

再審査報告書

平成 29 年 10 月 23 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{注1)}	<u>フィニバックス点滴静注用 0.25 g、同点滴静注用 0.5 g、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、肺炎球菌属、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、子宮器付属器炎、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。</p> <p>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 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。</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。</p> <p>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 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。</p>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 17 年 7 月 25 日：フィニバックス点滴用 0.25 g^{注1)} の製造販売承認 2. 平成 18 年 3 月 24 日：フィニバックスキット点滴用 0.25g^{注1)} の製造販売承認 3. 平成 23 年 4 月 22 日：「重症・難治性感染症」の用法・用量の追加 4. 平成 23 年 7 月 11 日：0.5 g 剤形の剤形追加承認 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
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8年^{注2)} 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. 1.の残余期間 (平成 23 年 7 月 11 日から平成 25 年 7 月 24 日) 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	注 1) 「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 0.25 g、同キット点滴用 0.25 g」から「フ

	イニバックス点滴静注用 0.25 g、同キット点滴静注用 0.25 g」に変更された（平成 23 年 6 月 7 日）。 注 2）「新規有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、0.25 g 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 19 年 4 月 1 日） ・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. 製造販売後調査等全般について

フィニバックス点滴静注用 0.25 g、同点滴静注用 0.5 g 及び同キット点滴静注用 0.25 g（以下、「本剤」）の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査並びに製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	連続調査方式
目標例数／収集例数（施設数）	3,000 例／3,229 例（468 施設）
調査実施期間	平成 17 年 9 月から平成 20 年 3 月まで
特定使用成績調査 I	
目的	80 歳以上の肺炎患者における本剤投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数／収集例数（施設数）	100 例／101 例（20 施設）
調査実施期間	平成 18 年 1 月から平成 20 年 3 月まで
特定使用成績調査 II	
目的	呼吸器感染症患者における本剤 0.25g 1 日 3 回投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	連続調査方式
目標例数／収集例数（施設数）	100 例／307 例（50 施設）
調査実施期間	平成 17 年 9 月から平成 20 年 3 月まで
特定使用成績調査 III	
目的	重症・難治感染症（血液疾患に合併した敗血症）患者における本剤 0.5g 1 日 3 回投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数／収集例数（施設数）	100 例／119 例（34 施設）
調査実施期間	平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月まで
特定使用成績調査 IV	
目的	重症・難治感染症（腹腔内感染症）患者における本剤 0.5g 1 日 3 回投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数／収集例数（施設数）	100 例／119 例（33 施設）
調査実施期間	平成 18 年 4 月から平成 20 年 3 月まで
製造販売後臨床試験	
目的	肺炎患者における本剤 0.25g 1 日 3 回投与時の有効性及び安全性の検討並びに薬物動態と有効性及び安全性の関連の検討
調査方法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数／収集例数（施設数）	200 例／200 例（49 施設）
調査実施期間	平成 17 年 7 月 25 日から平成 19 年 3 月まで

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 3,229 例から 81 例 [契約期間外投与 59 例、重複症例 13 例、薬事法施行規則第 61 条抵触 10 例(重複理由含む)]を除く 3,148 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 11.2% (352/3,148 例) であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査 6.0% (189/3,148 例)、肝胆道系障害 3.9% (123/3,148 例)、皮膚および皮下組織障害 0.6% (18/3,148 例) 等であった。主な副作用（基

本語) 及びその発現件数は、肝機能異常 95 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 81 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 71 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) 増加 32 件、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加 31 件、肝障害 24 件であった。重篤な副作用は 51 件 (肝機能異常 6 件、肝障害及び血小板数減少 各 5 件、腎機能異常 4 件等) 認められ、死亡は認められなかった。安全性解析対象除外症例において副作用は 3 例 4 件 (肝機能異常 2 件、血小板数減少、血中ビリルビン増加 各 1 件) 認められ、肝機能異常 1 件が重篤であったが転帰は回復であった。

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、妊娠、年齢、体重、疾患群、感染症重症度、罹患期間、アレルギー歴、基礎疾患・合併症、投与前クレアチニンクリアランス値、投与方法、抗菌薬 (前治療薬)、併用薬、併用療法、投与期間、総投与量の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、副作用発現割合について異なる傾向が認められた因子は、感染症重症度 [軽症 6.5% (24/368 例)、中等症 11.2% (206/1,842 例)、重症 13.0% (122/936 例)]、アレルギー歴 [有 20.3% (29/143 例)、無 10.8% (307/2,842 例)]、基礎疾患・合併症 [有 12.0% (330/2,756 例)、無 5.6% (22/392 例)]、抗菌薬 (前治療薬) [有 13.0% (215/1,655 例)、無 9.2% (137/1,491 例)]、総投与量 [1.0 g 以下 8.6% (13/152 例)、1.0 g 超 2.0 g 以下 9.7% (43/445 例)、2.0 g 超 4.0 g 以下 9.4% (113/1,200 例)、4.0 g 超 7.0 g 以下 13.8% (109/792 例)、7.0 g 超 13.2% (74/559 例)]、併用薬 [有 12.7% (297/2,337 例)、無 6.8% (55/811 例)]、併用療法 [有 14.3% (202/1,418 例)、無 8.6% (148/1,726 例)] であった。

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。

使用成績調査における副作用発現割合は、承認時までの国内臨床試験¹⁾における副作用発現割合 26.9% (225/837 例) を上回ることはなく、発現した主な副作用は添付文書の使用上の注意において既に注意喚起しており、その他の副作用についても特段問題となる事象は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性がある背景因子を検討した結果、副作用発現割合について異なる傾向が認められた因子について、副作用発現割合が高かった集団で認められた副作用は、他の集団でも認められている副作用であり、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。また、重点調査項目とした本剤投与前後の肝機能検査値の変動について²⁾、本剤投与後にグレード 3³⁾ 以上の肝機能検査値の異常値が 17 例 20 件 (AST 6 件、ALT 4 件、総ビリルビン 3 件、ALP 2 件、 γ -GTP 5 件) で認められた。そのうち、本剤との因果関係が高いと判断された 8 例においては、肝機能障害の有無による明確な差異は認められず、転帰は回復又は軽快が 7 例、死亡が 1 例であった。なお、死亡については、投与終了時に AST 及び ALT の高値が認められたが、患者の全身状態の悪化や基礎疾患の影響が疑われ、本剤投与の影響と考えられる症例は認められなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考える。

¹⁾ 呼吸器感染症用量検討試験、複雑性尿路感染症用量検討試験、複雑性尿路感染症に対する比較試験、呼吸器感染症に対する比較試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験 (内科・泌尿器科・外科・産婦人科各領域)、第Ⅲ相試験 [整形外科・耳鼻咽喉科・皮膚科・眼科・歯科/口腔外科・外科・敗血症 (感染性心内膜炎含む)・院内肺炎各領域] 計 17 試験。
²⁾ 臨床試験において肝機能検査値異常が他の副作用に比べて多く発現したことから、使用成績調査及び全ての特定使用成績調査において、本剤投与前後の肝機能検査値の変動を重点調査項目に設定された。
³⁾ 肝機能検査値のグレード 3 の基準は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に係る通知 (平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号) に基づき、AST 及び ALT は施設基準値上限の 12 倍以上、ALP は施設基準値上限の 5 倍以上、総ビリルビンは 10 mg/dL 以上と設定された。また、「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0」に基づき、 γ -GTP は施設基準値上限の 5 倍超と設定された。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 3,148 例から 241 例〔適応外疾患⁴⁾ 141 例、投与開始時に MRSA に感染⁵⁾ 102 例（重複含む）を除く 2,907 例が有効性解析対象症例とされた。

臨床効果について、有効率（判定不能例⁶⁾ 除く）⁷⁾ は 88.8%（2,292/2,582 例）であった。疾患別では、全身性感染症 81.5%（211/259 例）、皮膚科領域感染症 97.4%（74/76 例）、外科領域感染症 87.9%（124/141 例）、整形外科領域感染症 73.7%（14/19 例）、呼吸器感染症 87.7%（1148/1,309 例）、尿路感染症 94.9%（426/449 例）、腹腔内感染症 81.6%（102/125 例）、肝・胆道感染症 90.9%（80/88 例）、産婦人科領域感染症 92.6%（25/27 例）、眼科領域感染症 100%（10/10 例）、耳鼻科領域感染症 83.3%（5/6 例）、歯科・口腔外科領域感染症 98.8%（82/83 例）であった。また、細菌学的効果について、2,523 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 1,991 例、原因菌未検出 257 例、適応外菌種検出 47 例、細菌検査実施日不適切 196 例、細菌検査材料不適切 28 例、原因菌消長不明 4 例）を除く 384 例が細菌学的効果評価対象症例とされ、原因菌種別の菌消失効果⁸⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失	菌種	菌消失
レンサ球菌属	86/91 株	シトロバクター属	10/11 株
緑膿菌	60/77 株	アシネトバクター属	10/11 株
大腸菌	73/74 株	セラチア属	10/10 株
ブドウ球菌属	67/68 株	ブレボテラ属	8/9 株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	36/45 株	バクテロイデス属	7/7 株
クレブシエラ属	41/42 株	ペプトストレプトコッカス属	5/5 株
肺炎球菌	28/28 株	モラクセラ・カタラーリス	5/5 株
インフルエンザ菌	18/20 株	モルガネラ・モルガニー	4/4 株
プロテウス属	16/17 株	プロビデンシア属	4/4 株
エンテロバクター属	10/14 株		

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、結果解釈について留意する必要があるが、承認時までの国内臨床試験¹⁾における疾患別の有効率より低い傾向が認められた疾患も認められたが、臨床試験の対象と比較して重症例が多く収集されたことや疾患毎の収集例数の違いが要因となった可能性が考えられる。また、本調査における原因菌種別の菌消失について、特記すべき事項はなく、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

⁴⁾ 発熱性好中球減少症 28 例、不明熱 20 例、感染予防 13 例等。

⁵⁾ 有効性評価対象除外症例（MRSA 感染症例）における有効率（「著効」及び「有効」と評価された例数／「判定不能」を除く例数）は、71.1%（59/83 例）。

⁶⁾ 判定不能の内訳は、敗血症 58 例、感染性心内膜炎 2 例、深在性皮膚感染症 4 例、リンパ管・リンパ節炎 1 例、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 16 例、骨髄炎 1 例、関節炎 1 例、咽頭・喉頭炎 4 例、扁桃炎 8 例、肺炎 128 例、肺膿瘍 4 例、膿胸 6 例、慢性呼吸器病変の二次感染 12 例、複雑性膀胱炎 7 例、腎盂腎炎 21 例、前立腺炎 4 例、精巣上体炎 2 例、腹膜炎 18 例、腹腔内膿瘍 7 例、胆嚢炎 3 例、胆管炎 6 例、肝膿瘍 1 例、子宮付属器炎 1 例、子宮旁結合織炎 1 例、中耳炎 6 例、顎骨周辺の蜂巣炎 1 例、顎炎 2 例。

⁷⁾ 臨床効果は、本剤投与終了・中止時の自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移をもとに担当医師により「著効」、「有効」、「無効」及び「判定不能」で評価された。有効率は、判定不能例を除く有効性評価対象症例のうち「著効」及び「有効」と評価された症例の割合。

⁸⁾ 細菌学的効果は、投与開始前に検出された原因菌について、担当医師により本剤投与終了又は中止時に「消失」、「減少」、「不変」、「新たに出現」及び「不明」で判定された。

機構は、申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断する。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例のうち、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）における本剤の安全性及び有効性について検討された。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歳未満）：安全性解析対象症例は5例であり、副作用は認められなかった。臨床効果評価対象症例は4例であり、全て有効であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例は2,109例であり、副作用発現割合は11.5%（242/2,109例）であり、主な副作用は、肝機能異常68件、ALT増加47件、AST増加48件、血中ALP増加21件、 γ -GTP増加20件であった。非高齢患者（15歳以上64歳以下）の副作用発現割合は10.6%（110/1,034例）であり、高齢患者と非高齢患者の副作用発現状況とを比較し、留意すべき事項は認められなかった。臨床効果評価対象症例は1,751例であり、有効率は87.7%（1,535/1,751例）、非高齢患者では91.1%（753/827例）であった。

妊産婦：安全性解析対象症例は5例であり、1例に自然流産が認められたが、本剤との因果関係は否定された。その他4例に副作用は認められなかった。臨床効果評価対象症例は4例であり、1例が無効、その他は著効又は有効であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は232例であり、副作用発現割合は16.0%（37/232例）であり、主な副作用は、ALT増加9件、AST増加8件、肝機能異常5件であった。腎機能が正常な患者における副作用発現割合は10.8%（315/2,916例）であり、腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者の副作用発現状況とを比較し、留意すべき事項は認められなかった。臨床効果評価対象症例は179例であり、有効率は87.7%（157/179例）、腎機能が正常な患者では88.8%（2,135/2,403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230例であり、副作用発現割合は12.6%（29/230例）であり、主な副作用は、肝機能異常11件、AST増加及びALT増加各7件であった。肝機能が正常な患者における副作用発現割合は11.1%（323/2,918例）であり、肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者の副作用発現状況とを比較し、留意すべき事項は認められなかった。臨床効果評価対象症例は162例であり、有効率は84.6%（137/162例）、肝機能が正常な患者では89.0%（2,155/2,420例）であった。

以上より、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）に対する本剤投与において、特段の問題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、使用成績調査に基づく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）に対する本剤投与において、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査 I (80 歳以上の肺炎患者)

3-1-1. 安全性

収集された 101 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 15.8% (16/101 例) であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査 8.9% (9/101 例)、胃腸障害 3.0% (3/101 例)、肝胆道系障害並びに皮膚および皮下組織障害各 2.0% (2/101 例) であった。主な副作用 (基本語) 及びその発現件数は、AST 増加 7 件、ALT 増加 6 件、下痢 3 件であった。重篤な副作用及び死亡は認められなかった。また、重点調査項目とした本剤投与前後の肝機能検査値の変動について²⁾、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、80 歳以上の肺炎患者に対する本剤投与時の安全性について、特段の問題は認められていないと考える旨、説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査 I に基づく 80 歳以上の肺炎患者に対する本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 101 例から 5 例 [調査対象外疾患 1 例 (敗血症)、投与開始時に MRSA に感染⁹⁾ していた 4 例] を除く 96 例が有効性解析対象症例とされた。臨床効果について、有効率 (判定不能例除く)⁷⁾ は 73.0% (65/89 例) であった。また、細菌学的効果について 84 例 (本剤投与前後の細菌学的検査未実施 70 例、原因菌未検出 11 例、細菌検査実施日が不適切 3 例) を除く 12 例が細菌学的効果評価対象症例とされ、原因菌種別の菌消失⁸⁾ は、ブドウ球菌 3/3 株、肺炎球菌 4/4 株、インフルエンザ菌 2/2 株、レンサ球菌、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、プロビデンシア属及び緑膿菌各 1/1 株であった。

以上の結果より、申請者は、80 歳以上の肺炎患者に対する本剤投与時の有効性について、以下のとおり説明している。

本調査の有効率は 73.0% であり、使用成績調査での呼吸器感染症における有効率 (87.7%、2-2 参照) よりも低かったものの、菌消失について、評価例数は限定的であるが 12 例全例で消失であったことも踏まえると、80 歳以上の肺炎患者に対する本剤投与時の有効性に特段の問題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、特定使用成績調査 I に基づく 80 歳以上の肺炎患者に対する本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

⁹⁾ 有効性評価対象除外症例 (MRSA 感染症例) における有効率 (「著効」及び「有効」と評価された例数 / 「判定不能」を除く例数) は、50.0% (2/4 例)。

3-2. 特定使用成績調査Ⅱ（1回0.25g1日3回投与患者）

3-2-1. 安全性

収集された307例から契約期間外に投与された4例を除く303例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は17.8%（54/303例）であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査10.9%（33/303例）、肝胆道系障害3.0%（9/303例）であった。主な副作用（基本語）及びその発現件数は、AST増加16件、ALT増加10件、血中ALP増加6件であった。重篤な副作用は11件（偽膜性大腸炎、貧血、血小板減少症、間質性肺疾患各1件等）認められ、転帰は間質性肺疾患1件が死亡、貧血1件が未回復、血中クレアチニン増加、及び血中尿素増加各1件が不明であった以外は回復又は軽快であった。なお、転帰が死亡の間質性肺疾患及び未回復の貧血については、本剤投与との関連を明確に示唆する症例ではなかったこと、これらの事象については添付文書の使用上の注意「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項において既に注意喚起を行っていることから、現時点で追加の注意喚起は不要と判断したと申請者は説明している。また、重点調査項目とした本剤投与前後の肝機能検査値の変動について²⁾、明確な差異は認められず、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、本剤0.25g1日3回投与時の安全性について、特段の問題は認められていないと考える旨、説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査Ⅱに基づく本剤1回0.25g1日3回投与時の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3-2-2. 有効性

安全性解析対象症例303例から投与開始時MRSAに感染¹⁰⁾していた10例を除く293例が有効性解析対象症例とされた。臨床効果について、有効率（判定不能例¹¹⁾除く）⁷⁾は86.2%（224/260例）であった。また、細菌学的効果について、260例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施182例、原因菌未検出49例、適応外菌種検出8例、細菌検査実施日不適切21例）を除く33例が細菌学的効果評価対象症例とされた。原因菌種別の菌消失⁸⁾は、肺炎球菌11/11株、ブドウ球菌属8/8株、クレブシエラ属5/5株、インフルエンザ菌4/4株、緑膿菌3/4株、レンサ球菌属2/2株、モラクセラ・カラターリス、大腸菌及びアシネトバクター属各1/1株であった。

以上の結果より、申請者は、本剤0.25g1日3回投与時の有効性について、特段の問題は認められていないと考える旨、説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査Ⅱに基づく本剤1回0.25g1日3回投与時の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

¹⁰⁾ 有効性評価対象除外症例（MRSA感染症例）における有効率（「著効」及び「有効」と評価された例数／「判定不能」を除く例数）は、75.0%（6/8例）。

¹¹⁾ 判定不能の内訳は、肺炎30例、肺膿瘍1例、慢性呼吸器病変の二次感染2例。

3-3. 特定使用成績調査Ⅲ〔重症・難治感染症（血液疾患に合併した敗血症）患者〕

3-3-1. 安全性

収集された 119 例から重複して登録された 2 例を除く 117 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 23.1% (27/117 例) であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査 12.0% (14/117 例)、肝胆道系障害 8.6% (10/117 例) であった。主な副作用（基本語）及びその発現件数は、肝機能異常 7 件、AST 増加及び ALT 増加各 4 件であった。重篤な副作用は、血中カリウム減少 1 件が認められ、転帰は未回復であったが、本剤との因果関係は否定された。死亡は認められなかった。また、重点調査項目とした本剤投与前後の肝機能検査値の変動について²⁾、本剤投与後にグレード 3³⁾ 以上の γ -GTP の異常値が 1 例で認められたが、本剤との因果関係は低く、肝機能障害は認められなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考える。

以上の結果より、申請者は、血液疾患に合併した敗血症患者に対する本剤投与時の安全性について、特段の問題は認められていないと考える旨、説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査Ⅲに基づく血液疾患に合併した敗血症患者に対する本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3-3-2. 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 117 例から 20 例（投与開始時好中球数選択基準外 10 例、適応外菌種 6 例、用法・用量と異なる方法で投与、投与開始時の体温に係る選択基準外（37.5℃未満）、投与期間 2 日以内、投与開始後 3 日以内死亡各 1 例）¹²⁾ を除く 97 例とされ、解熱¹³⁾、改善度¹⁴⁾、再発熱¹⁵⁾ が評価された。

解熱率（解熱が「有効」症例の割合）は 24.7% (24/97 例)、改善率（症状改善が「有効」症例の割合）は 62.9% (61/97 例) であった。解熱が「有効」であった 24 例のうち、3 例に再発熱が認められ、3 例とも投与開始から 7 日以内の再発熱であった。

細菌学的効果について 93 例〔本剤投与前後の細菌学的検査未実施 65 例、原因菌未検出 48 例（重複理由含む）〕を除く 4 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。原因菌種別の菌消失⁸⁾ は、ブドウ球菌属 2/3 株、レンサ球菌属 2/2 株、緑膿菌 1/1 株において消失であった。

以上の結果より、申請者は、血液疾患に合併した敗血症患者に対する本剤投与時の有効性について、以下のとおり説明している。

本調査の有効率は、承認時までの国内臨床試験成績¹⁶⁾ と比較して低かったものの、本調査は承認時までの国内臨床試験において除外された重症・難治性感染症の患者のみを対象としていたこと、菌消失に

¹²⁾ 有効性評価対象除外症例における除外理由別の有効率（「著効」及び「有効」と評価された例数／「判定不能」を除く例数）は、投与開始時好中球数選択基準外症例 60.0% (6/10 例)、適応外菌種（MRSA 感染症例）33.3% (2/6 例)、用法・用量と異なる方法での投与症例 100% (1/1 例)、投与開始時の体温に係る選択基準外（37.5℃未満）症例 0% (0/1 例)、投与期間が 2 日以内の症例 0% (0/1 例)、投与開始後 3 日以内死亡の症例 0% (0/1 例)。

¹³⁾ 投与開始後 72 時間以内の解熱について、担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。

¹⁴⁾ 投与開始 7 日後の症状の改善について担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。

¹⁵⁾ 再発熱は投与開始後 72 時間以内の解熱判定「有効」症例のうち投与開始から 7 日以内又は 14 日以内に 1 日でも 37.5℃以上に上昇した場合とされた。

¹⁶⁾ 第Ⅲ相試験〔敗血症（感染性心内膜炎含む）〕1 試験。

については、評価例数は限定的であるがほぼ全例で消失であったことから、重症・難治感染症（血液疾患に合併した敗血症）患者に対する本剤投与時の有効性に特段の問題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、特定使用成績調査Ⅲに基づく血液疾患に合併した敗血症患者に対する本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3-4. 特定使用成績調査Ⅳ〔重症・難治感染症（腹腔内感染症患者）〕

3-4-1. 安全性

収集された 119 例から契約期間外投与 1 例を除く 118 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 18.6% (22/118 例) であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査 11.9% (14/118 例)、肝胆道系障害 5.1% (6/118 例) であった。主な副作用（基本語）及びその発現件数は、AST 増加及び ALT 増加各 8 件、 γ -GTP 増加 5 件であった。重篤な副作用は、血小板数増加 1 件が認められたが転帰は軽快であった。死亡は認められなかった。また、重点調査項目とした本剤投与前後の肝機能検査値の変動について²⁾、本剤投与後にグレード³⁾の AST 及び ALT の異常値が認められた 1 例（同一症例）については、本剤との因果関係及び肝機能障害は認められず、合併症（敗血症、播種性血管内凝固症候群から多臓器不全）による影響と担当医師により判断されており、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、腹腔内感染症患者に対する本剤投与時の安全性について、特段の問題は認められていないと考える旨、説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査Ⅳに基づく腹腔内感染症患者に対する本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3-4-2. 有効性

安全性解析対象症例 118 例から 29 例〔非重症例 23 例、用法・用量と異なる方法で投与、投与期間が 3 日未満、高度の肝障害を伴う患者¹⁷⁾ 各 2 例、高度の腎障害を伴う患者¹⁸⁾、投与開始時 MRSA に感染していた各 1 例（重複含む）¹⁹⁾ を除く 89 例が有効性解析対象症例とされた。臨床効果について、有効率⁷⁾は、77.5% (69/89 例) であった。また、細菌学的効果について 74 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 50 例、原因菌未検出 11 例、細菌検査実施日が不適切 9 例、適応外菌種検出 3 例、細菌検査材料不適切 1 例）を除く 15 例が細菌学的効果評価対象症例とされ、原因菌種別の菌消失⁸⁾は表 3 のとおりであった。

表 3 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失	菌種	菌消失
大腸菌	5/6 株	ブドウ球菌属	1/1 株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	2/5 株	バクテロイデス属	1/1 株
レンサ球菌属	4/4 株	セラチア属	1/1 株
緑膿菌	3/4 株	シトロバクター属	1/1 株
クレブシエラ属	3/3 株	プロビデンシア属	1/1 株

¹⁷⁾ 除外基準に設定されている（投与前の検査値が AST、ALT 共に 500 IU/L 以上）。

¹⁸⁾ 除外基準に設定されている（投与前の検査値が BUN 40 mg/dL 以上かつ血清クレアチニン値 3 mg/dL 以上）。

¹⁹⁾ 有効性評価対象除外症例における除外理由別の有効率（「著効」及び「有効」と評価された例数／「判定不能」を除く例数）は、非重症例 95.2% (20/21 例)、用法・用量と異なる方法での投与症例 100% (2/2 例)、投与期間が 3 日未満の症例 0% (0/2 例)、高度の肝障害を伴う症例 50.0% (1/2 例)、高度の腎障害を伴う症例 0% (0/1 例)、MRSA 感染症例 100% (1/1 例)。

エンテロバクター属	1/2 株	プロテウス属	0/1 株
-----------	-------	--------	-------

以上の結果より、申請者は、腹腔内感染症患者に対する本剤投与時の有効性について以下のとおり説明している。

本調査の有効率は 77.5% であり、使用成績調査での腹腔内感染症における有効率 (81.6%、2-2 参照) よりも低かったものの、本調査は穿孔性腹膜炎、腹腔内膿瘍かつ全身性炎症症候群に準ずる重症患者を対象としていたこと、菌消失については、評価例数は限定的であるが一定の消失が認められていることから、重症・難治感染症 (腹腔内感染症患者) に対する本剤投与時の有効性に特段の問題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、特定使用成績調査Ⅳに基づく腹腔内感染症患者に対する本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

肺炎患者 (レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎を除く) (目標例数 200 例) を対象に、本剤 1 回 250 mg を 1 日 3 回又は 1 回 500 mg を 1 日 3 回投与時²⁰⁾ の有効性及び安全性並びに薬物動態について検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 50 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 250 mg を 1 日 3 回点滴静注すること、初回投与 72 時間経過後も解熱等の改善傾向が認められない場合には、500 mg へ増量可能と設定された。投与期間は 7 日間、必要に応じ 14 日間まで投与可能と設定された。

本剤が投与された 200 例全例が安全性解析対象症例であった。このうち 50 例 (肺炎以外の疾患投与 18 例、基礎疾患・合併症が重篤²¹⁾ 14 例、投与終了時観察・検査未実施 9 例、併用禁止薬使用 4 例、選択基準外、投与回数不足各 2 例、本剤投与開始前 7 日以内の前投薬により有効性が得られた 1 例) を除く 150 例が有効性解析対象症例であった。また、投与前に原因菌が特定でき、投与終了時に原因菌の消長が検討可能であった 59 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

4-1. 安全性

有害事象は 62.5% (125/200 例) に認められ、副作用は 41.0% (82/200 例) に認められた。主な器官別大分類別の有害事象及びその発現割合は、臨床検査 38.5% (77/200 例)、胃腸障害並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害各 9.0% (各 18/200 例) 等であった。主な有害事象 (基本語) 及び発現件数は、ALT 増加、AST 増加各 32 例、好酸球数増加 13 例、血中 ALP 増加 11 例、 γ -GTP 増加 9 例であった。死亡は 3 例 [呼吸不全、悪性腹水、癌性リンパ管症及び肺炎の増悪各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも本剤との

²⁰⁾ 承認審査時に、臨床試験において、本剤 1 回 250 mg 1 日 2 回投与例は 530 例であったのに対し、1 回 250 mg 1 日 3 回投与例及び 1 回 500 mg 1 日 3 回投与例はそれぞれ 76 例及び 10 例と少数であったことから、製造販売後にこれらの用量投与時における安全性及び有効性についても検討する必要があると判断されていた。また、本剤の time above MIC を考慮した場合に、1 回 250 mg 1 日 3 回投与が必要となる原因菌の本剤に対する MIC は 0.5~2.0 μ mL の範囲であり、この範囲に多い菌種はインフルエンザ菌と緑膿菌であったことから、これら菌種が主な原因となる肺炎患者が対象とされた。

²¹⁾ 基礎疾患・合併症重症度及び感染症重症度は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」(日本化学療法学会雑誌 1997; 45: 762-78) に準拠。

因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は4例（圧迫骨折、慢性閉塞性肺疾患、偽膜性大腸炎及び喘息各1例）であり、偽膜性大腸炎は本剤との因果関係ありとされたが、本剤中止後に回復した。なお、偽膜性大腸炎については添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項において注意喚起している。

また、500 mg への増量例は10例であった。これらの症例における500 mg へ増量後の副作用は4例〔AST増加2例、偽膜性大腸炎、末梢性浮腫、下痢、ALT増加各1例（重複含む）〕であり、重篤例は偽膜性大腸炎1例であったが転帰は回復であった。死亡は認められなかった。

本剤投与期間中に血漿中濃度が測定²²⁾された190例から得られた薬物動態データ（773測定点）に基づく母集団薬物動態モデルにより推定された本剤の最高血漿中濃度（ C_{max} ）、濃度-時間曲線下面積（AUC）と安全性（AST及びALTの異常変動の発現）との関連についてヒストグラムにより検討された。その結果、本剤の曝露量とAST及びALTの異常変動の発現との間に、明確な関連は認められなかった。

4-2. 有効性

臨床効果について、投与終了時の有効率²³⁾は、90.0%（135/150例）であった。なお、500 mg への増量例（有効性解析対象症例8例）では、4例が「増量有効」であり、残り4例が「無効」であった。

細菌学的効果について、菌消失率²⁴⁾は96.4%（57/59株）であった。

また、投与中に血漿中濃度が測定された190例のうち、原因菌の最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）が確認された症例〔臨床効果は55例、細菌学的効果は54例（対象菌株数56株）で検討〕について、各症例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態モデルにより推定された薬物動態パラメータから算出した% time above MIC（%T>MIC）、 C_{max}/MIC 、AUC/MICと有効率及び菌消失率との関連について検討されたが、本試験における有効率及び菌消失率はそれぞれ92.7%（51/55例）及び96.4%（54/56株）であり、薬物動態と有効性との間に明確な関連は評価できなかった。

以上の結果より、本試験において本剤投与時の安全性又は有効性と薬物動態との明確な関連は示唆されなかったが、本剤1回250 mgを1日3回又は1回500 mgを1日3回投与時の安全性及び有効性について特段の問題は認められていないと考える。

機構は、本試験の結果について、以下のように考える。

²²⁾ 血漿中濃度の測定は液体クロマトグラフィー法又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられた。

²³⁾ 臨床試験依頼者により投与終了までの自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移をもとに、「有効」、「増量有効」、「無効」及び「判定不能」で判定。「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」（日本化学療法学会雑誌1997;45:762-78）に準拠し、体温37°C未満に低下、胸部X線点数が投与前の70%以下に低下、白血球数9,000/mm³未満に低下、CRP投与前の30%以下に低下の4項目のうち3項目以上を満たす（3項目のみを満たす場合は、残る1項目も増悪を認めない）場合に「有効」、「増量有効」の基準に合致しない場合は「無効」と判定された。なお、500 mg へ増量され、投与終了時に「有効」の基準に合致した症例は「増量有効」とされた。有効率は、判定不能例を除く有効性評価対象症例のうち「有効」及び「増量有効」症例の割合とされた。

²⁴⁾ 投与開始前に検出された原因菌の投与終了・中止時の菌消失について、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」（日本化学療法学会雑誌1997;45:762-78）の細菌学的効果判定の基準に準拠し、「消失」、「推定消失」、「存続」、「再出現」、「減少」、「一部消失」、「重複感染」、「菌交代現象」、「菌交代症」及び「判定不能」で判定。菌消失率は「消失」、「推定消失」、「菌交代現象」及び「菌交代症」株の割合とされた。

肺炎患者における本剤 1 回 250 mg を 1 日 3 回投与時の安全性及び有効性について特段の問題は認められていないことを確認した。また、1 回 500 mg を 1 日 3 回投与例の情報は限定的であり、500 mg 増量時に認められた有害事象はほとんどが添付文書の使用上の注意において既に注意喚起されている事象であることを確認した。以上より、現時点で新たな対応は不要と判断した。

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 190 例 250 件（外国症例を除く）〔使用成績調査：36 例 52 件、特定使用成績調査：10 例 21 件、製造販売後臨床試験：1 例 1 件、自発報告（文献・学会報告等含む）：143 例 176 件〕であり、感染症に係る症例報告はなかった。再審査期間中に収集された添付文書から予測できない（以下、「未知」）副作用は 138 件であり、そのうち未知・重篤な副作用は 70 件であり、内訳は、間質性肺疾患、高カリウム血症、重複感染各 4 件、ブドウ球菌性肺炎、敗血症、貧血、急性肝不全、肝不全、好酸球数増加、血小板数増加各 2 件等であった。転帰が死亡の症例は 15 例 19 件認められ、内訳は、間質性肺疾患 4 件、敗血症、肝不全各 2 件以外は各 1 件の報告であった。

再審査申請時点における未知の副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

再審査申請時点において死亡例も含め未知の副作用について、添付文書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事象は少なく、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、以上の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 29 年 5 月時点において、海外では米国、中国、韓国等の 21 カ国で承認され 12 カ国で販売されている。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が、海外における措置報告として機構に 1 件報告されている。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）に設定されていたことが主要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 日間から 14 日間と変更された。

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増量が必要と判断される場合には、1 回量として 1 g（1 日量として 3 g）までの用量が承認されており、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旨、説明している。

機構は、以上の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－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