

再審査報告書

平成 30 年 12 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名*	① メロペン点滴用バイアル 0.25 g ② メロペン点滴用バイアル 0.5 g ③ メロペン点滴用キット 0.5 g
有効成分名	メロペネム水和物
申請者名	大日本住友製薬株式会社
承認の 効能・効果**	1. 一般感染症 <適応菌種> メロ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、髄膜炎菌、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、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、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（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、腹膜炎、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、 <u>化膿性髄膜炎</u> 、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 2. 発熱性好中球減少症
承認の 用法・用量	本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 1. 一般感染症 ○ 化膿性髄膜炎以外の一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5～1 g（力価）を 2～3 回に分割し、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、重症・難治性感染症には、1 回 1 g（力価）を上限として、1 日 3 g（力価）まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 30～60 mg（力価）/kg を 3 回に分割し、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、重症・難治性感染症には、1 日 120 mg（力価）/kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 3 g（力価）を超えないこととする。 ○ <u>化膿性髄膜炎</u> <u>通常、成人にはメロペネムとして、1 日 6 g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。</u> <u>通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120 mg（力価）/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における 1 日用量 6 g（力価）を超えないこととする。</u> 2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3 g（力価）を 3 回に分割し、30 分以

	<p>上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1日 120 mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量 3 g (力価) を超えないこととする。</p>
承認年月日	<p>1. a. 平成7年6月30日 1. b. 平成16年4月23日：＜適応菌種＞髄膜炎菌、＜適応症＞化膿性髄膜炎の効能・効果及び「小児」の用法・用量の追加 2. 平成22年1月20日：発熱性好中球減少症の効能追加 1. c. 平成23年3月10日：一般感染症の用法・用量の変更 1. d. 平成25年12月20日：一般感染症の「化膿性髄膜炎」の用法・用量の<u>変更</u></p>
再審査期間	<p>1. a. 6年 1. b. 4年 2. 4年 1. c. 2.の残余期間（平成23年3月10日～平成26年1月19日） 1. d. 4年</p>
承認条件	なし
備考	<p>*平成19年11月21日付けで医療事故防止に基づく販売名変更のため代替新規申請が承認された。（それぞれの旧販売名は、メロペン点滴用 0.25 g、同点滴用 0.5 g、同点滴用 0.5 g） **平成17年2月14日に抗菌薬の再評価結果公示に伴う＜適応菌種＞及び＜適応症＞の整備のための承認事項一部変更承認申請が承認された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果の用法・用量について、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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

メロペン点滴用バイアル 0.25 g、同点滴用バイアル 0.5 g 及び同点滴用キット 0.5 g (以下、「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。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (化膿性髄膜炎 6 g/日投与例)	
目的	化膿性髄膜炎に対する本剤 3 g/日超投与患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報について把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の化膿性髄膜炎の用量変更 (6 g/日) の承認日以降、化膿性髄膜炎に対して本剤を 3 g/日超投与した患者 (小児を含む)
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	30 例
観察期間	本剤の投与開始日から終了日まで
実施施設数	38 施設
収集症例数	106 例
安全性解析対象症例数	103 例
有効性解析対象症例数	93 例

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. 特定使用成績調査

安全性解析対象 103 例のうち、38 例に 58 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 36.9% (38/103 例) であった。主な副作用 (基本語別で 2 件以上) は表 2 のとおりで、臨床検査値異常を含む肝機能異常に関連する副作用が多くを占めており、これまでに実施した製造販売後調査と同様の傾向であった。

表 2 特定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 (%))	
胃腸障害	3	(2.9)
下痢	2	(1.9)
肝胆道系障害	18	(17.5)
肝機能異常	9	(8.7)

肝障害	9	(8.7)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.9)
薬疹	4	(3.9)
腎および尿路障害	2	(1.9)
腎障害	2	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.9)
発熱	3	(2.9)
臨床検査	10	(9.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.9)
白血球数減少	2	(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(3.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.9)

MedDRA/J version 20.0

肝機能異常等の肝機能障害関連の副作用が副作用発現症例全体の 60.5% (23/38 例) を占めており、これまでに実施した製造販売後調査と同様の傾向であった。また、消化器系の副作用は 3 例 (発現割合 2.9%) に認められたが、発現割合は、これまでに実施した製造販売後調査と同程度であった。痙攣、難聴等の神経学的な副作用は認められなかった。

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 107 例 139 件、予測できない重篤な副作用は 39 例 60 件、予測できない非重篤な副作用は 39 例 53 件であった。このうち、化膿性髄膜炎に 3 g/日を超えて投与された症例での、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 10 例 11 件、予測できない重篤な副作用は 2 例 3 件、予測できない非重篤な副作用は 3 例 3 件であった。なお、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、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努める。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	74	113	39	60	39	53
感染症および寄生虫症	16	20	11	14	5	6
ブドウ球菌感染	3	3	1	1	2	2
血液およびリンパ系障害	9	9	7	7	2	2
骨髄機能不全	4	4	3	3	1	1

神経系障害	10	10	1	1	9	9
味覚異常	3	3	0	0	3	3
感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	7	7	4	4	3	3
急性汎発性発疹性膿疱症	3	3	2	2	1	1
腎および尿路障害	6	6	2	2	4	4
着色尿	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性は、調査担当医師が本剤投与前後の細菌学的検査結果及び臨床検査値の推移等から総合的に判断した全般改善度で評価され、「著明改善」又は「改善」と判定された症例を有効例、その他（「やや改善」、「不変」、「悪化」）と判定された症例を無効例とした。有効性解析対象のうち、有効例の割合（有効率）は89.2%（83/93例）であった。本剤の投与状況や対象が異なることから直接比較は困難であるが、これまでに実施した本剤の製造販売後調査と同程度の有効率であり、特段の問題はないと考える。

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は3件、研究報告は1件であり（表4）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① インドで製造されているメロペネム注射用バイアルの特定ロットで、バイアルのガラスが規格より薄い欠陥があり、米国において自主回収しているとの報告（平成27年1月） ② 米国の自宅での点滴治療サービスを提供している会社が、メロペネム含有生食パッグの全ロットを、無菌保証の欠如のため自主回収しているとの報告（平成27年2月） ③ オーストラリアの会社が、添付文書の誤植のために注射用メロペネムを回収したとの報告（平成29年2月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 発表者らの施設で、Clostridium difficile 感染症（以下、「CDI」）発症と各種抗菌薬の使用状況との関連性について調査したところ、メロペネム使用に関してもCDI発症の増加が示唆されたとの学会報告（平成28年3月）

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。

以上