

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
[一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成31年2月21日

[審 議 結 果]

令和元年11月25日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和9年1月7日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 10 月 31 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
[一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg（セフトロザンとして 1,000 mg）及びタゾバクタムナトリウム 537 mg（タゾバクタムとして 500 mg）を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

<承認条件を付与する場合>

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の敗血症及び肺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性のレンサ球菌属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌

<適応症>

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

（下線部追加）

[用法及び用量]

<膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍>

通常、成人には 1 回 1.5g（タゾバクタムとして 0.5 g／セフトロザンとして 1 g）を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

<敗血症、肺炎>

通常、成人には1回3g（タズバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 9 月 19 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
- [一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 2 月 21 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg (セフトロザンとして 1,000 mg) 及びタゾバクタムナトリウム 537 mg (タゾバクタムとして 500 mg) を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] <適応菌種>
本剤に感性のレンサ球菌属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌
- <適応症>
敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] <膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍>
通常、成人には 1 回 1.5g (タゾバクタムとして 0.5g/セフトロザンとして 1g) を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。
なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。
- <敗血症、肺炎>
通常、成人には 1 回 3 g (タゾバクタムとして 1 g/セフトロザンとして 2 g) を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。
(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 8

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	33
別 記.....	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肺炎は発生頻度、生命予後、生活の質、社会に与える影響等の点で最も重要な感染症の一つであり（日本呼吸器学会、成人肺炎診療ガイドライン 2017）、発症の場や病態の観点から、市中肺炎、院内肺炎等に大別される。一般的に、市中肺炎患者は基礎疾患を有していないか、基礎疾患を有していても軽微であり、耐性菌が原因菌となる頻度も少ない。一方で、院内肺炎は、入院後 48 時間以上経過してから新しく発症した肺炎であり、院内肺炎の特殊病態である人工呼吸器関連肺炎は、気管挿管・人工呼吸器開始後 48 時間以降に新たに発症した肺炎とされる。院内肺炎は、何らかの基礎疾患を有していることに加えて、耐性菌が原因菌となるリスクが高いことから、死亡率が市中肺炎よりも高く、中でも人工呼吸器関連肺炎は特に死亡率が高い。

敗血症は、あらゆる感染症の中でも最も重篤な病態に属するものの一つであり、感染症に対する宿主の反応が制御できないことにより、致命的な臓器不全が起こされる状態である（Intensive Care Med 2017; 43: 304-77）。敗血症の原因となる感染部位は、肺が最も多く、腹部、尿路、皮膚軟部組織と続く（Chest 2009; 136: 1237-48、J Infect Chemother 2014; 20: 115-20）。

本剤は、セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザン硫酸塩、及びβ-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムナトリウムを配合した注射剤である。セフトロザンは、2001 年 3 月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）及び湧永製薬株式会社により、TAZ は、1983 年に大鵬薬品工業株式会社により、それぞれ創製された。

本邦における本剤の臨床開発は MSD 株式会社により行われ、UTI（膀胱炎、腎盂腎炎）及び IAI（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍）に対する効能が 2019 年 1 月に承認された。今般、肺炎の中でも特に死亡率の高い重症な肺炎である、人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）患者¹⁾を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2019 年 9 月時点で、肺炎に関連する効能は、米国で 2019 年 6 月に、欧州で 2019 年 8 月に承認され、4 の国又は地域で承認されている。敗血症に関連する効能が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、原薬及び製剤に関する新たな試験成績は提出されていない。なお、本申請における本剤の用法・用量では、製剤に添加剤として含まれる L-アルギニンの投与量が静脈内注射製剤における使用前例を超えることから、新添加剤に関する資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、投与経路及び一日最大使用量の観点から新添加剤となる L-アルギニンが含有されている。

¹⁾ 院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎（Ventilated HAP）患者及び人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

L-アルギニンとは日本薬局方適合品であることから、機構は、その規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

L-アルギニンについて、全身毒性評価としてラット（5週間）及びウサギ（13週間）の反復静脈内投与毒性試験、遺伝毒性評価として Ames 試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、げっ歯類を用いた小核試験、生殖発生毒性評価としてラットを用いた器官形成期経口投与試験、交配前、妊娠期及び授乳期皮下投与試験成績が提出され、本申請における本剤の用法・用量において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、セフトロザン及び TAZ の薬理作用は、効力を裏付ける試験において検討された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 1 のとおりである。

表 1 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>C. braakii</i>	<i>Citrobacter braakii</i>	<i>P. penneri</i>	<i>Proteus penneri</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. liquefaciens</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>K. aerogenes</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>		

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 臨床試験における国内外の臨床分離株に対する抗菌活性（CTD 5.3.5.1、参考 CTD 5.3.5.4.1）

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の臨床分離株に対するセフトロザン [TAZ (4 µg/mL) 存在下] の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討された。結果は表 2 のとおりであった。なお、カルバペネマーゼを保有する又は ESBL を産生する一部の *K. pneumoniae* については、セフトロザン [TAZ (4 µg/mL) 存在下] の抗菌活性が弱かった、と申請者は説明している。

表 2 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の臨床分離株（適応菌種）に対する
セフトロザン [TAZ (4 µg/mL) 存在下] の抗菌活性

菌株	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲 ^{a)}	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i>	127 ^{b)}	0.125 - ≥256	1	2
<i>P. aeruginosa</i> (AmpC 過剰産生)	15	1 - 8	2	4
<i>C. braakii</i>	1	0.25	—	—
<i>C. freundii</i>	8 ^{c)}	0.125 - 32	—	—
<i>C. freundii</i> (ESBL 産生)	1	4	—	—
<i>C. koseri</i>	12	0.125 - 1	0.25	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	175 ^{c)}	0.125 - ≥256	2	128
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL 産生)	105	0.25 - ≥256	8	128
<i>K. oxytoca</i>	26 ^{c)}	0.125 - 2	0.25	0.5
<i>K. oxytoca</i> (ESBL 産生)	3	0.25 - 1	—	—
<i>K. aerogenes</i>	13	0.125 - 4	0.25	2
<i>Klebsiella</i> sp.	1	<0.064	—	—
<i>E. coli</i>	93 ^{c)}	0.125 - 64	0.25	1
<i>E. coli</i> (ESBL 産生)	30	0.25 - 64	0.5	1
<i>Enterobacter</i> sp.	2	0.25, 16	—	—
<i>P. mirabilis</i>	43 ^{c)}	0.25 - 8	0.5	4
<i>P. mirabilis</i> (ESBL 産生)	21	0.5 - 8	0.5	4
<i>P. penneri</i>	1	0.25	—	—
<i>P. vulgaris</i>	4	0.25 - 1	—	—
<i>E. cloacae</i>	33 ^{c)}	0.125 - 8	0.5	8
<i>E. cloacae</i> (ESBL 産生)	2	0.5, 8	—	—
<i>S. marcescens</i>	29 ^{c)}	0.25 - 16	1	8
<i>S. marcescens</i> (ESBL 産生)	8	0.5 - 16	—	—
<i>S. liquefaciens</i>	1	0.5	—	—
<i>H. influenzae</i>	37	<0.064 - 8	0.125	0.5
<i>S. agalactiae</i>	1	1	—	—
<i>S. mitis</i>	3	4 - 32	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	13	<0.064 - 8	0.125	8
<i>Streptococcus</i> sp., alpha hemolytic	4	0.25 - 32	—	—
<i>Streptococcus</i> sp., beta hemolytic	3	1 - 4	—	—
<i>Streptococcus</i> sp., non hemolytic	1	1	—	—

— : 該当なし

a) 2 株以下は個別値、b) AmpC 過剰産生株を含む、c) ESBL 産生株を含む

3.1.2 *in vivo* 抗菌活性

3.1.2.1 好中球減少症肺炎感染モデルマウスに対する抗菌活性（参考 CTD 5.3.5.4.2）

K. pneumoniae (ATCC700603 株、及び ESBL を産生する又はポーリン²⁾ の変異を有する臨床分離株) を鼻腔内に接種された好中球減少症モデルマウス³⁾ (各群 3~8 例) に、菌接種 2 時間後から、2 時間ごとに各被験薬が計 12 回皮下投与され、菌接種 26 時間後の肺中の菌量が測定され、結果は表 3 のとおりであった。

²⁾ グラム陰性菌の外膜に存在するチャンネルであり、薬剤の菌体内への流入に関与する孔形成タンパク質 (Microbiol Mol Biol Rev 2003; 67: 593-656)

³⁾ 菌株接種の 4 及び 1 日前にシクロフォスファミドを投与することにより作製

表3 好中球減少症肺炎感染モデルマウスにおける各被験薬投与後の肺中の菌量

検討菌株 (<i>K. pneumoniae</i>)	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	接種菌量 (CFU)	被験薬	被験薬濃度 (mg/kg)	菌量 (log ₁₀ CFU/g)
ATCC700603 株	1	9.07×10^4	溶媒	—	9.22 ± 0.12
			セフトロザン/TAZ	125/62.5	4.34 ± 0.51
				62.5/31.25	4.37 ± 0.34
			セフトロザン	125	4.22 ± 0.19
			62.5	3.35 ± 0.66	
812581 株 (SHV-OSBL 及び CTX-M-15 産生、OmpK35 欠損、OmpK36 変異)	1	7.87×10^5	溶媒	—	10.37 ± 0.51
			セフトロザン/TAZ	125/62.5	4.23 ± 0.22
				62.5/31.25	4.27 ± 0.72
			セフトロザン	125	5.79 ± 1.00
			62.5	6.84 ± 1.97	
636298 株 (SHV-OSBL、TEM-OSBL、 CTX-M-14 及び DHA-TYPE 産 生、OmpK35 変異)	2	3.47×10^5	溶媒	—	9.58 ± 0.57
			セフトロザン/TAZ	125/62.5	4.87 ± 0.99
				62.5/31.25	5.71 ± 0.14
			セフトロザン	125	5.73 ± 1.22
			62.5	6.38 ± 1.26	
938449 株 (SHV-OSBL 及び CTX-M-14 産生)	4 ^{b)}	6.8×10^5	溶媒	—	9.72 ± 0.34
			セフトロザン/TAZ	125/62.5	4.92 ± 0.57
				62.5/31.25	5.80 ± 0.65
			セフトロザン	62.5	6.05 ± 0.44
			125	5.84 ± 0.41	
733390 株 (SHV-OSBL、TEM-OSBL 及 び、CTX-M-14 産生、OmpK35 及び OmpK36 変異)	256	6.93×10^5	溶媒	—	8.95 ± 1.48
			セフトロザン/TAZ	125/62.5	4.36 ± 1.07
				62.5/31.25	5.91 ± 0.28
			7.07 $\times 10^5$	溶媒	—
	セフトロザン/TAZ	125/31.25		5.17 ± 0.50	
		125/15.6		5.01 ± 0.69	
		62.5/15.6		5.91 ± 0.27	
				62.5/7.8	6.39 ± 0.41
			125	7.86 ± 0.79	
			62.5	7.67 ± 0.62	

平均値±標準偏差、—：検討されず

a) セフトロザン [TAZ (4 mg/mL) 存在下] の MIC。CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討された。

b) 256 $\mu\text{g/mL}$ までの濃度において、発育が完全に阻止されなかったことから、80%阻害する最小発育阻止濃度として 4 $\mu\text{g/mL}$ とした。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 セフトロザン/TAZ の抗菌活性及び感受性の経年変化について

申請者は、TAZ 存在下のセフトロザンの抗菌活性及び感受性の経年変化について、以下のように説明している。

本剤の *in vitro* 抗菌活性の国際調査 [the Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility (PACTS)]⁴⁾ のデータを基に、2015～2018 年の海外臨床分離株に対する本剤の感受性を確認した。米国では、本剤に感受性を示す株の割合(感性率)⁵⁾は、2018 年の臨床分離株で、*E. coli* 99%、*Klebsiella* 属 95%、*Enterobacter* 属 84%、*Citrobacter* 属 86%、*P. mirabilis* 99%、*Serratia* 属 98%、*P. aeruginosa* 96%であり、2015 年の感性率(それぞれ、99%、92%、83%、91%、100%、95%、98%)と比べ変化は認められなかった。欧州では、2018 年の感性率は、*E. coli* 98%、*Klebsiella* 属 72%、*Enterobacter* 属 73%、*Citrobacter* 属 86%、*P. mirabilis* 95%、*Serratia* 属 92%、*P. aeruginosa* 91%であり、2015 年の感性率(それぞれ、98%、73%、68%、89%、97%、96%、88%)と比べて変化は認められなかった。*H. influenzae*、*S. pneumoniae* 及び *Streptococcus sp.*、

⁴⁾ JMI Laboratories によりオーストラリア/ニュージーランド、アジア太平洋、欧州、ラテンアメリカ及び米国で実施されている。2018 年には、32 カ国 93 病院が参加した。分離株は継続して収集され、患者 1 例当たり 1 分離株のみを使用し、腹腔内、尿路、呼吸器、皮膚及び皮膚構造部位又は血液から採取されている。

⁵⁾ 感性率は、米国では CLSI ブレイクポイントを用い、欧州では EUCAST ブレイクポイントを用いて決定された。*H. influenzae* に対して、本剤のブレイクポイントは設定されていないため、感性率は示されなかった。

beta hemolytic については、ブレイクポイントが示されておらず、感性率が検討されていないが、2015～2018年に分離された *H. influenzae*、*S. pneumoniae* 及び *Streptococcus* sp., beta hemolytic に対する MIC_{50/90} は、それぞれ米国で 0.12/0.25、0.12/4 及び 0.25/0.5 µg/mL、欧州で 0.12/0.12～0.25、0.12/4～8 及び 0.25/0.5 µg/mL であった。

S. marcescens に対する TAZ 存在下のセフトロザンの抗菌活性について、国内臨床分離株⁶⁾ を用いた検討において、*S. marcescens* (イミペネム非感受性株及び AmpC 産生株を含む) に対する TAZ 存在下のセフトロザンの MIC₉₀ は 1 µg/mL であり [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)]、感性率⁷⁾ は 95% 以上であった。また、2016～2018 年の疫学調査 [Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)]⁸⁾ において、TAZ 存在下のセフトロザンに感受性を示す国内臨床分離株 (*S. marcescens*) の割合 (感性率)⁹⁾ は、100% であった。

H. influenzae に対する TAZ 存在下のセフトロザンの国内外臨床分離株に対する MIC₉₀ は 0.5 µg/mL であり (3.1.1.1 参照)、別の国内臨床分離株⁶⁾ を用いた検討 [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)] における、*H. influenzae* (β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性を含む) に対する TAZ 存在下のセフトロザンの MIC₉₀ (4 µg/mL) と比べて感受性の低下は認められなかった。

また、国内外臨床分離株を用いた検討結果 [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)] と比較して、国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) の臨床分離株で MIC₉₀ が高値の菌種は、*C. freundii*、*E. cloacae*、*Enterobacter* sp.、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*、*S. mitis* 及び *Streptococcus* sp., alpha hemolytic であった。一部の菌種に対する本剤の感受性には地域差があることが知られており、国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) で分離された *C. freundii*、*E. cloacae*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*、*S. mitis* 及び *Streptococcus* sp., alpha hemolytic に対する本剤の MIC₉₀ は、東欧 (463/726 例：63.8%) でそれぞれ 32、8、128、4、8、32 及び 32 µg/mL と高値であったが、その他の地域¹⁰⁾ でそれぞれ 8、2、2、0.5、4、4 及び 0.25 µg/mL であった。東欧で *K. pneumoniae* に対する本剤の MIC₉₀ が高値となった要因について、遺伝子解析の結果からカルバペネマーゼ産生株の割合が多かったことが挙げられたが、一方で、*C. freundii*、*E. cloacae*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*、*S. mitis* 及び *Streptococcus* sp., alpha hemolytic についての要因は不明であった。国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) の日本人部分集団において、例数は限られているものの *E. cloacae*、*K. pneumoniae* 及び *S. marcescens* に対する本剤の MIC₉₀ は、それぞれ 0.25、1 及び 0.5 µg/mL であり、感受性の低下は認められなかった。なお、008 試験の日本人部分集団において、*C. freundii*、*P. mirabilis*、*S. mitis* 及び *Streptococcus* sp., alpha hemolytic は分離されなかった。

以上より、各適応菌種の本剤に対する感受性について経年変化は認められず、適応菌種に対する抗菌活性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、申請適応菌種 (*Serratia* 属及び *H. influenzae*) に対する本剤の抗菌活性は期待できると考える。また、*Serratia* 属及び *H. influenzae* を含む適応菌種について、大きな経年変化は認められ

⁶⁾ 2016年に国内で分離された副鼻腔炎、肺炎、膀胱炎、膣・尿道炎等の患者由来株

⁷⁾ MICがCLSIブレイクポイント(セフトロザン/TAZ: ≤2/4)以下である株の割合

⁸⁾ Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)により実施されている。2016～2018年に国内で尿路感染症、腹腔内感染症及び呼吸器感染症患者から分離された。

⁹⁾ MICがCLSIブレイクポイント(2 µg/mL)以下である株の割合。尿路感染症(3株)、腹腔内感染症(16株)及び呼吸器感染症(43株)患者から分離された。

¹⁰⁾ 西欧(105/726例: 14.5%)、アジア/太平洋地域(57/726例: 7.9%)、ラテンアメリカ(42/726例: 5.8%)、北米(31/726例: 4.3%)等

ていないことを確認した。ただし、感受性に関する情報は本剤の有効性に関わる重要な情報であることから、本邦での製造販売後には、*Serratia* 属及び *H. influenzae*、並びに既承認の適応菌種の国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

なお、敗血症患者及び肺炎患者における本剤の有効性、並びに本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2 及び 7.R.5 項に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で新たに提出された海外第 I 相試験（007 試験）では、市販製剤と同一処方 of セフトロザン硫酸塩と TAZ ナトリウムを混合した単一の粉末充てんバイアルである製剤 C、国際共同第 III 相試験（008 試験）では、セフトロザン硫酸塩単剤の粉末充てんバイアルであり TAZ ナトリウム単剤と共に提供される製剤 B 及び上述の製剤 C がそれぞれ用いられた¹¹⁾。

ヒト血漿及び ELF 中のセフトロザン及び TAZ、並びにヒト血漿中の M1（TAZ の主要代謝物）の濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 セフトロザン：血漿 0.250 µg/mL、ELF 1.00 ng/mL、TAZ：血漿 0.100 µg/mL、ELF 1.00 ng/mL、M1：血漿 0.0500 µg/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、非日本人を対象とした肺への移行性及び腎機能亢進の影響を検討する試験、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 肺への移行性試験（参考 CTD 5.3.3.2：007 試験グループ 1<2015 年 5 月～2017 年 6 月>）

人工呼吸器を装着しており、同時に標準的な抗菌薬が投与されている非日本人細菌性肺炎患者（PK 評価例数：25 例）を対象に、セフトロザン／TAZ の ELF への移行性が検討された。用法・用量について、CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が 50 mL/分超では本剤 3 g（セフトロザン 2 g／TAZ 1 g）が 8 時間ごとに計 4～6 回¹²⁾、CL_{CR} が 30～50 mL/分では本剤 1.5 g（セフトロザン 1 g／TAZ 0.5 g）が 8 時間ごとに計 4～6 回、CL_{CR} が 15～29 mL/分では本剤 0.75g（セフトロザン 0.5 g／TAZ 0.25 g）が 8 時間ごとに計

¹¹⁾ 008 試験では製剤 C が使用される予定であったが、製剤 C の製造開始が遅延したため、暫定的に製剤 B が使用された。なお、製剤 B は米国で組み入れられた 3 例に投与され、その他の被験者には製剤 C が投与された。

¹²⁾ 気管支肺胞洗浄のスケジュールに依存

6回静脈内投与された。ELF中AUC/平均遊離型血漿中AUCの比は、セフトロザン0.50及びTAZ0.62であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 CL_{CR}が180 mL/分以上の被験者を対象とした臨床薬理（参考CTD 5.3.3.2：007試験グループ2 <2015年5月～2017年6月>）

CL_{CR}が180 mL/分以上（Cockcroft-Gault計算式で算出）でAPACHE IIスコアが12以上35以下の非日本人細菌性肺炎患者（PK評価例数：10例）を対象に、本剤3g（セフトロザン2g/TAZ1g）を単回静脈内投与したときの血漿中PKが検討され、結果は表4のとおりであった。

表4 CL_{CR}が180 mL/分以上の被験者における血漿中PKパラメータ

	セフトロザン		TAZ	
	例数	幾何平均 [95%信頼区間]	例数	幾何平均 [95%信頼区間]
C _{max} (μg/mL)	10	68.9 [55.0, 86.5]	10	17.4 [13.5, 22.5]
AUC _{inf} (μg·h/mL)	10	223 [152, 327]	9	34.8 [21.7, 55.9]
t _{max} (h)	10	1.02 [0.983, 1.07] ^{a)}	10	1.02 [0.983, 1.07] ^{a)}
t _{1/2} (h)	10	2.59 (51.1) ^{b)}	9	1.47 (43.5) ^{b)}

a) 中央値 [最小値、最大値]、b) 幾何平均 (幾何CV%)

6.2.3 PPK解析（参考CTD 5.3.3.5.1、5.3.3.5.2）

セフトロザン又はTAZが投与された臨床試験¹³⁾から得られた血漿中PKデータ（セフトロザン：968例、8,330測定点、TAZ：835例、5,679測定点）及びELF中PKデータ（セフトロザン：47例、47測定点、TAZ：42例、42測定点）を用いて、PPK解析（NONMEM version 7.3.0）が実施された。セフトロザン及びTAZの血漿中濃度推移は、1次消失過程を伴う2コンパートメントモデルで記述された。肺炎患者集団において、セフトロザン及びTAZともに、中心コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対して体重、CLに対してCL_{CR}、並びにV_cに対して肺炎感染の有無が共変量として選択された¹⁴⁾。また、肺を仮定したコンパートメントを設定することで、ELF中のセフトロザン及びTAZのPKが説明可能であった。肺コンパートメントのPKは、血漿コンパートメントから肺コンパートメントへの流入速度定数（K1E）及び肺コンパートメントからの消失速度定数（KE0）を用いて記述され、肺炎感染の有無は、K1E及びKE0に対する共変量であった。

構築されたPPKモデルを用い、国際共同第Ⅲ相試験（008試験）で本剤3gが投与されたCL_{CR}50 mL/分超の肺炎患者におけるセフトロザン及びTAZのPKパラメータが推定された。結果は表5のとおりであった。

¹³⁾ 第Ⅰ相試験11試験（CXA-101-01、CXA-101-02、CXA-201-01、CXA-201-02、028、CXA-QT-10-02、CXA-ELF-10-03、CXA-REN-11-01、CXA-DDI-12-10、018及び007試験）、第Ⅱ相試験2試験（CXA-101-03及びCXA-IAI-10-01試験）、並びに第Ⅲ相試験3試験（013、014及び008試験）

¹⁴⁾ V_c、V_p及びコンパートメント間のCL（Q）に関して、体重、人種及び感染の種類、CLに関して、体重、人種、感染の種類及びCL_{CR}が共変量として検討された。

表 5 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）で本剤 3 g が投与された CL_{CR} 50 mL/分超の肺炎患者における血漿中 PK パラメータ（推定値）

	セフトロザン			TAZ		
	全集団 (247 例)	日本人 ^{a)} (2 例)	非日本人 (245 例)	全集団 (247 例)	日本人 ^{a)} (2 例)	非日本人 (245 例)
C _{max} (μg/mL)	96.1 (43.3)	88.3, 108	96.1 (43.4)	24.2 (41.6)	23.6, 30.3	24.2 (41.8)
AUC ₀₋₈ (μg·h/mL)	341 (55.2)	271, 356	342 (55.4)	56.1 (73.7)	40.6, 62.6	56.2 (74.1)
t _{1/2} (h)	3.48 (46.2)	2.55, 2.73	3.49 (46.4)	2.89 (40.0)	1.90, 2.31	2.90 (40.0)

幾何平均（幾何 CV%）

a) 個別値

6.2.4 曝露－応答解析（参考 CTD 5.3.3.5.3）

血漿中セフトロザン及び TAZ の PK と有効性（治癒判定時の臨床効果の有効率及び治験薬投与 28 日後の全死亡率）との曝露－応答関係が評価された。PK/PD ターゲットをセフトロザンは %fT>MIC が 30% 以上¹⁵⁾、TAZ は %fT>C_T（C_T: 1 μg/mL）が 20% 以上¹⁶⁾ と設定したとき、008 試験におけるセフトロザンと TAZ は PK/PD ターゲットを概して達成しており、曝露量と有効性との間に明確な相関は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における用法・用量の設定について

申請者は、008 試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

健康被験者を対象とした肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03 試験）において、ELF 中 AUC/血漿中 AUC の比は、セフトロザン 0.48、TAZ 0.44 であった [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）]。血漿蛋白結合率をセフトロザン 21%、TAZ 30% とすると、非結合型薬物の ELF 中 AUC/血漿中 AUC の比は、セフトロザン 0.61、TAZ 0.63 であった。したがって、肺炎患者を対象とした 008 試験における本剤の用法は変更せず、用量を既承認用量の 2 倍（3 g）と設定した。また、既承認用量において腎機能に応じた用量調節を設定していることから、008 試験においても同様に、中等度（CL_{CR} 30～50 mL/分）の腎機能障害被験者には腎機能正常被験者の 2 分の 1（1.5 g）、重度（CL_{CR} 15～29 mL/分）の腎機能障害被験者には腎機能正常被験者の 4 分の 1（750 mg）の用量を設定し、CL_{CR} 15 mL/分未満の患者及び血液透析中の腎不全患者は除外基準に設定した。なお、008 試験開始後、肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007 試験）を実施した結果、非結合型薬物の ELF 中 AUC/血漿中 AUC の比は、セフトロザン 0.50、TAZ 0.62 であり（6.2.1 参照）、008 試験の用法・用量の設定に用いた健康被験者を対象とした肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03 試験）の結果と同程度であることが確認された。

また、腎機能（CL_{CR}）別に定常状態での薬物濃度推移について、008 試験における PK データを含む PPK モデル（6.2.3 参照）を用いて、モンテカルロシミュレーション（各群 1,000 回）により予測することで、008 試験における用法・用量の適切性について確認した。ELF 中でのセフトロザン及び TAZ について、PK/PD ターゲットをセフトロザンは %fT>MIC が 30% 以上、TAZ は %fT>C_T（C_T: 1 μg/mL）が 20% 以上と設定したときの目標達成確率は表 6 及び表 7 のとおりであり、いずれの腎機能においても、セフトロザンについては MIC 8 μg/mL 以下の菌に対して、TAZ については C_T が 1 μg/mL の場合に、高い目標達成確率が予測された。

¹⁵⁾ 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、有効性と相関するセフトロザンの PK/PD パラメータは、%T>MIC であった。また、セフトロザンの静菌作用及び 1 log 殺菌作用に必要な %T>MIC の平均値はそれぞれ 25.2% 及び 31.5% であったことから [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）]、セフトロザンの PK/PD ターゲットとして %fT >MIC が 30% 以上と設定された。

¹⁶⁾ 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、有効性と相関する TAZ の PK/PD パラメータは、%fT>C_T（C_T: 1 μg/mL）であった。また、静菌作用を示した TAZ の %fT>C_T（C_T: 1 μg/mL）の平均値は約 20% であったことから（参考 CTD 5.3.5.4.3）、TAZ の PK/PD ターゲットとして %fT>C_T（C_T: 1 μg/mL）が 20% 以上と設定された。

表 6 本剤を 60 分かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与したときの CL_{CR} 別の ELF 中セフトロザンの目標達成確率 (%fT>MIC ≥ 30%)

CL _{CR} (mL/分)	本剤の用量 (mg)	MIC (µg/mL)					
		2	4	8	16	32	64
15 以上 29 以下	750	100	99.7	95.3	60.9	16.8	1.2
30 以上 50 以下	1,500	100	100	97.4	80.7	34.7	5.2
50 超 80 未満	3,000	100	100	99.6	93.4	56.9	15.6
80 以上 150 未満	3,000	100	100	98.1	79.6	33.8	5.7
150 以上 180 未満	3,000	100	99.9	95.4	64.7	19.3	1.3
180 以上 210 未満	3,000	100	99.4	92.6	56.7	12.5	0.8
210 以上	3,000	100	99.2	88.3	49.5	9.9	0.5

%

表 7 本剤を 60 分かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与したときの CL_{CR} 別の ELF 中 TAZ の目標達成確率 (%fT>C_T ≥ 20%)

CL _{CR} (mL/分)	本剤の用量 (mg)	C _T (µg/mL)
		1
15 以上 29 以下	750	87.2
30 以上 50 以下	1,500	96.0
50 超 80 未満	3,000	99.0
80 以上 150 未満	3,000	98.2
150 以上 180 未満	3,000	94.3
180 以上 210 未満	3,000	92.1
210 以上	3,000	92.3

%

なお、上記の設定に基づき実施した 008 試験における、腎機能 (CL_{CR}) 別のセフトロザンと TAZ の血漿中 PK パラメータ (AUC₀₋₈ 及び C_{max}) は図 1 のとおりであり、腎機能別の血漿中 PK パラメータの分布に大きな差異は認められなかった。

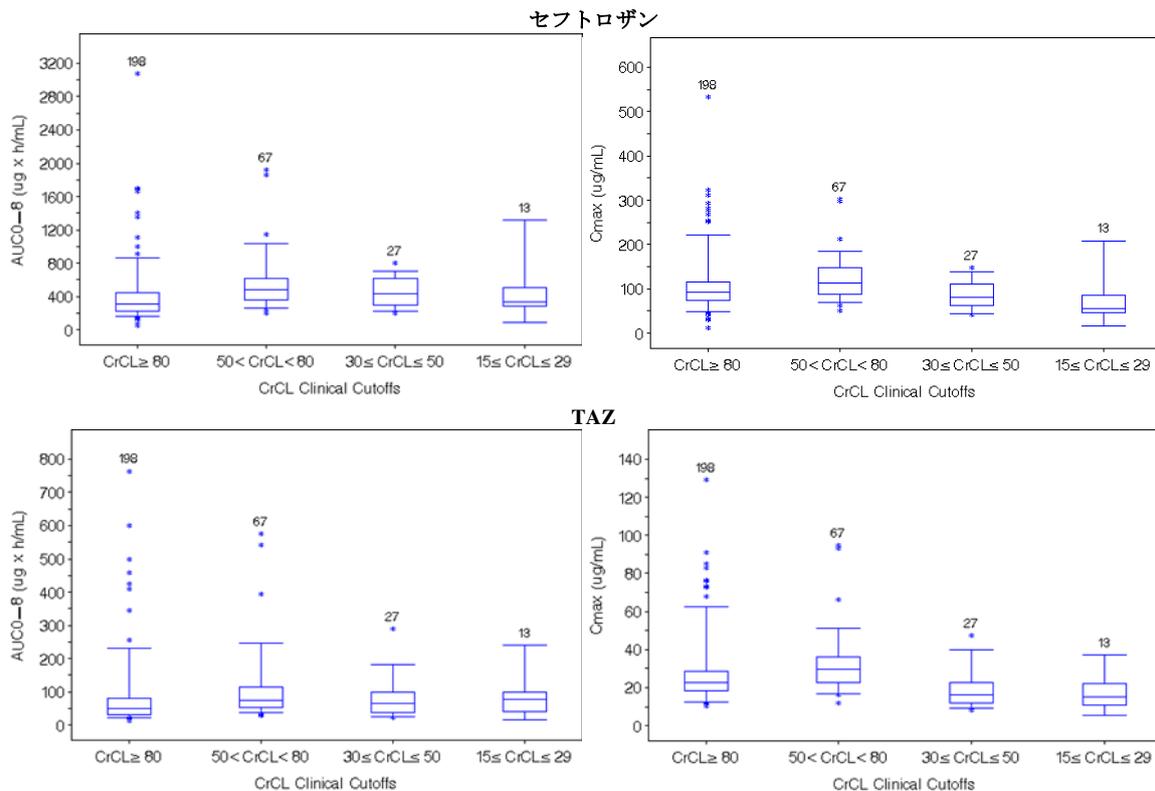


図 1 008 試験における CL_{CR} 別の血漿中 PK パラメータ (CTD 2.7.2 図 2.7.2-3 参照)

実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

機構は、008 試験における用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点からの申請者の説明を確認した。なお、008 試験における腎機能 (CL_{CR}) 別の有効性及び安全性については 7.R.6.1 で議論する。

6.R.2 血液透析中の腎不全患者における用量調節について

申請者は、血液透析中の腎不全患者における用量調節について、以下のように説明している。

血液透析によりセフトロザンの 66%、TAZ の 56% が除去された [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)] ことから、血液透析により除去される薬物量を補い、かつ、血液透析を必要とする腎不全患者における PK データを含む PPK 解析 (6.2.3 参照) に基づき、血漿中及び ELF 中のセフトロザン及び TAZ について、PK/PD ターゲットをセフトロザンは $\%fT > MIC$ ($MIC : 4 \mu g/mL$) が 30% 以上、TAZ は $\%fT > C_T$ ($C_T : 1 \mu g/mL$) が 20% 以上と設定したときの目標達成確率が 90% を超える用法・用量を検討した (表 8)。その結果、血液透析中の腎不全患者に対する用法・用量を、初回は本剤 2.25 g 投与、その後維持用量として本剤 450 mg TID 投与と設定とした。

表 8 血液透析中の腎不全患者に本剤を各用法・用量で投与したときの血漿及び ELF 中のセフトロザン及び TAZ の目標達成確率

	負荷用量 1.5 g / 維持用量 300 mg TID (既承認用量の 2 倍)				負荷用量 2.25 g / 維持用量 450 mg TID (既承認用量の 3 倍)			
	セフトロザン ^{a)}		TAZ ^{b)}		セフトロザン ^{a)}		TAZ ^{b)}	
	血漿	ELF	血漿	ELF	血漿	ELF	血漿	ELF
1 日目	100	95.0	100	98.1	100	99.1	100	99.9
2 日目	100	99.7	99.9	85.7	100	99.9	100	94.2
3 日目	100	99.7	99.8	77.3	100	100	100	90.8
4 日目	100	99.6	99.9	82.2	100	100	100	92.7
5 日目	100	99.4	99.8	77.0	100	100	100	90.6
6 日目	100	99.7	99.9	82.3	100	100	100	92.7
7 日目	100	100	99.9	83.1	100	100	100	93.0
8 日目	100	99.7	99.8	77.0	100	100	100	90.6
9 日目	100	99.7	99.9	82.2	100	100	100	92.6
10 日目	100	99.4	99.8	77.0	100	100	100	90.6
11 日目	100	99.6	99.9	82.2	100	100	100	92.6
12 日目	100	99.3	99.8	77.0	100	100	100	90.6
13 日目	100	99.7	99.9	82.3	100	100	100	92.7
14 日目	100	100	99.9	83.1	100	100	100	93.0

%

a) $\%fT > MIC \geq 30\%$ 、b) $\%fT > C_T \geq 20\%$

機構は、血液透析中の腎不全患者における用量調節の設定根拠について、受入れ可能と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 9 に示す臨床試験成績が提出された。

表 9 主な臨床試験の概要

資料区分	試験名 (相)	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	008 試験 (国際共同第Ⅲ相)	人工呼吸器を装着している院内肺炎患者	726 例 ①362 例 ②364 例	①本剤 3g 又は②MEPM 1g を TID 8~14 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 008 試験 <2015 年 1 月 ~ 2018 年 7 月 >)

18 歳以上の人工呼吸器を装着している院内肺炎 (VNP) 患者¹⁷⁾ [目標例数 726 例 (各群 363 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、MEPM を対照とした無作為化二重盲検

¹⁷⁾ 院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎 (Ventilated HAP) 患者及び人工呼吸器関連肺炎 (VABP) 患者

並行群間比較試験がロシア連邦、チェコ共和国、日本等の 29 カ国 119 施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ 気管内挿管され、人工呼吸器を装着している。
- ・ 治験薬の初回投与前 24 時間以内に実施された胸部 X 線検査において、細菌性肺炎が疑われる新規又は進行性の浸潤影が確認されている。
- ・ 治験薬の初回投与前 24 時間以内に膿性の気道分泌物が認められている。
- ・ 治験薬の初回投与前 24 時間以内に臨床基準 [発熱 (体温 38°C 以上)、低体温 (体温 35°C 以下)、白血球数 10,000/mm³ 以上、白血球数 4,500/mm³ 以下、又は未熟好中球が 15% 以上] のうち 1 つ以上が認められている。
- ・ 治験薬の初回投与前 36 時間以内にグラム染色及び定量培養用の下気道検体が採取されている。

用法・用量は、本剤群は本剤 3 g TID (CLcr 30~50 mL/min の被験者には 1.5 g TID、CLcr 15~29 mL/min の被験者には 750 mg TID)、MEPM 群は MEPM 1 g TID (CLcr 26~50 mL/min の被験者には 1 g BID、CLcr 15~25 mL/min の被験者には 0.5 g BID) にて、いずれも 60 分かけて、8~14 日間¹⁸⁾ 静脈内投与することと設定した。

無作為化した 726 例¹⁹⁾ (本剤群 362 例、MEPM 群 364 例) が ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 6 例 (本剤群 1 例、MEPM 群 5 例) を除く 720 例 (本剤群 361 例、MEPM 群 359 例) が安全性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である ITT 集団における治癒判定時 (治験薬投与終了 7~14 日後) の臨床効果の有効率²⁰⁾ は本剤群 54.4% (197/362 例)、MEPM 群 53.3% (194/364 例) であり、群間差 [97.5% 信頼区間]²¹⁾ は 1.1 [-7.20, 9.31] % であった。群間差の両側 97.5% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-12.5%) を上回ったことから、MEPM に対する本剤の非劣性が検証された。

日本人部分集団において、治癒判定時 (治験薬投与終了 7~14 日後) の臨床効果の有効率²⁰⁾ は、本剤群 40.0% (2/5 例)、MEPM 群 50.0% (4/8 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用²²⁾ の発現割合は、本剤群 85.9% (310/361 例) 及び 10.5% (38/361 例)、MEPM 群 83.3% (299/359 例) 及び 7.5% (27/359 例) であった。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。

¹⁸⁾ 当初は 8 日間投与とし、ベースラインの培養検査で緑膿菌が陽性の場合には 14 日間に延長可能であったが、試験途中でプロトコルの変更を行い、菌種によらず 8~14 日間投与とした。

¹⁹⁾ VNP 患者を 726 例組み入れ、VABP 被験者を 50% 以上組み入れることとし、被験者は無作為に 1:1 に割り付けられた。無作為化は診断 (VABP、Ventilated HABP) 及び年齢 (65 歳以上、65 歳未満) で層別された。

²⁰⁾ 臨床効果は治癒、治癒せず、判定不能で評価され、「治癒」、「治癒せず」、「判定不能」とされた集団における「治癒」の被験者の割合が有効率と定義された。

治癒：以下の①~④のすべてを満たす場合：①ベースラインで認められた VNP の兆候及び症状のすべて、もしくは、ほとんどが完全に消失している、かつ②VNP に起因する新たな兆候、症状又は合併症が認められない、③プロトコルで規定された補助的な治療を除き、追加の抗菌薬投与が行われていない、④生存している

治癒せず：以下の①~③のいずれかに該当する場合：①VNP に起因する兆候及び症状の進行、再燃、再発が認められた、②ベースライン時に認めた VNP の兆候および症状の改善がない (持続している) 又は不十分な改善しかみられない、下気道検体から耐性菌が検出されたために治験薬投与が中止された、又は VNP 治療のために他の抗菌薬投与や抗菌薬投与期間の延長が必要であった、③VNP のために死亡した

判定不能：以下の①又は②のいずれかに該当する場合：①下気道検体から原因菌が検出されない又は *S. aureus* のみが検出され、治験薬の投与が完遂されなかった、②臨床経過に関する情報が得られていない、被験者の意向で治験が中止された、VNP 以外の要因で被験者が死亡した、無作為化されたが治験薬が投与されなかった等の理由により、有効性評価のためのデータが得られていない。

²¹⁾ Mehrotra-Raikar continuity-corrected minimum-risk (MRc) stratum weight により重み付けした割合の差、及び層別 Newcombe 法により算出された信頼区間

²²⁾ 治験担当医師により治験薬と関連ありとされた有害事象

表 10 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (361 例)	MEPM 群 (359 例)	本剤群 (361 例)	MEPM 群 (359 例)
全体	310 (85.9)	299 (83.3)	38 (10.5)	27 (7.5)
貧血	32 (8.9)	38 (10.6)	0	0
褥瘡性潰瘍	25 (6.9)	17 (4.7)	0	0
尿路感染	24 (6.6)	25 (7.0)	0	0
下痢	23 (6.4)	25 (7.0)	4 (1.1)	6 (1.7)
ALT 増加	21 (5.8)	14 (3.9)	2 (0.6)	4 (1.1)
AST 増加	19 (5.3)	14 (3.9)	3 (0.8)	3 (0.8)
急性腎不全	17 (4.7)	13 (3.6)	0	2 (0.6)
胸水症	16 (4.4)	20 (5.6)	0	0
低血圧	15 (4.2)	18 (5.0)	0	0
多臓器不全	14 (3.9)	10 (2.8)	0	0
敗血症性ショック	13 (3.6)	17 (4.7)	0	0
低カリウム血症	12 (3.3)	16 (4.5)	1 (0.3)	3 (0.8)
発熱	12 (3.3)	8 (2.2)	0	0
嘔吐	12 (3.3)	10 (2.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	11 (3.0)	10 (2.8)	0	0
肝酵素上昇	10 (2.8)	7 (1.9)	4 (1.1)	2 (0.6)
呼吸不全	10 (2.8)	9 (2.5)	0	0
敗血症	10 (2.8)	4 (1.1)	0	0
心房細動	9 (2.5)	16 (4.5)	2 (0.6)	0
脳浮腫	9 (2.5)	11 (3.1)	0	0
急性心不全	9 (2.5)	8 (2.2)	0	0
心停止	8 (2.2)	6 (1.7)	0	0
心不全	8 (2.2)	3 (0.8)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	8 (2.2)	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.3)
便秘	8 (2.2)	11 (3.1)	0	0
胸水	8 (2.2)	10 (2.8)	0	0
気胸	8 (2.2)	7 (1.9)	0	0
多尿	8 (2.2)	5 (1.4)	0	0
皮膚潰瘍	7 (1.9)	8 (2.2)	0	0
頻脈	7 (1.9)	9 (2.5)	0	0
高ナトリウム血症	6 (1.7)	10 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)
激越	5 (1.4)	11 (3.1)	0	0
高血圧	4 (1.1)	10 (2.8)	0	1 (0.3)
低血糖症	4 (1.1)	9 (2.5)	0	1 (0.3)
低ナトリウム血症	4 (1.1)	10 (2.8)	0	0
全身性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	0	0
高熱	3 (0.8)	8 (2.2)	0	0
末梢性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.6)	8 (2.2)	0	0
血小板減少症	2 (0.6)	17 (4.7)	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 105 例、MEPM 群 101 例に認められ、その内訳は表 11 のとおりであった。いずれも治験薬との関連は否定された。

表 11 死亡に至った有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

本剤群 (361 例)	105 例 [多臓器不全 14 例、急性心不全 9 例、敗血症性ショック及び脳浮腫各 8 例、呼吸不全及び心不全各 6 例、脳出血 5 例、肺塞栓症及び脳正中線偏位各 4 例、死亡、心停止、敗血症、脳死、脳ヘルニア及び出血性卒中 3 例、心血管不全、急性心筋梗塞、肺炎及び血液量減少性ショック各 2 例、心肺停止、急性呼吸不全、上部消化管出血、脳損傷、急性呼吸窮迫症候群、胃腸虚血、全身性炎症反応症候群、肺膿瘍、代謝性アシドーシス、頭蓋内出血、脳室内出血、神経学的代償不全、急性肺水腫、慢性呼吸不全、誤嚥性肺炎及び神経原性ショック各 1 例（重複含む）]
MEPM 群 (359 例)	101 例 [多臓器不全及び敗血症性ショック 9 例、脳浮腫 8 例、急性心不全 6 例、呼吸不全、肺塞栓症及び死亡 4 例、心不全、心血管不全及び心肺停止各 3 例、心停止、敗血症、急性心筋梗塞、肺炎、血液量減少性ショック、急性呼吸不全及び胃腸出血各 2 例、脳正中線偏位、脳死、脳ヘルニア、出血性卒中、上部消化管出血、脳損傷、急性呼吸窮迫症候群、急性冠動脈症候群、不整脈、心原性ショック、心肺不全、心筋梗塞、心筋虚血、無脈性電気活動、消化管壊死、心臓死、気管支肺炎、医療機器関連敗血症、脳炎、エンドトキシン血漿、壊疽、腹膜炎、細菌性肺炎、成長障害、腹膜の悪性新生物、筋萎縮性側索硬化症、失外套症候群、小脳出血、脳虚血、脳血管発作、虚血性脳卒中、脊髄浮腫、ウェルニッケ脳症、腎及び尿路障害、急性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、呼吸停止、呼吸窮迫及び出血性ショック各 1 例（重複含む）]

重篤な有害事象は、本剤群 152 例、MEPM 群 129 例に認められ、主な内訳は表 12 のとおりであった。このうち、副作用は、本剤群 8 例 [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例、徐脈、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎、エンテロバクター性菌血症、敗血症性脳症、ALT 増加、AST 増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例（重複含む）]、MEPM 群 2 例（胆汁うっ滞性肝炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染各 1 例）に認められ、転帰はいずれも消失又は回復であった。

表 12 重篤な有害事象の主な内訳（安全性解析対象集団）

本剤群 (361 例)	152 例（多臓器不全 14 例、敗血症性ショック 13 例、呼吸不全 10 例、急性心不全及び急性腎不全各 9 例、脳浮腫及び心停止各 8 例、心不全 7 例、肺塞栓症 6 例、敗血症及び脳出血各 5 例、心肺停止、胃腸出血、脳正中線偏位及び気胸各 4 例、死亡、肺炎、脳ヘルニア、脳死、出血性卒中、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、後天性気管食道瘻及び誤嚥性肺炎各 3 例、心血管不全、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、腎不全、心室細動及び代謝性アシドーシス各 2 例等）
MEPM 群 (359 例)	129 例（敗血症性ショック 14 例、多臓器不全 9 例、脳浮腫 8 例、急性心不全 7 例、呼吸不全及び心停止各 6 例、肺塞栓症及び急性呼吸不全各 5 例、心肺停止、死亡及び心血管不全各 4 例、急性腎不全、心不全、敗血症、胃腸出血、肺炎、髄膜炎及び腹膜炎各 3 例、脳ヘルニア、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、心室性頻脈、上部消化管出血、脱水、脳虚血、水頭症及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例等）

中止に至った有害事象は、本剤群 37 例、MEPM 群 42 例に認められ、その内訳は表 13 のとおりであった。このうち、副作用は、本剤群 4 例 [胆汁うっ滞性肝炎、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、AST 増加、ALT 増加及び肝不全各 1 例（重複含む）]、MEPM 群 5 例 [肝酵素上昇 2 例、胆汁うっ滞性肝炎、発疹、好酸球増加症及び汎血球減少症各 1 例（重複含む）] に認められ、転帰は、未回復の 2 例 [本剤群 1 例 (γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加) 及び MEPM 群 1 例 (胆汁うっ滞性肝炎)] と回復中の 2 例 [本剤群 1 例 (肝不全) 及び MEPM 群 1 例 (肝酵素上昇)] を除き、回復であった。

表 13 中止に至った有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

本剤群 (361 例)	37 例 [急性腎不全 5 例、敗血症性ショック及び脳浮腫各 4 例、急性心不全、多臓器不全、脳ヘルニア及び脳正中線偏位各 2 例、肝酵素上昇、心停止、胆汁うっ滞性肝炎、出血性卒中、肺塞栓症、心肺停止、小腸閉塞、脳死、肝不全、頸部膿瘍、クレブシエラ性敗血症、ALT 増加、AST 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、代謝性アシドーシス、腎不全、気管支閉塞及び間質性肺疾患各 1 例（重複含む）]
MEPM 群 (359 例)	42 例 [敗血症性ショック 5 例、脳浮腫 4 例、肝酵素上昇及び呼吸不全各 3 例、急性心不全及び急性心筋梗塞各 2 例、多臓器不全、脳ヘルニア、脳正中線偏位、心停止、胆汁うっ滞性肝炎、出血性卒中、肺塞栓症、好酸球増加症、汎血球減少症、急性冠動脈症候群、心肺不全、心筋虚血、胃腸出血、気管支肺炎、中枢神経系脳室炎、脳炎、髄膜炎、細菌性髄膜炎、腹膜の悪性新生物、失外套症候群、脳虚血、脊髄浮腫、腎機能障害及び発疹各 1 例（重複含む）]

日本人部分集団において、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 100% (5/5 例) 及び 40.0% (2/5 例)、MEPM 群 100% (8/8 例) 及び MEPM 群 25.0% (2/8 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（日本人部分集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (5 例)	MEPM 群 (8 例)	本剤群 (5 例)	MEPM 群 (8 例)
全体	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (40.0)	2 (25.0)
肝機能検査異常	3 (60.0)	0	2 (40.0)	0
下痢	2 (40.0)	0	0	0
脱水	2 (40.0)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)	2 (25.0)	0	0
貧血	0	2 (25.0)	0	0
口内炎	0	2 (25.0)	0	0
紅斑	0	2 (25.0)	0	0

例数 (%)

日本人部分集団において、死亡に至った有害事象は、MEPM 群 2 例（上部消化管出血及び消化管壊死各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象は認められなかった。

日本人部分集団において、中止に至った有害事象は、MEPM 群 2 例〔汎血球減少症、好酸球増加症及び肝酵素上昇各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも治験薬との関連ありとされ、転帰は、汎血球減少症及び好酸球増加症は回復、肝酵素上昇は回復中であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請において、VNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）を含む臨床試験成績に基づき臨床データパッケージを構築するに当たり、①医療環境の国内外の異同、②原因菌及び各原因菌の本剤に対する感受性の国内外の異同、③PK の民族差について確認した。以下に記載したとおり、これら①～③について国内外でおおむね同様と考えられ、国際共同第Ⅲ相試験に基づき、日本人の VNP 患者及び敗血症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

① 医療環境の国内外の異同

国内外におけるガイドライン（Clin Infect Dis 2016; 63: e61-e111、Eur Respir J 2017; 50: 1700582、日本呼吸器学会・成人肺炎診療ガイドライン 2017 等）において、人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎に対する経験的治療として、*S. aureus* 及び *P. aeruginosa*、腸内細菌科細菌等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す薬剤の投与が推奨されており、VNP に対する標準治療は国内外でおおむね同様である。欧米のガイドラインでは、初回の抗菌薬治療には、地域／院内の感受性データ及び患者の死亡リスク因子を考慮して、抗緑膿菌活性を有する β -ラクタム系抗菌薬を少なくとも一つ含め、多剤耐性菌が疑われる場合にはさらにアミノグリコシド系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬を追加することとなっている。本邦のガイドラインでは、敗血症が疑われる若しくは重症度が高い、又は耐性菌のリスクが高い場合は、抗緑膿菌活性を有する β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬、MEPM を含むカルバペネム系抗菌薬、セフェム、フルオロキノロン系抗菌薬の注射薬による単剤治療が推奨されている。また、敗血症が疑われる又は重症度が高い、かつ耐性菌のリスクが高い場合は、これら抗緑膿菌活性を有する注射薬の 2 剤併用治療が推奨されている。

敗血症に対する標準治療は、日米欧を含む国際的な敗血症診療ガイドラインにおいて、(1) 早期に抗菌薬の投与を開始すること、(2) 経験的選択により広域スペクトラム抗菌薬を単剤又は併用投与すること、(3) 病原体特定及び感受性が判明、又は臨床症状が改善した際には、抗菌薬を狭域スペクトラムのものに変更することが推奨されており、敗血症に対する治療法に国内外の差異はない（Crit Care Med 2017; 45: 486-552）。

②原因菌及び各原因菌の本剤に対する感受性の国内外の異同

院内肺炎患者から分離される原因菌は、*S. pneumoniae*、*Enterobacter* 属等の一部の菌種の分離頻度に国内外で差異があるものの、主な原因菌は *S. aureus*、*P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属、*E. coli*、*S. pneumoniae*、*Enterobacter* 属等（Antimicrob Agents Chemother 2017: 61; e02083-16、Clin Infect Dis 2019: 68; 1080-8 等）であり、人工呼吸器関連肺炎患者から分離される主な原因菌は *S. aureus*、*P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Stenotrophomonas maltophilia* 等（Antimicrob Agents Chemother 2017: 61; e02083-16、J Infect Chemother 2013: 19; 599-606 等）であり、国内外でおおむね共通していた。敗血症患者から分離される原因菌は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*S. aureus*、*S. pneumoniae* 等（Chest 2009; 136: 1237-48、日本集中治療医学会雑誌 2013; 20: 329-34 等）であり、国内外でおおむね共通していた。

これらの原因菌の本剤に対する感受性について、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* では、米国及び日本では類似しており、欧州では低い傾向が認められたが、*E. coli*、*E. cloacae*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*S. pneumoniae* については国内外でおおむね同様であることを確認した（the Program to Assess Ceftolozane Tazobactam Susceptibility (PACTS)⁴ の調査（3.R.1 参照）、ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）等）。

なお、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）で対照薬とされた MEPM に対する各菌種の 008 試験計画時点の感性率は、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*E. cloacae* について、国内外でおおむね類似していることを確認した〔公開情報 2013 年 1 月～12 月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス 検査部門、Antimicrob Agents Chemother 2017: 61; e02083-16 等〕。

③PK の民族差

日本人と非日本人で本剤投与時のセフトロザン及び TAZ の PK に明らかな差異は認められない〔ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）〕。

機構は、以下のように考える。

VNP 及び敗血症に対する医療環境、原因菌及び各原因菌の本剤に対する感受性、並びに本剤の PK について国内外でおおむね同様であるとの申請者の説明は受入れ可能である。したがって、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）に基づき、日本人 VNP 患者及び敗血症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討から、VNP 及び敗血症に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 VNP 患者に対する有効性について

申請者は、VNP 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における VNP に対する有効性は、表 15 のとおりであった。全体集団において、主要評価項目である ITT 集団における治癒判定時（治験薬投与終了 7～14 日後）の臨床効果の有効率は本剤群 54.4%（197/362 例）、MEPM 群 53.3%（194/364 例）であり、群間差 [97.5%信頼区間] は 1.1 [−7.20, 9.31] %であった。群間差の両側 97.5%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（−12.5%）を上回ったことから、MEPM に対する本剤の非劣性が検証された。なお、国際共同

第Ⅲ相試験（008 試験）における日本人部分集団の有効性について、例数が少ないため結果解釈に留意する必要があるが、全体集団と日本人集団とで大きな差異は認められなかった。

以上の結果から、VNP 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 15 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における VNP に対する有効性

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群
臨床効果の有効率	54.4 (197/362)	54.4 (97/362)	40.0 (2/5)	50.0 (4/8)
群間差 [97.5%信頼区間] ^{a)}	1.1 [-7.20, 9.31] %		-10.0 [-53.20, 40.68] %	
投与開始 28 日後の全死亡率 ^{b)}	24.0 (87/362)	25.3 (92/364)	0	25.0 (2/8)
群間差 [97.5%信頼区間] ^{a)}	1.1 [-6.03, 8.28] %		25.0 [-28.57, 63.21] %	
細菌学的効果の有効率 ^{c)}	73.1 (193/264)	68.0 (168/247)	25.0 (1/4)	75.0 (6/8)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	4.5 [-3.39, 12.45] %		-50.0 [-77.14, 6.39] %	

% (例数)

a) 全体集団については、MRc stratum weight により重みづけした割合の差、及び層別 Newcombe 法により算出した信頼区間。日本人集団については、層別を行わない割合の差及び Newcombe 法により算出した信頼区間。群間差は、臨床効果については、本剤群の有効率から MEPM 群の有効率を引き、投与開始後 28 日目の全死亡率については、MEPM 群の全死亡率から本剤群の全死亡率を引いて求めた。

b) 治験薬投与開始 28 日時点で死亡していた被験者の割合。データ欠測又は不明の場合は死亡例として扱った。

c) 投与量にかかわらず治験薬を投与され、ベースライン時の下気道検体の培養で、1 つ以上の治験薬に感受性の下気道病原菌が 1 種類以上検出された集団で解析された。

被験者別の細菌学的効果は、細菌学的治癒／推定治癒、細菌学的治癒せず／推定治癒せず、判定不能で評価され、「細菌学的治癒／推定治癒」、「細菌学的治癒せず／推定治癒せず」、「判定不能解析」とされた集団における「細菌学的治癒／推定治癒」の被験者の割合が有効率と定義された。

細菌学的治癒／推定治癒：ベースライン時に検出されたすべての原因菌について消失／推定消失と評価された、又は臨床効果が治癒で、治験薬投与終了時又は治癒判定時の下気道検体が得られていない。

細菌学的治癒せず／推定治癒せず：ベースライン時のいずれかの原因菌について存続／推定存続と評価された、又は臨床効果が治癒せずで、下気道検体が得られていない。

判定不能：臨床効果が判定不能で、治験薬投与終了時又は治癒判定時の下気道検体が得られていない。

機構は、以下のように考える。

全体集団において本剤群の MEPM 群に対する非劣性が示されたことから、VNP 患者に対する本剤の有効性は示された。また日本人集団の被験者数は少なく、その評価については限界があるものの、全体集団と日本人集団とで大きな差異は認められなかったことから、日本人においても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.2 敗血症患者に対する有効性について

申請者は、肺炎由来の敗血症患者に対する有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において、全体集団のうち敗血症の診断基準²³⁾に合致した被験者（敗血症評価対象集団、本剤群 61 例、MEPM 群 39 例）を対象に、本剤の敗血症に対する有効性及び安全性が検討された。なお、日本人敗血症患者は MEPM 群の 1 例のみであり、本剤が投与された日本人敗血症患者はいなかった。敗血症評価対象集団における有効性は表 16 のとおりであった。敗血症に対する治癒

²³⁾ 008 試験に組み入れられた VNP 被験者のうち、1 回以上治験薬を投与され以下の①及び②を満たす被験者を敗血症評価対象集団とした。

①治験薬の初回投与前 24 時間以内に以下の (1) ~ (6) のいずれかの基準を満たす。(1) 体温が 38℃超又は 36℃未満、(2) 白血球数が 12,000 個/mm³ 超若しくは 4,000 個/mm³ 未満、又は未熟好中球が 10%超、(3) 脈拍数 (心拍数) が 90 回/分超、(4) PaO₂/FiO₂ が 240 mmHg 以下、(5) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満、(6) CRP が 20 mg/dL 以上

②ベースライン時の血液培養検査が陽性である。

判定時の臨床効果の有効率²⁴⁾、治験薬投与開始 28 日後の全死亡率及び治癒判定時の細菌学的効果の有効率²⁵⁾は、本剤群と MEPM 群とで大きな差異は認められず、肺炎由来の敗血症に対する本剤の有効性が示された。なお、臨床効果の有効率は両投与群ともに 20%程度と比較的低かったが、これは治癒判定時に「判定不能」とされた被験者の割合が本剤群で 36.1% (22/61 例)、MEPM 群で 41.0% (16/39 例)であったことが要因の一つと考えられた。「判定不能」となった理由の過半数は、治癒判定時まで被験者が死亡したためであり、敗血症が重篤な感染症であることを反映していると考えられる。

表 16 国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) の敗血症評価対象集団における有効性^{a)}

	敗血症評価対象集団	
	本剤群	MEPM 群
臨床効果の有効率	24.6 (15/61)	17.9 (7/39)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	6.6 [-10.86, 22.24] %	
投与開始 28 日後の全死亡率	33.7 (23/61)	33.3 (13/39)
群間差 [97.5%信頼区間] ^{c)}	-6.5 [-27.10, 16.14] %	
細菌学的効果の有効率	49.2 (30/61)	41.0 (16/39)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	8.2 [-11.90, 27.26] %	

% (例数)

a) 投与開始 28 日後の全死亡率及び細菌学的効果の有効率の定義は表 18 に示したものと同一。

b) Miettinen & Nurminen 法により算出。

c) MRc stratum weight により重み付けした割合の差、及び層別 Newcombe 法により算出した信頼区間

申請者は、肺炎以外を原発巣とする敗血症に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

敗血症では、治療開始時点での原発巣が特定されていないことが多い。原発巣が特定された場合、国内外ともに敗血症の原因となる感染部位は、肺が最も多く、腹部、尿路、皮膚軟部組織と続き、その割合も国内外で大きな差異はない (Chest 2009; 136: 1237-48、J Infect Chemother 2014; 20: 115-20)。008 試験においては、敗血症の主な原発巣である肺炎に由来する敗血症に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果が示された。また、IAI 患者又は UTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験²⁶⁾において、敗血症の診断基準²⁷⁾を満たした被験者 (敗血症評価対象集団、14 例、すべて UTI 患者) における治癒判定時の臨床

²⁴⁾ 008 試験の敗血症評価対象集団における臨床効果は、治癒、治癒せず、判定不能で評価され、「治癒」、「治癒せず」、「判定不能」とされた集団における「治癒」の被験者の割合が有効率と定義された。

治癒：敗血症の診断基準①の項目のデータがすべて得られており、いずれの項目も診断基準に該当しない。

治癒せず：敗血症の診断基準①の項目のデータがすべて得られており、そのうち一つ以上の項目が診断基準に該当する。

判定不能：敗血症の診断基準①の項目のデータが一つ以上欠測しており、他の項目が診断基準に該当しない。

²⁵⁾ 008 試験の敗血症評価対象集団における細菌学的効果は、消失、推定消失、存続/新規感染、判定不能で評価され、「消失」、「推定消失」、「存続/新規感染」、「判定不能」とされた集団における「消失」及び「推定消失」の被験者の割合が有効率と定義された。

消失：治験薬投与開始以降、治癒判定時までの最終の血液培養検査が陰性であった。

推定消失：治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、治癒判定時の敗血症の臨床効果が治癒であった。

存続/新規感染：治験薬投与開始以降、治癒判定時までの最終の血液培養検査が陽性であった (ベースライン時の菌及び/又はベースライン時に検出された菌以外の菌が分離された。)

判定不能：治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、治癒判定時の敗血症の臨床効果が治癒以外であった。

²⁶⁾ IAI 患者を対象とした 013 試験又は UTI 患者を対象とした 014 試験 [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)]。いずれも非盲検非対照試験であり、用法・用量は、013 試験では本剤 1.5 g 及びメトロニダゾール 0.5 g TID を 4~14 日間、014 試験では本剤 1.5 g TID を 7 日間投与することと設定された。

²⁷⁾ 013 試験又は 014 試験に組み入れられた被験者のうち、以下の①及び②を満たす被験者を敗血症評価対象集団とした。

①体温が 38℃以上又は 36℃未満で、以下の (1) ~ (4) のいずれかの基準を満たす。(1) 白血球数が 12,000 個/mm³ 超又は 4,000 個/mm³ 未満、(2) 脈拍数が 100 回/分超、(3) 呼吸数が 20 回/分超、(4) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満

②ベースライン時の血液培養検査が陽性である。

効果の有効率²⁸⁾は57.1% (8/14例)、細菌学的効果の有効率²⁹⁾は100% (13/13例)であり、例数に限りはあるものの、尿路感染症由来の日本人敗血症患者に対する本剤1.5g TIDの有効性が示されていると考える。

「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、敗血症は、菌血症を伴い全身性の炎症所見を有する病態とされており、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属、*E. coli*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*P. aeruginosa* 等が原因菌と推定され、敗血症に対する抗菌薬の薬効評価は、臨床効果及び血液検体での細菌学的効果を用いて行くとされている（平成29年10月23日付け薬生薬審発1023第3号）。008試験では、VNP患者における敗血症に対する本剤の有効性を評価したが、敗血症の主な原因菌のうち、グラム陰性菌に対して本剤3g TIDは敗血症の標準治療薬の一つであるMEPMと同程度の臨床的有効性及び細菌学的効果が示された（7.R.2.4）ことから、グラム陰性菌による敗血症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、敗血症の主な原発巣である肺炎及び尿路感染症に由来する敗血症で本剤の臨床効果が確認されたこと、008試験において敗血症の主な原因菌のうちのグラム陰性菌に対して細菌学的効果が認められていることから、本剤は原発巣にかかわらず敗血症患者に対して有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

敗血症に対する医療環境、原因菌及び各原因菌の本剤に対する感受性、並びに本剤のPKが国内外でおおむね同様であること（7.R.1参照）、008試験の全体集団及び日本人部分集団において、VNP患者に対する本剤の有効性が認められていること（7.R.2.1参照）、008試験の敗血症評価対象集団において、敗血症に対してMEPM群と本剤群の有効性に大きな差異が認められていないこと、肺炎以外を原発巣とする敗血症に対して本剤の有効性が期待できるという申請者の説明から、日本人敗血症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人敗血症患者に対する本剤3g TIDの投与経験はないことから、日本人敗血症患者に対する本剤投与時の情報について製造販売後に収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、敗血症患者における安全性については、7.R.3.1に記載する。

7.R.2.3 被験者組入れ開始後のプロトコル変更による有効性評価への影響について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（008試験）の被験者の組入れ開始後にプロトコルが変更され、選択基準、治験薬の投与期間等が変更された経緯、及びプロトコル変更が試験成績の結果解釈に与えた影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（008試験）では、version 2.0～7.0のプロトコル変更を実施し、被験者の組入れはversion 4.0から実施した。被験者の組入れ開始後に実施したプロトコル変更のうち、試験成績の結果

²⁸⁾ 013試験及び014試験の敗血症評価対象集団における臨床効果は、臨床的治癒、臨床的治癒せず、判定不能で評価され、「臨床的治癒」、「臨床的治癒せず」、「判定不能」とされた集団における「臨床的治癒」の被験者の割合が有効率と定義された。

臨床的治癒：敗血症の診断基準①のいずれの項目も診断基準に該当しない。

臨床的治癒せず：敗血症の診断基準①の項目のうち一つ以上が診断基準に該当する。他の全身性抗菌薬が治癒判定時まで使用された場合も含む。

判定不能：利用可能なデータがないために臨床効果判定ができない等含め、臨床的治癒及び臨床的治癒せずに該当しない。

²⁹⁾ 013試験及び014試験の敗血症評価対象集団における細菌学的効果は、消失、存続、判定不能で評価され、「消失」、「存続」、「判定不能」とされた集団における「消失」の被験者の割合が有効率と定義された。

消失：治癒判定時の血液培養検査が陰性であった。

存続：治癒判定時の血液培養検査が陽性であった（ベースライン時の菌及び/又はベースライン時に検出された菌以外の菌が分離された。）。

判定不能：利用可能なデータがないために細菌学的効果判定ができない等含め、細菌学的効果判定の消失又は存続に該当しない。

解釈に影響を与える可能性がある変更は、プロトコル version 6.0 における、選択基準及び治験薬投与期間の変更である。なお、プロトコル version 5.0 以前に割り付けられた被験者集団（変更前集団）は 208 例であり、プロトコル version 6.0 以降に割り付けられた被験者集団（変更後集団）は 518 例であった。日本人被験者（13 例）はすべて変更後集団に含まれた。

選択基準について、プロトコル version 5.0 までは、FDA のガイダンス草案（2010 年）に従い APACHE II スコアが 15 以上 35 以下であることを選択基準の一つとしていたが、2014 年に確定された細菌性肺炎及び人工呼吸器関連肺炎に対する治療薬の評価に関する FDA のガイダンス（Guidance for industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment 2014）において、2010 年の草案公表時には選択基準として推奨されていた APACHE II スコアが削除されたことを受け、プロトコル version 6.0 では当該選択基準を削除した。

有効性について、変更前集団と変更後集団を比較したところ、変更前集団の本剤群及び MEPM 群の有効率が変更後集団より低かった（表 17）。これは変更前集団の方が、変更後集団より臨床的に重症な VNP 患者の割合が多いことが要因の一つと考えられる。しかしながら、治癒判定時の臨床効果、治験薬投与開始 28 日後の全死亡率及び治癒判定時の細菌学的効果について、本剤群と MEPM 群の群間差は、変更前集団と変更後集団で大きな差異は認められなかった。

表 17 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における VNP に対する有効性（変更前集団、変更後集団）

	変更前集団 ^{d)}		変更後集団 ^{e)}	
	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群
臨床効果の有効率	45.6 (47/103)	43.8 (46/105)	57.9 (150/259)	57.1 (148/259)
群間差 [97.5%信頼区間] ^{a)}	1.9 [-13.46, 17.08] %		1.0 [-8.69, 10.62] %	
投与開始 28 日後の全死亡率 ^{b)}	26.2 (27/103)	30.5 (32/105)	23.2 (60/259)	23.2 (60/259)
群間差 [97.5%信頼区間] ^{a)}	4.4 [-9.55, 18.31] %		0.1 [-8.24, 8.35] %	
細菌学的効果の有効率 ^{c)}	64.8 (46/71)	57.1 (40/70)	76.2 (147/193)	72.3 (128/177)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	8.6 [-7.63, 24.31] %		3.0 [-5.87, 12.00] %	

%（例数）

a) MRc stratum weight により重み付けした割合の差、及び層別 Newcombe 法により算出した信頼区間。群間差は、臨床効果については、本剤群の有効率から MEPM 群の有効率を引き、投与開始後 28 日目の全死亡率については、MEPM 群の全死亡率から本剤群の全死亡率を引いて求めた。

b) 治験薬投与開始 28 日時点で死亡していた被験者の割合。データ欠測又は不明の場合は死亡例として扱った。

c) 投与量にかかわらず治験薬を投与され、ベースライン時の下気道検体の培養で、1 つ以上の治験薬に感受性の下気道病原菌が 1 種類以上検出された集団で解析された。

被験者別の細菌学的効果は、細菌学的治癒／推定治癒、細菌学的治癒せず／推定治癒せず、判定不能で評価され、「細菌学的治癒／推定治癒」、「細菌学的治癒せず／推定治癒せず」、「判定不能解析」とされた集団における「細菌学的治癒／推定治癒」の被験者の割合が有効率と定義された。

細菌学的治癒／推定治癒：ベースライン時に検出されたすべての原因菌について消失／推定消失と評価された、又は臨床効果が治癒で、治験薬投与終了時又は治癒判定時の下気道検体が得られていない。

細菌学的治癒せず／推定治癒せず：ベースライン時のいずれかの原因菌について存続／推定存続と評価された、又は臨床効果が治癒せずで、下気道検体が得られていない。

判定不能：臨床効果が判定不能で、治験薬投与終了時又は治癒判定時の下気道検体が得られていない。

d) プロトコル version 5.0 以前に割り付けられた集団

e) プロトコル version 6.0 以降に割り付けられた集団

投与期間について、プロトコル version 5.0 までは治験薬の投与期間は 8 日間とし、ベースラインの培養検査で *P. aeruginosa* が陽性の場合には 14 日間まで延長可能としていたが、VNP 等の臨床的に重症な感染症患者では、患者の状態に応じて、医師の判断により治療期間の決定を行っている臨床実態に即する治療期間の設定がより望ましいと判断し、プロトコル version 6.0 では治験担当医師の判断によって菌種によらず 8～14 日の投与を可能とした。8 日間を超えて投与された被験者の割合は、変更前集団 [本剤群 16.5% (17/103 例)、MEPM 群 17.4% (18/103 例)] より、変更後集団 [本剤群 34.9% (90/258 例)、

MEPM 群 38.7% (99/256 例)] で多かったが、両集団のいずれの投与群でも投与期間の中央値は約 7.7 日で大きな差はなく、投与期間ごとの被験者の割合は本剤群及び MEPM 群で大きな差異は認められなかった。したがって、治験薬の投与期間に関する変更が、008 試験の結果解釈に与える影響は限られていると考える。

以上より、選択基準及び治験薬投与期間に関するプロトコル変更が、008 試験の結果解釈に与える影響は限られていると考える。

機構は、以下のように考える。

被験者の組入れ開始後に実施されたプロトコル変更について、試験実施中に対象となる被験者の重症度の変更を伴う選択基準を変更したこと及び投与期間を変更したことは、本試験の完全性及び結果の信頼性を低下させる可能性があり、このような変更は避けるべきだったと考える。しかしながら、変更前集団及び変更後集団には、重症度や投与期間に多少の違いが見られるものの、それ以外の患者背景に大きな差異は認めておらず、また、各集団における本剤群と MEPM 群の有効性に大きな差異が認められていないことを確認したことから、組入れ基準の変更が本剤の有効性評価に与えた影響は限定的であったとする申請者の説明は受入れ可能であると判断した。

7.R.2.4 菌種別の有効性について

申請者は、臨床試験で分離された菌の菌種別有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における原因菌（適応菌種）の菌属／菌種別の有効性は表 18 のとおりであった。*Serratia* 属及び *H. influenzae* を含む本剤の適応菌種を原因菌とする VNP に対する本剤の有効性が確認された。また、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）から分離された菌株を用いて、本剤に対する感受性を検査した結果、適応菌種に対する本剤の MIC は、表 2 のとおりであった（3.1.1 参照）。

なお、各適応菌種の症例数が限られていることから、敗血症患者における原因菌別臨床効果を評価することは困難である。しかしながら、各原因菌に感染した VNP 患者における臨床効果及び細菌学的効果が本剤群と MEPM 群とで大きな差異が認められていないことから敗血症患者においても、本剤の有効性は期待できると考える。

表 18 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における原因菌（適応菌種）の菌属／菌種別の有効性^{a)}

	全体集団				敗血症評価対象集団			
	細菌学的効果 ^{b)}		臨床効果		細菌学的効果 ^{b)}		臨床効果	
	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群
<i>Streptococcus</i> 属 ^{c)}	71.4 (10/14)	72.2 (13/18)	57.1 (8/14)	44.4 (8/18)	50.0 (1/2)	100 (1/1)	0 (0/2)	100 (1/1)
<i>E. coli</i>	84.3 (43/51)	78.6 (33/42)	62.7 (32/51)	61.9 (26/42)	100 (1/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)
<i>Citrobacter</i> 属 ^{d)}	87.5 (7/8)	92.3 (12/13)	62.5 (5/8)	61.5 (8/13)	—	—	—	—
<i>Klebsiella</i> 属 ^{e)}	75.5 (80/106)	71.2 (79/111)	60.4 (64/106)	61.3 (68/111)	69.2 (9/13)	22.2 (2/9)	15.4 (2/13)	11.1 (1/9)
<i>Enterobacter</i> 属 ^{f)}	66.7 (12/18)	47.1 (8/17)	55.6 (10/18)	23.5 (4/17)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	0 (0/1)	0 (0/2)
<i>Serratia</i> 属 ^{g)}	63.2 (12/19)	75.0 (9/12)	47.4 (9/19)	58.3 (7/12)	0 (0/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/1)
<i>Proteus</i> 属 ^{h)}	77.8 (21/27)	72.7 (16/22)	55.6 (15/27)	54.5 (12/22)	50.0 (1/2)	—	50.0 (1/2)	—
<i>H. influenzae</i>	90.9 (20/22)	68.8 (11/16)	86.4 (19/22)	50.0 (8/16)	—	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	74.6 (47/63)	63.1 (41/65)	57.1 (36/63)	60.0 (39/65)	50.0 (1/2)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	100 (1/1)

%（例数）、—：検出されず

- a) 投与量にかかわらず治験薬を投与され、ベースライン時の下気道検体の培養で、1つ以上の治験薬に感受性の下気道病原菌が1種類以上検出された集団で解析された。
- b) 原因菌別の細菌学的効果は、消失、推定消失、存続、推定存続、判定不能、再発で評価され、「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」、「判定不能」、「再発」とされた集団における「消失」及び「推定消失」の被験者の割合が有効率と定義された。
消失：治験薬投与終了時以降の下気道検体から、ベースライン時に検出された原因菌が消失した（1 log 以上減少し、各原因菌の数が閾値以下であった。）
推定消失：培養検査結果が得られておらず、治癒判定時の臨床効果が治癒であった。
存続：治験薬投与終了時以降の下気道検体からベースライン時に検出された原因菌が検出された。
推定存続：培養検査結果が得られておらず、治癒判定時の臨床効果が治癒せずであった。
判定不能：培養検査結果が得られておらず、治癒判定時の臨床効果が判定不能であった。
再発：治験薬投与終了時の細菌学的効果が消失とされ、治験薬投与終了時以降の下気道検体からベースライン時に検出された原因菌が閾値以上検出された。
- c) *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *Streptococcus* sp., beta hemolytic 等、d) *C. braakii*, *C. freundii*, *C. koseri*, e) *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, f) *E. cloacae*, *Enterobacter* sp, g) *S. marcescens*, *S. liquefaciens*, h) *P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*

申請者は、今回追加で申請された *Serratia* 属及び *H. influenzae* に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

Serratia 属について、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）においてベースライン時に分離された *S. marcescens*（29 例）の本剤に対する感性率は約 90% であり、MEPM に対する感性率（100%）と比較して低い傾向であったものの、2016 年 1 月～9 月に本邦で分離された *S. marcescens*（イミペネム非感受性株及び AmpC 産生株を含む）の本剤に対する感性率は 95% 以上であり（3.R.1 参照）、本剤は全般的に *Serratia* 属に対する抗菌活性は良好であると考えられる。また、008 試験で *S. marcescens* が原因菌として分離された被験者における治癒判定時の臨床効果の有効率は本剤群で 50.0%（9/18 例）であり、MEPM 群の 58.3%（7/12 例）と比較して低い傾向が認められたが、このうち治験実施計画書を遵守した集団における本剤群の臨床効果の有効率は 80%（4/5 例）であり、MEPM 群の 50%（3/6 例）と比較して高い傾向が認められた。また、*S. marcescens* の治癒判定時の細菌学的効果の消失率（解析集団における細菌学的効果「消失」の割合）は、本剤群で 38.9%（7/18 例）、MEPM 群で 33.3%（4/12 例）であった。また、008 試験では *Serratia* 属として、*S. liquefaciens* も本剤群 1 例で分離されており、臨床効果は治癒せずであったが、細菌学的効果は治癒であった。これらのデータより、本剤の *Serratia* 属に対する有効性が期待できると考える。なお、IAI 又は UTI 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験³⁰⁾における本剤の治癒判定時の臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率は、IAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cIAI-10-08/09 試験）では *S. marcescens* に対してともに 66.7%（2/3 例）、*Serratia fonticola* に対してともに 100%（1/1 例）、*Serratia odorifera* に対してともに 100%（1/1 例）、国内第Ⅲ相試験（013 試験）では *S. marcescens* に対してともに 0%（0/1 例）であった。UTI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験）では、*S. marcescens* に対して 75%（3/4 例）及び 100%（4/4 例）、*S. liquefaciens* に対して 100%（1/1 例）及び 0%（0/1 例）であった。

また、*H. influenzae* について、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において、*H. influenzae* に対する本剤の臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率は MEPM 群より高い傾向が認められた。なお、IAI 又は UTI 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験³⁰⁾のうち、IAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cIAI-10-08/09 試験）において、1 例の被験者で *H. influenzae* が原因菌として分離されており、治癒判定時の臨床効果は治癒、細菌学的効果は推定消失であった。

機構は、以下のように考える。

³⁰⁾ IAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（013 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CXA-cIAI-10-08/09 試験）、並びに UTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験）〔ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）〕

Serratia 属に対する有効性については、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において対照群である MEPM 群と比較して本剤群で低い傾向があるものの、本剤群と MEPM 群とで大きな差異が認められていないこと、IAI 患者又は UTI 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において一定の有効性が認められていることから、*Serratia* 属に対する本剤の有効性は期待できると考える。*H. influenzae* に対する有効性については、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において対照群である MEPM 群と比較して劣る傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.5 経験的治療として行われた抗菌薬の併用について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において経験的治療として行われた抗菌薬の併用が本剤の有効性評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

・グラム陽性菌に対する経験的治療について

本剤の *S. aureus* に対する抗菌活性は限定的であり、また、本剤及び MEPM は MRSA に対して活性を示さないため、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定された。なお、ベースライン時の原因菌としてグラム陽性菌が分離された被験者は本剤群で 3.9%（14/362 例）であったが、いずれの被験者もグラム陽性菌に対する抗菌薬が投与されており、VNP 及び敗血症に対して本剤を単独投与したときのグラム陽性菌に対する有効性は確認されてない。

008 試験の全体集団において、グラム陽性菌に対する経験的治療³¹⁾ として主に投与されたのは、リネゾリド [本剤群 93.6%（339/362 例）、MEPM 群 93.7%（341/364 例）] 及びバンコマイシン [本剤群 2.8%（10/362 例）、MEPM 群 2.2%（8/364 例）] であり、それ以外の併用された抗菌薬（flucloxacillin、オキサシリン、アンピシリン、セファゾリン、テイコプラニン）は、本剤群及び MEPM 群ともに 0～4 例と使用例数は限られており、グラム陽性菌に対する経験的治療が行われなかった被験者は本剤群 3.0%（11/362 例）、MEPM 群 3.3%（12/364 例）であった。また、それぞれの抗菌薬の投与期間の中央値は、リネゾリドで本剤群 4 日、MEPM 群 4 日、バンコマイシンで本剤群 3 日、MEPM 群 4 日、それ以外の薬剤で本剤群 3～7 日、MEPM 群 6～6.5 日であり、いずれの併用薬でも類似していた。

治癒判定時の臨床効果の有効率について、リネゾリドが併用された被験者では、本剤群 53.7%（182/339 例）及び MEPM 群 54.0%（184/341 例）、バンコマイシンが併用された被験者では、本剤群 40.0%（4/10 例）及び MEPM 群 50.0%（4/8 例）であり、併用された薬剤によらず、群間で大きな差異は認められなかった。

以上より、ベースライン時に分離された原因菌及びグラム陽性菌の経験的治療として併用された抗菌薬の抗菌スペクトル、投与期間を考慮すると、グラム陽性菌に対する経験的治療として行われた抗菌薬の併用が VNP 患者に対する本剤の有効性評価に及ぼす影響は少ないと考える。

・グラム陰性菌に対する経験的治療について

VNP 患者では薬剤耐性グラム陰性菌が原因菌と診断されることが多く、特に MEPM 耐性 *P. aeruginosa* による院内肺炎は有効な抗菌薬治療の開始の遅れが予後に影響する。そのため、患者の安全性を考慮し、

³¹⁾ グラム陽性菌に対する経験的治療として複数の抗菌薬を使用した被験者を含む。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、MEPM 耐性 *P. aeruginosa* の発現率が 15% 以上の実施医療機関では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまで、グラム陰性菌に対する経験的治療 [アミカシン又はその代替抗菌薬（アミノグリコシド系抗菌薬）の投与] を行うことが許容された。グラム陰性菌に対する経験的治療は、治験薬投与開始後 72 時間までとされ、治験薬投与投与開始後 72 時間以内に下気道検体の培養結果を確認してグラム陰性菌に対する経験的治療の継続の適否が判定された。

008 試験の全体集団において、グラム陰性菌に対する経験的治療として投与されたのは、アミカシン [本剤群 28.2% (102/362 例)、MEPM 群 29.9% (109/364 例)] 及びトブラマイシン [本剤群 0.3% (1/362 例)、MEPM 群 0.8% (3/364 例)] であった。それぞれの抗菌薬の投与期間の中央値は、アミカシンで本剤群及び MEPM 群ともに 3 日、トブラマイシンで本剤群及び MEPM 群ともに 4 日であり、類似していた。*P. aeruginosa* 等のグラム陰性菌が原因菌の VNP 治療では 1 週間以内の短期間治療では十分な効果が得られず、再燃のリスクがあり、3 日以内の抗菌薬の併用では院内肺炎に対する十分な治療効果が得られないと考えられる。

治癒判定時の臨床効果の有効率について、アミカシンが併用された被験者では本剤群 46.1% (47/102 例) 及び MEPM 群 58.7% (64/109 例)、トブラマイシンが併用された被験者では本剤群 0% (0/1 例) 及び MEPM 群 0% (0/3 例) であった。グラム陰性菌に対する経験的治療としてアミカシンが併用された被験者で、本剤の治癒判定時の臨床効果の有効率は、MEPM 群と比較して低い傾向が認められたが、投与開始 28 日後の全死亡率は、本剤群 30.4% (31/102 例) 及び MEPM 群 29.4% (32/109 例) で、投与群間で大きな差異は認められなかった。また、グラム陰性菌に対する経験的治療が行われなかった被験者における治癒判定時の臨床効果の有効率は、本剤群 58.1% (150/258 例) 及び MEPM 群 52.4% (129/246 例) であった。

以上より、グラム陰性菌に対する抗菌薬が併用された被験者の割合は本剤群及び MEPM 群で大きな差異は認められておらず、併用の有無による投与群間の有効性に臨床的に意味のある差はなかった。グラム陰性菌に対する抗菌薬の併用期間は、ほとんどが短期間（3 日以内）であったことから、グラム陰性菌に対する経験的治療として行われた抗菌薬の併用が VNP 患者に対する本剤の有効性評価に及ぼす影響は少ないと考える。

なお、008 試験の本剤群において、グラム陽性球菌に対する経験的治療として、グラム陽性菌に加えグラム陰性菌に対しても抗菌活性を示す抗菌薬であるセファゾリンが併用された被験者が、1 例あった。セファゾリンが併用された症例のベースラインに分離された分離菌は、*S. marcescens* 及び *S. aureus* であった。薬剤感受性の観点から、セファゾリンが *S. marcescens* に対して抗菌活性を示す可能性は低く、本剤の有効性評価に影響を与えた可能性は考えにくい。

機構は、以下のように考える。

グラム陽性菌に対する抗菌薬の併用については、本剤が院内肺炎の原因菌として重要な *S. aureus* 等に対して抗菌活性を有さないことを踏まえると、すべての被験者でグラム陽性菌に対する経験的治療を行うとの規定はやむを得なかったと考える。したがって、原因菌とその薬剤感受性が判明するまではグラム陽性菌に対する抗菌薬を経験的治療として併用することを前提として、本剤の有効性は期待できると判断した。

また、グラム陰性菌に対する抗菌薬の併用については、グラム陰性菌に対する本剤の有効性評価を困難にする可能性があったものの、併用の有無にかかわらず MEPM 群と本剤群の間で臨床効果について

大きな差異は認められておらず、グラム陰性菌に対する抗菌薬の併用による本剤の VNP に対する有効性評価への影響は限定的であったと考える。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、すべての被験者に対してグラム陽性菌に抗菌活性を示す抗菌薬による経験的治療、及び MEPM 耐性 *P. aeruginosa* の発現率が 15%以上の実施医療機関で治験に参加した被験者に対してアミノグリコシド系抗菌薬による経験的治療が規定されていたことから、VNP 患者及び敗血症患者に対する本剤単剤治療の経験が限られていることに留意する必要がある。したがって、製造販売後に、肺炎及び敗血症に対して本剤を使用するに際しては、本剤の適応症、想定される原因菌、地域における各菌株の薬剤感受性データ等を踏まえ、原因菌とその薬剤感受性検査の結果が判明するまで他の抗菌薬を併用する旨の注意喚起が必要である。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討から、VNP 患者及び敗血症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人敗血症患者に対する本剤 3 g TID の投与経験はないことから（7.R.2.2 参照）、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の全体集団、日本人部分集団、敗血症評価対象集団における安全性の概要は表 19 のとおりであった。

表 19 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団		敗血症評価対象集団	
	本剤群 (361 例)	MEPM 群 (359 例)	本剤群 (5 例)	MEPM 群 (8 例)	本剤群 (61 例)	MEPM 群 (39 例)
有害事象	310 (85.9)	299 (83.3)	5 (100)	8 (100)	57 (93.4)	33 (84.6)
副作用	38 (10.5)	27 (7.5)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (6.6)	2 (5.1)
重篤な有害事象	152 (42.1)	129 (35.9)	0	2 (25.0)	30 (49.2)	16 (41.0)
死亡に至った有害事象	105 (29.1)	101 (28.1)	0	2 (25.0)	25 (41.0)	14 (35.9)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	37 (10.2)	42 (11.7)	0	2 (25.0)	10 (16.4)	7 (17.9)

VNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の有害事象の発現割合において、投与群間で大きな差異は認められなかった。特定の部位や組織に偏った特定の事象は報告されず、抗菌薬療法を受けている VNP 患者において典型的で、被験者の多くが重大な合併症を有することが有害事象発現の一因と考えられた。本剤群における発現割合が 5%超であった有害事象は、貧血 [本剤群 8.9% (32/361 例)、MEPM 群 10.6% (38/359 例)]、褥瘡性潰瘍 [本剤群 6.9% (25/361 例)、MEPM 群 4.7% (17/359 例)]、尿路感染 [本剤群 6.6% (24/361 例)、MEPM 群 7% (25/359 例)]、下痢 [本剤群 6.4% (23/361 例)、MEPM 群 7.0% (25/359 例)]、ALT 増加 [本剤群 5.8% (21/361 例)、MEPM 群 3.9% (14/359 例)] 及び AST 増加 [本剤群 5.3% (19/361 例)、MEPM 群 3.9% (14/359 例)] であり、本剤群では下痢 4 例、ALT 増加 2 例及び AST 増加 3 例（下痢、ALT 増加、AST 増加の 1 例は重度、その他は軽度又は中等度）以外は、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は両投与群において約 30%で認められたものの、特定の事象は報告されず、いずれの事象も治験薬との関連は否定され、被験者の基礎疾患や

合併症に起因するものと考えられた。また、008 試験の日本人部分集団の例数は限りがあるものの、日本人に特有の有害事象は認められなかった。

008試験の敗血症評価対象集団における有害事象等の発現割合も、投与群間で大きな差異は認められなかった。いずれの投与群でも2例以上報告された副作用はなかった。本剤群における発現割合が8%超であった有害事象は、尿路感染 [本剤群11.5% (7/61例)、MEPM群2.6% (1/39例)]、下痢 [本剤群9.8% (6/61例)、MEPM群0%] 及び多臓器不全 [本剤群8.2% (5/61例)、MEPM群2.6% (1/39例)] であった。これらの事象はMEPM群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向があったものの、本剤群で報告された事象はいずれも本剤との因果関係が否定され、尿路感染及び下痢については、いずれも軽度又は中等度で投与中止に至った有害事象ではなかった。

また、008試験 (本剤3.0 g TID投与) における有害事象等の発現割合は、IAI又はUTI患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験³⁰⁾ (本剤1.5 g TID投与) よりも高かった³²⁾ が、008試験では、IAI及びUTIよりも重症な疾患であるVNPが対象であったことが要因と考えられた。008試験において、IAI又はUTI患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験よりも発現割合の高かった有害事象は、貧血、褥瘡性潰瘍、尿路感染等であったが、これらは院内肺炎患者ではよく認められる事象である。副作用の発現割合は、008試験の方が低く、下痢及び肝酵素関連事象がIAI又はUTI患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験と共通して認められる副作用であり、008試験で特異的に認められた副作用はなかった。したがって、VNP患者及び敗血症患者に対して、IAI及びUTI患者に対する既承認用量の2倍用量の本剤を投与した際の安全性について、特段の懸念はないと考える。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) の結果から、本剤の安全性は許容可能であると判断した。ただし、日本人敗血症患者に対する本剤 3 g TID の投与経験はないことから (7.R.2.2 参照)、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、脳出血に関する有害事象については、以下の項で議論し、腎機能障害を有する患者における安全性については、7.R.6.1 に記載する。

7.R.3.2 脳出血に関連する有害事象について

申請者は、脳出血に関連する有害事象について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (008試験) において、脳出血が本剤群で5例認められた一方で、MEPM群で認められなかったことから、脳出血に関連する有害事象³³⁾ の発現状況を集計し、確認した (表20)。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連は否定されたが、脳出血に関連する有害事象は、本剤群で4.7% (17/361例)、MEPM群で2.2% (8/59例) に認められた。そのうち、脳出血に関連する有害事象により死亡に至ったのは、本剤群で58.8% (10/17例)、MEPM群で37.5% (3/8例) であった。

³²⁾ IAI患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (013 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CXA-cIAI-10-08/09 試験)、並びにUTI患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (014 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CXA-cUTI-10-04/05 試験) における有害事象の発現割合は、それぞれ 62.0% (62/100例)、43.9% (207/427例)、58.8% (67/114例)、34.4% (182/530例) であった [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成30年11月9日付け)]。

³³⁾ MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「出血性脳血管障害」に該当する事象

表 20 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における脳出血に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群（361 例）	MEPM 群（359 例）
全体	17（4.7）	8（2.2）
小脳出血	0	1（0.3）
脳血腫	2（0.6）	0
脳出血	5（1.4）	0
脳血管発作	1（0.3）	2（0.6）
脳血管障害	1（0.3）	1（0.3）
頭蓋内出血	1（0.3）	1（0.3）
出血性卒中	3（0.8）	1（0.3）
卒中の出血性変化	0	1（0.3）
脳室内出血	1（0.3）	0
くも膜下出血	1（0.3）	0
出血性脳動静脈奇形	1（0.3）	0
硬膜下血腫	1（0.3）	1（0.3）

例数（%）

脳出血に関連する有害事象の発現割合がMEPM群より本剤群で高い傾向が認められたことに関連して、申請者は、脳出血等の発現に関連し得る既往歴、凝固異常を来し得る代表的な薬剤の使用状況、脳出血の発現が認められた被験者での臨床経過等、患者背景が本有害事象に与えた影響について検討した。

脳出血等の発現に関連し得る既往歴³⁴⁾を有していた被験者の割合は、本剤群とMEPM群でそれぞれ57.6%（208/361例）及び51.3%（184/359例）であり、両投与群で大きな差はなかった。

凝固異常を来し得る代表的な薬剤³⁵⁾が治験開始前に投与されていた被験者の割合は本剤群77.6%（280/361例）、MEPM群79.7%（286/359例）であり、治験中に併用していた被験者の割合は本剤群82.8%（299/361例）、MEPM群84.4%（303/359例）であった。抗血栓薬のいずれの分類においても、本剤群とMEPM群で使用されていた薬剤及びその使用割合に大きな差はみられなかった。

以上より、脳出血及び脳梗塞を含む脳出血に関連し得る既往歴を有していた被験者の割合は、本剤群及びMEPM群で大きな差はなかった。また、両投与群で多くの被験者が凝固異常を来し得る薬剤を使用しており、使用薬剤及びその使用割合について投与群間で大きな差はみられなかった。このことから、両投与群とも、被験者の脳出血のリスクは同程度に高かったことが推察される。

次に、脳出血に関連する有害事象が見られた被験者の患者背景について検討した。

本剤群において脳出血を発現した5例中4例は、本剤投与開始以前に脳出血を発症して集中治療室に移されており、脳出血単独の発症ではなく、呼吸困難、脳室内出血、硬膜外血腫の併発と脳血管・開頭手術実施、頸椎骨折、心停止等の症状を有する又はそれらに対する治療が施されていた。また本剤投与開始以前に脳出血を発症していなかった1例も、虚血性脳卒中及び心房細動を併発しており、その後重度の肺塞栓症を発症して血栓溶解療法が実施されており、脳出血のリスクが高い状況であった。さらに、すべての被験者は前治療薬及び併用薬として、凝固異常を来し得る薬剤を投与されていることから、本剤による脳出血リスクを評価することは非常に困難であり、本剤群における脳出血は、偶発的に治験薬投与開始前から被験者が有していた脳出血リスクが顕在化したものとする。

また、脳出血に関連する有害事象が見られた被験者のうち、本剤群100%（17/17例）及びMEPM群87.5%（7/8例）で脳出血等の発現に関連し得る既往歴を有しており、投与群間で大きな差はなかった。凝固異常を来し得る代表的な薬剤³⁵⁾が治験開始前に投与されていた被験者の割合は本剤群58.8%（10/17例）、MEPM群62.5%（5/8例）であり、治験中に併用していた被験者の割合は本剤群64.7%（11/17例）、MEPM

³⁴⁾ 臨床的な観点から脳出血のリスクの増大に関連があるとされている併存疾患を考慮の上、脳出血、頭部外傷（脳損傷を含む）又は脳虚血を含む脳出血との因果関係が生物学的に妥当と考えられる事象

³⁵⁾ 解剖治療化学分類で抗血栓薬に分類される「酵素」、「ヘパリン類」、「その他の抗血栓薬」、「血小板薬集薬、ヘパリンを除く」及び「ビタミン K 拮抗薬」

群75.0% (6/8例) であった。凝固異常を来し得る代表的な薬剤の使用状況について、投与群間で大きな差はなかった。また、脳出血に関連する有害事象を発現した被験者におけるプロトロンビン時間及び血小板数は、治験薬投与前後で大きな変動はないことから、本剤による凝固系の異常とは考えにくかった。

非臨床試験においても、脳出血に関連する所見は認められておらず、IAI又はUTI患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験³⁰⁾のうち、UTI患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (014試験) において、脳出血に関連する事象として被殻出血が1例 (1/114例) 報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

以上より、本剤による脳出血に関連する有害事象の発現リスクは非常に低いと考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) で報告された脳出血に関連する有害事象は、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連が否定されており、また、脳出血等の発現に関連し得る既往歴を有し、凝固異常を来し得る薬剤が高頻度に使用されており、治験薬投与以外の出血リスクを有する集団において生じているとする申請者の説明は一定の理解が可能である。しかしながら、投与群間で脳出血等の発現に関連し得る患者背景に大きな違いは認められないにもかかわらず、本剤群における発現割合はMEPM群よりも高い傾向が認められ、本剤投与が脳出血に関連する有害事象の発現に影響を及ぼす可能性は否定できない。また、脳出血は死亡や後遺症の残存等の重大な転帰に至る可能性のある事象であり、008 試験においても脳出血関連の有害事象により死亡に至った症例が本剤群では MEPM 群と比べて多く認められていることから、脳出血が発現する可能性について、本剤の添付文書において注意喚起することが重要である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、ESBL産生菌及び緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して抗菌活性を有することから、過去にβ-ラクタム系の使用歴がある患者、ESBL産生菌の検出歴のある患者、緑膿菌による感染リスクの高い高齢者や免疫機能が低下した患者が本剤の主な対象になり得ると考える。

国際共同第Ⅲ相試験 (008試験) において、本剤は、MEPMに対して有効性について非劣性が示された。MEPMは国内外のガイドラインにおいて (日本呼吸器学会、成人肺炎診療ガイドライン2017、Clin Infect Dis 2016; 63: e61-e111等)、「重症及び/又は耐性菌リスクのある」人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎患者に対して推奨されていることから、本剤の対象患者もMEPMと同様に、重症度が高い及び/又は耐性菌リスクの高い、又は強く疑われる院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎に対する治療の選択肢の一つになり得る。また、国内外のガイドラインの分類における、敗血症や死亡リスクの高いとされる「重症及び耐性菌リスクのある」患者集団に対しては、本剤と他の抗菌薬の二剤併用療法として使用されると考える。

敗血症について、国内外ガイドラインにおいて、MEPMはESBL産生菌等の耐性菌感染が疑われる、又は原因菌が特定できない敗血症に対する経験的治療の薬剤の一つとして推奨されていることから [JAID/JSC感染症治療ガイドラインー敗血症およびカテーテル関連血流感染症ー (日本化学療法学会雑誌 2017; 66: 82-117)、Intensive Care Med 2017; 43: 304-377等]、本剤はグラム陰性菌が疑われる及びESBL産生菌等の耐性菌リスクの高い敗血症患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得ると考える。敗血症が生命の危機につながる重症疾患であること、感染巣が不明な場合が多いこと等を踏まえると、敗血症に対する選択肢は可能な限り多いことが各クラスの薬剤感受性保持の観点から望ましいと考える。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験成績（7.R.2、7.R.3参照）等から、本剤は院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎、並びに敗血症に対する治療選択肢の一つになると考える。感染症対策において耐性菌の出現が懸念となっている状況であり、製造販売後には他の抗菌薬と同様、本剤についても医療現場で適正に使用されるよう情報提供を行うとともに、適正使用に関する情報を収集することが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）の対象である VNP 患者は、市中肺炎及び人工呼吸器を装着していない院内肺炎と比較して、より死亡率の高い重篤な感染症と考えられるため、008 試験において VNP 患者に対する本剤の有効性が示されたことに基づき、VNP を含めた肺炎全体に対して本剤の有効性は期待できると考え、適応症を「肺炎」と設定することは可能と考えた。

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の適応菌種に「セラチア属」及び「インフルエンザ菌」を、適応症に「敗血症」及び「肺炎」を追加することは可能と判断した。ただし、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）が VNP 患者を対象とした試験であったことを考慮すると、本剤は院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎等、重篤な病態の患者に使用されることが適切と考えるため、製造販売後には、本剤の投与が必要と考えられる患者に対して適切に使用されるよう注意喚起する等、申請者は本剤の適正使用に関する情報を医療現場に情報提供するとともに、適正使用に関する情報を収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果、第Ⅰ相試験データに基づく臨床薬理での検討等を踏まえ、VNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における用法・用量は、既承認の IAI 及び UTI に対する用量の 2 倍である本剤 3 g TID にて 60 分かけて投与することと設定した（6.R.1 参照）。その結果、VNP 患者の全体集団及び敗血症評価集団に対する本剤の有効性と安全性が確認された（7.R.2、7.R.3 参照）。

以上より、本剤の申請用法・用量は本剤 3 g TID を 60 分かけて点滴静注することと設定した。

機構は、本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討を踏まえ、肺炎及び敗血症に対する本剤の用法・用量を、「通常、成人には 1 回 3g（タゾバクタムとして 1 g/セフトロザンとして 2 g）を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。」と設定することは可能と判断した。また、以下の検討を踏まえ、既承認の IAI 及び UTI と同様に、肺炎及び敗血症の重度（CL_{CR} 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6.1 腎機能障害を有する患者における用量調節について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する用量調節について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する患者に対しては、臨床薬理の観点から、腎機能に基づく本剤の用量調節が必要と判断され [ザバクサ配合点滴静注用 審査報告書 (平成 30 年 11 月 9 日付け)]、国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) では、既承認用量と同様に中等度 (CL_{CR} 30~50 mL/分) の腎機能障害被験者には腎機能正常被験者の 2 分の 1 (1.5 g)、重度 (CL_{CR} 15~29 mL/分) の腎機能障害を有する被験者には腎機能正常被験者の 4 分の 1 (750 mg) の用量を TID 投与することと設定された。008 試験における腎機能別の有効性 (臨床効果の有効率) は表 21 のとおりであった。腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者と比較して、本剤群及び MEPM 群ともに、有効性が低くなる傾向が認められたが、全体集団における本剤の有効性は MEPM 群と比較して、腎機能の程度によらず大きな差異は認められなかった。敗血症評価対象集団については、被験者例数が少ないため、一定の傾向は認められなかった。

表 21 国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) における腎機能別の有効性 (臨床効果の有効率)

CL_{CR}	全体集団 (ITT 集団)		敗血症評価対象集団	
	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群
80 mL/分以上 (腎機能正常)	58.1 (132/227)	58.5 (138/236)	25.7 (9/35)	23.3 (7/30)
50 mL/分超 80 mL/分未満	54.9 (45/82)	45.5 (35/77)	18.8 (3/16)	0 (0/6)
30 mL/分以上 50 mL/分以下	37.1 (13/35)	42.3 (11/26)	40.0 (2/5)	0 (0/1)
15 mL/分以上 30 mL/分未満	41.2 (7/17)	47.6 (10/21)	20.0 (1/5)	0 (0/2)
15 mL/分未満又は透析中 ^{a)}	0	100 (1/1)	0	0

% (例数)

a) 008 試験では除外基準に該当

安全性について、腎機能別の安全性の概要は表 22 のとおりであった。中等度 (30 mL/分以上 50 mL/分以下) 及び重度 (15 mL/分以上 30 mL/分未満) の腎機能障害を有する被験者の有害事象の発現割合は、正常 (80 mL/分以上) 又は軽度 (50 mL/分超 80 mL/分未満) の腎機能障害と比較してやや高い傾向が認められたものの、本剤群と MEPM 群で同程度であった。全般的に、認められた有害事象は特定の部位や組織に偏ることなく発現しており、腎機能の程度による明確な差異はなかった。敗血症評価対象集団については、腎機能別の有害事象の発現割合は、 CL_{CR} が 80 mL/分未満の被験者が少ないものの、腎機能の程度による明確な差異はなかった。

表 22 国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）における腎機能別の安全性（安全性解析対象集団）

		80 mL/分以上		50 mL/分超 80 mL/分未満		30 mL/分以上 50 mL/分以下		15 mL/分以上 30 mL/分未満	
		本剤群 (227 例)	MEPM 群 (235 例)	本剤群 (82 例)	MEPM 群 (77 例)	本剤群 (35 例)	MEPM 群 (26 例)	本剤群 (17 例)	MEPM 群 (21 例)
全体集団	有害事象	189 (83.3)	193 (82.1)	72 (87.8)	62 (80.5)	33 (94.3)	24 (92.3)	16 (94.1)	20 (95.2)
	副作用	23 (10.1)	19 (8.1)	11 (13.4)	1 (1.3)	2 (5.7)	4 (15.4)	2 (11.8)	3 (14.3)
	重篤な有害事象	79 (34.8)	71 (30.2)	42 (51.2)	30 (39.0)	21 (60.0)	13 (50.0)	10 (58.8)	15 (71.4)
	死亡に至った有害事象	51 (22.5)	50 (21.3)	33 (40.2)	27 (35.1)	13 (37.1)	11 (42.3)	8 (47.1)	13 (61.9)
	投与中止に至った有害事象	16 (7.0)	23 (9.8)	10 (12.2)	10 (13.0)	7 (20.0)	3 (11.5)	4 (23.5)	6 (28.6)
	敗血症評価対象集団								
		80 mL/分以上		50 mL/分超 80 mL/分未満		30 mL/分以上 50 mL/分以下		15 mL/分以上 30 mL/分未満	
		本剤群 (35 例)	MEPM 群 (30 例)	本剤群 (16 例)	MEPM 群 (6 例)	本剤群 (5 例)	MEPM 群 (1 例)	本剤群 (5 例)	MEPM 群 (2 例)
敗血症評価対象集団	有害事象	32 (91.4)	25 (83.3)	15 (93.8)	5 (83.3)	5 (100)	1 (100)	5 (100)	2 (100)
	副作用	2 (5.7)	2 (6.7)	1 (6.3)	0	0	0	1 (20.0)	0
	重篤な有害事象	12 (34.3)	11 (36.7)	10 (62.5)	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (100)	5 (100)	2 (100)
	死亡に至った有害事象	10 (28.6)	9 (30.0)	9 (56.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (100)	4 (80.0)	2 (100)
	投与中止に至った有害事象	2 (5.7)	4 (13.3)	5 (31.3)	2 (33.3)	0	0	3 (60.0)	1 (50.0)

例数 (%)

以上より、臨床薬理の観点から設定された腎機能に基づく用量調節について、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）においてその適切性を支持する結果が得られていることから、腎機能障害を有する患者に対する用量調節の目安（CL_{CR} 30~50 mL/分の患者は本剤 1.5 g TID 投与、CL_{CR} 15~29 mL/分の患者は本剤 750 mg TID 投与）を添付文書で情報提供することとした。また、008 試験において除外基準に該当した血液透析中の腎不全患者に対する本剤の投与経験は得られていないが、臨床薬理の観点から（6.R.2 参照）、初回 2.25 g、その後、維持用量として本剤 450 mg TID 投与との目安を設定することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

臨床薬理の観点及び臨床試験の結果から、腎機能に基づく用量調節の目安を添付文書で情報提供することは受入れ可能である。ただし、重度（CL_{CR} 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与時のデータは限られていることから、製造販売後には、既承認の IAI 及び UTI と同様に、肺炎及び敗血症についてもこれらの情報を収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下を目的とした特定使用成績調査を計画している。

- 日本人敗血症患者に対する本剤投与時の安全性の検討
- 重度の腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 未満）を有する患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与時の安全性の検討
- 適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する感受性の経年推移の検討

機構は、本剤の製造販売後の調査として上述の特定使用成績調査を計画・実施することは適切と考える。また、医療現場において本剤が適切な対象に対して使用されるよう情報提供を行うとともに、適正使用に関する情報収集をする必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の敗血症及び肺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、敗血症及び肺炎における新たな治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 30 日

申請品目

- [販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
- [一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 2 月 21 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、他の抗菌薬が経験的治療として併用されており、VNP 患者及び敗血症患者に対する本剤単剤治療の経験が限られていることに留意する必要があることに関連して、製造販売後の本剤と他の抗菌薬との併用について、どの菌を考慮した上での併用なのか等、具体的に適切に情報提供する必要がある。

機構は、本剤が肺炎及び敗血症の代表的な原因菌である *S. aureus* 等のグラム陽性球菌に対する本剤の有効性が確認されていないことを踏まえ、肺炎又は敗血症患者に本剤を使用する場合には、本剤の適応菌種等を踏まえ、グラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うことが必要と考える。この点について、本剤の添付文書において注意喚起し、製造販売後には、他の薬剤との併用に関する情報を医療現場に提供するよう、申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は支持され、脳出血の発現リスクに関連して、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、脳出血に関連する有害事象が本剤群では MEPM 群と比べて多く認められており、本剤の添付文書において脳出血が発現する可能性について注意喚起をする必要があると考える。

- ・008 試験における脳出血に関して、基礎疾患に起因した可能性が高いとも考えられるが、添付文書で注意喚起した上で、製造販売後の情報収集により引き続き検討する必要がある。

機構は、脳出血の発現リスクについて添付文書で注意喚起した上で、製造販売後には脳出血に関連する事象について情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.3 効能・効果について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・肺炎については人工呼吸器関連肺炎をはじめとする院内発症に対する効能を主に想定すべきであり、明らかに市中獲得と考えられる肺炎に対する安易な使用を避ける必要がある。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(008 試験)がグラム陰性菌を主な原因菌とする VNP 患者を対象とした試験であったことを考慮すると、本剤は院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎等、重篤な病態の患者に使用されることが適切と考える。そのため、本剤の投与が必要と考えられる患者に対して適切に使用されるよう、本剤の添付文書において、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与する必要がある旨を注意喚起し、製造販売後には、本剤の適正使用に関する情報を医療現場に提供するとともに、適正使用に関する情報を収集するよう、申請者に指示し、申請者は了承した。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子(案)は表 25 のとおり提出された。

表 23 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 ・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 ・急性腎障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳出血 	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満)及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性 ・敗血症患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性 		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性） ・特定使用成績調査（敗血症患者への投与時の安全性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 25 使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査（重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性）	
目的	重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性を把握する。
調査方法	連続登録方式
対象患者	重度の腎機能障害のある患者（CL _{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了又は中止 14 日後まで
予定症例数	30 例
主な調査項目	患者背景、使用理由、本剤の投与状況、併用薬剤、血液透析療法の有無、臨床経過／臨床検査値、薬物血中濃度、細菌学的検査、有害事象、最終アウトカム

特定使用成績調査（敗血症患者への投与時の安全性）	
目的	敗血症患者への投与時の安全性
調査方法	連続登録方式
対象患者	本剤が投与された敗血症患者
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了又は中止 14 日後まで
予定症例数	45 例
主な調査項目	患者背景、使用理由、本剤の投与状況、併用薬剤、血液透析療法の有無、臨床経過／臨床検査値、細菌学的検査、有効性、有害事象

特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）	
目的	本剤適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。
調査方法	調査単位期間中に全国の医療機関において分離された本剤適応菌種（臨床分離株）を収集し、MIC を測定する。
収集予定菌株数	調査単位期間（1 年間）あたり <i>K. aerogenes</i> 、 <i>S. marcescens</i> 及び <i>H. influenzae</i> 各 20 株
実施期間	1 回目 販売開始 3 年目（1 年間） 2 回目 販売開始 4 年目（1 年間）
主な調査項目	各菌種に対する本剤及び参照薬剤の MIC、ESBL の検出、薬剤耐性緑膿菌の検出、採取菌種情報、宿主情報

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
18	表 15	全体集団の MEPM 群の臨床効果の有効率 <u>54.4 (97/362)</u>	全体集団の MEPM 群の臨床効果の有効率 <u>53.3 (194/364)</u>
19	表 16	a) 投与開始 28 日後の全死亡及び細菌学的効果の有効率の定義は表 18 に示したものと同一。	a) 投与開始 28 日後の全死亡及び細菌学的効果の有効率の定義は表 15 に示したものと同一。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和9年1月7日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

本剤に感性のレンサ球菌属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌

<適応症>

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

[用法・用量]

<膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍>

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

<敗血症、肺炎>

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
%fT>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
%fT>C _T	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が閾値濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
%T>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the total drug concentration exceeds the MIC	総薬物濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
ABPC	Ampicillin	アンピシリン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time of administration up to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CL	Clearance	クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _T	Threshold concentration	閾値濃度
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ESBL	Extended spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
K _{1E}	Rate constant for disposition from plasma to ELF	血漿コンパートメントから肺コンパートメントへの流入速度定数
K _{E0}	Rate constant for elimination from ELF	肺コンパートメントからの消失速度定数
MEPM	Meropenem	メロペネム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartment clearance	コンパートメント間のクリアランス
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
t _{1/2}	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回
UTI	Urinary tract infection	尿路感染症

略語	英語	日本語
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Ventilated HABP	Ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia	院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		ザバクサ配合点滴静注用