

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[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] MSD株式会社

[申請年月日] 平成22年8月27日

[審 議 結 果]

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承 認 条 件]

患者より検出された MRSA のバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。

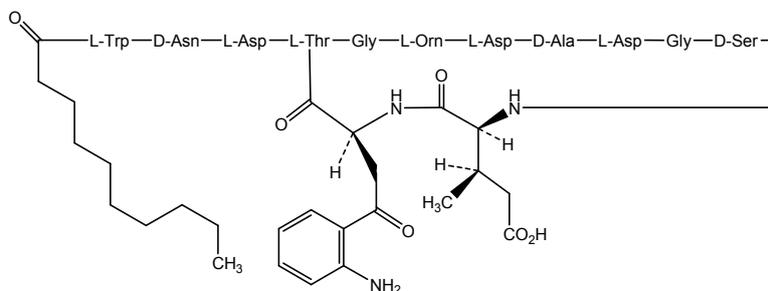
審査報告書

平成 23 年 5 月 17 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] 萬有製薬株式会社（現、MSD 株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 27 日
[剤型・含量] 1 バイアル（10mL）中にダプトマイシン 350mg 含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

分子量： 1620.67

化学名：

（日本名） *N*-(デカノイル)-*L*-トリプトフィル-*D*-アスパラギニル-*L*-アスパルチル-*L*-トレオニルグリシル-*L*-オルニチル-*L*-アスパルチル-*D*-アラニル-*L*-アスパルチルグリシル-*D*-セリル-(3*R*)-3-メチル-*L*-グルタミル-3-(2-アミノベンゾイル)-*L*-アラニン 1.13→3.4-ラクトン

（英名） *N*-(Decanoyl)-*L*-tryptophyl-*D*-asparaginyll-*L*-aspartyl-*L*-threonyl-glycyl-*L*-ornithyl-*L*-aspartyl-*D*-alanyl-*L*-aspartylglycyl-*D*-seryl-(3*R*)-3-methyl-*L*-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-*L*-alanine 1.13→3.4-lactone

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 5 月 17 日作成

[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] 萬有製薬株式会社（現、MSD 株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 27 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の有効性は示され、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。なお、本剤は新作用機序を有する医薬品であることから、製造販売後には、安全性についてさらに情報収集が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、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・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>
ダプトマイシンに感性的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 分かけて点滴静注する。

[承認条件] 患者より検出された MRSA のバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 4 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] 萬有製薬株式会社 (現、MSD 株式会社)
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 27 日
[剤型・含量] 1 バイアル (10mL) 中にダプトマイシン 350mg 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 2 分かけて静脈内注射する。

[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 2 分かけて静脈内注射する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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。

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. (以下、Lilly 社) によって発見され、米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc. (以下、Cubist 社) により開発された新規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、グラム陽性菌に抗菌活性を示す。本薬は、他の抗菌薬と異なる作用機序を有し、細胞膜に結合して膜電位の脱分極を引き起こし、蛋白質、DNA 及び RNA の合成を速やかに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。

キュビシン静注用 350mg (以下、本剤) は、当初、19 年代～19 年代に Lilly 社により海外及び本邦で開発が行われていた。しかしながら、第 I 相試験 (B8B-MC-AVAP 試験) で本剤 4mg/kg 1

日 2 回投与（以下、BID）により筋骨格系の毒性〔筋痛や筋力低下を伴う顕著なクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加〕がみられたことから安全性を懸念し、本剤の開発は一旦中止された。その後、1997年に Cubist 社が Lilly 社から本剤を導入し、用法を 1 日 1 回投与（以下、QD）に変更した結果、非臨床及び臨床試験で有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の開発が継続され、「グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症」を効能・効果として、2003 年 9 月に米国で承認を取得した。

一方、本邦では、2001年に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.が Cubist 社から本剤を導入し、萬有製薬株式会社（現、MSD 株式会社）により臨床開発が実施された。本邦では、薬剤耐性菌に対する懸念から、グラム陽性菌全般ではなく、MRSA に限定した臨床開発がなされ、今般の申請に至っている。

なお、海外では、2011 年 2 月現在、米国、EU を含む 71 カ国で承認を取得している。現在の米国及び EU での承認状況は下表のとおりである。

国名 (会社名)	効能・効果	承認日
米国 (Cubist 社)	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症	2003年9月12日
	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)	2006年5月25日
EU (ノバルティス社)	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症	2006年1月19日
	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複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う)	2007年8月31日

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

本薬は、13 個のアミノ酸からなるペプチドで、N 末端アミノ酸のトリプトファンのアミノ基にデカノイル側鎖が結合し、C 末端アミノ酸のキヌレニンのカルボキシル基が分子中のトレオニン残基の水酸基とエステル結合した構造とされている。また、解離可能な 2 つのアミノ基（オルニチンの一級アミン、キヌレニンの芳香族アミン）及び 4 つのカルボキシル基（アスパラギン酸残基 3 つ、メチルグルタミン酸残基 1 つ）を有するとされている。

① 一般特性

本薬の物理化学的特性として、酸解離定数（pKa）、融点、分配係数（log P）、溶解性、粉末 X 線回折及び旋光性について検討されている。

本薬は、暗黄色～淡褐色の澄明な液体（原薬）、あるいは、微黄色～淡褐色の塊又は粉末（凍結乾燥品）である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。本薬の室温における分配係数によると、1-オクタノール層にほとんど分配されない。融点（本薬の液状化が始まる温度）は 215℃である。また、水及びメタノール中での旋光度は、各々+17.8°

Step 4で得られた液を []、 []する []。

Step 5 : [] ([])

Step 4で得られた液を []で []する []。
本工程終了後の本薬の純度が不十分であった場合には、再加工を []回行うこととされている。

Step 6 : [] [] ()]

Step 5で得られた液を [] []で []する []。

Step 7 : [] [] ()]

Step 6で得られた液を [] []の []で []、 []を [] []。

Step 8 : [] [] ()]

Step 7で得られた液を []、 []する []。

Step 9 : ろ過及び充てん

Step 8で得られた液をろ過し、充てんする。

Step 10 : 試験

包装した原薬を試験する。

Step 11 : 保管

保管する。

工程内管理試験の管理項目/管理値

	管理項目	管理値
工程管理1及び2 ^{a)}	[]	[]
工程管理3	[]	[]
工程管理4	[]	[]
工程管理5	[]	[]
工程管理6	[]	[]
工程管理7	[]	[]
工程管理8	[]	[]
工程管理9～11	[]	[]

a) [] []、 [] () に工程内管理試験が実施されている。

b) 類縁物質 A* : [] が [] に置換された本薬由来の類縁物質、類縁物質 B* : [] が [] に置換された本薬由来の類縁物質、類縁物質 C* : [] が [] に置換された本薬由来の類縁物質

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

① MCB 及び WCB（出発物質）について

出発物質である MCB 及び WCB は以下のように調製されている。

MCB の調製

■■■■■■■■■■²を、■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ を含む培地を用いて、培養し、バイアルに充てんした後に凍結乾燥し、■■■■°C以下で保管する。

WCB の調製

以下の2種類の調製方法により、WCB を調製する。

調製方法 (1) : MCB を ■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ を含む培地を用いて、培養し、バイアルに充てんした後に凍結乾燥し、■■■■°C以下で保管する。

調製方法 (2) : MCB を ■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ を含む培地を用いて、培養し、バイアルに充てんした後に凍結し、■■■■°C以下で保管する。

なお、MCB 及び WCB は、同等の品質を有するとされている。MCB 及び WCB の管理項目/管理値は下表のとおりである。

MCB 及び WCB の管理項目/管理値	
出発物質	管理項目/管理値
MCB WCB	培養液純度（顕微鏡検査）：汚染なし 確認試験：Streptomyces roseosporus の塩基配列と一致 [■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■)]

MCB 及び WCB について、WCB の調製前及び本薬の製造前に各々品質の評価を行うことに加え、年一回、培養液純度及び確認試験を実施することで、安定性が評価されている。WCB の品質については、本薬の培養工程における工程内管理試験でも評価されている。

② 重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において■■■■■■■■■■ (Step 1 の一部)、■■■■■■■■■■ (Step 2)、■■■■ (Step 3~8)、ろ過及び充てん (Step 9) が重要工程として管理されている。

③ 製造工程の開発の経緯

本薬は、19■■年より■■■■■■■■■■を用いた精製法 (■■■■■■■■■■) で製造されていたが、更なる製造方法の検討が行われ■■■■■■■■■■を用いた精製法 (■■■■■■■■■■) が採用された。20■■年までは、両製造法で製造された本薬が供給されていたが、20■■年以降は、■■■■■■■■■■でのみ本薬が製造されている。なお、開発段階における製造方法変更に伴い、変更前後の本薬の品質特性を評価した結果、いずれも同等であることが確認されている。

² 分離培養した *S. roseosporus* に対して■■■■■■■■■■を用いた変異処理を行い、最も■■■■の■■■■■■■■■■を作製したものが■■■■■■■■■■とされている。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、実生産と同一の製造方法により製造されたロットの分析結果に基づいて設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光スペクトル及び赤外吸収スペクトル）、旋光度、pH、重金属、純度試験〔類縁物質及び残留溶媒（XXXXXXXXXX）〕、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び含量（定量法）が設定されている。

① 標準品

本薬標準品（常用標準品）の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、類縁物質、水分及び含量（定量法）が設定されている。

4) 容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系は、以下のとおりとされている。

材料	機能
バイオプロセスコンテナ（BPC） [接触面：低密度ポリエチレン（LDPE）]	1次包装
プラスチックバック （ XXXXXXXXXX ）	BPC の被覆
アルミホイルバッグ （低密度ポリエチレン／ホイルパウチ）	物理的な保護、遮光

なお、BPC の接触面には、2 種類の XXXXXXXXXX [XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX] が含まれている。容器及び施栓系との適合性について、水、緩衝液（pH3）、エタノール及びヘキサンを抽出溶液として、溶出物/侵出物に関する試験が行われたところ、いずれの試験項目（不揮発残分、強熱残分、重金属及び緩衝能）も規格に適合したとされている。

5) 原薬の安定性

本薬は、20L の BPC に充てんした凍結原薬として供給される。安定性試験では、スケールダウンした50mL の容器が用いられた。安定性試験に用いられた50mL の容器は、市販用の20L の容器と同様の材質（接触面：LDPE）であり、安定性試験に用いたロットは、製造販売予定の XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX で製造された。主な試験の詳細（保存条件、保存期間及び容器等）は以下のとおりである。

安定性試験の概略

試験	保存条件	容器	保存期間	試験項目
長期保存試験	-20±5℃	50mL BPC (接触面：LDPE)	1、2、3、6、 9、12、18、 24及び36カ月	性状 pH 定量 類縁物質 純度 旋光度 ^{a)} 微生物限度試験 ^{a)}
加速試験	5±3℃		1、2及び3カ月	
中間的試験	-5±3℃		1、2、3、6、 9及び12カ月	
光安定性試験	25℃/60%RH、 総照度120万 lux-hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上		—	

a) 加速試験にて規格を満たす場合、中間的試験では実施しない。

苛酷試験の概略

試験	保存条件	保存期間	試験項目
pH 安定性試験	pH3 (クエン酸緩衝液)、 pH7 (リン酸緩衝液)、 pH9 (炭酸水素ナトリウム緩衝液) /5℃	1、4及び7日間	性状 pH 定量 類縁物質 純度
熱分解試験	60℃	24時間	
酸化分解試験	3%過酸化水素/25℃	1、4及び7日間	

① 長期保存試験、加速試験、中間的試験

により製造された原薬を用いて、安定性試験（3ロット）を実施した結果、-20±5℃で36カ月間は安定であった。5±3℃の加速条件では、類縁物質は増加傾向にあり、類縁物質 D*³及びダプトマイシンのによる類縁物質 E*⁴が顕著に増加した。類縁物質の増加に伴い、定量値が減少し、また、新たなピークが認められた。当該類縁物質は、開発段階におけるロットでも検出された分解物類縁物質 F*⁴とされた。また、中間的試験では、類縁物質 D*³の増加が認められた。

② 光安定性試験

ICH ガイドライン Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日付薬審第422号）に従い、原薬の光安定性試験が実施された。原薬を一次包装に充てんした状態で光を照射して試験を実施した結果、定量値の減少が認められた。純度については、減少傾向が認められ、対照試料で認められない2種類のピーク（類縁物質 G*⁵及び類縁物質 H*⁵）が検出された。

③ 苛酷試験

酸条件下では類縁物質 D*³が生成し、アルカリ条件下では類縁物質 E*⁴及び類縁物質 I*⁴が生成した。高温条件下では、類縁物質 D*³の明らかな増加及び類縁物質 E*⁴、類縁物質 F*⁴、類縁物質 J*⁴の生成が認められた。過酸化水素によって酸化を促進させた試験においては、光安定性試験と同様のピーク（類縁物質 G*⁵及び類縁物質 H*⁵）が認められた。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

³ 本薬の
⁴ がした本薬由来の類縁物質
⁵ がした本薬由来の類縁物質

以上より、本薬の保存条件及びリテスト期間は、各々 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 及び24カ月と設定され、保存方法は遮光保存と設定された。なお、本薬は36カ月間の安定性が示されているものの、24カ月を超えて保管する予定はなく、24カ月以内に製剤化する計画であることから、リテスト期間を24カ月と設定したとされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、微黄色～淡褐色の凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に本薬を367.5mg含有する。本剤の処方は以下のとおりである。本剤は、生理食塩水により再溶解した後、静脈内投与される。なお、再溶解した溶液は微黄色～淡褐色を呈する。

成分	規格	配合目的	分量
本薬	別紙規格	有効成分	367.5mg ^{a)} (表示量：350mg)
水酸化ナトリウム	日本薬局方	pH調節剤	適量 ^{b)}

a) 5%の過量仕込みを含む

b) pH4.5～5.0に調整

① 過量仕込みについて

本剤は再溶解後、必要量を採取できるように5%の過量仕込みがされている。5%過量仕込みした本薬250mg製剤(3ロット)及び本薬500mg製剤(3ロット)を用いて、採取容量試験を実施した結果、十分な含量を採取できることが確認されている。なお、本剤の充てん量は、本薬250mg及び500mg製剤の間であり、同一の容器施栓系であることから、申請者は、本剤についても5%の過量仕込みは適切であると考察している。

② 製剤設計について

非臨床試験及び臨床試験では、下表に示した添加剤又は希釈液が使用された。開発の初期段階では、XXXXXXXXXX又はXXXXXXXXXXを賦形剤として用いたが、臨床開発が進むにつれ高用量の製剤が必要となったため、賦形剤を使用せずpH調整と希釈のみを行う製造方法の検討を行ったとされている。また、申請者は、これらの添加剤又は希釈液の差異が、非臨床試験における毒性評価や安全性に及ぼす影響はないと考察している。

なお、本邦における臨床試験では、市販予定製剤と同一処方の製剤を用いたとされている。

非臨床試験及び臨床試験に用いた添加剤又は希釈液の概略

添加剤/希釈液	開発相	非臨床試験
なし/ [REDACTED] 又は [REDACTED]	Pre-Phase I (海外)	単回投与毒性試験 薬理試験 溶血性及び凝集性試験 受胎能試験 (ラット) 1カ月の反復投与毒性試験 (ラット、イヌ、サル)
[REDACTED] / 生理食塩液	Phase I (海外)	生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) 3カ月の反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)
[REDACTED] / 生理食塩液	Phase I、II (海外)	6カ月の反復投与毒性試験 (ラット、イヌ) 生殖発生毒性試験 (ラット) 聴覚器毒性試験 (モルモット) 末梢神経に対する影響試験 (ラット)
なし/ 生理食塩液	Phase I、II、III ^{a)} (海外) Phase I、III (日本)	毒性学的薬物相互作用試験 幼若イヌの反復投与毒性試験 抗原性試験 <i>in-vitro</i> 心血管への影響試験

a) 臨床試験では、[REDACTED] 又は [REDACTED] を用いて [REDACTED] した原薬を使用

2) 製造方法

本剤は、以下の 10 工程からなる製造方法により製造されている。なお、製造（第一工程～第五工程）は [REDACTED]、保管（第六、七工程）は [REDACTED] 及び [REDACTED]、試験、表示・包装及び保管（第八工程～第十工程）は萬有製薬株式会社（現、MSD 株式会社）妻沼工場（日本）にて行われている。

第一工程：[REDACTED]、第二工程：[REDACTED]、第三工程：無菌ろ過及び充てん、第四工程：凍結乾燥、第五工程：巻き締め、第六、七工程：保管、第八工程：試験、第九工程：表示・包装、第十工程：保管

① 重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第 [REDACTED] 工程及び第 [REDACTED] 工程とされている。

② 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、ガラスバイアル（日局適合品）、ゴム栓（EP/USP 適合品）及びアルミニウムキャップが採用されている。

③ 製造工程の開発の経緯

本剤の製造工程の開発の経緯は、以下のとおりとされている。

[REDACTED] は、製品温度を [REDACTED] ~ [REDACTED] °C で管理し、適切に攪拌しながら [REDACTED] 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH 調整を行うことにより、**類縁物質 E*** の生成を抑えている。また、[REDACTED] に [REDACTED] を加えることで、[REDACTED] への [REDACTED] に [REDACTED] した [REDACTED] の [REDACTED] を最小限にしている。

滅菌

本剤の製造サイトである [] では、 [] に、 [] μm の [] を用いて [] を行う。高圧蒸気滅菌による最終滅菌を行った場合、本薬に由来する分解物が急激に増加するため、無菌ろ過を本剤の滅菌法として選択する。

充てん

1バイアル中に367.5mg (約 [] mL) 充てんできるように、工程管理試験により得られた本薬濃度から充てん量を算出する。

3) 製剤の管理

本剤の規格は、実生産と同一の製造方法により製造されたロットの分析及び安定性試験結果に基づいて設定された。

本剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質）、水分、製剤均一性、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（メンブランフィルター法）、含量（定量法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

申請時に提出された本剤の主な安定性試験については、実生産スケールで製造された3ロットを用いて実施された。光安定性試験は、含量の異なる250mg製剤及び500mg製剤で各々3ロットについて試験が実施された。含量の異なる3製剤（250mg製剤、本剤及び500mg製剤）の処方、容器施栓系及び製造方法は同一であり、薬液の充てん量のみが異なる凍結乾燥製剤である。したがって、250mg製剤及び500mg製剤が本剤の両極端の製剤であるとの申請者の考えにより、ブラケット法を用いて光安定性が評価された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

本剤の安定性試験

試験	保存条件	包装形態	保存期間
長期保存試験	5 \pm 3 $^{\circ}\text{C}$	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミニウム キャップ	1、2、3、6、9、12、 18、24、36カ月
加速試験	25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ /60 \pm 5%RH		2、3、6、9、12、18、 24、36カ月
光安定性試験 ^{a)}	25 $^{\circ}\text{C}$ /60%RH 120万 lux \cdot hr 及び 200W \cdot h/m ² 以上		—

a) 対照試料は、アルミニウムホイルにて被覆

① 長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、いずれのロットにおいても試験開始時と比較して変化は認められなかった。また、加速試験において、類縁物質（類縁物質 D*及び類縁物質 E*）の増加、及び水分含量のわずかな増加が認められた。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

② 光安定性試験

ICH ガイドライン Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日付薬審第422号)に従い、本剤の光安定性試験が実施された。その結果、本剤は一次包装(ガラスバイアル)中において、規格値を超えるものはなく、対照試料と同様に光に対して安定であった。

③ 溶解液や使用時の容器/器具との適合性

静脈注射用器具との適合性及び使用時の安定性が、本邦で汎用されている器具(輸液バック、輸液用チューブ、シリンジ)を用いて検討された結果、生理食塩液により再溶解した本剤と不適合な投与器具は確認されなかった。使用時の安定性については、バイアル中における再溶解液及び輸液バック中で希釈した溶液はともに、物理的及び化学的に、室温(25℃)では12時間、5℃(2~8℃)では48時間まで安定であることが確認された。この結果に基づき、本剤は、調製開始後、室温では12時間以内、冷所(2~8℃)では48時間以内に使用することとされている。

④ 配合変化試験

本剤は凍結乾燥した製剤として供給されるため、用時溶解するための希釈液が必要となることから、種々の希釈液(5%ブドウ糖液、5%ブドウ糖/0.45%塩化ナトリウム液、乳酸リンゲル液)との適合性が検討された。この結果、ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適であることが確認された。また、本剤は臨床現場にて他の抗生物質と同時に投与される可能性があるため、他の薬剤⁶との適合性についても検討された。いずれの薬剤も生理食塩液で希釈した本剤と配合不適ではなかったとされている。しかしながら、配合性について限られたデータしか存在しないことから、本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤及び他の薬剤と配合変化を起こさない輸液(生理食塩液又は乳酸リンゲル液)を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこととされている。

長期保存条件 36カ月の安定性試験結果より、本剤の有効期間は5℃(2~8℃)で36カ月間と設定された。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の品質について

1) *S. roseosporus* の遺伝的安定性の担保について

機構は、*S. roseosporus* が正確に同定されることが安定した本薬の産生に重要であると考え

⁶ アズトレオナム(AZT)、セフトラジジム、セフトリアキソン(CTRX)、ドパミン、ゲンタマイシン(GM)、フルコナゾール、ヘパリン、レボフロキサシン、リドカイン

とから、MCB 又は WCB の管理項目について、確認試験に用いられた [] の塩基配列解析で *S. roseosporus* を同定できると判断した根拠について説明を求めた。また、MCB 及び培養終了後の細胞を用いて本薬産生遺伝子の配列解析の試験等を行わなくても、培養期間中の *S. roseosporus* の遺伝的安定性を担保可能か否かについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

[] の可変領域の一部（約 [] 塩基対）は菌種によって異なる塩基配列を有していることから、[] の塩基配列解析は微生物の同定に用いられている。本確認試験では、既知の参照菌株（*S. roseosporus* []）との塩基配列を比較することにより、MCB 又は WCB の同定を行っており、参照菌株である *S. roseosporus* [] との塩基配列の差が []% の場合に、「適合（*S. roseosporus* の塩基配列と一致）」としている。したがって、MCB 又は WCB 及び *S. roseosporus* の塩基配列が [] に [] している場合にのみ「適合」となるため、当該領域の塩基配列解析で *S. roseosporus* を同定できると考える。

生産培養工程において、工程管理試験として [] を管理しており（管理値：[]）、種培養した細胞が適切に本薬を産生していることを確認している。過去の製造実績では、生産培養工程における [] は管理値を満たす結果が得られている。したがって、培養期間中又は培養終了後に、*S. roseosporus* の配列解析を実施しなくとも遺伝子的安定性は担保されていると考える。

機構は、*S. roseosporus* の管理項目として、参照菌株の [] と [] に [] することが確認されること、及び工程管理として [] が測定されることにより *S. roseosporus* の遺伝的安定性が確認できることから、申請者の説明を了承した。

2) 原薬の安定性試験について

機構は、本薬は 20L の BPC に充てんした凍結原薬として供給されるにも係わらず、本薬の安定性試験は、スケールダウンした 50mL の容器が用いられていることから、容器の容量が小さくなるのが原薬の品質へ及ぼす影響の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

スケールダウンすることで、単位容量当たりの原薬に対する容器への接触面積が大きくなることから、実生産スケールよりも本薬の品質に影響を与えやすい条件における安定性の評価を実施した。また、本薬の場合、凍結状態（-20℃）で保存することによって、市販用容器内では流動性を示さないことから本薬の品質に特段の影響を与えないものと考えている。

以上より、スケールダウンした容器を用いた安定性試験でも、適切に市販用容器での本薬の安定性を評価できると考える。

機構は、スケールダウンした容器を用いた安定性試験結果は、実生産スケールよりも本薬の品質に影響を与えやすい条件において実施されているとの申請者の説明を了承した。

(2) 製剤の品質について

1) 配合変化試験について

機構は、本剤が医療現場で使用される際に、配合変化を起こす薬剤（輸液）又は同じ輸液ラインで投与できる薬剤の情報を可能な限り把握し、情報提供を行うことが重要であると考え。したがって、配合変化試験（「<提出された資料の概略> (2) 製剤 4) 製剤の安定性④配合変化試験」の項、参照）に用いられた 9 種類の薬剤以外に汎用されると考えられる薬剤については、配合変化試験を実施し、適切に情報提供を行うよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤を投与する際には、配合性について限られたデータしか存在しないことから、原則として他剤の混注は避けるべきと考える。したがって、添付文書案には「配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。」と記載し、注意喚起した。さらに、「他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。」とした。

しかしながら、一般的に、配合変化を起こす薬剤又は同じ輸液ラインで投与できる薬剤の情報を、より多く把握し情報提供を行うことは、医療現場にとって役立つものとする。したがって、汎用される可能性の高い注射剤に絞って、さらなる配合変化試験を販売開始時まで実施し、これらの配合変化試験の結果は、添付文書やインタビューフォーム等にて適切に情報提供を行う予定である。

機構は、配合変化試験を販売開始時まで実施し、当該試験結果を添付文書やインタビューフォーム等にて適切に情報提供を行うとの申請者の回答を了承した。

2) 本剤投与時の調製方法について

機構は、本剤の再溶解時間について、溶解には約 ■～■分を要し、約 10 分間の静置に加え、数分間ゆっくり回すことが完全に溶解するために必要であることから、添付文書（案）における記載『4. 溶解するまで約 10 分間静置する（必要に応じて、数分間ゆっくりとバイアルを回す）。』の適切性について、申請者の見解を求めた。また、再溶解に際してはいくつかの手順や時間を要することを踏まえ、承認規格として再溶解時間を規定する必要性について見解を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

機構の指摘に基づき、溶解液を添加、静置した後にバイアルを回す操作が必要である旨を添付文書（案）に記載する。また、承認規格として、製剤の性状の項に示性値として再溶解時間（「本品 1 個をとり、生理食塩液 7mL を加えて溶かすとき、■分以内に澄明な液となる。」）を設定する。

機構は、申請者の対応にて特段問題ないとする。

(3) 原薬及び製剤の標準品について

機構は、原薬及び製剤の標準品として一次標準品並びに常用標準品が存在することについて、以下の2点に回答するよう求めた。

- ・ 一次標準品（含量規定 \blacksquare %）に比べて純度が低い常用標準品（含量規定 \blacksquare %）を用いても原薬及び製剤の品質試験を適切に行うことができると判断した根拠・理由について
- ・ 常用標準品の定量等に用いられるダプトマイシンが一次標準品であるのか否かについて回答した上で、承認申請書に一次標準品の規格についても記載（一次標準品が用いられていることが明確になるように）する必要性について

申請者は、以下のとおり回答した。

確認試験については、試料中に本薬が含まれているか否かを確認するための試験であることから、一次標準品より純度が低い常用標準品を用いたとしても、適切に確認試験を行うことができると考える。なお、分析法のバリデーションにより、本薬及び類縁物質は特異的に分離できることを確認している。

定量法については、1mg 当たりの本薬の量を用いて標準溶液の濃度を算出し検量線を作成する。したがって、常用標準品 1mg 当たりの本薬の量（又は脱水物 1mg 当たりの本薬の量）が適切に求められていることが重要である。常用標準品の純度⁷の規格については、本薬由来の類縁物質（原薬及び製剤由来）の総量を純度により管理している。

以上より、一次標準品に比べて純度が低い常用標準品であっても、本薬を含むことが確認されており、1mg 当たりの本薬の量（又は脱水物 1mg 当たりの本薬の量）が適切に求められている常用標準品であれば、適切に確認試験及び定量を行うことができると考える。

なお、常用標準品の確認試験及び定量には、一次標準品を用いている。常用標準品の定量においては、一次標準品の純度⁸により純度補正を行い、常用標準品に含まれる本薬の量（1mg 当たりの本薬の量）を算出している。

以上を踏まえ、承認申請書に常用標準品の確認試験及び定量法には一次標準品を用いることを明確にし、一次標準品の純度の算出式を、試薬・試液の項に記載する。

機構は、申請者の説明を了解し、一次標準品を常用標準品の確認試験及び定量法に用いることを申請書に記載することとした対応にて特段問題ないと考ええる。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験が 15 報、安全性薬理試験として 8 報、参考資料として効力を裏付ける試験が 5 報、安全性薬理試験として 2 報が提出された。

⁷ 純度 (%) = 100 - 本薬以外のピークの合計量 (%)

⁸ 純度 (%) = 100 - 本薬以外のピークの合計量 (%) - [\blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare の合計量 (%)]

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する検討

① 作用機序

本薬は、グラム陽性菌の細胞膜に直接結合し（「②菌細胞膜及びヒト培養細胞との結合性に関する検討」の項、参照）、膜電位を消失させ、菌からカリウムイオン（ K^+ ）を流出させることにより、細胞溶解によらず殺菌作用を示すとされている。なお、 K^+ 流出の機序として、以下のモデルが提唱されている⁹。

Step1：本薬がカルシウムイオン（ Ca^{2+} ）依存的に菌の細胞膜に結合し膜中に挿入される。

Step2：膜に挿入された本薬がオリゴマーを形成することにより、イオン透過性の構造が生じる。

Step3：イオン透過性の構造が細胞膜機能に障害を与え、細胞内 K^+ が流出する。

② 菌細胞膜及びヒト培養細胞との結合性に関する検討（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

本薬の ^{14}C 標識体を用いた結合及び分画試験により、菌における本薬の直接的な結合部位が検討された。*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に本薬の ^{14}C 標識体が添加され、 $37^{\circ}C$ で 10 分間培養後、洗浄された。リゾスタフィン（*S. aureus* 細胞壁の分解酵素）処理によりプロトプラストを作製、融解し、超遠心法により膜分画と細胞質分画に分離した後、各分画中の放射活性が測定された。さらに、膜分画を 0.2M 炭酸ナトリウム（pH 11.5）で処理し、遠心分離した上清（抽出物）及び沈殿（膜分画）の放射活性が測定された。その結果、本薬の ^{14}C 標識体はほぼ完全（>95%）に *S. aureus* の膜分画に分布した。また、本薬の ^{14}C 標識体は炭酸ナトリウム処理で膜から抽出されなかったため、本薬は菌の細胞膜二重層に挿入されることが示唆された。

本薬の ^{14}C 標識体を用いて、本薬のヒト培養細胞に対する結合性が、菌に対する結合性と比較検討された。ヒト培養細胞（HeLa、HEK、CCD-32sk、IMR-90 細胞）又は *S. aureus* に本薬の ^{14}C 標識体が添加され、 $37^{\circ}C$ で 15 分間培養された。ヒト培養細胞又は *S. aureus* を回収後、結合した放射活性が測定された。また、ヒト培養細胞及び *S. aureus* を複数回洗浄し、洗浄ごとに放射活性を測定することにより結合の安定性が検討された。その結果、結合放射活性を比較したところ、本薬の ^{14}C 標識体のヒト培養細胞に対する結合性は、*S. aureus* に対する結合性の 1/180~1/2700 であった。また、本薬と *S. aureus* との結合は、複数回洗浄しても解離しなかったが、HeLa、HEK 及び IMR-90 細胞との結合は、複数回洗浄することで解離した。申請者は、本薬はグラム陽性菌の細胞膜に堅固に結合するが、ヒト細胞膜への結合は極めて弱いと考察している。

2) *in vitro* 抗菌作用に関する検討

① 国内で臨床分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）¹⁰に対する抗菌作用（4.2.1.1.3）

20██年に国内において感染症患者の血液（100 株）及び皮膚関連組織（200 株）より分離さ

⁹ Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2538-2544.

¹⁰ オキサシリン（MPIPC）の MIC \geq 4 μ g/mL

れた MRSA に対する各被験薬の最小発育阻止濃度 (MIC) が Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は以下のとおりであった。

	抗菌薬	本薬	VCM	TEIC	LZD	ABK	MPIPC
血液由来 (100 株)	MIC 範囲 (µg/mL)	0.25-1	0.5-2	0.25-8	1-2	0.25-4	16->128
	MIC ₉₀ (µg/mL)	1	1	2	2	2	>128
皮膚関連組織由来 (200 株)	MIC 範囲 (µg/mL)	0.25-1	0.5-2	0.25-8	2-4	0.25-4	4->128
	MIC ₉₀ (µg/mL)	1	1	2	2	2	>128

VCM：バンコマイシン、TEIC：テイコプラニン、LZD：リネゾリド、ABK：アルベカシン、MPIPC：オキサシリン

② 国内第Ⅲ相試験において臨床分離された MRSA に対する抗菌作用 (4.2.1.1.4)

20 年から 20 年に実施された国内第Ⅲ相試験で、スクリーニング時に分離された MRSA 78 株における各被験薬の抗菌活性が CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法で測定された。結果は以下のとおりであった。

抗菌薬	本薬	VCM	TEIC	LZD	ABK	MPIPC
MIC 範囲 (µg/mL)	0.25-1	0.5-2	0.25-8	1-4	0.25-4	16->128
MIC ₉₀ (µg/mL)	0.5	1	4	2	2	>128

③ グラム陽性菌に対する抗菌作用 (4.2.1.1.5)

20 年に北米で臨床分離されたグラム陽性菌¹¹に対する本薬の抗菌作用が CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法で測定された。結果は以下のとおりであった。

菌種	株数	MIC ₉₀ [MIC 範囲] (µg/mL)				
		本薬	VCM	TEIC	LZD	
<i>S. aureus</i>	4124	0.5 [≤0.06~4]	1 [≤0.12~2]	≤2 [≤2~8]	2 [0.25~>8]	
	メチシリン感受性	1761	0.5 [≤0.06~1]	1 [≤0.12~2]	≤2 [≤2~4]	2 [0.25~2]
	メチシリン耐性	2363	0.5 [0.12~4]	1 [0.25~2]	≤2 [≤2~8]	2 [0.25~>8]
コアグララーゼ陰性 <i>staphylococci</i>	643	0.5 [≤0.06~4]	2 [0.25~4]	8 [≤2~>16]	1 [0.25~>8]	
	メチシリン感受性	188	0.5 [≤0.06~4]	2 [0.25~4]	4 [≤2~16]	1 [0.25~>8]
	メチシリン耐性 ¹²	455	0.5 [≤0.06~2]	2 [0.25~4]	8 [≤2~>16]	1 [0.25~>8]
<i>Enterococcus</i> 属	1205	2 [≤0.06~8]	>16 [0.25~>16]	>16 [≤2~>16]	2 [0.25~>8]	
	VCM 感受性	817	2 [≤0.06~8]	2 [0.25~4]	≤2 [≤2~4]	2 [0.25~2]
	VCM 耐性 ¹³	388	2 [≤0.06~8]	>16 [8~>16]	>16 [≤2~>16]	2 [0.5~>8]

¹¹ *S. aureus*、コアグララーゼ陰性 *staphylococci*、*E. faecalis* 及び *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) を含む *Enterococcus* 属、β 溶血性 *streptococci*、緑色レンサ球菌群

¹² MPIPC の MIC ≥ 0.5 µg/mL

¹³ *Enterococcus* 属では VCM の MIC ≥ 32 µg/mL と定義される。ただし、本試験においては、VCM の MIC 8 ~ 16 µg/mL の低感受性株が 1.3% (5/388 株) 含まれている。

菌種	株数	MIC ₉₀ [MIC 範囲] (μg/mL)			
		本薬	VCM	TEIC	LZD
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>E. faecalis</i>)	734	2 [≤0.06~4]	2 [0.5~>16]	≤2 [≤2~>16]	2 [0.25~2]
VCM 感受性	687	2 [≤0.06~4]	2 [0.5~4]	≤2 [≤2]	2 [0.25~2]
VCM 耐性	47	1 [≤0.06~2]	>16 [8~>16]	>16 [≤2~>16]	2 [0.5~2]
<i>Enterococcus faecium</i> (<i>E. faecium</i>)	433	2 [≤0.06~8]	>16 [0.25~>16]	>16 [≤2~>16]	2 [0.5~>8]
VCM 感受性	97	4 [0.25~8]	1 [0.25~4]	≤2 [≤2~4]	2 [1~2]
VCM 耐性	336	2 [≤0.06~8]	>16 [8~>16]	>16 [≤2~>16]	2 [0.5~>8]
β 溶血性 <i>streptococci</i>	327	0.25 [≤0.06~0.5]	0.5 [0.25~1]	-	1 [0.12~2]
緑色レンサ球菌属	112	0.5 [≤0.06~2]	0.5 [≤0.12~1]	-	1 [0.25~2]

④ 好気性及び嫌気性グラム陰性菌及び *Bacillus anthracis* に対する抗菌作用 (参考資料:4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

好気性グラム陰性菌 5 菌種¹⁴、嫌気性グラム陰性菌 4 菌種¹⁵に対する本薬の抗菌作用が寒天拡散法により検討された。本薬の MIC 範囲は好気性グラム陰性菌では 8~>128μg/mL、嫌気性グラム陰性菌は 2~>128μg/mL であった。申請者は、これらの菌種に対して、本薬の抗菌作用が弱いと考察している。

また、*Bacillus anthracis* (28 株) に対する本薬の抗菌作用が、CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法により検討された。本薬の MIC 範囲は 0.06~4μg/mL、MIC₉₀ は 2μg/mL であった。

⑤ *Corynebacterium jeikeium* に対する抗菌作用 (4.2.1.1.8)

Corynebacterium jeikeium (30 株) に対する本薬の抗菌作用が英国抗菌薬化学療法学会 (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) 標準法に準じた寒天希釈法により検討された。本薬の MIC 範囲は 0.12~1μg/mL、MIC₉₀ は 0.5μg/mL、ペニシリンの MIC 範囲は 0.12~≥128μg/mL、MIC₉₀ は ≥128μg/mL、TEIC の MIC 範囲は 0.25~1μg/mL、MIC₉₀ は 1μg/mL、VCM の MIC 範囲は 0.5μg/mL、MIC₉₀ は 0.5μg/mL であった。

3) 耐性に関する検討

① 本薬に対する耐性遺伝子の同定 (4.2.1.1.9)

本薬非感受性¹⁶*S. aureus* 及び *E. faecalis* より作製した遺伝子ライブラリーを用いて、本薬に対する耐性に関与する遺伝子の探索がなされた。*S. aureus* 4 株 [本薬の MIC : 0.39 (感受性)、3.13、12.5、12.5μg/mL] 及び *E. faecalis* 3 株 (本薬の MIC : 12.5、12.5、50μg/mL) より作製した遺伝子ライブラリーを、本薬感受性の *S. aureus* (本薬の MIC : 0.78μg/mL) 及び *E. faecalis* (本薬の MIC : 0.78μg/mL) 野生株に発現させ、本薬含有寒天培地を用いて感受性低下株をス

¹⁴ *Escherichia coli* (6 株)、*Klebsiella pneumoniae* (6 株)、*Serratia* 属 (5 株)、*Branhamella catarrhalis* (35 株)、*Haemophilus influenzae* (35 株)

¹⁵ *Bacteroides fragilis* 群 (5 株)、*Bacteroides melaninogenicus* (2 株)、*Bacteroides ureolyticus* (1 株)、*Fusobacterium* 属 (2 株)

¹⁶ 本薬の MIC>1μg/mL (*staphylococcus* 属及び *streptococcus* 属)、又は MIC>4μg/mL (*enterococcus* 属)

クリーニングし、MIC の測定及び組込まれた遺伝子の同定が行われた。

S. aureus では、18 株の感受性低下株より *fmcC/mprF* (リシルホスファチジルグリセロールシンテターゼ)、*cls* (カルジオリピンシンテターゼ) 及び *SA1364* (機能不明の膜蛋白) の 3 種の遺伝子が得られ、本薬の MIC は 0.78µg/mL から 1.56µg/mL に上昇した。*E. faecalis* では、9 株の感受性低下株より *EF0926* (DNA 結合応答調節因子) 1 種の遺伝子が得られ、MIC は 0.78µg/mL から 3.13µg/mL に上昇した。

申請者は、本試験でスクリーニングされた遺伝子が、本薬の感受性に対してどのような役割を果たすかは明らかにされていないこと、また、いずれの遺伝子が組込まれた場合でも本薬に対する感受性低下の程度が小さいため、耐性を生じるには複数の遺伝子の関与が必要である可能性があると考えしている。

② 薬剤耐性遺伝子を有する *S. aureus* に対する抗菌作用 (4.2.1.1.10)

既存の抗菌薬に対して遺伝的耐性機構を有する *S. aureus* に対する本薬の抗菌作用が、CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は以下のとおりであった。

耐性薬剤	株数	遺伝的耐性機構	本薬の MIC (µg/mL)	
			MIC 範囲	MIC ₉₀
メチシリン	38	<i>mecA</i> 陽性	0.03~0.5	0.5
キノロン	49	<i>griA/gyrA</i> 変異 ^{a)}	0.06~0.5	0.25~0.5
テトラサイクリン	18	<i>tetK</i> 陽性	0.06~1	0.5
	18	<i>tetM</i> 陽性	0.06~0.25	0.25
	7	<i>tetK+tetM</i> 陽性	0.12~0.5	0.5

a) Ser80Phe/Glu88Lys : 14 株、Ser80Phe/Ser84Leu : 13 株、Ser80Tyr/Glu88Lys : 9 株、Ser80Tyr/Ser84Leu : 13 株

③ hGISA、GISA 及び VRSA に対する抗菌作用 (参考資料 : 4.2.1.1.11)

ヘテログリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (hGISA)¹⁷及びグリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (GISA)¹⁸に対する本薬の抗菌作用が CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法、又は E-test 法にて測定され、これらの菌株に対する本薬の MIC₉₀ は、1~2µg/mL であった¹⁹。

また、海外で患者から臨床分離された VCM 耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)²⁰株として、4 株が報告²¹されており、本薬の MIC は各々 1.0、0.25、0.5、≤0.5µg/mL であった。

4) 抗菌作用に影響を及ぼす因子の検討

① 抗菌作用に対するカルシウムイオンの影響

本薬の抗菌作用には、遊離 Ca²⁺が必要とされている (「1) ①作用機序」の項、参照) ことから、抗菌作用に対する Ca²⁺濃度の影響が検討され、Ca²⁺濃度が 25µg/mL の場合は、50µg/mL

¹⁷ VCM に対してヘテロ耐性を示す MRSA であり、菌数 10⁶ 個につき 1 個以上の GISA を含む MRSA 株

¹⁸ VCM の MIC が 4 又は 8µg/mL の MRSA 株

¹⁹ Antimicrob Agents Chemother 2006;50(7):2330-2336、The 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark; 2005: Abstract P1216、Diagn Microbiol Infect Dis 2004;50(2):125-130、The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Washington, DC; 2005: Abstract E-1752、Focus Bio-Inova: Herndon, VA; 2003.

²⁰ MRSA のうち VCM の MIC₉₀ ≥16µg/mL

²¹ N Engl J Med 2003;348(14):1342-1347、Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):275-280、Personal communication with Steenbergen J; March 14, 2005、Personal communication with Steenbergen J; March 11, 2005.

と比較して MIC が 2~4 倍上昇することが報告されている^{22,23,24}。CLSI に準拠した微量液体希釈法では、通常、抗菌薬の感受性試験に用いる MHB 培地は 20~25 $\mu\text{g/mL}$ の Ca^{2+} を含有するとされているが、本薬に関しては、本薬の作用を適切に評価するためには、50 $\mu\text{g/mL}$ Ca^{2+} を含有する培地を使用することが必要とされており、50 $\mu\text{g/mL}$ の Ca^{2+} 濃度は、正常ヒト血清中の遊離 Ca^{2+} 濃度と同程度とされている²⁵。

② 液体培地における安定性 (4.2.1.1.12)

感受性試験に用いる種々の微生物用液体培地中での本薬（濃度：2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 8 $\mu\text{g/mL}$ ）の安定性が評価された。MHB に Ca^{2+} （25 又は 50 $\mu\text{g/mL}$ ）及びウマ溶血液（0、2 又は 5%）を添加した培地に、本薬（最終濃度：2 又は 8 $\mu\text{g/mL}$ ）が添加され、37°C で 24 又は 48 時間インキュベート後に本薬の濃度が測定された。本薬 2 $\mu\text{g/mL}$ 添加 24 及び 48 時間後の残存率は、各々 88.06~98.41% 及び 77.97~91.27%、本薬 8 $\mu\text{g/mL}$ 添加 24 及び 48 時間後の本薬の残存率は、各々 83.88~95.51% 及び 81.45~86.21% であった。なお、インキュベート後の本薬の抗菌作用は、測定されていない。

③ 血清添加が本薬の抗菌作用に及ぼす影響（参考資料：4.2.1.1.6）

本薬は血清蛋白との結合率が高い（結合率：約 90%）ことから、血清による本薬の抗菌作用に及ぼす影響が検討された。ヒト血清 [最終濃度；0、5、10、20、40% (v/v)] 及び Ca^{2+} 添加培地を用いて、微量液体希釈法により本薬及び VCM の MIC を測定したところ、血清の添加により、本薬の MIC は 2~4 倍上昇し、VCM の MIC は不変又は 2 倍上昇した。

④ ヒト血清アルブミンとの結合 (4.2.1.1.13)

本薬の蛋白結合が two-chamber dialysis 法により検討された。2 つのチャンバーを透析膜（分子量 10,000 cut-off）で仕切り、両チャンバーに 4% ヒト血清アルブミン溶液が添加された。一方のチャンバーに本薬（最終濃度：20 $\mu\text{g/mL}$ ）を加え、両チャンバーから経時的に一定量を採取し、本薬濃度が測定された。その結果、本薬と血清アルブミンの結合は可逆的であり、本薬はアルブミンから速やかに解離し平衡状態に達することが示された。

上記 two-chamber dialysis 法を用いて、アルブミン含有溶液中及び非含有溶液中における本薬の透析速度が比較検討された。本薬の透析拡散速度は 4% アルブミンの存在下及び非存在下で、各々 0.00768 min^{-1} 及び 0.0279 min^{-1} であった。これに対応して、平衡到達時間は蛋白存在下で 4~5 時間、非存在下で 1~2 時間であった。生理的濃度の血清アルブミン存在下における本薬の透析速度は血清アルブミン非存在下の場合の約 28% に低下した。

⑤ 抗菌作用に対する菌接種量の影響 (4.2.1.1.14)

MRSA 2 株、VCM 低感受性/コアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* 属 1 株、VCM 耐性 *E. faecium* 1

²² Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1919-1922.

²³ Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 38: 51-58.

²⁴ J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 557-561.

²⁵ CLSI M7-A7, 2006; 7.2.8 Lipopeptides

株、*S. pneumoniae* 2 株（ペニシリン感受性 1 株、ペニシリン耐性 1 株）の臨床分離株を用いて、本薬の抗菌作用に及ぼす接種菌数の影響が検討された。対照菌株として、*S. aureus* ATCC 29213（メチシリン感受性）及び *E. faecalis* ATCC 29212（VCM 感受性）が用いられた。レプリケートを用いて、本薬含有 MHA 培地に $10^3 \sim 10^6$ CFU の菌が接種された。接種菌数を 10^3 から 10^6 CFU まで増大させると、本薬の MIC は、2~16 倍（MRSA では $1 \rightarrow 8 \mu\text{g/mL}$ 、*S. aureus* ATCC 29213 では $0.5 \rightarrow 8 \mu\text{g/mL}$ ）増大した。

⑥ 殺菌作用（4.2.1.1.15、4.2.1.1.16）

S. aureus（ATCC 29213：本薬の MIC= $0.78 \mu\text{g/mL}$ ）又は VCM 耐性 *E. faecium*（臨床分離株：VCM の MIC $> 100 \mu\text{g/mL}$ 、本薬の MIC= $0.625 \mu\text{g/mL}$ ）を接種した（接種菌数： 10^5 CFU/mL）MHBC 培地に、本薬 2、4 又は $8 \times$ MIC 添加後、経時的に生菌数が測定された。*S. aureus* に対して、本薬 2 及び $4 \times$ MIC の濃度では 1 時間以内に、 $8 \times$ MIC の濃度では 30 分以内に生菌数が $1/10^3$ に減少した。また、VCM 耐性 *E. faecium* に対して、本薬 $4 \times$ MIC 以上の濃度では、2 時間以内に生菌数が $1/10^3$ に減少した。

Enterococcus 属 44 株（*E. faecalis* 16 株：VCM 耐性 9 株及び VCM 感受性 7 株、*E. faecium* 28 株：VCM 耐性 19 株及び VCM 感受性 9 株）、並びに LZD 耐性 *Enterococcus* 属 5 株（VCM 感受性 *E. faecalis* 1 株及び VCM 耐性 *E. faecium* 4 株）の計 49 株を用い、本薬の MIC、MBC が測定された。49 株のうち 44 株では、MBC/MIC 比の幾何平均が 4 以下（MBC と MIC との差が 2 管以内）であり、残りの 5 株（*E. faecalis*：VCM 耐性 2 株、VCM 感受性 2 株、VCM 感受性及び LZD 耐性 1 株）では MBC/MIC 比が 8 以上であった。

また、49 株のうち 20 株²⁶で殺菌作用が検討された。本薬濃度 $2 \times$ MIC で検討した 20 株のうち 10 株では、4~24 時間に殺菌作用²⁷が認められた。本薬濃度 $4 \times$ MIC で検討した 15 株のうち、12 株では 2~8 時間で殺菌作用が認められた。本薬濃度 $8 \times$ MIC で検討した 5 株のうち、3 株では 2~24 時間で殺菌作用が認められた。本試験の結果、20 株のうち 17 株で殺菌作用が確認されたが、いずれの濃度でも殺菌作用が認められなかった 3 株は *E. faecalis* [VCM 感受性 1 株、VCM 耐性 1 株、並びに LZD 耐性（VCM 感受性）1 株] であった。

⑦ 他抗菌薬との *in vitro* 併用効果（参考資料：4.2.1.1.17、4.2.1.1.18）

臨床分離株（70 株）²⁸を用いて、本薬と 25 種類の抗菌薬との併用効果が *in vitro* チェッカーボード法により検討された。その結果、多くの場合が相加的若しくは不変（相互作用なし）とされたが、本薬と GM の併用時には、26/70 株で相乗効果が認められ、アミカシン（AMK）との併用時には 16/70 株で相乗効果が認められた。拮抗的な作用は認められなかった。

また、MRSA を含む臨床分離株（80 株）²⁹に対する本薬と他の抗菌薬³⁰の併用効果がチェッカーボード法により検討された。MRSA を用いた検討のうち、多くの場合が併用効果は不変（相

²⁶ $2 \times$ MIC 及び $4 \times$ MIC（15 株）又は $8 \times$ MIC（5 株）の濃度において殺菌作用が検討された。

²⁷ 菌数が $1/10^3$ 未満に減少したとき、殺菌作用が認められたと定義された。

²⁸ *S. aureus*、*S. epidermidis*、*Streptococcus pyogenes*（*S. pyogenes*）、*E. faecalis*、*E. faecium*、*S. pneumoniae* 及び緑色レンサ球菌群各 10 株

²⁹ MRSA、MSSA、VCM 感受性 *E. faecali* 及び VCM 耐性腸球菌（VRE）各 20 株

³⁰ イミペネム、GM、AZT、アンピシリン（ABPC）、CFPM、CTRX、MPIPC

相互作用なし)とされ、相乗効果ありとされた菌株は0~20%であった。チェッカーボード法による併用効果を確認するために、MRSAより2株を選択し、殺菌作用¹³が検討された。その結果、チェッカーボード法で相乗効果が得られた組み合わせ〔本薬+GM及び本薬+セフェピム(CFPM)(菌株:MRSA-48)、本薬+AZT(菌株:MRSA-340)〕では、殺菌作用においても相乗効果が認められた。

5) *in vivo*での効果の検討

① マウス大腿部感染モデルにおける効果及び薬効と関連するPK/PDパラメータ(4.2.1.1.19)

本剤の有効性と関連するPK/PDパラメータに関する参考文献2報が提出されており、詳細は以下のとおりである。

- ・ 好中球減少マウス大腿部に *S. aureus*、*S. pneumoniae* 又は *E. faecium* を感染させた大腿部感染モデルを用いて、0.20~400mg/kg/dayの本薬を1日1、2、4又は8回に分割して皮下投与した。投与24時間後の大腿部の生菌数が測定され、Time above MIC、 C_{max}^{31}/MIC 比、 AUC^{32}/MIC 比と残存生菌数間で非線形回帰分析を行い、本薬の有効性と関連するPK/PDパラメータが検討された。その結果、 C_{max}/MIC 比〔決定係数(R^2)=83~87%〕、 AUC/MIC 比(R^2 =86%)が有効性と関連するPK/PDパラメータと考えられた。一方で、Time above MIC [R^2 =8~17% (血漿中総薬物濃度に基づき算出)又は47~50% (蛋白非結合型薬物濃度に基づき算出)]と有効性との相関は認められなかったとされている³³。
- ・ 好中球減少マウスに *S. aureus* を感染させた大腿部感染モデルを用いて、本薬0、2.5、5.6又は15mg/kgを1日1、2又は4回に分割して腹腔内投与し、投与開始24時間後の大腿部の生菌数が測定された。その結果、投与回数を変更しても1日投与量が同じであれば同様の生菌数を示したことから、 AUC/MIC 比が本薬の有効性に関連するパラメータであるとされている³⁴。

また、申請者により以下の検討がなされている。

好中球減少マウス大腿部に *S. aureus*³⁵ (接種菌数: $7.3 \log_{10}$ CFU/マウス) が接種され、接種1時間後より本薬2.5~100mg/kg/dayが24時間ごとに3回投与された。また、初回接種菌数から $3 \log_{10}$ CFU減少 ($4.3 \log_{10}$ CFU以下に菌数が減少)した場合は有効と定義された。

本薬は *S. aureus* 株に対して用量依存的な抗菌作用を示し、MICが1及び2 μ g/mLの株では本薬のAUCが250~275 μ g·hr/mL、MICが4 μ g/mLの株では本薬のAUCが453 μ g·hr/mL、MICが8及び16 μ g/mLの株では本薬のAUCが1031~1766 μ g·hr/mLで有効であった。また、 $3 \log_{10}$ CFUの菌数減少に要するAUC/MIC比は、MICが2 μ g/mL以上の株では、ほぼ同様(110.3~125.0)であった。各菌株における各用量群の残存生菌数を用い回帰分析をした結果、 $3 \log_{10}$ CFUの菌数減少に要するAUC/MIC比は150~207と算出された。

³¹ 最高血漿中濃度

³² 血漿中濃度-時間曲線下面積

³³ Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 63-68.

³⁴ Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:845-851.

³⁵ 遺伝的に共通の野生株より派生した分離株5株: MIC=1~16 μ g/mL

② マウス菌血症モデルにおける効果 (4.2.1.1.6)

マウスに 100%致死量の *S. pyogenes* (1 株; 本薬の MIC=0.06 μ g/mL)、*S. pneumoniae* (1 株; 本薬の MIC=0.12 μ g/mL)、MSSA (1 株; 本薬の MIC=0.5 μ g/mL) 又は VCM 耐性 *E. faecalis* (VRE) (1 株; 本薬の MIC=2.5 μ g/mL) を腹腔内投与した菌血症モデルにおいて、そのときの 50%有効量 (ED₅₀) は 0.1~2mg/kg であった。

MRSA [6 株; 本薬の MIC=0.5 (2 株)、1 (3 株)、2 (1 株) μ g/mL] 菌血症モデルでは、本薬の ED₅₀ は 1~9.6mg/kg であり、MRSE (2 株; 本薬の MIC=1 μ g/mL) 菌血症モデルでの ED₅₀ は 14~19mg/kg であった。申請者は、MRSA 及び MRSE に対しては、有効性が得られるのに比較的高用量を要したが、MRSA 及び MRSE の全身感染症を確立するため、宿主動物に X 線照射により免疫を抑制したことが関連した可能性もありうると考察している。

③ げっ歯類血行性肺感染モデルにおける効果 (4.2.1.1.20)

マイクロアガロースビーズに包埋した *S. aureus*³⁶ (接種菌数: 1~5 $\times 10^7$ CFU/ラット、1 $\times 10^7$ CFU/マウス) が、ラット (MRSA 及び MSSA 感染モデル) 又はマウス (MRSA 感染モデル) の静脈内に接種された。接種 24 時間後から 7 日後まで、本薬、ナフシリン (NFPC) (MSSA 感染モデルのみ)、VCM (MRSA 感染モデルのみ) 又は溶媒対照 (生理食塩液) が皮下投与された。菌接種後 7 日目の肺における菌数が測定された。結果は、下表のとおりであり、マウス MRSA 感染モデルでは、本薬群及び VCM 群のいずれも、溶媒対照群と比較して有意な菌数減少は認められなかった。一方、ラット MRSA 及び MSSA 感染モデルでは、本薬 (50mg/kg、12 時間ごと、又は 50~75mg/kg、24 時間ごと) は溶媒対照群と比較して肺における菌数を約 2log₁₀CFU 減少させたとされている。

	菌数(平均値 \pm 標準偏差) (log ₁₀ CFU)
ラット MRSA 感染モデル [接種菌量: 5 $\times 10^7$ CFU/ラット]	
本薬 (50mg/kg QD)	2.94 \pm 0.57 ^{a)}
生理食塩液	5.03 \pm 0.98
VCM (100mg/kg QD)	3.70 \pm 1.18 ^{a)}
ラット MRSA 感染モデル [接種菌量: 1 $\times 10^7$ CFU/ラット]	
本薬 (50mg/kg BID)	2.09 \pm 0.91 ^{a), b)}
生理食塩液	3.90 \pm 0.39
VCM (100mg/kg BID)	3.39 \pm 0.94
ラット MSSA 感染モデル [接種菌量: 2 $\times 10^7$ CFU/ラット]	
本薬 (75mg/kg QD)	2.89 \pm 0.99 ^{a)}
生理食塩液	5.08 \pm 0.85
NFPC (150mg/kg BID)	3.60 \pm 0.64 ^{a)}
マウス MRSA 感染モデル [接種菌量: 1 $\times 10^7$ CFU/マウス]	
本薬 (75mg/kg QD)	3.00 \pm 2.52
生理食塩液	4.03 \pm 1.47
VCM (100mg/kg QD)	3.75 \pm 1.79

a) 生理食塩液群に対して有意 (t 検定、P<0.05)

b) VCM 群に対して有意 (t 検定、P<0.05)

³⁶ MSSA として *S. aureus* ATCC 29213 が、MRSA として *S. aureus* ATCC 43300 が接種された。

④ 感染性心内膜炎モデル

ラットを用いた MRSA 及び MSSA の接種による感染性心内膜炎モデルに対する本薬の薬物動態及び効果の検討に関する参考文献が提出された。

- ラットの大動脈弁にカテーテルを挿入後、MRSA（本薬の MIC=1 μ g/mL、VCM の MIC=0.5 μ g/mL）を静脈内投与（接種菌数：0.5 \times 10⁶~0.5 \times 10⁷CFU）することで、感染性心内膜炎モデル動物が作成された。ラットに 40mg/kg の本薬を 24 時間ごとに皮下投与したときの平均 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は各々 90.9 μ g/mL、605.4 μ g \cdot hr/mL であった³⁷。
申請者は、日本人に対し 6mg/kg を静脈内投与したときの曝露量[平均 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は各々 69 μ g/mL、619 μ g \cdot hr/mL；国内第Ⅲ相試験]は、AUC_{0-24hr} についてはラット MRSA 感染性心内膜炎モデルでの 40mg/kg に相当し、C_{max} については同モデルでの 25mg/kg に相当すると考察した。
- 本モデル動物に本薬 25 及び 40mg/kg を 24 時間ごとに皮下投与したとき、心内膜疣贅における菌数は各々 5.5 \pm 1.7 及び 4.2 \pm 1.5log₁₀CFU であり、溶媒対照群（菌数；10.6 \pm 0.8log₁₀CFU）と比較し、有意に減少した（P<0.05、Kruskal-Wallis 検定）。また、本薬 40mg/kg 群は、VCM 投与群（150mg/kg を 24 時間毎に静脈内投与、菌数；7.1 \pm 2.5log₁₀CFU）と比較し、有意に減少した（P=0.004、Kruskal-Wallis 検定）³⁷。

(2) 副次的薬理試験

今回の申請に際して、副次的薬理試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験（4.2.1.3.1~4.2.1.3.10）

中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能に対する本薬の影響が検討された。結果は、下表のとおりであった。

安全性薬理試験の概略及び結果（GLP 試験）

評価対象となる組織	動物種・試料	投与方法	投与量	性別及び動物（試料）数/群	特記すべき所見
心血管系	イヌ（麻酔下）	単回静脈内投与	0、50mg/kg	雄 2、雌 2	投与開始後 30~40 分に肺動脈圧、肺血管抵抗及び肺毛細管楔入圧が低下（34~40%）。
	摘出モルモット心房標本		0.16 ~ 162 μ g/mL	5 標本	影響なし。
	hERG チャネル発現細胞（HEK-293）		4.86 ~ 486 μ g/mL	各濃度 3~4 細胞	影響なし。
中枢神経系	マウス	単回静脈内投与	0、25、50、100、200、400、800、1000、1600mg/kg	雄 3	25mg/kg で影響なし。50mg/kg 以上で用量依存的な変化（活動性低下、筋力低下、振戦等）。50mg/kg で軽微変化。100mg/kg 以上で活動性低下、刺激反応性低下、脚力低下、立毛及び握力低下。200mg/kg 以上で、歩行異常、振戦、腹部緊張低下。400mg/kg 以上で、間代性痙攣、位置感覚の消失。800 mg/kg 以上で、逃避行動の消失、耳介反射の消失、カタレプシー、

³⁷ Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1714-1718.

評価対象となる組織	動物種・試料	投与方法	投与量	性別及び動物(試料)数/群	特記すべき所見
					皮膚の紅潮。1000mg/kg 以上で死亡。
神経筋	イヌ(麻酔下)	単回静脈内投与(累積投与)	0、1、3、10、30mg/kg	雄2、雌2	影響なし。
	摘出ラット横隔膜神経・筋標本		1.6ng/mL ~16.2mg/mL	4標本 各濃度3~10標本	横隔膜筋の直接刺激による筋収縮に影響なし。横隔膜神経の直接刺激による筋収縮は1.62mg/mLまで影響なし。16.2mg/mLで有意に阻害。
呼吸器系	イヌ	単回静脈内投与	0、50mg/kg	雄2、雌2	影響なし。
腎臓	ラット	単回静脈内投与	0、1、5、10mg/kg	雌10	影響なし。
平滑筋	摘出平滑筋標本(モルモット回腸、ウサギ空腸、ラット大動脈/子宮/輸精管)				回腸、空腸、大動脈に影響なし。エストロゲンを前投与したラット子宮の、オキシトシン及びセロトニン刺激による収縮は 10^{-4} M(162 μ g/mL)で抑制。KClによる収縮は阻害せず。輸精管の電気刺激による収縮は 10^{-4} Mで抑制。
免疫系(抗体反応)	マウス	QD、10日間反復静脈内投与	0、1、5、10mg/kg	雄10	影響なし。

安全性薬理試験の概略及び結果(参考資料、非GLP試験)

評価対象となる組織	動物種・試料	投与方法	投与量	性別及び動物(試料)数/群	特記すべき所見
心血管系	イヌ(覚醒下)	単回静脈内投与	0、5、50mg/kg	雄2、雌2	心拍数、血圧に影響なし。
	イヌ心筋小胞体		64、128 μ g/mL	—	影響なし。
中枢神経系	ラット	単回静脈内投与	0、15、50、150mg/kg	雄4	15mg/kg: 影響なし。50mg/kg: 軽微な活動性低下及び異常姿勢。150mg/kg: 活動性低下、異常姿勢、異常歩行、眼瞼下垂、四肢緊張低下、排便数増加、摂食量減少、体重減少。ほとんどの変化は一過性(投与24時間以内に回復)
	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50mg/kg	雄2、雌2	影響なし。
体温	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、15、50mg/kg	雄6	影響なし。
呼吸器系	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50mg/kg	雄2、雌2	影響なし。
消化管	マウス	単回静脈内投与	0、15、50、150mg/kg	雄10	影響なし。
	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、50mg/kg	雄4~9	影響なし。
溶血性	ウサギ洗浄赤血球		25、50mg/mL	4検体	影響なし。

<審査の概略>

(1) MRSA に対する抗菌作用について

機構は、提出された資料から、本薬の MRSA に対する抗菌作用は期待できると考える。また、臨床分離された MRSA に対する本薬の感受性は国内外で大きく異なることを確認した。

なお、MRSA に対する本薬の臨床的な有効性については、臨床試験成績を踏まえた上で、最終的に判断する必要があると考える（「4. (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）。

(2) グラム陰性菌に対する抗菌作用について

機構は、本薬はグラム陰性菌への抗菌作用が弱いとされていることについて、グラム陰性菌とグラム陽性菌の細胞膜の違い等を含め、グラム陰性菌に対する本薬の抗菌作用が弱い理由について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

多くのグラム陰性菌に対する本薬の MIC は数十 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上（範囲：2～>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であり、抗菌作用が弱いことが示されている。その理由として、グラム陽性菌とグラム陰性菌では細胞壁の構造が大きく異なることが影響していると考えられる。グラム陽性菌と異なり、グラム陰性菌には外膜及びリポ多糖（以下、LPS）が存在する。本薬と *E. coli* との結合試験では、野生型の *E. coli* に本薬は結合しなかったが、LPS を部分的あるいは大部分欠如した *E. coli* 変異株（LPS mutant 及び *imp⁻* mutant）では本薬の結合が増加し、また、これらの *E. coli* 変異株において、本薬は Ca^{2+} 依存的に外膜に結合するものの抗菌活性は示さないことが、これまでの検討から明らかになっている。したがって、LPS が障壁となり本薬がグラム陰性菌に結合できない可能性、及び外膜に結合することで細胞質膜まで到達することができず、グラム陰性菌に対する抗菌作用が発揮できない可能性が示唆されている。

機構は、グラム陰性菌に対して抗菌作用が弱い理由として、グラム陽性菌とグラム陰性菌の細胞壁の構造が異なることが影響しているとの申請者の回答を了解した。なお、グラム陰性菌に対して本薬の効果が期待できないことを情報提供する必要があると考える。

(3) Ca^{2+} 濃度変化による抗菌作用の影響について

機構は、非臨床試験において Ca^{2+} 濃度を変化させたときに本薬の抗菌作用が影響を受けるとの試験成績（「4）①抗菌作用に対するカルシウムイオンの影響」の項、参照）が得られていることから、ヒトにおいて Ca^{2+} 濃度がどの程度であれば、有効性が期待できると考えるのか、また、 Ca^{2+} 濃度が低下している患者に対する注意喚起の必要性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の抗菌作用は遊離 Ca^{2+} 濃度依存性を示し、遊離 Ca^{2+} 濃度が約 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で本薬の抗菌作用が最大となる。そのため、本薬の感受性試験では、ほぼ生理的濃度である 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の遊離 Ca^{2+} を含有する培地で MIC が測定される。国内及び海外臨床試験において MRSA 感染症に対する本薬の有効性が示されていることから、遊離 Ca^{2+} 濃度が生理的濃度であれば、有効性が期待されると考える。

副作用重篤度分類基準によると、血中 Ca^{2+} 濃度 (mg/dL) が 8.5 未満～8.0 以上でグレード 1、8.0 未満～6.5 以上でグレード 2、6.5 未満でグレード 3 に分類される。ヒト血中 Ca^{2+} の 50% が遊離 Ca^{2+} と仮定すると、グレード 3 の患者の遊離 Ca^{2+} 濃度は 32.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満となる。したがって、重度の

低 Ca^{2+} 血症を示す患者でも、本薬の MIC 上昇は 2 倍程度であることが示唆されることから、有効性が顕著に低下する可能性は低く、低 Ca^{2+} 血症患者に対する注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、ヒトの生理的な血中 Ca^{2+} 濃度の変動の範囲内では、本薬の MIC が大きく影響を受けないことから、低 Ca^{2+} 血症患者でも本薬の MRSA に対する抗菌作用は期待でき、特別の注意喚起は必要ないとする申請者の回答を了解した。

(4) 本薬に対する耐性化について

機構は、本薬に対する耐性化の機序について最新の情報を踏まえて、説明するよう求めた。また、今後、耐性化の機序に関する新たな検討が予定されていれば、その内容を具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

これまでに、*S. aureus* を殺菌濃度未満の本薬存在下で継代培養することにより、本薬に対する感受性が低下することが報告されている。感受性が低下した菌では、MprF（リシルホスファチジルグリセロールシンテターゼ）、YycG（ヒスチジinkinナーゼ）、並びに RpoB 及び RpoC（RNA ポリメラーゼの β 及び β' サブユニット）の 3 種の蛋白質でアミノ酸置換を誘導する点突然変異が生じた。また、本薬の治療後に感受性低下が認められた *S. aureus* 臨床分離株の *mprF*、*yycF*、*yycG*、*rpoB* 及び *rpoC* 遺伝子の塩基配列解析により、*mprF* 中の点突然変異及び *yycG* への 1 塩基挿入が認められたことから、これらの遺伝子が本薬耐性に関与する可能性が示唆された。

MprF 蛋白質は、LPG 合成/移行させる働きがあるとされており、*mprF* 遺伝子の変異により、細胞膜の荷電が変化することが考えられ、抗菌作用を発揮できないことが考えられる。

RNA ポリメラーゼのサブユニットである *rpoB* 及び *rpoC* 遺伝子の変異が本薬の感受性にどのように関連するのかわからないが、本薬耐性に関連する遺伝子の発現に影響を及ぼす可能性が考えられる。

YycG 蛋白質は細胞膜貫通のヒスチジinkinナーゼであり、YycF 蛋白質とともに 2 成分制御系 (YycFG) として働く蛋白質であり、細胞壁の代謝及びバイオフィーム形成を制御する中心的な役割を担う。YycFG の発現増加によりペプチドグリカンの合成や代謝回転及びバイオフィーム形成の亢進が認められ、YycFG の発現阻害により菌は溶解を介さないで死滅する。菌の増殖や生存に YycFG が重要な働きをすることを考慮すると、一つの可能性として、本薬は YycG と結合し、そのシグナル伝達を阻害することにより抗菌作用を発揮する可能性が考えられる。

mprF、*rpoB*、*rpoC* 及び *yycG* 遺伝子に関連する本薬耐性の機序について最新情報を含めて説明したが、*mprF* 及び *yycFG* 遺伝子の変異が認められない本薬感受性低下株が報告されており、他の耐性関連遺伝子も存在する可能性がある。

なお、今後の耐性化機構については、現在、グラム陽性菌における本薬耐性機序に関する研究が進行中である。

機構は、現時点では、本薬に対する耐性の機序及び関連する遺伝子についての情報が十分に得られていないことから、引き続き積極的に情報収集する必要があると考える。

(5) 中枢神経系への影響について

機構は、本薬の中枢神経系への影響に関して、マウスに本薬 50mg/kg 及び 100mg/kg を投与したときの曝露量 (100mg/kg 単回静脈内投与時の $AUC=1051\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)³⁸は、ヒトに 6mg/kg 投与したときの曝露量 [6mg/kg 静脈内投与時の $AUC=619\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$; 国内第Ⅲ相試験] と比較し、同程度及び約 2 倍程度であることから、50mg/kg 及び 100mg/kg 投与時にマウスに認められた所見について、臨床試験においてそれらに関連すると考えられる有害事象を示した上で、本剤投与時のヒトでの安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

マウスに本薬を 100mg/kg 単回静脈内投与したときの AUC 及び C_{max} は、各々 $1051\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $1107\mu\text{g/mL}$ であり、ヒトに本薬を 6mg/kg 静脈内投与したときの AUC ($619\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) 及び C_{max} ($69\mu\text{g/mL}$) の、各々約 1.7 倍及び 16 倍に相当する。

マウスに 50 及び 100mg/kg の本薬を投与したときの中枢神経系への影響として、一般症状観察では軽度の活動性及び刺激反応性の低下、軽度から中等度の脚力低下、軽度の立毛及び握力低下が認められ、ヘキソバルビタール誘発睡眠試験では有意な睡眠時間の延長が認められた。一般症状観察でみられた所見の程度は、100mg/kg における脚力低下が軽度から中等度であった以外、いずれも軽度であった。また、ヘキソバルビタール誘発睡眠でみられた睡眠時間延長に関しても、反復投与毒性試験では、睡眠時間延長や麻酔作用を示唆する所見は認められないため、本薬による直接的な麻酔作用はないと考えられた。

国内臨床試験では、上記所見に起因した中枢神経系の本薬と因果関係のある有害事象 (副作用) は認められなかった。一方、海外臨床試験では、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした 3 つの海外第Ⅲ相試験 [DAP-SST-98-01 (9801 試験)、DAP-SST-99-01 (9901 試験)、DAP-SST-98-01B 試験 (9801B 試験) : 本薬用量 4mg/kg]、並びに菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (0102 試験 : 同 6mg/kg) において、9801、9901、9801B 試験では疲労、脱力、知覚減退が、0102 試験では無力症の発現が認められたが、いずれも発現頻度が 1%未満と低いものであり、これら副作用のほとんどが軽度であり、6mg/kg 投与の適用疾患に対するベネフィットを考慮すると、ヒトへのリスクは十分許容できるものとする。

機構は、検討されたマウスの曝露量はヒトでの曝露量 (AUC) の約 1.7 倍であり、ヒトにおいても神経系への影響が懸念されることから、「4. (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」の項にて引き続き検討したい。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、マウス、ラット、イヌ及びサルに対し、¹⁴C 標識³⁹又は非標識の本薬を投与した際の薬物動態が検討された。¹⁴C 標識及び非標識の本薬を用いた試験における組織中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC)、放射能の組織分布の測定には全身オートラジオ

³⁸ Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; Abstract 1003.

³⁹ ダプトマイシンのデカン酸側を放射標識された ¹⁴C-[デカン酸] ダプトマイシン、トリプトファン基を標識された ¹⁴C-[トリプトファン] ダプトマイシン

グラフィー、血漿中及び尿中の本薬濃度の測定には微生物学的分析法⁴⁰又は UV 検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、代謝物分析には HPLC 又は薄層クロマトグラフィー (TLC)、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験での本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) 法が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1~4.2.2.2.3、4.2.2.3.5、4.2.3.1.5、4.2.3.2.6、4.2.3.2.14~4.2.3.2.20)

雄性マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及び雌雄サルに本薬 (マウス : 15 及び 100mg/kg⁴¹、ラット : 2~150mg/kg、イヌ : 1~200mg/kg、サル : 1~25mg/kg) を単回静脈内投与した際の薬物動態を検討した結果、いずれの動物種においても速やかな分布相及び緩徐な消失相を示した。ラット、イヌ及びサルにおいて検討された用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加し、終末相消失半減期 ($t_{1/2}$)、全身クリアランス (CL_{tot}) 及び分布容積 (V_d) は概ね一定の値を示した⁴²。

雌雄ラット、雌雄イヌ及び雌雄サルに本薬 (ラット : 10mg/kg、イヌ : 1~75mg/kg、サル : 1~10mg/kg) を QD 7 日~6 カ月間反復静脈内投与後の各血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 V_d 及び CL_{tot})⁴³は、単回静脈内投与時とほぼ同様であり、蓄積性は認められなかった。

なお、ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬の単回及び反復静脈内投与後の血漿中薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

雄性ラットに ¹⁴C-[トリプトファン] ダプトマイシン 10 及び 20mg/kg 単回経口投与した際の薬物動態が検討され、AUC について静脈内投与した際と比較した結果、経口のバイオアベイラビリティ (BA) は 1%以下と推定された。また、雌性マウスに本薬 100mg/kg 単回皮下投与後の BA は 76.4%、雄性ラットに本薬 25、75 及び 150mg/kg を単回皮下投与後の BA は各々 88、95 及び 43%であり、高用量での BA の低下の原因は不明であるものの、皮下投与では経口投与と比較して高い BA を示すとされている。

(2) 分布 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~4.2.2.3.5)

雄性ラットに ¹⁴C-[トリプトファン] ダプトマイシンを 10mg/kg 単回静脈内投与した際の放射能濃度は、単回投与後 0.25 時間以内に血漿中から組織へ速やかに分布⁴⁴し、投与後 24 時間までに各組織での濃度は 1µg-eq/g (本薬換算量 : µg-eq/g 組織) 未満まで低下した。本薬は、主に血管が高密度に分布する組織と考えられる血液、肺及び腎臓に高濃度で分布し (C_{max} : 各々 50.81、19.75 及び 82.86µg-eq/g)、腎臓における $t_{1/2}$ は 19 時間と各組織の中で最も長く、投与後 96 時間までに腎臓での濃度は投与量の 1%未満に減少した。一方、本薬の毒性の標的臓器と考えられる骨格筋 (C_{max} : 3.75µg-eq/g) 及び末梢神経⁴⁵に特に多く分布することなく、血管分布が少ない組織と考えられる骨、眼及び白色脂肪にはほとんど分布しなかった (C_{max} : 各々 3.66、2.95 及び 4.03µg-eq/g)。また、小脳、大脳、脳幹及び脊髄の放射能濃度は他の組織と比較して低濃度を示したことから (C_{max} : 各々 1.01、

⁴⁰ *Micrococcus luteus* に対する試料の抗菌活性によりダプトマイシン濃度を求められ、その濃度は試料中の阻止円直径を測定後、検量線により算出された (定量下限濃度 : 0.25µg/ml、検量線の範囲 : 0.25~20µg/ml)

⁴¹ Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; Abstract 1003.

⁴² サルの 200mg/kg 投与時において $t_{1/2}$ の明らかな延長が見られ、非線形性が認められた。

⁴³ ラットでは、 C_{max} と AUC のみが検討されている。

⁴⁴ 分布相の半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は約 7 分

⁴⁵ 末梢神経については、 C_{max} は求められていないが、組織中濃度の経時変化が確認されている。

3.01、0.95、0.71 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)、申請者は、本薬の血液脳関門の透過性は高くないと考察している。

また、雄性ラットに ^{14}C -[トリプトファン] ダプトマイシンを 10mg/kg QD 7 日間反復静脈内投与した際の放射能濃度は、腎臓及び肺を除いた大部分の組織で単回投与後と比較して反復投与後に明らかな C_{max} の上昇はみられないものの、AUC は反復投与により 4~29 倍増加した。なお、AUC の増加が顕著であった組織は、脳幹、小脳及び眼など血管分布が乏しい組織であったが、これらの組織に移行した本薬の総量は総投与量の約 0.005%以下であり、蓄積により臨床使用上の安全性に影響を及ぼす可能性は低いとされている。腎臓における 7 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC は単回投与時に比べて、各々 2 及び 3~4 倍の増加が認められた。このような単回投与時と反復投与時との組織移行性の相違は、血漿からは比較的速やかに消失するものの、組織からの消失は血漿に比べて遅延傾向を示すといった本薬の特性によるものとされている。また、単回及び反復静脈内投与後の血液/血漿放射能濃度比は投与後 0.25 時間に 0.57 であったことから、申請者は、本薬は静脈内投与後、赤血球等の血球成分に分布せず、主に細胞外に分布するものと考察している。

妊娠ラット (妊娠 18 日目) に ^{14}C -[トリプトファン] ダプトマイシンを 10mg/kg 単回静脈内投与した際の胎児組織中の放射能濃度は、試験期間を通じて、母動物組織中濃度に比べて低いことがオートラジオグラフィによって確認されており、申請者は本薬の胎盤通過は少ないと考察している。また、投与後 24 時間までに、卵黄嚢及び母動物の腎臓を除く全母動物組織で放射能濃度は低下した。

なお、各種血清を用いた *in vitro* 試験⁴⁶の結果から、血清蛋白結合率は、マウス、ウサギ及びヒトにおいて各々約 90%、97%及び 96%といずれの種においても高く、マウス及びヒトにおける血清蛋白結合率は本薬 2~80 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲でほぼ一定であったとされている。また、主にアルブミンと結合するとされている。

(3) 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1~4.2.2.4.5、4.2.3.2.2、4.2.3.2.13)

雄性ラットに ^{14}C -[デカン酸] ダプトマイシン及び ^{14}C -[トリプトファン] ダプトマイシン 25mg/kg を単回静脈内投与した結果、いずれも同様の組織分布を示し、放射能の糞中及び尿中排泄率についても同程度であったことから、申請者は、デカン酸はペプチド部位から分解されないものと考察している。また、 ^{14}C -[デカン酸] ダプトマイシンの単回静脈内投与において、呼気中の CO_2 は投与放射能の 2%未満であったことより、デカン酸側鎖が分解されて CO_2 へと代謝される経路は本薬の代謝経路ではないことが確認されている。また、ラット、イヌ及びサル尿試料の HPLC 及び TLC による分析の結果、1 つの主要な放射能ピークが検出され、本薬のピークと一致した。さらに、TLC 分画の微生物学的活性を分析したところ、主要な放射能のピークの位置と 1 つの阻止円が一致することが示されたことから、申請者は、検討されたいずれの動物種においても、本薬の代謝はわずかであり、静脈内投与された本薬の大部分は未変化体として排泄されるものと考察している。なお、雄性ラットに ^{14}C -[デカン酸]ダプトマイシン及び ^{14}C -[トリプトファン] ダプトマイシン 10mg/kg 単回静脈内投与後の腎臓組織ホモジネートを検討した結果、どちらを投与した場合でも投与後 1 時間の腎臓及び血漿の TLC 分析で主要な放射能ピークが 1 つ検出され、このピークは微生物学的に活性があり、クロマトグラフ上で本薬の標準品と一致することが確認された。

⁴⁶ Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:63-8.、 Abstr. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1987; Abstract 154.、 Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:845-51.、 Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:2081-5.、 Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:2505-8.

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、NADPH 存在下で、本薬はヒト肝ミクロソームによって代謝されなかったことから、本薬の代謝に明らかな CYP の関与はないことが示唆された。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、CYP に及ぼす影響を検討した結果、本薬は 2.5~40 μ g/mL の濃度範囲においてヒト肝 cytochrome P450 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対して阻害作用を示さず、25~400 μ g/mL の濃度範囲で誘導作用も示さないことが確認されている⁴⁷。

雌雄ラットに本薬を 200mg/kg/day で 14 日間反復投与した結果、肝ミクロソーム酵素である p-nitroanisolase 活性への影響は認められなかった。また、雄雌ラットに本薬を 80mg/kg/day で 3 カ月間反復投与した結果、薬物代謝酵素 (cytochrome P450、7-methoxy coumarin o-demethylase、7-ethoxy coumarin o-deethylase 及び 7-propoxy coumarin o-depropylase) の活性に対する影響も認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.2、4.2.2.5.1、4.2.3.2.15、4.2.3.5.1)

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雌性サルに ¹⁴C-[トリプトファン] ダプトマイシン (マウス：10 及び 15mg/kg、ラット：10~30mg/kg、イヌ：10mg/kg、サル：10mg/kg) を単回静脈内投与した結果、投与した放射能の約 70~85%が投与後 48 時間までに尿中に回収され、糞中排泄は投与した放射能の約 3~11%であった。また、ラットにおいて、呼気中に回収された放射能は、投与された放射能の 2%未満であった。

また、本薬 25mg/kg/day を 14 日間反復静脈内投与した雄性イヌから尿を 24 時間にわたり採取し、尿中本薬濃度及びクレアチニン濃度を測定し、腎クリアランス (CL_r) を算出した結果、本薬の CL_r は CL_{tot} の約 65%であり、投与後 24 時間で投与量の 65%が尿中より回収された。

なお、本薬の乳汁中排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、本薬の化学構造及び標準品の pH (pH4.7) より弱酸性の薬剤であると考えられること、脂溶性が低く (LogP は-1.32)、高い蛋白結合率を示す (「(2) 分布」の項、参照) こと、分子量が大きく、経口吸収率が低いこと (「(1) 吸収」の項、参照) より、申請者は、膜透過性は低く、乳汁中への移行は低いものと考察している⁴⁸。また、交配開始 2 週間前から投与を開始し、交配期間、妊娠中、及び授乳期間を通して本剤 25、75 及び 150mg/kg QD 反復静脈内投与された雌ラットに授乳された出生児 (21 日齢) において毒性は認められなかったとされている (「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」の項、参照)。

(5) その他

1) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6.1)

雌雄イヌに本薬及びトブラマイシン (TOB) 各々 5mg/kg を併用して単回静脈内投与した結果、各々の単剤投与時の結果と比較して薬物動態パラメータに差がみられなかったことから、本薬と TOB では薬物動態学的薬物相互作用は認められなかったとされている。

⁴⁷ 001 試験において、本剤 4 及び 6mg/kg QD 7 日間反復静脈内投与した際の投与 7 日目の平均最高血漿中濃度は 52.8 及び 81.6 μ g/mL であり、これらの値を蛋白結合率 (92%) で補正し、非結合型の薬物濃度を算出すると、それぞれ 4.2 及び 6.5 μ g/mL となるため、*in vitro* 試験で用いたダプトマイシン濃度 (非結合型) は、いずれも想定される臨床使用用量での血漿中濃度 (非結合型) を大きく上回っていると考えられる (6~95 倍)。

⁴⁸ 臨床試験において、MRSA 骨盤感染症の授乳婦にダプトマイシン 6.7mg/kg 投与後の乳汁中濃度の最高濃度は投与後 8 時間で 45ng/mL を示し、乳汁/血漿中濃度比は 0.12%であった。

なお、他の薬剤との薬物動態学的薬物相互作用について試験は実施していないものの、①本薬は CYP の阻害及び誘導を示さない（「(3) 代謝」の項、参照）ことから併用薬の CYP による代謝に影響を及ぼさないこと、②本薬は CYP によってほとんど代謝されないことから（「(3) 代謝」の項、参照）、CYP 活性に影響を及ぼす他の薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響がわずかであること、③本薬は低クリアランス及び低腎抽出率の特徴を有する⁴⁹ことから、申請者は本薬の血漿中非結合型濃度が蛋白結合率の高い他剤に影響されることがないと考察している。

2) 腎機能障害動物での薬物動態 (4.2.2.7.1)

硝酸ウラニル 0.2mg/kg を 4 日間反復静脈内投与して急性腎不全を惹起した雄性ラット(腎障害ラット)及び無処置の雄性ラット(正常ラット)に本薬 25mg/kg を単回皮下投与した結果、正常ラット及び腎障害ラットにおいて、CL_{tot} は各々 18.9 及び 6.0mL/hr と腎機能障害により顕著に減少し、AUC は各々 395.8 及び 1034.9µg·hr/mL と腎機能障害により 2.6 倍増加した。

<審査の概略>

(1) 蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性

機構は、本薬の血清蛋白結合率が高いことから、本薬が他剤との併用において蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の血清蛋白結合率は高く、主にアルブミンと結合するものの、本薬のアルブミン結合部位に関する検討や血漿蛋白結合を介した相互作用を *in vitro* では検討していない。そこで、血漿中の蛋白結合置換に伴う非結合型血漿中濃度の変化を、定常状態を仮定したクリアランス理論に基づいて検討したところ、本薬は主として腎で消失し、腎抽出率が低いことから、本薬静脈投与時のクリアランス (CL_{iv}) は腎固有クリアランス (CL_{int}) 律速と考えられ [CL_{iv} ≒ 非結合型分率 (fp) × CL_{int}]、定常状態での非結合型濃度は非結合分率の変化によって影響を受けないことが示唆された⁵⁰。すなわち、本薬の血漿中非結合型濃度は蛋白結合率の高い薬剤に影響されることはないと考えられる。また、仮に本薬の血漿中非結合型濃度が増加したとしても、本薬の治療域は広いことを考慮すると、臨床的に問題となるような安全性の懸念を生じることはないと考え。加えて、外国人健康成人において血漿蛋白結合率が高いワルファリンと本薬との薬物相互作用は認められなかったことから（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (5) ①ワルファリンとの薬物相互作用」の項、参照）、本薬が他剤との併用投与した際に蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性は低く、高い蛋白結合を有する薬剤との併用投与した際の注意喚起は必要ないと考える。ただし、ワルファリンは、治療域が狭く、併用投与経験が限られていることより、本薬投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングするように添付文書（案）にて注意喚起することとしている。

機構は、本薬の血清蛋白結合率は高いものの、本薬が腎排泄型の薬剤かつ腎抽出率が低いこと

⁴⁹ 001 試験より腎クリアランスを約 7mL/hr/kg=約 0.12mL/min/kg、Pharm Res 1993;10:1093-5 の報告より腎血流量を 17.7mL/min/kg とし、腎血漿量を腎血流量の 50%と仮定すると、腎抽出率=腎クリアランス/腎血漿量=0.12/17.7×0.5=約 0.014

⁵⁰ 定常状態での非結合型濃度 (C_{u,ss}) = f_p × 定常状態での総血漿中濃度 (C_{ss}) ≒ f_p × 投与速度 (I) / CL_{iv} ≒ I / CL_{int}

から、クリアランスが腎固有クリアランス律速となり、定常状態での非結合型濃度が非結合分率の影響を受ける可能性が低いと考えられること、及び本薬の治療域が広く血漿中非結合型濃度が増加しても安全性の懸念が生じることは少ないと考えられることから、本薬が他剤との併用において蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いとする申請者の回答は受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（幼若動物における毒性試験、免疫に関する毒性試験、溶血性及び凝集性試験、聴覚器毒性試験、毒性発現機序に関する試験、薬物相互作用に関する試験、強制劣化物の毒性試験）が実施されている。なお、一部の試験については GLP 非適用であり、参考資料として提出されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける静脈内投与試験、並びにラットにおける皮下投与試験が実施された。主な標的組織は骨格筋及び末梢神経であり、各動物種における半数致死量（LD₅₀）での本薬の C_{max} はヒトに臨床用量（6mg/kg）を QD 投与したとき^{51a}の約 27～139 倍とされている。

1) マウスにおける静脈内投与試験（4.2.3.1.1 : Tox 8）

雌雄 ICR マウスに本薬を 0、700、900、1100 及び 1400mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験で、すべての本薬投与群で死亡が認められ、非致死量は雌雄ともに 700mg/kg 未満、LD₅₀ は 866mg/kg（雄）及び 703mg/kg（雌）とされている。投与後の症状として、下肢の脱力、活動性の減少、運動失調、振戦、昏睡、嗜眠及び眼瞼下垂が認められた。

2) ラットにおける静脈内投与試験（4.2.3.1.2 : Tox 6）

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、110、140、180 及び 225mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験で、非致死量は雌雄ともに 110mg/kg、LD₅₀ は 142mg/kg（雄）及び 159mg/kg（雌）とされている。投与後の症状として、下肢の脱力、身づくろいの減少、運動失調、昏睡、嗜眠、活動性の減少、後肢麻痺、振戦及び間代性痙攣が認められた。

3) イヌにおける静脈内投与試験（4.2.3.1.4 : Tox 9）

雌雄ビーグル犬に本薬を 25 及び 200mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験で、非致死量は雌雄ともに 200 mg/kg とされている。投与後の毒性症状は観察されなかったが、投与後 24 時間以内に血清 CPK の軽度な上昇（2～3 倍）が認められた。

⁵¹ 正常な腎機能を有する日本人の敗血症及び感染性心内膜炎患者における予定臨床用量（6 mg/kg）投与時の C_{max} は 69µg/mL、AUC_{0-24h} は 619µg·hr/mL であった（母集団薬物動態解析（PPK 解析）、002 試験）

4) サルにおける静脈内投与試験 (4.2.3.1.5 : Tox 10)

雌雄アカゲザルに本薬を 25 及び 200mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験で、非致死量は雌雄ともに 25mg/kg とされている。投与後の症状として、嗜眠、顔面皮膚の蒼白化、運動失調及び筋力低下がみられ、投与 3 時間後に CPK の上昇 (10 倍以上) が認められた。また、死亡例では病理組織学的に坐骨神経の軸索変性が認められた。CPK の上昇は 25mg/kg 投与群では投与後 48 時間以内に正常範囲に復したが、200mg/kg 投与群では投与 7 日後までに回復しなかった。なお、サルではイヌに比べて本薬の血中からの消失が遅いことが示され、このことが致死量の差異の原因と考えられている。

5) ラットにおける皮下投与試験 (4.2.3.1.3 : Tox 7)

雌性 F344 ラットに本薬を 0、350 及び 700mg/kg の用量で単回皮下投与した試験で、非致死量は 700mg/kg とされている。投与後の症状として下肢の脱力がみられ、投与部位のびらん及び痂皮が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (1、3 及び 6 カ月間)、イヌ (1、3 及び 6 カ月間) 及びサル (1 カ月間) における静脈内投与試験が実施された。ラット及びイヌにおける主な標的組織は骨格筋及び末梢神経であり、いずれの変化も休薬によって回復性を示した。本薬の骨格筋及び末梢神経に対する影響は各々 AUC 及び C_{max} と関連することが示され (「(7) その他の毒性試験 6) 毒性発現機序に関する試験」の項、参照)、1 カ月間投与試験での骨格筋及び末梢神経に対する無毒性量とヒトの臨床用量 (6mg/kg) での曝露量⁵¹の比較では、骨格筋についてラットで約 0.7 倍、イヌで約 1.9 倍、サルで 0.9 倍 (AUC での比較)、末梢神経についてラットで約 12.4 倍、イヌで約 8.1 倍、サルで 3.6 倍 (C_{max} での比較) の安全域があるとされている。骨格筋への影響には性差がみられ、雄がより高い感受性を示した。また、ラットにおいては腎毒性も認められ、 C_{max} 及び AUC での比較では各々約 3.9 倍及び約 0.7 倍の安全域があるとされている。

1) ラットにおける 1 カ月間静脈内投与試験 (その 1) (4.2.3.2.10 : Tox 12)

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、25、75 及び 150mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与した試験で、25mg/kg 以上の群で単球比率の増加、腎臓及び脾臓の重量増加、尿細管上皮の空胞化、骨格筋の変性、75mg/kg 以上の群で死亡・切迫安楽死例、ヘモグロビン濃度の減少、盲腸の大型化、尿細管の再生、150mg/kg 群で消瘦、体重増加抑制、摂餌量及び飼料効率の減少、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積) の減少、白血球数及びリンパ球比率の減少、好中球比率の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇、尿素窒素及びクレアチニンの増加、副腎の重量増加、尿細管の拡張・壊死、骨格筋の再生、坐骨神経の変性が認められた。赤血球系パラメータの減少は本薬の薬理作用による腸内細菌叢の変化やそれに伴う摂餌効率の低下に関連した二次的な変化、さらに白血球系の変動は自然感染の減少に伴う変化と考えられ、また、脾臓及び副腎の重量増加は病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性影響

でないと考えられている。本試験の無毒性量は 25mg/kg/日未満と判断されている。なお、盲腸の大型化については腸内細菌叢の変化による薬理作用と考えられるが、本試験においては死亡との関連性を否定できないことから、過剰な薬理作用に基づく毒性影響と判断されている。

2) ラットにおける 1 カ月間静脈内投与試験 (その 2) (4.2.3.2.11 : Tox 13)

前述の 1 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.10 : Tox 12) では無毒性量が求まらなかったことから、より低用量での影響が検討された。

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、10 及び 20mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与した試験で、10mg/kg 以上の群で尿細管の限局性の再生、骨格筋の変性・再生、20mg/kg 群で軟便、腎臓間質の限局性炎症、尿細管の鉍質沈着が認められたが、いずれも軽度な変化であり、その発生頻度も低いことから、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける 1 カ月間静脈内投与試験 (その 3) (参考資料 4.2.3.2.13 : Tox 34)

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、20、40 及び 80mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与した試験で、20mg/kg 以上の群で白血球数の減少、骨髄の骨髄球系細胞比の減少、近位尿細管上皮の空胞化、40mg/kg 以上の群で骨髄の M/E 比の減少、盲腸の重量増加、80mg/kg 群で腎臓の重量増加、骨格筋の変性・再生が認められた。肝臓の生化学的検査では、80mg/kg 群でコレステロール及びリン脂質の増加、チトクロム P450 の増加、肝薬物代謝酵素の上昇がみられた。盲腸の重量増加や白血球及び骨髄パラメータの変動は本薬の薬理作用に関連した変化と考えられ、また、20mg/kg 群で認められた近位尿細管の空胞化は軽度であることから、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける 3 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.12 : Tox 24)

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、1、5 及び 20mg/kg/日の用量で 3 カ月間静脈内投与した試験で、5mg/kg 以上の群で骨格筋の変性・再生、20mg/kg 群で体重増加抑制及び飼料効率の減少が認められたが、いずれも軽度な変化であったことから、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

5) ラットにおける 3 カ月間静脈内投与試験及び 4 週間回復試験 (参考資料 4.2.3.2.13 : Tox 34)

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、5、20、40 及び 80mg/kg/日の用量で 3 カ月間静脈内投与した試験で、5mg/kg 以上の群で好中球数の減少、血清総タンパク質の減少、A/G 比の増加、20mg/kg 以上の群で盲腸の重量増加・大型化、近位尿細管上皮の空胞化、40mg/kg 以上の群でトリグリセリドの減少、腎臓の重量増加、骨格筋の変性・再生、80mg/kg 群で AST の上昇が認められた。肝臓の生化学的検査では、5mg/kg 以上の群でチトクロム P450 の増加、肝薬物代謝酵素の上昇、40mg/kg 以上の群でコレステロールの増加がみられた。4 週間の休薬後においては盲腸の重量増加・大型化を除いてすべての変化は消失し、回復性が示された。盲腸の重量増加・大型化や好中球数の減少は本薬の薬理作用に関連した変化と考えられ、また、血液生化学的パラメータの変動や 20mg/kg 群で認められた近位尿細管の空胞化は軽度であることから、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判

断されている。

6) ラットにおける6カ月間静脈内投与試験及び8週間回復試験 (4.2.3.2.14 : Tox 27)

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、2、10 及び 50mg/kg/日の用量で 6 カ月間静脈内投与した試験で、50mg/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少、尿量の減少、盲腸の大型化、骨格筋の変性・再生が認められた。8 週間の休薬後にはすべての変化は消失し、回復性が示された。本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

7) イヌにおける1カ月間静脈内投与試験及び3カ月間回復試験 (4.2.3.2.16 : Tox 14)

雌雄ビーグル犬 (7-8 カ月齢) に本薬を 0、10、25 及び 75mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与した試験で、10mg/kg 以上の群で膝蓋腱反射の消失、骨格筋の変性・再生、末梢神経の軸索変性、25mg/kg 以上の群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、AST 及び CPK の上昇、75mg/kg 群で切迫安楽死例、肢の脱力、肝臓の重量増加が認められた。3 カ月間の休薬期間後には膝蓋腱反射の消失や末梢神経の軸索変性が引き続きみられたが、その程度は軽減した。また、それ以外の変化は消失し、回復性が示された。25mg/kg 以下の群で認められた変化は一過性又は軽度であったことから、本試験での無毒性量は 25mg/kg/日と判断されている。

8) イヌにおける1カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.17 : Tox 15)

前述の 1 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.16 : Tox 14) では骨格筋及び末梢神経に対する無影響量が求まらなかったことから、より低用量での影響が検討された。

雌雄ビーグル犬 (6-9 カ月齢) に本薬を 0、1 及び 5mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与し、骨格筋及び末梢神経に対する影響を検討した試験で、神経学的評価、神経伝導速度の測定、CPK 値、末梢神経及び骨格筋の病理学的検査に異常は認められなかった。本試験での無影響量は 5mg/kg/日と判断されている。

9) イヌにおける3カ月間静脈内投与試験及び11週間回復試験 (4.2.3.2.18 : Tox 25)

雌雄ビーグル犬 (8-11 カ月齢) に本薬を 0、1、5 及び 20mg/kg/日の用量で 3 カ月間静脈内投与した試験で、20mg/kg 群で CPK の上昇、骨格筋の変性・再生が認められた。11 週間の休薬期間後にはこれらの変化は消失し、回復性が示された。本試験での無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

10) イヌにおける6カ月間静脈内投与試験及び3カ月間回復試験 (4.2.3.2.19 : Tox 28)

雌雄ビーグル犬 (8-9 カ月齢) に本薬を 0、2、10 及び 40mg/kg/日の用量で 6 カ月間静脈内投与した試験で、10mg/kg 以上の群で骨格筋の変性・再生、40mg/kg 群で膝蓋腱反射の異常、知覚及び運動神経の伝導速度の減少、ALT、AST 及び CPK の上昇、末梢神経の軸索変性が認められた。3 カ月間の休薬期間後には末梢神経の軸索変性が引き続きみられたが、その発現頻度は減少し、それ以外の変化は消失し回復性が示された。10mg/kg 群で認められた骨格筋の変化は軽度であったことから、本試験での無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

11) サルにおける 1 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.20 : Tox 16)

雌雄アカゲザルに本薬を 0、1、5 及び 10mg/kg/日の用量で 1 カ月間静脈内投与した試験で、異常は認められず、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日超と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (参考資料 4.2.3.3.1.1 : Tox 1、参考資料 4.2.3.3.1.2 : Tox2、参考資料 4.2.3.3.1.3 : Tox 22、参考資料 4.2.3.3.1.4 : Tox 23)、ほ乳類培養細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.5 : Tox 26)、マウスリンフォーマ TK 試験 (参考資料 4.2.3.3.1.7 : Tox 4) 及びマウスを用いる静脈内投与による骨髄の小核試験 (4.2.3.3.2.1 : Tox 30)、並びにラット初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (参考資料 4.2.3.3.1.6 : Tox 3) 及びチャイニーズハムスターを用いる腹腔内投与による骨髄の姉妹染色分体交換試験 (参考資料 4.2.3.3.2.2 : Tox 5) が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった⁵²。

(4) がん原性試験

がん原性については、予定されている治療期間が 2~6 週間であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、本薬は遺伝毒性を示さず、ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験において、いずれの臓器/組織においても増殖性変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。いずれの試験においても、親動物の生殖機能や胚・胎児の発生、新生児の成長発育に及ぼす毒性影響は認められず、ラットにおける生殖発生に対する無毒性量 (75mg/kg) とヒトの臨床用量 (6mg/kg) での曝露量⁵¹の比較では、C_{max} で約 12.4 倍、AUC で約 2.9 倍の安全域があるとされている。なお、ラットで胎盤通過性 (「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 分布」の項、参照) 及びヒトで乳汁移行性⁵³が認められている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1 : Tox 21)

雌雄 CD ラットに本薬を 0、25、75 及び 150mg/kg/日の用量で、雄には交配前 10 週間から 2 週間の交配期間中まで、雌には交配前 2 週間から交配、妊娠及び授乳期間中まで静脈内投与した試験で、150mg/kg 群の雌雄で死亡、雄で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられ、病理組織学的に 25mg/kg 以上の群で骨格筋の変性・再生、75mg/kg 以上の群で尿管の再生、150mg/kg で尿管の空胞化、坐骨神経の軸索変性が認められた。一方、生殖機能や胚・胎児の発生には本薬投与に

⁵² 遺伝毒性試験のうち 7 試験については、原資料へのアクセスができないことが判明したことから、参考資料 (GLP 非適用) として提出されたが、いずれの試験も試験実施当時の GLP の要件を満たしていることから、機構は、適切に実施されたものと判断した。

⁵³ Pharmacotherapy 2009; 29: 347-351.

よる影響は認められず、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 25mg/kg 未満、親動物の受胎能に対して 150mg/kg/日と判断されている。なお、出生児については 150mg/kg 群で出生後 1 及び 7 日の出生児体重が低値を示したが、14 日には回復しており、母動物への毒性に関連する影響と考えられている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.1 : Tox 20)

妊娠 CD ラットに本薬を 0、5、20 及び 75mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで静脈内投与した試験で、母動物では 75mg/kg 群で体重増加抑制がみられたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に対して 75mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.2 : Tox 19)

妊娠 NZW ウサギに本薬を 0、5、20 及び 75mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 18 日まで静脈内投与した試験で、母動物では 75mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に対して 75mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3 : Tox 31)

雌雄 CD ラットに本薬を 0、2、25 及び 75mg/kg/日の用量で、雄には交配前 10 週間から 2 週間の交配期間中まで、雌には交配前 2 週間から交配、妊娠及び授乳期間中まで静脈内投与した試験で、75mg/kg 群の雌雄で死亡、雄で投与初期に異常発声、投与部皮膚の変色がみられ、また、病理組織学的に 25mg/kg 以上の群で骨格筋の変化、75mg/kg 群で坐骨神経の軸索変性が認められた。一方、親動物の生殖機能、並びに胚・胎児の発生及び新生児の発達・生殖能に本薬投与による影響は認められず、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 2mg/kg、親動物の生殖能並びに次世代の発生及び生殖能に対して 75mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

静脈内投与による局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験において投与部位の病理組織学的評価がなされており、ラットでは 50mg/mL、イヌでは 75mg/mL までの濃度の 1 カ月間投与によっても本薬投与に起因する局所刺激性は認められなかった。他の投与経路については、ラットにおける単回皮下投与試験 (4.2.3.1.3 : Tox 7) で投与後 24 時間以内に投与部位にびらんがみられ、また、ウサギにおける皮膚及び眼刺激性試験 (参考資料 4.2.3.6 : Tox 29) では皮膚への半閉塞適用又は眼結膜内投与によって一過性で軽度な刺激性が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) 幼若動物における毒性試験 (参考資料 4.2.3.5.4.2 : Tox 51)

幼若ビーグル犬 (約 7 週齢) に本薬を 0、20、50 及び 150mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与

した試験で、50mg/kg 以上の群で末梢神経及び脊髄の変性、150mg/kg 群で死亡、筋の脱力、体重増加抑制、骨格筋の変性が認められた。28 日間の休薬後には骨格筋の変性は回復し、末梢神経及び脊髄の変性には回復傾向が認められた。本試験の無毒性量は 20mg/kg/日とされ、本薬の標的臓器に対する毒性は成熟動物との違いはないと判断されている。

2) 免疫に関する毒性試験

① 抗原性試験 (参考資料 4.2.3.7.1 : Tox 58)

マウス、ウサギ及びヤギにキーホールリンペットヘモシアニンと抱合した本薬をアジュバントとともに投与した試験で、すべての動物種で本薬に対する特異抗体の抗体価が高値となったが、非抱合の本薬について有意な抗体反応は誘発されず、本薬はキャリア蛋白と抱合させることによって免疫原性を示すものの、単独での免疫原性は低いと判断されている。

② 免疫応答に関する試験 (参考資料 4.2.1.3.4 : G/S Pharm 4)

雄性 CD-1 マウスに本薬を 0、1、5 及び 10mg/kg/日の用量で 10 日間静脈内投与し、投与 4 日目にヒツジ赤血球懸濁液を単回静脈内投与した試験で、ヒツジ赤血球に対する一次抗体産生能に影響は認められなかった。

3) 溶血性及び凝集性試験 (4.2.3.7.7.1 : Tox 17)

本薬の 75mg/mL 溶液をラット及びイヌの血液と 1:1 で混合したところ溶血はみられず、また、両動物種の血清と 1:2 で混合した試験で凝集は認められなかった。

4) 聴覚器毒性試験

雌性 Hartley モルモットに本薬を 0、5、25 及び 50mg/kg/日の用量で 28 日間腹腔内投与した試験で、耳介反射及び蝸牛有毛細胞に変化は認められず、聴覚器毒性は示されなかった (参考資料 4.2.3.7.7.2 : Tox 33)。また、モルモット (系統・性不明) に本薬を 25、72 及び 150mg/kg の用量で 28 日間皮下投与した試験で、蝸牛機能の電気生理学的検査及び蝸牛有毛細胞数に変化は認められず、聴覚器毒性は示されなかった (参考資料 4.2.3.7.7.3 : Tox 41)。さらに、聴覚器毒性を有する化合物の毒性発現を増強することが知られているエタクリン酸を用いて、モルモット (系統・性別不明) に本薬を 300mg/kg の用量で単回皮下投与し、その 2 時間後にエタクリン酸を単回投与 (用量不明) した試験で、蝸牛機能の電気生理学的検査及び蝸牛有毛細胞数に変化は認められず、本薬の聴覚器毒性は示されなかった (参考資料 4.2.3.7.7.3 : Tox 41)。

5) 光安全性試験

本薬は波長 ■■■、■■■、■■■、■■■ 及び ■■■nm に吸収の極大を示したが、このスペクトルは本薬の構造に含まれる ■■■■■ 及び ■■■■■ 残基による吸収であり (「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> (1) 1) ②構造決定」の項、参照)、また、安定性試験 (「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> (1) 5) ②光安定性試験」の項、参照) において光安定性が示されていることから、光毒性試験及び光感作性試験は実施されていない。

6) 毒性発現機序に関する試験

① 骨格筋毒性

i) ラットにおける試験

本薬の骨格筋毒性の経時的な回復性を検討する目的で、雄性 SD ラットに本薬を 0 及び 150mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与した試験で、投与終了時に骨格筋の変性・壊死・再生が認められたが、最終投与 4 日後以降にはこれらの変化の発現例数は減少し、回復傾向が認められた（参考資料 4.2.3.2.3 : Tox 46）。また、本薬が影響を及ぼす骨格筋線維の型（I 型筋線維/遅筋、IIA 又は IIB 型筋線維/速筋）を検討する目的で、雄性 SD ラットに本薬を 0 及び 100mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与し、種々の骨格筋についてヘマトキシリン・エオシン染色及びミオシン依存性 ATPase の免疫組織化学的染色で病理組織学的に検討した試験で、本薬投与によって I 型及び II 型の両線維ともに影響を受け、IIB 型線維が最も感受性が高く、一方、IIA 型線維は影響を受けないとされている（参考資料 4.2.3.2.4 : Tox 49）。

ii) イヌにおける試験

本薬の骨格筋毒性に関連する薬物動態パラメータを検討する目的で、雄性ビーグル犬に本薬を 0 及び 5mg/kg/回の用量で 8 時間毎に 1 日 3 回（以下、TID）又は 5mg/kg/回の用量で QD、20 日間静脈内投与した試験で、骨格筋への影響は QD 投与（5mg/kg/日）に比べて TID 投与（15mg/kg/日）で強く認められたが、このときの C_{max} は投与回数にかかわらずほぼ同等であったことから、骨格筋毒性の発現は 1 日総投与量（AUC 相当）に関連することが示唆された（参考資料 4.2.3.2.8 : Tox 43）。さらに、雄性ビーグル犬に本薬を 0 及び 25mg/kg/回の用量で 8 時間毎に TID 又は 25 及び 75mg/kg/回の用量で QD、20 日間静脈内投与した試験で、1 日総投与量が同じ場合（75mg/kg/日）には、骨格筋への影響は QD 投与に比べて TID 投与において強く認められたことから、骨格筋毒性の発現には筋線維に対する潜在性の変化が修復されるための投与間隔が関連することが示唆された（参考資料 4.2.3.2.7 : Tox 42）。

② 神経毒性

i) ラットにおける試験

本薬の末梢神経毒性を形態学的に詳細に検討する目的で、雌雄 F344 ラットに本薬を 0、10、25、50 及び 100mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与し、腓腹（知覚神経）及び腓骨神経（運動、知覚及び自律神経）の遠位部をグルタルアルデヒドで固定して形態的に解析した試験で、遠位部有髄線維数及び密度に対する影響は示されなかったが、分離神経線維検査では 100mg/kg 群で正常な腓腹及び腓骨線維の割合の減少が認められた（参考資料 4.2.3.2.5 : Tox 35）

ii) イヌにおける試験

本薬の末梢神経毒性に関連する薬物動態パラメータを検討する目的で、雄性ビーグル犬に本薬を 0 及び 25mg/kg/回の用量で 8 時間毎に TID 又は 100mg/kg/回の用量で QD、20 日間静脈内投与した試験で、TID 投与（75mg/kg/日）と QD 投与（100mg/kg/日）ではいずれも骨格筋の変性がみられ、これに加えて QD 投与では末梢神経の変性も認められた。AUC は QD 投与と TID

投与ではほぼ同等であり、一方、 C_{max} は QD 投与が TID 投与に比べて約 2 倍の高値を示したことから、末梢神経毒性の発現は C_{max} に関連することが示唆された（参考資料 4.2.3.2.9 : Tox 45）。また、雄性ビーグル犬に本薬を 0、25、50、75 及び 100mg/kg/回の用量で QD 又は 25mg/kg/回の用量で 8 時間毎に TID、14 日間静脈内投与した試験で、25mg/kg/回の TID 投与（75mg/kg/日）群では末梢神経及び神経根に極めて軽微な軸索変性がみられたが、QD 投与（100mg/kg/日）群では重篤な神経症状や神経機能に関する電気生理学的変化が認められ、神経病変の発現率やその程度も増加した。QD 投与（100mg/kg/日）と TID 投与（75mg/kg/日）での AUC はほぼ同等であり、一方、 C_{max} は QD 投与が TID 投与に比べて約 3 倍の高値を示したことから、末梢神経毒性の発現は C_{max} に関連することが示唆された（4.2.3.2.15 : Tox 52）。

③ 腎毒性

ラットにおける腎毒性について検討する目的で、雄性 F344 ラットに本薬を 0、5、25、50、100 及び 150mg/kg/日の用量で 7 日間静脈内投与した試験で、50mg/kg 以上の群で腎皮質尿細管の細胞質の空胞化、150mg/kg 群で腎臓の重量増加が認められ、*ex vivo*（腎皮質スライス）でのイオンの取込みを評価したところ、100mg/kg 以上の群で p-アミノ馬尿酸の取込みの減少、150mg/kg 群でテトラエチルアンモニウムの取込みの減少が認められ、本薬は尿細管での能動的な分泌を減少させる可能性が示唆された（4.2.3.2.1 : Tox 32）。

7) 薬物相互作用に関する試験

ヒドロキシメチルグルタリル（HMG）CoA 還元酵素阻害剤であるスタチン系薬物は骨格筋融解を生じることから、本薬との併用投与による骨格筋への影響について検討された。また、アミノグリコシド系抗生物質は腎毒性及び聴覚器毒性を有し、本薬と同様に主に腎臓を介して排泄されることから、本薬との併用投与によるこれらの毒性に対する影響について検討された。さらに、本薬の骨格筋毒性に及ぼすアミノグリコシド系抗生物質の影響について検討された。

① ラットにおけるシンバスタチンとの相互作用試験（4.2.3.7.7.4 : Tox 48）

HMG CoA 還元酵素阻害剤であるシンバスタチンによる治療期間中に本薬を短期間投与する臨床状況を想定して、雄性 CD ラットにシンバスタチンを 0 及び 10mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与するとともに、投与 15 日目から本薬を 0 及び 20mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与した試験で、シンバスタチンの単独投与によって CPK 及び AST の上昇傾向が認められたが、併用投与ではいずれかの薬物の単独投与時と比較してこれらの血清酵素活性に変化はなかったことから、併用投与によって骨格筋に明かな相互作用を生じる可能性は低いと判断されている。

② ラットにおける TOB との相互作用試験（参考資料 4.2.3.7.7.5 : Tox 40）

雌雄 F344 ラットに本薬を 0、1、5 及び 20mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内投与するとともに、アミノグリコシド系抗生物質である TOB を 0 及び 10mg/kg/回の用量で BID、2 週間皮下投与した試験で、TOB の単独投与によって腎臓の重量増加や尿細管の再生が認められたが、本薬

の単独投与では腎臓に影響はみられず、また、本薬の併用投与によってこれらの変化の増悪は認められなかった。一方、本薬の単独投与 (20mg/kg/日) によって筋の変性・再生が認められ、この変化は TOB の併用投与によって増悪することが示された。

③ イヌにおける GM との相互作用試験 (4.2.3.7.7.6 : Tox 47)

雄性ビーグル犬に本薬を 0 及び 10mg/kg/回の用量で 8 時間毎に TID、10 日間静脈内投与するとともに、GM を 0、3 及び 10mg/kg/回の用量で同様に筋肉内投与した試験で、本薬の単独投与では腎臓への影響は認められなかったが、GM の単独投与 (3mg/kg/回以上) では血清カリウムの減少、クレアチニンの増加及び尿中 N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ (NAG) の上昇、尿細管上皮の壊死・再生が認められ、さらにこれらの変化は本薬の併用投与によって増悪することが示された。

④ モルモットにおける TOB との相互作用試験 (参考資料 4.2.3.7.7.3 : Tox 41)

モルモット (系統・性別不明) に本薬を 150mg/kg/日の用量で 14 日間皮下投与するとともに、TOB を 100mg/kg/日の用量で併用投与 (投与経路不明) し、蝸牛機能の電気生理学的検査及び蝸牛有毛細胞数の計測を実施した試験で、本薬はトラブマイシンの聴覚毒性を増悪することが示された。

8) 強制劣化物の毒性試験 (4.2.3.2.9 : Tox45)

本薬の分解物の毒性を検討する目的で、雄性ビーグル犬に本薬及び本薬の強制劣化物⁵⁴ (■■■■%) の不純物を含有) を 100mg/kg/日の用量で 20 日間静脈内投与した試験で、両者の毒性プロファイルに差異は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の骨格筋毒性及び末梢神経毒性について

機構は、本薬の骨格筋毒性及び末梢神経毒性の発現機序を説明するとともに、骨格筋毒性が末梢神経毒性に続発する可能性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

骨格筋毒性については *in vitro* での初代ラット筋管培養において細胞膜の完全性の指標であるジアミノフェニルインドールの膜通過性の検討から、標的部位は骨格筋の細胞膜であることが示唆されているが⁵⁵、末梢神経毒性は病理組織学的に軸索に対する毒性と考えられるものの、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。なお、骨格筋の変性は、病理組織学的に末梢神経毒性が認められない用量から発現すること、神経支配を受ける筋線維束単位で観察されるものでないこと、さらに除神経時の萎縮に伴う線維サイズの縮小が認められないこと、また、除神経又は神経筋接合部の障害に起因する骨格筋の変性では通常 CPK の上昇を生じないことから、本薬の骨格筋毒性は神経支配の変化または末梢神経の障害に続発した二次的なものではないと考える。

⁵⁴ 本薬 (Lot#447BYO13.03-4) の水溶液 (70g/300mL) を 50℃で 80 分間加温し強制劣化させた。含有される不純物のプロファイルは、類縁物質 I* : ■■■%、類縁物質 D* : ■■■%、類縁物質 E* : ■■■%、その他 : ■■■%であった。

⁵⁵ In Vitro Cell Dev Biol Anim 2010; 46: 613-618

(2) アミノグリコシド系抗生物質との併用投与による毒性の増強について

機構は、本薬の併用投与による GM の腎毒性及び TOB の聴覚器毒性の増強、並びに TOB の併用投与による本薬の骨格筋毒性の増強について考察するとともに、臨床使用におけるリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

GM の腎毒性の増強 (4.2.3.7.7.6 : Tox 47) については、明らかな腎毒性を生じる高用量 (30mg/kg/日) の GM を本薬と併用した際にのみ認められ、両薬物はいずれも腎排泄を受けることから、傷害された腎臓の排泄過程における両薬物の相互作用によって、GM の全身曝露が上昇し、毒性を増強した可能性が示唆される。しかし、当該試験における腎毒性を生じる GM の用量は本邦での承認用法・用量 (最高 120mg/日) を大きく上回り、曝露量 (AUC) でも約 5 倍の乖離があること、また、臨床において高用量の GM が本薬と併用される状況は想定し難いことから、本薬の臨床使用において GM の腎毒性の増強のリスクは低いと考える。

TOB の聴覚器毒性の増強 (参考資料 4.2.3.7.7.3 : Tox 41) については、当該試験では聴覚器毒性だけでなく腎毒性も生じる高用量の TOB (100mg/kg/日) が投与され、さらに本薬も臨床用量を大きく上回る用量 (150mg/kg/日) が投与されていることから、上述した GM の腎毒性の場合と同様に、高用量の TOB 投与によって傷害された腎臓の排泄過程における両薬物の相互作用によって、TOB の全身曝露が上昇し、毒性を増強した可能性が示唆される。なお、ヒトにおいて、本薬と TOB の薬物相互作用試験 (B8B-LC-AVAJ 試験) が実施されており、外国人健康成人に本薬 2mg/kg 及び TOB 1mg/kg を各々単独又は併用投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} には差異が認められず、本薬は臨床用量付近では TOB の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いこと (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) ②AZT 又は TOB との薬物相互作用」、参照)、また、聴覚器毒性 (耳及び迷路障害) に関する有害事象は認められなかったことから、本薬の臨床使用において TOB の聴覚器毒性の増強のリスクは低いと考える。

TOB の併用投与による本薬の骨格筋毒性の増強 (参考資料 4.2.3.7.7.5 : Tox 40) については、TOB は高用量投与によっても骨格筋に対する作用を示さないことから、当該試験での TOB の腎毒性は軽度であるものの、それに伴った腎機能障害による本薬の全身曝露の上昇に起因して生じた可能性が高いと考える。なお、本薬と TOB の薬物相互作用試験 (B8B-LC-AVAJ 試験) では、骨格筋の変化に起因する有害事象は認められておらず、本薬の臨床使用において TOB との併用による骨格筋毒性の増強のリスクは低いと考える。

(3) 幼若動物における神経毒性について

機構は、幼若ビーグル犬における毒性試験で、末梢神経毒性のほかにも中枢神経系への影響を疑う脊髄病変が認められたことについて考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当該試験 (参考資料 4.2.3.5.4.2 : Tox 51) は、供試動物として筋や神経系等の発達成長段階が 1~2 歳の幼児に相当する 7 週齢のビーグル犬を用いて実施されており、成熟動物での試験と比較して、より低い曝露量 (C_{max} の比較で約 1/2 倍) から末梢神経に対する影響が認められ、幼若動物は

本薬の末梢神経毒性に対する感受性が高いことが示された。成熟動物における末梢神経の変性は、坐骨神経、腓腹神経、尺骨神経及び腓骨神経等で観察され、幼若動物でも同様であったが、これに加えて幼若動物では脊髄においても変性が認められた。この脊髄病変は、病理組織学的に脊髄白質の背内側上行路に限定され、脊髄及び末梢神経の神経細胞体には変化が認められないこと、また、この領域における軸索の多くは解剖学的に中枢神経外に神経細胞体がある求心性神経の軸索であることから、脊髄に対する直接作用ではなく末梢神経毒性に関連した変化であり、幼若動物においてはより広範囲の末梢神経に毒性影響が及んだものと考えられる。

機構は、以上の回答を了承した上で、本薬の毒性評価に関して特段の問題はないと考えるが、本薬はその曝露量によってはヒトにおいても骨格筋及び末梢神経に対する影響が懸念されることから、これについては「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 4) 筋障害について、5) 神経系障害について」の項において引き続き検討したい。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。なお、臨床薬理試験において、本薬のヒト血漿及び尿中濃度の測定には、日本人（001及び002試験）及び外国人を対象とした試験（DAP-00-04、B8B-LC-AVAJ及びB8B-MC-AVAD試験を除く試験）ではHPLC法⁵⁶による定量法が用いられ、DAP-00-01試験ではHPLC法に加えてLC/MS/MS法⁵⁷、DAP-00-04、B8B-LC-AVAJ及びB8B-MC-AVAD試験では微生物学的分析法⁵⁸による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした第I相単回反復投与試験が1試験、外国人健康成人を対象とした第I相単回投与試験が3試験、第I相反復投与試験が4試験、外国人高齢被験者を対象とした薬物動態試験が1試験、外国人肥満被験者を対象とした薬物動態試験が1試験、外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験が1試験、外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が5試験、薬物相互作用試験が5試験、日本人患者を対象とした国内第III相試験が1試験、外国人患者を対象とした海外第III相試験が2試験、小児患者での単回投与試験が2試験提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝ミクロソームを用いた本薬の代謝に関する検討及びヒト肝細胞を用いたCYPに及ぼす影

⁵⁶ 定量下限濃度：3µg/ml、検量線の範囲：3～500µg/mL

⁵⁷ B8B-LC-AVAJ及びB8B-MC-AVAD試験では、*Micrococcus luteus*を用いた寒天拡散法でダプトマイシン濃度を測定し（定量下限濃度：0.5µg/mL、検量線の範囲：0.5～20µg/mL）、DAP-00-04試験では、黄色ブドウ球菌を用いた寒天拡散法でダプトマイシン濃度を測定した（定量下限濃度：0.5µg/ml、検量線の範囲：2～32µg/mL）。

⁵⁸ 定量下限濃度：5ng/mL、検量線の範囲：5～2000ng/mL

響の検討が行われた（詳細は、「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 代謝」の項、参照）。

(2) 健康成人における検討

1) 30 分間静脈内投与による薬物動態

①日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回反復投与試験（5.3.3.1.1 : 001 試験<20 年 月 ~20 年 月>）

日本人健康成人男性 [パート I (単回静脈内投与) : 17 例⁵⁹ (パネル A 及び B の 2 パネルに各 8 例)、パート II (反復静脈内投与) : 24 例 (パネル C、D 及び E の 3 パネルに各 8 例)] (薬物動態解析対象例数、以下同様) を対象に薬物動態が検討された。

パート I では、本剤 2、4、6、9 及び 12mg/kg をパネル A は第 1 期から第 3 期、パネル B は第 1 期及び第 2 期に、各々単回静脈内投与 (30 分間点滴) とされ⁶⁰、同一被験者における次の投与期までの投与間隔は少なくとも 7 日間あけることとされた。また、パート II では、本剤 4、6 及び 10 mg/kg QD を 7 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴) とされた。

本剤単回静脈内投与時 (パート I) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤 2~12mg/kg において本薬の薬物動態は線形性を示した。

本剤 2、4、6、9 及び 12mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	C_{max}^{\dagger} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-24\text{hr}}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)	V_d/wt^{\S} (L/kg)	CL/wt^{\S} (mL/hr/kg)
2mg/kg (N=6)	26.4 (23.8,29.3)	171.7 (160.3,184.0)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4mg/kg (N=6)	58.0 (52.2,64.5)	389.0 (362.8,417.1)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6mg/kg (N=6)	83.8 (75.5,93.1)	596.4 (556.7,638.8)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9mg/kg (N=6)	113.5 (102.0,126.2)	832.8 (776.7,893.0)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12mg/kg (N=6)	155.4 (140.0,172.5)	1179.1 (1100.7,1263.0)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

[†] パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

[§] 算術平均 (標準偏差)

$AUC_{0-24\text{hr}}$ (投与後 0 から 24 時間までの血漿中時間 - 濃度曲線下面積)、 CL/wt (体重で補正したクリアランス)、 V_d/wt (体重で補正した分布容積)

本薬の血清蛋白結合率は約 92% であり、投与 48 時間後までの本剤 12mg/kg 投与群の未変化体の尿中排泄率 (Fe) は 73.4% で、体重で補正した腎クリアランス (CLr/wt) は約 6mL/hr/kg であった。

また、本剤反復静脈内投与時 (パート II) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 7 日目の本剤 4~10mg/kg において本薬の薬物動態は線形性を示した。

⁵⁹ パネル B の 1 例が第 1 期終了後に同意撤回のため中止したため、第 2 期に予備の被験者を組み入れた。

⁶⁰ 各パネル 2 例のプラセボ (生理食塩液) 投与例を設定。

本剤 4、6 及び 10mg/kg QD 反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	投与日数	C _{max} [†] (µg/mL)	AUC _{0-24 hr} [†] (µg·hr/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d /wt [¶] (L/kg)	CL/wt [¶] (mL/hr/kg)
4mg/kg (N=6)	投与 1 日目	51.1 (47.3, 55.2)	370.4 (342.3, 400.8)	8.1 (0.5)	0.111 (0.009)	9.5 (0.8)
	投与 7 日目	52.8 (48.9, 57.0)	424.7 (392.5, 459.5)	8.7 (0.8)	0.119 (0.012)	9.4 (0.4)
6mg/kg (N=6)	投与 1 日目	75.3 (69.7, 81.3)	521.5 (482.0, 564.3)	8.5 (0.8)	0.123 (0.009)	10.0 (1.5)
	投与 7 日目	81.6 (75.6, 88.1)	601.4 (555.8, 650.7)	8.8 (0.9)	0.127 (0.007)	10.0 (1.3)
10mg/kg (N=6)	投与 1 日目	137.9 (127.7, 148.9)	933.0 (862.3, 1009.5)	8.6 (0.6)	0.116 (0.006)	9.3 (0.7)
	投与 7 日目	148.0 (137.0, 159.8)	1094.6 (1011.6, 1184.4)	8.7 (0.6)	0.116 (0.005)	9.2 (0.7)

[†] 用量、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

[¶] 算術平均 (標準偏差)

投与 24 時間後の本薬の血漿中濃度 (C_{24hr}) は投与 3 日目から 5 日目で定常状態に到達した。投与 1 日目と比較し、7 日目の本薬の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の累積係数は各々 1.15~1.17 及び 1.03~1.08 であり、本薬の反復静脈内投与による蓄積性はほとんどみられなかったとされている。また、投与 7 日目の投与 24 時間後までの本薬の未変化体の Fe は 71.2%~74.7% であり、CLr は約 7mL/hr/kg で、反復静脈内投与後の本薬の未変化体の Fe 及び CLr は単回静脈内投与後と大きな差異はみられなかった。

なお、日本人健康成人男性と外国人健康成人男性 (DAP-00-02 試験及び DAP-ADT-04-02 試験) の初回投与時 (4~12mg/kg) 及び定常状態 (4~10mg/kg) の薬物動態は、いずれの用量でも概ね類似していたとされている (「③外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験」の項、参照)。

②外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験【5.3.3.1.3 (参考資料) : DAP-00-04 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.1.6 (参考資料) : B8B-LC-AVAC 試験<19 年 月>】

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 4mg/kg を単回静脈内投与 (30 分間点滴) した際のカンタリス誘発皮膚疱疹内及び血漿中の本薬の薬物動態が検討された。その結果、炎症性滲出液中及び血漿中の T_{max} (最高濃度到達時間) (平均値) は各々 3.7 時間及び 0.5 時間、C_{max} (平均値) は各々 27.6µg/mL 及び 77.5µg/mL、t_{1/2} (平均値) は各々 17.3 時間及び 7.74 時間、AUC_{0-24hr} (平均値) は各々 318.2µg·hr/mL 及び 468.0µg/mL であり、本薬の炎症性滲出液中への浸透率 (炎症滲出液中の AUC_{0-24hr}/血漿中の AUC_{0-24hr}) は 68.4%であったとされている。また、本薬の 24 時間までの Fe⁶¹は、59.7%であったとされている。

また、外国人健康成人男性 5 例を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体 1mg/kg⁶²を単回静脈内投与 (30 分間点滴) した際の本薬の分布、排泄及び代謝について検討された⁶³。その結果、本薬の血漿中濃

⁶¹ 薬物動態解析対象症例 6 例のうち 5 例で測定された。

⁶² 3 例の被験者には 50mL の糖液にて、2 例の被験者には 50mL の生理食塩液にて投与された。

⁶³ 本薬の濃度は、¹⁴C 放射能分析及び微生物学的分析により検討された。すべての生物検体 (血清、全血、尿中、呼気、糞便及び唾液) の総放射活性量は、液体シンチレーションカウンタ法により計測され、微生物学的測定法は、血漿及び尿中の薬剤活性を測定する指標細菌に *S.lutea* を用いる標準的なアッセイ法が用いられた。

度は、総放射活性で測定した結果と微生物学的測定法で測定した結果は同程度であったこと、総放射活性及び微生物学的測定法で算出された血漿中本薬の $t_{1/2}$ (平均値) は各々8.82 及び 7.57 時間で類似していたこと等から、本薬はほとんど代謝されないことが示されたとされている。本薬の ^{14}C 標識体は 86%が回収され、その内訳は尿中、糞便中及び呼気中で各々78.5 及び 3%であり、尿中への排泄 78%のうち 52%は微生物学的測定法より抗菌活性があることが明らかになった。なお、1 例の被験者の投与後 8 時間までの検体を用いて蛋白結合率を検討した結果、69~83% (平均値 76%) であった。

③外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験【5.3.3.1.4 (参考資料) : DAP-00-02 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.1.5 (参考資料) : DAP-ADT-04-02 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.1.2 (参考資料) : B8B-MC-AVAP 試験<19 年 月~19 年 月>】

外国人健康成人 18 例 (各投与群 6 例) を対象に、本剤 4、6 及び 8mg/kg QD を 7 日間又は 14 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。本剤 4~6mg/kg において本薬の薬物動態は線形性を示したが、6~8mg/kg では非結合型の CL/wt にわずかな非線形 (約 20%の差) が認められたとされている。

本剤 4、6 及び 8mg/kg QD 反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用法・用量	投与日数	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/wt (L/kg)
4mg/kg (N=6)	投与 1 日目	54.6 (10.0)	425.3 (13.7) ^{a)}	0.5 (0.5)	7.4 (12.3)	0.1012 (13.24)
	投与 7 日目	57.8 (5.13)	493.5 (15.3)	0.75 (36.5)	8.1 (12.0)	0.096 (9.2)
6mg/kg (N=6)	投与 1 日目	86.4 (8.2)	705.38 (9.43) ^{a)}	0.5 (0.5)	7.8 (12.3)	0.095 (9.54)
	投与 7 日目	98.6 (12.2)	747.4 (12.2)	0.58 (35.0)	8.9 (14.9)	0.104 (12.6)
8mg/kg (N=6)	投与 1 日目	116.3 (8.7)	1126 (14.3) ^{a)}	0.5 (0.5)	9.6 (11.1)	0.099 (14.12)
	投与 7 日目	133.0 (10.1)	1129.9 (10.4)	0.58 (35.0)	9.0 (12.9)	0.092 (12.5)
	投与 14 日目	129.5 (11.2)	1090.0 (10.0)	1.0 (0.0)	8.86 (9.34)	0.095 (13.47)

平均値 (%CV)、a) $\text{AUC}_{0-\infty}$ (投与後 0 から ∞ 時間までの血漿中時間-濃度曲線下面積)

また、外国人健康成人 30 例 (本剤 6、8mg/kg 群 : 各 6 例、本剤 10、12mg/kg 群 : 各 9 例) を対象に、本剤 6、8、10 及び 12mg/kg QD を 14 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。反復投与により、すべての投与群で投与 3 日目までに定常状態に達したとされている。

本剤 6、8、10 及び 12mg/kg QD 反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	投与日数	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{\max} ^{a)} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/wt (L/kg)
6mg/kg (N=6)	投与 1 日目	95.7 (31.8)	729.8 (32.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.5 (10.9)	0.11 (13.3)
	投与 4 日目	93.9 (6.4)	631.8 (12.3)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (12.8)	0.10 (7.1)
8mg/kg (N=6)	投与 1 日目	106.2 (20.0)	773.3 (20.3)	0.5 (0.5, 0.5)	7.3 (18.4)	0.10 (11.8)
	投与 4 日目	123.3 (13.0)	858.2 (24.9)	0.5 (0.5, 0.5)	8.3 (26.1)	0.10 (12.8)
10mg/kg (N=9)	投与 1 日目	129.7 (11.3)	1013.5 (16.2)	0.5 (0.5, 0.5)	8.4 (12.0)	0.12 (11.5)
	投与 4 日目	141.1 (17.0)	1038.8 (17.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (8.0)	0.10 (17.2)
	投与 14 日目	139.3 (13.9)	1082.1 (15.3)	0.6 (0.5, 1.0)	7.9 (6.1)	0.09 (16.7)
12mg/kg (N=9)	投与 1 日目	164.8 (7.4)	1269.2 (22.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.8 (12.1)	0.11 (13.7)
	投与 4 日目	183.7 (13.6)	1277.4 (19.8)	0.5 (0.5, 0.5)	7.7 (13.0)	0.10 (18.3)
	投与 14 日目	181.7 (13.2)	1290.5 (22.0)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (13.8)	0.10 (18.7)

平均値 (%CV)、a) 中央値 (最大値、最小値)

また、本剤 6mg/kg 群の投与 1 日目の血漿（投与前、投与終了直後並びに投与終了後 4 時間、8 時間及び 24 時間）及び尿（投与前並びに投与終了後 0～12 時間及び 12～24 時間）中の代謝物を評価したところ、尿中に 4 つの代謝物（M1、M2、M3 及び M4）が検出された。検出されたそれぞれの代謝物は、投与終了後 0～12 時間及び投与終了後 12～24 時間において、いずれも本薬未変化体の UV ピークエリアの 10%未満の量であり、投与終了直後並びに投与終了後 4、8 及び 24 時間の血液検体からは検出されていない。なお、尿中に検出された 4 つの代謝物のうち、3 つの代謝物（M1、M2 及び M3）は酸化代謝物と考えられ、残りの 1 つの代謝物（M4）の分子構造は同定できていない。以上より、尿中に 4 つの代謝物が検出されたものの、いずれの代謝物も本薬未変化体の UV ピークエリアの 10%未満であったと考察されている。

さらに、外国人健康成人男性 10 例（各投与群 5 例）を対象に、本剤 3 及び 4mg/kg を 1 日 2 回（BID）、14 日間反復静脈内投与（30 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。その結果、本剤 3mg/kg 群及び 4mg/kg 群⁶⁴における投与 4 日目の C_{max} （平均値）は各々 48.1 及び 74.2µg/mL であり、投与 10 日目の C_{max} （平均値）は各々 41.0 及び 59.6µg/mL であった。

2) 2 分間静脈内投与による薬物動態

①外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験【5.3.3.1.7: DAP-001 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康成人 16 例⁶⁵を対象に、本剤 6mg/kg を単回静脈内投与（2 分間静注及び 30 分間点滴）した際の薬物動態が、非盲検無作為化単回投与 2 期クロスオーバー試験において検討された。

その結果、2 分間静注及び 30 分間点滴した際の薬物動態パラメータは、血漿中の T_{max} （平均値）は各々 0.3 時間及び 0.5 時間、 C_{max} （平均値）は各々 94.7µg/mL 及び 88.4µg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 691.4µg·hr/mL 及び 725.2µg·hr/mL であった。

②外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験【5.3.3.1.8: DAP-003 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康成人 20 例（本剤 4mg/kg 群 8 例、本剤 6mg/kg 群 12 例）を対象に、本剤 4 及び 6mg/kg QD を 7 日間反復静脈内投与（2 分間静注）した際の薬物動態が検討された。

その結果、これまでに実施した試験結果と一致して、ダプトマイシンの CL/wt は低く（約 9mL/hr/kg）、 V_d/wt は小さかった（約 0.1L/kg）。また、投与 4 日目までに定常状態に達し、定常状態では、本剤 4mg/kg 群及び 6mg/kg 群で、 AUC_{0-24hr} （平均値）は各々 475.24µg·hr/mL 及び 701.08µg·hr/mL、 C_{max} （平均値）は 62.83µg/mL 及び 91.83µg/mL であり、本薬の薬物動態は線形性を示すとされ、外国人健康成人に反復静脈内投与（30 分間点滴）した試験（DAP-00-02 試験及び DAP-ADT-04-02 試験）で得られた薬物動態パラメータと類似していたとされている。

⁶⁴ 本剤 4mg/kg 群における 5 例中 2 例において、筋力低下及び筋痛を伴った顕著な CPK 値の増加が認められ投与中止となったため、投与 4 日目及び 10 日目の薬物動態解析対象例数は 4 例であった。

⁶⁵ 30 分間点滴が行われたのは 15 例のみ。

(3) 患者における検討

1) 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : 002 試験<2017年12月～2018年12月>)

MRSA による日本人皮膚・軟部組織感染症患者 88 例を対象に本剤 4mg/kg QD を 7～14 日間、又は日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 11 例を対象に本剤 6mg/kg QD を 14～42 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

その結果、投与 4 日目の本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg 群の AUC_{0-24hr} (平均値) は各々 $433.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $591.6\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 C_{max} (平均値) は $43.5\mu\text{g/mL}$ 及び $56.9\mu\text{g/mL}$ で用量依存的な増加傾向を示した。本試験結果を、日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (001 試験) の結果と比較すると、 C_{max} がやや低値を示していたものの、薬物動態パラメータは概ね類似していたとされている。また、本試験結果を、外国人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (DAP-SST-9801-B 試験及び DAP-IE-01-02 試験) 結果と比較したところ、日本人患者に本剤 4mg/kg を投与した際の AUC_{0-24hr} は、外国人患者 (DAP-SST-9801-B 試験) に比べやや高く、 C_{max} はやや低値であり、また、日本人患者に本剤 6mg/kg を投与した際の C_{max} も外国人患者 (0102 試験) に比べやや低値であったものの、薬物動態パラメータは概ね類似していたとされている。

PPK 解析

海外第Ⅰ相試験 10 試験及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 8 試験から構築された PPK 解析モデル (「(3) 2) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項、参照) に 001 試験の 34 例から得られた 878 点の血漿中濃度データ及び 002 試験の 93 例から得られた 377 点の血漿中濃度データを加え (計 5586 点の血漿中濃度データ)、PPK 解析モデルを再構築⁶⁶し、日本人患者における薬物動態について PPK 解析による検討がなされた。

その結果、日本人皮膚・軟部組織感染症患者に本剤 4mg/kg を投与した際の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は、外国人皮膚・軟部組織感染症患者と比べ約 18%～25%低く、 CL/wt 及び V_{dss}/wt (体重で補正した定常状態の分布容積) は、日本人患者で約 20%高かった。また、日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に本剤 6mg/kg を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、外国人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に比べ 19%及び約 10%低く、 CL/wt 及び V_{dss}/wt は、それぞれ日本人患者で 9%及び 31%高かった。日本人患者の曝露量が外国人患者に比べて低値を示すのは、日本人の体重が外国人と比較して低値であることが一因であると考察されている。

また、当該 PPK 解析により得られた日本人患者における薬物動態パラメータを腎機能障害の重症度 [軽度 {クレアチニンクリアランス ($CLcr$)⁶⁷: $50\sim 80\text{mL/min}$ }、中等度 ($CLcr$: $30\sim <50\text{mL/min}$) 及び重度 ($CLcr$: $<30\text{mL/min}$)] 別で分類した結果は下表のとおりである。

日本人皮膚・軟部組織感染症患者では、腎機能障害の重症度別の CL/wt は、正常腎機能に比べ、各々 14%、17%及び 32%低かった。定常状態での AUC_{0-24hr} 、 $t_{1/2}$ 及び V_{dss}/wt は、腎機能低下に伴い増加したが、軽度から中等度の腎機能障害患者での AUC_{0-24hr} は、正常腎機能患者と比べて大きな差異はみられなかった。1 例ではあるが、重度の腎機能障害患者の AUC_{0-24hr} ($470\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、正常腎機能患者の AUC_{0-24hr} ($337\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比べ 1.5 倍高かった。一方、日本人敗血症又は右心

⁶⁶ 2-コンパートメントモデルにより PPK 解析が行われた (NONMEM ver.6, Level 2.0)。

⁶⁷ Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定した。

系感染性心内膜炎患者⁶⁸での薬物動態パラメータ（AUC_{0-24hr}、t_{1/2}、V_{dss}/wt 及び CL/wt）は、正常腎機能患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者で同程度であった。

本剤 4 及び 6mg/kg QD 反復静脈内投与した際の腎機能障害の重症度別の薬物動態パラメータ（PPK 解析）

用量	対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	CL/wt (mL/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)
4mg/kg	正常腎機能患者 (N=38)	45.5 (12.1)	337 [†] (115)	13.6 (6.7)	9.31 (1.77)	0.16 (0.04)
	軽度腎機能障害患者 (N=28)	46.0 (12.5)	400 [†] (136)	11.5 (4.3)	11.80 (2.79)	0.18 (0.05)
	中等度腎機能障害患者 (N=15)	39.5 (14.2)	414 [†] (163)	11.6 (6.5)	14.58 (3.52)	0.22 (0.08)
	重度腎機能障害患者 (N=1)	52.3	470 [†]	8.5	16.20	0.19
6mg/kg	正常腎機能患者 (N=3)	68.6 (28.7)	619 (332)	11.4 (4.8)	15.30 (5.92)	0.22 (0.11)
	軽度腎機能障害患者 (N=4)	56.1 (13.3)	463 (134)	13.7 (3.5)	11.47 (1.99)	0.21 (0.04)
	中等度腎機能障害患者 (N=3)	53.2 (10.8)	644 (282)	10.5 (4.4)	16.97 (6.89)	0.22 (0.01)
	重度腎機能障害患者 (ND)	ND	ND	ND	ND	ND

算術平均（標準偏差）

[†] 複雑性皮膚・軟部組織感染症を含む感染症患者にダプトマイシンを単回投与した際の AUC_{0-∞}

ND：該当患者なしのため、データなし

2) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相試験【5.3.5.1.7（参考資料）：DAP-IE-01-02 試験<20 年 月 月～20 年 月 月>、5.3.5.2.1（参考資料）：DAP-SST-9801-B 試験<20 年 月 月～20 年 月 月>】

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者 108 例を対象に、本剤 6mg/kg QD を 10～42 日間反復静脈内投与（30 分間点滴）した際の薬物動態について、PPK 解析による検討がなされた。PPK 解析モデル（RACUB00100⁶⁹：DAP-00-01 試験、DAP-00-02 試験、DAP-00-04 試験、DAP-HEP-00-09 試験、DAP-DI-01-01 試験、DAP-MDRI-01-03 試験⁷⁰、DAP-OBSE-01-07 試験、DAP-MDRI-01-09 試験、DAP-GER-01-11 試験、DAP-SST-98-01 試験、DAP-BAC-98-03 試験⁷¹、DAP-RRC-98-04 試験⁷²、DAP-SST-99-01 試験、DAP-CAP-00-05 試験及び DAP-CAP-00-08 試験⁷³）のデータに DAP-IE-01-02 試験、DAP-SST-9801-B 試験及び DAP-REN-02-03 試験（「（4）腎障害患者を対象とした薬物動態試験」の項、参照）のデータを加えて最終的なモデルを再構築し、本薬の薬物動態が検討された。その結果、定常状態での AUC_{0-24hr} は、本剤 6mg/kg を投与した外国人健康成人の値に比べて低かった。一方で、C_{max}、t_{1/2} 及び C_{24h} は外国人健康成人の値とほぼ同

⁶⁸ 重度腎機能障害患者は該当なし。

⁶⁹ 海外 I 相試験 9 試験の 153 例及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 6 試験の 129 例から得られた血漿中濃度データに基づき 2 コンパートメントモデルにより PPK 解析（NONMEM ver. V, Level 1.1）が行われた。解析の結果、腎機能が CL の主な変動要因であることが明らかとなり、ダプトマイシンの CL/wt に対する透析の影響及び透析を受けない CL/wt と CL_{cr} との関係が本モデルの重要な共変量として含まれた。

⁷⁰ 末期腎不全患者又は血液透析患者を対象に本剤を反復投与した際の本薬の薬物動態及び安全性プロファイルを評価した試験

⁷¹ グラム陽性菌による感染症治療において本剤を VCM 又は半合成ペニシリンと併用した際の安全性及び有効性を比較検討した多施設共同無作為化非盲検試験

⁷² VCM 耐性グラム陽性菌やその他の耐性菌に感染もしくは他に治療の選択肢がない入院患者において、本剤を静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討した多施設共同非対照非盲検試験

⁷³ 中等度の肺炎球菌による急性市中肺炎患者を対象とした本剤と CTRX の第Ⅲ相無作為化二重盲検試験

程度であった。また、 V_{dss}/wt は外国人健康成人に比べ明らかに増加しており（感染症患者：約 0.16L/kg、健康成人：約 0.1L/kg）、 CL/wt は高かった。感染症患者での V_{dss}/wt の増加は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者でも認められており、感染症が細胞外液量の増加を伴うことによるものと考えられたとされている。なお、本薬の曝露量（定常状態の AUC_{0-24hr} 及び C_{24hr} ）の増加に伴い CPK 値増加症例数が増加する傾向が報告された。当該傾向は基準値の範囲内で認められたことから、臨床的には問題のない程度と考えられたが、基準値上限を超えた CPK 増加がわずかに認められたとされている。

また、女性の CL/wt は、男性より 12.9%低かったが、一般的に体格の違いにより女性の CL が男性に比べ若干低いと報告されており、本剤は主として腎臓により排泄されることから、この差が反映されたと考えられること、及び安全性及び有効性に関して男性と女性の間大きな違いが見られなかったことから、申請者は臨床的に問題となる差ではないと考察している。

3) 小児患者を対象とした単回投与試験【5.3.3.3.9（参考資料）：DAP-PEDS-05-01 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.3.3.10（参考資料）：DAP-PEDS-07-02 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>】

グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のために標準的な抗菌剤療法を受けている 2~17 歳の外国人小児患者〔第 1 期（12~17 歳）：8 例、第 2 期（7~11 歳）：8 例、第 3 期（2~6 歳）：9 例〕を対象に、本剤 4mg/kg を単回投与（30 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。その結果、青年期（第 1 期：12~17 歳）における薬物動態プロファイルは、健康成人と同様であった。しかしながら、年齢が低くなるにしたがい年齢で補正した CL が上昇し、曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) 及び $t_{1/2}$ が青年期と比較して減少しており、当該差は、小児は、青年期又は成人と比べて CL_{cr} が高いこと、並びに細胞外液容量及び除脂肪体重に差があることに関係していると考えたとされている。

また、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のため標準的な抗菌剤療法を受けている 2~6 歳までの外国人小児患者（各投与群 6 例）を対象に、本剤 8 及び 10mg/kg を単回静脈内投与（1 時間点滴）した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の薬物動態は、検討した用量範囲で線形であったとされている。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢被験者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3.1（参考資料）：DAP-GER-01-11 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>】

75~82 歳の外国人健康高齢者 12 例及び 18~30 歳の外国人健康若年者 12 例を対象に、本剤 4mg/kg を単回静脈内投与（30 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。その結果、高齢者では、若年被験者と比べ $AUC_{0-\infty}$ は約 58%高く、 CL_{cr} （平均値）は高齢者（57.6mL/min）と若年者（94.8mL/min）で大きく異なり、 Fe は高齢者及び若年者で各々 34.3%及び 42.6%であった。また、本試験では高齢者の方が体重及び BMI（body mass index：体格指数）は高値を示すこと、DAP-OBSE-01-07 試験で CL_{cr} が同程度の被験者において本剤の曝露量は BMI が高い肥満被験者で増加することから、体重及び BMI の関与についても検討したが、本試験のように高齢者と若

年者で CLcr が異なる場合、体重及び BMI の違いが高齢者と若年者の薬物動態の相違にどの程度関与しているかは不明である。なお、人種、性別では、薬物動態の相違はみられていない。

以上のことから、CLcr の低下は、加齢により生じる通常の腎機能の低下によるものと考えられるため、年齢に基づいた本剤の用法・用量を調整する必要はないとされている。

2) 肥満被験者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3.2 (参考資料) : DAP-OBSE-01-07 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>】

外国人中等度肥満者 [BMI : 25~39.9kg/m²] 6 例、高度肥満者 (BMI : ≥40kg/m²) 7 例及び非肥満者 (BMI : 18.5~24.9kg/m²) 12 例を対象に、本剤 4mg/kg を単回静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。その結果、非肥満者と比較して肥満者では Vd 及び CL が高く、中等度~高度肥満者の C_{max}、AUC_{0-last} 及び AUC_{0-∞} は非肥満者と比較していずれも BMI の増加に伴い有意に高値を示したが、t_{1/2} に差はなく、C_{max}、AUC とともに反復投与試験 (DAP-00-02 試験及び DAP-ADT-04-02 試験) で安全性が確認されている範囲内であることから、肥満者において本剤の用法・用量を調整する必要はないとされている。

3) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3.3 (参考資料) : DAP-HEP-00-09 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>】

外国人中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 10 例及び外国人健康被験者 9 例を対象に、本剤 6mg/kg を単回静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。その結果、中等度肝機能障害患者における本薬の薬物動態は健康被験者と同程度であることから、軽度から中等度の肝機能障害患者において本剤の用法・用量を調整する必要はないとされている。

4) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3.4 (参考資料) : DAP-00-01 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>、5.3.3.3.5 (参考資料) : DAP-MDRI-01-09 試験<20●●年●●月~●●月>、5.3.3.3.6 (参考資料) : DAP-REN-02-03 試験<20●●年●●月~●●月>、5.3.3.3.7 (参考資料) : DAP-REN-07-01 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>、5.3.3.3.8 (参考資料) : DAP-4REN-03-06 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>】

①正常腎機能被験者、軽度から重度腎機能障害又は末期腎不全患者における検討

外国人腎機能障害患者 29 例 [第 1 群 (CLcr>80mL/min) : 5 例、第 2 群 (CLcr 30~80mL/min) : 6 例、第 3 群 (CLcr<30mL/min) : 7 例、第 4 群 {血液透析 (HD) 実施中の末期腎不全} : 6 例、第 5 群 {持続的携帯型腹膜透析 (CAPD) 実施中の末期腎不全} 5 例] を対象に、本剤 4mg/kg を単回静脈内投与 (30 分間点滴)⁷⁴ した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。なお、本薬の薬物動態に対するプロベネシドの影響についても検討された (「(5) ③プロベネシドとの薬物相互作用」の項、参照)。

⁷⁴ 第 4 群では、本剤を 2 回、通常の HD 実施日と次回 HD 実施予定 32~36 時間前の HD 未実施日に投与された。

腎機能障害患者における重症度別の本剤 4mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min)	C _{max} (mg/L)	Fe%	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	CL/wt (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)
≥80 (N=3)	54.7 (17.1)	58.4 (11.4)	472.9 (124.5)	0.008831 (0.0021608)	9.63 (1.81)	0.1105 (0.042)
50≤CLcr<80 (N=5)	53.9 (6.9)	54.4 (13.8)	574.2 (20.5)	0.006988 (0.0002609)	13.31 (1.3)	0.1193 (0.010)
30≤CLcr<50 (N=3)	56.9 (12.4)	43.5 (7.6)	781.2 (243.0)	0.005530 (0.0019773)	15.05 (3.7)	0.1044 (0.007)
CLcr<30 (N=7)	46.5 (7.3)	25.7 (11.8)	1210.2 (304.0)	0.003482 (0.0008852)	27.91 (5.7)	0.1280 (0.013)
末期腎不全 HD (N=6)	39.7 (8.9)	N/A	1254.4 (316.4)	0.003340 (0.0008337)	32.83 (2.76)	0.1461 (0.040)
末期腎不全 CAPD (N=5)	51.3 (10.5)	N/A	1474.2 (203.9)	0.002759 (0.0003461)	31.27 (4.0)	0.1179 (0.021)

平均値（標準偏差）、N/A：算出せず

②中等度腎機能障害患者における検討

外国人中等度腎機能障害患者 (CLcr: 30~50mL/min) 8 例 (各投与群 4 例) を対象に、本剤 4mg/kg QD を 14 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴) 又は本剤 6mg/kg QD を 11 日間反復静脈内投与 (30 分間点滴)⁷⁵ した際の薬物動態が検討された。その結果、いずれの投与群における反復投与後の薬物動態パラメータも、投与 1 日目の薬物動態パラメータと類似していたとされている。また、中等度腎機能障害患者の薬物動態パラメータは、DAP-00-01 試験での軽度腎機能障害患者と同程度であったとされている。

③ハイフラックス透析膜及びローフラックス透析膜使用中の末期腎不全患者における検討

ハイフラックス透析膜及びローフラックス透析膜使用中の外国人末期腎不全患者 25 例を対象に、本剤 8mg/kg を単回静脈内投与した後、本剤 6mg/kg を週 3 回の透析後に 3 週間 (総計 9 回) 静脈内投与 (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。その結果、投与 1、8 及び 17 日目 (各々 1、4 及び 8 回目の投与後) の本薬の C_{max} (平均値) は 81~107mg/mL、T_{max} (中央値) は 0.5 時間、t_{1/2} (平均値) は約 36~56 時間であり、DAP-00-01 試験での重度腎機能障害患者の t_{1/2} と同程度であったとされている。また、1 日目に対する 17 日目の用量で補正した AUC_{0-tau} (投与後 0 時間から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積) 及び C_{max} は、統計学的に有意な増加 (累積係数: 各々 1.58 及び 1.41) が認められ、t_{1/2} の延長によるものとされている。

④HD 又は CAPD 実施中の末期腎不全患者における検討

HD 及び CAPD 実施中の外国人末期腎不全患者 (HD: 7 例、CAPD: 9 例) を対象に、本剤 6mg/kg を反復静脈内投与 [HD: 週 3 回投与 (48 時間-48 時間-72 時間)、CAPD: 48 時間間隔投与] (30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。その結果、CAPD 実施患者では、投与 1 日目及び 5 日目の T_{max} (中央値) はいずれも約 0.5 時間、C_{max} (平均値) は各々 75.3 及び 93.9µg/mL、AUC_{0-48hr} (平均値) は各々 1354 及び 2016µg·hr/mL、t_{1/2} は 26~27 時間であった。投与 5 日目の本薬の透析交換前濃度 (C_{min1}) 及び透析交換後濃度 (C_{min2}) の平均値は、ほぼ同程度であったとされている。また、HD 実施患者では、投与 1 日目及び 5 日目の T_{max} (中央値) はいずれも約 0.6 時間、

⁷⁵ 本剤 4mg/kg 群の 1 例で投与 11 日目より CPK 増加が認められたため、本剤 6mg/kg 群の 11 日目以降の投与は中止となった。

C_{max} (平均値) は各々69.0 及び 81.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-48\text{hr}}$ (平均値) は各々1318 及び 1813 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は28~36 時間であった。5 日目の C_{min1} 及び C_{min2} の平均値は各々21.4 及び 13.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、HD により本薬が除去されることが示されたとされている。

以上の結果より、CAPD 実施患者に対しては48 時間、HD 実施患者に対しては週3 回透析後(48 時間-48 時間-72 時間) の投与間隔が支持されたとされている。

⑤末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験

複雑性皮膚・軟部組織感染症で CL_{cr} が $50\text{mL}/\text{min}$ 以下の外国人患者7 例 [CL_{cr} $30\sim 50\text{mL}/\text{min}$ で透析を実施していない外国人患者(以下、 $CL_{cr}30\sim 50\text{mL}/\text{min}$ の患者) 1 例、HD 実施中の外国人末期腎不全患者(以下、HD 実施患者)6 例]を対象に、 $CL_{cr}30\sim 50\text{mL}/\text{min}$ の患者では本剤 $4\text{mg}/\text{kg}$ を24 時間間隔、HD 実施患者では本剤 $4\text{mg}/\text{kg}$ を入院時に48 時間間隔又は外来時HD とともに週3 回、反復静脈内投与(30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。その結果、HD 実施中の末期腎不全患者は、透析を実施していない腎機能障害患者に比べて CL/wt (平均値) が低く(各々5.7 及び $7.0\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)、 $t_{1/2}$ (平均値) は長く(19.7 及び 11.6 時間)、 $AUC_{0-\text{last}}$ (平均値) は高かった(556 及び $462\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) とされている。

以上の結果より、軽度から中等度の腎機能障害患者(CL_{cr} : $30\sim 80\text{mL}/\text{min}$) の本薬の薬物動態は正常腎機能者と比べて大きな差は認められなかったことから、軽度から中等度腎機能障害患者における本剤の用法・用量は正常腎機能患者の用法・用量から変更する必要はないと考えられるものの、重度腎機能障害患者においては、 CL_{cr} に応じて用法・用量を設定すべきとされている(詳細は、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要< 審査の概略 > (5) 2) 腎機能障害患者に対する用量調節について」の項、参照)。

(5) 薬物相互作用の検討【5.3.3.4.1 (参考資料) : DAP-STAT-01-10 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.2 (参考資料) : DAP-DIW-01-08 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.3 (参考資料) : DAP-DI-01-01 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.4 (参考資料) : B8B-LC-AVAJ 試験<19 年 月~19 年 月>、5.3.3.3.4 (参考資料) : DAP-00-01 試験<20 年 月~20 年 月>】

①ワルファリンとの薬物相互作用

外国人健康成人16 例を対象に、本剤 $6\text{mg}/\text{kg}$ QD を第1 期及び第2 期に各々9 日間反復投与し、第5 回目投与時にワルファリン 25mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。第1 期と第2 期までの投与間隔は7 日間あけることとされた。その結果、本薬及びワルファリンの薬物動態に変化は認められず、ワルファリンのプロトロンビン時間国際標準比の増加も認められなかったことから、本薬が CYP に影響を及ぼさないこと、蛋白結合部位からワルファリンを遊離させないことが示唆されたとされている。

②AZT 又は TOB との薬物相互作用

腎排泄型の抗菌薬との薬物相互作用を検討するため、外国人健康成人 15 例を対象に、本剤 6mg/kg 及び AZT1000mg を各々単独又は併用で単回投与、及び外国人健康成人 6 例を対象に、本剤 2mg/kg 及び TOB1mg/kg を各々単独又は併用で単回投与した際の薬物動態が検討された。その結果、AZT 又は TOB との薬物相互作用は認められず、尿中排泄での競合的阻害が起る可能性が低いことが示唆されたとされている。

③プロベネシドとの薬物相互作用

外国人健康成人 5 例を対象に、本剤 4mg/kg を単独で単回投与又は本剤 4mg/kg 単回投与にプロベネシド 500mg を 1 日 4 回併用投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の薬物動態へのプロベネシドの影響が認められなかったことから、プロベネシドにより阻害される尿細管分泌は本薬の排泄には関与しないことが示唆されたとされている。

④シンバスタチンとの薬物相互作用

本剤が HMG-CoA 還元酵素阻害剤が原因の CPK 増加を悪化させるか検討するため、シンバスタチン 40mg/day を継続投与中の外国人患者 10 例を対象に、本剤 4mg/kg QD を 14 日間併用投与した際の安全性が検討された。その結果、本剤の併用により CPK 増加又は筋肉に関連した所見は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 2 分間静脈内投与と 30 分間静脈内投与での薬物動態パラメータの類似性について

一般的に投与速度が異なる場合、薬物動態プロファイルが異なることが想定されるが、DAP-001 試験では 2 分間静脈内投与と 30 分間静脈内投与での薬物動態パラメータが類似していた。機構は、2 分間静脈内投与と 30 分間静脈内投与での薬物動態パラメータが類似した要因を説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

2 分間静脈内投与した際の C_{max} が 30 分間静脈内投与した際の C_{max} と同程度であった一因として、2 分間静脈内投与終了直後の採血と次の採血までの間隔が長い（投与終了直後、投与終了後 15 分）ことにより、真の C_{max} が得られておらず、 C_{max} を実際より低く見積もってしまった可能性が考えられた。しかしながら、DAP-001 試験（本剤 6mg/kg 単回投与）及び DAP-003 試験（本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg 反復投与）より得られた血漿中濃度から two-compartment linear disposition model により理想的な C_{max} をシミュレートし、実測による C_{max} と比較したところ大きな差はみられなかったことから、本剤 2 分間静脈内投与時の C_{max} を実際より低く見積もった可能性は低いと考える。次に、予備的に投与終了直後の本剤の血漿中濃度を推定したところ⁷⁶、分布相半減期が長くなるに伴って、2 分間及び 30 分間静脈内投与時の本剤の推定血漿中濃度に差は見られなくなった。よっ

⁷⁶ 血漿中濃度 (C_t) = 定速注入速度 (R_{in}) / 消失速度定数 (ke) / $V_d \times [1 - \exp(-ke \times t)]$
血管内定速注入時の血漿中濃度を表す上記の式に投与時間（2 分及び 30 分）、分布容積（0.1 L/kg）及び種々の分布相半減期（1 分、10 分、30 分及び 8 時間）を代入して求めた。

て、2 分間及び 30 分間静脈内投与の C_{max} が同程度であった理由として、本剤の分布容積が小さく、分布相半減期が数時間であることが一因として考えられる。

また、2 分間静脈内投与での T_{max} に被験者間のばらつきが認められているが、DAP-001 試験で、本剤 6mg/kg を 2 分間静脈内単回投与した際の T_{max} は、1 例を除き、投与終了直後又は投与終了後 15 分のいずれかであり、DAP-003 試験で本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg を 2 分間静脈内反復投与した際も同様に、 T_{max} は投与終了直後又は投与終了後 13 分のいずれかであった。加えて、いずれの試験でも投与にはシリンジポンプを使用していることから、投与速度は、1 例⁷⁷を除き一定であり、採血も規定された時間に行われたため、投与速度の違い又は採血時間のずれが 2 分間静脈内投与の際の T_{max} に被験者間のばらつきを生じさせた可能性は考えられない。さらに、DAP-003 試験の結果から、同じ被験者でも投与日によって T_{max} が異なることも確認した。よって、本剤を 2 分間静脈内投与した際に T_{max} のばらつきが認められた原因は、被験者の個人差並びに投与した静脈の太さの違い及び被験者の状態による分布速度の違いが、30 分静脈内投与に比べて、血中濃度に反映されやすいことが一因として考えられる。

以上のことから、2 分間静脈内投与と 30 分間静脈内投与の薬物動態パラメータに差はないと判断した。

機構は、本剤の分布容積は小さく、また、分布相半減期が数時間であることから、2 分間及び 30 分間静脈内投与での C_{max} が同程度となり、薬物動態パラメータに大きな差が生じなかったことは理解した。しかしながら、2 分間静脈内投与时では T_{max} にもばらつきが見られ、30 分間静脈内投与よりも分布速度などの個人差が影響しやすい投与方法であると考えられる。また、日本人で 30 分間よりも短時間での静脈内投与の経験が得られていないため、日本人において、2 分間静脈内投与で 30 分間静脈内投与との薬物動態の類似性及び安全性について十分検討が必要であると考ええる。なお、2 分間静脈内投与を投与方法として設定するかについては、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 1) ③投与時間について」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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 MRSA 感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (002 試験) の成績が提出された。安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (001 試験) 及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (DAP-001 試験) 及び反復投与試験 (DAP-003 試験) の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 28 試験の成績が提出された。提出された臨床試験一覧は下表のとおりである。

なお、評価資料として提出された試験成績、海外臨床薬理試験成績 (DAP-00-01、DAP-MDRI-01-09、DAP-REN-02-03、DAP-REN-07-01、DAP-4REN-03-06 試験及び DAP-QTNC-01-06 試験)、海外第Ⅱ相試験成績及び海外Ⅲ相試験成績 (市中感染性肺炎患者を対象とした DAP-CAP-00-05 試験を除く) の概略を以下に記載した。

⁷⁷ カニューレのトラブルにより投与に 4 分を要した (DAP-001 試験)

臨床試験一覧

実施国	試験名	被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	投与例数	主要評価項目
評価資料					
国内	001	日本人健康成人	パート I : 本剤 2、4、6、9 及び 12mg/kg 又はプラセボ単回 (30 分間) パート II : 本剤 4、6 及び 10mg/kg 又は プラセボ QD (30 分間、7 日間)	パート I : 17 例 パート II : 24 例 (各群 8 例)	安全性、 薬物動態
英国	DAP-001	外国人健康成人	本剤 6mg/kg 単回 (2 分間又は 30 分間)	16 例	安全性、 薬物動態
英国	DAP-003	外国人健康成人	本剤 4 及び 6mg/kg 又はプラセボ QD (2 分間、7 日間)	本剤 4mg/kg 群 : 8 例 本剤 6mg/kg 群 : 12 例 プラセボ群 : 4 例	安全性、 薬物動態
国内	002	日本人皮膚・軟部組織 感染症患者	本剤群 : 本剤 4mg/kg QD (30 分間、7 ~14 日間) VCM 群 : VCM 1g BID (60 分間、7~ 14 日間)	110 例 (本剤群 88 例、VCM 群 22 例)	有効性、 安全性、 薬物動態
		日本人敗血症及び右 心系感染性心内膜炎 患者	本剤 6mg/kg QD (30 分間、14~42 日 間)	11 例	有効性、 安全性、 薬物動態
参考資料					
米国	B8B-MC-AVAP	外国人健康成人	本剤 3 及び 4mg/kg 又はプラセボ BID (30 分間、14 日間)	14 例 (本剤群 10 例)	安全性、 薬物動態
英国	DAP-00-04	外国人健康成人	本剤 4mg/kg 単回 (30 分間)	7 例	安全性、 薬物動態 皮膚水疱中 濃度
米国	DAP-00-02	外国人健康成人	コホート 1 : 本剤 4mg/kg QD (30 分間、 7 日間) コホート 2 : 本剤 6mg/kg QD (30 分間、 7 日間) コホート 3 : 本剤 8mg/kg QD (30 分間、 14 日間) コホート 4 : 本剤 10mg/kg QD (30 分 間、14 日間)	24 例 ^{a)} (各コ ホート 8 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-ADT-04-02	外国人健康成人	コホート 1 : 本剤 10mg/kg 又はプラセ ボ QD (30 分間、14 日間) コホート 2 : 本剤 12mg/kg 又はプラセ ボ QD (30 分間、14 日間) コホート 3 : 本剤 6 及び 8mg/kg QD (30 分間、4 日間)	36 例 (本剤群 30 例)	安全性、 薬物動態
米国	B8B-LC-AVAC	外国人健康成人	本剤の ¹⁴ C 標識体 1mg/kg 単回 (30 分 間)	5 例	薬物動態
米国	DAP-GER-01-11	外国人健康成人及び 外国人健康高齢者	本剤 4mg/kg 単回 (30 分間)	24 例 (非高齢者 12 例、高齢者 12 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-OBSE-01-07	外国人健康成人及び 外国人肥満成人	本剤 4mg/kg 単回 (30 分間)	25 例 (非肥満被 験者 12 例、中 等度肥満被験 者 6 例、高度肥 満被験者 7 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-HEP-00-09	外国人健康成人及び 外国人肝機能障害患 者	本剤 6mg/kg 単回 (30 分間)	19 例 (健康成人 9 例、肝機能障 害患者 10 例)	安全性、 薬物動態

実施国	試験名	被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	投与例数	主要評価項目
米国	DAP-00-01	外国人健康成人及び 外国人腎機能障害患者 (軽度、中等度、重 度、透析中の末期腎 不全)	第1投与群 (CLcr : >80mL/min) : 本 剤 4mg/kg 単回 (30 分間) ±プロベネ シド 第2投与群 (CLcr : 30~80mL/min) : 本剤 4mg/kg 単回 (30 分間) 第3投与群 (CLcr : <30mL/min) : 本 剤 4mg/kg 単回 (30 分間) 第4投与群 (腎機能不全患者) : 本剤 4mg/kg 2 回投与 (30 分間) 第5投与群 (腎機能不全患者) : 本剤 4mg/kg 単回 (30 分間)	29 例	安全性、 薬物動態、 プロベネシ ドとの相互 作用
米国	DAP-MDRI-01-09	外国人中等度腎機能 障害患者	A 群 : 本剤 4mg/kg QD (30 分間、14 日間) B 群 : 本剤 6mg/kg QD (30 分間、14 日間 ^{b)})	8 例 (各群 4 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-REN-02-03	外国人血液透析中の 末期腎不全患者	コホート 1 : 本剤 8mg/kg 又は生理食塩 液を単回 (初回) →本剤 6mg/kg 又は 生理食塩液 QD (3、5、8、10、12、15、 17 及び 19 日目) 透析後に投与 コホート 2 ^{c)} : 本剤 8mg/kg 又は生理食 塩液を単回 (初回) →本剤 8mg/kg 又 は生理食塩液 QD (3、5、8、10、12、 15、17 及び 19 日目) 透析後に投与	25 例 (本剤群 13 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-REN-07-01	外国人血液透析又は 腹膜透析中の腎不全 患者	本剤 6mg/kg QD (30 分間、1、3 及び 5 日目の計 3 回)	16 例 (血液透析 患者 7 例、腹膜 透析患者 9 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-4REN-03-06	外国人末期腎不全複 雑性皮膚・軟部組織 感染症患者	グループ 1 (CLcr : 30~50mL/min) : 本剤 4mg/kg QD (30 分間) グループ 2 (CLcr : 30mL/min 未満) 及 び 3 (持続的携帯型腹膜透析患者) : 本剤 4mg/kg 2 日に 1 回 (30 分間) グループ 4 (血液透析患者) : 入院時 は本剤 4mg/kg 2 日に 1 回、外来時は血 液透析とともに本剤 4mg/kg 週 3 回 (30 分間) 対照薬 : VCM、MPIPC/ NFPC 及びセ ファゾリン	13 例 (本剤群 8 例)	安全性、 有効性、 薬物動態
米国	DAP-PEDS-05-01	外国人小児グラム陽 性菌感染症患者 (2 ~17 歳)	本剤 4mg/kg 単回 (30 分間)	25 例	安全性、 薬物動態
米国	DAP-PEDS-07-02	外国人小児グラム陽 性菌感染症患者 (2 ~6 歳)	第1群 : 本剤 8mg/kg 単回 (1 時間) 第2群 : 本剤 10mg/kg 単回 (1 時間又 は 2 時間)	12 例 (各群 6 例)	安全性、 薬物動態
米国	DAP-STAT-01-10	シンバスタチン 40mg/日を 3 カ月以 上服用している外国 人患者	本剤 4mg/kg 又は生理食塩液 QD (30 分間、14 日間) + シンバスタチン 40mg QD	20 例 (本剤群 10 例)	シンバスタ チンとの相 互作用
米国	DAP-DIW-01-08	外国人健康成人	本剤 6mg/kg 又は生理食塩液 QD (30 分間、9 日間) ±ワルファリン 25mg 単回 (本剤又は生理食塩液を 5 回目投 与時)	16 例	ワルファリ ンとの相互 作用
米国	DAP-DI-01-01	外国人健康成人	投与 A : 本剤 6mg/kg + 生理食塩液 投与 B : AZT 1000mg + 生理食塩液 投与 C : 本剤 6mg/kg + AZT 1000mg 単回 (約 30 分間)	18 例	AZT との相 互作用
米国	B8B-LC-AVAJ	外国人健康成人	本剤 2mg/kg ± TOB 1mg/kg 単回 (30 分	6 例	TOB との相

実施国	試験名	被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	投与例数	主要評価項目
			間)		相互作用
米国	DAP-QTNC-01-06	外国人健康成人	本剤 6mg/kg 又は生理食塩液 QD (30分間、14日間)	120例 (本剤群 60例)	心血管系及び神経系に対する安全性
米国、カナダ、欧州	B8B-MC-AVAE/ B8B-EW-AVAG	外国人グラム陽性菌による菌血症、感染性心内膜炎、骨・関節感染症、肺炎、尿路感染症及び皮膚・軟部組織感染症患者	本剤群：本剤 2mg/kg QD (30分間、5～28日間 ^{d)}) 対照薬群：対照薬 (ペニシリン系、アミノグリコシド、VCM 又は RFP)	161例 (本剤群 80例、対照薬群 81例)	有効性、安全性
米国、スペイン	B8B-MC-AVAM	外国人グラム陽性菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者	本剤群：本剤 6mg/kg 単回 (初回) → 本剤 3mg/kg BID (30分間、7～42日間 ^{e)}) 対照薬群：対照薬 (半合成ペニシリン、アミノグリコシド又は VCM)	124例 (本剤群 89例、対照薬群 35例)	有効性、安全性
米国	DAP-HDSD-06-01	外国人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 ⁷⁸ 患者	本剤群：本剤 10mg/kg QD (30分間、4日間) 対照薬群：対照薬 (VCM 又は半合成ペニシリン) 7～14日間	96例 (本剤群 48例、対照薬群 48例)	有効性、安全性
米国、南アフリカ	DAP-SST-98-01	外国人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部感染症患者	本剤群：本剤 4mg/kg QD (30分間、7～14日間) 対照薬群：対照薬 (VCM 又は半合成ペニシリン) 7～14日間	530例 (本剤群 265例、対照薬群 265例)	有効性、安全性
欧州、南アフリカ、豪州	DAP-SST-99-01	外国人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部感染症患者	本剤群：本剤 4mg/kg QD (30分間、7～14日間) 対照薬群：対照薬 (VCM 又は半合成ペニシリン) 7～14日間	562例 (本剤群 269例、対照薬群 293例)	有効性、安全性
米国、欧州	DAP-IE-01-02	外国人黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者	本剤群：本剤 6mg/kg QD (30分間、10～42日間) 対照薬群：対照薬 (VCM 又は半合成ペニシリン) 10～42日間	236例 (本剤群 120例、対照薬群 116例)	有効性、安全性
南アフリカ	DAP-SST-9801B	外国人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部感染症患者	本剤 4mg/kg QD (30分間、5～14日間)	16例	薬物動態、有効性、安全性
米国、カナダ、豪州、ニュージーランド、南アフリカ、欧州	DAP-CAP-00-05	外国人肺炎球菌による市中感染性肺炎患者	本剤群：本剤 4mg/kg QD (30分間、5～14日間) 対照薬群：対照薬 (CTRX) 5～14日間	714例 (本剤群 355例、対照薬群 359例)	有効性、安全性

- a) コホート3の全ての被験者(8例)の追跡調査終了後、治験を中止したため、コホート4への組入れはなかった。
- b) 本剤 4mg/kg 群の1例で11日目よりCPK増加が認められ、本症例は定常状態到達の薬物動態学的基準を満たしたことから、6mg/kg 群の11日目以降の投与を中止することを決定した。
- c) コホート2の登録例はなかった。
- d) 皮膚・軟部組織感染症：5日間、菌血症：7日間、肺炎：10日間、上部尿路感染症：14日間、骨・関節感染症、感染性心内膜炎：28日間 (最短投与期間として)
- e) 菌血症：7～42日間 (最低3日間)、感染性心内膜炎：28～42日間 (最低7日間)
- RFP：リファンピシン

⁷⁸ 複雑性皮膚・軟部組織感染症：以下の①～③と定義され、抗菌薬の治療を要するもの。①深在性軟部組織感染症、②感染性の潰瘍、熱傷、広範囲膿瘍のような重大な外科的処置を要する感染症、又は③治療困難な重要な基礎疾患を有する状態。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験【5.3.3.1.1:001 試験<20 年 月~20 年 月>】

日本人健康成人男性〔目標症例数：40 例（パート I：本剤群各 6 例、プラセボ群 2 例、パート II：本剤群各 6 例、プラセボ群 2 例）〕を対象に、本剤の単回及び反復投与時における安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、下表のとおりとされた。

		用法・用量*
パート I	パネル A	第 1、2、3 期に本剤 2、6 及び 12mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与
	パネル B	第 1、2 期に本剤 4 及び 9mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与
パート II	パネル C	本剤 4mg/kg 又はプラセボ QD、7 日間反復静脈内投与
	パネル D	本剤 6mg/kg 又はプラセボ QD、7 日間反復静脈内投与
	パネル E	本剤 10mg/kg 又はプラセボ QD、7 日間反復静脈内投与

*同一被験者における次投与期までの投与間隔は 7 日間以上とされた。

本試験に組み入れられた 41 例⁷⁹全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は認められなかった。また、臨床検査値異常変動の有害事象は、単回静脈内投与では 3/17 例 8 件〔本剤 12mg/kg 群 3 例 7 件（尿中 β_2 ミクログロブリン増加 3 件、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加及び尿沈渣陽性が各 2 件）、プラセボ群 1 例 1 件（尿中 β_2 ミクログロブリン増加）〕、反復静脈内投与では 2/24 例、2 件〔本剤 6mg/kg 群 1 例 1 件（血中ブドウ糖増加）、プラセボ群 1 例 1 件（ β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加）〕に認められた。このうち、単回静脈内投与では、本剤 12mg/kg 群の 1 件（尿中 β_2 ミクログロブリン増加）を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった事象（以下、副作用⁸⁰）であったが、いずれも無処置にて回復した。反復静脈内投与では副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

2) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験【5.3.3.1.7:DAP-001 試験 <20 年 月~20 年 月>】

外国人健康成人男女〔目標症例数：16 例（2 分間投与群 16 例、30 分間投与群 16 例）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相無作為化非盲検試験が英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 6mg/kg を 2 分間又は 30 分間かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例⁸¹が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2 分間投与群で 6 例 10 件（ヘモグロビン減少、喉頭炎、サンバーン、悪心、頭痛、尿路感染、鼻炎、疲労、カテーテル留置部位出血及び血管穿刺部位血

⁷⁹ パート I に 17 例（パネル A：8 例、パネル B：9 例）、パート II に 24 例（各パネル 8 例）。パネル B では、1 例が第 1 期終了後に同意撤回のため中止となり、第 2 期より予備の被験者 1 例が組み入れられた。

⁸⁰ 国内臨床試験では、有害事象の因果関係を 5 段階で評価し、治験薬との因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」を副作用と定義した。

⁸¹ 2 分間投与群で 1 例が有害事象により中止にいたったため、30 分間投与群は 15 例となった。

腫各 1 件)、30 分間投与群の 5 例 6 件(尿路感染及び血管穿刺部位血腫各 2 件、リンパ節痛及びカテーテル留置部位出血各 1 件)に認められた。副作用⁸²は 2 分間投与群に 4 例 4 件(悪心、疲労、尿路感染及び頭痛各 1 件)、30 分間投与群に 2 例 2 件(尿路感染 2 件)に認められた。

投与中止に至った有害事象は、2 分間投与群で 1 例 1 件(ヘモグロビン減少)であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

3) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験【5.3.3.1.8:DAP-003 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康成人男女〔目標症例数：24 例(本剤 4mg/kg 群 8 例、本剤 6mg/kg 群 12 例、プラセボ群 4 例)〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相無作為化単盲検試験が英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4mg/kg、6mg/kg 及びプラセボを 2 分間かけて QD、7 日間反復静脈内投与することとされ、投与期間は約 3 週間とされた。

本試験に組み入れられた 24 例全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 6mg/kg 群で 8 例 15 件(咽喉頭疼痛 2 件、リンパ節症、第一度房室ブロック、下痢、口腔内潰瘍形成、穿刺部位疼痛、上気道感染、四肢痛、肩痛、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、失神及び接触性皮膚炎各 1 件)、本剤 4mg/kg 群で 2 例 5 件(鼓腸、四肢疼痛、頭痛、嗜眠及び接触性皮膚炎各 1 件)、プラセボ群で 4 例(悪心、中耳炎、上気道感染、頭痛及び錯感覚各 1 件)にみとめられた。副作用⁸¹は本剤 6mg/kg 群で 3 例 3 件(浮動性めまい、体位性めまい及び頭痛各 1 件)、本剤 4mg/kg 群で 2 例 3 件(鼓腸、四肢痛及び嗜眠各 1 件)、プラセボ群で 4 例 4 件(悪心、上気道感染、頭痛及び錯感覚各 1 件)に認められた。

投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

4) 外国人腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験【5.3.3.3.4 (参考資料):DAP-00-01 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人腎機能障害患者及び健康成人〔目標症例数：各群 5～7 例〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相一般臨床試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は本剤 4mg/kg を 30 分間かけて単回静脈内投与することとされた。ただし、正常腎機能被験者には本剤 4mg/kg を 2 回、プロベネシド(500mg、1 日 4 回)併用又は未併用で投与することとされた。

本試験に組み入れられた 29 例〔正常腎機能被験者(C_{Lcr}: >80mL/min) 5 例、軽度腎機能障害患者(C_{Lcr}: 30～80mL/min) 6 例、中等度～重度腎機能障害患者(C_{Lcr}: <30mL/min) 7 例、HD 実施中の末期腎不全患者 6 例、CAPD 実施中の末期腎不全患者 5 例〕全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 13.8% (4/29 例) 8 件(筋痙攣 2 件、四肢痛、低音性連続性ラ音、水疱、関節痛、頻脈 NOS、喘鳴音各 1 件)に発現し、いずれも腎機能障害患者又は末期腎不全患者であった。こ

⁸² 海外臨床試験(DAP-001 試験、DAP-003 試験、DAP-REN-07-01 試験、DAP-4REN-03-06 試験、B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験、DAP-HDSD-06-01 試験、DAP-SST-98-01 試験、DAP-SST-99-01 試験、DAP-IE-01-02 試験、DAP-SST-98-01B 試験)では、治験薬との因果関係が「possibly」又は「probably」とされた有害事象を副作用と定義した。尚、未記載・不明も副作用に含まれた。

これらの事象は、いずれも軽度又は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

5) 外国人中等度腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験【5.3.3.3.5 (参考資料) :DAP-MDRI-01-09 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>】

外国人中等度 (CLcr : 30~50mL/min) 腎機能障害患者男女 [目標症例数 : 8 例 (各群 4 例)] を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相一般臨床試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg を 30 分間かけて QD、14 日間反復静脈内投与することとされた⁸³。

本試験に組み入れられた 8 例 (各群 4 例) 全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 4mg/kg 群に 1 例 (CPK 増加)、本剤 6mg/kg 群で 1 例 (注射部位灼熱感) が認められた。CPK 増加は中等度であり (投与 11 日目に発現し、15 日目に最大 8,107 U/L まで上昇)、治験薬との因果関係は否定されなかったが、基準値の範囲内に回復した。注射部位灼熱感は軽度で、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定され、転帰は回復であった。重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

6) 外国人末期腎不全障害患者を対象とした海外第 I 相試験【5.3.3.3.6 (参考資料) :DAP-REN-02-03 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>】

外国人末期腎不全患者 (ハイフラックス透析膜及びローフラックス透析膜使用中の患者) 男女 [目標症例数 : 36 例] を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相無作為化二重盲検比較試験が米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 6mg/kg (初回のみ 8mg/kg) 又はプラセボを週 3 回の HD 実施後に静脈内投与することとされ、投与期間は 3 週間とされた。

本試験に組み入れられた 26 例中 1 例 (患者の希望) を除く 25 例に治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、ローフラックス透析膜-プラセボ群 6 例中 4 例 (悪心 2 件、嘔吐 NOS、胸痛、注入部位腫脹、注入部位圧痛、注射部位反応 NOS、胆石症、動静脈瘻血栓症、斑状出血及び低血圧 NOS 各 1 件<重複あり>) 及びハイフラックス透析膜-プラセボ群で 6 例中 4 例 (悪心及び発疹 NOS 各 2 件、便秘、嘔吐 NOS、注射部位疼痛、血中 CPK 増加、食欲不振、高カリウム血症、味覚異常及びそう痒症各 1 件<重複あり>)、ローフラックス透析膜-本剤群 6 例中 5 例 (低血圧 NOS 2 件、腹痛 NOS、胃排出不全、過敏性腸症候群、悪心、疲労、蜂巣炎、胃腸炎 NOS、骨髄炎 NOS、動静脈瘻血栓症、血中 CPK 増加、高カリウム血症、筋痙攣、筋痛、頭蓋内出血 NOS、精神状態変化、慢性腎障害、咳嗽、くしゃみ、皮膚潰瘍及び深部静脈血栓症各 1 件<重複あり>)、ハイフラックス透析膜-本剤群 7 例中 5 例 (血中 CPK 増加 3 件、血中ミオグロビン増加及び頭痛 2 件、下痢 NOS、悪心、嘔吐 NOS、注射部位反応 NOS、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退 NOS、

⁸³ 4mg/kg 群の 1 例で 11 日目より CPK 増加が認められたことから、6mg/kg 群の 11 日目以降の投与は中止された。

手根管症候群、斑状出血、蕁麻疹 NOS 及び高血圧 NOS 各 1 件<重複あり>)に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、ローフラックス透析膜-プラセボ群 1 例(悪心、嘔吐 NOS、注入部位腫脹、注入部位圧痛各 1 件)、ハイフラックス透析膜-プラセボ群 4 例(発疹 NOS 各 2 件、血中 CPK 増加、高カリウム血症、味覚異常及びそう痒症各 1 件)、ローフラックス透析膜-本剤群 3 例(胃排出不全、過敏性腸症候群、悪心、疲労、骨髄炎 NOS、血中 CPK 増加、筋痛、咳嗽、くしゃみ各 1 件)、ハイフラックス透析膜-本剤群 4 例(血中 CPK 増加 3 件、血中ミオグロビン増加 2 件、頭痛、下痢 NOS、悪心、嘔吐 NOS、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退 NOS、蕁麻疹 NOS 各 1 件)であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、ローフラックス透析膜-本剤群 2 例(骨髄炎 NOS 及び胃排出不全)及びローフラックス透析膜-プラセボ群 1 例(動静脈瘻血栓症)で発現した。骨髄炎 NOS 及び胃排出不全は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも回復した。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 5 例(血中 CPK 増加 2 例、骨髄炎、胃排出不全、血中 CPK 増加/血中ミオグロビン増加/トランスアミナーゼ増加)及びプラセボ群で 2 例(動静脈瘻血栓症、血中 CPK 増加)に発現し、動静脈瘻血栓症を除き治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

7) 外国人末期腎不全障害患者を対象とした海外第 I 相試験【5.3.3.3.7 (参考資料):DAP-REN-07-01 試験<20 年 月~20 年 月>】

外国人末期腎不全患者(HD 又は CAPD 実施中)男女[目標症例数:12 例(各群 6 例)]を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相一般臨床試験が米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 6mg/kg を 30 分かけて静脈内投与することとされ、投与回数は 3 回(HD 群:48 時間-48 時間-72 時間ごと、CAPD 群:48 時間ごと)とされた。

本試験に組み入れられた 16 例(HD 群 7 例、CAPD 群 9 例)全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、HD 群 7 例中 5 例(疲労、浮動性めまい及び頭痛各 2 件、嘔吐、帯状疱疹、発熱、頸部痛及び咽喉頭疼痛各 1 件<重複あり>)及び CAPD 群 9 例中 6 例(血中 CPK 増加、ALT 増加及び筋痙縮各 2 件、眼そう痒症、上腹部痛、嘔吐、悪寒、AST 増加、低血糖症、背部痛、浮動性めまい、頭痛及び鼻漏各 1 件<重複あり>)に認められた。重篤な有害事象は報告されず、有害事象による投与中止例もなかった。副作用⁸⁴は、HD 群 7 例中 2 例(疲労 2 件、浮動性めまい、嘔吐各 1 件<重複あり>)及び CAPD 群 9 例中 2 例(ALT 増加 2 件、血中 CPK 増加、悪寒、AST 増加及び頭痛各 1 件<重複あり>)に発現したが、いずれも転帰は軽快・回復した。

8) 外国人末期腎不全障害患者を対象とした海外製造販売後試験【5.3.3.3.8 (参考資料):DAP-4REN-03-06 試験<20 年 月~20 年 月>】

外国人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の重度又は末期腎不全患者[目標症例数:72~108 例(本剤群 48~72 例、対照薬群 24~36 例)]を対象に、本剤の有効性、安全性及

⁸⁴ 治験責任医師により治験薬との関連が「あり」又は「否定できない」と判断された有害事象

び薬物動態の評価を目的とした製造販売後実薬対照無作為化非盲検比較試験が米国 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4mg/kg を、CLcr30～50mL/min で透析なしの患者は QD、CLcr30mL/min 未満で透析なしの患者及び CAPD 実施中の患者は 2 日に 1 回、HD 実施中の患者は、入院時 2 日 1 回、外来の場合は週 3 回 HD 終了後に静脈内投与することとされ、対照薬は、製造元で承認されたガイドラインに基づき静脈内投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた⁸⁵。

本試験に組み入れられた 14 例中 1 例（対象疾患違反）を除く 13 例⁸⁶（本剤群 8 例、対照薬群 5 例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤群 8 例（CLcr30～50mL/min 透析なし 1 例、HD 実施中 7 例）中 5 例、対照薬群 5 例（CLcr30mL/min 未満透析なし 1 例、HD 実施中 4 例）中 5 例に認められた。高頻度に報告された有害事象は、高カリウム血症 [本剤 4mg/kg 群：2 例、対照薬群：1 例]、悪心 [本剤 4mg/kg 群：2 例、対照薬群：1 例] 及び嘔吐 [本剤 4mg/kg 群：1 例、対照薬群：2 例] であり、本剤 4mg/kg 群で 2 例以上に報告された他の有害事象は、不安、徐脈、便秘、呼吸困難及び低血糖症各 2 例であった。副作用は、本剤 4mg/kg 群で 8 例中 2 例（便秘、悪心、高カリウム血症、腎不全、四肢痛、頭痛）及び対照薬群で 5 例中 2 例（難聴、耳鳴、四肢膿瘍及び発疹各 1 件＜重複あり＞）に認められた。

死亡は本剤群で 1 例（心筋梗塞）認められたが、本剤との因果関係は否定されている。死亡例を含む重篤な有害事象は、本剤 4mg/kg 群 8 例中 3 例（貧血、心筋梗塞、高窒素血症、菌血症、痙攣、低血糖症、感染性皮膚潰瘍、精神状態変化、肺炎各 1 件＜重複あり＞）、対照薬群 5 例中 1 例（胆道仙痛）に発現した。有害事象による中止は、対照薬群に 1 例（耳鳴、難聴）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽快している。

9) 心血管系及び神経系に関する安全性試験【5.3.4.4.1（参考資料）：DAP-QTNC-01-06 試験＜20 年 月～20 年 月＞】

外国人健康成人 120 例を対象として生理食塩液又は本剤 6mg/kg QD 14 日間反復静脈投与（30 分間点滴）した際の末梢神経機能及び心室再分極について評価された。

末梢神経機能について、正中神経電気生理学的検査 [遠位運動潜時（DML）、複合筋活動電位（CMAP）の振幅、F 波潜時]、振動覚弁別閾値（VPT）の結果に基づいて検討した結果、正中神経電気生理学的検査尺度及び VPT は、各測定時点で基準値範囲内であり、本剤群とプラセボ群の各々の平均値に差はなく、異常所見の一貫した発現パターンも認められなかった。加えて、ベースライン時からの変化の発現率も両群間で低値であったことから、ミオパシーやニューロパシーと一致する機能欠損が誘発されることはないと考えられている。

また、12 誘導心電図検査において Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）を測定した。その結果、平均値やベースライン時からの平均変化には、いずれの時点でも大きな差は認められず、心室再分極に臨床的に重要な変化が生じることを示すデータは得られなかった。

有害事象は、本剤群 11 例 19 件（CPK 増加、背部痛、四肢痛、頭痛 NOS 各 2 例 等）、プラセ

⁸⁵ 治験依頼者の承認後に必要に応じて、14 日を超えて投与できるとされた。

⁸⁶ 本試験は登録遅延を理由に早期終了している。

ボ群 13 例 22 件（頭痛 NOS4 例、便秘、嘔吐 NOS 各 2 例 等）に認められた。なお、本試験で死亡例はなかったが、本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例で CPK 増加が認められ、投与を中止した。この CPK 値増加はいずれも 10 日目に初めて認められ、25 日目までに正常値もしくは正常値近くまで回復したとされている。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 外国人グラム陽性菌感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験【5.3.5.1.1（参考資料）：

B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>】

外国人のグラム陽性菌による菌血症、自己弁感染性心内膜炎、骨・関節感染症、肺炎、上部尿路感染症及び皮膚・軟部組織感染症患者〔目標症例数：200 例（本剤群 100 例、対照薬群 100 例）〕を対象に、本剤と既存療法の安全性及び有効性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検試験が米国 15 施設、カナダ 3 施設、欧州 2 施設の計 20 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 2mg/kg QD を 30 分間かけて静脈内投与され、対照薬群ではペニシリン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、VCM 又は RFP が投与された⁸⁷。投与期間は、皮膚・軟部組織感染症で 5 日間、菌血症で 7 日間、肺炎で 10 日間、上部尿路感染症で 14 日間、骨・関節感染症及び感染性心内膜炎で 28 日間とされた。

本試験に組み入れられた 161 例（本剤群：80 例、対照薬群：81 例）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群では 66.3%（53/80 例）、対照薬群で 65.4%（53/81 例）認められ、副作用は、本剤群 31 件、対照薬群で 51 件認められた⁸⁸。

死亡例は、本剤群で 5 例（高熱及び呼吸窮迫、治療抵抗性低血圧及び無尿、不可逆性の脳損傷、腎不全、腎不全悪化）、対照薬群で 5 例（脳低酸素症・無脈・無呼吸及び胃腸出血、心肺停止、急性腎不全、呼吸停止、腹痛及びうっ血性心不全、敗血症）認められた⁸⁹。有害事象による投与中止例は、本剤群で 5 例（肺炎の悪化、右肘前窩の皮下組織膿瘍、皮膚乾燥・手及び足底部の発疹、浮動性めまい・耳鳴・霧視及び悪心、効果不十分・急性うっ血性心不全、敗血症性ショック及び代謝性アシドーシス）、対照薬群で 3 例（溶血性貧血・小水疱性皮疹及び黄疸、注射部位疼痛、心原性ショック）認められた。

2) 外国人菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験【5.3.5.1.2（参考資料）：

B8B-MC-AVAM 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>】

外国人のグラム陽性菌による菌血症及び自己弁感染性心内膜炎患者〔目標症例数：60 例（完了例数として、本剤と既存療法を 2：1 で割り付け）〕を対象に、本剤と既存療法の有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化非盲検並行群間試験が米国 12 施設、カナダ 2 施設、スペイン 1 施設の計 15 施設で実施された。

⁸⁷ ペニシリン系：ペニシリン G 200 万～400 万単位を 4 時間ごと、NFPC、MPIPC 及び ABPC 1～2g を 4～6 時間ごと、フルクロキサシリン（MFIPC）1～2g を 6～8 時間ごと、アミノグリコシド系：TOB 又は GM3～5mg/kg/日、AMK 15mg/kg/日、VCM：2g/日を適宜希釈し、60 分間かけて投与、RFP：300mg を 12 時間ごと

⁸⁸ 試験実施年が 20 年以上前であるため、有害事象に関する情報収集方法及び評価法が現在とは異なっており、情報が限られているため、安全性情報の詳細を説明することは困難とされている。

⁸⁹ 本試験では重篤な有害事象が定義されていなかったため、死亡例以外の重篤な有害事象に関する情報は無い。

用法・用量は、本剤群では本剤を初回用量として 6mg/kg を投与後、維持用量として 3mg/kg BID を投与することとされ、対照薬群ではペニシリン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬又は VCM が投与された⁹⁰。投与期間は、菌血症で 7～42 日間（最低 3 日間）、感染性心内膜炎で 28～42 日間（最低 7 日間）とされた。

本試験に組み入れられた 124 例全例（本剤群：89 例、対照薬群：35 例）において、治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 58.4%（52/89 例）、対照薬群で 57.1%（20/35 例）に認められた⁹¹。

死亡例は、本剤群で 13 例（難治性心不全、胃腸出血、心臓弁手術中の死亡、誤嚥性肺炎、敗血症症候群及び菌血症（MRSA 及びアシネトバクターによる）、CPK 増加及び脾臓吸引、腹膜炎及び消化性胃潰瘍、直腸周囲膿瘍・発作の悪化・肝不全及び腎不全、腸管穿孔・腹膜炎及びショック、食道出血、転移性癌及びインフルエンザ性肺炎、呼吸不全及び肺炎の悪化、創し開・菌血症（黄色ブドウ球菌）・肝硬変及び腹水、心停止）、対照薬群で 6 例（うっ血性心不全及び術後出血、腎不全悪化及び胃腸出血、院内肺炎、前側壁心筋梗塞及び心停止、呼吸不全、間質性腎炎及び菌血症、呼吸不全の進行）であったが、いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群で 21 例〔死亡例以外で、大動脈不全、収縮期駆出性雑音、無症候性 CPK 増加、感染性心内膜炎（*Candida parapsilosis* による）、腎不全、（血管迷走神経反応による）潮紅・頭痛及び悪心、硬膜外膿瘍、胸腔穿刺で黄色ブドウ球菌検出〕に認められ、また、対照薬群で 7 例に認められたが、死亡例以外での重篤な有害事象は情報がなかった。有害事象による投与中止は、本剤群で 7 例（ピリピリ感（片側下肢）、CPK 増加、誤嚥性肺炎及び脾臓吸引、そう痒性斑状皮疹、リンパ増殖性障害、腫脹、AST、ALT、 γ グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加、非症候性 CPK 増加）に認められ、対照薬群で 2 例（悪心・血小板増加症及び倦怠感、発疹）に認められた。

3) 外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験【5.3.5.1.3（参考資料）： DAP-HSD-06-01 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>】

外国人のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者（目標症例数：各投与群につき最低 40 例以上）を対象に、本剤と既存療法の安全性及び有効性を比較検討する多施設共同無作為化半単盲検試験が米国 18 施設⁹²で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 10mg/kg QD を 30 分間かけて 4 日間静脈内投与することとされ、対照薬群は VCM 1g BID 又は半合成ペニシリン [NFPC、MIPIC、クロキサシリン（MCIPC）] 2g を 4 時間ごとに 7～14 日間静脈内投与することとされた⁹³。

本試験に組み入れられた 100 例（各群 50 例）のうち、治験薬が投与された 96 例（各群 48 例）が安全性解析対象集団とされた。

⁹⁰ ペニシリン系：ペニシリン G 200 万～400 万単位を 4 時間ごと、NFPC、MIPIC 又は ABPC 1～2g を 4～6 時間ごと、アミノグリコシド系：TOB 3～5mg/kg/日、GM 3～5mg/kg/日、VCM：30mg/kg/日を適宜希釈し、60 分間かけて投与

⁹¹ 本試験の CSR では副作用はないとしているが、一部の有害事象の叙述では、治験薬との関連を示唆する記述（attributed）もある。

⁹² うち合計 11 施設で患者を組み入れた。

⁹³ VCM を初期療法とし、ベースライン時の起炎菌が半合成ペニシリンに感受性であった場合、治験責任医師の判断で、半合成ペニシリンへ変更可能とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 56.3%（27/48 例）、対照薬群で 22.9%（11/48 例）であり、いずれかの投与群で 5%以上に発現が認められた有害事象は、悪心（本剤群 12.5%、対照薬群 10.4%、以下同順）、嘔吐（4.2%、10.4%）、便秘（6.3%、6.3%）、浮動性めまい（4.2%、6.3%）、血中 CPK 増加（8.3%、0%）、そう痒症（0%、8.3%）であった。副作用は、本剤群で 41.7%（20/48 例）、対照薬群で 52.1%（25/48 例）であり、いずれかの投与群で 5%以上に発現が認められた副作用は、悪心（本剤群 8.3%、対照薬群 4.2%）、嘔吐（4.2%、6.3%）、血中 CPK 増加（8.3%、0%）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 2 例 2 件（四肢膿瘍、腱鞘炎）、対照薬群で 3 例 4 件（腎不全、胸痛、白血球減少症及び発熱）認められ、対照薬群の腎不全、白血球減少症及び発熱は治験薬との因果関係があると判断されたが、本剤群の事象はいずれも因果関係は否定された。投与中止に至る有害事象は、本剤群 1 例 1 件（四肢膿瘍）のみに認められたが、治験薬との因果関係は否定され、最終投与後 10 日で回復した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験

【5.3.5.1.4 : P002 試験<20 年 月~20 年 月>】

MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者（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・潰瘍の二次感染等）及び敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者〔目標症例数：123 例（本剤群 100 例、VCM 群 23 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした、実薬対照無作為化非盲検試験が国内 61 施設で実施された。

用法・用量は、皮膚・軟部組織感染症患者に対しては本剤 4mg/kg QD 又は VCM 1g BID を 7~14 日間反復静脈内投与することとされ、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対しては本剤 6mg/kg QD を 14~42 日間反復静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 122 例のうち、1 例を除き治験薬を投与された 121 例〔皮膚・軟部組織感染症：110 例（本剤 4mg/kg 群 88 例、VCM 群 22 例）、敗血症及び右心系感染性心内膜炎（本剤 6mg/kg 群）：11 例〕が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、すべての主要及び副次評価項目のデータがなく、スクリーニング時にグラム陽性球菌が検出されなかった 6 例を除く 115 例（本剤 4mg/kg 群 83 例、VCM 群 22 例、本剤 6mg/kg 群 10 例）が Modified Intention to Treat (MITT) 集団とされ、そのうちスクリーニング時に MRSA が検出されなかった 37 例を除く 78 例（本剤 4mg/kg 群 55 例、VCM 群 19 例、本剤 6mg/kg 群 4 例）が MITT-MRSA 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である追跡有効性調査時⁹⁴の臨床効果及び微生物学的効果は、下表のとおりであった。

⁹⁴ 皮膚・軟部組織感染症では最終投与後 7~14 日目、敗血症及び右心系感染性心内膜炎では最終投与 38~46 日目に実施。

追跡有効性調査の有効率 (MITT-MRSA 集団)

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	本剤 4mg/kg 群 (N=55)			VCM 群 (N=19)			本剤 6mg/kg 群 (N=4)		
	n	%	95%信頼区間*	n	%	95%信頼区間*	n	%	95%信頼区間*
臨床効果 (有効性評価委員会判定)									
有効	45	82	(69.1, 90.9)	16	84	(60.4, 96.6)	2	50	(6.8, 93.2)
無効	8	15	-	1	5.3	-	2	50	-
判定不能	2	3.6	-	2	11	-	0	0	-
微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)									
有効	31	56	(42.3, 69.7)	9	47	(24.4, 71.1)	2	50	(6.8, 93.2)
無効	18	33	-	9	47	-	1	25	-
判定不能	6	11	-	1	5.3	-	1	25	-

*: Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤 4mg/kg 群で 70.5% (62/88 例)、本剤 6mg/kg 群 90.9% (10/11 例)、VCM 群 86.4% (19/22 例) に認められた。本剤 4mg/kg 群又は VCM 群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は、下表のとおりである。

国内第Ⅲ相試験の本剤 4mg/kg 又は VCM 群で 2 例以上の発現が認められた有害事象

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤群合計 (N=99)	
	本剤 4mg/kg 群 (N=88)		VCM 群 (N=22)		本剤 6mg/kg 群 (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	62	70.5	19	86.4	10	90.9	72	72.7
尿路感染	2	2.3	0	0	2	18.2	4	4
骨髄炎	3	3.4	0	0	0	0	3	3
敗血症	2	2.3	0	0	0	0	2	2
鼻咽頭炎	2	2.3	0	0	0	0	2	2
湿疹	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
そう痒症	2	2.3	2	9.1	0	0	2	2
水疱	2	2.3	0	0	0	0	2	2
発疹	2	2.3	0	0	0	0	2	2
褥瘡性潰瘍	2	2.3	0	0	0	0	2	2
紅斑	0	0	2	9.1	1	9.1	1	1
発熱	6	6.8	2	9.1	0	0	6	6.1
疼痛	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
注射部位腫脹	2	2.3	0	0	0	0	2	2
注射部位疼痛	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
便秘	3	3.4	0	0	1	9.1	4	4
下痢	2	2.3	2	9.1	1	9.1	3	3
嘔吐	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
悪心	2	2.3	0	0	0	0	2	2
偶発的過量投与	3	3.4	1	4.5	0	0	3	3
処置による疼痛	3	3.4	0	0	0	0	3	3
鼻出血	2	2.3	0	0	0	0	2	2
低血糖症	4	4.5	0	0	0	0	4	4
ALT 増加	9	10.2	3	13.6	1	9.1	10	10.1
AST 増加	9	10.2	3	13.6	1	9.1	10	10.1
血中カリウム増加	4	4.5	0	0	2	18.2	6	6.1
好酸球数増加	4	4.5	0	0	1	9.1	5	5.1
CRP 増加	4	4.5	2	9.1	0	0	4	4

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤群合計 (N=99)	
	本剤 4mg/kg 群 (N=88)		VCM 群 (N=22)		本剤 6mg/kg 群 (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中 ALP 増加	4	4.5	1	4.5	0	0	4	4
血中 CPK 減少	4	4.5	0	0	0	0	4	4
尿中ブドウ糖陽性	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
尿中血陽性	2	2.3	1	4.5	1	9.1	3	3
ヘモグロビン減少	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
血小板数減少	2	2.3	1	4.5	1	9.1	3	3
白血球数増加	3	3.4	0	0	0	0	3	3
血中 CPK 増加	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
血圧上昇	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
ヘマトクリット減少	2	2.3	0	0	0	0	2	2
血小板数増加	2	2.3	0	0	0	0	2	2

また、副作用⁹⁵（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤 4mg/kg 群で 21.6%（19/88 例）、本剤 6mg/kg 群で 36.4%（4/11 例）及び VCM 群で 27.3%（6/22 例）に認められた。

国内第Ⅲ相試験の本剤 4mg/kg 群又は VCM 群で 2 例以上の発現が認められた副作用

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤群合計 (N=99)	
	本剤 4mg/kg 群 (N=88)		VCM 群 (N=22)		本剤 6mg/kg 群 (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用あり	19	21.6	6	27.3	4	36.4	23	23.2
副作用なし	69	78.4	16	72.7	7	63.6	76	76.8
発熱	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2.0
ALT 増加	6	6.8	2	9.1	1	9.1	7	7.1
AST 増加	6	6.8	2	9.1	1	9.1	7	7.1
血中 CPK 増加	2	2.3	0	0	0	0	2	2.0
血中 ALP 増加	2	2.3	0	0	0	0	2	2.0

投与中止に至った有害事象は、本剤 4mg/kg 群に 6 例 8 件 [ALT 増加 3 件、AST 増加及び敗血症が各 2 件、アナフィラキシーショック 1 件]、本剤 6mg/kg 群で 2 例 2 件（腹腔内出血及びカテーテル関連感染が各 1 件）及び VCM 群で 4 例 6 件（ALT 増加、AST 増加、白血球数減少、血小板数減少、感染及び血中クレアチニン増加が各 1 件）に認められた。重篤な有害事象は、本剤 4mg/kg 群に 6 例 6 件（敗血症 2 件、骨格損傷、アナフィラキシーショック、肺炎及び尿路感染が各 1 件）、本剤 6mg/kg 群に 4 例 4 件（腹腔内出血、大動脈瘤破裂、尿路感染及び腸閉塞が各 1 件）、VCM 群で 4 例 5 件（出血性十二指腸潰瘍、下咽頭癌及び感染、心電図 ST 部分下降及び低アルブミン血症が各 1 件）に認められ、このうち本剤 4mg/kg 群のアナフィラキシーショックは治験薬との因果関係がたぶんありとされ、治験薬中止後 4 日目に回復した。死亡に至った有害事象は本剤 4mg/kg 群で 1 例（敗血症）、本剤 6mg/kg 群で 1 例（大動脈瘤破裂）、VCM 群で 2 例（低アルブミン血症及び感染が各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定さ

⁹⁵ 治験責任医師等により、因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

れた。

2) 外国人細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験①【5.3.5.1.5

(参考資料) : DAP-SST-98-01 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>】

外国人のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症⁹⁶患者(目標症例数:500例)を対象に、本剤とVCM又は半合成ペニシリンの有効性及び安全性の比較検討を目的とした多施設共同無作為化評価者盲検試験が米国64施設、南アフリカ5施設で実施された。

用法・用量は、本剤4mg/kg QD、又は対照薬[VCM 1gを12時間ごと、NFPC 4~12g/日を各日同量で分割、MCIPC 4~12g/日を各日同量で分割、MPIPC 4~12g/日を各日同量で分割のいずれか]を反復静脈内投与とされ、投与期間は7~14日間とされた。

本試験に組み入れられた547例のうち治験薬を投与された530例(本剤群:265例、対照薬群:265例)全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群で64.5%(171/265例)、対照薬群で72.8%(193/265例)に認められた。また、副作用は、本剤群で24.2%(64/265例)、対照薬群で34.0%(90/265例)に認められた。

いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

PT	有害事象				副作用			
	本剤群 (N=265)		対照薬群 (N=265)		本剤群 (N=265)		対照薬群 (N=265)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	171	64.5	193	72.8	64	24.2	90	34.0
便秘	22	8.3	28	10.6	5	1.9	7	2.6
下痢 NOS	14	5.3	15	5.7	7	2.6	10	3.8
消化不良	2	0.8	9	3.4	0	0	0	0
悪心	23	8.7	41	15.5	9	3.4	15	5.7
咽頭痛 NOS	3	1.1	7	2.6	0	0	1	0.4
嘔吐 NOS	13	4.9	14	5.3	7	2.6	6	2.3
注射部位炎症	3	1.1	8	3.0	0	0	0	0
下肢浮腫	7	2.6	3	1.1	0	0	0	0
発熱	7	2.6	5	1.9	2	0.8	5	1.9
脱力	4	1.5	7	2.6	3	1.1	1	0.4
皮膚真菌感染 NOS	4	1.5	7	2.6	1	0.4	2	0.8
尿路感染 NOS	7	2.6	2	0.8	0	0	0	0
膈真菌症 NOS	6	2.3	8	3.0	5	1.9	5	1.9
血中 ALP NOS 増加	7	2.6	2	0.8	4	1.5	2	0.8
血中 CPK 増加	8	3.0	7	2.6	6	2.3	5	1.9
低血糖症 NOS	7	2.6	4	1.5	0	0	0	0
低カリウム血症	2	0.8	8	3.0	0	0	1	0.4
関節痛	3	1.1	10	3.8	0	0	0	0
四肢痛	7	2.6	9	3.4	1	0.4	0	0

⁹⁶ 細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見により入院を要し、起炎菌がグラム陽性球菌、又はグラム陽性菌が含まれる確定又は疑い例の患者。ただし、ベースライン時にせつ、単純な膿瘍などの軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症、菌血症の確定診断歴が認められた患者は、本試験から除外された。

PT	有害事象				副作用			
	本剤群 (N=265)		対照薬群 (N=265)		本剤群 (N=265)		対照薬群 (N=265)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	9	3.4	10	3.8	3	1.1	4	1.5
頭痛 NOS	17	6.4	20	7.5	3	1.1	3	1.1
不眠症 NEC	21	7.9	24	9.1	1	0.4	2	0.8
咳嗽	4	1.5	6	2.3	0	0	0	0
呼吸困難 NOS	7	2.6	6	2.3	1	0.4	1	0.4
皮膚炎 NOS	11	4.2	16	6.0	3	1.1	6	2.3
褥瘡	7	2.6	1	0.4	0	0	0	0
そう痒症 NOS	11	4.2	20	7.5	3	1.1	7	2.6
低血圧 NOS	7	2.6	4	1.5	0	0	1	0.4

投与中止に至った有害事象（死亡例を含む）は、本剤群 9 例 13 件 [腎機能障害 NOS 及び尿路性敗血症各 2 件、貧血 NOS、血小板減少症、過敏症 NOS、腹痛増悪、関節痛増悪、心不全増悪、壊疽 NOS、ラ音及び血中 CPK 増加各 1 件（重複例含む）]、対照薬群の 12 例 23 件（悪寒、悪心、嘔吐 NOS 及び発熱各 2 件、抗生剤濃度 NOS 治療量以上、そう痒性皮疹、下痢 NOS、低血圧 NOS、過敏症 NOS、ALT 増加、AST 増加、肛門周囲膿瘍、皮膚炎 NOS、薬疹 NOS、脳血管発作 NOS、胃腸炎 NOS、末梢腫脹、蕁麻疹 NOS、肺膿瘍 NOS（重複例含む）] に認められた。このうち、本剤群の貧血 NOS、血小板減少症、過敏症 NOS、腹痛増悪、関節痛増悪及び血中 CPK 増加（各 1 件）、対照薬群の悪寒、悪心、嘔吐 NOS 及び発熱（各 2 件）、抗生剤濃度 NOS 治療量以上、そう痒性皮疹、下痢 NOS、低血圧 NOS、過敏症 NOS、ALT 増加、AST 増加、皮膚炎 NOS、薬疹 NOS、末梢腫脹及び蕁麻疹 NOS（各 1 件）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤群の腹痛増悪及び関節痛増悪（各 1 件）、対照薬群の ALT 増加及び AST 増加（各 1 件）以外の転帰は回復した。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は、本剤群 32 例 43 件 [蜂巣炎 5 件、尿路性敗血症及び壊疽 NOS 各 3 件、蜂巣炎増悪及び感染増悪 NOS 各 2 件、人工挿入物の機械的合併症、低血圧 NOS、失神、装置閉塞、四肢深部静脈血栓症、下痢増悪、褥瘡、創し開、感染 NOS、創傷感染 NEC、骨髓炎 NOS、過敏症 NOS、鎌状赤血球貧血クリーゼ、感染性滑液包炎 NOS、肺塞栓症、心室性頻脈、心不全増悪、腎機能障害 NOS、腫瘍疼痛、院内感染、呼吸不全、肺癌（病期不明<他臓器からの転移を除く>）、乳酸アシドーシス、皮膚壊死、限局性感染、膿瘍 NOS、宿便及びハエウジ症各 1 件（重複例含む）]、対照薬群 32 例 37 件 [感染増悪 NOS、感染 NOS、過敏症 NOS 及びうつ血性心不全増悪各 2 件、壊疽 NOS、呼吸不全、移植血管閉塞、心房細動、心房細動悪化、末梢性虚血 NOS、皮膚壊死、インフルエンザ、重複感染、急性骨髓炎 NOS、術後感染 NOS、敗血症性ショック、代謝性脳症 NOS、脱水、リンパ腫 NOS、蜂巣炎増悪、感染性皮膚潰瘍、胸痛 NEC、そう痒性皮疹、胃腸出血 NOS、四肢深部静脈血栓症、脳血管発作 NOS、胃腸炎 NOS、急性腎不全、敗血症 NOS、低カリウム血症、肺膿瘍 NOS、直腸出血及び及び貧血 NOS 増悪各 1 例（重複例含む）] であり、本剤群の下痢増悪及び過敏症 NOS（各 1 件）、対照薬群の過敏症 NOS 及びそう痒性皮疹（各 1 件）は、治験薬との因果関係は否定されなかったがいずれも回復した。

死亡例は、本剤群 2 例（肺塞栓症及び肺癌各 1 例）、対照薬群 6 例（敗血症 NOS、敗血症性ショック

ク、リンパ腫 NOS、脳血管発作 NOS、うっ血性心不全増悪及び貧血 NOS 増悪各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

3) 外国人細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたを海外第Ⅲ相比較試験②【5.3.5.1.6

(参考資料) : DAP-SST-99-01 試験<20██年██月~20██年██月>】

外国人のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者⁹⁷ (目標症例数: 500 例) を対象に、本剤と VCM 又は半合成ペニシリンの有効性及び安全性の比較検討を目的とした多施設共同無作為化評価者盲検試験が欧州 42 施設、南アフリカ 20 施設、オーストラリア 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4mg/kg QD、又は対照薬 [VCM 1g BID、MIPIC 4~12g/日を各回同量で分割、MCIPC 4~12g/日を各回同量で分割、MFIPC 4~12g/日を各回同量で分割のいずれか] を反復静脈内投与とされ、投与期間は 7~14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 571 例のうち治験薬が投与された 562 例 (本剤群: 269 例、対照薬群: 293 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群で 38.3% (103/269 例)、対照薬群で 34.1% (100/293 例) に認められた。また、副作用は、本剤群で 11.2% (30/269 例)、対照薬群で 9.9% (29/293 例) に認められた。

いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

PT	有害事象				副作用			
	本剤群 (N=269)		対照薬群 (N=293)		本剤群 (N=269)		対照薬群 (N=293)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	103	38.3	100	34.1	30	11.2	29	9.9
便秘	7	2.6	8	2.7	1	0.4	0	0
下痢 NOS	7	2.6	1	0.3	2	0.7	0	0
悪心	6	2.2	9	3.1	3	1.1	4	1.4
注射部位静脈炎	5	1.9	6	2.0	2	0.7	4	1.4
注射部位血栓	6	2.2	8	2.7	2	0.7	5	1.7
血中 CPK 増加	7	2.6	3	1.0	5	1.9	3	1.0
頭痛 NOS	11	4.1	8	2.7	0	0	1	0.3
不眠症 NEC	3	1.1	6	2.0	0	0	0	0
皮膚炎 NOS	7	2.6	1	0.3	4	1.5	1	0.3

投与中止に至った有害事象 (死亡例を含む) は、本剤群で 6 例 7 件 [皮膚炎 NOS 2 件、大葉性肺炎 NOS、発熱、敗血症 NOS、肺塞栓症及び骨髓炎 NOS 各 1 件 (重複例含む)]、対照薬群 5 例 6 件 [脳血管発作 NOS、壊死性筋膜炎 NOS、肺水腫 NOS、皮膚炎 NOS、薬物過敏症、気管支肺炎 NOS 各 1 件 (重複例含む)] に認められた。本剤群の皮膚炎 NOS (2 件)、発熱 (1 件)、

⁹⁷ 細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染と診断され、起炎菌がグラム陽性菌、又はグラム陽性菌が含まれる確定例及び疑い例であり、非経口薬投与による 4 日以上入院加療を要する患者。

ただし、ベースライン時にせつ、単純な膿瘍などの軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、壊疽、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3 度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症、菌血症の確定診断歴が認められた患者は、本試験から除外された。

対照薬群の皮膚炎 NOS 及び薬物過敏症（各 1 件）については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、本剤群の皮膚炎 NOS、発熱（いずれも転帰不明）を除いて転帰は回復している。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は本剤群 26 例 37 件 [蜂巣炎 3 件、敗血症 NOS、関節滲出液及び皮膚壊死各 2 件、関節痛、関節硬直、末梢腫脹、脳血管発作 NOS、皮膚炎 NOS、好酸球数増加、感染 NOS、麻酔による心臓合併症 NOS、先行疾患の改善、陰囊膿瘍、疼痛 NOS、血管障害 NOS、頭蓋底骨折、糖尿病増悪、骨炎 NOS、急性糸球体腎炎、肺水腫 NOS、股関節骨髓炎、膿瘍 NOS、肺塞栓症、心筋梗塞、呼吸困難 NOS、低血圧 NOS、創し開、尿路感染 NOS、転倒、気胸 NOS、心肺不全各 1 件（重複例含む）]、対照薬群 17 例 19 件 [感染 NOS 3 件、不安定狭心症、末梢血管疾患 NOS、皮膚潰瘍 NOS、膿瘍 NOS、下腿潰瘍、脳血管発作 NOS、心不全 NOS、動脈瘤破裂、末梢性虚血 NOS、壊死性筋膜炎 NOS、虚血性壊死、肺塞栓症、壊疽 NOS、低血糖昏睡、気管支肺炎 NOS、蜂巣炎増悪各 1 例（重複例含む）] であり、本剤群の好酸球数増加を除き治験薬との因果関係は否定されている。

死亡例は、本剤群 6 例（脳血管発作 NOS、糖尿病増悪及び敗血症 NOS、肺水腫 NOS、肺塞栓症、心筋梗塞、心肺不全 各 1 例）、対照薬群 2 例（脳血管発作 NOS 及び心不全 NOS、低血糖昏睡各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

4) 外国人菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.1.7（参考資料）：

DAP-IE-01-02 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人の黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者（目標症例数：200 例以上）を対象に、本剤と既存療法の有効性及び安全性の比較検討を目的とした多施設共同無作為化非盲検比較試験が米国、ベルギー、フランス、ドイツの計 48 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 6mg/kg QD を静脈内投与、又は対照薬 [半合成ペニシリン (NFPC、MIPIC、MCIPC 又は MFIPC) 2g 4 時間ごと、又は VCM 1g BID) を静脈内投与とされ⁹⁸、投与期間は投与終了時調査の治験責任医師が確定した最終診断名と黄色ブドウ球菌の感受性に基づいて決定された。

本試験に組み入れられた 236 例（本剤群：120 例、対照薬群：116 例）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 95.8%（115/120 例）、対照薬群で 94.8%（110/116 例）に認められた。また、副作用は、本剤群で 35.0%（42/120 例）、対照薬群で 42.2%（49/116 例）に認められた。

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

⁹⁸ 左心系感染性心内膜炎患者では、相乗効果を期待して GM が初期投与された。

いずれかの群で5%以上に発現した有害事象及び副作用

PT	有害事象				副作用			
	本剤群 (N=120)		対照薬群 (N=116)		本剤群 (N=120)		対照薬群 (N=116)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	115	95.8	110	94.8	42	35.0	49	42.2
尿路感染 NOS	8	6.7	11	9.5	1	0.8	0	0
骨髄炎 NOS	7	5.8	7	6.0	0	0	0	0
敗血症 NOS	6	5.0	3	2.6	0	0	0	0
菌血症	6	5.0	0	0	0	0	0	0
肺炎 NOS	4	3.3	9	7.8	0	0	0	0
下痢 NOS	14	11.7	21	18.1	2	1.7	11	9.5
嘔吐 NOS	14	11.7	15	12.9	1	0.8	2	1.7
便秘	13	10.8	14	12.1	1	0.8	0	0
悪心	12	10.0	23	19.8	2	1.7	6	5.2
腹痛 NOS	7	5.8	4	3.4	0	0	0	0
消化不良	5	4.2	8	6.9	3	2.5	1	0.9
軟便	5	4.2	6	5.2	4	3.3	2	1.7
胃腸出血 NOS	2	1.7	6	5.2	0	0	0	0
末梢性浮腫	8	6.7	16	13.8	0	0	1	0.9
発熱	8	6.7	10	8.6	0	0	3	2.6
胸痛	8	6.7	7	6.0	2	1.7	0	0
浮腫 NOS	8	6.7	5	4.3	1	0.8	0	0
無力症	6	5.0	6	5.2	1	0.8	0	0
注射部位紅斑	3	2.5	7	6.0	0	0	1	0.9
咽喉頭疼痛	10	8.3	2	1.7	0	0	0	0
胸水	7	5.8	8	6.9	0	0	0	0
咳嗽	4	3.3	7	6.0	1	0.8	0	0
呼吸困難	4	3.3	6	5.2	0	0	0	0
発疹 NOS	8	6.7	10	8.6	3	2.5	3	2.6
そう痒症	7	5.8	6	5.2	0	0	1	0.9
紅斑	6	5.0	6	5.2	0	0	0	0
多汗	6	5.0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	11	9.2	11	9.5	0	0	1	0.9
背部痛	8	6.7	10	8.6	0	0	0	0
関節痛	4	3.3	13	11.2	0	0	2	1.7
不眠症	11	9.2	8	6.9	0	0	0	0
不安	6	5.0	6	5.2	0	0	0	0
頭痛	8	6.7	12	10.3	1	0.8	0	0
浮動性めまい	7	5.8	7	6.0	1	0.8	1	0.9
血中 CPK 増加	8	6.7	1	0.9	6	5.0	0	0
貧血 NOS	15	12.5	18	15.5	0	0	0	0
低カリウム血症	11	9.2	15	12.9	1	0.8	1	0.9
高カリウム血症	6	5.0	10	8.6	0	0	0	0
高血圧 NOS	7	5.8	3	2.6	0	0	0	0
低血圧 NOS	6	5.0	9	7.8	0	0	3	2.6
腎不全 NOS	4	3.3	11	9.5	2	1.7	7	6.0
急性腎不全	4	3.3	7	6.0	0	0	3	2.6

投与中止に至った有害事象（死亡例を含む）は、本剤群 20 例 20 件（血中 CPK 増加 3 件、発疹 NOS 及び菌血症 各 2 件、嘔吐 NOS、小水疱性皮疹、糖尿病性胃アトニー、腎不全 NOS、骨髄炎 NOS、ブドウ球菌性肺炎、敗血症性ショック、血小板減少症、ブドウ球菌性菌血症、低酸素症、心停止、細菌性尿路感染及び硬膜外膿瘍各 1 件）、対照薬群 21 例 21 件（発熱、発疹 NOS

及び腎不全 NOS 各 2 件、循環虚脱、薬剤性皮膚炎、紅斑性皮疹、脳血管発作、急性腎不全、レッドマン症候群、敗血症 NOS、アナフィラキシー反応、間質性腎炎、水疱性皮膚炎、心停止、中毒性ネフロパシー、過敏症 NOS、呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 件) に認められた、本剤群の菌血症 2 件、糖尿病性胃アトニー、骨髄炎 NOS、ブドウ球菌性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、低酸素血症、細菌性尿路感染及び硬膜外膿瘍 (各 1 件)、対照薬群の循環虚脱、脳血管発作、敗血症 NOS、心停止、発疹 NOS、腎不全 NOS、呼吸不全、敗血症性ショック (各 1 件) ではいずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定されなかった事象のうち、1 件 (心停止) を除いて転帰は回復している。

重篤な有害事象 (死亡例を含む) は本剤群で 62 例 99 件、対照薬群で 52 例 96 件に報告された。このうち、本剤群の血中 CPK 増加、心房細動、心房粗動、腎不全 NOS 及び心停止各 1 件、対照薬群の腎不全 NOS 2 件、腎尿細管壊死、急性腎不全、クロストリジウム性大腸炎及びアナフィラキシー反応各 1 件は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡例は、本剤群 18 例 (心肺停止、心不全 NOS 及び多臓器不全各 2 例、全身性カンジダ、肺塞栓症、心筋梗塞、呼吸停止、敗血症性ショック、敗血症 NOS、低酸素症、悪性新生物進行、心停止、うつ病、菌血症及び血小板減少各 1 例)、対照薬群 19 例敗血症 NOS 及び呼吸不全各 3 例、心停止及び悪性新生物進行各 2 例、糖尿病 NOS、循環虚脱、脳血管発作及び菌状息肉症第 4 期、心筋膿瘍、腎不全 NOS、カンジダ性敗血症、感染性心内膜炎、敗血症性ショック各 1 例) であり、本剤群の 1 例 (心停止⁹⁹) を除いて治験薬との因果関係は否定されている。

5) 外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.2.1 (参考資料) : DAP-SST-98-01B 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 (目標症例数 : 12～16 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を非盲検非対照試験が南アフリカ 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 4mg/kg QD を 30 分間かけて 5～14 日間静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例が本剤を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、38% (6/16 例) に認められ、ALT 増加が 13% (2/16 例)、貧血 NOS、便秘、悪心、嘔吐 NOS、注射部位静脈炎、AST 増加、血中 ALP NOS 増加、血中 CPK 増加、血中乳酸脱水素酵素増加、激越、落ち着きのなさ及び排尿障害が各々 6% (1/16 例) であった。また、副作用は 31% (5/16 例) に認められ、ALT 増加が 13% (2/16 例)、便秘、悪心、嘔吐 NOS、AST 増加、血中 ALP NOS 増加、血中 CPK 増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び排尿障害が各々 6% (1/16 例) であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、1 例 (ALT 増加、AST 増加、血中 ALP NOS 増加及び血中乳酸脱水素酵素増加) のみに認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、最終投与後 8 日以内に回復した。

⁹⁹ 本剤群の糖尿病、心不全、心房細動、高血圧の既往歴をもつ 87 歳女性。MSSA 菌血症の治療で治験に参加し、臨床効果が認められ 8 日目に長期ケア施設に移送したものの、10 日目に急性呼吸困難及び虚脱状態となり死亡した。

機構は、本来であれば、敗血症及び感染性心内膜炎に対しても規定された症例数の組み入れが望ましかったと考えるが、本邦における MRSA による敗血症及び感染性心内膜炎の患者数が限られていることから、国内第Ⅲ相試験成績で当初設定されていた有効性解析対象例数に満たなかったことはやむを得ないと考える。また、機構は、敗血症及び感染性心内膜炎について、海外臨床試験成績が活用可能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①～④の理由から海外臨床試験成績は利用可能であると説明した。

- ① 本剤の作用機序はグラム陽性菌の細胞膜を直接作用部位とし、ヒトの酵素や受容体等の個体差には影響を受けないと考えること
- ② 国内外の MRSA の臨床分離株に対する本薬の MIC 分布は概ね同様であること（「3. (i) 薬理試験成績の概略<審査の概略> (1) MRSA に対する抗菌作用について」の項、参照）
- ③ 日本人及び外国人健康成人での薬物動態は概ね類似しており（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) ①日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回反復投与試験」の項、参照）、日本人及び外国人患者での薬物動態プロファイルも概ね類似していたこと（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 1) 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項、参照）
- ④ MRSA 感染症治療の医療体系については、以下のとおり診断方法、治療薬、治療方法及びその他の医療体系の観点から検討した結果、国内外の差はないと考えたこと

i) 各疾患の診断基準

敗血症は、国内外ともに明確な診断基準は示されていないが、発熱、低体温、頻脈、頻呼吸、白血球数増加又は減少に加え、感染症の確定診断又は疑いがある場合に敗血症を疑い、抗菌薬の投与を開始するとされており、国内外の学会が発表した診断ガイドライン¹⁰²にも記載されている。また、感染性心内膜炎は、国内外ともに改変 Duke 臨床的診断基準に基づき診断されており、国内外の学会が発表した診断ガイドライン¹⁰³にも記載されている。黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性の判定は、国内外いずれも、CLSI の基準に基づき判断されている。以上より、いずれの疾患及び菌種の診断方法にも国内外差はないと考えられる。

ii) 各疾患の治療薬

国内外では、いずれも主に VCM が MRSA 感染症の治療に使用されている。国内では他に、TEIC、ABK 及び LZD が承認されており、日本感染症学会及び日本化学療法学会による「抗 MRSA 薬使用の手引き」では、この 4 剤が MRSA 感染症に使用可能とされている。また、日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会及び日本心臓病学会による「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」では、MRSA による自己弁感染性心内膜炎に対して VCM による治療が推奨されている¹⁰⁴。一方、海外では、VCM 及び LZD に加え、Tigecycline 等が承認されている。2011 年に IDSA により発行された「MRSA 感染治療ガイドライン」では、菌血症及び自己弁感染性心内膜炎に対しては VCM 又は本剤 6 mg/kg が、また人工弁感染性心内膜炎に対しては VCM に RFP 又は GM を追加した治療が推奨されている

¹⁰² 抗菌薬使用のガイドライン。協和企画。2005. p84-88.、Crit Care Med 2008; 36: 296-327.

¹⁰³ 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007 年合同研究班報告）.1-46.、Eur Heart J 2009; 30: 2369-2413.

¹⁰⁴ 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007 年合同研究班報告）.1-46.

105. また、疾患ごとのガイドラインでは、敗血症に対しては、推定起炎菌すべてに対する活性を有し、感染が疑われる臓器への組織移行性のよい単剤又は2剤以上投与¹⁰⁶、MRSA による感染性心内膜炎に対しては、VCM、本剤投与¹⁰⁷、MRSA によるカテーテル感染（経験的治療）に対しては、VCM（第一選択薬）、本剤（第二選択薬）投与¹⁰⁸が推奨されている。また、国内外で感染症治療の指針として使用されている「サンフォード感染症治療ガイド2009」でも、MRSA 治療の第一選択薬に VCM、第二選択薬に TEIC、ストレプトマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤、LZD、本剤が記載されている¹⁰⁹。

機構は、右心系感染性心内膜炎の国内外における原因の違い及びその原因が有効性評価に与える影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

右心系感染性心内膜炎の原因は、欧米では主に静脈内注射による薬物乱用（不正薬物使用）であるが、本邦では、薬物乱用は少ないため、右心系感染性心内膜炎の主な原因は、心室中隔欠損、三尖弁閉鎖不全等の基礎疾患が多く、他に中心静脈カテーテル留置、免疫不全状態、歯科治療があげられている。この原因の違いにより、感染性心内膜炎のうち右心系感染性心内膜炎が占める割合は、欧米では本邦より多いと考えられる。本剤の国内第Ⅲ相試験では、有効性の主要解析対象集団に右心系感染性心内膜炎は含まれなかったことから、本剤の外国人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102 試験）成績を用いて、静脈内注射による薬物乱用の有無による本剤の有効性の相違を検討した。海外第Ⅲ相試験（0102 試験）で、MRSA による右心系感染性心内膜炎に限定した、静脈内注射による薬物乱用者での有効性を検討した結果はないが、黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者のうち、静脈内注射による薬物乱用者での有効性を検討したところ静脈内注射による薬物乱用者とそれ以外での有効率に大きな差はみられなかった（下表参照）。この結果から、MRSA による右心系感染性心内膜炎患者でも、静脈内注射による薬物乱用の有無により、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

海外第Ⅲ相試験（0102 試験）における黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率（ITT 集団）

	本剤6mg/kg 群 (N=120)	対照薬群 ^{a)} (N=115)
ITT 集団	53/120 (44.2)	48/115 (41.7)
静脈内注射による薬物乱用あり	13/25 (52.0)	12/25 (48.0)
静脈内注射による薬物乱用なし	40/95 (42.1)	36/90 (40.0)

有効と判定された患者数/有効性解析対象例 (%)

a) VCM 又は半合成ペニシリン

以上から、国内外で右心系感染性心内膜炎の主な原因は異なっているものの、静脈内注射による薬物乱用の有無は本剤の有効性評価に大きな影響を与えないと考えた。

¹⁰⁵ Clinical Infectious Diseases. 2011; 52(3): 285-292

¹⁰⁶ Crit Care Med 2008; 36: 296-327.

¹⁰⁷ Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.

¹⁰⁸ Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.

¹⁰⁹ 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2009（第 39 版）. 2009; 114-115.

機構は、右心系感染性心内膜炎の主な原因については国内外で異なっているものの、診断方法、治療薬及びその他の医療体系の観点からは国内外で大きな差はないことを確認した。また、MRSA のみを対象とした臨床試験ではないものの、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）において、静脈注射による薬物乱用の有無に関わらず本剤の有効率に大きな差はないという申請者の回答を確認した。

以上より、機構は、国内外の MRSA 感染症治療の医療体系は大きく異ならないと考えられるとの申請者の見解を了承し、国内外における本薬の MRSA に対する抗菌活性は同様であること、日本人及び外国人の薬物動態は同様であることも踏まえると、参考資料として提出された海外臨床試験成績を活用することは可能と判断した。

2) 国内第Ⅲ相試験について

①併用薬・併用療法の本剤の有効性評価への影響について

国内第Ⅲ相試験では、併用投与が可能な抗菌薬として AZT 又はクリンダマイシン（CLDM）が規定されており、又局所処置・局所抗菌薬の使用が可能とされていたことから、機構は、これらの併用療法が本剤の有効性の評価に影響を与えた可能性について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

AZT は、グラム陰性好気性菌への抗菌活性を有し、グラム陽性菌に対する抗菌活性は弱い。また、CLDM はグラム陽性好気性菌及びグラム陰性嫌気性菌に抗菌活性を有するものの、本邦の MRSA の多くには非感受性である。しかしながら、CLDM に感受性の MRSA も一部存在することから、CLDM が投与された場合は、患者から検出された菌の CLDM に対する感受性を加味し、有効性評価委員が本剤の有効性評価に及ぼす影響を評価することとした。

国内第Ⅲ相試験の有効性の主要解析対象集団（MITT-MRSA 集団）のうち、AZT を併用した症例は 6 例（本剤 4mg/kg 群 3 例、VCM 群 1 例、本剤 6mg/kg 群 2 例）、CLDM を併用した症例は 5 例（本剤 4mg/kg 群 3 例、VCM 群 1 例、本剤 6mg/kg 群 1 例）であった。

これらの薬剤は、原疾患、合併症、感染予防又は有害事象への対処として使用されていた。このうち、CLDM が併用された本剤 4mg/kg 群の 2 例では、患者から分離した MRSA が CLDM 感受性あり（MIC：0.12µg/mL）と確認されたため、起炎菌に有効な抗菌薬を使用したとして、無効（治癒せず）と判定された。その他の 3 例では、MRSA に対する CLDM の MIC は 128µg/mL を超えていたことから、CLDM 併用による本剤の有効性評価への影響はないと判断された。このように、AZT 又は CLDM を併用した全ての症例に対して、有効性評価委員会で本剤の有効性評価への影響を検討した上で、臨床効果（有効性評価委員会判定）及び微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）が判定されたことから、本剤の有効性評価は適切に実施されたと考える。

また、国内第Ⅲ相試験の対象患者は、抗菌剤の全身投与による入院治療が必要と考えられる重度の感染症患者であり、局所処置（局所抗菌薬の併用を含む）のみでは、治療効果は見込まれない患者であること、有効性評価委員会が個々の患者ごとに、局所処置（局所抗菌薬の併用を含む）による本剤の有効性評価への影響を検討した上で、臨床効果（有効性評価委員会判定）及び微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）が判定されていること、局所処置（局所

抗菌薬を含む)を使用した患者の割合は本剤 4 mg/kg 群で 45.5%、VCM 群で 57.9%であり、大きな差異はなかったことから、局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)が本剤の有効性評価に影響する可能性は低いと考えた。なお、局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)の有無による追跡有効性調査の有効率は以下のとおりであり、局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)をしなかった患者の方が有効率は高かった。

国内第Ⅲ相試験における局所処置(局所抗菌薬の併用)の有無による追跡有効性調査の有効率
(MITT-MRSA 集団)

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症			本剤群(併合) (N=59)		
	本剤 4mg/kg 群 (N=55)			VCM 群 (N=19)			本剤 6mg/kg 群 (N=4)					
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
臨床効果(有効性評価委員会判定)												
併用あり	25	17	68	11	9	81.8	3	1	33.3	28	18	64.3
併用なし	30	28	93.3	8	7	87.5	1	1	100	31	29	93.5
全体	55	45	81.8	19	16	84.2	4	2	50	59	47	79.7
微生物学的効果(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)												
併用あり	25	12	48	11	4	36.4	3	1	33.3	28	13	46.4
併用なし	30	19	63.3	8	5	62.5	1	1	100	31	20	64.5
全体	55	31	56.4	19	9	47.4	4	2	50	59	33	55.9

[†]m : 部分集団ごとの例数

[‡]有効率 = 有効 / m × 100(%)

機構は、本剤 4mg/kg 群において局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)をしなかった患者の方が、有効率が高かった理由について考察するように求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤 4mg/kg 群での局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)の有無による追跡有効性調査の臨床効果では、「併用あり」の患者に比べて「併用なし」の患者で高い有効率が認められた。その理由として、局所処置(局所抗菌薬の併用を含む)「併用あり」の患者では重症の患者が多く、患者の重症度が有効性に関与した可能性を推測した。そこで、国内第Ⅲ相試験での局所処置(局所抗菌薬の併用)の有無と感染症の重症度との関連を検討した。

国内第Ⅲ相試験では、皮膚・軟部組織感染症の感染部位の範囲等を含めた重症度分類は判定していないことから、国内第Ⅲ相試験の選択基準 6 で規定したスクリーニング時の皮膚・軟部組織感染症に関連する臨床所見の重症度¹¹⁰及び臨床検査値¹¹¹を用いて、局所処置(局所抗菌薬の併用)の有無と感染症の重症度との関連を検討した。この結果、本剤 4mg/kg 群では、発赤、圧痛又は腫脹が重症(重度又は中等度)、自発痛が重症(重度、中等度又は軽度)あるいは脈拍数が 90 回/分超の患者に、局所処置(局所抗菌薬の併用)の「併用あり」の患者が多かった。その他の事象では、明確な差は認められなかった。なお、VCM 群では、明確な差がみられた事象はなかったが、各部分集団の症例数が少なかったためである可能性が考えられた。

以上の結果、国内第Ⅲ相試験では、症例数も少なく明確な根拠はないものの、一般的に重症感染症の患者に対して抗菌薬の効果が低くなる傾向があることから、局所処置(局所抗菌薬の併

¹¹⁰ 排膿又は浸出液、発赤、波動、局所熱感、自発痛、圧痛、腫脹、硬結、発熱、脈拍数、呼吸数

¹¹¹ 白血球数、桿状核球、CRP

用)が「併用なし」の患者で臨床効果の有効率が上がった理由の一つとして、重症度が関与する可能性が示唆されると推測した。

機構は、併用抗菌薬及び局所処置・局所抗菌薬が、有効性評価に影響を与える可能性は完全には否定できないと考える。しかしながら本試験においては、この点が考慮され、これらの併用抗菌薬及び局所処置・局所抗菌薬が使用された症例は、有効性評価委員会が本剤の有効性評価への影響を検討し、影響が否定できない場合は無効又は判定不能とされる等の方策がなされていたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験の成績を評価することは可能と判断した。なお、局所処置・局所抗菌薬併用の有無により本剤群の有効率に違いが認められた点については、詳細な理由が不明確であるため、製造販売後において、併用薬・併用処置の有効性に与える影響について、情報を収集し、臨床現場に適宜、提供することが必要であるとする。

以上の判断については、専門協議において議論したいと考える。

3) 皮膚・軟部組織感染症に対する有効性について

申請者は、皮膚・軟部組織感染症に対する本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験における有効性評価症例（本剤群 55 例<深在性皮膚感染症 6 例、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 38 例、びらん・潰瘍の二次感染 9 例、その他 2 例>、VCM 群 19 例<外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 13 例、びらん・潰瘍の二次感染 5 例、その他 1 例>）における追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、下表のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験の皮膚・軟部組織感染症に対する
追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）（MITT-MRSA 集団）

	本剤 4mg/kg 群 (N=55)			VCM 群 (N=19)		
	n	%	95%信頼区間 ^{a)}	n	%	95%信頼区間 ^{a)}
有効	45	81.8	(69.1, 90.9)	16	84.2	(60.4, 96.6)
無効	8	14.5	-	1	5.3	-
判定不能	2	3.6	-	2	10.5	-

a) Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

また、申請適応症ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、下表のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験の申請適応症ごとの臨床効果（有効性評価委員会判定）（MITT-MRSA 集団）

追跡有効性調査	本剤4mg/kg 群 (N=55)			VCM 群 (N=19)		
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
皮膚・軟部組織感染症	55	45	81.8	19	16	84.2
深在性皮膚感染症	6	4	66.7	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	31	81.6	13	11	84.6
びらん・潰瘍の二次感染	9	9	100.0	5	4	80.0
その他 [§]	2	1	50.0	1	1	100.0

m：感染症診断名ごとの例数

‡ 有効率 = 有効 / m × 100 (%)

§ 本剤 4mg/kg 群：伝染性膿痂疹及び乾癬の二次感染、VCM 群：背部膿皮症

機構は、本剤 4mg/kg 群の皮膚・軟部組織感染症（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）に対する有効性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験は厳密な比較試験ではないものの、皮膚・軟部組織感染症に対する本剤 4mg/kg 群の臨床効果は 81.8%（45/55 例）であり、対照薬群として設定された VCM 群の臨床効果と同程度であったこと、申請適応症ごとの臨床効果についても、深在性皮膚感染症を除き、VCM 群と大きな違いはないことから、本剤 4mg/kg 投与時の有効性は期待できると考える。また、深在性皮膚感染症については、検討された症例数は限られているものの、4/6 例で有効であったことから、本剤 4mg/kg 投与時の一定の有効性は期待できると考える。

4) 敗血症に対する有効性について

申請者は、本剤の敗血症に対する有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、10 例の敗血症症例が組み入れられたが、ベースラインで MRSA が検出されなかった 6 例が主要な有効性解析対象から除外された。本剤 6mg/kg 群の敗血症に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、下表のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験の敗血症に対する臨床効果（有効性評価委員会判定）
（MITT-MRSA 集団）

	本剤6mg/kg 群 (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 ^{a)}
有効	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	2	50.0	-
判定不能	0	0.0	-

a) Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

また、参考として、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の部分集団（MRSA による複雑性菌血症¹¹²）における追跡有効性調査の臨床効果は、下表のとおりであった。

海外第Ⅲ相試験（0102 試験）における MRSA による菌血症での追跡有効性調査の有効率（ITT 集団）

	本剤6mg/kg 群 n/N (%)	VCM 群 n/N (%)
臨床効果（有効性評価委員会判定）		
菌血症	16/32 (50.0)	11/33 (33.3)
非複雑性菌血症	6/10 (60.0)	5/11 (45.5)
複雑性菌血症	10/22 (45.5)	6/22 (27.3)

n/N: 有効と判定された患者数/有効性評価対象例

機構は、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の部分集団として、複雑性菌血症の有効性が提示されていることから、国内第Ⅲ相試験と比較して、両試験に組み込まれた症例について、組み入れ時の臨床症状に大きな差がないかを確認する必要があると考え、ベースラ

¹¹² ①改変 Duke 基準による感染性心内膜炎を持たない、かつ②投与 5 日までの異なる 2 日に得られた血液培養の結果、黄色ブドウ球菌が検出される、かつ/若しくは③投与 4 日までに深部組織の感染（敗血症性関節炎、深部組織膿瘍など）が認められるか、血管内を含む体内異物の関与した感染が除去できないと定義されている。

イン時の SIRS 判定基準とされる項目（体温、心拍数、呼吸数、白血球数）を確認したところ、概ね、両試験とも SIRS と判定される症例が組み込まれていたことから、両試験において敗血症と複雑性菌血症として選択された患者はほぼ同様であると考え、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）を有効性の検討を行うに当たって参考とすることは可能であると考えた。

以上を踏まえて、機構は、国内第Ⅲ相試験では、敗血症症例は 4 例と限られていたものの、2/4 例で有効であったこと、また、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の部分集団においても、複雑性菌血症において VCM 群と同程度の有効性が示唆されていることから、本剤の敗血症に対する一定の有効性は期待できると考える。

5) 右心系感染性心内膜炎に対する有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、右心系感染性心内膜炎の有効性解析対象は 0 例であったものの、試験に組み入れられた MRSA による右心系感染性心内膜炎と疑われる症例 1 例の詳細及び本剤の有効性について、以下のように説明している。

① 国内第Ⅲ相試験における MRSA による右心系感染性心内膜炎が疑われる症例の詳細について

国内第Ⅲ相試験において、MRSA による右心系感染性心内膜炎と疑われる症例が 1 例組み入れられた。本症例（72 歳、女性）は、右心系感染性心内膜炎患者で、複数の骨折等の外傷により敗血症となり、MRSA が検出され、RFP 及び VCM が投与されていた。一旦休薬されたものの、当該試験組入れ前に血液培養検査より MRSA が検出され、右心系感染性心内膜炎と判断されて MRSA 感染の治療（RFP、VCM 及び LZD）を再開したが、臨床症状は改善しなかった。その後、経胸壁心エコーにより三尖弁に新たな疣贅が確認され、右心系感染性心内膜炎の感染部位拡大と判断され国内第Ⅲ相試験に組み入れられ、本剤 6mg/kg を 42 日間投与された。投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、CRP や心エコーの結果等により有効（治癒）と判定されたが、追跡有効性調査時には発熱があり MRSA が同定されたことから、無効（治癒せず）と判定された。本患者は、有効性評価委員会だけでなく、外部の循環器専門医にも評価された。循環器専門医は、本患者に MRSA 敗血症の既往歴があり、国内第Ⅲ相試験への組入れ直前及び追跡有効性調査の血液培養検査で MRSA が検出されていたこと、スクリーニング時の経胸壁心エコーにて右心系に明確な疣贅が確認されたことから、MRSA による右心系感染性心内膜炎と診断されると判断した。さらに、スクリーニング時から投与終了時にかけて、高かった CRP が陰転化しており、体温も徐々に平熱に戻っていることから、感染症が回復に向かっていること、心エコー像の画像所見でも治癒に向かっていることを示す所見が認められていると評価した。患者は、スクリーニング時の血液培養検査で起炎菌が検出されなかったため、すべての有効性解析対象集団から除外された。

② 感染性心内膜炎に対する有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、右心系感染性心内膜炎の有効性解析対象は 0 例であったものの、海外臨床試験成績が活用可能と考えており（「(1) 1) 有効性の評価について」の項、参照）、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の MRSA 感染症患者に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性

評価委員会判定) を提示した。結果は、下表のとおりであった。

**海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) における MRSA 感染症患者での追跡有効性調査の臨床効果
(有効性評価委員会判定、ITT 集団)**

	本剤 6mg/kg 群 (N=120)	VCM 群 (N=115)	有効率の差の 95%信頼区間 (%)
右心系感染性心内膜炎	4/8	3/7	7.1 (-43.3, 57.6)
左心系感染性心内膜炎	0/5	0/4	0/0 (0.0, 0.0)

有効と判定された患者数/有効性解析対象例 (%)

a) 44 例中 43 例が VCM を、1 例が VCM の初期投与後半合成ペニシリンを投与

機構は、国内第Ⅲ相試験において、右心系感染性心内膜炎患者に対する有効性のデータは得られておらず、抗菌薬臨床評価ガイドラインで感染性心内膜炎の有効性の評価に必要とされる症例数を満たしていないと考えるが、一般的に重篤である MRSA を起炎菌とする感染性心内膜炎の症例数は限られていること(「(1) 1) 有効性の評価について」の項、参照)から、海外の試験成績を参考に右心系感染性心内膜炎の有効性を評価することもやむを得ないと考えた。その上で、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) の部分集団において、VCM 群と同程度の有効性が示唆されていることから、右心系感染性心内膜に対する本剤の一定の有効性は期待できると考える。ただし、海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) では、左心系感染性心内膜炎患者に対する有効性は認められていないことから、臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。

6) 微生物学的効果について

国内第Ⅲ相試験における本剤の微生物学的効果 (追跡有効性調査) は、下表のとおりである。

**国内第Ⅲ相試験の MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果
(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT-MRSA 集団)**

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	本剤 4mg/kg 群 (N=55)			VCM 群 (N=19)			本剤 6mg/kg 群 (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 ^{a)}	n	%	95% 信頼区間 ^{a)}	n	%	95% 信頼区間 ^{a)}
有効	31	56.4	(42.3, 69.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)	2	50	(6.8, 93.2)
消失	7	12.7	-	2	10.5	-	2	50	-
推定消失*	24	43.6	-	7	36.8	-	0	0	-
無効	18	32.7	-	9	47.4	-	1	25	-
存続	17	30.9	-	9	47.4	-	1	25	-
推定存続*	1	1.8	-	0	0	-	0	0	-
判定不能	6	10.9	-	1	5.3	-	1	25	-

*起炎菌の消失が推定できる場合を「推定消失」、存続が推定できる場合を「推定存続」とした。

a) Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

また、海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) での ITT 集団の MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果 (有効性評価委員会判定) は、本剤 6mg/kg 群で 51.1% (23/45 例)、対照薬群で 38.6% (17/44 例) が有効であった (差の 95%信頼区間: -8.0, 33.0)。このうち、複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対する追跡有効性調査の微生物学的効果 (有効性評価委員会判定) は、本剤 6mg/kg 群の 50.0% (15/30 例)、対照薬群の 37.9% (11/29 例) が有効であった (差の 95%

信頼区間：-13.1, 37.2)。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における微生物学的効果について、上記「(1) 1) 有効性の評価について」の項でも議論したように、併用薬の影響を完全に払拭することはできないと考えるものの、本剤 4mg/kg 群では VCM 群と同程度の微生物学的効果が認められたこと、本剤 6mg/kg 群でも 2/4 例で微生物学的効果が認められたこと、また、参考資料であるものの海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) において本剤 6mg/kg 群が、対照薬と同程度の微生物学的効果を示していること、*in vitro* 薬理試験の検討において、MRSA に対する本薬の抗菌活性が認められていること (「3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) MRSA に対する抗菌作用について」の項、参照) を踏まえると、本剤の MRSA に対する微生物学的効果は期待できると考える。ただし、微生物学的効果を検討した症例数は限られていることから、製造販売後には本薬の感受性情報 (感受性推移を含む) を収集する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験及び海外製造販売後の安全性情報を中心に、下記のとおり審査を行った。その結果、特に、筋障害、神経系障害、アナフィラキシー等のアレルギー症状の発現状況には注意する必要がある、製造販売後に注意深く情報収集を行う必要があると判断した。また、日本人患者に対する本剤 6mg/kg 投与、腎機能障害患者、及び長期投与における安全性の情報は不足していることから、これらの症例に対する安全性についても、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 国内第Ⅲ相試験の安全性について

国内第Ⅲ相試験における有害事象については、下表のとおり要約されている。

国内第Ⅲ相試験の有害事象の要約

有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症		敗血症及び右心系感染性心内膜炎	本剤併合群 (N=99)
	本剤4mg/kg 群 (N=88)	VCM 群 (N=22)	本剤6mg/kg 群 (N=11)	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
有害事象あり	62 (70.5)	19 (86.4)	10 (90.9)	72 (72.7)
副作用 ^{a)}	19 (21.6)	6 (27.3)	4 (36.4)	23 (23.2)
重篤な有害事象	6 (6.8)	4 (18.2)	4 (36.4)	10 (10.1)
重篤な副作用 ^{a)}	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
死亡	1 (1.1)	2 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.0)
有害事象による中止	6 (6.8)	4 (18.2)	2 (18.2)	8 (8.1)
副作用 ^{a)} による中止	3 (3.4)	2 (9.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
重篤な有害事象による中止	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (4.0)
重篤な副作用 ^{a)} による中止	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

例数 (%)

a) 治験責任医師等により、因果関係が、確実にあり、たぶんあり、どちらともいえないと判定された有害事象。

また、国内第Ⅲ相試験において、本剤群（4mg/kg 群と 6mg/kg 群の併合）で 2%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりである。

国内第Ⅲ相試験における本剤群（4mg/kg 群と 6mg/kg 群の併合）で 2%以上の発現が認められた有害事象

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤併合群 (N=99)	
	本剤 4mg/kg 群 (N=88)		VCM 群 (N=22)		本剤 6mg/kg 群 (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	62	70.5	19	86.4	10	90.9	72	72.7
尿路感染	2	2.3	0	0	2	18.2	4	4
骨髄炎	3	3.4	0	0	0	0	3	3
敗血症	2	2.3	0	0	0	0	2	2
鼻咽頭炎	2	2.3	0	0	0	0	2	2
湿疹	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
そう痒症	2	2.3	2	9.1	0	0	2	2
水疱	2	2.3	0	0	0	0	2	2
発疹	2	2.3	0	0	0	0	2	2
褥瘡性潰瘍	2	2.3	0	0	0	0	2	2
発熱	6	6.8	2	9.1	0	0	6	6.1
疼痛	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
注射部位腫脹	2	2.3	0	0	0	0	2	2
注射部位疼痛	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
便秘	3	3.4	0	0	1	9.1	4	4
下痢	2	2.3	2	9.1	1	9.1	3	3
嘔吐	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
悪心	2	2.3	0	0	0	0	2	2
偶発的過量投与	3	3.4	1	4.5	0	0	3	3
処置による疼痛	3	3.4	0	0	0	0	3	3
鼻出血	2	2.3	0	0	0	0	2	2
低血糖症	4	4.5	0	0	0	0	4	4
ALT 増加	9	10.2	3	13.6	1	9.1	10	10.1
AST 増加	9	10.2	3	13.6	1	9.1	10	10.1
血中カリウム増加	4	4.5	0	0	2	18.2	6	6.1
好酸球数増加	4	4.5	0	0	1	9.1	5	5.1
CRP 増加	4	4.5	2	9.1	0	0	4	4
血中 ALP 増加	4	4.5	1	4.5	0	0	4	4
血中 CPK 減少	4	4.5	0	0	0	0	4	4
尿中ブドウ糖陽性	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
尿中血陽性	2	2.3	1	4.5	1	9.1	3	3
ヘモグロビン減少	2	2.3	0	0	1	9.1	3	3
血小板数減少	2	2.3	1	4.5	1	9.1	3	3
白血球数増加	3	3.4	0	0	0	0	3	3
血中 CPK 増加	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
血圧上昇	2	2.3	1	4.5	0	0	2	2
ヘマトクリット減少	2	2.3	0	0	0	0	2	2
血小板数増加	2	2.3	0	0	0	0	2	2

機構は、国内第Ⅲ相試験においては、厳密な比較は困難であるものの、本剤群（併合群）と VCM 群の有害事象の発現状況に特に大きな違いは認められなかったことを確認した。ただし、本剤 4mg/kg 群では VCM 群と同様の発現率ではあるが、肝機能異常の有害事象による中止例数が本剤

4mg/kg 群 3/88 例、VCM 群 1/22 例と VCM 群と比べ本剤 4mg/kg 群でやや多く認められていることから（「<提出された資料の概略> (3) 1) 皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項、参照）、肝機能異常については、以下の項で議論したいと考える。また、国内第Ⅲ試験では本剤 6mg/kg 群の症例数は限られているものの、本剤 4mg/kg 群に比べ、有害事象の発現率が高い傾向が認められることから、曝露量増加に伴う安全性リスクについても、以下の項で議論したいと考える。

2) 海外第Ⅲ相試験の安全性について

4つの海外第Ⅲ相試験（9801 試験、9801B 試験、9901 試験及び 0102 試験）における有害事象については、下表のとおり要約されている。

海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験及び 0102 試験）の有害事象の要約

	cSSSI 試験 [†]		0102 試験	
	本剤 4mg/kg 群 (N=550)	対照薬群 [‡] (N=558)	本剤 6mg/kg 群 (N=120)	対照薬群 (N=116)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
有害事象あり	280 (51)	293 (53)	115 (95.8)	110(94.8)
副作用あり	99 (18)	118 (21)	42 (35.0)	49(42.2)
死亡	8 (1)	8 (1)	18(15.0)	19(16.4)
重篤な有害事象あり (死亡を除く)	50 (9)	41 (7)	62(51.7)	52(44.8)
重篤な副作用あり (死亡を除く)	3 (1)	2 (<1)	3(2.5)	6(5.2)
有害事象による中止	16 (3)	17 (3)	20(16.7)	21(18.1)
副作用による中止	8(1.5)	11(2.0)	10(8.3)	13(11.2)

例数 (%)

[†]複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [9801 試験、9901 試験及び 9801B 試験の併合 (以下、cSSSI 試験)]

[‡]VCM 又は半合成ペニシリン

また、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりである。

海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験及び 0102 試験）のいずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象

	cSSSI 試験 [†]		0102 試験	
	本剤 4mg/kg 群 (N=550)	対照薬群 (N=558)	本剤 6mg/kg 群 (N=120)	対照薬群 (N=116)
	n(%)	n(%)	n (%)	n (%)
有害事象あり	280 (50.9)	293(52.5)	115 (95.8)	110 (94.8)
尿路感染 NOS	11 (2.0)	2 (0.4)	8 (6.7)	11 (9.5)
骨髄炎 NOS	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (5.8)	7 (6.0)
敗血症 NOS	3 (0.5)	2 (0.4)	6 (5.0)	3 (2.6)
菌血症	0	0	6 (5.0)	0 (0)
肺炎 NOS	0	1 (0.2)	4 (3.3)	9 (7.8)
下痢 NOS	21 (3.8)	16 (2.9)	14 (11.7)	21 (18.1)
嘔吐 NOS	18 (3.3)	18 (3.2)	14 (11.7)	15 (12.9)
便秘	30 (5.5)	36 (6.5)	13 (10.8)	14 (12.1)
悪心	30 (5.5)	50 (9.0)	12 (10.0)	23 (19.8)
腹痛 NOS	2 (0.4)	2 (0.4)	7 (5.8)	4 (3.4)
消化不良	3 (0.5)	13 (2.3)	5 (4.2)	8 (6.9)
軟便	3(0.5)	4(0.7)	5 (4.2)	6 (5.2)

	cSSSI 試験 [†]		0102 試験	
	本剤 4mg/kg 群 (N=550)	対照薬群 (N=558)	本剤 6mg/kg 群 (N=120)	対照薬群 (N=116)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸出血 NOS	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.7)	6 (5.2)
末梢性浮腫	0	2 (0.4)	8 (6.7)	16 (13.8)
発熱	9 (1.6)	8 (1.4)	8 (6.7)	10 (8.6)
胸痛	5 (0.9)	5 (0.9)	8 (6.7)	7 (6.0)
浮腫 NOS	2 (0.4)	2 (0.4)	8 (6.7)	5 (4.3)
無力症	0	0	6 (5.0)	6 (5.2)
注射部位紅斑	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (2.5)	7 (6.0)
咽喉頭疼痛	0	0	10 (8.3)	2 (1.7)
胸水	4 (0.7)	0	7 (5.8)	8 (6.9)
咳嗽	4 (0.7)	8 (1.4)	4 (3.3)	7 (6.0)
呼吸困難	9 (1.6)	8 (1.4)	4 (3.3)	6 (5.2)
発疹 NOS	0	0	8 (6.7)	10 (8.6)
そう痒症	12 (2.2)	21 (3.8)	7 (5.8)	6 (5.2)
紅斑	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (5.0)	6 (5.2)
多汗	1 (0.2)	3 (0.5)	6 (5.0)	0 (0)
四肢痛	8 (1.5)	11 (2.0)	11 (9.2)	11 (9.5)
背部痛	6 (1.1)	5 (0.9)	8 (6.7)	10 (8.6)
関節痛	4 (0.7)	11 (2.0)	4 (3.3)	13 (11.2)
不眠症	24 (4.4)	30 (5.4)	11 (9.2)	8 (6.9)
不安	3 (0.5)	5 (0.9)	6 (5.0)	6 (5.2)
頭痛	28 (5.1)	28 (5.0)	8 (6.7)	12 (10.3)
浮動性めまい	12 (2.2)	11 (2.0)	7 (5.8)	7 (6.0)
血中 CPK 増加	16 (2.9)	10 (1.8)	8 (6.7)	1 (<1)
貧血 NOS	5 (0.9)	4 (0.7)	15 (12.5)	18 (15.5)
低カリウム血症	5 (0.9)	9 (1.6)	11 (9.2)	15 (12.9)
高カリウム血症	2 (0.4)	0	6 (5.0)	10 (8.6)
高血圧 NOS	1 (0.2)	7 (1.3)	7 (5.8)	3 (2.6)
低血圧 NOS	12 (2.2)	7 (1.3)	6 (5.0)	9 (7.8)
腎不全 NOS	0	2 (0.4)	4 (3.3)	11 (9.5)
急性腎不全	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (3.3)	7 (6.0)

MedDRA ver. 6.0

機構は、以下のとおり考える。

海外第Ⅲ相試験においては、本剤 4mg/kg 群及び本剤 6mg/kg 群での有害事象の発現状況は各々の対照薬群と比較して特に大きな違いは認められていないと考える。ただし、CPK 上昇及び横紋筋融解等の筋障害関連有害事象について、非臨床試験で用量依存的に骨格筋毒性が認められ（「3.

(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項、参照)、海外第Ⅰ相反復投与試験 (B8B-MC-AVAP 試験) において、本剤 4mg/kg BID 群ではあるものの、5 例中 2 例で筋力低下及び筋痛を伴う顕著な CPK 増加が発現し、この 2 例は試験を中止していることから、以下の項で議論したいと考える。

3) 曝露量増大に伴うの安全性上のリスクについて

機構は、国内臨床試験において本剤 6mg/kg 投与例が限られていることから、海外臨床試験及び海外製造販売後の情報を含め、本剤曝露量の増大に伴う安全性上のリスクについて説明するよう

求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

国内第 I 相試験 (001 試験) で、日本人健康成人に本剤 4 又は 6mg/kg を各 6 例に反復投与時の有害事象は、6mg/kg 群の 1 例 (β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加) のみであった。

国内第 III 相試験では、有害事象、副作用、重篤な臨床症状の有害事象、死亡、臨床症状の有害事象による投与中止の発現率は、6mg/kg 群が 4mg/kg 群より高かった。また、本剤 6mg/kg 群で 2 例以上に発現した有害事象は、尿路感染の 2 例 (18.2%) のみであり、4mg/kg 群より発現率が高かったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。また、本剤 6mg/kg 群の方が重度の有害事象が多い傾向がみられた。

海外第 I 相試験 14 試験で、外国人成人に本剤 4mg/kg を 105 例に、6mg/kg を 159 例に反復投与時のいずれかの用量で 2%以上発現が認められた有害事象は下表のとおりである。なお、本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg のみを投与した試験もあるため、両投与量の被験者の背景は同様の分布ではないが、全般的に 6mg/kg 投与時の、有害事象発現率及び副作用発現率は、4mg/kg より高かった。重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は少数であり、特定の傾向はみられなかった。死亡例はなかった。

海外第 I 相試験[†]のいずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤4mg/kg 群 (N=105)	本剤6mg/kg 群 (N=159)
有害事象あり	19 (18.1)	47 (29.6)
嘔吐	4 (3.8)	3 (1.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (2.5)
注射部位浮腫	0 (0.0)	4 (2.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	6 (3.8)
血中 CPK 増加	3 (2.9)	4 (2.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (2.5)
頭痛	3 (2.9)	10 (6.3)

例数 (%)

[†]DAP-00-01, DAP-00-02, DAP-00-04, DAP-ADT-04-02, DAP-DI-01-01, DAP-DIW-01-08, DAP-GER-01-11, DAP-HEP-00-09, DAP-MDRI-01-09, DAP-OBSE-01-07, DAP-QTNC-01-06, DAP-REN-02-03, DAP-REN-07-01, DAP-STAT-01-10

さらに、海外第 III 相試験での本剤 4mg/kg と 6mg/kg 投与時の安全性を比較した。cSSSI 試験及び菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象とした 0102 試験における有害事象では、有害事象、副作用、重篤な有害事象、死亡及び有害事象による投与中止の発現率は、6mg/kg 群の方が 4mg/kg 群より全般的に高かった。一方、cSSSI 試験及び 0102 試験の対照薬群 (VCM、半合成ペニシリン等) における、これらの事象の発現率も各々本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg 群と同程度であった。したがって、この差異は本剤の用量ではなく主に対象患者の疾患背景の差異によるものと考えられた。

cSSSI 試験及び 0102 試験の個々の有害事象及び副作用でも、全般的に本剤 4mg/kg より 6mg/kg を投与された患者で発現率が高かった。本剤 6mg/kg 投与時に 10%以上の患者で発現した有害事象は貧血 NOS、便秘、下痢 NOS、悪心及び嘔吐 NOS で、いずれの発現率も 4 mg/kg 投与時より高かったが、これらの事象の副作用発現率は 4mg/kg と 6mg/kg 投与時で同程度であった。以上から 6mg/kg 投与時に著しく発現率の高い副作用はないと考えられた。

以上のように日本人感染症患者への本剤 6mg/kg の投与経験は限られているものの、外国人感染症患者も含め、全般的に、4mg/kg より 6mg/kg 投与時のほうが有害事象、副作用、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止率は高かった。一方、本剤は、皮膚・軟部組織感染症（海外第Ⅲ相試験では複雑性皮膚・軟部組織感染症）患者には 4mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎（海外第Ⅲ相試験では菌血症及び感染性心内膜炎）患者には 6mg/kg が用量として設定されており、本剤は用量により異なる患者を対象としているため、これが有害事象発現率の差の一因であると考えられる。また、SIRS（全身性炎症反応症候群）の基準を満たした患者の割合は複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験 3 試験では約 37%であったが、0102 試験では約 75%であった。一般的に、敗血症及び右心系感染性心内膜炎は皮膚・軟部組織感染症に比べて重度な疾患であり、全身状態が不良であるため、これに起因する有害事象も多いと考えられる。

したがって、本剤は用量により対象患者が異なることから、本剤 4mg/kg と 6mg/kg 投与時の安全性の厳密な比較には注意をする必要があるものの、少なくとも 6mg/kg 投与時に著しく発現率が高い事象は認められなかったことから、日本人感染症患者における 6mg/kg 投与に臨床問題となる安全性上の懸念はないと考える。

機構は、本剤 4mg/kg 投与時と 6mg/kg 投与時では投与対象が異なることから、厳密な比較は困難であるものの、6mg/kg 投与時で安全性上のリスクが高くなる傾向が認められていることを確認した。しかしながら、国内外臨床試験において、6mg/kg 投与時に 4mg/kg 投与時と比べて著しく発現率が高い事象は認められていないことから、現時点で、日本人における本剤 6mg/kg 投与は忍容可能と考える。ただし、国内第Ⅲ相試験では本剤 6mg/kg 投与例は限られていること、非臨床試験では、末梢神経毒性など用量依存性の傾向を示す事象も認められていることから、製造販売後に本剤 6mg/kg 投与による安全性情報を収集する必要があると考える。

4) 筋障害について

申請者は、本剤投与時の筋障害の発現について以下のとおり説明している。

国内第Ⅰ相試験（001 試験）では、ミオパシーに関連する有害事象又は 200 U/L を超える CPK 増加はみられなかった。国内第Ⅲ相試験の本剤投与群で、ミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）はみられなかったが、本剤 4mg/kg 群に CPK 増加が 2 例みられた。1 例は投与 12 日目（最終投与日）に CPK 増加を発現し、最終投与の 1 日後に最高値（2,545 U/L）に達した後、最終投与の 6 日後に基準値内まで回復した。もう 1 例は投与開始時に CPK 値が 243 IU/L と高く投与 7 日目に 476 IU/L（基準値：43-165IU/mL）まで上昇したが、16 日目に 56 IU/L と正常範囲内に低下した。CPK 増加による投与中止例はなかった。

海外第Ⅰ相試験（B8B-MC-AVAP 試験）において、本剤 4mg/kg BID 群で 5 例中 2 例で筋力低下及び筋痛を伴う顕著な CPK 増加が発現し、この 2 例は試験を中止した。投与中止後、筋力低下は軽快し、CPK レベルも正常範囲まで回復した。その他 3 例の CPK は正常範囲内であり、筋痛又は筋力低下の症状はみられなかった。神経伝達試験では末梢性ニューロパシーは認められなかった。

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 3 試験¹¹³では、CPK 増加の有害事象が本剤 4mg/kg 群で 2.9% (16/550 例)、対照薬群で 1.8% (10/558 例) に認められ、副作用は本剤 4mg/kg 群で 2.2% (12/550 例)、対照薬群で 1.4% (8/558 例) に認められた。このうち 9801 試験では、本剤 4mg/kg 群に治験薬の投与中止に至った CPK 増加が 265 例中 1 例にみられた。当該症例では、治験薬との因果関係は否定できないとされたが、最終投与 22 日後には基準値上限以下となり、また、経過中に筋障害を示す臨床症状(筋痛や脱力など)は認められなかった。9801B 試験及び 9901 試験では CPK 増加による投与中止例はみられなかった。

9801 試験及び 9901 試験において、CPK が 1,000 U/L 以上を示した症例は、本剤 4mg/kg 群で 11 例、対照薬群で 3 例であり、6 例¹¹⁴ (本剤 4mg/kg 群 4 例、対照薬群 2 例) を除き、転帰は回復している。また、経過中に筋障害と関連する可能性のある臨床症状を認めた症例は 1 例認められ(四肢痛、脱力、不快感 NOS、胸痛 NEC) たが、すべて回復している。

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (0102 試験) で、本剤 6mg/kg 群に 120 例中 5 例 (4.2%) で、治験薬投与に起因すると考えられる 500 IU/L 超の CPK 増加が発現した。うち 2 例が治験薬の投与を中止したが、最終投与後 20 日目までに回復した。また、CPK が基準値上限 5 倍 (1,000 U/L) 以上を示した症例 (本剤 6mg/kg 群 8 例、対照薬群 1 例) のうち、筋痛などの筋症状が認められた症例はなかった。CPK が基準値上限 5 倍 (1,000 U/L) 未満の患者のうち、筋障害と関連する可能性のある有害事象が、本剤 6mg/kg 群 15/108 例及び対照薬群 29/114 例に認められ、筋症状が、本剤 6mg/kg 群 3/108 例及び対照薬群 8/114 例に認められた。

さらに、海外において製造販売後に横紋筋融解症が報告されており、横紋筋融解症を含む重度の骨格筋障害は、本剤を投与した 1 万例あたり 0.730 例に発現する可能性が示唆される。なお、ミオパシーによる血中カリウム増加により、重大な有害事象 (上室性不整脈、心臓死等) の報告はない。以上の結果から、海外臨床試験で、本剤の投与により CPK 増加、筋肉痛、脱力及び横紋筋融解症が報告されているため、添付文書 (案) の「使用上の注意」に、重要な基本的注意として、以下の注意事項を記載した。

- ① 筋肉痛又は脱力 (特に遠位四肢部における筋肉痛又は脱力) の発現を観察すること。
- ② CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週1回以上) モニタリングすること。HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では CK (CPK) 値をさらに頻回にモニタリングすること。
- ③ 腎機能障害がある患者に対しては、1週間に2回以上腎機能及び CK (CPK) をモニタリングすること。
- ④ 原因不明の CK (CPK) 上昇を発現した場合は、CK (CPK) 値を週2回以上モニタリングすること。
- ⑤ CK (CPK) 値が 1,000U/L (基準値上限の約5倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CK (CPK) 値が 2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
- ⑥ 本剤投与中は HMG-CoA 還元酵素阻害剤等の横紋筋融解症と関連する薬剤の休薬を考慮す

¹¹³ 9801 試験、9801B 試験、9901 試験

¹¹⁴ これら 6 例では、最長で治験薬最終投与後 7 日までの CPK の検査値測定がされていたが、以降の情報は得られておらず、転帰は不明。

ること。

機構は、海外において製造販売後に報告された横紋筋融解症について、詳細な説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

本剤の最新の定期的安全性最新報告（以下、PSUR）（調査対象期間：2010年3月12日～2010年9月11日）¹¹⁵では、重度な筋骨格系反応の有害事象は累積93件（うち横紋筋融解症は78件）報告され、発現頻度は1万人あたり0.8件（うち横紋筋融解症は0.7件）であった。機構に提出した重篤な副作用報告のうち、海外で製造販売後に報告された横紋筋融解は10件であった。横紋筋融解症に関する情報は限られているものの、これらの有害事象について、現時点で特別の措置が必要とは考えていない。

機構は、以下のとおり考える。

本剤による筋障害について、臨床症状を伴う重度の症例の発現頻度は高くはないと考えられるが、一旦発症すると重篤な転帰をたどる可能性も否定できないことから、本事例の発現については、十分な注意喚起を行う必要があると考える。また、CPK等の筋障害に関連する検査を定期的に行い、本剤の投与継続の可否を判断するための検査値異常値の目安、本剤の投与中止を考慮すべき臨床症状等を医療現場に情報提供すべきと考える。また、製造販売後には、筋障害及びCPK増加等の発現状況について、重点的に情報収集する必要があると考える。

5) 神経系障害について

機構は、非臨床試験では、用量依存的に末梢神経障害の発現が認められていることから（「3. (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項、参照）、神経系障害についても詳細に発現状況を確認することとした。

申請者は、本剤投与時の神経系障害の発現について以下のとおり説明している。

国内第I相試験（001試験）及び国内第III相試験では、神経系障害の有害事象の発現は認められなかった。海外第I相試験（DAP-QTNC-01-06試験）では、本剤6mg/kgを14日間投与した際の、電気生理学的な末梢神経運動機能を評価したところ、ニューロパシーによる機能障害は誘発されなかった。検討した項目の平均値に有意差はなく、個々の異常所見にも一貫したパターンは認められず、臨床的に重要なベースラインからの変動の発現率にも差はなかった。

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第III相試験3試験¹¹⁶では、神経系障害の有害事象が本剤4mg/kg及び対照薬群で各々13.6%（75/550例；うち浮動性めまい（回転性眩暈を除く）12例、頭痛NOS28例、不眠症NEC24例等）、13.4%（75/558例；うち浮動性めまい（回転性眩暈を除く）11例、頭痛NOS28例、不眠症NEC30例等）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、本剤群1.8%（10/550例）、対照薬群1.8%（10/558例）であった。0102試験では、神経系に関連する有害事象（治験薬投与期間内）は本剤6mg/kg及び対照薬で各々26.7%（32/120例；うち浮動性めまい7例、頭痛8例、不眠4例など）及び27.6%（32/116例；うち浮

¹¹⁵ PSURでは、本剤はこれまでに海外で推定118万例の患者に使用されていると記載されている。

¹¹⁶ 9801、9801B、9901試験の併合

動性めまい 7 例、頭痛 12 例、不眠 0 例など）に認められ、全事象が軽度から中等度とされた。

機構は、海外の製造販売後に報告された末梢性ニューロパチーについて、詳細な説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

最新の PSUR（調査対象期間：2010 年 3 月 12 日～2010 年 9 月 11 日）では、末梢性ニューロパチーに関連する有害事象は累積 58 件（うち末梢性ニューロパチーは 7 件）報告され、発現頻度は 1 万人あたり 0.5 件（うち末梢性ニューロパチーは 0.1 件）であった。機構に提出した重篤な副作用報告のうち、海外で製造販売後に報告された末梢性ニューロパチーは 1 件であった。今回の調査対象期間中でも末梢性ニューロパチーが 3 件（1 例で 2 回報告された同一の事象を含む）報告されている。末梢性ニューロパチーに関する情報は限られているものの、これらの有害事象について、現時点で特別の措置が必要とは考えていない。

機構は、国内臨床試験においては、神経系障害の発現は認められなかったものの、海外では、発現頻度は低いが、末梢性ニューロパチーの発現も認められていること、非臨床試験では用量依存的に末梢神経毒性が認められていることから、（「3. (iii) 毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項、参照）、神経系障害の発現については医療現場に注意喚起すべきであり、製販後調査でも重点的に情報収集すべきと考える。

6) 重篤なアレルギー反応について

機構は、海外臨床試験及び製造販売後に報告された好酸球性肺炎を含めた重篤なアレルギー反応の詳細な発現状況を確認することとした。

申請者は、以下のとおり説明している。

国内第 I 相試験（001 試験）では、重篤なアレルギー反応の有害事象は認められなかったが、国内第 III 相試験で本剤 4mg/kg 群の 1 例で投与 1 日目にアナフィラキシーショックが認められた。当該症例は、投与 1 日目の投与終了後のフラッシング中に、息苦しさを訴え、血圧低下、胸内苦悶感、チアノーゼが認められたため、治験薬の投与を中止し、急速補液、酸素吸入を行い、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシジン、アドレナリン、ドパミンを投与した。蕁麻疹、喘鳴は認められなかった。本事象は重度で治験薬との因果関係は「あり」と判定された。治験薬最終投与後 4 日目に回復した。

海外第 III 相試験では、9801 試験で本剤 4mg/kg 群の 1 例で投与 4 日目に重度のアレルギー反応（過敏症 NOS）が発現し、当日治験薬の投与中止後、ジフェンヒドラミン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン及び輸液静注により回復した。また、9901 試験では、本剤 4mg/kg 群の 1 例で投与 4 日目に重度の好酸球数増加が、投与 5 日目に斑状丘疹状皮疹が発現し、クロルフェニラミンの投与を開始した。好酸球数及び皮疹は経口抗菌薬投与終了の翌日に回復した。

0102 試験では、重篤なアレルギー反応の有害事象は認められなかった。また、これまでに本剤の重篤なアレルギー反応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。なお、海外では製造販売後に好酸球性肺炎が報告されているが、本剤との因果関係は不明である。

機構は、海外で製造販売後に報告された好酸球性肺炎について、詳細に説明するよう求めた。申請者は以下のとおり回答した。

最新の PSUR（調査対象期間：2010年3月12日～2010年9月11日）において、好酸球性肺炎及び他の呼吸器系反応（非重篤なものも含む）の有害事象は、累積136件（うち好酸球性肺炎は累積65件）報告され、発現頻度は1万人あたり1.1件（うち好酸球性肺炎は0.5件）であった。機構に提出した重篤な副作用報告のうち、海外で製造販売後に報告された好酸球性肺炎は15例であった。好酸球性肺炎に関する情報は限られているものの、これらの有害事象について、特別の措置が必要と考えられるような本剤との関連性は認められていない。

さらに、機構は FDA などから発出された好酸球性肺炎に関する対応について説明し、本邦でも安全性の注意喚起が必要ないか、説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

FDA は、2007年7月29日に患者及び医療関係者に対し、静脈内投与用抗生剤 Cubicin（ダブトマイシン）を投与中の患者での好酸球性肺炎発現のリスクに関する通知を発行した。また、欧州でも、MHRA（英国医薬品庁）から2011年2月に同様の通知を発行した。本邦でも本事象に対する安全性の注意喚起が必要と判断していたが、本剤は既に製造販売承認申請中であったことから、製造販売承認までの適切な時期での添付文書の改訂を検討していた。好酸球性肺炎に関して、添付文書（案）の副作用の項中に、重大な副作用として追記したいと考える。

機構は、これまでに、国内第Ⅲ相試験において重篤なアレルギー反応であるアナフィラキシー症状が1例認められていること、また海外Ⅲ相試験においても症状の発現が認められていることから、頻度は不明であるもののアナフィラキシー及びそれに関連する事象は重要な事象であると考え、注意喚起を行う必要があると考える。また、事象の発現状況については今後とも情報を収集すべきであるとする。

さらに、肺好酸球増多症については、現時点では、本剤投与による因果関係、発現頻度などは明らかではないものの、海外製造販売後に発現例が報告されていること、本症は他のアレルギー疾患とは病態が異なること、海外において注意喚起がなされていることから、国内においても添付文書にて注意喚起を行うとともに、製造販売後に発現状況について情報収集すべきと考える。

7) 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害の発現について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験では、ALT 増加及び AST 増加が本剤群に各10例（本剤4mg/kg 群：9例、本剤6mg/kg 群：1例）に認められ、このうち各7例が副作用とされた。これらの ALT 増加及び AST 増加の最高値は各々120 U/L 及び148 U/L であったが、全例で基準値内に回復又は基準値上限付近まで低下したことから、臨床上大きな問題とはならないと考えた。また、肝障害を伴う臨床症状の有害事象はみられなかった。また、有害事象による投与中止例は、本剤4mg/kg 群で3例（AST 増加/ALT 増加2例、ALT 増加1例）、本剤6mg/kg 群で0例、VCM 群で1例（AST 増加/ALT

増加)認められている。

海外 cSSSI 試験では、ALT 増加が本剤 4mg/kg 群 1.1% (6/550 例)、対照薬群で 0.9% (5/558 例)、AST 増加が本剤 4mg/kg 群 1.3% (7/550 例)、対照薬群で 1.1% (6/558 例)に認められ、0102 試験では ALT 増加が本剤 6mg/kg 群 0.8% (1/120 例)、対照薬群で 0.9% (1/116 例)、AST 増加が本剤 6mg/kg 群 0.8% (1/120 例)、対照薬群で 0.9% (1/116 例)、肝機能検査値異常が 6mg/kg 群に 3.3% (4/120 例)、対照薬群 1.7% (2/116 例)に認められた。

以上のことから、肝機能検査値の有害事象は本剤を日本人に使用する際に特に注意すべき事象ではないと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の本剤群において、肝障害を伴う臨床症状の有害事象は認められなかったものの、肝機能検査値異常による有害事象のために投与中止例が認められていることから、製造販売後も肝機能検査値に注意するとともに、肝障害の発現状況について情報収集すべきであると考えます。

8) 腎機能低下患者に対する安全性について

機構は、本剤の排泄経路は腎排泄であることから、腎機能低下患者に対する安全性について確認しておく必要があると考えた。

申請者は、腎機能障害患者に対する安全性について、以下のとおり説明している。

国内臨床試験では、腎機能障害患者での安全性は検討しなかった。国内第Ⅲ相試験 (002 試験) では、重度腎不全患者 (CLcr : <30mL/min で血液透析又は腹膜透析実施中) は組入れ対象から除外していたが、重度腎不全患者 (CLcr : <30mL/min) が 1 例組み入れられ、本剤 4mg/kg が 2 日間投与された。当該患者に腎関係の有害事象はなく (臨床症状の有害事象は肺炎のみ発現)、安全性上の懸念事項は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験では中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30mL/min~<50mL/min) の患者での有害事象発現率は、腎機能値が正常な患者と同程度であった (下表参照)。

各 CLcr における有害事象 (臨床症状及び臨床検査)

CLcr (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症								敗血症			
	本剤 4mg/kg 群 (N=88)				VCM 群 (N=22)				本剤 6mg/kg 群 (N=11)			
	<30	≥30 <50	≥50 <80	≥80	<30	≥30 <50	≥50 <80	≥80	<30	≥30 <50	≥50 <80	≥80
有害事象あり (臨床症状)	1 (100)	12 (70.6)	12 (42.9)	25 (61)	0 (0)	4 (80)	5 (71.4)	8 (80)	0 (0)	2 (66.7)	3 (75)	3 (100)
有害事象あり (臨床検査)	1 (100)	3 (17.6)	11 (39.3)	11 (26.8)	0 (0)	2 (40)	2 (28.6)	3 (30)	0 (0)	2 (66.7)	2 (50)	1 (33.3)

例数 (%)

外国人腎機能障害患者を対象とした 5 試験 (DAP-00-01、DAP-MDRI-01-09、DAP-REN-02-03、DAP-REN-07-01 及び DAP-4REN-03-06 試験) では、91 例 (本剤群 74 例、生理食塩液群 12 例、対照薬 5 例) 中、HD 実施中の末期腎不全患者は 49 例 (本剤群 33 例、生理食塩液群 12 例、対照薬 4 例) 及び CAPD 実施中の末期腎不全患者は 14 例 (本剤群 14 例) であった。5 試験 91 例のうち、CPK 増加の有害事象が 8 例に発現し、本剤群 7 例 (DAP-MDRI-01-09 試験 1 例、

DAP-REN-02-03 試験 4 例、DAP-REN-07-01 試験 2 例) 及び生理食塩液群 1 例 (DAP-REN-02-03 試験 1 例) であった。

HD 実施中の末期腎不全患者には、CPK 増加は 49 例中 5 例に発現した。その内訳は HD 実施中の本剤群 4 例 (DAP-REN-02-03 試験、うち 3 例が投与中止) 及び生理食塩液群 1 例 (投与中止) であった。CAPD 実施中の末期腎不全患者では、CPK 増加は 14 例中 2 例 (DAP-REN-07-01 試験) に発現した。

外国人感染症患者 [複雑性皮膚・軟部組織感染症等 (DAP-SST-98-01 試験、DAP-SST-99-01 試験、DAP-SST-98-01-B 試験、DAP-CAP-00-05 試験及び DAP-CAP-00-08 試験)、菌血症及び感染性心内膜炎 (DAP-IE-01-02 試験)] に本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg QD 静脈内投与 (30 分間点滴) した際にみられた有害事象を腎機能障害重症度別に分類したところ、心臓障害の器官別大分類に該当する有害事象の発現率は、正常腎機能感染症患者及び軽度から中等度腎機能障害感染症患者で、各々 2% (13/629 例) 及び 11% (35/308 例)、外国人感染症患者 (菌血症及び感染性心内膜炎) に本剤 6mg/kg を投与した際の心臓障害の有害事象の発現率は、正常腎機能感染症患者、軽度腎機能障害感染症患者及び中等度腎機能障害感染症患者で、各々 3% (2/67 例)、18% (6/34 例) 及び 29% (5/17 例) であり、いずれの用量でも腎機能の低下に伴い心臓障害の有害事象の発現率に増加がみられたが、臨床的に重大な事象又は催不整脈性はなかった。なお、有害事象を発現した患者は、発現した心臓障害の有害事象に関連した既往歴を有していたことから、腎機能の低下に伴い、病歴に関連した心臓障害の有害事象が発現しやすくなった可能性も考えられる。また、外国人感染症患者 (菌血症及び感染性心内膜炎) に本剤 6mg/kg を投与した際に、基準値上限の 5 倍を超える CPK 増加がみられたが、正常腎機能感染症患者、軽度腎機能障害感染症患者及び中等度腎機能障害感染症患者で、各々 7.5% (5/67 例)、2.9% (1/34 例) 及び 11.8% (2/17 例) であり、腎機能の低下に伴った発現率の増加は見られておらず、また、筋骨格系及び結合組織障害の有害事象発現率にも腎機能の低下に伴った大きな増加はみられていない。その他、腎機能の低下に伴って発現率が大きく増加する有害事象は見られなかった。

以上国内外試験の結果から、腎機能障害患者に本剤 (4mg/kg 又は 6mg/kg) を投与した場合、本剤特異的に高頻度に発現する有害事象は認められず、安全性上の懸念は少ないと考えられた。しかしながら、HD 実施中又は CAPD 実施中の末期腎不全患者で CPK 増加が多くみられたことから、CPK の定期的なモニタリングが必要と考え、添付文書 (案) の「使用上の注意 1.慎重投与」の項に、「腎機能障害がある患者では、1 週間に 2 回以上腎機能及び CK (CPK) 値をモニタリングし、慎重に投与すること。」と、記載した。

機構は、腎機能障害患者において、CPK 増加が多く認められたことから、本事象については周知を行うとともに、投与の際には臨床検査値のみでなく臨床症状の発現なども留意を行う必要があると考え、申請者の注意喚起案は了承可能であると考え。また、国内で検討した HD・CAPD 症例はないことから、製造販売後にも、安全性の発現状況について確認しておく必要があると考え。なお当該患者における用法・用量調節については、「(5) 2) 腎機能障害患者に対する用量調節について」の項で議論したい。

9) 長期投与時の安全性について

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

国内臨床試験では、本剤を 43 日以上投与した経験はない。一方、海外臨床試験では、本剤を 43 日以上投与した患者は、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）で本剤 6mg/kg（QD）の 3 例であった。これら 3 例で、本剤投与 43 日目以降に発現した有害事象は 5 件（眼感染、末梢性浮腫、多汗症、尿路感染、真菌感染）であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。本剤を 43 日以上投与した患者での投与日数と有害事象発現日の相関を視覚的に比較したが、43 日目以降での有害事象発現の大幅な増加や、特定の有害事象が発現する傾向はみられなかった。重篤な有害事象及び死亡例はなかった。また、PSUR（2010 年 3 月 12 日～9 月 11 日）では、長期投与として、本剤を 85 日以上投与された患者 1 例の安全性情報を収集し、投与期間中、味覚異常と体臭の自覚症状が認められたと報告されている。海外では既に推定 118 万例を超える患者に本剤が投与されているが、これまでに長期投与に伴う有害事象の発現の増加は報告されていない。

さらに、長期投与と本剤に対する感受性について、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）では本剤 6mg/kg 群で本剤を 43 日未満投与された患者 7 例で低感受性菌が検出されたが、本剤を 43 日以上投与された患者 3 例では低感受性菌は検出されなかった。PSUR では本剤を長期投与された患者から低感受性菌が検出された報告はなかった。

機構は、患者の症状や疾患によっては本剤が長期投与される可能性があること、本剤を長期投与した際の安全性情報が限られていることから、製造販売後調査において情報を収集すべきであると考えます。

(3) 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、以下のとおり説明している。

MRSA 感染症は、様々な重症症状を引き起こし死亡にも至る重篤な疾患である。現在、本邦では、MRSA 感染症に対する適応症を有する薬剤は、VCM、TEIC、ABK 及び LZD の 4 剤のみである。MRSA による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は、国内第Ⅲ相試験で示されており、海外第Ⅲ相試験（9801 試験、9901 試験及び 0102 試験）成績でさらに補足されるものであった。また、本剤は、血中濃度の安全域が広いため、薬物濃度モニタリングを実施することなく投与することが可能であること、既存の抗 MRSA 薬が使用しにくい腎機能障害又は肝機能障害を合併する MRSA 感染症患者にも使用しやすい薬剤と考える。さらに、本剤は、薬物相互作用が少ないことから、多くの合併症を有し、併用薬剤の使用の多い MRSA 感染症患者にも投与しやすい薬剤である。加えて、本剤はグリコペプチド耐性菌や LZD 耐性菌に対しても抗菌活性が認められていることから、他の抗 MRSA 薬に耐性の MRSA による感染症に有効性を示す可能性が高いと考えられる。また、本剤は MRSA 以外にも主なグラム陽性球菌に高い抗菌活性を示すことより（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (1) 2) *in vitro* 抗菌作用に関する検討」の項、参照）、MRSA と他のグラム陽性球菌の混合感染にも有効である可能性が示唆される。欧米では、皮膚・軟部組織感染症又は糖尿病性壊疽、敗血症、感染性心内

膜炎、カテーテル感染に対してそれぞれ治療ガイドラインがあり、本剤の記載が認められる。したがって、本剤は MRSA 感染症治療の第一選択薬として、新たな選択肢となり得るものとする。

機構は、以下のとおり考える。

海外ガイドラインには、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症¹¹⁷、中等度から重度の糖尿病性壊疽¹¹⁸、MRSA による感染性心内膜炎¹¹⁹及び MRSA によるカテーテル感染¹²⁰において、本剤の投与が推奨される旨の記載があることを確認した。本剤が国内において MRSA 感染症治療薬として新たな選択肢の 1 つとなり得ると考える。ただし、他の抗 MRSA 薬に耐性の MRSA による感染症患者及び MRSA と他のグラム陽性球菌の混合感染患者に対しての本剤の臨床的な有効性は明らかになってはいないこと、安全性のプロファイルについて今後も注視（情報収集）すべき事象があることから、現時点の情報で類薬と比べて使用しやすいと結論付けるのは尚早であること、また本剤が第二選択薬として記載されている一部のガイドライン等もあることから、本剤が第一選択薬としての位置付けであるかどうかは明確には判断できないと考える。また、MRSA 感染症のうち、他の抗 MRSA 薬で効能・効果に含められている肺炎については、*S. pneumoniae* による市中肺炎患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が対照薬（CTRX）と比べ同程度の有効性を示さなかったことなどから、類薬と比べて対象となる疾患が限定されている点については十分周知を行い、誤った選択がなされないように注意喚起が必要であると考え。さらに、臨床現場で安易に本剤が選択され漫然と使用されることによって、耐性菌が臨床現場で蔓延しないように本剤の使用にあたっては、投与対象及び投与期間の選択については慎重に行われるべきであり、また、製造販売後には、本薬に対する感受性の推移について検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項の及び以下の 1)、2) の議論を踏まえ、本剤の適応症を敗血症、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・潰瘍の二次感染とし、適応菌種を MRSA とすることは了承できると判断した。また、感染性心内膜炎については、国内第Ⅲ相試験では、右心系感染性心内膜炎の有効性評価対象は 0 例であったことから、抗菌薬臨床評価のガイドライン（医薬審第 743 号、平成 10 年 8 月 25 日）に記載されている症例数を満たしていないものの、参考資料として提出された海外臨床試験（0102 試験）において 4/8 例で有効であったことから、適応症に含めることも不可能ではないと考える。また、海外臨床試験において *S. pneumoniae* による肺炎に対する対照薬と同程度の有効性が示されなかったこと、国内で MRSA による呼吸器感染症の症例は多いことから、誤って MRSA による呼吸器（下気道）感染症に対して本剤が選択されないように注意喚起が必要であると考え。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

¹¹⁷ Clin Infect Dis 2005; 41:1373-1406.

¹¹⁸ Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.

¹¹⁹ Eur Heart J. 2004; 25: 267-276.、Eur Heart J 2009; 30: 2369-2413.、Circulation 2005; 111: e394-434.、J Am Coll Cardiol 2008; 52: 676-685.

¹²⁰ Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.

1) 適応症について

① 敗血症について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、敗血症症例が4例と限られていたものの、追跡有効性調査の臨床効果は2/4例であったこと、参考資料として提出された海外臨床試験（0102試験）の部分集団において、複雑性菌血症に対する有効性は10/22例（45.5%）であったこと、また安全性についても忍容可能であると判断したことから、適応症とすることは差し支えないと考える。

② 感染性心内膜炎について

機構は、感染性心内膜炎については、国内第Ⅲ相試験では、対照薬群は設定されていないこと、また、有効性解析対象例数は0例であり、当初設定されていた有効性解析対象例数を満たしていないことから、国内第Ⅲ相試験のみでは本剤の有効性に関する情報が不十分であり、抗菌薬臨床評価のガイドラインの感染性心内膜炎の有効性の評価に必要とされる症例数を満たしていないと考えるが、一般的に重篤であるMRSAを起炎菌とする感染性心内膜炎の症例数は限られていること（「(1)1) 有効性の評価について」の項、参照）から、海外の試験成績を参考に右心系感染性心内膜炎の有効性及び安全性を評価することもやむを得ないと考えた。その上で、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験（0102試験）の部分集団において、VCM群と同程度の有効性が示唆されていることから、感染性心内膜に対する本剤の一定の有効性は期待できること、安全性について、忍容可能と判断したことから、感染性心内膜炎を適応症に含めることは、不可能ではないと考える。ただし、適応症に含める場合でも、本剤の左心系感染性心内膜炎に対しては、海外臨床試験において有効性を示す結果が得られておらず（有効率：0/5例）、右心系と異なり左心系では効果が期待されない点については、効能・効果に関連する使用上の注意等を含め十分に情報提供を行う必要があると考える。

2) 適応菌種（MRSA）について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、本剤4mg/kg群ではVCM群と同程度の微生物学的効果が認められたこと、本剤6mg/kg群でも2/4例で微生物学的効果が認められたこと、また、参考資料であるものの海外第Ⅲ相試験（0102試験）において本剤6mg/kgが、対照薬と同程度の微生物学的効果を示していること、*in vitro*薬理試験の検討において、MRSAに対する本薬の抗菌活性が期待できること（「3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) MRSAに対する抗菌作用について」の項、参照）から、本剤の適応菌種をMRSAとすることは了承可能と考える。

(5) 用法・用量

機構は、以下の1)の議論を踏まえると、申請用法・用量は概ね了承可能であると判断した。ただし、2分間静脈内投与については、申請者から申請用法として取り下げる旨の回答が提出されたことから、点滴時間として30分間静脈内投与のみとすることが適切であると判断した。また、本剤の投与期間について、皮膚・軟部組織感染症では、原則として14日間以内を目安とし、敗血症・感染性心内膜炎では、漫然と長期投与を行わない旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したい。

1) 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とおり説明している。

① 用法について

- 非臨床安全性試験では、本剤の分割投与が骨格筋毒性に対して作用を及ぼす影響について、イヌに QD 投与と 8 時間ごとの投与について比較検討した。その結果、溶媒対照群に比べ、いずれの用法でも CPK の上昇及び骨格筋のごく軽度な変性は認められたが、1 日の総用量が同一の場合、分割投与の方が QD 投与より強かった。
- 海外臨床試験では、Lilly 社による第 I 相試験 (B8B-MC-AVAP 試験) で、本剤 4mg/kg BID、14 日間静脈内投与した 5 例中 2 例に症候性ミオパシーが認められた。この 2 例では、筋力低下や筋痛等の臨床症状を伴う CPK 増加 (正常範囲上限の 10 倍以上の増加) が認められた。また、Lilly 社による海外第 II 相臨床試験 (B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験) では、本剤 2mg/kg QD、5~28 日間静脈内投与した結果、良好な安全性が確認された。
- Cubist 社は、上述の非臨床毒性試験及び Lilly 社による海外臨床試験成績を再評価した結果、本剤 4mg/kg 以上の投与でも、BID 投与と比較し、QD 投与で安全性上の問題が生じる可能性は低いと考え、開発を再開した。その後、複数の海外第 III 相試験で、QD 静脈内投与の良好な安全性及び忍容性が確認された。

② 用量について

〈敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する用量 (6mg/kg) について〉

- グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者を対象とした海外第 II 相試験 (B8B-MC-AVAM 試験) では、本剤 3mg/kg BID 静脈内投与 (1 日 6mg/kg) の有効性が確認された。また、Cubist 社は、菌血症及び感染性心内膜炎には、疾患の重症度を考慮し、皮膚・軟部組織感染症 (4mg/kg) より高用量での治療が望ましいと考え、本剤の用量を 6mg/kg とし、海外第 III 相試験 (0102 試験) を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、本剤 6mg/kg QD 静脈内投与において、対照薬に対して非劣性が検証され、安全性も同様であることが確認された。
- 海外では、右心系感染性心内膜炎を含む菌血症患者に対して、本剤 6mg/kg QD 静脈内投与が承認されている。

〈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・潰瘍の二次感染患者に対する用量 (4 mg/kg) について〉

- Lilly 社が実施した、グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症や菌血症患者などを対象とした海外第 II 相試験 (B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験) で、本剤 2mg/kg QD 投与は、皮膚・軟部組織感染症患者では有効性を示したが、菌血症など重症度の高い疾患では対照薬と

比べて有効性が低かった。そのため、重度の皮膚・軟部組織感染症を含むグラム陽性菌感染症に対する至適用量は、2mg/kg よりも高用量が望ましいと考えられた。

- Cubist 社は、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する用量を本剤 4mg/kg として、2つの海外第Ⅲ相試験（9801 試験及び 9901 試験）を実施し、本剤 4mg/kg QD 静脈内投与と対照薬（VCM 又は半合成ペニシリン）とで同程度の有効性及び安全性が確認された。
- 海外では、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する用量として 4mg/kg が承認されている。

また、国内第Ⅰ相試験（001 試験）において、本剤単回及び反復静脈内投与した際の薬物動態は、日本人と外国人健康成人とで類似しており、国内第Ⅰ相試験（001 試験）のみで測定した β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加の有害事象がみられたものの、日本人で特に懸念される安全性上の問題は認められなかった。国内外では、抗 MRSA 治療薬として、いずれも標準的に VCM が使用されており、MRSA 感染症治療の国内外の医療環境に大きな差はなく、国内外の MRSA 臨床分離株に対する感受性は同様であった。したがって、国内第Ⅲ相試験では、海外での承認用法・用量と同一の用法・用量を用いて、MRSA 感染症に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、MRSA 感染症患者での良好な忍容性及び有効性が確認されたため、申請用法・用量を海外での承認用法・用量と同一とした。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえて、本剤の用法・用量として、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・潰瘍の二次感染に対して 4mg/kg QD、敗血症及び感染性心内膜炎に対して 6mg/kg QD と設定することは、了承可能であると考え。ただし、海外第Ⅰ相試験（B8B-MC-AVAP 試験）で本剤 4mg/kg BID 投与された 2 例において、本剤投与と関連する筋痛や筋力低下を伴う顕著な CPK 増加が認められ、以降の開発においては QD 投与での開発が進められたこと、非臨床の検討から、1 日総投与量が同一であれば、1 回投与に比べ、分割投与において骨格筋毒性が強くと認められたことから、用法を遵守するよう、注意喚起を行う必要があると考える。

③ 投与時間について

申請者は、本剤の投与方法として、30 分間点滴静脈内投与に加え、救急や外来での治療に有用な 2 分間静脈内投与も設定したと述べている。

機構は、日本人患者に対して 2 分間静脈内投与を用いた臨床試験が実施されていないことから、投与方法として 2 分間静脈内投与を設定することが適切と考える理由について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外では、当初は 30 分間点滴静脈内投与のみが承認されていたが、救急治療や外来でのニーズから、2 分間静脈内投与での海外第Ⅰ相試験（DAP-001 試験及び DAP-003 試験）が実施された。これらの臨床試験では、外国人健康成人に対して本剤 6mg/kg（単回投与）及び本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg（反復投与）を 2 分間静脈内投与し、良好な忍容性が認められた。また、外国人

健康成人に、本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg を 2 分間静脈内投与した時の薬物動態プロファイルは、いずれの用量でも 30 分間点滴静脈内投与時と同様であった（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 2 分間静脈内投与と 30 分間静脈内投与での薬物動態パラメータの類似性について」の項、参照）これらの結果から、2 分間静脈内投与は、2009 年に EU で承認されて以来、2010 年 5 月現在、38 カ国（地域）で承認されている。また、外国人健康成人に本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg を 2 分間反復静脈内投与した際の C_{max} （各々 62.83 及び 91.83 μ g/mL）は、日本人健康成人に本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg を 30 分間反復静脈内投与時（各々 58.0 及び 83.8 μ g/mL）よりやや高い値を示したが、日本人健康成人男性で本剤 12mg/kg 単回静脈内投与及び 10mg/kg 7 日間反復静脈内投与時において良好な安全性及び忍容性が示されていることから（「<提出された資料の概略> (1) 1) 日本人健康男性を対象とした国内第 I 相試験」の項、参照）、日本人に対する 2 分間静脈内投与の安全性に問題はないと考えた。なお、海外での製造販売後安全性調査では、2 分間静脈内投与の安全性を調査したデータはなく、現在までに収集した自発報告のうち、投与時間が 2 分間又は 30 分以内の患者は 8 例で、うち 6 例に有害事象（誤った投与速度 6 件、悪心 2 件、浮動性めまい、頭痛、多剤過量投与、頸部痛、腎不全、急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、血中 CPK 増加、感染性心内膜炎、細菌性膿瘍、構語障害、嘔吐、下痢、脱水、嚥下障害、顔面神経麻痺、舌腫脹、口の感覚鈍麻、筋骨格不快感各 1 件<重複例あり>）が発現している。

機構は、現時点では、日本人における薬物動態・安全性の情報が得られていない 2 分間静脈内投与法を用法・用量に設定することは困難であると判断し、追加臨床試験の実施について申請者の見解を求めた。

申請者は、現時点では、日本人を対象とした 2 分間静脈内投与での薬物動態の検討は行わないこととし、本申請用法・用量から 2 分間静脈内投与を取り下げる旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承し、投与方法としては国内第 III 相試験で検討された 30 分間点滴静脈内投与のみとすることが適切であると判断した。なお、本剤の 2 分間静脈内投与については、水分制限などを行っている症例や、外来、在宅治療等での適切な MRSA 治療の機会をより広く提供できる可能性については理解できることから、本邦での医療現場における必要性を踏まえて、今後も引き続き臨床試験の実施について検討を行うことが望ましいと考える。

④ 投与期間について

国内第 III 相試験において、皮膚・軟部組織感染症及び敗血症に対しての本剤の投与期間は、それぞれ 7~14 日間及び 14~42 日間と設定されており、平均投与期間は各々 9.98 日間及び 19.5 日間であった。

機構は、投与期間の目安について、添付文書の臨床試験成績の項のみで情報提供することとした理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

通常、抗 MRSA 薬の使用は、耐性菌の出現等を防ぐため、投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の

期間の投与にとどめることとされており、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」でも、その旨を注意喚起している。本剤が投与される患者は様々な背景を持ち、重症の感染症も含まれると予想されることから、投与期間は「用法・用量」又は「用法・用量に関連する使用上の注意」で制限を設けず、個々の患者の状態を把握する医師が判断するのが適切であると考えた。なお、本剤の国内第Ⅲ相試験の最長投与期間が 42 日間であったことは、投与期間を判断する上で重要な情報になると考え、「臨床成績」に記載した。

本剤の適応症（案）のうち、特に敗血症及び感染性心内膜炎では、患者背景や疾患の状態により、42 日間を超える投与が必要となる場合も想定される。

国内第Ⅲ相試験では、本剤を 43 日以上投与した患者はいなかった。海外臨床試験では、3 例（DAP-IE-01-02 試験）に本剤を 43 日以上投与したが、いずれの患者でも 43 日目以降に発現した副作用は認められなかった。また、有害事象の発現が大幅に増加したり、特定の有害事象が発現したりする傾向はみられなかった。また、海外 PSUR によると、本剤は、累計 118 万例を超える患者に投与されたと推定されるが、本剤の長期投与による有害事象の発現の増加は報告されていない。以上より、本剤を 43 日間以上投与した場合の安全性情報は限られているものの、安全性上の懸念事項はみられておらず、リスク・ベネフィットの観点から、得られる有効性のベネフィットの方が上回るものと判断した。

これらの状況を踏まえ、投与期間は「臨床成績」の項に、試験デザインとして記載し、投与期間を検討するための参考情報として情報提供することが適切であると考え。

機構は、安易に投与を継続することは耐性菌出現の観点からも推奨できないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において皮膚・軟部組織感染症について投与期間の目安（原則として 14 日間以内）を記載すべきと考える。ただし、敗血症及び感染性心内膜炎については、長期間投与が必要となる症例があることは想定できることから、漫然と長期投与しない旨を添付文書などで注意喚起することで差し支え無いと考える。また、長期投与時の有効性・安全性についてのデータは限られていることから、製造販売後に長期投与がなされた症例があれば、情報収集し、安全性上の懸念が認められた場合など、必要に応じて臨床現場へ情報提供を行うべきであると考え。

2) 腎機能障害患者に対する用量調節について

申請者は、本剤を腎機能障害患者に投与する際の用量調節について以下のとおり説明している。

本剤は主に腎臓で排泄されることから、腎機能は本剤の薬物動態に影響する最も重要な因子である。海外臨床薬理試験データの PPK 解析により、軽度から中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～80mL/min）での AUC_{0-24hr} は、正常腎機能患者と比べて大きな差はみられなかった。一方、重度腎機能障害（CLcr：30mL/min 未満）、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎機能障害を合併する患者では、本剤の AUC_{0-24hr} が、正常腎機能患者と比べ約 2 倍高かった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>4) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験」の項、参照）。よって、海外の添付文書では、CLcr30mL/min 未満、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎機能障害を合併する患者では、本剤の用法・用量を調節して投与することが記載されている。

また、海外第IV相試験（DAP-4REN-03-06 試験）では、本剤 4mg/kg を 48 時間ごとに投与した際の安全性は良好であった。

国内第 I 相試験（001 試験）の結果から、日本人の薬物動態は、外国人の薬物動態と類似していたことから、以下のように、外国人と同様に CL_{cr} に応じて本剤の用量を調節する旨を注意喚起することとした。

CL _{cr} (mL/min)	効能・効果	
	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
≥30	1回 6mg/kg を 24 時間ごと	1回 4mg/kg を 24 時間ごと
<30 (血液透析 [†] 又は CAPD を受けている患者を含む)	1回 6mg/kg を 48 時間ごと	1回 4mg/kg を 48 時間ごと

[†]:可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週 3 回でも可。

また、本剤投与により、CPK 増加が生じる可能性があるため、本剤の投与中は定期的に（週 1 回以上）モニタリングすることとし、添付文書に記載した。

機構は、以下の議論を踏まえて、末期腎不全患者を含む腎機能障害患者における用法・用量について、了承可能であると考えた。ただし、検討症例が限られていることから、製造販売後も腎機能障害患者に対する有効性・安全性について、情報を収集する必要があると考える。

① 中等度腎機能障害患者における用量調節について

外国人腎機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験（DAP-00-01 試験）において、中等度腎機能障害患者の曝露量は正常腎機能患者に比べて上昇することが確認されている。機構は、中等度腎機能障害患者に対する用量調節の必要性について、曝露量及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

外国人腎機能障害患者（DAP-00-01 試験及び DAP-MDRI-01-09 試験）及び日本人感染症患者（002 試験）並びに外国人感染症患者（DAP-SST-98-01 試験、DAP-SST-99-01 試験、DAP-BAC-98-03 試験、DAP-RRC-98-04 試験、DAP-CAP-00-05 試験、DAP-CAP-00-08 試験及び DAP-IE-01-02 試験）に本剤 4mg/kg 又は 6mg/kg を静脈内投与（30 分間点滴）した際の曝露量（AUC_{0-24hr}、C_{max} 及び C_{24hr}）を腎機能障害の重症度別に検討した。

その結果、腎機能障害患者及び感染症患者に本剤 4mg/kg QD 静脈内投与（30 分間点滴）した際の、正常腎機能被験者及び感染症患者に対する軽度腎機能障害患者及び感染症患者並びに中等度腎機能障害患者及び感染症患者の曝露量の算術平均比は、AUC_{0-24hr} で各々 1.18～1.21 及び 1.08～1.65、C_{max} で各々 0.99～1.01 及び 0.87～1.04、C_{24hr} で各々 1.49～1.50 及び 1.24～1.98 であり、腎機能障害患者及び感染症患者に本剤 6mg/kg QD 静脈内投与（30 分間点滴）した際の定常状態での、正常腎機能被験者及び感染症患者に対する軽度腎機能障害患者及び感染症患者並びに中等度腎機能障害患者及び感染症患者の曝露量の算術平均比は、AUC_{0-24hr} で各々 0.75～1.17 及び 0.98～1.59、

C_{max} で各々0.74~0.82 及び 0.78~1.06、 C_{24hr} で各々0.61~1.80 及び 1.17~2.75 であった。また、得られた個々の患者の曝露量を腎機能障害の重症度別にプロットしたところ、 AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は、4mg/kg 及び 6mg/kg のいずれの用量でも、軽度及び中等度腎機能障害で、おおむね正常腎機能の変動範囲に含まれていた。 C_{24hr} は、4mg/kg では軽度及び中等度腎機能障害で、おおむね正常腎機能の変動範囲に含まれていたが、6mg/kg では腎機能の低下に伴って増加する傾向を示した。

安全性については、「(2) 7) 腎機能低下患者に対する安全性について」の項で議論したとおり、腎機能の低下に伴って発現率が大きく増加する有害事象は見られなかった。

以上、軽度から中等度腎機能障害被験者及び感染症患者の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の算術平均比は、正常腎機能被験者・感染症患者と比べ若干の差がみられるものの、いずれも個体間変動の範囲内であること、 C_{24hr} は 6mg/kg 投与時に腎機能の低下に伴って増加する傾向がみられるものの、 AUC_{0-24hr} 及び C_{max} には影響のない程度であること、有害事象発現率にも大きな差はみられないことから、中等度腎機能障害感染症患者に対して用量調節を行わないことは適切であると判断した。

機構は、中等度腎機能障害患者の曝露量は正常腎機能被験者・感染症患者と比較して高くなる可能性はあるものの、おおむね正常腎機能被験者の曝露量の変動範囲内に含まれることを理解した。また、海外試験の結果から、心臓障害の有害事象発現率には、腎機能の低下に伴う増加傾向が見られるものの、臨床的に重大な事象はなかった。その他、腎機能の低下に伴って発現率が大きく増加する有害事象がみられなかったことより、中等度腎機能障害患者での腎機能低下による曝露量の増加は、安全性上重大な問題が生じないレベルであると考ええる。中等度腎機能障害患者において用量調節は不要であると考えられるものの、腎機能の低下に伴い本薬の血漿中濃度は上昇すること、腎機能低下患者に対する海外第 I 相試験において、血中 CPK の増加が認められた症例が一定数認められたこと（「(2) 7) 腎機能低下患者に対する安全性について」の項、参照）から、添付文書においては、腎機能障害患者では血漿中濃度が上昇するため慎重に投与する旨を注意喚起する必要があると考える。

② 末期腎不全患者における用量調節について

機構は、末期腎不全患者（CAPD 及び HD 実施患者）に対する用量調節の適切性について、血漿中濃度のシミュレーション結果を用いながら説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

正常腎機能～中等度腎機能障害（ $CLcr$ ：>30mL/min）の外国人感染症患者に本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg を静脈内投与（30 分間点滴）した際の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ 又は AUC_{0-24hr} 及び C_{max} ）から AUC_{0-24hr} ターゲット曝露量範囲¹²¹を 4mg/kg 投与時及び 6mg/kg 投与時で各々280.7~478.7 μ g·hr/mL 及び 465~761 μ g·hr/mL、 C_{max} ターゲット曝露量範囲¹²²を各々49.1~73.4 μ g/mL 及び 66~112 μ g/mL と設定し、

¹²¹ DAP-SST-98-01 試験、DAP-SST-99-01 試験、DAP-BAC-98-03 試験、DAP-RRC-98-04 試験、DAP-CAP-00-05 試験及び DAP-CAP-00-08 試験から得られた正常腎機能～中等度腎機能障害（ $CLcr$ ：>30 mL/min）の外国人感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症等）に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 、及び DAP-IE-01-02 試験から得られた正常腎機能～中等度腎機能障害（ $CLcr$ ：>30 mL/min）の外国人感染症患者（菌血症及び感染性心内膜炎）に本剤 6mg/kg QD 反復静脈内投与した際の定常状態での AUC_{0-24hr} を PPK 解析し、それぞれ算出した値の 25~75 パーセントイルとした。

¹²² DAP-SST-98-01B 試験から得られた正常腎機能～中等度腎機能障害（ $CLcr$ ：>30 mL/min）の外国人感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症）に本剤 4mg/kg QD 反復静脈内投与した際の C_{max} 、及び DAP-IE-01-02 試験の PPK 解析結果から得られた正常腎機能～中等度腎機能障害（ $CLcr$ ：>30 mL/min）の外国人感染症患者に本剤 6mg/kg QD 反復静脈内投与した際の定常状態での C_{max} の

また、外国人健康成人で安全性が確認されている最高用量である 12mg/kg での曝露量 (AUC_{0-24hr} 及び C_{max}) から AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の安全閾上限を各々 1,422µg·hr/mL 及び 197µg/mL と設定し、シミュレーションにより得られた末期腎不全患者の推定曝露量 (AUC 及び C_{max}) を比較検討した。

Win-Nonlin 及び Microsoft Excel を用いて 2 コンパートメントモデルにより、外国人腎機能障害患者を対象に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与した試験 (DAP-00-01 試験) で得られた末期腎不全患者 (HD 実施) の HD 非実施日の本薬の血漿中濃度推移を基に、本剤 4mg/kg 及び 6mg/kg を末期腎不全患者 (HD 及び CAPD 未実施) 及び末期腎不全患者 (CAPD 実施) に 48 時間間隔で反復静脈内投与、及び末期腎不全患者 (HD 実施) に週 3 回の HD 実施のスケジュール¹²³ (48 時間-48 時間-72 時間) にあわせて反復静脈内投与した際の本薬の血漿中濃度推移をシミュレートした。なお、HD 実施時のシミュレーションでは、4 時間の HD により最大 30% (平均 15%) 程度の本薬が除去された結果 (DAP-00-01 試験) を考慮して HD 実施時のみかけの消失速度定数を設定し、CAPD 実施時のシミュレーションでは、CAPD により 48 時間で最大 13% (平均 11%) 程度の本薬が除去された結果 (DAP-00-01 試験) を考慮して CAPD 実施時のみかけの消失速度定数を設定した。

その結果、得られた本薬の血漿中濃度推移より算出した定常状態での推定曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、下表のとおりである。

末期腎不全患者における本剤 4 及び 6mg/kg 反復静脈内投与した際の定常状態での曝露量の推定値

		用法	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	AUC _{24-48hr} (µg·hr/mL)	AUC _{48-72hr} (µg·hr/mL)	AUC _{0-168hr} (µg·hr/mL)
4mg/kg	末期腎不全 HD [†] 未実施	Q48hr	54.8	798	482	798	4638
	末期腎不全 HD [†] 未実施	Q48+48+72hr	48.6~53.9 [§]	781	471	289	3838
	末期腎不全 HD [†] (投与後) [¶]	Q48+48+72hr	43.9~47.1 [§]	496	285	175	2425
	末期腎不全 HD [†] (投与前)	Q48+48+72hr	45.1~48.6 [§]	680	409	246	3368
	末期腎不全 CAPD [‡]	Q48hr	51.9	723	409	723	4119
6mg/kg	末期腎不全 HD [†] 未実施	Q48hr	82.1	1196	722	1196	6950
	末期腎不全 HD [†] 未実施	Q48+48+72hr	72.9~80.8 [§]	1171	707	434	5756
	末期腎不全 HD [†] (投与後) [¶]	Q48+48+72hr	65.9~70.7 [§]	743	428	262	3637
	末期腎不全 HD [†] (投与前)	Q48+48+72hr	67.7~72.9 [§]	1019	614	369	5052
	末期腎不全 CAPD [‡]	Q48hr	77.9	1085	614	1085	6182

[†] 血液透析

[‡] 持続的携帯型腹膜透析

[§] 定常状態の1回目投与時の C_{max} ~ 3回目投与時の C_{max}

[¶] 投与終了後0~4時間に実施

^{||} 1 回目及び 2 回目投与時は投与終了後 44~48 時間に、3 回目投与時は投与終了後 68~72 時間に実施

25~75 パーセントイルとした。

¹²³ HD 実施のタイミングについては、本剤投与前 (投与開始前 4 時間~投与開始前) 及び投与後 (投与終了~投与終了後 4 時間) に実施した 2 つのパターンをシミュレートした。

末期腎不全患者 (HD 及び CAPD 未実施) 及び末期腎不全患者 (CAPD 実施) に本剤 4 及び 6mg/kg を 48 時間間隔で反復静脈内投与した際の定常状態での C_{max} はターゲット C_{max} の範囲内であり、 AUC_{0-24hr} はターゲット AUC_{0-24hr} よりも高く、投与のない 2 日目の $AUC_{24-48hr}$ もターゲット AUC_{0-24hr} の範囲内以上であり、また、 AUC 及び C_{max} はそれぞれ安全閾上限より低い値であることが推定されることから、これらの患者に本剤を投与する際は、48 時間間隔の投与が適切であると考えられる。

また、末期腎不全患者 (HD 実施) に本剤 4 及び 6mg/kg を 48 時間-48 時間-72 時間間隔で反復静脈内投与した際の定常状態について、血漿中本薬濃度は、本剤投与前に HD を実施した場合の方が、投与後に HD を実施した場合に比べ、HD 実施による影響が小さいこと、定常状態での推定曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、本剤投与前に HD を実施した場合はおおむねターゲット曝露量範囲内以上であったのに対し、投与後に HD を実施した場合は、ターゲット曝露量範囲を下回るケースが見られることから、週 3 回 (48 時間-48 時間-72 時間) HD 実施後の投与間隔が適切であると考えられる。

機構は、末期腎不全患者への投与経験は少ないものの、上記シミュレーションにより、重度腎機能障害感染症患者及びCAPD実施の末期腎不全感染症患者では 48 時間間隔、HD実施の末期腎不全感染症患者では週 3 回 (48 時間-48 時間-72 時間) HD実施後の投与間隔にすることで、健康成人で安全性が確認されている曝露量の範囲を大きく逸脱する可能性は低く、かつ有効性も期待できる曝露量の範囲内に調節することが可能であると考えられることから、申請者の提示した用量調整の目安については了承可能と考える。

(6) 小児に対する開発について

機構は、本剤の小児に対する開発について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

現時点では、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX。しかしながら、Cubist 社は、FDA から、The Pediatric Research Equity Act (PREA) に基づく複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSSI) の小児対象臨床試験の実施を求められたことから、小児患者 (2~17 歳) を対象に本剤 4mg/kg の単回投与薬物動態試験 (DAP-PEDS-05-01 試験) を実施した。本試験の結果、小児患者での本剤 4mg/kg の単回投与は安全で、忍容性は良好であることが確認された。しかしながら、低年齢群では、体重で補正したクリアランスが上昇した一方で曝露量 (C_{max} 及び AUC) 及び $t_{1/2}$ が青年群 (12~17 歳) と比較して減少した。本試験の結果を踏まえて、低年齢の小児患者での用量変更の必要性を判断するため、小児患者 (2~6 歳) を対象に本剤 8mg/kg 又は 10mg/kg の単回投与薬物動態試験 (DAP-PEDS-07-02 試験) を実施した。その結果、本剤 8mg/kg 又は 10mg/kg の単回投与は安全で、忍容性は良好であることが確認された。

また、現在、2 つの複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSSI) の小児対象臨床試験 (DAP-PEDS-07-03 試験及び DAP-PEDS-09-01 試験) を実施中である。DAP-PEDS-07-03 試験は、小児患者 (2~17 歳) を対象とした本剤の反復投与時の安全性及び有効性を検討する試験であり、DAP-PEDS-09-01 試験は、小児患者 (3~24 カ月) を対象とした本剤の単回投与薬物動態試験である。さらに、XXXXXXXXXX

。なお、

本邦における小児に対する開発は、海外での小児の至適用量の検討結果、及び日本人成人患者での製造販売後調査結果が得られた後に、改めて検討する予定である。

機構は、本邦における本剤の小児に対する開発の必要性について、臨床現場からの要望等も踏まえ、引き続き検討することが望ましいと考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のように説明している。

使用実態下における安全性・有効性に関する問題点を早期に把握するために、以下の点を調査することを目的とした使用成績調査（調査予定症例数 1000 例、中央登録方式、調査期間 6 年）を実施する。

- ・製造販売後の使用実態下での有効性・安全性（CPK 増加を含む筋骨格系障害、末梢神経障害、過敏症反応、ALT/AST 上昇を含む有害事象）の確認
- ・他の MRSA 治療薬からの切り替え例に対する有効性・安全性
- ・腎機能障害を有する患者での安全性・有効性

また、MRSA 臨床分離株の薬剤耐性獲得を経時的に確認するために特定使用成績調査として薬剤感受性試験（1500 例）を実施する。

機構は、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・感染性心内膜炎・敗血症における有効性
- ・併用抗菌薬（局所処置・局所抗菌薬を含む）投与時の有効性
- ・6mg/kg 投与時の安全性について
- ・好酸球性肺炎の発現状況について
- ・長期投与時の安全性

以上の機構の判断及びその他必要な検討事項については、専門協議で議論したい。

(8) その他

1) 製剤の含量規格について

機構は、本剤の含量規格（350mg 製剤）に関して、6mg/kg QD の点滴静注（敗血症、又は感染性心内膜炎への使用）において、仮に、体重 60kg の患者では 1 回 360mg の投与量となるため、2 バイアル目の大部分が廃棄されてしまう懸念があることから、以下について申請者の見解を求めた。

- ① 欧米では 500mg 製剤も販売されているにも係わらず、本邦で 350mg 製剤のみを承認申請した理由について
- ② 含量違いの製剤（特に、500mg 製剤）の本邦における必要性について

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の適応となる患者の数やその体重等を考慮すると、以下の理由により本邦では 350mg 製剤が最適であり、実際の臨床現場では、含量違いの製剤（500mg 製剤）の必要性は低いと考えている。

- ① 欧米では 500mg 製剤も販売されているにも係わらず、本邦で 350mg 製剤のみを承認申請した理由について

国内第Ⅲ相試験で組み入れられた患者に 350mg 製剤を使用すると仮定すると、6mg/kg QD 投与する敗血症及び感染性心内膜炎患者の 81.8%（9/11 例）が 1 回 1 バイアルを使用する結果となった。

また、2008 年に総入院患者約 238 万人を対象に厚生労働省が実施した院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）による、新規 MRSA 患者（14385 人）の感染症名別内訳の割合（菌血症：14.3%、手術創感染症：10.4%、皮膚・軟部組織感染症：10.3%）から、体重の分布が国内第Ⅲ相試験と同じであると仮定した場合のバイアル本数を算出した。その結果、本剤が投与される患者全体〔皮膚・軟部組織感染症（手術創の二次感染を含む）、敗血症及び感染性心内膜炎患者〕の 89.3%が 350mg 製剤を 1 回 1 バイアル使用する計算であり、2 バイアル使用する患者は 10.7%程度であった。

これらの国内臨床試験に組み入れられた患者と、本邦で本剤が投与される患者の体重の分布は、必ずしも一致しない可能性があるものの、本邦で本剤が投与される患者全体の約 90%（敗血症患者に限定しても 70%～80%程度）が 350mg 製剤により 1 回 1 バイアルで網羅されると推定されたことから、本邦では 350mg 製剤が最適であると考えた。

- ② 含量違いの製剤（特に、500mg 製剤）の本邦における必要性について

本邦における抗 MRSA 薬投与患者数は約 20 万人/年と推定され¹²⁴、適応症を考慮すると、本剤の投与対象となる MRSA 患者は最大で約 6～7 万人/年と考えている。本邦では 4 剤の抗 MRSA 薬が既に販売され、VCM が最も多くの患者（約 6 割）に投与されており、その割合はこの 10 年でほぼ一定である¹²⁵。本剤は肺炎に対する適応がないこともあり、海外で本剤が投与されているのは、処方日数で抗 MRSA 薬全体の 10%程度である。当該状況を踏まえると、本剤が投与される患者は多くても数万人/年程度であると考えられる。以上より、350mg 製剤と 500mg 製剤の 2 規格が存在した場合、実際に 500mg 製剤が処方され得るのは、このうちさらに 1/10 程度であり、各医療機関での 500mg 製剤の使用量及び頻度は極めて限られると考える。

¹²⁴ 2007～2009 年、から推定

¹²⁵ 2000～2009 年、から推定

機構は、350mg 製剤と 500mg 製剤の 2 規格が存在した場合、各医療機関での 500mg 製剤の使用量及び頻度は極めて限られていることから、本邦においては、500mg 製剤の必要性は低いとする申請者の回答は理解できるものの、500mg 製剤の必要性については、医療現場のニーズを踏まえて引き続き検討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、特に問題は認められなかったことから、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（CTD5.3.3.1.1 及び 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ及び治験薬の投与規定不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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、本剤の有効性は示され、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。

また、本剤は、既存の抗 MRSA 薬と異なる作用機序を有していることから、MRSA 感染症の治療薬の一つとして新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

【専門協議での論点】

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 効能・効果及び用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 17 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]	萬有製薬株式会社 (現、MSD 株式会社)
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 27 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) を基に、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。

(1) 有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験における併用薬・併用療法の本剤の有効性評価への影響について

国内第Ⅲ相試験では、併用投与が可能な抗菌薬として AZT 又は CLDM が規定されており、また局所処置 (局所抗菌薬の併用を含む) が可能とされていた。この点について、機構は、併用抗菌薬及び局所処置 (局所抗菌薬の併用を含む) が、本剤の有効性評価に影響を与える可能性は完全には否定できないものの、本試験においては、この点を考慮し、これらの併用抗菌薬の使用及び局所処置 (局所抗菌薬の併用を含む) がなされた症例は、有効性評価委員会が本剤の有効性評価への影響を検討し、影響が否定できない場合は無効又は判定不能とされる等の方策がなされていたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験の成績を評価することは可能と判断した。

一方、局所処置 (局所抗菌薬の併用を含む) の有無により本剤群の有効率に違いが認められており (審査報告 (1) 「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 2) ①併用薬・併用療法の本剤の有効性評価への影響について」の項、参照)、その理由については不明確であることから、製造販売後に併用薬・併用処置が本剤の有効性に与える影響について情報収集を行い、臨床現場に適宜提供することが必要であると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ 局所処置 (局所抗菌薬の併用を含む) の有無による有効性の違いについて、局所処置ありの患者群の臨床効果及び微生物学的効果の有効率が局所処置なしの患者群に比較して低い有効性を示している点に関しては、臨床所見の重症度の項目に感染面積 (皮膚病巣面積) や潰

瘍の深さのレベルなどが含まれていないため推測の域を出ないが、重症群が多く含まれていた可能性は否定できないと思われる。併用薬・併用処置の本剤の有効性に与える影響については、製造販売後に情報収集が必要と考える。

- 併用投与が可能な抗菌薬として選ばれた AZT と CLDM について、グラム陰性菌のみに抗菌活性を有する AZT は本剤の抗菌作用に影響は与えないと考える。一方、CLDM については、MRSA に対する CLDM の MIC が 128 μ g/mL を超えていたとしても、CLDM の sub MIC 濃度における毒素産生抑制など間接的な作用が関与した可能性は否定できない。そのため、CLDM の併用によって本剤の有効性評価に影響はないと言い切ることはできないと思われる。
- 併用抗菌薬の使用及び局所処置（局所抗菌薬の併用を含む）がなされた症例について、有効性評価委員会が本剤の有効性評価への影響を検討し、影響が否定できない場合は無効又は判定不能とされるという方策が適切かどうか不明である。併用あり、併用なしでの有効性を各々確認するという視点からは有効性を評価してもよいのではないかと考える。製造販売後に情報収集することでその理由が明確になるかどうかは分からない。

機構は、国内第Ⅲ相試験において CLDM 併用症例をすべて無効と判定した場合の本剤の有効性について申請者に確認したところ、下表が提出された。

国内第Ⅲ相試験における CLDM 投与例 3 例の有効性を無効と判断した場合の追跡有効性調査時の有効率 (MITT-MRSA 集団)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症	
	本剤 4mg/kg 群 (N=55)		VCM 群 (N=19)		本剤 6mg/kg 群 (N=4)	
	有効	有効率 (%) [†]	有効	有効率 (%) [†]	有効	有効率 (%) [†]
臨床効果 (有効性評価委員会判定)	44	80	15	78.9	2	50
微生物学的効果 (治験依頼者判定、 有効性評価委員会確認)	31	56.4	9	47.4	2	50

[†]有効率=有効/N×100 (%)

機構は、併用薬・併用療法の本剤の有効性評価への影響について、以下のとおり考える。

CLDM を併用した症例を無効と判断した場合の本剤の有効性を確認したところ、皮膚・軟部組織感染症において本剤 4mg/kg 群と VCM 群の間で有効性に大きな差は認められなかったことから、CLDM 使用による本剤有効性評価への影響は否定できないものの、本剤の有効性に関する判断に大きな影響を与えるものではないと考える。同様に、併用療法による本剤の有効性判定に及ぼす影響については、一般的に局所療法では局所的な改善が主であり、全身的な影響については、全身製剤（経口、注射剤）ほどは大きくないと考えられることから、本剤の有効性判定に与える影響については、機構の判断を覆すほどのものではないと考える。

なお、併用薬・併用療法と有効性との関連については、製造販売後に情報収集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

2) 皮膚・軟部組織感染症に対する有効性について

機構は、本剤 4mg/kg 群の皮膚・軟部組織感染症（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）に対する有効性について、国内第Ⅲ相試験は厳密な比較試験ではないものの、皮膚・軟部組織感染症に対する本剤群の臨床効果は、81.8%（45/55 例）であり、対照群として設定された VCM 群の臨床効果と同程度であったこと、申請適応症ごとの臨床効果についても、深在性皮膚感染症を除き、VCM 群と大きな違いはないことから、本剤 4mg/kg 投与時の有効性は期待できると考えた。また、深在性皮膚感染症については、検討された症例数は限られているものの、4/6 例で有効であったことから、本剤 4mg/kg 投与時の一定の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- ・ 深在性皮膚感染症の検討症例数が 6 例（蜂巣炎 5 例、膿瘍性疾患 1 例）であり、また、深在性皮膚感染症は VCM 群には症例が組み入れられていないため、有効性は不明確である。しかし、深在性皮膚感染症で 6 例中 4 例（蜂巣炎 3 例、膿瘍性疾患 1 例）において有効という結果からは、一定の有効性を期待できると考えられる。
- ・ 深在性皮膚感染症については、検討された症例数が 6 例と限られていることから、有効性を期待できると評価することは難しい。

機構は、海外第Ⅲ相試験（9801 試験/9901 試験）において、深在性皮膚感染症（せつ、よう、蜂巣炎、丹毒、膿瘍性疾患）と診断された MRSA 感染症に対する本剤 4mg/kg 群及び対照薬群の有効性を示すように申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。9801 試験/9901 試験において、MRSA による深在性皮膚感染症（furuncle、carbuncle、cellulitis、erysipelas 及び major abscess＜複合感染を含む＞）に対する本剤 4mg/kg 群及び対照薬群の追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定、MITT 集団：Modified ITT）は各々 61.5%（8/13 例）及び 55.6%（5/9 例）、微生物学的効果（ME 集団：Microbiologically Evaluable）は各々 45.5%（5/11 例）及び 44.4%（4/9 例）の有効率を示した。

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験において、皮膚・軟部組織感染症に対する本剤 4mg/kg 群の有効性は、VCM 群とほぼ同様であったことから、期待できると考える。そのうち、深在性皮膚感染症については、国内における検討症例が限られていたことから、国内外の試験デザインなどは異なっているものの、海外第Ⅲ相試験（9801 試験/9901 試験）における深在性皮膚感染症に対する本剤の有効性について確認したところ、対照薬群とほぼ同様の効果が認められていることから、本剤の深在性皮膚感染症に対する有効性は否定されるものではなく、また、国内第Ⅲ相試験の結果からも、一定の有効性が期待できると考える。しかしながら、国内の検討症例が限られていたことから、製造販売後調査において、有効性に関する情報収集をする必要があると考える。

3) 敗血症に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、敗血症症例は 4 例と限られていたことから、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の部分集団である複雑性菌血症の患者の定義を確認し、国

内第Ⅲ相試験における敗血症患者とほぼ同様の背景を有する患者であったことから、有効性検討を行うに際して 0102 試験成績を参考とすることは可能と判断した。

その上で、国内第Ⅲ相試験では、本剤 6mg/kg 群の 2/4 例で有効であったこと、0102 試験の部分集団においても、MRSA の検出された複雑性菌血症において対照薬群と同程度の有効性が示唆されていることから、本剤の敗血症に対する一定の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

4) 右心系感染性心内膜炎に対する有効性について

国内第Ⅲ相試験では、右心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性のデータは得られておらず、抗菌薬臨床評価ガイドラインで感染性心内膜炎の有効性の評価に必要とされる症例数を満たしていない。一方、機構は、一般的に重篤である MRSA を起炎菌とする感染性心内膜炎の症例数は限られていることから、海外第Ⅲ相試験（0102 試験）の成績を参考に右心系感染性心内膜炎の有効性を評価することもやむを得ないと考えた。

また、機構は、0102 試験では、MRSA の検出された右心系感染性心内膜炎患者における臨床効果は、本剤 6mg/kg 群 4/8 例及び対照薬群 3/7 例であり、同程度の有効性が示唆されていることから、右心系感染性心内膜炎に対する本剤の一定の有効性は期待できると考えた。ただし、左心系感染性心内膜炎患者に対する有効性は認められていない（臨床効果：本剤 6mg/kg 群 0/5 例）ことから、この点については、臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験及び海外製造販売後の安全性情報を中心に審査を行った結果、特に、筋障害、神経系障害、アナフィラキシー等の重篤なアレルギー症状の発現状況には注意する必要があると判断した。

また、日本人患者に対する本剤 6mg/kg 投与時、42 日を超える長期投与時及び日本人腎機能障害患者における安全性の情報は不足していることから、これらの安全性情報についても、製造販売後に収集する必要があると機構は判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ CPK の上昇について、その上昇症例の患者背景、発現時期、程度、持続時間などの情報が不明であるため、現時点で得られている情報を踏まえて、適切に情報提供する必要がある。
- ・ 日本人における高齢者（80 歳以上）の症例に対する安全性情報が不足しているため、情報収集することが望ましい。
- ・ アナフィラキシーについて投与開始直後の注意喚起を促すとされているが、国内第Ⅲ相試験でアナフィラキシー症例は、投与終了後に認められていることから、投与中の観察を行うよう注意喚起する必要がある。

機構は、これまで得られている臨床試験における CPK 上昇症例等の情報を踏まえて、本剤投与後何日目に CPK 上昇が発現した症例が多いのか、データを示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験及び主な海外第Ⅲ相試験における CPK 上昇例(最高値が 500IU/L 超)について、確認した。国内第Ⅲ相試験では、投与開始から投与終了後 3 日目までの CPK 上昇症例は、4 mg/kg 群の 1 例のみであり、この患者は本剤が 12 日間投与されており、CPK のベースラインは 135IU/L で、500IU/L を超えた相対日は投与開始後 12 日目(最終投与日)であり、その 6 日後に基準値範囲内になった。また、海外第Ⅲ相試験(cSSSI 試験：9801 試験、9901 試験及び 9801B 試験の併合)並びに菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(0102 試験)では、投与開始から投与終了後 3 日目までに CPK の最高値が 500IU/L を超えた症例は cSSSI 試験で 5.1% (28/550 例)、0102 試験で 10.0% (12/120 例) (以下、同順)であった。このうち、ベースラインでの CPK が 500IU/L 以下(又はデータなし)の患者は 3.5% (19/550 例)、8.3% (10/120 例)であり、CPK の最高値が 500IU/L を超えた患者が最も多かった日は、投与開始後 7 日目の 31.6% (6/19 例)、14 日目の 30.0% (3/10 例)であった。

0102 試験の CPK 上昇例を腎機能別に解析したところ、正常腎機能 (CLcr : >80mL/min) 、軽度腎機能障害 (CLcr : 50~80mL/min) 及び中等度腎機能障害 (CLcr : 30~<50mL/min) で、各々 6.5% (4/62 例)、6.9% (2/29 例) 及び 26.7% (4/15 例) であり、発現率は中等度腎機能障害で最も高かったが、CPK 上昇例のその他の患者背景には一貫した特徴はみられなかった。

機構は、高齢者に対する本剤の安全性及び CPK 上昇症例における、症状の発現状況や消褪までの時間等について情報が不足していると考えことから、製造販売後に情報収集する必要があると考え、申請者に指示した。また、アナフィラキシーに対する注意喚起について、投与開始直後だけでなく、投与中にも観察を十分に行う必要があると考え、その旨を注意喚起するよう申請者に指示した。

申請者は、了承した。

(3) 効能・効果について

1) 適応症について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項の及び以下の 1)、2) の議論を踏まえ、本剤の適応症を敗血症、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・潰瘍の二次感染とすることは了承可能と判断した。

また、感染性心内膜炎については、「(1) 4) 右心系感染性心内膜炎に対する有効性について」において記載したように、海外の試験成績を参考に右心系感染性心内膜炎の有効性及び安全性を評価することもやむを得ないと考えた。

参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験(0102 試験)の部分集団において、対照薬群と同程度の有効性が示唆されていることから、感染性心内膜炎に対する本剤の一定の有効性は期待できること、安全性について忍容可能と判断したことから、感染性心内膜炎を適応症に含めることは、

可能ではないかと考えた。ただし、感染性心内膜炎を、適応症に含める場合には、本剤の左心系感染性心内膜炎に対して、海外臨床試験において有効性を示す結果が得られておらず（臨床効果：0/5例）、右心系と異なり左心系では効果が期待されない点については、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意等を含め十分に情報提供を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ 感染性心内膜炎については、右心系と左心系で有効性が異なっていることから、適応症を「感染性心内膜炎（右心系に限る）」などと限定する、又は適応症は従来どおり感染性心内膜炎とし、添付文書において左心系感染性心内膜炎に対して効果が期待できないことを十分に情報提供する必要があると思われる。

機構は、適応症を右心系感染性心内膜炎に限定することも一案であるとするものの、既承認薬剤の効能・効果の記載を踏まえて、適応症を感染性心内膜炎とし、左心系感染性心内膜炎に対して効果が期待できないことを添付文書等において、十分に情報提供することが適切であると判断した。

2) 適応菌種について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、本剤 4mg/kg 群では VCM 群と同程度の微生物学的効果が認められたこと、本剤 6mg/kg 群でも 2/4 例で微生物学的効果が認められたこと、また、参考資料であるものの海外第Ⅲ相試験（0102 試験）において本剤 6mg/kg が、対照薬と同程度の微生物学的効果を示していること、*in vitro* 薬理試験の検討において、MRSA に対する本薬の抗菌活性が期待できることから、本剤の適応菌種を MRSA とすることは了承可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえると、本剤の用法・用量として、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・潰瘍の二次感染に対して 4mg/kg 1 日 1 回（QD）、敗血症及び感染性心内膜炎に対して 6mg/kg QD と設定することは、了承可能であると判断した。また、点滴時間について、2 分間静脈内投与については、取り下げる旨の回答が申請者より提出され、さらに臨床試験における点滴時間が 30 分間静脈内投与であったことから、投与時間は 30 分間静脈内投与のみとすることが適切であると判断した。

また、本剤の投与期間については、皮膚・軟部組織感染症では原則として、14 日間以内を目安とし、敗血症・感染性心内膜炎では、長期投与が想定されることから、具体的な投与期間の目安は設定しないものの、漫然と長期投与を行わない旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

用法・用量及び投与時間に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

また、投与期間については、専門委員から、以下のような意見が述べられた。

- ・ 本薬剤の適応となっている皮膚・軟部組織感染症は全般的に難治性の疾患が多く、多くの例で7日間以上の投与がなされる可能性が高いと思われるため、14日間を一つの目安とすることは適当と考える。また、感染性心内膜炎は14日間では中途半端な治療になる可能性が高いが、敗血症で14日間を越えて投与しなければいけない症例は比較的少ないのではないかとと思われる。
- ・ 漫然とした抗菌薬投与により病態の重症化を見逃す危険を回避するためにも皮膚・軟部組織感染症では14日で一旦効果を判定し、全身感染への変化の有無をチェックすべきと考える。感染性心内膜炎では効果判定は綿密に行い漫然と投与することによって手術時期を逸しないよう注意が必要である。
- ・ 特に、敗血症や感染性心内膜炎などでは治療に難渋する機会が多いことから、投与期間の上限を設定しなければならないほどの安全性上の懸念がなければ、投与期間の目安を設定しないことが適当と考える。
- ・ 皮膚・軟部組織感染症の投与期間について、14日間以内を目安とすることの根拠が明確ではないため、あえて投与期間の目安を設定する意義は高くなく、疾病の治療上必要な最小限の投与期間にとどめることなどの注意喚起で十分であると考ええる。

機構は、投与期間について以下のとおり考える。

本剤の投与期間について、当初、皮膚・軟部組織感染症では原則として、14日間以内を目安とし、敗血症・感染性心内膜炎では、長期投与が想定されることから、具体的な投与期間の目安は設定しないものの、漫然と長期投与を行わない旨の注意喚起を行うことが適切であると考えた。しかしながら、①皮膚・軟部組織感染症に対して14日間以内という目安は、臨床試験で設定された投与期間をもとにしたものであるものの、重症度の高い症例も想定されることから、一律に投与期間の目安を設定することは難しいこと、②安全性について、現時点において本剤の長期間投与により、重篤な事象の発現頻度が増加するなどの傾向が認められておらず、重大な懸念事項についても認められないこと等を踏まえると、投与期間の目安を具体的に情報提供する必要性は高くないと考える。したがって、本剤が漫然と長期投与されないために、本剤の継続投与の必要性を判断し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることとの旨を注意喚起することが適切であると判断した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

使用実態下における安全性及び有効性に関する問題点を早期に把握するために、以下の点を調査することを目的とした使用成績調査（調査予定症例数1000例、中央登録方式、調査期間6年）を実施する。

- ・ 製造販売後の使用実態下での有効性・安全性（CPK増加を含む筋骨格系障害、末梢神経障害、過敏症反応、ALT/AST上昇を含む有害事象）の確認

- ・ 他の MRSA 治療薬からの切り替え例に対する有効性・安全性
- ・ 腎機能障害を有する患者での安全性・有効性

また、MRSA 臨床分離株の薬剤耐性獲得を経時的に確認するために、特定使用成績調査として薬剤感受性試験¹²⁶（1500 例）を実施する。

機構は、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・ 感染性心内膜炎及び敗血症における有効性について
- ・ 併用抗菌薬（局所処置・局所抗菌薬の併用を含む）投与時の有効性について
- ・ 本剤 6mg/kg 投与時の安全性について
- ・ 好酸球性肺炎の発現状況について
- ・ 長期投与時の安全性・有効性について

以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ 右心系感染性心内膜炎については、国内症例が収集されなかったことから、有効性の情報を収集すべきであり、また再発を来すことが多いので長期転帰についても確認する必要があると考える。
- ・ 本剤の作用機序は既承認の抗 MRSA 薬とは異なるため、耐性菌出現状況については、製造販売後に十分情報収集する必要があると考える。また、調査終了後においても、感受性について引き続き、国内外の情報（文献等を含む）を収集し、感受性の低下など懸念が生じた場合には、新たな感受性調査の実施を検討する必要があると考える。

機構は、申請者の提示した内容に加えて、機構が情報収集する必要があると判断した上記の項目についても情報収集できるような製造販売後調査の計画とするように指示したところ、申請者は了承した。

(6) その他

専門委員から、今回の申請により新たな抗 MRSA 薬が加わることになるため、関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供が望まれるとの意見が述べられた。

機構は、関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

III. 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。

¹²⁶ 感受性測定薬剤は、本剤、VCM、TEIC、LZD、ABK、MPIPC。

頁	行	改訂前	改訂後
67	34	22.9% (11/48 例)	52.1% (25/48 例)
68	4	52.1% (25/48 例)	22.9% (11/48 例)

IV. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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分かけて点滴静注する。

[承認条件] 患者より検出されたMRSAのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。