

# キュビシン静注用350mgに関する資料

## 第2部(モジュール2) CTDの概要(サマリー)

### 2.2 緒言

MSD株式会社

## 目次

	頁
略号及び用語の定義.....	2
2.2 緒言.....	3

### 略号及び用語の定義

略号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	治療薬物モニタリング

## 2.2 緒言

ダプトマイシン(以下、本剤)は、新規の環状リポペプチド系抗生物質であり、放線菌 *Streptomyces roseosporus* の発酵産物である。本剤は、グラム陽性菌の細胞膜に結合及び浸透し、速やかに膜電位の脱分極を引き起こし、蛋白質、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより細菌を死滅させる、新しいクラスの点滴静脈内注射用抗菌薬である。

1961年に初めて報告されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、MRSA)は、40年以上経過した現在でも臨床現場で大きな問題となっている。従来から、黄色ブドウ球菌は様々な感染症の主な起炎菌の一つであり、皮膚・軟部組織又は全身に感染し、コアグラゼ、 $\alpha$ -ヘモリジンなど多くの酵素及び毒素を産生して、重篤な感染症を引き起こすことが知られている[資料5.4: 1]。このうち、MRSA は、臨床において主要な薬剤耐性菌であり、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)と同様に重症化しやすい上に、新規抗菌薬の開発のたびに、巧妙に耐性機序を獲得し、難治化することが問題となっている。また、近年増加している市中感染型 MRSA は、深刻な問題となりつつある[資料5.4: 2]。

本邦では、MRSA が1980年代後半から急速に蔓延しており、2006年の厚生労働省の院内感染対策サーベイランス(JANIS)によると調査対象総入院患者約76万人中、約4,000人(約0.5%)が薬剤耐性菌感染症患者であり、このうちの約92%の患者でMRSA が関与していることが報告されている[資料5.4: 3]。

一方、本邦でMRSA を適応菌種として承認されている抗菌薬には、グリコペプチド系のバンコマイシンとテイコプラニン、アミノグリコシド系のアルベカシン、オキサゾリジノン系のリネゾリドの4剤がある。これらの薬剤の中でバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンは、腎障害や第8脳神経障害の副作用がみられ、治療域が狭いため血中の治療薬物モニタリング(TDM)が必要となる[資料5.4: 4]。リネゾリドは腎毒性やTDMの必要性はないが、骨髄抑制の副作用がみられ、特に2週間以上の長期投与で血小板減少等が多くみられている[資料5.4: 4][資料5.4: 5]。また、バンコマイシン及びテイコプラニンは細胞壁合成阻害、アルベカシン及びリネゾリドは蛋白質合成阻害を作用機序とするが、いずれの薬剤に対しても耐性菌の出現がみられている。これらの事情から、新たなMRSA 感染症治療薬として副作用が少なく、TDM を実施せずとも安全に使用できる薬剤が必要とされている。また、今後の耐性菌出現抑制のためにも、新規作用機序を有する薬剤が望まれている。

本剤は、新規の作用機序で、多くの薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を有し、かつ良好な安全性プロファイルをもつことが示されている[2.6.2.2 項]。

米国では、本剤感性のグラム陽性菌 [MRSA を含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis* (バンコマイシン感受性菌のみ)] による複雑性皮膚感染症及び、メチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者などの血流感染(菌血症)を適応症として承認・販売されている[1.6 項]。また、海外では、世界71ヵ国で承認されており、広範な臨床試験結果及び市販後の安全性データにより、本剤の良好な忍容性及び有効性が裏付けられている[2.7.4 項][2.7.3 項]。

本邦では、第Ⅲ相試験結果より、MRSA による皮膚・軟部組織感染症及び敗血症に対する本剤の良好な安全性、忍容性及び有効性が示された[2.7.4 項][2.7.3 項]。

以上の経緯を踏まえ、本剤は MRSA 感染症治療の新たな選択肢となると判断し、本剤感受性の MRSA を適応菌種として、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・潰瘍の二次感染を適応症として、本邦で承認申請することとした。