

再審査報告書

平成 30 年 1 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ユナシン-S 静注用 0.75 g ② ユナシン-S 静注用 1.5 g ③ ユナシン-S 静注用 3 g ④ ユナシン-S キット静注用 1.5 g ⑤ ユナシン-S キット静注用 3 g
有 効 成 分 名	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①～⑤ <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラ ーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌 <適応症> 肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①・②・③ [肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6 g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、重症感染症 の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1 回 3 g（力価）1 日 4 回 （1 日量として 12 g（力価））を上限とする。 [膀胱炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 3 g（力価）を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。 通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 60～150 mg（力価）/kg を 3～4 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。 静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射 液に溶解し、緩徐に投与する。 なお、点滴による静脈内投与に際しては、補液に溶解して用いる。 ④・⑤ [肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 6 g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入 する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、 1 回 3 g（力価）1 日 4 回（1 日量として 12 g（力価））を上限とする。 [膀胱炎の場合] 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 3 g（力価）を 2 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入 する。 通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1 日 60～150 mg（力価）/kg を 3～4 回に分け、用時添付の溶解液にて溶解し、静脈 内に点滴注入する。
承 認 年 月 日	①②④⑤平成 24 年 8 月 10 日、③平成 24 年 12 月 14 日

再 審 査 期 間	①②④⑤4年、③残余期間（平成24年12月14日～平成28年8月9日まで）
備 考	なし

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

肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対するユナシン-S 静注用 0.75 g、同静注用 1.5 g、同静注用 3 g、同キット静注用 1.5 g 及び同キット静注用 3 g（以下、「本剤」）の高用量（1日6g超）投与例を対象として、日常診療における副作用発現状況の把握等を目的とする特定使用成績調査（目標例数1,000例（肺炎重症症例100例、肺膿瘍50例、腹膜炎50例を含む））が、平成24年12月から同26年7月までに中央登録方式にて実施された。当該調査には986例が登録され、国内104施設より982例の調査票が収集された。

また、本剤の薬剤感受性について、適応菌種に追加された肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス及び既承認のインフルエンザ菌の臨床分離株を用いて最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）を検討し、その経年変化を把握することを目的とした調査が平成25年9月から同27年11月（菌株収集期間：第1回 平成25年4月1日～同年7月12日、第2回 平成27年4月1日～同年8月25日）に実施された。

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（適応症に対する高用量（1日6g超）投与に関する調査）

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

調査票が収集された982例から2例（投与量6g/日以下2例）を除外した980例が安全性解析対象とされた。

副作用は、96例128件が認められ、副作用発現症例の割合（以下、「副作用発現割合」）は9.8%（96/980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、「胃腸障害」3.3%（32例）、「肝胆道系障害」2.2%（22例）、「臨床検査」2.0%（20例）であった。承認時（5,206例）の副作用発現割合は、「臨床検査」10.5%、「肝胆道系障害」2.1%、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各1.4%であった。本調査で5例以上に認められた副作用とその発現割合は、下痢2.0%（20例）、肝機能異常1.1%（11例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.8%（8例）、肝障害、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各0.6%（各6例）であった。副作用を発現した96例の転帰は、消失・回復65例、軽快22例、未回復6例（肝機能異常2例、下痢、肝障害、血中クレアチンホスホキナーゼ減少及び白血球数減少各1例）及び不明3例（肺膿瘍、高クレアチニン血症及び胃炎各1例）であった。

本調査と承認時まで実施された治験では患者背景や観察（検査）頻度が異なる等のため、副作用の発現状況の結果解釈には留意する必要があるが、本調査の副作用発現割合は承認時までの発現割合10.5%（544/5,206例）を上回るものでなく、ほぼ同程度と考えられた。

本調査では現行添付文書の使用上の注意から、2016年1月13日時点での予測できない未知の副作用は、30例37件認められた。2例以上に発現した未知の副作用は、低カリウム血症及び

白血球数増加各 3 例、胃炎、排便回数増加、血中アルブミン減少及び尿中血陽性各 2 例であった。このうち重篤な副作用は腭炎、肺感染、肺炎、白血球数増加及び肺膿瘍各 1 例であり、転帰は不明の 1 例（肺膿瘍）を除き、いずれも消失・回復又は軽快であった。

以上のとおり、本調査で認められた副作用は概ね承認時にも認められており、発現傾向も同様と考えた。本調査において主に認められた副作用は、添付文書で既に注意喚起されていることから、本調査の副作用発現状況について、特記すべき事項はないと考えた。

なお、安全性解析対象から除外された 2 例では、蕁麻疹（非重篤、転帰：消失・回復）、薬疹（重篤性：非重篤、転帰：消失・回復）各 1 例が認められた。

2-1-2 疾患別の副作用発現状況

疾患別の副作用発現割合は、肺炎 9.4%（81/861 例）、肺膿瘍 18.3%（13/71 例）、腹膜炎 4.2%（2/48 例）であった。肺炎で 5 例以上に認められた副作用は、下痢 2.2%（19 例）、肝機能異常 1.2%（10 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.8%（7 例）、肝障害 0.7%（6 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 0.6%（5 例）であった。下痢の発現リスク因子の 1 つに高齢の要素があり、肺炎における下痢の副作用発現割合は、登録症例の平均年齢±標準偏差（肺炎：72.9±14.9 歳、肺膿瘍：63.1±16.4 歳、腹膜炎：62.6±20.9 歳）と関係している可能性があると考えた。肺膿瘍で 2 例以上に認められた副作用は、発疹 2.8%（2 例）のみであり、腹膜炎に発現した副作用は、好酸球増加症及び肝機能異常各 2.1%（各 1 例）であった。

器官別大分類の副作用発現割合は、肺炎では「胃腸障害」3.4%（29/861 例）、「肝胆道系障害」2.3%（20/861 例）、「臨床検査」2.1%（18/861 例）、肺膿瘍では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 4.2%（各 3/71 例）、「臨床検査」2.8%（2/71 例）、腹膜炎では「血液およびリンパ系障害」及び「肝胆道系障害」各 2.1%（各 1/48 例）であった。重篤な副作用は、肺炎では 0.5%（4/861 例）に認められ、内訳は肺炎、腭炎、発疹及び白血球増加各 1 例、肺膿瘍では 2.8%（2/71 例）に認められ、内訳は肺感染及び肺膿瘍各 1 例、腹膜炎では重篤な副作用は認められなかった。

肺膿瘍での副作用発現割合が他の 2 疾患より高かったが、対象例数が少ないために明確な解釈はできなかった。肺膿瘍で認められた副作用は他の疾患でも認められており、発現した副作用の転帰は、転院のため転帰不明であった 1 例（肺膿瘍）を除き、いずれも軽快又は消失・回復であった。

以上のことから、申請者は、本調査での副作用発現状況において、新たに特筆すべき事項はないと考えた。

2-1-3 間質性肺炎及び血栓性静脈炎・塞栓症の発現状況

本調査の観察期間内に間質性肺炎に該当する副作用は認められなかったが、本剤との因果関係が否定された間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群各 1 例が認められた。また、観察期間後に副作用として間質性肺疾患が 1 例認められた。薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子として、年齢 60 歳以上、既存の肺病変、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与等が知られており、本調査の観察期間内に間質性肺疾患が認められた症例は年齢 60 歳以上（70 歳）や既存の肺病変のリスク因子を有していたことから、本剤高用量投与において間質性肺炎の発現リスクが高まる

ことを示唆する情報はないと考えた。また、当該事象は添付文書で既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考えた。

本調査の観察期間内に血栓性静脈炎に該当する副作用として静脈炎 2 例（いずれも非重篤）が認められたが、本剤投与量の変更はなく、転帰はいずれも消失・回復であった。また、塞栓症に該当する副作用は認められなかった。

以上のことから、申請者は、いずれの事象についても添付文書で既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考えた。

2-1-4 腎機能障害者に対する安全性

安全性解析対象 980 例のうち担当医師により合併症として腎機能障害を有すると報告された 15 例では、副作用は認められなかった。本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）別の副作用発現割合は、正常（CLcr \geq 91 mL/min）8.6%（16/187 例）、軽度腎機能障害（60 mL/min \leq CLcr \leq 90 mL/min）14.7%（45/306 例）、中等度腎機能障害（30 mL/min \leq CLcr \leq 59 mL/min）7.2%（20/279 例）及び高度腎機能障害（CLcr \leq 29 mL/min）11.8%（4/34 例）であり、CLcr の低下と副作用発現割合との間に一定の傾向は認められなかった。

なお、高度腎機能障害者に発現した副作用（下痢 2 例、薬疹及び腎障害各 1 例）はいずれも非重篤で、転帰は軽快又は消失・回復であった。

以上のことから、申請者は、腎機能障害者及び高度腎機能障害者に対する本剤の投与に関しては、既に添付文書にて注意喚起されていることから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

2-1-5 死亡例

安全性解析対象 980 例のうち 17 例が死亡した。死因の内訳は、疾患進行（肺の悪性新生物）3 例、窒息 2 例、敗血症、多臓器不全、慢性閉塞性肺疾患、低酸素性虚血性脳症、肺膿瘍、急性腎不全、急性膵炎、高炭酸ガス血症、マラスムス、高カリウム血症、気管支肺アスペルギルス症及び不明各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係なしと判断された。なお、当初は不明と報告された 1 例はその後の追跡調査の結果、本剤投与開始前に発現した合併症（急性呼吸不全）の進行による死亡と判明した。

2-1-6 安全性に影響を及ぼす因子

安全性解析対象に対し、安全性に影響を及ぼす因子（患者背景及び投与状況）を検討するために探索的解析を行った。また、副作用の発現の有無に対する因子の影響を検討するために、ロジスティック回帰分析を用いて調整解析を行った。その結果、安全性に影響を及ぼすと考えられた因子として、「年齢」、「体重」、「調査対象の疾患」、「調査対象の疾患 肺炎」、「本剤投与開始前 CLcr」、「本剤 1 日投与量（最大）」及び「本剤 1 日投与量（平均）」が抽出されたが、リスク比として、0.5 から 2 の範囲を超えるものはなく、副作用発現に影響を及ぼす因子は特定されなかった。また認められた事象は臨床試験と同様であり、既に添付文書で注意喚起されている事象であること、投与継続例が多く臨床管理が可能である事象と考えられ、すべての事象で軽快又は消失・回復が認められていること等の理由により、いずれも安全性上特記すべき事項はないと考えた。

2-2 有効性

2-2-1 有効性の評価

安全性解析対象から有効性に関する情報が得られなかった 2 例を除外した 978 例を臨床効果解析対象とした。臨床効果は、担当医師が本剤投与終了時に本剤投与前の臨床所見と比較し、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で評価した。有効割合を算出する際には、分母には判定不能の症例数は含めなかった。なお、原則として、本剤投与終了時の判定を採用したが、観察中に通常量（1 日 6 g 以下）に変更した場合には、本剤 1 日 6 g 超の投与が終了した時点（以下、「本剤 6 g 超終了時」）の判定を採用した。

臨床効果解析対象 978 例のうち、本剤 6 g 超投与終了時の有効割合 [95%信頼区間] は、肺炎 85.1 [82.4, 87.5] % (685/805 例)、肺膿瘍 78.5 [66.5, 87.7] % (51/65 例) 及び腹膜炎 78.7 [64.3, 89.3] % (37/47 例) であった。本剤投与終了時の有効割合は、肺炎 85.1 [82.5, 87.5] % (687/807 例)、肺膿瘍 78.8 [67.0, 87.9] % (52/66 例)、腹膜炎 79.2 [65.0, 89.5] % (38/48 例) であった。

患者背景等が異なるため結果解釈には留意が必要であるが、承認時までの国内臨床試験（A9231001 試験）での肺炎に対する主要評価時（治癒評価時）の有効割合（94.6%）より本調査の肺炎に対する有効割合は低かった。ただし、承認時に参考とされた海外臨床試験成績と同様の有効割合が得られており、本剤の有効性を否定する情報ではないと考えた。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす因子

患者背景因子別に臨床効果の有効割合の集計・解析を行い、臨床効果に影響を及ぼす因子を疾患毎に検討した。その結果、疾患毎の有効率に異なる傾向が認められた因子として、肺炎では「性別」、「医師の判断による調査対象疾患の重症度」、「医師の判断による肺炎の重症度」、「本剤投与開始前 CLcr」、「投与期間」及び「本剤 6 g を超えていた投与期間」、肺膿瘍では「医師の判断による重症度」、「投与期間」及び「本剤 6 g を超えていた投与期間」が抽出されたが、いずれもリスク比が 0.5 から 2 の範囲を超えるものはなかったことから、これら要因は有効性に影響を及ぼす因子とは考えなかった。

2-2-3 腎機能障害者に対する有効性

肺炎で担当医師により合併症として腎機能障害を有すると報告された 14 例のうち有効例は 11 例であり、本剤 6 g 超終了時及び本剤投与終了時の有効割合はともに 84.6 [95%信頼区間：54.6, 98.1] % (11/13 例) であった。肺膿瘍で合併症として腎機能障害を有すると報告された症例はいなかった。腹膜炎で合併症として腎機能障害を有すると報告された 1 例は本剤 6 g 超終了時及び本剤投与終了時のいずれも「有効」と判定された。また、高度腎機能障害者（CLcr ≤ 29 mL/min）は肺炎のみに認められており、有効割合は 90.6% (29/32 例) であった。

以上、申請者は、合併症として腎機能障害者及び高度腎機能障害者いずれにおいても臨床効果について特記すべき事項はないと考えた。

2-3 特別な背景を有する患者

小児（15 歳未満）：本調査は 15 歳以上を対象としたため、小児は含まれていない。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象 980 例（以下同様）のうち高齢者における副作用発現割合は 8.0%（58/725 例）であり、非高齢者（65 歳未満）14.9%（38/255 例）より高くはなかった。高齢者に発現した主な副作用（3 例以上）は、下痢 1.8%（13 例）、肝機能異常 0.8%（6 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7%（5 例）、発疹 0.6%（4 例）、低カリウム血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加各 0.4%（各 3 例）であった。重篤な副作用は 4 例に発現し、その内訳は肺炎、肺感染、発疹及び白血球数増加各 1 例であり、転帰は消失・回復 2 例（肺感染及び白血球数増加）及び軽快 2 例（発疹及び肺炎）であった。加齢に伴う副作用の発現リスク上昇傾向は認められず、高齢者に対する本剤投与時の安全性について、特記すべき事項はないと考えた。

臨床効果解析対象における肺炎 856 例（以下同様）のうち、高齢者の有効割合は 84.6%（520/615 例）、非高齢者は 86.8%（165/190 例）であった。肺膿瘍 70 例のうち、高齢者の有効割合は 79.4%（27/34 例）、非高齢者は 77.4%（24/31 例）であった。腹膜炎 47 例のうち、高齢者の有効割合は 77.8%（21/27 例）、非高齢者は 80.0%（16/20 例）であった。

妊産婦：安全性解析対象のうち妊産婦は 1 例で、妊娠 31 週で本剤を 1 日 9 g、13 日間投与されたが、副作用の発現はなく、その後妊娠 38 週と 6 日目に帝王切開により正常児を出生した。妊産婦に対する本剤の投与時の安全性について、本調査では特記すべき事項はないと考えた。

臨床効果は本剤投与終了時及び本剤 6 g 超投与終了時ともに、有効と判定された。

腎機能障害者：安全性解析対象のうち担当医師により合併症として腎機能障害を有すると報告された 15 例では、副作用は認められなかった。また、本剤投与開始前 CLcr において、特に慎重投与を必要とする高度腎機能障害者（CLcr ≤ 29 mL/min）に発現した副作用は 11.8%（4/34 例）であった。腎機能障害者に対する本剤投与時の安全性について、特記すべき事項はないと考えた。

臨床効果解析対象における肺炎 856 例のうち腎機能障害者の有効割合は 84.6%（11/13 例）、腎機能障害以外は 85.1%（674/792 例）であった。肺膿瘍 70 例のうち腎機能障害を有する症例は含まれていなかった。腹膜炎 47 例のうち腎機能障害者の有効割合は 100%（1/1 例）、腎機能障害以外は 78.3%（36/46 例）であった。

肝機能障害者：安全性解析対象のうち肝機能障害者での副作用発現割合は 15.6%（5/32 例）であった。副作用の内訳は、高カリウム血症、高クレアチニン血症、低カリウム血症、下痢、排便回数増加及び肝障害各 3.1%（各 1 例）であった。肝機能障害者では、肝機能障害者以外の副作用発現割合 9.6%（91/948 例）と比較して発現割合が高い傾向を示したが、重篤な副作用は認められず、発現した副作用の転帰は、不明の 1 例（高クレアチニン血症）を除き、いずれも消失・回復又は軽快であり、臨床的に問題となるものはなかった。以上より、肝機能障害者に対する本剤投与時の安全性について、特記すべき事項はないと考えた。

臨床効果解析対象における肺炎 856 例のうち肝機能障害者の有効割合は 73.1%（19/26 例）、肝機能障害者以外は 85.5%（666/779 例）であった。肺膿瘍 70 例のうち肝機能障害者の有効割合は 100%（1/1 例）、肝機能障害者以外は 78.1%（50/64 例）であった。臨床効果解析対象における腹膜炎 47 例のうち肝機能障害者の有効割合は 100%（3/3 例）、肝機能障害者以外は 77.3%（34/44 例）であった。

2-4 細菌学的検査

細菌学的効果解析対象 320 例（原因菌未同定例を除く）を対象に、原因菌別に菌の消失状況とそれぞれの症例数及びその割合を算出した。なお、消失した症例の割合を原因菌の消失率とし、消失率を算出する際には、分母には判定不能の症例は含めなかった。

安全性解析対象のうち、原因菌が検出されたのは 39.8%（390/980 例）であった。原因菌別菌消失率において、菌消失が確認されたのは、*Staphylococcus* spp.、*S. pneumoniae*、*M. (B.) catarrhalis*、*E. coli*、*Proteus* spp.、*H. influenzae* 及びその他で、それぞれの消失率は 81.3%（13/16 株）、100%（16/16 株）、100%（1/1 株）、100%（6/6 株）、100%（1/1 株）、100%（5/5 株）及び 69.0%（20/29 株）であった。国内臨床試験（A9231001 試験）では、細菌学的検討が行われた 33 株の菌消失率は 84.8%（28/33 株）、このうち適応菌種では 82.8%（24/29 株）であり、本調査と比較してほぼ同程度の結果であった。

疾患別の菌消失率は、肺炎では *S. pneumoniae*、*M. (B.) catarrhalis*、*E. coli* 及び *H. influenzae* ではいずれも 100%（それぞれ 14/14 株、1/1 株、3/3 株、5/5 株）、*Staphylococcus* spp. は 78.6%（11/14 株）であった。適応菌種である *Staphylococcus* spp. において、存続例が 3 例認められた。肺膿瘍では、*Staphylococcus* spp.、*S. pneumoniae* 及び *E. coli* ではいずれも 100%（各 1/1 株）であり、特記すべき事項はないと考えた。腹膜炎では、*Staphylococcus* spp.、*S. pneumoniae*、*Proteus* spp. 及び *E. coli* ではいずれも 100%（*E. coli* を除き各 1/1 株、*E. coli* 2/2 株）であり、特記すべき事項はないと考えた。

2-5 薬剤感受性

成人及び小児（15 歳未満）からの臨床分離株を用いて、*S. pneumoniae*、*M. (B.) catarrhalis* 及び *H. influenzae* の本剤に対する感受性（MIC）を測定した。経年変化を把握するため隔年で 2 回検討した結果（菌株収集期間：第 1 回 平成 25 年 4 月 1 日から同年 7 月 12 日、第 2 回 平成 27 年 4 月 1 日から同年 8 月 25 日）、いずれの菌種においても、成人由来、小児由来を問わず、本剤に対する感受性に経年変化は認められなかった。

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、安全性及び有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中、機構へ報告した本剤の重篤な副作用は 99 例 145 件（未知 37 例 63 件、既知 70 例 82 件）であった〔本剤の特定使用成績調査 8 例 8 件、本剤以外の特定使用成績調査 1 例 1 件、試験からの報告 2 例 4 件（他剤：1 例 1 件、試験名不明：1 例 3 件）、自発報告（文献・学会、公的機関からの情報を含む）88 例 132 件〕（外国症例を除く）。このうち、再審査対象である肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎に対する 1 日 6 g 超投与は 22 例 31 件（未知 10 例 15 件、既知 13 例 16 件）であった。

器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」30 件、「皮膚および皮下組織障害」21 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」14 件、「免疫系障害」11 件、「肝胆道系障害」10 件、「臨床検査」9 件、「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」

各 8 件、「胃腸障害」、「腎および尿路障害」各 7 件、「筋骨格系および結合組織障害」4 件、「血管障害」3 件、「代謝および栄養障害」2 件、「精神障害」、「心臓障害」、「妊娠、産褥および周産期の状態」各 1 件であった。

再審査期間中に機構へ報告した、現行添付文書の使用上の注意から予測できない未知の副作用は 37 例 63 件であり（再審査対象の用法・用量（1 日 6g 超投与）では 10 例 15 件）、いずれも重篤であった〔本剤の特定使用成績調査 6 例 6 件、試験からの報告 1 例 2 件（試験名不明）、自発報告（文献・学会、公的機関からの情報を含む）30 例 55 件〕（外国症例を除く）。

報告件数が 2 件以上の未知の副作用の内訳は、播種性血管内凝固 6 件、敗血症 5 件、肺炎 4 件、間質性肺疾患 3 件、意識変容状態、横紋筋融解症、壊死性筋膜炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、中毒性表皮壊死融解症各 2 件であった。

転帰死亡の副作用については、国内添付文書に記載しているものでも、致命的転帰に関する記載はないため、未知の副作用と評価した。機構へ報告した、転帰死亡の副作用は 9 例 11 件であった。内訳は、間質性肺疾患 3 例 3 件、中毒性表皮壊死融解症 2 例 2 件、アナフィラキシーショック、血圧低下、循環虚脱、播種性血管内凝固、敗血症性ショック、肺炎各 1 例 1 件であった。このうち、再審査対象の用法・用量（1 日 6g 超投与）における副作用は間質性肺疾患 2 例 2 件であった。なお、間質性肺疾患、中毒性表皮壊死融解症、アナフィラキシーショック、循環虚脱については、国内添付文書に記載して注意喚起を行っている。いずれも集積した症例から新たな安全性の懸念は認められないことから、現時点で特別な対応は不要と判断した。

なお、再審査期間中に機構へ報告した感染症症例はなかった。

以上より、申請者は、特記すべき副作用の集積はなく、現時点で特別な対応は不要と判断した。今後も発現状況等に十分に留意し、必要に応じて対応を検討していく。

機構は、上記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は必要ないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に他の薬剤との相互作用が疑われた症例収集は 2 件であった。

1 件はオキサトミドとの併用により意識変容状態（重篤）が発現したとの報告であった。報告医師は、意識変容状態の原因薬剤はオキサトミドであるとしていたが、他に 5 種類の併用被疑薬があったことや、更なる詳細情報が不足しているため、本剤との因果関係の特定は困難であった。オキサトミドやその類薬である抗アレルギー薬との相互作用は、国内添付文書の使用上の注意に記載はないが、本剤初回承認時から再審査期間時までの集積は本症例のみであり、本剤との因果関係は特定できないことから、特別な対応は不要と判断した。

別の 1 件はワルファリンとの併用により国際標準比増加（非重篤）が発現したとの報告であった。国際標準比増加は本剤とワルファリンとの相互作用により抗凝血作用が増強されたため発現した可能性が考えられるが、詳細情報が不足しているため、本剤との因果関係の特定は困難であった。ワルファリンを含む抗凝血薬との相互作用は、国内添付文書の使用上の注意の相互作用の項にペニシリン注射液が血小板の凝集・凝固に影響を与え、出血傾向を増強するおそれがあると

の注意喚起を行っている。また、本剤初回承認時から再審査期間時までの集積は本症例のみであることから、更なる対応は不要と判断した。

以上、申請者は、再審査期間中に集積した相互作用については、特記すべき状況は認められなかったことから、特別な対応は不要と判断した。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

5. 重大な措置、海外情報

再審査期間中、国内外において安全性に関する重大な措置はなかった。

海外措置として安全性に関する3報を機構へ報告した。いずれも本剤の企業中核データシート（以下、「CCDS」）又は米国添付文書（以下、「USPI」）改訂に関する措置であった。各報告の概要は以下のとおりである。

2013年12月にCCDSが改訂され、4.8 Undesirable effectsの項に、副作用として好中球減少症、無顆粒球症、剥脱性皮膚炎、舌炎、口内炎、血小板減少性紫斑病、舌変色及び急性汎発性発疹性膿疱症の各事象が発現割合とともに追記された。CCDS改訂後、各事象の国内集積状況を検討した結果、舌変色については2014年6月に国内添付文書の「その他の副作用」の項に黒毛舌の事象名を追記した。

2013年12月にUSPIが改訂され、ADVERSE REACTIONSの項に、痙攣、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、静脈炎、注射部位反応、溶血性貧血、高ビリルビン血症、肝機能異常、黄疸、尿細管間質性腎炎、血小板減少性紫斑病及び急性汎発性発疹性膿疱症が追記された。また、本剤を含むペニシリン系抗菌化学療法施行中に無顆粒球症が報告されている旨が追記された。

2014年11月にUSPIが改訂され、CONTRAINDICATIONSの項に、本剤と関連した胆汁うっ滞性黄疸又は肝機能異常の既往歴のある患者が追記された。また、WARNINGSのHepatotoxicityの項に、本剤による肝毒性で死亡が報告されている旨が追記された。前者について、国内では既往歴があっても肝胆道系の副作用（臨床検査値異常を含む）が発現した症例は確認されなかった。また、後者について、本剤が肝胆道系の副作用（臨床検査値異常を含む）により死亡に至る直接要因として特定し得る知見は認められなかった。このため、2014年11月のUSPIでの改訂事項については、更なる対応は不要と判断した。

なお、再審査期間中、国内外で機構に報告する有効性に関する措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中、国内外で、機構に報告する安全性及び有効性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