

再審査報告書

平成 25 年 3 月 1 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名*	① メロペン点滴用バイアル 0.25g ② メロペン点滴用バイアル 0.5g ③ メロペン点滴用キット 0.5g
有 効 成 分 名	メロペネム水和物
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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 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。 <u>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。</u> 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。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更	1. 平成 7 年 6 月 30 日 2. <u>平成 16 年 4 月 23 日</u> 「<適応菌種>髄膜炎菌、<適応症>化膿性髄膜炎」の効能・効果及び「小児」の用法・用量の追加

年 月 日	<p>3. 平成 22 年 1 月 20 日「発熱性好中球減少症の効能・効果及び用法・用量の追加」</p> <p>4. 平成 23 年 3 月 10 日「一般感染症の重症・難治性感染症に対する 1 日用量の上限の変更」</p>
再 審 査 期 間	<p>1. 6 年</p> <p>2. 4 年</p> <p>3. 4 年</p> <p>4. 3 の残余期間（平成 23 年 3 月 10 日～平成 26 年 1 月 19 日）</p>
備 考	<p>* 平成 19 年 11 月 21 日に医療事故防止対策に基づく販売名変更のための代替新規申請が承認された。（それぞれの旧販売名はメロペン点滴用 0.25g、メロペン点滴用 0.5g、メロペン点滴用 0.5g）</p> <p>** 平成 17 年 2 月 14 日に抗菌薬の再評価結果公示に伴う＜適応菌種＞、＜適応症＞の整備のための承認事項一部変更承認申請が承認された。</p>

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（小児）は、メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g 及び同点滴用キット 0.5g（以下、「本剤」という。）の小児感染症に対する使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的に実施された。1,000 例を目標に、連続調査方式を用いたプロスペクティブな調査として平成 16 年 5 月～平成 18 年 9 月の調査期間で 247 施設から 1,249 例が登録され、1,244 例の調査票が収集された。

また、本剤の化膿性髄膜炎に対する使用実態等を把握することを目的として特定使用成績調査（化膿性髄膜炎<sup>1</sup>調査）が実施された。本剤投与の有無に関わらず、全ての化膿性髄膜炎症例を抽出登録した疾患コホートであり、200 例を目標に、全例調査方式を用いた調査として平成 17 年 2 月～平成 20 年 3 月の調査期間で 75 施設から 466 例が登録され、464 例の調査票が収集された。

その他、特定使用成績調査として、全国感受性調査、領域別感受性調査 I 及び II、髄膜炎菌感受性調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 特定使用成績調査（小児）

#### 2-1-1 安全性

収集された 1,244 例のうち、34 例（登録確認書に不備のある症例 17 例、16 歳以上の症例 8 例、契約書に定める調査期間外の投与開始 3 例、以前に本剤が投与されていた 3 例、医師の協力が得られなかった 2 例及び重複症例 1 例）を除く 1,210 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 14.3%（173/1,210 例）であり、症例の選択基準や副作用の収集方法が異なるため、直接比較は困難であるものの、小児の用法・用量の追加を目的とした承認時までの試験（国内小児試験 D0602001）の副作用発現率 44.2%（23/52 例）と比較して高くなかった。

器官別大分類別における主な副作用は、肝胆道系障害 6.9%（84 例 85 件：肝機能異常 72 件、肝障害 12 件等）、臨床検査 4.3% [52 例 89 件：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 33 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 31 件等]、胃腸障害 1.8%（22 例 22 件：下痢 18 件等）及び皮膚及び皮下組織障害 1.2%（14 例 14 件：発疹 9 件、蕁麻疹 3 件等）であった。重篤な有害事象は 52 例 80 件であり、そのうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は 16 例 19 件（肝機能異常 4 件、好中球減少症、痙攣及び好中球数減少の各 2 件等）であったが、いずれも「使用上の注意」の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載されている副作用であった。そのうち転帰が未回復の症例は、好中球減少症、肝機能異常及び痙攣の各 1 件であったが、好中球減少症または肝機能異常が認められた症例は本剤以外にも被疑薬があったために本剤との因果関係が否定されなかった症例であり、痙攣が認められた症例はてんかんを合併しており合併症の影響が考えられた。また、「使用上の注意」から予測できない（未知）副作用は 4 例 4 件（低クロール血症、便秘、十二指腸潰瘍及び血中コレステロール増加の各 1 件）であったが、いずれも非重篤であった。

安全性解析対象から除外された 34 例において発現した副作用は 9 例 19 件（ALT 増加、AST 増加、血中乳酸脱水素酵素増加の各 3 件及び発疹 2 件等）であり、いずれも非重篤で、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っている事象であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、使用理由、治療区分、感染症の重症度、病型、アレルギー歴の有無、合併症の有無、肝障害合併の有無、腎障害合併の有無、その他の疾患合併の有無、既往歴の有無、てんかん既往の有無、併用薬の有無、併用抗菌薬の有無、前投与抗菌薬の有無、併用療法の有無、最大 1 日投与量/体重及び最大 1 日投与回数について検討が行われた。そのうち、患者背景要因別の副作用発現率に有意差が認められた要因は、性別、年齢、使用理由、感染症の重症度、肝機能障害合併の有無、併用抗菌薬の有無、前投与抗菌薬の有無、最大 1 日投

<sup>1</sup> 小児の用法・用量の追加とともに追加された効能である。

与量/体重及び最大1日投与回数であり、相互に独立でない要因が認められたことから、その影響を除いて評価するためにこれら要因を変数として、多重ロジスティック解析が行われた。その結果、影響を認めた要因は、肝機能障害合併の有無、使用理由（尿路感染症）、前投与抗菌薬の有無及び性別であった。

申請者は、影響が認められたこれらの要因について、以下のように説明した（肝機能障害合併については「2-1-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述）。

#### ①使用理由（尿路感染症）

使用理由として最も多かった「呼吸器感染症」症例の副作用発現率 10.7%（54/507 例）を基準として実施した多変量解析結果で「尿路感染症」症例での副作用発現率が 25.9%（14/54 例）と高かった。「尿路感染症」症例で認められた主な副作用の種類は、その他疾患群に対する使用例と同様、肝胆道系障害であり、そのうち重篤な副作用は1例1件（好中球減少症）のみで、既に「使用上の注意」にて注意喚起を行っている事象であった。また、「尿路感染症」症例では0歳児の比率が 42.6%（23/54 例）であり、基準とした「呼吸器感染症」症例での比率 11.8%（60/507 例）に比較して高かった。0歳児では最大1日投与量/体重が高い症例（60-120mg/kg）が 54.3%（120/221 例）と他の年齢層の 35.9%（355/989 例）と比較して高く、副作用発現率も他の年齢層に比較して高値であったことから、組み入れられた年齢による影響が考えられた。

#### ②前投与抗菌薬の有無

前投与抗菌薬「有」症例の副作用発現率は 16.1%（130/808 例）で、「無」症例の 10.7%（43/402 例）に比較して高かった。「有」症例で認められた主な副作用の種類は、「無」症例と同様、肝胆道系障害及び臨床検査（AST 増加及び ALT 増加）であり、副作用発現状況に顕著な差は認められなかった。「有」症例で副作用発現率が高値を示した要因については、前投与抗菌薬の有無別で要因ごとに分布の偏りの有無を確認するなど種々の検討を行ったものの、不明であった。しかしながら、「有」症例での重篤な副作用 15 例 17 件（肝機能異常 3 件、好中球減少症、好中球減少、痙攣の各 2 件等）はいずれも既に「使用上の注意」にて注意喚起を行っている事象であった。

#### ③性別

男性の副作用発現率は 16.4%（107/651 例）であり、女性の 11.8%（66/559 例）に比較して高かった。男性での主な副作用の種類は、女性と同様、肝胆道系障害及び臨床検査（AST 増加及び ALT 増加）であった。男性で副作用発現率が高値を示した要因については、性別で要因ごとに分布の偏りの有無を確認するなど種々の検討を行ったものの、不明であった。しかしながら、同様の傾向は、本剤の成人に対する使用成績調査及び承認時までに実施された小児を対象とした治験等でも認められている。また、男性で認められた重篤な副作用 9 例 10 件（肝機能異常 2 件等）はいずれも既に「使用上の注意」にて注意喚起を行っている事象であった。

### 2-1-2 有効性

安全性解析対象 1,210 例から計 206 例 [適応外疾患への使用 155 例、全般改善度「判定不能」24 例、一般細菌以外の微生物が主体の感染症 21 例、感染症以外の疾患 20 例、複数診断名 2 例、予防投与 1 例（各項目間での重複あり）] を除く 1,004 例が有効性解析対象とされた。主な有効性評価の指標は、全般改善度（著明改善・改善・やや改善・不変・悪化）とされ、「著明改善」及び「改善」が有効とされた。

有効率は 88.6%（890/1,004 例）であり、症例の選択基準、有効性の評価基準が異なるため直接比較は難しいものの、小児の用法・用量の追加を目的とした承認時までの試験（国内小児試験 D0602001）の有効率 95.9%（47/49 例）より顕著に低くはなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、使用理由、治療区分、感染症の重症度、病型、合併症の有無、肝障害合併の有無、腎障害合併の有無、新生物合併の有無、血液及び造血器疾患合併の有無、その他疾患合併の有無、併用抗菌薬の有無、ステロイド薬併用の有無、前投与抗菌薬の有無、併用療法の有無、最大1日投与量/体重、最大1日投与回数及び実投与期間について検討が行われた。患者背景要因別の有効率に有意差が認められた要因は、年齢、使用理由、感染症

の重症度、病型、合併症の有無、新生物合併の有無、血液及び造血器疾患合併の有無、併用抗菌薬の有無、ステロイド薬併用の有無、併用療法の有無、最大1日投与回数及び実投与期間であり、相互に独立でない要因が認められたことから、その影響を除いて評価するために有意差を認めた要因（投与期間の問題から最大1日投与回数を除く）に性別を加えた計12要因を変数として、多重ロジスティック解析が行われた。その結果、影響を認めた要因は、病型、併用療法の有無、併用抗菌薬の有無、使用理由〔敗血症（疑いを含む）〕と使用理由（浅在性化膿性疾患）であった。

申請者は、影響が認められたこれらの要因について、以下のように説明した。

#### ①病型

「慢性の急性増悪」症例での有効率は69.0%（20/29例）であり、「急性」症例の89.5%（866/968例）に比較して低かった。「慢性の急性増悪」症例は、症例数が少なく十分な検討はできないが、各病型別で要因ごとに分布の偏りの有無を確認したところ、「慢性の急性増悪」症例では、併用療法（手術、人工呼吸管理等）「有」症例の比率が34.5%（10/29例）と「その他病型（慢性の急性増悪以外の病型）」症例での併用療法「有」症例の9.8%（95/973例）に比較して高かったことが影響した可能性が考えられた。また、「慢性の急性増悪」症例の有効率が低い傾向は、本剤の成人に対する使用成績調査においても認められており、再発や再燃による急性増悪を繰り返す慢性感染症が難治性であることは感染症治療において認められる一般的な傾向である。

#### ②併用療法の有無

併用療法「有」症例の有効率は78.1%（82/105例）であり、「無」症例の89.9%（806/897例）に比較して低かった。併用療法の種類別に有効率を検討したが、いずれも症例数が少なく顕著に有効率が低い併用療法はなかった。「有」症例では、感染症の重症度が「重症」の症例の比率が45.7%（48/105例）であり、「無」症例での比率31.8%（285/897例）に比較して高かったことが影響した可能性も考えられた。重症・難治性感染症で、抗菌薬治療に加えて抗菌薬以外の補助療法が実施されることは、感染症治療において認められる一般的な傾向である。

#### ③併用抗菌薬の有無

併用抗菌薬「有」症例の有効率は83.3%（369/443例）であり、「無」症例の有効率92.9%（521/561例）に比較して低かった。併用された症例数が多くの薬剤で100例未満と少ないが、主な併用抗菌薬の種類別ではアミノ配糖体併用症例54.3%（19/35例）、グリコペプチド系薬併用症例55.1%（27/49例）の有効率が低かった。グリコペプチド系薬は本剤が感受性を有さないMRSA等の感染症に対して使用される薬剤であり、アミノ配糖体は難治性感染症に対して他の抗菌薬との併用で使用される薬剤である。感染症治療における抗菌薬の併用は、通常、単剤治療では効果不十分な難治例で行われるため、「有」症例で有効率が低値を示すことは感染症治療において認められる一般的な傾向であり、本剤の成人に対する使用成績調査においても認められている。

#### ④使用理由

症例数も多く有効率も全体の有効率と比較して高値であった「呼吸器感染症」症例の93.0%（437/470例）を基準とすると、「敗血症（疑いを含む）」症例の76.4%（120/157例）及び「浅在性化膿性疾患」症例の85.4%（70/82例）は有効率が低かった。

「敗血症（疑いを含む）」症例には、発熱性好中球減少症（FN：本剤投与前の白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満で体温が $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上）に該当する症例が他の疾患群に比較して多く含まれている（42.0%：66/157例 vs 1.9%：16/847例）。白血球数が少なく免疫能が低下した症例では、感染症が難治性となり有効率が低値を示すことは感染症治療において認められる一般的な傾向である。

また、「浅在性化膿性疾患」症例の有効率は85.4%（70/82例）であり、成人に対する使用成績調査での有効率85.3%（87/102例）とほぼ同様の成績であった。「浅在性化膿性疾患」症例のうち、原因菌が推定された症例の中で最も分離頻度が高い原因菌が黄色ブドウ球菌50.0%（16/32例）であったのに対し、比較対象とした「呼吸器感染症」症例では、原因菌が推定された症例のうちインフルエンザ菌40.7%（99/243例）、肺炎球菌34.6%（84/243例）の2菌種で過半数以上を占めていた。浅在性化膿性疾患における黄色ブドウ球菌については、近年MRSAによる感染症が増

加しているとされており<sup>2</sup>、「浅在性化膿性疾患」症例で最も分離頻度が高い原因菌とされた黄色ブドウ球菌の中には本剤が抗菌力を有さないMRSAが含まれている可能性も十分考えられ、主要な原因菌の本剤に対する感受性の差が有効率に影響を与えた可能性も考えられる。

### 2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査（小児）で収集された症例より抽出し、それぞれ安全性、有効性が検討された。なお、今回の再審査対象が小児の用法・用量であるため、妊産婦及び高齢者に対する検討は行われていない。また、本剤の用法・用量は投与期間が原則14日間とされており、長期に使用されないため、長期使用に関する検討も行われていない。

腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象1,210例中40例であり、副作用発現率20.0%（8/40例）と、腎機能障害を有さない患者における副作用発現率14.1%（165/1,170例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者で認められた副作用（肝機能異常7件、貧血1件）はいずれも非重篤で、転帰が未回復または死亡の症例は認められなかった。有効性解析対象としては1,004例中34例が収集され、腎機能障害を有する患者に本剤を投与した場合の有効率は、79.4%（27/34例）であり、腎機能障害を有さない患者における有効率89.0%（863/970例）との間に有意差は認められなかった。以上から、腎機能障害を有する患者に本剤を投与した場合の安全性、有効性について特筆すべき事項はないと考えられた。

肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象1,210例中81例であり、副作用発現率28.4%（23/81例）は、肝機能障害を有さない患者における副作用発現率13.3%（150/1,129例）に比較して高かったが、肝機能障害を有する患者で認められた主な副作用の種類は、肝機能障害を有さない患者と同様、肝胆道系障害及び臨床検査であった。肝機能障害を有する患者で認められた重篤な副作用は3例4件（肝機能異常3件及び黄疸1件）であり、副作用の多くは非重篤な臨床検査値異常等の肝機能異常であったことから、肝機能障害を有する患者で副作用発現率が高かった要因として、合併している肝疾患に起因して臨床検査値が変動した可能性も考えられた。なお、転帰が未回復の副作用2例5件（AST増加、ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中コレステロール増加、肝機能異常）のうち、AST増加、ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中コレステロール増加の各1件は、同一症例で発現し、いずれの事象も軽微と評価された。本症例は副作用発現日以降も本剤投与が継続され、本剤投与終了日以降の検査データがないため転帰は未回復と判断された。肝機能異常1件は、肝機能障害を合併した症例で発現しており、投与開始時の値まで検査値は改善していたものの正常値に至っておらず未回復と判断された症例であった。成人での使用成績調査においても、肝機能障害を有する患者で副作用発現率が高値を示す傾向が認められており、肝機能障害を有する患者で認められた重篤な副作用及び転帰が未回復の副作用ともに既に「使用上の注意」の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている事象であった。有効性解析対象としては1,004例中64例が収集され、肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合の有効率は、81.3%（52/64例）であり、肝機能障害を有さない患者における有効率89.1%（838/940例）との間に有意差は認められなかった。以上から、肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合の安全性、有効性について特筆すべき事項はないと考えられた。

### 2-1-4 重点調査項目

小児の用法・用量の追加を目的とした承認時までの試験（国内小児試験D0602001）では、軽度の肝機能検査値異常が多く報告されたため〔ALT増加26.9%（14/52例）、AST増加17.3%（9/52例）〕、重点調査項目として、使用実態下における肝機能異常の発現について、臨床検査値の推移を含めて検討された。臨床検査値異常を含め、肝胆道系障害の副作用発現率は10.2%（123/1,210例）であり、小児の用法・用量の追加を目的とした承認時までの試験（国内小児試験D0602001）

<sup>2</sup> 渡辺 晋一. 抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会・日本化学療法学会編）協和企画, 146-151, 2005

の肝胆道系障害の副作用発現率 26.9% (14/52 例) と比較して高くなかった。そのうち本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用は、肝機能異常 4 件、黄疸、肝障害、ALT 増加及び AST 増加の各 1 件であったが、これらの事象は既に「使用上の注意」の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載されており、新たな対応をとる必要はないと判断された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性に影響のある要因については不明な点もあるものの、特別な背景を有する患者や重点調査項目に対する検討を含め、認められた重篤な副作用がいずれも既に「使用上の注意」にて注意喚起を行っている事象であり、発生傾向の変化が認められなかったこと、有効性についても今までの傾向と変化がないことから、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められないと判断した。

## 2-2 特定使用成績調査 (化膿性髄膜炎)

### 2-2-1 安全性

収集された 464 例のうち、計 9 例 (契約書に定める調査期間外の投与開始 4 例、重複症例 4 例及び安全性評価不能 1 例) を除く 455 例 (小児 360 例、成人 95 例、本剤投与例 280 例) が安全性解析対象とされた。

本剤投与例における副作用発現率は 22.5% (62/280 例) であり、特定使用成績調査 (小児) の化膿性髄膜炎症例の 26.4% (32/121 例) と顕著な差は認められなかった。

器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、肝胆道系障害 7.5% (21 例 21 件：肝機能異常 18 件、肝障害 3 件)、胃腸障害 6.8% (19 例 20 件：下痢 19 件等)、臨床検査 2.9% (8 例 19 件：ALT 増加 7 件、AST 増加 7 件等)、全身障害及び投与局所様態 2.1% (6 例 6 件：発熱 6 件)、皮膚及び皮下組織障害 1.8% (5 例 5 件：発疹 5 件) であった。重篤な有害事象の発現率は 10.0% (28/280 例) であり、3 件以上報告された事象は硬膜下ヒグローム 5 件、硬膜膿瘍及び痙攣の各 3 件であった。そのうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は痙攣 3 件であったが、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載されている副作用であった。また、未知の副作用は 5 例 6 件 (血中アミラーゼ増加 2 件、菌血症、低アルブミン血症、低蛋白血症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の各 1 件) であったが、いずれも非重篤であった。

初発の有害事象発現日までに本剤による治療が実施された症例を本剤治療「実施」例とし、因果関係を問わない有害事象について本剤使用との関連を検討したところ、本剤治療「実施」例の有害事象発現率は 42.4% (117/276 例) であり、「非実施」例の 33.5% (60/179 例) に比較してやや高かったものの、有意差は認められなかった。

また、本剤の「使用上の注意」の「その他の注意」の項において「化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。」と記載されていることから、中枢神経系有害事象発現の有無を目的変数とし、本剤使用の有無及び各種患者背景要因を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を行ったが、中枢神経系有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。

### 2-2-2 有効性

安全性解析対象 455 例から 42 例 (診断根拠不十分 42 例) を除く 413 例 (本剤投与例 253 例) が有効性解析対象とされた。主な有効性評価の指標は、全般改善度 (著明改善・改善・やや改善・不変・悪化・判定不能<sup>3</sup>) とされ、「著明改善」及び「改善」が有効とされた。

本剤投与例のうち全般改善度評価が「判定不能」とされた 19 例を除いた 235 例について有効率を算出すると成人 (16 歳以上) 86.8% (33/38 例)、小児 92.9% (183/197 例) であり、特定使用成績調査 (小児) での化膿性髄膜炎症例での有効率 88.6% (101/114 例) と比較して低くなかった。

<sup>3</sup> 有効性の検討においては、初期治療での有効性についても評価し、メロペンが後治療で使用され、その全般改善度が「判定不能」であっても、初期治療として使用された他剤の評価が「判定不能」以外であれば、他剤使用例として有効性評価対象とした。

また、本剤による初期治療実施の有無が、化膿性髄膜炎治療効果及び抗菌薬治療完了 3 カ月後の予後に及ぼす影響は検出されず、本剤の有効性に関する問題点は認められなかった。

### 2-2-3 1 日最大投与量

1 日最大投与量を既承認用法・用量<sup>4</sup>以下と既承認用法・用量超の 2 群にカテゴリー化して、副作用発現率及び有効率が検討された。

その結果、安全性について、小児の副作用発現率は、既承認用法・用量（120mg/kg/day 以下かつ 2g/day 以下）を超えて投与された症例で 22.9%（22/96 例）、既承認用法・用量以下での投与症例では 19.5%（24/123 例）であった。成人の副作用発現率は、既承認用法・用量（2g/day 以下）を超えて投与された症例で 36.8%（7/19 例）、既承認用法・用量以下での投与症例では 23.1%（9/39 例）であった。したがって、成人・小児ともに投与量別の安全性に差はないと考えられた。

有効性について、小児の有効率は、既承認用法・用量を超えて投与された症例で 94.4%（84/89 例）、既承認用法・用量以下での投与症例では 92.5%（99/107 例）であった。成人の有効率は、既承認用法・用量を超えて投与された症例で 84.6%（11/13 例）、既承認用法・用量以下での投与症例では 88.0%（22/25 例）であった。したがって、成人・小児ともに投与量別の有効性に差はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、化膿性髄膜炎に対する本剤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となるような特段の問題点は認められないと判断した。

### 2-3 特定使用成績調査（全国感受性調査）

本剤適応菌を中心とした臨床的に重要な菌種の本剤に対する感受性の現況と耐性化の動向を把握することを目的に全国規模で経年的な感受性調査が実施されている。2004 年及び 2006 年分離株に対する本剤の MIC 測定結果を、同じ内容で実施された過去の成績（2002 年度分離株）と比較すると、MIC<sub>90</sub> が 2 管以上上昇した菌種・菌属はなく、本剤に対する耐性化は認められなかった。

### 2-4 特定使用成績調査（領域別感受性調査 I）

本剤が汎用される呼吸器、血液、泌尿器の各領域における耐性菌発現等の問題点を把握することを目的として、定点施設（3 施設）において経年的な感受性調査が実施されている。

呼吸器感染症患者由来株として、2005～2006 年、2007 年の臨床分離菌に対する本剤の MIC 測定結果を同施設での過去の成績（1993、1997、1999～2000 年）と比較すると、2 管以上上昇した菌種はなく、耐性化の傾向は認められなかった。また、本剤の抗菌力が及ばない MRSA 以外の全ての対象菌種に対して MIC<sub>90</sub> が日本化学療法学会による肺炎に対するブレイクポイントである 2μg/ml 以内にとどまっていることから、原因菌が MRSA 以外の呼吸器感染症に対する有用性は十分保持されているものと考えられた。

複雑性尿路感染症患者由来株として、2004～2005 年、2006～2007 年の臨床分離菌に対する本剤の MIC 測定結果を同施設での過去の成績（1997～1998、1999 年）と比較すると、*Enterococcus faecalis* 及び *Escherichia coli* に対しては MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> の変動はほとんどなく、いずれも再審査期間前の状況と比較して耐性化の傾向は認められなかった。また、緑膿菌に対して MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> に上昇傾向を認めたが、MIC<sub>90</sub> は 16μg/ml で日本化学療法学会が規定したブレイクポイント（複雑性膀胱炎 32μg/ml、複雑性腎盂腎炎 16μg/ml）以下であるため十分な抗菌力が保持されているものと考えられた。

血液由来株として、2004 年、2006 年の臨床分離菌に対する本剤の MIC 測定結果を同施設での過去の成績（1997～1998、1999、2002～2003 年）と比較すると、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> の変動は概ね 1 管

<sup>4</sup> 本調査は「一般感染症の重症・難治性感染症に対する 1 日用量の上限の変更」の承認前に実施した調査であるため、本調査時の既承認用法・用量の上限は「1 日 2g（力価）」である。



以内で、顕著な耐性化の傾向は認められなかった。また、対象菌種のうち、本来感受性を期待できないブドウ球菌属の多剤耐性株に対する抗菌力は不十分であったものの、その他の菌株に対しては概ね良好な抗菌力を示した。

## 2-5 特定使用成績調査（領域別感受性調査Ⅱ）

緑膿菌の本剤に対する感受性状況と耐性化の動向を重点的に把握することを目的として、血液由来緑膿菌の感受性調査が定点施設（1施設）において実施された。2000～2004年の分離菌67株に対する本剤のMIC測定結果について、同施設での過去の成績（1997、1999年）と比較すると、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>の2管以上の上昇は認められず、耐性化の傾向は認められなかった。

## 2-6 特定使用成績調査（髄膜炎菌感受性調査）

髄膜炎菌の国内臨床分離株の本剤に対する薬剤感受性状況について検討し、耐性化等の問題点の有無を把握することを目的として、髄膜炎菌を多数保有している施設において調査が実施された。1990～2004年に分離された髄膜炎菌の保存株100株に対する本剤のMIC-range、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>はそれぞれ $\leq 0.004\sim 0.031\mu\text{g/ml}$ 、 $0.008\mu\text{g/ml}$ 、 $0.016\mu\text{g/ml}$ であり、CLSI（米国臨床検査標準化協会）が規定した感受性分類における本剤耐性株（MIC $\geq 0.5\mu\text{g/ml}$ ）は認められず、全供試株に対して良好な抗菌活性を保持していた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤に対する感受性に関して現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められないと判断した。

## 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品副作用・感染症症例報告書が提出された副作用は自発報告（文献・学会情報、救済基金由来を含む）が217例268件、特定使用成績調査が28例34件の計245例302件であり、このうち小児への投与例は45例66件であった。

重篤な副作用は小児44例64件を含む240例295件が報告され、器官別大分類による主な副作用は、肝胆道系障害60例61件（肝機能異常36件、肝障害13件等）、血液及びリンパ系障害42例45件（汎血球減少症及び無顆粒球症の各9件、血小板減少症5件等）、皮膚及び皮下組織障害35例37件（中毒性表皮壊死融解症10件、薬疹6件、スティーブンス・ジョンソン症候群及び発疹の各5件等）、臨床検査29例37件（血小板数減少14件、白血球数減少6件等）であった。また、再審査申請時に未知の副作用は小児7例9件を含む42例47件が報告され、そのうち重篤な副作用は40例44件（横紋筋融解3件、急性呼吸窮迫症候群、関節炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹の各2件等）であり、報告された副作用以外に未知・非重篤な副作用は小児7例8件を含む34例43件が収集された。

再審査期間中に報告した重篤な副作用のうち、本剤との関連が否定できない症例が集積したことにより、劇症肝炎<sup>5</sup>及び溶血性貧血<sup>6</sup>を「使用上の注意」の「重大な副作用」の項、好中球増多<sup>7</sup>、単球増多<sup>6</sup>、血清カリウム上昇<sup>8</sup>、血清ナトリウム低下<sup>6</sup>、不穏<sup>7</sup>及びせん妄<sup>7</sup>を「使用上の注意」の「その他の副作用」の項にそれぞれ追加記載し、注意喚起を行った。その他の「使用上の注意」から予測できる（既知）重篤な副作用については、発生傾向の変化が認めていないことから、現時点では新たな対応は不要と考えた。また、致命的転帰が未知の副作用を含め、未知・重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用については、いずれも原疾患、合併症、併用薬等、本剤以外の要因も考えられる症例や詳細調査中の症例、詳細調査不能により情報不足の症例であり、本剤と副作用との関連が不明であった。集積症例数も勘案した結果、現時点では新たな対応は不要と考えた。

<sup>5</sup> 平成19年7月6日付 厚生労働省 医薬食品局 安全対策課長通知

<sup>6</sup> 平成16年9月29日付 厚生労働省 医薬食品局 安全対策課 事務連絡

<sup>7</sup> 平成19年7月 自主改訂

<sup>8</sup> 平成16年10月 自主改訂

再審査期間終了以降平成 24 年 11 月末までに、医薬品副作用・感染症症例報告書が提出された副作用は 264 例 331 件（既知・重篤な副作用 229 例 274 件、未知・重篤な副作用 51 例 57 件）、未知・非重篤な副作用 41 例 55 件であった。致命的転帰が未知の副作用を含め、主な未知・重篤な副作用は、中毒性表皮壊死融解症 6 件<sup>9</sup>、肺炎・細菌性肺炎・肺臓炎 計 6 件、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 5 件、低血糖症 3 件、敗血症・ブドウ球菌性敗血症 計 3 件、高ナトリウム血症・血中ナトリウム増加 計 3 件であった。

既知・重篤な副作用については、発生傾向の変化が認めていないことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。また、致命的転帰が未知の副作用を含め、未知・重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用については、いずれも原疾患、合併症、併用薬等本剤以外の要因も考えられる症例や詳細調査中の症例、詳細調査不能により情報不足の症例であり、本剤と副作用との関連が不明であった。集積症例数も勘案した結果、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後とも同種の情報の収集に努めたい。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 24 年 11 月末までに本剤による感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点では本剤との関連が不明かつ症例数も少ないことから、現時点で本剤の安全性について新たな対応をとる必要はないと判断した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、未知の相互作用として、本剤との併用によりフェニトインの血中濃度上昇を認めた症例が報告された。本症例では、本剤投与後にフェニトイン濃度が高値を示しており、本剤が影響した可能性は否定できないが、本剤投与前のフェニトイン濃度を測定していないため、本剤との関連は不明である。再審査期間終了後を含め、フェニトインとの相互作用に関する症例報告は、本症例 1 例のみであり、文献検索でも、関連する情報は入手できなかったことから、現時点では新たな対応をとる必要はないと考える。

既知の相互作用として、本剤との併用によりワルファリンの作用増強を認めた症例とバルプロ酸の血中濃度低下を認めた症例が報告された。ワルファリンの作用増強については、本剤によりビタミン K 欠乏を生じた結果と考えられた。また、バルプロ酸の血中濃度低下については、「使用上の注意」の「併用禁忌」の項に記載し、注意を喚起しているため、新たな対応をとる必要はないと判断された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で相互作用について新たな対応をとる必要はないと判断した。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 24 年 9 月現在、イタリア、スペイン、イギリス、ドイツ、アメリカ合衆国 等、海外 114 カ国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 24 年 11 月末までに 4 件の外国の措置報告が厚生労働省及び機構に報告された。以下に概略を示す。

##### ①平成 20 年 7 月、FDA の MedWatch

「WARNINGS」「PRECAUTIONS」に本剤での治療中に発作及び他の中樞神経症状の発現が報告されたこと、本剤を含むカルバペネム系薬剤が血清中バルプロ酸濃度を治療域以下に低下させることがあること、クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢の発現機序、処置方法についての内容が公表され、「ADVERSE REACTIONS」に直接・間接クームス試験陽性、溶血性貧血が記載された。

##### ②平成 21 年 9 月、FDA の MedWatch

「WARNINGS」「PRECAUTIONS」にメロペネムを含むカルバペネム系薬剤では血中バルブ

<sup>9</sup> 致命的転帰が未知の副作用として報告された症例

ロ酸濃度を低下させ、痙攣コントロールができなくなり、カルバペネム治療を開始する際には頻繁にバルプロ酸濃度をモニターしなければならないこと、バルプロ酸濃度が低下もしくは痙攣を発現した場合には抗生物質もしくは抗痙攣薬の治療のいずれかについて考慮する必要があることについて追記された。

#### ③平成 22 年 6 月、ニュージーランド MEDSAFE

処方者はバルプロ酸を服用している患者にカルバペネム系抗生物質の使用は避けるべきである等の記載がされ、バルプロ酸とカルバペネム系抗生物質の相互作用についての警告を強調するために、現在 New Zealand Data sheet を更新中であることが報告された。

#### ④平成 22 年 10 月、PSUR (2009.9.1-2010.8.31)

平成 22 年 4 月 6 日の CCDS の改訂において、まれに報告される過敏性反応の記載を「過敏性反応（重篤、時として致命的）」に変更したこと、バルプロ酸と本剤の併用を避けるべきであることを記載されたことが報告された。

①～④の措置情報について検討した結果、バルプロ酸との併用については、国内において併用禁忌として注意を喚起していること、また、「WARNINGS」等に記載された内容については、既に現行の「使用上の注意」に記載済みであり、これらの副作用について発生傾向の変化は認められていないことより、現時点で新たな対応をとる必要はないと考えるが、今後とも同種の情報の収集に努めたい。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で本剤の措置について新たな対応をとる必要はないと判断した。

## 6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 24 年 11 月末までに安全性及び有効性の評価に影響を与えると考えられ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、カテゴリー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