

## 再審査報告書

平成 23 年 8 月 17 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① オメガシン点滴用 0.3g ② オメガシン点滴用 0.3g バッグ ③ オメガシン皮内反应用セット
有効成分名	ピアペネム
申請者名**	①②③ Meiji Seika ファルマ株式会社
承認の 効能・効果	①②<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属 <適応症> 敗血症、肺炎、肺膿瘍、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、子宮旁結合織炎 ③ オメガシン点滴用 0.3g 及びオメガシン点滴用 0.3g バッグの使用に際しての皮内反応試験に使用する。
承認の 用法・用量	①②通常、成人にはピアペネムとして 1 日 0.6g（力価）を 2 回に分割し、30～60 分かけて点滴静脈内注射する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。ただし、投与量の上限は 1 日 1.2g（力価）までとする。 ③ オメガシン皮内反应用を添付の溶解液（日局注射用水）1mL で溶解し、300μg（力価）/mL の試験液を調製する。この試験液約 0.02mL を皮内注射する。また、対照として添付の対照液（日局生理食塩液）約 0.02mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。
承認年月日 承認事項の一部 変更年月日	1. ①②③平成 13 年 10 月 2 日 2. ①②平成 16 年 2 月 10 日：「効能・効果」に敗血症の追加
再審査期間	1. ①②③8 年間*** 2. 1.の残余期間（平成 16 年 2 月 10 日から平成 19 年 10 月 1 日）
備考	*平成 20 年 5 月 9 日：ワイス株式会社から明治製菓株式会社へ承継 **平成 23 年 4 月 1 日：明治製菓株式会社は Meiji Seika ファルマ株式会社に名称変更された。 ***新有効成分含有医薬品の再審査期間について、（薬食発第 0401001 号、平成 19 年 4 月 1 日付）に基づき、再審査期間の 2 年間延長された。

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、オメガシン点滴用 0.3g 及び同点滴用 0.3g バッグ（以下、「本剤」という。）について、(1) 未知の有害事象、(2) 使用実態下での安全性、(3) 安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する目的で、目標症例数を 1,500 例とし、平成 15 年 1 月から平成 17 年 12 月までの 3 年間に中央登録方式にて実施され、国内 262 施設から 1,746 例の症例が収集された。重点調査事項として、承認時の指示事項\*\*\*\*に基づき臨床試験において収集症例の少なかった適応菌種の細菌学的効果を検討することとされた。また、特定使用成績調査として感受性調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

\*\*\*\*指示事項

収集例数の少なかった菌種に対する有効性について市販後に確認すること。適応菌種「モラクセラ属」、

「プロテウス属」、「インフルエンザ菌」、「アシネトバクター属」、「ペプトストレプトコッカス属」、「バクテロイデス属」、「プレボテラ属」、「フソバクテリウム属」の細菌学的効果について検討すること。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,746 例から、計 46 例（契約書の調査期間外症例 8 例、未投与症例 4 例、予定日より前の投与開始症例 26 例、用法不明症例 1 例、重複症例 4 例、信頼性が保証できない症例 5 例（重複あり））を除外した 1,700 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 12.2%（208/1,700 例）であった。本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 15.7%（368/2,348 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

主な副作用は、肝機能異常 55 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加 45 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 40 件、肝障害 19 件、好酸球数増加 14 件、血中アルカリホスファターゼ増加 13 件、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」という。）増加 12 件及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 11 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、血中カリウム減少 4 件、血中クロール増加 3 件、リンパ球百分率減少及び血中ナトリウム増加各 2 件等であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景要因について、性別、年齢、罹病期間、使用理由、重症度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、先行抗菌薬の有無の 9 項目について解析がなされた。また治療要因として、最大 1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、総投与量、併用薬の有無の 5 項目、計 14 項目について解析がなされた。その結果、患者背景要因の「重症度」、「既往歴の有無」、治療要因の「併用薬の有無」の 3 項目において、各カテゴリー間で副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

「重症度」について、「軽症」での副作用発現率が 5.8%（16/275 例）、「中等症」で 13.3%（132/990 例）、「重症」で 13.7%（59/431 例）であり（不明 2 例、未記載 2 例）、重症度が高いほど副作用発現率が高くなる傾向があったが、「中等症」と「重症」の副作用発現率に大きな差はなかった。「既往歴の有無」について、既往歴「あり」症例での副作用発現率 14.3%（129/902 例）が、「なし」症例の副作用発現率 9.8%（78/796 例）より高かった（不明 1 例、未記載 1 例）。既往歴の内訳別の副作用発現率について検討した結果、感染症及び寄生虫症が 23.9%（33/138 例）、胃腸障害が 22.0%（18/82 例）と高かったが、これらの疾患において発現した副作用は、ほとんどが臨床検査値の異常であり、また、重篤性は 1 件（急性腎不全）を除きすべて非重篤であった。「併用薬の有無」について、併用薬「あり」症例での副作用発現率 14.5%（160/1,101 例）が、「なし」症例の副作用発現率 7.9%（47/597 例）より高かった（未記載 2 例）。また、併用薬剤数別の副作用発現率について検討した結果、「1 剤」が 11.3%（42/373 例）、「2 剤」が 11.3%（25/222 例）、「3 剤」が 16.8%（32/190 例）、「4 剤以上」が 19.3%（61/316 例）で、併用薬剤数が多い症例ほど副作用発現率が高かった。

安全対策上の新たな措置の必要性に関して、発現した副作用のほとんどが既知の非重篤な副作用であったことから、現時点で安全対策上、特に新たな措置が必要となる事項は認められなかったと申請者は説明した。

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が必要な特段の問題はないと判断した。なお、重篤な副作用や未知の副作用については、5. 副作用及び感染症の項参照。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,700 例から 302 例（適応外疾患症例 298 例、複数適応疾患症例 2 例、承認用法外症例 5 例（重複あり））を除いた 1,398 例が有効性解析対象症例とされた。さらに、有効性解析対象症例から 113 例（臨床効果「判定不能」症例）を除外した 1,285 例が臨床効果評価対象症例とされた。また、細菌学的効果を評価できた 203 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。臨床効果の評価方法は主治医により、「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階及び「判定不能」で判定され、このうち「著効+有効」の 2 段階を有効症例として集計された。敗血症の承認時試験のみ「有効、無効」の 2 段階及び「判定不能」で判定されており、「有効」を有効症例として集計された。本調査における有効率は 73.5%（945/1,285 例）であり、承認時の有効率 91.6%（271/296 例）より低かった。本調査における使用理由別の有効率は、敗血症が 51.8%（44/85 例）と低く、腎盂腎炎は 85.9%（140/163 例）、腹膜炎は 85.2%（69/81 例）、複雑性膀胱炎は 83.9%（47/56 例）であった。また、使用理由別有効率について承認時と本調査との比較では、敗血症は承認時：92.3%（24/26 例）、本調査：51.8%（44/85 例）（以下、同順。）、慢性呼吸器病変の二次感染 92.7%（51/55 例）、74.8%（98/131 例）、肺炎 93.0%（53/57 例）、71.0%（519/731 例）の 3 疾患で、本調査の有効率が承認時の有効率よりも有意に低かった。

機構は、承認時と比較して使用成績調査における本剤の有効性が有意に低かったことについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

敗血症については、投与前に適応菌種が検出された症例での有効率は、承認時：85.7%（6/7 例）、本調査：77.8%（14/18 例）であり、承認時と本調査との間で顕著な差は認められなかった。

使用成績調査の敗血症症例 85 例のうち、承認時試験の除外基準となる患者 2 例（急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、播種性血管内凝固症候群（DIC）合併症が各 1 例）及び承認時試験で組み入れの認められなかった重篤な疾患合併例 39 例（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫及び骨髄異形性症候群等の造血器腫瘍合併症が 36 例、臍帯血、幹細胞、骨髄移植療法実施後の症例が各 1 例）を除外した 44 例を解析したところ、有効率は 63.6%（28/44 例）であった。また、臨床効果の評価方法が、承認時の試験では「有効、無効」の 2 段階であったのに対し、使用成績調査では「著効、有効、やや有効、無効」<sup>1</sup>の 4 段階評価と評価方法も異なっていた。

慢性呼吸器病変の二次感染及び肺炎については、承認時の試験では両疾患とも「重症」症例が組み入れられなかったこと、承認時に除外基準により今後更に危険な状態へ進行することが予測される症例や有効性を判断し難い症例等が除外されていた等、承認時と使用成績調査時の患者背景に違いがあったことが原因であると考えられた。使用成績調査では、承認時試験の除外基準に合致することが明白と思われる症例が多数含まれており、悪性腫瘍、慢性及び急性呼吸不全、腎

<sup>1</sup> 担当医師により全般改善度が、「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階及び「判定不能」で判定され、有効以上を有効として、その割合が有効率とされた。

不全、多臓器不全、肝性昏睡及びくも膜下出血を合併していた症例が、慢性呼吸器病変の二次感染では 107 例（重症を除く症例数）中 20 例、肺炎では 547 例（重症を除く症例数）中 128 例が該当していた。除外基準該当症例を除く有効率は慢性呼吸器病変の二次感染で 81.6%（71/87 例）、肺炎で 79.2%（332/419 例）となった。また、使用成績調査における重症度別の有効率について、肺炎では「軽症」症例で 77.8%（91/117 例）、「中等症」症例で 74.2%（319/430 例）、「重症」症例で 59.6%（109/183 例）であり、慢性呼吸器病変の二次感染では、「軽症」症例での有効率が 86.2%（25/29 例）、「中等度」症例で 76.9%（60/78 例）、「重症」症例で 54.2%（13/24 例）であり、いずれも重症度が重い症例ほど有効率は低かった。したがって、承認時と使用成績調査での有効率に有意差が認められた理由は、使用成績調査において、症例の基礎疾患が重篤である症例が多く組み込まれる等患者背景に差異が認められたこと、症状が重篤である症例が多く組み込まれたことによると考えられたと申請者は説明した。

機構は、以下のように判断した。敗血症の患者を対象とした承認時までの試験における組入れ基準及び除外基準を確認したところ、体温 36.0 度以下の低体温性ショックや白血球数 500/ $\mu$ L 未満の患者が組入れられておらず、臨床現場で使用されている敗血症の診断基準よりも薬効を評価するために、より対象を絞った患者集団であることを確認した。①承認時までの試験よりも難治性の患者が組み込まれていた可能性があること、②本調査における有効率は、承認時までの試験に比べると低い、臨床試験との比較は、位置づけ・デザイン・背景等が異なることから厳密な比較はできないものの、51.8%の有効率が認められたことは、一般的に敗血症は重症感染症であることも鑑みると、一定の有効性を示唆すると考えて差し支えないと考えることから、本調査の結果は、本剤の敗血症に対する有効性を否定するものではないと考える。また、慢性呼吸器病変の二次感染及び肺炎に関しても、承認時までの試験では重症患者が組み込まれておらず、臨床現場では承認時までの試験より難治性の患者が組み込まれていたこと等が、本調査において有効率が低下した理由の一部とされている点は了承可能であり、得られた成績について、本剤の肺炎及び COPD の二次感染に対する一定の有効性は、示されていると考える。これらを踏まえ、申請者の説明を了承可能と判断した。

### 2-3 細菌学的効果

細菌学的効果について、有効性評価対象症例 1,398 例のうち、投与前の細菌検査実施症例は 847 例であり、細菌検査実施率は、60.6%（847/1,398 例）であった。そのうち、適応菌種が検出された症例は 566 例であり、投与前の適応菌種検出率は、66.8%（566/847 例）であった。

#### 1) 適応菌種別臨床効果

臨床効果評価対象症例 1,285 例において、投与前に検出された適応菌種 652 株の内訳は、「レンサ球菌属」が 117 株（構成率 17.9%）、「緑膿菌」が 110 株（同 16.9%）、「ブドウ球菌属」93 株（同 14.3%）等であった。承認時までの試験と本調査における適応菌種別有効率を比較した結果、本調査における臨床効果評価対象症例数が 5 株以上の適応菌種のうち、有効率が 70%以下であったのは、「セラチア属」が 63.2%（12/19 株）、「緑膿菌」が 66.4%（73/110 株）、「アシネトバクター属」が 68.4%（13/19 株）であった。このうち「緑膿菌」については、承認時までの試験の有効率は 85.7%（30/35 株）（有効株数/有効性解析対象株数）であり、本調査の 66.4%（73/110 株）との間に有意

差が認められた。

これらについて、申請者は以下のように説明した。承認時の試験における緑膿菌検出例の過半数が尿路感染症症例であったのに対し、使用成績調査では過半数が肺炎症例であったこと及び使用成績調査では承認時の試験では含まれていなかった重症症例、重篤な合併症のある症例や、症状が極めて重篤で予後不良と考えられる症例が多く含まれていた等、患者背景が異なることが原因であると推察された。また、使用成績調査における緑膿菌に対する有効率は 66.4%であり、本菌を原因菌とする疾患に対する有効率としては良好であると考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、適応菌種別臨床効果について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2) 細菌学的効果

有効性評価対象症例 1,398 例のうち、投与前の細菌検査未実施症例 551 例、投与前の適応菌種未検出症例 832 例、投与後の細菌検査未実施症例 976 例、細菌学的効果未判定症例 38 例、細菌学的効果が「判定不能」の症例 1,092 例の合計 1,195 例（除外理由の重複を含む）を除外した 203 例が細菌学的効果評価対象例とされた。細菌学的評価方法は、承認時までの第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験では、「消失、減少又は部分消失、不変、不明」の 3 段階 4 区分で判定され、承認時までの一般臨床試験及び本調査では、「消失、減少、不変、菌交代、判定不能」の 4 段階 5 区分で判定され、いずれにおいても「消失」のみが消失症例とされた。本調査における細菌学的効果は、菌株単位では判定しておらず、検出された菌株を総合的に評価された。「菌消失」は、上記のとおり、症例単位で評価された細菌学的効果より集計された。一方、「菌陰性」は、菌株単位での菌の消失を評価することを目的に、投与前に検出された菌株が投与後に検出されていなければ（調査票に記載されていなければ）、その菌株は消失したと判断し、「菌陰性」として集計された。

細菌学的効果評価対象症例 203 例において、「消失」は 92 例、「減少」は 26 例、「不変」は 33 例、「菌交代」は 52 例であり、菌消失率は 45.3% (92/203 例) であった。また、承認時までの試験と本調査における適応菌種別菌消失率（消失菌株数/細菌学的効果評価対象株数）では、「ブドウ球菌属」、「レンサ球菌属」、「モラクセラ属」、「クレブシエラ属」、「エンテロバクター属」、「緑膿菌」、「アシネトバクター属」の菌消失率は、承認時までの試験ではそれぞれ 87.3% (48/55 株)、100% (46/46 株)、100% (6/6 株)、100% (18/18 株)、93.3% (14/15 株)、72.7% (40/55 株)、100% (3/3 株) であった。本試験では、それぞれ 24.2% (8/33 株)、35.1% (13/37 株)、50.0% (2/4 株)、34.4% (11/32 株)、35.3% (6/17 株)、24.5% (13/53 株)、50.0% (4/8 株) であり、いずれも承認時の試験成績より低かった。

さらに、承認時までの試験の菌消失率（消失菌株数/細菌学的効果評価対象株数）と本調査の菌陰性率（菌陰性株数/細菌学的効果評価対象株数）において、「レンサ球菌属」、「緑膿菌」の承認時までの試験の菌消失率は、それぞれ 100% (46/46 株)、72.7% (40/55 株) に比較し、本試験の菌陰性率は、それぞれ 56.8% (21/37 株)、34.0% (18/53 株) と低かった。この理由について申請者は、使用実態下の本調査においては、臨床症状の改善が認められなかった場合は、治療方針の検討のために細菌検査を実施している症例が多いと考えられ、このことが本調査の成績に影響し、菌陰性率が低くなったと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、細菌学的効果について現時点で新たな対応が必要な特

段の問題はないと判断した。

## 2-4 重点調査事項

「モラクセラ属」、「プロテウス属」、「インフルエンザ菌」、「アシネトバクター属」、「ペプトストレプトコッカス属」、「バクテロイデス属」、「プレボテラ属」、「フソバクテリウム属」(以下、「重点調査事項適応菌種」という。)については、下表に示した承認時の菌消失率と本調査の菌陰性率及び菌消失率は表3のとおりであった。また、感受性調査におけるこれらの菌種に関して検討した結果、本剤の感受性に変化は認められず、経年的に高値化した菌種も認められなかった。

表3. 重点調査事項適応菌種の承認時までの試験の菌消失率と本調査の菌陰性率及び菌消失率

重点調査事項適応菌種	承認時の菌消失率 (%)	本調査の菌陰性率 (%)	本調査の菌消失率 (%)
モラクセラ属	100.0 ( 6/6)	100.0 ( 4/4)	50.0 (2/4)
プロテウス属	87.5 ( 7/8)	80.0 ( 4/5)	80.0 (4/5)
インフルエンザ菌	78.3 (18/23)	76.9 (10/13)	61.5 (8/13)
アシネトバクター属	100.0 ( 3/3)	100.0 ( 8/8)	50.0 (4/8)
ペプトストレプトコッカス属	100.0 (14/14)	100.0 ( 2/2)	0.0 (0/2)
バクテロイデス属	100.0 (22/22)	100.0 ( 1/1)	0.0 (0/1)
プレボテラ属	95.8 (23/24)	—	—
フソバクテリウム属	88.9 ( 8/9)	—	—

菌消失率 (%) : ( ) 内は (菌消失株数/細菌学的効果評価対象株数)

菌陰性率 (%) : ( ) 内は (菌陰性株数/細菌学的効果評価対象株数)

なお、使用成績調査において細菌学的効果評価対象株数が少なかった原因として、「モラクセラ属」、「プロテウス属」、「インフルエンザ菌」、「アシネトバクター属」については、投与前にこれらの菌種が検出され、投与後の細菌検査が未実施の菌種のうち、有効株数はそれぞれ80%以上を占めていたことから、使用実態下では、本剤投与後に投与目的である疾患の臨床症状の改善が認められた症例については、投与後の細菌検査が実施されない場合が多く、菌消失症例が菌消失未確認となった可能性が考えられたと申請者は説明した(表4)。

表4 投与前に重点調査事項適応菌種が検出され投与後の細菌検査が未実施の有効株数

重点調査事項適応菌種	投与前に検出され投与後の細菌検査未実施株数	臨床効果					有効株数 <sup>注)</sup>
		著効	有効	やや有効	無効	判定不明	
モラクセラ属	5	1	3	0	1	0	4 (80.0%)
プロテウス属	12	5	5	2	0	0	10 (83.3%)
インフルエンザ菌	26	9	15	0	2	0	24 (92.3%)
アシネトバクター属	10	3	5	1	0	1	8 (80.0%)
ペプトストレプトコッカス属	0	0	0	0	0	0	0 (—)
バクテロイデス属	1	0	0	1	0	0	0 (0%)
プレボテラ属	1	0	0	1	0	0	0 (0%)
フソバクテリウム属	0	0	0	0	0	0	0 (—)

注) : ( ) 内%は[有効株数(著効+有効)/投与前に検出され投与後の細菌検査未実施株数]×100

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の細菌学的効果について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。ただし、検討症例は限られていることから、今後も文献などの情報収集を行い、得られた情報については適宜臨床現場に提供する必要があると考える。

## 3. 感受性調査

本剤の適応菌種（臨床分離株）に対する感受性の経年変化を、第1回（平成14年7月から12月）、第2回（平成16年7月から12月）及び第3回（平成18年7月から12月）の収集期間別に全国の臨床施設より送付された感染症患者資料より調査し、耐性化の推移について検討することを目的とした感受性調査が実施された。更に承認時の臨床分離株（平成7年から平成10年）と感受性調査の第1回から第3回の測定菌種との間でMICを比較検討された。感受性調査において、第1回から第3回の収集期間別の測定菌種に対するMIC値に大きな差は認められなかった。また、経年的に高値化した菌種も認められなかった、更に承認時及び感受性調査のMIC値において大きな差は認められず、本剤の抗菌力に変化は認められなかった。また経年的に高値化した菌種も認められなかった（表5）。

以上の結果より、本剤は、グラム陽性菌から陰性菌、さらに嫌気性菌に対して優れた抗菌活性有しており、本剤の適応菌種に対する感受性の経年変化は認められず、特に新たな措置が必要となる事項は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の適応菌種に対する抗菌力について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

表 5.承認時までの試験及び本調査における薬剤感受性試験（MIC:µg/mL）

菌種	調査時期	株数	MIC range	MIC <sub>90</sub>
ブドウ球菌属 MSSA	承認時	248	≤0.025 - 1.56	0.2
	本調査第1回	40	≤0.06 - 0.12	0.12
	本調査第2回	40	≤0.06 - 0.12	0.12
	本調査第3回	40	≤0.06 - 0.12	≤0.06
MRSA	承認時	261	0.2 - >100	50
	本調査第1回	40	0.5 - 32	32
	本調査第2回	40	0.5 - 128	64
	本調査第3回	40	0.5 - 64	64
CNS	承認時	153	≤0.025 - >100	50
	本調査第1回	40	≤0.06 - 4	1
	本調査第2回	40	≤0.06 - 4	2
	本調査第3回	40	≤0.06 - 2	1
レンサ球菌属	承認時	66	≤0.025 - 6.25	≤0.025
	本調査第1回	40	≤0.06	≤0.06
	本調査第2回	40	≤0.06	≤0.06
	本調査第3回	40	≤0.06	≤0.06
肺炎球菌	承認時	168	≤0.025 - 0.78	0.2
	本調査第1回	40	≤0.06 - 0.5	0.5
	本調査第2回	40	≤0.06 - 0.25	0.25
	本調査第3回	40	≤0.06 - 0.5	0.25
腸球菌属	承認時	217	1.56 - 100	12.5
	本調査第1回	40	1 - 16	8
	本調査第2回	40	2 - 16	16
	本調査第3回	40	2 - 16	4
モラクセラ属	承認時	91	≤0.025 - 0.1	0.1
	本調査第1回	40	≤0.06 - 0.12	0.12
	本調査第2回	40	≤0.06	≤0.06
	本調査第3回	40	≤0.06	≤0.06
大腸菌	承認時	232	≤0.025 - 1.56	0.1
	本調査第1回	40	≤0.06 - 0.25	≤0.06
	本調査第2回	40	≤0.06 - 0.12	≤0.06
	本調査第3回	40	≤0.06 - 0.12	≤0.06

シトロバクター属	承認時	15	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.25
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12
クレブシエラ属 <i>K. pneumoniae</i>	承認時	245	$\leq 0.025 - 3.13$	0.39
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.25
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.25
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.5
<i>K. oxytoca</i>	承認時	41	$0.05 - 0.78$	0.39
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.25
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.25
エンテロバクター属 <i>E. cloacae</i>	承認時	137	$\leq 0.025 - 3.13$	0.39
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.12
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.12
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.25
<i>E. aerogenes</i>	承認時	41	$\leq 0.025 - 1.56$	0.39
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 1$	0.5
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 1$	0.5
	本調査第3回	40	$0.12 - 1$	0.5
セラチア属	承認時	243	$0.1 - >100$	6.25
	本調査第1回	40	$0.25 - 8$	1
	本調査第2回	40	$0.25 - 4$	1
	本調査第3回	40	$0.25 - 4$	1
プロテウス属	承認時	80	$0.05 - 25$	6.25
	本調査第1回	80	$0.12 - 4$	2
	本調査第2回	80	$0.12 - 4$	2
	本調査第3回	80	$0.12 - 2$	2
インフルエンザ菌	承認時	137	$\leq 0.025 - 12.5$	3.13
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 8$	4
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 8$	4
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 4$	4
緑膿菌	承認時	300	$0.05 - >100$	12.5
	本調査第1回	40	$0.12 - 128$	32
	本調査第2回	40	$0.25 - 32$	8
	本調査第3回	40	$0.25 - 128$	16
アシネトバクター属	承認時	116	$0.05 - 6.25$	0.2
	本調査第1回	40	$0.12 - 16$	0.25
	本調査第2回	40	$0.12 - 1$	0.5
	本調査第3回	40	$0.12 - 8$	0.5
ペプトストレプトコッカス属	承認時	104	$\leq 0.025 - 12.5$	3.13
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 2$	0.25
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 2$	1.
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.25$	0.12
バクテロイデス属	承認時	69	$0.2 - 6.25$	1.56
	本調査第1回	40	$0.12 - 16$	0.5
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 128$	8
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 1$	0.5
ブレボテラ属	承認時	33	$\leq 0.025 - 0.39$	0.39
	本調査第1回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.25
	本調査第2回	40	$\leq 0.06 - 0.12$	0.12
	本調査第3回	40	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12



#### 4. 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、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査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が行われた。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として6例、臨床効果評価対象症例として3例が収集された。小児の副作用発現率は16.7%（1/6例）であり、成人の副作用発現率は12.2%（73/599例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、10歳の女兒における非重篤の白血球数減少で、転帰は回復であった。有効性については、臨床効果評価対象症例3例の全例で有効であり、これら3症例の使用理由は、中等症の腹膜炎2例、重症の肺炎1例であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として1,095例、臨床効果評価対象症例として864例が収集された。高齢者の副作用発現率は12.2%（134/1,095例）、非高齢者の副作用発現率12.2%（73/599例）であり、有意差は認められなかった（小児症例6例を除く）。高齢者において発現した主な副作用は、肝機能異常2.8%（31/1,095例）、肝障害1.1%（12/1,095例）、貧血0.7%（8/1,095例）、LDH増加0.9%（10/1,095例）、好酸球数増加1.1%（12/1,095例）、ALT増加2.4%（26/1,095例）、AST増加2.5%（27/1,095例）であり、高齢者に特に発現率の高くなる副作用は認められなかった。また、高齢者の有効率は72.1%（623/864例）であり、非高齢者の76.3%（319/418例）と比較して同程度であった（小児症例3例を除く）。なお、高齢者への投与に関しては、既に「使用上の注意（5）高齢者への投与」の項、2）高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。」と注意喚起が行われている。本調査の高齢者の症例において、出血傾向等の副作用の発現は認められなかったが、今後も高齢者の症例に注意を払っていくと、申請者は説明した。

妊産婦：妊産婦への投与例は1例であり、当該症例で副作用は認められなかった。当該症例については、追跡調査が実施されたが、その後の来院がなく、妊娠経過及び出生児に関する情報を得ることはできなかった。また、当該症例は有効性評価対象症例ではなかった。なお、添付文書の「使用上の注意（6）妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、妊産婦に対する投与に関して注意喚起が行われている。有効性については情報を得ることはできなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として172例が収集され、臨床効果評価対象症例として123例が収集された。腎機能障害の有無別での副作用発現率は、腎機能障害「あり」症例では18.0%（31/172例）であり、腎機能障害「なし」症例の11.5%（175/1,519例）より高かった（腎機能障害の有無が未記載9例を除く）。腎機能障害「あり」症例における、主な器官別大分類の副作用は、臨床検査8.7%（15/172例）、肝胆道系障害7.0%（12/172例）、腎及び尿路障害の2.9%（5/172例）であった。また、感染症及び寄生虫症と腎及び尿路障害において、腎機能障害「あり」の副作用発現率（それぞれ1.2%（2/172例）、2.9%（5/172例））が腎機能障害「なし」症例の副作用発現率（それぞれ0.1%（1/1,519例）、0.3%（4/1,519例））よりも高かった。感染症及び寄生虫症については、腎機能障害「あり」症例で2例、「なし」症例で1例であり、いずれも偽膜性大腸炎であった。腎及び尿路障害の副作用発現症例数は、腎機能障害「あり」症例で5例、「なし」症例で4例であった。また、感染症及び寄生虫症と腎及び尿路障害における腎機能障害「あり」症例では、1例（急性腎不全）を除きいずれも非重篤であった。重篤な副作用については、腎機能障害「あり」症例では、血中尿素増加2件、急性腎不全、血中クレアチニン増加各

1 件であり、腎機能障害「なし」症例では「腎機能障害」1 件であった。また、腎機能障害の有無別での有効率は、腎機能障害「あり」症例では 69.1% (85/123 例) であり、「なし」症例の 74.0% (855/1,156 例) より低かったが、有意差は認められなかった。以上のことから、特段の問題はないと申請者は説明した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 223 例、臨床効果評価対象症例として 152 例が収集された。肝機能障害の有無別での副作用発現率は、肝機能障害「あり」症例では 18.4% (41/223 例) であり、肝機能障害「なし」症例の 11.3% (166/1,469 例) より高かった（肝機能障害の有無が未記載 8 例を除く）。肝機能障害「あり」症例における主な器官別大分類別の副作用は、臨床検査の 9.0% (20/223 例) であり、肝胆道系障害の 5.8% (13/223 例) であった。また、血液及びリンパ系障害、腎及び尿路障害及び全身障害及び投与局所様態において、肝機能障害「あり」症例の副作用発現率（それぞれ 1.8% (4/223 例)、2.2% (5/223 例) 及び 1.4% (3/223 例)）が肝機能障害「なし」症例のそれ（それぞれ 0.4% (6/1,469 例)、0.3% (4/1,469 例) 及び 0.1% (2/1,469 例)）よりも高かった。重篤な副作用は、肝機能障害「あり」症例では多臓器不全が 1 件、肝機能障害「なし」症例では腎機能障害、急性腎不全各 1 件であった。また、肝機能障害の有無別での有効率は、肝機能障害「あり」症例では 69.7% (106/152 例)、肝機能障害「なし」症例では 74.0% (836/1,129 例) であり、有意差は認められなかった。以上のことから、特段の問題はないと申請者は説明した。

以上より申請者は、使用成績調査の特別な背景を有する患者において、それぞれの障害が本剤の有効性及び安全性に影響を与えるものではなく、重篤となった事象においても、既に注意喚起が行われていることから現行の注意喚起で問題はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、小児及び妊産婦については症例数が少なく評価は困難であるものの、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 副作用及び感染症

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は、128 例 151 件であった（使用成績調査：13 例 16 件、自発報告：109 例 128 件、他製品の使用成績調査：2 例 3 件、文献・学会情報：4 例 4 件）。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 99 例 110 件、予測できない（未知）重篤な副作用は 36 例 41 件であった。また、予測できない（未知）非重篤な副作用は 23 例 34 件であった。報告された主な既知・重篤な副作用の種類は、肝機能異常 21 件、痙攣 8 件、肝障害、白血球数減少各 7 件、間質性肺疾患 6 件、偽膜性大腸炎、血小板数減少各 5 件、急性腎不全、腎機能障害各 4 件の順であった。再審査期間中に行われた対応として、平成 15 年 6 月 4 日付 厚生労働省医薬局安全対策課 事務連絡に基づき、使用上の注意の「重大な副作用」の項に、「痙攣・意識障害」、「肝機能障害・黄疸」が追記され、「偽膜性大腸炎」の項が「偽膜性大腸炎を含む重篤な大腸炎」と改訂された。また、平成 16 年 12 月 8 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づき、使用上の注意の「重大な副作用」の項に、「急性腎不全」が追記され、「ショック、アナフィラキシー様症状」の項が改訂された。平成 20 年 3 月 21 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づき、使用上の注意の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症」、「汎血球減少症」、「白血球減少」、「血小板減少」が追記された。

未知・重篤な副作用は、播種性血管内凝固 3 件、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群各 2 件、肺炎、ブドウ球菌性肺炎、偽膜性大腸炎、重複感染、胃癌、無顆粒球症、溶血性貧血、低血糖症、落ち着きのなさ、無嗅覚、上室性頻脈、心室性頻脈、静脈炎、ショック、好酸球性肺炎、呼吸停止、腸炎、上部消化管出血、肝炎、剥脱性皮膚炎、紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、急性腎不全、尿閉、多臓器不全、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下、心電図QT延長、酸素飽和度低下、白血球数減少各 1 件であった。また、主な未知・非重篤な副作用の種類は、血中カリウム減少 4 件、血中クロール増加、血中ナトリウム増加各 3 件、低カリウム血症、リンパ球百分率減少各 2 件の順であった。

これらについて申請者は、いずれも原疾患、患者背景、併用薬剤等、他の要因による可能性が大きいと考えられ、現時点での「使用上の注意」の改訂等の必要はないと説明した。

再審査期間中において本剤との関連性が否定できない死亡例は 13 例 16 件であった。これらの症例で死亡との関連が疑われた副作用の内訳は間質性肺疾患 2 件、肺炎、ブドウ球菌性肺炎、偽膜性大腸炎、重複感染、胃癌、無顆粒球症、播種性血管内凝固、ショック、呼吸停止、腸炎、紅斑、急性腎不全、多臓器不全、白血球数減少各 1 件であった。このうち間質性肺疾患 2 件、偽膜性大腸炎、腸炎、重複感染、無顆粒球症、ショック、紅斑、急性腎不全、白血球数減少各 1 件（計 10 件）については、使用上の注意にそれぞれ「間質性肺炎」、「偽膜性大腸炎等の下痢、血便を伴う重篤な大腸炎」、「菌交代症」、「無顆粒球症」、「ショック」、「発疹」、「急性腎不全」、「白血球数減少」として記載し注意喚起を行っているが、致命的な転帰をたどる旨の記載が無いことから予測できないと申請者は判断した。また肺炎については、医師の報告有害事象名は白血球数減少による肺炎としている、また白血球数低下に伴う感染によるものと疑うとの意見も得られていることから、申請者としては白血球数減少に継続した事象と考え、二次事象と判断したと申請者は説明した。

なお、これら 11 件の副作用のうち、間質性肺疾患 2 件については、いずれも原疾患又は他剤の関与、偽膜性大腸炎については、原疾患や併用療法の関与、腸炎については、前投薬の関与、重複感染については、併用薬の関与が、それぞれ疑われた。また無顆粒球症は、副作用発現について本剤の関連性を否定できないものの、転帰については本剤投与中止から 1 ヶ月以上も経ていることから他の要因の影響が考えられる。ショックは、本剤に起因したアナフィラキシーショックと明らかに判断される症例ではないが、情報が不足しているために、本剤との因果関係は完全には否定できないと判断した。紅斑は、詳細情報が不明であり、併用薬や合併症の関与も疑われると判断した。急性腎不全は、原疾患や感染の関与も疑われると申請者は判断した。

以上のことから、転帰死亡については他の要因の影響も考えられ、使用上の注意において、現時点では追加記載を要する新たな対応は必要ないと申請者は説明した。

その他は使用上の注意に記載していない副作用であり、ブドウ球菌性肺炎、胃癌、播種性血管内凝固、呼吸停止、多臓器不全各 1 件であった。このうち、ブドウ球菌性肺炎は併用薬の関与も疑われると判断した。胃癌、播種性血管内凝固及び多臓器不全は、報告医は本剤との関連は考えにくいと判断した。呼吸停止は、原疾患の関与も疑われると申請者は判断した。

以上のことから、申請者は転帰死亡については他の原因の影響も考えられ、使用上の注意の改訂根拠としては不適とし、現時点では特に対処の必要はないと説明した。

再審査期間終了以降、平成 22 年 12 月 31 日までに収集された副作用は 14 例 17 件であった。そのうち重篤な副作用は 4 例 4 件であった。重篤な副作用の内訳は、既知・重篤な副作用が血小板数減少 2 例、肝障害 1 例、未知・重篤な副作用は急性汎発性発疹性膿疱症 1 例であった。転帰は急性汎発性発疹性膿疱症が不明であったが、他は回復であった。これら重篤な副作用については、既に機構へ副作用症例報告済みである。既知・重篤な副作用については、いずれの副作用についても過去の累積状況から、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向の著しい変化は認められず、新たな対応は不要と考えると申請者は説明した。

未知の副作用は 5 例 5 件で、前述の重篤な事象が 1 例 1 件、非重篤な事象が 4 例 4 件であった。未知・非重篤の副作用の内訳は、高リパーゼ血症、鼻出血、しゃっくり、光線過敏性反応各 1 例であった。これらの転帰は、高リパーゼ血症が軽快、しゃっくりが不変、他の 2 例は回復であった。これらは、平成 22 年 10 月 2 日から平成 23 年 10 月 1 日の調査単位期間中に収集した高リパーゼ血症を除き、未知・非重篤副作用定期報告にて機構へ報告済みである。未知・非重篤な副作用について、しゃっくりは 2 件目、その他の副作用は初めての報告であり、集積症例数が少ないことから現時点において新たな対応は不要と考えると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 22 年 12 月 31 日までに、相互作用の疑われる副作用発現症例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 12 月時点で国内のみで承認、販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 22 年 12 月 31 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

## 8. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 22 年 12 月 31 日までに報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上