

## 審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g  
②メロペン点滴用キット 0.5g  
[一 般 名] メロペネム水和物  
[申請者名] 大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 1 月 22 日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の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、本品目は再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 25 年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g  
②メロペン点滴用キット 0.5g
- [一般名] メロペネム水和物
- [申請者] 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 1 月 22 日
- [剤型・含量] ①1 バイアル中にメロペネム水和物 0.25g (力価) 又は 0.5g (力価) を含有する注射剤  
②1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有する注射剤
- [申請区分] (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 25 年 11 月 5 日

- [販売名] ①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g  
②メロペン点滴用キット 0.5g
- [一般名] メロペネム水和物
- [申請者] 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 1 月 22 日
- [審査結果]

提出された資料から、本剤 1 日 6g 投与の化膿性髄膜炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

なお、日本人化膿性髄膜炎患者に対する本剤 1 日 6g 投与の安全性及び有効性に関する情報は非常に限られたものであるため、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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] 1. 一般感染症
- <適応菌種>
- メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属
- <適応症>
- 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
2. 発熱性好中球減少症
- (変更なし)

- [用法・用量] 本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。
- ~~さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。~~
1. 一般感染症
- 化膿性髄膜炎以外の一般感染症
- 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5～1g（力価）を 2～3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 1g（力価）を上限として、1 日 3g（力価）まで増量することが

できる。

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

#### 化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g（力価）を超えないこととする。

#### 2. 発熱性好中球減少症

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

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

（下線部追加、取り消し線部削除）

## 審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 21 日

### I. 申請品目

[販売名]	①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g ②メロペン点滴用キット 0.5g
[一般名]	メロペネム水和物
[申請者名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 1 月 22 日
[剤形・含量]	①1 バイアル中にメロペネム水和物 0.25g (力価) 又は 0.5g (力価) を含有する注射剤 ②1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. 一般感染症 <適応菌種> メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ (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、プロビデンスシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、パークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髓炎、関節炎、扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎 (全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 2. 発熱性好中球減少症 <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>
[申請時用法・用量]	本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 <del>さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。</del> 1. 一般感染症 <u>化膿性髄膜炎以外の一般感染症</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5~1g (力価) を 2~3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 1g (力価) を上限として、1 日 3g (力価) まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 30~60mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 3g (力価) を超えないこととする。

### 化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g（力価）を超えないこととする。

#### 2. 発熱性好中球減少症

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

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

（下線部追加、取り消し線部削除）

## 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、本申請は新用量に係るものであり、「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

メロペネム水和物（以下、「本薬」）は住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）で開発されたカルバペネム系抗菌薬である。

本邦では、本薬の注射剤（以下、「本剤」）について、1995年6月に各種適応菌種及び適応症を効能・効果として承認を取得した後、2004年4月に小児の用法・用量、化膿性髄膜炎及び髄膜炎菌の追加、2010年1月に発熱性好中球減少症の追加及び2011年3月に一般感染症の重症・難治性感染症における上限用量の変更<sup>1)</sup>に係る承認を取得している。

海外では1日1.5～6gの用量で承認されており、発熱性好中球減少症や肺炎等の一般感染症のうち重症感染症に対しては1日3g、化膿性髄膜炎に対しては1日6gが推奨用量とされている。本邦では、2011年3月に化膿性髄膜炎を含む一般感染症の重症・難治性感染症に対し1日3gが承認されたが、国内外における承認用量の差異や本邦における1日6g投与の必要性を考慮すると、化膿性髄膜炎に対する本剤1日6g投与の開発の必要性があると判断されている<sup>2)</sup>。

以上より、本邦において、日本人健康成人男性を対象に本剤1日6gを5日間反復点滴静脈内投与する第I相試験（D0605001試験）、及び成人の化膿性髄膜炎患者を対象とした第III相試験（D0605003試験）が実施され、国内及び海外臨床試験成績を踏まえると、本剤1日6g投与は化膿性髄膜炎に対して有効であり、安全性は忍容可能と判断されたことから、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は2013年9月現在、米国、EU等、100以上の国又は地域で承認されている。

<sup>1)</sup> 化膿性髄膜炎を含む一般感染症の重症・難治性感染症における最大用量が従来の1日2gから1日3gに変更された。

<sup>2)</sup> 1日3gへの用量上限変更に係る審査報告書（平成23年2月8日付）

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

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) 薬理試験成績の概略

#### <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、参考資料として、化膿性髄膜炎の原因菌の国内外臨床分離株を対象に、本薬に対する感受性を調査した公表文献が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 化膿性髄膜炎の原因菌の本薬に対する感受性推移について

2002年から2009年までの国内臨床分離株の本薬に対する感受性推移は、表1のとおりであり、化膿性髄膜炎の主な原因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）は概ね類似しており、感受性の経年的な変化も認められなかった。

表1 国内臨床分離株の本薬に対する感受性の経年的推移

菌名	MIC <sub>90</sub> (範囲)			
	2002年 <sup>1)</sup>	2006年 <sup>2)</sup>	2007年 <sup>3)</sup>	2009年 <sup>4)</sup>
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA)	0.25 (≤0.06, 0.25)	0.12 (≤0.06, 0.12)	0.125 (≤0.06, 0.25)	0.12 (≤0.06, 0.12)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	64 (0.25, 128)	64 (0.5, 128)	32 (0.25, 64)	64 (0.25, 64)
Penicillin-susceptible <i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	≤0.06 (≤0.06)	≤0.06 (≤0.06)	≤0.06 (≤0.06, 0.25)	≤0.06 (≤0.06)
Penicillin-intermediate resistant <i>S. pneumoniae</i> (PISP)	0.25 (≤0.06, 0.5)	0.5 (≤0.06, 0.5)	0.5 (≤0.06, 0.5)	0.25 (≤0.06, 0.5)
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	0.5 (0.25, 0.5)	0.5 (0.25, 1)	0.5 (0.25, 2)	0.5 (0.25, 1)
<i>E. coli</i>	0.06 (≤0.008, 0.25)	0.03 (≤0.015, 0.06)	—	≤0.015 (≤0.015, 0.03)
<i>Klebsiella</i> species	0.06 <sup>a)</sup> (0.015, 0.25)	0.03 <sup>a)</sup> (≤0.015, 0.12)	≤0.06 <sup>a)</sup> (≤0.06, ≥256)	0.03 <sup>a)</sup> (≤0.015, 4)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (≤0.06, >128)	16 (≤0.06, >128)	8 (≤0.06, ≥256)	16 (≤0.06, >128)
β-lactamase negative ampicillin-susceptible <i>H. influenzae</i> (BLNAS)	0.12 (≤0.015, 0.12)	0.12 (≤0.015, 0.25)	0.125 (≤0.06, 0.25)	0.06 (≤0.015, 0.12)
β-lactamase negative ampicillin-intermediate resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAI)	—	—	0.25 (≤0.06, 0.5)	—
β-lactamase negative ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAR)	1 (≤0.015, 2)	0.5 (0.03, 2)	0.5 (≤0.06, 1)	0.25 (≤0.015, 1)
β-lactamase positive ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLPAR)	—	0.25 (≤0.015, 1)	0.5 (≤0.06, 1)	0.5 (≤0.015, 0.5)

MIC<sub>90</sub> : 90%最小発育阻止濃度 (μg/mL)

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*

a) *Klebsiella pneumoniae*

1) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 57: 70-104, 2004 2) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 60: 344-377, 2007

3) Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 15: 156-167, 2009 4) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 64(2): 53-95, 2011

また、成人の化膿性髄膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）において、分離された原因菌は、*Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*)、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* であり、MIC はそれぞれ ≤0.06 (1株)、≤0.06 (3株) 及び 0.12 μg/mL (1株) であった。本試験で同定された菌種の MIC は、サーベイランス結果のない *S. salivarius* を除き、国内外で大きな差異は認められなかった。

海外臨床分離株の本薬に対する感受性推移は、表2のとおりであり、化膿性髄膜炎の主な原因菌では、2002年から2011年の経年的な推移から感受性が大きく変化した菌種は認められなかった。また、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の耐性株別の感受性成績は報告されていないものの、いずれのMIC範囲も国内のMIC範囲と類似しており、大きな差異は認められなかった。

表2 海外臨床分離株の本薬に対する感受性の経年的推移

菌名	MIC <sub>90</sub> (範囲) (µg/mL)					
	2002年 <sup>1)</sup>	2005~2006年 <sup>2)</sup>	2007年 <sup>3)</sup>	2008年 <sup>4)</sup>	2009年 <sup>5)</sup>	2011年 <sup>6)</sup>
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA)	0.125	≤0.12 (≤0.12, 4)	0.25 (≤0.008, 4)	0.12 (≤0.06, 0.5)	0.25 (≤0.03, 4)	0.25 (≤0.03, 4)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)		64 (16, >64)	—	32 (0.12, >32)	32 (0.12, >32)	32 (0.5, >32)
Penicillin-susceptible <i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	—	≤0.12 (≤0.12, 1)	0.13 (≤0.008, 2)	0.12 (≤0.06, 1)	≤0.06 (≤0.06, 1)	0.12 (≤0.06, 1)
Penicillin-intermediate resistant <i>S. pneumoniae</i> (PISP)	—					
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	—					
<i>E. coli</i>	0.064	≤0.12 (≤0.12, 2)	0.03 (≤0.008, 8)	≤0.06 (≤0.06, 0.12)	≤0.03 (≤0.03, 1)	≤0.03 (≤0.03, 1)
<i>Klebsiella</i> species	0.064 <sup>a)</sup>	≤0.12 <sup>b)</sup> (≤0.12, 0.25)	0.06 <sup>c)</sup> (≤0.008, 128)	—	≤0.03 <sup>a)</sup> (≤0.03, 4)	≤0.03 <sup>a)</sup> (≤0.03, 0.12)
<i>P. aeruginosa</i>	16	16 (≤0.12, >64)	16 (≤0.008, 128)	4 (≤0.06, >32)	8 (≤0.03, >32)	4 (≤0.03, >32)
β-lactamase negative ampicillin-susceptible <i>H. influenzae</i> (BLNAS)	—	≤0.12 (≤0.12, 0.25)	—	0.12 (≤0.06, 0.5)	0.12 (≤0.06, 1)	≤0.06 (≤0.06, 1)
β-lactamase negative ampicillin-intermediate resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAI)	—		—			
β-lactamase negative ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAR)	—		—			
β-lactamase positive ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLPAR)	—		—			

a) *K. pneumoniae* b) *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* c) *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella terrigena*

1) Turnaer PJ, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 51: 281-289, 2005 2) Zhanel GG et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 62: 67-80, 2008

3) Turnaer PJ, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 63: 217-222, 2009 4) <http://www.can-r.com/slidePage.php?slideID=CANWARD2008>

5) <http://www.can-r.com/slidePage.php?slideID=CANWARD2009> 6) <http://www.can-r.com/study.php?study=canw2011>

この他、化膿性髄膜炎の原因菌である *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*)、*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) 及び *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) については、経年的推移のデータが得られなかったものの、表3のとおり国内外臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異は認められなかった。

表3 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性

菌名	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	
	国内	海外
<i>N. meningitidis</i>	0.016 <sup>1)</sup>	0.015 <sup>2)</sup>
<i>L. monocytogenes</i>	≤0.06, 0.12 <sup>3)</sup>	0.19 <sup>4)</sup>
<i>S. agalactiae</i>	≤0.06 <sup>3)</sup>	≤0.12 <sup>5)</sup>

1) 渡辺 祐子 他, *感染症誌*, 81: 669-674, 2007 2) Jorgensen JH, *J Clin Microbiol*. 43: 3162-3171, 2005

3) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 64(2): 53-95, 2011 4) Hansen JM. *APMIS*, 113: 31-36, 2005

5) Zhanel GG et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 62: 67-80, 2008

<審査の概略>

(1) 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、提出された国内外の公表文献から、国内外臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異は認められず、感受性推移のデータがない *N. meningitidis*、*L. monocytogenes* 及び *S. agalactiae* を除くいずれの菌種についても、経年的な感受性の大きな変化は認められていないことを確認した。

(2) 小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、小児及び成人由来の臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児及び成人の化膿性髄膜炎患者を対象として実施された海外臨床試験（3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験及び 3591IL/0065 試験）において、臨床分離された株を成人由来株と小児由来株に分類したときの MIC は表 4 のとおりであり、*S. pneumoniae* 及び *N. meningitidis* の成人由来株はそれぞれ 6 株及び 4 株と少ないものの、いずれの菌種でも成人及び小児由来株ともに MIC 範囲は 0.5µg/mL 以下であった。なお、*H. influenzae* の成人由来株は分離されなかった。

表 4 海外臨床試験における臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	区分	株数	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>S. pneumoniae</i>	成人	6	0.007~0.064
	小児	27	<0.008~0.125
	全体	33	0.007~0.125
<i>H. influenzae</i>	成人	-	-
	小児	83	0.0063~0.5
	全体	83	0.0063~0.5
<i>N. meningitidis</i>	成人	4	0.008~0.015
	小児	43	0.003~0.5
	全体	47	0.003~0.5

また、本邦における全国感受性調査（2009 年度）の感受性結果を<sup>3)</sup>、成人由来株と小児由来株に分類したときの MIC は表 5 のとおりであり、成人由来株と小児由来株での MIC に大きな差異は認められなかった。

表 5 全国感受性調査（2009 年度）分離株の本薬に対する感受性

菌種	区分	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>E. coli</i>	成人	110	≤0.015~0.03	≤0.015
	小児	11	≤0.015~0.03	0.03
	全体*	125	≤0.015~0.03	≤0.015
<i>S. aureus</i> (MSSA)	成人	54	≤0.06~0.12	0.12
	小児	12	≤0.06~0.12	0.12
	全体*	68	≤0.06~0.12	0.12
<i>S. pneumoniae</i>	成人	109	≤0.06~0.5	0.5
	小児	48	≤0.06~1	0.5
	全体*	163	≤0.06~1	0.5
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	成人	59	≤0.06	≤0.06
	小児	16	≤0.06	≤0.06
	全体*	78	≤0.06	≤0.06
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	成人	24	0.25~0.5	0.5
	小児	17	0.25~1	1
	全体*	43	0.25~1	0.5

<sup>3)</sup> 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 64(2): 53-95, 2011

菌種	区分	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>H. influenzae</i>	成人	156	≤0.015~1	0.25
	小児	88	≤0.015~0.5	0.25
	全体*	252	≤0.015~1	0.25
<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	成人	83	≤0.015~0.12	0.06
	小児	31	≤0.015~0.12	0.06
	全体*	117	≤0.015~0.12	0.06
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	成人	62	0.03~1	0.25
	小児	47	≤0.015~0.25	0.25
	全体*	113	≤0.015~1	0.25
<i>P. aeruginosa</i>	成人	263	≤0.06~>128	16
	小児	21	≤0.06~64	8
	全体*	294	≤0.06~>128	16

\*: 年齢不明の *E. coli* 4 株、MSSA 2 株、*S. pneumoniae* 6 株、PSSP 3 株、PRSP 2 株、*H. influenzae* 8 株、BLNAS 3 株、BLNAR 4 株、*P. aeruginosa* 10 株を含む。

さらに、1997 年から 2000 年にかけて実施された国内の小児化膿性髄膜炎の動向調査<sup>4)</sup>では、*H. influenzae* (34 株) 及び *S. pneumoniae* (15 株) の MIC<sub>90</sub> (範囲) は、それぞれ 0.25µg/mL (0.016~0.5µg/mL) 及び 0.5µg/mL (0.004~0.5µg/mL) であり、2009 年度の全国感受性調査結果とほぼ同様であった。

以上より、国内外で成人由来株と小児由来株の感受性に差異はないと考えられた。

機構は、海外臨床試験における化膿性髄膜炎患者の成人由来臨床分離株のデータは限られているものの、成人由来株と小児由来株で MIC の範囲はほぼ同様であること、本邦の全国感受性調査における臨床分離株においても、成人由来株と小児由来株で MIC に大きな差異は認められていないことから、小児由来株と成人由来株の本薬に対する感受性に大きな差異はないと考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、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

### <提出された資料の概略>

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略

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、国内臨床試験 (D0605001 試験及び D0605003 試験) における血漿中及び髄液中の本薬濃度測定には液体クロマトグラフィー-紫外吸光検出 (LC-UV) 法 (定量下限: 0.05µg/mL) が用いられ、海外臨床試験 (3591IL/0066 試験、3591US/0031 試験、194660/0014 試験及び 194660/0035 試験) における血漿中及び髄液中の本薬濃度測定には高速液体クロマトグラフィー-紫外吸光検出 (LC-UV) 法<sup>5)</sup> 及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法<sup>6)</sup> が用いられた。

<sup>4)</sup> 砂川 慶介 他, *感染症誌*, 75: 931-939, 2001

<sup>5)</sup> 定量下限は、3591IL/0066 試験の血漿で 0.11µg/mL、194660/0014 試験及び 194660/0035 試験の血漿で 0.1µg/mL、194660/0014 試験及び 194660/0035 試験の髄液でそれぞれ 0.011 及び 0.06µg/mL であった。

<sup>6)</sup> 定量下限は、3591US/0031 試験の血漿で 0.50µg/mL であった。

## (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、本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 1 試験 (D0605001 試験) 及び日本人化膿性髄膜炎成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験 (D0605003 試験) が提出された。参考資料として、外国人健康成人又は外国人化膿性髄膜炎患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 4 試験 (3591IL/0066 試験、3591US/0031 試験、194660/0014 試験及び 194660/0035 試験) が提出された。なお、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) 健康成人における検討

#### 1) 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-01 : D0605001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例 : 6 例) を対象に、本剤 2g を 1 日 3 回、1 日間又は 6 日間反復静脈内投与<sup>7)</sup> (30 分間点滴投与) した際の薬物動態が検討された<sup>8)</sup>。

1 日目の本薬の薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は  $131.3 \pm 18.1 \mu\text{g/mL}$ 、0 から投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-8}$ ) は  $169.8 \pm 28.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、0 から無限大時間までの AUC ( $AUC_{0-\infty}$ ) は  $170.3 \pm 29.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は 0.5 時間、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は  $0.9 \pm 0.1$  時間、及び全身クリアランス (CL) は  $12.0 \pm 1.8 \text{L/h}$  であった。8 日目の薬物濃度測定結果が得られた症例 (2 例) における 1 日目及び 8 日目の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、反復投与による影響及び蓄積性は認められなかった。

表 6 各症例における 1 日目及び 8 日目の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-8}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)
症例 1	1 日目	113.4	148.2	148.6	0.5	0.9	13.5
	8 日目	140.9	172.5	173.3	0.5	1.4	11.6
症例 2	1 日目	114.6	145.1	145.4	0.5	0.9	13.8
	8 日目	144.4	157.8	158.9	0.5	1.8	12.7

#### 2) 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験

##### ① 単回投与試験 (参考 5.3.3.1-02 : 3591IL/0066 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 20 例 (薬物動態評価例 : Phase1 各 4 例、Phase2 12 例<sup>9)</sup>) を対象に、本剤 0.25、0.5、1.5 及び 2g を単回静脈内投与<sup>10)</sup> した際の薬物動態が検討された。

本剤 0.25 及び 2g の単回静脈内投与 (30 分間点滴投与) における  $C_{max}$  はそれぞれ  $11.2 \pm 1.7$  及び  $115.2 \pm 23.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ  $13.6 \pm 1.9$  及び  $152.7 \pm 22.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  ともに用量比以上の増加が認められた。

##### ② 反復投与試験 (参考 5.3.3.1-03 : 3591US/0031 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

<sup>7)</sup> 1 日目に 1 日 3 回投与による忍容性を確認した後、2、3 日目は休薬し、4~9 日目 (9 日目は 1 回目投与のみ) まで 1 日 3 回反復投与することとされた。

<sup>8)</sup> 本剤群において、有害事象により 7 日目に 1 例、8 日目に 2 例が投与を中止され、参加取りやめの申し出により 8 日目に 1 例が投与を中止されたため、残りの本剤群 2 例とプラセボ群の 3 例も 8 日目 (反復投与 5 日目の 1 回目投与後) に投与を中止された。

<sup>9)</sup> 試験を途中で中止又は追加した被験者がいたため、薬物動態評価例は 1.5g が 12 例、0.25 及び 2.0g が 11 例及び 0.5g が 10 例であった。

<sup>10)</sup> Phase1 では本剤 1.5g、2g を単回静脈内投与 (5 分間ボラス投与) され、Phase2 では本剤 0.25、0.5、1.5 及び 2.0g を二重盲検、四群四期交叉 (各休薬期間は 6 日間以上) でそれぞれ単回静脈内投与 (30 分間点滴投与) された。

外国人健康成人男女 49 例（薬物動態評価例：0.5g 群 20 例、1g 群 21 例、2g 群 8 例）を対象に、本剤 0.5、1 及び 2g を 8 時間間隔で 4 回、反復静脈内投与（30 分間点滴投与）した際の薬物動態が検討された。

本剤 0.5、1 及び 2g 投与における  $C_{max}$  は、それぞれ 25.8、53.5 及び 131.7 $\mu\text{g/mL}$ 、投与後 t 時間までの AUC ( $AUC_{0-t}$ ) はそれぞれ 30.6、58.4 及び 154.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、AUC はそれぞれ 31.5、63.2 及び 168.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

## (2) 患者における検討

### 1) 日本人化膿性髄膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01：D0605003 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人成人化膿性髄膜炎患者（薬物動態評価例：5 例）を対象に、本剤 2g を 1 日 3 回反復静脈内投与（30 分以上かけて点滴投与）<sup>11)</sup> した際の本薬の血漿中及び髄液中濃度が検討された。結果は表 7 のとおりであり、化膿性髄膜炎患者における本薬の血漿中濃度は、日本人成人発熱性好中球減少症（FN）患者における血漿ポピュレーション PK モデル<sup>12)</sup> に基づいて推定した同一用法・用量での血漿中濃度推移の 95% 予測区間内であったことから、日本人成人化膿性髄膜炎患者の血漿中本薬濃度推移は、日本人成人 FN 患者と同様と考えられると申請者は説明している。

表 7 本薬の血漿中濃度及び髄液中濃度

症例	点滴時間 (h)	採取日	髄液中濃度測定までの投与開始後時間 (h)	髄液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	血漿中濃度測定までの投与開始後時間 (h)	血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	濃度比 <sup>a)</sup>	血漿中濃度予測値 <sup>b)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	0.83	Day 4	-	-	1.33	71.19	-	67.89
	1.33	Day 8	4.97	5.02	5.05	5.27	0.95	5.61
	1.00	Day 15	4.27	1.72	4.35	7.06	0.24	7.83
	1.57	Day 21	4.58	2.61	-	-	-	8.27
2	0.90	Day 2	3.08	6.40	2.75	19.79	0.32	28.75
	1.00	Day 7	0.50	0.84	0.87	63.26	0.01	87.28
	0.63	Day 15	8.47	1.39	8.63	1.21	1.14	1.18
3	0.78	Day 3	3.53	3.28	-	-	-	26.99
	0.78	Day 3	-	-	7.78	2.74	-	3.90
	1.17	Day 8	7.13	3.50	7.83	5.53	0.63	4.15
4	1.08	Day 2	-	-	0.42	28.39	-	40.90
	1.08	Day 2	1.72	0.69	-	-	-	39.33
	1.00	Day 7	1.97	0.27	1.65	32.39	0.01	40.08
	1.42	Day 14	2.42	0.52	2.00	45.80	0.01	36.70
5	0.50	Day 2	5.05	3.18	5.20	4.73	0.673	6.45
	0.67	Day 15	7.67	3.01	7.92	2.23	1.35	1.56
	0.92	Day 22	8.17	1.84	8.33	1.01	1.82	1.33

治験薬投与開始日を Day 1 とされた。-：データなし

a) 濃度比＝髄液中薬物濃度/血漿中薬物濃度

b) 髄液中薬物濃度が得られた投与開始後時間での血漿中薬物濃度予測値。日本人成人 FN 患者の薬物動態データに基づき、本剤 2g を 1 日 3 回点滴静脈内投与した時の血漿中薬物濃度推移を推定して算出した。

### 2) 外国人患者を対象とした第 I 相試験

#### ① 腰椎穿刺を必要とする患者を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.2-01：194660/0014 試験<19 年 月～19 年 月>）

腰椎穿刺（脊髄造影を含む）を必要とする基礎疾患を有する患者（薬物動態評価例：10 例）を対象に、本剤 1g を単回静脈内投与（30 分間点滴投与）した際の本薬の血漿中及び髄液中濃度が検討された。

<sup>11)</sup> 投与期間は添付文書に従い原則 14 日以内と設定された。一方で、化膿性髄膜炎は感染部位への移行性が悪く、より長期の治療を要する場合もあることから、海外臨床試験における投与期間を参考に、最長 28 日と設定された。

<sup>12)</sup> Ohata Y et al, *J Infect Chemother*, 17: 831-841, 2011

本薬の髄液中濃度は 0.03～0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、投与開始 1～1.5 及び 2～2.5 時間後（それぞれ 6 及び 4 例）の髄液中濃度は、それぞれ  $0.10 \pm 0.06$  及び  $0.18 \pm 0.08\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、本薬の血漿中濃度に対する髄液中濃度の比は 0.001～0.034 であり、投与開始 1～1.5 及び 2～2.5 時間後における血漿中濃度に対する髄液中濃度の比はそれぞれ 0.003 及び 0.023 であった。

② 化膿性髄膜炎患者を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.2-02：194660/0035 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

化膿性髄膜炎が疑われる髄膜炎の徴候、症状を有する患者 22 例<sup>13)</sup> [薬物動態評価例：20mg/kg 群 16 例（1g 投与 2 例を含む）、40mg/kg 群 6 例] を対象に、本剤 20mg/kg 又は 40mg/kg（体重 50kg 超の場合はそれぞれ 1g 又は 2g）を単回静脈内投与（5 分以上かけてボーラス投与又は 30 分以上かけて点滴投与）した際の本薬の血漿中及び髄液中濃度が検討された。

静脈内投与終了時における本薬の血漿中濃度は、20mg/kg 群及び 40mg/kg 群でそれぞれ 17.1～154.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 94.6～566.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、髄液中濃度<sup>14)</sup> は、それぞれ 0.06～2.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 0.33～6.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （化膿性髄膜炎と確定診断された症例ではそれぞれ 0.15～2.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 0.90～6.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。また、同時点の髄液中濃度は、40mg/kg 群が 20mg/kg 群より概ね高かった。血漿中濃度に対する髄液中濃度の比は、20mg/kg 群及び 40mg/kg 群でそれぞれ 0.002～0.417 及び 0.024～0.519（化膿性髄膜炎と確定診断された症例ではそれぞれ 0.056～0.356 及び 0.152～0.519）であった。

<審査の概略>

(1) 化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度について

機構は、化膿性髄膜炎患者に本剤 1 日 6g 投与した際の髄液中本薬濃度と有効性の関連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。

これまでの検討から、日本人小児、外国人小児及び外国人成人において、血漿中及び髄液中濃度推移が同程度であること、日本人成人 FN 患者と日本人健康成人、日本人成人 FN 患者と外国人成人 FN 患者及び外国人感染症患者の血漿中濃度推移も同程度であることが示されている<sup>15)</sup>。また、成人に 1 回 2g 投与したときと日本人小児に 1 回 40mg/kg 投与したときの血漿中濃度及び髄液中濃度は同程度であることから、投与量を 1 回 2g まで増量した場合であっても、成人及び小児における本薬の血漿中及び髄液中の薬物動態は国内外で類似していると考えられる。

カルバペネム系抗菌薬である本薬の薬力学的効果は、推定原因菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を超える時間の投与間隔に占める割合 (%T>MIC) に依存すると報告されている<sup>16)</sup>。また、化膿性髄膜炎では、髄液中薬物濃度と効果の関係について検討されており、治療期間中の髄液中薬物濃度を最小殺菌濃度 (MBC) 又は MIC より高い濃度で維持することが重要であること、髄液中薬物濃度が MBC 又は MIC の 10 倍以上となることが有効性の一つの指標と考えられるとの報告がある<sup>17)</sup>。

<sup>13)</sup> 被験者の内訳は、男性 13 例及び女性 9 例、0～2 歳 14 例及び 3 歳以上 8 例であり、体重 50kg 以下の被験者は 20 例であった。

<sup>14)</sup> 腰椎穿刺が不要と判断された 1 例を除く 21 例から採取された。

<sup>15)</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書（平成 16 年 1 月 27 日及び平成 21 年 9 月 30 日）

<sup>16)</sup> Jaruratanasirikul S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 1337-1339, 2005、Turnidge JD, *Clin Infect Dis*, 27: 10-22, 1998

<sup>17)</sup> Lutsar I et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 41: 2414-2417, 1997、Fujimoto K et al, *J Infect Chemother*, 2012 (Epub ahead of print)、Decazes JM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 24: 463-467, 1983、Tauber MG et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 33: 418-423, 1989、Tauber MG et al, *J Infect Dis*, 149: 575-583, 1984、Tauber MG et al, *J Infect Dis*, 149: 568-574, 1984

本薬の%T>MIC について、小児化膿性髄膜炎患者の髄液中本薬濃度に基づくシミュレーション<sup>18)</sup>により検討したところ、BLNAR に対する 50%T>MIC 達成確率は、成人の 1 日 6g 投与に相当する 40mg/kg 1 日 3 回投与で 80%以上を示しており、成人の 1 日 3g 投与に相当する 20mg/kg 1 日 3 回投与による約 70%よりも高い値であった。また、日本人 FN 患者の血漿中薬物動態データに基づくシミュレーション<sup>19)</sup> より各 MIC での%T>MIC を算出した結果は表 8 のとおりであり、1 日 6g 投与は 1 日 3g 投与と比較して、いずれの MIC においても高い値を示し、1 $\mu$ g/mL 以上では約 10%高かった。

表 8 各 MIC における%T>MIC

MIC ( $\mu$ g/mL)	%T>MIC (%) (95%予測区間)	
	1 日 3g 投与	1 日 6g 投与
32	10.2 (4.9-16.9)	21.6 (12.4-35.9)
16	21.6 (12.4-35.9)	33.8 (18.1-56.6)
8	33.8 (18.1-56.6)	46.7 (24.6-76.3)
4	46.7 (24.6-76.3)	59.6 (32.2-97.0)
2	59.6 (32.2-97.0)	71.7 (40.6-100)
1	71.7 (40.6-100)	81.8 (49.4-100)
0.5	81.8 (49.4-100)	89.3 (58.1-100)
0.25	89.3 (58.1-100)	94.3 (66.8-100)
0.12	94.6 (67.3-100)	97.6 (76.1-100)
0.06	97.6 (76.1-100)	99.0 (84.9-100)

95%予測区間は 1000 例のシミュレーション結果に基づきパーセンタイル法で算出された。

海外第 I 相試験 (194660/0035 試験) において、化膿性髄膜炎と確定診断された症例における髄液中濃度は、20mg/kg 投与より 40mg/kg 投与で MIC の 10 倍の暴露量に到達しやすいことが示唆され<sup>20)</sup>、化膿性髄膜炎患者を対象とした国内第 III 相試験 (D0605003 試験) では、4/5 例<sup>21)</sup> で髄液中濃度が MIC の 10 倍以上となり<sup>22)</sup>、全例で臨床効果及び細菌学的効果が認められた。

以上より、化膿性髄膜炎患者では、化膿性髄膜炎の重篤性も考慮すると、より高い髄液中濃度を得ることにより、本剤の有効性を増強させる可能性があると考えることから、既存の承認用量である 1 日 3g ではなく、本剤 1 日 6g を設定することが必要と考える。

機構は、本剤 1 日 6g 投与は 1 日 3g 投与よりも本薬の薬力学的効果の指標とされている%T>MIC を増大し、化膿性髄膜炎の原因菌の MIC 範囲において%T>MIC 達成確率が上昇することを確認した。なお、MIC の 10 倍以上の髄液中濃度を達成することの意義は類薬の情報又は動物試験に基づく考察であり、ヒトにおける有効性との関連は明らかではないと考えるが、国内外の臨床試験において、本剤 1 日 6g 投与が 1 日 3g 投与よりも高い髄液中濃度を示していること、国内第 III 相試験 (D0605003 試験) において、全例で臨床効果及び細菌学的効果が確認されていることを踏まえると、化膿性髄膜炎患者に本剤 1 日 6g を投与する意義はあると考える。なお、用法・用量の適切性に関しては、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項で議論することとしたい。

<sup>18)</sup> 日本人及び外国人小児化膿性髄膜炎患者から得られた血漿中及び髄液中本薬濃度を用いて構築したポピュレーション PK モデルを用いて髄液中本薬濃度推移が予測され、BLNAR に対する本薬の MIC (0.015~1 $\mu$ g/mL) での%T>MIC が算出された。

<sup>19)</sup> 日本人成人化膿性髄膜炎患者の血漿中本薬濃度は、日本人成人 FN 患者のポピュレーション PK モデルに基づく血漿中本薬濃度と類似していたことに基づき、各種用法・用量における血漿中濃度推移のシミュレーションが実施された。既承認用量上限である 1 日 3g 投与の場合と 1 日 6g 投与の場合で、予測される有効性を比較するため、各 MIC (0.06~32 $\mu$ g/mL) での%T>MIC が算出された。

<sup>20)</sup> MIC は、*H. influenzae*、*N. meningitidis* 及び *S. pneumoniae* に対する MIC<sub>90</sub> (それぞれ、0.13、0.016 及び 0.06 $\mu$ g/mL) が指標とされた。髄液中本薬濃度は本剤 20mg/kg 及び 40mg/kg 投与でそれぞれ 0.15~2.78 $\mu$ g/mL 及び 0.90~6.47 $\mu$ g/mL であった。

<sup>21)</sup> 髄液中濃度が他の被験者に比べ低値だった 1 例に関連し、髄液中濃度に影響を与える要因について試験データを基に考察できる範囲で検討したところ、投与開始前の髄液の炎症の程度が髄液中濃度に関係する可能性が示唆された。

<sup>22)</sup> 国内第 III 相試験 (D0605003 試験) において分離された *S. salivarius*、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* の MIC [それぞれ $\leq$ 0.06 (1 株)、 $\leq$ 0.06 (3 株) 及び 0.12 $\mu$ g/mL (1 株)] が指標とされた。

## (2) 腎機能障害者での用量調節について

機構は、腎機能障害患者に対する高用量投与について、海外添付文書では腎機能の程度により、具体的な用法・用量が設定されているが、本邦でも同様に設定する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本薬の薬物動態には腎排泄が大きく寄与し、クレアチニンクリアランス (CL<sub>Cr</sub>) と本薬のクリアランスとの間に直線的な相関関係が認められており<sup>23)</sup>、<sup>24)</sup> (図1)、本剤の海外添付文書では、腎機能障害患者に対する用法・用量が表9のとおり記載されている。

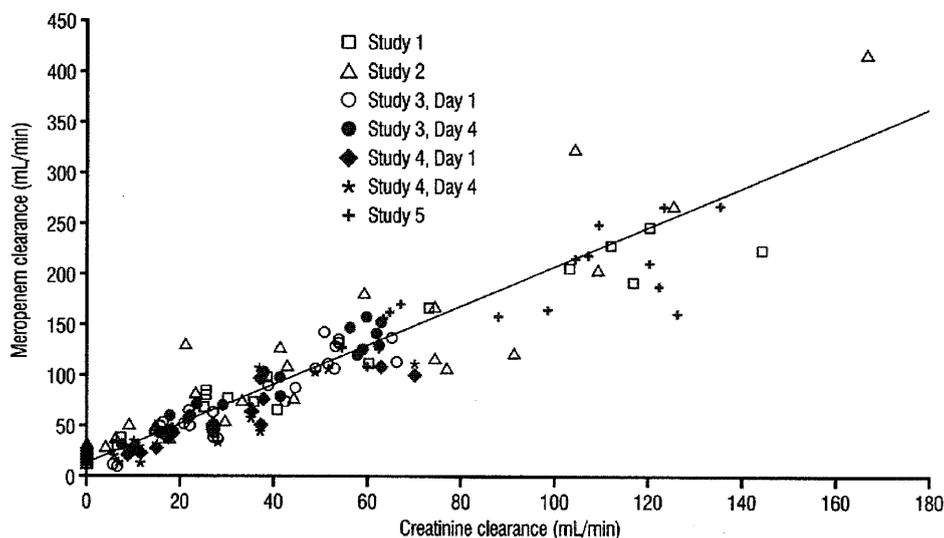


図1 本薬クリアランスとクレアチニンクリアランスの相関

表9 成人の腎機能障害患者における用量調節 (CDS)

CL <sub>Cr</sub> (mL/min)	用量	投与間隔
26-50	1 unit dose <sup>a)</sup>	12 時間ごと
10-25	1/2 unit dose	12 時間ごと
<10	1/2 unit dose	24 時間ごと

a) unit dose は 1 回投与量を指す。

本邦の添付文書では、日本人腎機能障害患者に 0.5g を単回投与した時の薬物動態を検討した報告<sup>25)</sup> をもとに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で「高度の腎機能障害 (例えば、クレアチニンクリアランス値: 30mL/分以下等) の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と注意喚起しているが、FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>26)</sup> 及び化膿性髄膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では、CL<sub>Cr</sub> が 30mL/min 以下であった症例は認められていない。

日本人腎機能障害患者の薬物動態は検討されていないことから、日本人 FN 患者の薬物動態データに基づくシミュレーション<sup>12)</sup> を用いて、1 回投与量が 0.25~2g の場合の CL<sub>Cr</sub> に基づく腎機能別<sup>27)</sup>

<sup>23)</sup> AstraZeneca Anti-infectives Group. Merrem, Meronem Technical Monograph International Edition. UK: AstraZeneca; 2000. p.114-115.

<sup>24)</sup> Christensson BA et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 36(7): 1532-1537, 1992. Leroy A et al, *Antimicrob Agents Chemother*. 36: 2794-2798, 1992

<sup>25)</sup> Chimata M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 37: 229-233, 1993

<sup>26)</sup> メロペン点滴用バイアル 0.25g、同 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 審査報告書 (平成 21 年 9 月 30 日)

<sup>27)</sup> 腎機能障害度は、CL<sub>Cr</sub> ≥ 70mL/min が正常、70mL/min > CL<sub>Cr</sub> ≥ 50mL/min が軽度障害、50mL/min > CL<sub>Cr</sub> ≥ 30mL/min が中等度障害、30mL/min > CL<sub>Cr</sub> が重度障害の目安とされた。

の薬物動態パラメータ<sup>28)</sup>を推定したところ、腎機能の低下に伴う C<sub>max</sub> 及び AUC の増加が認められ、海外<sup>29)</sup>の腎機能障害患者と同様の増加であった。

以上より、高度の腎機能障害を有する日本人での薬物動態に関する情報は極めて限られているが、日本人と外国人の薬物動態の類似性が確認されていることを踏まえると、海外添付文書で推奨されている腎機能障害患者における用量調節を日本人腎機能障害患者に設定することは可能と考える。

機構は、日本人腎機能障害患者での薬物動態データは十分に得られていないものの、本薬の消失には腎排泄が大きく寄与すること、日本人と外国人の薬物動態の類似性が示されており、日本人 FN 患者のデータを元にしたシミュレーションでは国内外で同様の傾向が認められていることを踏まえると、海外の添付文書で記載されている腎機能障害患者に対する用法・用量を参考に、具体的な用量調節の目安を記載することに大きな問題はないと考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人化膿性髄膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験 (D0605003 試験) の成績、参考資料として、日本人小児細菌感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験 (D0602001 試験) 及び化膿性髄膜炎患者を対象とした海外臨床試験 4 試験 (3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験、3591IL/0065 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 1 試験 (D0605001 試験) の成績、参考資料として海外第 I 相試験 2 試験 (3591IL/0066 試験、3591US/0031 試験) 及び嚢胞性線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 1 試験 (3591US/0019 試験) の成績が提出された。臨床試験の概要は表 10 のとおりである。

表 10 臨床試験一覧

試験名 (試験番号)	対象被験者	用法・用量	被験者 数 <sup>b)</sup>
国内第 I 相試験 (D0605001)	日本人健康成人	本剤群：2g 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与) プラセボ群：生理食塩液	9 例
国内第Ⅲ相試験 (D0605003)	日本人化膿性髄膜炎患者	本剤群：2g 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与)	5 例
国内第Ⅲ相試験 (D0602001) <sup>a)</sup>	日本人小児細菌感染症患者 (化膿性髄膜炎患者を含む) (生後 29 日以上 16 歳未満)	一般感染症 本剤群：10、20 又は 40mg/kg 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与) 最大 1 日 6g 化膿性髄膜炎 本剤群：20 又は 40mg/kg 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与) 最大 1 日 6g	52 例
海外第 I 相試験 (3591IL/0066)	外国人健康成人	<Phase1> 本剤群：1.5、2g 単回 (5 分間ボラス投与) プラセボ群：生理食塩液 <Phase2> 本剤群：0.25、0.5、1.5、2g 単回 (30 分間点滴静脈内投与)	25 例
海外第 I 相試験 (3591US/0031)	外国人健康成人	本剤群：0.5、1 又は 2g 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与) 計 4 回投与	50 例
海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020) <sup>a)</sup>	外国人化膿性髄膜炎患者	本剤群：成人 2g 1 日 3 回、小児 40mg/kg 1 日 3 回 (点滴静脈内投与) 小児は最大 1 日 6g CTX 群：75mg/kg 1 日 3 回 (点滴静脈内投与)	34 例
海外第Ⅲ相試験 (3591US/0021) <sup>a)</sup>	外国人化膿性髄膜炎患者	本剤群：成人 2g 1 日 3 回、小児 40mg/kg 1 日 3 回 (点滴静脈内投与) 小児は最大 1 日 6g CTRX 群：80mg/kg 又は 100mg/kg 1 日 1 回 (点滴静脈内投与) 最大 1 日 4g	68 例

<sup>28)</sup> 日本人成人 PPK モデル構築に使用した FN 患者の CL<sub>cr</sub> 範囲は 30.7~327mL/min であり、重度障害に該当する患者はいなかったことから、重度障害での計算値は参考値として取り扱うこととされた。

<sup>29)</sup> Leroy A et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 36: 2794-2798, 1992

試験名 (試験番号)	対象被験者	用法・用量	被験者数 <sup>b)</sup>
海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0022) <sup>a)</sup>	外国人小児化膿性髄膜炎患者 (3 カ月齢以上 14 歳以下)	本剤群：40mg/kg 1 日 3 回 (点滴静脈内投与) 最大 1 日 6g CTX 群：75mg/kg 1 日 3 回 (点滴静脈内投与)	190 例
海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065) <sup>a)</sup>	外国人小児化膿性髄膜炎患者 (2 カ月齢以上 12 歳以下)	本剤群：40mg/kg 1 日 3 回 (30 分以上かけて点滴静脈内投与) 最大 1 日 6g CTX 群：45mg/kg 1 日 4 回 (30 分以上かけて点滴静脈内投与)	330 例
海外第Ⅲ相試験 (3591US/0019)	外国人嚢胞性線維症患者 (成人 16 歳以上、小児 5 歳以上)	本剤群：40mg/kg 1 日 3 回 (30 分間点滴静脈内投与) ただし 1 回 2g 以下 CAZ 群：50mg/kg 1 日 3 回 (30 分以上かけて点滴静脈内投与) ただし 1 回 2g 以下 TOB 群：最高血清中濃度 8μg/ml 以上、トラフ濃度 2μg/ml 未満に調整	121 例

CAZ：セフトジジム、CTRX：セフトリアキソン、CTX：セフォタキシム、TOB：トブラマイシン

a) 2002 年 12 月の製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出済み資料

b) 総登録症例数

## (1) 健康成人を対象とした試験

### 1) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1-01：D0605001 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性 [目標症例数：9 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 3 例)] を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化プラセボ対照単盲検比較試験が国内 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、本剤群は本剤 2g、プラセボ群は生理食塩液を 1 日 3 回 5 日間静脈内投与 (30 分間点滴投与) することとされた<sup>7)</sup>。

総投与症例 9 例全例が安全性解析対象とされた。なお、本試験は有害事象による投与中止例が本剤群 3 例及び被験者からの申し出による投与中止が 1 例に認められ、治験継続による薬物動態及び安全性を評価する意義が低いと治験責任医師により判断されたことから、反復投与 5 日目の 1 回目投与後に試験を中止することとされた。

有害事象は、本剤群 83.3% (5/6 例) 及びプラセボ群 66.7% (2/3 例) に認められた。副作用<sup>30)</sup> は、本剤群 83.3% (5/6 例) 及びプラセボ群 0 例 (0/3 例) であった。2 例以上に認められた有害事象及び副作用はともに、本剤群の腹部不快感、胃食道逆流性疾患及び悪心各 2 例 (重複含む) であった。

重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (胃食道逆流性疾患/嘔吐) に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は消失又は回復であった。死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例 [嘔吐、腹部不快感及び胃食道逆流性疾患、悪心各 1 例] であり、治験薬との因果関係は否定されず、転帰はすべて消失又は回復であった。

## 2) 外国人健康成人を対象とした試験

### ① 海外第 I 相試験 (参考 5.3.5.1-02：3591IL/0066 試験<19 年 月～19 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 24 例：Phase1 各 6 例、Phase2 12 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (Phase 1) 及び無作為化二重盲検四群四期交叉比較試験 (Phase 2) が英国 1 施設において実施された (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、Phase 1 で本剤 1.5、2g 又はプラセボ (生理食塩液) を単回静脈内投与 (5 分間ボース投与) することとされ、Phase 2 で本剤 0.25、0.5、1.5 又は 2g を単回静脈内投与 (30 分間点

<sup>30)</sup> 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」及び「判定困難」のうち、「関連なし」以外の有害事象。

滴投与) することとされ、投与後の各休薬期間は6日間以上とされた。

総投与症例25例(Phase 1 12例、Phase 2 13例)全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、Phase 1における有害事象は、本剤1.5g群で50.0%(2/4例)、本剤2g群で50.0%(2/4例)及びプラセボ群で25.0%(1/4例)に認められ、2例以上に認められた有害事象は、発疹(本剤2g群2例)であった。Phase 2における有害事象は、本剤0.25g投与時で36.4%(4/11例)、本剤0.5g投与時で63.6%(7/11例)、本剤1.5g投与時で25.0%(3/12例)及び本剤2g投与時で18.2%(2/11例)に認められ、それぞれの群で2例以上に認められた有害事象は、頭痛(本剤0.25g投与時3例、本剤0.5g投与時3例及び本剤1.5g投与時2例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、Phase 2の本剤0.5g投与時に血栓性静脈炎(1例)及び本剤2g投与時に心室性頻脈(1例)が認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰はいずれも回復であった。

## ② 海外第I相試験(参考5.3.5.1-03: 3591US/0031試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人(目標症例数48例: 本剤0.5g投与群20例、本剤1g投与群20例及び本剤2g投与群8例<sup>31)</sup>)を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検非対照試験が米国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、本剤0.5、1.5又は2gを8時間間隔で4回、反復静脈内投与(30分間点滴投与)することとされた。

総投与症例50例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、本剤0.5g群で100%(21/21例)、本剤1g群で100%(21/21例)及び本剤2g群で100%(8/8例)に認められ、いずれかの群で20%以上に認められた有害事象は、ラ音[本剤0.5g群86%(18/21例)、本剤1g群67%(14/21例)及び本剤2g群75%(6/8例)]、浮動性めまい[本剤0.5g群57%(12/21例)、本剤1g群29%(6/21例)及び本剤2g群50%(4/8例)]、頭痛[本剤0.5g群10%(2/21例)、本剤1g群24%(5/21例)及び本剤2g群25%(2/8例)]、咳嗽[本剤0.5g群0%(0/21例)、本剤1g群14%(3/21例)及び本剤2g群50%(4/8例)]、疼痛[本剤0.5g群0%(0/21例)、本剤1g群10%(2/21例)及び本剤2g群25%(2/8例)]及び低音性連続性ラ音[本剤0.5g群0%(0/21例)、本剤1g群14%(3/21例)及び本剤2g群25%(2/8例)]であった<sup>32)</sup>。副作用は、本剤0.5g群でそう痒症1例、本剤1g群で悪心、鼓腸、発熱及び頭痛各1例、本剤2g群で鼻出血及び悪心各1例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤0.5g群のそう痒症1例であり、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

## (2) 患者を対象とした試験

### 1) 日本人成人化膿性髄膜炎患者を対象とした第III相試験(5.3.5.2-01: D0605003試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人成人化膿性髄膜炎患者<sup>33)</sup>(目標症例数: 5例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物

<sup>31)</sup> 本剤2g投与群の8例は、本剤0.5g投与群の6例及び本剤1g投与群の2例が再度組み入れられた。

<sup>32)</sup> 浮動性めまいとラ音を除き、2g投与時に発現した有害事象は、同一被験者で0.5又は1g投与時には認められなかった。2g投与時に浮動性めまいを認めた3/4例は0.5g投与時にも浮動性めまいを認め、ラ音を認めた6例では0.5及び1g投与時にもそれぞれ5例及び1例においてラ音の有害事象が認められた。

<sup>33)</sup> 16歳以上の入院患者において、発熱、項部硬直、意識障害等の細菌性髄膜炎の症状又は所見が認められ、以下のa)~c)のいずれかを

動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内4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、本剤2gを1日3回反復静脈内投与（30分以上かけて点滴投与）することとされた<sup>34)</sup>。

総投与症例5例全例がFAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了（又は中止）時の臨床効果<sup>35)</sup>は、「有効」が100%（5/5例）であった。なお、バンコマイシン（VCM）及び副腎皮質ステロイドがそれぞれ3/5例及び5/5例で併用投与された。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）<sup>36)</sup>は、100%（5/5例）に認められ、認められた事象は肝機能異常4例、血中アルブミン減少及び尿中ブドウ糖陽性各3例、便秘、筋肉痛及び不眠症各2例、鉄欠乏性貧血、狭心症、腹痛、悪心、上部消化管出血、嘔吐、痔出血、注射部位紅斑、発熱、注射部位腫脹、穿刺部位疼痛、脳膿瘍、単純ヘルペス、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、機械的換気合併症、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、血圧低下、血中尿素増加、尿中血陽性、リンパ球数減少、白血球数増加、尿中タンパク陽性、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、食欲減退、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、骨格筋痛、浮動性めまい、尿失禁、鼻出血、口腔咽頭痛、接触性皮膚炎及び薬疹各1例であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、100%（5/5例）に認められ、認められた事象は、肝機能異常4例、口腔カンジダ症、嘔吐、薬疹、注射部位紅斑、注射部位腫脹、血中ALP増加及び尿中タンパク陽性各1例であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

## 2) 日本人小児細菌感染症患者（細菌性髄膜炎患者を含む）を対象とした非対照試験（参考 5.3.5.2-02 : D0602001 試験<20 年 月~20 年 月>）

日本人小児細菌感染症患者<sup>37)</sup>（目標症例数50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17施設において実施された。

用法・用量は、一般感染症に対して本剤10、20又は40mg/kgを1日3回点滴静脈内投与（25~35分間を目安に点滴投与）、化膿性髄膜炎に対しては40mg/kg（患者の状態によっては20mg/kg）を1日3回（上限6g/日）点滴静脈内投与（25~35分間を目安に点滴投与）することとされ、投与期間は原則14日以内、化膿性髄膜炎、骨髄炎等では最長28日間の投与も可とされた。

満たす患者。

a) 髄液培養で菌陽性

b) 髄液のグラム染色又は細菌抗原検査で菌陽性

c) 髄液検査で細菌性髄膜炎に合致する髄液所見【髄液細胞数增多（多形核球優位）、髄液糖濃度（又は髄液糖/血糖比）低下、髄液タンパク濃度上昇等】

<sup>34)</sup> 投与期間は添付文書に従い原則14日以内と設定された。一方で、化膿性髄膜炎は感染部位への移行性が悪く、より長期の治療を要する場合もあることから、海外臨床試験における投与期間を参考に、最長28日と設定された。

<sup>35)</sup> 以下の基準に従い、「有効」、「無効」、又は「判定不能」の3段階で評価された。

有効：化膿性髄膜炎に伴う症状、所見の投与開始時からの改善が認められ、髄液糖濃度（又は髄液糖/血糖比）の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合。投与終了（又は中止）時に髄液検査を実施していない場合、投与中の髄液検査結果を用いる。

判定不能：治験薬投与回数が6回未満の場合、又は合併症の悪化・検査項目の欠測などにより臨床効果の評価が困難な場合。

無効：上記以外。

<sup>36)</sup> 有害事象の調査期間を治験薬投与開始時から事後観察時までとされた。ただし、事後観察時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も有害事象に含めることとされた。化膿性髄膜炎に起因する臨床症状及び検査所見の悪化は有害事象とされなかった。

<sup>37)</sup> 生後29日~16歳未満の感染症患者のうち、カルバペネム系抗生物質の投与が必要と考えられる感染症で、化膿性髄膜炎及び一般感染症（呼吸器・尿路・皮膚軟部組織感染症・敗血症等）を対象とされた。

総投与症例 52 例全例が安全性解析対象とされ、マイコプラズマ肺炎 1 例、併用禁止薬投与 1 例及び同意撤回 1 例を除いた 49 例<sup>38)</sup>が有効性解析対象とされた。このうち化膿性髄膜炎は 5 例であった。

化膿性髄膜炎に対する有効性について、主要評価項目である投与終了（又は中止）時の臨床効果<sup>39)</sup>は、化膿性髄膜炎の 5 例（全例 40mg/kg 投与）において著効 2 例及び有効 3 例であった。また、フォローアップ時（投与終了後 5～7 週）においても後遺症は認められなかった。

安全性について、有害事象は 42.3%（22/52 例）に認められ、副作用<sup>40)</sup>は 23.1%（12/52 例）に認められた。臨床検査値異常変動は 36.5%（19/52 例）に認められ、副作用とされた臨床検査値異常変動は 30.8%（16/52 例）に認められた。5%以上の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇 27.5%（14/51 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇 19.6%（10/51 例）、血小板増加 9.8%（5/51 例）、接触性皮膚炎 7.7%（4/52 例）及び注射部位腫脹 5.8%（3/52 例）であった。5%以上の発現が認められた副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、ALT 上昇 27.5%（14/51 例）、AST 上昇 17.6%（9/51 例）及び血小板増加が 5.9%（3/51 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

### 3) 外国人患者を対象とした試験

#### ① 化膿性髄膜炎患者を対象とした海外比較試験（参考 5.3.5.1-01：3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験<19 年 月～19 年 月>）

外国人化膿性髄膜炎患者（目標症例数：各試験 100 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が、ハンガリー、フランス等の海外 31 施設で実施された。

用法・用量は、成人では本剤 2g 1 日 3 回、小児では本剤 40mg/kg 1 日 3 回（上限 6g/日）を点滴静脈内投与することとされ、対照薬として 3591IL0020 試験及び 3591IL/0022 試験ではセフトキシム（CTX）を 75mg/kg 1 日 3 回を点滴静脈内投与することとされ、3591IL/0021 試験ではセフトリアキソン（CTRX）を初回 100mg/kg、2 回目以降 80mg/kg 1 日 2 回を点滴静脈内投与した後、80mg/kg 又は 100mg/kg 1 日 1 回（上限 4g/日）を点滴静脈内投与することとされた。投与期間は、推奨治験薬投与期間（7～14 日間）を設定し、最大 28 日間継続投与可能と設定された。

無作為化された 292 例（本剤群 148 例、CTX 群 110 例及び CTRX 群 34 例）が安全性解析対象とされ、臨床的及び細菌学的に評価可能な 137 例（本剤群 68 例、CTX 群 52 例及び CTRX 群 17 例）が有効性解析対象とされた<sup>41)</sup>。

<sup>38)</sup> 男児 29 例及び女児 20 例に本剤が投与され、月齢及び体重は、それぞれ  $41.7 \pm 38.5$  カ月及び  $14.7 \pm 8.1$  kg であった。

<sup>39)</sup> 投与終了（又は中止）時の化膿性髄膜炎に対する評価は、細菌学的な動向を重視して判定するものの、以下のように菌の消長が確認できなかった場合又は初回投与開始前に菌陰性の場合には臨床症状及び髄液検査結果により判定を行うこととされた。また、副腎皮質ステロイド剤の使用が、被験薬投与期間中のべ 4 日間以内の症例については未使用例と同様に臨床効果を判定することとされた。

1) 「初回投与開始前」の細菌学的検査で菌陽性で、菌の消長が確認されている場合（塗抹標本で菌陽性及び抗原陽性の場合もこの範囲で判定）

(A) 著効：髄液中の菌が投与開始日を 0 日として開始後 1 日以内に消失した場合  
(B) 有効：髄液中の菌が投与開始日を 0 日として開始後 2 日以上かかって消失した場合

2) 菌の消長が確認できなかった場合

(B) 有効：投与開始日を 0 日として開始後 5 日以内に臨床症状の改善傾向が見られ、細菌学的検査成績にかえて、髄液中の糖値が 8 日以内に 40mg/dL 以上又は血糖値の 40%以上に達し、同時に髄液中の細胞数が 10 日以内に  $100$  個/mm<sup>3</sup> 以下に減少した場合

<sup>40)</sup> 「関連あり」、「多分関連あり」、「関連不明」及び「関連なし」のうち、「関連なし」以外の有害事象。

<sup>41)</sup> 臨床的及び細菌学的に有効性評価不能と判断された主な理由は、それぞれ治験薬投与前細菌分離の欠如（本剤群 33 例及び対照薬群 25 例）、徴候・症状評価が不適切（本剤群 31 例及び対照薬群 29 例）及び 6 週間後の観察の欠如（本剤群 9 例及び対照薬群 10 例）等であった。

有効性について、主要評価項目である投与終了（又は中止）時の臨床効果（有効率）<sup>42)</sup> は表 11 のとおりであった。

表 11 投与終了（又は中止）時の臨床効果

		本剤群 (68 例)	対照薬群 (69 例)	群間差 (%) [95%信頼区間]
有効	治癒	65	60	10.1 [1.2, 19.0]
	改善	1	0	
無効	不変又は悪化	2	7	
	評価不能/記録欠如	0	2	
全有効例数 (%)		66 (97.1)	60 (87.0)	

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 42.6%（63/148 例）及び対照薬群 31.2%（45/144 例）に認められた。副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群 11.5%（17/148 例）、対照薬群 11.1%（16/144 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	対照薬群	本剤群	対照薬群
評価例数	148	144	148	144
全体	63 (42.6)	45 (31.2)	17 (11.5)	16 (11.1)
下痢	7 (4.7)	5 (3.5)	1 (0.7)	2 (1.4)
口腔カンジダ症	5 (3.4)	6 (4.2)	4 (2.7)	5 (3.5)
血小板血症	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0
低ナトリウム血症	6 (4.1)	6 (4.2)	0	0
AST 増加	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
ALT 増加	5 (3.4)	3 (2.1)	5 (3.4)	3 (2.1)
痙攣	6 (4.1)	3 (2.1)	0	0
単純ヘルペス	8 (5.4)	6 (4.2)	0	0
発疹	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
難聴	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
発熱	4 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0
水頭症	3 (2.0)	0	0	0
感染	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0
注射部位炎症	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)
評価不能の事象	4 (2.7)	3 (2.1)	0	0

例数 (%)  
MedDRA/J Ver.12.0

死亡例は、投与期間中又は投与終了後に 9 例 [本剤群 2.7% (4/148 例) : 髄膜炎による頭蓋内圧上昇に起因する脳圧迫、敗血症性ショック、後腹膜出血及び窒息/誤嚥各 1 例、CTX 群 2.7% (3/110 例) : 肺炎、敗血症による心肺停止及び髄膜炎による脳浮腫/脳ヘルニア各 1 例、CTRX 群 5.9% (2/34 例) : 髄膜炎/播種性感染/副腎出血/播種性血管内凝固及び肺炎各 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ている。

その他の重篤な有害事象は、本剤群 5 例（水頭症 3 例、譫妄及び片麻痺各 1 例）及び CTRX 群 1 例（評価不能の事象）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>42)</sup> 被験者の臨床徴候・症状の評価に基づき臨床効果を判定し、治癒及び改善が有効と判定された。死亡した被験者については、死亡時点で臨床効果が判定された。

治癒：感染による局所及び全身の徴候・症状が、他の抗菌薬を追加せずに完全に寛解し、症状が再発しない。

改善：観察された局所及び全身の徴候・症状の改善が認められるものの、完全には寛解しない。

中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（白血球数増加及び出血性脳症各 1 例）、CTX 群 2 例（下痢及び痙攣各 1 例）に認められた。本剤群の 2 例はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。CTX 群の下痢 1 例は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復、痙攣 1 例は治験薬との因果関係は否定された。

② 小児化膿性髄膜炎患者を対象とした海外比較試験（参考 5.3.5.1-02：3591IL/0065 試験<19 年 月～19 年 月>）

外国人化膿性髄膜炎の小児患者（目標症例数 300 例：盲検群 230 例以上、非盲検群 50～60 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実薬対照無作為化単盲検並行群間比較試験<sup>43)</sup>が、米国、ドミニカ共和国、コスタリカ共和国等の海外 12 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 40mg/kg を 1 日 3 回（上限 6g/日）、CTX 45mg/kg 1 日 4 回を 30 分かけて点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された 258 例〔本剤群 129 例及び CTX 群 129 例〕全例が安全性解析対象とされ、臨床的及び細菌学的に評価可能な 154 例（本剤群 79 例及び CTX 群 75 例）<sup>44)</sup>が有効性解析対象とされた。また、無作為化されず本剤非盲検群とされた 72 例が安全性解析対象とされ、臨床的及び細菌学的に評価可能な 33 例<sup>45)</sup>が有効性解析対象とされた。

有効性について、投与終了（又は中止）時の臨床効果<sup>46)</sup>は、表 13 のとおりであった。本剤非盲検群の投与終了（又は中止）時の臨床効果（有効率）は、97.0%（32/33 例）であった。

表 13 投与終了（又は中止）時の臨床効果

		本剤群 (79 例)	CTX 群 (75 例)	群間差 (%) [95%信頼区間]
有効	治癒 <sup>b)</sup>	36	42	1.5 [-4.2, 7.1]
	軽症の後遺症を伴う	21	20	
	重症の後遺症を伴う	20	10	
無効	死亡	2	3	
	評価不能/記録欠如	0	0	
全有効例数 (%)		77 (97.5)	72 (96.0)	

安全性について、いずれかの群で 2%以上の発現率が認められた有害事象及び副作用は表 14 のとおりであった。

<sup>43)</sup> 本試験では、1995 年 8 月に試験デザインが変更され、ペニシリン耐性 *S.pneumoniae* の関与が特に疑われる施設での肺炎球菌性髄膜炎には、無作為化の手順を回避し非盲検下で本剤を投与することとされた。また、実薬対照無作為化単盲検並行群間比較試験の目標症例数達成後、1996 年 10 月に試験デザインが非盲検非対照試験に変更され、すべての被験者に対して本剤を投与することとされた。

<sup>44)</sup> 臨床的及び細菌学的に有効性評価不能と判断された主な理由は、それぞれ 5～7 週間の後観察の欠如（本剤群 14 例及び CTX 群 11 例）及び治験薬投与前の細菌分離の欠如（本剤群 28 例及び CTX 群 27 例）等であった。

<sup>45)</sup> 治験薬投与前の細菌分離の欠如 21 例及び髄液培養再検査が実施できず 10 例等の計 39 例が除外された。

<sup>46)</sup> 簡易理学検査、グラスゴー昏睡スコア及び髄膜炎の徴候・症状の評価、行動・発達評価、神経学的評価並びに聴覚評価に基づき臨床効果を判定し、後遺症の有無に関わらず生存した場合に有効とした。

軽症の後遺症を伴う生存：行動、発達、神経学的評価又は聴覚に関する軽症の後遺症を伴う生存であり、以下の所見のうちの 1 つ以上が認められる。① 当該年齢集団としては異常な行動であるが、異常は日常の課題の実行及び両親、兄弟、友人との交流の妨げとならない。② 当該年齢集団としては発育異常（発育遅延）であるが、異常は日常的知的又は身体的課題の実行の妨げとならない。③ 神経学的検査において異常所見が認められるが、異常は日常の課題の妨げとはならない。④ 30～50 デシベル (dB) で片側又は両側の耳に聴覚反応が認められない。

重症の後遺症を伴う生存：行動、発達、神経学的評価又は聴覚に関する重症の後遺症を伴う生存であり、以下の所見のうちの 1 つ以上が認められる。① 当該年齢集団としての行動、発達及び神経学的評価に関する異常が身体的及び知的課題実行の妨げとなる。② 片側又は両側の耳に難聴が発現し、60～90dB における反応欠如により確認される。

表 14 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用		有害事象	副作用
	本剤群	CTX 群	本剤群	CTX 群	本剤非盲検群	
評価例数	129	129	129	129	72	72
全体	91 (70.5)	85 (65.9)	21 (16.3)	16 (12.4)	48 (66.7)	10 (13.9)
脳出血	4 (3.1)	0	0	0	4 (5.6)	0
洞性徐脈	0	2 (1.6)	0	0	3 (4.2)	0
血栓性静脈炎	0	3 (2.3)	0	0	0	0
下痢	13 (10.1)	17 (13.2)	9 (7.0)	5 (3.9)	9 (12.5)	5 (6.9)
胃腸出血	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	1 (1.4)	0
口腔カンジダ症	3 (2.3)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (4.2)	2 (2.8)
口内炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	4 (5.6)	0
嘔吐	10 (7.8)	9 (7.0)	2 (1.6)	0	3 (4.2)	0
貧血	4 (3.1)	6 (4.7)	0	0	2 (2.8)	0
血小板血症	13 (10.1)	7 (5.4)	0	2 (1.6)	8 (11.1)	1 (1.4)
血小板減少症	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	2 (2.8)	2 (2.8)
血中ALP増加	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	2 (2.8)	0
高血糖	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	5 (6.9)	0
AST増加	9 (7.0)	3 (2.3)	4 (3.1)	0	0	0
ALT増加	7 (5.4)	2 (1.6)	3 (2.3)	0	1 (1.4)	0
斜視	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0
運動失調	5 (3.9)	7 (5.4)	0	0	7 (9.7)	0
痙攣	16 (12.4)	23 (17.8)	0	0	6 (8.3)	0
麻痺	3 (2.3)	2 (1.6)	0	0	1 (1.4)	0
喘息	0	0	0	0	2 (2.8)	0
咳嗽	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)	0
発疹	16 (12.4)	14 (10.9)	6 (4.7)	5 (3.9)	7 (9.7)	3 (4.2)
難聴	39 (30.2)	26 (20.2)	0	1 (0.8)	17 (23.6)	0
腹部膨満	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (4.2)	0
腹痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (4.2)	0
状態悪化	0	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	0
発熱	11 (8.5)	7 (5.4)	0	0	9 (12.5)	0
頭痛	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	3 (4.2)	0
評価不能の事象	10 (7.8)	8 (6.2)	0	0	4 (5.6)	0
敗血症	0	3 (2.3)	0	0	2 (2.8)	0

例数 (%)

\* MedDRA/J Ver.12.0

死亡例は、投与期間中に9例〔本剤群（脳浮腫及び髄膜炎菌性敗血症各1例）、CTX群（敗血症性ショック2例及び脳浮腫/敗血症1例）、本剤非盲検群（頭蓋内圧上昇/高窒素血症/急性腎不全、中枢神経系感染、敗血症及び敗血症性ショック各1例）〕、治験薬投与終了後に4例〔本剤群（乳児突然死症候群1例）、CTX群（重複感染及びブドウ球菌性敗血症各1例）、本剤非盲検群（重症の神経系障害1例）〕が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

その他の重篤な有害事象は、本剤群3例（播種性血管内凝固/腎不全/肝機能異常、播種性血管内凝固及び胃腸出血各1例）及びCTX群4例（心停止2例、胃腸出血及び視力低下各1例）に認められた。中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 嚢胞性線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.4-01：3591US/0019 試験<19年 月～20年 月>）

外国人嚢胞性線維症患者（5歳以上）（目標症例数 180 例：盲検群 120 例、非盲検群 60 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実薬対照無作為化単盲検並行群間比較試験が米国 16 施設で実施された（本項では、安全性について記載する）。

用法・用量について、本剤+トブラマイシン（TOB）群では本剤 40mg/kg（2g/回以下）及び TOB を、セフトジジム（CAZ）+TOB 群では CAZ 50mg/kg（2g/回以下）及び TOB を 1 日 3 回 30 分かけて点滴静脈内投与することとされ、TOB の投与量は、最高血清中濃度が 8µg/mL 以上、トラフ濃度が 2µg/mL 未満となるよう調整することとされた。また、非盲検群での用法・用量は、本剤+TOB 群と同じとされた。投与期間は 14 日間とされた。

無作為化された 103 例のうち、1 回も投与されなかった 1 例を除く 102 例（本剤+TOB 群 50 例及び CAZ+TOB 群 52 例）及び本剤+TOB 群（非盲検群）19 例が安全性解析対象とされた。

安全性について、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	CAZ+ TOB 群	本剤+ TOB 群	本剤+ TOB 群 (非盲検群)	CAZ+ TOB 群	本剤+ TOB 群	本剤+ TOB 群 (非盲検群)
評価例数	52	50	19	52	50	19
全体	41 (78.8)	41 (82.0)	13 (68.4)	21 (40.4)	19 (38.0)	6 (31.6)
頭痛	12 (23.1)	13 (26.0)	2 (10.5)	5 (9.6)	2 (4.0)	1 (5.3)
発熱	6 (11.5)	3 (6.0)	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)
腹痛	4 (7.7)	4 (8.0)	2 (10.5)	1 (1.9)	0	0
注射部位疼痛	4 (7.7)	1 (2.0)	1 (5.3)	2 (3.8)	0	0
倦怠感	3 (5.8)	0	1 (5.3)	2 (3.8)	0	0
無力症	2 (3.8)	0	0	0	0	0
胸痛	2 (3.8)	2 (4.0)	1 (5.3)	0	0	0
疼痛	2 (3.8)	3 (6.0)	1 (5.3)	0	0	0
評価不能の事象	0	2 (4.0)	0	0	0	0
悪心	4 (7.7)	6 (12.0)	4 (21.1)	2 (3.8)	2 (4.0)	1 (5.3)
便秘	2 (3.8)	2 (4.0)	0	0	0	0
下痢	2 (3.8)	4 (8.0)	1 (5.3)	1 (1.9)	3 (6.0)	0
嘔吐	1 (1.9)	5 (10.0)	2 (10.5)	0	1 (2.0)	0
好酸球増加症	2 (3.8)	3 (6.0)	1 (5.3)	2 (3.8)	3 (6.0)	1 (5.3)
リンパ節症	1 (1.9)	2 (4.0)	0	0	0	0
ALT 増加	7 (13.5)	7 (14.0)	2 (10.5)	6 (11.5)	6 (12.0)	1 (5.3)
AST 増加	6 (11.5)	8 (16.0)	2 (10.5)	5 (9.6)	7 (14.0)	1 (5.3)
アルブミン尿	2 (3.8)	2 (4.0)	0	2 (3.8)	2 (4.0)	0
血中 ALP 増加	1 (1.9)	4 (8.0)	1 (5.3)	1 (1.9)	4 (8.0)	0
高血糖	1 (1.9)	3 (6.0)	0	0	0	0
不眠症	4 (7.7)	5 (10.0)	0	0	0	0
咽頭炎	5 (9.6)	4 (8.0)	2 (10.5)	1 (1.9)	3 (6.0)	0
喀血	3 (5.8)	1 (2.0)	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)
喀痰増加	2 (3.8)	0	0	0	0	0
鼻炎	0	2 (4.0)	0	0	0	0
そう痒症	2 (3.8)	3 (6.0)	1 (5.3)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (5.3)
発疹	2 (3.8)	3 (6.0)	2 (10.5)	0	1 (2.0)	1 (5.3)
剥脱性皮膚炎	0	2 (4.0)	0	0	1 (2.0)	0
血尿	0	2 (4.0)	0	0	0	0

例数 (%)  
MedDRA/J ver.14.1

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+TOB 群 3 例に認められ、頭痛/悪心/嘔吐、ALP 増加/AST 増加/ALT 増加及びリンパ節症各 1 例であり、リンパ節症を除いた 2 例は投与中止となり、頭痛/悪心/嘔吐の 1 例は転帰不明、ALP 増加/AST 増加/ALT 増加の 1 例の転帰は回復であった。その他中止に至った有害事象は、4 例 [本剤+TOB 群 (非盲検群) : 細菌感染 1 例、本剤+TOB 群 : 下痢 1 例、CAZ+TOB 群 : 咽頭炎/そう痒症 1 例及び頭痛 1 例] に認められ、細菌感染の 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床データパッケージについて

機構は、臨床データパッケージについて、以下のように考える。

本申請は化膿性髄膜炎に対する上限用量を 1 日 3g から 1 日 6g へ増量するものであり、提出された資料において、国内外の臨床分離株及び成人又は小児由来の臨床分離株では化膿性髄膜炎の原因菌の本薬に対する感受性が大きく異なること(「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>」の項参照)、並びに本薬の血漿中濃度及び髄液中濃度が国内外の成人及び小児で同様であることを確認した(「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) 化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度について」の項参照)。

以上を踏まえ、健康成人及び化膿性髄膜炎患者を対象に本剤 1 日 6g を投与した国内臨床試験 (D0605001 試験及び D0605003 試験)、日本人小児の化膿性髄膜炎患者を対象とした臨床試験 (D0602001 試験) 以外に、海外臨床試験及び公表論文等も含めて、化膿性髄膜炎患者に対する本剤 1 日 6g の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

### (2) 有効性について

機構は、以下の検討を行い、化膿性髄膜炎に対する本剤 1 日 6g 投与の有効性は示されたものと判断した。

#### 1) 前治療抗菌薬、併用抗菌薬及び併用制限薬が本剤の有効性評価に及ぼした影響について

機構は、国内臨床試験及び海外臨床試験において、他の抗菌薬が先行使用(前治療)又は併用投与された症例が認められているが<sup>47)</sup>、前治療抗菌薬及び併用抗菌薬が本剤の有効性評価に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では、前治療抗菌薬として CTRX が 1 回のみ投与された症例が 2/5 例に認められ、本剤と VCM が併用投与された症例が 3/5 例に認められたものの、前治療抗菌薬又は併用抗菌薬の有無にかかわらず、全ての症例で臨床効果は有効と判断され、細菌学的効果についても消失と判断された。前治療抗菌薬は 1 回のみ投与であり、本剤の有効性評価に及ぼす影響はほとんどなかったと考える。また、本剤と VCM が併用投与された症例の髄液中本薬濃度は、分離された原因菌 (*S. pneumoniae* 2 例及び *S. aureus* 1 例) の MIC 値を超えており、VCM の髄液移行性は良くないとの報告<sup>48)</sup> を踏まえると、VCM の併用が本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。な

<sup>47)</sup> 小児を対象とした国内臨床試験 (D0602001 試験) における化膿性髄膜炎 5 例において、前治療抗菌薬及び併用抗菌薬は使用されていない。また、小児を対象とした海外臨床試験 (3591IL/0065 試験) においては、本剤群の 62.8% (81/129 例)、CTX 群の 56.6% (73/129 例) に治験の組み入れ前 3 日以内に抗菌薬の投与歴があったが、前治療抗菌薬の有無別に有効性の解析は行われていない。

<sup>48)</sup> Lutsar I et al, *Clin Infect Dis*, 27: 1117-1129, 1998

お、小児を対象とした国内臨床試験（D0602001 試験）では、化膿性髄膜炎患者に対し前治療抗菌薬及び併用抗菌薬は投与されていない。

海外第Ⅲ相試験（3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験及び 3591IL/0022 試験）では、本剤の投与開始に際し、前治療抗菌薬は中止し、本剤以外の抗菌薬の投与（予防投与を含む）を禁止としたことから、抗菌薬の併用投与はされていない。前治療抗菌薬は 36% [105/292 例（本剤群 59 例、CTX 群 35 例及び CTRX 群 11 例）] の症例で組み入れ前 3 日以内に抗菌薬が投与されていたものの、いずれも前治療抗菌薬は無効と判断されていた。

以上より、前治療抗菌薬又は併用抗菌薬の投与が、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は完全に否定できないが、上述の理由より本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、前治療抗菌薬及び併用抗菌薬の使用について、以下のように考える。

化膿性髄膜炎は、急速に増悪する疾患であり、治療の遅れが予後に直結することから、治療を速やかに開始することが重要であり<sup>54)</sup>、<sup>61)</sup>、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、本試験組み入れ前に他の抗菌薬が投与された患者を対象としたことはやむを得ないと考える。また、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）における前治療薬の投与は CTRX（1 日 1 又は 2g）の 1 回投与のみであり、海外臨床試験では、前治療抗菌薬の効果を判断した上で、本剤が投与されていたことから、前治療抗菌薬の投与が本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼしていないとする申請者の説明は理解できる。また、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）における VCM の併用については、化膿性髄膜炎は致死的な重症感染症であり、国内外のガイドライン<sup>49)</sup>、<sup>54)</sup>、<sup>61)</sup> 及び成書<sup>50)</sup>、<sup>51)</sup> において、化膿性髄膜炎に対する経験的治療としてカルバペネム系抗菌薬と VCM との併用療法が挙げられていること等を勘案すると、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、VCM を併用投与することは倫理上やむをえないと考える。また、VCM の併用投与の有無によらず、臨床効果は全例で有効と判定されており、細菌学的効果についても全例で消失であったことから、本剤の有効性評価に大きな影響はなかったものとする。

## 2) 副腎皮質ステロイド剤の使用が本剤の有効性評価に及ぼした影響について

機構は、成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、副腎皮質ステロイド剤は併用制限薬<sup>52)</sup> として規定されていたが、投与 4 日目以降に副腎皮質ステロイド剤が使用された症例が 3/5 例に認められていることから、副腎皮質ステロイド剤の使用が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、副腎皮質ステロイド剤が使用された 3 例は、いずれも難聴の緊急治療のために本剤投与 4 日目以降に副腎皮質ステロイド剤が併用投与されたものである<sup>53)</sup>。当該症例より分離された化膿性髄膜炎の原因菌は、いずれも *S. pneumoniae* であり、*S. pneumoniae* による髄膜炎では *N. meningitidis* や *H. influenzae* による髄膜炎と比較して、第 8 脳神経性聴覚障害を

<sup>49)</sup> JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, 20-36, 2012

<sup>50)</sup> The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012. 42nd ed. Sperryville(VA): Antimicrobial therapy, Inc.;2012

<sup>51)</sup> Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases seventh edition

<sup>52)</sup> 併用制限薬として、副腎皮質ステロイド剤は投与 4 日目まで、外用の副腎皮質ステロイド剤（軟膏・クリーム剤、点眼・点鼻・点耳剤、貼付剤及び液剤）は投与時期にかかわらず併用可とされた。

<sup>53)</sup> 3 例に認められた難聴は、いずれの症例も治験担当医師により化膿性髄膜炎に付随する症状であると判断されている。

併発しやすいことが報告<sup>54)</sup> されていることから、被験者の安全性確保を優先し処置が行われたと考える。副腎皮質ステロイド剤の抗炎症作用により血清 C 反応性タンパク (CRP) 等の検査値に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、いずれの症例においても副腎皮質ステロイド剤の再投与までに髄液検査所見及び血清 CRP 値の改善傾向が認められていること、本剤の臨床効果は全身症状、髄液細胞数、髄液糖/血糖比等の改善を総合的に評価していることから、本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。また、副腎皮質ステロイドは抗菌作用を有さないことから、細菌学的効果については影響を及ぼすことはないと考える。

以上より、副腎皮質ステロイド剤による本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、副腎皮質ステロイド剤の併用投与について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) における副腎皮質ステロイド剤の併用について、副腎皮質ステロイド剤が化膿性髄膜炎の転帰に与える影響については議論の余地があり<sup>55)</sup>、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、*H. influenzae* 及び *S. pneumoniae* を原因菌とした化膿性髄膜炎の神経学的後遺症や難聴に対する副腎皮質ステロイド剤の併用の有効性が認められるとの報告<sup>56)</sup>、<sup>57)</sup> があること、投与初期の 4 日間の副腎皮質ステロイド剤の併用を推奨している報告<sup>58)</sup> があること、本邦のガイドライン<sup>54)</sup> においても副腎皮質ステロイド剤の併用は重要とされていることから、副腎皮質ステロイド剤を本剤投与 4 日目まで併用投与することは受け入れ可能と考える。

また、本剤投与 4 日目以降に副腎皮質ステロイド剤が投与された 3 例はすべて *S. pneumoniae* による髄膜炎であり、*S. pneumoniae* を原因菌とした化膿性髄膜炎の場合には致死率及び難聴等の神経学的後遺症の割合が *N. meningitidis* による髄膜炎より高率であるとの報告<sup>59)</sup>、<sup>60)</sup> があること、海外のガイドライン<sup>61)</sup> においても *S. pneumoniae* が検出された場合には副腎皮質ステロイド剤を継続投与することが記載されていることを踏まえると、安全性の観点から 4 日目以降に副腎皮質ステロイド剤が投与されたことはやむを得ないと考える。なお、本剤投与 4 日目以降に副腎皮質ステロイド剤が投与された 3 例では、副腎皮質ステロイド剤の再投与までに髄液細胞数、髄液糖/血糖比等の髄液検査所見及び全身症状の改善傾向が認められ、細菌培養検査も陰性であったことから、本剤の有効性を評価することは可能と考える。

### 3) 臨床効果の評価基準について

機構は、国内外臨床試験における臨床効果の評価基準<sup>35)</sup>、<sup>39)</sup>、<sup>42)</sup>、<sup>46)</sup> について、海外臨床試験では死亡や後遺症の内容が評価事項に含まれている等、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) の評価基準と差異が認められていることから、評価基準の差異による有効性評価への影響を説明した上で、国内臨床試験と海外臨床試験の成績を比較することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験及び 3591IL/0022 試験) では、「被験者の臨

<sup>54)</sup> 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 神経治療, 24: 69-132, 2007

<sup>55)</sup> van de Beek D. et al, *Lancet Neurol*, 9: 254-263, 2010

<sup>56)</sup> van de Beek D. et al, *Lancet*, 380(9854): 1693-1702, 2012

<sup>57)</sup> Gonzalez-Granado LI, *Lancet Infect Dis*, 10(9): 596, 2010

<sup>58)</sup> Brouwer MC et al, *Cochrane Database Syst Rev*, (9): CD004405, 2010

<sup>59)</sup> van de Beek D. et al, *N Engl J Med*, 354(1): 44-53, 2006

<sup>60)</sup> Heckenberg SGB et al, *Neurology*, 79: 1563-1569, 2012

<sup>61)</sup> Tunkel AR et al, *Clin Infect Dis*, 39: 1267-1284, 2004

床徴候・症状の評価に基づき臨床効果を判定し、死亡した被験者については死亡時点で臨床効果を判定する」と規定したが、死亡例（成人3例及び小児1例）のうち、2例は投与開始前に化膿性髄膜炎の原因菌が分離されなかったこと、1例は投与開始24時間以内に死亡したこと、及び1例は徴候又は症状のデータが不十分であったとの理由から、いずれも有効性解析対象には含まれなかったため、死亡の有無が投与終了（又は中止）時の臨床効果の結果に影響を及ぼすことはないと考える。

海外第Ⅲ相試験（3591IL/0065試験）における有効性解析対象において、投与終了（又は中止）時までに死亡した症例は3/112例に認められ、いずれの症例も無効と判定されている。また、有効性評価の指標の一つとして後遺症が含まれているが、有効例のカテゴリー分類に用いたのみであり、いずれも有効例とされている。したがって、死亡又は後遺症の有無は投与終了（又は中止）時の臨床効果の評価に影響を及ぼさなかったと考える。

以上より、海外臨床試験における有効性評価について、死亡及び後遺症の有無による大きな影響はないと考えられたことから、国内外臨床試験成績を用いて有効性を比較することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）と海外臨床試験において、臨床効果の評価基準に差異が認められているものの、申請者の説明は理解でき、本剤の有効性を評価するに際し、大きな影響はないと考える。

#### 4) 化膿性髄膜炎患者に対する本剤の有効性について

##### ① 成人の化膿性髄膜炎患者に対する本剤1日6g投与時の有効性について

申請者は、成人の化膿性髄膜炎患者に対する本剤1日6g投与時の有効性について、以下のよう  
に説明している。

国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）及び海外第Ⅲ相試験（3591IL/0020試験及び3591IL/0021試験<sup>62)</sup>における投与終了（又は中止）時及び事後観察時<sup>63)</sup>の臨床効果並びに細菌学的効果は表16のとおりであった。いずれの試験においても投与終了（又は中止）時の臨床効果は全例で「有効」であり、国内第Ⅲ相試験（D0605003）の事後観察時の臨床効果は全例で「治癒又は改善」であった。また、いずれの試験においても投与終了（又は中止）時の細菌学的効果は全例で「消失」であった。

表16 国内及び海外臨床試験における臨床効果及び細菌学的効果（成人）

試験名	臨床効果 <sup>a)</sup>		細菌学的効果 <sup>b)</sup>	
	投与終了 (又は中止)時	事後観察時	投与終了 (又は中止)時	事後観察時
国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）	5/5例	5/5例	5/5例	5/5例
海外第Ⅲ相試験（3591IL/0020/0021試験）	8/8例	—	8/8例	—

a) 「有効」であった例数/有効性解析対象例数

b) 「消失」であった例数/有効性解析対象例数

<sup>62)</sup> 海外第Ⅲ相試験（3591US/0022試験）では、成人1日6g投与の症例がないため含めていない。

<sup>63)</sup> 投与終了（又は中止）日を投与終了1日目として、投与終了8日目を事後観察時とされた。国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）における事後観察時の臨床効果の評価基準は以下のとおり。

治癒又は改善：細菌性髄膜炎に伴う症状、所見の投与開始時からの改善が認められ、髄液糖濃度（又は髄液糖/血糖比）の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合。事後観察時に髄液検査を実施していない場合、それ以前の髄液検査結果を用いる。治験薬投与終了（又は中止）後から事後観察時までの間に治験薬以外の抗菌薬を使用し、上記に該当した場合も含む。

## ② 細菌学的効果について

申請者は、国内外臨床試験における本剤 1 日 6g 投与時の細菌学的効果<sup>64)</sup> について、以下のよう  
に説明している。

国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では、全症例 (5 例) の髄液から原因菌が分離されている (*S. pneumoniae* 3 例、*S. aureus* 及び *S. salivarius* 各 1 例)。また、海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020 試験及び 3591IL/0021 試験) においても、成人の全症例 (8 例) の髄液から原因菌が分離されている [*S. pneumoniae* 及び *N. meningitidis* ( $\beta$ -lactamase negative or unspecified) 各 3 例、*P. aeruginosa* 及び *S. anginosus* 各 1 例]。分離された原因菌は、化膿性髄膜炎の主な原因菌とされている菌種<sup>54)</sup> と概ね同様であり、国内外臨床試験ともに、分離された原因菌は投与終了 (又は中止) 時までにはすべて消失しており、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では事後観察時においても消失している。また、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) の症例における髄液中の本薬濃度は、いずれの測定時点でも髄液から分離された原因菌の MIC<sup>65)</sup> よりも高かった (「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) 化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度について」の項参照)。なお、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) で *S. pneumoniae* 及び *S. salivarius* が分離された各 1 例、並びに海外第Ⅲ相試験の 8 例では、他の抗菌薬を併用投与されていないことから、本剤単剤投与でもこれらの菌種に有効性が示されたと考える。

機構は、化膿性髄膜炎の主な原因菌のうち、国内臨床試験で分離されていない菌が原因となる髄膜炎に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

化膿性髄膜炎の原因菌について、6～49 歳の患者では *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *N. meningitidis* であり、50 歳以上の患者では *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa* 及び *E. coli* が主な原因菌と考えられている<sup>54)</sup>。このうち、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) で分離された原因菌は *S. pneumoniae* 及び *S. aureus* であったことから、*H. influenzae*、*E. coli*、*N. meningitidis* 及び *P. aeruginosa* に対する本剤の有効性について検討した。

国内外で分離された化膿性髄膜炎の各原因菌について、*P. aeruginosa* に対する本薬の MIC 値は幅広い分布を示しており、検討した他の菌種と比較して期待有効率が低いことが示唆されているものの、BLNAR を含む *H. influenzae*、*E. coli* 及び *N. meningitidis* に対する本薬の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.5、0.03 及び 0.016 $\mu$ g/mL 以下であり、本薬は高い抗菌活性を示していた (「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) 化膿性髄膜炎の原因菌の本薬に対する感受性推移について」の項参照)。また、小児を対象とした国内臨床試験 (D0602001 試験) 及び海外臨床試験 (3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験及び 3591IL/0065 試験) において分離された菌種に対する臨床効果及び細菌学的効果は表 17 のとおりであり、本剤の有効性が認められている。

<sup>64)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (3591US/0020/0021/0022 試験及び 3591IL/0065 試験) では、原因菌の消失及び臨床症状の改善により培養検体が得られなかった場合、細菌学的効果を有効と判定し、小児を対象とした国内臨床試験 (D0602001 試験) では、原因菌が消失した場合、細菌学的効果を有効と判定された。

<sup>65)</sup> 分離された原因菌の MIC は、*S. salivarius*、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* でそれぞれ  $\leq 0.06$  (1 株)、 $\leq 0.06$  (3 株) 及び 0.12 $\mu$ g/mL (1 株) であった。

表 17 国内外臨床試験で分離された主な原因菌に対する臨床効果及び細菌学的効果

分離原因菌	試験名	成人/ 小児	評価 例数	臨床効果 (有効率)	細菌学的効果 (消失率)
				投与終了 (又は中止) 時	投与終了 (又は中止) 時
<i>H. influenzae</i>	国内臨床試験 (D0602001 試験)	小児	5	5 (100)	5 (100)
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020/0021/0022 試験)	小児	33	31 (93.9)	32 (97.0)
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験)	小児	71	69 (97.2)	70 (98.6)
<i>N. meningitidis</i>	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020/0021/0022 試験)	成人	3	3 (100)	3 (100)
		小児	18	18 (100)	18 (100)
	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験)	小児	17	17 (100)	17 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020/0021/0022 試験)	成人	1	1 (100)	1 (100)

例数 (%)

本剤の化膿性髄膜炎に対する特定使用成績調査においても、*H. influenzae*、*E. coli*、*N. meningitidis* 及び *P. aeruginosa* の菌が分離された被験者の全般改善度で有効性が認められていることから、本剤の1日6g投与は、いずれの菌種が原因となる髄膜炎に対しても有効性が期待できるものとする。

機構は、国内外の臨床分離株及び成人又は小児由来の臨床分離株では化膿性髄膜炎の原因菌の本薬に対する感受性が大きく異なること、並びに本薬の血漿中濃度及び髄液中濃度が国内外の成人及び小児で同様であることを踏まえ、国内外臨床試験について検討した結果、以下の点から、成人の化膿性髄膜炎に対する本剤1日6g投与時の有効性は期待できると判断した。

- 国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020 試験及び 3591IL/0021 試験) の成人症例において、本剤1日6g投与の臨床効果及び細菌学的効果が示されたこと
- 海外臨床試験 (3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験及び 3591IL/0065 試験) における本剤1日6gの有効性について、対照薬と特段の差異は認められなかったこと
- 小児を対象とした国内臨床試験 (D0602001 試験) においても良好な有効性を示しており、成人における有効性と同様であったこと
- 化膿性髄膜炎の主な原因菌について、*P. aeruginosa* 以外の菌種では、国内外における臨床分離株の感受性データに経年的な変化は認められておらず、国内外臨床試験で分離された菌種については、いずれも消失が認められていること
- *P. aeruginosa* が原因菌の化膿性髄膜炎について、海外臨床試験の1例における臨床効果及び細菌学的効果が示されており、既承認上限用量 (1日3g) よりも髄液中濃度の上昇は期待できること
- 国内における化膿性髄膜炎に対する本剤の特定使用成績調査の結果から、*H. influenzae*、*N. meningitidis*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* の菌が分離された症例における有効性が認められていること

ただし、本邦における化膿性髄膜炎に対する本剤1日6gが投与された症例が限られていることから、製造販売後調査において化膿性髄膜炎に対する本剤1日6g投与時の有効性を引き続き検討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。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の1日6g投与時の安全性について、以下の検討を行った結果、疾患の重篤性を考慮すると、成人化膿性髄膜炎患者に対する1日6g投与は忍容可能と判断した。また、小児についても、1日上限用量6g<sup>66)</sup>は忍容可能と判断した。ただし、日本人の化膿性髄膜炎患者に対して本剤1日6g投与時の安全性データは限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 1) 成人化膿性髄膜炎患者に対する安全性について

申請者は、成人の化膿性髄膜炎患者に対する本剤1日6g投与時の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）で2例以上に発現した有害事象及び副作用、海外第Ⅲ相試験（3591IL/0020試験及び3591IL/0021試験）、又は嚢胞性線維症患者を対象とした海外臨床試験（海外試験CF）において、本剤が1日6g投与された症例のうち3例以上に発現した有害事象及び副作用は表18のとおりであった。

表18 国内外臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況（1日6g投与された成人被験者）

事象名 (PT)	有害事象			副作用		
	国内第Ⅲ相試験 (D0605003試験)	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020、 3591IL/0021試験)	海外試験 CF	国内第Ⅲ相試験 (D0605003試験)	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020、 3591IL/0021試験)	海外試験 CF
評価例数	5	28	34	5	28	34
全体	5 (100)	13 (46.4)	25 (73.5)	5 (100)	8 (28.6)	13 (38.2)
肝機能異常	4 (80.0)	0	0	4 (80.0)	0	0
血中アルブミン減少	3 (60.0)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (60.0)	0	0	0	0	0
便秘	2 (40.0)	0	1 (2.9)	0	0	0
不眠症	2 (40.0)	0	4 (11.8)	0	0	0
筋肉痛	2 (40.0)	0	1 (2.9)	0	0	0
頭痛	0	0	7 (20.6)	0	0	1 (2.9)
AST増加	0	2 (7.1)	7 (20.6)	0	2 (7.1)	6 (17.6)
ALT増加	0	2 (7.1)	6 (17.6)	0	2 (7.1)	5 (14.7)
悪心	1 (20.0)	0	5 (14.7)	0	0	1 (2.9)
血中ALP増加	1 (20.0)	0	4 (11.8)	1 (20.0)	0	3 (8.8)
そう痒症	0	0	4 (11.8)	0	0	2 (5.9)
発疹	0	2 (7.1)	3 (8.8)	0	1 (3.6)	2 (5.9)
咽頭炎	0	0	3 (8.8)	0	0	1 (2.9)
嘔吐	1 (20.0)	0	3 (8.8)	1 (20.0)	0	0
疼痛	0	0	3 (8.8)	0	0	0
胸痛	0	0	3 (8.8)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (20.0)	3 (10.7)	0	1 (20.0)	3 (10.7)	0

例数 (%)

MedDRA/J Ver. 15.0

国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）では重篤な有害事象は認められず、有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。肝機能異常が4例に認められ、化膿性髄膜炎患者を対象とした海外臨床試験及び国内の既承認用量（1日0.5～3g）での臨床試験と比較して発現割合が増加する可能性が示唆されたものの、国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）で認められた事象は軽度～中等度であり、無処置又は対症療法により本剤の投与を中止することなく回復している。

以上より、化膿性髄膜炎患者に本剤を1日6g投与した場合においても、新たな有害事象が発現す

<sup>66)</sup> 小児における用法・用量として、重症難治性感染症には1日120mg/kgまでの増量は可能であったが、成人における1日最大用量である3gを超えないこととされている。

るリスクは低いと考える。

機構は、国内第 I 相試験（D0605001 試験）で重篤な有害事象又は中止に至った有害事象として認められた消化器系に関する事象、カルバペネム系抗菌薬の重大なリスクとされる中枢神経系に関する事象及び国内第 III 相試験（D0605003）で多く認められた肝機能に関する事象について、さらに検討することとした。

## 2) 消化器系に関する有害事象について

機構は、日本人健康成人男性を対象にした国内第 I 相試験（D0605001 試験）において、特定の消化器系の有害事象が多く認められた要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外臨床試験（国内：D0605001 試験及び D0605003 試験、海外：3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験及び 3591IL/0022 試験）における消化器系の有害事象<sup>67)</sup>及び副作用の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 国内外臨床試験における消化器系の有害事象及び副作用の発現状況

事象名	健康成人対象試験		患者対象試験			
	国内第 I 相試験 (D0605001 試験) (6 例)		国内第 III 相試験 (D0605003 試験) (5 例)		海外第 III 相試験 (3591IL/0020/0021/0022 試験) (148 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
腹部不快感	2	2	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2	2	0	0	0	0
悪心	2	2	1	0	0	0
嘔吐	1	1	1	1	1 (0.7)	0

例数 (%)

MedDRA / J Ver. 15.0

国内第 I 相試験（D0605001 試験）で多く認められた消化器系の有害事象（腹部不快感、胃食道逆流性疾患、悪心及び嘔吐）について、本剤 1 日 6g（小児は 120mg/kg）が投与された化膿性髄膜炎患者を対象とした国内外臨床試験では、ほとんど認められなかった。国内第 I 相試験（D0605001 試験）は本剤群 6 例と限定的であったものの、血漿中本薬濃度推移は健康成人、成人患者及び小児患者のいずれにおいても日本人と欧米人で類似していることから<sup>15)</sup>、国内第 I 相試験で当該消化器系の有害事象が多く認められた理由は明確にはならなかった。なお、本邦の使用成績調査で本剤が 1 日 3g を超えて投与された成人患者 9 例及び化膿性髄膜炎患者の特定使用成績調査で本剤が 1 日 6g 投与された 12 例においても、当該消化器系の副作用は認められていない。

以上より、国内第 I 相試験（D0605001 試験）で消化器系の有害事象が多く認められた理由は明確になっていないが、国内外臨床試験成績及び国内製造販売後調査の結果等から、本剤 1 日 6g 投与により、当該消化器系の副作用の発現率が増加する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 I 相試験（D0605001 試験）で多く認められた当該消化器系の有害事象は、化膿性髄膜炎患者を対象とした国内外臨床試験ではほとんど認められておらず、国内第 I 相試験（D0605001 試験）

<sup>67)</sup> MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「胃腸障害」のうち、国内第 I 相試験（D0605001 試験）で重篤又は投与中止に至った事象である悪心、嘔吐、腹部不快感、胃食道逆流性疾患と定義した。

で多く認められた理由は明確にはなっていないものの、現時点で消化器系有害事象に対する本剤の忍容性は概ね問題ないものとする。ただし、本剤 1 日 6g が投与された症例に関する情報は限定的であることから、引き続き製造販売後調査において、消化器系の副作用の発現状況について情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

### 3) 中枢神経障害について

機構は、神経学的有害事象について、国内外及び成人と小児の発現状況を比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外臨床試験で認められた神経学的有害事象<sup>68)</sup>の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 国内外臨床試験における神経学的有害事象の発現状況

事象名	国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験)	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020/0021/0022 試験)		海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験)		
	本剤	本剤	対照薬群	本剤群	CTX 群	本剤非盲検群
例数	5	148	144	129	129	72
痙攣	0	6 (4.1)	3 (2.1)	16 (12.4)	23 (17.8)	6 (8.3)
失神	0	0	0	1 (0.8)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0
麻痺	0	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (1.4)
運動失調	0	0	1 (0.7)	5 (3.9)	7 (5.4)	7 (9.7)
難聴	0	3 (2.0)	1 (0.7)	39 (30.2)	26 (20.2)	17 (23.6)
譫妄	0	2 (1.4)	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA / J Ver. 15.0

小児化膿性髄膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験) において、本剤群及び CTX 群ともに痙攣及び難聴が多く認められているが、それ以外の事象の発現状況は国内外で大きな差異はなかった。海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験) では、痙攣及び難聴を含む化膿性髄膜炎に起因する臨床症状や検査所見の悪化についても有害事象として報告するよう規定されていたこと、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では化膿性髄膜炎に起因する臨床症状や検査所見の悪化を有害事象としなかったことから<sup>69)</sup>、痙攣及び難聴の有害事象発現率に大きな差異が認められたと考えられる。しかしながら、海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0065 試験) で副作用と判断された事象のうち、痙攣は認められず、難聴は対照薬群 1 例であったことから、ほとんどの事象は原疾患に起因する症状と考えられ、痙攣及び難聴の発現率に国内外で大きな差異はないと考える。なお、国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) で認められた化膿性髄膜炎に伴う症状のうち、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状 [難聴及びめまい各 3 例、項部硬直 2 例、頭痛及びせん妄各 1 例 (重複あり)] は、治験担当医師により本剤の副作用ではないと判断されている。また、日本人小児を対象とした国内臨床試験 (D0602001 試験) では副作用として振戦 (転帰は回復) が 1.9% (1/52 例) に認められたのみであったことから、成人と小児においても神経学的副作用の発現状況に大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

<sup>68)</sup> MedDRA の器官別大分類 (SOC) における「神経系障害」の痙攣、失神、意識消失、意識レベルの低下、麻痺及び運動失調、「耳および迷路障害」の難聴、「精神障害」の譫妄と定義した。

<sup>69)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (D0605003 試験) では、本剤の安全性プロファイルをより明確に評価するために、化膿性髄膜炎に起因する症状・所見については、有害事象としない旨を治験実施計画書に事前に規定し、有効性の評価項目として情報収集を行い、有害事象としての評価は治験担当医師が判断することとされている。

化膿性髄膜炎において、経過中に発生した神経学的有害事象は原疾患又は治療によるものかの判断は困難であるものの、予後に関連する重要な因子であり、これらの事象の発現状況を積極的に収集すべきであったと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、治験薬投与後に増悪した神経学的症状は、海外臨床試験等においても発現している事象であること、海外第Ⅲ相試験（3591IL/0065 試験）で認められた痙攣及び難聴についても、治験薬との因果関係は否定されていることを踏まえると、現時点で化膿性髄膜炎患者に本剤1日6g投与したときに神経学的な有害事象が多く発現する可能性は低いと考える。ただし、神経学的症状については、引き続き製造販売後調査において情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

#### 4) 肝機能障害について

機構は、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、肝機能異常が多く認められていることから、肝機能異常に関して新たに注意喚起を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）では、肝機能異常が4/5例に認められている。また、日本人小児を対象とした国内臨床試験（D0602001 試験）では本剤の投与量増加に伴うALT増加及びAST増加の発現増加傾向が認められていること（表21）、本邦の製造販売後調査において、本剤の投与量増加に伴う肝機能に関連する副作用<sup>70)</sup>の増加が認められていることから（表22及び表23）、本剤を高用量投与することにより、肝機能に関連する事象の発現が増加する可能性はあると考える。しかしながら、国内外臨床試験において、重篤な肝機能に関連する副作用の発現症例は1例のみ（海外CF試験1日6g投与）であったこと、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）で4/5例に認められた肝機能に関連する副作用は、軽度～中等度であり、無処置又は対症療法により回復していること、肝機能に関連する副作用については、添付文書にて肝機能障害に関する注意喚起を行っていること等を踏まえると、現時点で追加の対応を行う必要はないと考える。

表 21 国内小児細菌感染症（化膿性髄膜炎を含む）を対象とした臨床試験（D0602001 試験）における ALT 及び AST 増加の発現状況

	10mg/kg/回 (6 例)		20mg/kg/回 (37 例)		40mg/kg/回 (8 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
ALT 増加	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (24.3)	9 (24.3)	4 (50.0)	4 (50.0)
AST 増加	0	0	6 (16.2)	5 (13.5)	4 (50.0)	4 (50.0)

例数 (%)

表 22 使用成績調査（小児を除く）での投与量別の肝機能に関連する副作用の発現状況

1日最大投与量 (g)	例数	発現例数	発現率
≤0.5	295	16	5.4
0.5<≤1	4005	311	7.8
1<≤2	881	84	9.5
2<	20	1	5.0

表 23 特定使用成績調査（小児）での投与量別の肝機能に関連する副作用の発現状況

1日最大投与量 (mg/kg)	例数	発現例数	発現率
≤30	142	3	2.1
30<≤60	544	36	6.6
60<≤120	475	38	8.0
120<	49	7	14.3

機構は、以下のように考える。

<sup>70)</sup> MedDRA の器官別大分類 (SOC) における「肝胆道系障害」に分類される事象、「臨床検査」のうち高位グループ用語 (HGLT) における「肝胆道系検査」に分類される事象と定義した。

国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、肝機能異常が多く認められ、製造販売後調査においても用量増加に伴い肝機能に関連する副作用の増加が認められていることから、本剤の高用量投与により、肝機能障害が増える可能性はあると考えるが、認められた肝機能障害の重症度は、軽度～中等度であったこと、添付文書において肝機能検査の実施等に関する注意喚起が行われていること等を踏まえると、本剤の投与量を1日6gに増量した場合でも、新たな注意喚起を行う必要性は高くないと考える。しかしながら、本剤1日6gの高用量が投与された症例は限られていることから、本剤高用量投与時の肝機能障害の発現状況については、引き続き製造販売後調査にて情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 5) 小児に対する安全性について

機構は、日本人の小児化膿性髄膜炎患者に対する、1日上限用量を6gに増加した場合<sup>66)</sup>の安全性について、以下のように考える。

本申請において、新たに小児化膿性髄膜炎患者に対する臨床試験は実施されていないが、小児感染症（化膿性髄膜炎を含む）を対象とした国内臨床試験（D0602001 試験）で本剤1日120mg/kgが投与された症例で多く認められた事象はAST増加及びALT増加（いずれも4/8例）であり、いずれも軽度であったこと、海外第Ⅲ相試験（3591IL/0020 試験、3591IL/0021 試験、3591IL/0022 試験及び3591IL/0065 試験）では、下痢及び発疹が多く認められたが、重篤な有害事象は認められておらず、対照群とほぼ同様の発現率であったこと、小児を対象とした特定使用成績調査では本剤の投与量増加により肝機能に関連する副作用が多く認められたが、成人でも同様の傾向が認められていること等を踏まえると、成人と同様の注意喚起を行うことで、本剤の1日用量の上限を6gとすることに大きな問題はないと考える。ただし、本邦において1日の上限用量である3gを超えた症例は限られることから、1日3gを超えて本剤が投与された小児での安全性については、製造販売後調査にて検討する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤1日6g投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化膿性髄膜炎は、血液脳関門が破綻する等の理由により、髄腔中に細菌が侵入して発症する致死的な重症感染症であり、早期に適切に治療しなければ予後が不良となるため、早期に推定原因菌のMICを超える抗菌薬の髄液中濃度を確保することが求められている。海外では化膿性髄膜炎に対して本剤1日6gの用量が設定されているが<sup>71)</sup>、国内では本剤1日3gが上限とされており、国内外の成書及びガイドライン等では、本剤の1日6g投与は第一又は第二選択薬として推奨されている<sup>54), 72), 73)</sup>ことを踏まえ、本邦においても本剤1日6gの投与が可能となるよう開発を開始した。その結果、国内第Ⅲ相試験（D0605003 試験）において、本剤1日6g投与により一定の髄液移行性が確認されたこと、いずれの症例においても臨床効果は有効であり、細菌学的効果についても消失であったこと、安全性については肝機能障害が多く認められたが、軽度～中等度であったこと、海外臨床試験においても本剤の有効性及び安全性は示されていることから、本剤1日6gは本邦においても化膿性髄膜炎の有用な治療の選択肢となると考えられた。

<sup>71)</sup> 成人は2gを8時間ごと、小児は40mg/kgを8時間ごと（体重50kgを超える場合は成人の用量を用いる）投与することとされている。

<sup>72)</sup> JAID/JSC 感染症治療ガイド2011, 20-36, 2012

<sup>73)</sup> The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, 42nd ed. Sperryville(VA): Antimicrobial therapy, Inc.;2012

以上より、承認用量の国内外での差異や1日6g投与に対する国内の医療ニーズに鑑み、化膿性髄膜炎に対する本剤の投与量を1日6gとすることは、臨床上意義があると考えます。

機構は、以上について了承し、化膿性髄膜炎に対する本剤の投与量を1日6gとすることは、臨床的に意義があるものと考えます。

## (5) 用法・用量について

### 1) 成人及び小児の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、薬物動態の検討等から、本剤1日6gの方が1日3gよりも本薬の薬力学的効果の指標とされている%T>MICは増大し、本剤1日6gの方が1日3gよりも高い髄液中濃度を示していること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 化膿性髄膜炎患者における髄液中本薬濃度について」の項参照）、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で議論した結果を踏まえ、成人の化膿性髄膜炎患者に対する本剤の用量を1日6gと設定すること、並びに小児の化膿性髄膜炎患者に対する1日上限用量を6gと設定することは可能と考える。

### 2) 投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について以下のように説明している。

本剤の投与期間は、原則として14日以内とされているが、化膿性髄膜炎の治療では、感染部位への薬剤移行性が悪く、より長期の治療を必要とする場合もあることから、国内第Ⅲ相試験(D0605003試験)では、本剤の投与期間を原則14日以内とし、最長28日と設定し、試験を実施した。その結果、国内第Ⅲ相試験(D0605003試験)における投与期間は、4/5例で14日間を超えて投与されたが、海外臨床試験においても14日を超えて投与された症例が認められており(表24)、国内第Ⅲ相試験(D0605003試験)において、投与15日以降に新たに発現した副作用は、注射部位紅斑及び血中ALP増加各1例で、いずれも軽度であった。

表24 本剤1日6gの投与期間(成人)

		国内第Ⅲ相試験 (D0605003試験)	海外第Ⅲ相試験 (3591IL/0020/0021試験)	海外試験CF
例数		5	28	34
投与期間	～7日	0	5	3
	8～14日	1	19	13
	15～21日	1	3	15
	22日～	3	1	3
投与日数	最小値	14日	1日	4日
	最大値	28日	25日	24日

国内特定使用成績調査(化膿性髄膜炎)では、1日最大用量が3gを超えて投与された患者の56.2%(9/16例)において投与期間が14日間を超えており、医療現場における実態として、化膿性髄膜炎の治療では14日を超えて本剤投与が必要と判断される事例が存在し、製造販売後の安全性情報を含め、本剤の投与期間が14日を超える場合において、安全性上問題となるような事象は認められていない。

以上より、化膿性髄膜炎に対して、個々の患者の状態により14日を超える本剤の投与が必要と判断された場合に、誤解なく投与できるよう、本剤の用法・用量の項に記載されている投与期間に関する

る記載を削除することが適切と判断した。なお、当該記載を削除した場合でも、類薬と同様に、耐性菌の発現等を防ぐために感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起されており、大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

抗菌薬の投与期間として、国内外のガイドライン<sup>49), 54), 61)</sup> 及び海外の成書<sup>51), 74)</sup> では本剤の投与期間が14日を超えることがあり得る旨が述べられていること、特定使用成績調査（化膿性髄膜炎）においても、本剤が14日を超えて投与された症例が存在していることから、化膿性髄膜炎の治療では、患者の状態により本剤を14日間以上投与する必要性はあると考えるため、投与期間を原則14日以内とすることの記載を削除することは可能と考える。なお、本剤が14日を超えて投与された症例において、安全性に大きな懸念は認められていないものの、検討された例数は限られていることから、本剤の投与期間が14日を超える症例における安全性については、引き続き製造販売後調査において検討する必要があると考える。

また、化膿性髄膜炎以外の一般感染症に対して、投与期間を原則14日以内とすることの記載を本剤の用法・用量から削除することについては、以下の点が添付文書で注意喚起されているものの、適正使用の観点から臨床現場への影響も踏まえて判断する必要があると考える。

- 本剤は投与開始後3日を目安として、本剤に対する感受性を確認し、継続投与の必要性を判定するよう注意喚起されていること
- 耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう注意喚起されていること

以上より、本剤の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。なお、化膿性髄膜炎以外の一般感染症に対する投与期間については、専門協議における意見を踏まえて判断したい。

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

さらに、本剤の投与期間は、化膿性髄膜炎を除き原則として14日以内とすること。

#### 化膿性髄膜炎以外の一般感染症

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

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

#### 化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注す

<sup>74)</sup> Goldman's Cecil medicine 24<sup>th</sup> edition

る。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g（力価）を超えないこととする。

（下線部追記）

#### （6）製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について以下のように説明した。

現在計画している製造販売後調査として、化膿性髄膜炎患者に対する本剤1日6g投与時における安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的として、特定使用成績調査を実施する予定である。本調査では、調査対象症例が限られており、契約した施設で調査対象症例が集積されない可能性があることから、調査方法はレトロスペクティブな調査とし、調査予定期間を2年間、調査目標症例数を最低10例として調査を実施する予定である。なお、小児についても本剤1日3gを超えて使用された場合には、当該症例に関する情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（D0605003試験）における組み入れ症例数は5例であり、化膿性髄膜炎に対する本剤1日6g投与に関する安全性及び有効性に関する情報は非常に限られたものであること等を踏まえ、製造販売後には、以下の点について調査を行う必要があると考える。

- 消化器症状の発現状況について
- 神経学的症状の発現状況について
- 肝機能障害の発現状況について
- 小児化膿性髄膜炎患者で、本剤1日3gを超える投与を受けた症例における安全性及び有効性について

なお、本調査における目標症例数については、最低10例とされているが、上述の点を検討するため、より多くの症例で検討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。

### 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(5.3.5.2-01)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、化膿性髄膜炎における本剤1日6g投与について一定の有効性が期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、本剤1日6gの国内臨床試験における有効性及び安全性に関する情報は極めて限定的であることから、製造販売後には本剤1日6g投与時の有効性及び安全性について可能な限り多くの情報収集を行う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、承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 5 日

### I. 申請品目

- [販売名] ①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g  
②メロペン点滴用キット 0.5g
- [一般名] メロペネム水和物
- [申請者] 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 1 月 22 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) に記載した機構の判断は概ね支持され、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) 投与期間について

本剤の投与期間に対する機構の判断について（「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (5) 用法・用量について、2) 投与期間について」の項参照）、化膿性髄膜炎に対する投与期間として、原則 14 日以内とする旨の記載を本剤の用法・用量から削除することについて、専門委員の同意は得られた。また、化膿性髄膜炎以外の一般感染症に対する投与期間を原則 14 日以内とすることについて、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 化膿性髄膜炎以外の一般感染症において、抗菌剤の適正使用の観点から、本剤を漫然と長期間投与することは慎むべきと考える。ただし、臨床現場においては、14 日を超えた継続投与が必要な場合もある。
- 初期治療（数日間～1 週間）後には、原因菌の同定及び薬剤感受性データをもとに他剤に変更すべき場合も多く、14 日間までの投与で十分な場合も多い。一方で、原因菌の種類又は患者の状態によっては本剤の継続投与が必要であり、骨髄炎及び膿瘍等の治療ではより長期間の投与が必要な場合もある。
- 化膿性髄膜炎以外の一般感染症の中に、骨髄炎等も含まれるのであれば、単純に化膿性髄膜炎とそれ以外という分類で投与期間を規定することは適切ではないと考える。また、用法・用量の記載における「投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定」するところまでは問題ないが、3 日目に継続という判断がなされた場合に、14 日間の投与が可能というものではない。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のように判断した。

適正使用の観点から本剤を漫然と長期間投与することは避けるべきであるが、以下の点から、現在

の臨床現場における本剤の投与期間として、「原則 14 日以内」とすることが必ずしも規定されるべきものではなく、現行の添付文書においても漫然とした長期間の投与を避けるよう注意喚起されていることを踏まえ、化膿性髄膜炎以外の一般感染症においても用法・用量における「原則として 14 日以内」との記載は削除することが適切と判断する。

- 化膿性髄膜炎と同様に、化膿性髄膜炎以外の一般感染症においても 14 日間を超えた投与が必要とされる場合があるにもかかわらず、当該規定によって十分な投与がなされなくなる可能性が否定できないこと。
- 適正使用の観点において、投与期間の上限を一律に規定することよりも、投与開始 3 日後を目安に感受性データ等を踏まえて継続投与の可否を検討すること及び投与開始 1 週間程度を目安に患者の状態を踏まえて継続投与の可否を検討することが重要であり、漫然とした長期間の投与を行わない旨の注意喚起は現行の添付文書において既になされていること。
- 耐性菌の発現を防ぐ目的の注意喚起についても、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう添付文書において注意喚起されていること。
- 国内の一般感染症に対する製造販売後調査において、14 日を超えて本剤が投与された割合は、成人 15.6% (817/5242 例)、小児 9.9% (120/1210 例) であり、投与 15 日以降の副作用発現率 [成人 : 3.6% (29/817 例)、小児 : 8.3% (10/120 例)] は、投与 14 日以内の副作用発現率 [成人 : 10.4% (547/5242 例)、小児 : 13.7% (166/1210 例)] と比較して低く、認められた主な副作用はいずれも肝機能障害であったことから、14 日を超える投与によって安全性に特段の懸念はないと考えられること。
- 「原則 14 日以内」との規定がなされていない海外における経年的な感受性推移において、本薬に対する感受性に特段の変化は認められていないこと（「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) 化膿性髄膜炎の原因菌の本薬に対する感受性推移について」の項参照）。

以上の機構の判断について、専門委員からの了解が得られた。

## (2) 製造販売後調査について

製造販売後調査に対する機構の判断について（「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) 製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門委員から支持されたことから、以下の点について情報収集を行うよう申請者に指示したところ、より多くの症例数を集積し、化膿性髄膜炎患者における本剤 1 日 6g 投与の安全性及び有効性を検討するため、調査予定期間を 2.5 年間<sup>75)</sup>、目標症例数を 30 例<sup>76)</sup> として調査を実施する旨を説明した。

- 消化器症状の発現状況について
- 神経学的症状の発現状況について
- 肝機能障害の発現状況について
- 小児化膿性髄膜炎患者で、本剤 1 日 3g を超える投与を受けた症例における安全性及び有効性について

<sup>75)</sup> 本調査はレトロスペクティブに実施する予定であるため、承認後から 3 年間の調査が可能とされている。

<sup>76)</sup> 目標症例数について、今後の医療環境における本剤の使用状況を踏まえ、機構と相談の上再検討することとされた。

機構は、以上の製造販売後調査計画（案）について了承した。

### 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年とすることが適切と判断する。

#### [効能・効果]

##### 1. 一般感染症

###### <適応菌種>

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

###### <適応症>

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

##### 2. 発熱性好中球減少症

（変更なし）

#### [用法・用量]

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

さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。

##### 1. 一般感染症

###### 化膿性髄膜炎以外の一般感染症

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

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

###### 化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g（力価）を超えないこととする。

##### 2. 発熱性好中球減少症

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

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

（下線部追加、取り消し線部削除）