

## 審査報告書

平成 20 年 1 月 21 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

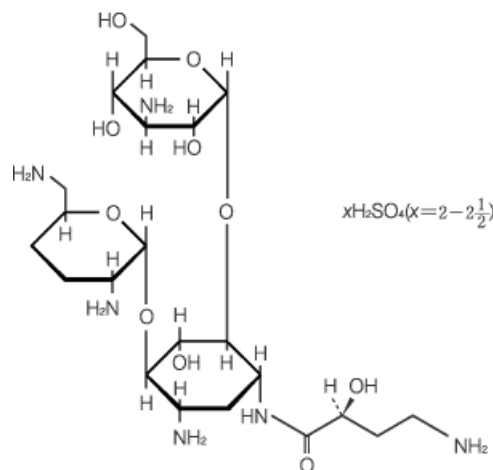
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①ハベカシン注射液 25mg  
②ハベカシン注射液 75mg  
③ハベカシン注射液 100mg  
④ハベカシン注射液 200mg
- [一 般 名] アルベカシン硫酸塩
- [申 請 者 名] 明治製菓株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 6 月 15 日
- [剤型・含量] ①1 アンプル 0.5mL 中にアルベカシン硫酸塩 25mg (力価) を含有する注射液  
②1 アンプル 1.5mL 中にアルベカシン硫酸塩 75mg (力価) を含有する注射液  
③1 アンプル 2mL 中にアルベカシン硫酸塩 100mg (力価) を含有する注射液  
④1 アンプル 4mL 中にアルベカシン硫酸塩 200mg (力価) を含有する注射液
- [申 請 区 分] ①②③医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
④医療用医薬品 (6)、(7-2) 新用量・剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)

### [化学構造]

<アルベカシン硫酸塩>



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>·xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(x=2-2½)  
分子量：552.62 (遊離塩基)

化学名：

(日本名)

3-アミノ-3-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(1→6)-[2,6-ジアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\alpha$ -D-エリスロ-ヘキソピラノシル-(1→4)]-1-N-[(2S)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタノイル]-2-デオキシ-D-ストレプトアミン 硫酸塩

(英名)

3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1→6)-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 20 年 1 月 21 日作成

- [販 売 名] ①ハベカシン注射液 25mg  
②ハベカシン注射液 75mg  
③ハベカシン注射液 100mg  
④ハベカシン注射液 200mg
- [一 般 名] アルベカシン硫酸塩
- [申 請 者] 明治製菓株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 6 月 15 日
- [審 査 結 果]
- ・ 提出された資料より、アルベカシン硫酸塩（ABK）の1日量を1回静脈内投与した際の有効性及び安全性は確認出来たと判断した。
  - ・ PK/PD 解析の結果より、ABK の薬効は  $C_{max}$  に最も相関することが示されており、 $C_{max}$  が上昇するよう1日量を1回静脈内投与することが推奨される。なお、既承認の1日量を2分割投与する方法や筋肉内投与においても安全性及び有効性の観点から、問題点は検出されていないこと、医療上のニーズがあることから、1日1回静脈内投与が使用できない場合に選択できる投与方法として存続させることが適切であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、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〉  
アルベカ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、肺炎
- [用法・用量] (1) 成人への投与  
通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回150～200mg（力価）を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200mg（力価）を2回に分けて点滴静注することもできる。また、静脈内投与が困難な場合、アルベカシン硫酸塩として、1日150～200mg（力価）を1回又は2回に分けて筋肉内注射することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
- (2) 小児への投与  
通常、小児にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回4～6mg（力価）/kgを30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6mg（力価）/kgを2回に分けて点滴静注することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

## 審査報告 (1)

平成 19 年 12 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ハベカシン注射液 25mg ②ハベカシン注射液 75mg ③ハベカシン注射液 100mg ④ハベカシン注射液 200mg
[一 般 名]	アルベカシン硫酸塩
[申 請 者]	明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 15 日
[剤型・含量]	①1 アンプル 0.5mL 中にアルベカシン硫酸塩 25mg (力価) を含有する注射液 ②1 アンプル 1.5mL 中にアルベカシン硫酸塩 75mg (力価) を含有する注射液 ③1 アンプル 2mL 中にアルベカシン硫酸塩 100mg (力価) を含有する注射液 ④1 アンプル 4mL 中にアルベカシン硫酸塩 200mg (力価) を含有する注射液
[申請時効能・効果]	〈適応菌種〉 アルベカ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、肺炎
[申請時用法・用量]	(1) 点滴静脈内投与の場合 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、 <u>1 日 1 回 150~200mg</u> (力価) を 30 分~2 時間かけて点滴静注する。小児には、アルベカシン硫酸塩として <u>1 日 1 回 4~6mg</u> (力価) /kg を 30 分かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 (2) 筋肉内投与の場合 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、 <u>1 日 1 回 150~200mg</u> (力価) を筋肉内注射する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(下線部が今回の申請箇所)

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ABK は、MRSA を含むブドウ球菌等に対して強い抗菌作用を有するアミノグリコシド系薬である。ABK は、19■年から MRSA 感染症に対する開発が開始され、1990 年 9 月に成人領域における MRSA 感染症の敗血症、肺炎を適応症として、1 日 150~200mg (力価) を 2 回に分けて筋肉内注射又は点滴静注を行う用法・用量にて承認された。小児領域については、19■年から開発が開始され、1998 年 12 月に 1 日 4~6mg/kg (力価) を 2 回に分けて点滴静注を行う用法・用量にて承認された。

その後、下記のような情報を踏まえ、申請者は、非臨床試験及び ABK 1 日 1 回投与 (QD) に関する臨床薬理試験及び特定使用成績調査を実施した結果、ABK 150~200mg (力価) (成人) 及び 4~6mg/kg (力価) (小児) QD により、①高い  $C_{max}$  が得られること、かつ② $C_{trough}$  を  $2\mu\text{g/mL}$  未満にコントロールすることが可能であること、③MRSA 肺炎及び敗血症に対して高い有効性及び

安全性を示すことが確認できたことから、今般承認申請を行うに至っている。

- ・ アミノグリコシド系薬は、薬物濃度に依存した短時間殺菌作用を示し、その後も持続して菌の増殖を抑制する効果 (Post-Antibiotic Effect、以下、PAE) を示すとされていること (Clin Infect Dis 1998; 26(1): 1-12 他)
- ・ 欧米においては、1日投与量を分割しない QD が推奨されていること (Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed 他)
- ・ QD により ABK の  $C_{trough}$  を低く抑えることができることから、腎毒性の軽減にも有用であるとされていること (日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2006 (第 36 版) 他)
- ・ 社団法人日本化学療法学会から、抗菌薬の適正使用法確立のための要望書が提出されており、その中でアミノグリコシド系薬は、その PK/PD 特性を生かし、1回投与量を増量した方が治療に効果的であり、早期に投与法を確立することが必要とされていること (2005 年 3 月付)
- ・ 清水らの報告より、ABK QD は臨床現場で比較的普及していること (日化療誌 2003; 51(11): 717-730 他)

なお、2007 年 6 月現在、ABK は 1 日 2 回分割投与の用法でアルゼンチン及び韓国で承認されている。

\*本報告書では、1日量 1日 1回投与を QD とし、1日量 2分割投与を BID と記す。

## 2. 品質に関する資料

### (i) 提出された資料の概略

本申請では、既承認製剤 (ハベカシン注射液 25mg、同 75mg、同 100mg) の製造方法の記載整備及び含量違い製剤である「ハベカシン注射液 200mg」の追加申請がなされた。

#### (1) 原薬

ハベカシン注射液 200mg の原薬 (アルベカシン硫酸塩) は既承認製剤 (ハベカシン注射液 25mg、同 75mg、同 100mg) と同じアルベカシン硫酸塩である。

#### (2) 製剤

ハベカシン注射液 200mg は既承認製剤であるハベカシン注射液 25mg、同 75mg、同 100mg と同様、比例処方であり、充てん量が異なる以外は製造方法、規格及び試験方法は同じである。

ハベカシン注射液 200mg の安定性については、加速試験 (40°C/75%RH/アンプル/6 カ月) が実施された。加速試験の結果、経時的な変化は認められなかったことから、既承認製剤であるハベカシン注射液 25mg、同 75mg、同 100mg と同様、室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

#### (3) 標準品

日本薬局方 アルベカシン硫酸塩標準品を用いる。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験について、評価資料として各々 7 報及び 1 報の報告書が提出された。また、安全性薬理試験について、参考資料として 1 報の報告書が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* 抗菌活性

① 臨床分離株【添付資料番号 4.2.1.1-01】

NCCLS 標準法（現 CLSI 標準法）に準じた微量液体希釈法により、1999～2002 年度に国内で臨床分離された MRSA 26 株に対する各薬剤の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

株数	MIC (μg/mL)					
	ABK	VCM	TEIC	LZD	GM	Oxacillin
26	0.5～2	1～2	0.5～8	1～4	0.5～256	256～>512

ABK：アルペカシン、VCM：バンコマイシン、TEIC：テイコプラニン、LZD：リネゾリド、GM：ゲンタマイシン

② 感受性の推移【添付資料番号 4.2.1.1-07】

CLSI 標準法に準じた寒天平板希釈法により、1990～1993 年、1998～2001 年、及び 2005～2006 年に国内で臨床分離された MRSA 株（各々 47 株、100 株、81 株）に対する各薬剤の抗菌活性の推移が検討された。結果は以下のとおりである。

薬剤	分離年度	株数	MIC (μg/mL)	
			MIC <sub>90</sub>	Range
ABK	1990～1993 年	47	2	0.25～8
	1998～2001 年	100	2	0.25～8
	2005～2006 年	81	2	0.12～4
VCM	1990～1993 年	47	1	0.5～2
	1998～2001 年	100	1	0.5～2
	2005～2006 年	81	1	0.25～2
TEIC	1990～1993 年	47	4	0.5～8
	1998～2001 年	100	2	0.25～8
	2005～2006 年	81	2	0.12～8
LZD	1990～1993 年	47	2	1～2
	1998～2001 年	100	4	1～4
	2005～2006 年	81	2	1～4
GM	1990～1993 年	47	128	0.25～>512
	1998～2001 年	100	128	0.12～512
	2005～2006 年	81	128	0.12～512
Oxacillin	1990～1993 年	47	512	32～512
	1998～2001 年	100	512	4～>512
	2005～2006 年	81	512	32～>512

③ 殺菌作用【添付資料番号 4.2.1.1-04】

臨床分離 MRSA 6 株（ABK の MIC:0.5～2μg/mL）に、1、2、4、8×MIC の ABK、VCM 及び TEIC を作用させた際の殺菌作用が検討された。ABK は、1×MIC の濃度から濃度依存的に生菌数を減少させ、4×MIC 以上の濃度で 6 株中 4 株に対し、作用 2 時間後で生菌数を 3 log<sub>10</sub> CFU/mL 以上減少させ、残り 2 株（ABK の MIC:2μg/mL）に対しては作用 6 時間後で生菌数を 2 log<sub>10</sub> CFU/mL 以上減少させた。VCM 及び TEIC は、1 又は 2×MIC 以上の濃度で増殖を抑制したが、濃度依存的な生菌数の減少は認められず、作用 6 時間後の生菌数減少は、最大でも 1 log<sub>10</sub> CFU/mL 程度であった。

④ 試験管内 Post-antibiotic effect (PAE)【添付資料番号 4.2.1.1-05】

臨床分離 MRSA 4 株（ABK の MIC: 2μg/mL）に 2×MIC 濃度の各薬剤を 1 又は 3 時間作用後、再懸濁させた新鮮培地で培養を開始し（0 時間）、試験培養液中の生菌数が 0 時間値に比較して 10 倍増加するのに要する時間（T）及び薬剤非作用時に 10 倍増加するのに要する時間（C）を計測し、T から C を減ずることにより PAE が算出された。結果は以下の通りである。

薬剤	4株に対する MIC (µg/mL)	薬剤作用時間 (h)	PAE (h)	
			Mean	Range
ABK	2	1	1.8	1.2~2.2
		3	3.9	3.4~4.3
VCM	1~2	1	0.2	-0.3~0.5
		3	1.0	0.7~1.3
TEIC	0.5~8	1	0.9	0.5~1.5
		3	1.7	1.0~2.9
LZD	2	1	0.5	0.3~0.8
		3	0.4	0.0~0.9

## 2) *in vivo* 抗菌活性

### ① 大腿部感染モデル【添付資料番号 4.2.1.1-02、4.2.1.1-03】

シクロホスファミド前処置マウスの大腿部に MRSA 3 株 (ABK の MIC:0.5~2µg/mL、菌量:1.5、2.3、2.6×10<sup>5</sup> CFU/thigh) を接種し、2 時間後に (大腿部生菌数:5.74、5.68、5.77 log<sub>10</sub> CFU/thigh) ABK0.39~1200mg/kg (総投与量) を 1~6 回に分割してマウスの背部に皮下投与し、ABK 投与 24 時間後の大腿部の生菌数が検討された。いずれの菌株においても、ABK 1 回投与量及び総投与量に依存して大腿部の生菌数が減少した ((3) 機構における審査の概略の項の表、参照)。

### ② PK/PD 解析【添付資料番号 4.2.1.1-06】

ABK 6.25、25、200mg (力価) /kg をマウス大腿部 MRSA 感染モデルの背部に皮下投与した際の各投与量における平均血漿中 ABK 濃度推移が 1-コンパートメントモデルで解析された【添付資料 4.2.2.2-01】。臨床分離 MRSA 3 株 (ABK の MIC:0.5~2µg/mL) に対する ABK の MIC 値に基づき、PK/PD パラメータ (C<sub>max</sub>/MIC、AUC/MIC、Time above MIC) が算出された。また、PK/PD パラメータと大腿部感染モデル【添付資料番号 4.2.1.1-02、4.2.1.1-03】における大腿部生菌数により、sigmoidal E<sub>max</sub> model を用いて、ABK の薬効と PK/PD パラメータの相関係数 (r) 及び寄与率 (r<sup>2</sup>) が算出された結果は下表の通りである。

MRSA マウス大腿部感染モデルにおける薬効と PK/PD パラメータの相関

MRSA 各群の MIC (µg/mL)	寄与率 (r <sup>2</sup> )		
	C <sub>max</sub> /MIC	AUC/MIC	Time above MIC
0.5	0.89	0.87	0.64
1	0.81	0.88	0.80
2	0.81	0.80	0.50

## 3) 安全性薬理

### ① 呼吸・循環器系【添付資料番号 4.2.1.3-01、4.2.1.3-02】

hERG チャネルを発現した HEK293 細胞を用い、ABK 2000µg/mL の hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法にて検討された結果、ABK 2000µg/mL (硫酸塩) では抑制効果は認められなかった。

また、参考資料として、下記の試験成績が提出された。

麻酔下のイヌに、ABK 300mg/kg を 1 時間持続静脈内投与し、心電図及び血圧への影響が検討された。ABK 投与 30 分及び 60 分後において、血圧が有意に低下し、RR 間隔及び PR 間隔が有意に延長したが、QTc 間隔には影響が認められなかった。

### <機構における審査の概略>

機構は、*in vivo* 試験において、「QD の妥当性を基礎的な側面から示した」と申請者が述べて

いることから（添付資料番号 2.6.2.2.2）、投与回数の違いによる ABK の効果の異同について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。In vivo 試験では、in vitro 試験において示された効果に基づき、in vivo においても  $C_{max}$  を上げることでより高い有効性が得られることを検証することを目的とした。即ち、マウス大腿部感染モデルを用いて、ABK の薬効に最も相関する PK/PD パラメータが  $C_{max}/MIC$  及び  $AUC/MIC$  であることを明らかにした。したがって、総投与量を 1 回で投与して高い血中濃度を確保することで、分割投与と同等以上の効果が期待され、QD の妥当性が基礎的な側面から示されたと考えている。

また、投与回数の違いによる効果の異同については、補足的な考察に留まるものの、試験に用いた各株において、同一の総投与量を分割した際の生菌数の変化と  $C_{max}/MIC$  との関係を検討した。3 株中 2 株では、分割投与群に比べ、高い  $C_{max}/MIC$  値を得られる 1 回投与群の方が生菌数抑制効果も強かった。その他 1 株では、投与回数の違いによる生菌数抑制効果の差異は明らかではないものの、本株に対する ABK の効果は  $C_{max}/MIC$  とも相関は高く（寄与率 0.81、(2) in vivo 抗菌活性 ②PK/PD 解析の項、参照）、高い  $C_{max}$  を確保できる 1 回投与法が有用であると考えられる。

1 回投与と複数投与での比較

MRSA 各株の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	総投与量	投与方法	AUC/MIC	$C_{max}/MIC$	生菌数 ( $\log_{10}$ CFU/thigh)
0.5	6.25 mg/kg	1 回投与	15.9	17.5	5.70
		2 回分割投与	15.9	8.75	7.32
		4 回分割投与	15.9	4.37	8.37
		コントロール	—	—	8.74
1	6.25 mg/kg	1 回投与	7.96	8.75	7.17
		2 回分割投与	7.96	4.37	7.04
		4 回分割投与	7.96	2.19	6.90
		コントロール	—	—	8.74
2	25 mg/kg	1 回投与	15.9	17.5	6.86
		2 回分割投与	15.9	8.75	7.29
		4 回分割投与	15.9	4.37	8.20
		コントロール	—	—	8.53

機構は、PK/PD 解析の結果から、ABK の薬効と最も相関する薬物動態パラメータは  $C_{max}/MIC$  及び  $AUC/MIC$  であることが示されていること、また、申請者の補足的な考察から、同じ 1 日用量であれば投与回数が少ない方が生菌数抑制効果は強い傾向が認められたことから、非臨床の結果より、分割投与より QD の方が優れた効果が期待できると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、マウス大腿部 MRSA 感染モデルにおける ABK の薬物動態試験データが提出されている。機構は、検討された用量範囲における薬物動態パラメータの線形性について、以下の通り確認した。

### (1) マウス大腿部 MRSA 感染モデルにおける薬物動態試験【添付資料番号 4.2.2.2-01】

マウス大腿部 MRSA 感染モデルに対し、ABK を 6.25、25 及び 200mg（力価）/kg の用量で単回皮下投与した時の ABK の薬物動態が検討された。各用量における平均血漿中 ABK 濃度の薬物動態解析には、1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルが用いられた。投与量 6.25～200mg（力価）/kg の範囲において、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はいずれも投与量にほぼ比例して増大する一方、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $V/F$  及び  $CL/F$  は用量に依存せずほぼ一定であったことから、検討された用量範囲において ABK の薬物動態はほぼ線形であると考察されている。

## (iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、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) 生物薬学的試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

##### (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、ABK 200mg QD における ABK の薬物動態を明らかにする目的で、MRSA 感染症患者を対象とした臨床薬理試験 (ABK-2 試験) 及び TDM 施行患者に対する特定使用成績調査 (HK02 調査) において得られた血中 ABK 濃度データを利用した母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施された。また、佐藤らの報告 (Jpn J TDM 2007; 24(2): 86-97) における ABK の小児 PPK パラメータを用いたバイズ推定により、HK02 調査における小児患者 19 例の薬物動態パラメータが算出された。

##### (1) 臨床薬理試験 (ABK-2 試験) における薬物動態解析【添付資料番号 5.3.5.2-02】

MRSA による感染が疑われる肺炎及び敗血症患者 19 例のうち ABK 200mg QD における血中 ABK 濃度が 1 時点以上検出された 17 例を対象に、モデル非依存的な薬物動態解析が実施された。ABK の薬物動態と腎機能との関連を明らかにする目的で、得られた解析結果について、各症例のクレアチニンクリアランス (Ccr) を指標として層別解析した結果は以下に示す通りである。

ABK 200mg QD 点滴静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	正常	軽度障害	中等度-高度障害
	Ccr $\geq$ 80mL/min	50 $\leq$ Ccr $<$ 80mL/min	Ccr $<$ 50mL/min
例数	10	3	4
年齢	62.8 $\pm$ 16.7	74.7 $\pm$ 6.5	75.3 $\pm$ 10.7
体重 (kg)	53.6 $\pm$ 11.5	53.2 $\pm$ 12.6	51.6 $\pm$ 12.7
Scr (mg/dL)	0.5 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.4
Ccr (mL/min)	123.5 $\pm$ 44.7	60.0 $\pm$ 11.4	34.8 $\pm$ 7.9
t <sub>max</sub> (hr)	0.47 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.09
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	15.2 $\pm$ 5.7	14.8 $\pm$ 2.4	19.8 $\pm$ 3.7
C <sub>trough</sub> ( $\mu$ g/mL)	0.3 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 1.1
t <sub>last</sub> (hr)	6.0 $\pm$ 6.4	11.6 $\pm$ 10.6	42.3 $\pm$ 11.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.51 $\pm$ 2.67*	3.95 $\pm$ 2.32	16.82 $\pm$ 6.02
AUC <sub>0-last</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	37.3 $\pm$ 23.3	54.2 $\pm$ 24.5	240.7 $\pm$ 28.5
AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	58.6 $\pm$ 22.5*	62.9 $\pm$ 18.0	188.8 $\pm$ 24.0
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	61.5 $\pm$ 28.6*	65.1 $\pm$ 21.5	295.4 $\pm$ 55.7
CL <sub>tot</sub> (L/hr)	3.71 $\pm$ 1.31*	3.30 $\pm$ 1.06	0.70 $\pm$ 0.14
V <sub>ss</sub> (L)	14.6 $\pm$ 4.3*	15.9 $\pm$ 3.9	15.7 $\pm$ 3.5
AUC <sub>0-24</sub> /MIC	94.9 $\pm$ 57.3*	79.8 $\pm$ 72.4	239.8 $\pm$ 177.1
C <sub>max</sub> /MIC	23.5 $\pm$ 12.0	16.9 $\pm$ 11.2	26.7 $\pm$ 20.9

平均値 $\pm$ 標準偏差 \*例数：5 例 Ccr：Cockcroft-Gault の式より算出

ABK の薬物動態パラメータ (t<sub>1/2</sub>、AUC<sub>0-24</sub>、CL<sub>tot</sub>) と Ccr の関係に関する回帰分析の結果から、CL<sub>tot</sub> と Ccr の間には寄与率 0.60 の相関関係が認められ、Ccr が低値であるほど t<sub>1/2</sub> が延長し AUC<sub>0-24</sub> が増大する傾向が認められている。本解析では、65 歳未満 (7 例) と 65 歳以上 (10 例) の群に分けた場合の両群の薬物動態パラメータの比較がなされており、ABK の薬物動態と年齢との間に明確な関連性は認められなかったとの結果が得られている。

##### (2) 特定使用成績調査 (HK02 調査) における薬物動態の検討【添付資料番号 5.3.6-02】

MRSA 感染が疑われる肺炎及び敗血症患者を対象とした特定使用成績調査において、TDM 目的で ABK の血中濃度が測定された 246 例から 430 時点の濃度データが集計された。集計された 430 時点のうち 88 時点が C<sub>max</sub> (12.3 $\pm$ 5.4 $\mu$ g/mL、平均値 $\pm$ 標準偏差：以下同)、201

時点が  $C_{\text{trough}}$  ( $1.3 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ ) であった。また、28 例のデータから  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  ( $14.8 \pm 11.4 \mu\text{g/mL}$ ) が算出された。

### (3) 臨床薬理試験 (ABK-2 試験) 及び特定使用成績調査 (HK02 調査) において測定された血中 ABK 濃度に基づく PPK 解析【添付資料番号 5.3.6-03】

MRSA による感染が疑われる肺炎及び敗血症患者を対象に実施された ABK-2 試験及び HK02 調査において測定された血漿中 ABK 濃度を統合し、点滴静注の 2-コンパートメントモデルにより PPK 解析が行われた。算出された PPK パラメータを固定値としてベイズ法により各患者の薬物動態パラメータ ( $C_{\text{max}}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{trough}}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}$  及び  $\text{AUC}_{\text{cum}}$ ) が推定された。また、各患者から分離された MRSA の MIC を用いて、PK/PD パラメータ ( $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}/\text{MIC}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ ) が算出された。さらに、腎機能又は肝機能に関連する有害事象 (副作用) が発現した患者について、有害事象 (副作用) 毎に  $C_{\text{max AE}}$ 、 $C_{\text{max ADR}}$ 、 $C_{\text{trough AE}}$  及び  $C_{\text{trough ADR}}$  が算出された。解析の結果、対象患者 180 例の  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{trough}}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}$ 、 $\text{AUC}_{\text{cum}}$ 、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}/\text{MIC}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$  は、各々  $14.80 \pm 5.79 \mu\text{g/mL}$ 、 $13.03 \pm 5.80 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.95 \pm 1.09 \mu\text{g/mL}$ 、 $83 \pm 37 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $824 \pm 573 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $20.5 \pm 14.7$ 、 $18.3 \pm 13.3$  及び  $109.3 \pm 83.2$  であった。また、これらのデータを用法・用量別の結果は以下に示す通りである。

PPK パラメータに基づく血中濃度シミュレーションにより算出された ABK の各種薬物動態パラメータ (用法・用量別)

用法・用量	例数	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$\text{AUC}_{\text{cum}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	例数	$C_{\text{max}}/\text{MIC}$	$\text{First-}C_{\text{max}}/\text{MIC}$	$\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$
150~200mg/日 (QD)	113	$15.18 \pm 4.55$	$0.76 \pm 0.93$	$81 \pm 36$	$717 \pm 435$	49	$21.2 \pm 14.6$	$19.5 \pm 13.1$	$114.40 \pm 89.90$
150~200mg/日 (BID)	13	$8.38 \pm 1.93$	$1.69 \pm 1.18$	$81 \pm 26$	$765 \pm 428$	1	5.2	4.5	45.5
>200mg/日	17	$18.23 \pm 8.22$	$1.30 \pm 1.76$	$93 \pm 45$	$1147 \pm 1042$	5	$24.9 \pm 16.8$	$18.7 \pm 14.0$	$105.5 \pm 53.8$
<150mg/日	15	$9.88 \pm 1.93$	$1.16 \pm 0.79$	$75 \pm 23$	$724 \pm 309$	3	$12.0 \pm 7.0$	$10.5 \pm 6.3$	$99.2 \pm 58.3$
その他	22	$17.32 \pm 7.72$	$1.05 \pm 1.15$	$94 \pm 48$	$1224 \pm 687$	7	$18.4 \pm 16.9$	$15.5 \pm 16.5$	$89.3 \pm 68.3$

平均値±標準偏差

解析対象となった 180 例のうち、腎機能関連の有害事象は 14 例に発現し、因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) 発現症例 11 例における  $C_{\text{max ADR}}$  及び  $C_{\text{trough ADR}}$  は各々  $13.99 \pm 5.35 \mu\text{g/mL}$  及び  $0.98 \pm 1.01 \mu\text{g/mL}$  であった。また、肝機能関連の有害事象は 35 例に発現し、副作用発現症例 22 例における  $C_{\text{max ADR}}$  及び  $C_{\text{trough ADR}}$  は各々  $13.32 \pm 4.63 \mu\text{g/mL}$  及び  $0.54 \pm 0.36 \mu\text{g/mL}$  であった。腎機能関連及び肝機能関連が発現した症例において、 $C_{\text{max}}$  及び  $C_{\text{trough}}$  が高値を示すことはなかったとされている (数値は平均値±標準偏差)。

### (4) 特定使用成績調査 (HK02 調査) における小児患者の薬物動態解析【添付資料番号 5.3.6-04】

HK02 調査において MRSA による感染が疑われ、血漿中 ABK 濃度が測定された小児患者の薬物動態パラメータ ( $C_{\text{max}}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{trough}}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}$  及び  $\text{AUC}_{\text{cum}}$ ) について、佐藤らの 1-コンパートメントモデルによる PPK パラメータ (Jpn J TDM 2007; 24(2): 86-97) を用いたベイズ推定が実施された。また、MIC の測定値が得られた 2 例においては、PK/PD パラメータ ( $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 、 $\text{First-}C_{\text{max}}/\text{MIC}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ ) が算出された。解析対象は、定量限界未満 ( $0.4 \mu\text{g/mL}$ ) ではない血漿 (血清) 中 ABK 濃度の測定値があり、かつ投与・採血条件、患者背景データが揃っている小児患者 (15 歳未満) 19 例とされている。解析により得られた 19 例の薬物動態パラメータについて、用法・用量別の集計結果は、以下に示す通りである。

PPK パラメータに基づく血中濃度シミュレーションにより算出された ABK の各種薬物動態パラメータ

(用法・用量別)

用法・用量	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>trough</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>cum</sub> (μg·hr/mL)	例数	C <sub>max</sub> /MIC	First-C <sub>max</sub> / MIC	AUC <sub>0-24</sub> / MIC
4~6mg/kg/ 日 (QD)	5	10.48±3.75	3.69±2.49	156±67	916±746	0	-	-	-
4~6mg/kg/ 日 (BID)	2	4.96	0.04	25	219	1	2.6	2.5	10.8
>6mg/kg/日	6	13.69±8.27	0.18±0.32	54±13	547±426	0	-	-	-
<4mg/kg/日	6	7.54±3.47	0.35±0.38	53±26	458±262	1	13.3	13.3	53.7

平均値±標準偏差

4~6mg/kg/日において、QD 群が BID 群に比べ C<sub>trough</sub> が高値を示した原因について、申請者は、QD 群の 5 例中 4 例は腎機能が発達段階にある生後 3 日以内の新生児であったこと (月刊薬事 2001; 43: 760-770) を挙げている。解析対象 19 例のうち、肝機能関連の有害事象が発現した 2 例 (いずれも副作用と判定されている) において、発現時の C<sub>max</sub> ADR 及び C<sub>trough</sub> ADR (個別値) は各々 9.60μg/mL 及び 0.00μg/mL、9.92μg/mL 及び 0.00μg/mL であった。

<機構における審査の概略>

機構は、HK02 調査における小児患者の PK/PD パラメータの算出には、2-コンパートメントモデルを用いるより 1-コンパートメントモデルを用いるのが適当と判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に、パラメータの数が少ないモデル (例えば、1-コンパートメントモデル) を用いて解析する場合よりも、パラメータの数が多きモデル (例えば、2-コンパートメントモデル) を用いて解析する方がより多くの解析データが必要である。実際に、ABK-2 試験及び HK02 調査の成人データを統合した PPK 解析においては、ABK-2 試験に一人当たり 5~7 ポイントと多くの血中濃度ポイント数を有する患者が 11 名含まれていたため、当該解析では点滴静注の 2-コンパートメントモデルで解析することが可能であった。一方、小児患者では一人から多数回の採血を行って多くの血中濃度データを得ることは一般的に困難と考えられ、実際、今般の小児患者での薬物動態パラメータのベイズ推定に使用した PPK パラメータを求めた際の血中濃度データも一人当たり約 2 ポイントと少数であった。上記の小児患者における PPK パラメータの算出時の解析にあたっては、1-コンパートメントモデルと 2-コンパートメントモデルの比較検討を行っており、その結果、1-コンパートメントモデルを用いた方が V<sub>dss</sub> に関して妥当な値 (1-コンパートメントモデルで 0.496L/kg、2-コンパートメントモデルで 1.322L/kg) が得られたことから、1-コンパートメントモデルを採用した。今般の小児患者の薬物動態パラメータ算出で使用した PPK パラメータは、頑健で予測精度が良好であり (Jpn J TDM 2007; 24(2): 86-97)、かつ、その PPK パラメータを用いてベイズ法により求めた小児 19 例の血中濃度の予測値は実測値とよく一致していた (添付資料番号 5.3.6-04、Fig.2 参照) ことから、上記 19 例の薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>、First-C<sub>max</sub>、C<sub>trough</sub>、AUC<sub>0-24</sub> 及び AUC<sub>cum</sub>) は適切に推定されたものとする。

機構は、血中濃度測定ポイントが少ない状況下で成人と同様のモデル (2-コンパートメントモデル) を用いるよりも、1-コンパートメントモデルを用いた結果、実測値と予測値の良好な相関が得られていることから、申請者が小児患者の PK/PD パラメータの算出に際して 1-コンパートメントモデルを用いたことを了承した。したがって、本解析により得られた薬物動態パラメータを基に、ABK QD の有効性及び安全性の議論をすることは可能と考える ( (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要の項、参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の申請に際し、有効性・安全性に関する参考資料として臨床薬理試験 (ABK-2 試験)

成績、市販後特定使用調査成績調査（HK02 調査）及び ABK の国内外の公表論文 34 報が提出された。提出された資料の概要は下記の通りである。

**(1) 臨床薬理試験: ABK の MRSA 感染症患者を対象とした 200mg QD での一般臨床試験【ABK-2 試験、添付資料番号: 5.3.5.2-01、実施期間: 20■年■月~20■年■月】**

成人 MRSA 感染症患者を対象に、ABK 200mg QD の有効性、安全性、血中 ABK 濃度並びに血中 ABK 濃度と有効性及び安全性の関係を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験（目標症例数 30 例）が国内 30 施設で実施された。

用法・用量は ABK 200mg QD とされた。

総投与例 19 例（肺炎 17 例、敗血症及び気道感染症が各 1 例）が安全性解析対象とされ、MRSA 感染症と判断された 17 例（肺炎 17 例）が full analysis set (FAS) とされ、重大な治験実施計画書違反が認められた 3 例を除外した 14 例（肺炎 14 例）が per protocol set (PPS) 及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である MRSA 感染症に対する治験薬投与終了・中止時の臨床効果及び細菌学的効果の結果は下表に示す通りである。なお、投与終了・中止時の臨床効果の判定基準について、肺炎では体温・胸部 X 線スコア・白血球数・CRP の 4 項目を指標に、敗血症では体温・心拍数・呼吸数・白血球数または桿状核球比率を指標に、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で治験責任医師又は治験分担医師により評価された。最終観察時の臨床効果判定は、最終投与日の 14~28 日後に治験責任医師又は治験分担医師により抗 MRSA 薬の必要性の有無から「治癒」「治癒せず」「判定不能」の 3 段階で評価された。また、細菌学的効果については、原因菌と推定された MRSA に対し、投与終了・中止時及び最終観察時に「消失」「減少」「不変」「判定不能」の 4 段階で治験責任医師又は治験分担医師により評価された。

**臨床効果**

評価時期	評価項目	有効/治癒	無効/治癒せず	判定不能	計	有効率/治癒率
治験薬投与終了・中止時	有効率	10	4	0	14	71.4%
最終観察時	治癒率	6	1	2	9	66.7%

$$\text{有効率/治癒率} = \{ (\text{有効/治癒}) / \{ (\text{有効/治癒}) + (\text{無効/治癒せず}) + (\text{判定不能}) \} \} \times 100$$

**細菌学的効果**

評価時期	評価項目	消失	減少	不変	判定不能	計	消失・減少率
治験薬投与終了・中止時	消失・減少率	5	1	7	1	14	46.2%
最終観察時	消失・減少率	2	0	4	3	9	33.3%

$$\text{消失・減少率} = \{ (\text{消失}) + (\text{減少}) \} / \{ (\text{消失}) + (\text{減少}) + (\text{不変}) \} \times 100$$

自覚症状・他覚所見に関する有害事象は 47.4% (9/19 例) の症例に 11 件認められた（下表参照）。

**自覚症状・他覚所見に関する有害事象**

器官別大分類	有害事象名	程度			計	発現率 (19 例)
		軽度	中等度	重度		
心臓障害	頻脈	1	0	0	1	5.3%
胃腸障害	腹部膨満	1	0	0	1	5.3%
	口唇炎	0	1	0	1	5.3%
	下痢	0	2	0	2	10.5%
	悪心	1	0	0	1	5.3%
全身障害及び投与局所様態	発熱	1	0	0	1	5.3%
筋骨格系及び結合組織障害	関節腫脹	0	2	0	2	5.3%
皮膚及び皮下組織障害	発疹	0	1	0	1	5.3%
血管障害	ショック	0	0	1	1	5.3%
計		4	6	1	11	-

\* : 「関節腫脹」は同一被験者で2件発現のため1例として発現率を算出 MedDRA/J Ver.9.1

治験薬との因果関係が否定されなかった自覚症状・他覚所見に関する有害事象（以下、副作用）は、下痢 10.5%（2/19 例）、発疹 5.3%（1/19 例）であった。臨床検査値に関する有害事象は、47.4%（9/19 例）の症例に認められた（下表参照）。

臨床検査値に関する有害事象

有害事象名	測定例数	有害事象		副作用	
		発現例数	発現率	発現例数	発現率
白血球数増加	18	2	11.1%	1	5.6%
好酸球百分率増加	18	3	16.7%	3	16.7%
杆状核好中球百分率増加	10	1	10.0%	1	10.0%
単球百分率増加	18	2	11.1%	2	11.1%
C-反応性蛋白増加	19	1	5.3%	0	0%
AST 増加	19	1	5.3%	0	0%
ALT 増加	19	1	5.3%	0	0%
血中 ALP 増加	19	1	5.3%	1	5.3%
血中 LDH 増加	19	2	10.5%	1	5.3%
血中尿素増加	19	2	10.5%	2	10.5%
血中クレアチニン増加	19	1	5.3%	1	5.3%

本治験では死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は1例に1件（ショック）が認められた。

中止に至った有害事象は1例に1件（ショック）が認められた。

当該症例は、55歳男性で、肺炎にて人工呼吸器管理（人工呼吸器管理期間については記載なし）とされていたが、9日後に経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）が低下し、同時に動脈血二酸化炭素分圧（PaCO<sub>2</sub>）が増加した。本例に発現した事象は、「SpO<sub>2</sub> 低下、PaCO<sub>2</sub> 上昇、血圧低下、肝機能異常（AST・ALT・LDH 上昇）、腎機能値異常（S-Cr・BUN 上昇）」であったが、治験担当医師の判断により「ショック」として取り扱われた。呼吸状態は人工呼吸器の設定変更により速やかに安定、血圧低下は昇圧処置により2日後にほぼ回復した。また、肝機能異常は10日後に回復、腎機能異常は約1カ月後に軽快した。なお、独立判定委員会では、本事象は治験薬によるアナフィラキシーではない、と判断された。

## (2) 特定使用成績調査:薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査【HK02 調査、添付資料番号：5.3.6-01、実施期間：20■年■月～20■年■月】

ABK の TDM 施行実施予定の MRSA 感染が疑われる肺炎又は敗血症の入院患者（目標症例数 300 例）を対象に、特定使用成績調査が実施された。

250 例の調査票が回収され、7 例（登録票に記載された投与開始（予定）日より前に投与開始した症例（有害事象なし）3 例、投与経路が点滴静注以外の症例（有害事象なし）2 例、契約期間外に登録した症例（有害事象なし）1 例、ABK 未投与症例 1 例）を除外した 243 例（成人 210 例、小児 33 例）が安全性解析対象とされ、82 例（①使用理由が適応症である「肺炎」又は「敗血症」を含まない症例 28 例、②臨床効果が「判定不能」、「未記載」又は「複数」の症例 37 例、①及び②の症例 16 例、登録票に記載された投与開始（予定）日より前に投与開始した症例（有害事象あり）及び②の症例 1 例）を除外した 161 例（成人 147 例＜肺炎 111 例、敗血症 36 例＞、小児 14 例＜肺炎 6 例、敗血症 8 例＞）が有効性解析対象症例とされた。安全性解析対象での投与量群別では、既承認用量 24 例、申請用量 143 例、既承認用量超過 29 例、既承認用量未達 25 例、その他 22 例であった。

有効性について、成人及び小児における疾患別及び投与量群別の臨床的効果の有効率（臨

床効果判定基準は感染症状の改善の有無により「有効」「無効」「判定不能」の3段階で主治医により主観的に評価；有効率（%）＝有効/{（有効）＋（無効）}及び細菌学的効果（投与開始前及び投与終了・中止時の菌分離推移により「消失」「減少」「不変」「判定不能」の4段階で主治医により判定；細菌学的効果（消失・減少率）は下表参照）は、以下の通りである。

投与量群別の臨床効果及び細菌学的効果（成人）

疾患名	投与量群	臨床効果 (有効率)	細菌学的効果 (消失・減少率)
敗血症		83.3% (30/36 例)	50.0% (7/14 例)
	150~200mg/日 (BID)	66.7% (2/3 例)	— <sup>a)</sup>
	150~200mg/日 (QD)	89.5% (17/19 例)	37.5% (3/8 例)
肺炎		79.3% (88/111 例)	60.3% (44/73 例)
	150~200mg/日 (BID)	66.7% (4/6 例)	33.3% (1/3 例)
	150~200mg/日 (QD)	80.8% (63/78 例)	60.8% (31/51 例)

消失・減少率 = { (消失) + (減少) } / { (消失) + (減少) + (不変) } × 100

a) 判定不能の1例のみであり、算出不能であった。

投与量群別の臨床効果及び細菌学的効果（小児）

疾患名	投与量群	臨床効果 (有効率)	細菌学的効果 (消失・減少率)
敗血症		75.0% (6/8 例)	100% (2/2 例)
	4~6mg/kg/日 (BID)	100% (1/1 例)	— <sup>a)</sup>
	4~6mg/kg/日 (QD)	50.0% (1/2 例)	症例なし
肺炎		100% (6/6 例)	50.0% (1/2 例)
	4~6mg/kg/日 (BID)	100% (3/3 例)	50.0% (1/2 例)
	4~6mg/kg/日 (QD)	100% (1/1 例)	症例なし

消失・減少率 = { (消失) + (減少) } / { (消失) + (減少) + (不変) } × 100

a) 判定不能の1例のみであり、算出不能であった。

安全性について、有害事象は32.9% (80/243 例) [(成人：36.2% (76/210 例)、小児：12.1% (4/33 例)] の症例に141件認められ、その内 QD では30.1% (43/143 例) の症例 [(成人：32.3% (43/133 例)、小児：0% (0/10 例)] に80件に認められた。QD で5%以上の発現が認められた有害事象は、多臓器不全8.4% (12/143 例) であった。副作用は15.2% (37/243 例) 66件に認められ、その内 QD では14.7% (21/143 例) の症例 [(成人：15.8% (21/133 例)、小児：0% (0/10 例)] 36件であった。QD で1%以上の発現が認められた副作用は、貧血1.4% (2/143 例)、肝機能異常2.8% (4/143 例)、肝障害1.4% (2/143 例)、AST 増加3.5% (5/143 例)、ALT 増加3.5% (5/143 例)、血中尿素増加1.4% (2/143 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加2.1% (3/143 例)、血中 ALP 増加1.4% (2/143 例)、肝酵素上昇2.1% (3/143 例) であった。

成人 (150~200mg/日) 及び小児 (4~6mg/日) における BID 又は QD での副作用発現率は以下に示す通りである。

成人 (150~200mg/日) 及び小児 (4~6mg/日) における BID 又は QD での副作用発現率

投与群別	成人	投与群	小児
150~200mg/日 (BID)	21.1% (4/19 例)	4~6mg/日 (BID)	0% (0/5 例)
150~200mg/日 (QD)	15.8% (21/133 例)	4~6mg/日 (QD)	0% (0/10 例)

死亡は41例 (成人40例、小児1例) に認められたが、全例で ABK との因果関係が否定された。その内 QD での死亡は26例であった。また、死亡以外の重篤な副作用は成人6例10件 [貧血、肝機能異常、肝障害、血中尿素増加、肝機能検査異常、血小板数減少、肝酵素上昇、低クロール症、低ナトリウム症、及び痙攣の各1.7% (1/6 例)] に認められたもの

の、小児では認められなかった。

### (3) その他

海外において他のアミノグリコシド系薬の1回投与と複数回投与の有効性及び安全性を比較した文献13報、日本人を対象にABKの血中濃度及び有効性等を検討した文献21報（成人18報、小児3報）が提出された。

- 1) 海外において他のアミノグリコシド系薬の1回投与と複数回投与の有効性及び安全性を比較した文献
  - ① Eur J Clin Pharmacol 1995; 48(1):39-43.
  - ② Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14(12):1029-1038.
  - ③ BMJ 1996; 312 :338-345.
  - ④ J Antimicrob Chemother 1996; 37(4):645-663.
  - ⑤ Ann Intern Med 1996; 124(8):717-725.
  - ⑥ Pharmacotherapy 1996;16(6):1093-1102.
  - ⑦ Am J Health-Syst Pharm 1996; 53(10):1141-1150.
  - ⑧ Clin Infect Dis 1997; 24(5):786-795.
  - ⑨ Clin Infect Dis 1997; 24(5):796-809.
  - ⑩ Clin Infect Dis 1997; 24(5):810-815.
  - ⑪ J Pharm Technol 1998; 14:22-29.
  - ⑫ Drugs 1996; 52 (3): 344-370.
  - ⑬ Clin Pharmacokinet 1999; 36(2):89-98.
- 2) 日本人成人を対象にABKの血中濃度及び有効性等を検討した文献
  - ① Deutsche Medizinische Wochenschrift 日本語翻訳版 1996; 18 (6): 1005-1007.
  - ② Deutsche Medizinische Wochenschrift 日本語翻訳版 1997; 19 (8): 1092-1094.
  - ③ TDM 研究 1998; 15 (4): 309-313.
  - ④ 薬局 2004; 55(4): 69-79.
  - ⑤ Deutsche Medizinische Wochenschrift 日本語翻訳版 1998; 20 (8): 1100-1102.
  - ⑥ 医薬ジャーナル 2001; 37 (6): 105-109
  - ⑦ TDM 研究 1999; 16 (2): 105-106.
  - ⑧ 医療薬学 2001; 27(2): 123-131.
  - ⑨ TDM 研究 2001; 18(2): 183-184.
  - ⑩ TDM 研究 2002; 19(2): 195-196.
  - ⑪ TDM 研究 2003; 20 (3): 241-248
  - ⑫ 日病薬誌 2003; 39 (2): 51-53.
  - ⑬ 日化療誌 2004; 52 (9): 469-473.
  - ⑭ 日化療誌 2006; 54 (1): 18-24.
  - ⑮ 日化療誌 2003; 51 (11): 717-730.
  - ⑯ Current Concepts in Infectious Diseases 2005; 24 (1): 6-9.
  - ⑰ Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(11): 3754-3762.
  - ⑱ Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(11): 3763-3769.
- 3) 日本人小児を対象にABKの血中濃度及び有効性等を検討した文献
  - ① Pediatrics International 2003; 45: 175-179.
  - ② Pediatrics International 2004; 46: 645-649.
  - ③ 日化療誌 2006; 54(6): 520-525.

<機構における審査の概略>

機構は、今般申請された ABK QD については、公表論文や成書等の記載より、既に本邦の医療の現場に広く浸透している投与方法であると考え。ABK は、欧米において販売されていないことから、欧米における情報は著しく限られているが、①欧米においてアミノグリコシド系薬の用法・用量は QD とされていること (Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed 他) から、アミノグリコシド系薬 QD における有効性については、公知性が高いこと、② ABK は、他のアミノグリコシド系薬同様、 $C_{max}/MIC$  が薬効と最も相関する薬物動態パラメータであることが確認されていること (J Antimicrob Chemother 1989; 24: 281-293)、を踏まえ、今般実施された臨床試験成績も含め、下記の各観点から詳細な審査を行った。

### (1) 有効性について

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査の結果より、成人 MRSA 肺炎・敗血症に対しては、有効性が確認されており、成人 MRSA 感染症患者に対する ABK QD の有効性は ABK BID に劣るものではないと判断した。一方、小児に関しては、HK02 調査で有効例が認められるものの、集積された症例数が極めて少なく、今般のデータからは有効性を判断できないと考えた。

以下に有効性についての議論を記載する。

#### 1) 評価方法について

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査における臨床効果判定基準及び細菌学的効果判定基準について確認した。ABK-2 試験においては、肺炎では日本化学療法学会の特別委員会「抗菌薬臨床評価法制定委員会」の「呼吸器系委員会」により作成された「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案) 日化療誌 1997; 45 (9): 762-778」により示された肺炎の有効性判定基準を基に評価が行われていることを確認した。また、ABK-2 試験における細菌学的効果判定基準は MRSA の消失又は量的減少等を指標にしていることから評価に値すると考えられるものの、HK02 調査における臨床効果判定基準・細菌学的効果の判定基準は主治医の主観に基づいたものであり、有効性の指標としては十分でなく、得られたデータは参考程度に留めるべきと判断した。

#### 2) 治療血中濃度域について

日本感染症学会・日本化学療法学会による抗菌薬使用のガイドライン (2005 年 10 月発行) では、「アミノグリコシド系薬の効果は AUC/MIC と関係するので、投与量が同じであれば 1 日 1 回投与と 2~3 分割投与では効果はほとんど変化しない。また毒性も差がないことが示されている」との記載がなされている。機構は、ABK の薬効と相関する薬物動態パラメータについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

アミノグリコシド系薬のように PAE を有する薬剤では、最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) が有効性と最も深く関わっており、PK/PD パラメータとしては  $C_{max}/MIC$  が最もよく有効性と相関することが報告されている (J Antimicrob Chemother 1989; 24: 281-293、Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12)。非臨床における MRSA 感染モデル (マウス大腿部感染モデル) を用いた PK/PD 解析の結果や HK02 調査における成人患者における PPK パラメータに基づく血中濃度シミュレーションにより算出した薬物動態パラメータの解析と有効率の結果から、ABK の有効性は AUC<sub>0-24</sub> よりも、 $C_{max}$  への相関が考えられた。以上のことから、ヒトにおける有効性は  $C_{max}$  との関連性が高いと考え、AUC について投与設計における目安を設定しなかった。

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査の結果からは、有効性と  $C_{max}$  の相関が十分示されているとは言えないものの、ABK は  $C_{max}/MIC$  と有効性との相関が公表文献にて指摘されてい



る背景（Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:3763-3769 等）を踏まえ、AUC ではなく  $C_{max}$  に基づいて有効性の議論を行うこととした。

機構は、ABK ( $C_{max}$ ) の推奨血中濃度域について説明を求めたところ、申請者は以下のよう  
に回答した。

ABK-2 試験から得られた  $C_{max}$  は 7.2~23.1 $\mu\text{g/mL}$  に分布していた。また、ABK-2 試験及び  
HK02 調査の成人データを基にベイズ推定により求めた  $C_{max}$  のうち QD では 6.3~31.0 $\mu\text{g/mL}$   
に分布しており、5%点は 7.2 $\mu\text{g/mL}$  (ABK-2 試験) 及び 9.2 $\mu\text{g/mL}$  (HK02 調査) であった。

一方、ABK-2 試験及び HK02 調査の成人データにおける  $C_{max}$  と臨床効果の関係を検討し  
たところ、QD で得られた  $C_{max}$  の範囲では、いずれの濃度域においても高い有効性が得られ  
た。また、抗 MRSA 薬 TDM 研究会の成績においては、推定有効率が 80%以上となる  $C_{max}$   
は肺炎患者で 6 $\mu\text{g/mL}$ 、肺炎患者以外では 10 $\mu\text{g/mL}$  であると報告されている（Antimicrob  
Agents Chemother 2006; 50(11): 3754-3762、Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(11):  
3763-3769 等）。これらの文献より、 $C_{max}$  が 9 $\mu\text{g/mL}$  以上あれば十分な有効性が得られるも  
のと考え、有効血中濃度の下限の目安として 9 $\mu\text{g/mL}$  を設定した。

機構は、日本感染症学会・日本化学療法学会による抗菌薬使用のガイドライン（2005 年  
10 月発行）において、ABK に関して  $C_{max}$  は 5~10 $\mu\text{g/mL}$  を目標とすべきことが記されてい  
ること、抗 MRSA 薬使用の手引き（日本感染症学会・日本化学療法学会編）においては、  
 $C_{max}$  として 9 $\mu\text{g/mL}$  以上が必要であると記載されていることを確認した。PPK 解析における  
 $C_{max}$ （平均値±標準偏差）は、QD で 15.18±4.55 $\mu\text{g/mL}$  であり、有効性を担保するという観  
点からすると、現行の BID での  $C_{max}$ （8.38±1.93 $\mu\text{g/mL}$ ）を大きく上回っており、QD での  
有効性に関しては特段の問題はないものとする。しかしながら、申請者の主張する有効血  
中濃度の下限値（9 $\mu\text{g/mL}$ ）及び推奨血中濃度については、現時点では確たるエビデンスは  
確認されていないと考えるが、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

### 3) 臨床効果・細菌学的効果について

提出された ABK-2 試験及び HK02 調査において、臨床効果・細菌学的効果について申請  
者は以下のように説明している。

ABK-2 試験における ABK QD の臨床効果は、有効率 71.4% (10/14 例)、治癒率 66.7% (6/9  
例)、細菌学的効果（消失・減少率）は、投与終了・中止時 46.2% (6/13 例)、最終観察時 33.3%  
(2/6 例) であった。

HK02 調査では、成人 147 例のうち、敗血症（肺炎併発例を含む）は 36 例、肺炎は 111  
例であり、有効率は、敗血症 83.3% (30/36 例)、肺炎 79.3% (88/111 例) であった。投与別  
の敗血症及び肺炎の有効率は、150~200mg BID 群の敗血症 66.7% (2/3 例)、肺炎 66.7% (4/6  
例) に対し、150~200mg QD 群の敗血症 89.5% (17/19 例)、肺炎 80.8% (63/78 例) であ  
った。適応菌種である MRSA の疾患別の消失・減少率は、敗血症 37.5% (3/8 例)、肺炎 60.8%  
(31/51 例) であった。

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査の結果に基づいて、成人では ABK QD により臨床的  
及び細菌学的有効例が認められていることを確認した。前述のように、同一用量を用いた場  
合、BID に比較し QD でより高い  $C_{max}$  が得られることは明らかであり、臨床効果には  $C_{max}$   
が関連することが示されていることから、QD は少なくとも BID に劣らない有効性が得られ  
るものと判断した。

### 4) 無効症例について

機構は、ABK-2 試験の臨床効果において、投与終了・中止時に「有効」と判定されなかった症例の原因について、申請者の見解を求めたところ、以下の回答が得られた。

ABK-2 試験における PPS 14 例のうち、投与終了・中止時に「有効」と判定されなかった症例は、一度改善後に誤嚥性肺炎も疑われる状態で悪化し無効と判定された 1 例、併用禁忌薬の投与が必要と判断された 1 例及び改善傾向にあったものの、 $C_{trough}$  高値のため安全性の観点から投与中止とされた 2 例の計 4 例であった。また、ABK-2 試験の細菌学的効果が「なし」にもかかわらず、投与終了・中止時の臨床効果が「有効」であった 6 例に関して、いずれの症例も MRSA が感染状態から定着状態となり、肺炎が改善したものと考えられた。

機構は、上記申請者の臨床効果が得られなかった症例は合併症などから投与期間が短期であったことが主な理由であるとの回答を了承した。ただし、細菌学的効果が「なし」にもかかわらず、投与終了・中止時の臨床効果が「有効」であった 6 例の症例に関しては、肺炎の起原菌が MRSA でなかった可能性も否定できず、ABK による効果であるかどうかの判断は困難であると考ええる。

## (2) 安全性について

機構は、現行の BID と比較すると、QD では  $C_{max}$  上昇が認められ、濃度依存的な副作用発現のリスク増大が危惧されるが、提出された資料からは現行用法・用量と比較して特段大きな差異はないものと判断した。しかしながら、QD による耳障害の発現頻度に関する情報収集が不十分であることは、十分に周知徹底させるべきであると考ええる。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したい。

以下に、安全性についての議論の詳細を記載する。

### 1) $C_{max}$ と安全性について

機構は、 $C_{max}$  上昇と安全性の関係について説明を求め、申請者は以下の回答をした。

HK02 調査の成人データにおいて、ABK QD で発現した副作用の事象別発現率及び ABK の初回承認取得後に実施された使用成績調査の成人データの結果、ABK QD と BID では、副作用の発現率、副作用の種類共に大きな違いはなかった。

HK02 調査の成人 (ABK QD 及び BID) における副作用発現率

副作用(MedDRA/J)		発現率	
		QD (133 例)	BID (19 例)
血液及びリンパ系障害	貧血	2(1.5%)	0(0%)
肝胆道系障害	肝機能異常	4(3.0%)	1(5.3%)
	肝障害	2(1.5%)	0(0%)
臨床検査	AST 増加	5(3.8%)	1(5.3%)
	ALT 増加	5(3.8%)	1(5.3%)
	血中クレアチニン増加	1(0.8%)	1(5.3%)
	血中尿素増加	2(1.5%)	0(0%)
	$\gamma$ -GTP 増加	3(2.3%)	1(5.3%)
	肝機能検査異常	1(0.8%)	0(0%)
	血小板数減少	1(0.8%)	0(0%)
	血中 ALP 増加	2(1.5%)	1(5.3%)
	肝酵素上昇	3(2.3%)	0(0%)
代謝および栄養障害	高ナトリウム血症	1(0.8%)	0(0%)
	低クロール血症	1(0.8%)	0(0%)
	低カリウム血症	1(0.8%)	0(0%)
	低ナトリウム血症	1(0.8%)	0(0%)
神経系障害	痙攣	1(0.8%)	0(0%)

注：QD で発現した副作用の事象別発現率及び同記事象の BID での発現率を示した表であるため、BID のみで発現した副作用は記載されていない。

初回承認後に実施された使用成績調査の成人（ABK QD 及び BID）における副作用発現率

副作用 (J-ART)		発現率	
		QD (339 例)	BID (24844 例)
肝胆道系障害	肝機能悪化	1(0.3%)	1(0.0%)
	肝機能障害	2(0.6%)	186(0.7%)
	肝障害	3(0.9%)	186(0.7%)
	AST 上昇	4(1.2%)	154(0.6%)
	ALT 上昇	3(0.9%)	139(0.6%)
代謝・栄養障害	電解質異常	2(0.6%)	3(0.0%)
赤血球障害	貧血	1(0.3%)	43(0.2%)
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	5(1.5%)	75(0.3%)
	急性腎不全	2(0.6%)	17(0.1%)
	腎機能異常	1(0.3%)	45(0.2%)
	腎機能悪化	1(0.3%)	8(0.0%)
	腎機能障害	2(0.6%)	150(0.6%)
	腎不全	2(0.6%)	65(0.3%)
	腎障害	3(0.9%)	204(0.8%)
	BUN 上昇	3(0.9%)	146(0.6%)

注：QD で発現した副作用の事象別発現率および同じ事象の BID での発現率を示した表であるため、BID のみで発現した副作用は記載されていない。

さらに、副作用の発現に  $C_{max}$  が寄与している可能性を検討する目的で、HK02 調査における各副作用の発現について  $C_{max}$  を説明変数とした単変量解析（ロジスティック回帰分析）を実施した。HK02 調査において認められた副作用の事象別に単変量解析を実施した結果、有意水準 5%（両側）としたとき、副作用の発現の有無と  $C_{max}$  に有意な関連性は検出されなかった。

以上より、ABK QD で発現した副作用のうち BID と比較して発現率が著しく高くなった事象及び  $C_{max}$  の上昇に関連した事象も認められず、ABK QD により  $C_{max}$  は高くなるものの、発現リスクが高まるような副作用はこれまでの検討結果からは見出せなかった。また、ABK は  $C_{max}$  が  $12\mu\text{g/mL}$  以上が繰り返されると耳障害や腎障害発生の危険性が大きくなるとこれまで考えられてきたが、ABK-2 試験及び HK02 調査の結果からは、 $C_{max}$  が  $12\mu\text{g/mL}$  以上の症例における副作用発現率 20.2%（25/124 例）は、 $12\mu\text{g/mL}$  未満の副作用発現率 17.6%（13/74 例）と同程度であった。

機構は、 $C_{max}$   $12\mu\text{g/mL}$  以上を繰り返すことが過去に問題視されていた経緯、また投与期間の影響に関し説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ABK の耳毒性及び腎毒性について、類薬であるジベカシン硫酸塩（DKB）と比較した場合、耳毒性は DKB よりも弱く、腎毒性は DKB と同程度かやや弱いことが示されている（硫酸アルベカシン初回申請時概要：添付資料番号 1.13.2、参照）。動物試験における DKB の耳毒性強度は、ゲンタマイシン（GM）、硫酸シソマイシン（SISO）、トブラマイシン（TOB）>DKB、硫酸アミカシン（AMK）>硫酸ゲンタマイシン（NTL）>硫酸リボスタマイシン（RSM）、硫酸アストロマイシン（AMST）と報告されている（アミノ配糖体薬。南江堂 1985; 4c 聴器毒性（耳毒性）:123-140）。一方、DKB の腎毒性については、GM と同程度（腎毒性の強度：硫酸フラジオマイシン（FRM）>GM>SISO、AMK、硫酸カナマイシン（KM）>TOB>NTL>硫酸ストレプトマイシン（SM）と推定されている（The Aminoglycoside 1<sup>st</sup> ed 1982, p235-267）。ABK の開発当時、耳毒性及び腎毒性が ABK と比較して類似又は強いと考えられた GM、DKB、TOB 及び SISO は、いずれも  $C_{max}$   $12\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{trough}$   $2\mu\text{g/mL}$  と設定されていたことを勘案し、ABK も同じ設定値（ $12\mu\text{g/mL}$ ）で管理することとした。しかし、近年、アミノグリコシド系薬の副作用発現機序について明らかになってきており、耳毒性については、動物又はヒトにおける研究から、いずれも内耳のう

ち内リンパ及び外リンパ中に薬物が徐々に蓄積することが発現の前提とされている。この蓄積は、血液中への逆拡散が遅いときに起き、耳毒性は血漿中の薬物濃度が長く維持されている患者に生じるものと報告されている（グッドマン・ギルマン薬理書第9版 廣川書店 1999年 p1467-1469）。一方、腎毒性は、腎臓からの排泄過程における尿細管細胞への薬物の蓄積に起因すると報告されている（Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(5): 1003-12, Semin Nephrol 1997; 17(1): 27-33）。このように、アミノグリコシド系薬の副作用発現機序は  $C_{max}$  よりも定常的に高い血中濃度が維持された時に、その発現の危険性が高まるものと考えられることから、ABK QD は、PAE を活かして高い血中濃度を維持せず高い有効性が得られる一方、投与間隔を 24 時間とすることで  $C_{trough}$  をより低く抑えることが可能になり、副作用発現の危険性を低減できるものと考えられる。

機構は、今般の申請における  $C_{max}$  の上限値（20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の設定根拠について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

有効性及び安全性の観点から上限を設定したものではない。しかしながら、 $C_{max}$  の上限を「20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」とした理由は、ABK-2 試験で得られた  $C_{max}$ （17 例）及び HK02 調査のベイズ推定により求めた申請用法での  $C_{max}$ （103 例）の最高値が、各々 23.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 31.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、95%点が 23.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 22.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、75%点が 19.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 16.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったことから、「20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」は申請用法を用いた場合に通常得られる  $C_{max}$  の目安であると考えた。以上より、申請用法では承認用法と比較して  $C_{max}$  が高くなるものの、多くの場合は 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  程度までであり、安全性の観点で問題が生じる濃度域ではないと考えられた。

機構は、以下の通り考える。提出された資料からは、 $C_{max}$  上昇に伴う副作用は特段見出せないものの、ABK QD の安全性に関する情報は著しく限られていることから、今後より多くの情報収集が必要である。今回提出された資料では、 $C_{max}$  が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を上回った症例においても忍容性に特段の問題は認められておらず、耳障害を疑わせる症状・所見も認められていないものの、その例数は著しく限られており、このデータのみを以って、 $C_{max}$  の上限値を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と設定する根拠は乏しいと考えるが、最終的には専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

## 2) $C_{trough}$ と安全性について

申請者は  $C_{trough}$  と副作用発現との関係について、以下のように説明している。

アミノグリコシド系薬の QD は、投与間隔を延ばすことで  $C_{trough}$  を低く抑えることができることから、腎毒性の軽減に有用であることが報告されている（THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2007; 93、Principles and Practice of Infectious Diseases 6<sup>th</sup> ed; 346-350）。ABK の使用実態について解析した抗 MRSA 薬 TDM 研究会の報告では、腎関連副作用の発現率は  $C_{trough}$  と相関し、 $C_{trough}$  が 1、2、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の場合の推定副作用発現率は各々 2.5、5.2、13.1%であり、 $C_{trough}$  が高くなるほど腎関連副作用発現率が増加することが示され（Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3763-3769）、 $C_{trough}$  が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上では 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満の副作用発現率の約 3.7 倍となることより、目標  $C_{trough}$  は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下が望ましいとされている（Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3763-3769）。また、抗菌薬使用の手引き（前出）においても 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えると腎機能障害発現率が上昇することが記載されている。ABK-2 試験では、 $C_{trough}$  が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上であった症例は 4 例（2.7、3.7、4.0 及び 5.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であり、いずれも中等度又は高度腎機能障害患者であった。このうち 2 例に副作用が発現し、1 例は「血中クレアチニン増加」が認められたが、当該症

例は、基礎疾患に慢性腎不全を有しており、投与前の血清クレアチニン値は 1.61mg/dL (施設基準値 0.5-1.0)、 $C_{max}$  は 19.9 $\mu$ g/mL であった。一方、 $C_{trough}$  が 2 $\mu$ g/mL 未満の症例は 13 例で、このうち 6 例 (46.2%) に副作用が認められた。HK02 調査では  $C_{trough}$  が 2 $\mu$ g/mL 以上であった症例は 22 例であり、このうち 1 例 (4.5%) に副作用 (「発疹」) が発現した。 $C_{trough}$  が 2 $\mu$ g/mL 未満の症例の副作用発現率は 18.2% (29/159 例) であった。

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査からは、 $C_{trough}$  が 2 $\mu$ g/mL 以上で副作用の発現頻度が高まるというデータは示されなかったものの、ガイドライン及び文献報告から  $C_{trough}$  の目標値を 2 $\mu$ g/mL 未満と設定することは妥当と考える。ただし、 $C_{trough}$  が 2 $\mu$ g/mL 以上となった症例がいずれも中等度又は高度腎機能障害患者であったこと、また、腎機能障害の重症度別副作用発現頻度 (下表) の結果を勘案すると、腎機能障害患者に対しては、他剤の使用を検討すべきであると考え (「(4) 用法・用量について」の項、参照)。

腎機能障害の重症度別の副作用発現頻度 (ABK-2 試験)

腎機能障害の重症度 (Ccr ; Cockcroft-Gault の式により算出)	例数	副作用発現例数	副作用名
腎機能正常群 (80mL/min 以上)	12	4	下痢、杆状核好中球百分率増加、白血球数増加、単球百分率増加、血中尿素増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加
軽度腎機能低下群 (50mL/min 以上 80mL/min 未満)	3	2	下痢、発疹、単球百分率増加、好酸球百分率増加
中等度～高度腎機能低下群 (50mL/min 未満)	4	2	血中クレアチニン増加、好酸球百分率増加

### 3) QD における耳障害について

機構は、ABK-2 試験において、聴覚機能検査は実施しなかった理由について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

ABK-2 試験計画時に医学専門家等と協議を行なった結果、MRSA 感染症は様々な基礎疾患による長期入院患者などの易感染性宿主に発症することが多く、これらの被験者の状態を考慮すると、聴力検査を実施し耳障害の有無を正確に評価するのは困難と考えられること、救命救急の医療現場での実情では聴力検査の実施可能性は極めて低いことから、聴力検査は実施しなかった。なお、被験者の安全性確保の面から、除外基準に「本人またはその血族にアミノグリコシド系薬による難聴またはその他の難聴のある患者」を設け、難聴がある患者は試験に組み入れられないこととした。

機構は、以下の通り考える。アミノグリコシド系薬の耳毒性は高音域であるため、正確な評価のためには聴覚機能検査が必要である。申請者が説明するように聴覚機能検査を実施することは難しいことは理解できるだけに、実地臨床ではなく臨床試験において聴覚機能検査は、より一層、実施すべき検査項目であったと考える。また、「本人またはその血族にアミノグリコシド系薬による難聴またはその他の難聴のある患者」を除外するなど、高危険群と考えられる症例に対する投与がなされていないことから、提出されたデータからは、臨床的に問題となるほどの重篤な耳障害が生じているか否かは、現時点は判断できない。しかしながら、①耳障害は内耳にある蝸牛の外リンパ中 AUC と関連しており、1 日用量が同じであれば、QD と分割投与で耳障害の発現率は変わらないとの報告 (Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 503-528)、②複数のメタアナリシスの結果を検討し、いずれの解析結果においても QD と分割投与で耳障害の発現に差はなかったとの報告 (Drugs of Today 2003; 39: 277-285)、③アミノグリコシド系薬の耳障害は  $C_{max}$  との関連は低く、 $C_{trough}$ 、薬物総投与量又は AUC と関連しているとの報告 (Clin Pharmacokinetics 1999; 36: 89-98 等) があり、QD は分割投与より低い  $C_{trough}$  が得られ、かつ、AUC は BID と同程度であることを

踏まえると、現行の BID に比して QD により耳障害が大きく増加することはないものと判断した。したがって、耳障害の発現頻度に関する情報収集が不十分であることを注意喚起した上で、QD と BID での当該副作用の発現頻度の差異に関し引き続き情報収集し、今後新たな知見が得られた場合には、適切かつ迅速に情報提供がなされるべきであると考え

### (3) 臨床的位置づけについて

機構は、BID から QD へと変更することに伴うベネフィットとリスクに関して説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

個別症例の観点からは、ABK の分布容積は、肺炎患者、敗血症患者では非感染症例と比較して有意に増大したとの報告 (Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(11):3754-3762) がある。このような患者では、BID では有効性が期待されるレベルまで  $C_{max}$  を上げることができない場合があり、QD により  $C_{max}$  を上げることにより有効性が期待できる可能性がある (日本化学療法学会雑誌 2006; 54(1): 18-24 他)。腎機能障害患者では、腎からの排泄が低下することにより血中  $t_{1/2}$  が延長するため、血中濃度が高くなる。このような患者において、BID では高い  $C_{trough}$  で推移することとなり、腎機能障害や耳障害の発現リスクが高まることが考えられるが、QD では、24 時間間隔での投与であるため、 $C_{trough}$  を低く抑えることができる (THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2007; 93、Principles and Practice of Infectious Diseases 6<sup>th</sup> ed; 346-350)。したがって、QD は、有効性が期待できる  $C_{max}$  を確保しつつ  $C_{trough}$  を低く抑えられるベネフィットがある。また、 $C_{trough}$  の管理が容易となり、投与設計の面からもベネフィットがあると考えられる。耐性化に関しては、1991 年以降 ABK の感受性についての調査が継続して実施されており、2004 年に  $16\mu\text{g/mL}$ 、1998 年に  $64\mu\text{g/mL}$  の MIC を有する株が 1 株ずつ分離されたのみであり、現在までのところ耐性化は進んでいないことが報告されている (Jpn J Antibiotics 2006; 59(5): 323-354 他)。

機構は、上記の申請者の説明から、海外臨床試験成績や教科書の記載より、従来の BID も用いられているものの、アミノグリコシド系薬の QD は既に広く普及した投与方法の一つであり、本邦においても ABK QD が広く普及しているという使用実態があると判断した。しかし、 $C_{trough}$  が上限目標値である  $2\mu\text{g/mL}$  以上となった症例がいずれも中等度又は高度腎機能障害患者であったこと、また、ABK-2 試験において、腎機能正常群 ( $\text{Ccr } 80\text{mL/min}$  以上) (4/12 例) に比較して、軽度腎機能低下 ( $\text{Ccr } 50\text{mL/min}$  以上  $80\text{mL/min}$  未満) 群及びび中等度～高度腎機能低下 ( $\text{Ccr } 50\text{mL/min}$  未満) 群では、副作用が高頻度に発現する傾向が認められる (順に 2/3 例、2/4 例) ことから、申請者の説明の通り「QD では、24 時間間隔での投与であるため、 $C_{trough}$  を低く抑えることができる」とは必ずしも言い切れないと考える。さらに、機構は、国際的な教科書、ガイドラインでのアミノグリコシドの投与方法に関する記述 (下記) のように、QD は有効性及び安全性に特段の問題がないことから、BID と同様の位置づけにあるものと判断した。

- 日本感染症学会・日本化学療法学会による抗菌薬使用のガイドライン (2005 年 10 月発行) では、「アミノグリコシド系薬は用量依存的な殺菌作用を示すことと、PAE を有することから、最近、欧米においては 1 日 1 回投与方法が行われるようになっている。アミノグリコシド系薬の効果は AUC/MIC と関係するので、投与量が同じであれば 1 日 1 回投与と 2～3 分割投与では効果はほとんど変化しない。また毒性も差がないことが示されている。最近ではアミノグリコシド系薬の効果はピーク濃度と関係し、毒性はトラフ値と相関すると考えられるようになっている。」との記載がなされている。
- 日本感染症学会・日本化学療法学会による抗 MRSA 薬使用の手引きでは、「TDM における有効域：最高血中濃度 (1 時間点滴終了時)  $9\mu\text{g/mL}$  以上必要との報告があり、1 日 1 回を推奨する報告がある。中毒域：最小血中濃度 (トラフ値)  $2\mu\text{g/mL}$  を超え

ると腎機能障害の発生頻度が上昇するとの報告がある。」との記載がなされている。

- Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed では、ABK に関する記載はないが、アミノグリコシドの QD に関し、「成人に関しては、分割投与法と QD に関し併記してあり、QD は分割投与法と同様に効果があること、腎毒性・耳毒性のリスクが低いかもしれないこと、より簡素で時間を節約でき経済的にも優れること、腸球菌性心内膜炎の患者にはおそらく使用すべきでないこと、妊娠時・のう胞性線維症・好気性グラム陰性桿菌による髄膜炎・骨髄炎などの特殊な群においてはまだ詳細な研究が必要であること、人工呼吸器管理中などの重篤な患者においても神経・筋機能を悪化させることはないこと、ただし急速静注は避けるべきであること、が記載されていた。また、新生児・小児における使用に関しては試験成績が少ないものの、有効性・安全性は QD と分割投与でおおよそ同様であるだろう。」とされている。

以上を含め、また、現行用法・用量である BID と QD との比較試験も実施されていないこと、HK02 調査においては、安全性解析対象のうち QD が行われたのは成人で 133/210 例 (63.3%) に比較して、小児では 10/33 例 (30.3%) であった状況を鑑みると、今般の申請において一律に BID を削除し、QD に統一することが妥当かであるかどうかについて懸念があるが、この点については専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 投与経路について

機構は、HK02 調査での投与経路に関する内訳を示した上で、投与経路と有効性及び安全性の関係について考察するよう説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

HK02 調査での対象患者は、添付文書の用法・用量に従い、「ABK 点滴静注後、適切な投与を実施するために ABK の血中濃度測定を実施する予定の入院患者」としたことから、HK02 調査は点滴静注での検討である。なお、HK02 調査で点滴静注以外の投与経路の症例としては、静注症例（登録時は点滴静注症例であったが、調査票回収後、静注症例であることが判明）2 例については安全性解析対象症例から除外した（除外した 2 例に有害事象は発現していない）。筋注症例については、登録及び調査票回収症例共になかった。筋注症例の情報としては、ABK の初回承認後に実施した使用成績調査における有効性解析対象症例において、成人 4455/27665 例 (16.1%)、小児 11/593 例 (1.9%) があり、安全性解析対象症例において成人 4504/31837 例 (14.1%)、小児 11/720 例 (1.5%) の症例がある（小児は筋注の適応外である）。1 日投与量として 150~200mg の成人での筋注症例の改善率及び副作用発現率は下表に示す通りである。

ABK 筋注時の改善率及び副作用発現率（初回承認後の使用成績調査）

	改善率		副作用発現率
	敗血症	肺炎	
QD	6/10 例 (60.0%)	11/17 例 (64.7%)	0/27 例 (0%)
BID	279/408 例 (68.4%)	1848/2693 例 (68.6%)	138/3274 例 (4.2%)

改善率 (%) = { (「著明改善」+「改善」) / (「著明改善」+「改善」+「やや改善」+「不変」+「悪化」) } × 100

また、機構は ABK を筋注又は点滴静注した場合の薬物動態を比較したデータに関し申請者に確認したところ、以下の回答を得た。

ABK-2 試験及び HK02 調査において、筋注症例はなかったことから、ABK の点滴静注と筋注を比較した公表論文 (Chemotherapy 1986;34 :117-128) を基に検討を行った。4 例の同一の健康成人に ABK 100mg を点滴静注 (点滴時間 1 時間) 及び筋注投与した際の血清中濃度の C<sub>max</sub> は静注投与時では 7.79±0.81µg/mL、筋注投与時では 5.37±0.60µg/mL であり、AUC<sub>0-∞</sub> は点滴静注投与時では 19.9±2.1µg・hr/mL、筋注投与時では 17.4±2.1µg・hr/mL であった。

また、上記で算出した薬物動態パラメータを用いて、ABK 200mg を点滴静注（点滴時間 1 時間）及び筋注投与にて QD 反復投与したときの血清中濃度をシミュレートした解析の結果、筋注投与時では静注投与時に比して  $C_{max}$  が低い傾向があるものの、筋注投与時の  $C_{max}$  も有効性の目安としている 9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲に入っており、 $C_{trough}$  についても 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。以上より、筋注投与時と静注投与時の ABK 血中濃度推移は類似しており、ABK QD の筋注投与は静注投与と同様の有効性及び安全性を示すと考えられた（平均値±標準偏差）。

また、機構は、医療現場において、ABK の筋注投与はどのような場合に選択されるのか、また、当該投与方法の使用実態はどの程度であり、将来的にどのような用法を設定するのが適切であるのか申請者の見解を求めたところ、以下のような回答が得られた。

ABK の初回承認取得後に実施した使用成績調査（平成 2 年■月■日～平成■年■月■日実施）では、成人の安全性解析対象例のうち、肺炎又は敗血症の 4504/28985 例（15.5%）が筋注症例であった。これら 4504 例の患者背景（性別、年齢、アレルギー有無、重症度、使用理由、入院外来区分、合併症有無、併用薬有無、総投与日数）について、点滴静注 23265 例と比較したが、特定の傾向は認められなかったことから、筋注の使用実態は点滴静注と大きな違いはないと考えられた。ABK の適応である MRSA 感染症では、投与方法の違いにかかわらず併用薬投与患者や合併症を有する患者が 70~80%を占めることを踏まえると、ABK の筋注投与は、併用薬及び合併症などの種々の状況を勘案して投与経路を静脈以外で確保するなどの観点から施行されていると推定される。また、筋注による用法については、薬物動態の観点から、点滴静注と同様に高い  $C_{max}$  を確保することが可能な QD とすることが適切であると考えられる。

機構は、使用成績調査の実施時期は平成 2 年～平成■年であるため ABK QD のデータは非常に少なく、有効性及び安全性に関する情報は極めて限定されていると考える。また、ABK の筋注投与時と静注投与時では、ABK の薬効と最も相関する  $C_{max}$  の明らかな低下が認められており、両投与経路の血中濃度推移が同程度であるという申請者の判断は受け入れ難く、ABK QD の投与経路としては、点滴静注のみとすることが妥当と考える。この点に関しては専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 2) 腎機能低下時の用法・用量について

また、機構は、腎機能低下時の用法・用量調整に関して申請者に確認を行い、以下の回答を得た。

ABK-2 試験において、腎機能が ABK の薬物動態に及ぼす影響を検討するために、各被験者の Ccr で層別し、薬物動態パラメータを検討した。Ccr は Cockcroft-Gault の式により算出し、米国 FDA の腎障害に関する基準を参考として、Ccr 80mL/min 以上を腎機能正常者、Ccr 50mL/min 以上 80mL/min 未満を軽度腎機能障害者、Ccr 50mL/min 未満を中等度-高度腎機能障害者とした。腎機能別に薬物動態を評価したところ、 $C_{max}$  は腎機能の明確な影響を受けなかったが、血中からの消失は腎機能の明らかな影響が認められた。Ccr が 50mL/min 以上の被験者（腎機能正常者及び軽度腎機能障害者）では  $C_{trough}$  はいずれも 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満であったが、Ccr が 50mL/min 未満の中等度-高度腎機能障害の被験者 4 例では  $t_{1/2}$  の延長、 $CL_{tot}$  の低下、 $AUC_{0-24}$  の増大など薬物動態パラメータの変化が認められ、 $C_{trough}$  の平均値は約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。投与間隔を 24 時間から 48 時間に延長したところ、4 例中 2 例では、延長後に 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満へ低下したが、2 例では 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満とならなかった。したがって、Ccr が 50mL/min 以上の被験者（腎機能正常者及び軽度腎機能障害者）においては、申請用法・用量で適切な  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  が得られると考えられる。一方、Ccr が 50mL/min 未満である中等度以上の腎機能障害を有する患者では、血中からの ABK の消失が遅くなり、 $C_{trough}$  が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満にならなかったことから、そのような患者では投与間隔を延長するか、あるいは投与量を減ずる等の調整が望ましいと考えられる。このため、腎障害患者への投与については、添付文書中の「用法・用量に関する使用上の注意」において注意喚起を行っている。



機構は、以下の通り考える。申請者は、投与間隔を延長するか、又は投与量を減ずる等の調整が必要であると述べているが、1回投与量を変更せず、投与間隔のみを延長した場合には、腎機能障害発現率を上昇させると考えられている  $2\mu\text{g/mL}$  を上回る時間が延長し、腎機能障害のリスクが増加することが懸念される。また、投与量を減じた場合には、ABK の薬効と最も相関すると考えられる  $C_{\text{max}}$  の減少が予測され、十分な効果が期待できない可能性がある。よって、腎機能障害を有する患者に対しては、ABK 以外の抗 MRSA 薬を投与することが推奨されると考えるが、最終的には専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

### 3) 適宜増減について

なお、申請された用法・用量は、下記の通りである。1回  $150\sim 200\text{mg}$  を QD 投与する点については、安全性・有効性は確認出来たと機構は考えるものの、適宜増量も可能とされていることから、1回  $200\text{mg}$  以上を QD 投与した際の安全性について、申請者に回答を求めている。

### (5) 小児について

機構は、成人と小児（15歳未満）における本薬の薬物動態の異同について、また、小児における本薬の推奨治療血中濃度域について、毒性発現レベルに関する成人との異同を考慮した上で、現在の設定を行った根拠について申請者に説明を求めたところ、以下のような回答が得られた。

ABK-2 試験及び HK02 調査における承認用量 QD での薬物動態パラメータ推定の結果（成人 113 例、小児 5 例）、 $C_{\text{max}}$  は、成人及び小児とも  $9\mu\text{g/mL}$  を上回っていた。 $C_{\text{trough}}$  は成人で  $2\mu\text{g/mL}$  を下回った一方、小児の  $C_{\text{trough}}$  は  $3.7\pm 2.5\mu\text{g/mL}$  であった。小児で  $C_{\text{trough}}$  が高かった原因としては、QD が用いられた 4/5 例において腎機能が未発達段階にある生後 3 日未満の新生児であったことによると考えられた（(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項、参照）。文献報告では、成人と乳幼児との薬物動態パラメータに大きな違いはなく、新生児では体液比率の相違や腎機能の未熟さにより、 $t_{1/2}$  及び AUC は乳幼児よりも新生児の方が、 $CL_{\text{tot}}$  は新生児よりも乳幼児の方が大きいとされている（日化療誌 2003; 51: 91-96）。以上より、新生児では薬物動態が成人及び乳幼児とは異なり、 $C_{\text{trough}}$  や AUC が大きくなることが示唆される。新生児期において、腎血流量及び糸球体濾過率は生後 2 週間で出生時の 2 倍となり、とりわけ生後数日間から 1 週間程度で急速な腎機能の発達が認められており、小児への抗菌薬の投与量として、生後 7 日以内と 8 日以上で異なる用法・用量を推奨している薬剤が多い（日本語版サنفোর্ド感染症治療ガイド 2007（第 37 版）p.265）。腎機能が発達段階にある早期の新生児又は低出生体重児では、投与量を減ずる、若しくは投与間隔を延長するなど慎重に投与する必要があると考えられた。毒性発現レベルについては、海外で小児に対する他のアミノグリコシド系薬の QD において、成人を参考とした推奨治療血中濃度域及び  $C_{\text{trough}}$  を目標に管理がなされており、複数の比較試験から解析した結果から、1 日分割投与と QD とでは腎毒性や聴覚器毒性に違いはないとされている（Pediatrics 2004; 114 :e111-e118、Pharmacotherapy 2003; 23: 44-56）。

機構は、HK02 調査の結果は QD を新生児に用いた場合  $C_{\text{trough}}$  が高くなることを示すデータであり、新生児での使用には安全性の懸念があると考ええる。乳幼児期以降の小児の薬物動態に関するデータは 1 例のみで、成人及び他のアミノグリコシド系薬からの類推で小児における本薬の推奨治療血中濃度域を議論するには限界があると考えるが、データが不足している現段階では成人で得られた知見を活用せざるを得ないと判断した。

また、機構は、新生児等小児の中で年齢別に用量を設定する必要があるか説明を求め、申請者は下記のように回答した。

ABK については、新生児と成人との薬物動態の相違が認められるが、現行の BID におい

でも小児の中で年齢別に特に用法を設けず、TDMにより投与設計を実施することを原則としており、低出生体重児、新生児に対しては慎重投与としている。海外の他のアミノグリコシド系薬においても、小児における年齢間は1日複数回投与とQDとの間で、1日用量には違いがなく、新生児を中心とした年齢別の投与調節は、投与間隔の調節が主となっている (Textbook of pediatric infectious diseases 4<sup>th</sup> ed 1998; 2614-2649)。したがって、低出生体重児、腎機能が未熟である新生児等に対するABK QDは、推奨治療血中濃度まで $C_{max}$ を高め、投与間隔を調節するなど十分な $C_{trough}$ 管理を行うことで適切な投与が行えることから、年齢別の用量設定は必要ないと考える。

機構は、小児に4~6mg/kg QDにおける有効性及び安全性について申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

HK02 調査における申請用法・用量での小児有効性解析対象3例、安全性解析対象10例)の検討 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要の項、参照) の他、ABKの初回承認後及び小児適応追加承認後に実施された両使用成績調査の合算集計において、申請用法が用いられた小児有効性解析対象 (MRSA 検出あり) の臨床効果は、肺炎 95.0% (19/20 例)、敗血症 83.3% (10/12 例) であった。安全性に関しては、申請用法での副作用発現率は 8.0% (6/75 例) で、「耳および迷路障害」「臨床検査」が各2例、「肝胆道系障害」「腎および尿路障害」が各1例であり、承認用法と比べて新たに発現した副作用は「臨床検査： $\gamma$ -GTP 増加」1例だけであった。

機構は、HK-02 調査及び使用成績調査結果では QD に関する情報は極めて限られており、提出されたデータからは小児に対する有効性及び安全性は十分判断できないと考える。ただし、臨床効果に関連する $C_{max}$ が既承認の BID に比較し QD では高い値が得られることから、小児においても ABK QD の有効性は ABK BID に劣るものではないと判断した。一方、申請用量の QD では新生児で $C_{trough}$ が高くなり、腎機能障害発現のリスクが高くなる可能性が否定できないと考えられる。また、乳幼児期以降に関するデータも少なく、小児での用法・用量に関するデータが不十分である旨を注意喚起する必要があると判断した。機構は、国際的な教科書である Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed にて、アミノグリコシド系薬について、新生児では腎排泄が減少し半減期が延長するため用量を減らす必要があること、特に低出生体重児では半減期の延長が著明であること、正常体重新生児では生後7日までに成人の半減期に近づくこと、成人より分布容積が大きくなること、このため $C_{max} \cdot C_{trough}$ を計測すべきことが記載されていた。また、QDに関する研究は少ないが有効性・安全性は複数回投与とおおよそ同程度で、新生児では体重及び生後日数に応じた用量・用法設定も提案されている旨の記載があることを確認した。Nelson Text Book of Pediatrics, 17<sup>th</sup> edition では、アミノグリコシド系薬について、新生児では体重及び生後日数による用法・用量の例が示されていることを確認した。機構は、引き続き情報収集し、今後知見が得られた場合には、適切に情報提供がなされるべきであると考ええる。

## (6) 製造販売後調査等

機構は、製造販売後に収集すべき情報について、申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

適正使用のためにさらに収集すべき情報としては、血中濃度と安全性に関する情報及び小児投与時の安全性に関する情報が考えられることから、以下の製造販売後調査を実施する予定である。

- ・ 中央登録方式を用いたプロスペクティブな製造販売後調査
- ・ 対象疾患：ABKに感性のMRSAによる感染が疑われる敗血症、肺炎
- ・ 目標症例数：500例
- ・ 評価項目：有効性、安全性、PK/PD解析

- ・ 調査実施予定期間：3年間

機構は、予定される血中濃度測定の詳細、小児の対象年齢・解析内容に関して説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

製造販売承認後に予定している調査では、ABK 投与後の TDM を実施している施設に対して調査依頼を行い、収集症例の 9 割（約 450 例）にて血中濃度データが収集できると考える。薬物動態パラメータの推定にあたっては、今回と同様に血中濃度が測定された症例についてベイズ推定するため、血中濃度測定は最低 1 ポイントで算出可能となる。また、使用実態下の調査であることから、TDM が基本となることも考慮し、血中濃度測定のポイントの上限については特に定めない。なお、投与変更している場合には、可能な限り投与変更後の TDM の実施を依頼する。小児では、採血症例 70 例を目標に収集し、合計して 100 例となるように計画している。小児患者の調査対象年齢については、年齢区分ごとの目標症例数を設けず「15 歳未満」とする。小児における年齢区分については、「新生児：28 日齢未満」、「乳児：28 日齢～1 歳未満」、「幼児：1 歳～7 歳未満」、「小児：7 歳～15 歳未満」とし、年齢区分別の解析については、可能な範囲で実施する予定である。

機構は、申請者が予定する使用成績調査の内容を了解し、QD で  $C_{max}$  が上昇することに関する安全性の点、小児での薬物動態・有効性・安全性の点に関し新たな知見が得られた場合は適切に情報提供がなされるべきであると考えている。

### Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された資料やガイドライン、成書等の記載より、ABK QD における安全性及び有効性は確認できたと考える。しかしながら、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・ 推奨血中濃度域について
  - 有効性の観点から推奨血中濃度の下限値を  $9\mu\text{g/mL}$  と設定することの適切性について
  - 安全性の観点から推奨血中濃度の上限値を  $20\mu\text{g/mL}$  と設定することの適切性について
- ・ QD による耳障害の発現頻度に関する情報収集及び情報提供の方策について
- ・ 用法・用量より BID を削除し、QD のみとすることについて
- ・ ABK QD の投与経路として、点滴静注のみとすることについて
- ・ 腎機能障害患者に対し、QD を推奨するか否かについて
- ・ 小児（特に、新生児）での用法・用量に関する情報収集及び注意喚起の方策について

## 審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 21 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ハベカシン注射液 25mg ②ハベカシン注射液 75mg ③ハベカシン注射液 100mg ④ハベカシン注射液 200mg
[一 般 名]	アルベカシン硫酸塩
[申 請 者]	明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 15 日

### II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について（平成 19 年 5 月 8 日付）」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 有効性について

機構は、ABK-2 試験及び HK02 調査の結果から、成人 MRSA 感染症に対する有効性は確認されており、ABK QD の有効性は ABK BID に劣らないものとする機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

ABK QD は BID と比較し  $C_{max}$  上昇が認められるものの、提出された資料からは QD における安全性は、BID と比較して特段の差異はないものとする機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (3) 推奨血中濃度について

有効性の観点から  $C_{max}$  として  $9\mu\text{g/mL}$  を上回ることを目安として推奨するという申請者の見解に対し、機構は十分なエビデンスが得られていないと判断した。これに対し、専門委員から以下のような意見が述べられた。

機構の見解は、概ね了承するものの、ABK の有効性予測因子として  $C_{max}$   $7.9\sim 12.5\mu\text{g/mL}$  とする報告（Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3763-3769）もあり、 $C_{max}$  を  $8\sim 9\mu\text{g/mL}$  とすることが一般的である。しかしながら、日本人において  $C_{max}$  を  $8\sim 9\mu\text{g/mL}$  とした際の有効性及び安全性に関する情報が不足しているとする機構の考えは妥当であり、参考値として  $C_{max}$   $9\mu\text{g/mL}$  を提示した上で、製造販売後調査等において情報を収集し、推奨血中濃度について引き続き評価を行うべきである。

また、申請者の主張する推奨血中濃度の上限値の目安を  $20\mu\text{g/mL}$  とするとの点については、提出された資料では  $C_{max}$  が  $20\mu\text{g/mL}$  を上回った症例においても安全性に特段の問題は認められていないものの、その情報は限られていることから、本成績のみをもって  $C_{max}$  の上限値を  $20\mu\text{g/mL}$  と設定する根拠は乏しいと機構は考えた。これに対し、専門委員からは以下のような意見が述べられた。

$20\mu\text{g/mL}$  を絶対的な上限値とする根拠は乏しいものの、安全性の観点から、参考となる上限値を提示する必要がある。現段階においては、参考となる目安として  $20\mu\text{g/mL}$  を設定し、今

後の製造販売後調査等の結果を踏まえて、適切に改訂することが望ましい。また、長期投与例では腎機能の低下に伴い血中濃度上昇が認められる例もあることから、投与開始直後のみならず、適宜 TDM を実施し、適切な濃度領域を維持していることを確認する必要もある。

機構は、以上の専門委員の意見も踏まえた上で、現段階においては、ABK の推奨血中濃度の目安として、 $C_{max}$  9~20 $\mu$ g/mL と設定することは差し支えないと判断した。また、投与開始直後のみならず、投与期間に応じて適宜 TDM を実施し、適切な用法・用量調節が行われるよう方策をとるべきと考える。

機構は、上記の旨を適切に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、これを了承した。

### (3) 用法・用量について

#### ① BID 投与について

機構は、アミノグリコシド系薬の QD は国内外ともに既に広く普及した投与方法の一つであると判断した。ABK の薬効と関連する PK/PD パラメータは第一に  $C_{max}/MIC$ 、ついで  $AUC/MIC$  とされていること、腎機能発現リスク低減のためには低濃度となる時間が長い方が良いと考えられていることから、PK/PD の観点からは、BID を削除し、QD のみとする申請者の提案は理解し得る。しかしながら、①提出された資料より、国内においては BID も多く実施されていること、②有効性及び安全性の観点から、BID に対し QD が優るという直接的な臨床試験成績は存在しないことから、ABK の用法・用量より BID を削除する点について、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、有効性・安全性のいずれにおいても PK/PD の観点からは QD の方が優れることが示唆されており、QD のみの投与方法とすべきであるという意見が出された一方で、QD が BID に優るという臨床試験成績はないことから、併存させるべきであるという意見も述べられた。

機構は、これらの専門委員の意見を踏まえ、以下のように判断した。PK/PD 解析の結果や成書における記載等からは、有効性・安全性のいずれの観点においても QD が推奨されると考える。しかしながら、既承認用法である BID についても、臨床的に有効性・安全性が確認されていること、使用実態があること、妊婦への投与など QD が推奨されない場合もあること (Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed) から、現時点においては BID を用法・用量から削除する必要はないと判断した。よって、機構は、ABK の推奨用法は、QD である旨を添付文書において情報提供するよう申請者に指示をした。

申請者は、これを了承し、添付文書における「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下の文書を記載すると回答した。

- ABK の薬効は最高血中濃度と最も関連するとされていることから、1日1回静脈内投与が望ましい。

#### ② 筋肉内投与について

機構は、QD 筋肉内投与については、使用経験が著しく限られていること、ABK の薬効と最も関連する  $C_{max}$  は静脈内投与よりも筋肉内投与で低く、効果の減弱が推測されることから、ABK の投与経路としては静脈内投与のみとすることが適切と考えた。専門委員からは機構の見解を支持する意見の他、以下のような意見が述べられた。

臨床現場では血管確保が困難な症例や在宅往診患者もあり、このような患者においては筋肉内投与が出来るメリットは大きい。しかしながら、QD 筋肉内投与については、安全性及び有効性に関する情報が限られており、製造販売後調査において十分な情報収集を実施する必要が

ある。

機構は、ABK の薬効と相関する薬物動態パラメータや PAE を考慮すると、 $C_{max}$  が高くなり、かつ、消失の早い投与方法である静脈内投与が推奨されるが、医療現場では筋肉内投与が必要とされる場合も想定できる点を踏まえ、静脈内投与が困難な場合においては、筋肉内投与も選択できる用法・用量とすることが適切であると判断した。

機構は、申請者に対し、上記の旨を注意喚起するよう指示した。

申請者は以下の通り回答した。添付文書の「用法・用量」に、静脈内投与が困難な場合においては、筋肉内投与（QD 又は BID）が選択可能であることを適切に記載することとする。

### ③ 腎機能障害患者について

腎機能低下時の用法・用量について、申請者は、投与間隔を延長するか、又は投与量を減ずる等の調整が必要であるとしているが、1 回投与量を変更せず、投与間隔のみを延長した場合には、腎機能障害発現率が上昇すると考えられている血中濃度  $2\mu\text{g/mL}$  を上回る時間が延長し、腎機能障害のリスクが増加することが懸念される。一方、投与量を減じた場合には、ABK の薬効と最も相関する  $C_{max}$  の減少が予測され、十分な効果が期待できない可能性があると考えられる。よって、腎機能障害を有する患者に対しては ABK の投与は推奨されず、ABK 以外の抗 MRSA 薬を投与することを推奨すべきと機構は考えた。専門委員からは、腎機能障害を有する患者に ABK を使用すべきでなく、現行通り原則禁忌とすることが適切であるとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。

### ④ 適宜増減について

用量の適宜増減について、機構は、申請用法・用量である 1 回 150～200mg QD での安全性及び有効性は確認出来たと考えるが、「適宜増量」した場合（1 回 200mg を超える用量）での安全性は確認されていないと考え、「適宜増量」を推奨出来ないと判断した。専門委員からは、機構の見解を支持する意見が出される一方、TDM を参考に対応すれば問題ないとする意見も出された。

機構は、これらの意見を踏まえ、以下のように判断した。ABK については、TDM を実施し適切な血中濃度領域を維持することが安全性及び有効性のいずれの観点からも重要であると考えている。今般の申請に際し提出された資料においても 1 回 200mg を超える用量を使用した症例が報告されており、安全性上大きな問題はなかったとされている。しかしながら、1 回 200mg を超える用量の使用は情報が限られていることから、安全性が確立していない旨を情報提供した上で、QD 投与についても適宜増減として差し支えないと判断し、申請者に対し、添付文書等において適切な情報提供を行うよう指示した。

申請者はこれに対し、以下の通り回答した。製造販売後調査等のデータを精査し、1 回 200mg を超える用量が用いられた症例の安全性について、情報提供資材にて情報提供を行う。また、十分なデータがないことから、製造販売後においても継続して情報収集していくことも検討する。

### (5) 小児について

機構は、HK02 調査及び使用成績調査結果では小児の QD に関する情報は限られており、提出されたデータからは小児に対する有効性及び安全性は判断できないと考える。ただし、薬効と最も相関する  $C_{max}$  が BID に比較し QD では高い値が得られることから、成人と同様に、小児においても ABK QD の有効性は ABK BID に劣るものではないと判断した。したがって、小児に対する QD を不可とはしないものの、一方で、QD では新生児で  $C_{trough}$  が高くなり、腎機能障害発現のリスクが高くなる可能性が否定できないこと、また、乳幼児期以降に関するデータも少ないことから、小児での用法・用量に関するデータが不十分である旨を十分に注

意喚起する必要があると判断した。したがって、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた知見については適切に情報提供がなされることを前提に、小児についても QD を承認して差し支えないと考えた。この機構の見解は専門委員に支持された。

#### (6) 製造販売後調査等について

現在、製造販売後調査においては、血中濃度と安全性・有効性との関係について情報収集するとされているが、この計画に加え、収集すべき情報について専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が述べられた。

血中濃度測定に際しては、ABK 投与と血液採取の時間的關係を正確に把握するよう努める必要がある。また、安全性評価については、可能な限り聴力検査も実施し、副作用発現の早期検出に努めるべきである。

機構は、申請者に対し、これらの意見を製造販売後調査の計画に盛り込むよう指示するとともに、製造販売後調査のみならず、ABK 適正使用のために、可能な限り聴力検査や腎機能関連検査の実施に努める旨を情報提供するよう求めた。

申請者はこれを了承した。

#### (7) その他

審査報告 (1) 作成時に、申請者に照会中であつた下記の点について、申請者より回答が提出され、機構は以下のような審査を行った。

機構は、審査報告 (1) 「4 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>」において、ABK 1 回 150~200mg を QD 投与する点については、安全性・有効性は確認出来たと機構は考えるものの、適宜増量も可能とされていることから、1 回 200mg 以上を QD 投与した際の安全性について、申請者に回答を求めた。申請者は、以下のように回答した。

HK02 調査にて、成人での投与量「200mg 超群」として集計された 19 例において、1 回 200mg 超 QD 投与を実施していた症例は 10 例であり、250mg/日が 4 例、300mg/日が 6 例 (250mg/日との重複 1 例)、400mg/日が 1 例であつた。副作用は 2 例 (4 件) に認められた。また、ベイズ推定が可能であつた 9 例の  $C_{trough}$  はいずれも  $2\mu\text{g/mL}$  以下 ( $0.00\text{-}1.69\mu\text{g/mL}$ ) であり、1 回 200mg 超 QD 投与においても  $C_{trough}$  の適切な管理 ( $2\mu\text{g/mL}$  以下) が可能であると考えた。したがって、1 回 200mg 超 QD 投与における安全性は、 $C_{trough}$  を  $2\mu\text{g/mL}$  以下に管理することで 150~200mg QD の安全性と比して大きな違いはないと考える。なお、副作用が発現した 2 例の平均  $C_{max}$  は  $16.99\mu\text{g/mL}$ 、副作用が発現していない 7 例の平均  $C_{max}$  は  $22.34\mu\text{g/mL}$  であり、副作用の発現と  $C_{max}$  との関連は示唆されなかつた。

機構は、1 回 200mg を超える用量を使用した症例においては、安全性上大きな問題はなかつたとされているが、1 回 200mg を超える用量の使用は情報が限られていることから、安全性が確立していない旨を情報提供することが重要と考える。

### III. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、ABK QD における有効性・安全性は確認出来たと判断し、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

PK/PD の観点からは、有効性及び安全性のいずれの観点からも QD が推奨されるものの、既承認の BID についても有効性や安全性は確認されていること、国内においては BID の使用もかなりあること、妊婦への投与など QD が推奨されない場合もあることから、用法・用量より削除をするまでの必要はないと判断した。また同様に、筋肉内投与についても、 $C_{max}$  が低下することから静脈内投与より効果が減弱する可能性があり、臨床的な確認はなされていないものの、医療現場におけるニーズがあることから、用法・用量より削除するまでの必要はないと判断した。なお、アミノグリコシド系薬の薬効と最も相関する薬物動態パラメータが  $C_{max}$  であること

は国内外を問わず周知の事実であり、ABK において推奨される用法は QD 静脈内投与であると考えられるため、筋肉内投与については、QD 静脈内投与が困難な場合に限定すべきであると考ええる。さらに、ABK の推奨血中濃度等については、引き続き情報を収集し、適切に得られた情報を医療現場にフィードバックする必要があると考える。よって、下記の指示事項を遂行する必要があると考える。

【指示事項】

- ・ ABK の推奨血中濃度を確保するための情報収集を実施すること
- ・ QD 筋肉内投与における有効性及び安全性の情報収集を実施すること
- ・ 小児に対する QD における有効性及び安全性の情報収集を実施すること

[用法・用量]

(1) 成人への投与

通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1 日 1 回 150~200mg (力価) を 30 分~2 時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1 日 150~200mg (力価) を 2 回に分けて点滴静注することもできる。また、静脈内投与が困難な場合、アルベカシン硫酸塩として、1 日 150~200mg (力価) を 1 回又は 2 回に分けて筋肉内注射することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(2) 小児への投与

通常、小児にはアルベカシン硫酸塩として、1 日 1 回 4~6mg (力価) /kg を 30 分かけて点滴静注する。必要に応じ、1 日 4~6mg (力価) /kg を 2 回に分けて点滴静注することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(下線部が申請時からの変更箇所)

IV. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の訂正 (記載ミス) によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>	…及び ABK の国内外の公表論文 34 報	…及び国内外の公表論文 34 報
同上 (2) 特定使用成績調査 p. 14 下から 1 行目 <機構における審査の概略>	低ナトリウム症、及び痙攣の各 1.7% (1/6 例) に	低ナトリウム症、及び痙攣の各 <u>16.7%</u> (1/6 例) に
(4) 用法・用量について 1) 投与経路について p. 24、6 行目	…考えられた (平均値±標準偏差)。	…考えられた。



<p>同上 3) 適宜増減について</p>	<p>なお、申請された用法・用量は、下記の通りである。</p>	<p>なお、申請された用法・用量は、下記の通りである。</p> <p><u>(1) 点滴静脈内投与の場合</u> 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回 150～200mg (力価) を 30分～2時間かけて点滴静注する。小児には、アルベカシン硫酸塩として1日1回 4～6mg (力価)/kg を 30分かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p><u>(2) 筋肉内投与の場合</u> 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回 150～200mg (力価) を筋肉内注射する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>
<p>Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断</p>	<p>記載なし</p>	<p>書面による調査の結果、試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。</p>