

# 再審査報告書

平成 22 年 11 月 5 日

医薬品医療機器総合機構

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名 *                      | ① タゴシッド皮膚反応用<br>② 注射用タゴシッド 200mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 有効成分名                        | テイコプラニン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 申 請 者 名                      | サノフィ・アベンティス株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果           | ① 注射用テイコプラニンの使用に際しての皮膚反応に使用する。<br>② 〈適応菌種〉本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）<br>〈適応症〉敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等<br>の二次感染、肺炎、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量           | ① 添付の生理食塩液に溶解し、300 µg（力価）/mL の溶液を調整する。<br>この溶液を用いてプリックテストを行い、陰性ならばこの液約 0.02 mL を<br>皮内に注射する。この場合、対照として生理食塩液約 0.02 mL を試験液注<br>射部位から十分離れた位置に皮内注射する。<br>② 通常、成人にはテイコプラニンとして初日 400 mg（力価）又は 800 mg（力<br>価）を 2 回に分け、以後 1 日 1 回 200 mg（力価）又は 400 mg（力価）を<br>30 分以上かけて点滴静注する。<br>敗血症には、初日 800mg（力価）を 2 回に分け、以後 1 日 1 回 400mg（力<br>価）を 30 分以上かけて点滴静注する。<br>通常、乳児、幼児又は小児にはテイコプラニンとして 10 mg（力価）/kg を<br>12 時間間隔で 3 回、以後 6～10 mg（力価）/kg（敗血症などの重症感染症<br>では 10 mg（力価）/kg）を 24 時間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。<br>また、新生児（低出生体重児を含む）にはテイコプラニンとして初回のみ<br>16 mg（力価）/kg を、以後 8 mg（力価）/kg を 24 時間ごとに 30 分以上か<br>けて点滴静注する。<br>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 |
| 承認年月日<br>承認事項<br>一部変更<br>年月日 | 1.①②平成 10 年 4 月 10 日<br>2. ②平成 15 年 1 月 31 日 小児・新生児の用法・用量追加<br>3. ②平成 17 年 2 月 14 日 再評価結果に伴う効能・効果の変更                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 再審査期間                        | 1. 6 年。ただし、①については医薬発第 0513001 号（平成 15 年 5 月 13 日付）<br>により、②については医薬発第 0416011 号（平成 15 年 4 月 16 日付）により<br>平成 19 年 1 月 30 日まで延長<br>2. 4 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 備考                           | タゴシッド（原薬）は、新薬事法施行に伴う製剤の承認書記載整備により、<br>平成 20 年 7 月 15 日付で承認整理された。<br>*「注射用タゴシッド」は、平成 18 年 5 月 29 日付で、医療事故防止対策として<br>の販売名変更に係る医薬品製造販売承認取得により、「注射用タゴシッド 200mg」<br>に変更された。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は以下の2調査が実施された。

**使用成績調査 1：**承認条件<sup>1</sup>に基づき、タゴシッド皮膚反応用、注射用タゴシッド200mg（以下、「本剤」という。）の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する目的で目標症例数を3,000例として、平成11年2月から平成14年5月まで中央登録方式にて実施され、国内556施設から2,035例の症例が収集された。

**使用成績調査 2（成人及び小児・新生児）：**承認条件<sup>3</sup>に基づき、目標症例数を300例（小児・新生児100例、成人200例）として平成15年7月から平成18年1月まで中央登録方式にて実施され、国内95施設から317例の症例が収集された。

特定使用成績調査は以下の4調査が実施された。

**小児に対する特定使用成績調査：**承認条件<sup>1</sup>に基づき、小児を対象とし、平成12年4月から平成13年3月までレトロスペクティブに実施された。目標症例数は130例とされたが、ほとんどが前投薬無効例に本剤が投与されていることから症例収集は困難であり、調査可能であった13施設から45例全例が収集された。本調査結果は、小児・新生児の用法・用量追加の一部変更承認申請資料として提出された。

**高齢者に対する特定使用成績調査：**承認条件<sup>1</sup>に基づき、65歳以上の高齢者を対象とし、目標症例数を300例として、平成11年4月から平成14年5月まで中央登録方式にて実施され、国内96施設から294例の症例が収集された。なお、安全性の検討は、本調査の安全性解析対象症例291例に加え、使用成績調査1の安全性解析対象症例より高齢者として抽出された1,499例を合算した合計1,790例において実施された。

**その他の特定使用成績調査（MRSAの感受性サーベイランス）：**承認条件<sup>2</sup>に基づき、耐性菌の出現状態を調査することを目的に、目標集積菌株数を4,000株（1,000株×4）とし、第1期（平成11年6月～8月）、第2期（平成13年6月～8月）、第3期（平成15年6月～8月）、第4期（平成17年6月～8月）で実施された。第1期32施設にて1,353株、第2期33施設にて1,532株、第3期33施設にて1,499株及び第4期31施設にて1,388株が収集回収された。

**その他の特定使用成績調査（造血器疾患を合併したMRSA感染症患者）：**「造血器疾患及びその治療などにより好中球減少に伴う発熱が認められた患者」に対する治療指針「Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan」には、グリコペブチド系抗MRSA薬の使用が記載されている。そのため、造血器疾患を合併したMRSAによる感染症を疑う患者を対象に、目標症例数を70例として、平成16年11月から平成17年10月まで連続調査方式にて実施され、国内42施設から156例の症例が収集された。観察期間は、投与開始1週間前から投与終了（中止を含む）までとされた。

製造販売後臨床試験は以下の2試験が実施された。

**腎機能障害患者に対する製造販売後臨床試験：**承認条件<sup>1</sup>に基づき、腎機能障害患者に対する有効性、安全性及び血中薬物濃度推移を検討することを目的として、腎機能障害度別に3群（ $40 < \text{Ccr} \leq 60 \text{ mL/分}$ 、 $10 < \text{Ccr} \leq 40 \text{ mL/分}$ 、 $\text{Ccr} \leq 10 \text{ mL/分}$ 、Ccr：クレアチニン・クリアランス）に分け、各群8例、計24例を目標に、平成11年11月から平成14年9月まで実施され、12施設から23例が収集された。

**小児・新生児に対する製造販売後臨床試験：**承認条件<sup>1</sup>に基づき、小児（生後4週以上16歳未満）・新生児（生後4週未満）におけるMRSAによる感染症によると推定される敗血症患者に対する本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的として、新生児、小児各8例、計16例を目標に、平成12年4月から平成13年3月まで実施され、12施設から、17例（新生児9例、小児8例）が収集された。本試験結果は、小児・新生児の用法・用量追加の一部変更承認申請資料として提出された。

<sup>1</sup>承認条件1：本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、再審査の申請資料として提出すること。

<sup>2</sup>承認条件3：小児に対する本剤の有効性及び安全性について、適切かつ十分な使用成績調査を実施すること。

<sup>3</sup>承認条件2：本剤使用後の本剤耐性及びバンコマイシン耐性菌の出現状態を十分に調査し、医療関係者に情報提供すること。

## 2. 使用成績調査 1 の概要

### 2.1 安全性

安全性については、収集された 2,035 例のうち、39 例（契約期間違反 3 例、登録違反 12 例、調査票記載不備 16 例、本剤未投与 6 例及び安全性判定不能 2 例）を除外した 1,996 例が解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 14.1%（281/1,996 例、463 件）、であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%（50/218 例、103 件）を上回ることにはなかった。

器官別大分類別における主な副作用は、「臨床検査」6.2%（124/1,996 例）が最も多く認められ、以下、「肝胆道系障害」4.3%（86/1,996 例）、「腎及び尿路障害」1.5%（29/1,996 例）、「血液及びリンパ系障害」1.4%（28/1,996 例）の順であった。また、主な副作用の種類別では、肝機能異常 64 件、ALT 増加 57 件、AST 増加 55 件であった。

安全性解析対象症例から除外された 39 例のうち、副作用は 3 例 4 件に認められ、重篤な副作用は貧血の 1 件であり、転帰は不明であった。非重篤な副作用（転帰）は、肝機能異常（軽快）、ALT 増加（回復）及び AST 増加（回復）の各 1 件であった。

安全性（副作用発現率）に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来の区分、使用理由、感染症の重症度、罹病期間、アレルギー歴、肝機能障害、腎機能障害、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴、本剤投与前の抗生剤等、併用薬剤及び併用療法の各有無別、本剤の 1 日投与量（初回及び平均）、投与期間、血中濃度（トラフ値及びピーク値）について検討された。

その結果、性別、肝機能障害、腎機能障害、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴、本剤投与前の抗生剤等、併用薬剤の各有無別、本剤の 1 日投与量（初回）及び投与期間において副作用発現率に有意差が認められた。性別については「男性」の副作用発現率 15.3%（189/1,237 例）が「女性」12.1%（92/759 例）より高かった。肝機能障害については「有」の副作用発現率 16.7%（108/645 例）が「無」の 12.8%（172/1,344 例）より高かった。腎機能障害については「有」の副作用発現率 17.9%（73/409 例）が「無」の 13.0%（206/1,583 例）より高かった。投与開始時の基礎疾患・合併症については「有」の副作用発現率 14.8%（261/1,762 例）が「無」の 8.3%（19/228 例）より高かった。既往歴については「有」の副作用発現率 15.7%（160/1,021 例）が「無」の 11.2%（88/784 例）より高かった。本剤投与前の抗生剤等については「有」の副作用発現率 14.8%（246/1,664 例）が「無」の 10.5%（34/323 例）より高かった。併用薬剤については「有」の副作用発現率 15.5%（229/1,477 例）が「無」の 9.3%（48/514 例）より高かった。本剤の 1 日投与量（初回）については、「400 mg 超」の副作用発現率 18.2%（85/467 例）がそれ以下の層（「200mg 以下」の 13.1%（29/222 例）、「200mg 超 400mg 以下」の 12.8%（166/1,302 例））より高かった。投与期間については「1～3 日」の副作用発現率 23.6%（17/72 例）が、他の期間（例えば「4～7 日」の 10.1%（66/656 例）、「15 日以上」の 16.5%（56/339 例））より高かったが、一定の傾向は認められなかった。

これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

安全性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を検討するために、ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、有意差が認められた因子は、腎機能障害、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴の各有無別、本剤の 1 日投与量（初回）の 4 因子であった。

腎機能障害については、「無」に対する「有」のオッズ比が 1.39（1.02-1.90）（以下、オッズ比の（）内は 95%信頼区間を示す。）であったが、腎機能障害「有」において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「臨床検査」7.3%（30/409 例）、「肝胆道系障害」4.7%（19/409 例）及び「腎及び尿路障害」3.7%（15/409 例）で、「無」では、主に「臨床検査」5.9%（94/1,583 例）と「肝胆道系障害」4.2%（66/1,583 例）であり発現傾向に偏りは認められなかった。また、「有」の症例に発現した重篤な副作用は腎機能障害 2.0%（8/409 例）、血中尿素増加 1.7%（7/409 例）等で、「無」では腎機能障害 0.4%（6/1,583 例）、血中尿素増加 0.3%（5/1,583 例）等であり、明確な発現傾向の偏りは認められず、転帰についても臨床的に意義があると思われる偏りは認められなかった。

<sup>4</sup>前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、第 III 相試験、用量設定に関する試験の 4 試験を併合

投与開始時の基礎疾患・合併症については、「無」に対する「有」のオッズ比が 1.82 (1.10-3.02) であったが、「有」において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「臨床検査」6.6% (117/1,762 例)、「肝胆道系障害」4.5% (79/1,762 例) で、「無」では、主に「臨床検査」3.1% (7/228 例) と「肝胆道系障害」2.6% (6/228 例) であり、発現傾向に偏りは認められなかった。「有」の症例に発現した重篤な副作用は腎機能障害 0.8% (14/1,762 例)、血中尿素増加 0.7% (12/1,762 例) 等で、「無」では肺炎 0.4% (1/228 例) 等であり、明確な発現傾向の偏りは認められなかった。

既往歴については、「無」に対する「有」のオッズ比は 1.42 (1.07-1.89) であったが、「有」において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「臨床検査」7.1% (72/1,021 例)、「肝胆道系障害」5.0% (51/1,021 例) 及び「腎及び尿路障害」1.7% (17/1,021 例) で、「無」では、主に「臨床検査」4.9% (38/784 例) 及び「肝胆道系障害」3.6% (28/784 例) であり、発現傾向に偏りは認められなかった。「有」の症例に発現した重篤な副作用は腎機能障害 1.0% (10/1,021 例)、血中尿素増加 0.7% (7/1,021 例) 等で、「無」では血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 0.5% (4/784 例) 等であり、明確な発現傾向の偏りは認められなかった。さらに、既往歴のうち件数が多く、使用成績調査 1 全体の副作用発現率 14.1% を超えていた脳動脈の狭窄 (症) NOS、悪性又は良性と明示されていない本態性高血圧 (症)、肺結核の 3 疾患について、それぞれの既往歴有無別の副作用発現率の検討を行った。その結果、3 疾患とも有無別の器官別大分類別の副作用に偏りは認められなかった。

本剤の 1 日投与量 (初回) については「200mg 以下」に対する「200mg 超 400mg 以下」、「400mg 超」のオッズ比はそれぞれ 0.94 (0.60-1.47)、1.40 (0.86-2.27) であり、いずれにおいても「200mg 以下」と比較して有意に副作用発現率が高くなることはなかった。

以上より申請者は、上記 4 因子において有意差が認められた要因は不明であるが、特記すべき事項はなく、安全対策上、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

## 2.2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から 497 例 (適応外使用<sup>5</sup>217 例、MRSA 未検出 147 例、有効性判定不能 133 例) を除いた 1,499 例が解析対象とされた。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査の有効率<sup>6</sup>56.8% (851/1,499 例) 及び菌消失率<sup>7</sup>48.3% (547/1,132 例) は、承認時までの試験<sup>8</sup>における有効率<sup>9</sup>82.6% (19/23 例) 及び菌消失率<sup>10</sup>85.0% (17/20 例) と比較して低かった。申請者は、承認時までの試験の評価対象症例が 23 例と少ないため、承認時に比べ本調査の有効率が低かった理由を特定するには至らなかったと説明した。

有効率に影響を及ぼす背景別要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、使用理由、感染症の重症度、罹病期間、肝機能障害、腎機能障害、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴の各有無別及び投与期間で有意差が認められた。使用理由については、「膿胸」38.9% (7/18 例) を除いて、最も多くの症例に使用された「肺炎」の有効率 54.2% (569/1,049 例) は、それ以外の疾患 (「敗血症」61.8% (76/123 例)、「深在性皮膚感染症」80.0% (4/5 例)、「慢性膿皮症」64.7% (44/68 例) 、

<sup>5</sup>褥瘡、尿路感染症各 31 例、腹腔内感染 14 例、MRSA 検出 (疾患特定不能) 13 例、複数理由 12 例、カテーテル、ドレーン等の感染 11 例、気管支炎 9 例、膀胱炎、腸炎、咽頭炎各 8 例等

<sup>6</sup>担当医師により全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 6 段階判定され、「改善」以上を有効として、その割合が有効率とされた。解析に際して「判定不能」は除外されている。

<sup>7</sup>「消失、減少、菌交代、不変、不明」の 5 段階で評価され、症例数のうち「消失」、「菌交代」の割合が菌消失率とされた。解析に際して「不明」は除外されている。

<sup>8</sup>第Ⅲ相試験 (承認用法用量外を含む)

<sup>9</sup>担当医師により全般改善度が「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 5 段階で評価され、「有効」以上を有効としてその割合が有効率とされた。

<sup>10</sup>「消失、減少、不変、菌交代、再発、重複感染、不明」の 7 段階で評価され、症例数のうち、「消失」、「菌交代」の割合が菌消失率とされた。解析に際して「不明」は除外されている。

「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染」71.1% (96/135 例)、「慢性呼吸器病変の二次感染」54.5% (55/101 例)より低かった。感染症の重症度については、「重症」の有効率 49.9% (230/461 例)がそれ以外の層(「軽症」59.9%、「中等度」60.1%)より低かった。罹病期間については「15 日以上」の有効率 47.7% (158/331 例)が、それ以下の罹病期間(例えば「8～14 日」59.6%、「1～3 日」64.3%)より低かった。肝機能障害については、「有」の有効率 47.3% (219/463 例)が「無」の 60.9% (628/1,031 例)より低かった。腎機能障害については、「有」の有効率 50.7% (145/286 例)が「無」の 58.2% (704/1,210 例)より低かった。投与開始時の基礎疾患・合併症については、「有」の有効率 55.6% (735/1,322 例)が「無」の 64.7% (112/173 例)よりも低く、既往歴については「有」の有効率 54.7% (420/768 例)が「無」の 60.5% (363/600 例)より低かった。投与期間については「1～3 日」の有効率 28.6% (8/28 例)が、それ以外の期間(例えば、「4～7 日」の 55.8%、「15 日以上」の 62.3%)より低かった。

これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

有効性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を検討するために、安全性の検討と同様に有意差の認められた因子を用いてロジスティック回帰分析を実施した。その結果、有意差が認められた因子は、感染症の重症度、使用理由、罹病期間、肝機能障害及び既往歴の各有無別の 5 因子であった。

感染症の重症度については、「軽症」に対する「中等度」、「重症」のオッズ比はそれぞれ 1.01 (0.71-1.44)、0.68 (0.46-1.01)であり、いずれにおいても「軽症」と比較して有意に有効率が低くなることはなかった。

使用理由については、「肺炎」に対する「敗血症」、「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染」のオッズ比がそれぞれ 1.77 (1.12-2.80)、1.72 (1.08-2.73)であり、いずれにおいても「肺炎」と比較して有効率が高かった。「膿胸」の有効率が低かった理由については、収集例が 18 例と少ないため評価することは困難であったが、「膿胸」は肺炎や肺膿瘍が胸膜に広がり、細菌が胸腔内に侵入して発症することが多く、重症度が高い疾患であることが有効性に影響したと考えられる。したがって、有効性について特記すべき事項はなく、対応の必要性がないと判断した。使用理由別で有効率に違いが認められたことについては、重症度別に分類した場合、使用理由ごとの重症度別構成比にばらつきが認められること、疾患自体の重症度が異なることが有効率に影響を与えた可能性が高いと考えられた。

罹病期間については、「1～3 日」に対する「15 日以上」のオッズ比は 0.56 (0.39-0.80)であり、「1～3 日」と比較して有効率が低かった。罹病期間が長い症例は他剤無効例等の難治性の症例が含まれていると考えられ、有効率が低くなったものと推察される。

肝機能障害の有無別については、「無」に対する「有」のオッズ比は 0.54 (0.42-0.70)であり、「無」と比較して有効率が低かった。一方、細菌学的効果は「無」が 53.6%に対して「有」では 48.8%と大きな差は認められなかった。つまり MRSA の消失は認められているが、症状の改善が認められない症例が肝機能障害「有」に多かった。これは、投与対象患者のうち、特に肝機能障害を有する患者では全身状態が悪化している可能性が高いため、全身症状の改善が認められず、有効率が低かったものと推察する。

既往歴の有無別では、「無」に対する「有」のオッズ比は 0.77 (0.61-0.99)であり、「無」と比較して有効率が低かったが、使用成績調査 1 全体の有効率は 56.8%であるのに対し、既往歴「有」では 54.7%でありほぼ同等の有効率であった。

以上のことから申請者は、ロジスティック回帰分析で有意差の認められた 5 因子において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

## 2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、長期使用患者)については、使用成績調査 1 として収集された症例より抽出

され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児（16歳未満）：**安全性解析対象症例として5例が収集された。副作用1例（肝機能異常）は非重篤であり転帰は回復であった。有効性については、解析対象として3例が収集され、2例が有効であった。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例として1,499例が収集された。副作用発現率は13.0%（195/1,499例）であり、非高齢者における副作用発現率17.3%（86/497例）を上回ることにはなかった。高齢者において多く認められた器官別大分類別の副作用は、「臨床検査」5.7%（85/1,499例）、「肝胆道系障害」4.1%（61/1,499例）及び「腎及び尿路障害」1.5%（23/1,499例）で、非高齢者では「臨床検査」7.9%（39/497例）、「肝胆道系障害」5.0%（25/497例）であり、発現傾向に偏りは認められなかった。高齢者に発現した重篤な副作用は主に血中尿素増加0.7%（11/1,499例）及び腎機能障害0.7%（10/1,499例）で、非高齢者では血中尿素増加0.2%（1/497例）及び腎機能障害0.8%（4/497例）であり、特徴的な重篤な副作用は認められなかった。転帰についても高齢者と非高齢者で臨床的に意義があると思われる偏りは認められなかった。有効性については解析対象として1,163例が収集され、高齢者の有効率は55.8%（649/1,163例）であり、非高齢者の60.1%（202/336例）と比較し、有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として409例が収集された。腎機能障害「有」の副作用発現率17.9%（73/409例）が「無」の13.0%（206/1,583例）より有意に高かった。要因については不明であるが、「有」の症例に発現した重篤な副作用は腎機能障害2.0%（8/409例）、血中尿素増加1.7%（7/409例）等で、「無」では腎機能障害0.4%（6/1,583例）、血中尿素増加0.3%（5/1,583例）等であり、「有」の患者で特徴的な重篤な副作用は認められなく、転帰についても腎機能障害の有無で臨床的に意義があると思われる偏りは認められなかった。（「2.1 安全性」の項を参照）。有効性については解析対象として286例が収集され、腎機能障害「有」における有効率は50.7%（145/286例）であり、「無」の58.2%（704/1,210例）と比較して有意に低かった（「2.2 有効性」の項参照）。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として645例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率16.7%（108/645例）が、「無」の12.8%（172/1,344例）と比較し、有意に高かった。要因については不明であるが、「有」において多く認められた器官別大分類別の副作用は、「臨床検査」7.0%（45/645例）、「肝胆道系障害」5.1%（33/645例）及び「腎及び尿路障害」2.3%（15/645例）で、「無」では、主に「臨床検査」5.9%（79/1,344例）と「肝胆道系障害」3.9%（52/1,344例）であり、肝機能障害の有無に関わらず、副作用発現に顕著な違いは認められなかった。「有」の症例に発現した重篤な副作用は腎機能障害1.2%（8/645例）、血中尿素増加1.1%（7/645例）等で、「無」では腎機能障害0.4%（6/1,344例）、血中尿素増加0.4%（5/1,344例）等であり、特徴的な重篤な副作用は認められなく、転帰についても肝機能障害の有無で臨床的に意義があると思われる偏りは認められなかった。申請者は、これらの副作用についてすでに使用上の注意の「慎重投与」及び「副作用」の項において注意喚起を行っていることから、新たな安全対策上の措置を講ずる必要はないものと判断した。有効性については解析対象として463例が収集され、肝機能障害「有」における有効率は47.3%（219/463例）であり、「無」の有効率60.9%（628/1,031例）より有意に低かった（「2.2 有効性」の項参照）。

**長期使用患者：**4週を超えて本剤が継続投与された症例を長期使用例とし、安全性解析対象症例として60例が収集された。副作用発現率は16.7%（10/60例）であり、非長期使用患者14.0%（271/1,934例）と比較して大きな差は認められなかった。長期使用患者において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「臨床検査」8.3%（5/60例）及び「肝胆道系障害」5.0%（3/60例）等で、非長期使用患者では、主に「臨床検査」6.2%（119/1,934例）等であり、発現傾向に偏りは認められなかった。長期使用患者に発現した重篤な副作用（転帰）は主に貧血（軽快）、腎機能障害（回復）、血中尿素増加（未回復）が各1例であり特徴的な傾向は認められなかった。有効性については解析対象と

して 42 例が収集され、長期使用患者の有効率は 50.0% (21/42 例) であり、非長期使用患者の 57.0% (830/1,457 例) に比べて大きな差は認められなかった。

以上のことから申請者は、特別な背景を有する患者に関して、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者に関して、安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

## 2.4 重点調査項目

### 2.4.1 血中濃度モニタリング

本剤のトラフ値は 5～10 $\mu$ g/mL を保つことが投与の目安となるが、敗血症などの重症感染症においては確実な臨床効果を得るために 10 $\mu$ g/mL 以上を保つこととされている。しかし、承認時までの試験では被験者数が少なかったため、本調査において血中濃度モニタリングが実施された症例から、血中濃度と有効性・安全性との関係が検討された。

血中濃度モニタリングが実施された症例については、安全性解析対象症例として 71 例、有効性解析対象症例として 53 例が収集された。血中濃度トラフ値別 (①5 $\mu$ g/mL 以下、②5 $\mu$ g/mL 超 10 $\mu$ g/mL 以下、③10 $\mu$ g/mL 超) の副作用発現率は①29.2% (7/24 例) ②20.0% (6/30 例) ③17.7% (3/17 例) であり有意差は認められなかった。

血中濃度トラフ値別の有効率 (感染症の重症度) は、①60.0% (12/20 例) (軽症 15.0% (3/20 例)、中等度 65.0% (13/20 例)、重症 20.0% (4/20 例))、②50.0% (11/22 例) (軽症 31.8% (7/22 例)、中等度 36.4% (8/22 例)、重症 31.8% (7/22 例))、③81.8% (9/11 例) (軽症 18.2% (2/11 例)、中等度 36.4% (4/11 例)、重症 45.5% (5/11 例)) であり有意差は認められなかった。

### 2.4.2 皮膚反応テストの実施時の発疹 (皮疹) ・ショック等のアレルギー症状の発現状況

本剤投与前の皮膚反応テストの実施状況と発疹等との関連及び本剤投与と遅発性発疹 (本剤投与開始 2 日目以降に発現した発疹等) との関連が検討された。

安全性解析対象症例 1,996 例中、本剤投与後に発疹等 (発疹 9 件、そう痒症 3 件、過敏症、全身紅斑及び薬疹の各 1 件) を発現した 12 例のうち、皮膚反応テストを実施した症例は 9 例であり、いずれも陰性であった。また、遅発性発疹については、12 例中 10 例であり、皮膚反応テストは 8 例で実施し、いずれも陰性であった。また、10 例のうち薬剤リンパ球刺激試験が実施された 2 例の結果も陰性であった。

次に、皮膚反応テストを実施した症例の陽性率及び陰性症例においてアレルギー症状と判断された症例 (過敏症、薬疹、そう痒感、発疹、全身紅斑、発熱及びショック) の発現頻度等が検討された。調査票回収症例 2,035 例中、皮膚反応テストの実施例は 1,821 例であり、疑陽性 2 例を含む陽性例は 9 例、陽性率は 0.5% (9/1,821 例) であった。皮膚反応テスト陰性 1,812 例において、アレルギー症状を発現した症例 13 例 (発疹 8 件、発熱 4 件、そう痒症 3 件、全身紅斑 1 件) は非重篤であり、その頻度は 0.7% (13/1,812 例) であった。なお、皮膚反応テスト陽性例 (本剤投与 3 例<sup>11</sup>、本剤非投与 6 例) でのアレルギー症状発現例は認められなかった。

以上のことから申請者は、重点調査項目に関して、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目に関して、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

## 3. 使用成績調査 2 (成人及び小児・新生児) の概要

### 3.1 安全性

安全性については、収集された 317 例のうち 6 例 (契約不備 2 例、登録違反 1 例、調査票記載不備 2 例及び本剤未投与 1 例) を除外した 311 例 (成人 199 例、小児 82 例、新

<sup>11</sup>本剤投与 3 例のうち疑陽性 1 例は、本剤投与後、副作用 (貧血) が認められるも因果関係の可能性は小であった。

生児 30 例) が解析対象とされた。副作用発現率は 22.8% (71/311 例、108 件) であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%とほぼ同程度であったが、使用成績調査 1 における副作用発現率 14.1% (281/1,996 例) と比較して高かった。申請者は、本調査はより多くのデータを収集するため、血中濃度モニタリング実施施設を中心に施設を選定したことから、肝機能検査値を含む臨床検査値の異常変動を把握できる機会が多くなり、結果として「臨床検査」等の副作用発現率が高くなったと考えたと説明した。

器官別大分類別の主な副作用は、「肝胆道系障害」9.0% (28/311 例)、「臨床検査」8.4% (26/311 例)、「血液及びリンパ系障害」、「皮膚及び皮下組織障害」及び「腎及び尿路障害」の各 2.3% (7/311 例) であった。また、副作用の種類別では、肝機能異常 22 件、肝障害、発疹及び血中尿素増加が各 6 件等であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、成人及び小児・新生児（以下、「小児」という。）それぞれについて使用成績調査 1 の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、小児における本剤の 1 日投与量（初回及び平均）（①「200mg 以下」②「200mg 超 400mg 以下」③「400 mg 超」）<sup>12</sup>において有意差が認められた。投与量別の 1 日投与量（初回及び平均）の副作用発現率は 1 日投与量（初回）では①10.2% (9/88 例) ②33.3% (6/18 例) ③33.3% (2/6 例) で、1 日投与量（平均）では①10.9% (10/92 例) ②35.3% (6/17 例) ③33.3% (1/3 例) であり、初回、平均とも②③が①より高かった。これについて申請者は以下のように説明した。

本剤の 1 日投与量（初回及び平均）において、器官別大分類別の副作用の発現傾向に明確な偏りは認められなかった。また、1 日投与量（初回）において重篤な副作用は①貧血 1 例、②血中尿素増加 1 例、③発熱 1 例であり、1 日投与量（平均）においては①貧血 1 例、②発熱、血中尿素増加各 1 例、③では認められず、投与量別に偏りが認められなかった。以上より申請者は、有意差が認められた要因は不明であるが、小児において投与量と副作用発現状況に明確な偏りは認められず、安全対策上現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

## 3.2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から 153 例（適応外使用<sup>13</sup>47 例、MRSA 未検出 85 例、有効性判定不能 21 例）を除いた 158 例（成人 126 例、小児 22 例、新生児 10 例）が解析対象とされた。

患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査の小児の有効率 81.3% (26/32 例) は、承認時までの試験（5.2 小児・新生児に対する製造販売後臨床試験）における有効率 76.5% (13/17 例) と同程度であった。本調査の成人における有効率 50.8% (64/126 例) は、承認時までの試験<sup>8</sup>の有効率 82.6% に比べ低かった。申請者は、承認時までの試験の評価対象症例が 23 例と少ないため、承認時に比べ本調査の有効率が低かった理由を特定するには至らなかったと説明した。

有効率に影響を及ぼす背景別要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、成人では投与期間で有意差が認められ、収集症例数が 2 例と少ない「1～3 日」を除いて、投与期間が短くなるほど、有効率は低くなった。小児では有意差の認められた背景因子はなかった。

本調査の有効性解析対象症例（成人）126 例のうち血中濃度モニタリングが実施された 16 例に加え、使用成績調査 1 の有効性解析対象症例 1,499 例のうち血中濃度モニタリングが実施された 53 例を合算した合計 69 例における血中濃度トラフ値別（①5µg/mL 以下、②5µg/mL 超 10µg/mL 以下、③10µg/mL 超）有効率は、①53.8% (14/26 例) ②51.7% (15/29 例) ③71.4% (10/14 例) であった。申請者は、使用実態下の調査であり、トラフ

<sup>12</sup>小児では体重別に承認用量が設定されているが、症例の 9 割が 20mg/kg 以上であったため、成人の層別記載に倣った。

<sup>13</sup>中耳炎 6 例、腹膜炎、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群各 5 例等

値に限定した血中濃度測定を義務付けることができなかったため、トラフ値を測定できた症例数が少なく、トラフ値と臨床効果の関係を明確に裏付ける結果には至らなかったと説明した。

機構は、トラフ値と臨床効果の関係を評価できるだけの症例数を集めるべきであったと考えるが、調査の困難さを理解し、申請者の説明を了承した。

小児の用法・用量追加承認の際に、承認時までの「4.1 小児に対する特定使用成績調査」及び「5.2 小児・新生児に対する製造販売後臨床試験」において症例が得られなかった「せつ<sup>14</sup>、癰<sup>14</sup>、膿胸、膿皮症<sup>14</sup>」、さらに有効性が示されていない「慢性気管支炎<sup>14</sup>（0/1例）」については製造販売後調査によって情報を収集することとされていた。本調査においては、「慢性膿皮症」4例、「膿胸」1例が収集され、「深在性皮膚感染症」、「慢性呼吸器病変の二次感染」が収集されなかった。この点について機構は申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

収集された「慢性膿皮症」4例については、1例に肝障害及び血中尿素上昇が認められたが、転帰は回復であった。有効性については、全て有効であった。「膿胸」1例については、副作用が認められなかった。有効性については無効であったが、極低出生体重児であり、敗血症を合併していた他、動脈管開存を施しており、本剤投与前から重篤な病態であったことが原因と考えられた。

収集されなかった「深在性皮膚感染症」については、国内の自発報告により本剤を使用した症例が4例報告されており、国内の日常診療下で本剤が使用されていることが確認された。「慢性呼吸器病変の二次感染」については、本調査の小児において使用理由が「その他」とされた30例のうち、1例が「慢性呼吸器病変の二次感染」に該当する（合併症に気管支喘息を有し使用理由が「細菌感染性気管支炎」）と考えられた。当該症例は副作用の発現はなく、「その他」に記載されたため適応外使用とされ有効性解析対象症例からは除外されたが、有効であった。また、「深在性皮膚感染症」の成人の有効率は使用成績調査1及び2でそれぞれ80.0%（4/5例）及び100%（1/1例）であり、「慢性呼吸器病変の二次感染」ではそれぞれ54.5%（55/101例）及び0%（0/2例）であった。

現在のMRSA感染症に対する薬剤としては国内で承認されているものは本剤のほか、バンコマイシン（以下、「VCM」という。）、アルベカシン及びリネゾリドのみである。一般に、MRSA感染症に対してはVCMが第一選択薬に位置づけられており、VCMや他のMRSA感染症治療薬の無効症例、副作用等により他剤による治療が困難な症例に対し、現在でも本剤が必要である状況は変わっていない。

本剤は、全身感染症である「敗血症」に対する有効性が高く、組織移行性も良好であることから、局所感染症である「深在性皮膚感染症、膿胸、慢性膿皮症、慢性呼吸器病変の二次感染」に対しても有効性が期待される。また、少数例ではあるが国内の日常診療下で本剤が小児の「深在性皮膚感染症」及び「慢性呼吸器病変の二次感染」に使用されている現状を鑑みた場合、本剤がこれらの適応症を有することは重要であると考ええる。

機構は、症例が収集されなかったことに関してやむを得ないと判断するものの、今後十分に情報を収集する必要があると考える。

## 4. 特定使用成績調査の概要

### 4.1 小児に対する特定使用成績調査

#### 4.1.1 安全性

安全性については、収集された45例全例が解析対象とされた。副作用発現率は20.0%（9/45例、16件）あり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%を上回ることにはなかった。副作用の種類別ではγ-GTP上昇3件、発熱2件、肝機能障害2件等、肝機能に関連した副作用が多かった。

#### 4.1.2 有効性

<sup>14</sup>平成17年2月14日、「せつ」「癰」は「深在性皮膚感染症」、「膿皮症」は「慢性膿皮症」、「慢性気管支炎」は「慢性呼吸器病変の二次感染」に変更された。

有効性については、安全性解析対象症例から 17 例<sup>15</sup>を除外した 28 例が解析対象とされた。本調査における有効率 88.5% (23/26 例)、菌消失率 75.0% (18/24 例) は、承認時<sup>16</sup>における成人の有効率 79.1% (34/43 例) 及び菌消失率 70.0% (28/40 例) と同程度であった。

機構は、小児・新生児の用法・用量追加の一部変更承認申請時に本調査の安全性及び有効性を確認していることから、現時点で新たな対応は必要ないと考える。

## 4.2 高齢者に対する特定使用成績調査

### 4.2.1 安全性

安全性については、収集された 294 例のうち 3 例（登録違反、非高齢者、本剤未投与 各 1 例）を除外した 291 例が解析対象とされた。さらに、本調査における安全性の検討は、解析対象 291 例に加え、使用成績調査 1 の安全性解析対象症例より高齢者を抽出した 1,499 例を合算した合計例が解析対象として検討された。副作用発現率は 13.6% (244/1,790 例、383 件) であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%を上回ることにはなかった。

器官別大分類別の主な副作用は、「臨床検査」6.0% (107/1,790 例)、「肝胆道系障害」4.6% (83/1,790 例)、「腎及び尿路障害」1.6% (29/1,790 例) であった。また、主な副作用の種類別では、肝機能異常 60 件、ALT 増加 40 件、AST 増加 39 件等であった。なお、安全性解析対象症例から除外された 3 例のうち副作用は 1 例 2 件認められ、副作用の種類は、血中尿素増加、好酸球増加症でいずれも非重篤であり、転帰はそれぞれ未回復、回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、使用成績調査 1 の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、性別、罹病期間、投与期間、肝機能障害、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴及び併用薬剤の各有無別において有意差が認められた。性別については「男性」の副作用発現率 15.1% (162/1,074 例) が「女性」11.5% (82/716 例) より高かった。罹病期間については、「15 日以上」の副作用発現率 17.6% (73/414 例) が他の期間（例えば「1～3 日」14.3% (46/322 例)、「4～7 日」10.7% (41/385 例)、「8～14 日」13.4% (51/381 例)）より高かったが、一定の傾向は認められなかった。投与期間については「1～3 日」の副作用発現率 23.4% (15/64 例) が、他の期間（例えば「4～7 日」の 10.8% (60/558 例)、「15 日以上」の 14.6% (47/323 例)）より高かったが、一定の傾向は認められなかった。肝機能障害については「有」の副作用発現率 16.8% (91/542 例) が「無」の 12.2% (152/1,243 例) より高かった。投与開始時の基礎疾患・合併症については、「有」の副作用発現率 14.5% (234/1,609 例) が「無」の 5.1% (9/175 例) より高かった。既往歴については「有」の副作用発現率 16.1% (155/962 例) が「無」9.7% (62/640 例) より高かった。併用薬剤については「有」の副作用発現率 15.1% (200/1,324 例) が「無」8.9% (41/463 例) より高かった。

これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

安全性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を検討するために、ロジスティック回帰分析を実施した結果、有意差が認められた因子は、併用薬剤ファモチジン<sup>17</sup>、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴の各有無別の 3 因子であった。

併用薬剤ファモチジンについては、「無」に対する「有」のオッズ比は 2.40 (1.39-4.13) であった。「有」において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「肝胆道系障害」12.20% (10/82 例)、「臨床検査」7.32% (6/82 例) で、「無」では「臨床検査」5.92% (101/1,705 例)、「肝胆道系障害」4.16% (71/1,705 例) であり、有無別で発現した副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

投与開始時の基礎疾患・合併症については、「無」に対する「有」のオッズ比が 2.89 (1.45-5.75) であった。既往歴については、「無」に対する「有」のオッズ比が 1.73 (1.26-2.38) であった。なお、投与開始時の基礎疾患・合併症、既往歴については使用成績調査 1「2.1

<sup>15</sup> 16 歳以上 2 例、投与前 MRSA 未検出 6 例、適応外症例（肝膿瘍、術後 MRSA 感染予防、脳膿瘍等）4 例等

<sup>16</sup> 前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、第 III 相試験、用量設定に関する試験の 4 試験うち、承認用法用量内症例を併合

<sup>17</sup> 併用薬剤については、併用薬剤ごとに副作用発現率を検討し、有意差が認められたフロセミド、ファモチジン、プロムヘキシン併用の有無についてロジスティック回帰分析を実施した。

安全性」のロジスティック回帰分析と同様に検討し、特段の措置を講じる必要が無い旨、申請者は説明した。

以上より申請者は、上記 3 因子について有意差が認められた要因は不明であるが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

#### 4.2.2 有効性

有効性については、本調査において収集された 291 例の安全性解析対象症例から、46 例（適応外使用<sup>18</sup>16 例、本剤投与前検体より MRSA 未検出 8 例及び有効性判定不能 22 例）を除外した 245 例が解析対象とされた。

患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における有効率は 53.5%（131/245 例）であり、承認時までの試験<sup>8</sup>における有効率 82.6%を下回った。また、菌消失率 42.0%（73/174 例）は、承認時までの試験<sup>8</sup>における菌消失率 85.0%を下回った。

有効率に影響を及ぼす背景要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、有効率に有意差が認められた患者背景因子はなかった。申請者は、使用成績調査 1 における有効率、菌消失率はそれぞれ 56.8%（851/1,499 例）、48.3%（547/1,132 例）であり、本調査と大きな隔たりがないことから、本調査に特徴的な傾向は見出せなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

#### 4.3 MRSA の感受性サーベイランス

5,772 株（第 1 期 1,353 株、第 2 期 1,532 株、第 3 期 1,499 株及び第 4 期 1,388 株）が収集され、本剤及び VCM の各期の感受性結果を比較した結果、本剤の MIC<sub>50</sub> は第 1 期から 4 期で 1、1、1、0.5µg/ml であり、MIC<sub>90</sub> は 2、2、2、1µg/ml であった。VCM の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は第 1 期から 4 期までいずれも 1µg/ml であった。本剤及び VCM の各期の感受性結果を比較した結果、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> ともに経年的に変化はなかった。

再審査期間終了以降、平成 21 年 4 月から平成 21 年 9 月まで 330 株が収集された。本剤の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 1、2µg/ml で、VCM はいずれも 1µg/ml であった。

以上より申請者は、本剤及び VCM の耐性菌の発現は認められなく、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点はなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

#### 4.4 造血器疾患を合併した MRSA 感染症患者に対する特定使用成績調査

造血器疾患を合併した MRSA 感染症を疑う患者を対象に収集された 156 例から 17 例（契約例数超過症例 5 例、契約期間外症例 11 例及び重複症例 1 例）を除外した 139 例が解析対象とされた。副作用発現率は 29.5%（41/139 例、79 件）であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%を上回った。

器官別大分類別の副作用は、「臨床検査」22 例（15.8%）、「肝胆道系障害」14 例（10.1%）、「皮膚及び皮下組織障害」6 例（4.3%）等であった。また、副作用の種類別では、ALT 増加、血中 ALP 増加の各 9 件等であった。

なお、安全性解析対象症例から除外した 17 例のうち、副作用は 5 例 10 件であり、重篤な副作用は、貧血 2 件で転帰は回復であった。非重篤な副作用は低カリウム血症、肝障害、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、LDH 増加各 1 件、血中 ALP 増加 2 件で転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、使用成績調査 1 の背景別要因と同一の項目に検討された。その結果、肝機能障害の有無において有意差が認められた。

<sup>18</sup>急性気管支炎 3 例、耳漏 2 例等

肝機能障害については、「有」の副作用発現率 48.2% (13/27 例) が「無」の 25.0% (28/112 例) より高かった。「有」において認められた器官別大分類別の副作用発現率は、主に「臨床検査」22.2% (6/27 例)、「肝胆道系障害」14.8% (4/27 例) で、「無」では、主に「臨床検査」14.3% (16/112 例) と「肝胆道系障害」8.9% (10/112 例) であり、有無別で発現した副作用の傾向に偏りは認められなかった。

## 5. 製造販売後臨床試験の概要

### 5.1 腎機能障害患者に対する製造販売後臨床試験

#### 5.1.1 試験計画の概要

主な選択基準は、16 歳以上の入院患者で、Ccr が 60 mL/分以下の患者（透析患者を含む）とされた。投与方法は、初期投与（3 日目まで）は腎機能正常者と等しい投与量とし、4 日目以降は腎機能障害度別に① $40 < \text{Ccr} \leq 60$  の場合、1 日の用量を隔日② $10 < \text{Ccr} \leq 40$  の場合、1 日の用量を 3 日ごと③ $\text{Ccr} \leq 10$  の場合（全症例が血液透析、腹膜透析患者）、1 日の用量を 5 日ごとに 30 分以上かけて点滴静注された。

#### 5.1.2 安全性

安全性については、投与された全症例 23 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 30.4% (7/23 例、15 件) であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%を上回った。重篤な副作用は、意識レベルの低下、慢性腎不全増悪 1 例（死亡）、アナフィラキシーショック 1 例（回復）であった。死亡例については、本剤により尿細管性アシドーシスを来たことが死亡の一因になった可能性は否定できないが、尿細管性アシドーシスの補正が不十分であったこと、慢性腎不全の既往があったこと、原因不明の意識障害を併発していたこと等考慮すべきであると申請者は説明した。

#### 5.1.3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 23 例から 3 例<sup>19</sup>を除いた 20 例が解析対象とされた。改善・治癒率<sup>20</sup>72.2% (13/18 例) は承認時<sup>16</sup>までの成人の有効率 79.1%に比べてほぼ同程度であった。菌消失率<sup>21</sup>35.7% (5/14 例) は承認時<sup>16</sup>の菌消失率 70.0%に比べて低かった。申請者は、対象患者が腎機能障害を有する患者であり、MRSA 感染症は宿主の免疫力が低下した易感染性の患者で発生することが多いことから、MRSA に対する抗菌力のみでは除菌することが困難であったことが要因と考えたと説明した。

#### 5.1.4 薬物動態

薬物動態については、有効性解析対象症例より 2 例（投与規定逸脱例）を除外し、適応外疾患 1 例を含めた 19 例が解析対象とされた。投与量別及び本剤投与後のトラフ値（平均）推移は表 1 のとおりであった。

腎機能障害度別に応じた薬物動態パラメーターは、Ccr (mL/分)<sup>22</sup>：①50.1②25.6、全身クリアランス (mL/分/kg)：①0.27②0.35③0.23、分布容積 (L/Kg)：①2.17②1.70③1.48、半減期 (hr)：①116.99②156.12③159.21 であった。

腎機能障害を有する患者の薬物動態では、5 日目以降の投与間隔を調整することにより腎機能正常者と同じレベルのトラフ値レベルであった。

以上から、申請者は本剤の腎機能障害を有する患者への用法・用量の妥当性が確認できたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、腎機能障害患者に対する有効性、安全性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

<sup>19</sup>アナフィラキシーショック 1 例、適応外疾患 1 例、患者状態が悪く試験対象として不適格と判断された 1 例。

<sup>20</sup>担当医師により全般改善度が「改善・治癒、不変、悪化、判定不能」の 4 段階で判定され、「改善・治癒」の割合を改善・治癒率とされた。

<sup>21</sup>「消失、減少、一部消失、存続、菌交代現象、菌交代症」の 6 段階で評価され、症例数のうち、「消失」、「菌交代現象」、「菌交代症」の割合。

<sup>22</sup> ③については全症例が血液透析、腹膜透析患者であるため、算出されなかった。

| 腎機能障害度     | 症例数 | 血中濃度 (μg/mL) |       |       |       |       |       |
|------------|-----|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|            |     | 2 日目         | 3 日目  | 4 日目  | 6 日目  | 7 日目  | 9 日目  |
| ①          | 4   | 6.67         | 6.86  | 8.42  | 7.86  |       |       |
| ②          | 7   | 8.71         | 9.93  | 12.13 |       | 10.31 |       |
| ③          | 8   | 10.77        | 10.42 | 13.77 |       |       | 9.00  |
| 200 mg/回投与 |     |              |       |       |       |       |       |
| ①          | 3   | 5.22         | 5.48  | 6.45  | 6.05  |       |       |
| ②          | 2   | 4.24         | 4.04  | 5.00  |       | 4.04  |       |
| ③          | 3   | 5.36         | 6.01  | 7.74  |       |       | 5.48  |
| 400 mg/回投与 |     |              |       |       |       |       |       |
| ①          | 1   | 11.00        | 10.97 | 14.32 | 13.27 |       |       |
| ②          | 5   | 10.50        | 12.28 | 14.98 |       | 12.83 |       |
| ③          | 5   | 14.01        | 13.07 | 17.39 |       |       | 11.11 |

表 1 本剤投与後のトラフ値（平均）推移

## 5.2 小児・新生児に対する製造販売後臨床試験

### 5.2.1 試験計画の概要

小児の用法・用量は、1 回の投与量を 10 mg/kg とし、30 分かけて点滴静注された。初回点滴静注後 12 時間毎に 2 回目、3 回目を投与し、3 回目以降は 24 時間毎に 30 分かけて点滴静注された。新生児は初回のみ 16 mg/kg、以降 24 時間毎に 8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注された。症例数については、「1.製造販売後調査全般について（小児・新生児に対する製造販売後臨床試験）」参照。

### 5.2.2 薬物動態

安全性解析対象症例 17 例全例が有効性解析対象症例とされ、測定違反例 1 例を除外した 16 例が解析対象とされた。本剤投与後の 3 日目、4 日目、7 日目のトラフ値 (μg/mL)（平均±標準偏差）推移は、新生児では、15.2±4.5、14.7±3.8、17.8±8.3 であり、小児では 12.5±5.6、12.2±3.8、13.1±3.9 であった。なお、当該試験成績については、添付文書の「薬物動態」の項に追記されている。

### 5.2.3 安全性

副作用発現率は 17.6% (3/17 例) であり、承認時までの成績<sup>4</sup>22.9%を上回ることにはなかった。副作用の種類は、血小板数増加、γ-GTP 増加等であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

### 5.2.4 有効性

有効率は 76.5% (13/17 例) であり、承認時<sup>16</sup>までの成人における敗血症に対する有効率 60.0% (6/10 例) と比較して低くはなかった。

機構は、小児・新生児の用法・用量追加の一部変更承認申請時に本調査の安全性及び有効性を確認していることから、現時点で新たな対応は必要ないとする。

## 6. 副作用及び感染症

### 6.1 主な重篤な副作用及びその頻度

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用症例数は 561 例 824 件（内訳：自発報告 416 例 642 件、使用成績調査 113 例 139 件、特定使用成績調査 30 例 40 件、製造販売後臨床試験 2 例 3 件）であった。そのうち、使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は 494 例 660 件、予測できない（未知）重篤な副作用は 122 例 164 件であった。

既知・重篤な副作用の種類は、主に血小板数減少 82 件、肝機能異常 60 件、発熱 55 件、白血球数減少 47 件、腎機能障害 36 件、血小板減少症 24 件、貧血及び急性腎不全が各 23 件等であり、転帰は回復 336 件、軽快 158 件、未回復 90 件、後遺症 7 件、死亡 35 件、不明 34 件であった。申請者は、副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められなかったと説明した。

未知・重篤な副作用は、主に汎血球減少症 20 件、間質性肺疾患（肺臓炎を含む）10 件、播種性血管内凝固（DIC）9 件、肺炎、意識レベルの低下（意識消失を含む）、チアノーゼ、頻脈、胃腸出血が各 4 件等であり、転帰は、回復又は軽快 110 件、未回復 13 件、後遺症 4 件、死亡 32 件、不明 5 件であった。未知・非重篤な副作用は、血小板数増加 6 件、振戦、C-反応性蛋白増加、白血球数増加が各 5 件等、101 例 119 件であった。申請者はいずれの事象についても本剤との因果関係が明確である症例は少なく、集積状況から考慮すると現時点で使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる必要はなく、今後とも引き続き同様の報告に留意し、必要に応じ対応を行っていくこととしたいと説明した。

なお、再審査期間終了以降、平成 22 年 6 月 22 日までに機構に報告された重篤な副作用は 150 例 219 件であり、未知の副作用は 71 例 87 件であった。承認時からの累積報告件数が 3 件以上の未知・重篤な主な副作用は、播種性血管内凝固（DIC）14 件、汎血球減少症 34 件、低血糖症 4 件、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）4 件、間質性肺疾患 12 件、呼吸不全（急性呼吸不全含む）4 件、胃腸出血 7 件、急性膵炎 4 件であった。申請者は、いずれの事象も本剤との因果関係が必ずしも明確ではないことから現時点においては特に対応はとらないが、今後も情報収集に努めると説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

## 6.2 本剤との因果関係が否定できない死亡例

再審査期間中に本剤との因果関係が否定できない死亡例は 48 例 67 件であった。これらの死亡例について、申請者は以下のように説明した。

器官別大分類における感染症及び寄生虫症での死亡例は、肺炎 4 件、敗血症 3 件、壊疽、感染、重複感染が各 1 件の 10 例 10 件であった。肺炎の 3 例は本剤の効果が得られなかったために原疾患が増悪したと考えられ、残り 1 例は本剤投与後に好中球減少が認められており、新たな感染症に罹患した可能性も否定できないが、原疾患の進行の可能性も考えられた。敗血症の 3 例のうち 1 例は本剤投与前より MRSA 敗血症を来しており、本剤投与後に菌交代現象を来し、死亡した症例であった。患者は本剤投与以前より、敗血症を来していたものの、本剤が敗血症の菌交代現象及び死亡に間接的に関与した可能性は否定できない。残り 2 例は MRSA 呼吸器感染症に対して本剤が投与され、後に敗血症を合併した症例であった。このうち 1 例は菌交代現象が確認されており、1 例は本剤と敗血症との因果関係は否定的である。壊疽の 1 例は、基礎疾患である閉塞性動脈硬化、足趾壊死の悪化により死亡に至った可能性が高いと考えられた。感染の 1 例は、情報不足により評価困難な症例であった。重複感染の 1 例は、本剤投与後に菌交代症を発現した症例であり、患者の死亡は緑膿菌のコントロール不可による敗血症であるため直接的には本剤との関連を認めないが、菌交代に起因することを考慮すると完全には否定できないと考えられた。以上の副作用については、蓄積症例数が少ないことから使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置を講ずる必要はないと判断したが、今後とも同様の報告に十分留意し、今後の集積状況を踏まえて、必要に応じ再度検討を行うこととした。なお、「菌交代症」は使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。

血液及びリンパ系障害での死亡例は、汎血球減少症 3 件、播種性血管内凝固（DIC）及び好中球減少症が各 2 件、顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症、貪食細胞性組織球症が各 1 件の 10 例 11 件であった。汎血球減少症の 3 例（うち 1 例は貪食細胞性組織球症も併発）は、いずれも情報不足により評価困難な症例であった。DIC の 2 例は、本剤の使用理由である感染症（MRSA 感染）の影響や本剤投与後の感染による DIC の発現の可能性が考えられる症例であり、本剤と DIC の発現との関連性を示す明確な根拠に乏しい症例であった。好中球減少症、顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症の 5 例については、時間的関連から本剤との因果関係は否定できないが、原疾患や合併症の悪化により最終的に死亡に至ったと考えられる。よって今回は使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置を講ずる必要はないと判断したが、今後とも同様の報告に十分留意し、今後の集積状況を踏まえて、必要に応じ再度検討を行うこととした。なお、現行の使用

上の注意には、「白血球減少」、「血小板減少」及び「貧血」を記載し、注意喚起を行っている。

腎及び尿路障害での死亡例は、急性腎不全 10 件、腎機能障害 4 件、腎不全 3 件、腎障害 2 件、高窒素血症及び慢性腎不全が各 1 件の 20 例 21 件であった。うち 1 例は、腎機能障害、腎不全を併発している症例であった。20 例のうち、15 例については本剤使用理由の感染症の悪化や患者の基礎疾患等が死因であると考えられた。うち 2 例は、腎機能障害が死因ではないと考えられた症例、1 例は、死亡直前の病態は腎不全であったが、腎不全の原因となった感染症等の疾患が死因と考えられた症例、2 例は手術、脱水等の本剤以外の要因が死亡に大きな影響を与えたと考えられた症例、4 例は本剤投与前より腎機能障害が存在していた症例、3 例は情報不足により評価困難な症例であった。また、1 例は腎機能障害との診断が疑わしいと考えられた症例、2 例は本剤以外の被疑薬（ファモチジン、ケトプロフェン等）との関連性がより疑われた症例であった。他 5 例については、本剤と腎機能障害による死亡との因果関係を否定することができない症例であったが、いずれの症例にも投与対象疾患である重症感染症の増悪、併用薬（ピペラシリンナトリウム、セフォチアム塩酸塩等）、腎機能障害を来たしうる疾患（コントロール不良な糖尿病等）等の背景因子が存在していたことも要因と考えられる症例であった。以上より、すでに本剤の使用上の注意にて、「重大な副作用」の項に「急性腎不全」を、「その他の副作用」の項に「BUN 上昇」「血清クレアチニン上昇」を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな安全対策上の措置を講ずる必要はないものと判断した。

免疫系障害での死亡例は、アナフィラキシーショックの 1 例 1 件であった。神経系障害での死亡例は、痙攣 2 件、眼振 1 件の 2 例 3 件であった。心臓障害での死亡例は、心不全の 1 例 1 件であった。血管障害での死亡例は、ショックの 1 例 1 件であった。なお、「ショック、アナフィラキシー様症状」については使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。呼吸器、胸郭及び縦隔障害での死亡例は、間質性肺疾患及び呼吸不全が各 2 件、気胸 1 件の 5 例 5 件であった。胃腸障害での死亡例は、胃腸出血及び急性膵炎が各 1 件の 2 例 2 件であった。肝胆道系障害での死亡例は、肝不全の 1 例 1 件であった。皮膚及び皮下組織障害での死亡例は、皮膚粘膜眼症候群及びステイブンス・ジョンソン症候群が各 1 件の 2 例 2 件であった。全身障害及び投与局所様態での死亡例は、状態悪化、死亡、発熱が各 1 件の 3 例 3 件であった。臨床検査での死亡例は、白血球数減少 2 件、血圧低下、血中尿素増加、血小板数減少、肝酵素上昇が各 1 件の 5 例 6 件であった。

以上、いずれの症例も原病の進行又は合併症などの本剤以外の要因によって死亡に至った可能性が考えられる症例であるか、情報不足により評価が困難な症例であった。このことから使用上の注意から予測できない副作用については、現時点では使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置を講ずる必要はないと判断した。

機構は、使用上の注意に記載のない副作用については、蓄積症例数が少ないことから使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置を講ずる必要はないとの申請者の判断は妥当と考えるが、今後とも同様の報告に十分留意し、今後の集積状況を踏まえて、必要に応じ再度検討を行うことが必要と考える。

## 7. 相互作用

承認時から再審査期間終了までに本剤に関する相互作用の報告はなかった。

## 8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 19 年 3 月時点で、イギリス、フランス、イタリア等、海外約 70 カ国以上において承認・上市されている。主要国における効能・効果は、グラム陽性菌による重篤な感染症等である。承認時から再審査期間終了までに厚生労働省又は機構に報告された安全性に関する措置報告は 1 報であった。本報告は本剤による「悪寒」の発現頻度の増加に関連し、英国においてとられた特定のバッチの回収に関するものであった。その後の検討の結果、英国アベンティス社はこれらの「悪寒」の発現頻度の増加と当該バッチの品質との関連はないとの結論に達し、英国医薬品庁もこの結果を受け入れている。当該報告は、本邦における製

品の回収や、使用上の注意の改訂等の新たな対応が必要と考えられるものではなかった。申請者は今後とも同様の情報の収集に努め、必要に応じ対応を行っていくと説明した。

機構は、申請者の見解を了承した。

## 9. 研究報告

承認時から再審査期間終了までに厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。

## 10. その他（承認条件）

承認時までの試験では、対象疾患が限定されたこともあり、集積された症例数は目標症例数に達しておらず、タゴシッド皮膚反応用、注射用タゴシッド 200mg の用量、有効性及び安全性については市販後に更なる検討が必要とされ、それぞれ承認条件 1、2 が付帯された（平成 10 年 4 月 10 日付）。また、注射用タゴシッド 200mg については小児の用法・用量追加承認時までに国内市販後調査によって得られているデータは限られていたことから、小児に対する有効性及び安全性に関する情報を引き続き市販後調査にて収集する必要があるとされ、以下の承認条件 3 が付帯された（平成 15 年 1 月 31 日付）。

### タゴシッド皮膚反応用

1. 本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要<sup>23</sup>を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、再審査の申請資料として提出すること。
2. 本剤使用後の本剤耐性及びバンコマイシン耐性菌の出現状態を十分に調査し、医療関係者に情報提供すること。

### 注射用タゴシッド 200mg

（平成 10 年 4 月 10 日付）

1. 本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要<sup>23</sup>を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、再審査の申請資料として提出すること。
2. 本剤使用後の本剤耐性及びバンコマイシン耐性菌の出現状態を十分に調査し、医療関係者に情報提供すること。  
（平成 15 年 1 月 31 日付）
3. 小児に対する本剤の有効性及び安全性について、適切かつ十分な使用成績調査を実施すること。

タゴシッド皮膚反応用、注射用タゴシッド 200mg における承認条件 1 の対応については「2. 使用成績調査 1 の概要」、「4. 特定使用成績調査の概要（4.1 小児、4.2 高齢者、4.4 造血器疾患を合併した MRSA 感染症患者）」、「5. 製造販売後臨床試験の概要（5.1 腎機能障害患者、5.2 小児・新生児）」の項参照。

機構は本成績を以って当該承認条件 1 を満たしたものと判断した。

タゴシッド皮膚反応用、注射用タゴシッド 200mg における承認条件 2 の対応については「4. 特定使用成績調査の概要（4.3 MRSA の感受性サーベイランス）」の項参照。承認条件 2 については、本邦において MRSA 感染症を効能・効果として取得している薬剤は限られていることから、本剤に対する耐性菌の出現には今後も注意する必要があると機構は考える。したがって、承認条件 2 は今後も付帯したままとすることが適切であると判断した。

注射用タゴシッド 200mg における承認条件 3 の対応については「3. 使用成績調査 2（成人及び小児・新生児）の概要」の項参照。

機構は本成績を以って当該承認条件 3 を満たしたものと判断した。

## 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本剤の再審査結果の区分はカテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

<sup>23</sup>使用成績調査 1、特定使用成績調査（小児、高齢者、造血器疾患を合併した MRSA 感染症患者）、製造販売後臨床試験（腎機能障害患者、小児・新生児）