

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ユナシン-**S**静注用0.75g、同静注用1.5g、同キット静注用1.5g、同
キット静注用3g

[一 般 名] スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成23年10月28日

[審 議 結 果]

平成 24 年 7 月 20 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 7 月 12 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 ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g ② ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g
[一 般 名]	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 28 日
[剤形・含量]	① ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g : 1 バイアル中にスルバクタムナトリウム 0.25g 又は 0.5g (力価) 及びアンピシリンナトリウム 0.5g 又は 1g (力価) を含有する注射剤 ② ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g : 1 キット (100mL) 中にスルバクタムナトリウム 0.5g 又は 1g (力価) 及びアンピシリンナトリウム 1g 又は 2g (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 7 月 12 日

[販 売 名] ①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g
②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g
[一 般 名] スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 10 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤高用量投与時の肺炎、肺膿瘍及び腹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。また、本剤高用量投与時に、肺炎球菌及びモラクセラ・カタラーリスによる肺炎に対する有効性が示されたことから、本剤の適応菌種として肺炎球菌及びモラクセラ・カタラーリスを追加することは可能と判断する。なお、肺炎球菌及びモラクセラ・カタラーリスを含む小児臨床分離株の本剤に対する感受性、腎機能障害患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性等については、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>
本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌
<適応症>
肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎
(下線部追加)

[用法・用量] ①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g
[肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合]
通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1 回 3g（力価）1 日 4 回（1 日量として 12g（力価））を上限とする。

[膀胱炎の場合]
通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 3g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。

通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 60～150mg（力価）/kg を 3～4 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

なお、点滴による静脈内投与に際しては、補液に溶解して用いる。

②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g

〔肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 6g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1回 3g（力価）1日 4回（1日量として 12g（力価））を上限とする。

〔膀胱炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 3g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 60～150mg（力価）/kg を 3～4 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g ②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g
[一 般 名]	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 28 日
[剤形・含量]	①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g : 1 バイアル中にスルバクタムナトリウム 0.25g 又は 0.5g (力価) 及びアンピシリンナトリウム 0.5g 又は 1g (力価) を含有する注射剤 ②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g : 1 キット (100mL) 中にスルバクタムナトリウム 0.5g 又は 1g (力価) 及びアンピシリンナトリウム 1g 又は 2g (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、 <u>肺炎球菌</u> 、 <u>モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス</u> 、 <u>大腸菌</u> 、 <u>肺炎桿菌</u> 、 <u>プロテウス属</u> 、 <u>インフルエンザ菌</u> <適応症> 肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎 (下線部追加)
[申請時用法・用量]	① : ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g [肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6g (力価) を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。 <u>なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 3g (力価) 1 日 4 回を上限とする。</u> [膀胱炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 3g (力価) を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。 通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 60~150mg (力価) /kg を 3~4 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。 なお、点滴による静脈内投与に際しては、補液に溶解して用いる。

②：ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g

〔肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 3g（力価）1 日 4 回を上限とする。

〔膀胱炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 3g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 60～150mg（力価）/kg を 3～4 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

（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、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績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

本剤は、スルバクタムナトリウム（SBT）とアンピシリンナトリウム（ABPC）を 1：2 の比率で配合した注射用ペニシリン系抗菌薬である。SBT は β -ラクタマーゼ阻害剤であり、各種細菌が産生する β -ラクタマーゼ、特にペニシリナーゼを強く不可逆的に不活性化するとされている。ABPC はペニシリン系抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌の大腸菌、プロテウス・ミラビリス及びインフルエンザ菌に対し抗菌活性を示すが、SBT を配合することにより、より広範囲の抗菌スペクトルを示すとされている。

本邦では、肺炎、肺膿瘍、膀胱炎及び腹膜炎を効能・効果として、ユナシン-S 静注用 0.75g 及び同静注用 1.5g が 1994 年 7 月に承認され、その後医療現場での調製作業の煩雑さを改善することを目的として、ユナシン-S キット静注用 1.5g 及び同キット静注用 3g が 2006 年 10 月に承認されている。

本邦における本剤の用法・用量は、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対しては 1 日 6g（1 回 3g、1 日 2 回）であるが、海外における用法・用量では、重症度に応じて 1 日 12g（1 回 3g、1 日 4 回）までの投与が承認されており、国内外の成書又はガイドラインでは、市中肺炎及び院内肺炎に対して高用量を含む投与が推奨されている¹⁾。また、ペニシリン系抗菌薬の臨床効果は Time above MIC（%）に依

¹⁾ 福井次矢他 日本語版監修、ハリソン内科学 第3版、1680-1690、2009、日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成

存することが報告されており²⁾、本剤の1日の投与回数を増やすことにより効果の増大が期待できると考えられた。このような状況を踏まえ、関連学会及び医療現場から本剤高用量の開発が要望され、重症度の高い肺炎及び腹膜炎に対する初期治療において、より確実な治療効果が得られる本剤の高用量投与という選択肢を本邦でも提供することの意義は大きいと考えられたことから、本剤の高用量投与（1回3g、1日4回）の開発が開始され、今般、本剤を高用量投与（1回3g、1日4回）した際の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、平成24年5月現在、本剤は59の国と地域において承認されており、そのうち、高用量投与（1回3g、1日4回）については、米国、フランス及びドイツ等の少なくとも48の国と地域において承認されている。

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、新たな薬理試験成績は提出されていないものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における臨床分離株の本薬に対する感受性及び国内臨床分離株における本薬の抗菌活性の経年の推移について、以下のとおり検討されている。

（1）効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性（5.3.5.2.1-2）

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験、2010年10月～2011年4月実施）から得られた臨床分離株に対する本薬の抗菌活性として最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC$\mu\text{g/mL}$）が Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じた微量液体希釈法により測定された結果は、下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で得られた臨床分離株に対する本薬の抗菌活性

菌種（株数）	MIC 範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）	MIC ₉₀ （ $\mu\text{g/mL}$ ）
<i>S. aureus</i> (7)	0.12～32	—
MSSA ^{a)} (5)	0.12～2	—
MRSA ^{b)} (2)	16～32	—
<i>H. influenzae</i> (10)	0.12～4	2
BLNAI ^{c)} (2)	2～2	—
BLNAS ^{d)} (6)	0.12～0.5	—
BLNAR ^{e)} (1)	4	—
BLPAR ^{f)} (1)	1	—
<i>M. catarrhalis</i> (10)	$\leq 0.06 \sim 0.25$	0.12
<i>S. pneumoniae</i> (11)	$\leq 0.06 \sim 2$	2
PSSP ^{g)} (6)	$\leq 0.06 \sim \leq 0.06$	—
PISP ^{h)} (1)	0.5	—
PRSP ⁱ⁾ (3)	2～2	—
MDRSP ^{j)} (3)	2～2	—

委員会、成人市中肺炎診療ガイドライン、日本呼吸器学会、39-43、2007

²⁾ Craig WA, *Clin Infect Dis*, 26(1): 1-10, 1998、Jacobs MR, *Clin Microbiol Infect*, 7(11): 589-596, 2001

菌種 (株数)	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>S. epidermidis</i> (1)	0.12	—
<i>K. pneumoniae</i> (1)	4	—
<i>K. oxytoca</i> (1)	16	—
<i>E. coli</i> (1)	4	—
<i>Acinetobacter species</i> (1)	0.5	—
<i>M. micros</i> (3)	≤0.06~0.25	—
<i>P. anaerobius</i> (7)	≤0.06~0.12	—
<i>P. melaninogenica</i> (1)	0.25	—
<i>Prevotella species</i> (2)	≤0.06~0.12	—
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (1)	0.12	—
<i>V. parvula</i> (3)	≤0.06~0.25	—
<i>E. aerogenes</i> (1)	4	—
<i>S. auricularis</i> (1)	0.12	—
<i>S. marcescens</i> (1)	8	—

MIC は ABPC の量で示す。

MIC₉₀ : 90%の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度

S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis* : *Moraxella catarrhalis*, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *M. micros* : *Micromonas micros*, *P. anaerobius* : *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. melaninogenica* : *Prevotella melaninogenica*, *V. parvula* : *Veillonella parvula*, *E. aerogenes* : *Enterobacter aerogenes*, *S. auricularis* : *Staphylococcus auricularis*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*

a) MSSA : メチシリン感性 *S. aureus* (オキサシリンに対する MIC ≤ 2μg/mL), b) MRSA : メチシリン耐性 *S. aureus* (オキサシリンに対する MIC ≥ 4μg/mL), c) BLNAI : β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 中等度耐性の *H. influenzae* (ABPC に対する MIC = 2μg/mL, β-ラクタマーゼ (-)), d) BLNAS : β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 感性の *H. influenzae* (ABPC に対する MIC ≤ 1μg/mL, β-ラクタマーゼ (-)), e) BLNAR : β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性の *H. influenzae* (ABPC に対する MIC ≥ 4μg/mL, β-ラクタマーゼ (-)), f) BLPAR : β-ラクタマーゼ産生 ABPC 耐性の *H. influenzae* (ABPC に対する MIC ≥ 4μg/mL, β-ラクタマーゼ (+)), g) PSSP : ペニシリン感性 *S. pneumoniae* (ペニシリンに対する MIC ≤ 0.06μg/mL), h) PISP : ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (0.12μg/mL ≤ ペニシリンに対する MIC ≤ 1μg/mL), i) PRSP : ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (ペニシリンに対する MIC ≥ 2μg/mL), j) MDRSP : 多剤耐性 *S. pneumoniae* (以下に示す条件を 2 つ以上満たす。ベンジルペニシリンに対する MIC ≥ 2μg/mL、レボフロキサシンに対する MIC ≥ 8μg/mL、エリスロマイシンに対する MIC ≥ 1μg/mL、セフトアキシム又はセフトリアキソンに対する MIC ≥ 4μg/mL)

g) ~ i) : 判定には経口ペニシリン G の基準 (CLSI 法) を使用

また、国内における主要原因菌の本薬に対する感受性推移について、本剤の初回申請当時 (1982 ~ 1987 年) の臨床分離株³⁾、2000 年度臨床分離株⁴⁾ 及び国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) (2011 年) の臨床分離株に対する本薬の抗菌活性が比較検討された。なお、本剤の既承認の適応菌種及び本申請において追加予定の適応菌種のうち、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) で十分な株数が得られなかった菌種については公表文献⁵⁾ (2008 年度調査) が引用された。MIC 測定 (微量液体希釈法) は、本剤の初回申請資料及び 2000 年度の調査では日本化学療法学会標準法、2008 年度の調査では CLSI 法に準じて実施された。結果は下表のとおりであった。

表 国内における本薬の抗菌活性の経年的変化

菌種	MIC (μg/mL)	調査年度		
		1982~1987 年 ^{a)}	2000 年	2008~2011 年
<i>S. aureus</i>	株数	276	200	7
	MIC 範囲	0.07~33.33	≤0.06~64	0.12~32
	MIC ₉₀	16.67	32	—
MSSA ^{c)}	株数	—	100	5
	MIC 範囲	—	≤0.06~2	0.12~2
	MIC ₉₀	—	2	—
<i>S. pyogenes</i>	株数	26	50	6
	MIC 範囲	≤0.03~≤0.03	≤0.06~1	≤0.06~≤0.06
	MIC ₉₀	≤0.03	≤0.06	≤0.06

³⁾ ユナシン-S 静注用 初回申請時資料概要

⁴⁾ 松本 佳巳他, *Pharma Medica*, 20(5): 168-193, 2002

⁵⁾ Ishikawa K, et al. *J Infect Chemother*, 17(1): 126-138, 2011

菌種	MIC (μg/mL)	調査年度		
		1982～1987 年 ^{a)}	2000 年	2008～2011 年
<i>S. pneumoniae</i>	株数	66	100	11
	MIC 範囲	≤0.03～2.09	≤0.06～8	≤0.06～2
	MIC ₉₀	0.07	4	2
<i>H. influenzae</i>	株数	55	50	10
	MIC 範囲	0.26～4.17	0.25～4	0.12～4
	MIC ₉₀	4.17	2	2
<i>M. catarrhalis</i>	株数	66	50	10
	MIC 範囲	≤0.03～0.26	≤0.06～0.25	≤0.06～0.25
	MIC ₉₀	0.13	0.25	0.12
<i>K. pneumoniae</i>	株数	64	50	93 ^{b),d),e)}
	MIC 範囲	2.09～533.33	2～64	0.5～64
	MIC ₉₀	33.33	16	8
<i>E. faecalis</i>	株数	97	—	140 ^{b),d)}
	MIC 範囲	0.13～4.17	—	0.25～8
	MIC ₉₀	2.09	—	4
<i>E. coli</i>	株数	138	100	255 ^{b),d),e)}
	MIC 範囲	0.26～267.67	1～>128	≤0.06～128
	MIC ₉₀	33.33	64	32
<i>P. mirabilis</i>	株数	4	50	42 ^{b),d)}
	MIC 範囲	2.09～66.67	1～64	0.5～32
	MIC ₉₀	66.67	16	8
<i>A. calcoaceticus</i>	株数	27	50	—
	MIC 範囲	0.52～4.17	1～64	—
	MIC ₉₀	4.17	4	—
<i>B. fragilis</i>	株数	11	50	—
	MIC 範囲	0.52～8.33	0.5～128	—
	MIC ₉₀	4.17	8	—

MIC は ABPC の濃度で示す。

S. pyogenes : *Streptococcus pyogenes*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, *A. calcoaceticus* : *Acinetobacter calcoaceticus*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*

a) 接種菌量 : 1×10^6 CFU/mL、b) 接種菌量 : 5×10^5 CFU/mL、c) オキサシリンに対する MIC ≤ 2μg/mL

d) 引用 : Ishikawa K et al. *J Infect Chemother*, 17(1): 126-138, 2011

e) 国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) では 1 株のみ (MIC : 4μg/mL)

以上より申請者は、*S. pneumoniae* の本薬に対する感受性に耐性化の傾向が認められたものの、それ以外の菌種の本薬に対する感受性に大きな変化は認められなかったと説明した。

<審査の概略>

(1) 国内外における適応菌種の主な原因菌及び本薬に対する感受性の異同について

機構は、海外臨床試験及び海外臨床研究の実施時期 (1980～1990 年代) と現在の本邦における肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の原因菌の種類及び本薬に対する感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

1) 各疾患における原因菌について

①肺炎

本邦におけるガイドラインでは、細菌性市中肺炎の主な原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* 及び *S. aureus* 等であり⁶⁾、院内肺炎の主な原因菌は、市中肺炎の原因菌に加え、MRSA 等の薬剤耐性菌、*E. coli*、*Klebsiella* 属及び *Enterobacter* 属等の腸内細菌の関与が高い⁷⁾ とされており、市中肺炎及び院内肺炎のいずれにおいても、国内外で原因菌の種類に差異はないとされてい

⁶⁾ 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会, 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 14-23, 2007

⁷⁾ 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会, 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 11-23, 2008

る。また、市中肺炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において、ベースラインで同定された原因菌の種類は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*K. oxytoca*、Group C *Streptococcus*、*E. aerogenes* 及び *S. aureus* であり、肺炎を対象とした海外臨床試験（85-1 試験）では、投与終了時及び追跡評価時の細菌学的効果判定を行った原因菌は、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*Streptococcus* 属、*S. pyogenes*、*Klebsiella* 属及び *Haemophilus* 属であった。

②肺膿瘍

国内の公表文献では、肺膿瘍（肺化膿症）の原因菌は嫌気性菌が主体であり、*Peptostreptococcus* 属、*Fusobacterium* 属 *P. melaninogenica* 及び *Bacteroides* 属の分離頻度が高いとされており、好気性菌では *S. aureus* が最も多く分離され、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* 等も分離頻度が高いとされている⁸⁾。また、誤嚥性肺炎及び原発性肺膿瘍を対象とした海外臨床試験⁹⁾において、原発性肺膿瘍患者（27 例）から分離された主な原因菌は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、*Streptococcus* 属、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*Fusobacterium* 属及び *S. aureus* 等であった。

③腹膜炎

本邦におけるガイドライン等において、原発性細菌性腹膜炎の原因菌として、*E. coli*、*Enterococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Staphylococcus* 属等の腸内細菌が分離されることが多い。また、続発性腹膜炎の原因菌は、*B. fragilis* group 等の嫌気性グラム陰性桿菌及び嫌気性グラム陽性球菌の分離頻度が高く、好気性菌では *E. coli*、*Enterococcus*、*Klebsiella* 属及び *Streptococcus* 属等の分離頻度が高いとされている¹⁰⁾。海外の成書¹¹⁾において、原発性細菌性腹膜炎及び続発性腹膜炎の原因菌の種類は国内とほぼ同様と記載されている。

以上より、国内外において肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の原因菌の種類に大きな差異はないと考える。

2) 海外の臨床試験及び臨床研究の臨床分離株と現在の国内臨床分離株における本薬に対する感受性の比較

海外臨床試験（85-1 試験、51-1 試験、21-1 試験及び 58-2 試験）¹²⁾ 及び海外臨床研究¹³⁾での臨床分離株のうち、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の原因菌の本薬に対する感受性データと近年の国内臨床分離株の本薬に対する感受性データ〔国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）及び第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査¹⁴⁾（2008 年度）〕の結果は、下表のとおりであった。

⁸⁾ 乾啓洋ら、日本臨床 別冊 呼吸器症候群、1: 37-40, 2008

⁹⁾ Ott SR et al, *Infection*, 36(1): 23-30, 2008

¹⁰⁾ 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会編集、嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン、110-122, 2007

¹¹⁾ 福井次矢及び黒川清 日本語版監修、ハリソン内科学 第3 版、849-855, 2009

¹²⁾ 海外申請資料 Retsema JA et al, *Microbiology Sulbactam and Sulbactam/Ampicillin*, May 1, 25-26, 1984

¹³⁾ Sidorenko SV et al, *Int J Antimicrob Agents*, 7(2): 109-117, 1996, Murray PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 19(2): 111-120, 1994, Ferrari L et al, *Chemotherapy*, 48(1): 15-20, 2002, Stock I et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 33(3): 187-199, 1999, Gill CJ et al, *Clin Ther*, 13(1): 25-37, 1991, Pfaller MA et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 12(5): 356-362, 1993

¹⁴⁾ Ishikawa K et al, *J Infect Chemother*, 17(1): 126-138, 2011

表 国内外の臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種 (株数)	分離年	国名	MIC (μg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> ampicillin resistant (70)	1982-1983	米国	—	4
<i>S. aureus</i> methicillin resistant (75)	1982-1983	米国	—	16
<i>S. aureus</i> MS only (83)	1993-1994	ロシア	—	16
<i>S. aureus</i> MR only (26)	1993-1994	ロシア	—	32
<i>S. aureus</i> (4454)	1993	米国	—	4
<i>S. aureus</i> MS (40)	1997	イタリア	≤0.12~2	1
<i>Staphylococcus</i> (coagulase-negative) MS only (69)	1993-1994	ロシア	—	8
<i>Staphylococcus</i> (coagulase-negative) MR only (47)	1993-1994	ロシア	—	32
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative (2498)	1993	米国	—	2
<i>S. epidermidis</i> (25)	1982-1983	米国	—	4
<i>S. aureus</i> (7)	2011 ^{c)}	日本	0.12~32	—
MSSA (5) ^{a)}	2011 ^{c)}	日本	0.12~2	—
<i>S. pneumoniae</i> (42)	1993-1994	ロシア	—	<0.5
<i>S. pneumoniae</i> (701)	1993	米国	—	≤1
<i>S. pneumoniae</i> (20)	1997	イタリア	≤0.06	≤0.06
<i>S. pneumoniae</i> (11)	2011 ^{c)}	日本	≤0.06~2	2
<i>H. influenzae</i> ampicillin resistant (20)	1982-1983	米国	—	2
<i>H. influenzae</i> (774)	1993	米国	—	2
<i>H. influenzae</i> (57)	1997	イタリア	≤0.12~4	4
<i>H. influenzae</i> (10)	2011 ^{c)}	日本	0.12~4	2
<i>E. coli</i> (150)	1982-1983	米国	—	16
<i>E. coli</i> (139)	1986	ドイツ、スイス、オーストリア	0.5~64	16
<i>E. coli</i> (293)	1988	米国	0.06~>128	32
<i>E. coli</i> (1336)	1990-1991	米国	—	32
<i>E. coli</i> (81/117) ^{b)}	1993-1994	ロシア	—	64/64
<i>E. coli</i> (10942)	1993	米国	—	64
<i>E. coli</i> (40)	1997	イタリア	2~32	16
<i>E. coli</i> (255)	2008	日本	≤0.06~128	32
<i>M. catarrhalis</i> (298)	1993	米国	—	≤1
<i>M. catarrhalis</i> (10)	2011 ^{c)}	日本	≤0.06~0.25	0.12

MS; methicillin-sensitive, MR; methicillin-resistant

MIC は ABPC の濃度で示す。

a) MIPIC ≤ 2μg/mL、b) Teaching; 大学付属病院/Common; 一般病院についてそれぞれ示す。、c) 国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験)

以上より、海外臨床試験及び海外臨床研究が実施された時期における臨床分離株の本薬に対する感受性は、本邦における現在の本薬に対する感受性と大きな差異はないと考える。

機構は、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の主な原因菌の種類について、国内外のガイドライン及び成書等から国内外で大きな差異は認められないことを確認した。また、これらの原因菌の本薬に対する感受性について、国内臨床分離株の感受性データの情報が少ないことから、厳密な感受性比較は困難であるが、MIC の範囲又は MIC₉₀ 値は同様であり、国内外で大きな差異はないとする申請者の説明を了承可能と判断した。なお、申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性については次項で議論したい。

(2) 申請適応菌種 (*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *K. pneumoniae*) に対する本薬の抗菌活性について

申請者は、本薬の臨床分離株に対する抗菌活性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) から得られた臨床分離株の本薬に対する感受性は、第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査 (2008 年度) 報告の結果とほぼ同等であり、明らかな差異は認められなかった (「<資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗菌活性 (5.3.5.2.1-2)」

の項参照)。また、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) 及び国内の公表文献から、本申請における追加適応菌種の *S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *K. pneumoniae* に対する本薬の抗菌活性が確認された。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) における *K. pneumoniae* の臨床分離株が 1 株のみであったことから、*K. pneumoniae* に対する本薬の有効性を示唆するデータが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。

国内の成人市中肺炎診療ガイドライン¹⁵⁾ において、*Klebsiella* 属が原因菌と判明した場合の治療として、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬が第 2 世代セフェム系抗菌薬と並んで推奨されている。国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) において分離されたのは 1 株であったものの、当該症例の臨床効果は「有効」、細菌学的効果は「消失」であり、腹膜炎を対象とした海外臨床試験 (海外 21-1 試験) では、*K. pneumoniae* は 3 株分離され、細菌学的効果はすべて消失と判定されている。また、国内サーベイランス⁵⁾ で報告されている臨床分離株の本薬に対する感受性データからも、本薬の *K. pneumoniae* に対する有効性が示されると考えている。

しかしながら、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) において分離された症例が 1 例のみであったこと、本薬の肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する有効性については文献報告があるものの、*K. pneumoniae* が原因となる疾患において本薬の有効性を明確に示す根拠データがないことから、本剤の適応菌種とするには情報が十分でないと考え、「肺炎桿菌」については、本申請における追加適応菌種としないこととした。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) において *K. pneumoniae* の臨床分離株が 1 株であり、*K. pneumoniae* が原因となる疾患において本薬の有効性を明確に示す報告も認められないことを踏まえると、「肺炎桿菌」を追加適応菌種としないこととした申請者の説明を了承した。また、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験)、公表文献⁵⁾、海外臨床試験及び海外臨床研究のデータを踏まえると、*M. catarrhalis* の本薬に対する感受性に大きな差異はなく、現在の本邦においても本薬の抗菌活性は期待できると考える。一方で、*S. pneumoniae* については、海外臨床試験及び海外臨床研究が実施された 1980 年代及び 1990 年代と比較して、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験、2010 年 10 月～2011 年 4 月実施) では本薬に対する感受性が低い傾向が認められていることから¹⁶⁾ (「(1) 国内外における適応菌種の主な原因菌及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)、海外臨床試験成績の利用に際しては、国内外の *S. pneumoniae* 感受性の差異を考慮した上で、臨床的な有効性を慎重に評価する必要があると考える。なお、本剤の適応菌種の適切性については、「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＞ (3) 効能・効果について、2) 適応菌種について」の項で議論したいと考える。

¹⁵⁾ 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会、成人市中肺炎診療ガイドライン、44-50、2007

¹⁶⁾ ロシア (1993～1994 年)、米国 (1993 年)、イタリア (1997 年) 及び国内 (2008 年又は 2011 年) における MIC₉₀ は、それぞれ <0.5、≤1、≤0.06 及び 2µg/mL であった。

(3) 申請適応菌種の小児臨床分離株に対する本薬の抗菌活性について

機構は、本申請における追加適応菌種 (*S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis*) が原因となる小児感染症における本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児感染症においても *S. pneumoniae* 又は *M. catarrhalis* が原因菌となる肺炎及び肺膿瘍に対して本薬の有効性が期待できる根拠について、以下のとおり説明した。

1) *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* の本薬に対する感受性について

本剤の *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* の本薬に対する感受性データについて、国内公表文献¹⁷⁾より得られた小児由来の臨床分離株 (*S. pneumoniae* 又は *M. catarrhalis*) の本薬及びアンピシリン (ABPC) に対する感受性データは下表のとおりであった。

表 臨床分離株の本薬及び ABPC に対する感受性データ

菌種 (株数)	薬剤	分離年度	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (15) ^{a)}	本薬	2004~2005	≤0.06~2	2
PSSP (42)	本薬	2008	≤0.06~0.125	≤0.06
PISP (26)	本薬	2008	≤0.06~2	2
PRSP (10)	本薬	2008	1~4	4
PSSP (11)	本薬	2005~2006	—	≤0.25
PISP (13)	本薬	2005~2006	—	4
PRSP (21)	本薬	2005~2006	—	4
<i>S. pneumoniae</i> (37)	ABPC	2005	≤0.06~4	1
PSSP (10)	ABPC	2005	≤0.06~≤0.06	≤0.06
PISP (23)	ABPC	2005	0.13~1	1
PRSP (4)	ABPC	2005	2~4	—
PSSP (11)	ABPC	2005~2006	—	0.12
PISP (13)	ABPC	2005~2006	—	2
PRSP (21)	ABPC	2005~2006	—	4
PSSP (110)	ABPC	2004	≤0.02~1	0.06
PISP (123)	ABPC	2004	0.06~2	2
PRSP (99)	ABPC	2004	1~8	4
<i>M. catarrhalis</i> (20)	本薬	2008	≤0.06~0.25	0.25

a) PCG (ペニシリン G) に対する MIC<0.25µg/mL、
ペニシリンに対する MIC として、PSSP : MIC≤0.06µg/mL、PISP : 0.12µg/mL ≤MIC≤1µg/mL、
PRSP : MIC≥2µg/mL [判定には経口ペニシリン G の基準 (CLSI 法) を使用]

2) 薬物動態-薬力学 (PK-PD) 理論に基づく *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* への有効性に関する考察について

肺炎を含む呼吸器感染症又は耳鼻咽喉科領域感染症から 2004~2008 年に分離された国内小児臨床分離株に対する本薬の抗菌活性データ¹⁷⁾ (「1) *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* の本薬に対する感受性について」の項参照) を用いて、PK-PD 理論から本申請における追加適応菌種である *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する有効性について、平均 ABPC 濃度が MIC を超える時間の投与間隔に対する割合 (Time above MIC (%)) を基に考察した¹⁸⁾。

日本人小児患者に本剤 30mg/kg (16 例) 及び 60mg/kg (11 例) を急速静脈内投与¹⁹⁾ 並びに 30mg/kg (12 例) を 30 分かけて静脈内投与²⁰⁾ したときに得られた本薬の平均血清中濃度推移について、

¹⁷⁾ 坂田 宏, 日本小児呼吸器疾患学会雑誌, 17(1): 24-30, 2006、山本 磨知子ら, 医学検査, 57(2): 154-158, 2008、武田 神江ら, 日本小児科学会雑誌, 112(7): 1081-1087, 2008、Sato Y et al, J Infect Chemother, 15(6): 396-401, 2009、鈴木 賢二ら, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 26(1): 15-26, 2008

¹⁸⁾ ペニシリン系抗菌薬では、Time above MIC (%) が 30%以上で細菌増殖抑制作用を示し、50%で最大殺菌作用を示すと報告されている (戸塚恭一監修, 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, 56-61, 2006)

¹⁹⁾ 初回承認申請時資料図へ-12

²⁰⁾ 初回承認申請時資料図へ-13

2-コンパートメントモデルを適用し、得られた薬物動態パラメータの平均値を用いて、既承認の小児用法・用量の範囲（1日 60～150mg/kg を 3～4 回に分けて投与）における Time above MIC (%) を算出した結果は、下表のとおりであった。

表 シミュレーションによる既承認の小児用法・用量と ABPC の Time above MIC (%) の関係

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Time above MIC (%)					
	1日3回投与				1日4回投与	
	1回 20mg/kg (60mg/kg/日)	1回 30mg/kg (90mg/kg/日)	1回 40mg/kg (120mg/kg/日)	1回 50mg/kg (150mg/kg/日)	1回 20mg/kg (80mg/kg/日)	1回 30mg/kg (120mg/kg/日)
0.25	65.0	71.9	76.7	80.5	86.9	96.0
0.5	53.4	60.2	65.0	68.8	71.3	80.4
1	41.6	48.5	53.4	57.1	55.7	64.9
2	30.0	36.8	41.6	45.4	40.2	49.3
4	19.5	25.3	30.0	33.7	26.1	33.9
8	12.9	16.3	19.5	22.5	17.3	21.8

Time above MIC (%) が 50%を超える場合を網掛けで示した。

最新の国内小児臨床分離株の本薬に対する感受性データ¹⁷⁾より、PSSP に対する本薬の MIC₉₀ は $\leq 0.06 \sim \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 並びに ABPC の MIC₉₀ は $\leq 0.06 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ であり、*M. catarrhalis* に対する本薬の MIC₉₀ は $0.25 \mu\text{g/mL}$ であり、シミュレーション結果から、小児の最低用量（1回 20mg/kg を 1日 3回分割投与）においても、MIC 値 $0.25 \mu\text{g/mL}$ の Time above MIC (%) は 65.0%であることから、既承認の小児用法・用量範囲で *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する有効性は期待できると考えられる。

なお、2003 年 12 月～2006 年 7 月に気管支肺炎と診断された小児に対し、本剤 1日 150mg/kg を投与した時、*S. pneumoniae* が検出された 10/10 例（PSSP：7 例、PISP：3 例）及び *M. catarrhalis* が検出された 12/13 例で著効又は有効と判定された²¹⁾。また、2007 年 3 月～2008 年 3 月に下気道感染症と診断された小児 99 例 [*S. pneumoniae* が検出された症例は 40 例（PSSP：26 例、PISP：4 例、PRSP：10 例）、*M. catarrhalis* が検出された症例は 30 例] に対し、本剤 1日 150～180mg/kg を 3 回に分けて投与した時、解熱が得られない又は副作用のため抗菌薬を変更した症例は 4 例のみであった²²⁾。

3) 小児領域におけるガイドライン

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011²³⁾において、小児肺炎の原因菌が *M. catarrhalis* と判明した時の抗菌薬療法として、本剤 30～50mg/kg/回、3 回/日静注が第一選択薬の一つとして推奨されている。

以上より、*S. pneumoniae* 又は *M. catarrhalis* が原因菌となる小児の肺炎及び肺膿瘍に対して本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のとおり考える。

S. pneumoniae 又は *M. catarrhalis* を原因菌とする国内小児肺炎患者等において、本剤投与時の有効性が示唆されることが報告されていること^{21), 22)}、PK-PD の観点から、既承認用法・用量の範囲内において最大殺菌効果（Time above MIC (%) が 50%以上）が期待される MIC 値は $1 \mu\text{g/mL}$

²¹⁾ 石和田 稔彦ら、小児科、48(8): 1223-1228, 2007

²²⁾ 閑野 将行ら、日本小児科学会雑誌、114(7): 1041-1047, 2010

²³⁾ 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, 29-49, 2011

以下であり、小児臨床分離株における *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* の MIC₉₀ は含まれると考えることから、小児由来の *S. pneumoniae* 又は *M. catarrhalis* による感染症に対しても臨床的な有効性は期待できる可能性はあると考える。

ただし、現在得られている小児臨床分離株の本薬に対する感受性データは 2008 年以前のものであり、最近の感受性データは得られていないこと、成人では *S. pneumoniae* の本薬に対する感受性が低下している傾向にあり、今後も本薬に対する感受性が変動する可能性は否定できないと考えられることから、製造販売後には小児臨床分離株の本薬に対する感受性について情報収集する必要があると考える。なお、適応菌種の適切性については、「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＞ (3) 効能・効果について、2) 適応菌種について」の項で議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、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

本申請に際し、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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における本薬〔アンピシリン（ABPC）及びスルバクタム（SBT）〕のヒト血漿中濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）²⁴⁾ が用いられた²⁵⁾。

(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、本薬の組織移行性を検討した試験として、外国人腹腔鏡手術待機患者を対象とした海外薬物動態試験（58-2 試験）の成績が提出された。また、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）の結果を用いて、母集団薬物動態（PPK）解析及び薬物動態－薬力学（PK-PD）解析が行われた。

(1) 組織移行性

1) 腹水中への移行性（参考 5.3.3.2.1 : 58-2 試験＜19●●年●月～19●●年●月＞）

腹腔鏡手術を受ける予定の外国人女性患者 16 例（薬物動態解析対象 11 例）を対象に、術前 0.5～2 時間に SBT 0.5g 及び ABPC 0.5g を 3 分かけて単回静脈内投与した際の本薬の薬物動態が検討された。SBT 及び ABPC の平均血清中濃度は、投与 0.5 時間後でそれぞれ 24.3 及び 18.0µg/mL で

²⁴⁾ 定量下限値（Lower limit of quantification : LLOQ）は 0.100µg/mL、定量上限値（Upper limit of quantification : ULOQ）は 50.0µg/mL であった。

²⁵⁾ 海外薬物動態試験（58-2 試験）における本薬の腹水中濃度及び血清中濃度の測定に用いた分析法及びその定量下限値については不明。

あり、投与 2 時間後にそれぞれ 6.4 及び 6.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、SBT 及び ABPC の平均腹水中濃度は、投与 0.5 時間後でそれぞれ 14.5 及び 7.1 $\mu\text{g/mL}$ と最高値に達し、投与 2 時間後にはそれぞれ 10.9 及び 7.0 $\mu\text{g/mL}$ と経時的に低下したものの、血清中濃度よりも高値を示した。

2) 肺組織中への移行性²⁶⁾

肺切除術施行予定患者 15 例を対象に、術前に本剤 3g を 15 分かけて単回静脈内投与した際の SBT 及び ABPC の肺組織内の平均最高濃度は、それぞれ 8.6 $\mu\text{g/g}$ (投与 1 時間後、血清中濃度 25.3 $\mu\text{g/g}$) 及び 35.6 $\mu\text{g/g}$ (投与 1.5 時間後、血清中濃度 38.8 $\mu\text{g/g}$) であった。

(2) PPK 解析及び PK-PD 解析

市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) で得られた SBT 及び ABPC の血漿中濃度データ 222 点 (47 例) を用いて PPK 解析²⁷⁾ が行われ、クリアランス (CL) に対してクレアチニンクリアランス (CL_{cr})、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) に対して体重がそれぞれ共変量として選択された。最終モデルから得られた症例ごとの薬物動態パラメータ推定値を用い、本剤 3g を 1 日 4 回静脈内投与 (30 分間点滴) した際の SBT 及び ABPC の血漿中濃度を算出し、初回投与時及び定常状態時の薬物動態パラメータを算出したところ、結果は下表のとおりであった。

表 日本人市中肺炎患者に SBT/ABPC 3g を 1 日 4 回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ推定値

	単回投与			反復投与	
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-6} ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
SBT	70.0 $\pm$ 5.25	1.30 $\pm$ 0.263	102 $\pm$ 34.6	71.7 $\pm$ 6.79	102 $\pm$ 34.6
ABPC	142 $\pm$ 11.5	1.42 $\pm$ 0.307	198 $\pm$ 66.2	146 $\pm$ 14.2	198 $\pm$ 66.2

平均値 $\pm$ 標準偏差 (47 例)

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 終末相消失半減期

$\text{AUC}_{0-\infty}$: 0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、 AUC_{0-6} : 0 時間から 6 時間までの AUC

a) 投与量 (Dose) 及び CL から次式により算出した。 $\text{AUC} = \text{Dose} / \text{CL}$

PPK 解析で得られた症例ごとの薬物動態パラメータ推定値について、中等度腎機能障害患者 ($30 < \text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/min}$) では、正常腎機能患者 ($\text{CL}_{\text{cr}} > 90 \text{ mL/min}$) と比較して、SBT 及び APBC の C_{max} 及び $t_{1/2}$ はいずれも約 1.2 倍、AUC はいずれも約 1.9 倍であった。また、体重について、45kg 以下の患者と 45kg を超える患者を比較したところ、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな差異は認められず、AUC は 45kg 以下の患者では 45kg を超える患者の約 1.2 倍であったものの、臨床的に問題となるような変動ではないと考えられた。

なお、高齢者では腎機能の低下により CL_{cr} の低下が考えられることから、年齢²⁸⁾ の影響についても検討したところ、年齢の上昇に伴い、SBT 及び ABPC の C_{max} 及び AUC は増加し、 $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められ、75 歳以上の患者では、16~44 歳の患者と比較して、SBT 及び ABPC の AUC はいずれも約 2.1 倍となった。75 歳以上の患者のほとんどで CL_{cr} が低値 ($\text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/min}$) であったことから、75 歳以上の患者における SBT 及び ABPC の AUC が高値であった要因は、 CL_{cr} の影

²⁶⁾ Frank U et al, *Infection*, 18(5): 307-309, 1990

²⁷⁾ 2-コンパートメントモデルを使用し、 CL 、コンパートメント間のクリアランス (Q)、中枢コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び V_p を PK パラメータとした (NONMEM, version VI, level 2.0)。

²⁸⁾ 年齢区分として、16~44 歳、45~64 歳、65~74 歳及び 75 歳以上と設定され、検討された。

響によると考察されている。

また、PPK 解析における最終モデルを用いて、本剤 3g を 1 日 2～4 回投与したときの血漿中 ABPC 濃度を推定し、投与回数と MIC ごとの Time above MIC (%) を算出した結果は下表のとおりであった。

表 シミュレーションによる投与回数と ABPC の Time above MIC (%) の関係

MIC (μg/mL)	Time above MIC (%)		
	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与	1 日 4 回投与
1	69.9 ± 17.0	91.4 ± 11.8	98.6 ± 4.31
2	58.8 ± 16.5	82.2 ± 16.5	94.2 ± 9.87
4	47.0 ± 14.7	69.2 ± 19.4	84.7 ± 16.5
8	35.7 ± 12.3	53.6 ± 18.4	69.8 ± 20.6
16	25.4 ± 9.21	38.2 ± 14.0	51.4 ± 18.5
32	16.3 ± 5.81	24.7 ± 8.92	33.6 ± 12.3

平均値 ± 標準偏差

Time above MIC (%) が 50% を超える場合を網掛けで示した。

(3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

日本人健康成人²⁹⁾ 及び外国人健康成人³⁰⁾ に本剤 1.5g を静脈内投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人健康成人及び欧米人健康成人に本剤 1.5g を静注したときの薬物動態パラメータの比較

	SBT			ABPC		
	C _{5min} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	C _{5min} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
日本人健康成人 (6 例)	40.0 ± 3.5	1.10 ± 0.08	31.60 ± 2.66	78.8 ± 7.1	1.06 ± 0.04	53.06 ± 4.97
外国人健康成人 (10 例)	39.8	1.15	40.71	69.4	1.14	68.81

平均値 ± 標準偏差又は平均値

C_{5min} : 投与 5 分後の血漿又は血清中濃度

日本人健康成人 6 例に本剤 0.75g 及び 1.5g、外国人健康成人 10 例に本剤 1.5g 及び 3g を静脈内投与した際の C_{max} 及び AUC は、それぞれ用量に比例して 2 倍に増加した^{29), 30)}。また、国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) において、市中肺炎患者に本剤 3g を 1 日 4 回投与したときの PPK 解析の最終モデル、並びに日本人健康成人の平均体重 (69.7kg) 及び平均 CL_{cr} (129.7mL/min) を用いて、日本人患者に本剤 1.5g を投与した際の薬物動態パラメータを推定したところ、日本人健康成人の薬物動態パラメータとほぼ同様の値³¹⁾ を示したことから、本剤 1.5g 及び 3g を投与した際の日本人健康成人及び日本人患者の薬物動態は同様であり、3g までほぼ線形であることが示唆された。なお、薬物動態パラメータについて線形性を仮定し、日本人に本剤 3g を投与した際の薬物動態パラメータを算出し、外国人健康成人に本剤 3g を投与した際の薬物動態パラメータ³⁰⁾ と比較すると、日本人における推定値³²⁾ では SBT の AUC_{0-∞} が外国人と比較して約 25% 低値を示したが、その他のパラメータ (C_{5min} 及び t_{1/2}) については日本人と外国人でほぼ同様であった。

以上より、本剤 3g を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは日本人と外国人で類似して

²⁹⁾ 柴 孝也ら, *Chemotherapy(Tokyo)*, 36(S-8): 149-159, 1988

³⁰⁾ Ripa S et al, *Chemotherapy*, 36(3): 185-192, 1990、本剤 3g を静脈内投与した際の薬物動態パラメータとして、C_{5min}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は、SBT ではそれぞれ 77.1μg/mL、1.14h 及び 83.79μg·h/mL、ABPC ではそれぞれ 134.4μg/mL、1.09h 及び 133.17μg·h/mL であった。

³¹⁾ C_{5min}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は、SBT でそれぞれ 39.6μg/mL、1.22h 及び 31.5μg·h/mL、ABPC でそれぞれ 80.5μg/mL、1.40h 及び 61.3μg·h/mL であった。

³²⁾ C_{5min}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は、SBT でそれぞれ 79.2μg/mL、1.22h 及び 63.0μg·h/mL、ABPC でそれぞれ 161μg/mL、1.40h 及び 122.6μg·h/mL であった。

おり、SBT 及び ABPC の $t_{1/2}$ はいずれも約 1 時間であり、投与間隔を 6 時間とした場合でも蓄積性はないと考えられることから、本剤 3g を 1 日 4 回反復静脈内投与した際の薬物動態についても日本人と外国人で大きく異なることはないと考えられている。

<審査の概略>

(1) 腎機能障害患者における用量調節の必要性について

機構は、PPK 解析において中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) では正常腎機能患者 ($CL_{cr} \geq 90 \text{ mL/min}$) と比較して AUC が約 1.9 倍となること、外国人高度腎機能障害患者 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) では、AUC が 2.4～3.1 倍になること、海外添付文書では高度腎機能障害患者における投与量及び投与間隔の目安が情報提供されていることを踏まえ、本邦においても腎機能障害患者で用量調節に関する情報提供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。

1) 海外において高度腎機能障害患者に対し用量調節することとした経緯について

腎機能障害の程度が異なる患者 12 例に、SBT 0.5g を 3 分かけて、5 例に SBT/ABPC 0.5g/0.5g を 5 分かけて静脈内投与したとき、SBT 及び ABPC の $t_{1/2}$ は糸球体ろ過速度 (GFR) $< 30 \text{ mL/min}$ の患者において大幅な延長が認められた³³⁾ ことを踏まえ、米国添付文書では、本試験で用いられた GFR (mL/min) を CL_{cr} ($\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) に読み換え、 CL_{cr} が 30 mL/min 以上の患者では正常腎機能患者における $t_{1/2}$ (約 1 時間) と同様であったことから用量調節は行わず 1 日 3～4 回投与 (投与間隔 6～8 時間)、 CL_{cr} が $15 \sim 29 \text{ mL/min}$ の患者では、 $t_{1/2}$ が 2～5 倍であったことから 1 日 2 回投与 (投与間隔 12 時間)、 CL_{cr} が $5 \sim 14 \text{ mL/min}$ の患者では、 $t_{1/2}$ が 7～8 倍であったことから 1 日 1 回投与 (投与間隔 24 時間) に調節することが推奨される旨を記載した。

2) 日本人市中肺炎患者における腎機能障害を有する患者での安全性について

国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) において認められた有害事象を CL_{cr} 別 [中等度腎機能障害 ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) と正常又は軽度腎機能障害 ($CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$)] に検討したところ、有害事象は中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) ³⁴⁾ 及び正常又は軽度腎機能障害患者 ($CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$) でそれぞれ 55.0% (11/20 例) 及び 70.4% (19/27 例) に認められ、認められた事象及び重症度はほぼ同様であり、 CL_{cr} によって大きく異ならなかったことから、中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) に本剤 3g を 1 日 4 回静脈内投与した場合でも、安全性に問題はないと考えられた。

3) 日本人において腎機能障害の程度により用量調節した際の血漿中濃度推移について

国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) データを用いた PPK 解析における最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータを用いてシミュレーションを実施し³⁵⁾、米国添付文書で記載されている各腎機能障害患者における用法・用量を日本人患者に適応することの適切性について検討した結果は下表のとおりであり、腎機能の低下に伴い $t_{1/2}$ が延長したものの、 CL_{cr} に基づき投与間隔

³³⁾ Wrigth N et al, *J Antimicrob Chemother*, 11(6):583-587, 1983

³⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験) では、 CL_{cr} が 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する患者を組み入れから除外している。

³⁵⁾ シミュレーション用データセットを作成するため、 CL_{cr} 以外の患者背景は解析に用いた母集団データから抽出し、 CL_{cr} については米国添付文書で記載されている腎機能障害を含む範囲 ($5 \leq CL_{cr} \leq 14$, $15 \leq CL_{cr} \leq 29$, $30 \leq CL_{cr} \leq 59$, $60 \leq CL_{cr} \leq 90 \text{ mL/min}$) とした。なお、 $CL_{cr} < 30$ の患者については米国添付文書の記載を参照し、腎機能障害の程度に合わせて投与間隔を調節する条件でシミュレーションを行った。

を調節することにより、いずれの条件においても $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48} はほぼ同様の値が得られることが示された。

表 腎機能が異なる患者に本剤 3g を 1 日 4 回、3 回、2 回及び 1 回を静脈内投与（30 分間点滴）した際の SBT 及び ABPC の血漿中濃度推移シミュレーションから得られた薬物動態パラメータ

CL_{cr} (mL/min)	投与間隔	SBT			ABPC		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
60～90	1 日 4 回、6 時間ごと	68.6～74.2	650～861	1.09～1.33	139～151	1260～1670	1.20～1.42
30～59	1 日 4 回、6 時間ごと	74.4～85.1	872～1380	1.34～1.96	151～173	1690～2690	1.43～2.02
30～59	1 日 3 回、8 時間ごと	73.3～81.5	655～1050	1.34～1.96	149～166	1270～2030	1.43～2.02
15～29	1 日 2 回、12 時間ごと	79.5～86.4	718～1120	2.00～3.03	162～176	1400～2190	2.06～3.06
5～14	1 日 1 回、24 時間ごと	83.1～90.7	599～1190	3.16～6.28	170～185	1160～2310	3.20～6.27

中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ ）に本剤 3g を 1 日 4 回、6 時間ごとに投与した場合、SBT 及び ABPC の AUC_{0-48} の上限値が軽度腎機能障害患者（ $60 \leq CL_{cr} \leq 90 \text{ mL/min}$ ）と比較して約 1.6 倍、正常腎機能患者（ $CL_{cr} > 90 \text{ mL/min}$ ）と比較して約 1.9 倍の値を示したものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では中等度腎機能障害患者に本剤 3g を 1 日 4 回投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことから、中等度腎機能障害患者に対し本剤 3g を 1 日 4 回、6 時間ごとに投与することに問題はないと判断した。また、高度腎機能障害患者（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）では、米国添付文書と同一の投与間隔でシミュレーションした結果、SBT 及び ABPC の AUC_{0-48} の推定値が中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ ）における上限値を超えなかったことから、腎機能障害により暴露量の著しい上昇が生じないようにするため、本邦においても本剤の投与間隔の目安について情報提供することは適切であると考え。なお、海外で実施した腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験³³⁾において、副作用及び投与に関連した臨床検査値異常は認められなかった。また、既承認用量における国内での使用成績調査を踏まえると、腎機能障害の有無及び重症度別の副作用発現率に有意差は認められなかったが、腎機能障害を有する患者での特徴的な副作用は泌尿器系障害であり、腎不全等の重篤な副作用発現例も含まれていたことから、投与において十分な注意が必要と考える。

以上より、本申請において本剤の 1 日 3 回及び 4 回投与を新たに追加するにあたり、高度腎機能障害患者（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）における用量調節の目安を臨床現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、SBT 及び ABPC の薬物動態パラメータについて、 CL_{cr} の低下に伴い $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められ、本剤 3g を 1 日 4 回静脈内投与した場合のシミュレーション結果から、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ ）の AUC は、軽度腎機能障害患者（ $60 \leq CL_{cr} \leq 90 \text{ mL/min}$ ）と比較して約 1.6 倍、正常腎機能患者と比較して約 1.9 倍の値を示すことが想定されるものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ ）と正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者（ $CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$ ）で安全性に大きな差異は認められないことから、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ ）に対し本剤の用法・用量を調節する必要はないと考える。一方、高度腎機能障害患者（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）では、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）のデータに基づくシミュレーション結果から、日本人でも投与間隔の調節を行うことにより本剤の暴露量の著しい上昇を抑えることが期待できるものの、日本人高度腎機能障害患者（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）で

は、本剤の高用量（1回3g、1日3又は4回）の検討はなされていないことを踏まえ、高度腎機能障害患者（ $CL_{cr}<30\text{mL/min}$ ）に対し本剤の投与を行う場合には、投与間隔の調節等を行うよう情報提供を行った上で本剤を投与することは可能であると考え。なお、日本人の高度腎機能障害患者（ $CL_{cr}<30\text{mL/min}$ ）における安全性及び有効性については、製造販売後において情報収集を行う必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際して、評価資料として、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験1試験が提出された。また、参考資料として、外国人肺炎患者を対象とした海外臨床試験、外国人重症感染症患者を対象とした海外臨床試験、外国人壊疽性虫垂炎又は穿孔性虫垂炎による腹膜炎患者を対象とした海外臨床試験及び腹腔鏡待機的手術下の女性を対象とした海外薬物動態試験各1試験が提出された。

表 臨床試験一覧

	実施国	試験名（試験番号）	対象患者	例数	用法・用量	評価項目
評価	日本	国内第Ⅲ相試験（A9231001）	市中肺炎患者	47例	本剤1回3g、1日4回、3～14日間点滴静注	有効性、安全性
参考	米国	海外臨床試験（21-1）	壊疽性虫垂炎又は穿孔性虫垂炎による腹膜炎患者	196例	本剤群：本剤1回3g、1日4回、1～13日間静脈内投与 GM+CLDM群：GM1回1.5mg/kg、1日3回+CLDM1回600mg、1日4回、1～14日間静脈内投与	有効性、安全性
	オーストリア	海外臨床試験（85-1）	肺炎患者	15例	本剤1回3g、1日3回、7～14日間筋肉内投与、急速静脈内投与又は点滴静注	有効性、安全性
	ベルギー	海外臨床試験（51-1）	重症感染患者（腹腔内感染症、骨・軟部組織感染症、呼吸器感染症、心内膜炎又は心膜炎、尿路感染症又は生殖器感染症）	20例	本剤1回3g、1日3回、5～14日間筋肉内投与、急速静脈内投与又は点滴静注	有効性、安全性
	英国	海外薬物動態試験（58-2）	腹腔鏡待機的手術下の女性患者	16例	SBT 500mg、ABPC 500mg 単回静脈内投与	薬物動態、安全性

GM：ゲンタマイシン、CLDM：クリンダマイシン

（1）日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1：A9231001 試験＜2010年10月～2011年4月＞）

日本人市中肺炎患者³⁶⁾（目標症例数30例）を対象に、本剤の高用量投与時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国内22施設で実施された。

用法・用量は、本剤1回3gを1日4回、30分かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は3～14日間と設定された。

総投与症例数47例全例がFAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされた。FASより7例〔データレビュー委員会において、対象外疾患と判定又は診断された6例及び基礎疾患の慢性閉塞性肺疾患が中等度と診断され、薬効評価に影響を及ぼすと考えられた1例〕を除いた40例が臨床効果解析対象集団（Clinical Per Protocol Set, CPPS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

³⁶⁾ 16歳以上（原則80歳未満）の注射用抗菌薬が適応となり、入院加療が必要と判断され、肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎患者を対象とされた。

有効性について、主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による投与終了（中止）時（EOT：End of Treatment）、投与終了7日目の治癒評価時（TOC：Test of Cure）及びTOCから7日目の追跡評価（LTFU：Long Term Follow-up）の臨床効果³⁷⁾（有効率）は、下表のとおりであった。このうち主要解析結果³⁸⁾はTOCの臨床効果とされ、有効率は94.6%（35/37例）であった。

表 データレビュー委員会による臨床効果（CPPS）

評価時期	評価例数	臨床効果			有効率 ^{a)} (%)	95%信頼区間
		有効	無効	判定不能		
EOT	40 例	38 (95.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	97.4	86.5～99.9
TOC	40 例	35 (87.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	94.6	81.8～99.3
LTFU	40 例	34 (85.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	94.4	81.3～99.3

例数 (%)

a) (有効の例数) / (評価例数から評価不能例を除いた例数) ×100

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）は63.8%（30/47例）に認められ、因果関係を否定できない有害事象（副作用）（臨床検査値異常を含む）は21.3%（10/47例）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例以上に認められた有害事象及び副作用

発現事象 ^{a)}	有害事象	副作用
発現例数	30 (63.8)	10 (21.3)
ALT 増加	7 (14.9)	5 (10.6)
AST 増加	6 (12.8)	5 (10.6)
便秘	5 (10.6)	0 (0.0)
血中 ALP 増加	4 (8.5)	4 (8.5)
γ-GTP 増加	3 (6.4)	3 (6.4)
下痢	3 (6.4)	2 (4.3)
鼻咽頭炎	3 (6.4)	0 (0.0)
頭痛	2 (4.3)	1 (2.1)
湿疹	2 (4.3)	1 (2.1)
そう痒症	2 (4.3)	1 (2.1)
発熱	2 (4.3)	0 (0.0)

例数 (%)、評価例数 47 例

a) Med DRA/J Ver14.0 の PT

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスペプチターゼ

死亡例は1例（溺死）に認められたが、投与終了後20日を経過しており、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は2例（肺炎2例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は消失した。有害事象により投与中止に至った症例は2例（間質性肺疾患及びAST増加各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽快又は消失が確認された。

³⁷⁾ 臨床効果における「有効」、「無効」及び「判定不能」の判断基準は以下のとおり。

有効：以下の有効条件の4項目中3項目を満たした場合。3項目のみを満たす場合は、残る1つも増悪を認めないもの。ただし、基礎疾患のために臨床検査値の完全な正常化、もしくは有効条件に達することが不可能と考えられる場合〔特に、体温やC反応性タンパク（CRP）〕には、肺炎発症前値に復したことをもって、有効条件に達したものと判断する。

<有効条件>

① 体温：37℃未満に低下、② 胸部X線陰影点数：投与前の70%以下に低下、③ 白血球数：9000/mm³未満に低下、

④ CRP：投与前の30%以下に低下

無効：「有効」の基準を満たさない場合。または、他の全身性抗菌薬が投与された場合。

判定不能：有効条件の各項目が未実施等により判定されなかった場合。対象疾患である肺炎以外の感染症のため、他の全身抗菌薬が投与された場合。

³⁸⁾ 主要評価項目のうち、主要解析はCPPSにおけるTOCの有効率であり、EOT及びLTFUの有効率は副次解析と計画された。

(2) 虫垂炎による腹膜炎患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.1：21-1 試験＜19●●年●●月～19●●年●●月³⁹⁾＞）

壊疽性虫垂炎又は穿孔性虫垂炎による腹膜炎患者⁴⁰⁾（目標症例数 142 例＜本剤群 95 例、GM + CLDM 群 47 例＞⁴¹⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を標準療法（GM + CLDM）と比較することを目的として、標準療法（GM + CLDM）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設（米国）で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、GM + CLDM 群は GM 1 回 1.5mg/kg を 1 日 3 回及び CLDM 1 回 600mg を 1 日 4 回静脈内投与することと設定された（投与期間は規定されていない⁴²⁾）。

総投与症例数 196 例（本剤群 131 例及び GM + CLDM 群 65 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち壊疽又は穿孔を有することが確定した 95 例（本剤群 62 例及び GM + CLDM 群 33 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、投与終了時の臨床効果は下表のとおりであり、投与終了時の治癒率（治癒、著明改善及び中等度改善の割合）は本剤群で 88.7%（55/62 例）、GM + CLDM 群で 100%（33/33 例）であった。また、細菌学的効果（菌消失）及び臨床効果より評価した全般的な効果における有効率は、本剤群で 83.9%（52/62 例）及び GM + CLDM 群で 100%（33/33 例）であった。

表 投与終了時の臨床効果

	評価例数	臨床効果 ^{a)}				有効例 ^{b)}	有効率
		治癒	著明改善	中等度改善	無効		
本剤群	62 例	53 例	1 例	1 例	7 例	55 例	88.7%
GM + CLDM 群	33 例	33 例	0 例	0 例	0 例	33 例	100%

a) 入院期間、発熱期間、イレウスの期間、膿瘍及び創傷感染、他の感染症、腸閉塞及び死亡率を 24 時間ごと、投与終了 2 週間及び 3 カ月後に臨床評価項目としてモニターし、評価された。

b) 治癒、著明改善及び中等度改善を示した症例の合計

安全性について、治療に関連した副作用⁴³⁾は本剤群で 13.0%（17/131 例）、GM + CLDM 群で 6.2%（4/65 例）に認められた。2 例以上に認められた副作用は、本剤群では下痢 9 例及び静脈炎 6 例、GM + CLDM 群では静脈炎 3 例及び下痢 2 例であった。死亡例及び副作用により投与中止に至った症例は認められなかった。治療に関連した臨床検査値異常⁴⁴⁾は、本剤群で ALT 増加 15 例、好酸球増加 13 例、乳酸脱水素酵素（LDH）増加 12 例、AST 増加 6 例、ヘモグロビン減少及び ALP 増加各 4 例並びにヘマトクリット減少及び赤血球減少各 3 例、GM + CLDM 群で ALT 増加 5 例、抗酸球増加、尿中赤血球及び LDH 増加各 4 例並びに ALP 増加及び尿円柱各 3 例に認められた。

³⁹⁾ 治験終了時期は不明である（治験実施計画書に明記されている予定治験期間は●●年）。

⁴⁰⁾ 12～60 歳で、壊疽性虫垂炎又は穿孔性虫垂炎による腹膜炎と診断された入院患者。壊疽性虫垂炎又は穿孔性虫垂炎による腹膜炎の開腹手術前の診断基準は、① 症状の持続が 24 時間を超える、② 限局性よりもむしろまん性の腹部圧痛がある、③ 口腔温>101°F 又は直腸温>102°F、④ 白血球数増加（>13000/mm³）とされた。

⁴¹⁾ 試験開始時には 105 例（本剤群 70 例、GM + CLDM 群 35 例）と設定されたが、1983 年 6 月に目標症例数が 142 例（本剤群 95 例、GM + CLDM 群 47 例）変更された。

⁴²⁾ 投与期間（範囲）は、本剤群で 1～13 日、GM + CLDM 群で 1～14 日であった。

⁴³⁾ 有害事象は定義・収集されていない。重篤な有害事象も定義・収集されていない。

⁴⁴⁾ 臨床検査値の評価対象例数は、本剤群 113 例及び GM + CLDM 群 51 例であった。

(3) 肺炎患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.2.2 : 85-1 試験<19●●年●月～19●●年●月⁴⁵⁾>）

ABPC 耐性が疑われる肺炎患者⁴⁶⁾（目標症例数 30 例）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て、非盲検非対照試験が海外 1 施設（オーストリア）で実施された。

用法・用量は本剤 1 回 3g を 1 日 3 回筋肉内投与、ボーラス投与又は 30 分～1 時間かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は 7～14 日間投与することと設定された。

総投与症例数 15 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である細菌学的効果は、投与開始前に 8 例から 9 株の原因菌が分離同定され、投与終了時に 8 株で原因菌の消失が認められたが、3 株で他の病原菌が検出された。また、副次評価項目である投与終了時及び追跡評価時の臨床効果は、下表のとおりであった。なお、細菌学的効果及び臨床効果から評価した全体的な有効性は、投与終了時で 7/8 例、追跡評価時で 6/6 例で有効と判断された。

表 投与終了時及び追跡評価時の臨床効果					
	評価例数	臨床効果			
		治癒	著明改善	中等度改善	無効 ^{a)}
投与終了時	15 例	5 例	8 例	0 例	2 例
追跡評価時	9 例	9 例	0 例	0 例	0 例

a) 治験責任医師により軽度改善、変化なし、悪化と判定された被験者を含む。

安全性⁴³⁾について、治療に関連した副作用は 4 例（発疹、下痢、悪心及び血栓性静脈炎各 1 例）に認められ、いずれも軽快又は消失した。死亡例及び副作用により投与中止に至った症例は認められなかった。治療に関連した臨床検査値異常は 2 例（ALT 増加 2 例及び γ -GTP 増加 1 例（重複あり））に認められた。

(4) 重症感染症患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.2.3 : 51-1 試験<19●●年●月～19●●年●月⁴⁷⁾>）

重症感染症患者⁴⁸⁾（目標症例数 20 例）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て、非対照非盲検試験が海外 1 施設（ベルギー）で実施された。

用法・用量は本剤 1 回 3g を 1 日 3 回筋肉内投与、ボーラス投与又は 30 分～1 時間かけて静脈内投与することとされ、投与期間は 5～14 日間とされた。

総投与症例数 20 例⁴⁹⁾全例が安全性解析対象集団とされ、18 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である細菌学的効果判定では 11 例で分離同定された原因菌 14 株は、投与終了時にすべての原因菌で消失が認められた⁵⁰⁾。また、副次評価項目である投与終了時及び追跡評価時の臨床効果の結果は、下表のとおりであった。なお、細菌学的効果及び臨床効

⁴⁵⁾ 治験開始時期及び治験終了時期は不明であるが、治験実施計画書に記載されている治験開始時期は 19●●年●月、予定治験期間は●年。

⁴⁶⁾ 16 歳以上で、ABPC 耐性が推定又は確定された原因菌による肺炎の入院患者。

⁴⁷⁾ 治験開始時期及び治験終了時期は不明であるが、治験実施計画書に記載されている治験開始時期は 19●●年●月、予定治験期間として最長●年間。

⁴⁸⁾ 18～75 歳で、 β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性が推定又は確定された原因菌による重症感染症の入院患者（腹腔内感染症、骨軟部組織感染症、呼吸器感染症、心内膜炎又は心膜炎、尿路感染症又は生殖器感染症を含む）。

⁴⁹⁾ 投与症例の診断名の内訳は、下気道感染 10 例（気管支炎 4 例、大葉性肺炎 1 例及び気管支肺炎 5 例）、尿路感染 4 例、菌血症又は敗血症 6 例であった。

⁵⁰⁾ 1 例についてはその他の病原菌が検出された。

果から評価した全体的な有効性は、投与終了時で 11/11 例、追跡評価時で 3/3 例で有効と判断された。

表 投与終了時及び追跡評価時の臨床効果

対象患者	評価時期	評価例数	臨床効果			
			治癒	著明改善	中等度改善	無効 ^{a)}
全症例	投与終了時	18 例	7 例	6 例	0 例	5 例
	追跡評価時	5 例	3 例	1 例	0 例	1 例
下気道感染	投与終了時	10 例	2 例	3 例	0 例	5 例
	追跡評価時	2 例	2 例	0 例	0 例	0 例
尿路感染	投与終了時	3 例	1 例	2 例	0 例	0 例
	追跡評価時	2 例	0 例	1 例	0 例	1 例
菌血症又は敗血症	投与終了時	5 例	4 例	1 例	0 例	0 例
	追跡評価時	1 例	1 例	0 例	0 例	0 例

a) 治験責任医師により軽度改善、変化なし、悪化と判定された被験者を含めた。

安全性⁴³⁾について、治療に関連した副作用は認められなかった。死亡例は治験薬の投与期間中に 2 例（大腿骨骨折後の脂肪塞栓症及び心臓血管疾患各 1 例）、投与終了後に 2 例（広範囲肺塞栓症及び脳血管発作各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。副作用により投与中止に至った症例は認められなかった。治療に関連した臨床検査値異常は 4 例（ヘモグロビン減少 3 例、ALP 増加 2 例（重複あり））に認められた。

(5) 腹腔鏡待機的手術下の女性患者を対象とした海外薬物動態試験（参考 5.3.3.2.1 : 58-2 試験<19●●年●●月～19●●年●●月⁵¹⁾>）

腹腔鏡手術を受ける予定の外国人女性患者（目標症例数 16 例）を対象に、術前 0.5～2 時間に SBT 及び ABPC を単回静脈内投与した際のダグラス窩から採取した腹水中の薬物動態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英国 1 施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、腹腔鏡手術前に SBT 0.5g 及び ABPC 0.5g を単回静脈内投与することと設定された。

総投与症例数 16 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、本試験で治療に関連した副作用は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する本剤高用量投与（1 回 3g、1 日 4 回）の有効性について、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）及び海外臨床試験に加え、海外臨床研究報告も含めて以下のとおり評価を行った。その結果、提出された試験成績から、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する有効性並びに *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する有効性は期待できると判断した。ただし、国内第Ⅲ相試験（A92301001 試験）で得られた有効性の情報は限られていること、日本人患者に対して本剤 1 回 3g 1 日 3 回投与した際の有効性については検討されていないことから、製造販売後には本剤高用量投与時の有効性について引き続き検討する必要があると考える。なお、効能・

⁵¹⁾ 治験開始時期及び治験終了時期は不明であるが、治験実施計画書に記載されている治験実施計画書承認日は 19●●年●●月、総括報告書の署名日は 19●●年●●月であった。

効果、及び用法・用量の適切性については、それぞれ「(3) 効能・効果について」及び「(4) 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項で議論したい。

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) 海外臨床試験成績の利用について

申請者は、本申請における海外臨床試験成績の利用について以下のとおり説明している。

本薬の日本人及び外国人における薬物動態パラメータを比較した結果、日本人と外国人で大きな差異は認められなかったこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較」の項参照）、国内外の臨床試験の実施時期が大きく異なるものの、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の主要な原因菌に対する本薬の抗菌活性に国内外で大きな差異がなく（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 国内外における適応菌種の主な原因菌及び感受性の異同について」の項参照）、国内外の Time above MIC (%) は同様と考えられることから、日本人における本剤の高用量投与時の有効性について、海外臨床試験成績を利用して評価することは可能と考えた。

機構は、海外臨床試験の利用について、薬物動態の民族差並びに臨床分離株の本薬に対する感受性のみでなく、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の病態、診断（重症度判定）及び治療法等の国内外の異同を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の各疾患ごとに、以下のとおり説明した。

① 肺炎について

病態について、日本呼吸器学会の成人市中肺炎診療ガイドライン⁵²⁾では、肺炎は発熱、咳、痰、呼吸困難及び胸痛等の臨床症状を呈し、末梢血白血球数増加、CRP 陽性及び赤沈亢進等の血液検査所見及び胸部 X 線所見の異常陰影を呈するとされており、米国感染症学会／米国胸部疾患学会の市中肺炎の治療ガイドライン⁵³⁾と CRP 陽性及び赤沈亢進を除き同様である。主な感染経路として口腔咽頭からの吸引が挙げられ、アルコール依存症、喘息、免疫抑制、施設入居及び高齢等がリスク因子とされており⁵⁴⁾、いずれも国内外で類似している。

診断は発熱、咳嗽、膿性痰等の臨床症状及び胸部 X 線所見に基づき診断することが国内外で推奨されており、重症度についても、肺炎重症度指数（Pneumonia Severity Index : PSI）又は Pneumonia Patient Outcomes Research Team（PORT）スコアの使用が国内外ともに推奨されている⁵⁵⁾。

治療法について、市中肺炎では、国内では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行い治療方針を決定する⁵²⁾のに対し、米国では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行わず、マクロライド系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬との併用が第一選択薬とされている⁵³⁾が、外来又は入院治療の決定方法、治療に用いる抗菌薬等の種類及び用法・用量は同様である。

⁵²⁾ 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編集、成人市中肺炎診療ガイドライン、2007

⁵³⁾ Mandell LA et al, *Clin Infect Dis*, 44 (Suppl 2): 27-72, 2007

⁵⁴⁾ 福井 次矢ら 日本語版監修、ハリソン内科学 第3版、1680-1690, 2009

⁵⁵⁾ 日本化学療法学会 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会、呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）、日本化学療法学会雑誌, 60(1): 29-45, 2012、Guidance for Industry Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment draft guidance March 2009

② 肺膿瘍について

肺膿瘍（肺化膿症）は、肺炎等の原因菌の増殖により、肺組織が壊死して空洞となり、膿瘍の貯留を認める状態であり、肺炎より病態が進展した状態である⁵⁶⁾。臨床所見として、一般に呼吸器感染症の典型的症状を示すとともに、血液検査所見として白血球数増加、貧血及び赤沈亢進が認められることがある⁵⁷⁾。国内文献及び海外成書から、肺膿瘍の病態に国内外で大きな差異はないと考える。主な感染経路は口腔内常在菌の誤嚥であり、糖尿病、アルコール多飲、上部消化管の手術、繰り返す誤嚥、免疫低下及び高齢等がリスク因子として挙げられており⁵⁶⁾、国内外で類似していると考ええる。

診断は、国内外ともに臨床症状、発症要因及び胸部 X 線所見に基づき診断するとされている。また、重症度については、国内外の各種ガイドラインにおいて、肺膿瘍の重症度判定に関する記載はないが、上述のとおり肺炎より病状が進展した病態であることから、重症度が高い症例が多いと考えられる。

治療法について、現在は化学療法が主体となっており、排膿を促進するために体位ドレナージ、経皮的ドレナージ又は気管支鏡によるドレナージ等も行われている⁵⁷⁾。また、国内の呼吸器感染症に対する各種ガイドラインには、肺膿瘍についての明確な記載はないが、海外成書^{57),58)}では、β-ラクタム系抗菌薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬の配合薬が肺膿瘍に対する推奨薬剤のひとつとして記載されている。

③ 腹膜炎について

腹膜炎は、バクテリアルトランスロケーション⁵⁹⁾により菌血症又は敗血症を起こす重篤な疾患であり⁶⁰⁾、主に原発性細菌性腹膜炎及び続発性腹膜炎に分類される⁶¹⁾。原発性細菌性腹膜炎は明らかな細菌感染がなく、肝硬変や腹膜透析患者で認められるとされており^{60),61)}、最も多く認められる臨床症状は発熱であり、感染に先立って腹水が認められる⁶⁰⁾。一方、続発性腹膜炎は、消化性潰瘍等の消化管穿孔、虫垂炎や憩室炎等の炎症巣からの波及又は外傷による消化管穿孔や縫合不全等が要因とされ^{60),61)}、腹膜内臓器から細菌が流出して腹腔内を汚染することによって発症するとされており、いずれの病態についても国内外で類似していると考えられる。

重症度について、軽症、中程度等の分類はあるものの、国内外ともに明確な定義はなく、リスク因子として、体温、白血球数及び CRP に加え、APACHE II スコアが高値、栄養状態の不良、心血管疾患等の基礎疾患・合併症を有すること等が報告されている⁶²⁾。

治療法について、原発性細菌性腹膜炎では、国内外ともに抗菌薬による保存的療法が主体であるが、国内ガイドラインでは、第二世代セファロスポリン系抗菌薬、第二世代セファマイシ

⁵⁶⁾ 乾 啓洋ら、日本臨牀 別冊 呼吸器症候群（第2版）I, 37-40, 2008

⁵⁷⁾ 福井 次矢ら 日本語版監修, ハリソン内科学, 第3版, 1690-1693, 2009

⁵⁸⁾ Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, 925-929, 2009

⁵⁹⁾ 腸管内細菌が粘膜バリアーを通過して、体内に移行する状態。全身的な栄養不全や種々のストレス、消化管疾患などによる全身性・局所性免疫能低下、肝の網内系機能低下、腸粘膜萎縮等が背景となる。

⁶⁰⁾ 福井 次矢ら 日本語版監修, ハリソン内科学, 第3版, 849-855, 2009

⁶¹⁾ 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, 165-172, 2005

⁶²⁾ Solomkin JS et al, Clin Infect Dis, 50(2): 133-164, 2010

ン系抗菌薬又はβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬の使用が推奨されている⁶¹⁾のに対し、海外では、腹水の培養結果が得られるまではグラム陰性好気性桿菌やグラム陽性球菌に抗菌活性を有する薬物を選択し、中等度の症例に対する初期治療として、セフトキシム等の第三世代セファロスポリン系抗菌薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬又はセフトリアキソンを投与することが推奨されている⁶⁰⁾。また、続発性腹膜炎では、穿孔部に対する外科手術及び適切な抗菌薬投与の組み合わせが国内外ともに推奨されており、上部消化管穿孔性腹膜炎では、グラム陽性球菌の他に約 30%の頻度で嫌気性菌も分離されることから、重症例及び易感染例では広域ペニシリン系抗菌薬が有効とされており、下部消化管穿孔性腹膜炎では、グラム陰性桿菌や嫌気性菌の関与が高く、複数菌感染であるため、β-ラクタマーゼ産生菌にも強い抗菌活性を有する薬剤の使用が推奨されている⁶³⁾。一方、海外成書では、軽度から中程度の病態に対し、β-ラクタマーゼ阻害薬配合広域ペニシリン又はセフトキシチン等が推奨されており、集中治療室の患者ではイミペネム、メロペネム又は ABPC にメトロニダゾールとシプロフロキサシンを組み合わせるといった多剤併用療法が推奨されており⁶⁰⁾、国内外で同様と考えられる。

以上より、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の病態、患者背景、重症度及び治療法は、国内外で大きな差異はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内外で、本剤高用量投与時の SBT 及び ABPC の薬物動態に大きな差異はないと考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較」の項参照)、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の主な原因菌は国内外で同様であり、肺炎球菌以外の菌種の本薬に対する感受性に大きな差異は認められないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 国内外における適応菌種の主な原因菌及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎において、病態及び治療法等に国内外で大きな差異はないと考えられることから、海外臨床試験成績を参考に評価することは可能と考える。

2) 適応疾患別の臨床効果について

① 肺炎について

申請者は、本剤の高用量投与時（1 回 3g、1 日 4 回）の市中肺炎に対する有効性について、以下のとおり説明している。

市中肺炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では、各評価時期における有効率は TOC で 94.6%（35/37 例）、EOT で 97.4%（38/39 例）及び LTFU で 94.4%（34/36 例）であり、データレビュー委員会により肺炎の重篤度が「重度」⁶⁴⁾と判定された 5 例における有効率は、TOC で 80.0%（4/5 例）、EOT で 100%（5/5 例）及び LTFU で 75.0%（3/4 例）であった。また、

⁶³⁾ 日本化学療法学会、日本嫌気性菌感染症研究会編集、*嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン*、110-122、2007

⁶⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における肺炎の重篤度は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）（日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告、*日本化学療法学会雑誌*、762-778、1997）」を参考に判定された。

海外臨床試験 2 試験（85-1 試験及び 51-1 試験）において、EOT の有効例（治癒及び著明改善）は、肺炎患者を対象とした 85-1 試験で 13/15 例、重症感染症患者を対象とした 51-1 試験のうち下気道感染の患者で 5/10 例であった。なお、参考資料として提出された下気道感染症（肺炎又は慢性気管支炎の増悪等）、誤嚥性肺炎及び原発性肺膿瘍等を対象とした海外臨床研究 8 報告⁶⁵⁾の概要は下表のとおりであった。

表 下気道感染症における本剤 1 日 6g を超えた投与における臨床効果

臨床研究	評価例数	対象疾患 (本剤群、対照薬群)	用法・用量	臨床効果	細菌学的効果
臨床研究-1	本剤群：34 例 CTX 群：16 例	肺炎（21 例、11 例）、気管支炎（11 例、5 例）、蓄膿（2 例、0 例）	本剤群：本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CTX 群：CTX 1 回 2g を 1 日 4 回、点滴静注 投与期間：いずれも 5 日間以上	本剤群：治癒 61.8% (21/34 例)、改善 23.5% (8/34 例)、無効 11.8% (4/34 例)、判定不能 2.9% (1/34 例) CTX 群：治癒 56.3% (9/16 例)、改善 25.0% (4/16 例)、無効 12.5% (2/16 例)、判定不能 6.2% (1/16 例)	本剤群：消失 44.4% (56/126 株)、部分消失 18.3% (23/126 株)、消失+重複感染 19.0% (24/126 株)、存続 14.3% (18/126 株)、判定不能 4.0% (5/126 株) CTX 群：消失 47.5% (29/61 例)、部分消失 9.8% (6/61 株)、消失+重複感染 16.4% (10/61 株)、存続 21.3% (13/61 株)、判定不能 4.9% (3/61 株)
臨床研究-2	本剤群：25 例 CXM-AX 群：22 例	肺炎（22 例、19 例）、気管支炎（3 例、3 例）	本剤群：本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CXM-AX 群：CXM-AX 1 回 1.5g を 1 日 3 回点滴静注	本剤群：治癒 64.0% (16/25 例)、改善 24.0% (6/25 例)、無効 12.0% (3/25 例)、判定不能 0% (0/25 例) CXM-AX 群：治癒 45.5% (10/22 例)、改善 36.4% (8/22 例)、無効 13.6% (3/22 例)、判定不能 4.5% (1/22 例)	本剤群：消失 64.0% (16/25 例)、部分消失 0% (0/25 例)、消失+重複感染 28.0% (7/25 例)、存続 8.0% (2/25 例)、判定不能 0% (0/25 例) CXM-AM 群：消失 68.2% (15/22 例)、部分消失 0% (0/22 例)、消失+重複感染 22.7% (5/22 例)、存続 0% (0/22 例)、判定不能 9.1% (2/22 例)
臨床研究-3	本剤群：52 例 CFX 群：23 例	肺炎 ^{a)} （30 例、14 例）、慢性気管支の急性増悪（19 例、8 例）、気管支拡張症（2 例、1 例）、肺膿瘍（1 例、0 例）	本剤群：本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CFX 群：CFX 1 回 2g を 1 日 4 回、点滴静注 投与期間：いずれも 4 日間以上	本剤群：治癒+消失 92.3% (48/52 例)、無効 7.7% (4/52 例) CFX 群：治癒+改善 87.0% (20/23 例)、無効 13.0% (3/23 例) そのうち、肺炎患者の臨床効果は下記のとおりであった。 本剤群：治癒+改善 86.7% (26/30 例)、無効 13.3% (4/30 例) CFX 群：治癒+改善 85.7% (12/14 例)、無効 14.3% (2/14 例) また、肺膿瘍 1 例は治癒+改善であった。	本剤群：消失 67.3% (35/52 例)、部分消失 1.9% (1/52 例)、存続 15.4% (8/52 例)、重複感染 15.4% (8/52 例) CFX 群：消失 78.3% (18/23 例)、部分消失 4.3% (1/23 例)、存続 13.0% (3/23 例)、重複感染 4.3% (1/23 例)
臨床研究-4	本剤群 ^{b)} ：32 例 CVA/TIPC 群：65 例	呼吸器感染症 ^{c)}	本剤群：本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CVA/TIPC 群：CVA/TIPC 1 回 3.1g を 1 日 4 回、点滴静注	本剤群：有効 70% (評価例数 32 例) CVA/TIPC 群：有効 78% (評価例数 65 例)	本剤群：消失 58% (評価例数 21 例) CVA/TIPC 群：消失 71% (評価例数 56 例)

⁶⁵⁾ 臨床研究 1: Jauregui L et al, *J Chemother*, 7(2): 153-156, 1995、臨床研究 2: Rossoff LJ et al, *Curr Ther Res Clin Exp*, 56(9): 852-862, 1995、臨床研究 3: Castellano MA et al, *Infect Med*, 15(4): 256, 259-263, 1998、臨床研究 4: McKinnon PS et al, *Pharmacotherapy*, 19(6): 724-733, 1999、臨床研究 5: Geckler RW, *Clin Ther*, 16(4): 662-672, 1994、臨床研究 6: Tan J et al, *Adv Ther*, 11(1): 11-20, 1994、臨床研究 7: Allewelt M et al, *Clin Microbiol Infect*, 10(2): 163-170, 2004、臨床研究 8: Ott SR et al, *Infection*, 36(1): 23-30, 2008

臨床研究	評価例数	対象疾患 (本剤群、対照薬群)	用法・用量	臨床効果	細菌学的効果
臨床研究-5	本剤群：19例 CXM群：18例	肺炎（16例、16例）、気管支炎（3例、2例）	本剤群：SBT 0.5～1g/ABPC 1～2gを1日4回、点滴静注 CXM群：CXM 0.75～1.5gを1日3回、点滴静注	本剤群：治癒26.3%（5/19例）、改善73.7%（14/19例）、無効0%（0/19例） CXM群：治癒27.8%（5/18例）、改善66.7%（12/18例）、無効5.6%（1/18例）	本剤群：消失100%（19/19例）、消失+重複感染0%（0/19例） CXM群：消失94.4%（17/18例）、消失+重複感染5.6%（1/18例）
臨床研究-6	本剤群：32例 CFX群：24例	肺炎（24例、22例）、気管支炎（6例、2例）、肺膿瘍（1例、0例）、蓄膿（1例、0例）	本剤群：SBT 0.5～1g/ABPC 1～2gを1日4回、点滴静注 CFX群：CFX 1～2gを1日4回、点滴静注	本剤群：治癒68.8%（22/32例）、改善28.1%（9/32例）、無効3.1%（1/32例）、判定不能0%（0/32例） CFX群：治癒54.2%（13/24例）、改善41.7%（10/24例）、無効0%（0/24例）、判定不能4.2%（1/24例）	本剤群：消失87.5%（28/32例）、部分消失0%（0/32例）、存続6.3%（2/32例）、判定不能：6.3%（2/32例） CFX群：消失83.3%（20/24例）、部分消失4.2%（1/24例）、存続8.3%（2/24例）、判定不能4.2%（1/24例）
臨床研究-7	本剤群：37例 CLDM群：33例	誤嚥性肺炎及び原発性肺膿瘍（詳細な内訳は不明）	本剤群：本剤1回3gを1日3回、点滴静注→本剤1回0.75gを1日2回、経口投与 CLDM群：CLDM 1回0.6gを1日3回、点滴静注→CLDM 1回0.3gを1日3回、経口投与 いずれも最低6日間の注射剤投与後に経口剤に切り替える。	本剤群：投与終了時有効73.0%（27/37例）、最終評価時有効67.6%（25/37例） CLDM群：投与終了時有効66.7%（22/33例）、最終評価時有効63.6%（21/33例）	—
臨床研究-8	本剤群：44例 MFLX群：44例	誤嚥性肺炎（33例、29例）、原発性肺膿瘍（11例、15例）	本剤群：本剤1回3gを1日3回、点滴静注→本剤1回0.75gを1日2回、経口投与 MFLX群：MFLX 1回0.4gを1日1回、点滴静注→MFLX 1回0.4gを1日1回、経口投与 いずれも6日間の注射剤投与後に経口剤に切り替える。	<誤嚥性肺炎> 本剤群：有効63.6%（21/33例） MFLX群：有効58.6%（17/29例） <原発性肺膿瘍> 本剤群：有効81.8%（9/11例） MFLX群：80.0%（12/15例）	—

CTX：セフトキシム、CXM-AX：セフロキシムアキセチル、CFX：セフォキシチン、CVA/TIPC：クラブラン酸/チカルシリン、CXM：セフロキシム、CLDM：クリンダマイシン、MFLX：モキシフロキサシン

- a) 評価対象例 75 例（評価対象疾患：肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症、肺膿瘍）のうち、肺炎患者のデータを示した。
- b) 本剤 1.5g 群及び本剤 3g 群のうち、本剤 3g 群の呼吸器感染症患者の成績を示した。
- c) 評価対象例 852 例（評価対象疾患：皮膚・軟部組織感染症、腹腔内感染症、呼吸器感染症、婦人科感染症、尿路感染症、その他の感染症）のうち、呼吸器感染症患者のデータを示した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）は非盲検非対照試験で実施されていることから、当該試験結果の解釈について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

肺炎又は重症感染症患者を対象に本剤高用量（1日 6g を超える用量）が設定された海外臨床試験（85-1 試験及び 51-1 試験）及び下気道感染症に関する海外臨床研究⁶⁵⁾ 及び平成 7 年 6 月 1 日から平成 11 年 3 月 31 日までを調査期間として実施された国内使用成績調査⁶⁶⁾ における臨床効果（有効率）が 50～100%であり、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では患者重篤度が重度の肺炎患者が対象として含まれることから、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で 70%程度の有効率が得られた場合には、国内でも海外と同様に肺炎に対する本剤高用量投与の臨床効果が期待できると考えた。

⁶⁶⁾ 肺炎患者 3 例に本剤 1 日 9g が投与され、臨床効果は著効 2 例及び無効 1 例であった。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における臨床効果は、TOC で 94.6%（35/37 例）、EOT で 97.4%（38/39 例）及び LTFU で 94.4%（34/36 例）であり、試験実施前に想定した 70%を大きく上回り、海外臨床試験及び海外臨床研究成績における臨床効果と同様であったことから、患者重篤度が中等度以上の市中肺炎に対する本剤高用量投与時の有効性は示されたと考えた。

機構は、肺炎に対する本剤高用量（1 回 3g、1 日 4 回）の有効性について、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）は非盲検非対照試験として実施されたものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）の対象患者は中等度以上の市中肺炎患者と設定されており、海外臨床試験及び海外臨床研究報告を参考に想定された 70%程度（臨床効果）の有効率が示される場合、本邦においても本剤高用量投与の有効性が期待できると考えられるとの申請者の説明は理解できるものである。その上で、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では、検討された症例数は限られているものの、90%を上回る有効率を示していること、本剤高用量（1 回 3g、1 日 4 回）投与時の有効性が検討された海外臨床研究報告における本剤の有効性と大きな差異はなかったことから、肺炎に対する本剤高用量（1 回 3g、1 日 4 回）の有効性は期待できると判断した。

② 肺膿瘍について

申請者は、本剤高用量の肺膿瘍に対する有効性について、以下のとおり説明している。

国内の呼吸器感染症に対する各種ガイドラインでは、肺膿瘍について明確な記載はないが、海外成書^{57)・58)}では肺膿瘍に対する第一選択薬の一つとして β-ラクタム系抗菌薬と β-ラクタマーゼ阻害薬の配合薬又は β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬が推奨されている（「1）海外臨床試験成績の利用について」の項参照）。なお、用法・用量について、肺膿瘍に対する明確な推奨用量は記載されていないが、海外における本剤の 1 日最大用量は 12g であることから、重症度に応じて本剤 1 日 12g まで投与可能と考えられる。

国内では、肺膿瘍に対し本剤を投与した症例報告は認められるものの、本剤を 1 日 6g 超投与された旨が明記された報告はされていなかった。また海外では、肺膿瘍を対象（もしくは対象の一部）とした臨床研究において、臨床効果は、本剤高用量（1 回 3g、1 日 3～4 回投与）と対照薬と同様であり、細菌学的効果（消失率）についても、肺膿瘍を含む下気道感染症において、対照薬と同様に高い有効性が示されている（「① 肺炎について」の項参照）。

また、平成 7 年 6 月 1 日から平成 11 年 3 月 31 日までを調査期間として実施された国内使用成績調査結果において、肺化膿症⁶⁷⁾患者で本剤が 1 日 6g 超で投与された症例は 2 例（本剤 1 日投与量 9g 投与）に認められ、当該症例における臨床効果は有効 1 例及び判定不能 1 例であった。

さらに、肺膿瘍の主要な原因菌の種類及び本薬に対する感受性は、国内外で大きな差異は認められていないこと（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞

（1）国内外における適応菌種の主な原因菌及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照）、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないこと（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、

⁶⁷⁾ 肺膿瘍は過去に肺化膿症と呼ばれており、肺膿瘍と肺化膿症は同義である。

＜提出された資料の概略＞（3）日本人及び外国人における薬物動態の比較」の項参照）、SBT 及び ABPC の肺組織内への移行性は良好であることから（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）組織移行性、2）肺組織中への移行性」の項参照）、本剤 1 回 3g 投与により肺膿瘍中の薬物濃度は、肺膿瘍の主要な原因菌⁶⁸⁾ の MIC₉₀ を超えると予測され、1 日 3～4 回投与により組織内における Time above MIC (%) が増加することから、日本人においても重症度の高い肺膿瘍に対して本剤高用量投与の有効性は期待できると考えた。

機構は、以下のとおり考える。

原発性肺膿瘍を対象とした海外臨床研究 2 試験（臨床研究-7 及び 8）における本剤の用法・用量は、本申請における用法・用量とは異なるため、当該試験結果から本剤高用量投与時における肺膿瘍に対する有効性について、厳密に評価を行うことは困難であると考えられるものの、肺膿瘍において本剤投与により一定の有効性が示されていること、海外成書ではβ-ラクタム系抗菌薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬の配合薬が肺膿瘍の第一選択薬として記載されていること、本剤の効能・効果として肺膿瘍が既に含まれており、投与回数の増加により Time above MIC (%) が増加することが予測されることも踏まえると、肺膿瘍に対する本剤高用量投与の有効性は期待できるものとする。なお、国内臨床試験において肺膿瘍に対し本剤を高用量投与した際の有効性及び安全性については検討されていないことから、製造販売後には、本剤高用量の肺膿瘍に対する有効性について重症度等の情報も含めて調査を行い、本剤高用量投与時の有効性及び安全性について検討する必要があると考える。

③ 腹膜炎について

申請者は、本剤高用量の腹膜炎に対する有効性について、以下のとおり説明している。

海外臨床試験（58-2 試験）において、SBT 0.5g 及び ABPC 0.5g 投与時の腹水中 SBT 及び ABPC 平均最高濃度（それぞれ 14.5µg/mL 及び 7.1µg/mL）から、本剤 3g 投与時の SBT 及び ABPC の腹水中濃度はそれぞれ 29.0 及び 28.4µg/mL に達すると推測され、主な腹膜炎の国内臨床分離株に対する本薬の MIC₅₀⁶⁹⁾ を上回り、MSSA、*P. mirabilis*、*K. pneumoniae*、*B. fragilis* 等の主要な原因菌では、MIC₉₀⁶⁹⁾ を上回ることが予測された。また、腹膜炎の原因菌に対する本薬の MIC₉₀ は 32µg/mL 以下であり、本剤 1 回 3g、1 日 4 回投与した時、Time above MIC (%) は増殖抑制作用の目標値である 30%を超えると予測されたことから（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）PPK 解析及び PK-PD 解析」の項参照）、腹膜炎に対する有効性が示唆されることが考える。さらに、海外臨床試験（21-1 試験）において、本剤 1 回 3g、1 日 4 回静脈内投与した際の投与終了時の本剤群及び GM +CLDM 群における臨床効果はそれぞれ 88.7%（55/62 例）及び 100%（33/33 例）であったこと、菌消失率（消失、消失+重複感染、消

⁶⁸⁾ *S. aureus*（7 株）は MIC 範囲：0.12～32µg/mL、MSSA（5 株）は MIC 範囲：0.12～2µg/mL、*S. pneumoniae*（11 株）は MIC 範囲：≤0.06～2µg/mL、MIC₅₀：≤0.06µg/mL、MIC₉₀：2µg/mL、*K. pneumoniae*（93 株）は MIC 範囲：0.5～64µg/mL、MIC₅₀：4µg/mL、MIC₉₀：8µg/mL、*E. coli* は MIC 範囲：≤0.06～128µg/mL、MIC₅₀：4µg/mL、MIC₉₀：32µg/mL との報告がある（Ishikawa K et al. *J Infect Chemother*, 17(1): 126-138, 2011）。

⁶⁹⁾ 2008 年に分離された株では、MIC₅₀ は MSSA：0.25µg/mL、MRSA：16µg/mL、*E. coli*：4µg/mL、*P. mirabilis*：1µg/mL、*K. pneumoniae*：4µg/mL であり、MIC₉₀ は MSSA：4µg/mL、MRSA：32µg/mL、*E. coli*：32µg/mL、*P. mirabilis*：8µg/mL、*K. pneumoniae*：8µg/mL であると報告されている。（Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 17(4):510-523, 2011、Ishikawa K et al, *J Infect Chemother*, 17(1):126-138, 2011）

失+再感染の割合)は本剤群及び GM + CLDM 群でそれぞれ 93.5% (159/170 株) 及び 100% (82/82 株) であり、大きな差異は認められなかった。また、腹膜炎を含む腹腔内感染症を対象とした海外臨床研究⁷⁰⁾ の概要は下表のとおりである。

表 腹腔内感染症における本剤 1 日 6g を超えた投与における臨床効果

臨床研究	評価例数	対象疾患 (本剤群、対照薬群)	用法・用量	臨床効果	細菌学的効果
臨床研究-4	本剤群 ^{a)} : 107 例 CVA/TIPC 群: 38 例	腹腔内感染症 ^{b)}	本剤群: 本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CVA/TIPC 群: CVA/TIPC 1 回 3.1g を 1 日 4 回、点滴静注	本剤群: 治癒率 87% (評価例数 107 例) CVA/TIPC 群: 治癒率 73% (評価例数 38 例)	本剤群: 治癒率 71% (評価例数 80 例) CVA/TIPC 群: 治癒率 29% (評価例数 21 例)
臨床研究-9	本剤群: 96 例 CFX 群: 101 例	細菌性の腹腔内感染症 (主な診断名: 穿孔性胃/十二指腸潰瘍 67 例、腹膜炎を合併している虫垂炎 50 例、小腸穿孔: 16 例及び穿孔性虫垂炎 11 例等)	本剤群: 本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 CFX 群: CFX 1 回 2g を 1 日 4 回、点滴静注	本剤群: 有効 86.5% (83/96 例)、無効 13.5% (13/96 例) CFX 群: 有効 78.2% (79/101 例)、無効 21.8% (22/101 例)	本剤群: 消失 85.4% (276/323 株) CFX 群: 消失 82.9% (316/381 株)
臨床研究-10	<腹膜炎> 本剤群: 37 例 GM+CLDM 群: 28 例 <腹腔内膿瘍> 本剤群: 2 例 GM+CLDM 群: 6 例	腹膜炎 (37 例、28 例)、 腹腔内膿瘍 (2 例、6 例)	本剤群: 本剤 1 回 3g を 1 日 4 回、点滴静注 GM+CLDM 群: GM 1.5mg/kg を 1 日 3 回 +CLDM 600mg を 1 日 4 回、点滴静注 投与期間: いずれも 5 日間以上	本剤群: <腹膜炎> 治癒 81.1% (30/37 例)、改善 10.8% (4/37 例)、無効 8.1% (3/37 例) <腹腔内膿瘍> 治癒 100% (2/2 例)、改善及び無効 0% (0/2 例) GM+CLDM 群: <腹膜炎> 治癒 100% (28/28 例)、改善及び無効 0% (0/28 例) <腹腔内膿瘍> 治癒 50.0% (3/6 例)、改善 33.3% (2/6 例)、無効 16.7% (1/6 例)	本剤群: <腹膜炎> 消失 84.4% (27/32 例)、部分消失 6.3% (2/32 例)、存続 9.4% (3/32 例)、<腹腔内膿瘍> 消失 100% (2/2 例)、部分消失及び存続 0% (0/2 例) GM+CLDM 群: <腹膜炎> 消失 73.9% (17/23 例)、部分消失 26.1% (6/23 例)、存続 0% (0/23 例)、<腹腔内膿瘍> 消失 16.7% (1/6 例)、部分消失 66.7% (4/6 例)、存続 16.7% (1/6 例)

GM: ゲンタマイシン、CLDM: クリンダマイシン

a) 本剤 1.5g 群及び本剤 3g 群のうち、本剤 3g 群の成績を示した。

b) 評価対象例 852 例 (評価対象疾患: 皮膚・軟部組織感染症、腹腔内感染症、呼吸器感染症、婦人科感染症、尿路感染症、その他の感染症) のうち、腹腔内感染症 (虫垂炎、胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍) のデータを示した。

機構は、以下のとおり考える。

腹膜炎に対する本剤高用量投与時の有効性について、国内臨床試験において検討されていないが、海外臨床試験 (21-1 試験) では本剤高用量投与 (1 回 3g、1 日 4 回静脈内投与) の投与終了時の治癒率は対照群 (GM + CLDM) と同様に高い有効率が示されていること、海外臨床試験 (21-1 試験) の実施時期は 1980 年代と古いものの、国内外で原因菌の種類に差異は認められず、海外臨床試験実施当時と現在の国内における本薬の菌感受性に大きな差異はないと考えられたこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 国内外における適応菌種の主な原因菌及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)、海外臨床研究において、対照薬と同様の有効性が示されていること、本剤の効能・効果には腹膜炎が既に含まれており、投与回数の増加により組織内における Time above MIC (%) が増加することが予測できることから、本剤高用量投与時の腹膜炎に対する有効性は期待できるものと判

⁷⁰⁾ 臨床研究-4: Mckinnon PS, et al, *Pharmacotherapy*, 19(6): 724-733, 1999、臨床研究-9: Walker AP et al, *Ann Surg*, 217(2): 115-121, 1993、臨床研究-10: Study Group of Intraabdominal Infections, *Rev Infect Dis*, 8(suppl 5): S583-588, 1986

断した。なお、本邦では本剤を高用量投与した際の腹膜炎に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、製造販売後調査において、本剤高用量投与時の肺膿瘍に対する有効性及び安全性について検討する必要があると考える。

3) 細菌学的効果について

申請者は、本剤高用量投与時の原因菌別の細菌学的効果について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において、ベースラインで同定された原因菌は主に、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* であった。BPPS（Bacteriologic Per Protocol set：細菌学的効果解析対象集団）におけるデータレビュー委員会判定による原因菌別の細菌学的効果は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における原因菌別の細菌学的効果

原因菌 ^{a)}	評価時期	評価例数	細菌学的効果				
			消失	推定消失	存続	判定不能	菌消失率(%) ^{b)}
<i>S. pneumoniae</i>	Day 4	13	10 (76.9)	0	0	3 (23.1)	100
	EOT	14	7 (50.0)	4 (28.6)	0	3 (21.4)	100
	TOC	14	4 (28.6)	5 (35.7)	1 (7.1)	4 (28.6)	90.0
	LTFU	14	2 (14.3)	6 (42.9)	1 (7.1)	5 (35.7)	88.9
<i>H. influenzae</i>	Day 4	8	8 (100)	0	0	0	100
	EOT	9	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	100
	TOC	9	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (11.1)	75.0
	LTFU	9	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	83.3
<i>M. catarrhalis</i>	Day 4	8	6 (75.0)	2 (25.0)	0	0	100
	EOT	8	5 (62.5)	3 (37.5)	0	0	100
	TOC	8	1 (12.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	0	87.5
	LTFU	8	1 (12.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	0	87.5
<i>K. pneumoniae</i>	Day 4	1	0	1 (100)	0	0	100
	EOT	1	0	1 (100)	0	0	100
	TOC	1	0	1 (100)	0	0	100
	LTFU	1	0	1 (100)	0	0	100
<i>S. aureus</i> (MSSA)	Day 4	1	1 (100)	0	0	0	100
	EOT	1	1 (100)	0	0	0	100
	TOC	1	0	0	1 (100)	0	0
	LTFU	1	0	0	1 (100)	0	0
<i>E. coli</i>	Day 4	2	0	2 (100)	0	0	100
	EOT	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	100
	TOC	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	100
	LTFU	2	0	2 (100)	0	0	100
<i>K. oxytoca</i>	Day 4	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	100
	EOT	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	50.0
	TOC	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	100
	LTFU	2	0	2 (100)	0	0	100
<i>E. aerogenes</i>	Day 4	1	1 (100)	0	0	0	100
	EOT	1	0	1 (100)	0	0	100
	TOC	1	0	0	0	1 (100)	-
	LTFU	1	0	0	0	1 (100)	-
Group C <i>Streptococcus</i>	Day 4	1	1 (100)	0	0	0	100
	EOT	1	0	1 (100)	0	0	100
	TOC	1	0	1 (100)	0	0	100
	LTFU	1	0	1 (100)	0	0	100

Day4：投与開始4日目

a) 1例で複数の原因菌が同定されている症例も存在する。

b) 菌消失率は（消失又は推定消失と判定された原因菌数）/（判定不能を除く原因菌数）×100 から算出した。

機構は、本申請における追加予定の適応菌種のうち、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において検討された *M. catarrhalis* は8例のみの検討であったことから、本剤の有効性について詳細に

説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

M. catarrhalis は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *S. aureus* 等と並び細菌性市中肺炎及び院内肺炎の主要な原因菌の 1 つとして報告されており、国内のガイドライン⁵²⁾ では、*M. catarrhalis* を原因菌とする市中肺炎患者の入院治療時や基礎疾患がない又は若年成人の細菌性肺炎疑いの入院患者に対し、注射用 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬が推奨されている。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では、市中肺炎患者 8 例で *M. catarrhalis* が原因菌として分離され（すべて β -ラクタマーゼ高度産生）、データレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）はそれぞれ 87.5%（7/8 例）及び 87.5%（7/8 株）であり、*M. catarrhalis* に対する本剤の有効性が認められた。

また、国内初回承認申請時の一般臨床試験においても、呼吸器感染症患者 23 例で *M. catarrhalis* が分離され、本剤 1 日 1.5～6g 投与⁷¹⁾ における臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）はそれぞれ 95.7%（22/23 例）及び 100%（23/23 株）であり、このうち β -ラクタマーゼ高度産生株が分離された 13 例に対する本剤の臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）はそれぞれ 100%（13/13 例）及び 100%（13/13 株）であった。

初回承認申請時の臨床試験成績及び文献報告から、*M. catarrhalis* の本薬に対する感受性推移について、1982 年の調査開始以降、耐性化の傾向は認められておらず（「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＞（1）効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗菌活性」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では、*M. catarrhalis* に対する本薬の MIC₉₀ は 0.12 μ g/mL であり、国内における PK-PD 解析のシミュレーション結果では、現行の承認用法・用量（1 回 3g、1 日 2 回投与）においても MIC 1 μ g/mL における Time above MIC（%）は 69.9% と最大殺菌効果の目標値である 50%を超えていることから（「（ii）臨床薬理試験の概要、＜提出された資料の概略＞（2）PPK 解析及び PK-PD 解析」の項参照）、本薬は *M. catarrhalis* に対して高い抗菌活性を有すると考える。

機構は、本剤高用量投与の細菌学的効果について、以下のとおり考える。

本申請における追加適応菌種のうち、国内臨床分離株の本薬に対する感受性の低下傾向が認められた *S. pneumoniae* においても、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では高い菌消失率を示したことから、*S. pneumoniae* の本薬に対する細菌学的効果は期待できるものと判断した。また、*M. catarrhalis* についても検討例数は限られているものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において高い菌消失率が示されたこと、*M. catarrhalis* は感受性の低下傾向が認められておらず、PK-PD の観点からも本剤高用量投与時の抗菌活性が期待できることから、本剤の細菌学的効果は期待できるものと判断した。なお、本申請における適応菌種の適切性については、「（3）効能・効果について、2）適応菌種について」の項で議論したい。

⁷¹⁾ 呼吸器感染症患者における本剤の 1 日投与量と症例数の内訳は、それぞれ 1.5g/日：3 例、3g/日：264 例、4.5g/日：1 例、6g/日：28 例であった。

(2) 安全性について

機構は、本剤高用量投与時における安全性について、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）を中心に、海外臨床試験及び海外臨床研究並びに既承認用法・用量における安全性データを参考に審査を行った結果、現時点で本剤高用量投与時の安全性において特段の問題はないと考えるものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で検討された例数は限られており、間質性肺炎及び血栓性静脈炎・塞栓症については、その発現状況に留意する必要があると考えられたことから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると判断した。

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と考える。

1) 国内外の安全性プロファイルの差異について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）と海外臨床試験及び海外臨床研究における安全性プロファイルの差異について、以下のとおり説明した。

国内臨床試験、海外臨床試験及び海外臨床研究では、有害事象や臨床検査値異常の取扱い、安全性データの集積方法、因果関係判定や医学用語辞書が異なっていたものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）及び海外臨床試験（85-1 試験、51-1 試験及び 21-1 試験）ともに、主な副作用として消化管系及び皮膚に関連する有害事象が認められており、臨床検査値異常として ALT 増加、AST 増加、ALP 増加及び γ -GTP 増加等が認められた。

機構は、以下の通り考える。

海外臨床試験及び海外臨床研究は、試験実施時期が古く、有害事象や臨床検査値異常の判断基準及び収集方法等が国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）と異なっており、国内外における本剤高用量投与時の有害事象の発現状況について厳密な比較を行うことは困難と考えるものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で報告された主な副作用は海外臨床試験又は海外臨床研究と同様に消化器系及び皮膚に関連する事象並びに肝機能検査値の異常等であり、国内外における本剤高用量投与時の安全性プロファイルにおいて大きな差異はないものとする。ただし、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における検討例数は限定的であることから、本剤高用量投与時の安全性については、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。

2) 既承認用法・用量における安全性プロファイルの差異について

機構は、本剤高用量投与時の安全性について、既承認用法・用量で認められている有害事象と比較して、発現頻度の増加や重症度の増悪が認められる事象はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の初回承認申請時における臨床試験成績及び国内使用成績調査は 1980 年代及び 1990 年代と古く、当該試験及び調査では副作用に関する情報のみを収集しており、本申請において実施した国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）の成績との厳密な比較は困難であったが、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で認められた副作用⁷²⁾は初回承認申請時及び国内使用成績調査でも認められ

⁷²⁾ 本剤既承認用量（3g 又は 6g/日）で認められている有害事象のデータは、初回承認申請時及び国内使用成績調査のデータを用いたが、いずれも副作用の情報しかないので、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で認められた有害事象のデータについても副作

ており、現行の添付文書において注意喚起されている事象であったこと、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で認められた副作用発現率は 2.1～10.6%、初回承認申請時⁷³⁾の副作用発現率は 0.1～1.9%、国内使用成績調査⁷⁴⁾における副作用発現率は 0.03～2.99%であり、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では既承認用量（3g 又は 6g/日）と比較して発現率が高値を示した。国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で 2 例以上に認められた副作用の発現頻度について、初回承認申請時の一般臨床試験及び比較試験並びに国内使用成績調査における発現頻度を比較した結果は下表のとおりであり、多くの事象において国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で既承認用法・用量と比較して高い発現率を示したが、既承認用量でも複数例に認められた事象であること、このような発現頻度の差が認められたのは、初回承認申請時及び国内使用成績調査時のデータが新 GCP 施行前に収集されたものであり、その後の新 GCP の施行及び ICH E2A ガイドラインの施行により、軽微な有害事象であっても以前より注意深く観察され、有害事象として報告されるようになったことによると考えられることから、本剤高用量投与により発現頻度が増加することはないと考える。

表 国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において 2 例以上に認められた副作用の発現頻度

	本剤高用量投与 国内第Ⅲ相試験 (A9231001 試験)	本剤既承認用量投与		
		一般臨床試験 ^{a)}	比較試験 ^{a)}	国内使用成績調査
評価例数	47 例	754 例	375 例	3377 例
下痢	2/47 (4.3)	2/754 (0.3)	1/375 (0.3)	15/3377 (0.44) ^{b)}
ALT 増加	5/47 (10.6)	41/714 (5.7)	34/339 (10.0)	29/3377 (0.86)
AST 増加	5/47 (10.6)	35/717 (4.9)	25/344 (7.3)	28/3377 (0.83)
血中 ALP 増加	4/47 (8.5)	17/693 (2.5)	5/399 (1.5)	5/3377 (0.15)
γ-GTP 増加	3/47 (6.4)	11/424 (2.6)	-	1/3377 (0.03)

発現例数/評価例数（発現率（%））

a) 初回申請時資料

b) 下痢と軟便を合わせて算出した。

重症度については、初回承認申請時における臨床試験及び国内使用成績調査において重症度を収集していないため比較はできなかったが、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で認められた副作用の重症度は、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び間質性肺疾患において、中等度が各 1 例に報告されたことを除き、いずれも軽度であったこと、中等度の副作用は、いずれも治験期間中に消失が認められていることから、本剤の高用量投与により重症度が増悪する可能性は低いと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における本剤高用量投与時の副作用発現率は、既承認用量投与時と比較して高値を示したものの、発現した事象の重症度はほとんどが軽度であり、中等度の事象についても治験期間中に消失が認められていることから、現時点では、本剤高用量投与時において特段の重大な懸念はないと考える。ただし、国内における本剤高用量投与時の安全性について、検討例数が極めて限られていることから、製造販売後に引き続き安全性に関する情報を

用を用いて比較を行った。

⁷³⁾ 成人を対象に実施した一般臨床試験（内科、外科、泌尿器科及び産婦人科）及び比較試験（複雑性尿路感染症及び呼吸器感染症）を用いた。初回承認申請時の一般臨床試験は 1985～1988 年、比較試験は 1985～1987 年に実施された。副作用（因果関係の判定が「明らかに関係有り」、「多分関係有り」、「関係あるかもしれない」とされたもの）の発現状況を集計した。

⁷⁴⁾ 国内使用成績調査（1995 年 6 月 1 日～1999 年 3 月 31 日）における副作用・感染症の発現頻度（16 歳以上）を用いた。

収集し、新たな知見が得られた場合には適宜、臨床現場に周知することが必要であるとする。なお、国内外臨床試験で認められた間質性肺炎及び血栓性静脈炎については、以下の項で議論したい。

3) 間質性肺炎について

機構は、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において間質性肺疾患の発現が認められたことから、海外臨床試験及び国内使用成績調査等における発現状況等を踏まえた上で、本剤高用量投与時に当該事象の発現率が高まる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において、間質性肺疾患が 1 例に認められ、間質性肺炎の悪化のために治験中止となった。当該症例における治験薬投与開始以降の胸部 X 線及び CT 画像所見の変化並びに臨床症状から、治験組み入れ時から間質性肺炎を合併していた可能性が高いと判断され、治験中止後に間質性肺炎の治療としてステロイド剤が投与され、治験中止時に認められた発熱及び呼吸困難は改善した。治験薬投与後に浸潤影が増悪していることから、治験薬との因果関係は否定できないと治験責任医師により判断された。

海外臨床試験（85-1 試験、51-1 試験及び 21-1 試験）では、治療に関連した副作用として間質性肺炎は報告されていないが、安全性情報（2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日まで）について安全性情報データベースを検索した結果、間質性肺炎は海外では報告されていないものの、国内では 13 例（既承認用法・用量投与）の報告が確認された。このように、本剤投与により認められた間質性肺炎は、既承認用法・用量においても報告されており、投与量に関わらない免疫賦活化による肺障害は、初回投与や少量投与にもかかわらず惹起されと考えられている⁷⁵⁾ことから、本剤高用量投与時に発現率が高まる可能性は低いと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において間質性肺炎の発現が認められているが、間質性肺炎が既承認用法・用量投与時においても報告されており、本剤投与による間質性肺炎は、投与量にかかわらず惹起される免疫賦活化によると考えられていることから、本剤高用量投与時に間質性肺炎の発現率が高まる可能性は低いとする申請者の説明は理解できるものの、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における検討例数が限られていることから、高用量投与時の間質性肺炎の発現状況については、製造販売後には引き続き情報収集を行う必要があると考える。

4) 血栓性静脈炎・塞栓症について

機構は、海外臨床試験では血栓性静脈炎が認められていることから、本剤高用量投与時に当該事象の発現率が高まる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外臨床試験（85-1 試験）において血栓性静脈炎が副作用として 1 例に認められているが、その他の海外臨床試験（51-1 試験及び 21-1 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では血栓性静脈炎は認められていない。また、安全性情報（2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日まで）

⁷⁵⁾ 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会編集、薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン、4-8: 2006

について安全性情報データベースを検索した結果、血栓性静脈炎に該当する事象として、海外で表在性血栓性静脈炎 1 例及び国内で深部静脈血栓症 1 例が報告されており、これらの症例における投与量に関する情報はないものの、本剤高用量投与が承認されている海外における副作用報告例が 7 年間で 1 例と極めて少ないことから、本剤高用量投与時に血栓性静脈炎の発現率が高まる可能性は低いと考える。

なお、海外臨床試験（51-1 試験）では、死亡に至った塞栓症に関係のある有害事象が 3 例（治験薬の投与期間中に発現した大腿骨骨折後の脂肪塞栓症、投与終了後に発現した広範囲肺塞栓症及び脳血管発作各 1 例）が報告されているものの、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されている。また、本邦における初回承認申請時及び国内使用成績調査時（調査期間：1995 年 6 月 1 日～1999 年 3 月 31 日）の副作用情報では、塞栓症及び血栓症に関係のある副作用は報告されていないことから、本剤が血栓症を誘発する可能性は低いと考える。

機構は、現時点で得られている情報から、本剤高用量投与時に血栓性静脈炎・塞栓症の発現率が高まる可能性は低いと考えるが、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における検討例数は限られていることから、本剤高用量投与時の血栓性静脈炎・塞栓症の発現状況について、製造販売後調査で引き続き情報収集を行う必要があると考える。

(3) 効能・効果について

1) 適応症について

機構は、本剤の効能・効果における適応症について、既承認の適応症のうち、本剤高用量投与の対象を肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎とすることは差し支えないと考える。ただし、肺膿瘍及び腹膜炎については、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では検討されておらず、日本人での高用量投与については十分な検討がなされていないこと、肺炎についても、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）における検討例数が限られていることから、製造販売後にはこれら適応症における本剤高用量投与時の有効性及び安全性について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。

2) 適応菌種について

申請者は、本申請において申請時に追加適応菌種としていた *K. pneumoniae* について、審査の過程で追加適応菌種としないことを説明した（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）申請適応菌種（*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *K. pneumoniae*）に対する本薬の抗菌活性について」の項参照）。なお申請者は、*S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* については、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）、海外臨床試験成績及び公表文献等を踏まえると、追加適応菌種として設定することは適切と考えるとして説明した。

機構は、本申請における追加適応菌種である *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* について、「（1）有効性について」の項における議論を踏まえると、本剤高用量投与時の有効性は認められ、本剤の適応菌種として追加することは適切と判断した。ただし、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で臨床分離された株数が限定的であることから、製造販売後にも本薬に対する感受性情報を引き続き収集し、臨床現場に対して情報提供を行う必要があると考える。また、*S. pneumoniae* 及び

M. catarrhalis が原因となる小児感染症における本薬の有効性についても期待できると考えるものの（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）申請適応菌種の小児臨床分離株に対する本薬の抗菌活性について」の項参照）、現時点では、近年の感受性データについては不足していることから、製造販売後には、小児臨床分離株の本薬に対する感受性について情報収集し、適切に臨床現場に情報提供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。

（4）臨床的位置付け及び用法・用量について

1) 本剤高用量投与の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、本剤高用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

国内における本剤の既承認用法・用量は、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対しては1回3g 1日2回であるが、海外における本剤の用法・用量は、重症度に応じて1日最大投与量12g（1回3g、1日4回）までの投与が承認されている。

肺炎の主な原因菌に対する本薬の MIC₅₀/MIC₉₀（μg/mL）は、*S. aureus*：16/32、*H. influenzae*：1/8、*M. catarrhalis*：0.125/0.25、*K. pneumoniae*：4/8 及び *E. coli*：4/32 であり⁶⁹⁾、肺切除術施行患者15例に本剤3gを投与した時に SBT 及び ABPC の肺組織内濃度の最高値（平均値）はそれぞれ 8.6μg/g 及び 35.6μg/g であったことから（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）組織移行性、2）肺組織中への移行性について」の項参照）、本剤3g投与により肺組織内では肺炎の主要な原因菌の MIC を十分上回る濃度が得られ、これら原因菌に対する本剤の有効性は期待できると考えた。また、本薬の抗菌活性は、Time above MIC（%）と最も良く相関しており、1日投与回数を4回として Time above MIC（%）を増加させることにより、重症度の高い肺炎に対する有効性を向上させることが期待できると考えた。国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で得られた SBT 及び ABPC の血漿中濃度データを用いたシミュレーション結果より、本剤1回3gを1日2回から4回投与に変更することにより、増殖抑制作用が得られる MIC は 8μg/mL から 32μg/mL に増加し、最大殺菌作用が得られる MIC は 2μg/mL から 16μg/mL に増加することが予想された（「（ii）臨床薬理試験成績の概略、＜提出された資料の概略＞（2）PPK 解析及び PK-PD 解析」の項参照）。さらに、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において、中等度以上の市中肺炎患者に対し本剤高用量投与時（1回3g、1日4回）の有効性及び安全性が確認されたことから（「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項参照）、本申請で設定した用法・用量は適切と考える。

また、肺膿瘍及び腹膜炎についても、それぞれ肺膿瘍及び腹水中の薬物濃度が主要な原因菌の MIC 値を上回ること（「（1）有効性について、2）適応疾患別の臨床効果について、②肺膿瘍について及び③腹膜炎について」の項参照）、海外臨床試験又は海外臨床研究報告の結果からも本剤高用量投与時の有効性及び安全性が確認されたことから、これらの疾患においても設定された用法・用量は適切と考える。

機構は、本申請における用法・用量（1回3g、1日3回又は4回）及び既承認用法・用量（1回3g、1日2回）の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

肺炎については、国内臨床評価ガイドライン⁶⁴⁾で規定されているように、感染症重症度が重症又は基礎疾患・合併症重症度が重症の患者が重症な肺炎患者と考えられる。また、肺膿瘍及び腹膜炎については、国内外ガイドラインにおいて、重症度に関する明確な定義はないが、肺膿瘍は免疫不全患者や重篤な合併症のある患者で死亡率が高いとの報告があり⁵⁷⁾、腹膜炎については、患者の生命予後に対してリスクを増大させる因子として、感染症重症度の指標である体温、白血球数及びCRPに加え、APACHE IIスコアが高値、栄養状態の不良及び重大な心血管疾患等の基礎疾患・合併症を有すること等の報告があることから⁶²⁾、肺膿瘍及び腹膜炎患者においても、感染症重症度の指標である体温、白血球数及びCRPに加え、基礎疾患・合併症が重症化のリスク要因と考えられたことから、肺炎の定義を参考にすることが可能と考える。

本剤1日3回及び1日4回投与の臨床現場での使い分けについては、関連学会において、主に感染症専門医を対象とした質問票による調査を実施し、本調査結果を基に本剤1日3回及び1日4回投与の臨床現場での使い分けが検討され、下表に示す肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の重症度に応じた本剤の推奨用法・用量が公表された⁷⁶⁾。

表 肺炎、肺膿瘍又は腹膜炎の重症度に応じた用法・用量（推奨）

		感染症重症度		
		軽症	中等症	重症
基礎疾患・合併症 重症度	無・軽症	3g×2回	3g×2回	3g×2-3回
	中等症	3g×2回	3g×2-3回	3g×3-4回
	重症	3g×2-3回	3g×3-4回	3g×4回

本剤の適正使用を推進するため、関連学会において検討された肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の重症度に応じた本剤の推奨用法・用量を、製品情報概要及びインタビューフォームに記載する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する本剤高用量投与（1回3g、1日4回）について、国内第Ⅲ相試験（A9231001試験）、海外臨床試験及び海外臨床研究報告等から、一定の有効性が期待できると考えられること、安全性についても大きな問題となる事象は認められておらず、重症度が増悪する傾向は認められていないと考えられたことから、本剤高用量（1回3g、1日4回）を用法・用量に追加することは受け入れ可能と考える。しかしながら、海外成書において高用量が推奨されているのは、多剤耐性病原体の危険因子をもたない施設入所者における肺炎患者のエンピリック投与であり、ICUでの市中肺炎患者に対する推奨用法・用量は、既承認の1日総投与量である1日6g（1回2g、1日3回）とされていること⁵⁴⁾、本剤の高用量投与時の安全性について、特に大きな問題はないと考えるが、日本人感染症患者における高用量投与時の情報は限定されていることを踏まえると、本剤の高用量投与（1回3g、1日3～4回）は安易に行われるべきではなく、必要な患者に対してのみ投与されることが必要であり、本剤高用量投与の対象となる患者については慎重に選択されるべきであると考ええる。なお、関連学会において検討された重症度に応じた

⁷⁶⁾ 三嶋 廣繁ら、委員会報告「スルバクタム/アンピシリンの1日用量に関するアンケート調査結果」、日本化学療法学会雑誌, 59(6): 634-641, 2011

投与量の設定は、臨床現場へのアンケート調査結果に基づき作成されたものであり、否定するものではないが、本剤高用量が投与された例数が限られている現在の状況下で作成されたものであり、肺膿瘍及び腹膜炎についての重症度判定は明確な目安がないことも踏まえると、製造販売後にも引き続き臨床現場において、各疾患における本剤高用量及び通常用量の使い分けの実態について情報収集を行い、収集した情報を基に本剤高用量の投与が必要な患者について検討するとともに、得られた情報を臨床現場に適切に情報提供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。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

製造販売後の使用実態下において、本剤高用量投与時の安全性及び有効性に関する情報を把握することを目的として使用成績調査を実施する。当該使用成績調査では、以下の 3 点について調査する。

- ・ 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）
- ・ 使用実態下における副作用の発現状況
- ・ 安全性・有効性等に影響を与えられ考えられる要因

1 日投与量 6g を超えた症例を対象に、目標症例数を合計 1000 例とする予定である。調査方式は中央登録方式にて、調査期間は 1 年間を予定している。

機構は、これまでの議論を踏まえて、本剤の製造販売後には、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ 臨床現場での各疾患における本剤高用量及び通常用量の使い分けの実態
- ・ 間質性肺炎及び血栓性静脈炎・塞栓症の発現状況
- ・ 腎機能障害患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性
- ・ *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する本薬の経年的な感受性
- ・ *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* を含む小児臨床分離株の本薬に対する感受性

以上の機構の判断及びその他の必要な検討事項については、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（5.3.5.2.1）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、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎の重症感染症患者に対する本剤高用量投与について有効性は期待でき、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、本剤高用量投与により、本剤の有効性と相関する **Time above MIC (%)** が増加することから、抗菌活性の増大が期待できることも踏まえると、重症度の高い肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する初期治療において、より確実な治療効果を得ることができる本剤の高用量投与という新たな選択肢を医療現場に提供することは、臨床的意義があると考ええる。なお、*S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* については、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において本剤高用量投与時の有効性が認められたことから、本剤の適応菌種として追加することは可能と考える。

一方で、肺炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で検討された症例は限定的であり、肺膿瘍及び腹膜炎については、日本人患者における本剤高用量投与時の有効性及び安全性の情報が得られていないことから、製造販売後にはこれらの適応症における本剤高用量投与時の有効性及び安全性について情報収集を行う必要があると考える。また機構は、今回新たに追加された適応菌種（*S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis*）の本薬に対する感受性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

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 7 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g
	②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g
[一 般 名]	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 28 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。

専門協議では、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は概ね支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量の記載について

本剤の投与量及び投与回数について、現行の用法・用量では、本剤の 1 日総投与量と分割回数（「1 日 6g（力価）を 2 回に分けて」）が記載されているが、本申請における用法・用量では、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎における上限用量として、本剤の 1 回投与量及び 1 日投与回数（「1 回 3g（力価）1 日 4 回」）を追記することとされており、投与量及び投与回数の記載方法については既承認用量と高用量とで統一されていない。

機構は、上限用量の記載について、申請用法・用量に記載の「1 回 3g（力価）1 日 4 回」に加え、1 日総投与量（「1 日量として 12g（力価）」）についても明確になるよう併記すべきと考え、その旨を申請者に指示したところ、申請者は了解した。

(2) 製造販売後調査について

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」の項における検討の結果、本剤の製造販売後には、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・ 臨床現場での各疾患における本剤高用量の使用理由
- ・ 間質性肺炎及び血栓性静脈炎・塞栓症の発現状況
- ・ 腎機能障害患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性
- ・ *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する本薬の経年的な感受性
- ・ *S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* を含む小児臨床分離株の本薬に対する感受性

以上の機構の判断について、概ね支持された。また、専門委員から以下のとおり意見が述べられた。

- ・ 使用成績調査の目標症例数については、国内臨床試験で検討されていない本剤高用量の肺膿瘍及び腹膜炎に対する有効性についてある程度評価可能な症例数を設定させる必要があると考える。
- ・ 現在得られている既承認用量（1日投与量 6g 以内）投与時の安全性情報は古く、高用量（1日投与量 12g）投与時の安全性情報との比較対照として適切なものかは不明であることから、製造販売後調査において本剤 1 日投与量が 6g 以内の症例についても一定例数を収集し、同じ調査において安全性を比較検討した上で本剤高用量投与に伴うリスクの評価を行う必要があると考える。

機構は、専門委員からの指摘も踏まえ、製造販売後調査において追加で情報収集する事項を指示するとともに、使用成績調査の目標例数については、肺膿瘍及び腹膜炎についても具体的な目標症例数を設定すること、既承認用量（1日投与量 6g）時の安全性と比較できるように検討するよう申請者に指示した。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示し、以下のとおり説明した。

製造販売後調査において、追加で情報収集する必要がある事項については情報収集を行うこととする。

目標症例数については、既承認用量において、3566 例（肺炎 2840 例、肺化膿症 65 例、腹膜炎 138 例を含む）を対象に GPMSP 省令下で 1995～1999 年に使用成績調査を実施しており、既承認用量の安全性情報については、当該使用成績調査の情報と本剤高用量投与における使用成績調査結果を比較することは可能と考える。

その上で、実施予定の使用成績調査ではより多くの高用量投与例を集積して安全性を評価することが重要と考え、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）では重症の肺炎症例の症例数が限られていたことから、既承認用量において認められた副作用である肝機能障害に着目し、既承認用量における使用成績調査での肝機能障害の発現頻度が 2.89%であったことを踏まえ、高用量の使用成績調査で必要な重症例の症例数は、3%の頻度で発現する副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例収集するために必要な例数として 100 例と設定した。なお、既承認用量の使用成績調査における肺炎・肺膿瘍の重症例の割合は 11.3%（309/2732 例）であり、高用量の使用成績調査では、重症度の高い症例が登録対象になると考え、その割合が約 15%と想定した場合、本調査の登録症例数として約 700 例が必要となると考えた。さらに、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）で対象として検討しなかった肺膿瘍及び腹膜炎⁷⁷⁾については罹患率の低い疾患であるため集積可能性も勘案し、目標症

⁷⁷⁾ 申請者は、肺膿瘍及び腹膜炎の目標症例数の設定根拠について、以下のとおり説明した。

臨床研究（Takayanagi N, et al, *Respiration*, 80(2): 95-105, 2010、横山隆ら、*日本化学療法学会雑誌*, 51(6):340-346, 2003）において、肺膿瘍及び腹膜炎に対する有効率はそれぞれ 88.1%及び 90.9%であったことから、本剤高用量における使用成績調査での有効率を約 85%と仮定した。この場合、 $\pm 10\sim 15\%$ の精度で有効率の推定を行うための必要症例数は 49～22 例であることから目標症例数を各 50 例と設定した。なお、安全性の観点からは、既承認用量において特徴的な副作用として認められた肝機能障害の発現率（使用成績調査での発現頻度が 2.89%）を勘案し、50 例集積することができれば 3%の頻度で発現する副作用を約 80%の確率で少なくとも 1 例確認することができる。

例数を各 50 例と設定し、脱落及び評価不能例等を考慮して当該調査の目標症例数を 1000 例（そのうち重症例 100 例、肺膿瘍 50 例、腹膜炎 50 例の集積予定を含む）と設定した。

機構は、既承認用量の安全性情報は古いものの、使用成績調査の情報は GPMSP 省令下で集積されており、肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎を対象として約 3000 例の情報が集積されていることから、既存の情報をを用いて高用量投与時の安全性情報と比較することは可能であるとする申請者の説明を了承した。また、高用量投与時の使用成績調査の目標症例数について、全体として 1000 例とし、そのうち重症例を 100 例、肺膿瘍及び腹膜炎を各 50 例集積予定とすることとする申請者の説明を了承した。

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	改訂前	改訂後
11	24	…申請者の説明を了承した。	…申請者の説明を妥当なものと判断した。
37	34	機構は、本申請における追加適応菌種である <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>M. catarrhalis</i> について、…	機構は、国内第Ⅲ相試験（A9231001 試験）において <i>K. pneumoniae</i> の臨床分離株が 1 株であり、 <i>K. pneumoniae</i> が原因となる疾患において本薬の有効性を明確に示す報告も認められないことを踏まえると、「肺炎桿菌」を追加適応菌種としないこととした申請者の説明を妥当なものと判断した（「3.（i）薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（2）申請適応菌種（ <i>S. pneumoniae</i> 、 <i>M. catarrhalis</i> 及び <i>K. pneumoniae</i> ）に対する本薬の抗菌活性について」の項参照）。 <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>M. catarrhalis</i> について、…

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、本剤の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] <適応菌種>
 本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌
 <適応症>
 肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎
（下線部追加）

[用法・用量] ①ユナシン-S 静注用 0.75g、同静注用 1.5g
 [肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合]
 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1 回 3g（力価）1 日 4 回（1 日量として 12g（力価））を上限とする。

〔膀胱炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 3g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。

通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 60～150mg（力価）/kg を 3～4 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

なお、点滴による静脈内投与に際しては、補液に溶解して用いる。

②ユナシン-S キット静注用 1.5g、同キット静注用 3g

〔肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 6g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1回 3g（力価）1日 4回（1日量として 12g（力価））を上限とする。

〔膀胱炎の場合〕

通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 3g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日 60～150mg（力価）/kg を 3～4 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。

（下線部追加）