

## 審議結果報告書

平成 24 年 9 月 11 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゾシン静注用2.25、同静注用4.5  
[一 般 名] タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム  
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成23年11月25日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 9 月 6 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8月28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]	ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5
[一般名]	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成23年11月25日
[剤形・含量]	1バイアル中にタゾバクタムナトリウム（タゾバクタム 0.25g 又は 0.5g（力価））及びピペラシリンナトリウム（ピペラシリン水和物 2.0g 又は 4.0g（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
[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 8 月 28 日

[販売名]            ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5  
[一般名]            タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム  
[申請者名]         大鵬薬品工業株式会社  
[申請年月日]       平成 23 年 11 月 25 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管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、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属及びプレボテラ属による腹腔内感染症に対する有効性は示されたことから、これらの菌種を追加することは可能と判断する。なお、追加される適応菌種及び感受性の低下が認められた腸球菌属の本剤に対する感受性及び小児の腹腔内感染症における本剤の有効性及び安全性に関する情報等については、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、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、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、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属  
                          <適応症>  
                          敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

（下線部追加）

[用法・用量]           ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合  
                          通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。  
                          通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（力価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

（下線部変更）

## 審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 17 日

### I. 申請品目

[販売名] ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5  
[一般名] タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム  
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 25 日  
[剤形・含量] 1 パイアル中にタゾバクタムナトリウム (タゾバクタム 0.25g 又は 0.5g (力価)) 及びピペラシリンナトリウム (ピペラシリン水和物 2.0g 又は 4.0g (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、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、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・モルガニ二、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、クロストリジウム属、バクテロイデス属、プレボテラ属

#### <適応症>

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

(下線部追加)

[申請時用法・用量] ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合  
通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (力価) を 1 日 3 回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。  
通常、小児には 1 回 112.5mg (力価) /kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g (力価) を超えないものとする。  
点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

#### ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (力価) を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。  
通常、小児には 1 回 112.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。

ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

（下線部変更）

## 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、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「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、 $\beta$ -lactamase 阻害薬であるタゾバクタムナトリウム（TAZ）とペニシリン系抗菌薬であるピペラシリンナトリウム（PIPC）を1：8の比率で配合した注射用抗菌薬である。

TAZは、1983年に大鵬薬品工業株式会社で開発された $\beta$ -lactamase 阻害薬であり、各種細菌が産生する $\beta$ -lactamase を不可逆的に阻害するとされている。PIPCは、富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗菌薬であり、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対する抗菌スペクトルを示すとされている。

本邦では、2001年4月に「タゾシン静注用」（TAZ：PIPCを1：4の比率で配合した注射用抗菌薬、2009年4月承認整理）として、敗血症、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の効能・効果に対し、2.5～5g/日を1日2回の用法及び用量で承認を取得した。しかしながら、海外と比較して用量が低かったことから、本邦における用法・用量について、海外における本剤の用法・用量を参考に、PK-PD解析と臨床分離菌の感受性状況の観点から見直され、敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の効能・効果に対し、敗血症及び肺炎については、通常1回4.5g（小児では112.5mg/kg）を1日3回、重症・難治性肺炎では1日4回投与まで増量可能、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎については、通常1回4.5g（小児では112.5mg/kg）1日2回、重症・難治性の場合には1日3回投与まで増量可能な用法・用量にて2008年7月に承認された。

今般、腹腔内感染症患者を対象に、国内臨床試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、一部変更承認申請が行われた。

海外では、1992年7月にフランスで最初に承認されて以来、英国、ドイツ及び米国等で承認されており、2012年6月現在で、呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症及び発熱性好中球減少症等の適応症で90カ国で承認されており、そのうち、腹腔内感染症については、84カ国で承認されている。

### 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>

## (1) 効力を裏付ける試験

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、国内臨床試験、特定使用成績調査及び国内公表文献における追加適応菌種 (*Morganella morganii* (*M. morganii*), *Peptostreptococcus* 属、*Clostridium* 属、*Bacteroides* 属及び *Prevotella* 属) の国内臨床分離株の TAZ/PIPC (本薬) に対する感受性に関する情報が提出された。

### 1) 申請適応菌種の国内臨床分離株の感受性について

国内臨床試験、本剤の特定使用成績調査及び国内公表文献における *M. morganii*、*Peptostreptococcus* 属、*Clostridium* 属、*Bacteroides* 属及び *Prevotella* 属の国内臨床分離株の本薬に対する感受性は以下のとおりであった。

表 国内臨床分離株の本薬に対する感受性

菌名	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>90</sub>	分離年	出典
<i>M. morganii</i>	2	0.25	-	2010	1
	97	0.12 - 8	0.5	2009	2
<i>Peptostreptococcus</i> 属	7	≤0.06	-	2010	1
	23	≤0.06	≤0.06	2010	3
<i>Clostridium</i> 属	4	≤0.06 - 1	-	2010	1
	15	≤0.06 - 4	2	2009	3
<i>Bacteroides</i> 属	28	0.12 - >128	8	2010	1
	169	≤0.06 - >128	8	2010	4
<i>Prevotella</i> 属	2	≤0.06	-	2010	1
	18	≤0.06	≤0.06	2009	3

MIC (minimum inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度) は PIPC の濃度を示す。

1 : 国内第Ⅲ相試験 (10038090 試験)

2 : 山口恵三他. *Jpn J Antibiotics*. 64:53-95. 2011

3 : 品川長夫他. *Jpn J Antibiotics*. 64:125-169. 2011

4 : ゾシン静注用 2.25、4.5 特定使用成績調査

## <審査の概略>

### (1) 国内外の臨床分離株の感受性の異同について

機構は、本申請に際し、本剤の有効性及び安全性を評価するための参考資料として海外第Ⅲ相試験成績が提出されているが、その実施時期の多くは1990~1995年であることから、国内外における腹腔内感染症の主要な原因菌の検出頻度及び感受性の異同について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。

国内第Ⅲ相試験 (10038090 試験) で検出された腹腔内感染症の原因菌及びその検出頻度は、*Escherichia coli* (*E. coli*) (17.5%、28/160 株)、*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) (6.9%、11/160 株)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (5.6%、9/160 株)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (5.6%、9/160 株)、*Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*) (4.4%、7/160 株)、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (4.4%、7/160 株) 及び *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) (4.4%、7/160 株) であった。また、海外臨床試験で検出された腹腔内感染症の原因菌及びその検出頻度は、*E. coli* (15.9~49.6%)、*B. fragilis* (5.8~25.1%)、*P. aeruginosa* (3.7~13.3%)、*Streptococcus* 属 (3.8~9.6%)、*Enterococcus* 属 (4.4~5.2%)、*Klebsiella* 属 (3.8%)、*Proteus* 属 (3.7%) 及び *Clostridium* 属 (3.6%) であり、国内外で腹腔内感染症における主な原因菌及び検出頻度に大きな差異はないと考えられた。

また、国内外の臨床試験 (国内 : 10038090 試験、海外 : D68P17 試験、D68P543 試験、D68P544 試験及び D68P304 試験) において分離された原因菌の本薬に対する感受性は以下のとおりであった。

表 国内及び海外臨床試験で分離された原因菌の本薬に対する感受性

対象	MIC (µg/mL)									
	国内 (成人)		海外 (成人)		海外 (小児)					
	10038090 試験		D68P17 試験		D68P543 試験		D68P544 試験		D68P304 試験	
試験名	株数	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲]	株数	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲]	株数	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲]	株数	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲]	株数	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲]
<i>E. coli</i>	28	2 [1-4]	126	4 [<0.12-16]	199	4 [0.25-128]	50	2 [0.25-16]	211	2 [0.016->256]
<i>Bacteroides</i> 属	28	8 [0.12->128]	154	16 [<0.12-32]	144	8 [0.06-16]	2	- [1-2]	150	6 [<0.016->256]
<i>P. aeruginosa</i>	9	- [2-4]	15	8 [0.25-8]	27	16 [0.25-32]	15	8 [0.06-8]	43	12 [0.025-256]
<i>Enterococcus</i> 属	21	128 [2->128]	29	8 [<0.12-16]	5	- [1-16]	1	- [4]	25	16 [0.047->256]
<i>Clostridium</i> 属 <sup>a)</sup>	4	- [≤0.06-1]	17	8 [<0.12-8]	14	2 [0.06-2]	1	- [0.5]	23	2 [0.016-8]
<i>Peptostreptococcus</i> 属	7	- [≤0.06]	13	2 [<0.12-2]	3	- [0.06-128]	-	-	25	0.5 [<0.01-32]
<i>Prevotella</i> 属	2	- [≤0.06]	-	-	-	-	-	-	35	1 [<0.01-2]
<i>M. morgani</i>	2	- [0.25]	2	- [<0.12-2]	2	- [0.5]	-	-	-	-

MIC<sub>90</sub> は PIPC の濃度を示す。

a : *Clostridium difficile* を除く。

以上より、海外臨床試験における腹腔内感染症の原因菌の本薬に対する感受性と現在の本邦における腹腔内感染症の原因菌の本薬に対する感受性に大きな差異はないと考える。

機構は、国内外臨床試験における腹腔内感染症の主な原因菌の種類及び検出頻度に大きな差異はないこと、国内臨床試験では *Peptostreptococcus* 属等の一部菌種において、収集された菌株は少なく、国内外臨床試験における臨床分離株の本薬に対する感受性を比較することは困難であるが、腹腔内感染症の主な原因菌と考えられる *E. coli*、*Bacteroides* 属及び *P. aeruginosa* の国内外における本薬に対する感受性に大きな差異はないことを確認した。なお、*Enterococcus* 属については、海外と比較し、国内臨床分離株では MIC が高い傾向が認められたが、腹腔内感染症を対象とした国内外臨床試験において、*Enterococcus* 属が原因菌とされた症例における本剤の有効性は下表のとおりであり、国内外臨床試験で同程度の有効性が認められており、有効性は期待できるものとする。ただし、国内臨床試験における *Enterococcus* 属に対する検討は症例数が限定的であることから、今後も *Enterococcus* 属の本薬に対する感受性について、引き続き情報収集する必要があると考える。

表 国内及び海外臨床試験で *Enterococcus* 属が原因菌とされた症例における本剤の有効性

	対象患者	試験番号	臨床効果	細菌学的効果
国内	成人	I00338090	①17/21 (81.0%)	①17/21 (81.0%)
海外	成人	D68P505	②17/17 (100.0%)	②17/17 (100.0%)
		D68P521	③1/1 (100.0%)	①1/1 (100.0%)
		D68P515	③3/3 (100.0%)	①3/3 (100.0%)
		D68P17	③7/7 (100.0%)	①7/7 (100.0%)
	小児	D68P17	③11/13 (84.6%)	①14/14 (100.0%)
		D68P543	③8/10 (80.0%)	①10/10 (100.0%)
		D68P544	③1/1 (100.0%)	①1/1 (100.0%)
		D68P304	④11/12 (91.7%)	①11/12 (91.7%)

有効とされた症例数/全症例数 (有効率)

①: 投与終了又は中止時、②: 投与終了 1-2 週後、③: 投与終了 4-14 日後、④: 投与終了 2-3 週後

## (2) 申請適応菌種の小児臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験は、成人を対象に実施されていることから、小児と成人で申請適応菌種の臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について、申請者に説明するよう求めた。



申請者は以下のとおり説明した。

本剤の特定使用成績調査(2011年実施)における小児由来の *B. fragilis* 臨床分離株 8 株の本薬の MIC は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$  の範囲であり、成人由来の *Bacteroides* 属の臨床分離株 169 株の MIC<sub>90</sub> 及びその範囲 ( $8 \mu\text{g/mL} [\leq 0.06, >128]$ ) 及び国内第Ⅲ相試験(10038090 試験)における MIC<sub>90</sub> 及びその範囲 ( $8 \mu\text{g/mL} [0.12, >128]$ ) を上回ることはなかった。なお、*Clostridium* 属、*Prevotella* 属、*Peptostreptococcus* 属 及び *M. morgani* については、収集されていない。

また、本剤の主剤である PIPC の臨床的効果は、PIPC 濃度が MIC を上回る時間の投与期間に占める時間の割合(以下、% Time above MIC) に依存し、モンテカルロシミュレーション法による PK-PD 解析において、%Time above MIC が 30%以上を満たす確率(以下、TAM 30%) が 80%を上回る菌種は有効性が期待できるとされている<sup>1)</sup>。日本人小児感染症患者に対し、本剤(112.5mg/kg 1日3回投与)を投与したときの薬物動態<sup>2)</sup> 及び *B. fragilis* 臨床分離株(110株)の本薬に対する感受性<sup>3)</sup> [MIC 範囲： $\leq 0.06 \sim 128 \mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub>： $4 \mu\text{g/mL}$ ] から、モンテカルロシミュレーション法による PK-PD 解析を実施したところ、TAM 30%が 81.0%であり、本剤が臨床において有効である可能性が示唆された。

また、本邦における小児腹腔内感染症の主な原因菌として、*E. coli*、*B. fragilis*、*P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属等が挙げられており<sup>4)</sup>、腹腔内感染症の原因菌は、成人と小児で大きく異なることはないと考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験(10038090 試験)では、成人の腹腔内感染症を対象に実施しており、小児腹腔内感染症の原因菌の本薬に対する感受性は検討されていないが、本邦における腹腔内感染症の原因菌について、成人と小児とで大きな差異はないと考えられ、PK-PD 解析において、*B. fragilis* の小児臨床分離株における TAM 30%が 80%以上であったことも踏まえると、小児腹腔内感染症に対する有効性は期待できると考えるが、製造販売後には、適応菌種として新たに追加される菌種が原因菌となる腹腔内感染症における本剤の有効性の情報を収集するとともに、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を収集し、成人由来の臨床分離株の本薬に対する感受性との異同を検討すべきと考える(追加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> (4) 効能・効果について」の項参照)。

## (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。

<sup>1)</sup> 戸塚恭一他、日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD、東京：ユニオンエース；21-29、2010、Ambrose PG, et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1643-1646、2003

<sup>2)</sup> 砂川慶介他、*日化療会誌* 58 (S-1) : 88-102、2011

<sup>3)</sup> 山口恵三他、*日化療会誌* 59: 177-187、2011

<sup>4)</sup> 林周作他、*日小外会誌* 28: 1132-1140、1992、若山芳彦他、*日小外会誌* 15: 817-824、1979

#### 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、外国人小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験（D68P62 試験）における血漿中タゾバクタム（TAZ）及びピペラシリン（PIPC）の測定には、高速液体クロマトグラフィー紫外検出法（HPLC-UV 法）による定量法<sup>5)</sup> が用いられた。

##### (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、参考資料として、外国人成人腹腔内感染症患者を対象に本薬の薬物動態及び薬力学（PD）が検討された公表論文が 1 報、並びに外国人小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験 I 試験の成績が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

##### (1) 外国人成人腹腔内感染症患者における本薬の PPK 及び PD について [参考 5.3.5.4.5 : Li C et al, *J Antimicrob Chemother*, 56: 388-395, 2005]

腹腔内感染症と診断された外国人成人入院患者を対象（薬物動態解析対象：24 時間持続点滴静注 26 例及び 30 分間点滴静注 30 例）に、本剤<sup>6)</sup> を 24 時間持続点滴静注又は 6 時間ごとに 30 分間点滴静注した際の血清中薬物濃度を用いて PPK 解析<sup>7)</sup> が行われた。TAZ の PPK 解析には 47 例 143 点（24 時間持続点滴静注群 23 例及び 30 分間点滴静注群 24 例）、PIPC の PPK 解析には 52 例 184 点（24 時間持続点滴静注群 24 例及び 30 分間点滴静注群 28 例）の血清中薬物濃度データが用いられた。得られたベイズ推定値は下表のとおりであり、両投与方法群で TAZ 及び PIPC の全身クリアランス（CL<sub>T</sub>）及び定常状態分布容積（V<sub>ass</sub>）に大きな差異は認められず、投与方法の違いは TAZ 及び PIPC の薬物動態に影響を与えないと説明されている。

表 外国人成人腹腔内感染症患者における薬物動態パラメータ（ベイズ推定値）

測定薬剤	投与方法	例数	t <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>ss</sub> (µg/mL)	CL <sub>T</sub> (L/hr)	V <sub>ass</sub> (L)
TAZ	24 時間持続点滴静注	23	1.88 ± 1.04	NA	7.29 ± 3.28	10.70 ± 5.42	22.82 ± 4.69
	30 分間点滴静注	24	1.73 ± 1.34	15.75 ± 4.84	NA	11.04 ± 3.82	23.19 ± 8.87
PIPC	24 時間持続点滴静注	24	1.08 ± 0.45	NA	35.31 ± 12.15	15.96 ± 5.71	22.25 ± 4.54
	30 分間点滴静注	28	1.24 ± 0.64	122.22 ± 30.37	NA	13.72 ± 4.31	22.43 ± 6.18

NA：算出せず

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、C<sub>ss</sub>：定常状態における血清中濃度

また、MIC データが得られた患者 94 例（24 時間持続点滴静注群 45 例及び 30 分間点滴静注群 49 例）において、24 時間持続点滴静注群では全ての患者において PIPC の %Time above MIC は 100%であり、30 分間点滴静注群では PIPC の %Time above MIC の中央値及びその範囲は 95.01 [43.41, 100] %であった。

<sup>5)</sup> 定量下限は 0.5µg/mL であった。

<sup>6)</sup> 腎機能が正常な患者 [クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>) が >40mL/min] において、30 分間点滴静注群では本剤 3.375g を 6 時間ごとに 30 分間点滴静注し、24 時間持続点滴静注群では本剤 2.25g を 30 分間かけて負荷投与した後に 13.5g を 24 時間かけて繰り返し投与された。CL<sub>CR</sub> が 20~40mL/min の患者において、30 分間点滴静注群では本剤 2.25g を 6 時間ごとに 30 分間点滴静注し、24 時間持続点滴静注群では本剤 2.25g を 30 分間かけて負荷投与した後に 9g を 24 時間かけて繰り返し投与された。

<sup>7)</sup> TAZ 及び PIPC いずれも 1-コンパートメントモデルを適用して PPK 解析が行われた (NONMEM ver.5, Level1.1)。

(2) 外国人小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験 [参考 5.3.5.4.6 : D68P62 試験<19●●年●●月～19●●年●●月>]

2カ月～12歳の外国人小児腹腔内感染症入院患者を対象(薬物動態解析対象:7例<sup>8)</sup>)に、本剤 90mg/kg を8時間ごとに30分間点滴静注した際の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、反復投与後の PIPC の  $C_{max}$  及び 0 から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) の上昇は、平均値でそれぞれ 13% 及び 10% であり、PIPC の蓄積性は低いと説明されている。

表 外国人小児腹腔内感染症患者における薬物動態パラメータ

測定薬剤	測定日	例数	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$CL_T$ ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_{ass}$ ( $\text{L}/\text{kg}$ )
TAZ <sup>b)</sup>	Day1	6 <sup>a)</sup>	$0.667 \pm 0.100$	$22.3 \pm 6.5$	$21.2 \pm 3.4$	$7.68 \pm 1.00$	$0.447 \pm 0.085$
	Day4 又は 5	7	$1.86 \pm 3.18$	$22.0 \pm 4.6$	$23.3 \pm 4.7$	$6.67 \pm 1.47$	$0.700 \pm 0.805$
PIPC	Day1	7	$0.817 \pm 0.090$	$274 \pm 63$	$298 \pm 60$	$4.63 \pm 1.02$	$0.275 \pm 0.061$
	Day4 又は 5	7	$0.750 \pm 0.120$	$315 \pm 72$	$327 \pm 69$	$4.20 \pm 0.76$	$0.239 \pm 0.060$

a) 1例は投与1日後に TAZ の血漿中濃度が測定されていない。

b) TAZ については、消失相における血液サンプル数が少なく、正確な  $CL_T$  及び  $t_{1/2}$  が算出されていない。

<審査の概略>

(1) 標的組織への移行性について

申請者は、TAZ 及び PIPC の組織移行性について、以下のとおり説明した。

日本人感染症患者を対象としたタゾシン静注用 (YP-14、TAZ : PIPC を 1 : 4 で配合した注射用抗菌剤) の臨床薬理試験では、TAZ 及び PIPC の腹腔内滲出液中濃度、胆汁中濃度、胆嚢組織中濃度及び骨盤死腔液中濃度が測定されている<sup>9)</sup>。胃重全摘出術施行患者 5 例に、YP-14 2.5g を 1 日 2 回 3 日間、30 分間又は 1 時間点滴静注した際の投与 1 日～3 日目の TAZ 及び PIPC の腹腔内滲出液中濃度を測定した結果、それぞれ  $1.87 \sim 4.42 \mu\text{g/mL}$  及び  $5.55 \sim 14.62 \mu\text{g/mL}$  であった。また、腹腔内ドレーン挿入患者 7 例に、YP-14 2.5g を 1 日 2 回 3 日間、30 分間点滴静注した際の投与 2 時間後の TAZ 及び PIPC の腹腔内滲出液中濃度は、それぞれ  $7.5 \sim 14.4 \mu\text{g/mL}$  及び  $34.3 \sim 60.5 \mu\text{g/mL}$  であり、TAZ と PIPC の濃度比はほぼ 1 : 4 であった。また、ENBD-tube 又は T-tube 施行した 3 例に、YP-14 2.5g を 30 分間点滴静注した際の胆汁中濃度は、投与 2 時間後に最高濃度 (TAZ :  $13.7 \mu\text{g/mL}$  及び PIPC :  $245.3 \mu\text{g/mL}$ ) に達した。さらに、胆嚢摘出術を施行した 26 例に、YP-14 2.5g を 30 分間から 1 時間点滴静注又は静脈内投与したとき、投与 3 時間 20 分後までの TAZ の胆嚢組織中濃度は  $2.2 \sim 30.3 \mu\text{g/g}$  及び投与 3 時間 45 分後までの PIPC 胆嚢組織中濃度は  $2.4 \sim 123.3 \mu\text{g/g}$  であった。その他、子宮摘出術を施行した 14 例に、YP-14 1.25 及び 2.5g を 30 分間から 1 時間点滴静注した際の骨盤死腔液中濃度は投与開始後 1.5～2 時間に最高濃度 (TAZ :  $6.07 \sim 20.32 \mu\text{g/mL}$  及び PIPC :  $25.79 \sim 81.25 \mu\text{g/mL}$ ) を示した。

機構は、日本人患者における組織移行性は、YP-14 の臨床試験成績を用いて説明されていることから、本剤を投与した際の標的組織における TAZ 及び PIPC の移行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。

PIPC 等の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬及び TAZ は、排泄臓器等の一部を除き細胞間液まで分布するが、細胞内にはほとんど移行しないこと、血漿から細胞間液への移行は受動拡散であり、定常状態において

<sup>8)</sup> 治験実施施設 2 施設 (13 例) について、1 施設 (7 例) では血漿が得られたが、残る 1 施設 (6 例) では血清が得られており、治験実施計画書では血漿を得ることが規定されていたため、薬物動態解析は血漿が得られた 7 例で実施された。

<sup>9)</sup> タゾシン静注用 初回申請時申請資料概要

細胞間液中及び血清中非結合薬物濃度と等しくなると考えられており<sup>10)</sup>、β-ラクタム系抗菌薬の標的  
部位近傍における濃度は、血清中濃度に類似すると考えられている<sup>11)</sup>。また、本剤の血清タンパク結  
合率 (TAZ : 1.9~4.0%及び PIPC : 14.2~16.3%<sup>9)</sup>) は低く、他の β-ラクタム系抗菌薬と同様に、 $V_{dss}$   
は細胞間液容積と同程度 (約 0.25L/kg) と推定されている<sup>10), 12)</sup>。

健康成人における YP-14 投与試験 (1.25~5g の 1 時間点滴静注、1.25、2.5g の 5 分間静注及び 5g の  
1 時間点滴静注の 1 日 2 回反復投与 : 7 試験) より算出した TAZ 及び PIPC の分布容積 ( $V_d$ ) (それ  
ぞれ 10.16~17.34L 及び 7.36~13.53L)<sup>13)</sup> と、本剤投与試験 (2.25~6.75g の 30 分間点滴静注と 5 分間  
静注、4.5g の 30 分間点滴静注の 1 日 3 回及び 1 日 4 回の反復投与) より算出した TAZ 及び PIPC の  
 $V_d$  (それぞれ 11.4~14.4L 及び 10.9~13.9L)<sup>14)</sup> は類似しており、配合比の違いにより TAZ 及び PIPC  
の分布特性に大きな差異はないと考えられたことから、YP-14 のデータに基づいて本剤投与時の本薬  
の組織移行性について考察することは適切であると考ええる。

また、TAZ の PIPC に対する抗菌力増強効果は、標的部位において 2.5~5 $\mu$ g/mL の TAZ が 1~2 時  
間持続することで発揮されると考えられており<sup>9)</sup>、本申請における追加適応菌種の国内臨床分離株の  
本薬に対する MIC<sub>90</sub> (「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) 申請適応菌種の国内臨床分離株の感受性について」の項参照)  
のうち、最も高い値である 8 $\mu$ g/mL (*Bacteroides* 属) を上回る濃度で抗菌効果が期待できると考える。  
胃下垂全摘出術施行患者<sup>9)</sup> に、YP-14 2.5g を 1 日 2 回、3 日間投与したとき、手術後 1 日目 24 時間の腹  
腔内侵出液中濃度は TAZ で 4.42 $\mu$ g/mL、PIPC で 14.62 $\mu$ g/mL であること、胆嚢摘出術施行例<sup>9)</sup> に YP-14  
2.5g を 30 分かけて静脈内投与したとき、胆嚢組織中濃度では TAZ 2.5 $\mu$ g/mL 及び PIPC 10 $\mu$ g/mL を約  
1.5 時間上回ったこと、ENBD-tube 又は T-tube 施行例<sup>9)</sup> に YP-14 2.5g を 30 分かけて静脈内投与したと  
き、胆汁中濃度は TAZ 2.5~5 $\mu$ g/mL 及び PIPC 8 $\mu$ g/mL を 6 時間以上上回ることが報告されていること  
を踏まえると、本剤 4.5g を 1 日 3 回投与した場合には、これら YP-14 投与時よりも PIPC の濃度が高  
くなると考えられる。さらに、外国人胆嚢摘出術施行患者 10 例に対して本剤 4.5g を 30 分かけて静脈  
内投与したとき、胆嚢壁中濃度は、TAZ で 2.9 $\mu$ g/mL 及び PIPC で 49.3 $\mu$ g/mL であり、胆管ドレナージ  
を行っている胆嚢摘出術施行患者 5 例に、本剤 4.5g を 30 分かけて静脈内投与したとき、胆汁中濃度  
推移は TAZ で 2.5~5 $\mu$ g/mL を 2~3 時間持続し、PIPC は 6 時間以上 8 $\mu$ g/mL を上回ったことが報告さ  
れている<sup>15)</sup>。以上より、本剤投与時においても、標的組織における効果発現に必要な TAZ 及び PIPC  
の濃度が得られると考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

本剤投与時の標的組織における TAZ 及び PIPC の薬物濃度に関する試験成績は提出されていないも  
の、TAZ 及び PIPC の配合比が異なる場合でも  $V_d$  はほぼ同様であったことから、YP-14 の標的組織  
への移行性に関する試験成績を参考とすることは可能であると考ええる。その上で、YP-14 投与時の各  
標的組織における TAZ 及び PIPC の濃度は、本薬の有効性が期待できる濃度を上回っており、本剤投  
与時における胆嚢壁及び胆汁中濃度についても同様に有効性が期待できる濃度を上回ることが示され

<sup>10)</sup> Nix DE et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 35: 1953-1959, 1991

<sup>11)</sup> Barza M et al, *J Antimicrob Chemother*, 15(Suppl.A): 59-75, 1985, Ryan DM et al, *J Antimicrob Chemother*, 12: 281-284, 1983

<sup>12)</sup> Reitberg DP et al, *Clin Pharmacol Ther*, 35: 64-73, 1984

<sup>13)</sup> 松本慶蔵他, *Chemotherapy* 42 (S-2) : 281-299, 1994

<sup>14)</sup> 柴孝也他, *日化療会誌* 58 (S-1) : 1-10, 2010

<sup>15)</sup> Westphal JF et al, *Agents Chemother*, 41: 1636-1640, 1997

ていることから、追加適応症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎）の標的組織において、TAZ及びPIPCは有効性が期待できる濃度が得られると考える。

なお、本申請における追加適応症に対する本剤の有効性及び効能・効果の適切性については、それぞれ「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) 有効性について及び(4) 効能・効果について」の項で議論したい。

## (2) 小児薬物動態について

機構は、本申請において小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床試験成績が提出されていないことから、日本人小児腹腔内感染症患者と外国人小児及び日本人成人の腹腔内感染症患者における本剤の薬物動態の異同について説明した上で、小児腹腔内感染症患者における本剤の用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人小児と外国人小児及び日本人成人における本剤の薬物動態の異同について、それぞれ以下のとおり説明した。

### 1) 日本人小児と外国人小児における薬物動態の異同について

国内外臨床試験で得られた日本人小児感染症患者<sup>16)</sup>、外国人小児感染症患者<sup>16)</sup>及び外国人小児腹腔内感染症患者（「＜提出された資料の概略＞(2) 外国人小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）における TAZ 及び PIPC の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、CL<sub>T</sub>は国内外で類似しており、V<sub>dis</sub>は日本人の小児感染症患者で外国人の小児感染症患者と比較してわずかに高値を示したものの、血漿中濃度推移はほぼ同様であったことから、本剤の血漿中濃度に影響を与えるものではなく、日本人小児及び外国人小児において、本剤の薬物動態に大きな差異はないと考える。

表 日本人及び外国人の小児感染症患者における薬物動態パラメータ

	Day	年齢区分	例数	薬物	AUC (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>T</sub> (mL/min/kg)	V <sub>dis</sub> (L/kg)
日本人小児感染症患者 <sup>a)</sup>	1	2歳未満	26	TAZ	50.7 ± 11.3	26.9 ± 0.8	1.1 ± 0.3	4.33 ± 0.83	0.39 ± 0.01
				PIPC	413.0 ± 100.0	224.2 ± 7.4	1.1 ± 0.3	4.17 ± 0.83	0.38 ± 0.01
		2～5歳	31	TAZ	40.9 ± 5.1	27.2 ± 0.7	0.9 ± 0.1	5.17 ± 0.67	0.38 ± 0.00
				PIPC	330.3 ± 39.9	224.2 ± 6.0	0.8 ± 0.1	5.17 ± 0.67	0.36 ± 0.00
		6～11歳	6	TAZ	44.1 ± 16.7	26.9 ± 3.1	1.0 ± 0.3	4.83 ± 1.17	0.36 ± 0.00
				PIPC	365.1 ± 141.1	222.2 ± 26.5	1.0 ± 0.3	4.67 ± 1.17	0.35 ± 0.00
		12～15歳	2	TAZ	41.1 ± 1.1	23.3 ± 1.7	1.0 ± 0.0	4.33 ± 0.00	0.36 ± 0.00
				PIPC	340.2 ± 14.6	191.3 ± 16.5	1.0 ± 0.1	4.17 ± 0.33	0.35 ± 0.00
外国人小児感染症患者 <sup>a)</sup>	1	2～5カ月	4	TAZ	62.7 ± 20.3	43.2 ± 21.1	1.3 ± 0.2	3.55 ± 0.96	0.32 ± 0.10
				PIPC	538.9 ± 153.6	382.3 ± 173.7	1.3 ± 0.2	3.27 ± 0.82	0.29 ± 0.08
		6～23カ月	6	TAZ	42.0 ± 9.7	35.1 ± 7.8	1.1 ± 0.3	5.17 ± 1.24	0.33 ± 0.09
				PIPC	373.1 ± 102.0	343.5 ± 51.4	1.0 ± 0.2	4.84 ± 1.40	0.25 ± 0.07
		2～5歳	6	TAZ	37.2 ± 8.8	44.6 ± 19.2	0.9 ± 0.3	5.80 ± 1.10	0.27 ± 0.09
				PIPC	330.5 ± 69.4	408.2 ± 162.3	0.9 ± 0.2	5.21 ± 0.94	0.23 ± 0.08
		6～12歳	5	TAZ	56.8 ± 15.3	44.7 ± 11.3	1.3 ± 0.7	3.95 ± 1.34	0.28 ± 0.10
				PIPC	404.3 ± 70.3	393.6 ± 93.0	0.8 ± 0.2	4.24 ± 0.85	0.24 ± 0.10
外国人小児腹腔内感染症患者 <sup>b)</sup>	1	6～12歳	6 <sup>c)</sup>	TAZ <sup>d)</sup>	21.2 ± 3.4	22.3 ± 6.5	0.7 ± 0.1	7.68 ± 1.00	0.45 ± 0.09
			7	PIPC	298 ± 60	274 ± 63	0.8 ± 0.1	4.63 ± 1.02	0.28 ± 0.06
	4/5	6～12歳	7	TAZ <sup>d)</sup>	23.3 ± 4.7	22.0 ± 4.6	1.9 ± 3.2	6.67 ± 1.47	0.70 ± 0.81
				PIPC	327 ± 69	315 ± 72	0.8 ± 0.1	4.20 ± 0.76	0.24 ± 0.06

a) 本剤 112.5mg/kg を 30 分間点滴静注、単回投与

b) 本剤 90mg/kg を 30 分間点滴静注、8 時間ごとに 1 日 3 回反復投与

c) 1 例は投与 1 日後に TAZ の血漿中濃度が測定されていない。

d) TAZ については、一部の被験者で特に消失相における血液サンプル数が少なく、正確な CL<sub>T</sub> 及び t<sub>1/2</sub> が算出されていない。

<sup>16)</sup> ソシン静注用 初回申請時申請資料概要

## 2) 日本人の小児及び成人における薬物動態の異同について

日本人成人肺炎患者と日本人小児感染症患者における薬物動態パラメータ<sup>16)</sup>は下表のとおりであり、 $CL_T$ 及び $V_{dss}$ はいずれも小児で高値を示したものの、成人及び小児患者におけるTAZ及びPIPCの血漿中濃度推移はほぼ同様であったこと、小児では成人と比較して $V_{dss}$ が高値を示した要因として、小児では成人と比較して全身あたりの細胞間液容積が大きいと報告<sup>17)</sup>されていることから、TAZ及びPIPCの細胞間液まで移行する分布特性は、成人と小児で同様と考えられる。

表 日本人の成人肺炎患者及び小児感染症患者における薬物動態パラメータ

	年齢区分	例数	薬物	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_T$ ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_{dss}$ ( $\text{L}/\text{kg}$ )
成人肺炎患者 <sup>a)</sup>	16歳以上	53	TAZ	53.3	19.1	1.1	2.81	0.26
			PIPC	457.7	166.2	1.1	2.62	0.24
小児感染症患者 <sup>b)</sup>	2歳未満	26	TAZ	50.7 $\pm$ 11.3	26.9 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.3	4.33 $\pm$ 0.83	0.39 $\pm$ 0.01
			PIPC	413.0 $\pm$ 100.0	224.2 $\pm$ 7.4	1.1 $\pm$ 0.3	4.17 $\pm$ 0.83	0.38 $\pm$ 0.01
	2～5歳	31	TAZ	40.9 $\pm$ 5.1	27.2 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	5.17 $\pm$ 0.67	0.38 $\pm$ 0.00
			PIPC	330.3 $\pm$ 39.9	224.2 $\pm$ 6.0	0.8 $\pm$ 0.1	5.17 $\pm$ 0.67	0.36 $\pm$ 0.00
	6～11歳	6	TAZ	44.1 $\pm$ 16.7	26.9 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.3	4.83 $\pm$ 1.17	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	365.1 $\pm$ 141.1	222.2 $\pm$ 26.5	1.0 $\pm$ 0.3	4.67 $\pm$ 1.17	0.35 $\pm$ 0.00
	12～15歳	2	TAZ	41.1 $\pm$ 1.1	23.3 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.0	4.33 $\pm$ 0.00	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	340.2 $\pm$ 14.6	191.3 $\pm$ 16.5	1.0 $\pm$ 0.1	4.17 $\pm$ 0.33	0.35 $\pm$ 0.00

成人：PPK解析による推定値、小児：平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 本剤 4.5g 投与時、b) 本剤 112.5mg/kg 投与時

なお、病態によるTAZ及びPIPCの薬物動態の異同について、外国人腹腔内感染症患者（「<提出された資料の概略> (1) 外国人成人腹腔内感染症患者における本薬のPPK及びPDについて」の項参照）におけるTAZ及びPIPCの $V_{dss}$  [TAZ：22.8L (24時間点滴静注、以下同様) 又は23.2L (30分間点滴静注、以下同様) 及びPIPC：22.3L 又は22.4L] が、日本人健康成人、日本人肺炎患者、外国人健康成人及び外国人好中球減少症患者<sup>18)</sup>における $V_{dss}$  (TAZ：12.7～22.1L 及びPIPC：12.4～16.8L) と比較して高値を示したが、 $CL_T$ では大きな差異は認められず [外国人腹腔内感染症患者 (TAZ：178mL/min (24時間点滴静注、以下同様) 又は184mL/min (30分間点滴静注、以下同様) 及びPIPC：266mL/min 又は229mL/min、その他の患者 (TAZ：141～243mL/min 及びPIPC：142～255mL/min)]、腹腔内感染症患者において腹腔内滲出液中に本剤が高濃度に移行することが確認されていること<sup>9)</sup>も踏まえると、病態の違いにより本剤の薬物動態が大きく変動する可能性は低いと考える。したがって、日本人小児及び成人の腹腔内感染症患者における薬物動態は同様と考えられることから、既承認の小児における用法・用量 (112.5mg/kg、1日3回点滴静注) で成人と同様の標的組織における本剤の暴露が得られると考える。

機構は、以下のとおり考える。

日本人小児感染症患者では外国人小児感染症患者と比較して $V_{dss}$ が高値を示し、その要因は明確にはなっていないものの、日本人小児感染症患者におけるTAZ及びPIPCの血漿中濃度は、外国人小児感染症患者とほぼ同様であったことから、日本人及び外国人小児感染症患者における薬物動態に大きな差異はないと考える。また、外国人小児腹腔内感染症患者では、TAZではサンプル数が少なく、十分なデータに基づく検討ができていないため、厳密な比較は困難ではあるものの、日本人及び外国人小児感染症患者においてPIPCの薬物動態パラメータと大きな差異は認められなかった。以上より、日本人小児腹腔内感染症患者における用法・用量について、薬物動態学的な観点から、海外臨床試験

<sup>17)</sup> Bush GH, *Ann R Coll Surg Engl*, 49: 92-101, 1971

<sup>18)</sup> 本剤 3.375g を 30 分間点滴静注、4 時間ごと 1 日 4 回反復投与した (ゾシン静注用 初回申請時申請資料概要)。

成績を参考に設定することは受け入れ可能と考える。

また、日本人小児感染症患者では、日本人成人感染症患者と比較して  $CL_T$  及び  $V_{dss}$  が高値を示したものの、TAZ 及び PIPC の血漿中濃度は、成人及び小児でほぼ同様であったこと、小児腹腔内感染症における標的組織への TAZ 及び PIPC の移行性に関する試験成績は提出されていないものの、成人での国内外臨床試験成績及び公表文献より、腹腔内感染症患者における  $CL_T$  は腹腔内感染症以外の感染症患者及び健康成人における  $CL_T$  と大きな差異はないことも踏まえると、病態により TAZ 及び PIPC の薬物動態が大きく変動する可能性は低いと考えられる。

なお、小児患者における適応症の追加及び本剤の用法・用量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> (4) 効能・効果について及び (5) 用法・用量について」の項で議論したい。

### (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>

本申請に際し、評価資料として日本人腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験 (10038090 試験) の成績が提出された。また、参考資料として外国人腹腔内感染症患者 (小児含む) を対象とした海外第Ⅲ相試験 4 試験 (D68P17 試験、D68P543 試験、D68P544 試験及び D68P304 試験)、外国人腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 3 試験 (D68P505 試験、D68P521 試験及び D68P515 試験)、外国人小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験 1 試験 (D68P62 試験) の成績が提出された。

### (1) 国内臨床試験

#### 1) 国内第Ⅲ相試験

##### ① 腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.2.1:10038090 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上の日本人腹腔内感染症入院患者<sup>19)</sup> (目標症例数 100 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た非盲検非対照試験が国内 25 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4.5g を 1 日 3 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 100 例全例が安全性解析対象とされた。このうち 5 例 (除外基準違反 3 例、併用禁止

<sup>19)</sup> 炎症所見、腹部所見、画像等により臨床的に腹腔内、肝・胆道感染の証拠があり、以下のいずれかに該当する患者が対象。

(1) 手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管 (胆道) ドレナージ等が計画又は既に 24 時間以内に実施された患者。ただし、骨盤内炎症性疾患や胆嚢炎においては、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可。

(2) 術後感染においては、手術時に留置されたドレーン等から消化管内容液、膿性排液などが確認された患者。

(3) 以下の診断基準により、急性胆嚢炎又は急性胆管炎と診断された患者。

急性胆嚢炎の診断基準 (疑診: A のいずれか並びに B のいずれかを認めるもの、確診: 上記疑診に加え、C を確認したもの)

A: 右季肋部痛 (心窩部痛)、圧痛、筋性防御、Murphy sign

B: 発熱、白血球数又は C 反応性蛋白 (CRP) 値の上昇

C: 急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見

急性胆管炎の診断基準 (疑診: A のいずれか及び B の 2 項目を満たすもの、確診: (1) A のすべてを満たす患者 (Charcot3 徴)

又は (2) A のいずれか+B のすべてを満たす患者

A: (1) 発熱 (2) 腹痛 (右季肋部又は上腹部) (3) 黄疸

B: (1) アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ ( $\gamma$ -GTP) 値の上昇 (2) 白血球数 (WBC)、CRP 値の上昇 (3) 画像診断 (胆管拡張、狭窄、結石)

ただし、急性胆嚢炎及び急性胆管炎ともに、急性肝炎や他の急性腹症、慢性胆嚢炎が除外できるものとした。

薬投与及び対象外疾患各1例)を除く95例がFAS (Full Analysis Set)、さらに8例(解熱鎮痛消炎薬使用5例、併用禁止薬投与2例及び治験実施計画書違反1例)を除く87例がPPS (Per Protocol Set)とされ、有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目であるPPSにおける投与終了又は中止時の臨床効果<sup>20)</sup>(有効率<sup>21)</sup>及びその95%信頼区間は93.1%(81/87例)[85.6%, 97.4%]であった。また、感染症診断別の有効率は下表のとおりであった。

表 感染症診断名別における投与終了又は中止時の臨床効果 (PPS)

	例数	治癒	改善	無効	判定不能	有効率 [95%信頼区間] %
全体	87	46 (52.9)	35 (40.2)	6 (6.9)	0 (0)	93.1 [85.6, 97.4]
腹膜炎	31	16 (51.6)	12 (38.7)	3 (9.7)	0 (0)	90.3 [74.2, 98.0]
骨盤内炎症性疾患の腹膜炎	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0)	83.3 [35.9, 99.6]
腹腔内膿瘍	28	10 (35.7)	16 (57.1)	2 (7.1)	0 (0)	92.9 [76.5, 99.1]
胆嚢炎	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0)	0 (0)	100 [81.5, 100.0]
胆管炎	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 [39.8, 100.0]

例数 (%)

安全性について、有害事象(臨床検査値異常を含む)は85.0%(85/100例)に認められ、因果関係が否定できない有害事象(副作用)(臨床検査値異常を含む)は45.0%(45/100例)に認められた。5%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。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は2例(子宮留膿症及びイレウス各1例)であり、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は軽快又は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は6例(下痢2例、肝酵素上昇及び骨盤膿瘍、血小板数減少、消化器痛及び縫合断裂各1例)に認められ、下痢2例、肝酵素上昇1例については治験薬との因果関係が否定されておらず、転帰については骨盤膿瘍で未回復であったが、その他の事象は軽快又は回復であった。

<sup>20)</sup> 臨床効果判定基準は以下のとおり。

治癒：以下の2項目を満たす

- ・評価判定時に、37.0℃以下(腋窩温)(深部体温は37.5℃以下)であり、治験期間中に他の抗菌薬治療又は解熱作用を目的とした解熱鎮痛消炎薬治療のいずれも行わなかった場合
- ・腹部所見又は画像診断上の異常が消失した場合

改善：以下の2項目を満たす

- ・評価判定時に、解熱傾向を認め、白血球数又はCRP値の改善を伴い、治験期間中に他の抗菌薬治療又は解熱作用を目的とした解熱鎮痛消炎薬治療のいずれも行わなかった場合(CRP値については、術前並びに手術侵襲による術後早期のピーク値と比較するものとする)
- ・腹部所見又は画像診断上の異常が軽減した場合

無効：上記の有効の定義に該当しない場合

判定不能：臨床効果の評価が困難な場合

<sup>21)</sup> 有効(治癒 + 改善)と判断された被験者の割合：(治癒 + 改善) / (対象症例数 - 判定不能) × 100



表 5%以上に認められた有害事象及び副作用

	有害事象	副作用
評価例数	100	
全体	85 (85.0)	45 (45.0)
下痢	20 (20.0)	15 (15.0)
好酸球数増加	17 (17.0)	6 (6.0)
リンパ球数減少	10 (10.0)	2 (2.0)
肝機能検査異常	9 (9.0)	4 (4.0)
血中カリウム減少	9 (9.0)	1 (1.0)
ヘマトクリット減少	9 (9.0)	0
尿中タンパク陽性	8 (8.0)	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	7 (7.0)	2 (2.0)
肝機能異常	6 (6.0)	4 (4.0)
便秘	6 (6.0)	3 (3.0)
ALT増加	6 (6.0)	2 (2.0)
γ-GTP増加	6 (6.0)	2 (2.0)
悪心	6 (6.0)	1 (1.0)
不眠症	6 (6.0)	0
カテーテル留置部位疼痛	6 (6.0)	0
ヘモグロビン減少	6 (6.0)	0
嘔吐	5 (5.0)	2 (2.0)
赤血球数減少	5 (5.0)	0
血中クロール減少	5 (5.0)	0

発現例数（発現率（%））

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスペプチターゼ

## (2) 海外臨床試験

### 1) 臨床薬理試験

#### ① 小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床薬理試験（参考 5.3.5.4.6：D68P62 試験<19●●年●●月～19●●年●●月>）

2カ月～12歳の小児腹腔内感染症入院患者<sup>22)</sup> [目標症例数 32例] を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした薬物動態試験が海外2施設（米国）で実施された。

用法・用量は本剤 90mg/kg を1日3回（8時間ごと）30分かけて静注内投与することと設定され、投与期間は6日間と設定された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例 13例<sup>23)</sup> 全例が安全性解析対象とされ、このうち5例 [原因菌不明3例、他の感染症の合併及び治験薬投与違反（必要投与回数未達）各1例] を除く8例が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である追跡調査時（早期及び後期）<sup>24)</sup> の臨床評価<sup>25)</sup> では早期及び後期追跡調査とも6例が治癒と判断された。2例では無効であり、いずれも新たな感染症（尿路感染症、腹腔内膿瘍）の発症が認められた。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は61.5%（8/13例、19件）に認められ、このうち5件が副作用とされた。頻度の高い有害事象は便秘（4件）であった。臨床検査値異常は46.2%（6/13例、11件）認められ、このうち2件 [ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）各1例] が治験薬と因果関係ありと判定された。死亡例、その他重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>22)</sup> 腹膜炎、腹腔内膿瘍、虫垂炎（腹腔内膿瘍を除く全ての患者は、開腹手術の候補者である。）と診断された患者が対象。

<sup>23)</sup> 組み入れられた小児の年齢（平均値、[最小値、最大値]）は、9.7歳 [6.4, 12.8] であった。

<sup>24)</sup> 追跡調査は治験薬投与終了4～14日後（早期追跡調査）及び4～6週後（後期追跡調査）に実施された。

<sup>25)</sup> 臨床的徴候及び症状により治癒、改善、再発、無効の4段階で評価された。

## 2) 第Ⅱ相試験

### ① 腹腔内感染症入院患者を対象としたイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) 対照の比較試験 (参考 5.3.5.4.1 : D68P505 試験<19●●年●●月~19●●年●●月>)

16歳以上の腹腔内感染症入院患者<sup>26)</sup> [目標症例数 100例 (本剤群: 50例及び IPM/CS 群: 50例)] を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、IPM/CS 対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 5 施設 (フィンランド) で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 4.5g を 1日 3回 (8時間ごと)、30分かけて静脈内投与、IPM/CS 群では IPM/CS 1.0g を 1日 3回 (8時間ごと)、60分かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は 3日間以上と設定された。

総投与症例 86例 (本剤群 47例及び IPM/CS 群 39例) 全例が安全性解析対象とされた。このうち 30例 [耐性原因菌 18例 (本剤群 10例、IPM/CS 群 8例)、用法用量違反 5例 (本剤群 3例、IPM/CS 群 2例)、観察時期の不備 2例 (本剤群 2例) 等] を除く 56例 (本剤群 30例及び IPM/CS 群 26例) が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>27)</sup> において、有効率<sup>21)</sup> は本剤群で 86.7% (26/30例)、IPM/CS 群で 76.9% (20/26例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を除く) は本剤群に 14.9% (7/47例、7件)、IPM/CS 群に 2.6% (1/39例、1件) が認められ、本剤群の 2件 (下痢及び皮疹各 1件) が副作用とされた。臨床検査値異常は本剤群 42件及び IPM/CS 群 20件に認められ、IPM/CS 群の 2件 [アルカリホスファターゼ (ALP) 2件] を除いて治験薬との因果関係が否定された。

死亡例は本剤群で 2例 (慢性気管支炎及び動脈硬化各 1例)、IPM/CS 群で 1例 (敗血症及び腹膜炎) 認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は本剤群 2例 2件 (発疹及び出血各 1例) に認められた。このうち発疹については治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

### ② 腹腔内感染症入院患者を対象とした IPM/CS 対照の比較試験 (参考 5.3.5.4.2 : D68P521 試験<19●●年●●月~19●●年●●月>)

18歳以上の腹腔内感染症入院患者<sup>28)</sup> [目標症例数 140例 (本剤群: 70例及び IPM/CS 群: 70例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する事を目的として、IPM/CS 対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 8 施設 (スウェーデン、スペイン) で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 4.5g を、IPM/CS 群では IPM/CS 500mg をそれぞれ 1日 3回 (8時間ごと)、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日間以上と設定された。

総投与症例 174例<sup>29)</sup> (本剤群 89例及び IPM/CS 群 85例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち 33例 [用法用量違反 12例 (本剤群 2例、IPM/CS 群 10例)、誤診 3例 (本剤群 2例、IPM/CS 群 1例)、併用抗菌療法 3例 (本剤群 1例、IPM/CS 群 2例) 等] を除く 141例 (本剤群 74例及び IPM/CS 群 67例) が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象集団とされた。

<sup>26)</sup> 腹膜炎、腹腔内膿瘍、虫垂炎、憩室炎、胆嚢炎及び胆管炎 (腹腔内膿瘍を除く全ての患者は、開腹手術の候補者である。腹腔内膿瘍の患者においては、治験薬投与前の検体を経皮吸引又はチューブドレナージより得られることとする。) と診断された患者が対象。

<sup>27)</sup> 体温、白血球数、腹部所見、画像所見等より治癒、改善、再発、無効の 4段階で評価された。

<sup>28)</sup> 腹膜炎、腹腔内膿瘍、虫垂炎 (腹腔内膿瘍を除く全ての患者は、開腹手術の候補者である。腹腔内膿瘍の患者においては、治験薬投与前の検体を経皮吸引又はチューブドレナージより得られることとする。) と診断された患者が対象。

<sup>29)</sup> 176例が無作為化されたが、IPM/CS 群に割り付けられた 2例に本剤が投与されたため、2例は全ての解析から除外された。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>27)</sup>において、有効率<sup>21)</sup>は本剤群で91.9% (68/74例) 及びIPM/CS群では73.1% (49/67例) であった。

有害事象(臨床検査値異常を除く)は本剤群21.3% (19/89例、26件) 及びIPM/CS群22.4% (19/85例、28件) に認められた。このうち本剤群12件及びIPM/CS群11件が副作用とされた。頻度の高い副作用は、本剤群で下痢及び幻覚各4件等、IPM/CS群で下痢4件、悪心及び錯乱各2件等であった。治験薬との関連が否定できない臨床検査値異常は本剤群26件及びIPM/CS群25件に認められた。本剤群に高い頻度で認められた臨床検査値異常変動は、ALT7件、ALP6件、血小板及びAST各4件であった。

死亡例は本剤群で1例及びIPM/CS群で6例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象が本剤群2例2件(下痢及び幻覚各1例) 及びIPM/CS群2例2件(錯乱2例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかったが、薬物治療等の処置又は無処置で軽快した。治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤群1例1件(アレルギー反応) に認められた。

### ③ 腹腔内感染症患者を対象とした臨床試験(参考5.3.5.4.3 : D68P515<19●●年●●月~19●●年●●月>)

16歳以上の腹腔内感染症入院患者<sup>26)</sup> [目標症例数220例] を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験が海外21施設(ドイツ、ベルギー等5カ国) で実施された。

用法・用量は、本剤4.5gを1日3回(8時間ごと)、30分かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は5日間以上と設定された。

総投与症例155例全例が安全性解析対象とされ、このうち49例(用法用量違反18例、前治療薬違反12例、臨床検査値異常及び耐性原因菌各7例等) を除く106例が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>27)</sup> では有効率<sup>21)</sup> は86.8% (91/106例) であった。

有害事象(臨床検査値異常を除く)は20.0% (31/155例、38件) に認められた。このうち副作用は13件であり、頻度の高い副作用はそう痒感及び下痢各3件等であった。治験薬との関連が否定できない臨床検査値異常変動は77件認められ、このうち頻度の高い臨床検査値異常変動はAST15件、ALT13件、好酸球11件、ALP10件であった。

死亡例は16例に認められたが、1例(消化管出血) を除いて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1例(静脈炎) に認められ、治験薬との関連ありとされたが軽快した。治験薬投与中止に至った有害事象は3例(そう痒感及び発疹、下痢並びに筋力低下各1例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 3) 海外第Ⅲ相試験

### ① 腹腔内感染症患者におけるクリンダマイシン+ゲンタマイシン(CLDM+GM) との比較試験(参考5.3.5.4.4 : D68P17<19●●年●●月~19●●年●●月>)

腹腔内感染症入院患者<sup>26)</sup> [目標症例数300例(本剤群200例及びCLDM+GM群100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、CLDM+GMを対照とした多施設

共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 19 施設（米国及びカナダ）で実施された。

用法・用量は本剤群では本剤 3.375g を 1 日 4 回（6 時間ごと）、CLDM + GM 群では CLDM 600mg を 1 日 4 回（6 時間ごと）及び GM 2.5～5.0mg/kg/日を 1 日 2～3 回（8 時間又は 12 時間ごと）、それぞれ 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 日間以上と設定された。

総投与症例 331 例（本剤群 217 例及び CLDM + GM 群 114 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち 184 例 [原因菌不明 105 例（本剤群 69 例、CLDM + GM 群 36 例）、臨床評価未確定 12 例（本剤群 11 例、CLDM + GM 群 1 例）、誤診 19 例（本剤群 9 例、CLDM + GM 群 10 例）等] を除く 147 例（本剤群 104 例及び CLDM + GM 群 43 例）が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>25)</sup>では、有効率<sup>21)</sup>は本剤群で 87.5% (91/104 例) 及び CLDM + GM 群で 76.7% (33/43 例) であり、群間差及びその 95% 信頼区間は -10.8% [-26.0%, 5.0%] であった。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は本剤群 50.7% (110/217 例) 及び CLDM + GM 群 45.6% (52/114 例) であり、副作用は本剤群 15.2% (33/217 例、27 件) 及び CLDM + GM 群 10.5% (12/114 例、13 件) であった。本剤群で頻度の高い副作用は、下痢 17 件、便変化 7 件等であった。本剤との関連が否定できない臨床検査値異常変動のうち高い頻度で認められたものは肝機能 22 件、ALT 及び血小板各 18 件、AST 17 件等であった。

死亡例は本剤群 7 例及び CLDM + GM 群 5 例に認められ、本剤群 1 例（虚血性大腸炎）及び CLDM + GM 群 1 例（胃癌及び肺塞栓）を除き治験薬との関連性が否定された。その他の重篤な有害事象は本剤群 1 例（呼吸不全及び低血圧）CLDM + GM 群 3 例（心停止、呼吸不全、呼吸窮迫症候群）に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定され、転帰は軽快であった。治験薬投与中止に至った有害事象は本剤群 4 例（血清クレアチニン値上昇、消化管出血、めまい、羞明及び発疹各 1 例）及び CLDM + GM 群 5 例（発疹 4 例、下痢 1 例）に認められ、本剤群 2 例（血清クレアチニン値上昇、消化管出血各 1 例）では治験薬との関連性が否定された。また、これらの有害事象の転帰はいずれも軽快であった。

## ② 小児腹腔内感染症患者を対象としたセフトキシム+メトロニダゾール（CTX + MNZ）対照の比較試験（参考 5.3.5.4.7 : D68P543 試験<19●●年●●月～19●●年●●月>）

2 カ月～16 歳の小児腹腔内感染症入院患者<sup>22)</sup> [目標症例数 300 例（本剤群 150 例及び CTX + MNZ 群 150 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、CTX + MNZ を対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 14 施設（ドイツ及びスペイン等 4 カ国）で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤を体重 40kg 以下の被験者には 90mg/kg、体重 40kg 超の被験者には 4.5g を 1 日 3 回（8 時間ごと）、30 分かけて静脈内投与することと設定された。CTX + MNZ 群では、体重 40kg 以下の被験者には CTX を 50mg/kg 及び MNZ を 7.5mg/kg、体重 40kg 超の被験者には CTX を 1～4g 及び MNZ を 500mg を 1 日 3 回（8 時間ごと）、30 分かけて静脈内投与することと設定された。投与期間は 3～14 日間と設定された。

総投与症例 322 例（本剤群 161 例及び CTX + MNZ 群 161 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち 163 例 [原因菌不明 91 例（本剤群 43 例、CTX + MNZ 群 48 例）、誤診 15 例（本剤群 8 例、CTX + MNZ 群 7 例）、観察時期の不備 9 例（本剤群 5 例及び CTX + MNZ 群 4 例）等] を除く 159

例（本剤群 96 例及び CTX + MNZ 群 63 例）が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>25)</sup>では有効率<sup>21)</sup>は、本剤群 87.5% (84/96 例) 及び CTX + MNZ 群 96.8% (61/63 例) であり、群間差及びその 95%信頼区間は 9.3% [0.1%, 18.5%] であり、統計学的に有意に低い有効率が示された ( $p=0.048$ , Fisher's exact test)。

有害事象（臨床検査値異常は除く）は本剤群 23.6% (38/161 例、63 件) 及び CTX + MNZ 群 14.9% (24/161 例、32 件) に認められ、副作用は本剤群 23 件及び CTX + MNZ 群 14 件であった。高い頻度で認められた副作用は本剤群で下痢 7 件及び便秘 6 件等、CTX + MNZ 群で下痢及び便秘各 4 例等であった。治験薬との関連が否定できない臨床検査値異常変動は本剤群 19 件及び CTX + MNZ 群 23 件に認められ、このうち高い頻度で認められた臨床検査値異常変動は本剤群で好酸球 4 件、AST 及び ALT 各 3 件等、CTX + MNZ 群で好酸球 5 件、ALT 4 件、白血球 3 件等であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤群で 7 例 9 件（膿瘍 2 件、手術合併症、腹痛、腸閉塞、胸膜炎、肺炎、排尿頻回及び尿路感染各 1 件）、CTX + MNZ 群で 3 例 3 件（アレルギー反応、発熱及び膿瘍各 1 件）認められ、治験薬と因果関係が否定されなかった有害事象は本剤群の膿瘍 1 例であり、転帰については、本剤群の 1 例（胸膜炎及び肺炎）で未回復であったが、その他の有害事象はいずれも回復した。治験薬投与中止に至った有害事象は本剤群 2 例（発疹及び紅斑各 1 例）CTX + MNZ 群 2 例（アレルギー性発疹 2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されていない。

### ③ 小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床試験（参考 5.3.5.4.8 : D68P544 試験 <19●●年●●月～19●●年●●月>）

2 カ月～6 歳の小児腹腔内感染症入院患者<sup>30)</sup> [目標症例数 100 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、多施設共同非盲検非対照試験が海外 4 施設（メキシコ及びプエルトリコ等 4 カ国）で実施された。

用法・用量は、本剤 90mg/kg を 1 日 3 回（8 時間ごと）、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 60 例全例が安全性解析対象とされ、このうち 17 例（原因菌不明 9 例、誤診 3 例、感受性未測定 2 例等）を除く 43 例が治験実施計画書の規定にしたがった有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床評価<sup>25)</sup>では有効率<sup>21)</sup>は 90.7% (39/43 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は 20% (12/60 例、13 件) に認められ、このうち 2 件が副作用とされた。高頻度に認められたものは好酸球 29 件、AST 18 件、ALP 5 件及び ALT 4 件等であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 例（イレウス）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は軽快であった。治験薬投与を中止するに至った有害事象は認めなかった。

<sup>30)</sup> 腹膜炎及び虫垂炎患者（腹腔内膿瘍を除く全ての患者は、開腹手術の候補者である。）と診断された患者が対象。

④ 小児腹腔内感染症患者を対象とした CTX + MNZ 対照の比較試験 (参考 5.3.5.4.9 : D68P304 試験 <19●●年●●月～19●●年●●月>)

2～12 歳の小児腹腔内感染症入院患者<sup>31)</sup> [目標症例数 568 例 (本剤群 284 及び CTX + MNZ 群) 284 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、CTX + MNZ 対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 46 施設 (南アフリカ、ルーマニア等 13 カ国) で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 112.5mg/kg を、CTX + MNZ 群では CTX 50mg/kg 及び MNZ 7.5mg/kg をそれぞれ 1 日 3 回 (8 時間ごと)、30 分かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は 5～14 日と設定された。

総投与症例 542 例 (本剤群 273 例、CTX + MNZ 群 269 例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち 140 例 [ITT (intention-to-treat) /mITT (modified ITT) 対象外 69 例 (本剤群 37 例、CTX + MNZ 群 32 例)、選択基準/除外基準違反 54 例 (本剤群 31 例、CTX + MNZ 群 23 例)、追跡調査不能 46 例 (本剤群 24 例、CTX + MNZ 群 22 例)、併用禁止薬・併用療法違反 37 例 (本剤群 18 例、CTX + MNZ 群 19 例) 等] を除く治験実施計画書の規定にしたがった 402 例 (本剤群 201 例及び CTX + MNZ 群 201 例) が有効性解析対象<sup>32)</sup> とされた。

有効性の主要評価項目である追跡調査時 (早期及び後期)<sup>33)</sup> の臨床評価<sup>25)</sup> では有効率<sup>21)</sup> は、本剤群 90.0% (181/201 例) 及び CTX + MNZ 群 91.0% (183/201 例) であり、群間差及びその 95% 信頼区間は -1.0 [-6.7, 4.7] % であり、下側限界値 (-6.7%) が同等性限界値 (-10%) を上回り、CTX + MNZ と少なくとも同等以上の有効性が示された。

有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、本剤群 26.7% (73/273 例) 及び CTX + MNZ 群 27.1% (73/269 例) であり、副作用は本剤群 8.8% (24/273 例) 及び CTX + MNZ 群 8.2% (22/269 例) に認められた。副作用は、本剤群では下痢 4.4% (12/273 例)、発熱及び処置による局所反応各 1.1% (3/273 例) 等であり、CTX + MNZ 群では下痢及び発疹各 1.7% (5/269 例) 注射部位反応及び嘔吐各 1.1% (3/269 例) 等であった。その他の治験薬との関連性が否定されない臨床検査値異常変動は本剤群で 107 例、CTX + MNZ 群で 103 例に認められ、高頻度に認められた臨床検査値の異常変動は本剤群で血小板 51 件、血糖値 23 件及び白血球 17 件等、CTX + MNZ 群で血小板 44 件、白血球 33 件、血糖値 24 件等であった。

死亡例は CTX + MNZ 群で 1 例 (敗血症性ショック) に認められたが、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、本剤群で 23 例 26 件 (創部膿瘍 5 件、創傷感染 4 件、腹腔内膿瘍 3 件、腹痛及び嘔吐各 2 件、肝膿瘍、腸間膜リンパ節炎、悪心、骨盤膿瘍、術後膿瘍、続発性膿瘍、全身性アレルギー反応、蕁麻疹、過量投与、尿路感染各 1 例)、CTX + MNZ 群で 22 例 24 件 (創部感染 4 件、敗血症性ショック及び発熱 2 件、下痢、腹腔内膿瘍、腹部瘻孔切除、腸閉塞、創傷治癒遅延、イレウス、腹部腫瘤、壁膿瘍、院内肺炎、術後腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、横隔膜下膿瘍、虫垂膿瘍、ホジキンリンパ腫疑い、過量投与、創傷血腫各 1 件) 認められ、このうち本剤群では 3 例 4 件 (蕁麻疹、創傷感染、全身性アレルギー反応及び腹腔内膿瘍各 1 件)、CTX + MNZ

<sup>31)</sup> 腹膜炎、腹腔内膿瘍、虫垂炎 (症状が発現して 1 週間未満の腹腔内感染症と診断され、登録後 48 時間以内に手術を必要とする。) と診断された入院患者が組み入れられた。

<sup>32)</sup> 以下の基準を満たす患者が有効性解析対象集団とされた。①組み入れ/除外基準を満たす。②ランダム化されている。③治験薬が一定期間適切に投与されている。④有効性に影響を与える可能性のある医薬品が併用されていない (無効例における全身性抗菌薬投与は除く)。⑤治癒と判定された症例においては、投与終了時、投与終了一定期間後に評価される。

<sup>33)</sup> 追跡調査は治験薬投与を終了後 7 日以上経過した時点で実施された。

群では3件（壁膿瘍、創傷感染、下痢）が治験薬との因果関係の可能性ありとされ、転帰は本剤群の創傷感染を除き回復又は軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群6例〔アレルギー反応3例（発疹、蕁麻疹を含む）、腹腔内膿瘍2例及び持続する発熱1例〕、CTX+MNZ群4例（腹腔内膿瘍、腹膜炎、アレルギー反応及び発熱各1例）に認められた。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、本剤の腹腔内感染症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。

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) 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージの構成について以下のとおり説明している。

本剤は、2008年7月に承認され、その際の用法・用量は、「敗血症及び肺炎の場合、通常、成人には1回4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日3回点滴静注する。複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の場合、通常、成人には1回4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる。通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる」とされている。

「『抗菌薬臨床評価のガイドライン』について（平成10年8月25日付医薬審743号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」に基づき、主軸となる感染症（呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症）に係る本剤の臨床試験における有効性及び安全性並びにTAZ及びPIPCの配合意義は確立していると考えたこと、腹腔内感染症を対象とした海外臨床試験成績では対照薬と同様の有効性が示されていること、海外における本剤の承認用量は本邦と同じであり、日本人と外国人で本剤の薬物動態に大きな差異はないと考えられたこと<sup>34)</sup>、PK-PD解析結果からも本剤の既承認用量で有効性が期待できると考えられたことから、腹腔内感染症に対しては、比較試験ではなく一般臨床試験を実施することで本剤の有効性及び安全性の評価は可能と考えた。

また、小児については、本剤が既に敗血症、肺炎及び複雑性尿路感染症を適応症として、同用量で承認されていることに加え、日本人感染症患児における本剤の体内動態は成人と異なること、小児の腹腔内感染症の原因菌が成人と同様と考えられたことから、成人を対象とした試験成績に基づいて、小児における本剤の有効性及び安全性は類推可能と考えた。

機構は、海外で実施された臨床試験の実施時期が1999～1999年と古いことから、臨床試験実施当時と現在の本邦及び海外の医療環境（疾患の判断基準、治療方針等）の異同を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。

海外臨床試験（D68P505試験、D68P521試験、D68P515試験及びD68P17試験）における腹腔内感染症の判定基準は、炎症所見（体温、WBC等）、腹部所見、画像所見及び細菌検査を主な指標とし

<sup>34)</sup> ソシン静注用 初回申請時申請資料概要

ており、国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）における腹腔内感染症の判定基準は、炎症所見（体温、WBC、CRP 等）、腹部所見、画像所見及び細菌検査を主な指標としており、国内外における臨床試験における疾患の判定基準は同様であったこと、海外臨床試験実施当時の 1992 年に公表された米国外科感染症学会（Surgical Infection Society、SIS）の「腹腔内感染症に対する抗感染症薬使用のガイドライン」（SIS ガイドライン）<sup>35)</sup>、2010 年に厚生労働省より公表された「腹腔内感染症の臨床評価のためのガイダンス（案）」<sup>36)</sup> 及び 2009 年に SIS と米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America、IDSA）の共同で公表されたガイドラインである「成人及び小児の複雑性腹腔内感染症の診断と治療」（SIS/IDSA ガイドライン）<sup>37)</sup> においても、海外臨床試験実施当時及び現在の国内外の疾患の判定基準は、いずれも炎症所見、腹部所見、画像所見及び細菌検査を主な指標としていることから、国内外の臨床試験及び各種のガイドラインにおける腹腔内感染症の判定基準に大きな差異はないと考えられた。また腹腔内感染症の原因菌について、海外臨床試験実施当時及び現在の本邦及び海外で大きな差異は認められず（「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）国内外の臨床分離株の感受性の異同について」の項参照）、1992 年に公表された SIS ガイドライン、2009 年度の国内における外科感染症及び SIS/IDSA ガイドラインにおいても、推奨される治療薬はいずれも抗嫌気性菌活性が重視されており、広域なスペクトルを有する薬剤が推奨されている。

以上を踏まえ、国内外における医療環境は、海外臨床試験実施当時と現在の本邦及び海外で大きな差異はないと考える。

機構は、小児腹腔内感染症について、国内で検討されていないことから、国内外の小児腹腔内感染症の診断、治療体制、原因菌の差異等を説明した上で、海外で実施された小児腹腔内感染症患者における臨床試験成績を基に、本邦でも小児腹腔内感染症患者に対し本剤の有効性が認められると判断した理由を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。

小児腹腔内感染症患者を対象とした海外臨床試験 3 試験（D68P543、D68P544 及び D68P304 試験）において、分離された主な原因菌は、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Streptococcus* 属及び *Bacteroides* 属であり、海外の小児腹腔内感染症の原因菌に関する調査報告<sup>38)</sup> では、好気性菌では *Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Proteus* 属及び *P. aeruginosa* が、嫌気性菌では *Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Fusobacterium* 属及び *Prevotella* 属が主要な原因菌とされている。SIS/IDSA ガイドライン<sup>37)</sup> では、臨床試験に組み入れられた 1237 例の腹腔内感染症患者（17 歳以上）において、グラム陽性球菌では *Streptococcus* 属（38%）、*Enterococcus* 属（23%）及び *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)（4%）、好気性陰性菌では *E. coli*（71%）、*Klebsiella* 属（14%）、*P. aeruginosa*（14%）、*Proteus mirabilis*（5%）及び *Enterobacter* 属（5%）、嫌気性菌では *B. fragilis*（38%）、他の *Bacteroides* 属（71%）、*Clostridium* 属（29%）、*Prevotella* 属（12%）、*Peptostreptococcus* 属（17%）、*Fusobacterium* 属（9%）及び *Eubacterium* 属（17%）が主要な原因菌であったと報告している。以上を踏まえると、海外における腹腔内感染症の原因菌の種類は、成人と小児で大きな差異はないと考える。なお、成人

<sup>35)</sup> Bohnen JMA et al, *Arch Surg*, 127: 83-89. 1992

<sup>36)</sup> <http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000066928><2012 年 7 月>

<sup>37)</sup> Solomkin JS et al, *Clin Infect Dis*, 50: 133-164. 2010

<sup>38)</sup> Lin WJ et al, *J Microbiol Immunol Infect*, 39: 249-254. 2006



の腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）において、原因菌とされた菌種は、*E. coli*、*B. fragilis*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*S. anginosus*、*K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca* であり、海外の成人及び小児の腹腔内感染症で報告されている原因菌と同様であり、また、本邦における小児腹腔内感染症の原因菌は *E. coli*、*B. fragilis*、*P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属等とされており<sup>39)</sup>、本邦の成人腹腔内感染症の原因菌と大きく異なることはないと考えられる。

また、腹腔内感染症の治療方針について SIS/IDSA ガイドラインでは、小児腹腔内感染症についても言及されているが、小児における抗菌薬選択には安全性を考慮する必要性を指摘している以外には、成人と異なる点はない。

さらに、日本人小児及び外国人小児における本剤の薬物動態（組織移行性含む）については、同様であると考えられたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 小児薬物動態について」の項参照）を考慮すると、日本人成人の腹腔内感染症患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）成績から、日本人小児腹腔内感染症における有効性を類推できると考えられ、海外小児腹腔内感染症患者を対象とした臨床試験成績も含めて、日本人小児の腹腔内感染症に対する本剤の用法・用量を設定することは可能と考えた。

機構は、本剤の腹腔内感染症の申請に際し、新たに実施された国内臨床試験が一般臨床試験であることについて、本来であれば、実薬を対照とした比較試験を実施することが望ましかったと考えるが、海外臨床試験では、IPM/CS 等の実薬を対照に比較試験が実施され、同様の有効性が示唆されていること、腹腔内感染症における診断基準及び治療方針に海外試験実施当時と現在の国内外で大きな差異は認められないこと等を踏まえると、国内臨床試験は比較試験として実施されていないものの、海外臨床試験等を踏まえ、本剤の有効性を評価することは可能と考える。

また機構は、小児の腹腔内感染症についても、国内で臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討するべきと考えるが、本剤の小児における薬物動態が国内外で同様と考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞、(2) 小児薬物動態について」の項参照）、国内外で小児においても腹腔内感染症の定義、原因菌、治療方針に大きな差異はないと考えるとする申請者の説明は理解できるものであり、海外臨床試験成績を踏まえて、小児腹腔内感染症に対する本剤の有効性を検討することは可能と考える。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) 臨床効果について

### ①成人について

国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）における投与終了又は中止時及び投与 1～2 週後の有効率並びに投与終了又は中止時の感染症診断名別における有効率は下表のとおりであり、申請者は感染症診断名別の有効率に大きな差異は認められなかった旨を説明している。

<sup>39)</sup> 林周作他、*日小外会誌* 28: 1132-1140. 1992、若山芳彦他、*日小外会誌* 15: 817-824. 1979

表 感染症診断名別の臨床効果 (PPS)

	例数	治癒 (%)	改善 (%)	無効 (%)	判定不能	有効率 (%) [95%信頼区間]
投与終了又は中止時	87	46 (52.9)	35 (40.2)	6 (6.9)	0	93.1[85.6, 97.4]
投与終了1~2週間後	77	61 (80.3)	13 (17.1)	2 (2.6)	1	97.4[90.8, 99.7]
感染症診断名別 (投与終了又は中止時)						
腹膜炎	31	16 (51.6)	12 (38.7)	3 (9.7)	0	90.3[74.2, 98.0]
骨盤内炎症性疾患 の腹膜炎	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	83.3[35.9, 99.6]
腹腔内膿瘍	28	10 (35.7)	16 (57.1)	2 (7.1)	0	92.9[76.5, 99.1]
胆嚢炎	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0)	0	100[81.5, 100]
胆管炎	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0	100[39.8, 100]

有効率=有効と判定された被験者 (治癒+改善) / (評価例数-判定不能) ×100

また、原因菌別の有効率は下表のとおりであった。

表 原因菌別臨床効果 (PPS)

原因菌	例数	投与終了又は中止時					投与終了1~2週間後				
		治癒	改善	無効	判定不能	有効率	治癒	改善	無効	判定不能	有効率
単独菌											
グラム陽性好気性菌											
<i>S. anginosus</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>S. oralis</i>	1	0	1	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>E. faecalis</i>	5	3	2	0	0	100	3	2	0	0	100
<i>E. faecium</i>	1	0	1	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>E. avium</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	-
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
グラム陽性嫌気性菌											
<i>E. coli</i>	5	4	1	0	0	100	5	0	0	0	100
<i>E. aerogenes</i>	1	0	1	0	0	100	0	1	0	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>K. planticola</i>	1	0	1	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>E. tard</i>	1	0	1	0	0	100	0	1	0	0	100
<i>C. fetus</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	0	0	100	2	0	0	0	100
グラム陰性嫌気性菌											
<i>B. fragilis</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
<i>F. nucleatum</i>	1	1	0	0	0	100	1	0	0	0	100
複数菌別											
2菌種	20	11	9	0	0	100	14	4	1	1	94.7
3菌種以上	27	10	13	4	0	85.2	15	5	0	7	100

有効率=有効と判定された被験者 (治癒+改善) / (対象症例数-判定不能) ×100

さらに、疾患の重症度別の臨床効果は下表のとおりであり、重症患者においても、90%以上の有効性が示されていることを説明した。

表 重症度別臨床効果 (PPS)

重症度	投与終了又は中止時	投与終了1~2週間後
軽症、中等症	100% (22/22 例)	100% (21/21 例)
重症	90.8% (59/65 例)	96.4% (53/55 例)

腹腔内感染症に対する抗感染症薬使用のガイドライン<sup>35)</sup>で示された治療効果不良の臨床的予測因子に基づき重症 (又はハイリスク) 患者が選別された。

国内第Ⅲ相試験 (10038090 試験) での選択・除外基準に基づき、①高齢 (71 歳以上)、②前治療薬無効 (術前に抗菌薬 3 日間以上投与)、③5 日間以上の入院、④術後感染、⑤汎発性腹膜炎、⑥悪性腫瘍の合併、⑦感染源のコントロール不良 (ドレーナージ無効)、⑧肝・腎機能障害、心血管疾患、糖尿病、免疫機能低下の合併のいずれかの背景を有する症例を「重症例」と定義した。

機構は、以下のとおり考える。

成人における本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験 (10038090 試験) は非対照試験として実施されているものの、本剤の薬物動態は、国内外の腹腔内感染症患者で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、＜審査の概略＞(2) 小児薬物動態について」の項参照)、海外では比較試験が実施され、対照 (IPM/CS 又は CLDM + GM) と比較して、ほぼ同様の有効性が示されていること、国内外ガイドラインにおいて本剤は腹腔内感染症に対し使用が推奨されていること（「(3) 臨床的位置付けについて」の項参照）等を踏まえると、腹腔内感染症に対する本剤の有効性は期待できると考える。また、胆管炎については組み入れられた症例は少なかったが、全例、治癒と判定されていることから、有効性は期待できると判断した。以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

## ②小児について

申請者は、小児腹腔内感染症における本剤の有効性について、以下のとおり説明した。

本剤は海外において、当初、本剤 90mg/kg 1日3回の用量で実施した小児患者を対象にした非盲検試験において有効性が期待される結果が得られていた<sup>40)</sup>が、CTX + MNZ を対照とした海外臨床試験 (D68P543 試験) では本剤の有効性は CTX + MNZ と比較して有意に低い有効率が示された。その要因について検討した結果、PK-PD 解析により 90mg/kg 1日3回の用量では不十分であり、小児腹腔内感染症では本剤 112.5mg/kg 1日3回で十分な TAZ 及び PIPC の血清中濃度が得られると考えられた<sup>41)</sup>。その後実施された海外臨床試験 (D68P304 試験) では本剤の用法・用量として 112.5mg/kg 1日3回と設定され、対照薬である CTX + MNZ と少なくとも同等以上の有効性が示された。

また、腹腔内感染症における標的組織及び体液中において、成人では TAZ 及び PIPC の効果発現に必要な有効濃度とその持続時間が得られてい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＞(1) 標的組織への移行性について」の項参照）、成人及び小児患者における TAZ 及び PIPC の血漿中濃度は概ね類似していたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 小児薬物動態について」の項参照）、腹腔内感染症の原因菌の種類は、成人と小児で大きな差異はないと考えられたこと（「1) 有効性の臨床データパッケージについて」の項参照）、本剤の小児における PK-PD 解析より、腹腔内感染症の原因菌に対する TAM30%の達成確率は、有効性が期待できる 80%を上回っていたこと（「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＞(2) 申請適応菌種の小児臨床分離株の本薬に対する感受性について」の項参照）を踏まえると、日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験成績 (10038090 試験) から、日本人小児患者における有効性は類推可能と考えられる。

以上より、本剤は日本人の小児においても有効性を示すと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内申請用法・用量と比べて低い用法・用量で実施された海外臨床試験 (D68P543 試験) では対照薬と比較して統計学的に有意に低い有効率が示されたが、その要因として、本剤の用法・用量 (90mg/kg 1日3回) が十分でないことが示唆され、用法・用量を変更 (112.5mg/kg 1日3回) して実施された国内申請用法・用量と同用量の海外臨床試験 (D68P304 試験) において本剤の有効性は対照薬と同程度であること、成人と小児で本剤の薬物動態に大きな差異は認められないことから、

<sup>40)</sup> Arguedas A, et al. *J Chemother.* 1996; 8(2):130-136.

<sup>41)</sup> Wyeth-Ayerst Research 社内資料

申請された用法・用量において、本剤の小児腹腔内感染症に対する有効性は期待できると考えるが、本邦においては小児腹腔内感染症に対する臨床試験は実施されておらず、製造販売後調査において、本剤の小児腹腔内感染症に対する有効性について情報収集する必要があると考える。

### 3) 細菌学的効果について

#### ①成人について

申請者は、以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）における投与終了又は中止時の感染症診断名別の細菌学的効果（消失率及び菌消失率）は下表のとおりであり、消失率及び菌消失率に大きな差異は認められなかった。

表 感染症診断名別における投与終了又は中止時の細菌学的効果（PPS）

感染症診断名	消失率 (%)	菌消失率 (%)
全体	87.1 (61/70 例)	91.3 (146/160 株)
腹膜炎	88.0 (22/25 例)	91.1 (51/56 株)
骨盤内炎症性疾患の腹膜炎	100 (1/1 例)	100 (2/2 株)
腹腔内膿瘍	76.9 (20/26 例)	85.9 (55/64 株)
胆嚢炎	100 (14/14 例)	100 (30/30 株)
胆管炎	100 (4/4 例)	100 (8/8 株)

消失率 = 「消失」 / (対象症例数 - 「除外」) × 100

細菌学的効果が「判定不能」は「除外」として集計。また、細菌学的効果の判定における「消失」、「推定消失」又は「定着」を「消失」として集計。

菌消失率 = 「消失」 / (対象菌株数 - 「除外」) × 100

細菌学的効果が「判定不能」又は未実施の症例については「除外」として集計。また、細菌学的効果の判定における「消失」、「推定消失」又は「定着」を「消失」、「存続」、「推定存続」又は「再燃」を「存続」として集計。

また、原因菌別の細菌学的効果（菌消失率）を下表に示した。

投与開始前に原因菌が 160 株検出され、このうち 5 株以上検出された菌種は、*E. coli* 28 株、*B. fragilis* 11 株、*E. faecalis* 及び *P. aeruginosa* 各 9 株、*S. anginosus*、*K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca* 各 7 株並びに *Enterococcus avium* (*E. avium*) 5 株であった。原因菌 160 株のうち、投与終了又は中止時に 146 株が消失し、菌消失率は 91.3%であった。また、投与終了 1~2 週間後では、136 株の全株が消失し、菌消失率は 100%であった。

表 原因菌別細菌学的効果 (菌消失率) (PPS)

原因菌	対象菌株数 <sup>a)</sup>	投与終了時又は中止時				投与終了1~2週後			
		消失	存続	除外	菌消失率 <sup>b)</sup>	消失	存続	除外	菌消失率 <sup>b)</sup>
グラム陽性好気性菌									
<i>S. anginosus</i>	7	7	0	0	100	7	0	0	100
<i>S. constellatus</i>	3	3	0	0	100	3	0	0	100
<i>E. faecalis</i>	9	8	1	0	88.9	9	0	0	100
<i>E. faecium</i>	3	2	1	0	66.7	2	0	1	100
<i>E. avium</i>	5	4	1	0	80.0	3	0	2	100
<i>S. aureus</i>	3	2	1	0	66.7	2	0	1	100
<i>S. epidermidis</i>	2	2	0	0	100	2	0	0	100
グラム陽性嫌気性菌									
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	2	0	0	100	2	0	0	100
<i>P. micros</i>	3	2	1	0	66.7	3	0	0	100
<i>Clostridium sp.</i>	2	2	0	0	100	1	0	1	100
<i>C. perfringens</i>	2	2	0	0	100	1	0	1	100
<i>E. lentum</i>	3	3	0	0	100	3	0	0	100
グラム陰性好気性菌									
<i>E. coli</i>	28	27	1	0	96.4	25	0	3	100
<i>C. freundii</i>	4	3	1	0	75.0	4	0	0	100
<i>E. cloacae</i>	3	3	0	0	100	3	0	0	100
<i>E. aerogenes</i>	4	4	0	0	100	4	0	0	100
<i>M. morgani</i>	2	2	0	0	100	2	0	0	100
<i>K. pneumoniae</i>	7	7	0	0	100	5	0	2	100
<i>K. oxytoca</i>	7	7	0	0	100	6	0	1	100
<i>P. aeruginosa</i>	9	8	1	0	88.9	8	0	1	100
グラム陰性嫌気性菌									
<i>B. fragilis</i>	12	10	1	1	90.9	8	0	4	100
<i>B. thetaiotaomicron</i>	4	4	0	0	100	4	0	0	100
<i>B. vulgatus</i>	2	2	0	0	100	2	0	0	100
<i>B. distasonis</i>	3	3	0	0	100	2	0	1	100
<i>B. uniformis</i>	3	1	1	1	50.0	1	0	2	100
<i>B. caccae</i>	3	3	0	0	100	0	0	3	-
合計	164	146	14	4	91.3	136	0	28	100

2例以上検出された菌種のみ示した。

*S. constellatus* : *Streptococcus constellatus*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*, *P. asaccharolyticus* : *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *C. perfringens* : *Clostridium perfringens*, *E. lentum* : *Eggerthella lentum*, *E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* : *Enterobacter aerogenes*, *B. thetaiotaomicron* : *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* : *Bacteroides vulgatus*, *B. distasonis* : *Bacteroides distasonis*, *B. caccae* : *Bacteroides caccae*

a : 対象菌株数は、投与前に同定された菌のみが対象。

b : 菌消失率 = 「消失」 / (対象菌株数 - 「除外」) × 100

細菌学的効果が「判定不能」か又は未実施の症例については「除外」として集計。また、細菌学的効果の判定における「消失」、  
「推定消失」又は「定着」を「消失」に、「存続」、「推定存続」又は「再燃」を「存続」として集計。

## ②小児について

申請者は、以下のとおり説明した。

小児腹腔内感染症患者を対象とした海外臨床試験 (D68P304 試験) において、細菌学的効果は下表のとおりであり、治療終了時及び追跡調査時において、全原因菌における細菌学的効果は両群間で大きな差異は認められなかった。

表 全原因菌における細菌学的効果 (IBP 集団)

評価時期	評価	判定	TAZ/PIPC	CTX+MNZ
治療終了時	原因菌数		385	387
	有効	消失	364 (94.5%)	352 (91.0%)
	無効	存続	14 (3.6%)	27 (7.0%)
		再燃	0 (0%)	1 (0.3%)
		重複感染	2 (0.5%)	2 (0.5%)
		判定不能	5 (1.3%)	1 (0.3%)
不適格		0 (0%)	4 (1.0%)	
追跡調査時	原因菌数		376	380
	有効	消失	360 (95.7%)	356 (93.7%)
	無効	存続	9 (2.4%)	21 (5.5%)
		再燃	0 (0%)	1 (0.3%)
		重複感染	3 (0.8%)	1 (0.3%)
		判定不能	4 (1.1%)	1 (0.3%)
不適格		0 (0%)	0 (0%)	

IBP 集団：identified baseline pathogen (投与開始前に原因菌が同定されている) 集団

また、菌種別における細菌学的効果は以下のとおりであった。

表 原因菌別細菌学的効果

原因菌	細菌学的効果 (菌消失率)	
	投与終了時	追跡調査時
<i>Streptococcus</i> spp.	43/44 (97.7%)	44/45 (97.8%)
<i>Enterococcus</i> spp.	11/12 (91.7%)	11/12 (91.7%)
<i>E. coli</i>	119/128 (93.0%)	118/124 (95.2%)
<i>P. aeruginosa</i>	14/17 (82.4%)	13/16 (81.3%)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	13/13 (100%)	13/13 (100%)
<i>Clostridium</i> spp. <sup>a)</sup>	9/10 (90.0%)	9/10 (90.0%)
<i>Bacteroides</i> spp.	71/76 (93.4%)	68/70 (97.1%)
<i>Prevotella</i> spp.	20/20 (100%)	20/20 (100%)

a : *Clostridium difficile* を除く。

機構は、本剤の腹腔内感染症における細菌学的効果について、成人腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験 (10038090 試験) 及び小児腹腔内感染症を対象とした海外臨床試験 (D68P304 試験) において、両試験ともに高い菌消失率を認めており、主要な原因菌についても、同様の菌消失率を認めていることから、成人及び小児の腹腔内感染症に対する本剤の細菌学的効果は期待できると考える。

なお、本申請において、適応菌種として申請された菌種における本剤の有効性については、「< 審査の概略 >、(4) 効能・効果について」の項で議論したいと考える。

## (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のとおり国内第Ⅲ相試験、既承認効能を対象とした国内臨床試験、海外臨床試験及び海外市販後の安全性情報を基に審査を行った結果、成人及び小児の腹腔内感染症において特に重大な懸念となる事象は認められておらず、概ね忍容可能と考えるが、低年齢における下痢の発現については、その発現状況に留意する必要があると考える。

なお、特に小児の腹腔内感染症に対する本剤の投与例数は限られていることから、引き続き、製造販売後には、安全性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、専門協議において議論したいと考える。

## 1) 成人における安全性について

機構は、既承認の疾患に対し本剤 4.5g を 1 日 3 回投与したときと、腹腔内感染症に対し本剤 4.5g を 1 日 3 回投与したときの安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

成人の腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）と、既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）を対象とした国内臨床試験 6 試験<sup>42)</sup>のうち、本剤 1 回 4.5g を 1 日 3 回投与された敗血症、感染性心内膜炎、市中肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎患者計 225 例で報告された主な有害事象は下表のとおりであった。

本剤投与時の有害事象は、腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）で 85.0%（85/100 例）、既承認効能を対象とした国内臨床試験で 80.0%（180/225 例）に認められ、発現率に大きな差異は認められなかった。また、既承認効能を対象とした国内臨床試験で最も多く認められた有害事象は、下痢（31.6%）であり、次いで肝機能及び血液・リンパ系に関する事象が多く認められ、腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）においても同様の傾向が認められた。以上から、腹腔内感染症に対し本剤投与時に認められた有害事象の発現傾向及び発現頻度は、既承認効能に対し本剤を投与したときと同様であると考えられた。

表 国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）と既承認効能試験（4.5g 1 日 3 回）で認められた主な有害事象の比較

有害事象	国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）	既承認効能試験の併合結果
例数	100 例	225 例
全体	85 (85.0)	180 (80.0)
下痢	20 (20.0)	71 (31.6)
好酸球数増加	17 (17.0)	18 (8.0)
肝機能検査異常	9 (9.0)	0 (0.0)
肝機能異常	6 (6.0)	1 (0.4)
血中ビリルビン値増加	4 (4.0)	4 (1.8)
便秘	6 (6.0)	12 (5.3)
リンパ球数減少	10 (10.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	8 (8.0)	7 (3.1)
尿中ブドウ糖陽性	7 (7.0)	7 (3.1)
ALT 増加	6 (6.0)	48 (21.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (6.0)	37 (16.4)
嘔吐	5 (5.0)	6 (2.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (4.0)	10 (4.4)
血小板数増加	4 (4.0)	1 (0.4)
好中球数減少	3 (3.0)	2 (0.9)
発疹	2 (2.0)	6 (2.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.0)	4 (1.8)
AST 増加	4 (4.0)	35 (15.6)
白血球数減少	1 (1.0)	7 (3.1)
血中 ALP 増加	2 (2.0)	14 (6.2)
発熱	0 (0.0)	6 (2.7)

例数 (%)

国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）又は既承認効能試験 1 日 3 回投与症例のいずれかで 2%以上に発現した有害事象。

機構は、好酸球数増加及びリンパ球数減少等の有害事象の発現が、腹腔内感染症で増加する傾向が認められたものの、これらの事象の重篤度は非重篤であり、本剤を成人腹腔内感染症に対し投与したときに、特に重大な懸念となる事象は認められていないと考える。しかしながら、国内臨床試験における検討例は限られていることから、今後も引き続き情報収集する必要があると考える。

<sup>42)</sup> ゴシン 静注用 初回申請時申請資料概要

## 2) 小児における安全性について

機構は、小児患者を対象とした国内外の臨床試験において、既承認効能に対し本剤 4.5g を 1 日 3 回投与したときと、腹腔内感染症に対し本剤 4.5g を 1 日 3 回投与したときの安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

小児感染症（敗血症、感染性心内膜炎、細菌性肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）を対象とした国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）<sup>43)</sup> と、小児腹腔内感染症を対象とした海外臨床試験（D68P304 試験）における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、有害事象は、国内臨床試験 75.8% (50/66 例)、海外臨床試験で 26.7% (73/273 例) に認められ、国内臨床試験で発現率が高値を示したが、認められた事象は原疾患に由来すると考えられる事象（発熱、膿瘍及び敗血症等）を除いた場合、下痢等の胃腸関連の事象が多く、次いで、肝機能及び血液・リンパ系に関する事象が認められ、国内外で同様の傾向が認められていることから、両試験における本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えられた。

表 国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）と海外臨床試験（海外 D68P304 試験）で発現した主な有害事象

有害事象名 PT	国内臨床試験（YP-18P3PED 試験）	海外臨床試験（D68P304 試験）
例数	66 例	273 例
全体	50 (75.8)	73 (26.7)
下痢	33 (50.0)	17 (6.2)
ALT 増加	7 (10.6)	2 (0.7)
AST 増加	7 (10.6)	2 (0.7)
嘔吐	7 (10.6)	6 (2.2)
紅斑	5 (7.6)	0 (0.0)
白血球数減少	4 (6.1)	2 (0.7)
おむつ皮膚炎	3 (4.5)	0 (0.0)
好中球数減少	2 (3.0)	0 (0.0)
異常便	2 (3.0)	1 (0.4)
単球数増加	2 (3.0)	0 (0.0)
便秘	2 (3.0)	2 (0.7)
腹痛	2 (3.0)	4 (1.5)
血小板数増加	2 (3.0)	2 (0.7)
筋肉痛	2 (3.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	2 (3.0)	0 (0.0)
肛門周囲炎	2 (3.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	9 (3.3)
処置による局所反応（非 MedDRA）	0 (0.0)	9 (3.3)
膿瘍	0 (0.0)	6 (2.2)
敗血症	0 (0.0)	6 (2.2)

例数 (%)

国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）又は海外臨床試験（海外 D68P304 試験）のいずれかで 2%以上に発現した有害事象。

機構は、小児の年齢別の有害事象の発現状況について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。

小児感染症（敗血症、感染性心内膜炎、細菌性肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）を対象とした国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）及び小児腹腔内感染症を対象とした海外臨床試験（D68P304 試験）において認められた有害事象の年齢別の有害事象発現率は下表のとおりであった。

<sup>43)</sup> YP18-P3PED 試験における用法・用量は、肺炎には 1 回 112.5mg/kg 1 日 3 回、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎には 1 回 112.5mg/kg 1 日 2 回（なお、投与前に尿路感染症に起因すると考えられる発熱があり、かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には 1 回 112.5mg/kg 1 日 3 回）、ただし 1 回の投与量の上限は 4.5g（ゾシン静注用 初回申請時申請資料概要）。



表 国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）及び海外臨床試験（D68P304 試験）における年齢別有害事象発現率

	例数	有害事象全体			下痢			下痢以外		
		発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）										
安全性解析対象集団	66	110	50	75.8	32	32	48.5	78	37	56.1
2歳未満	26	54	21	80.8	15	15	57.7	39	17	65.4
2歳以上6歳未満	32	38	22	68.8	14	14	43.8	24	14	43.8
6歳以上12歳未満	6	13	5	83.3	2	2	33.3	11	4	66.7
12歳以上	2	5	2	100.0	1	1	50.0	4	2	100.0
海外臨床試験（D68P304 試験）										
安全性解析対象集団	273	-	73	26.7	-	17	6.2	-	65	23.8
2歳以上6歳未満	58	-	26	44.8	-	7	12.1	-	23	39.7
6歳以上12歳未満	215	-	47	21.9	-	10	4.7	-	42	19.5

国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）は有害事象、海外臨床試験（D68P304 試験）は治療関連有害事象（TEAE）。  
発現率 (%) = 発現例数/対象例数 × 100。

国内臨床試験（YP18-P3PED 試験）における有害事象発現率は 75.8% (50/66 例) であり、成人での既承認効能を対象とした国内臨床試験<sup>42)</sup>における有害事象発現率 74.7% (239/320 例) と比較して、いずれの年齢区分でも大きな差異は認められなかったが、下痢の発現率については、2歳未満で 57.7% (15/26 例) 及び 2歳以上 6歳未満で 43.8% (14/32 例) であり、年齢が低下するに伴って発現率が高くなる傾向が認められ、成人の既承認効能を対象とした国内臨床試験における下痢の発現率 (30.9%、99/320 例) を上回っていた。なお、下痢以外の有害事象では年齢の影響は認められなかった。

海外臨床試験（D68P304 試験）では、6歳以上の患者と比較して、6歳未満の患者で有害事象発現率が高くなる傾向が認められ、特に下痢では、低年齢で発現率が高い傾向が認められた（2歳以上 6歳未満 12.1% (7/58 例)、6歳以上 12歳未満 4.7% (10/215 例)）。以上から、低年齢の小児に対し本剤を投与する場合、下痢を中心とした有害事象の発現に注意する必要があると考える。

なお、低年齢の小児で下痢が発現しやすいことについては、既に本剤の添付文書の小児等への投与の項において、「(2) 乳・幼児 (2歳未満) については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。[下痢・軟便の副作用発現率は 2歳未満で 57.7% (15 例/26 例)、2歳以上 6歳未満で 40.6% (13 例/32 例) であった]」を記載し、注意喚起を行っている。

また、申請者は、国内製造販売後の小児における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

本剤の小児における年齢別、投与量別、疾患別の副作用発現状況の把握と有効性の確認を目的として、平成 21 年 1 月 1 日から 3 年間で収集目標を 500 例とした特定使用成績調査（小児における安全性および有効性の検討）を中央登録方式で実施しており、当該特定使用成績調査（平成 21 年 1 月 1 日～平成 23 年 7 月 15 日まで）において、393 症例及び使用成績調査 1 例が登録され、52 施設より 227 例の調査票が収集された。

特定使用成績調査における安全性評価症例は 226 例であり、副作用発現率は 19.9% (45/226 例、54 件) に認められた。認められた副作用は、下痢 32 例、肝機能異常及び発疹が各 3 例、肝障害、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 2 例等であり、そのうち重篤な副作用は 3 例 4 件（下痢、肝機能異常、発熱及び発疹各 1 件）であった。

使用成績調査における小児 1 例を除いた成人及び高齢者の副作用発現率は 7.8% (141/1804 例) であったことから、小児の副作用発現率は、成人及び高齢者と比較して高い可能性が示唆された。特に下痢の頻度は、成人及び高齢者の 2.4% (43/1804 例) に比べ、小児では 14.2% (32/226 例) と高い発

現率であった。

機構は、以下のとおり考える。

国内では、小児腹腔内感染症患者における安全性の検討はされていないものの、小児の既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）を対象とした小児の国内臨床試験と小児の腹腔内感染症を対象とした海外臨床試験において、腹腔内感染症で特に重篤な事象は認められていないが、年齢の低下に伴い下痢の発現率が高値を示したことから、低年齢の小児に対し本剤を投与する場合には、下痢の発現に注意する必要があると考える（既に添付文書の小児等への投与の項において注意喚起されている）。なお、本剤の小児腹腔内感染症における安全性は検討されていないことから、製造販売後において情報を収集した上で、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、腹腔内感染症における本剤の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

「科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン（第1版）」<sup>44)</sup>では、急性胆管炎及び急性胆嚢炎の診断基準、重症度判定基準及び重症度別の診療等について提示されており、胆管胆汁中移行の良好な静注抗菌薬のひとつとして「タゾシン静注用」（TAZ：PIPCを1：4で配合した注射用抗菌薬、2009年4月承認整理）が記載されている。

さらに、「Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis」<sup>45)</sup>では、重症度が moderate (grade II) 及び severe (grade III) の胆管炎及び中等症の胆嚢炎に対する単剤治療薬として「タゾシン静注用」が推奨されているが、本邦における承認用量（1日投与量 5g）は米国承認用量（1日投与量 13.5g）と比較して少量であることが指摘されている。

また、海外における腹腔内感染症に関する診療ガイドラインとして、SIS/IDSA ガイドライン<sup>37)</sup>、ベルギー感染症諮問委員会（Infectious Disease Advisory Board、IDAB）のガイドライン<sup>46)</sup>及びスペイン化学療法学会のガイドライン<sup>47)</sup>があり、各ガイドラインでの記載は以下のとおりである。

SIS/IDSA ガイドラインでは、小児の市中感染型腹腔内感染症、免疫不全や高齢等のリスク因子を有する重症の腹腔内感染症及び胆道感染症において、本剤は単剤治療薬としてカルバペネム系抗菌薬と同じ位置付けで推奨されており、細菌学的な視点から耐性緑膿菌、ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生腸内細菌、*Acinetobacter* 属又はその他の多剤耐性グラム陰性菌の検出率が 20%未満の医療施設、ESBL 産生腸内細菌の検出される医療施設及びセフトラジム耐性緑膿菌の分離率が 20%以上の医療施設における医療関連の複雑性腹腔内感染症に対し、本剤はカルバペネム系抗菌薬と同様に使用が推奨されている。

ベルギーIDAB のガイドラインでは、感染症ごとの推定原因菌と推奨薬が記載されており、前投与薬のある胆管炎、憩室炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、膵炎及び重症の胆嚢炎等に本剤は単剤での第一選択薬とされており、小児の穿孔性又は腹膜炎を併発する虫垂炎に対しても本剤が推奨されている。

スペイン化学療法学会のガイドラインでは、リスク因子を有する患者及び免疫不全状態にある患者

<sup>44)</sup> 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会編、科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン（第1版）。東京：医学図書出版 36-43, 69-81, 131-142. 2005

<sup>45)</sup> Takada T et al, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14: 1-10. 2007

<sup>46)</sup> Laterre PFr et al, *Acta Chir Belg*. 106: 2-21. 2006

<sup>47)</sup> Tellado JM et al, *Emergencias*, 17: 221-227. 2005

における第一選択薬として本剤が推奨されている。

以上より、国内外の主要な診療ガイドラインにおいて、本剤は中等症以上の腹腔内感染症治療における単剤療法の推奨薬剤として位置付けられている。

機構は、国内外の診療ガイドラインにおいて、本剤は中等症以上の腹腔内感染症治療に対する治療薬として推奨されており、国内外臨床試験成績等から、本剤の有効性は期待でき、安全性は忍容可能であったことを踏まえると、本剤は中等症以上の腹腔内感染症治療における治療の選択肢の一つとなると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、「<審査の概略> (1) 有効性について及び (2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、本剤の適応症及び適応菌種について、以下のとおり考える。なお、本項で記載した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) 適応症について

機構は、腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）及び海外臨床試験の成績を踏まえると、本剤の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に対する有効性は期待でき、本剤投与時の安全性について、既承認効能と比較して特段の懸念はないと考えられたことから、成人について、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を適応症に含めて差し支えないと考える。

また機構は、小児の腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験は実施されていないが、国内外の本疾患及び腹腔内感染症の原因菌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) 国内外の臨床分離株の感受性の異同について」の項参照）、国内外小児における本剤の薬物動態についても大きな差異はないと考えたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、(2) 小児薬物動態について」の項参照）、海外臨床試験（海外 D68P304 試験）において、申請用量における、本剤の腹腔内感染症に対する有効性について、対照薬である CTX+MNZ と同様の有効性が示されていること、安全性については、既存承認用法・用量内であり、国内において既承認疾患における特段の懸念となる事象は認められず、海外腹腔内感染症を対象とした試験においても疾患特異的な事象は認められていないことを踏まえると、小児についても、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を適応症とすることに特段の問題はないと考える。

##### 2) 適応菌種について

機構は、「(1) 有効性について」の項の議論を踏まえると、既承認の適応菌種については、変更の必要はないと考える。

機構は、本申請に際し追加される菌種について、国内外の臨床試験での細菌学的効果を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。

成人の腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）及び海外臨床試験（D68P505 試験、D68P521 試験、D68P515 試験及び D68P17 試験）並びに小児の腹腔内感染症患者を対象とした海外臨床試験（D68P543 試験、D68P544 試験及び D68P304 試験）における臨床分離

株に対する本剤の細菌学的効果は下表のとおりであった。

表 国内及び海外臨床試験において分離された菌種別の本剤の細菌学的効果

原因菌	対象	実施国	試験番号	細菌学的効果	
				投与終了（中止）時	投与終了1～2週後（国内） 投与終了4～14日後 <sup>a)</sup> （海外）
<i>Bacteroides</i> 属	成人	国内	10038090	92.9% (26/28 株)	100% (20/20 株)
			D68P505	100% (6/6 株)	100% (6/6 株)
		海外	D68P521	92.6% (25/27 株)	92.6% (25/27 株)
			D68P515	95.0% (19/20 株)	100% (19/19 株)
	小児	海外	D68P17	91.5% (97/106 株)	92.4% (97/105 株)
			D68P543	95.2% (79/83 株)	95.1% (78/82 株)
			D68P544	94.1% (16/17 株)	94.1% (16/17 株)
<i>Peptostreptococcus</i> 属	成人	国内	10038090	85.7% (6/7 株)	100% (7/7 株)
			D68P515	100% (3/3 株)	100% (3/3 株)
	小児	海外	D68P17	60.0% (6/10 株)	70.0% (7/10 株)
			D68P543	100% (5/5 株)	100% (4/4 株)
			D68P304	100% (13/13 株)	100% (13/13 株)
<i>Clostridium</i> 属	成人	国内	10038090	100% (4/4 株)	100% (2/2 株)
			D68P505	100% (1/1 株)	100% (1/1 株)
		海外	D68P521	100% (6/6 株)	100% (6/6 株)
			D68P515	100% (7/7 株)	100% (7/7 株)
	小児	海外	D68P17	100% (14/14 株)	100% (15/15 株)
			D68P543	100% (9/9 株)	100% (9/9 株)
			D68P544	100% (3/3 株)	100% (3/3 株)
<i>Prevotella</i> 属	成人	国内	10038090	50% (1/2 株)	100% (2/2 株)
	小児	海外	D68P304	100% (20/20 株)	100% (20/20 株)
<i>M. morganii</i>	成人	国内	10038090	100% (2/2 株)	100% (2/2 株)
		海外	D68P17	100% (2/2 株)	100% (2/2 株)
	小児	海外	D68P543	50% (1/2 株)	100% (2/2 株)

a : D68P304 試験のみ投与終了2～3週間後

機構は、*M. morganii* について国内外の臨床試験における臨床分離株の検討は国内2例及び海外4例のみであったことから、当該菌種を適応菌種に含める適切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。

腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）において、本菌種が原因菌として腹膜炎の2症例から2株検出され、臨床効果（有効例数/評価例数）は2/2例、細菌学的効果（消失株数/検出株数）は投与終了時及び投与終了後1～2週後ともに100%（2/2株）であった。また、海外臨床試験（D68P543 試験及びD68P17 試験）において、本菌種の関与する症例に対する臨床効果は1/2例及び2/2例、細菌学的効果は投与終了時及び投与終了4～14日後のいずれも100%（2/2例）であった。国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）において原因菌とされた2株に対する本薬のMICは0.25µg/mLであり、海外臨床試験において原因菌とされた4株に対する本薬のMICは<0.12～2µg/mLであったこと、本邦で臨床分離された*M. morganii* に対する本薬のMIC<sub>90</sub>は0.5µg/mLであり<sup>48)</sup>、本剤（1回4.5gを30分かけて1日3回投与した時）のPK-PD解析から導かれるブレイクポイントMIC<sup>49)</sup>（32µg/mL）<sup>50)</sup>以下であったことから、本剤のPK-PD解析により、*M. morganii* に対する本剤の有効性は期待できると考えた。

本菌種は、PIPCの適応菌種であること、腹腔内感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験（1038090

<sup>48)</sup> 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*. 64:53-95. 2011

<sup>49)</sup> %Time above MICが30%を上回るMIC値

<sup>50)</sup> 柴孝也, *日化療会誌*. 59:359-365. 2011

試験)で検出され、既承認の効能(敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎)の原因菌として知られていることから、本菌種を適応菌種とすることは適切と判断した。

以上から、本剤の臨床での有効性が期待されると考え、本菌種を適応菌種とすることは適切と判断した。

機構は、本申請で追加しようとする適応菌種の適切性について、以下のとおり考える。

*Bacteroides* 属に対する本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験(10038090 試験)における細菌学的効果は投与終了時 92.9% (26/28 株)、投与終了後 1~2 週後 100% (20/20 株)であったことから、*Bacteroides* 属に対する本剤の有効性は認められると判断し、適応菌種に含めることは差し支えないものとする。

*Peptostreptococcus* 属、*Clostridium* 及び *Prevotella* 属については国内での検討例数が限定されているものの、国内外の菌種の感受性に大きな差異は認められ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)国内外の臨床分離株の感受性の異同について」の項参照)、本剤の薬物動態は国内外で類似していること(「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、(2)小児薬物動態について」の項参照)、疾患の病態等についても大きな差異は認められないこと(「(1)有効性について、1)有効性の臨床データパッケージについて」の項参照)等を踏まえると、海外臨床データを参考にすることは了承可能であると考えられ、これらの菌種では、国内外臨床試験において一定の株数での本剤の有効性は示されていると考えられることから、本剤の適応菌種に含めることは可能と考える。

*M. morganii* については、国内第Ⅲ相試験(10038090 試験)及び海外臨床試験(D68P17 試験及び D68P543 試験)での本菌種に対する検討例数は非常に限られていること、申請者が国内外臨床試験以外に本剤の臨床効果に関する情報について調査した結果、本剤の *M. morganii* に対する臨床的な有効性について説明可能な情報が得られなかったことを踏まえると、*M. morganii* に対する本剤の有効性を検討する上で情報が不足していると考えたことから、*M. morganii* を適応菌種に含めることは困難と考える。

なお申請者は、*Clostridium* 属について、本菌種には重篤な感染症である偽膜性大腸炎(抗菌薬関連下痢症)の原因とされる *Clostridium difficile* (*C. difficile*) が含まれるが、本剤の *C. difficile* に対する抗菌作用は、*Clostridium* 属の他の菌種に比べて弱いこと(MIC<sub>90</sub>: 16µg/mL<sup>51)</sup>)から、本剤が *C. difficile* の適応を取得する臨床的意義は小さいと考えており、本剤の適応菌種に関する *Clostridium* 属の記載から、*C. difficile* を除くことが適切と考えることを説明している。

機構は、*C. difficile* は、*Clostridium* 属の他の菌種とは引き起こす病態が異なることから、本剤の適応菌種に含めない点については妥当と考える。

以上の議論を踏まえ、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。なお、当該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。

<sup>51)</sup> Nagy E and Dowzicky MJ, *Scand J Infect Dis*, 42: 33-38. 2010

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）。カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、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、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

(下線部追加)

(5) 用法・用量について

1) 成人の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

本剤 1 回 4.5g 1 日 3 回静脈内投与は、国内では敗血症及び肺炎の通常用量並びに複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の高用量として承認されており、海外における腹腔内感染症に対する本剤の用法・用量は、1 日投与量として 13.5g（1 回 4.5g を 1 日 3 回投与又は 1 回 3.375g を 1 日 4 回投与）とされている。

本剤の腹腔内滲出液、胆汁、胆嚢組織及び骨盤死腔液への移行性については、いずれの組織においても TAZ 及び PIPC が高濃度に移行することが確認され、成人の腹腔内感染症患者で特異的に本剤の薬物動態が変動する可能性は低いと考えられることから、特別な用量調節は不要と考えられる（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 標的組織への移行性について」の項参照）。

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の主要な原因菌は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属の好気性グラム陽性球菌、*E. coli* 及び *Klebsiella* 属等の腸内細菌及び *P. aeruginosa*、*Bacteroides* 属等の嫌気性菌が知られているが、これらの菌種の臨床分離株の本薬に対する感受性分布と本剤の感染症患者における薬物動態から PK-PD 解析を行ったところ、いずれの菌種においても、TAM30%が達成され、有効性が期待できる<sup>52)</sup>と考えられた。また、国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）において腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎における本剤の臨床効果（有効率）及び細菌学的効果は 93.1%及び 87.1%であり、有効性は示されたと考える（「(1) 有効性について」の項参照）。

さらに、安全性については、国内第Ⅲ相試験（10038090 試験）では、有害事象発現率は 85.0%（85/100 例）であったが、多くが軽度～中等度であり、認められた事象も既承認効能で認められた事象と同様であり、本剤の安全性プロファイルは、既承認効能と同様であると考えられた（「(2) 安全性について」の項参照）。

以上から、成人の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎における用法・用量は、本剤 4.5g を 1 日 3 回投与することが適切であると考えた。

機構は、本剤の用法・用量について、標的組織への移行性及び国内外の臨床試験成績等を踏まえると（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 標的組織への移行性について」、「(1)

<sup>52)</sup> 戸塚恭一他、日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD、東京：ユニオンエース；21-29. 2010、Ambrose PG, et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1643-1646. 2003

有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照)、1回 4.5g 1日 3回投与と設定することに特に大きな問題はないと考える。

## 2) 小児用法・用量について

機構は、小児腹腔内感染症に対する本剤の用法・用量について、以下のとおり考える。

国内外の腹腔内感染症の原因菌に大きな差異はないと考えたこと(「(1) 有効性について、1) 臨床データパッケージについて」の項参照)、国内外小児における本剤の薬物動態についても大きな差異はないと考えたこと(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児薬物動態について」の項参照)、海外臨床試験(海外 D68P304 試験)において、小児の申請用法・用量における本剤の腹腔内感染症に対する有効性が示されていること、安全性については、既存効能での用法・用量の範囲内であり、海外腹腔内感染症を対象とした試験において特段の懸念となる事象は認められていないこと(「(2) 安全性について、2) 小児における安全性について」の項参照)を踏まえると、小児腹腔内感染症に対する用法・用量として、1回 112.5mg/kg を1日 3回投与と設定することに特段の問題はないと考える。なお、小児腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験は実施されていないことから、製造販売後には小児腹腔内感染症患者における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る。

## (6) 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。

国内第Ⅲ相試験(10038090 試験)における本剤 4.5g 1日 3回投与の安全性プロファイルは、既承認効能・効果における患者を対象に実施された臨床試験<sup>53)</sup>で認められた事象と同様であり、発現頻度及びその重症度が著しく上回るものではなかったことから、腹腔内感染症患者に対する忍容性も既承認効能・効果と同様と考えられたことから、腹腔内感染症(腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎)に対し、新たに製造販売後調査を実施することは計画していない。

機構は、小児の腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験が実施されていないことから、小児の腹腔内感染症患者におけ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ことから、これらの患者に対する製造販売後調査を実施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。

平成 20 年度患者調査<sup>54)</sup>では、15 歳未満の小児における腹腔内感染に関連すると考えられる患者では、ほとんどが虫垂炎患者であり、患者数を考慮すると、虫垂炎から腹腔内感染症に進展することは少ないと考えられたことから、小児の腹腔内感染症を対象とした国内臨床試験を実施しなかったが、小児の腹腔内感染症患者における安全性及び有効性に関する情報が不足していると考えことから、小児の腹腔内感染症患者を対象とした製造販売後調査を以下のとおり計画した。なお、対象となる腹腔内感染症の患者数は少数例であると考えられることから、本剤が納入される医療機関を対象に、小児の腹腔内感染症患者に対する本剤投与の有無を聞き取り調査し、投与患者が確認された場合は、レトロスペクティブに登録及び調査する方法で実施する予定である。

<sup>53)</sup> ソシン静注用 初回申請時申請資料概要

<sup>54)</sup> 厚生労働省大臣官房統計情報部、平成 20 年患者調査

#### <調査概要>

- 1) 目的：本剤の小児における腹腔内感染症に対する安全性及び有効性の把握
- 2) 対象患者：小児における腹腔内感染症に対して本剤を使用した症例
- 3) 予定症例数：10例
- 4) 投与（観察）期間：特に制限しない
- 5) 調査項目：患者背景因子、薬剤投与状況（中止理由を含む）、併用薬剤、併用療法、自他覚所見、臨床検査、臨床効果判定、細菌学的検査、有害事象等

機構は、小児腹腔内感染症に対する本剤の有効性及び安全性について、国内では検討されていないことから、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を収集する必要があると考える。そのため、申請者の計画している予定症例数では十分な情報が得られない可能性があることから、実施可能性のみならず、年齢別の有効性及び安全性について一定の精度で考察するために必要な症例数を検討すべきと考える。また、本剤の投与により、特に低年齢の小児で下痢が多く認められており、下痢の発現状況については、重点的に情報を収集することが必要であると考え。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、本剤の腹腔内感染症に対する有効性は示され、示さ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。なお、今回提出された国内外臨床試験よりバクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリウジウム・ディフィシルを除く）及びプレゴテラ属については、適応菌種として追加することは可能と考えるが、モルガネラ・モルガニーについては、国内外臨床試験で十分な症例での検討がされておらず、当該菌種に対する臨床的有効性を示唆する情報が不足しているため、適応菌種として追加するのは困難と考えるが、以上については専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

また、小児腹腔内感染症については、国内における有効性及び安全性に関する情報が得られていないことから製造販売後調査においてそれぞれ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 8 月 28 日

### I. 申請品目

[販売名]	ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5
[一般名]	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 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（適応症）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) 適応菌種について

専門協議において、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属及びプレボテラ属を適応菌種として追加することは可能であるとの機構の判断については支持された。

一方で、モルガネラ・モルガニーを適応菌種として追加しないとの機構の判断について、専門委員から以下の意見が述べられた。

- 本邦における *M. morganii* の臨床分離株の本剤に対する感受性は概ね良好であり（「審査報告 (1)、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) 申請適応菌種の国内臨床分離株の感受性について」の項参照）、本剤は腹腔内への臓器移行性が良好と考えられること（「審査報告 (1)、4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、〈審査の概略〉 (1) 標的組織への移行性について」の項参照）から、本剤による *M. morganii* が原因菌の感染症に対する治療効果は期待できると考える。
- M. morganii* による腹腔内感染症は稀であり、腹腔内感染症において、他の菌種と同等の臨床効果及び細菌学的効果を検討することは困難と考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤の *M. morganii* に対する有効性について、国内外臨床試験、成書及び公表文献等を再度調査し、これらの情報も踏まえた上で、*M. morganii* を適応菌種として追加することの適切性を再度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。

本剤の *M. morganii* に対する臨床効果について、腹腔内感染症患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、*M. morganii* が原因菌とされたのは 6 例に認められ、臨床効果は 5/6 例で有効と評価され、細菌学的効果はいずれも消失であったこと（「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」の項参照）、海外文献において、*M. morganii* が関与した敗血症性ショック・皮膚潰瘍、皮膚潰瘍、蜂巣炎・糖尿病性潰瘍、敗血症性ショック・肺炎に罹患した4例のうち、敗血症性ショック・皮膚潰瘍の1例を除き3例で治癒が認められていること<sup>55)</sup>、重症の腹腔内感染症における本剤の有効性を評価した海外文献では、*M. morganii* が2株検出され、消失が認められていること<sup>56)</sup>、尿路感染症患者79例を対象に本剤の有効性が評価された海外文献では市中及び院内感染の各1例で*M. morganii* が検出され、細菌学的効果はいずれも消失であったこと<sup>57)</sup>、本剤の製造販売後調査（2009年1月1日～2012年8月13日）において、データが固定された2918例のうち、*M. morganii* は腎盂腎炎の患者で2株検出され、いずれの症例においても臨床効果は有効であったことから、*M. morganii* は重症感染症の原因となるものの、その分離頻度は高くないことも考慮すると、本剤の適応菌種として*M. morganii* を追加することは適切と考える。

機構は、本申請に際し提出された国内及び海外臨床試験成績に加え、申請者の再調査において、国内製造販売後調査及び海外公表論文においても本剤投与による*M. morganii* に対する臨床効果又は細菌学的効果の報告があることを確認した。また機構は、国内外の成書等における*M. morganii* に対する本剤の位置付けを調査したところ、以下のとおりであった。

① Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed.では、*Morganella* 属及び *Providencia* 属感染症に関する項において、抗緑膿菌ペニシリンに対する耐性が現れていること、TAZにより感受性を増加させることが可能である旨記載されているが、最も有効である抗菌薬として、イミペネム、アミカシン及びセフェピムが推奨されており、本剤が第一に推奨される抗菌薬として記載されていない。

② Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of internal medicine 7<sup>th</sup> ed.では、腹膜炎の治療に関する項において、PIPCとβ-lactamase阻害薬の合剤は、多くのβラクタマーゼ産生菌には有効であるものの、染色体にコードされている誘導型βラクタマーゼ産生菌であるモルガネラ属等の菌には十分な抗菌活性を与えることができないと記載されている。

③ その他の国内外の教科書及びガイドライン等を確認したものの、*M. morganii* に対して本剤が推奨される旨の記載は認められなかった。

以上より機構は、製造販売後調査及び海外公表論文において*M. morganii* に対する本剤の臨床効果又は細菌学的効果に関する報告は認められたものの、*M. morganii* に対する有効性を検討するのに十分ではないと考えられたこと、国内外の成書等において、*M. morganii* に対し、本剤が一貫して推奨されているものではないことを踏まえると、現在得られている情報から、*M. morganii* を本剤の適応菌種に含めることは適切ではないと考えることを専門委員に説明し、この機構の見解は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適切と判断した。

#### ＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、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

<sup>55)</sup> Falagas ME et al, *Infection*, 34: 315-321, 2006

<sup>56)</sup> Legrand JC et al, *Acta Chir Belg*, 95: 162-165, 1995

<sup>57)</sup> Sifuentes-Osorio J et al, *J Chemother*, 8: 122-129, 1996

テウス属、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、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

(下線部追加)

## (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、本邦では小児の腹腔内感染症に対する本剤の投与例が得られていないため、本剤の小児における有効性及び安全性について、年齢別の有効性及び安全性等、一定の精度で情報を得る必要があると考えることから、実施予定の製造販売後調査における調査例数について再検討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。

本剤の小児における腹腔内感染症に対する安全性及び有効性を情報収集することを目的として、本剤の特定使用成績調査を実施する。対象患者は、本剤が納入されている医療機関を複数限定し、当該医療機関で小児の腹腔内感染症に対し本剤が投与された全ての症例を調査対象として登録する。目標症例数は75例とし、各年齢別(2歳未満、2歳以上7歳未満、7歳以上15歳未満)でそれぞれ25例を組み入れることを目標とし、調査項目として、患者背景、薬剤の投与状況、併用薬剤、併用療法、自他覚所見、臨床検査、臨床効果判定、細菌学的検査及び有害事象等の発現状況を調査する。

また、新たに追加される適応菌種(*Peptostreptococcus* 属、*Clostridium* 属(*C. difficile* を除く)、*Prevotella* 属)及び海外臨床試験と比較して国内臨床試験でMICが高い傾向が認められた *Enterococcus* 属について、薬剤感受性データを収集する特定使用成績調査についても実施する。本調査では、10~20施設から、1施設あたり各菌種・菌属ごとに最大10株(各菌種/菌属50~100株)を3年間で2回収集し、本剤の感受性を確認する。なお、小児の腹腔内感染症患者を対象とした特定使用成績調査においても、可能な場合は菌株の提供を受け、薬剤感受性も調査する予定である。

機構は、以上について了承するが、これらの特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた情報については適宜臨床現場に情報提供することが必要と考える。

## III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、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年間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、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、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、

クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイ  
デス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管  
炎

(下線部追加)

[用法・用量]

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1  
回 4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1  
日4回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回 112.5mg（力価）/kgを1日3回点滴静注する。なお、必要  
に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与  
量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5g（力  
価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注  
射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1  
回 4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量  
できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回 112.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注する。なお、必要  
に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与  
量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。た  
だし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5g（力価）を超えないものとし  
る。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注  
射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

(下線部変更)