

再審査報告書

平成 28 年 10 月 21 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① <u>フィニバックス点滴静注用 0.25 g</u> ② <u>同点滴静注用 0.5 g</u> ③ <u>同キット点滴静注用 0.25 g</u>
有 効 成 分 名	ドリペネム水和物
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承認の効能・効果	<p><適応菌種> <u>ドリ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（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハマメラ）・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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、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</u></p> <p><適応症> <u>敗血症、感染性心内膜炎、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、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、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、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、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、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</u></p>
承認の用法・用量	<p>通常、成人にはドリペネムとして1回 0.25 g（力価）を1日2回又は3回、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、<u>重症・難治性感染症には、1回 0.5 g（力価）を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0 g（力価）、1日量として3.0 g（力価）まで投与できる。</u></p> <p>通常、小児にはドリペネムとして1回 20 mg（力価）/kgを1日3回、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、<u>重症・難治性感染症には、1回 40 mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回 1.0 g（力価）までとする。</u></p>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	<p>1. 平成 17 年 7 月 25 日：旧販売名（フィニバックス点滴用 0.25 g） 製剤の製造販売承認</p> <p>2. 平成 18 年 3 月 24 日：旧販売名（フィニバックスキット点滴用 0.25 g）製剤の製造販売承認</p> <p>3. <u>平成 23 年 4 月 22 日：「重症・難治性感染症」の用法・用量の追加</u></p> <p>4. 平成 23 年 7 月 11 日：0.5 g 製剤の剤形追加承認</p> <p>5. 平成 24 年 5 月 25 日：「小児」に対する用法・用量追加及び「化膿性髄膜炎」の効能・効果追加承認</p>

再 審 査 期 間	1. 8年** 2. 1.の残余期間（平成18年3月24日から平成25年7月24日） 3. 4年 4. 3.の残余期間（平成23年7月11日から平成27年4月21日） 5. 4年
備 考	<ul style="list-style-type: none"> ・平成19年4月1日：0.25g製剤の再審査期間が6年から8年**に変更された。（キット製剤は残余期間） ・平成23年6月7日：「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成12年9月19日付け 医薬発第935号）に基づき、販売名*が「フィニバックス点滴用0.25g、同キット点滴用0.25g」から「フィニバックス点滴静注用0.25g、同キット点滴静注用0.25g」に変更された。 ・平成25年6月27日：皮内反応検査薬の承認整理が行われた。

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

フィニバックス点滴静注用0.25g、同点滴静注用0.5g及び同キット点滴静注用0.25g（以下、「本剤」）の重症・難治性感染症患者に対する使用実態下における本剤投与時（1回1g、1日3回投与、以下「高用量投与」）の安全性及び有効性について評価することを目的として、中央登録方式にて、特定使用成績調査（以下、「本調査」）が、平成23年10月から平成26年4月までの期間に実施され（目標例数300例）、国内165施設から341例のデータが収集された。

2. 特定使用成績調査

2-1.安全性

収集された341例から計4例〔契約・登録票不備（契約書に記載された医師が内容を確認後、契約医師以外の医師による調査票の修正・追記2例、登録票と調査票の本剤投与開始日の不整合2例）〕を除く337例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は29.4%（99/337例）であった。主な副作用及びその発現割合（器官別大分類別）は、臨床検査12.8%（43/337例）、肝胆道系障害9.8%（33/337例）、胃腸障害4.2%（14/337例）であった。主な副作用及びその発現件数（基本語別）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加24件、肝機能異常22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19件であった。重篤な副作用は、肝機能異常2件、肝障害、偽膜性大腸炎、間質性肺疾患、血中カリウム増加、発熱、好中球数減少、血小板数減少、肝酵素上昇各1件であった。安全性解析対象除外症例において、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、疾患群別（外科領域、整形外科領域、呼吸器感染症領域等）、罹患期間別、アレルギーの有無別、

腎障害の有無別、肝障害の有無別、その他の合併症の有無別、先行抗菌薬の有無別、併用抗菌薬の有無別、併用薬の有無別、併用療法の有無別、総投与量別に、副作用発現状況について部分集団解析が実施された。その結果、併用薬の有無別〔併用薬有：33.6% (90/268 例)、併用薬無：13.0% (9/69 例)〕の副作用発現割合について、異なる傾向が認められた。

以上の結果を踏まえ、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。

本調査における副作用の発現割合については、承認時までの国内臨床試験¹⁾における副作用の発現割合 41.6% (42/101 例) を上回らず、発現した主な副作用については、使用上の注意において既に注意喚起している（以下、「既知」）副作用であった。

本剤の安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子を検討した結果、併用薬有の副作用発現割合が併用薬無よりも高かったことは、併用薬有において全身状態が不良であった患者が多かった可能性も考えられたが、明確な理由は特定できなかった。なお、副作用の発現に関して問題となる併用薬の有無について確認する目的で、主な併用薬（抗菌薬、抗悪性腫瘍薬、中枢神経系用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬）別の副作用発現割合について検討した。その結果、抗菌薬 33.9% (63/186 例)、抗悪性腫瘍薬 57.1% (4/7 例)、中枢神経系用薬 36.1% (31/86 例)、循環器官用薬 40.3% (31/77 例)、呼吸器官用薬 40.4% (21/52 例)、消化器官用薬 38.7% (48/124 例) であった。抗悪性腫瘍薬併用有における副作用発現割合が高かったが、評価例数の影響も考えられ、また発現した副作用は既知の副作用であり特段の問題はないと考える。

以上より、本剤の安全性について、現時点で追加の対応は必要ないと考える。

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承し、本調査に基づく本剤の安全性について、現時点で追加の対応が必要となるような事象は認められていないと判断した。

2-2.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例（337 例）から、計 14 例〔原因菌が MRSA であった 8 例、適応外疾患²⁾であった 6 例、投与量が不明 1 例（重複含む）〕を除く 323 例が有効性解析対象症例とされた。このうち、臨床効果について、判定不能とされた 29 例を除く 294 例が臨床効果評価対象症例とされた。また、細菌学的効果について、計 296 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 202 例、原因菌未検出 38 例、適応外菌種³⁾ 検出 14 例、細菌検査実施日不適切 34 例、細菌検査材料不適切 8 例）を除く 27 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

¹⁾ 重症、難治性の感染症患者を対象とした非盲検非対照試験（R1434 試験）。

²⁾ 間質性肺疾患、アメーバによる肝膿瘍、血球貪食症候群、肺結核各 1 例等

³⁾ *B.Cereus* 2 例、嫌気性グラム陰性桿菌、*N.gonorrhoeae*、酵母様真菌、*B.fragilis* 各 1 例等

臨床効果は、医師が臨床症状等から総合的に判断して「著効」、「有効」、「無効」の3段階及び「判定不能」で評価され、臨床効果評価対象症例に対する「著効」及び「有効」とされた症例の割合（有効率）が評価指標とされた。細菌学的効果については、医師が細菌学的検査を実施し、原因菌の「消失」、「減少」、「不変」、「新たに出現」の4段階及び「不明」と判定した。

有効率は、90.5%（266/294例）であった。また、細菌学的効果について、原因菌種別細菌学的効果は表1のとおりであり、疾患別の菌消失例数は、肺炎12/14例、腹腔内膿瘍3/3例、外傷・熱傷及び手術創の二次感染、子宮内感染各2/2例、骨髄炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、胆管炎、子宮付属器炎及び中耳炎各1/1例であった。

表1 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失
クレブシエラ属	5/6株
ブドウ球菌属	5/5株
レンサ球菌属	5/5株
緑膿菌	4/4株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	3/3株
バクテロイデス属	3/3株
肺炎球菌	2/2株
大腸菌、エンテロバクター属	各1/2株
セラチア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、モラクセラ・カタラーリス及びプレボテラ属 ^{a)}	各1/1株
モルガネラ・モルガニー	0/1株

a) ペプトストレプトコッカス属、モラクセラ・カタラーリス、プレボテラ属、モルガネラ・モルガニー、エンテロバクター属は承認時の試験では検出されていなかった。

以上の結果を踏まえ、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。

本調査における有効率について、承認時までの国内臨床試験における有効率⁴⁾75.3%（55/73例）を下回らなかった。また、原因菌種別及び疾患別の菌消失についても、特記すべき事項はなかった。以上より、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本調査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判断した。

3. 重点調査項目

肝機能関連副作用、下痢及び発疹⁵⁾については、高用量承認時⁶⁾の副作用の発現割合が、

⁴⁾ 承認時、主要評価項目である投与終了時の有効性は、「有効」、「無効」又は「判定不能」で評価され、「有効率」(%)は有効性解析対象症例における「有効」症例の割合とされた。

⁵⁾ 肝機能関連副作用：発現した事象（基本語）に「肝」または「肝機能関連の臨床検査値（AST, ALT, γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、肝酵素）が含まれる事象。下痢：発現した事象（基本語）に腸炎または下痢を含む事象。発疹：発現した事象（基本語）に皮膚関連（発疹、皮疹、蕁麻疹、湿疹、粘膜疹、薬疹等）又は紅斑が含まれる事象。

⁶⁾ 重症・難治性感染症には、1回0.5g（力価）を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g（力価）、1日量として3.0g（力価）まで投与できる。

初回（1回0.25g、1日2回又は3回投与、以下「通常用量」）承認時の結果を上回っていたこと、中枢神経系副作用⁷⁾については、カルバペネム系薬に共通した副作用の1つであることから、それぞれ重点調査項目として設定され、副作用発現状況及び副作用発現に影響を及ぼす可能性のある因子⁸⁾について検討された。

その結果、通常用量での使用成績調査の結果と比較して、本調査における肝機能関連副作用〔通常用量11.1%（352/3158例）、高用量28.2%（95/337例）〕、下痢〔通常用量0.5%（15/3158例）、高用量4.5%（15/337例）〕及び発疹〔通常用量0.4%（14/3158例）、高用量2.7%（9/337例）〕の発現割合は高かった。また、副作用に影響を及ぼす因子については、「下痢」に関して併用療法有が、「発疹」に関してアレルギー歴有が、それぞれの副作用発現に影響を及ぼす可能性がある因子とされたが⁹⁾、副作用発現に影響があると考えられる特定の併用療法及び特定のアレルギー歴は認められなかった。また、「肝機能関連副作用」の発現において影響を及ぼす可能性がある因子は認められなかった。「中枢神経系副作用」については、通常用量での使用成績調査では認められておらず、本調査において発現した副作用（4例）は不眠症、落ち着きのなさ、浮動性めまい、頭痛各1例であり、いずれも非重篤であった。

以上の結果を踏まえ、重点調査項目とされた各副作用の発現状況について、申請者は以下のとおり説明している。

各重点調査項目について、通常用量の使用成績調査結果と比べて発現割合が高かったものの、発現した副作用の重篤性等を踏まえると、現時点で特段の対応は不要と考える。また、製造販売後の自発報告等の集積結果を踏まえ、中枢神経系の副作用の「痙攣、意識障害」について、平成25年3月に使用上の注意の「重大な副作用」の項へ追記を行ったが、中枢神経系の副作用については本調査においては特段、問題となるような事象は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、重点調査項目について、現時点で追加の対応が必要となるような事象は認められていないと判断した。

4. 特別な背景を有する患者

本調査で収集された症例のうち、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、肝機能障害を有する患者）における本剤の安全性及び有効性について検討された。妊産婦及び小児の症例は収集されなかった。

結果について、申請者は以下のように説明している。

⁷⁾ 器官別大分類の精神障害及び神経系障害に分類される事象。

⁸⁾ 性、年齢、疾患群、罹病期間、アレルギー歴の有無、腎障害の有無、肝障害の有無、その他の合併症の有無、先行抗菌薬の有無、併用抗菌薬の有無、併用薬の有無、併用療法の有無、総投与量、の計13因子。

⁹⁾ 「下痢」の副作用発現割合は、併用療法有で7.6%（12/159例）、併用療法無で1.7%（3/178例）、「発疹」に関しては、アレルギー歴有で11.5%（3/26例）、アレルギー歴無で1.7%（5/293例）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例は190例であり、副作用の発現割合は31.6%（60/190例）であった。高齢者以外（16歳以上64歳以下）の患者における副作用の発現割合は26.5%（39/147例）であった。高齢者において認められた主な副作用は、ALT増加及びAST増加各12件、下痢9件であり、これらは高齢者以外の患者においても認められた事象であった。また、重篤な副作用は、肝機能異常2件、肝障害、間質性肺疾患、偽膜性大腸炎、血中カリウム増加、好中球数減少、血小板数減少、発熱、肝酵素上昇各1件であり、間質性肺疾患及び偽膜性大腸炎の転帰は死亡であったが、合併症の影響によるものであった（5.「副作用及び感染症」の項、参照）。

有効性解析対象症例は165例、有効率は86.1%（142/165例）であり、高齢者以外の患者では96.1%（124/129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は13例であり、腎機能障害を有する患者における副作用の発現割合は46.1%（6/13例）、腎機能障害を有さない患者における副作用の発現割合は28.7%（93/324例）であった。腎機能障害を有する患者において認められた副作用は、偽膜性大腸炎、ALT増加、 γ -GTP増加、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数減少、下痢、肝機能異常、腎障害、血小板数増加各1件であり、重篤な副作用は、偽膜性大腸炎、好中球数減少、血小板数減少各1件であった。腎機能障害を有さない患者の副作用発現状況と比較し、留意すべき事項は認められなかった。

有効性解析対象症例は12例であり、有効率は、腎機能障害を有する患者で91.7%（11/12例）、腎機能障害を有さない患者では90.4%（255/282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は50例であり、肝機能障害を有する患者における副作用の発現割合は34.0%（17/50例）、肝機能障害を有さない患者における副作用の発現割合は28.6%（82/287例）であった。肝機能障害を有する患者において認められた主な副作用は、肝機能異常5件、下痢、肝障害、ALT増加及び肝酵素上昇各2件であり、重篤な副作用は、偽膜性大腸炎、肝機能異常、肝障害、好中球数減少、血小板数減少各1件であった。肝機能障害を有さない患者における副作用の発現状況と比較し、留意すべき事項は認められなかった。

有効性解析対象症例は43例であり、有効率は、肝機能障害を有する患者で81.4%（35/43例）、肝機能障害を有さない患者では92.0%（231/251例）であった。

以上より、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、肝機能障害を有する患者）において、特段問題となる事項は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、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、肝機能障害を有する患者）において、現時点で特段の懸念は認められていないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 121 例 203 件（外国症例を除く）〔特定使用成績調査から 38 例 43 件、自発報告（文献・学会報告等含む）から 83 例 160 件〕であり、感染症報告はなかった。使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 135 件であり、このうち未知・重篤な副作用は、111 件であった。3 件以上の報告があった未知・重篤な副作用は、肺炎、肝機能異常各 4 件、間質性肺疾患、敗血症、呼吸不全、貧血、全身健康状態低下及び血小板数増加各 3 件であった。未知・重篤な副作用の転帰は、死亡 53 件、回復又は軽快 25 件、不明 33 件であった。転帰が死亡の 53 件（15 例）のうち報告が多かった事象は、間質性肺疾患及び肺炎各 3 件、急性腎不全、呼吸不全及び肝機能異常各 2 件であり、その他は、偽膜性大腸炎、心不全等各 1 件の報告であった。今回の再審査対象の「高用量」投与時の死亡は 2 例であり、間質性肺疾患と偽膜性大腸炎各 1 例であった。間質性肺疾患の 1 例は、合併症として非定型抗酸菌症、間質性肺疾患等を有しており、慢性呼吸器病変の二次感染に対して、本剤及びアジスロマイシン水和物が投与され、本剤投与 5 日後に肝機能異常と間質性肺疾患の増悪が認められた症例であった。本剤投与中止後、ステロイドパルスにより肝機能異常は軽快したが、投与中止 12 日後に間質性肺疾患の増悪により死亡した。死因について、報告医師により合併症の影響が考えられると判断されている。また偽膜性大腸炎の 1 例については、合併症として肝硬変、慢性腎不全、糖尿病、高血圧、冠動脈バイパス術後の心疾患等を有しており、胆嚢炎に対して本剤が投与され、投与 7 日目に下痢が発現し、9 日目の検査で *C.difficile* 毒素陽性と判明したため、本剤投与中止しバンコマイシン塩酸塩等による治療が実施されたが、投与中止 8 日後に死亡した。死因について、報告医師により本剤との関連性は否定されていないが、合併症の影響も考えられると判断されている。

再審査期間中に収集された副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

未知の副作用及び死亡例において、使用上の注意の改訂等の追加の対応の要否について検討したが、原疾患、合併症及び併用薬の影響、情報不足等の理由から本剤との明確な関連を示す症例は少なく、現時点で特段の対応は不要と考えた。今後も情報収集に努め、必要に応じて対応する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する報告はなかった。

7. 措置報告

本剤は平成 28 年 5 月時点において、海外では米国、中国、韓国をはじめ 26 カ国で承認されている。本邦を含め、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国は、なかった。また、海外における措置報告として 1 件（平成 24 年 1 月）機構に報告されている。当該報告は、人工呼吸器関連肺炎患者を対象とした臨床試験の中間結果において、対照群（imipenem/cilastatin）と比較して、本剤群において有効率が低く、死亡率が高かったことから、臨床試験が中止されたというものである。当該試験結果について、欧州医薬品委員会では、本剤の投与期間が短期（7 日間）と設定されていたことが主な要因と結論付けられ、SmPC（Summary of Product Characteristics）において、人工呼吸器関連肺炎患者に対する本剤の投与期間の記載が 10 から 14 日間と変更された。また、CCDS（Company Core Data Sheet）においても本試験結果が追記され、コロンビア、米国、台湾において使用上の注意の改訂が行われた。

申請者は、上記の措置報告に関して、本邦においては、重症・難治感染症に対して 1 回量として 1 g、1 日量として 3 g までの投与が承認されており、投与期間は特に設定していないことから、現時点で特段の対応は不要と考えると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された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（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