海外臨床試験において登録された患者のうち、16 歳未満で本剤の 1 日上限用量が 2g を超えた患者を抽出し副作用を検討した。

FN 患者を対象とした国内臨床試験（D0603002 試験）における小児患者では、本剤の 1 日上限用量が 2g を超え 3g 以下であった患者は 3/6 例であり、副作用は 3/3 例に認められた。2 例以上認められた副作用は「下痢」（3/3 例）であったが、本剤の投与を中止することなく回復した。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、小児に対する用法・用量追加の承認申請時に提出した臨床試験（D0602001 試験）において、本剤が 1 日 2g を超えて投与された患者は 3/52 例であり、有害事象は 3 例全てに認められたが、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は 2/3 例（嘔吐/口腔内損傷、注射部位腫脹/注射部位疼痛各 1 例）に認められたが、全例が軽度であり、複数例に認められた副作用は認めなかった。

化膿性髄膜炎患者を対象とした海外臨床試験（3591IL/0020 及び 3591IL/0021 試験）における小児の患者数は、各々 2/16 例及び 20/34 例であった。本剤の 1 日上限用量が 2g を超え 3g 以下であった患者数は、各々 2/2 例及び 5/20 例であり、副作用は認められなかった。小児化膿性髄膜炎患者を対象とした海外臨床試験（3591IL/0022 及び 3591IL/0065 試験）では、1 日上限用量が 2 g を超え 3 g 以下であった患者数は、各々 10/98 例及び 23/201 例であった。副作用は、3591IL/0065 試験でのみ 4/23 例（下痢 3 件、発疹及び舌炎各 1 件）に認められ、いずれも本剤の投与を中止することなく舌炎以外は回復した。3 試験（3591IL/0020、3591IL/0021 及び 3591IL/0022 試験）において死亡又は投与中止に至った有害事象は認められず、3591IL/0065 試験では死亡が 2 例（髄膜炎菌性敗血症、敗血症各 1 例）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

さらに、小児に対する特定使用成績調査において、本剤の 1 日上限用量が 2g を超えた症例は安全性評価対象症例 1210 例中 11 例であり、2g を超え 3g 以下であった症例では、副作用は 10 例中 4 例に認められた。副作用の内訳は、血中ビリルビン増加、肝機能異常、血中 ALP 増加/血中コレステロール増加/AST 増加/ALT 増加、AST 増加が各 1 例であり、重篤な副作用は認められなかった。使用成績調査及び化膿性髄膜炎に対する特定使用成績調査において、本剤 1 日上限用量が 2g を超えた小児症例は、各々安全性評価対象症例（成人症例を含む）5242 例中 1 例及び 280 例中 4 例であり、副作用は認められなかった。

以上より、日本人小児一般感染症患者に対し、1 日上限用量を 3g まで増加した場合の忍容性に問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児一般感染症患者に対する 1 日上限用量を 3g に増加した場合の安全性について、詳細に検討できる臨床試験はないものの、1 日上限用量が 2g を超え 3g 以下の投与で報告された副作用も既承認の安全性プロファイルの範囲内であることから、忍容可能であると考えられる。

### (3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」の項で議論した結果を踏まえ、以下の検討を行なった結果、一般感染症患者の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量 2g を 3g へと変更することは可能であると考えられる。したがって、本剤の一般感染症における用法・用量については、申請用法・用量のとおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

ただし、化膿性髄膜炎に対する用法・用量については、海外では本剤 1 日 6g として承認されており、国内の細菌性髄膜炎の診療ガイドラインにおいても本剤 1 日 6g が推奨されていることを踏まえると、更なる高用量の速やかな開発が必要と考える。

#### [用法・用量]

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 回 1g (力価) を上限として、1 日 3g (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 3g (力価) を超えないこととする。

(下線部追加、波線部変更)

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。

#### 1) 本剤 1 日 3g の臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、本剤 1 日 3g の臨床的位置付けを踏まえた上で、一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量 2g を 3g へと増量することが適切と判断した理由について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外ガイドラインでは、市中肺炎、院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症及び腹腔内感染症について本剤 1 日 3g の投与が推奨されているが、市中肺炎では *P. aeruginosa* 感染の懸念がある場合、院内肺炎では遅発性の場合又は多剤耐性菌のリスクファクターがある場合、皮膚・軟部組織感染症では壊死性感染症や、動物又は人による咬傷の場合に本剤 1 日 3g が推奨されている。また、海外の主な教科書においては、*P. aeruginosa* 疑いの場合、ICU 患者の場合、多剤耐性のリスクファクターを有する場合などに代表される、患者の免疫能が低下している場合に本剤 1 日 3g が推奨されている。PK/PD の観点からも、*P. aeruginosa* 等に対して既承認用量上限である 1 日 2g に比べて 1 日 3g で高い効果が期待されること (4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要<審査の概略>の項、参照) より、本申請においても、患者の免疫能が低下している場合や原因

菌が *P. aeruginosa* のような幅広い MIC 分布を示す菌種の場合等が本剤 1 日 3g の必要な対象（重症・難治性感染症）であると考えている。

さらに、FN の効能・効果追加の審査の際に、専門委員から「重症・難治性感染症などに対しても、既承認用法・用量を上回る高用量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<sup>39</sup>。

以上より、患者の免疫機能が低下している場合や、原因菌が *P. aeruginosa* のような幅広い MIC 分布を示す菌種の場合など、一般感染症の重症・難治性感染症患者に限り、本剤 1 日 3g による治療が可能となることは有意義と考えた。なお、重症・難治性感染症患者に該当するか否かについては、患者の状態や、施設のアンチバイオグラム等を総合的に考慮して医師が判断するものと考ええる。また、社団法人日本化学療法学会の「高用量メロペネム検討部会」により、本剤 1 日 3g 投与が必要な対象を検討するとともに適正使用に関する指針が作成される予定となっていることから、適正使用の観点において、安易に本剤 1 日 3g が処方されないように、当該指針に則り本剤 1 日 3g 投与が必要な具体的な対象を明記した資料を作成したいと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、本剤の一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量を 2g から 3g へ増量することにより、曝露量が増大すること等から、既承認用法・用量と同程度以上の有効性が期待できると考える。さらに、海外臨床試験成績及びガイドライン等の記載から、重症・難治性感染症患者に対する本剤 1 日 3g の有効性は期待できること（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 有効性について」の項、参照）及び安全性についても忍容可能と考えられることから、重症・難治性感染症患者における 1 日上限用量を 2g から 3g へ変更することは差し支えないと考える。

ただし、国内において本剤 1 日 3g の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されておらず情報が限定的であることから、製造販売後調査において、重症・難治性感染症患者に対する有効性及び安全性について情報収集が必要であると考ええる。また、本剤 1 日 3g が推奨される対象については、臨床現場への十分な情報提供が必要であると考ええる。

## 2) 化膿性髄膜炎に対する用法・用量について

申請者は、化膿性髄膜炎患者に対する本剤 1 日 3g の有効性について、以下のように説明している。

海外臨床試験（3591IL/0020 及び 3591IL/0021 試験）における成人化膿性髄膜炎患者に対する本剤の用量はいずれも 1 日 6g であったことから、本剤 1 日 3g の有効性は不明である。国内で実施した特定使用成績調査では、成人での有効性解析対象例数は 33 例であり、そのうち本剤 1 日 3g 投与例は 2 例であった。これら 2 例の臨床効果はいずれも有効であった。また、化膿性髄膜炎患者に対する本剤 1 日 3g が投与された国内文献報告は 2 報あり<sup>40,41</sup>、うち 1 例の臨床効果は有効で

<sup>39</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書（平成 21 年 9 月 30 日）

<sup>40</sup> 日本化学療法学会雑誌 2005; 53: 112

<sup>41</sup> 日本集中治療医学会雑誌 2009; 16: 57-60

あった。以上より、投与実績は少ないものの、今回調査した範囲では、国内での化膿性髄膜炎に対する本剤 1 日 3g の有効性は期待できると考える。

機構は、本剤 1 日 6g 投与が行なわれた化膿性髄膜炎患者に対する海外臨床試験において有効性が認められていること、国内外の化膿性髄膜炎の治療に関するガイドライン<sup>42,43</sup>において本剤 1 日 6g が推奨されていることから、国内における開発予定について説明を求めた。

申請者は、化膿性髄膜炎に対する本剤 1 日 6g の開発の必要性はあると考えるが、臨床試験として [ ] ため、 [ ] との旨を回答した。

機構は、以下のように考える。

化膿性髄膜炎患者に対する本剤 1 日 3g の投与経験は限定的であり、有効性について評価することは困難である。一方、①本剤は、既に化膿性髄膜炎の適応症の承認取得をしており、今回 1 日 上限用量を 2g から 3g に増量することにより、曝露量の観点からは、既承認用法・用量に比べ本剤 1 日 3g の有効性は同程度以上であると考えられること、②少数例ではあるが本剤 1 日 3g により有効性が認められた症例が確認できたことから、化膿性髄膜炎のみを申請用法・用量の適応範囲から除くことは適切でないと考ええる。

また、化膿性髄膜炎に対する本剤 1 日 6g の用法・用量については、速やかに開発を進めるべきと考える。

#### (4) 製造販売後の検討事項について

機構は、「(1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項で議論したように、本剤 1 日 3g の国内における有効性及び安全性に関するエビデンスは限定的であると考ええる。したがって、製造販売後には安全性のみならず有効性の観点からも一定の情報を収集する必要があると考える。以上を踏まえて、本剤の製造販売後調査等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。

本剤は、2010 年 11 月時点で海外 100 カ国以上において承認され、国内においても 1995 年 6 月に承認後、多数の使用経験がある。国内外の臨床試験及び製造販売後の情報から、重要な特定されたリスクとしてショック/アナフィラキシー様症状、急性腎不全等の重篤な腎障害、劇症肝炎/肝機能障害/黄疸、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、間質性肺炎/PIE 症候群、痙攣・意識障害等の中枢神経症状、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) /皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、汎血球減少/無顆粒球症/溶血性貧血/白血球減少/血小板減少、バルプロ酸ナトリウムとの相互作用、重要な潜在的リスクとして血栓性静脈炎、重要な不足情報として日本人小児 FN 患者における有効性・安全性に関する情報、国内での 1 日 2g を超える投与における安全性に関する情報が挙げられる。重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、既に本剤の添付文書に記載しているため、副作用感染症自発報告などによる通常的安全性監視活動によって評価していく予定である。また、重要な不足情報については、製造販売後調査として、現在実施中の FN 患者を対象とした調査に加えて、一般感染症に対して本剤を新たに 1 日 2g を超え

<sup>42</sup> 神経治療 2007; 24: 69-132

<sup>43</sup> Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284

て投与した患者を対象とした調査（連続調査方式）を計画した。調査対象は一般感染症に対して本剤を新たに1日2gを超えて投与した症例とし、適正使用状況を把握するため、一般感染症の診断名は特定せず、背景情報として一般感染症の診断名や重症度等の情報を収集することとした。また、症例数は300例<sup>44</sup>、調査期間は1年9カ月と設定した。

機構は、上記の申請者が計画している製造販売後調査等による適正使用状況の把握、有効性及び安全性の情報収集に加え、以下の点についても重点的に情報収集を行ない、引き続き検討を行なう必要があると考える。

- ・血栓性静脈炎及び注射部位関連事象の発現状況

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。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

今回の申請に際して、適合性書面調査は実施されていない。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、GCP 実地調査は実施されていない。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、一般感染症の重症・難治性感染症における本剤1日3g投与について一定の有効性が期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、免疫機能の低下した患者や原因菌が*P. aeruginosa*のような幅広いMIC分布を示す菌種の場合など、一部の一般感染症の重症・難治性感染症において、1日上限用量として3gが使用可能となることは、臨床的意義があると考えられる。ただし、本剤1日3gの国内における有効性及び安全性に関するエビデンスは限定的であると考えることから、製造販売後には有効性及び安全性について更なる情報収集を行う必要があると考える。

また機構は、以下の点については、更に検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

#### [専門協議での論点]

- ・一般感染症の重症・難治性感染症に対する本剤1日3gの有効性及び安全性について
- ・臨床的位置づけ及び用法・用量について
- ・製造販売後の検討内容について

<sup>44</sup> 申請者は、300例の設定根拠として、以下の通り説明している。一般感染症の使用成績調査において、投与量の増加に伴い発現の増加が認められた肝胆道系障害の発現率は7.9%（415/5242例）、その95%信頼区間は7.2～8.7%であった。発現率が12～15%に上昇すると仮定した場合の各症例数での95%信頼区間は200例で7.8～20.7%、300例で8.6～19.6%、400例で9.0～18.9%となることから、肝胆道系障害の発現率の上昇を確認するためには、少なくとも300例が必要である。なお、300例では、発現頻度1%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出することが可能である。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 8 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 22 年 5 月 27 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

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、本剤の 1 日上限用量を 2g から 3g へ増量した場合の有効性は、以下の点から期待できると判断した。

- ・ 既承認用法・用量（1 日 2g）に比べ 1 日 3g 投与時では曝露量が増大することから、薬物動態の観点からは、既承認用法・用量に比べ本剤 1 日 3g の有効性は同程度以上に期待できると考えること
  - ・ 海外において重篤感染症を対照とした臨床試験（194660/0400、194660/0401、194660/0402 及び 3591US/0005 試験）が実施されており、本剤 1 日 3g の一定の有効性が確認されていること
- また、機構は、海外ガイドラインや教科書において、本剤 1 日 3g が市中肺炎、院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症及び腹腔内感染症等に対して、標準的な用法・用量として位置づけられていること及び国内の 1 日 3g での使用実態についても確認した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、成人一般感染症の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量 3g は忍容可能と判断した。また、小児についても、1 日 2g を超えて投与された症例の安全性を確認した結果、1 日上限用量 3g は忍容可能と判断した。ただし、既承認の FN 患者に対する本剤 1

日 3g 投与では 1 日 2g までの投与と比較して肝機能異常、下痢及び発疹の発現頻度が高くなる可能性があること<sup>45</sup>、現時点では、国内において本剤 1 日 3g の安全性データは限られていること、並びに一般感染症患者に対する本剤 1 日 3g を投与した海外臨床試験において、血栓性静脈炎及び注射部位関連事象の発現が報告されており、国内においても発現の懸念があることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」の項で議論した結果を踏まえ、一般感染症患者の重症・難治性感染症患者に対する 1 日上限用量 2g を 3g へと変更することは可能であると判断した。ただし、化膿性髄膜炎に対する用法・用量については、海外では本剤 1 日 6g として承認されており、国内外の化膿性髄膜炎の治療に関するガイドライン<sup>46,47</sup>においても、本剤 1 日 6g が推奨されていることから、更なる高用量の速やかな開発が必要であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員からは、関連専門学会等から本剤 1 日 3g 投与が望ましい対象患者の目安を示した方がよいとの意見や、[REDACTED]が必要ではあるが、[REDACTED]が必要であるとの意見が述べられた。

機構は、社団法人日本化学療法学会の「高用量メロペネム検討部会」により適正使用に関する指針が作成される予定と説明されていること（審査報告(1)「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(3) 1) 本剤の 1 日 3g の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項、参照)から、当該内容について、確定次第速やかに医療現場に情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

また、[REDACTED]ことから、機構は、遅滞なく開発を継続するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

以上より、機構は、一般感染症における用法・用量を以下の通りとすることが適切であると判断した。

#### [用法・用量]

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 回 1g (力価)

<sup>45</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書 (平成 21 年 9 月 30 日)

<sup>46</sup> 神経治療 2007; 24: 69-132

<sup>47</sup> Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284

を上限として、1日3g（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3g（力価）を超えないこととする。

#### (4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に以下の調査を実施することを計画している。

一般感染症に対して本剤を新たに1日2g超投与した患者を対象とした調査[調査予定症例数300例、連続調査方式、調査期間1年9カ月]を実施する。本調査において1日2g超投与時の副作用の内容と発現頻度、及び1日2g超投与患者における本剤の安全性及び有効性に影響を与える要因の探索について検討する。

機構は、申請者の計画している調査内容に加えて、海外臨床試験で発現が認められた血栓性静脈炎及び注射部位関連事象の発現状況についても情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、抗菌薬関連下痢症についても注目すべきとの意見や、カルバペネム系薬では、点滴時間を延長することでPK/PDの観点から効果が増大する可能性が示唆されていることから、点滴時間に関して情報収集することが望ましいとの意見が述べられた。さらに、緑膿菌、アシネトバクター等、多剤耐性菌の頻度が上昇している可能性がある菌種に対するMEPMの感受性についても、引き続き確認していくことが望ましいとの意見が述べられた。

機構は、製造販売後調査においては、申請者の計画している調査内容に加えて、血栓性静脈炎、注射部位関連事象及び下痢の発現状況並びに点滴時間に関する情報についても収集し、FNに対する製造販売後調査の結果も含めて新たな知見が得られた際には、適切に情報提供等の必要な措置を講じるよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

また、機構は、感受性調査の実施状況及び製造販売後調査における感受性調査の必要性について申請者に確認したところ、申請者は以下のように回答した。

各種感染症患者から臨床分離された株に対する感受性調査（調査実施期間：2009年6月～2010年3月）を実施した。また、各種感染症患者の血液材料から分離・同定された臨床分離株に対する感受性調査（調査実施期間：2010年～2011年6月）を実施中である。現時点までに実施した調査において、過去の成績と比較して本剤に対するMIC<sub>90</sub>が大幅に上昇した菌種は認められなかったことから、現時点では、新たな感受性調査を実施する必要はないと考える。

機構は、2002年から2007年の感受性調査では感受性に大きな変化はないこと（審査報告（1）「3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略>（1）臨床分離株のMEPM感受性について」の項、参照）、及び現在も感受性調査が実施中であることから、現時点で、新たな感受性調査を計画する必要性は低いと考える。ただし、既実施の感受性調査及び現在実施中の感受性調査の結果については適切に医療現場に情報提供すること、また、MEPMに対する感受性の低下傾向が認められる場合には、必要に応じて新たな感受性調査の実施を検討することを申請者に指示したところ、申請者は了

解した。

### Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
16	37	肺虚血	脳虚血
23	20	3591IL/0005	3591US/0005
27	2* <sup>1</sup>	3591IL/0020	194660/0402
28	1* <sup>2</sup>	194660/0300	194660/0301
28	1* <sup>1</sup>	3591IL/0020	194660/0402
28	1* <sup>3</sup>	5 (5.9)	5 (5.0)
30	25	3591IL/0402	194660/0402

\*<sup>1</sup> 重篤な細菌感染症患者 (本剤群 106 例) を対象とした海外臨床試験の試験名

\*<sup>2</sup> 腹腔内感染症患者 (本剤群 133 例) を対象とした海外臨床試験の試験名

\*<sup>3</sup> FN 患者 (本剤群 101 例) を対象とした国内臨床試験における AST 増加の発現例数 (%)

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の用法・用量のもとで、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間 (平成 26 年 1 月 19 日まで) と設定することが適切であると判断する。

[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 回 1g (力価) を上限として、1 日 3g (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 3g (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。

(下線部追加、波線部変更)