

キュビシン[®]静注用350 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

キュビシン®静注用 350 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	キュビシン®静注用350 mg	有効成分	ダプトマイシン
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876119
提出年月日		令和5年11月17日	

1.1. 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】
横紋筋融解症	なし	なし
末梢神経障害		
ショック、アナフィラキシー、 急性汎発性発疹性膿疱症		
好酸球性肺炎		
腎機能障害		
偽膜性大腸炎		
1.2. 有効性に関する検討事項		
ダプトマイシンに対する MRSA の感受性低下		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査：日本人小児患者への投与時の安全性
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査：耐性化状況の確認

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2011年7月1日	薬効分類	876119
再審査期間	成人：10年（2021年6月30日まで） 緩徐に静脈内注射する： 2013年8月20日～2021年6月30日まで 小児：4年（2022年6月20日～2026年6月19日まで）	承認番号	22300AMX00604000
国際誕生日	2003年9月12日		
販売名	キュビシン®静注用350 mg		
有効成分	ダプトマイシン		
含量及び剤形	1バイアル中にダプトマイシンとして367.5 mg を含有する		

用法及び用量	<p>〈成人〉</p> <p>敗血症、感染性心内膜炎： 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/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。</p> <p>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： 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/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。</p> <p>〈小児〉</p> <p>敗血症： 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上 18歳未満</td> <td>1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上 12歳未満</td> <td>1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上 7歳未満</td> <td>1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table> <p>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： 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上 18歳未満</td> <td>1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上 12歳未満</td> <td>1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>2歳以上 7歳未満</td> <td>1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上 2歳未満</td> <td>1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	用法及び用量	12歳以上 18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上 12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	年齢	用法及び用量	12歳以上 18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上 12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
	年齢	用法及び用量																	
	12歳以上 18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																	
	7歳以上 12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																	
1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
年齢	用法及び用量																		
12歳以上 18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
7歳以上 12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
効能又は効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>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）</p> <p>〈適応症〉</p> <p>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</p>																		

承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>2011年7月に、成人の「用法及び用量」及び「効能又は効果」の承認並びに2013年8月に、点滴静注（30分）に加え「緩徐に静脈内注射する」用法の承認事項一部変更承認を取得しており、再審査期間を終了した（再審査結果通知日：2022年9月16日）。</p> <p>2022年6月に、小児の「用法及び用量」の承認事項一部変更承認を取得。</p>

変更の履歴

前回提出日

令和5年5月30日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査（日本人小児患者への投与時の安全性）の実施計画書：
 - ・ 業務委託先の追加
 - ・ 製造販売後調査等の組織体制の改訂（いずれも軽微な変更）

変更理由：

1. 特定使用成績調査（日本人小児患者への投与時の安全性）の実施計画書の改訂

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験において、骨格筋がダプトマイシンの毒性の主な標的器官であることが示されている。</p> <p>成人を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ダプトマイシンを30分間点滴静注した002試験）、成人を対象に実施した国内第Ⅰ相試験（ダプトマイシンを10秒間静脈内投与又は30分間点滴静注した003試験）及び小児に点滴静注した国内第Ⅱ相試験（029試験）では、横紋筋融解症は認められなかったが、海外臨床試験では少数例ながら報告されている。</p> <p>国内外の市販後においても、副作用として重篤な横紋筋融解症が報告されている。本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後（国内で実施した使用成績調査を含む）において一定の情報が得られている。しかしながら、日本人小児患者における本剤の投与経験は限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに特定使用成績調査を実施し、日常の診療下において本剤を日本人小児患者に投与した際の、横紋筋融解症に関する事象の発現状況を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に横紋筋融解症を記載するとともに、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.2 その他の副作用」及び「15. その他の注意」に横紋筋融解症の兆候であるCK上昇等について記載し注意を喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>

末梢神経障害

重要な特定されたリスクとした理由：

ラット及びイヌにダプトマイシンを投与すると、骨格筋ミオパチーがみられる用量より高用量で末梢神経に対する影響がみられた。また、非臨床試験において、末梢神経障害がダプトマイシンの血中濃度（Cmax）と関連することが示唆されている。

成人を対象に実施した国内第Ⅰ相試験（ダプトマイシンを30分間点滴静注した002試験及び10秒間静脈内投与した003試験）並びに小児に点滴静注した国内第Ⅱ相試験

（029試験）では、末梢神経障害の副作用は認められなかったが、海外臨床試験では報告されている。

また、海外市販後では重篤、国内市販後においては非重篤な末梢神経障害の副作用が報告されている。

本事象が発現した場合、患者のQOLに影響を及ぼす可能性がある。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後（国内で実施した使用成績調査を含む）において一定の情報が得られている。しかしながら、日本人小児患者における本剤の投与経験は限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに特定使用成績調査を実施し、日常の診療下において本剤を日本人小児患者に投与した際の、末梢神経障害の発現状況を確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」及び「15. その他の注意」に記載して注意を喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

ショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症

重要な特定されたリスクとした理由：

成人にダプトマイシンを10秒間静脈内投与した国内第Ⅰ相試験（003試験）及び小児に点滴静注した国内第Ⅱ相試験（029試験）では、重篤なショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症の副作用は認められていないが、成人にダプトマイシンを30分間点滴静注した国内第Ⅲ相試験（002試験）において、副作用としてアナフィラキシーショックが1例報告されている。また、海外臨床試験でも、重度の過敏症反応に関する副作用が報告されている。

また、国内外の市販後において、頻度は低いものの、重篤な副作用としてショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。

国内外の臨床試験において、ダプトマイシンの発疹、過敏性反応及び他のアレルギーに関する有害事象の発現率が対照薬より高いという結果は得られていない。しかしながら、ショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症は臨床的に重要な事象であり、発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意を喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

好酸球性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、重篤な副作用として好酸球性肺炎が報告されている。ほとんどの事象は軽度で、転帰は回復した。しかしながら、急性好酸球性肺炎の場合、急速に呼吸困難が進行することがある。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意を喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>
腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、重篤な副作用として、腎不全、急性腎障害等の腎機能障害に関する事象が報告されている。また、海外の市販後において、重篤な副作用として尿細管間質性腎炎が報告されている。</p> <p>腎機能障害は臨床的に重要な事象である。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」に記載して注意を喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>偽膜性大腸炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の市販後において、重篤な副作用として、偽膜性大腸炎、クロストリジウム・デ ィフィシル大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシル感染が報告されている。国内 市販後においては、非重篤な副作用として、偽膜性大腸炎及びクロストリジウム・デ ィフィシル感染が報告されている。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。 以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得ら れていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意 を喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>

重要な潜在的リスク

なし

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

ダプトマイシンに対する MRSA の感受性低下	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内外で、まれに、ダプトマイシンに非感性の MRSA 株が分離されている。また、ダプトマイシンの長期投与により MRSA が耐性化したという報告がある。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査：耐性化状況の確認</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>本剤に対する MRSA（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により経時的に確認する。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査：日本人小児患者への投与時の安全性	
	<p>【安全性検討事項】 横紋筋融解症 末梢神経障害</p> <p>【目的】 日常の診療下において、日本人小児患者に本剤を投与した際の安全性について検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2023年2月～2026年1月 調査期間：2023年2月～2026年1月（3年） 登録期間：2023年2月～2025年7月（2.5年） 目標症例数：60例</p> <p>【実施計画の根拠】 海外017試験、海外005試験、海外006試験及び国内029試験を合わせた際の本剤の「横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索」における有害事象発現割合は5.5%（22/403例）であった。これを本邦市販後での真の発現割合と仮定した場合、60例の組入れにより90%の確率で1例以上に上記有害事象が検出される。なお、その他の事象について、本邦市販後での真の有害事象の発現割合が2.7%以上の場合、60例の組入れにより、80%以上の確率で1例検出可能である。 上記に加え、調査の対象年齢層が1歳以上18歳未満の小児患者に限定されていること、日本人小児患者を対象に実施した国内臨床試験（029試験）における対象被験者の組み入れが極めて困難であったこと等を鑑み、調査実施期間3年間での実施可能性も考慮して、登録見込み症例数を60例と設定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査：耐性化状況の確認	
	<p>【有効性検討事項】 ダプトマイシンに対する MRSA の感受性低下</p> <p>【目的】 本剤に対する MRSA（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により経時的に確認することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2022年9月～2025年6月 1回目 菌株収集期間：2023年1月～2023年12月 2回目 菌株収集期間：2024年1月～2024年12月 調査予定株種：MRSA 目標収集株数：各回100株</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の適応菌種は MRSA のみである。また、臨床的重要性及び医療機関からの臨床分離株の入手可能性を考慮し、調査目標収集株数を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期】 安全性定期報告時</p> <p>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（成人）	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2012年5月提出）
市販直後調査（小児）	なし	小児適応の追加承認から6ヵ月後	終了	作成済み（2023年2月提出）
使用成績調査：キュビシン®静注用350mg 使用成績調査	1000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済み（2021年9月再審査申請）
特定使用成績調査：キュビシン®静注用350mg 特定使用成績調査：日本人小児患者への投与時の安全性	60例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査：キュビシン®静注用350mg 使用成績調査	1000例	・安全性定期報告時再審査申請時	終了	作成済み（2021年9月再審査申請）
特定使用成績調査：キュビシン®静注用350mg 薬剤感受性調査	MRSA 血液由来：100株 MRSA 皮膚関連組織由来：200株	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済み（2021年9月再審査申請）
特定使用成績調査：キュビシン®静注用350mg 特定使用成績調査：耐性化状況の確認	MRSA：各回100株	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (成人)	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (小児)	小児適応の追加承認から6ヵ 月後	終了