

再審査報告書

平成 27 年 3 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	メロペン点滴用バイアル 0.25g 同点滴用バイアル 0.5g 同点滴用キット 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**	<p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種></p> <p>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</p> <p><適応症></p> <p>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</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>
承認の用法・用量	<p>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。</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>○化膿性髄膜炎以外の一般感染症</p> <p>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、<u>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></p> <p>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。</p>

	<p>○化膿性髄膜炎</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>2. 発熱性好中球減少症</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p>
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	<p>1. 平成7年6月30日：一般感染症（成人2g/日まで）</p> <p>2. 平成16年4月23日：＜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</p> <p>3. <u>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」</u></p> <p>4. <u>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」</u></p> <p>5. 平成25年12月20日：「化膿性髄膜炎の用法・用量の変更」</p>
再審査期間	<p>1. 6年＜一般感染症（成人2g/日まで）＞：平成16年9月9日付け再審査結果通知済</p> <p>2. 4年＜一般感染症（小児2g/日まで）＞：平成25年4月4日付け再審査結果通知済</p> <p>3. <u>4年</u></p> <p>4. <u>3の残余期間（平成23年3月10日～平成26年1月19日）</u></p> <p>5. 4年（平成25年12月20日～平成29年12月19日）</p>
備考	<p>* 平成19年11月21日付けで医療事故防止に基づく販売名変更のため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、同点滴用0.5g、同点滴用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＞及び＜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：今回の審査対象

1. 製造販売後調査全般

特定使用成績調査として、四つの調査が実施された。

一つ目の調査は、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」)について、発熱性好中球減少症(以下、「FN」)に対する適正使用状況の把握とともに、安

全性及び有効性に関する課題の有無を確認することを目的に、目標例数を 1000 例（小児症例 100 例及び造血器腫瘍以外の基礎疾患を有する症例 100 例を含む）とし、連続調査方式にて、平成 22 年 7 月～平成 24 年 6 月の期間に実施された（以下、「FN 調査」）。その結果、国内 180 施設より 1207 例が収集された。

二つ目の調査は、一般感染症に対して本剤が 2g/日超投与された際の適正使用状況を把握するとともに、安全性及び有効性に関する課題の有無を確認することを目的に、目標例数を 300 例とし、連続調査方式にて、平成 23 年 8 月～平成 25 年 6 月の期間に実施された（以下、「一般感染症 2g/日超投与例調査」）。その結果、国内 87 施設より 399 例の症例が収集された。

これらの調査のほかに、全国感受性調査及び領域別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（FN 調査）

2-1-1 安全性

安全性については、収集された 1207 例から計 16 例（本剤の投与歴あり：7 例、契約書に定める調査期間外に投与を開始：6 例、連続調査確認書¹⁾の不備：2 例、重複症例：1 例）を除いた 1191 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 187 例 311 件であり、副作用発現症例の全症例に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 15.7%（187/1191 例）であった。器官別大分類別の主な副作用とその発現割合は、臨床検査 8.1%（96 例）、肝胆道系障害 4.1%（49 例）であった。これらの主な内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 63 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 54 件、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加 36 件、肝機能異常 22 件、肝障害 21 件であった。重篤な副作用は 35 件であり、2 件以上認められた重篤な副作用は、ALT 増加 5 件、ALP 増加 4 件、AST 増加 3 件、貧血、肝障害、腎機能障害及び血中ビリルビン増加各 2 件であった。転帰死亡症例は、ショック 1 件があったが、原疾患や併用薬の影響も考えられている。安全性解析対象症例から除外された症例における副作用は 3 例 3 件認められ、内訳は肝機能異常、血中乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」)増加及び血中トリグリセリド増加各 1 件であり、いずれも非重篤であった。また、安全性に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子について検討するため、以下の表 1 のとおり部分集団解析が行われた。その結果、Performance Status (PS)²⁾、重症度別及び抗菌薬併用の有無別で副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

表 1 患者背景別の副作用発現状況

分類	項目		例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)
患者背景	性別	男	736	118	16.0
		女	455	69	15.2
	年齢区分	4歳以下	95	19	20.0
		5歳以上14歳以下	154	27	17.5
		15歳以上24歳以下	71	11	15.5
		25歳以上34歳以下	37	6	16.2
		35歳以上44歳以下	71	4	5.6
		45歳以上54歳以下	118	24	20.3
		55歳以上64歳以下	251	36	14.3
		65歳以上74歳以下	245	37	15.1

¹⁾ FN と診断され本剤を投与した症例が、依頼症例数まで連続して登録されていることを確認する確認書。

²⁾ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の一般状態の基準。Grade0～4 の 5 段階で区分。Am J Clin Oncol.1982;5:649-55 より引用。

分類	項目		例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)	
		75歳以上84歳以下	132	20	15.2	
		85歳以上	17	3	17.6	
	小児	15歳以下	263	48	18.3	
		高齢者	64歳以下	797	127	15.9
		65歳以上	394	60	15.2	
		診断名	FN	1189	187	15.7
	その他		2	0	0	
	投与開始時の治療区分	入院	1188	187	15.7	
		外来	3	0	0	
	Performance Status	0	397	46	11.6	
		1	431	70	16.2	
		2	201	41	20.4	
		3	108	19	17.6	
		4	51	10	19.6	
		不明	3	1	33.3	
	重症度	中等症	880	127	14.4	
		重症	305	60	19.7	
		その他	6	0	0	
	既往歴有無	なし	868	140	16.1	
		あり	313	47	15.0	
		不明	10	0	0	
	アレルギー歴有無	なし	1019	156	15.3	
		あり	144	22	15.3	
		不明	28	9	32.1	
	基礎疾患・合併症	造血器腫瘍有無*	なし	240	40	16.7
			あり	951	147	15.5
		造血器腫瘍以外の基礎疾患有無*	なし	950	151	15.9
あり			241	36	14.9	
白血病有無		なし	603	87	14.4	
		あり	588	100	17.0	
リンパ腫有無		なし	951	158	16.6	
		あり	240	29	12.1	
骨髄異形成症候群有無		なし	1125	175	15.6	
		あり	66	12	18.2	
骨髄腫有無		なし	1155	183	15.8	
		あり	36	4	11.1	
再生不良性貧血有無		なし	1168	184	15.8	
		あり	23	3	13.0	
肺癌有無		なし	1071	165	15.4	
		あり	120	22	18.3	
乳癌有無		なし	1183	187	15.8	
		あり	8	0	0	
胃癌有無		なし	1183	186	15.7	
		あり	8	1	12.5	
その他造血器腫瘍・造血器腫瘍以外の基礎疾患有無		なし	1044	166	15.9	
		あり	147	21	14.3	
肝機能障害合併有無		なし	1093	166	15.2	
		あり	98	21	21.4	
腎機能障害合併有無		なし	1132	173	15.3	
		あり	59	14	23.7	
その他合併症有無		なし	562	76	13.5	
		あり	629	111	17.6	
本剤投与状況		最大1日投与量** (g)	≤1	90	19	21.1
			1< ≤2	319	52	16.3
			2< ≤3	776	116	14.9
			3< ≤4.5	2	0	0

分類	項目		例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)
	最大1日投与回数** (回)	4.5< ≤6	4	0	0
		1	5	3	60.0
		2	148	16	10.8
		3	976	159	16.3
		4	62	9	14.5
	実投与期間	3日以下	42	7	16.7
		4日以上7日以下	374	51	13.6
		8日以上14日以下	605	95	15.7
		15日以上	170	34	20.0
	累積投与量 (g)	<10	153	31	20.3
		10≤ <20	359	48	13.4
		20≤ <30	312	40	12.8
		30≤ <40	200	30	15.0
		40≤ <50	102	24	23.5
		50≤ <60	29	5	17.2
		60≤ <70	11	4	36.4
		70≤ <80	7	1	14.3
		80≤ <90	9	2	22.2
		90≤ <100	2	1	50.0
100≤	7	1	14.3		
治療状況	前治療抗菌薬有無	なし	454	60	13.2
		あり	737	127	17.2
	併用薬有無	なし	12	0	0
		あり	1179	187	15.9
	抗菌薬併用有無	なし	462	59	12.8
		あり	729	128	17.6
	G-CSF薬併用有無	なし	547	81	14.8
		あり	644	106	16.5
	併用療法有無	なし	1022	155	15.2
		あり	169	32	18.9

* 造血器腫瘍と造血器腫瘍以外の基礎疾患をともに有する症例が 14 例、いずれも有さない症例が 13 例あり
 ** 初発の副作用発現時まで

上記 FN 調査結果における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

FN 調査における副作用発現割合は、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の副作用発現割合 46.7% (50/107 例) と比較して高くなる傾向は認められておらず、副作用の種類³⁾についても類似していると考ええる。また、副作用発現割合が異なる傾向を認めた背景因子について、その要因は特定できなかったものの、各背景因子について対応が必要と考えられる特徴的な副作用は認められなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了解し、FN 調査結果に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-1-2 有効性

有効性の評価については、本剤投与終了又は中止時に担当医師の判断による全般改善度⁴⁾（著明改善、改善、やや改善、不変又は悪化）が著明改善又は改善と評価された症例が「有効」とされ、有効

³⁾ FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (D0603002) における主な副作用は、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、下痢等であった。

⁴⁾ 投与前後の解熱効果を主な指標とし、臨床検査値などの自覚的所見の推移及び細菌学的効果等を総合的に判断された。

率は有効性解析対象症例に対する有効症例の割合とされた。

FN 調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効性解析対象症例は、収集された 1207 例から計 83 例 [本剤の投与歴あり：7 例、契約書に定める調査期間外に投与を開始：6 例、連続調査確認書の不備：2 例、重複症例：1 例、全般改善度が「判定不能」：38 例、FN 以外の疾患への投与：22 例、真菌が主体の FN に投与：14 例（各項目間での重複あり）]を除いた 1124 例とされた。その結果、全体での有効率は 81.8%（919/1124 例）であり、評価方法等が異なるため⁵⁾ 直接比較は困難であるが、本剤の承認時までの FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の有効率 [成人の有効率：40.0%（40/100 例）、小児の有効率：66.7%（4/6 例）] を下回らなかった。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、FN 調査結果に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-1-3 重点調査項目

本剤の FN の適応症が追加で承認された際、以下の①～③の項目が製造販売後の重点調査項目として設定された。

- ① FN 追加承認時までの臨床試験や製造販売後調査の結果から、本剤の投与量増加に伴い肝機能異常、下痢及び発疹の発現頻度が高くなる傾向が認められたことから、本剤の投与量と肝機能異常、下痢及び発疹の発現頻度を検討すること
- ② FN 追加承認申請のために実施された国内第Ⅲ相試験の被験者は、そのほとんどが造血器腫瘍を有する FN 患者であり、造血器腫瘍以外の基礎疾患を有する FN 患者に対する本剤の情報が不足していたことから、造血器腫瘍以外の基礎疾患（固形腫瘍等）を有する FN 患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討をすること
- ③ 同試験では、小児の症例数が 6 例と限られていたことから、小児 FN 患者における本剤の安全性の検討をすること

検討結果について、申請者は以下のとおり説明している。

FN 調査の結果、①については、下記表 2 のとおり、最大 1 日投与量の増加に伴い各副作用発現割合が増加する傾向はなかった。②については、上記表 1 のとおり、造血器腫瘍以外の基礎疾患としては、肺癌が 120 例と基礎疾患の内訳のほぼ半数を占めており、造血器腫瘍「有」と造血器腫瘍以外の基礎疾患「有」の副作用発現割合に大きな差は認められなかった。造血器腫瘍以外の基礎疾患「有」患者において発現した副作用は多い順に、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、肝機能異常及び肝障害であり、造血器腫瘍「有」の患者においても同様であった。また、造血器腫瘍以外の基礎疾患「有」患者において発現した重篤な副作用は、ALT 増加の 2 件（いずれも転帰は軽快）であった。以上より、造血器腫瘍以外の基礎疾患「有」の患者に特記すべき副作用は認められておらず、特段問題はないと考える。造血器腫瘍以外の基礎疾患を有する患者の有効率については、造血器腫瘍「有」では 79.2%（708/894 例）、造血器腫瘍以外の基礎疾患「有」では 91.8%（213/232 例）であった（重複あり）。一方、③の検討結果は下

⁵⁾ 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は、体温のみを評価指標とする解熱効果とされていた。評価時期は投与 4 日目までとされた。1 日の最高体温が 37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から 0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定。

記表2のとおりであり、成人と小児との間で肝機能異常の副作用発現割合（成人9.1%、小児14.4%）に異なる傾向が認められた。

表2 肝機能異常、下痢、発疹の発現状況⁶⁾

分類	最大1日 投与量*	例数	肝機能異常		下痢		発疹	
			発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)
合計		1191	122	10.2	16	1.3	15	1.3
成人 (16歳以上)		928	84	9.1	9	1.0	14	1.5
	≤2	258	17	6.6	1	0.4	5	1.9
	2< ≤3	664	67	10.1	8	1.2	9	1.4
	3<	6	0	0	0	0	0	0
小児 (15歳以下)		263	38	14.4	7	2.7	1	0.4
	≤60	59	12	20.3	3	5.1	0	0
	60< ≤120	181	22	12.2	3	1.7	1	0.6
	120<	23	4	17.4	1	4.3	0	0

*成人の単位はg、小児の単位はmg/kg

③について、肝機能異常の副作用発現割合が小児と成人とで異なる傾向が認められたことについては、明確な要因は特定できなかったが、小児について、肝胆道系障害関連の副作用の種類、重篤性及び転帰を検討したところ、小児のみに発現した肝胆道系の副作用はなく、重篤なものとしては肝機能異常が4例5件あったものの、転帰は未回復1件（ALT増加）を除き、他は回復又は軽快であった。未回復であった1件は、合併症に移植片対宿主病（GVHD）があり、本剤投与後にALT増加を認め、グリチルリチン酸一アンモニウム投与によりALTが低下したが、合併症の影響により、ALT軽度増加が遷延し、その後の情報がないことから、転帰は未回復と報告されたものであった。以上より、肝機能異常の副作用発現割合は、小児において成人よりも高い傾向にあったが、発現している副作用の状況から、早急に対応が必要な状況にはないと考える。なお、使用上の注意の「小児等への投与」の項において、国内の小児臨床試験における肝関連の臨床検査値の上昇についての注意喚起を行っている。

以上に基づき、重点調査項目について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、FN調査結果に基づく重点調査項目について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。また、小児の肝機能異常の発現状況については、使用上の注意にて関連記載はあり、更なる対応が必要な状況にはないと考える。

2-1-4 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、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（FN調査）で収集された症例より抽出し、それぞれの安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦については収集されなかった。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

小児（15歳以下）：安全性解析対象症例として263例が収集された。内訳は、4歳以下が95例、5歳以上14歳以下が154例、15歳が14例であった。副作用は48例85件認められた。副作用発現割合は18.3%（48/263例）であり、成人（16歳以上）の副作用発現割合は15.0%（139/928例）であった。小児

⁶⁾ 肝機能異常の用語収集の範囲：SOC(器官別大分類)「臨床検査」において、HLGT（高位グループ用語）「肝胆道系検査」に繋がる、又はSOC「肝胆道系障害」の副作用。下痢：下痢、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎又は偽膜性大腸炎。発疹：SOC「皮膚および皮下組織障害」でHLGT「表皮および皮膚異常」に繋がる副作用（ただし、皮膚乾燥とそう痒症を除く。）又は蕁麻疹。

において発現した副作用は多いものから、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、肝障害、下痢、肝機能異常等であり、重点調査項目の一つである肝機能異常の副作用発現割合については、小児が 14.4% (38/263 例)、成人 (16 歳以上) が 9.1% (84/928 例) と両者間で発現割合に異なる傾向が認められたが、発現した副作用の種類、重篤性及び転帰について明らかな違いは認められなかった (2-1-3「重点調査項目」の項、参照)。有効性解析対象症例としては 251 例が収集され、有効率は 88.4% (222/251 例) であり、成人 (16 歳以上) の有効率は 79.8% (697/873 例) であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 394 例が収集され、副作用は 60 例 96 件認められた。副作用発現割合は 15.2% (60/394 例) であり、「64 歳以下」群の副作用発現割合は 15.9% (127/797 例) であった。高齢者において発現した副作用は多いものから、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、肝機能異常等であり、高齢者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。転帰については、ショックによる死亡 1 件があったが報告医により原疾患や併用薬の影響も考えられている。(3.副作用及び感染症の項、参照。) その他は、未回復 8 件、回復 49 件、軽快 35 件、不明 3 件であった。重篤な副作用発現割合は、高齢者で 1.8% (7/394 例)、「64 歳以下」群で 1.5% (12/797 例) であり両者で大きな差は認められなかった。有効性解析対象症例としては、366 例が収集され、有効率は 79.8% (292/366 例) であり、「64 歳以下」群の有効率は 82.7% (627/758 例) であった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 59 例が収集され、副作用は 14 例 27 件認められた。腎機能障害の有無別での副作用発現割合は「有」23.7% (14/59 例)、「無」15.3% (173/1132 例) であり、腎機能障害を有する患者において高い傾向にあった。腎機能障害を有する患者において副作用発現割合が高かった要因については特定できなかったが、発現した副作用は多いものから、貧血、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、肝機能異常、発疹等であり、腎機能障害を有する患者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。貧血については、合併症や併用薬等の影響も考えられている。転帰については、上記高齢者の転帰死亡例と同一症例のショックによる死亡 1 件の他、未回復 10 件、回復 10 件、軽快 6 件であった。重篤な副作用発現割合についても、腎機能障害の有無別で「有」8.5% (5/59 例)、「無」1.2% (14/1132 例) と腎機能障害を有する患者において高い傾向にあり、その要因については特定できなかったものの発現している副作用は多いものから、貧血、腎機能異常等であり、腎機能障害を有する患者において対応が必要と考えられる事象の発現は認められなかった。有効性解析対象症例としては、51 例が収集され、有効率は 68.6% (35/51 例) であり、腎機能障害を有さない患者の有効率は 82.4% (884/1073 例) であった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 98 例が収集され、副作用は 21 例 38 件認められた。肝機能障害の有無別での副作用発現割合は「有」21.4% (21/98 例)、「無」15.2% (166/1093 例) であり、肝機能障害を有する患者において副作用発現割合が高い傾向にあった。肝機能障害を有する患者において副作用発現割合が高かった要因については特定できなかったが、発現した副作用は多いものから、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、肝障害等であり、肝機能障害を有する患者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。転帰については、上記高齢者で腎機能障害を有する患者の転帰死亡例と同一症例のショックによる死亡 1 件の他、未回復 9 件、回復 18 件、軽快 10 件であった。重篤な副作用発現割合についても、肝機能障害の有無別で「有」4.1% (4/98 例)、「無」1.4% (15/1093 例) と肝機能障害を有する患者において高い傾向にあり、その要因については特定できなかったものの発現

している副作用は、貧血、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加等であり、肝機能障害を有する患者において対応が必要と考えられる事象の発現は認められなかった。有効性解析対象症例としては、89 例が収集され、有効率は、83.1% (74/89 例) であり、肝機能障害を有さない患者の有効率は 81.6% (845/1035 例) であった。

以上に基づき、特別な背景を有する患者について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-2 特定使用成績調査（一般感染症 2g/日超投与例調査）

2-2-1 安全性

安全性については、収集された 399 症例から、計 17 例（本剤投与量が 2g/日以下：13 例、本剤の投与歴あり：2 例、及び重複症例：2 例）を除いた 382 例が安全性解析対象症例とされた。副作用は 73 例 101 件認められ、副作用発現割合は 19.1% (73/382 例) であった。器官別大分類別の主な副作用とその発現割合は、肝胆道系障害 7.3% (28 例)、臨床検査 6.0% (23 例)、胃腸障害 3.4% (13 例) であり、その主な内訳は、肝機能異常、ALT 増加及び AST 増加各 17 件、肝障害 11 件、下痢 9 件であった。重篤な副作用は 6 件であり、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、ブドウ球菌性敗血症、播種性血管内凝固、腎機能障害、ALP 増加及び好中球数減少各 1 件であった。転帰死亡症例はなかった。安全性解析対象症例から除外された症例において、副作用は 3 例 4 件認められ、その内訳は肝機能異常 2 件、ALP 増加及び高カリウム血症各 1 件であり、重篤な副作用は ALP 増加のみであった。この症例は、肺炎に対して本剤 2g/日 4 日間投与され、投与最終日に ALP が前日の 320IU/L から 433IU/L に上昇し、その後情報がないたため未回復と報告されているが、合併症や併用薬の影響も考えられている。また、安全性に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子について検討するため、部分集団解析が表 3 のとおり行われた。その結果、診断名、既往歴の有無別及び腎機能障害合併の有無別で副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

表 3 患者背景別の副作用発現状況

分類	項目	例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)	
患者背景	性別	男	267	57	21.3
		女	115	16	13.9
	年齢区分	15歳以上24歳以下	4	1	25.0
		25歳以上34歳以下	16	5	31.3
		35歳以上44歳以下	18	5	27.8
		45歳以上54歳以下	33	6	18.2
		55歳以上64歳以下	91	17	18.7
		65歳以上74歳以下	103	18	17.5
		75歳以上84歳以下	97	18	18.6
		85歳以上	20	3	15.0
	小児	15歳以下	0	0	0
	高齢者	64歳以下	162	34	21.0
		65歳以上	220	39	17.7
	診断名	敗血症	79	11	13.9
		浅在性化膿性疾患	7	1	14.3
		外科・整形外科領域感染症	6	0	0
		呼吸器感染症	189	50	26.5
尿路感染症		13	1	7.7	
肝・胆道系感染症		20	0	0	
腹膜炎		20	0	0	
婦人科領域感染症		1	0	0	

分類	項目	例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)	
		化膿性髄膜炎	15	5	33.3
		歯科・口腔外科領域感染症	4	0	0
		その他	28	5	17.9
	投与開始時の治療区分	入院	381	73	19.2
		外来	1	0	0
	重症度	中等症	132	22	16.7
		重症	248	50	20.2
		その他	2	1	50.0
	病型	急性	350	68	19.4
		慢性	3	0	0
		慢性の急性増悪	24	5	20.8
		不明	5	0	0
	既往歴有無	なし	202	29	14.4
		あり	174	43	24.7
		不明	6	1	16.7
アレルギー歴有無	なし	327	65	19.9	
	あり	30	2	6.7	
	不明	25	6	24.0	
合併症	合併症有無	なし	51	12	23.5
		あり	331	61	18.4
	肝機能障害合併有無	なし	319	66	20.7
		あり	63	7	11.1
	腎機能障害合併有無	なし	339	70	20.6
		あり	43	3	7.0
本剤投与状況	最大1日投与量* (g)	2.5	1	0	0
		3	363	69	19.0
		4	4	0	0
		4.5	1	1	100.0
		6	13	3	23.1
	最大1日投与回数* (回)	2	1	0	0
		3	364	73	20.1
		4	16	0	0
		6	1	0	0
	実投与期間	3日以下	20	1	5.0
		4日以上7日以下	118	20	16.9
		8日以上14日以下	160	33	20.6
		15日以上	84	19	22.6
	1回あたりの平均点滴 時間 (時間)	≤0.5	49	9	18.4
		0.5< ≤1	299	55	18.4
		1< ≤2	20	7	35.0
		2<	12	1	8.3
		不明	2	1	50.0
	累積投与量 (g)	<10	23	2	8.7
		10≤ <20	96	16	16.7
		20≤ <30	87	17	19.5
		30≤ <40	75	17	22.7
		40≤ <50	52	8	15.4
		50≤ <60	17	3	17.6
		60≤ <70	11	6	54.5
		70≤ <80	5	1	20.0
		80≤ <90	9	1	11.1
100≤		7	2	28.6	
治療状況	前治療抗菌薬有無	なし	153	31	20.3
		あり	229	42	18.3
	併用薬有無	なし	21	1	4.8
		あり	361	72	19.9
	抗菌薬併用有無	なし	221	37	16.7

分類	項目		例数	副作用 発現例数	副作用 発現割合 (%)
	ステロイド薬併用有無	あり	161	36	22.4
		なし	273	48	17.6
	併用療法有無	あり	109	25	22.9
		なし	132	24	18.2
	酸素吸入有無	あり	250	49	19.6
		なし	168	31	18.5
		あり	214	42	19.6

*初発副作用発現時まで

上記一般感染症 2g/日超投与例調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

一般感染症 2g/日超投与例調査における副作用発現割合は、承認時までに実施された国内外での臨床試験とこの調査とでは、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験⁷⁾や前述のFN調査での副作用発現状況と比較しても大きな違いは認められていないと考える。また、副作用発現割合が異なる傾向を認めた背景因子について、その要因は特定できなかったものの、各背景因子について対応が必要と考えられる特徴的な副作用は認められなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、一般感染症 2g/日超投与例調査結果に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-2-2 有効性

本調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効性解析対象症例は収集された399例から、77例〔本剤投与量が2g/日以下：13例、本剤の投与歴あり：2例、重複症例：2例、適応外の一般感染症⁸⁾又は「FN」への投与：21例、全般改善度が「判定不能」：19例、感染症以外の疾患への投与：11例、診断名が複数：7例、一般細菌以外の病原微生物が主体の感染症：5例（各項目間での重複あり）〕を除いた322例が有効性解析対象症例とされた。その結果、全体での有効率は73.6%（237/322例）であった。一方、一般感染症成人（2g/日まで）対象の使用成績調査の有効率は71.4%（3214/4504例）であった。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、一般感染症 2g/日超投与例調査結果に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、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（一般感染症 2g/日超投与例調査）で収集された症例より抽出し、それぞれの安全

⁷⁾ 承認申請時、新たな臨床試験は実施されておらず、安全性評価資料として、FN患者の国内第Ⅲ相試験、参考として国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅲ相試験が提出され、審査されている。

⁸⁾ 使用理由は、腹腔内膿瘍及び急性膵炎各3件等。

性及び有効性について検討された。なお、調査において小児症例及び妊産婦症例は収集されなかった。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

高齢者：安全性解析対象症例として 220 例が収集され、副作用は 39 例 52 件認められた。副作用発現割合は 17.7% (39/220 例) であり、「64 歳以下」群の副作用発現割合は 21.0% (34/162 例) であった。高齢者において認められた副作用は多いものから、肝機能異常、AST 増加、ALT 増加等であり、いずれも非重篤であった。高齢者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。転帰については、未回復 6 件、回復 35 件、軽快 10 件、不明 1 件であった。有効性解析対象症例は 182 例収集された。有効率は 69.2% (126/182 例) であり、「64 歳以下」群の有効率は 79.3% (111/140 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 43 例が収集され、副作用は 3 例 3 件認められた。副作用発現割合は 7.0% (3/43 例) であり、腎機能障害を有さない患者の副作用発現割合は 20.6% (70/339 例) であった。腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、下痢及び肝障害であり、いずれも非重篤であった。腎機能障害患者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。転帰については、回復 2 件、軽快 1 件であった。有効性解析対象症例は 36 例収集された。有効率は 69.4% (25/36 例) であり、腎機能障害を有さない患者の有効率は 74.1% (212/286 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 63 例が収集され、副作用は 7 例 9 件認められた。副作用発現割合は 11.1% (7/63 例) であり、肝機能障害を有さない患者の副作用発現割合は 20.7% (66/319 例) であった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、肝障害、下痢、肝機能異常、LDH 増加及び AST 増加、ALP 増加等であり、肝機能障害を有する患者において特徴的と考えられる事象の発現は認められなかった。転帰については、未回復、回復、軽快各 3 件であった。重篤な副作用は ALP 増加のみであった。有効性解析対象症例は 55 例収集された。有効率は 65.5% (36/55 例) であり、肝機能障害を有さない患者の有効率は 75.3% (201/267 例) であった。

以上に基づき、特別な背景を有する患者について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-3 特定使用成績調査（全国感受性調査及び領域別感受性調査）

本剤の適応菌種を中心に臨床的に重要な菌種の、本剤に対する感受性の現状と耐性化の動向を確認することを目的に、全国規模で経年的な（平成 14 年度～平成 24 年度）感受性調査が実施された⁹⁾。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

平成 24 年度の臨床分離株 2985 株に対する本剤の MIC 測定結果を、同じ測定方法で実施された過去の成績と比較すると、MIC₉₀ が 2 管以上上昇した菌種・菌属はなく、本剤に対する感受性に顕著な低下

⁹⁾ 調査対象菌種：グラム陰性菌：Escherichia coli、Citrobacter freundii、Citrobacter koseri、Klebsiella pneumoniae、Enterobacter cloacae、Enterobacter aerogenes、Serratia marcescens、Proteus mirabilis、Proteus vulgaris、Morganella morganii、Providencia spp.、Pseudomonas aeruginosa、Burkholderia cepacia、Acinetobacter spp.、Moraxella catarrhalis、Neisseria gonorrhoeae、Neisseria meningitidis、Haemophilus influenzae グラム陽性菌：Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Coagulase negative staphylococci (CNS、S. epidermidis を除く)、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus milleri group、Streptococcus pyogenes、Streptococcus agalactiae、Viridans group streptococci、Enterococcus faecalis、Enterococcus spp. (E. faecalis を除く)、Listeria monocytogenes 嫌気性：Bacteroides fragilis group、Prevotella spp.、Peptostreptococcus spp.、Fusobacterium spp。MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法。

は認められなかった。なお、平成 21 年度の *Bacteroides fragilis group* の MIC₉₀ の結果が平成 18 年度と比較して 2 管上昇していたが、平成 24 年度には MIC₉₀ は平成 18 年度と同様の 2 µg/mL であった。

また、本剤が汎用される領域の 1 つである造血器腫瘍での感染症における耐性菌発現等の問題点を確認することを目的として、定点施設（1 施設）において経年的な（平成 9 年度～平成 22 年度）感受性調査が実施された¹⁰⁾。その結果、平成 22 年度の血液由来の臨床分離株 164 株に対する本剤の MIC₉₀ の測定結果を同施設での過去の成績と比較すると、大きな変動が認められた菌種はなく、感受性に顕著な低下傾向は認められなかった。

以上より、本剤の感受性について現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 22 年 1 月 20 日～平成 26 年 1 月 19 日）に機構へ報告された重篤な副作用は 215 例 274 件（特定使用成績調査から 32 例 52 件、自発報告及び文献学会報告等から 183 例 222 件）であり、感染症報告はなかった。このうち使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）重篤副作用は 43 例 49 件であった。2 件以上の未知重篤副作用の内訳は、中毒性表皮壊死融解症 5 件、肺炎 4 件、敗血症、播種性血管内凝固及び急性呼吸窮迫症候群各 2 件であり、これらの転帰は、中毒性表皮壊死融解症 5 件、肺炎及び敗血症各 2 件、急性呼吸窮迫症候群 1 件が死亡であり、それ以外は軽快又は回復であった。なお、中毒性表皮壊死融解症については使用上の注意の「重大な副作用」において既に注意喚起がされているが、致命的転帰は予測できないものとして報告されている。また、上記未知重篤副作用の転帰死亡も含め再審査期間中に報告された死亡症例は 17 例 22 件であり、内訳は、中毒性表皮壊死融解症 5 件、敗血症及び肺炎各 2 件、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎、細菌性肺炎、アナフィラキシーショック、ショック、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、消化管壊死、腸出血、劇症肝炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、急性腎不全及び多臓器不全各 1 件であったが、いずれも原疾患や併用薬の影響、情報不足等の理由から本剤と死因との関連は明確ではないと考えられている。

申請者は、再審査期間中における上記副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のとおり説明している。

上記の未知重篤副作用及び死亡症例について、関連する未知非重篤副作用の集積状況も含め検討したところ、原疾患や合併症、併用薬剤の影響や情報不足等の理由により、これら事象と本剤との因果関係が明確な症例は認められなかった。また、既知重篤な副作用については、発現傾向の変化は認められなかった。以上より、現時点では新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

4. 相互作用について

¹⁰⁾ 調査対象菌種: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Staphylococcus epidermidis*。MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に基づく、10⁴CFU/well 接種の微量液体希釈法。

再審査期間中（平成 22 年 1 月 20 日～平成 26 年 1 月 19 日）に機構へ報告された相互作用の報告は 1 件であった。内容は、バルプロ酸併用時にバルプロ酸の血中濃度低下を認めたという報告であった。バルプロ酸との相互作用については、既に使用上の注意の「相互作用」の項にて注意喚起されており、新たな対応をとる必要はないと考えると申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了解した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 8 月末時点においてイタリア、スペイン、英国、ドイツ、米国等、海外 100 カ国以上で承認、販売されている。

再審査期間中（平成 22 年 1 月 20 日～平成 26 年 1 月 19 日）に、国内において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する報告はなかった。

外国措置報告としては 4 件が機構へ報告されているが、2 件は「小児」用法・用量追加の再審査時（平成 25 年 4 月 4 日結果通知済）に再審査期間終了以降の外国措置報告として既に報告され、特段対応の必要はないと評価済みのものであった。

残りの 2 件について申請者は以下のとおり説明している。1 件は米国添付文書に本剤による神経運動機能障害の可能性についての追記、もう 1 件は米国における注射剤の回収情報についてであった。神経運動機能障害については、既に使用上の注意の「重大な副作用」にて注意喚起されている内容であり、国内において現時点で対応が必要な状況にはないと考える。また、回収については国内製品に影響を及ぼさないことは確認済みであり、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

6. 研究報告

再審査期間中（平成 22 年 1 月 20 日～平成 26 年 1 月 19 日）に本剤の安全性及び有効性の評価に影響を与えられ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 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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