

審査報告書

平成 25 年 7 月 8 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]	キュビシン静注用 350mg
[一 般 名]	ダプトマイシン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 12 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にダプトマイシン 350mg (力価) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (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

審査結果

平成 25 年 7 月 8 日

[販 売 名] キュビシン静注用 350mg
[一 般 名] ダプトマイシン
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 12 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤を静脈内投与した際の有効性は期待でき、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。なお、本剤を静脈内投与した際の安全性及び有効性については、製造販売後に情報収集し、得られた情報については適切に医療現場に提供する必要があると考える。

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、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した。

[効能・効果] <適応菌種>
ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）
<適応症>
敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
[用法・用量] [敗血症、感染性心内膜炎の場合]
通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。
[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]
通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

(下線部追記)

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キュビシン静注用 350mg
[一 般 名]	ダプトマイシン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にダプトマイシン 350mg (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の 二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
[申請時用法・用量]	[敗血症、感染性心内膜炎の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。 [深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の 二次感染の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

(下線部追記)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ダプトマイシン（以下、「本薬」）は、米国 Eli Lilly and Co.によって発見され、米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc.により開発された環状リポペプチド系抗生物質である。本薬は、放線菌 *Streptomyces roseosporus* の発酵産物であり、グラム陽性菌に対し抗菌活性を示す。また、本薬は、細胞膜に結合して膜電位の脱分極を引き起こし、タンパク質、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより、細胞融解を引き起こすことなく細菌を死滅させるとされている。

米国及び欧州では、それぞれ 2003 年 9 月及び 2006 年 1 月にダプトマイシン感性のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and skin structure infection : cSSSI) を効能・効果として本薬注射剤（以下、「本剤」）1 日 1 回 4mg/kg の 30 分間点滴静注が承認された後、それぞれ

2006年5月及び2007年8月に黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症¹⁾を効能・効果として本剤1日1回6mg/kgの30分間点滴静注が追加承認されている。さらに、利便性の高い投与方法として、本剤の2分間での静脈内注射（以下、「2分間静注」）が開発され、米国及び欧州でそれぞれ2010年11月及び2009年4月に承認されている。

本邦では、2011年からMSD株式会社により開発され、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染並びにびらん・潰瘍の二次感染を効能・効果として本剤1日1回4mg/kgの30分間点滴静注、敗血症及び感染性心内膜炎を効能・効果として本剤1日1回6mg/kgの30分間点滴静注が2011年7月に承認されている。

初回申請において、海外臨床試験成績に基づき2分間静注の用法についても承認申請されたが、審査の過程で、日本人での本剤2分間静注の臨床試験成績がないため承認を取得するにはデータが不十分であると判断されたことから、申請用法のうち、2分間静注の承認申請は取り下げられた。しかしながら申請者は、本剤の静注は、本邦においても有用な用法と考えたことから、静注の開発を行うこととした。開発に際しては、より利便性の高い用法として、2分間よりも単時間での急速静注を可能とすることが望ましいと考え、日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験（003試験）では、本剤を10秒間静脈内投与（以下、「10秒間静注²⁾」）を実施した。今般、国内単回投与試験（003試験）において、本剤10秒間静注時の安全性が確認されたことから、本剤の用法に緩徐な静脈内注射を追加するため、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2013年4月現在、本剤は米国、欧州等75の国と地域で承認されている³⁾。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、国内単回投与試験（003試験）における本薬の血漿中濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー法が用いられた⁴⁾。

¹⁾ 米国では、メチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による菌血症（右心系感染性心内膜炎を伴うものを含む）、欧州では、黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症（右心系感染性心内膜炎又はcSSSIを伴う）を適応症として承認された。

²⁾ 国内単回投与試験（003試験）では、薬物動態評価のために投与時間が設定され、実施された。

³⁾ 2013年4月現在、本剤の30分間点滴静注は米国、欧州等75の国と地域で、本剤の2分間静注は米国、欧州及びカナダを含む50の国と地域で承認されているが、本邦での申請用法である「緩徐に静脈内注射する」との用法で承認されている国と地域はない。

⁴⁾ 定量下限値：3µg/mL

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、日本人健康成人を対象に本剤を 10 秒間静注又は 30 分間点滴静注した際の薬物動態が検討された国内単回投与試験（003 試験）の成績が提出された。

(1) 日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験 [5.3.3.1.1 : 003 試験<20██年██月>]

日本人健康成人男性（薬物動態解析対象 16 例）を対象に、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注又は 30 分間点滴静注で単回投与した際の薬物動態が交叉比較法により検討された。本剤の各投与法における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 各投与法における本剤 6mg/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} ^{a)} (μg·h/mL)	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	C _{24h} ^{a)} (μg/mL)	t _{1/2} ^{c)} (h)	V _d ^{d)} (L/kg)	CL ^{d)} (mL/h/kg)
10 秒間 静注	700 [671, 729]	133 [122, 143]	0.0361	8.14 [7.51, 8.83]	9.22 (0.586)	0.115 (0.010)	8.60 (0.690)
30 分間 点滴静注	690 [660, 721]	88.2 [83.6, 93.1]	0.500	7.76 [7.23, 8.32]	9.25 (0.630)	0.117 (0.012)	8.72 (0.758)

AUC_{0-∞} : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血漿中濃度、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

C_{24h} : 投与 24 時間後の血漿中濃度、t_{1/2} : 消失半減期、V_d : 分布容積、CL : クリアランス

a) 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した [95%信頼区間]。

b) 中央値 c) 調和平均 (ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差) d) 算術平均 (標準偏差)

<審査の概略>

(1) 10 秒間静注による本剤反復投与時の血漿中本薬濃度について

申請者は、10 秒間静注により本剤を反復投与した際の血漿中本薬濃度について、以下のとおり説明している。

日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験（003 試験）において、10 秒間静注時の薬物動態パラメータは、30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータと比較して、C_{max}が約 1.5 倍高値を示し、t_{max}が短縮したが、その他の薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。国内単回投与試験（003 試験）における血漿中本薬濃度データを用いて、10 秒間静注での反復投与時の血漿中本薬濃度をシミュレーションした結果、定常状態におけるC_{max}及びC_{min}（次回投与直前血漿中本薬濃度）の平均値 [最小値, 最大値] はそれぞれ 143μg/mL [118, 178μg/mL] 及び 9.76μg/mL [6.86, 12.4μg/mL] であった。

日本人で安全性が確認されている血漿中本薬濃度の上限は、日本人健康成人男性を対象に本剤 12mg/kg を 30 分間点滴静注で単回投与した際のC_{30min}（投与 30 分後の血漿中本薬濃度、平均値 : 156μg/mL、最大値 : 186μg/mL）及び本剤 10mg/kg を 30 分間点滴静注で 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注した際の定常状態におけるC_{max}（平均値 : 148μg/mL、最大値 : 169μg/mL）であった（001 試験）⁵⁾。また、外国人で安全性が確認されている血漿中本薬濃度の上限は、外国人健康成人を対象に本剤 12mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の定常状態におけるC_{max}（平均値 : 180μg/mL、最大値 : 211μg/mL）であった（DAP-ADT-04-02 試験）⁵⁾。

以上より、日本人健康成人を対象に本剤の 10 秒間静注での反復投与試験を実施していないものの、実施した国内単回投与試験（003 試験）結果に基づき予測される本剤 6mg/kg 反復投与時の血

⁵⁾ キュピシン静注用 350mg 初回申請時資料として提出済み。

漿中本薬濃度は、国内外で安全性が確認されている血漿中本薬濃度と比較し、平均値及び最大値ともに同程度以下であることを確認した。

機構は、以下のとおり考える。

国内単回投与試験（003 試験）結果より、本剤 6mg/kgを 10 秒間静注及び 30 分間点滴静注した際の C_{max} 及び t_{max} 以外の薬物動態パラメータに大きな差異は認められないこと、10 秒間静注による反復投与試験は実施されていないものの、国内単回投与試験（003 試験）に基づく反復投与時の予測結果から、10 秒間静注により反復投与した際の C_{max} についても、既に国内外で安全性が確認されている C_{max} の範囲内であったことから、本剤 6mg/kgを 10 秒間静注により反復投与した際に安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

なお、本剤を 10 秒間静注した際の安全性及び用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項で議論したい。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された試験の概略＞

本申請に際し、評価資料として日本人健康成人を対象に本剤を 10 秒間静注した際の安全性及び忍容性が検討された国内単回投与試験（003 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象に本剤を 30 分間点滴静注により単回又は反復投与した国内第 I 相試験 1 試験（001 試験）及び海外第 I 相試験 2 試験（DAP-00-02 試験及びDAP-ADT-04-02 試験）、並びに健康成人を対象に本剤を 2 分間静注により単回又は反復投与した海外第 I 相試験（DAP-001 試験及びDAP-003 試験）の成績が提出された⁵⁾。

(1) 日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験 [5.3.3.1.1 : 003 試験<20■■年■■月>]

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 20 例 (本剤群 16 例、プラセボ群 4 例)] を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的とした二重盲検無作為化交叉比較試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験」の項参照)。

用法・用量は本剤 6mg/kg 又はプラセボを単回で 10 秒間静注又は 30 分間点滴静注することと設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) 及び副作用⁶⁾ (臨床検査値異常を含む) は、下表のとおりであった。また、死亡例、その他重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁾ 「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」、「考えにくい」及び「確実になし」のうち、「確実にあり」、「たぶんあり」及び「どちらともいえない」と判定された事象を副作用とした。

表 有害事象及び副作用の発現状況

	本剤群				プラセボ群			
	10 秒間静注		30 分間点滴静注		10 秒間静注		30 分間点滴静注	
評価例数	16		16		4		4	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	2 (12.5)	1 (6.3)	7 (43.8)	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
腹痛	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0
投与部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
鼻咽頭炎	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
血中CPK増加	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、本剤 10 秒間静注時の有効性について、以下のとおり説明している。

本薬の有効性に関連する薬物動態/薬力学（PK/PD）パラメータは、*in vivo*試験より菌の最小発育阻止濃度（MIC）に対するAUC及びC_{max}の比率（AUC/MIC比及びC_{max}/MIC比）と報告されている⁷⁾。また、近年、有効性に関連するPK/PDパラメータをAUC/MIC比とし、臨床薬物動態データ及び臨床分離菌株薬物感受性データを用いたモンテカルロシミュレーションに基づく有効性向上のための方策が報告されており⁸⁾、本剤を 10 秒間静注した際のAUC及びC_{max}は、30 分間点滴静注したときと比較してそれぞれ同程度及び約 1.5 倍となったことから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 日本人健康成人を対象とした国内単回投与試験」の項参照）、10 秒間静注時においても 30 分間点滴静注時と同程度の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のとおり考える。

本申請において、本剤を 10 秒間静注した際の有効性は検討されていないものの、非臨床試験から本薬の有効性はAUC/MIC比及びC_{max}/MIC比と相関することが示唆されていること、本剤を 10 秒間静注した際のAUC及びC_{max}は、30 分間点滴静注時と比較して同程度以上であることを踏まえると、本剤の 10 秒間静注時では 30 分間点滴静注時と同様の有効性が期待できると考える。

なお、製造販売後調査においては、本剤静注時の有効性について情報を収集し、30 分間点滴静注時の有効性に大きな差異がないことを確認する必要があると考える。

(2) 安全性について

申請者は、本剤静注時の安全性について、① 健康成人を対象とした国内外臨床試験成績、② 患者を対象とした国内外臨床試験成績、及び③ 海外製造販売後の安全性情報から、以下のとおり説明している。

① 健康成人を対象とした国内外臨床試験成績

⁷⁾ Tally FP et al, *Expert Opin Investig Drugs*, 8:1223-1238,1999、Louie A et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 45:845-851,2001、Safdar N et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 48:63-68,2004.

⁸⁾ Canut A et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31:2227-2235,2012、Asín E, *Int J Antimicrob Agents*, 40:313-322,2012

本剤を 10 秒間静注した国内単回投与試験 (003 試験) で認められた有害事象について、健康成人を対象に本剤を 30 分間点滴静注にて単回又は反復投与した国内第 I 相試験 (001 試験)⁵⁾ 及び海外第 I 相試験 (DAP-00-02 試験及びDAP-ADT-04-02 試験)⁵⁾、並びに健康成人を対象に本剤を 2 分間静注にて単回又は反復投与した海外第 I 相試験 (DAP-001 試験及びDAP-003 試験)⁵⁾ を比較した結果は下表のとおりであった。国内単回投与試験 (003 試験) では、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した時の有害事象発現率は 12.5% (2/16 例) であり、30 分間点滴静注時 [43.8% (7/16 例)] と比較して発現頻度の増加は認められず、本剤で特定された重要な有害事象である筋障害及び CPK 増加、末梢神経障害、並びにショック及びアナフィラキシー様症状の増加も認められなかった。また、国内外臨床試験において、10 秒間静注又は 2 分間静注により、特有の有害事象は認められなかった。

表 本剤 10 秒間又は 2 分間静注並びに 30 分間点滴静注時の有害事象発現状況 (いずれかの群で 2 例以上に発現)

投与時間	003 試験		001 試験								DAP-00-02 試験			DAP-ADT-04-02 試験			DAP-001 試験		DAP-003 試験		
	単回		単回				反復				反復			反復			単回		反復		
	10 秒	30 分	30 分				30 分				30 分			30 分			2 分	30 分	2 分		
用量 (mg/kg)	6	6	2	4	6	9	12	4	6	10	4	6	8	6	8	10	12	6	6	4	6
評価例数	16	16	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	9	9	16	15	8	12	
有害事象発現例数	2	7	0	0	0	0	3	0	1	0	3	3	6	4	1	9	7	6	5	2	8
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	1	0	0	0	0
下痢	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
アデノウイルス性 上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	1	0	1	1
血中ビリルビン増加	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位静脈炎 (又は注射部位反応)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
β-N アセチル D グル コサミニダーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中 β2 ミクログロブ リン増加	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

例数

② 患者を対象とした国内外臨床試験成績

患者を対象とした国内外臨床試験⁹⁾において、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際と同程度の $C_{max}^{10)}$ が認められた 10 例のうち 8 例に有害事象が発現した。また、3 例では本剤との因果関係が否定できない事象¹¹⁾ が認められたが、いずれの症例も軽度又は中等度であり、1 件 (ALT 増加) を除いて回復が認められた。また、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際と同程度の C_{max} の上限閾を超える $C_{max}^{10)}$ が認められた 10 例では、全例で有害事象が発現し、5 例で本剤との因果関係が否定できない事象¹²⁾ が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、1 件 (血小板減少症) を除

⁹⁾ 国内第 III 相試験 (002 試験) 及び海外臨床試験 (DAP-SST-98-01 試験、DAP-SST-99-01 試験、DAP-SST-9801B 試験及び DAP-IE-01-02 試験) [キュービシン 静注用初回申請時資料として提出済み]。

¹⁰⁾ 国内単回投与試験 (003 試験) において本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際に得られた C_{max} の 25 パーセントイル (116µg/mL) 及び 75 パーセントイル (144µg/mL) をそれぞれ下限閾及び上限閾とし、「本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際と同程度の C_{max} 」と定義された。

¹¹⁾ 胸部不快感、血中 CPK 増加、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、咳嗽、悪心、便秘及び口内乾燥各 1 件

¹²⁾ 下痢が 3 件、カンジダ症、尿路感染、血小板減少症、錯覚感及び悪心が各 1 件

き処置せず回復し、血小板減少症についても投与中止により回復した。

③ 海外製造販売後の安全性情報

海外製造販売後の安全性情報では、本剤を2分間静注した際の安全性を調査したデータはないが、自発報告、並びに海外の観察試験 [Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) 及び European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EU-CORE)]¹³⁾ より、本剤が短時間で投与された症例の安全性情報は以下のとおりであった。

海外製造販売後の自発報告

海外製造販売後の自発報告 3448 件 (2003 年 11 月～2013 年 3 月 11 日) のうち、本剤が 30 分より短時間で投与された 17 例¹⁴⁾ が確認された。うち 4/17 例は投与ミスで短時間投与が行われた旨が報告されたものであり、有害事象は報告されていない。残る 13/17 例について、未知の有害事象として 2 例に灼熱感、1 例に息切れが認められたが、いずれも非重篤であった。なお、これらの事象は、当該自発報告において本剤の 30 分間点滴静注でも報告されている (灼熱感 4/3431 例、息切れを伴う好酸球性肺炎等の呼吸器、胸郭及び縦隔障害に類する有害事象 283/3431 例)。

CORE及びEU-CORE

CORE及びEU-COREでは 1969 例の患者が登録された。そのうち 75 例で 5 分未満の投与時間で本剤が使用されており、21.3% (16/75 例) で少なくとも 1 件以上の有害事象が、5.3% (4/75 例) で本剤と因果関係が否定できない有害事象が認められ、2 例で重篤な事象 (心突然死¹⁵⁾ 及び腎機能障害が各 1 件) が認められた。一方、5 分以上の時間をかけて投与された患者 (1682 例) のうち、17.1% (287/1682 例) で少なくとも 1 件以上の有害事象が、5.1% (85/1682 例) で本剤と因果関係が否定できない有害事象が認められ、そのうち 14 例で重篤な事象¹⁶⁾ が認められた。また、投与部位反応の発現率は、5 分未満の投与時間では認められず、5 分以上の投与時間で 0.2% (3/1682 例) であった。以上より、投与時間が 5 分未満と 5 分以上投与では投与例数に大きな差があるものの、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

以上①～③より、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際の安全性上のリスクは、既に承認されている 30 分間点滴静注よりも高くはないと考える。なお、本剤 10 秒間静注の安全性を検討した臨床試験は国内単回投与試験 (003 試験) のみであること、患者を対象に本剤を 10 秒間静注した際の安全性は確認されていないことについて、情報提供資料を用いて情報提供する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

国内単回投与試験 (003 試験) において、本剤を 10 秒間静注した際に、既承認の投与方法と比

¹³⁾ 欧米において、本剤の 30 分間点滴静注の製造販売承認後、2 分間静注の用法追加が承認されるより前に行われたレトロスペクティブな観察試験。

¹⁴⁾ 投与時間の詳細は不明である。

¹⁵⁾ ドイツにおいて、68 歳男性の糖尿病性足病変の複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI) の治療において、前治療薬効果不十分のため本剤 6mg/kg (500mg) が 48 時間ごとに 1 回の用法・用量で投与された (投与開始 20 日後頃に、過失により本剤 6mg/kg 1 日 2 回で投与された日があった)。また、投与開始 22 日目よりアシクロビルが併用投与された (投与期間・投与目的は不明)。患者は投与開始 28 日目に心突然死のため死亡した (解剖所見は報告されていないが、心突然死と本剤との因果関係はあり (related) と報告されている)。

¹⁶⁾ 2 件以上報告された事象は、血中 CPK 増加 4 件及びクロストリジウム感染 2 件であった。

較して、新たな有害事象及び重篤な事象は認められておらず、国内外臨床試験及び海外製造販売後の情報においても、投与時間による有害事象の発現状況に大きな差異は認められていないこと、本剤を 10 秒間静注した際の血漿中本薬濃度は、安全性が確認されている血漿中本薬濃度の範囲内であることも踏まえると（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 10 秒間静注による本剤反復投与時の血漿中本薬濃度について」の項参照）、現時点において、本剤を静注した際の安全性について大きな懸念はないと考える。なお、患者に対して本剤を 10 秒間静注した臨床試験は実施されていないこと、非臨床試験⁵⁾ より本薬のC_{max}と関連が示唆されている事象（末梢神経障害）もあることから、本剤を静注した際の安全性については、製造販売後調査において情報収集するとともに、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、本申請用法の臨床的位置付け及び用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

海外では、本剤の 2 分間静注が承認されているが、本邦において本剤の静脈内投与を開発するにあたり、患者の身体的及び時間的負担を軽減し、救急治療や外来・在宅医療等の医療現場で利便性の高い用法として、2 分間静注よりも短時間での投与が可能となるよう開発することとした。また、本剤の静脈内投与の開発に際し、MRSA感染症治療において静脈内投与の対象となる患者について、医師を対象に行ったアンケート調査¹⁷⁾の結果から、外来患者、輸液量の制限のある患者及び安静が保てない患者等が主に本剤静脈内投与の対象となると考えられた。

国内単回投与試験（003 試験）における投与時間を設定するにあたり、医師及び看護師等の医療従事者に対し、医療現場での 3～10mL程度の液量（本剤を体重換算した際の標準的な液量）の静脈内投与速度について意見を求めたところ、10 秒間が適切である旨の回答を得たことから、国内単回投与試験（003 試験）における本剤を静注する際の投与時間を 10 秒間と設定した。なお、国内単回投与試験（003 試験）の実施前に、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（001 試験）成績⁵⁾を基に、本剤を各投与時間（10 秒、2 分及び 30 分）で投与した際の血漿中本薬濃度をシミュレーションしたところ、本剤を 10 秒間静注した際のC_{max}は、2 分間静注又は 30 分間点滴静注したときと比較して大きな差異はないと推定されていること¹⁸⁾、本薬を急速又は高濃度で投与した際の安全性への影響について非臨床試験結果では神経変性の程度や局所刺激性に明確な差異が認められなかったこと⁵⁾等から、本剤を 10 秒間静注しても安全性に大きな懸念はないと判断した。

以上の検討を踏まえ、国内単回投与試験（003 試験）を実施し、本剤 6mg/kg を 10 秒間静注した際の安全性及び忍容性、並びに安全性プロファイルが 30 分点滴静注と同様であることを確認したこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について」の項参照）、有効性についても PK/PD パラメータの観点から 30 分点滴静注時と同様に期待できると考え

¹⁷⁾ 本邦における静注の開発当初は、海外の用法と同様に 2 分間静注の開発を検討していたことから、当該調査では、医師に対し、2 分間静注はどのような患者に適していると思うかについて質問を行った（回答数 408 例）。

¹⁸⁾ 10 秒間、2 分間静注及び 30 分間点滴静注時の C_{max} の 2-コンパートメントモデルによる予測値（平均値）は、本剤 4mg/kg 投与ではそれぞれ 65.4、64.5 及び 54.3µg/mL、本剤 6mg/kg 投与ではそれぞれ 98.1、96.8 及び 81.4µg/mL であった。なお、申請者は、投与後 5 分以内では本薬の血漿中濃度は不均一な状態であることを考慮したモデル解析結果の評価等を実施した上で、安全性の面からの検討を行い国内単回投与試験（003 試験）の用法を設定したと述べており、機構は、その経緯の詳細についても審査において確認している。

たこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項参照）から、本剤の用法・用量に静脈内投与を追加することは適切と考えた。なお、国内単回投与試験（003 試験）での投与時間及び他の抗菌薬の用法・用量における記載を考慮し、本剤の用法は「緩徐に静脈内注射する」と記載することが適切と考えた。

機構は、以下のとおり考える。

本剤の投与対象となる疾患において、輸液量の制限がある患者等では、静脈内投与法の医療現場での必要性はあると考えられ、投与法の 1 つとして本申請用法を追加することは臨床的に意義があると考えられる。また、本申請用法における有効性については、30 分間点滴静注時と同様の有効性が期待できると判断したこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項参照）、安全性についても、現時点で得られている情報から、特段の大きな懸念はないと考えること（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について」の項参照）から、申請用法を追加することは受け入れ可能と考える。

(4) 製造販売後調査について

申請者は、本申請に伴う新たな製造販売後調査の実施予定はないが、現在実施中の使用成績調査を一部変更し、本剤を静注した際の安全性及び有効性についても情報収集すること、得られた結果を点滴静注の結果と比較する予定である旨を説明した。

機構は、以上の申請者の見解を了承するが、得られた情報については、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1）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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本申請用法で本剤を静注した際の有効性は期待でき、現時点で得られている情報から、安全性についても特段の懸念はないと判断する。また、本剤の投与対象となる疾患において、投与法の選択肢の 1 つとして、本剤の用法・用量に静注を追加することについては臨床的意義があると考えられる。

なお、本剤を患者に静注した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査において情報収集し、新たな情報が得られた場合は、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

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、本剤の静注を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 6 月 26 日

1. 申請品目

[販 売 名] キュビシン静注用 350mg
[一 般 名] ダプトマイシン
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 26 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 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) に記載した機構の判断は支持され、本剤を静注した際の安全性及び有効性については製造販売後調査にて情報収集すべきとの意見が述べられた。

申請者は、現在実施中の使用成績調査を一部変更し、本剤を静注した際の安全性及び有効性についても情報収集すること、得られた結果を点滴静注の結果と比較する予定であると説明している。

機構は、申請者の説明について了承するが、得られた情報については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は残余期間（平成 31 年 6 月 30 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>
 ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）
 <適応症>
 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
[用法・用量] [敗血症、感染性心内膜炎の場合]
 通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。
 [深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

(下線部追記)