

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フィニバックス点滴静注用0.25g、フィニバックス点滴静注用
0.5g、フィニバックスキット点滴静注用0.25g

[一 般 名] ドリペネム水和物

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年8月5日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 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 24 年 4 月 5 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フィニボックス点滴静注用 0.25g、②フィニボックスキット点滴静注用 0.25g、 ③フィニボックス点滴静注用 0.5g
[一 般 名]	ドリペネム水和物
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 5 日
[剤形・含量]	①1 バイアル中にドリペネム水和物 0.25g（力価）を含有する注射剤 ②1 キット中にドリペネム水和物 0.25g（力価）を含有する注射剤 ③1 バイアル中にドリペネム水和物 0.5g（力価）を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（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 24 年 4 月 5 日

[販 売 名] ①フィニバックス点滴静注用 0.25g、②フィニバックスキット点滴静注用 0.25g、
③フィニバックス点滴静注用 0.5g
[一 般 名] ドリペネム水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 5 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の小児の一般感染症及び化膿性髄膜炎に対する有効性は示され、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、小児及び成人の化膿性髄膜炎患者における本剤の有効性及び安全性、本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与時の有効性及び安全性、下痢及び中枢神経系障害の発現状況及び腎機能障害患者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>
ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属
<適応症>
敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髓炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
(下線部追加)
[用法・用量] 通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g（力価）を 1 日 2 回又は 3 回、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 0.5g(力価)を 1 日 3 回投与し、増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0g（力価）、1 日量として 3.0g（力価）まで投与

できる。

通常、小児にはドリペネムとして1回20mg（力価）/kgを1日3回、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40mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回1.0g（力価）までとする。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 2 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①フィニバックス点滴静注用 0.25g、②フィニバックスキット点滴静注用 0.25g、
③フィニバックス点滴静注用 0.5g
- [一 般 名] ドリペネム水和物
- [申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 8 月 5 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にドリペネム水和物 0.25g (力価) を含有する注射剤
②1 キット中にドリペネム水和物 0.25g (力価) を含有する注射剤
③1 バイアル中にドリペネム水和物 0.5g (力価) を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] <適応菌種>
ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)、リステリア菌、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属
- <適応症>
敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む)、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
- (下線部追加)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回、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 0.5g(力価) を 1 日 3 回投与し、増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0g (力価) 、1 日量として 3.0g (力価) まで投与できる。
- 小児には、ドリペネムとして 1 回 20mg (力価) /kg、最大 0.5g (力価) を 1 日 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 40mg (力価) /kg、最大 1.0g (力価) 、1 日量として 3.0g (力価) まで投与できる。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

ドリペネム（DRPM：以下、本薬）は、塩野義製薬株式会社で合成された注射用カルバペネム系薬であり、本薬の抗菌作用は、細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク質への結合による細胞壁合成阻害作用によるとされている。

本邦では、各科領域の感染症に対する適応として本薬水和物含有製剤（以下、本剤）の 0.25g 製剤が平成 17 年 7 月に承認され、その後、平成 23 年 4 月に重症・難治性の感染症に対する高用量（1g 1 日 3 回）の用量追加が承認されている。

小児の診療において、感染症は最も多い疾患であり、主な細菌感染症として呼吸器感染症、中耳炎、尿路感染症及び腸管感染症等があり、その原因菌として、肺炎球菌及びインフルエンザ菌の頻度が高く、肺炎球菌では、ペニシリンをはじめ多くの抗菌薬に耐性を示す PRSP（penicillin 耐性 *Streptococcus pneumoniae*）等の薬剤耐性菌の増加が問題となっている。また、小児感染症では、死亡率が高く、高頻度で後遺症を残すとされる化膿性髄膜炎が問題とされており、当該疾患では初期治療の成否がその後の治療に大きく影響することから、原因菌が特定される前に治療を開始しなくてはならないことが多く、「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」¹⁾ では、起炎菌が不明な場合の初期治療並びに想定される起炎菌がグラム陽性球菌又はグラム陰性桿菌の場合の標準的治療薬としてカルバペネム系薬が推奨されている。今般申請者は、小児の細菌感染症及び化膿性髄膜炎に対する臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、小児における用量追加及び化膿性髄膜炎の効能追加のための製造販売承認事項一部変更申請が行われた。

本剤は、平成 23 年 12 月現在、世界 83 カ国で承認されている。なお、小児に対する用法・用量を有している国はないが、米国では、成人での承認取得時に、小児臨床試験の実施が義務付けられており、成人での適応の他に、化膿性髄膜炎や肺嚢胞線維症等の重症・難治性感染症を対象とした臨床試験、並びに新生児や 3 カ月未満の乳幼児を対象患者とした臨床試験も計画・実施されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、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

<提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験 14 試験が評価資料として提出された。

¹⁾ 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編集、細菌性髄膜炎の診療ガイドライン、2007、<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 小児又は成人由来の *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 及び *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) の臨床分離株に対する感受性試験 (4.2.1.1-01)

小児又は成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の 2007 年の臨床分離株に対し、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法に準じた微量液体希釈法により各被験薬の抗菌作用が検討された。結果は下表のとおりであった。

表 小児又は成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌作用

	MIC ₉₀ [MIC range] (µg/mL)			
	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	
	小児由来株 (100 株)	成人由来株 (100 株)	小児由来株 (100 株)	成人由来株 (97 株)
本薬	0.25 [0.008~2]	0.25 [≤0.004~0.5]	1 [0.031~2]	2 [≤0.016~2]
MEPM	0.25 [0.008~2]	0.5 [≤0.004~0.5]	0.5 [≤0.016~1]	0.5 [≤0.016~1]
IPM	0.125 [≤0.004~1]	0.25 [≤0.004~0.5]	4 [0.125~8]	4 [0.031~8]
PAPM	0.063 [≤0.004~0.25]	0.063 [≤0.004~0.125]	2 [0.125~8]	4 [0.031~4]
BIPM	0.25 [0.008~1]	0.25 [≤0.004~0.5]	8 [0.063~16]	8 [≤0.016~16]
CTRX	1 [0.016~4]	1 [0.008~4]	0.25 [≤0.016~0.5]	0.25 [≤0.016~0.5]
CTX	1 [0.016~>4]	1 [0.016~>4]	1 [≤0.016~8]	1 [≤0.016~4]
ABPC	2 [0.016~>4]	2 [0.016~4]	8 [0.125~>16]	8 [0.125~>16]

MIC : minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)、MIC₉₀ : 90%の菌株の増殖を阻止する MIC

MEPM : メロペネム、IPM : イミペネム、PAPM : パニペネム、BIPM : ビアペネム、CTRX : セフトリアキソン、

CTX : セフトキサシム、ABPC : アンピシリン

2) *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)、*H. influenzae* type b、*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) 及び *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) 臨床分離株の感受性試験 (4.2.1.1-02~4.2.1.1-05)

B. pertussis の 1989~2003 年の臨床分離株 (83 株) に対し、CLSI の方法に準じた寒天平板希釈法により本薬の抗菌作用が検討され、MIC₉₀ [MIC range] は 0.5 [0.125~0.5] µg/mL であった。

H. influenzae type b の 2006 年の臨床分離株 (50 株) に対し、CLSI の方法に準じた微量液体希釈法により本薬の抗菌作用が検討され、MIC₉₀ [MIC range] は、0.5 [0.031~2] µg/mL であった。

L. monocytogenes (20 株) 及び *N. meningitidis* (23 株) (臨床分離時期 : 1990~2005 年及び 2007~2009 年) の臨床分離株に対し、CLSI の方法に準じた微量液体希釈法により各被験薬の抗菌作用が検討された。結果は下表のとおりであった。

表 *L. monocytogenes* 及び *N. meningitidis* の感受性臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌作用

臨床分離された期間		1990 年~2005 年		2007 年~2009 年		1990 年~2005 年及び 2007 年~2009 年				
菌株	試験物質	株数	MIC (µg/mL)		株数	MIC (µg/mL)		株数	MIC (µg/mL)	
			Range	MIC ₉₀		Range	MIC ₉₀		Range	MIC ₉₀
<i>L. monocytogenes</i>	本薬	17	0.03~0.06	0.06	3	0.06	N.C.	20	0.03~0.06	0.06
	MEPM		0.06~0.12	0.12		0.12	N.C.		0.06~0.12	0.12
	IPM		0.03~0.12	0.12		0.06~0.12	N.C.		0.03~0.12	0.12
	PAPM		0.03~0.06	0.06		0.06	N.C.		0.03~0.06	0.06
	BIPM		0.03~0.06	0.06		0.06	N.C.		0.03~0.06	0.06
	CTRX		32~>64	>64		16~>64	N.C.		32~>64	>64
	CTX		16~>64	>64		32~>64	N.C.		16~>64	>64
	ABPC		0.25~0.5	0.5		0.25~0.5	N.C.		0.25~0.5	0.5
<i>N. meningitidis</i>	本薬	13	0.015	0.015	10	0.015	0.015	23	0.015	0.015
	MEPM		0.004~0.008	0.008		0.008	0.008		0.004~0.008	0.008
	IPM		0.015~0.03	0.03		0.015~0.03	0.03		0.015~0.03	0.03
	PAPM		0.008~0.015	0.015		0.008~0.015	0.015		0.008~0.015	0.015
	BIPM		0.015~0.03	0.03		0.015~0.03	0.03		0.015~0.03	0.03
	CTRX		0.0005~0.002	0.001		0.002~0.008	0.008		0.0005~0.002	0.002
	CTX		0.001~0.004	0.004		0.001~0.002	0.002		0.001~0.008	0.004
	ABPC		0.03~0.06	0.06		0.06~0.12	0.06		0.03~0.12	0.06

N.C. : 算出できず

3) ラット髄膜炎モデルに対する治療効果 (4.2.1.1-06)

SD ラットに、*H. influenzae* type b を大槽内に接種し作成したラット髄膜炎モデルに対し、感染 24 及び 34 時間後に被験薬（本薬及び MEPM）を静脈内投与し、本薬及び MEPM の治療効果が感染 48 時間後の髄液内生菌数を指標として検討された。結果は下表のとおりであった。

表 ラット髄膜炎モデルに対する治療効果 (各群 5 例)

投与量 (mg/kg/dose)	髄液内生菌数 (log CFU/mL、平均値 ± 標準偏差)			
	<i>H. influenzae</i> SR28385		<i>H. influenzae</i> SR28394	
	本薬/CS	MEPM/CS	本薬/CS	MEPM/CS
30	2.85 ± 1.23	2.68 ± 0.80	3.57 ± 1.10	3.50 ± 1.69
15	4.57 ± 1.51	3.48 ± 0.97	4.51 ± 1.22	4.89 ± 1.25
7.5	5.13 ± 1.25	3.61 ± 0.36	5.37 ± 1.14	4.53 ± 0.57
0 (vehicle)	4.99 ± 0.24		5.92 ± 0.91	
2-log ₁₀ reduction	27.9mg/kg/dose	23.5mg/kg/dose	23.0mg/kg/dose	24.5mg/kg/dose
MIC	0.5µg/mL	0.25µg/mL	0.5µg/mL	0.125µg/mL

H. influenzae SR28385 では 1.7×10^6 CFU/ラット、*H. influenzae* SR28394 では 1.2×10^6 CFU/ラットが接種された。

CS : シラスタチン (本薬又は MEPM と 1:1 の割合で併用)

4) *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する最小殺菌濃度の測定 (4.2.1.1-07)

S. pneumoniae (15 株)、non-typable *H. influenzae* (15 株) 及び *H. influenzae* type b (10 株) について培養液中の生菌数を培養開始時の 1/1000 以下に減少させるために必要な最小濃度を最小殺菌濃度 (Minimum bactericidal concentration : MBC) として算出し、MBC/MIC 比により殺菌作用を評価した。本薬の平均 MBC/MIC 比は *S. pneumoniae*、non-typable *H. influenzae* 及び *H. influenzae* type b でそれぞれ 1.00、1.32 及び 1.41 であった。MEPM、IPM 及び CTRX における平均 MBC/MIC 比は *S. pneumoniae*、non-typable *H. influenzae* 及び *H. influenzae* type b でそれぞれ 1.05~1.10、1.10~1.82 及び 1.07~1.41 であった。

5) *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する短時間作用時における生菌数の経時的変化 (4.2.1.1-08)

S. pneumoniae (2 株) 及び non-typable *H. influenzae* (2 株)²⁾ について、MIC の 1/2~4 倍の濃度の薬剤 (本薬、MEPM、IPM 及び CTRX) 存在下における培養液中の生菌数が経時的に測定された。本薬は、*S. pneumoniae* に対して MIC の 2 倍以上の濃度で 2 時間作用後に 1/1000 以下まで生菌数を減少させ、*H. influenzae* に対して MIC の 2 倍以上の濃度で 6 時間作用後に約 1/1000 以下まで生菌数を減少させた。本薬を MIC の 2 倍以上の濃度で作用させた時に生じる 6 時間以内の生菌数の減少は、MEPM 及び IPM と同程度であった。

6) *in vitro* PK/PD 試験 (4.2.1.1-09)

30 分間点滴静注条件下 8 時間間隔で、種々の用量の本薬をヒトに 1 日 3 回投与したときの 24 時間までの血漿中濃度推移³⁾ を試験管内でシミュレートし、*H. influenzae* 臨床分離株⁴⁾ の試験管内における生菌数変化が測定された。本薬の薬効と最も相関するとされる PK/PD パラメータは 24 時間中に

²⁾ 本薬の MIC (µg/mL) は以下のとおり。*S. pneumoniae* SR26256 : 0.016、*S. pneumoniae* SR26222 : 0.25、*H. influenzae* SR28394 : 0.25、*H. influenzae* SR28385 : 0.5。

³⁾ 本薬 250mg 単回投与時 (30 分間点滴静注) の薬物動態パラメータ [初回承認時申請資料概要 (平成 17 年 7 月承認)] に基づき血漿中濃度推移がシミュレートされた。使用された薬物動態パラメータは以下のとおり。セントラルコンパートメントの分布容積 (Vc) : 7.64L、消失速度定数 (Ke) : 1.64hr⁻¹、α 相 (分布相) の速度定数 (α) : 4.7hr⁻¹、β 相 (消失相) の速度定数 (β) : 4.7hr⁻¹。

⁴⁾ 臨床分離株の検討された用量範囲は以下のとおり。*H. influenzae* SR27910 : 50~5000mg、*H. influenzae* SR24191 : 25~2500mg、*H. influenzae* SR27945 : 3.125~312.5mg。

MIC以上の濃度を維持する時間の割合(%T>MIC)とされていることから⁵⁾、殺菌曲線が初菌量以下となる面積[area above the curve; AAC ($\Delta\log$ CFU·hr/mL)]では90%殺菌作用(E_{max90})、菌数の対数と初菌数との差[Viable cell reduction at 24 hr: VCR ($\Delta\log$ CFU/mL)]では E_{max90} 及び静菌作用(static effect)を示す%T>MICが算出され、解析が行われた。結果は下表のとおりであった。

表 H. influenzae に対する in vitro PK/PD 解析

試験菌株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	%T>MIC		
		AAC	VCR	
		E_{max90}	E_{max90}	Static effect
SR27945	0.125	27.4	24.1	16.2
SR24191	1	45.8	38.9	20.1
SR27910	2	28.6	25.8	10.2
平均		33.9	29.6	15.5

7) 髄膜炎モデル及び健常ラットにおける本薬/CS 単回静脈内投与時の血漿及び髄液中濃度推移 (4.2.1.1-10~4.2.1.1-11) 及び in vivo PK/PD 試験 (4.2.1.1-12)

髄膜炎モデル及び健常ラットに本薬/CS 10、30及び100mg/kg又は髄膜炎モデルラットにMEPM/CS 10、30及び100mg/kgを単回静脈内投与した時の血漿及び髄液中の本薬又はMEPM濃度が測定された。結果は下表のとおりであった。

表 髄膜炎モデル及び健常ラットにおける単回静脈内投与時の本薬及びMEPMの薬物動態パラメータ (各群3例)

投与量 (mg/kg)		本薬の体内動態						MEPMの体内動態		
		健常ラット			髄膜炎モデルラット			髄膜炎モデルラット		
		10	30	100	10	30	100	10	30	100
血漿	C_{5min} ($\mu\text{g/mL}$)	25.8	65.0	281	18.5	82.2	253	17.4	69.5	203
	$t_{1/2}$ (hr)	0.285	0.287	0.401	0.643	0.283	0.366	0.288	0.151	0.508
	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.4	35.9	139	9.16	34.4	125	8.00	26.1	93.1
髄液	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.273	1.02	3.30	1.22	3.40	14.3	0.647	2.11	7.31
	T_{max} (hr)	0.500	0.500	0.250	0.500	0.500	0.250	0.0833	0.500	0.250
	$t_{1/2}$ (hr)	0.612	0.747	0.869	0.806	1.13	0.928	0.813	0.509	0.882
	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	0.373	1.48	5.04	1.52	5.19	21.8	0.848	2.47	11.2
AUC比 (%)		3.3	4.1	3.6	16.6	15.1	17.4	10.6	9.5	12.0

C_{5min} : 5分後血漿中薬物濃度、 $t_{1/2}$: 血漿中薬物消失半減期、 AUC_{inf} : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

H. influenzae SR24005⁶⁾の菌液(菌量: 7.3×10^5 CFU/ラット)を大槽内に接種し、髄膜炎を惹起させた髄膜炎モデルラットに被験薬(本薬/CS又はMEPM/CS、総投与量10、30及び100mg/kg)が投与された。被験薬の投与間隔は感染24時間後より、vehicle投与、1回投与(感染24時間後)、2回分割投与(感染24及び36時間後)、4回分割投与(感染24、30、36及び42時間後)及び8回分割投与(感染24、27、30、33、36、39、42及び45時間後)で各群5例とされ、髄液内生菌数測定は、感染48時間後に実施された。髄液内生菌数(平均値 \pm 標準偏差)は、vehicle投与群では $5.40 \pm 0.18 \log$ CFU/mL、本薬/CSの100mg/kg 1回投与群では $3.78 \pm 0.59 \log$ CFU/mLであった。一方、本薬/CS(総投与量: 100mg/kg)の2、4及び8回分割投与での髄液内生菌数は、それぞれ 2.30 、 2.49 ± 0.43 及び $2.43 \pm 0.21 \log$ CFU/mLであり、1回投与と比較して髄液内生菌数が低下し、その治療効果は、MEPM/CSとほぼ同程度であった。またPK/PDパラメータ⁷⁾(髄膜炎モデルラットの血漿中 C_{5min}/MIC 又は髄液中 C_{max}/MIC 、血漿及び髄液中における AUC_{inf}/MIC 並びにT>MIC)について、Sigmoid E_{max}

⁵⁾ 黒田直美他, Jpn J Chemother, 53 (S-1): 96-103, 2005

⁶⁾ 本薬のMIC=0.125 $\mu\text{g/mL}$ 、MEPMのMIC=0.031 $\mu\text{g/mL}$

⁷⁾ 髄膜炎モデル及び健常ラットにおける本薬及びMEPM単回静脈内投与時の血漿中及び髄液中薬物動態パラメータ(4.2.1.1-11、12)を用いて算出。

モデルへの該当性を評価した結果は下表のとおりであった。

表 PK/PD パラメータの Sigmoid Emax モデルにおける予測値と観測値の相関 (決定係数)

	決定係数					
	血液			髄液		
	C _{5min} /MIC	AUC _{inf} /MIC	T>MIC	C _{max} /MIC	AUC _{inf} /MIC	T>MIC
本薬/CS	N.C.	0.579	N.C.	N.C.	0.573	0.660
MEPM/CS	N.C.	0.481	0.305	N.C.	0.472	0.611

N.C.: 算出できず

8) *H. influenzae* type b 臨床分離株及び *H. influenzae* type b 感染モデル動物に対するセフェム系抗菌薬との併用効果 (4.2.1.1-13~4.2.1.1-14)

カルバペネム系抗菌薬 (本薬、MEPM 及び PAPM) とセフェム系抗菌薬 (CTRX 及び CTX) を種々の濃度で組み合わせ、CLSI の方法に準じた微量液体希釈法により MIC が測定された。併用効果の有無は Fractional inhibitory concentration (FIC) index⁸⁾ により判定され、結果は下表のとおりであった。

表 臨床分離 *H. influenzae* type b 50 株に対するセフェム系抗菌薬との併用効果

試験薬	併用薬	FIC index		株数 (%)			
		幅	平均値	相乗	相加	不関	拮抗
本薬	CTRX	0.156~1	0.458	33 (66)	17 (34)	0 (0)	0 (0)
MEPM		0.357~2	0.634	24 (48)	22 (44)	4 (8)	0 (0)
PAPM		0.25 ~2	0.559	25 (50)	24 (48)	1 (2)	0 (0)
本薬	CTX	0.25 ~1	0.483	29 (58)	21 (42)	0 (0)	0 (0)
MEPM		0.313~2	0.601	24 (48)	23 (46)	3 (6)	0 (0)
PAPM		0.25 ~2	0.589	25 (50)	22 (44)	3 (6)	0 (0)

また、*H. influenzae* SR28394 (*H. influenzae* type b) の菌液 (菌量: 7.3×10^5 CFU/ラット) をラットの大槽内に接種し、髄膜炎を惹起させた髄膜炎モデルラットに、本薬/CS 又は MEPM/CS を CTRX 又は CTX を単独又は併用にて感染 24~25 及び 34~35 時間後に 2 回静脈内投与し、髄液内生菌数を感染 48~50 時間後に測定した。その結果、本薬/CS は MEPM/CS と同様に、CTRX 又は CTX を併用投与したとき、単独投与と比較して髄液内生菌数の減少が認められた。

<審査の概略>

(1) 小児臨床分離株における本薬の感受性について

本申請では、適応菌種のうち *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* についてのみ、小児由来の臨床分離株での感受性が提示され、成人由来の臨床分離株の感受性と比較されていた。

機構は、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 以外の適応菌種について、成人と小児由来の臨床分離株における本剤の感受性があれば提示し、感受性の異同がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2008 年の臨床分離株において、小児科と小児科以外の科で分離された株の MIC range は下表のとおりであり、小児科での臨床分離株の MIC range は小児科以外の科での臨床分離株と同程度であったことから、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 以外の菌種においても、小児と成人における本薬の感受性に大きな差異はないと考える。

⁸⁾ FIC index は以下の式で計算された。FIC index = (併用時のカルバペネムの MIC /カルバペネム単独の MIC) + (併用時のセフェムの MIC/セフェム単独の MIC)。併用効果は以下の様に定義された。相乗: FIC index ≤ 0.5、相加: 0.5 < FIC index ≤ 1、相加: 1 < FIC index ≤ 2、拮抗: FIC index > 2。

表 2008 年の臨床分離株のうち小児科及び小児科以外の科で分離された株の本薬に対する感受性

菌種	小児科		小児科以外の科	
	株数	MIC range (µg/mL)	株数	MIC range (µg/mL)
メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i>	5	0.031~0.063	81	0.016~0.063
メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i>	6	0.5~32	121	0.125~64
メチシリン感性 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.031	21	≤0.008~0.063
メチシリン耐性 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	0.5~16	87	0.125~32
その他のメチシリン感性コアグララーゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	4	0.031~0.125	45	≤0.008~0.5
その他のメチシリン耐性コアグララーゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属	10	0.031~16	82	0.031~64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16	≤0.008	43	≤0.008
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0.016~0.031	60	0.016~0.031
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	≤0.008~0.5	80	≤0.008~1
<i>Streptococcus mitis</i> group & <i>Streptococcus sanguis</i> group	6	0.016~2	42	≤0.008~2
<i>Streptococcus anginosus</i> group	1	0.031	10	0.016~0.063
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	2~4	107	1~16
<i>Escherichia coli</i>	7	0.016~0.031	150	0.016~0.125
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0.031~0.063	72	0.016~0.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	0.031~0.063	53	0.031~16
<i>Morganella morganii</i>	4	0.063~0.25	57	0.063~0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0.25~1	53	0.125~1
<i>Proteus vulgaris</i>	4	0.125~0.5	52	0.063~0.5
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0.031~0.063	57	0.016~2
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	0.031~0.25	68	0.031~0.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	0.031~0.063	42	0.031~0.5
<i>Serratia marcescens</i>	5	0.125~0.25	88	0.031~1
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	0.063~2	80	0.016~4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	0.016~0.031	46	≤0.008~0.031
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	0.063~1	89	0.063~32
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	0.125	40	0.031~8
<i>Bacteroides</i> spp.	1	0.25	67	0.125~>64
<i>Prevotella</i> spp.	1	0.125	47	0.016~0.25

機構は、提出された 2008 年の臨床分離株における感受性の報告では、本剤の適応菌種であるペプトストレプトコッカス属のように情報が得られていない菌種があり、小児において得られている情報が少ない菌種も存在するが、ほとんどの臨床分離株において、小児と成人で本薬の感受性に大きな差異は認められていないことから、以上の申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本薬を成熟及び幼若イヌに投与した際の本薬及びその代謝物であるドリペネムジカルボン酸体 (DRPM-DC) の血漿中濃度及び尿中排泄について比較検討された。また、本薬の ¹⁴C 標識体 (¹⁴C]-DRPM) を幼若イヌに投与した際の放射能の組織分布及び尿糞中排泄について検討された。さらに、ビリルビンのタンパク結合に及ぼす本薬の影響について検討された。

本薬及び DRPM-DC の血漿中濃度の測定にはそれぞれ高速液体クロマトグラフィー (HPLC)⁹⁾ 及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS)¹⁰⁾ が用いられ、本薬及び DRPM-DC の尿中排泄量の測定には LC/MS/MS¹¹⁾ が用いられた。また、¹⁴C]-DRPM を投与した際の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンターが用いられた。

なお、DRPM-DC の血漿中濃度、¹⁴C]-DRPM による組織中放射能濃度については、DRPM 換算で示

⁹⁾ 定量限界：0.100µg/mL

¹⁰⁾ 定量限界：0.200µg/mL

¹¹⁾ 定量限界：本薬 0.100µg/mL、DRPM-DC 0.200µg/mL

しており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

(1) 吸収 (4.2.2.2-01)

成熟イヌ (9~10 カ月齢) 及び幼若イヌ (21 日齢) に本薬 20、40 及び 60mg/kg を単回静脈内投与 (成熟イヌ 1mL/kg/min、幼若イヌ 5mL/kg/min) したとき、血漿中本薬及び DRPM-DC の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。幼若イヌにおける血漿中本薬の投与 0~6 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-6hr}) は、いずれの用量においても成熟イヌの AUC_{0-6hr} よりも低値を示したが、その要因として、幼若イヌの定常状態での分布容積 (V_{ss}) [327~432mL/kg (平均値)] 及び全身クリアランス (CL_{tot}) [329~414mL/hr/kg (平均値)] が成熟イヌのそれら [V_{ss}: 258~324mL/kg、CL_{tot}: 273~314mL/hr/kg (平均値)] と比較して大きいためと考察している。また、血漿中 DRPM-DC の AUC_{0-6hr} には成熟イヌと幼若イヌで大きな差異は認められなかった。

表 幼若及び成熟イヌにおける本薬単回静脈内投与時の血漿中本薬及び DRPM-DC の薬物動態パラメータ

本薬の投与量 (mg/kg)	測定物質		C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-6hr} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20	本薬	幼若イヌ	105 ± 12	0.0167 ± 0.0000	48.2 ± 4.4	0.813 ± 0.088
		成熟イヌ	74.6 ± 3.0	0.0945 ± 0.0195	64.1 ± 8.7	0.842 ± 0.066
	DRPM-DC	幼若イヌ	3.45 ± 0.48	0.0167 ± 0.0000	4.96 ± 1.03	-
		成熟イヌ	2.52 ± 0.09	0.0945 ± 0.0195	5.32 ± 1.24 ^{a)}	-
40	本薬	幼若イヌ	551 ± 552	0.0167 ± 0.0000	117 ± 26	0.842 ± 0.025
		成熟イヌ	185 ± 40	0.0833 ± 0.0000	146 ± 9	0.822 ± 0.078
	DRPM-DC	幼若イヌ	12.9 ± 13.0	0.0167 ± 0.0000	8.52 ± 1.46	-
		成熟イヌ	5.75 ± 1.31	0.167 ± 0.083	11.6 ± 2.3	-
60	本薬	幼若イヌ	365 ± 65	0.0167 ± 0.0000	181 ± 13	0.917 ± 0.075
		成熟イヌ	313 ± 65	0.0945 ± 0.0195	212 ± 19	0.834 ± 0.110
	DRPM-DC	幼若イヌ	7.43 ± 2.20	0.0167 ± 0.0000	15.1 ± 1.0	-
		成熟イヌ	8.38 ± 2.09	0.0945 ± 0.0195	16.8 ± 3.3	-

症例数: 各群 3 匹

C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

a: AUC_{0-4hr} (時間 0 から投与後 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)

(2) 分布

1) 幼若イヌにおける単回静脈内投与時の組織分布 (4.2.2.3-01)

幼若イヌ (21 日齢) に [¹⁴C]-DRPM 20mg/kg を単回静脈内投与 (5mL/kg/min) したとき、投与 10 分後には全身に分布し、大部分の組織で最高濃度を示した。投与 10 分後に最も高い放射能を示した組織は腎臓であり、血漿中放射能濃度の約 2.4 倍であった。その他の組織における放射能濃度 (平均値) は血漿より低く、小脳及び大脳等の中樞神経系への移行性は低かった。髄膜炎の標的組織である脳脊髄液中の放射能濃度は投与後 2.5 時間で最高値を示したが、血漿中放射能濃度との比は 0.11 であった。また、脳脊髄液中放射能の投与 0~24 時間後までの AUC (AUC_{0-24hr}) は血漿中放射能の AUC_{0-24hr} の約 8%であった。

なお、幼若イヌに [¹⁴C]-DRPM を 40 及び 60mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の投与 2.5 時間後における組織中放射能濃度は、20mg/kg 投与時とほぼ同様の分布パターンを示し、血漿、脳脊髄液及びその他の組織中放射能濃度は投与量に比例して増加した。

2) ビリルビンのタンパク結合に及ぼす影響 (4.2.2.3-02)

ビリルビンのタンパク結合に本薬が及ぼす影響について、Brodersen の酵素的酸化法¹²⁾ に準じて検討した結果、ビリルビン共存下におけるヒト血清アルブミンに対する本薬の結合定数 (Kd) は $0.2 \times 10^3 \text{L/mol}$ であり、CTRX ($5.2 \times 10^3 \text{L/mol}$) 及びサリチル酸 ($2.4 \times 10^3 \text{L/mol}$) と比較して低く、MEPM ($-0.1 \times 10^3 \text{L/mol}$) 及びフロモキシセフ ($0.7 \times 10^3 \text{L/mol}$) と同程度であった。以上より申請者は、本薬はビリルビンのタンパク結合にほとんど影響を及ぼさず、アルブミンに結合しているビリルビンを遊離させないと考えられている。

(3) 代謝

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) 排泄

1) 成熟及び幼若イヌにおける単回静脈内投与時の尿中排泄 (4.2.2.2-01)

幼若イヌ (21 日齢) に本薬 20mg/kg を単回静脈内投与 (5mL/kg/min) したとき、本薬及び DRPM-DC の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ投与量の 60.53%及び 20.95%であり、本薬及び DRPM-DC の合計累積尿中排泄率は 81.48%であった。一方、成熟イヌ (9~10 カ月齢) に本薬を 20mg/kg の用量で単回静脈内投与 (1mL/kg/min) したとき、本薬及び DRPM-DC の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ投与量の 48.16%及び 24.17%であり、本薬及び DRPM-DC の合計累積尿中排泄率は 72.33%であった。また、成熟及び幼若イヌに本薬を 40 及び 60mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中排泄プロファイルは本薬 20mg/kg 投与時と類似していた。いずれの用量においても本薬の尿中排泄率は成熟イヌと比較して幼若イヌでは高い傾向を示しており、その理由として、幼若イヌの CL_{tot} が成熟イヌに比べて大きい (「(1) 吸収」の項参照) ことによると考察している。

2) 幼若イヌにおける単回静脈内投与時の尿糞中排泄 (4.2.2.2-02)

幼若イヌ (21 日齢) に [¹⁴C]-DRPM 20mg/kg を単回静脈内投与 (5mL/kg/min) したとき、投与 24 時間後までの尿中放射能排泄率は 87.3%、糞中放射能排泄率は 1.4%であった。以上より申請者は、成熟イヌ ([初回承認時申請資料概要 (平成 17 年 7 月承認)]) と同様に、幼若イヌでも本薬の主要排泄経路は尿であり、尿中排泄の大部分は本薬及び DRPM-DC であると考察している。

<審査の概略>

(1) 幼若動物における薬物動態

機構は、幼若イヌにおける本薬の暴露量は、成熟イヌにおける暴露量と比較して小さい傾向が認められたものの、両者の差は大きなものではないと考えられたことから、幼若動物における本剤の薬物動態には特に考慮すべき問題がないと考える。

¹²⁾ Brodersen R, *J Clin Invest*, 54: 1353-1364, 1974

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、生殖発生毒性試験が実施され、幼若動物における反復投与毒性試験成績が提出された。

(1) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5-01～4.2.3.5-04)

1) 新生児を用いた試験

幼若動物を用いた毒性試験では、ラット (10 日齢) 及びイヌ (3 週齢及び 5 週齢) における 1 カ月間静脈内投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ラットでは腸内細菌叢の変化に関連した盲腸粘膜上皮の肥大が、イヌでは消化管障害を示唆する便の異常及び赤血球関連パラメータの低値が認められた。イヌにおける消化管障害については、1 日 1 回反復投与試験では認められたものの、1 日 2 回反復投与試験では認められなかったことから、本薬の C_{max} に関連する所見と考えられている。これらの幼若動物における毒性所見は成熟動物における試験で認められた所見と同様であり、幼若動物特有の所見は認められなかった。

本薬の日本人小児における臨床最大用量 120mg/kg/日 [40mg/kg、1 日 3 回] 反復経口投与時¹³⁾ の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC と幼若動物における反復投与毒性試験の無毒性量 [ラット : 400mg/kg/日及びイヌ : 200mg/kg/日 (1 日 2 回投与)] における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC の比は、ラットでそれぞれ 16.0～17.6 及び 0.6～0.7、イヌで 6.6～7.1 及び 2.1～2.2 であり、血漿中 DRPM-DC 濃度の C_{max} 及び AUC の比は、ラットでそれぞれ 99.2～104.4 及び 12.2～13.7、イヌでそれぞれ 1.8～2.0 及び 1.3 であった。

①幼若ラットにおける 1 カ月 1 日 1 回反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.5-01)

雌雄 SD ラット (10 日齢) に本薬 0 (対照)、200、300 及び 400mg/kg/日を 1 日 1 回 1 カ月間反復静脈内投与したとき、300mg/kg/日以上群で盲腸粘膜上皮の肥大が認められたが、本薬投与による腸内細菌叢の変化に関連した所見と考えられ、軽度で回復性も認められたことから、毒性学的意義はないと判断されている。以上より、無毒性量は 400mg/kg/日と判断されている。

②幼若イヌにおける 1 カ月 1 日 1 回反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.5-04)

雌雄ビーグル犬 (3 週齢) に本薬 0 (対照)、40、100 及び 250mg/kg/日を 1 日 1 回 1 カ月間静脈内投与したとき、100mg/kg/日以上群で血便、便色の異常及び粘液便、250mg/kg/日群で自発運動の減少、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値が認められたことから、無毒性量は 40mg/kg/日と判断されている。

③幼若イヌにおける 1 カ月 1 日 2 回反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.5-02)

雌雄ビーグル犬 (5 週齢) に本薬 0 (対照)、60、80 及び 100mg/kg を 1 日 2 回 1 カ月間静脈内

¹³⁾ 本薬 40mg/kg を 1 日 3 回反復投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC : 国内第Ⅲ相試験 (R1433 試験) において、日本人小児感染症患者に 20mg/kg を 1 日 3 回反復静脈内投与した時の血漿中本薬の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の推定値を基に算出した値を 2 倍して算出。

血漿中 DRPM-DC の C_{max} 及び AUC : 国内第Ⅲ相試験 (R1433 試験) において、日本人小児感染症患者に 20mg/kg を 1 日 3 回反復静脈内投与した時の本薬の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 並びに血漿中本薬濃度に対する DRPM-DC 濃度の比を基に推定した値を 2 倍することにより算出。

投与したとき、本薬投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は 100mg/kg 1 日 2 回 (200mg/kg/日) と判断されている。

<審査の概略>

(1) 中枢神経系に対するリスクについて

機構は、小児化膿性髄膜炎患者及び血液脳関門 (BBB) が未成熟な年齢層の小児では、本薬の髄液中濃度が高くなる可能性があることから、これらの患者における中枢神経系に対するリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

生後 6 カ月未満のヒトは、BBB が未熟で物質の脳への移行性が高いことが報告されているが¹⁴⁾、ラットの BBB についても生後 4 週未満では機能面で未成熟と報告されており¹⁵⁾、反復投与毒性試験で用いた幼若ラット及び幼若イヌにおいても、生後 6 カ月未満のヒト同様に脳移行性が高いと考えられ、幼若イヌ (21 日齢) 及び成熟イヌ (9~10 カ月齢) に¹⁴C]-DRPM 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳脊髄液中放射能濃度は投与 2.5 時間後に C_{max} (幼若イヌ 0.80µg/mL 及び成熟イヌ 0.47µg/mL) に達し、脳脊髄液中放射能濃度の血漿中放射能濃度 (幼若イヌ 7.55µg/mL 及び成熟イヌ 15.07µg/mL) に対する比は幼若イヌで 0.11、成熟イヌで 0.03 と幼若イヌで高い脳移行性を示した。ラットにおける脳への移行性は検討されていないが、幼若ラット (10 日齢) 及び成熟ラット (6 週齢) に本薬 300mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬濃度の C_{max}¹⁶⁾ は、幼若ラットで 1033.71µg/mL、成熟ラットで 547.9µg/mL であったことから、幼若ラットでは脳脊髄液中濃度も高くなる可能性があると考えられた。しかしながら、本申請で提出した幼若ラット 1 カ月 1 日 1 回反復投与毒性試験及び幼若イヌ 1 カ月 1 日 2 回反復投与毒性試験では、それぞれ 400mg/kg/日及び 200mg/kg/日の用量で中枢神経症状を示唆する毒性所見は認められておらず、小児における 1 日最大投与量 120mg/kg/日 (40mg/kg 1 日 3 回投与)¹³⁾ と比較して、C_{max} でそれぞれ 16.0~17.6 倍及び 6.6~7.1 倍、AUC でそれぞれ 0.6~0.7 倍及び 2.1~2.2 倍であり、幼若ラットの AUC では安全性マージンが得られていないが、ラットで投与量を上げることが困難であったことから AUC が下回ったものの、イヌでは上回っており、大きな問題はないと考える。なお、幼若イヌ 1 カ月 1 日 2 回反復投与毒性試験における推定脳脊髄液中放射能濃度は 4.32µg/mL¹⁷⁾ であり、小児髄膜炎患者の髄液中濃度である 2.45 (範囲 : 0.883~4.17) µg/mL¹⁸⁾ を上回っていたと考えられた。

さらに、カルバペネム系抗菌薬の投与時には、意識消失や痙攣誘発作用等の中枢神経系の副作用が問題となるが、成熟マウス及び成熟イヌにおける側脳室内投与試験並びに成熟ラット静脈内投与による中枢神経系への影響を検討した試験等 ([初回承認時申請資料概要 (平成 17 年 7 月承認) 参照] において、本薬投与時に中枢神経系への影響は認められていないこと、本薬は中枢 GABA 受容体結合阻害作用が低いことから [初回承認時申請資料概要 (平成 17 年 7 月承認) 参照]、本薬は中枢神経系への影響は

¹⁴⁾ Harms D, *Eur Neurol*, 13: 54-64, 1975、Adinolfi M et al, *Nature*, 259: 140-141, 1976

¹⁵⁾ Neuwelt EA editor. *Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation vol. 1, Basic Science Aspects*, Plenum Medical Book Company, 157-198, 1989

¹⁶⁾ 幼若ラットにおける 1 カ月間 1 日 1 回反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータ (CTD4.2.3.5-01) 及び初回承認時申請資料概要 (平成 17 年 7 月承認)

¹⁷⁾ 幼若イヌに¹⁴C]-DRPM 20、40 及び 60mg/kg を単回静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定した薬物動態試験成績 (「(ii) 薬物動態試験の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布、1) 幼若イヌにおける単回静脈内投与時の組織分布」の項参照) に基づき推定された。なお、数値は DRPM 換算で示されている。

¹⁸⁾ 国内第Ⅲ相試験 (R1433 試験) において小児化膿性髄膜炎患者に本薬 40mg/kg (最大 1g) 1 日 3 回点滴静注したときの髄液中濃度。

少ないと考えられる。

以上から、本薬は BBB が十分に成熟していない年齢層の患者及び小児髄膜炎患者に対しても中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、小児における中枢神経障害については「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、＜審査の概略＞ (2) 安全性について、7) 中枢神経系障害について」の項で議論することとしたい。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、血漿、尿及び髄液中本薬及び DRPM-DC 濃度の測定には、LC/MS/MS¹⁹⁾ による定量法が用いられた。なお、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、本薬の薬物動態を評価した試験として、日本人小児感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (R1433 試験) 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外にて実施された小児における薬物動態 (PK) 試験 (DORI-NOS-1008 試験) 1 試験が提出された。

(1) 日本人小児感染症患者²⁰⁾ を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-01 : R1433 試験<20■年■月～20■年■月>)

1) 小児一般感染症患者における検討

小児一般感染症患者 (薬物動態評価例数 99 例) を対象に、本薬 20mg/kg (最大 0.5g) を 1 日 2 又は 3 回反復投与したとき、得られた血漿中本薬濃度 (99 例、190 点) を用いて、母集団薬物動態 (PPK) 解析²¹⁾ を実施した結果、CL の変動要因として体重及び性別が、 V_{ss} に対する変動要因として体重がそれぞれ同定された。また、体重別及び性別の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC をベイズ法により算出した結果は下表のとおりであり、体重 10kg 未満の患者群では 25kg 以上の患者群に比べ AUC が約 30%高かったものの、その他のサブグループでは大きな差異は認められなかった。

表 体重及び性別の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

	体重			性別		全体
	10kg 未満	10～25kg 未満	25kg 以上	男児	女児	
症例数 (例)	23	66	10	52	47	99
C_{max} (µg/mL)	30.3 (27.7-32.6)	31.0 (26.0-37.7)	27.2 (20.4-35.3)	31.4 (23.2-37.7)	29.4 (20.4-34.5)	30.4 (20.4-37.7)
1 日あたりの AUC (µg·hr/mL)	150.3 (118.6-202.9)	139.3 (105.1-225.2)	112.6 (77.8-164.0)	149.3 (94.2-225.2)	128.0 (77.8-164.7)	138.7 (77.8-225.2)

幾何平均値 (範囲)

小児一般感染症患者 16 例を対象に、本薬 20mg/kg (最大 0.5g) を 1 日 2 又は 3 回反復投与したと

¹⁹⁾ 定量限界: 血漿中本薬 0.1µg/mL、血漿中 DRPM-DC 0.1µg/mL、尿中本薬 0.2µg/mL、尿中 DRPM-DC 0.2µg/mL 及び髄液中本薬 0.02µg/mL

²⁰⁾ 一般感染症 [呼吸器感染症 (下気道炎)、尿路感染症、中耳炎、敗血症等の本剤の適応症] 及び化膿性髄膜炎の患者

²¹⁾ NONMEM Version VI が用いられた [クリアランス (CL)、定常状態分布容積 (V_{ss}) 及びコンパートメント間の移行速度定数 (k_{12} 、 k_{21}) を基本パラメータとする 2-コンパートメントモデル]。

き、尿中濃度を測定した結果、投与 8 時間後までの本薬及び DRPM-DC の累積尿中排泄率（範囲）は本薬 60.6%（14.7%～93.8%）及び DRPM-DC 7.0%（0.9～13.7%）であった。

2) 小児化膿性髄膜炎患者における検討

小児化膿性髄膜炎患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬 30 又は 40mg/kg（最大 1g）を 1 日 3 回反復投与したときの髄液中及び血漿中本薬濃度を検討した結果、本薬 30 及び 40mg/kg 投与時の髄液中本薬濃度はそれぞれ 0.156～3.10 μ g/mL（投与終了 0.25～3.33 時間）及び 0.883～4.17 μ g/mL（投与終了 0.80～1.47 時間）、血漿中本薬濃度はそれぞれ 0.935～41.9 μ g/mL 及び 4.35～82.0 μ g/mL であり、本薬の髄液中/血漿中濃度比はそれぞれ 0.5～20.6%及び 5.1～20.3%であった。

3) PK/薬力学 (PD) 解析

小児一般感染症患者（PK/PD 解析対象例数 70 例²²⁾）を対象に、ベイジアン法に基づき算出した血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータを用いて、症例ごとの PK/PD パラメータ [MIC 以上の非結合型薬物濃度を維持する時間の割合 (%T>MIC)、C_{max}/MIC、AUC/MIC] を算出したが、各 PK/PD パラメータと有効性の間に明らかな関連性は認められなかった。また、%T>MIC が 40%以上及び 25%以上の症例の割合は、本薬 20mg/kg を 1 日 2 回投与時でそれぞれ 40.0%及び 40.0%、本薬 20mg/kg を 1 日 3 回投与時でそれぞれ 86.2%及び 100.0%であった。

(2) 外国人小児患者²³⁾ を対象とした PK 試験（参考 5.3.3.2-01：DORI-NOS-1008 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人小児患者（薬物動態評価例数 46 例、3 カ月齢以上 2 歳未満：12 例、2 歳以上 6 歳未満：13 例、6 歳以上 12 歳未満：11 例、12 歳以上 18 歳未満：10 例）を対象に、本薬を単回投与（3 カ月齢以上 2 歳未満：10mg/kg、2 歳以上 18 歳未満：15mg/kg、最大 0.5g、1 時間点滴）したとき、年齢別の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者群における C_{max} 及び無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）は、その他の年齢群よりも高値を示したが、その要因として、3 カ月齢以上 2 歳未満では 10mg/kg と用量が低かったこと、12 歳以上 18 歳未満の患者群ではすべての症例で最大量である 0.5g が投与され、用量が 15mg/kg よりも低かったことにより生じたと考察している。なお、年齢群別の血漿中 DRPM-DC 濃度推移及び薬物動態パラメータは、血漿中本薬と同様に 2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者群で血漿中 DRPM-DC 濃度の C_{max} 及び AUC は、その他の年齢群よりも高値を示した。

表 外国人小児患者における血漿中本薬薬物動態パラメータ

年齢群 (症例数)	3 カ月齢～2 歳未満 (12 例)	2 歳～6 歳未満 (13 例)	6 歳～12 歳未満 (11 例)	12 歳～18 歳未満 (10 例)
投与量	10mg/kg	15mg/kg	15mg/kg ^{c)}	15mg/kg ^{d)}
C _{max} (μ g/mL)	16.7 ± 4.43	26.1 ± 3.02	29.1 ± 6.34 ^{b)}	18.9 ± 5.90
AUC _{0-inf} (μ g·hr/mL)	29.8 ± 10.2	40.6 ± 8.47 ^{a)}	44.8 ± 11.1	31.1 ± 6.13
t _{1/2} (hr)	1.01 ± 0.426	0.937 ± 0.355 ^{a)}	0.919 ± 0.211	0.944 ± 0.225

算術平均値 ± 標準偏差

a：12 例、b：10 例、c：3 例は 0.5g 投与、d：全例 0.5g 投与

²²⁾ 小児一般感染症患者の PK 解析対象例 99 例のうち、原因菌を特定できなかった症例、最小発育阻止濃度（MIC）未測定例及び有効性解析不採用例（重複例を含む）の 29 例を除外した。

²³⁾ 感染症治療又は予防目的で本剤以外の抗菌薬を投与中の患者

<審査の概略>

(1) 小児感染症患者と成人感染症患者の薬物動態について

小児一般感染症患者及び成人感染症患者における本薬の薬物動態について、申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（R1433 試験）の PPK パラメータに基づき、ベイジアン法により、小児感染症患者を対象に本薬 20mg/kg（最大 0.5g）を 1 日 3 回反復投与したときの年齢別（2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上）の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC を推定し、同様に推定した成人感染症患者（R1434 試験²⁴⁾、1g 1 日 3 回投与）における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC と比較した結果は下表のとおりであり、小児では、成人の本薬 0.5g 1 日 3 回投与時と同程度以上であり、成人の 1g 1 日 3 回投与時よりも低いと考えられた。

表 小児及び成人感染症患者における血漿中本薬薬物動態パラメータ

年齢群	2 歳未満	2 歳～6 歳未満	6 歳以上	小児全体	成人患者	成人患者
用法・用量	20mg/kg 1 日 3 回	20mg/kg 1 日 3 回	20mg/kg 1 日 3 回	20mg/kg 1 日 3 回	0.5g 1 日 3 回 ^{a)}	1g 1 日 3 回
例数 (例)	33	47	19	99	98	
C_{max} (µg/mL)	30.3 (27.7-32.9)	30.8 (26.0-37.7)	29.7 (20.4-37.5)	30.4 (20.4-37.7)	22.6 (14.7-42.3)	45.2 (29.3-84.6)
1 日あたりの AUC (µg·hr/mL)	147.3 (118.6-202.9)	138.0 (105.1-225.2)	126.7 (77.8-186.4)	138.7 (77.8-225.2)	130.1 (64.2-336.8)	260.2 (128.3-673.5)

幾何平均値 (範囲)

a : 成人 1g 1 日 3 回投与時のパラメータを基に換算した値

機構は、小児感染症患者に本薬 30 又は 40mg/kg を 1 日 3 回投与したときの血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC を成人における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC と比較するとともに、小児感染症患者に本薬 40mg/kg を 1 日 3 回投与したときの安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（R1433 試験）で得られた 20mg/kg 投与時の血漿中濃度データに基づき、小児感染症患者に本薬 30mg/kg 又は 40mg/kg を 1 日 3 回投与したときの血漿中本薬濃度の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC を推定し、成人における既承認用法・用量における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC と比較した結果は下表のとおりであり、小児感染症患者に本薬 40mg/kg を 1 日 3 回投与した際の C_{max} 及び AUC は、成人感染症患者に既承認用法・用量を投与したときの血漿中本薬濃度の範囲内であった。

²⁴⁾ 高用量投与承認時申請資料概要（平成 23 年 4 月承認）参照。本薬 1g を 1 日 3 回投与が必要となる成人の重症・難治性感染症患者における有効性・安全性及び薬物動態が検討された試験。

表 小児及び成人感染症患者における血漿中本薬薬物動態パラメータ

	用法・用量	点滴時間	C _{max} (µg/mL)	1日あたりの AUC (µg·hr/mL)
小児患者 ^{a)}	30mg/kg 1日3回	0.5時間	54.6 (48.6–59.9)	190.4 (144.1–250.7)
		1時間	42.2 (36.5–48.0)	
	40mg/kg 1日3回	0.5時間	72.8 (64.7–79.9)	253.9 (192.2–334.2)
		1時間	56.2 (48.7–64.0)	
健康成人 ^{b)}	1g 1日2回	0.5時間	74.2 (66.9–92.4)	158.6 (148.96–179.02)
健康成人 ^{c)}	1g 1日3回	1時間	40.0 (36.7–46.2)	189.3 (153.6–222.6)
成人患者 ^{d)}	0.5g 1日3回 ^{e)}	1.0時間 (0.5–3.1) ^{f)}	22.6 (14.7–42.3)	130.1 (64.2–336.8)
	1g 1日3回		45.2 (29.3–84.6)	260.2 (128.3–673.5)

小児患者：中央値（90%予測幅）、健康成人及び成人患者：幾何平均値（範囲）

a) 小児のPKパラメータを基にしたシミュレーション値（1回投与量の上限1g）

b) 成人第I相1000mg反復投与試験（R1417試験）

c) 成人第I相高用量試験（R141A試験）

d) 成人第III相高用量試験（R1434試験）

e) 成人患者1g1日3回投与時のパラメータを基に換算した値

f) 算術平均値（範囲）

また、国内第III相試験（R1433試験）において、本薬40mg/kgを1日3回投与された小児化膿性髄膜炎患者のうち、血漿中濃度が高値であった1例で認められた有害事象は、腹部膨満、肛門周囲炎、下痢、嘔吐及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であり、いずれの事象も非重篤で回復していることから、小児化膿性髄膜炎患者に対し本薬40mg/kgを1日3回投与した際の安全性に大きな問題はないと考える。なお、体重10kg未満の小児患者では体重25kg以上の小児患者と比較してAUCがやや高い傾向が認められており、腎機能が未成熟の小児では暴露量が高くなる可能性が考えられるが、国内第III相試験（R1433試験）における小児感染症患者のC_{max}及びAUCは、成人に1g1日3回投与時のC_{max}及びAUCの範囲内であり、小児患者に本薬40mg/kgを1日3回投与しても、成人の既承認用法・用量での暴露量を超える可能性は低いと考えることから、現時点で新たな注意喚起は行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第III相試験（R1433試験）において、小児感染症患者に本薬20mg/kgを1日3回投与したときの血漿中本薬濃度は、成人感染症患者に本薬0.5gを1日3回投与したときの血漿中本薬濃度とほぼ同程度であったこと、小児感染症患者に本薬40mg/kgを1日3回投与したときの血漿中本薬濃度は、成人感染症患者に本薬1gを1日3回投与したときの血漿中本薬濃度と同程度であること、国内第III相試験（R1433試験）で血漿中本薬濃度が高値を示した小児感染症患者においても安全性上大きな問題が認められていないことを踏まえると、現時点では、小児感染症患者に本薬40mg/kgを1日3回投与したときの安全性に特段の問題はないと考える。しかしながら、小児に対し本薬の高用量（30又は40mg/kgを1日3回）が投与された症例は少数例であり、十分な検討はされていないことから、製造販売後に引き続き情報を集積する必要があると考える。

なお、小児感染症患者における本薬の用法・用量の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）効能・効果及び用法・用量について、3）用法・用量について」の項で議論することとしたい。

(2) 髄液移行性について

1) 小児化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液移行性について

本薬の髄液への移行性について、申請者は以下のとおり説明している。

一般に、薬物の髄液への移行は血液脳脊髄液関門により制限されており、化膿性髄膜炎のように炎症が生じている場合は薬物が髄液に移行すること、炎症の改善とともに髄液移行性が低下することが知られている²⁵⁾。国内第Ⅲ相試験（R1433 試験）で小児化膿性髄膜炎患者より採取した髄液中本薬濃度（6例9点）のうち、炎症の改善により髄液への本薬移行性が低下したと判断²⁶⁾された2例2点の検体を除く5例7点（髄液採取時間：投与終了後0.80～3.33時間）の髄液中本薬濃度の平均（範囲）²⁷⁾は2.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0.208～4.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。なお、髄液への移行の程度や最高髄液中本薬濃度の持続時間には個人差が認められるが、国内第Ⅲ相試験（R1433 試験）で得られた髄液中本薬濃度は、これまでに実施された臨床試験や類薬の情報より推定された²⁸⁾髄液中本薬濃度の95%予測区間の範囲内であった。

機構は、小児化膿性髄膜炎患者より採取した髄液中本薬濃度について、本薬30又は40 mg/kg を1日3回投与することにより、化膿性髄膜炎に対し有効性が期待できる髄液中濃度が得られると考えられるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（R1433 試験）において得られた髄液中本薬濃度（6例9点）のうち、髄膜炎症状の改善により髄液中本薬が低下したと考えられる1例1点（0.197 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び投与後3時間20分の時点で採取されたため、最高髄液中濃度ではないと考えられる1例1点（0.156 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）以外の5例7点では、いずれも化膿性髄膜炎の代表的な原因菌に対する本薬の MIC_{90} ²⁹⁾を上回っていた。以上より、小児化膿性髄膜炎患者において、本薬は髄液へ移行し、有効性を発揮するために必要な髄液中本薬濃度が得られると考える。

機構は、以下のように考える。

小児化膿性髄膜炎患者に対し本薬30又は40 mg/kg を1日3回投与したときの髄液中本薬濃度が検討されたのは少数例であり、個人差も大きく十分な検討がされたとは言えないが、現時点では、髄液に炎症が生じている場合には、髄液中本薬濃度はいずれも化膿性髄膜炎の主要な原因菌の MIC_{90} ²⁹⁾を上回っていた。したがって、小児化膿性髄膜炎患者に本薬30又は40 mg/kg を1日3回投与することにより、炎症時には有効性を発揮するために必要な髄液中本薬濃度が得られる可能性はあると考え、申請者の説明を了承した。

2) 成人化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液移行性

機構は、成人化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液移行性について、申請者に説明を求めた。

²⁵⁾ 春田恒和, 化学療法の領域, 17: 1238-1243, 2001

²⁶⁾ 髄液中の細胞数が100個/ μL 以下に達している検体とした。

²⁷⁾ 投与量を本薬40 mg/kg に換算したときの髄液中本薬濃度で提示。

²⁸⁾ 小児感染症患者における本薬の薬物動態が国内外において評価されていなかったことから、成人における本薬の薬物動態試験成績及び β -ラクタム系抗菌薬の小児薬物動態予測法（Shimamura K et al, *J Pharm Sci*, 96: 3125-3139, 2007）を用い、小児における本薬の血漿中薬物動態が推定された後、薬物動態特性が類似している類薬（MEPM）の化膿性髄膜炎患者における血漿中及び髄液中濃度（Dagan R et al, *J Antimicrob Chemother*, 34: 175-179, 1994）より、小児化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度推移が予測された。

²⁹⁾ PISP（penicillin 低感受性 *S.pneumoniae*）/PRSP（penicillin 耐性 *S.pneumoniae*）：0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び *H.influenzae* type b：0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$

申請者は、以下のように説明した。

成人の化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液中濃度については、国内外で評価されてはいないが、国内の使用実態調査において、成人の化膿性髄膜炎に対して本剤が使用された3例のうち1例について髄液中本薬濃度測定が行われた。当該症例では本薬 0.5g を1日3回投与（点滴時間1時間）し、投与開始20日後及び21日後の髄液中本薬濃度は、それぞれ2.25 μ g/mL（点滴終了4.5時間後）及び2.67 μ g/mL（点滴終了時）であった。なお、当該症例では、髄液採取と同時期の血漿中本薬濃度は測定されていないことから、本薬の髄液移行性については検討できないが、本薬の投与量（0.5g 1日3回投与）を踏まえた上で髄液中濃度を比較すると、国内第Ⅲ相試験（R1433試験）における小児化膿性髄膜炎患者に本薬 30又は40mg/kgを1日3回投与したときの髄液中本薬濃度（0.156～4.17 μ g/mL）よりやや高い数値と考えられた。

なお、類薬として注射用カルバペネム系抗菌薬（MEPM³⁰⁾）及び注射用 β -ラクタム系抗菌薬（セフトジジム³¹⁾）及びセフォタキシム³²⁾）における小児及び成人の化膿性髄膜炎患者での髄液移行性について文献調査を行った結果、成人髄膜炎患者の髄液移行性を検討したデータは限定されており、個体差も大きかったことから、小児と成人との厳密な比較は困難であったが、カルバペネム系抗菌薬及び β -ラクタム系抗菌薬の髄液移行性は小児と成人で明確な差異はなく、これら類薬と本薬の髄液中濃度/血漿中濃度比に大きな差異は認められなかったことから、本薬も小児と成人で髄液移行性に大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。

成人化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度について、国内外臨床試験での検討は実施されておらず、使用実態調査において測定された1例での結果が示されているのみであることから、十分な検討はされていないが、得られた髄液中本薬濃度は、小児化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度と同程度であることが予測されることから、成人の化膿性髄膜炎に対しても有効性が得られる可能性があると考ええる。

なお、本剤の適応症として成人の化膿性髄膜炎についても設定することの適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について、2) 化膿性髄膜炎について」の項で議論することとしたい。

(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、国内小児第Ⅲ相試験1試験の成績が提出された。また、参考資料として海外小児薬物動態試験1試験の成績が提出された。臨床試験概要を以下に示す。

³⁰⁾ 藤井良知他, *Jpn J Antibiot*, 45-6: 697-717, 1992、本廣孝他, *Jpn J Antibiot*, 45-10: 1356-1384, 1992、Dagan R et al, *J Antimicrob Chemother*, 34: 175-179, 1994、Nicasio AM et al, *Ann Pharmacother*, 41: 1077-1081, 2007

³¹⁾ 金保洙他, *Jpn J Antibiot*, 37-3: 363-376, 1984、豊永義清他, *Jpn J Antibiot*, 37-3: 423-459, 1984、春田恒和他, *Jpn J Antibiot*, 37-3: 524-536, 1984、佐藤肇他, *Jpn J Antibiot*, 42-6: 1306-1321, 1989、久野邦義他, *Jpn J Antibiot*, 37-3: 469-484, 1984、Walstad RA et al, *J Antimicrob Chemother*, 12 (Supple A): 275-282, 1983

³²⁾ Trang JM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 28: 791-795, 1985、Fujita K et al, *Acta Paediatr Jpn*, 32: 132-138, 1990、Lecour H et al, *Infection*, 17: 343-346, 1989、LeFrock JL et al, *Neurosurgery*, 15: 679-682, 1984、Humbert G et al, *J Antimicrob Chemother*, 13: 487-494, 1984

表 臨床試験一覧

資料区分	試験名	対象患者	用法・用量（点滴時間）	総投与症例数	主要評価項目
評価資料	小児第Ⅲ相試験 (R1433)	28日齢以上16歳未満の一般感染症患者又は化膿性髄膜炎患者	一般感染症：本剤1回20mg/kgを1日2～3回（30分以上60分をめぐり） 化膿性髄膜炎：本剤1回30mg/kg又は40mg/kgを1日3回（30分以上60分をめぐり）	一般感染症100例 化膿性髄膜炎7例	有効性、安全性、薬物動態
参考資料	小児における海外PK試験 (DORI-NOS-1008)	3ヵ月齢以上18歳未満で治療又は予防目的で他の抗菌薬を投薬中の患者	2歳以上18歳未満：本剤15mg/kg単回（1時間） 3ヵ月以上2歳未満：本剤10mg/kg単回（1時間）	50例	安全性、薬物動態

(1) 国内小児第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01：R1433試験＜20■年■月～20■年■月＞）

28日齢以上16歳未満の日本人小児一般感染症患者又は小児化膿性髄膜炎患者〔目標症例数：110例（一般感染症患者100例及び化膿性髄膜炎患者10例）〕を対象に、本剤を反復点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、一般感染症患者では本剤20mg/kg（1回あたりの投与量は最大0.5g）を1日2～3回、30分以上かけて60分をめぐり点滴静注、化膿性髄膜炎患者では本剤30又は40mg/kg（1回あたりの投与量は最大1g）を1日3回、30分以上かけて60分をめぐり点滴静注することとされた。投与期間は原則7日間以内（必要な場合には最長14日間、感染性心内膜炎と化膿性髄膜炎の症例において必要な場合には最長28日間）とされた。

総投与症例数107例（一般感染症患者100例及び化膿性髄膜炎患者7例）全例が安全性解析対象とされ、対象疾患外であった5例及び除外基準に抵触した1例を除く101例（一般感染症患者95例及び化膿性髄膜炎患者6例）が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時の臨床効果は下表のとおりであった。

表 投与終了時の臨床効果（有効率）

疾患群	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率* (%) [95%信頼区間]
一般感染症全体	69	23	3	0	95	96.8 [91.0, 99.3]
化膿性髄膜炎全体	2	4	0	0	6	100 [54.1, 100]

*有効率 (%) = (著効+有効) / 合計 × 100

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、57.9%（62/107例）109件に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）（臨床検査値異常を含む）は、28.0%（30/107例）44件に認められた。2例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 2 例以上の発現が認められた有害事象・副作用

評価例数	有害事象		副作用	
	107 例			
発現例数（発現率（%））	62 例（57.9）		30 例（28.0）	
下痢	26（24.3）		14（13.1）	
嘔吐	6（5.6）		0	
便秘	3（2.8）		0	
肛門周囲炎	2（1.9）		1（0.9）	
注射部位腫脹	3（2.8）		2（1.9）	
血小板数増加	9（8.4）		6（5.6）	
ALT 増加	6（5.6）		6（5.6）	
AST 増加	3（2.8）		3（2.8）	
好酸球数増加	3（2.8）		3（2.8）	
γ-GTP 増加	2（1.9）		1（0.9）	
鼻出血	4（3.7）		1（0.9）	
接触性皮膚炎	8（7.5）		0	
湿疹	2（1.9）		1（0.9）	
発疹	2（1.9）		0	

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

(2) 海外小児薬物動態試験（参考 5.3.3.2-01：DORI-NOS-1008 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

3 カ月齢以上 18 歳未満の治療又は予防目的で本剤以外の抗菌薬を投薬中の患者〔目標症例数 44 例（3 カ月齢以上 2 歳未満 12 例、2 歳以上 6 歳未満 12 例、6 歳以上 12 歳未満 10 例及び 12 歳以上 18 歳未満 10 例）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の検討を目的として非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、3 カ月齢以上 2 歳未満は 10mg/kg 及び 2 歳以上 18 歳未満は 15mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静注（最大投与量は 0.5g）することとされた。

総投与症例数 50 例（3 カ月齢以上 2 歳未満 12 例、2 歳以上 6 歳未満 13 例、6 歳以上 12 歳未満 13 例及び 12 歳以上 18 歳未満 12 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 56.0%（28/50 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他重篤な有害事象は 2 歳以上 6 歳未満の 2 例（中心静脈カテーテル留置及び膿瘍ドレーナージ各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。副作用は 18.0%（9/50 例）に認められ、2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象				全投与群	副作用 （全投与群）
	3 カ月齢以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満		
評価例数	12	13	13	12	50	50
発現例数（発現率（%））	4（33.3）	10（76.9）	7（53.8）	7（58.3）	28（56.0）	9（18.0）
嘔吐	0（0）	3（23.1）	2（15.4）	0（0）	5（10.0）	4（8.0）
下痢	1（8.3）	2（15.4）	0（0）	1（8.3）	4（8.0）	4（8.0）
γ-GTP 増加	0（0）	0（0）	1（7.7）	2（16.7）	3（6.0）	-
腹痛	0（0）	0（0）	1（7.7）	1（8.3）	2（4.0）	2（4.0）
発熱	0（0）	0（0）	1（7.7）	1（8.3）	2（4.0）	-
発疹	0（0）	1（7.7）	1（7.7）	0（0）	2（4.0）	1（2.0）
高血圧	1（8.3）	0（0）	0（0）	1（8.3）	2（4.0）	-
低カリウム血症	1（8.3）	1（7.7）	0（0）	0（0）	2（4.0）	-

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、小児一般感染症及び化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性について検討を行った結果、本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における化膿性髄膜

炎患者の有効性の情報は限定的であることから、製造販売後には安全性だけでなく、有効性についても引き続き情報収集を行う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と考える。

1) 一般感染症について

①臨床効果について

申請者は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における一般感染症に対する本剤の有効性について、感染症診断名別の投与終了時又は投与中止時及び追跡期（投与終了1週間後）の臨床効果は下表のとおりであったことを説明した。

表 一般感染症の投与終了時又は中止時及び追跡期の臨床効果

疾患群/感染症診断名	投与終了時			追跡期			
	評価例数	著効+有効	有効率 ^{a)} (%)	評価例数	再燃・再感染あり	再燃・再感染率 ^{b)} (%)	判定不能
一般感染症全体	95	92	96.8	71	1	1.4	21
呼吸器感染症（下気道炎）							
肺炎	58	56	96.6	52	0	0.0	4
尿路感染症							
腎盂腎炎	11	11	100.0	2	0	0.0	9
その他	1	1	100.0	0	0	-	1
耳鼻科領域感染症							
中耳炎	8	8	100.0	5	1	20.0	3
その他							
敗血症	5	5	100.0	4	0	0.0	1
リンパ管・リンパ節炎	2	2	100.0	2	0	0.0	0
咽頭・喉頭炎	4	4	100.0	3	0	0.0	1
扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）	1	1	100.0	1	0	0.0	0
顎骨周辺の蜂巣炎	5	4	80.0	2	0	0.0	2

a) 有効率 (%) = (著効+有効) / 合計症例数 × 100

b) 再燃・再感染率 (%) = 再燃・再感染あり / 合計症例数 × 100

機構は、追跡期の臨床効果判定において21例が判定不能とされた理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では、一般感染症での追跡期における臨床効果判定は、他の抗菌薬及び併用禁止薬が投与された場合に判定不能としており、追跡期の臨床効果が判定不能とされた21例で本剤の投与終了後に他の抗菌薬が投与されたためであり、その内訳は対象疾患の再燃予防又は残存した臨床症状の治療が17例、検査時の感染予防が2例及び合併した感染症治療が2例であった。

判定不能とされた21例について、投与終了時の最高体温及び炎症所見（白血球数及びCRP）は下表のとおりであり、アデノウイルス感染の影響による発熱があった1例を除き改善が認められていたこと、主要症状は本剤投与後の他の抗菌薬投与によってさらなる改善は認められておらず、判定不能とされた21例の投与終了時の臨床効果判定は適切であり、判定不能の21例が追跡期全体の有効性評価に与える影響は小さいと考える。

表 追跡期の臨床効果が判定可能及び不能例における最高体温及び臨床検査値

	最高体温 (°C)	白血球数 (/μL)	CRP (mg/dL)
投与終了時			
判定可能例 (71 例)	36.8 (35.5, 37.5)	8164.8 (2800.0, 16000.0)	0.71 (0.01, 2.35)
判定不能例 (21 例)	37.0 (36.2, 39.5)	8535.7 (4090.0, 14800.0)	1.04 (0.08, 6.30)
合計 (92 例)	36.9 (35.5, 39.5)	8249.5 (2800.0, 16000.0)	0.79 (0.01, 6.30)
追跡期			
判定可能例 (71 例)	36.8 (36.0, 39.6)	10174.5 ^{a)} (5550.0, 17100.0)	0.69 ^{b)} (0.03, 5.11)
判定不能例 (21 例)	36.8 (36.0, 37.2)	12093.3 ^{c)} (6750.0, 18700.0)	0.13 ^{c)} (0.01, 0.50)
合計 (92 例)	36.8 (36.0, 39.6)	10585.7 ^{d)} (5550.0, 18700.0)	0.56 ^{e)} (0.01, 5.11)

平均値 (最小値, 最大値)

a) 22 例、b) 20 例、c) 6 例、d) 28 例、e) 26 例

②細菌学的効果について

申請者は、国内小児Ⅲ相試験 (R1433 試験) における一般感染症に対する細菌学的効果について以下のとおり説明した。

感染症診断名別及び原因菌別の投与終了時又は投与中止時の細菌学的効果は下表のとおりであり、原因菌が特定された 76 例のうち、投与終了時又は投与中止時の細菌学的効果の判定が可能であった症例は 75 例であった。投与終了時又は投与中止時に原因菌が存続した症例は肺炎の 6 例であり、存続となった菌種は *H. influenzae* 6 株であった。*H. influenzae* の薬剤耐性遺伝子の内訳は、gBLNAS (β-lactamase 非産生 ampicillin 感性) が 2 例、gLow-BLNAR (β-lactamase 非産生 ampicillin 軽度耐性) が 2 例及び gBLNAR (β-lactamase 非産生 ampicillin 耐性) が 2 例であり、これら 6 例における投与終了時又は中止時の菌量は減少 5 例及び不変 1 例であったが、臨床効果はいずれの症例も著効又は有効と判定され、存続した *H. influenzae* に対する抗菌薬投与は実施されず、追跡期の再燃・再感染も認めなかった。

また、投与終了時の細菌学的効果判定が可能であった 75 例において、投与後出現菌は 5 例に認められたが、いずれも起炎性がないと判定され交代菌出現率は 0%とされた。

さらに、追跡期の細菌学的効果の判定が可能であった 6 例における消失率は 83.3% (5/6 例) であり、存続と判断された 1 例は肺炎の *H. influenzae* 1 株のみで、臨床効果は再燃・再感染なしと判断された。

表 感染症診断名別の投与終了時又は投与中止時の細菌学的効果

疾患群/感染症診断名	消失	減少	不変	合計 ^{a)}	判定不能	消失率 (%)	95%信頼区間 (%)	
							下限	上限
一般感染症全体	69	6	0	75	1	92.0	83.4	97.0
呼吸器感染症 (下気道炎)								
肺炎	48	6	0	54	1	88.9	77.4	95.8
尿路感染症								
腎盂腎炎	10	0	0	10	0	100.0	69.2	100.0
耳鼻科領域感染症								
中耳炎	7	0	0	7	0	100.0	59.0	100.0
その他								
敗血症	1	0	0	1	0	100.0	2.5	100.0
咽頭・喉頭炎	3	0	0	3	0	100.0	29.2	100.0

a) 判定不能を除く

表 原因菌別の投与終了又は中止時の細菌学的効果

感染症 診断名	原因菌		消失率 (%)	MIC (µg/mL) *								
	菌分類	菌名		≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	欠測
肺炎	グラム 陽性菌	<i>S. aureus</i>	100.0 (6/6)	6/6	-	-	-	-	-	-	-	-
		<i>S. pyogenes</i>	100.0 (1/1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
		<i>S. pneumoniae</i>	100.0 (44/44)	21/21	5/5	7/7	10/10	-	-	-	-	1/1
	グラム 陰性菌	<i>H. influenzae</i>	82.9 (29/35)	1/1	4/6	1/1	7/7	6/7	2/3	3/5	-	5/5
		<i>M. catarrhalis</i>	100.0 (4/4)	4/4	-	-	-	-	-	-	-	-
腎盂腎 炎	グラム 陽性菌	<i>E. faecalis</i>	100.0 (3/3)	-	-	-	-	-	-	3/3	-	-
		<i>E. avium</i>	100.0 (1/1)	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-
	グラム 陰性菌	<i>E. coli</i>	100.0 (7/7)	7/7	-	-	-	-	-	-	-	-
		<i>K. pneumoniae</i>	100.0 (2/2)	2/2	-	-	-	-	-	-	-	-
中耳炎	グラム 陽性菌	<i>S. pneumoniae</i>	100.0 (2/2)	2/2	-	-	-	-	-	-	-	-
	グラム 陰性菌	<i>H. influenzae</i>	100.0 (6/6)	-	1/1	-	-	2/2	-	1/1	-	2/2
敗血症	グラム 陰性菌	<i>E. coli</i>	100.0 (1/1)	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-
咽頭・ 喉頭炎	グラム 陽性菌	<i>S. pyogenes</i>	100.0 (1/1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
		<i>S. pneumoniae</i>	100.0 (2/2)	-	1/1	-	1/1	-	-	-	-	-
	グラム 陰性菌	<i>H. influenzae</i>	100.0 (2/2)	-	-	-	-	-	-	1/1	-	1/1

E. avium : *Enterococcus Avium*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*,
M. catarrhalis : *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes* : *Streptococcus pyogenes*.

*消失菌株/該当する MIC を示した菌株

機構は、本剤の小児一般感染症に対する有効性について、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）は非盲検非対照試験であることから、有効性の評価は慎重に行う必要があるが、有効性解析対象の95例では投与終了時の臨床効果（有効率）として96.8%（92/95例）と一定の成績が得られ、成人臨床試験時の承認用法・用量における有効率〔93.2%（684/734例）〕と比較しても大きな差異はないこと、小児の主要な感染症である呼吸器感染症（肺炎）、耳鼻科感染症及び尿路感染症が一定数含まれており、疾患別の臨床効果も認められていること、検討された症例数が少ない菌株があるが、ほとんどの菌株で消失が認められており、投与後も存続していた *H. influenzae* についても5株で減少していることから、本剤の小児一般感染症に対する有効性は期待できると考える。なお、追跡期の有効性評価において、判定不能例が多数認められているが、判定不能例における体温及び炎症所見は、判定可能例と大きな差異は認められなかったことから、本剤の一般感染症に対する再燃・再感染率に影響を及ぼすものではなかったとする申請者の見解は受け入れ可能と考える。

2) 化膿性髄膜炎について

①臨床効果及び細菌学的効果について

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における本剤の小児化膿性髄膜炎に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

本剤単剤の有効性は、セフェム系抗菌薬を併用していない1例及びセフェム系抗菌薬との併用後、本剤単剤に切り替えた2例で評価した。本剤とセフェム系抗菌薬の併用の有効性は、併用例3例に切り替え例2例を加えて評価した。各症例の有効性は以下のとおりであった。

表 国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における化膿性髄膜炎の各症例の有効性

	症例番号 (年齢)	用法・ 用量	原因菌	単剤としての有効性				併用としての有効性			
				投与終了又は 投与中止時		追跡期		投与終了又は 投与中止時		追跡期	
				臨床 効果	細菌学 的效果	臨床 効果	細菌学 的效果	臨床 効果	細菌学 的效果	臨床 効果	細菌学 的效果
単剤 例	19-06 (11歳0カ月)	40mg/kg 1日3回	培養陰性 ^{a)}	有効	判定 不能	再燃・再感 染なし	判定 不能	-	-	-	-
切り 替え 例	17-03 (1カ月)	40mg/kg 1日3回	培養陰性 ^{b)}	判定 不能	判定 不能	判定不能	判定 不能	有効	判定 不能	判定不能	判定 不能
	19-05 (1歳5カ月)	40mg/kg 1日3回	培養陰性 ^{c)}	有効	判定 不能	再燃・再感 染なし	判定 不能	有効	判定 不能	判定不能	判定 不能
併用 例	02-12 (3歳5カ月)	30mg/kg 1日3回	<i>H. influenzae</i>	-	-	-	-	著効	消失	再燃・再感 染なし	消失
	19-04 (10カ月)	30mg/kg 1日3回	<i>H. influenzae</i>	-	-	-	-	著効	消失	再燃・再感 染なし	消失
	22-02 (7カ月)	30mg/kg 1日3回	<i>H. influenzae</i>	-	-	-	-	有効	消失	判定不能	判定 不能

a) Day-2 の他院の髄液検体からは *S. pneumoniae* が検出された

b) Day-1 の他院の髄液検体からはグラム陽性球菌が検出された

c) Day-1 の髄液検体からは *S. pneumoniae* が検出された

- : 評価無し

単剤例の1例（症例番号 19-06）は、投与5日後までに臨床症状がすべて消失し、CRPの改善及び髄液中細胞数の減少が認められたことから、投与終了時の臨床効果は有効と判定され、追跡期の臨床効果も再燃・再感染なしと判定された。当該症例では、Day-2に他の医療機関で採取された髄液検体から *S. pneumoniae* が検出されたが、治療開始直前の髄液検体では培養陰性となったため、治療開始時点の原因菌の特定に至らず、細菌学的評価はできていない。

切り替え例の2例のうち1例（症例番号 17-03）は、本剤と CTRX の併用で治療を開始し、Day6の時点で本剤単剤に切り替えたが、切り替え時点で髄膜炎の臨床症状及び炎症所見は概ね消失しており、単剤としての効果は判定不能とされた。残る1例（症例番号 19-05）は、Day0の1回のみ本剤と CTRX を併用投与した後、本剤単剤に切り替えられ、Day1の時点では臨床症状及び炎症所見は依然残存しており、単剤切り替え後に臨床症状がすべて消失し、炎症所見も改善したことから、投与終了時の臨床効果は有効と判定され、追跡期の臨床効果も再燃・再感染なしと判定された。なお、切り替え例では併用薬の影響が不明のため、単剤としての細菌学的効果は判定不能とされた。

併用例の3例中2例（症例番号 02-12 及び 19-04）は臨床症状及び炎症所見に速やかな改善が認められ、髄液中の原因菌も投与後に陰性化したことから、投与終了時の臨床効果は著効、追跡期の臨床効果は再燃・再感染なしと判定された。残る1例（症例番号 22-02）は、投与終了時の臨床効果は有効と判定されたが、投与終了時に残存した発熱（最高体温 37.4℃）に対してピペラシリンが投与されたことから、追跡期の臨床効果及び細菌学的効果はいずれも判定不能となった。併用例の3例では原因菌として *H. influenzae* が検出され、投与終了時は3例とも消失と判断されたが、本剤投与終了後にピペラシリンが投与された1例（判定不能）を除く2例では追跡期の細菌学的効果も消失と判定された。

機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）において、有効性解析対象から除外された1例における臨床経過について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

有効性解析対象から除外された1例は、Day0の頭部CT及びMRIにおいて硬膜下膿瘍が認めら

れていたが、臨床症状（髄膜刺激症状）、髄液検査（多核球優位の細胞数増多）及び炎症反応高値（白血球数 15730/ μ L、CRP 13.14mg/dL）であったことから化膿性髄膜炎と診断され、本剤及び CTRX の併用投与により治験開始となった症例である。しかしながら、髄液所見で糖量減少やタンパク増加が認められなかったこと、髄液検体の培養及び PCR 検査で原因菌が検出されなかったことから、投与終了後に主病名が化膿性髄膜炎から硬膜下膿瘍に変更され、対象疾患が異なると判断されたことから有効性解析対象から除外された。

機構は、有効性の評価が可能であったすべての症例で臨床効果が著効又は有効であったこと、細菌学的効果の評価可能な症例は、併用例の 3 例のみであったが消失であったこと、Day0 の髄液検体で培養陰性のため判定不能の単剤投与例では、前医等の髄液培養所見等を踏まえると、化膿性髄膜炎と考えられること、本剤投与により髄液移行性は認められており、化膿性髄膜炎の主な起炎菌に対する有効性は薬物動態の観点からは期待できると考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 髄液移行性について、1) 小児化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液移行性について」の項参照）から、本剤が小児化膿性髄膜炎に対し一定の有効性が期待できると考える。しかしながら、有効性に関する検討は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における単剤投与開始例は 1 例のみであり、極めて限定的であること、残り 5 例はセフェム系抗菌薬と併用投与により開始されていたことを踏まえると、製造販売後調査において、化膿性髄膜炎に対する有効性を引き続き情報収集することが必要と考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤を小児に投与した場合の安全性について、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）の成績を中心に評価した結果、小児一般感染症に対する本剤 20mg/kg 1 日 3 回投与及び化膿性髄膜炎に対する本剤 40mg/kg 1 日 3 回までの用法・用量における安全性プロファイルは成人と大きな差異は認められず忍容可能と判断した。しかしながら、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）での投与例は限られており、特に本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与された症例は少数例であることから、本剤 40mg/kg 投与時の安全性については、製造販売後に更に情報収集を行う必要があると考える。また、小児では成人と比較して下痢の発現を多く認められたことから、製造販売後調査において、引き続き情報収集を行う必要があると考える。さらに、中枢神経系障害については、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では痙攣の発現は認められなかったが、カルバペネム系抗菌薬に共通した重要な有害事象であることから、小児においても製造販売後調査で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と考える。

1) 小児と成人における安全性プロファイルの比較

成人を対象とした初回申請時までの国内臨床試験及び小児を対象とした国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における有害事象及び副作用の発現率及び国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は下表のとおりであった。

表 国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）と初回承認時までの成人臨床試験における主な有害事象及び副作用との発現状況

	有害事象		副作用	
	国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験)	初回承認時までの 成人臨床試験合計	国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験)	初回承認時までの 成人臨床試験合計
評価例数	107 例	835 例	107 例	835 例
全事象発現率	62 (57.9)	334 (40.0)	30 (28.0)	225 (26.9)
全事象発現件数	109	596	44	362
下痢	26 (24.3)	15 (1.8)	14 (13.1)	6 (0.7)
嘔吐	6 (5.6)	5 (0.6)	-	2 (0.2)
便秘	3 (2.8)	12 (1.4)	-	1 (0.1)
注射部位腫脹	3 (2.8)	-	2 (1.9)	-
血小板数増加	9 (8.4)	8 (1.0)	6 (5.6)	5 (0.6)
ALT (GPT) 増加	6 (5.6)	107 (12.8)	6 (5.6)	102 (12.2)
AST (GOT) 増加	3 (2.8)	86 (10.3)	3 (2.8)	78 (9.3)
好酸球数増加	3 (2.8)	51 (6.1)	3 (2.8)	43 (5.1)
鼻出血	4 (3.7)	3 (0.4)	1 (0.9)	-
接触性皮膚炎	8 (7.5)	2 (0.2)	-	-

発現例数（発現率（%））

申請者は、小児と成人における安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

成人に関する安全性は、成人の高用量（1g 1日3回）の安全性を検討した試験（R1434 試験）は、重症・難治性症例を対象としており、基礎疾患や合併症が多く、併用薬も多いことから、小児の一般感染症との安全性の比較は困難と考えられたことから、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）と初回承認時までの成人臨床試験の合計で安全性プロファイルを比較することとした。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）において認められた有害事象の発現率は、初回承認時までの成人臨床試験の合計と比較してやや高かったが、副作用は同程度であった。また、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）の有害事象の程度は軽度 49.5%（53 例 87 件）及び中等度 17.8%（19 例 22 件）であり、高度の有害事象は認められなかった。

また、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）と初回承認時までの成人臨床試験の合計における有害事象の発現状況を比較した結果、小児では下痢、嘔吐、接触性皮膚炎及び血小板数増加の発現が多く認められたが、下痢、嘔吐及び血小板数増加は既知の事象であり、接触性皮膚炎の多くはおむつとの接触等により生じたものと考えられている。

以上より、本剤投与時の安全性は、小児と成人で大きな差異はないと考える。

機構は、小児を対象とした臨床試験では、成人を対象とした臨床試験と比較して、一部発現率が高い事象が認められるが、すべて軽度又は中等度であり、重篤な症例も認められなかったことから、小児と成人における本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。ただし、以下の内容については、次項以降においてさらなる検討を行いたいと考える。

- ・ 年齢別及び体重別の安全性
- ・ 国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）で多く認められた事象（下痢及び血小板数増加）
- ・ 成人重症・難治例に対して本剤の高用量（1g 1日3回）を投与した臨床試験（R1434 試験）で発現の増加が懸念された肝・胆道系検査値異常
- ・ カルバペネム系薬に共通した重要な有害事象である中枢神経系障害

2) 年齢別及び体重別の安全性について

申請者は、小児における年齢別の安全性について、以下のとおり説明した。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）において、2 例以上認められた有害事象及び副作用の発現状況

は下表のとおりであり、有害事象及び副作用の発現率は、年齢の低下に伴い高くなる傾向が認められたものの、検討された症例数が少なく、乳幼児（28日齢以上2歳未満）のみでALT（GPT）増加及びAST（GOT）増加等が認められたことが要因と考えられた。これらの事象は、いずれも軽度であり、特に処置なく回復又は軽快していることから、大きな問題はない事象と考えられ、年齢により特に注意喚起を行う必要はないと考える。

表 国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）の年齢別有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象				副作用			
	28日齢以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 16歳未満	合計	28日齢以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 16歳未満	合計
評価例数	37例	48例	22例	107例	37例	48例	22例	107例
発現例数（発現率（%））	24（64.9）	28（58.3）	10（45.5）	62（57.9）	14（37.8）	13（27.1）	3（13.6）	30（28.0）
発現件数	53件	44件	12件	109件	26件	15件	3件	44件
下痢	13（35.1）	9（18.8）	4（18.2）	26（24.3）	8（21.6）	4（8.3）	2（9.1）	14（13.1）
嘔吐	2（5.4）	4（8.3）	-	6（5.6）	-	-	-	-
便秘	-	3（6.3）	-	3（2.8）	-	-	-	-
肛門周囲炎	2（5.4）	-	-	2（1.9）	1（2.7）	-	-	1（0.9）
注射部位腫脹	1（2.7）	1（2.1）	1（4.5）	3（2.8）	1（2.7）	1（2.1）	-	2（1.9）
血小板数増加	5（13.5）	4（8.3）	-	9（8.4）	3（8.1）	3（6.3）	-	6（5.6）
ALT（GPT）増加	6（16.2）	-	-	6（5.6）	6（16.2）	-	-	6（5.6）
AST（GOT）増加	3（8.1）	-	-	3（2.8）	3（8.1）	-	-	3（2.8）
好酸球数増加	-	3（6.3）	-	3（2.8）	-	3（6.3）	-	3（2.8）
γ-GTP増加	2（5.4）	-	-	2（1.9）	1（2.7）	-	-	1（0.9）
鼻出血	1（2.7）	3（6.3）	-	4（3.7）	-	1（2.1）	-	1（0.9）
接触性皮膚炎	5（13.5）	3（6.3）	-	8（7.5）	-	-	-	-
湿疹	-	2（4.2）	-	2（1.9）	-	1（2.1）	-	1（0.9）
発疹	2（5.4）	-	-	2（1.9）	-	-	-	-

発現例数（発現率（%））

次に申請者は、小児における体重別の安全性について、以下のとおり説明した。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）において、2例以上認められた有害事象及び副作用の体重別の発現状況は下表のとおりであり、有害事象及び副作用の発現率は体重が低い程高くなる傾向が認められたが、体重は年齢とも相関すると考えられることから年齢別の有害事象及び副作用の発現状況と同様に、乳幼児のみで発現した有害事象が影響していると考えられる。

表 国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）の体重別有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象				副作用			
	10kg未満	10kg以上 25kg未満	25kg以上	合計	10kg未満	10kg以上 25kg未満	25kg以上	合計
評価例数	27	68	12	107	27	68	12	107
発現例数（発現率（%））	18（66.7）	38（55.9）	6（50.0）	62（57.9）	12（44.4）	17（25.0）	1（8.3）	30（28.0）
発現件数	41	62	6	109	22	21	1	44
下痢	9（33.3）	15（22.1）	2（16.7）	26（24.3）	6（22.2）	7（10.3）	1（8.3）	14（13.1）
嘔吐	2（7.4）	4（5.9）	-	6（5.6）	-	-	-	-
便秘	-	3（4.4）	-	3（2.8）	-	-	-	-
肛門周囲炎	2（7.4）	-	-	2（1.9）	1（3.7）	-	-	1（0.9）
注射部位腫脹	1（3.7）	1（1.5）	1（8.3）	3（2.8）	1（3.7）	1（1.5）	-	2（1.9）
血小板数増加	3（11.1）	6（8.8）	-	9（8.4）	2（7.4）	4（5.9）	-	6（5.6）
ALT（GPT）増加	6（22.2）	-	-	6（5.6）	6（22.2）	-	-	6（5.6）
AST（GOT）増加	3（11.1）	-	-	3（2.8）	3（11.1）	-	-	3（2.8）
好酸球数増加	-	3（4.4）	-	3（2.8）	-	3（4.4）	-	3（2.8）
γ-GTP増加	2（7.4）	-	-	2（1.9）	1（3.7）	-	-	1（0.9）
鼻出血	1（3.7）	3（4.4）	-	4（3.7）	-	1（1.5）	-	1（0.9）
接触性皮膚炎	4（14.8）	4（5.9）	-	8（7.5）	-	-	-	-
湿疹	-	2（2.9）	-	2（1.9）	-	1（1.5）	-	1（0.9）
発疹	2（7.4）	-	-	2（1.9）	-	-	-	-

発現例数（発現率（%））

機構は、本剤の年齢別又は体重別の安全性について、各区分で有害事象の発現率に差異は認められるが、重篤な事象は認められず、特に処置なく回復又は軽快していることから、特に大きな問題は無いと考える。なお、検討された症例が少数であることから、製造販売後には引き続き年齢別及び体重別の有害事象の発現状況について検討する必要があると考える。

3) 下痢について

申請者は、下痢について以下のとおり説明した。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では、下痢は、有害事象として 24.3%（26/107 例）、副作用として 13.1%（14/107 例）に認められているが、副作用ではほとんどの症例で投与 3 日後までに発現していること、抗菌薬投与時の下痢は成人と比較して小児で発現率が高く、特に 3 歳未満で発現率が高くなることが報告³³⁾ されており、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）においても 3 歳未満で 17.3%（9/52 例）、3 歳以上で 9.0%（5/55 例）と同様の傾向が認められている。また、有害事象の程度は、副作用 14 例のうち 9 例が中等度であったが、乳酸菌製剤の投与又は特に処置を要することなく回復が認められている。なお、*Clostridium difficile*（*C. difficile*）抗原検査が実施された 2 例はいずれも陰性であった。

以上より、本剤投与時の下痢は小児で発現率が高かったものの、重篤な症状は認められていないことから、臨床上大きな問題はないと考える。

機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）で発現した下痢はいずれも非重篤であったものの、小児では発現頻度が成人と比較して高くなっていることから、当該事象は小児において注意すべき事象と考える。また、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では *C. difficile* 抗原の発現はなかったものの、本剤は広範な抗菌スペクトラムを有するため菌交代症の懸念があり、成人の重症・難治性感染症を対象とした高用量投与試験（R1434 試験）では *C. difficile* 抗原陽性例も認められていることから、小児においても本剤投与時に下痢を認めた場合には、本剤の投与中止及び投薬処置の必要性を十分に検討した上で、経過を慎重に観察し、必要に応じて *C. difficile* 感染の有無について検査を行う必要があると考える。

4) 血小板数増加について

申請者は、血小板数増加について以下のとおり説明した。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では、血小板数増加は、有害事象として 8.4%（9/107 例）、副作用として 5.6%（6/107 例）に認められているが、副作用とされた血小板数増加 6 例はいずれも軽度で、血小板数増加に伴う症状は認められておらず、安全性に問題ないと考えられたことから追跡調査が不要と判断された 2 例を除き回復している。血小板数は感染症の回復期で増加することが報告されていること³⁴⁾、当該事象は小児で起こりやすいとの報告³⁴⁾ も認められていることから、小児における安全性の懸念は成人と大きな差異はないと考える。

機構は、小児において血小板数増加の発現率が高い可能性があると考えられるものの、特に処置なく回

³³⁾ 砂川慶介他, 化学療法の領域, 14: 1000-1007, 1998

³⁴⁾ Matsubara M et al, *Acta Haematol*, 111: 132-137, 2004、水島 裕他, 炎症と抗炎症療法, 57-63, 1982

復していること、感染症の回復に伴って増加し、小児で認められやすい傾向があることを踏まえると、現時点でさらなる注意喚起を行う必要はないと考える。

5) 肝・胆道系検査値の異常について

申請者は、肝機能及び胆道系検査値の異常について、以下のとおり説明した。

肝・胆道系検査値異常は成人における一般感染症を対象とした初回承認時に多く認められた事象であり、既に注意喚起を行っているものである。国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では、有害事象として ALT（GPT）増加 5.6%（6/107 例）、AST（GOT）増加 2.8%（3/107 例）及び γ -GTP 増加 1.9%（2/107 例）が認められたが、いずれも軽度であり、特に処置を要することなく回復又は軽快していることから、成人と比較して小児で安全性の懸念が増大することはないと考える。

機構は、肝機能検査値異常について、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では特に大きな問題は認められていないと考えることから、現時点でさらなる注意喚起を行う必要はないと考える。

6) 中枢神経系障害について

申請者は、カルバペネム系抗菌薬の特徴的な副作用である中枢神経系の症状と本剤との関係について、以下のとおり説明した。

非臨床試験の結果から、本薬は幼若動物で中枢神経系へのリスクは認められておらず、中枢 GABA 受容体結合阻害作用も弱いことから、本剤は、小児に対しても中枢神経系への影響は少ないと考えられたこと（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）中枢神経系に対するリスクについて」の項参照）、カルバペネム系抗菌薬により認められる中枢神経系の有害事象は濃度依存的に発現する副作用と考えられているが³⁵⁾、成人の重症・難治性感染症患者に対して 1g を 1 日 3 回投与した臨床試験（R1434 試験）では痙攣の発現は認められず、成人 1g 1 日 3 回投与に関する製造販売後調査でも 2011 年 12 月末時点まで中枢神経系の副作用の報告は認められていないこと、小児 40mg/kg 1 日 3 回投与時の暴露量は、成人感染症患者 1g 1 日 3 回投与時と同程度であることを踏まえると、小児患者で中枢神経系有害事象の発現リスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績及び国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）成績からは、小児において成人に投与した場合と比較して中枢神経系有害事象の発現リスクが高まる可能性は示されておらず、現時点でさらなる注意喚起は必要ないと考える。しかしながら、てんかん等の痙攣の既往を有する患者、血液脳関門の発達が不十分な乳児及び脳の器質的障害を来しうる化膿性髄膜炎患者等では、中枢神経系障害の発現リスクが高まる可能性は否定できないこと、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における化膿性髄膜炎の症例は極めて限られていること、本事象はカルバペネム系抗菌薬に共通した副作用の一つであることを踏まえると、製造販売後調査において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

7) その他

本承認申請中の平成 24 年 1 月 5 日に米国 FDA より、米国で実施中の人工呼吸器関連肺炎患者を対

³⁵⁾ 堀誠治, 化学療法の領域, 19: 528-538, 2003

象とした臨床試験について、対照薬（IPM/CS）群と比較し、本剤群で投与 28 日後の死亡率が高かったこと及び治療効果が低い傾向が認められていることから、当該臨床試験の早期中止を勧告したこと、また、医療従事者に対し本剤が米国では肺炎に対する承認を取得していないことについて注意喚起（<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm285883.htm>）がなされた。この対応を踏まえ、機構は、当該臨床試験の概要及び国内での対応の要否について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国 FDA で言及された試験（DORI-NOS-3008 試験）の概要及び結果（速報）は、下表のとおりであり、当該試験の中止は、独立データモニタリング委員会が盲検下で中間解析を実施した結果、A 群（盲検解除後に本剤群と判明）で対照群と比較して投与 28 日後までの死亡率が高く、有効性が十分ではないと判断されたことから、この試験デザインのまま試験を継続すべきでないと勧告したことによるものである。申請者は、当該試験で対照群と比較して本剤群で有効性が低く、投与 28 日後までの死亡率が高かった理由として、対照薬である IPM/CS では投与期間が 10 日間であるのに対し、本剤の投与期間は 7 日間に固定され、3 日間は抗菌薬を投与されずプラセボのみが投与されたことが要因と考えている。また、当該試験で認められた有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。本剤の最大用量である 1g を 1 日 3 回投与することが必要な重症患者に対しては、患者の状態に応じて投与期間を判断して治療を行うことが重要と考えるが、本邦では投与期間を制限していないことから、現時点で新たな注意喚起等は必要ないと考える。また、本申請における小児の用法・用量についても、最大用量 40mg/kg 1 日 3 回投与が必要となる重症感染症に対しては、患者の状態に応じて治療を行うことが必要であると考えており、投与期間を制限する必要はないと考える。

表 DORI-NOS-3008 試験の概要

項目	内容
試験	IPM/CS を対照とした二重盲検並行群間比較試験
目的	人工呼吸器関連肺炎患者に対する、本剤 7 日間治療による治療終了時の有効率が、IPM/CS の 10 日間治療と同様に有効であることを検証する（非劣性検証）
対象患者	18 歳以上の人工呼吸器関連肺炎患者
用法・用量	本剤群：本剤 1 回 1g を 8 時間ごとに 4 時間かけて点滴静注 7 日間及びプラセボ 10 日間 IPM/CS 群：IPM/CS を 1 回 1g を 8 時間ごとに 1 時間かけて点滴静注 10 日間及びプラセボ 7 日間

表 DORI-NOS-3008 試験の結果（速報）

	本剤群	IPM/CS 群	有効率の差	95%信頼区間	
MITT 集団における臨床効果（有効率）	45.6% (36/79)	56.8% (50/88)	-11.20%	-26.3~3.8%	
ME 集団における臨床効果（有効率）	49.1% (27/55)	66.1% (39/59)	-17.00%	-34.7~0.8%	
MITT 集団における CLcr 別の臨床効果（有効率）	≥150mL/min	44.4% (8/18)	71.4% (20/28)	-27.00%	-55.4~1.4%
	<150mL/min	45.9% (28/61)	50.0% (30/60)	-4.10%	-21.9~13.7%
MITT 集団における投与開始 28 日までの死亡率（全ての原因による死亡）	21.5% (17/79)	14.8% (13/88)	6.70%	-5.0~18.5%	
1 件以上有害事象が発現した症例	92.2% (106/115)	95.5% (107/112)	-	-	
因果関係ありの副作用	11.3%	18.8%	-	-	
中止に至った有害事象	6.1%	6.3%	-	-	
中止に至った副作用	0.9%	0.9%	-	-	

有効率（有効であった症例数/全症例数）

MITT：1 回以上の投与を受けた VAP 患者で、細菌学的検査において 1 つ以上の分離菌が定量的に検出された集団

ME：1 回以上の投与を受けた VAP 患者で、選択基準・除外基準に合致し、細菌学的検査において 10⁴以上の菌量の原因菌が分離されており、評価時点の所見が揃って評価可能であった集団

CLcr：クレアチニンクリアランス

機構は、米国 FDA により、対照群と比較して本剤群で投与 28 日後の死亡率が高く、臨床効果も低かったことから、米国で実施中の臨床試験が中止されているが、その要因として、当該試験の対象は人工呼吸器関連肺炎患者であり、本剤の投与期間が 7 日間と制限されたことにより十分な有効性が示

されなかったと考えられること、本邦における本剤の用法・用量には投与期間の制限はされておらず、患者の重症度により本剤の投与期間が判断されることから、現時点で新たな注意喚起は必要ないという申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、今後新たな知見が得られた際には、適切に注意喚起を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

カルバペネム系抗菌薬は、 β -ラクタム系抗菌薬のうち最も広い抗菌スペクトルを有し、嫌気性菌を含む各種グラム陽性菌・陰性菌に幅広い抗菌活性を示し、ニューキノロン系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬では小児特有の有害事象が認められることから、小児領域では β -ラクタム系抗菌薬を中心として治療されている。カルバペネム系抗菌薬の注射剤のうち、小児に対する用法・用量を取得しているのはMEPM、PAPM/ペタミプロン（BP）及びIPM/CSの3剤であるが、PAPM/BP及びIPM/CSは中枢神経作用が強く、IPM/CSは化膿性髄膜炎の適応を取得していない。本剤は非臨床試験において痙攣誘発作用が弱いことが示されていることから、小児感染症の治療薬として適していると考えられ、また、同系統のカルバペネム系抗菌薬が小児の各種感染症及び化膿性髄膜炎に対して各種ガイドラインで推奨されていること、国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）において小児の一般感染症及び化膿性髄膜炎に対して有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、本剤は、有用性が期待できると考える。

機構は、本剤以外のカルバペネム系抗菌薬が小児の各種感染症及び化膿性髄膜炎に対して推奨されていること、国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）において、小児感染症に対し一定の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、本剤は、カルバペネム系抗菌薬が推奨される主として重症の小児各種感染症及び化膿性髄膜炎に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

(4) 効能・効果について

本申請では、適応症として「化膿性髄膜炎」の追加及び適応菌種として「リステリア菌及び髄膜炎菌」の追加がなされているが、それぞれについて以下に検討を行った。

1) 適応症について

機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433試験）では検討されていない成人の化膿性髄膜炎に対する有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

各種ガイドライン及び文献報告³⁶⁾に基づいて、小児及び成人における化膿性髄膜炎の病態、起炎菌及び治療法のそれぞれについて以下のとおり比較した。

- ・ 病態について、小児、特に乳幼児や新生児では特異的な症状が出現しにくいことがある等、諸症状の発現頻度が異なるものの、症状の内容等は同様であった。
- ・ 起炎菌について、各年齢層で主となる菌種に差異は認められるが、化膿性髄膜炎の6大原因菌とされるインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌、大腸菌、髄膜炎菌及びリステリア菌が

³⁶⁾ 日本神経治療学会治療指針作成委員会, 神経治療, 24: 3-64, 2007、日本感染症学会、日本化学療法学会編集, 抗菌薬の使用のガイドライン, 89-96, 2005、Sakata H et al, *J Infect Chemother*, 16: 396-406, 2010

中心となることは同様であった。

- ・ 治療法について、カルバペネム系抗菌薬は、起炎菌不明の場合に4カ月以上50歳までの広い年齢層で推奨されており、起炎菌が特定された場合でも肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌及び大腸菌とほとんどの起炎菌に対して小児並びに成人で推奨されていた。

また、成人の化膿性髄膜炎に対し本薬が投与された症例に関する国内の報告は認められなかったが、使用実態調査では、成人化膿性髄膜炎患者に対して本剤が3例に使用され、これら3例では有効性は著効又は有効と判断され、有害事象は1例でAST及びALTの変動並びに全身性間代性痙攣発作が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。さらに、米国において、VPシャント感染により化膿性髄膜炎の病態を呈した成人の脳室炎患者に対して本剤の1g 1日3回及びトブラマイシンの投与により緑膿菌の消失が認められ、安全性についても、ミオクローヌス、痙攣及び腎障害を認めなかったとの報告³⁷⁾が認められた。

その他、成人の化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液中濃度も、小児と成人で大きく異ならないと考えられ（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 髄液移行性について、2) 成人化膿性髄膜炎患者における本薬の髄液移行性」の項参照)、小児及び成人由来の肺炎球菌の感受性に大きな差異は認められず、肺炎球菌以外の化膿性髄膜炎の主な起炎菌の感受性も他剤と比較して優れていた（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、(1) 効力を裏付ける試験、1) 小児又は成人由来の *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 及び *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) の臨床分離株に対する感受性試験及び2) *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)、*H. influenzae* type b、*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) 及び *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) 臨床分離株の感受性試験」の項及び下表参照）。

以上を踏まえると、成人の化膿性髄膜炎に対しても小児と同様に有効性が期待できると考える。

表 化膿性髄膜炎の主要な原因菌の感受性

菌種[株数]	試験物質	MIC (µg/mL)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus agalactiae</i> [62] (2008年臨床分離株)	本薬	0.016~0.031	0.031	0.031
	MEPM	0.031~0.063	0.063	0.063
	IPM	0.016~0.031	0.016	0.031
	CAZ	0.25~0.5	0.5	0.5
<i>E coli</i> [157] (2008年臨床分離株)	本薬	0.016~0.125	0.031	0.031
	MEPM	0.016~0.063	0.016	0.031
	IPM	0.063~0.5	0.125	0.25
	CAZ	0.063~>64	0.125	0.5
<i>H. influenzae</i> type b [50] (2006年臨床分離株)	本薬	0.031~2	0.25	0.5
	MEPM	0.016~1	0.125	0.25
	IPM	0.125~1	0.25	0.5
	PAPM	0.063~1	0.25	0.5
	BIPM	0.031~4	2	4
	CTRX	0.016~0.25	0.063	0.125
	CTX	0.016~1	0.25	0.5
	ABPC	0.125~>16	1	>16

化膿性髄膜炎の6大原因菌のうち、肺炎球菌、髄膜炎菌及びリステリア菌を除く。

機構は、本剤の成人化膿性髄膜炎に対する有用性は、臨床試験において有効性及び安全性を検討していないことから、明確になっていないと考える。しかしながら、成人に本剤1gを1日3回投与することは重症・難治性感染症に対して承認されていること、本剤は非臨床試験において、中枢神経系に対する作用が弱いことが示されていること、成人の化膿性髄膜炎患者に対し本剤が投与された症例

³⁷⁾ Gelfand MS et al, *J Antimicrob Chemother*, 63: 1297-1299, 2009

では特に安全性上の問題が認められていないことを踏まえると、成人化膿性髄膜炎患者に対しても忍容可能と予想できること、起炎菌の分布は一部異なるものの、その種類は小児と類似しており、病態も同様と考えられること、成人 1g 1 日 3 回投与時の薬物動態は小児 40mg/kg 1 日 3 回投与時の薬物動態と概ね一致しており、炎症時には一定の髄液濃度が得られることが期待できることを踏まえると、化膿性髄膜炎の適応を小児に限定する必要はないと判断した。ただし、成人の化膿性髄膜炎については、臨床試験における投与経験がないことから、その旨を情報提供するとともに、製造販売後において、小児のみならず成人の化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性及び安全性についても情報収集を行う必要があると考える。以上の判断については、専門協議においても議論したいと考える。

2) 適応菌種について

機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）で検討された症例における分離菌にはリステリア菌及び髄膜炎菌は含まれていないことから、当該菌種に対する有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の髄膜炎菌及びリステリア菌に対する有効性について、臨床試験及び文献報告における症例の集積はなく、*in vitro* 試験における抗菌活性の検討以外に、非臨床試験での検討も行われていない。しかしながら、*in vitro* 試験における髄膜炎菌及びリステリア菌の感受性結果より（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、(1) 効力を裏付ける試験、2) *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)、*H. influenzae* type b、*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) 及び *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) 臨床分離株の感受性試験」の項参照)、耐性株は認められておらず、MIC は低かったこと、経年変化もほとんど認められていないことから、髄膜炎菌及びリステリア菌における耐性化の可能性は非常に低いと考えられる。

髄膜炎菌による化膿性髄膜炎は、集団で発生する特徴があり、致死率は 10%前後と高く、警戒すべき疾患とされている³⁸⁾。髄膜炎菌は、ペニシリン系抗菌薬に対し感受性と考えられていたが、欧米を中心に感受性の低下が報告されており、MIC が 0.125~1.0µg/mL の株が検出され、その後も低感受性株の検出例は増加している³⁹⁾。リステリア菌は細胞性免疫機能が低下している高齢者、乳幼児、ステロイドや免疫抑制剤投与中の患者等で感染しやすく重症化しやすい特徴がある。「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」及び「抗菌薬使用のガイドライン」⁴⁰⁾ では、起炎菌が髄膜炎菌及びリステリア菌で、ペニシリンアレルギーや耐性菌のためにペニシリン系抗菌薬が投与できない場合にカルバペネム系抗菌薬が推奨されている。

以上を踏まえ、臨床試験における症例集積はなかったものの、有効性も期待できると考えられることから、本剤の適応菌種として髄膜炎菌及びリステリア菌を追加することは適切と考える。

機構は、髄膜炎菌及びリステリア菌に対する有効性について、臨床試験及び文献報告等における検討症例がなく、臨床的な有効性は評価不能であることから、髄膜炎菌及びリステリア菌を適応菌種に含めることは適切でないと考える。以上の判断については、専門協議においても議論したいと考える。

³⁸⁾ WHO: Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines, Weekly epidemiological record 2002, 77: 331-339, 2002

³⁹⁾ Oppenheim BA, *Clin Infect Dis*, 24(Suppl 1): S98-101, 1997, Richter SS et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 41: 83-88, 2001, Jorgensen JH et al, *J Clin Microbiol*, 43: 3162-3171, 2005

⁴⁰⁾ 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編集, 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 2007, <http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf>, 日本感染症学会、日本化学療法学会編集 抗菌薬使用のガイドライン, 89-93, 2005

(5) 用法・用量について

申請者は用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

1) 通常用法・用量の設定について

β -ラクタム系抗菌薬の薬効と最も関連する PK/PD パラメータは $T>MIC$ であり、カルバペネム系抗菌薬の場合に最大の薬効を示すための $\%T>MIC$ は 40～50%と報告されている⁴¹⁾。国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) 計画時に、血漿中薬物動態パラメータ及び主要な起炎菌の MIC 分布に基づくモンテカルロシミュレーションを実施し、 $\%T>MIC$ の目標値を 40%とし、その達成確率が 90%となる本剤 20mg/kg を 1 日 2 回又は 3 回投与を一般感染症患者での用法・用量として設定した。国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) 実施後、得られた PPK パラメータ及び主要な起炎菌の MIC 分布に基づきモンテカルロシミュレーションを再度実施した結果、本剤 20mg/kg の 1 日 2 回投与において *S. pneumoniae* で 96%、*H. influenzae* で 58%及び小児感染症患者の起炎菌全体で 85%、本剤 20mg/kg の 1 日 3 回投与では *S. pneumoniae* で 100%、*H. influenzae* で 95%、小児感染症患者の起炎菌全体で 93%の確率で $\%T>MIC$ の目標値 (40%) を達成できると考えられた。また、国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) で得られた PPK パラメータを用いて $\%T>MIC$ を算出した場合、20mg/kg 1 日 3 回投与では、MIC が 2 μ g/mL の菌に対しても $\%T>MIC$ は 44%であり、目標値 (40%) を上回った。さらに、国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) において 20mg/kg 1 日 3 回投与がなされた症例は 95/100 例であり、有効性及び安全性についても良好であったことを踏まえ、小児一般感染症患者の通常用法・用量として、20mg/kg 1 日 3 回投与が適切と考えた。

2) 最大用法・用量の設定について

国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) の開始時に、薬物動態パラメータ、髄液中薬物濃度パラメータ及び化膿性髄膜炎の主要な起炎菌 (*S. pneumoniae*、*H. influenzae* type b 及び化膿性髄膜炎全体) の MIC の分布に基づき、モンテカルロシミュレーションを実施し、小児化膿性髄膜炎患者に対する用法・用量として 30mg/kg 及び 40mg/kg の 1 日 3 回投与を設定したが、本剤 30mg/kg 1 日 3 回投与を設定した理由は、本剤 40mg/kg の 1 日 3 回投与を実施する前に、成人の 1g 1 日 3 回の暴露量に相当すると予測していた本剤 30mg/kg 1 日 3 回投与時の安全性及び髄液移行性を確認するためであった。国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) において、本剤 30mg/kg 及び 40mg/kg の 1 日 3 回投与は一定の有効性が示唆され、安全性に特に大きな問題は認められていないこと、化膿性髄膜炎の治療では薬剤の髄液濃度を急速に上げてそれを維持することが重要であり、小児化膿性髄膜炎の難治性及び重篤性も考慮すると、小児化膿性髄膜炎に対する用法・用量として、本剤 40mg/kg を 1 日 3 回投与することが推奨されると考える。

一方、国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験) では、小児一般感染症患者に対し本剤 20mg/kg 1 日 2 又は 3 回投与のみが実施されているが、臨床現場では、化膿性髄膜炎以外にも免疫不全状態等の易感染性の患者や感受性が低下した起炎菌が疑われる場合には、本剤の高用量投与が必要と考えられる場合もあると考えられ、各種ガイドライン⁴²⁾ でも、敗血症、骨髄炎及び一部の肺炎等で、小児に対して高用量のカルバペネム系抗菌薬が推奨されており、化膿性髄膜炎以外でも、重症・難治性感染症で生命予後に関わる状況や耐性菌のリスクのある状況では、本剤 40mg/kg の 1 日 3 回投与

⁴¹⁾ Craig WA, *Advanced Studies in Medicine*, 2: 126-134, 2002

⁴²⁾ 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会, *小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011*, 68-71, 2011, 砂川慶介他, *小児感染症治療ハンドブック2011-2012 (第2版)*, 8-43, 2011

が推奨されると考える。

機構は、本剤の小児感染症患者に対する用法・用量について、以下のように考える。

国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）において、本剤 20mg/kg 1 日 3 回投与により一定の有効性が期待でき、安全性について特段の懸念はないと考えることから、一般感染症に対する小児の通常用法・用量として、本剤 20mg/kg の 1 日 3 回投与を設定することは可能であると考え。また、化膿性髄膜炎患者に対して本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与が推奨されるとする申請者の考え方について、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）での検討症例数は極めて限定的であるものの、一定の有効性が期待でき、安全性上特に大きな問題は認められていないことを踏まえると受け入れ可能と考える。また、一般感染症患者でも、重症・難治性感染症の治療の際には、本剤の高用量の投与が必要となる可能性があることは理解できるものであり、成人の重症・難治性感染症に対し本剤 1g を 1 日 3 回投与することが承認されていることも踏まえると、小児の用法・用量において、本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与を化膿性髄膜炎患者のみに限定せず、一般感染症患者も含め増量が必要と判断される場合には投与可能と設定することは、受け入れ可能と考える。ただし、小児に対する高用量の投与経験は極めて限定的であり、化膿性髄膜炎以外では投与経験がないことから、その旨については情報提供を行うことが必要と考える。

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。

3) 腎機能障害患者に対する用量調節について

機構は、本剤は腎排泄型の薬剤であり、成人においては腎機能障害患者に対する用量調節の目安が添付文書に記載されていることから、小児の腎機能障害患者においても用量調節の目安を記載し、注意喚起を行う必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤は、クレアチニンクリアランス（CLcr）が 50mL/min 未満の小児患者への投与経験がなく、具体的な目安を記載することは困難と考えるが、本剤は腎排泄型の薬剤であり、成人では、CLcr が 50mL/min 未満の患者では用量調節が必要とされていることを踏まえると、小児の腎機能障害患者においても本剤の用法・用量を調節する必要があると考えるが、添付文書に記載する根拠となるデータがないことから、現時点では小児の腎機能障害患者に対する特別な注意喚起を行う予定はない。

機構は、腎機能障害患者では本剤の血中からの消失が遅延する可能性があること及び成人腎機能障害患者では投与量の調節を行うことが目安とともに添付文書において注意喚起されているが、小児腎機能障害患者における推奨用法・用量は明確にはなっていないことから、小児の腎機能障害患者に対する用法・用量は確立していないことを情報提供する必要があると考える。また、製造販売後調査において、これらの症例に本剤が投与された場合には、可能な限り情報収集を行い、新たな知見が得られた際には、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における小児一般感染症に対する本剤 20mg/kg 投与時の安全性、本剤 40mg/kg 投与時の有効性及び安全性、並びに成人化膿性髄膜炎患者に対する本剤高用

量投与時の有効性及び安全性の情報は限定的であると考えことから、製造販売後には安全性のみならず有効性の観点からも情報収集する必要があると考えるが、本剤の製造販売後調査等の計画について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在までに実施された成人の通常用量での製造販売後調査等では、肝機能障害及び中枢神経系症状を中心に検討したが、治験で得られた情報と大きく異なるものではなく、成人 1g 1 日 3 回の特定使用成績調査では、上記項目に加えて下痢を中心に検討している。国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）では、成人と比較して下痢の副作用発現率が小児で高かったこと、化膿性髄膜炎は 7 例のみの検討であり、本剤 40mg/kg を 1 日 3 回投与された症例は 4 例であったことから、小児を対象とした特定使用成績調査を実施し、成人と同様に肝機能障害、中枢神経系症状及び下痢の発現状況等を検討する予定である。

以上より、重要なリスクに関する情報及び不足情報の収集を目的として、以下のような小児患者に対する特定使用調査をプロスペクティブに実施することを計画している。なお、1000 例を集積することにより、小児化膿性髄膜炎 75 例、40mg/kg 1 日 3 回投与 30 例の集積を見込んでいる。

- ・ 目的：本剤の小児患者に対する使用実態下における安全性、有効性、及び患者背景がそれらに与える影響を検討する。
- ・ 対象患者：16 歳未満の小児
- ・ 調査方式：連続調査方式
- ・ 目標症例数：安全性評価対象症例として 1000 例
- ・ 調査項目：患者背景（性別、年齢等）、合併症・既往歴、併用薬、有効性（臨床症状、細菌検査）、安全性（有害事象、臨床検査値）等
- ・ 調査期間：2 年間
- ・ 重点調査項目：肝機能障害、下痢、中枢神経症状

なお、重要な不足情報である化膿性髄膜炎については、成人も調査対象と考えているが、国立感染症研究所による感染症動向調査の定点把握では、2009 年の定点観測施設における 15 歳以上の化膿性髄膜炎患者は 190 人であり、診療科も多岐にわたり、プロスペクティブな調査は困難と考えられることから、現時点では、化膿性髄膜炎の治療実態調査を実施し、本剤使用例をレトロスペクティブに調査することを検討している。

機構は、これまでの検討事項を踏まえ、申請者が計画している特定使用成績調査について、以下の点についても情報収集を行う必要があると考える。

- ・ 下痢の発現例における *C. difficile* 感染の有無について
- ・ 腎機能障害患者に対する安全性について

また、以下の対象については、それぞれ一定数以上の調査症例数を確保し、本剤の有効性及び安全性を検討できるよう、具体的な目標症例数を設定する必要があると考える。

- ・ 成人化膿性髄膜炎患者
- ・ 小児化膿性髄膜炎患者
- ・ 小児一般感染症における 40mg/kg 1 日 3 回の投与例

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。

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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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 (CTD5.3.5.2-01) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、本剤の小児の一般感染症及び化膿性髄膜炎に対する有効性は示され、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考えるが、本剤の適応菌種としてリステリア菌及び髄膜炎菌を追加することは、臨床試験及び文献報告等において検討された症例はなく、臨床的な有効性は評価不能であることから適切でないと考え。本剤の小児に対する用法・用量を設定することは、小児領域の一般感染症のみならず、化膿性髄膜炎を含む重症・難治性感染症に対するカルバペネム系抗菌薬による治療の新たな選択肢の一つを提供することになり、臨床的意義があると考え。また機構は、小児及び成人での化膿性髄膜炎に対し本剤を投与した症例が極めて限定的であり、有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、これらの患者に対し本剤を投与したときの有効性及び安全性については、引き続き製造販売後調査において検討することが必要と考える。なお、本剤 40mg/kg 1日3回投与時の安全性、肝機能障害、下痢 (*C. difficile* 感染の有無を含む)、中枢神経系障害及び腎機能障害患者における安全性についても、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①フィニバックス点滴静注用 0.25g、②フィニバックスキット点滴静注用 0.25g、③フィニバックス点滴静注用 0.5g
〔一 般 名〕	ドリペネム水和物
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 8 月 5 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、本剤の有効性について、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）の成績をもとに検討した結果（「審査報告（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、＜審査の概略＞（1）有効性について」の項、参照）、本剤の小児一般感染症及び小児化膿性髄膜炎に対する有効性は期待できると判断した。なお、機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）における化膿性髄膜炎患者は少数例であり、有効性に関する情報は限定的であることから、化膿性髄膜炎患者における有効性については、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると考えた。

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、主に国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）の成績をもとに検討した結果（「審査報告（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、＜審査の概略＞（2）安全性について」の項、参照）、小児一般感染症に対する本剤 20mg/kg 1 日 3 回投与及び化膿性髄膜炎に対する本剤 40mg/kg 1 日 3 回までの用法・用量において、安全性プロファイルは成人と大きな差異は認められず、忍容可能であると判断した。しかしながら、機構は、国内小児第Ⅲ相試験（R1433 試験）での投与例は限られており、特に本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与された症例は少数例であることから、製造販売後において更に情報収集を行う必要があり、下痢及び中枢神経系障害についても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) 効能・効果について

①適応症について

機構は、「審査報告(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、< 審査の概略> (4) 効能・効果について、1) 適応症について」の項における検討の結果、本剤の成人化膿性髄膜炎に対する有用性は、臨床試験における有効性及び安全性を検討していないことから明確になっていないと考える。しかしながら、機構は、成人の重症・難治性感染症に対し本剤 1g を 1 日 3 回投与することは承認されていること、使用実態調査において成人の化膿性髄膜炎患者に対し本剤が投与された症例では特に安全性上の問題は認められていないことを踏まえると、成人の化膿性髄膜炎患者に対しても忍容可能と考える。また、機構は、化膿性髄膜炎における起炎菌の分布は小児と成人で一部異なるものの、その種類は類似しており、病態も同様と考えられること、成人 1g 1 日 3 回投与時の薬物動態は小児 40mg/kg 1 日 3 回投与時の薬物動態と概ね一致しており、炎症時には一定の髄液中濃度が得られることが期待できることを踏まえると、化膿性髄膜炎の適応を小児に限定する必要はないと判断した。ただし、機構は、成人の化膿性髄膜炎については、臨床試験における投与経験がないことから、その旨を情報提供するとともに、製造販売後において、小児のみならず成人の化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断については、一部の専門委員からは成人に対する検討がなされていない化膿性髄膜炎に関しては小児に限定すべきであるとの意見が述べられたものの、概ね支持された。

機構は、一部の専門委員からの指摘のとおり、化膿性髄膜炎について小児に限定することも一案と考えるものの、成人の化膿性髄膜炎患者は極めて限られ、臨床試験での評価が困難であることを考慮すると、既に重症・難治性感染症患者に対して 1g 1 日 3 回の投与が承認されており、その薬物動態は小児における 40mg/kg 1 日 3 回投与時と概ね一致していること、成人化膿性髄膜炎患者に対しての臨床使用経験が極めて少数例ながら集積され、いずれの患者においても治療効果が認められており安全性上の問題がなかったこと及び髄液中本薬濃度が測定された症例では髄液への本薬の移行が確認されたこと、小児と成人の病態も同様と考えられること等を踏まえ、成人の化膿性髄膜炎に対する臨床試験での投与経験がないことを情報提供した上で、化膿性髄膜炎を適応症に含めることが適切であると判断した。

②適応菌種について

機構は、「審査報告(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、< 審査の概略> (4) 効能・効果について、2) 適応菌種について」の項における検討の結果、臨床試験及び文献報告等における検討症例がなく臨床的な有効性が評価不能である髄膜炎菌及びリステリア菌を適応菌種に含めることは適切でないと判断した。

以上の機構の判断については、一部の専門委員から適応菌種とすることが望ましいとの意見が述べられたものの、概ね支持された。

機構は、以下のように考える。

髄膜炎菌及びリステリア菌については、小児及び成人ともに臨床試験における本剤の有効性は示されておらず、国内外の研究報告等における検討症例も認められないことから、これらの菌種に対する臨床的な有効性は評価できず、現時点で髄膜炎菌及びリステリア菌を適応菌種に含めることは適切でないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のとおりにすることが適切であると判断した。

【効能・効果】

＜適応菌種＞

ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

＜適応症＞

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

（下線部追加）

(4) 用法・用量について

機構は、「審査報告（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、＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の一般感染症に対する小児の通常用法・用量として本剤 20mg/kg の 1 日 3 回投与を設定することは可能であると判断した。また、化膿性髄膜炎患者に対して本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与が推奨されるとする申請者の考え方についても受け入れ可能と判断した。なお、機構は、一般感染症患者でも、重症・難治性感染症の治療の際には、本剤の高用量投与が必要となる可能性があると考えられ、成人の重症・難治性感染症に対し本剤 1g 1 日 3 回投与が承認されていることを踏まえると、小児の用法・用量において、本剤 40mg/kg 1 日 3 回投与を化膿性髄膜炎患者のみに限定せず、一般感染症患者も含め増量が必要と判断される場合には投与可能と設定することは、受け入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の小児に対する用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

【用法・用量】

通常、成人にはドリペネムとして1回 0.25g（力価）を1日2回又は3回、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 0.5g（力価）を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g（力価）、1日量として3.0g（力価）まで投与できる。

通常、小児にはドリペネムとして1回 20mg（力価）/kgを1日3回、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 40mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回 1.0g（力価）までとする。

（下線部追加）

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、「審査報告（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、＜審査の概略＞（6）製造販売後調査等について」の項で議論したように、申請者が計画している特定使用成績調査について、以下の点においても情報収集を行う必要があると判断した。

- ・ 下痢の発現例における *C. difficile* 感染の有無について
- ・ 腎機能障害患者に対する安全性について

また、以下の対象については、それぞれ一定数以上の調査症例数を確保し、本剤の有効性及び安全性を検討できるよう、具体的な目標症例数を設定する必要があると判断した。

- ・ 成人化膿性髄膜炎患者
- ・ 小児化膿性髄膜炎患者
- ・ 小児一般感染症における 40mg/kg 1日3回の投与例

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査において、申請者の提示した内容及び機構が情報収集する必要があると判断した上記の項目について適切に情報収集できるような計画とするよう申請者に指示した。

申請者は、上記について了解し、小児に対する特定使用成績調査として、化膿性髄膜炎 75 例及び本剤 40mg/kg 1日3回投与がなされた症例 30 例を含む目標症例数 1000 例の調査を実施する予定であること、成人の化膿性髄膜炎患者については、本剤使用例をレトロスペクティブに調査することを説明し、機構はこれを了承した。

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	訂正前	訂正後
15	5	(2) 安全性について、7) 中枢神経系障害について	(2) 安全性について、6) 中枢神経系障害について
18	25	<審査の概略> (4) 効能・効果及び用法・用量について、3) 用法・用量について」の項で議論することとしたい。	<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項で議論することとしたい。
30	21	<u>C. difficile 抗原の発現はなかったものの、</u>	<u>C. difficile 抗原陽性例はなかったものの、</u>

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は4年間と設定することが適切であると判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、ブレボテラ属

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

（下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人にはドリペネムとして1回0.25g（力価）を1日2回又は3回、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0.5g（力価）を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g（力価）、1日量として3.0g（力価）まで投与できる。

通常、小児にはドリペネムとして1回20mg（力価）/kgを1日3回、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40mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回1.0g（力価）までとする。

（下線部追加）