

再審査報告書

平成 29 年 10 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{注1)}	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
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><u>通常、成人にはドリペネムとして1回0.25g（力価）を1日2回又は3回、30分以上かけて点滴静注する。</u> <u>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0.5g（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。</u> <u>通常、小児にはドリペネムとして1回20mg（力価）/kgを1日3回、30分以上かけて点滴静注する。</u> <u>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40mg（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1.0g（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：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 0.25 g^{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・用量の追加承認 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・用量の追加、及び「化膿性髄膜炎」の効能・効果の追加承認</p>
再 審 査 期 間	<p>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. 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</p>
備 考	<p>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「フィ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）。</p>

	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 に示す特定使用成績調査が実施された。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。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 I	
目 的	小児における使用実態下での本剤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）	1,000 例/1,001 例（218 施設）
調査実施期間	平成 24 年 11 月から平成 27 年 8 月まで
特定使用成績調査 II	
目 的	成人化膿性髄膜炎患者における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	登録方式（レトロスペクティブ）
目標例数/収集例数（施設数）	未設定/55 例（31 施設）
調査実施期間	平成 25 年 4 月から平成 26 年 10 月まで

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 特定使用成績調査 I（小児）

2-1-1. 安全性

収集された 1,001 例から 3 例（調査期間外投与 1 例、重複症例 2 例）を除く 998 例（1 歳未満 134 例、1 歳以上 4 歳未満 310 例、4 歳以上 7 歳未満 204 例、7 歳以上 16 歳未満 350 例）が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 17.1%（171/998 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 4.9%（49 例）、肝胆道系障害 5.0%（50 例）、皮膚および皮下組織障害 2.7%（27 例）等であった。主な副作用（基本語）及びその発現件数は、下痢 45 件、肝機能異常 41 件、白血球数減少 11 件、紅斑及び蕁麻疹各 10 件等であった。重篤な副作用は 35 件（肝機能異常及び好中球数減少各 6 件等）認められ、死亡例は認められなかった。安全性解析対象除外症例に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、妊娠、授乳、年齢、入院・外来、疾患、感染症重症度、罹患期間、アレルギー歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症、先行抗菌薬、併用薬、併用療法、投与期間、体重あたりの総投与量、投与方法（1 日投与回数及び 1 回投与量×1 日投与回数）の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、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子は、年齢 [1 歳未満 16.4%（22/134 例）、1 歳以上 4 歳未満 15.2%（47/310 例）、4 歳以上 7 歳未満 12.3%（25/204 例）、7 歳以上 16 歳未満 22.0%（77/350 例）]、感染症重症度 [軽症 18.6%（22/118 例）、中等症 14.7%（95/648 例）、重症 23.3%（54/232 例）]、アレルギー歴 [有 24.6%（34/138 例）、無 15.7%（131/835 例）]、合併症 [有 19.4%（127/655 例）、無 12.8%（44/343 例）]、肝機能障害 [有 24.9%（29/118 例）、無 16.1%（142/880 例）]、その他の合併症 [有 19.1%（121/634 例）、無 13.7%（50/364 例）] 及び先行抗菌薬 [有 19.8%（108/545 例）、無 14.0%（62/442 例）] であった。

以上の結果を踏まえ、小児に対す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。

特定使用成績調査 I 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 28.0% (30/107 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、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、発現割合が高かった部分集団に認められた副作用は、その補集団において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。

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。

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、特定使用成績調査 I に基づく小児に対する本剤の安全性について、現時点で特段の対応は不要と判断した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 998 例から 55 例 [投与期間対象外投与 32 例、適応外疾患 16 例、原因菌が MRSA 12 例（重複含む）]²⁾ を除く 943 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、64 例 [判定不能 64 例³⁾、感染所見未記載 1 件（重複含む）] を除く 879 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、有効性解析対象症例のうち 786 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 462 例、原因菌未検出 269 例、細菌検査実施日不適切 33 例、適応外菌種検出 16 例、細菌学的検査材料不適切 6 例）を除く 157 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

臨床効果について、有効率⁴⁾ は 91.4% (803/879 例) であった。疾患別では、敗血症 86.5% (160/185 例)、深在性皮膚感染症 90.0% (18/20 例)、リンパ管・リンパ節炎 97.0% (32/33 例)、外傷・熱傷及び手術創の二次感染 77.8% (14/18 例)、骨髄炎 100% (1/1 例)、関節炎 100% (6/6 例)、咽頭・喉頭炎 100% (26/26 例)、扁桃炎 100% (26/26 例)、肺炎 95.9% (209/218 例)、肺膿瘍 100% (4/4 例)、膿胸 66.7% (2/3 例)、慢性呼吸器病変の二次感染 33.3% (1/3 例)、複雑性膀胱炎 100% (6/6 例)、腎盂腎炎 95.7% (45/47 例)、精巣上体炎 100% (1/1 例)、腹膜炎 94.9% (37/39 例)、腹腔内膿瘍 88.9% (32/36 例)、胆嚢炎 100% (2/2 例)、胆管炎 100% (12/12 例)、肝膿瘍 100% (2/2 例)、化膿性髄膜炎 87.5% (7/8 例)、中耳炎 90.5% (19/21 例)、顎骨周辺の蜂巣炎 100% (6/6 例)、顎炎 100% (3/3 例)、その他 86.3% (132/153 例) であった。また、細菌学的効果について、原因菌種別の菌消失効果⁵⁾ は表 2 のとおりであった。

¹⁾ 国内小児第Ⅲ相試験 (R1433 試験)。認められた副作用は、下痢、血小板数増加、ALT 増加等。

²⁾ 有効性評価対象除外症例における除外理由別の有効率（「著明改善」及び「改善」と評価された例数／「不明」を除く例数）は、投与期間対象外投与症例 52.4% (11/21 例)、適応外疾患症例 33.3% (5/15 例)、MRSA 感染症例 91.7% (11/12 例)。

³⁾ 判定不能の内訳は、敗血症 6 例、感染性心内膜炎 1 例、深在性皮膚感染症 1 例、リンパ管・リンパ節炎 2 例、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 4 例、骨髄炎 1 例、咽頭・喉頭炎 2 例、扁桃炎 4 例、肺炎 12 例、膿胸 1 例、慢性呼吸器病変の二次感染 1 例、複雑性膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 7 例、腹膜炎 4 例、腹腔内膿瘍 1 例、胆管炎 1 例、化膿性髄膜炎 2 例、眼窩感染 1 例、中耳炎 2 例、顎骨周辺の蜂巣炎 1 例、その他 9 例。

⁴⁾ 臨床効果は、本剤投与終了又は中止時の自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移をもとに担当医師により「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」及び「不明」で評価された。有効率は、臨床効果評価対象症例のうち「著明改善」及び「改善」と評価された症例の割合。

⁵⁾ 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。

表 2 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失	菌種	菌消失
インフルエンザ菌	44/45 株	エンテロバクター属	5/5 株
肺炎球菌	31/31 株	バクテロイデス属	3/3 株
大腸菌	31/31 株	セラチア属	2/2 株
ブドウ球菌属	23/23 株	クレブシエラ属	2/2 株
モラクセラ・カタラーリス	16/16 株	シトロバクター属	1/1 株
緑膿菌	13/14 株	アシネトバクター属	1/1 株
レンサ球菌属	12/12 株	プロテウス属	1/1 株
腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)	5/5 株	その他 ^{a)}	6/6 株

a) 6 症例で 12 菌種 (*S. maltophilia*, *S. constellatus*, *B. subtilis*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Porphyromonas sp.*, 嫌気性グラム陽性球菌、嫌気性グラム陰性桿菌、口腔常在菌) が検出された。1 症例に複数の菌種が検出された場合も、1 株としてカウントされ、全ての菌種が消失した場合に、「消失」と判定された。

以上の結果を踏まえ、小児に対す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。

有効率について、直接比較は困難であり、結果解釈については留意する必要があるが、承認時までの国内臨床試験における有効率と比較したところ、本調査及び臨床試験において、それぞれ 91.4% (803/879 例) 及び 96.8% (92/95 例) であり、原因菌種別の菌消失についても、特記すべき事項はなかった。疾患別では有効率が低い傾向が認められている疾患もあるが、例数が少ないことが一因となった可能性がある。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、特定使用成績調査 I に基づく小児に対する本剤の有効性について、現時点において特段の対応は不要と判断した。

2-1-3. 重点調査項目

重点調査項目として発疹⁶⁾、下痢⁷⁾、中枢神経系⁸⁾ 及び肝機能異常⁹⁾ 関連の副作用の発現状況について検討された。また、重点調査項目ではないが、化膿性髄膜炎患者における本剤投与時の安全性及び有効性、並びに本剤 40 mg/kg 以上を 1 日 3 回投与時の安全性及び有効性についても製造販売後に調査することとされていた。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

安全性評価対象症例 998 例において、「発疹」に関連する事象として、紅斑及び蕁麻疹各 10 件、丘疹 2 件、薬疹、紅斑性皮疹及び水疱各 1 件、「下痢」に関連する事象として、下痢 45 件、偽膜性大腸炎 2 件、「中枢神経系」に関連する事象として、てんかん 1 件、「肝機能異常」に関連する事象として、肝機能異常 41 件、肝障害 8 件、薬物性肝機能障害 1 件、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 9 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 8 件、血中乳酸脱水素酵素増加 6 件、肝機能検査異常及び肝酵素上昇各 3 件、トランスアミナーゼ上昇 2 件、血中ビリルビン増加及び血中アルカリホスファターゼ各 1 件がそれぞれ認められた。このうち、重篤な副作用は、肝機能異常 6 件、下痢及び偽膜性大腸炎各 2 件、てんかん及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であり、転帰不明

⁶⁾ 重篤な副作用とは判断されていないものの薬剤投与中止が必要となる重要な副作用と考えられること、また、用量依存性の副作用と考えられることから設定された。

⁷⁾ 臨床試験において重篤な症状は認められておらず、臨床で大きな問題はないものの、成人よりも小児で副作用発現率が高かったことから設定された。

⁸⁾ カルバペネム系抗菌薬により認められる中枢神経系の副作用は用量依存的に発現する副作用とされていることから成人と同様に設定された。

⁹⁾ 成人と比較して小児で安全性の懸念が増大することはないと考えられたが、肝胆道系障害を示唆する ALT 増加、AST 増加の発現が比較的多く認められたことから、成人と同様に設定された。

の血中アルカリホスファターゼ増加1件以外は、軽快又は回復であった。また、肝機能障害、偽膜性大腸炎、痙攣及び意識障害については、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項において既に注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と考える。

発疹、下痢、中枢神経系及び肝機能異常に関連する副作用発現割合は、本調査 998 例において 2.5% (25 例)、4.7% (47 例)、0.1% (1 例) 及び 7.5% (75 例)、承認時までの国内臨床試験 107 例において 1.9% (2 例)、13.1% (14 例)、0% (0 例) 及び 6.5% (7 例)、成人を対象に実施した使用成績調査 3,158 例において 0.6% (18 例)、0.5% (15 例)、0.03% (1 例) 及び 4.9% (153 例) であり、発疹及び下痢に関連する副作用発現割合は成人より小児で高い傾向が認められた。承認時までの臨床試験において発疹及び下痢は用量依存的に増加することが示唆されており、小児に対する用量 (20 mg/kg/回) 投与時の曝露量は、成人に対する通常用量 (250 mg/回) 投与時の曝露量よりも高いと想定される¹⁰⁾ ことから、発現割合の差は投与量の差に依存していると考えられた。なお、発疹及び下痢については、添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」において既に注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と考えるが、引き続き副作用の発現に注意する必要があると考える。

化膿性髄膜炎について安全性解析対象症例は 10 例収集され、副作用は 3 例 5 件 (紅斑 2 件、肝機能異常、下痢、好中球数減少各 1 件) 認められた。重篤な副作用は認められなかった。臨床効果評価対象症例は 8 例であり、有効率は 87.5% (7/8 例) であった。細菌学的効果について、原因菌として 1 例肺炎球菌が検出され結果は消失であった。

本剤 40 mg/kg 以上を 1 日 3 回投与された症例について、安全性解析対象症例は 118 例収集され、副作用発現割合は 20.3% (24/118 例) であり、他の投与量での副作用発現割合¹¹⁾ と顕著な差は認められなかった。主な副作用は肝機能異常 9 件、肝障害及び紅斑各 3 件、下痢、発熱及び蕁麻疹各 2 件等であった。重篤な副作用は 3 件 (血中アルカリホスファターゼ増加、横紋筋融解症、アミラーゼ増加各 1 件) であり、転帰は不明、軽快、回復であった。臨床効果評価対象症例は 102 例であり、有効率は 85.3% (87/102 例) であった。

以上より、重点調査項目、化膿性髄膜炎への投与及び本剤 40 mg/kg 以上、1 日 3 回投与時の本剤の安全性及び有効性について、新たな問題点は確認されなかったことから、特段の対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、重点調査項目及び化膿性髄膜炎及び本剤 40 mg/kg 以上、1 日 3 回投与時の安全性及び有効性について、現時点において特段の対応は不要と判断した。

¹⁰⁾ 小児の用量追加に係る承認審査時に、小児に対して本剤 20 mg/kg/回投与時の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC) は成人に対する本剤 0.5g 1 日 3 回投与時と同程度以上であることが確認されている。

¹¹⁾ 投与方法 (1 回投与量及び 1 日投与回数) 別の副作用発現割合: 20 mg/kg 未満を 1 日 3 回投与: 18.1% (46/254 例)、20 mg/kg 以上 30 mg/kg 未満を 1 日 3 回投与: 15.8% (66/418 例)、30 mg/kg 以上 40 mg/kg 未満を 1 日 3 回投与: 17.1% (30/175 例)。

2-1-4. 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査 I で収集された症例のうち、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。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 48 例であり、副作用発現割合は 22.9% (11/48 例)、主な副作用は下痢 4 件、蕁麻疹 3 件等であった。重篤な副作用は 2 件（肝機能異常、アミラーゼ増加各 1 件）であり、転帰は回復であった。腎機能が正常な患者における副作用発現割合は 16.8% (160/950 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 45 例であり、有効率は 77.8% (35/45 例)、腎機能が正常な患者では 92.1% (768/834 例) であった。腎機能が正常な患者と比較して、腎機能障害を有する患者において有効率が低かったが、重症、難治性感染症の症例の割合が高かった等が、その要因と考えられる。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 118 例であり、副作用発現割合は 24.6% (29/118 例)、主な副作用は肝機能異常、下痢各 5 件、AST 増加 4 件等であった。重篤な副作用は、7 件（好中球数減少、肝機能異常各 2 件、血中アルカリホスファターゼ増加、下痢、偽膜性大腸炎各 1 件）であり、転帰は回復・軽快であった。肝機能が正常な患者における副作用発現割合は 16.1% (142/880 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における副作用の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 109 例であり、有効率は 87.2% (95/109 例)、肝機能が正常な患者では 91.9% (708/770 例) であった。

以上より、腎機能障害又は肝機能障害を有する小児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、腎機能障害又は肝機能障害を有する小児患者に対する本剤投与において、現時点で特段の対応は不要と判断した。

2-2. 特定使用成績調査 II（成人の化膿性髄膜炎）

2-2-1. 安全性

収集された 55 例のうち本剤が投与された症例は 27 例¹²⁾ であり、27 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 18.5% (5/27 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 3 件、ALT 増加 2 件、偽膜性大腸炎、低カリウム血症、下痢、白血球数減少、肝酵素上昇各 1 件であった。重篤な副作用は、偽膜性大腸炎、白血球数減少及び肝酵素上昇各 1 件であったが転帰はいずれも治療により回復し、死亡例は認められなかった。

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。

¹²⁾ 成人における最も主要な起炎菌である肺炎球菌に対するワクチンの導入による成人の化膿性髄膜炎患者の減少が予測されていたこと等から、契約施設において、調査期間中に化膿性髄膜炎に対し抗菌薬を使用した全ての患者が対象とされた。

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。

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。

機構は、申請者の説明を了承し、特定使用成績調査Ⅱに基づく成人の化膿性髄膜炎に対する本剤の安全性について、現時点において特段の対応は不要と判断した。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例 27 例から 2 例（化膿性髄膜炎以外の疾患、投与開始時 MRSA と判明していた各 1 例）¹³⁾ を除く 25 例が有効性解析対象症例とされた。このうち、臨床効果⁶⁾ について、判定不能とされた 5 例を除く 20 例が臨床効果評価対象症例とされ、有効率⁴⁾ は 95.0%（19/20 例）であった。また、細菌学的効果について、21 例（原因菌未検出 10 例、本剤投与前後の細菌学的検査未実施 5 例、細菌検査実施日不適切 4 例、適応外菌種検出 2 例）を除く 4 例が細菌学的効果評価対象症例とされ、4 例全例で菌消失が認められた（原因菌種：肺炎球菌 2 例、ブドウ球菌属、緑膿菌各 1 例）。

以上の結果より、申請者は、成人の化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性について、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に基づく成人の化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性について、現時点において特段の対応は不要と判断した。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査Ⅱで収集された症例のうち、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。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（65 歳以上）：安全性解析対象症例は 12 例であり、1 例に下痢、AST 増加及び ALT 増加が認められ、いずれも非重篤であった。臨床効果評価対象症例は 9 例であり、有効率は 88.9%（8/9 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 2 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 2 例であり、ともに有効であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 7 例であり、1 例に下痢、AST 増加及び ALT 増加が認められ、いずれも非重篤であった。臨床効果評価対象症例は 5 例であり、有効率は 80.0%（4/5 例）であった。

以上より、特別な背景（高齢者、腎機能障害、肝機能障害）を有する成人化膿性髄膜炎患者における本剤投与時の安全性及び有効性について、特段の問題はないと考える。

¹³⁾ 有効性評価対象除外症例における有効性評価は、化膿性髄膜炎以外の疾患症例は無効、MRSA 感染症例は有効であった。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する成人化膿性髄膜炎患者に対する本剤投与において、現時点で特段の対応は不要と判断した。

3. 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 131 例 218 件（外国症例を除く）〔特定使用成績調査：43 例 49 件、自発報告（文献・学会報告等含む）：88 例 169 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 132 件であり、そのうち未知・重篤な副作用は 108 件であり、内訳は、肝機能異常及び肺炎各 4 件、敗血症、貧血、間質性肺疾患、呼吸不全、全身健康状態低下及び C-反応性蛋白増加各 3 件等であった。転帰が死亡の症例は 16 例 55 件認められ、内訳は、間質性肺疾患及び肺炎各 3 件、急性腎不全、呼吸器不全及び肝機能異常各 2 件以外は偽膜性大腸炎、心不全等各 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。

4. 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。

5. 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）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 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。

6. 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