

再審査報告書

平成 30 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オラペネム小児用細粒 10%
有 効 成 分 名	テビペネム ピボキシル
申 請 者 名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<適応菌種> テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌 <適応症> 肺炎、中耳炎、副鼻腔炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして 1 回 4 mg（力価）/kg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、必要に応じて 1 回 6 mg（力価）/kg まで増量できる。
承 認 年 月 日	平成 21 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。 (1) 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報を収集すること。 (2) 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するために医療機関に対し、必要な情報提供を継続すること。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

また、承認条件については、適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報が収集されたこと、収集した情報に基づいて、医療機関に対して必要な情報提供が継続されていることから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オラペネム小児用細粒 10% (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での副作用、特に未知の副作用及び他のカルバペネム系抗生物質で特徴的に認められている有害事象の発生状況を明らかとする。
重点調査項目	下痢・軟便発現に影響を与えると考えられる要因の検討、臨床検査値異常変動、原因菌の感受性変化並びに交差耐性、及び 1 回 4 mg (力価) /kg×2 回/日と 6 mg (力価) /kg×2 回/日の安全性、有効性比較
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤に感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌による感染が疑われる肺炎、中耳炎又は副鼻腔炎に対し、本剤を投与した患者
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 3,000 例
観察期間	本剤投与中止・終了時もしくは調査担当医師が定めた再診時
実施施設数	650 施設
収集症例数	3,540 例
安全性解析対象症例数	3,337 例
有効性解析対象症例数	2,849 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (本剤に対する各種臨床分離株の感受性調査)	
目的	本剤の適応菌種の活性本体 (テビペネム) に対する感受性を隔年毎に 3 回、医療機関の臨床分離株を用いて調査し、他のカルバペネム系抗生物質との比較も含め、年齢分布も考慮した感受性の推移を検討する。
調査方法	全国の医療機関から 1 菌種 (属) 50 株以上の臨床分離株を収集し、感受性測定機関にて同定ののち、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法にて感受性を測定し、各抗菌薬の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration; MIC) を判定する。
実施期間	菌株収集期間、感受性測定期間 第 1 回：平成 22 年 4 月～平成 23 年 3 月、平成 23 年 7 月～平成 24 年 5 月 第 2 回：平成 24 年 4 月～平成 25 年 3 月、平成 25 年 7 月～平成 26 年 3 月 第 3 回：平成 26 年 4 月～平成 27 年 5 月、平成 27 年 6 月～平成 28 年 4 月
目標菌株数	単年度当たり、黄色ブドウ球菌 50 株以上、レンサ球菌属 50 株以上、肺炎球菌 200 株以上、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス 50 株以上、インフルエンザ菌 200 株以上
実施施設数	第 1 回： 11 施設 第 2 回： 11 施設 第 3 回： 14 施設
収集株数	第 1 回： 605 株 第 2 回： 533 株 第 3 回： 773 株

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,337 例のうち、副作用は 334 例に 348 件みられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 10.0%（334/3,337 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 26.4%（116/440 例）に比べて高くなかった。発現例数が最も多かった副作用は、承認時までの臨床試験と同様に下痢であり、本調査において著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	4	(0.1)
胃腸炎	2	(0.1)
口腔カンジダ症	2	(0.1)
胃腸障害	319	(9.6)
下痢	318	(9.5)
嘔吐	6	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.2)
発疹	4	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.1)
発熱	2	(0.1)

MedDRA/J version 17.0

4.1.2. 重点調査項目

下痢・軟便発現に影響を与えると考えられる要因について、患者背景別の下痢・軟便発現状況を検討したが、年齢以外に直接の影響が示唆される要因はなく、年齢については添付文書の「小児等への投与」の項等で下痢・軟便に関して注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。

臨床検査値異常の副作用は 2 例に認められたが（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血小板数増加 各 1 件）、いずれも非重篤であり、本剤投与を継続した 1 例では加療なしに回復した。

本剤投与前後で本剤の活性本体であるテビペネムを含む抗菌薬の薬剤感受性測定を実施した症例は 2 例であり、いずれも本剤投与前後で感受性変化は認められなかった。

用量別の安全性比較は、安全性解析対象のうち、小児（15 歳未満）の 3,331 例について行った。本剤投与期間中を通して、本剤 1 回 4 mg（力価）/kg を 1 日 2 回投与（以下、「4 mg/kg BID」）さ

れた症例及び本剤 1 回 6 mg（力価）/kg を 1 日 2 回投与（以下、「6 mg/kg BID」）された症例の副作用発現割合は、それぞれ 9.5%（224/2,369 例）及び 15.3%（63/412 例）であった。本調査では、6 mg/kg BID の症例の副作用発現割合が 4 mg/kg BID の症例を上回っていたものの、許容可能な範囲内と考えており、新たな注意喚起は不要と考える。なお、本剤投与期間中に 4 mg/kg BID から 6 mg/kg BID へ増量された症例は 4 例収集され、いずれの症例にも副作用の発現はなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 13 例 14 件、予測できない重篤な副作用は 16 例 19 件、予測できない非重篤な副作用は 57 例 67 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 4 件以上収集された副作用は、異常行動 6 件（いずれも非重篤）、血便排泄 5 件（いずれも非重篤）、低血糖 4 件（いずれも重篤）及び口腔カンジダ症 4 件（いずれも非重篤）であった。異常行動、血便排泄が認められた症例は、いずれも経過や詳細情報が不明であり、口腔カンジダ症が報告された症例は、いずれも確定診断情報がなかった。低カルニチン血症に伴う低血糖については、本剤を含むピボキシル基を有する抗菌薬において発現症例が集積したことから平成 24 年 4 月に「重大な副作用」の項に追記しており、低血糖が認められた症例はいずれも血中カルニチン値が得られていないものの、血糖値等の検査値や診断時の状況が不明である症例が多いことから、現時点で改訂は必要ないと判断した。それ以外の副作用については、いずれも報告件数が少なかった。以上のことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

5.1.1. 有効性評価

本剤の臨床効果（全般改善度）は、調査担当医師の主観的評価により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定され、有効性解析対象から全般改善度が「判定不能」の症例等を除外した臨床効果解析対象は 2,774 例であった。臨床効果解析対象のうち、15 歳未満の小児は 2,769 例であり、「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は 94.0%（2,604/2,769 例）であった。また、本剤の使用理由別の有効率は表 4 に示すとおりであり、承認時の臨床試験における有効率に比べて大きな違いはなかった。

表 4 本剤の使用理由別の有効率（全般改善度）

使用理由	有効率	
	使用成績調査	承認時までの臨床試験
肺炎	95.6% (415/434例)	98.3% (58/59例)
中耳炎	93.7% (1,389/1,482例)	98.0% (301/307例)
副鼻腔炎	93.6% (659/704例)	80.6% (29/36例)

() 内：（「有効」判定症例数/臨床効果解析対象症例数）

また、小児の有効性解析対象 2,844 例のうち、本剤投与前に細菌が検出され、細菌学的効果が判定された 461 例を細菌学的効果解析対象とした。このうち、本剤の適応疾患の原因菌が分離された症例数（菌株数）は 252 例（351 株）であり、全体及び原因菌別の細菌学的効果（菌消失率）は表 5 のとおりであった。本調査の全体の菌消失率は、承認時までの臨床試験における全体の菌消失率 99.1%（227/229 株）を下回ったが、実際の診療下では、本剤による治療効果が認められた場合には細菌学的検査を実施しないことも多い状況が影響した可能性があると考えられる。

表 5 本剤の適応菌種（属）の細菌学的効果（菌消失率）

菌種	株数	細菌学的効果			菌消失率
		消失	減少	不変	
全体	351	329	13	9	93.7%
黄色ブドウ球菌 [※]	11	10	1	0	90.9%
レンサ球菌属	11	10	0	1	90.9%
肺炎球菌	142	134	6	2	94.4%
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	46	45	0	1	97.8%
インフルエンザ菌	141	130	6	5	92.2%

※：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は除く。菌消失率（%）＝消失／（消失＋減少＋不変）×100

5.1.2. 重点調査項目

用量別の有効性について、小児の臨床効果解析対象のうち、本剤投与期間中を通して用法・用量が 4 mg/kg BID 及び 6 mg/kg BID の症例の有効率は、それぞれ 93.8%（1,843/1,964 例）及び 95.7%（333/348 例）であった。

5.2. 特定使用成績調査（感受性調査）

本調査では、18 歳までの患者より分離された菌株を対象とした。各調査期間に収集した臨床分離株に対する感受性について、本剤の承認時における臨床分離株に対する感受性（日化療会誌 2009; 57: 1-14）と比較した（表 6）。本剤の適応菌種（属）に対する抗菌力は承認時と比較して 1/2～1 倍であり、いずれの菌種（属）についても、本剤に対する感受性の低下は認められなかった。また、本剤使用に伴い、小児用経口抗菌薬及び注射用カルバペネム系抗菌薬に対する耐性菌を含む各種病原細菌の感受性に著しい変化は認められなかったことから、新たな措置が必要な問題点はないと考える。

表 6 各種臨床分離株に対する感受性¹⁾

菌種名	調査期間	株数	MIC (µg/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	承認時	42	0.015 ~ 0.03	0.015	0.03
	第 1 回	81	0.015 ~ 0.03	0.015	0.03
	第 2 回	89	0.015 ~ 0.03	0.015	0.015

¹⁾ MIC：最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration）

MIC₅₀、MIC₉₀：それぞれ測定に用いられた 50%、90%の菌株において発育を阻止する最小濃度

	第3回	133	0.008	～	0.03	0.015	0.015
Penicillin-susceptible <i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	承認時	45	0.002	～	0.008	0.004	0.004
	第1回	46	0.002	～	0.004	0.002	0.004
	第2回	59	0.002	～	0.004	0.002	0.004
	第3回	129	≦0.001	～	0.008	0.002	0.004
Penicillin-intermediately-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PISP)	承認時	44	0.004	～	0.12	0.008	0.06
	第1回	73	0.002	～	0.06	0.015	0.03
	第2回	59	0.002	～	0.12	0.03	0.06
	第3回	57	0.002	～	0.06	0.03	0.06
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	承認時	42	0.03	～	0.12	0.06	0.12
	第1回	68	0.015	～	0.25	0.06	0.12
	第2回	31	0.03	～	0.5	0.06	0.12
	第3回	32	0.03	～	0.12	0.06	0.12
<i>Streptococcus</i> spp.	承認時	—	—	～	—	—	—
	第1回	68	≦0.001	～	0.5	0.002	0.015
	第2回	79	≦0.001	～	0.5	0.002	0.008
	第3回	95	≦0.001	～	0.25	0.002	0.008
<i>M. catarrhalis</i>	承認時	48	0.015	～	0.06	0.03	0.06
	第1回	98	0.008	～	0.03	0.03	0.03
	第2回	77	0.008	～	0.03	0.03	0.03
	第3回	131	0.015	～	0.03	0.03	0.03
β-lactamase non-producing ampicillin-susceptible (BLNAS) <i>H. influenzae</i>	承認時	57	0.008	～	1	0.12	0.25
	第1回	52	0.008	～	0.25	0.06	0.12
	第2回	57	0.008	～	0.25	0.06	0.25
	第3回	61	0.008	～	0.5	0.06	0.12
β-lactamase non-producing ampicillin-resistant (BLNAR) <i>H. influenzae</i>	承認時	47	0.12	～	2	1	1
	第1回	104	0.008	～	2	0.25	1
	第2回	71	0.008	～	1	0.25	0.5
	第3回	120	0.008	～	2	0.5	1
β-lactamase producing <i>H. influenzae</i>	承認時	30	0.03	～	4	0.12	1
	第1回	15	0.03	～	2	0.25	1
	第2回	11	0.015	～	0.5	0.06	0.5
	第3回	15	0.015	～	2	0.12	1

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報が収集されたこと、収集した情報に基づいて、医療機関に対して必要な情報提供が継続されていることを踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。

以上