

## 審査報告書

平成 25 年 8 月 7 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]	ゲンタシン注 10、同注 40、同注 60
[一 般 名]	ゲンタマイシン硫酸塩
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1 アンプル (1、1 又は 1.5mL) 中にゲンタマイシン硫酸塩 10、40 又は 60mg (力価) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 25 年 8 月 7 日

[販 売 名] ゲンタシン注 10、同注 40、同注 60

[一 般 名] ゲンタマイシン硫酸塩

[申 請 者 名] MSD 株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 24 年 11 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の申請用法・用量における有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高用量投与により本薬の血中濃度が上昇すると考えられることから、本剤投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>

ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、中耳炎

(変更なし)

[用法・用量] 通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として 1 日 3mg (力価) /kg を 3 回に分割して筋肉内注射または点滴静注する。增量する場合は、1 日 5mg (力価) /kg を限度とし、3~4 回に分割して投与する。

小児では、1 回 2.0~2.5mg (力価) /kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射または点滴静注する。

点滴静注においては 30 分~2 時間かけて注入する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(下線部変更)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 25 日

### I. 申請品目

[販 売 名] ゲンタシン注 10、同注 40、同注 60  
[一 般 名] ゲンタマイシン硫酸塩  
[申 請 者 名] MSD 株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 11 月 15 日  
[剤 形・含 量] 1 アンプル (1、1 又は 1.5mL) 中にゲンタマイシン硫酸塩 10、40 又は 60mg (力  
価) を含有する注射剤  
[申 請 時 効 能・効 果] <適応菌種>  
ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバ  
クター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデン  
シア属、綠膿菌  
<適応症>  
敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜  
炎、中耳炎  
(変更なし)  
[申 請 時 用 法・用 量] 通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として 1 日 3mg (力価) /kg を 3 回に分  
割して筋肉内注射または点滴静注する。増量する場合は、1 日 5mg (力価) /kg  
を限度とし、3~4 回に分割して投与する。必要に応じ、1 日 80~120mg (力価)  
を 2~3 回に分割して筋肉内注射または点滴静注することもできる。  
小児では、1 回 2.0~2.5mg (力価) /kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射または点滴静  
注する。必要に応じ、1 回 0.4~0.8mg (力価) /kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射す  
ることもできる。  
点滴静注においては 30 分~2 時間かけて注入する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(下線部変更)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ゲンタマイシン硫酸塩（以下、「本薬」）は、米国シェリング社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.）で開発されたアミノグリコシド系抗生物質であり、グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌に対して抗菌活性を示すとされている。

本邦では塩野義製薬株式会社により、1968 年 2 月に、細菌感染症患者（成人及び小児）に対する本薬注射剤（以下、「本剤」）の筋肉内投与が承認され、1977 年 1 月には、追加の適応症が承認された。そ

の後、エッセクス日本株式会社（現「MSD 株式会社」）により開発が引き継がれ、成人及び小児を対象とした本薬の静脈内投与による国内臨床試験（S■ 試験）が実施され、成人における静脈内投与については 1986 年 3 月に承認された<sup>1)</sup>。その後、小児患者を対象に高用量静脈内投与<sup>2)</sup>に係る試験（S■ 試験）が追加で実施され、19■ 年 ■ 月に製造承認事項一部変更承認申請が行われたが、取り下げられている。

欧米における本剤の承認用量は、成人及び小児とも本邦における承認用量を上回っており、「本邦の承認用量では目標血中ピーク濃度に達せず、本薬の効果が十分に発揮されない可能性がある」との理由から、社団法人日本感染症学会及び日本感染症教育研究会より本剤の高用量投与に関する開発要望が提出された。厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、2010 年 12 月に厚生労働省より申請者に対し開発要請がなされた（2010 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。

今般、健康成人を対象に第 I 相試験（P08311 試験）が実施され、当該試験成績及び本剤反復投与時のシミュレーション結果を根拠として、過去に実施された国内臨床試験及び国内使用成績調査の再集計結果、並びに国内外における公表文献等を参考に、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では、本剤は、2013 年 5 月現在、58 カ国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### （i）薬理試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

#### （1）効力を裏付ける試験

本申請に際し、新たな薬理試験成績は提出されていないものの、参考資料として、本邦における本薬の適応菌種<sup>3)</sup>の国内外臨床分離株を対象に、本薬に対する感受性を調査した公表文献が提出された。

なお、提出された公表文献は、国内公表文献については、医学中央雑誌刊行会の文献データベースより「ゲンタマイシン」、「感受性」、「疫学」及び「サーベイランス」をキーワードとし、調査期間を 1983 年（収録開始年）～2012 年 1 月として検索され、海外公表文献については、MEDLINE より

「gentamicin」、「susceptibility」、「MIC」及び「surveillance」をキーワードとして、調査期間を 1975 年 1 月～2012 年 1 月、対象地域を北米及び欧州諸国として検索され、135 報（国内公表文献 50 報、海外公表文献 85 報）が提出された。

#### 1) 本邦における適応菌種の国内外臨床分離株を対象とした本薬に対する感受性について

近年の海外臨床分離株、並びに国内臨床試験（S■ 試験及び S■ 試験）実施時期（1980 年代）及び近年の国内臨床分離株について、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー及び緑膿菌の本薬に対する感受性の概略は下表の

<sup>1)</sup> 小児における静脈内投与についても承認申請されたが、収集されたデータのほとんどが既承認用量を超える用量での使用経験であったこと等の理由により、小児の静脈内投与については承認されなかった。

<sup>2)</sup> 2～2.5mg/kg/回を 1 日 2～3 回静脈内投与

<sup>3)</sup> 本薬に感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌

とおりであった<sup>4)</sup>。なお、プロビデンシア属の本薬に対する感受性は、1986～1987年に分離された本邦の小児由来臨床分離株の報告<sup>5)</sup>のみであり、本薬の MIC<sub>90</sub> は 50µg/mL であった。

表 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性の推移

菌種	海外/国内	分離年(公表年)	株数	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	文献 No.
<i>Staphylococcus aureus</i>	海外	2007 年	555	1	1
		2007～2009 年	80	2	2
	国内	1981 年	50	25	3
		1982 年	31	50	4
		1982～1983 年	50	50	5
		1989 年	50	>100	6
		2006～2007 年	33	>128	7
		2007～2008 年	25	>128	8
		2008～2009 年	24	>128	9
		2009～2010 年	25	>128	10
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> (MRSA)	海外	2008～2009 年	51	≥32	11
	国内	2006 年	130	128	12
		2007 年	135	128	13
		2008 年	113	128	14
メチシリン感性 <i>S. aureus</i> (MSSA)	海外	2006 年	779	2	15
	国内	2008～2009 年	48	≤1	11
		2006 年	75	32	12
		2007 年	91	8	13
		2008 年	76	8	14
<i>Escherichia coli</i>	海外	2006 年	1060	4	15
		2007 年	781	4	1
		2007 年	1560	2	16
		2007～2009 年	1581	2	2
		2008 年	1132	8	16
		2009 年	1097	4	16
		2009 年	3050	32	17
	国内	1981 年	50	1.56	3
		1982 年	29	1.56	4
		1982～1983 年	50	1.56	5
		1989 年	50	1.56	6
		2006 年	31	2	18
		2006～2007 年	29	32	7
		2007～2008 年	43	32	8
		2008 年	255	8	19
		2008 年	43	64	20
		2008～2009 年	51	2	9
		2009～2010 年	55	2	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	海外	2007～2009 年	274	≤0.5	2
		2009 年	1155	64	17
	国内	1981 年	50	3.13	3
		1982 年	31	0.39	4
		1982～1983 年	50	0.39	5
		1989 年	50	1.56	6
		2006 年	74	0.5	12
		2006 年	17	1	18
		2006～2007 年	15	0.5	7
		2007 年	122	0.5	13
		2007～2008 年	18	0.5	8
		2008 年	93	0.25	19
		2008 年	23	1	20
		2008 年	126	0.5	14
		2008～2009 年	19	0.5	9
		2009～2010 年	13	1	10
	海外	2007～2009 年	46	≤0.12	2
	国内	2009～2010 年	10	1	10

<sup>4)</sup> プロビデンシア属は、国内及び海外ともに近年の報告が検索されなかつたため、比較できなかつた。

<sup>5)</sup> 出口浩一他, *Jpn J Antibiotics*, 41: 530-537, 1988

菌種	海外/国内	分離年（公表年）	株数	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	文献 No.
<i>Enterobacter cloacae</i>	海外	2007～2009 年	54	≤0.5	2
		1989 年	30	12.5	6
		2006～2007 年	14	0.5	7
		2007～2008 年	16	1	8
		2008～2009 年	13	0.5	9
		2009～2010 年	18	1	10
	国内	2003～2004 年	148	≤2	21
		1981 年	50	100	3
		1982 年	31	0.78	4
		1982～1983 年	50	100	5
		1989 年	50	50	6
		2001 年	50	2	22
		2001 年	71	1	23
		2004～2005 年	18	2	24
		2005 年	91	1	25
		2008 年	44	1	19
<i>Proteus mirabilis</i>	海外	2003 年	154	2	26
		2004 年	128	≤1	27
		2005 年	147	4	28
		2007 年	244	16	1
		2007～2009 年	122	2	2
	国内	1989 年	25	1.56	6
		2001 年	32	1	23
		2004～2005 年	14	8	24
		2005 年	48	1	25
		2008 年	42	2	19
<i>Morganella morganii</i>	海外	2002 年	25	4	15
		2006 年	152	16	15
		2007 年	119	2	1
		2007～2009 年	24	>32	2
	国内	1989 年	30	1.56	6
		2001 年	39	1	23
		2005 年	57	4	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	海外	2006 年	1012	64	15
		2007 年	728	64	1
		2007～2009 年	100	16	2
	国内	1981 年	50	100	3
		1982 年	32	>100	4
		1982～1983 年	50	1.56	5
		1989 年	50	50	6
		2006 年	272	8	29
		2006 年	38	8	30
		2006 年	143	4	12
		2006 年	18	2	18
		2006 年	322	8	31
		2006～2007 年	19	4	7
		2006～2008 年	738	8	32
		2007 年	589	8.0	33
		2007 年	673	4.0	33
		2007 年	171	4	13
		2007 年	268	4	29
		2007 年	33	2	30
		2007～2008 年	21	4	8
		2007～2008 年	139	4	34
		2008 年	39	4	30
		2008 年	114	4	19
		2008 年	22	4	20
		2008 年	162	4	14
		2008～2009 年	23	4	9
		2009 年	294	4	35
		2009～2010 年	18	8	10

MIC<sub>90</sub> : 90%以上の株の発育を阻止する濃度、メチシリソ耐性 : Oxacillin の MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$  又は *mecA* の発現を PCR 法で確認

#### ＜引用文献＞

- 1 : Turner PJ, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 63:217-222, 2009、2 : Karlowsky JA et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55:3169-3175, 2011、3 : 出口浩一, *Jpn J Antibiotics*, 35:1977-1986, 1982、4 : 潤井昌英他, *Chemotherapy*, 33:113-119, 1985、5 : 横沢光博, *最新検査* 2:331-343, 1984、6 : 出口浩一他, *Jpn J Antibiotics*, 43:1674-1684, 1990、7 : 品川長夫他, *Jpn J Antibiotics*, 61:122-171, 2008、8 : 品川長夫他, *Jpn J Antibiotics*, 62:277-340, 2009、9 : 品川長夫他, *Jpn J Antibiotics*, 63:105-170, 2010、10 : 品川長夫他, *Jpn J Antibiotics*, 64:125-169, 2011、11 : Rubin JE et al, *Zoonoses Public Health*, 58:454-462, 2011、12 : Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 14:279-290, 2008、13 : Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 15:156-167, 2009、14 : Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 17:510-523, 2011、15 : Turner PJ, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60:185-192, 2008、16 : Lagacé-Wiens PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 69:314-319, 2011、17 : Landman D et al, *J Antimicrob Chemother*, 65:2123-2127, 2010、18 : 小林芳夫他, *Jpn J Antibiotics*, 60:378-386, 2007、19 : Ishikawa K et al, *J Infect Chemother*, 17:126-138, 2011、20 : 小林芳夫他, *Jpn J Antibiotics*, 62:492-501, 2009、21 : Nicoletti G et al, *J Chemother*, 18:589-602, 2006、22 : 大久保豊司他, *Jpn J Antibiotics*, 55:514-523, 2002、23 : 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*, 56:546-573, 2003、24 : 熊本悦明他, *Jpn J Antibiotics*, 59:177-200, 2006、25 : 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*, 61:241-268, 2008、26 : Rhomberg PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 49:273-281, 2004、27 : Rhomberg PR et al, *J Chemother*, 17:459-469, 2005、28 : Rhomberg PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57:207-215, 2007、29 : 藤村茂他, *日化療会誌*, 57:91-96, 2009、30 : Fukushima Y et al, *Intern Med*, 49:1333-1340, 2010、31 : 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*, 60:344-377, 2007、32 : 桑原正雄他, *Jpn J Antibiotics*, 64:97-108, 2011、33 : 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*, 62:346-370, 2009、34 : 金山明子他, *日化療会誌*, 58:7-13, 2010、35 : 山口恵三他, *Jpn J Antibiotics*, 64: 53-95, 2011

近年の国内外臨床分離株について、本薬に対する感受性を比較した結果、近年の海外臨床分離株に比べて国内臨床分離株において、ブドウ球菌属では低く、クレブシェラ属では高い傾向が認められた。その他、大腸菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー及び緑膿菌ではほぼ同等であった。

また、近年と国内臨床試験 (S■ 及び S■ 試験) 実施時期 (1980 年代) における国内臨床分離株の本薬に対する感受性を比較した結果、国内臨床試験 (S■ 及び S■ 試験) 実施時期と比較して、近年ではブドウ球菌属及び大腸菌で低下傾向が認められ、エンテロバクター属、セラチア属及び緑膿菌では上昇傾向が認められたが、その他の菌種については大きな差異は認められなかった。

#### ＜審査の概略＞

##### (1) 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について

機構は、提出された資料から、近年の国内外臨床分離株の本薬に対する感受性の比較において、ブドウ球菌属以外では大きな差異は認められること、ブドウ球菌属では、海外と比較して本邦で感受性が低く、国内の臨床分離株では感受性の低下傾向が示されていることを確認した。

本申請用法・用量における臨床的な有効性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞」の項参照。

##### (2) 小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性について、公表文献及び臨床試験成績等を基に、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性が報告された近年の公表文献は、国内外ともに認められなかった<sup>6)</sup>。そのため、小児を対象とした国内臨床試験 (S■ 試験) において収集された臨床分離株における本薬に対する感受性を検討したが、収集された臨床分離株は限られていることから、同期間 (19■～19■ 年) に収集された小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に関する報告<sup>5)</sup>と、成人由来臨床分離株の本薬に対する感受性を比較した。その結果は下表のとおりであり、国内臨床試験 (S■

<sup>6)</sup> 国内公表文献については、医学中央雑誌刊行会の文献データベースより「ゲンタマイシン」、「感受性」、「疫学」及び「サーベイランス」をキーワードとして、調査期間を 2001 年 1 月～2013 年 1 月として検索され、海外公表文献については、MEDLINE より「gentamicin」、「susceptibility」、「MIC」及び「surveillance」をキーワードとして、調査期間を 2001 年 1 月～2013 年 1 月として検索された。

試験) の MIC の範囲は公表文献<sup>5)</sup> と類似しており、1980 年代の国内臨床分離株<sup>7)</sup> (「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) 本邦における適応菌種の国内外臨床分離株を対象とした本薬に対する感受性について」の項参照) と比較しても、大きな差異は認められなかった。

表 小児由来臨床分離株 [国内臨床試験 (S■試験) 及び公表論文] の本薬に対する感受性

菌種	国内臨床試験 (S■試験)			公表論文 <sup>a)</sup>	
	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	株数	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
ブドウ球菌属	7	≤0.1～12.5	—	50	>100
大腸菌	29	0.39～1.56	1.56	50	1.56
クレブシエラ属	4	0.78～1.56	—	36	1.56
エンテロバクター属	1	1.56	—	33	3.13
セラチア属	0	—	—	14	12.5
プロテウス属	0	—	—	45	1.56
モルガネラ・モルガニー	1	0.78	—	36	3.13
緑膿菌	6	0.78～50	—	50	100

a) 国内臨床試験 (S■試験) において分離された菌株以外に試験実施時期に他の小児科施設から収集した菌株を含む

機構は、国内臨床試験 (S■試験) で検討された臨床分離株は限られていることから、1980 年代の小児由来臨床分離株を用いて比較検討することは差し支えないと考える。また、提出された資料から、小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性は、同時期の成人由来臨床分離株の感受性と大きな差異はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、近年の小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性は不明であることから、引き続き最新の情報を収集し、検討することが必要と考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (P08311 試験) における血清中ゲンタマイシン (GM) C1<sup>8)</sup> の濃度測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法 (LC-MS/MS)<sup>9)</sup> が用いられ、日本人小児患者を対象とした国内臨床試験 (S■試験) における血清中本薬 (GM C1、C2 及び C1a の混合物) の濃度測定には、イムノアッセイ法<sup>10)</sup> が用いられた。

<sup>7)</sup> 小児由来臨床分離株がどの程度含まれているかは不明であるが、成人由来臨床分離株が大部分を占めるものと仮定され、比較された。

<sup>8)</sup> 本試験では、反復投与時の薬物動態のシミュレーションを行うことから、薬物動態を正確に評価するため、複数成分の混合物である本薬ではなく、本薬の主要構成成分の 1 つである GM C1 が高感度分析法 (LC-MS/MS) により測定された。

<sup>9)</sup> 定量下限値 (Lower limit of quantification : LLOQ) は 0.0100 μg/mL

<sup>10)</sup> 蛍光偏光抗体法 (FPIA 法) を用いて測定された。LLOQ は不明

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として日本人健康成人を対象とした国内第I相試験（P08311 試験）、参考資料として日本人小児患者（乳児、幼児及び学童）を対象とした高用量静脈内投与の国内臨床試験（S■PK-1 試験）、日本人新生児患者を対象とした高用量静脈内投与の国内臨床試験（S■PK-2 試験）及び日本人小児患者を対象とした高用量静脈内投与の国内臨床試験（S■ 試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、本剤の投与量は力価で示され、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

### (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 : P08311 試験<20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>]

日本人健康成人男性 10 例を対象に、本剤 1.7 及び 5mg/kg を 30 分間かけて単回点滴静注したときの GM C1<sup>8)</sup> の薬物動態が検討され、結果は下表のとおりであった。

表 日本人健康成人男性における本剤 1.7 及び 5mg/kg 単回投与時の GM C1 の薬物動態パラメータ

本剤投与量 (mg/kg)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) <sup>a)</sup>	t <sub>max</sub> (h) <sup>b)</sup>	CL (mL/h/kg) <sup>a)</sup>	Vd (mL/kg) <sup>a)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c)</sup>
1.7	16.62 [15.20, 18.17]	7.25 [6.71, 7.83]	0.48 (0.48, 0.52)	74.61 [68.25, 81.56]	347.16 [309.45, 389.45]	3.14 (0.90)
5	46.83 [42.84, 51.20]	19.07 [17.65, 20.60]	0.48 (0.48, 0.50)	77.93 [71.29, 85.19]	423.74 [377.72, 745.36]	3.73 (0.20)

a) 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び 95% 信頼区間の逆変換値 b) 中央値（範囲）  
c) 調和平均（ジャックナイフ法による標準偏差）

AUC<sub>0-∞</sub> : 投与開始（0 時間）から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> : 最高血清中濃度、  
t<sub>max</sub> : 最高血清中濃度到達時間、CL : 全身クリアランス、Vd : 分布容積、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期

本剤 5mg/kg<sup>11)</sup> 単回投与時の消失速度定数及び AUC に基づき、本剤 5mg/kg を 1 日 3 回反復投与したときの GM C1 の定常状態における累積係数及び定常状態到達時間が推定された。その結果、投与 2～3 日目にはほぼ定常状態に到達することが示唆され、定常状態におけるトラフ値及び AUC を基にした累積係数はそれぞれ 1.29 及び 1.13 であった。

本剤 5mg/kg<sup>11)</sup> 単回投与時の血清中 GM C1 濃度のデータを基に、反復投与時のシミュレーションが実施された。本剤の種々の用法・用量（点滴時間含む）における本剤反復投与時の血清中 GM C1 及び本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 血清中 GM C1 濃度（平均値）に基づく反復投与シミュレーションで得られた定常状態における薬物動態パラメータ

本剤の用法・用量		点滴時間	トラフ値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ピーク値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-τ</sub> (h· $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1mg/kg 1 日 3 回	GM C1	30 分間	0.240	4.16	9.16
		1 時間	0.260	3.41	9.16
		2 時間	0.308	2.61	9.16
	本薬 <sup>a)</sup>	30 分間	0.329	5.70	12.5
		1 時間	0.356	4.67	12.5
		2 時間	0.422	3.58	12.5

<sup>11)</sup> P08311 試験の結果及び海外報告（Siber GR et al, *J Infect Dis*, 132:637-651, 1975）より GM C1 の薬物動態の C<sub>max</sub> 及び AUC は検討用量に比例する傾向が認められ、CL はほぼ一定であることを勘案し、最終測定ポイントまで全て測定可能であった本剤 5mg/kg の単回投与時のデータのみが用いられた。

本剤の用法・用量		点滴時間	トラフ値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ピーク値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\tau}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1.7mg/kg 1日3回	GM C1	30分間	0.407	7.07	15.6
		1時間	0.442	5.80	15.6
		2時間	0.523	4.44	15.6
	本薬 <sup>a)</sup>	30分間	0.558	9.69	21.4
		1時間	0.606	7.95	21.4
		2時間	0.717	6.08	21.4
1.25mg/kg 1日4回	GM C1	30分間	0.607	5.46	11.4
		1時間	0.659	4.51	11.4
		2時間	0.780	3.48	11.4
	本薬 <sup>a)</sup>	30分間	0.832	7.48	15.6
		1時間	0.903	6.18	15.6
		2時間	1.07	4.77	15.6

本剤 5mg/kg の単回投与時の血清中 GM C1 濃度の平均値を用いて 2-compartment model に基づく投与 7 回目の PK パラメータ (定常状態) を推定

a) GM C1 濃度から本薬濃度 (力値) に換算した値 (GM C1×1.37)

(2) 日本人小児及び新生児の患者を対象とした国内臨床試験 [参考 5.3.5.4.4 : S■PK-1 試験<19■年■月～19■年■月>、S■PK-2 試験<19■年■月～19■年■月>、S■ 試験<19■年■月～19■年■月>]

1) 小児における検討

小児 (乳児、幼児及び学童) 患者<sup>12)</sup> 46 例を対象に、本剤 0.8、2 又は 2.5mg/kg を 30 又は 60 分間かけて点滴静注したときの本薬の薬物動態が検討され、結果は下表のとおりであった。

表 小児患者における本剤 0.8、2 又は 2.5mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ (本剤初回投与時のデータ)

点滴時間 (分)	投与量 (mg/kg)	年齢 区分	例 数	薬物動態パラメータ				
				$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\text{kel}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ ( $\text{h}$ )	$\text{Vd}$ ( $\text{L}/\text{kg}$ )	$\text{CL}$ ( $\text{L}/\text{h}$ )
30	0.8	幼児	2	3.13	0.65	1.46	0.23	2.73
		学童	4	4.65	0.90	1.10	0.16	5.45
	2.5	乳児	2	7.63 <sup>a)</sup>	0.39	1.84	0.31	0.87
		幼児	4	9.94	0.48	1.46	0.28	1.88
		学童	4	9.84	0.38	1.85	0.25	1.67
	60	0.8	幼児	3	1.82	0.52	1.40	0.35
		学童	1	2.68	0.88	0.79	0.20	8.74
		2	乳児	3	5.28	0.35	1.98	0.33
		幼児	2	5.33	0.50	1.39	0.30	2.30
		学童	2	7.31	0.52	1.35	0.20	3.87
		2.5	幼児	2	7.56 <sup>b)</sup>	0.45	1.68	0.28
			学童	1	8.58 <sup>c)</sup>	0.54	1.31	0.24

a) 4 例 b) 3 例 c) 2 例 Kel : 消失速度定数

なお、初回 (又は 2～3 回目) 投与時及び反復投与後に  $C_{\text{max}}$  及びトラフ値 ( $C_{\text{min}}$ ) の測定が可能であった症例 (それぞれ 7 例及び 9 例) では、反復投与時に明らかな蓄積傾向は認められなかった。

2) 新生児における検討

新生児患者<sup>13)</sup> 30 例を対象に、本剤 2.5mg/kg を 30 分間かけて単回点滴静注したときの本薬の薬物動態 (体重別) が検討された結果、下表のとおりであった。

<sup>12)</sup> 細菌感染症及びその疑いの入院小児患者が対象とされた。また、乳児は 1～7 カ月、幼児は 1 歳 3 カ月～5 歳 6 カ月、学童は 6～15 歳の患者が組み入れられた。

<sup>13)</sup> NICU に入院した細菌感染症及びその疑いのある患者が対象とされた。

表 新生児患者における本剤 2.5mg/kg 点滴静注時の薬物動態パラメータ

日齢	例数 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	kel ( $\text{h}^{-1}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (L/kg)	CL (L/h)
出生体重 : >2500g						
0	3	7.74 ± 1.57	0.1833	3.78	0.309	0.181
1	6	8.22 ± 1.93	0.1545	4.49	0.293	0.118
2	4	7.08 ± 3.55	0.2049	3.38	0.305	0.212
3	4	7.31 ± 1.60	0.2160	3.21	0.324	0.217
4	3	7.55 ± 3.19	0.2744	2.53	0.309	0.258
5	3	6.02 ± 0.66	0.2261	3.07	0.393	0.254
6	4	6.86 ± 1.29	0.2854	2.43	0.340	0.295
7	2	8.05 ± 1.75	0.2990	2.32	0.288	0.293
出生体重 : 1500~2500g						
0	3	6.21 ± 3.10	0.1325	5.23	0.390	0.102
1	5	6.73 ± 1.01	0.1396	4.96	0.359	0.101
2	4	5.85 ± 0.69	0.1333	5.20	0.413	0.113
3	2	7.81	0.1876	3.69	0.305	0.107
4	2	6.33	0.1395	4.97	0.382	0.091
5	1	9.00	0.2144	3.23	0.264	0.111
6	4	5.99 ± 0.44	0.2082	3.33	0.400	0.175
7	1	5.79	0.1801	3.85	0.413	0.156
出生体重 : <1500g						
0	1	5.27	0.1241	5.59	0.460	0.075
1	1	6.59	0.0902	7.68	0.371	0.037
2	1	7.66	0.1106	6.27	0.318	0.046
3	1	6.90	0.1621	4.28	0.348	0.074
5	1	2.76	0.1267	5.47	0.877	0.083
7	1	6.90	0.1799	3.85	0.347	0.088

a) 各症例から経時的に複数回採血され、体重別、日齢別に集計された例数

### 3) 臨床使用時における患者での血中濃度

臨床使用時における患者<sup>14)</sup>の薬物動態データが、上述の小児及び新生児の検討結果とともに報告された。報告症例の本剤の投与量は 1~3.8mg/kg であり、そのうち 2~2.5mg/kg 投与点滴時間は 30 分又は 1 時間であった。C<sub>max</sub> は 151 例中 9 例(投与量 2~2.5mg/kg の投与例では 98 例中 7 例)で 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を越えていた。投与量 2~2.5mg/kg の投与例 7 例の C<sub>max</sub> は 15.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (最高 19.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であり、投与終了後 6 時間の血中濃度は、1 例以外は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。また、C<sub>min</sub> は測定された 102 例全例が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であり、そのうち 97 例は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 本剤高用量の筋肉内投与時の薬物動態について

機構は、日本人成人及び小児における本剤高用量の筋肉内投与時の薬物動態について、静脈内投与時と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

日本人健康成人 4 例に本剤 1mg/kg を 1 又は 2 時間かけて点滴静注又は筋肉内投与した際の本薬の薬物動態を検討した結果<sup>15)</sup> は下表のとおりであり、t<sub>max</sub> は静脈内投与時及び筋肉内投与時でそれぞれ投与終了時点及び投与 15~30 分後であったものの、C<sub>max</sub> は両投与法でほぼ同様であった。

表 日本人健康成人における本剤 1mg/kg 静脈内投与時又は筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

投与方法	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	kel ( $\text{h}^{-1}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (L/kg)
1 時間点滴静注	10.5	4.3	0.53	1.3	0.183
2 時間点滴静注	10.9	3.2	0.45	1.6	0.207
筋肉内投与	10.8	4.0	0.42	1.7	0.222

<sup>14)</sup> 尿路感染症、化膿性扁桃腺炎、急性肺炎、膀胱炎、急性胃腸炎、感染性下痢症、自家中毒症及び髄膜炎等の新生児及び小児（乳児、幼児及び学童）が組み入れられた。

<sup>15)</sup> 本剤の投与法に静脈内投与を追加することを目的とした承認事項一部変更承認申請（昭和 ■ 年）時に申請資料として提出された。

また、日本人小児（乳児、幼児又は学童）患者<sup>16)</sup>に本剤 2.5mg/kg を 1 時間かけて点滴静注したときと、本剤 2 又は 2.5mg/kg を筋肉内投与したときの本薬の薬物動態を比較検討した結果<sup>15)</sup>は下表のとおりであり、 $t_{max}$  は静脈内投与時及び筋肉内投与時でそれぞれ投与終了時及び投与 30~60 分後であったが、 $C_{max}$  については投与量が異なるものの、両投与法で大きな差異は認められなかった。

表 日本人小児患者における本剤 2 又は 2.5mg/kg 静脈内投与時又は筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

投与方法	投与量 (mg/kg)	年齢区分	例数	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$kel$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$Vd$ (L/kg)
1 時間点滴静注	2.5	乳児	6	20.1	6.5	0.39	1.8	0.307
		幼児	3	15.9	6.7	0.55	1.3	0.282
		学童	3	18.1	6.8	0.47	1.5	0.292
筋肉内投与	2	幼児	2	15.3	5.0	0.52	1.3	0.249
		学童	3	13.9	6.2	0.60	1.2	0.238
	2.5	学童	1	19.7	7.0	0.45	1.8	0.284

以上より、日本人成人及び小児いずれにおいても、本剤の高用量を筋肉内投与したときの薬物動態は、静脈内投与時と大きな差異はないと考えられた。

機構は、検討された症例数は限られているものの、現在得られている情報から、日本人成人及び小児において、静脈内投与時と筋肉内投与時における薬物動態パラメータに大きな差異が認められないとする申請者の考えを了承した。

## (2) 日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について、以下のとおり説明している。

日本人成人及び外国人成人に本剤を点滴静注又は筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人及び外国人における本剤点滴静注及び筋肉内投与時の薬物動態パラメータ（成人）

対象	投与方法（点滴静注時の点滴時間）	例数	投与量 (mg/kg)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (min)	$Vd$ (L/kg)	CL (mL/min/kg)	出典
日本人	健康成人 <sup>a)</sup> 点滴静注（30 分間）	10	1.7	22.7	9.93	188	0.347	1.24	1)
			5	64.1	26.2	224	0.424	1.30	
	患者 点滴静注（1 時間）	4	1	10.5	4.3	78	0.18 <sup>b)</sup>	1.6 <sup>c)</sup>	2)
			1	10.9	3.2	96	0.21 <sup>b)</sup>	1.5 <sup>c)</sup>	
外国人	健康成人 点滴静注（30 分間）	12	1	10.8	4.0	102	0.22 <sup>b)</sup>	1.5 <sup>c)</sup>	3)
			2	23.4	10.7	164	0.33 <sup>b)</sup>	1.4 <sup>c)</sup>	
			4.5	49.3	22.5	161	0.35 <sup>b)</sup>	1.5 <sup>c)</sup>	
	健康成人 点滴静注（1 時間）	11	7	69.8	33.3	167	0.41 <sup>b)</sup>	1.7 <sup>c)</sup>	4)
			2	-	10.1	126	0.23	1.05 <sup>d)</sup>	
	筋肉内投与	10 <sup>g)</sup>	7	-	39.8	150	0.19	0.92 <sup>d)</sup>	5)
			1	19.68	5.76	130.8	0.16	-	
	筋肉内投与	6	2.5	47.80	11.00	139.8	0.18	-	6)
			1	-	-	118	0.25 <sup>e)</sup>	1.5 <sup>f)</sup>	
	健康成人 及び患者 筋肉内投与	6 <sup>h)</sup>	1.5	5.25	3.8	-	-	-	7)
		6	1.5	7.52	5.43	-	-	-	
	患者 筋肉内投与	5	2	-	6.75	-	-	-	8)

- : 検討されていない。

a) AUC 及び  $C_{max}$  については、GM C1 の結果から力値換算した値

b)  $Vd = (CL \times t_{1/2}) / (0.693 \times 1000)$  により算出した。 c)  $CL = (\text{投与量} \times 1000) / (AUC \times 60)$  により算出した。

d) 報告された平均体重 (73kg) に基づいて算出した体重あたり推定 CL (mL/min/kg)

e) 報告された平均体重 (69kg) に基づいて算出した体重あたり推定  $Vd$  (L/kg)

f) 推定  $Vd$  及び報告された  $t_{1/2}$  に基づいて算出した推定 CL (mL/min/kg) :  $CL = (Vd \times 0.693 \times 1000) / (t_{1/2})$

<sup>16)</sup> 感染症又は心臓カテーテル検査の目的で入院した患者が対象とされた。点滴静注群では、乳児は 2 カ月～1 歳 9 カ月、幼児は 2 歳 3 カ月～5 歳 4 カ月、学童は 6 歳 2 カ月～13 歳、筋肉内投与群では、幼児は 4 歳 3 カ月～5 歳 7 カ月、学童は 6 歳 9 カ月～15 歳の患者が組み入れられた。

g) 10例中1例は2.5mg/kgの投与を受けなかった。 h) 対麻痺患者

<出典>

1: 国内第I相試験 (P08331試験)、2: 平野学他, 西日泌尿, 43:851-858, 1981、3: McNamara DR et al, *J Clin Pharmacol*, 41:374-377, 2001、4: Demczar DJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 41:1115-1119, 1997、5: Chung M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 17:184-187, 1980、6: Jahre JA et al, *Clin Pharmacol Ther*, 23:591-597, 1978、7: Sankaranarayanan A et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 27:540-543, 1989、8: Odio W et al, *J Clin Pharmacol*, 15:518-524, 1975

また、日本人小児及び外国人小児に本剤を点滴静注及び筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人及び外国人における本剤点滴静注及び筋肉内投与時の薬物動態パラメータ (小児)

対象	投与方法 (点滴静注時の点滴時間)	例数	投与量 (mg/kg)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2}$ (min)	Vd (L/kg)	CL (L/h)	出典	
日本人	乳児患者	46	点滴静注 (30分間)	2.5	-	7.63	110.4	0.31	0.87	
			点滴静注 (1時間)	2	-	5.28	118.8	0.33	0.69	
	幼児患者		点滴静注 (30分間)	0.8	-	3.13	87.6	0.23	2.73	
			点滴静注 (1時間)	2.5	-	9.94	87.6	0.28	1.88	
			点滴静注 (30分間)	0.8	-	1.82	84.0	0.35	2.33	
			点滴静注 (1時間)	2	-	5.33	83.4	0.30	2.30	
	学童患者		点滴静注 (30分間)	2.5	-	7.56	100.8	0.28	1.59	
			点滴静注 (1時間)	0.8	-	4.65	66.0	0.16	5.45	
			点滴静注 (30分間)	2.5	-	9.84	111.0	0.25	1.67	
			点滴静注 (1時間)	0.8	-	2.68	47.4	0.20	8.74	
			点滴静注 (30分間)	2	-	7.31	81.0	0.20	3.87	
			点滴静注 (1時間)	2.5	-	8.58	78.6	0.24	3.18	
外国人	栄養不良児	静脈内投与 <sup>d)</sup>	10	3.5	-	-	82.15	0.46	0.24 <sup>b)</sup>	
	栄養良好児		7	3.5	-	-	75.40	0.39	0.21 <sup>b)</sup>	
	栄養不良状態		6	2.5	-	-	229.0	0.45 <sup>a)</sup>	0.816	
	回復時			2.5	-	-	178.5	0.48 <sup>a)</sup>	1.722	
	新生児患者	筋肉内投与	67	2.5	-	6.4	-	-	-	
	栄養不良児		6	4	22.32	10.20	372.6	-	0.18 <sup>c)</sup>	
	栄養良好児		4	4	22.40	8.92	198.6	-	0.18 <sup>c)</sup>	
	栄養不良児		34	7.5	-	-	894	0.67	0.10 <sup>b)</sup>	
	小児患者		5	1.5	-	3.3	174	-	-	
			8	2	-	4.2	162	-	-	
			9	2.5	-	5.3	138	-	-	
	栄養不良児		59	5	-	11.7	-	-	-	
			43	1.7	-	4.7	-	-	-	

-: 検討されていない。

a) 報告されているVd値 (L)を平均体重 (栄養不良状態: 8.7kg、回復時: 9.5kg)で補正 b) L/h/kg

c) CL = 投与量 (4mg) / AUC<sub>0-5h</sub>により算出 d) 点滴時間は不明

<出典>

1: 国内臨床試験 (S PK-1試験)、2: Bravo ME et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 21:499-504, 1982、3: Buchanan N et al, *Br J Clin Pharmacol*, 8:451-453, 1979、4: Brion LP et al, *Pediatr Nephrol*, 5:675-679, 1991、5: Samotra K et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 29:255-256, 1985、6: Seaton C et al, *J Antimicrob Chemother*, 59:681-689, 2007、7: McCracken GH Jr., *Am J Dis Child*, 124:884-887, 1972、8: Khan AM et al, *J Trop Pediatr*, 52:179-184, 2006

以上より、投与量、投与方法及び測定方法等が異なり、直接比較は困難であるものの、本薬の薬物動態は成人及び小児において、国内外で大きな差異はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

提示された国内外の臨床試験及び公表文献等から、日本人と外国人の薬物動態パラメータを厳密に比較することは困難であるが、成人及び小児のいずれにおいても国内外で薬物動態パラメータに大きな差異は認められず、本薬の薬物動態学的特性も踏まえると、日本人及び外国人で本薬の薬物動態に大きな差異がないとする申請者の考えは受け入れ可能と考える。

### (3) 血中本薬濃度が高値を示した症例の安全性及び血中濃度モニタリングの必要性について

機構は、日本人小児患者を対象とした国内臨床試験（S■ 試験）では、本剤 2～2.5mg/kg 投与時に 7/98 例で  $C_{max}$  が 12 $\mu$ g/mL<sup>17)</sup> を超えていたことから、高暴露を示す患者における安全性上のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤投与時の薬物動態と腎毒性発現との関係について、各外国人患者における最も高い血中ピーク値及びトラフ値の平均値、並びに本薬の血中ピーク値（10 $\mu$ g/mL 超）と腎毒性の発現には関連が認められたが、初回の本薬濃度測定時の血中ピーク値及びトラフ値の平均値、並びに本薬の血中トラフ値（2 $\mu$ g/mL 超）とでは、腎毒性の発現に関連が認められないとの報告がある<sup>18)</sup>。また、腎毒性発現患者では、腎毒性非発現患者と比較して本薬の平均血中ピーク値及びトラフ値が高いとの報告<sup>19)</sup> がある一方で、腎毒性発現患者の血中ピーク値が腎毒性非発現患者を含めた患者集団の血中ピーク値の範囲内にあるとの報告<sup>20)</sup> もある。また、第 8 脳神経障害（聴器毒性）の発現については、本薬の血中ピーク値（10 $\mu$ g/mL 超）及びトラフ値（2 又は 2.5 $\mu$ g/mL 超）との関連は認められなかった<sup>21)</sup>。

国内臨床試験（S■ 試験）で本剤 2～2.5mg/kg を投与され、 $C_{max}$  が 12 $\mu$ g/mL 超を示した日本人小児患者 7 例のうち、安全性情報が確認できた 5 例については、副作用は認められなかった。

以上より、本薬の血中濃度が高値を示した場合でも、本薬の安全性が損なわれる傾向は認められなかつたものの、国内外ガイドライン及び成書等で提示されている目標血中濃度を参考に投与量を管理することにより、本薬の副作用発現リスクを低減させることが重要と考える。

機構は、以下のとおり考える。

提出された資料において、本薬の  $C_{max}$  が 12 $\mu$ g/mL 超を示した被験者における安全性に特段の大きな問題は認められていないが、公表文献では  $C_{max}$  と腎毒性又は第 8 脳神経障害の発現率と関連が示されるとの報告があることを踏まえると、投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましいとの注意喚起を徹底することにより、安全性に十分配慮する必要があると考える。

### (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＞

本申請に際して、評価資料として、国内第 I 相臨床試験 1 試験（P08311 試験）の成績が提出された。参考資料として、過去に実施された国内第 III 相試験 2 試験（S■ 及び S■ 試験）の再集計結果、国内使用成績調査の再集計結果、国内外のガイドライン、成書及び公表論文等が提出された。臨床試験概要は下表のとおりである。

<sup>17)</sup> 国内外ガイドライン及び成書等において、目標とする 1 日複数回投与における本薬の血中濃度のピーク値は 4～10 $\mu$ g/mL とされており（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、本剤の添付文書において、「最高血中濃度が 12 $\mu$ g/mL 以上、最低血中濃度が 2 $\mu$ g/mL 以上が繰り返されると、腎障害や第 8 脳神経障害発生の危険性が大きくなるといわれている」と記載されている。

<sup>18)</sup> Smith CR et al, *Johns Hopkins Med J*, 142:85-90, 1978

<sup>19)</sup> Lerner SA et al, *Am J Med*, 62:919-923, 1977

<sup>20)</sup> Gilbert DN et al, *Am J Med*, 62:924-929, 1977, Loveless MO et al, *Curr Ther Res*, 25(5):595-602, 1979

<sup>21)</sup> Lerner SA et al, *Am J Med*, 62:919-923, 1977, Holm SE et al, *J Antimicrob Chemother*, 12:393-402, 1983

表 臨床試験一覧

	試験番号	対象	例数	用法・用量	評価項目
評価資料	P08311	健康日本人 男性	10 例	本剤 1.7mg/kg 又はプラセボを 0.5 時間静脈内投与し、2 日以上休薬後、 本剤 5mg/kg 又はプラセボを 0.5 時間静脈内投与 ① 本剤 1.7mg/kg—本剤 5mg/kg ② 本剤 1.7mg/kg—プラセボ ③ プラセボ—本剤 5mg/kg	薬物動態、 安全性
参考資料	S■ (再集計)	日本人患者 (成人及び 小児)	成人 824 例 小児 125 例	成人：本剤 3 未満、3～5 又は 5 超 mg/kg/日を 1 日 1～3 回静脈内投与 (固定用量から体重換算用量に換算) 小児：本剤 2 未満、2～2.5 又は 2.5 超 (mg/kg/回) を 1 日 1～4 回静脈内投与 (固定用量から体重換算用量に換算)	有効性、 安全性
	S■ (再集計)	日本人口小児 患者	236 例	本剤 2 未満、2～2.5 又は 2.5 超 (mg/kg/回) を 1 日 1～3 回静脈内投与	有効性、 安全性、 薬物動態

## (1) 臨床薬理試験

### 1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : P08311 試験<20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>)

日本人健康成人男性 (10 例) を対象に、本剤単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検単回静脈内投与試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態については「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、第 1 期では本剤 1.7mg/kg 又はプラセボ、第 2 期では本剤 5mg/kg 又はプラセボを、30 分かけて静脈内投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 2 日間以上と設定された。

総投与症例 10 例全例が、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、1.7mg/kg 投与時及び 5mg/kg 投与時に各 1 例 (頭痛各 1 例) に認められたが、5mg/kg の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 第 III 相試験

### 1) 日本人成人及び小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (再集計結果) [参考 5.3.5.4.3 : S■ 試験<19■ 年 ■ 月～19■ 年 ■ 月>]

主としてグラム陰性桿菌又はブドウ球菌属が検出又は推定される細菌性肺炎、敗血症、腎盂腎炎・膀胱炎、創傷・熱傷及び手術後の二次感染、腹膜炎又は中耳炎に罹患した日本人成人及び小児患者を対象に、本剤静脈内投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 70 施設で実施された。

用法・用量は、通常、成人では本剤 80～120mg/日を 2～3 回に分割、小児は 1 回 0.4～0.8mg/kg を 1 日 2～3 回、30 分～2 時間かけて点滴静注投与することと設定された。なお、年齢、症状により適宜増減することとされた。投与期間は原則として 10 日間を超えないことと設定された。

再集計<sup>22)</sup> の総投与症例数<sup>23)</sup> 949 例 (成人 824 例及び小児 125 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。また、成人の安全性解析対象集団 824 例のうち 287 例 (他抗菌薬併用 233 例、不明熱 29 例、感染予防 93 例及び臨床評価不能 14 例)<sup>24)</sup> を除く 537 例及び小児の安全性解析対象集団 125 例のう

<sup>22)</sup> 国内臨床試験 (S■ 試験) 及び国内使用成績調査の成人及び一部の小児患者において固定用量 (mg/day) の本剤が投与されたため、体重換算用量 (mg/kg/day) を算出した後、再集計が行われた。

<sup>23)</sup> 治験薬を投与された 1037 例 (成人 909 例及び小児 128 例) のうち、個別症例の情報が網羅的に記載された「症例一覧表」を基に再集計され、体重換算用量が算出されなかった等の患者を除外した 949 例 (成人 824 例及び小児 125 例) が総投与症例数とされた。

<sup>24)</sup> 同一患者に複数の除外理由がある場合は、それぞれを集計した。

ち 77 例（他抗菌薬併用 75 例、不明熱 1 例、感染予防 4 例、臨床評価不能 2 例及び投与方法不明 2 例）<sup>24)</sup> を除く 48 例が有効性解析対象集団とされた。

成人の本剤 3～5mg/kg/day 投与例<sup>25)</sup> における臨床効果<sup>26)</sup> について、敗血症 1/1 例、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 3/3 例、肺炎 4/5 例、腹膜炎 4/5 例、腎孟腎炎 10/15 例（66.7%）並びに膀胱炎 12/21 例（57.1%）で有効であった。また、小児の本剤 1 回用量 2～2.5mg/kg 投与例<sup>27)</sup> における臨床効果は、膀胱炎、腎孟腎炎及び腹膜炎でそれぞれ 1/1 例で有効であった。

安全性について、成人における副作用<sup>28)</sup> の発現率は本剤 3mg/kg/day 未満投与例 6.4%（45/706 例）、本剤 3～5mg/kg/day 投与例 4.5%（5/112 例）、本剤 5mg/kg/day 超投与例 0%（0/6 例）であった。2 例以上に認められた副作用は、本剤 3mg/kg/day 未満投与例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加 21 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加 18 例、血中アルカリホスファターゼ（以下、Al-P）増加 11 例、血中尿素增加 10 例、血中クレアチニン增加 6 例、タンパク尿 3 例、聽力低下、血中カリウム增加及び腎クレアチニン・クリアランス減少各 2 例、本剤 3～5mg/kg/day 投与例で ALT 増加 2 例であった。副作用による投与中止例は本剤 3mg/kg/day 未満投与例 0.4%（3/706 例）（聽力低下、発疹及びタンパク尿各 1 例）、本剤 3～5mg/kg/day 投与例 0.9%（1/112 例）（タンパク尿 1 例）、本剤 5mg/kg/day 超投与例 0%（0/6 例）であった。

また、小児における副作用の発現率は本剤 2mg/kg 未満投与例 4.9%（4/81 例）、本剤 2～2.5mg/kg 投与例 24.1%（7/29 例）、本剤 2.5mg/kg 超投与例 13.3%（2/15 例）であった。全身性皮疹が本剤 2～2.5mg/kg 投与の 1 例で認められた以外は、いずれも臨床検査値異常であり、2 例以上に認められた副作用は、本剤 2mg/kg 未満投与例で ALT 増加 3 例及び AST 増加 2 例、本剤 2～2.5mg/kg 投与例で AST 増加 6 例及び ALT 増加 3 例、本剤 2.5mg/kg 超投与例で AST 増加 2 例であった。副作用による投与中止例は本剤 2mg/kg 未満投与例 0%（0/81 例）、本剤 2～2.5mg/kg 投与例 6.9%（2/29 例）（全身性皮疹／ALT 増加／AST 増加、血中尿素窒素增加各 1 例）、本剤 2.5mg/kg 超投与例 0%（0/15 例）であった。

なお、死亡及び重篤な副作用の安全性情報は収集されていない。

## 2) 日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（再集計結果） [参考 5.3.5.4.5 : S■ 試験<19■ 年■ 月～19■ 年■ 月>]

肺炎、敗血症、皮膚化膿症、腎孟腎炎・膀胱炎、腹膜炎、創傷・熱傷及び手術後の二次感染又は中耳炎に罹患した 15 歳以下の日本人小児入院患者を対象に、本剤静脈内投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 45 施設で実施された。（薬物動態については「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、通常、本剤 1 回 2～2.5mg（力価）/kg を 1 日 2～3 回、30 分～2 時間かけて点滴静注投与することと設定された。ただし、1 回 60mg、1 日 120mg が限度とされ、年齢、症状により適宜増減することとされた。投与期間は 3 日以上とされ、原則として 10 日間を超えないことと設定された。

<sup>25)</sup> 成人の有効性解析対象集団のうち、既承認の適応症に対する臨床効果の評価が可能であった症例は 389 例で、その内訳は本剤 3mg/kg/day 未満投与例が 336 例、本剤 3～5mg/kg/day 投与例が 49 例、本剤 5mg/kg/day 超投与例が 4 例であった。

<sup>26)</sup> 「著効、有効、やや有効、無効」の判定のうち、「著効、有効」を有効として集計された。

<sup>27)</sup> 小児の有効性解析対象集団のうち、既承認の適応症に対する臨床効果の評価が可能であった症例は 30 例で、その内訳は本剤 1 回 2mg/kg 未満投与例が 19 例、本剤 1 回 2～2.5mg/kg 投与例が 3 例、本剤 1 回 2.5mg/kg 超投与例が 8 例であった。

<sup>28)</sup> 治験薬との関連性が「関連あり、その疑いあり、因果関係不明」の全ての事象が副作用として取扱われた。

再集計の総投与症例数<sup>29)</sup> 236 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち 20 例（他の抗菌薬併用 17 例、感染予防 8 例及び臨床評価不能 2 例）<sup>24)</sup> を除く 216 例が有効性解析対象集団とされた。

また、小児の本剤 1 回用量 2～2.5mg/kg 投与例<sup>30)</sup> における臨床効果<sup>26)</sup> について、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 10/10 例(100%)、膀胱炎 3/3 例、腎孟腎炎 12/12 例(100%)、肺炎 34/36 例(94.4%)、中耳炎 11/12 例 (91.7%) 及び敗血症 1/2 例で有効であった。

安全性について、副作用<sup>31)</sup> の発現率は本剤 2mg/kg 未満投与例 4.9% (2/41 例)、本剤 2～2.5mg/kg 投与例 3.4% (6/174 例)、本剤 2.5mg/kg 超投与例 9.5% (2/21 例) であった。2 例以上に認められた副作用は、本剤 2～2.5mg/kg 投与例で ALT 増加及び AST 増加各 3/144 例、血小板数増加 2/146 例、本剤 2.5mg/kg 超投与例で ALT 増加 2/14 例であった。

### (3) 国内使用成績調査（再集計結果） [参考 5.3.5.4.7 : H02 調査<1986 年 3 月～1990 年 2 月>]

日本人成人及び小児患者を対象に、1986 年～1990 年に実施された本剤の静脈内投与に関する国内使用成績調査の結果が提出された。再集計<sup>22)</sup> の対象患者数<sup>32)</sup> は 4954 例（成人 4796 例、小児 158 例）であり、全例が安全性解析対象集団とされた。

成人の本剤 3～5mg/kg/day 投与例<sup>33)</sup> における臨床効果<sup>34)</sup> について、敗血症 46/75 例 (61.3%)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 34/45 例(75.6%)、肺炎 76/113 例(67.3%)、腎孟腎炎 29/42 例(69.0%)、膀胱炎 56/69 例 (81.2%) 及び腹膜炎 11/14 例 (78.6%) で有効であった。また、小児の本剤 1 回用量 2～2.5mg/kg 投与例<sup>35)</sup> における臨床効果<sup>34)</sup> について、敗血症 6/6 例、肺炎 19/20 例 (95.0%)、腎孟腎炎 4/4 例、膀胱炎 1/1 例及び中耳炎 1/1 例で有効であった。

成人における本剤の 1 日用量別の副作用の発現状況(いざれかの 1 日用量の集団で 2 例以上に発現)は下表のとおりであった。

<sup>29)</sup> 治験薬が投与された 237 例のうち、個別症例の情報が網羅的に記載された「症例一覧表」を基に再集計され、16 歳以上患者 1 例を除外した 236 例が総投与症例数とされた。

<sup>30)</sup> 小児の有効性解析対象集団のうち、既承認の適応症に対する臨床効果の評価が可能であった症例は 103 例で、その内訳は本剤 1 回 2mg/kg 未満が 15 例、本剤 1 回 2～2.5mg/kg が 75 例、本剤 1 回 2.5mg/kg 超が 13 例であった。

<sup>31)</sup> 治験薬との関連性が「明らかに関連あり、多分関連あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なし」のうち、「明らかに関連あり、多分関連あり、関係あるかもしれない」が副作用として取扱われた。また、利用可能なデータのうち、異常化の有無が判定されたデータを対象に集計が行われた。

<sup>32)</sup> 治験薬が投与された 5404 例から局所投与の 1 例を除いた 5403 例（成人 5240 例、小児 163 例）のうち、体重換算用量が算出されなかつた患者は除外された。

<sup>33)</sup> 成人の有効性解析対象集団のうち、既承認の適応症に対する臨床効果の評価が可能であった症例は 3897 例で、その内訳は本剤 3mg/kg/day 未満投与例が 3545 例、本剤 3～5mg/kg/day 投与例が 343 例、本剤 5mg/kg/day 超投与例が 9 例であった。

<sup>34)</sup> 「著明改善、改善、やや改善、不变、悪化」の判定のうち、「著明改善、改善」を有効として集計された。

<sup>35)</sup> 小児の有効性解析対象集団のうち、既承認の適応症に対する臨床効果の評価が可能であった症例は合計 116 例で、その内訳は本剤 1 回 2mg/kg 未満投与例が 71 例、本剤 1 回 2～2.5mg/kg 投与例が 27 例、本剤 1 回 2.5mg/kg 超投与例が 18 例であった。

表 国内使用成績調査のいずれかの本剤1日用量において成人で2例以上に認められた副作用発現率

	本剤 1日用量 (mg/kg)			計 (4796例)
	3未満 (4368例)	3～5 (417例)	5超 (11例)	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
副作用発現率	100 (2.3)	19 (4.6)	0 (0)	119 (2.5)
貧血	3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	3 (0.1)
好酸球増加症	7 (0.2)	0 (0)	0 (0)	7 (0.1)
白血球減少症	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
単球増加症	4 (0.1)	0 (0)	0 (0)	4 (0.1)
頭痛	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
難聴	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
肝機能異常	18 (0.4)	6 (1.4)	0 (0)	24 (0.5)
肝障害	5 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)	6 (0.1)
発疹	3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	3 (0.1)
腎障害	6 (0.1)	2 (0.5)	0 (0)	8 (0.2)
腎機能障害	7 (0.2)	5 (1.2)	0 (0)	12 (0.3)
臨床検査	46 (1.1)	4 (1.0)	0 (0)	50 (1.0)
ALT 増加	18 (0.4)	0 (0)	0 (0)	18 (0.4)
AST 増加	15 (0.3)	0 (0)	0 (0)	15 (0.3)
血中クレアチニン増加	6 (0.1)	0 (0)	0 (0)	6 (0.1)
血中尿素増加	9 (0.2)	2 (0.5)	0 (0)	11 (0.2)
顆粒球数減少	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
尿中赤血球陽性	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
尿中蛋白陽性	5 (0.1)	0 (0)	0 (0)	5 (0.1)
トランヌアミナーゼ上昇	2 (0.0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.0)
血中AI-P 増加	10 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	11 (0.2)

また、小児における本剤の1回用量別の副作用の発現状況は2mg/kg未満投与例1.9% (2/103例)、2～2.5mg/kg投与例0% (0/33例)及び2.5mg/kg超投与例18.2% (4/22例)であり、いずれかの1日用量の集団で2例以上に認められた事象は、本剤2.5mg/kg超投与例でALT増加2例であった。

なお、死亡、その他の重篤な副作用、投与中止に至った副作用については、情報収集されていない。

#### (4) 国内外のガイドライン及び成書等における記載

本剤の推奨用量及び血中濃度について、国内外のガイドライン2編及び成書7種類が参考資料として提出された。

ガイドライン及び成書において、目標とする1日複数回投与における本薬の血中濃度のピーク値は4～10μg/mL、トラフ値は2μg/mL未満であり、用量を調節することが推奨されている。

本剤の用量については、成人では負荷用量2～2.5mg/kg、維持用量1.7mg/kgを8時間ごと、小児では、生後週数及び体重に応じて、本薬2.5mg/kgを24、18、12又は8時間ごとに投与することが推奨されている。また、重症敗血症、消化器外科術後感染症、複雑性腎盂腎炎及び院内肺炎等では、他剤とともに本剤を併用投与することを推奨しているものが多い。

表 国内外のガイドライン及び成書

No.	出典	表題	ページ	年
1	抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会、日本化学療法学会編集）	抗菌薬の投与計画と血中薬物濃度モニタリング、敗血症、（内科系感染症）呼吸器感染症－肺炎、小児感染症、（外科系感染症）一般・消化器外科領域、泌尿器科感染症	10-14, 84-88, 106-121, 141-145, 165-172, 186-192	2005
2	日本語版サンフォード感染症治療ガイド2012（第42版）（Gilbert DN et al editors）	抗菌薬の第一選択に対する臨床的アプローチ（Kidney, bladder, prostate 腎臓、膀胱、前立腺／Lung 肺／Peritoneum 腹膜／Systemic syndromes 全身性症候群）、アミノグリコシド系の1回／日投与および多数回／日投与法、主な抗菌薬の小児への投与量	57-59, 63-76, 79-81, 96-109, 169-170, 297	2012

No.	出典	表題	ページ	年
3	The Washington Manual of Medical Therapeutics 33rd edition (Foster C et al editors)	Treatment of infectious diseases, Aminoglycosides	440-510, 515-517	2010
4	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition (Mandell GL et al editors)	Aminoglycosides, Acute pneumonia, Urinary tract infections, Sepsis, severe sepsis, and septic shock, Peritonitis and intraperitoneal abscesses, Nosocomial pneumonia, Burns	359-384, 891-916, 957-985, 987-1009, 1011-1034, 3717-3724, 3905-3909,	2009
5	レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版 (青木眞)	アミノグリコシド系抗生物質、呼吸器感染症：下気道感染症（肺炎）、尿路・泌尿器関連感染症：尿路感染症、腹部感染症：腹腔内感染症、皮膚・軟部組織感染症：既存の皮膚病変・傷害に生じる二次的な感染症	141-154, 481-526, 547-574, 703-756, 791-808	2008
6	The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 19th edition (Porter RS et al editors)	Aminoglycosides	1198-1201	2011
7	抗菌薬 TDM ガイドライン Executive summary (平成24年8月1日更新) (日本化学療法学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会、日本TDM学会 TDM ガイドライン策定委員会-抗菌薬領域-編集集) <sup>a)</sup>	アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン	37-42	2012
8	Nelson textbook of pediatrics 19th edition (Kliegman RM et al editors)	Infections of the Neonatal Infant, Principles of antibacterial therapy <sup>b)</sup> , Gram-positive bacterial infections, <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Peritonitis, Urinary tract infections	629-648, 903 <sup>b)</sup> , 903-908, 975-977, 1416-1418, 1829-1834	2011
9	最新感染症ガイド R-Book 2009 日本版 Red book 感染症の実践的なバイブル (米国小児科学会編集)	大腸菌を含むグラム陰性桿菌（新生児敗血症および髄膜炎）、ブドウ球菌感染症、抗菌薬の投与量（表）	292-294, 601-615, 744-747	2011

a) [http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm\\_executive-summary.pdf](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_executive-summary.pdf) <2012年8月>

b) 平成25年4月更新

<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/op/book.do?method=display&eid=4-u1.0-B978-1-4377-0755-7..C2009-0-60010-6--TOP&isbn=978-1-4377-0755-7&selectBook=true&decorator=none&type=aboutPage>

## (5) 国内外の公表論文における記載

### 1) 成人における公表文献

成人における本剤の高用量（1日用量 3mg/kg 以上相当）投与に関する参考資料として、海外の臨床試験等の公表文献 30 報が提出された。このうち、薬物動態に関する海外公表文献は PubMed 又は Google Scholar より検索<sup>36)</sup> され、1回 1mg/kg 以上の本剤が単回投与されている 6 報（公表文献 No.1～4、15、16）が提出された。また、有効性及び安全性に関する海外公表文献は Web of Knowledge により、調査期間を 2011 年 8 月までとして検索<sup>37)</sup> され、抽出された 1,551 件のうち、文献引用条件<sup>38)</sup> に合致する 24 報（公表文献 No.9～14、17～34）<sup>39)</sup> が提出された。また国内公表文献として、過去の

<sup>36)</sup> 「gentamicin」、「pharmacokinetics」、「intravenous」、「concentration」及び「intramuscular」等をキーワードに設定し、調査期間を指定せず複数回検索された。また、検索結果から得られた文献をもとに網羅的に情報収集された。

<sup>37)</sup> キーワードを「gentamicin」とし、検索対象を限定「言語=(ENGLISH or JAPANESE)、研究分野=(INFECTIOUS DISEASES or UROLOGY NEPHROLOGY or PEDIATRICS or OBSTETRICS GYNECOLOGY or DERMATOLOGY or OTORHINOLARYNGOLOGY or ENDOCRINOLOGY METABOLISM or SURGERY or GERIATRICS GERONTOLOGY or GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY or GENERAL INTERNAL MEDICINE or ORTHOPEDICS or RESPIRATORY SYSTEM or HEMATOLOGY or EMERGENCY MEDICINE)、トピック=(human)；[除外] ドキュメントタイプ=(REFERENCE MATERIAL or BIOGRAPHY or CASE REPORT or PATENT or NEWS or ABSTRACT or UNSPECIFIED or OTHER or LETTER or BOOK or MEETING)」し、検索された。

<sup>38)</sup> 本剤に関する評価用文献についての条件は、「外国で一般的に使用されている高用量（成人患者の1日用量：最高5.1 mg/kg/day、1回用量：最高1.7 mg/kg；小児患者の1日用量：最高7.5 mg/kg/day、1回用量：2.5 mg/kg）の本剤が1日複数回の静脈内又は筋肉内投与（非経口全身投与を含む）によって使用されている。」とされ、かつ、本剤の有効性評価用文献の条件については、「適応症（敗血症又は菌血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、中耳炎）及び／又は適応菌種（ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌）のいずれか1つ以上に対する本剤の有効性評価を含む（名称変更前の属名・菌名で有効性が評価されている文献でも、現在の適応菌種に相当するものは評価対象の文献とした。）」とされた。

<sup>39)</sup> 公表文献 No.10、13、21、30、34 については、薬物動態についても参考とされた。

承認申請時に添付された国内公表文献が精査され、文献引用条件<sup>38)</sup>に合致した有効性及び安全性に関する3報（公表文献No.6～8）並びに薬物動態に関する1報（No.5）が提出された。

表 国内及び海外における臨床試験及び症例報告等の公表文献（成人）

No.	標題	出典
1	A dose-ranging study of gentamicin pharmacokinetics: implications for extended interval aminoglycoside therapy.	McNamara DR et al, <i>J Clin Pharmacol</i> , 41:374-377, 2001
2	Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing.	Demczar DJ et al, <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 41:1115-1119, 1997
3	Comparison of netilmicin and gentamicin pharmacokinetics in humans.	Chung M et al, <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 17:184-187, 1980
4	Kinetics of Netilmicin and Gentamicin.	Jahre JA et al, <i>Clin Pharmacol Ther</i> , 23:591-597, 1978
5	Gentamicin の点滴静注時における薬動力学的研究	平野学他, <i>西日泌尿</i> , 43:851-858, 1981
6	複雑性尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験.	藤村宣夫、福川徳三, <i>Jpn J Antibiot</i> , 29:303-308, 1976
7	尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験.	藤村宣夫他, <i>西日泌尿</i> , 37:929-936, 1975
8	抗生素質 Gentamicin に関する研究.	青河寛次他, <i>Chemotherapy</i> , 15:418-424, 1967
9	Controlled comparison of amikacin and gentamicin.	Smith CR et al, <i>N Engl J Med</i> , 296:349-353, 1977
10	Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin.	Smith CR et al, <i>Johns Hopkins Med J</i> , 142:85-90, 1978
11	Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin.	Smith CR et al, <i>N Engl J Med</i> , 302:1106-1109, 1980
12	Comparative clinical trial of sisomicin and gentamicin in serious systemic gram-negative infections.	Lorber R et al, <i>Clin Ther</i> , 4:263-274, 1981
13	A prospective study of gentamicin and netilmicin in the treatment of pyelonephritis.	Loveless MO et al, <i>Curr Ther Res</i> , 25(5):595-602, 1979
14	Dosing problems of gentamicin in critically ill patients.	Regazzi BM et al, <i>Int J Clin Pharmacol Res</i> , 6:355-359, 1986
15	Serum gentamicin levels in traumatic paraplegics following intramuscular administration in non-paralyzed limbs.	Sankaranarayanan A et al, <i>Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol</i> , 27:540-543, 1989
16	Concentration of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration.	Odio W et al, <i>J Clin Pharmacol</i> , 15:518-524, 1975
17	Gentamicin and kanamycin in the treatment of gram-negative sepsis: a comparative study.	Holloway WJ and Taylor WA, <i>J Infect Dis</i> , 124 Suppl:S180-184, 1971
18	Comparison of tobramycin and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections.	Madsen PO et al, <i>J Infect Dis</i> , 134 Suppl:S150-152, 1976
19	A randomized, comparative study of tobramycin and gentamicin in treatment of acute urinary tract infections.	Walker BD and Gentry LO, <i>J Infect Dis</i> , 134 Suppl:S146-149, 1976
20	Treatment of complicated urinary tract infections. Comparative study of sisomicin and gentamicin.	Madsen PO et al, <i>Urology</i> , 9:635-638, 1977
21	A prospective, randomized study of amikacin and gentamicin in serious infections with focus on efficacy, toxicity and duration of serum levels above the MIC.	Holm SE et al, <i>J Antimicrob Chemother</i> , 12:393-402, 1983
22	Comparison of netilmicin and gentamicin in the treatment of urinary tract infections.	Cox CE, <i>Curr Ther Res</i> , 25:603-608, 1979
23	A comparative study of the efficacy and safety of azlocillin and gentamicin in the treatment of serious infections.	del Rosal PL, <i>J Antimicrob Chemother</i> , 11 Suppl B:159-167, 1983
24	Gentamicin, a new aminoglycoside antibiotic: clinical and laboratory studies in urinary tract infection.	Cox CE, <i>J Infect Dis</i> , 119:486-491, 1969
25	Experience with gentamicin and specialty use of gentamicin. Gentamicin: laboratory and clinical experience in Mexico.	Escárzaga E, <i>J Infect Dis</i> , 119:443-447, 1969
26	Gentamicin therapy of severe infections.	Solberg CO and Schreiner A, <i>Infection</i> , 1:105-109, 1973
27	Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin.	Klastersky J et al, <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 5:133-138, 1974
28	Comparison of sisomicin and gentamicin in the treatment of serious systemic infections.	Leal del Rosal P et al, <i>Curr Med Res Opin</i> , 6:663-669, 1980
29	Amikacin therapy of urinary tract infections.	Cox CE, <i>J Infect Dis</i> , 134 Suppl:S362-368, 1976
30	Comparison of amikacin and gentamicin in the treatment of urinary tract infections.	Gilbert DN et al, <i>Am J Med</i> , 62:924-929, 1977
31	Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin.	Lerner SA et al, <i>Am J Med</i> , 80:98-104, 1986
32	Multicenter comparative evaluation of netilmicin and gentamicin in adult patients. Efficacy and safety.	Herting RL et al, <i>Arzneimittelforschung</i> , 31:366-370, 1981
33	Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis.	Noone P et al, <i>Br Med J</i> , 1: 477-481, 1974
34	Comparative clinical studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin.	Lerner SA et al, <i>Am J Med</i> , 62:919-923, 1977

## 2) 小児における公表文献

小児における本剤の高用量（1回用量2mg/kg以上又は1日用量4mg/kg以上）投与に関する参考資料として、海外公表文献8報が提出された。このうち、薬物動態に関する海外公表文献はPubMed又

は Google Scholar より検索<sup>40)</sup>され、高用量の本剤が単回又は複数回投与されている 7 報（公表文献 No. 36、37、39～43）が提出された。また、有効性及び安全性に関する海外公表文献は Web of Knowledge により、調査期間を 2011 年 8 月までとして検索<sup>37)</sup>され、抽出された 1,551 件のうち、文献引用条件<sup>38)</sup>に合致する 3 報（公表文献 No.38、42、43）が提出された。国内公表文献として、過去の承認申請時に添付された国内公表文献が精査され、文献引用条件<sup>38)</sup>に合致し、利用可能な 1 報（公表文献 No.35）が提出された<sup>41)</sup>。

表 国内及び海外における臨床試験等の公表文献（小児）

No.	標題	出典
35	Gentamicin を主体とした小児科領域におけるその後の検討。	中沢進他, <i>Jpn J Antibiot</i> , 29:256-263, 1976
36	Pharmacokinetics of gentamicin in malnourished infants.	Bravo ME et al, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 21:499-504, 1982
37	Gentamicin pharmacokinetics in kwashiorkor.	Buchanan N et al, <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 8:451-453, 1979
38	Intravenous gentamicin for infectious complications in children with acute leukemia.	Haghbin M et al, <i>J Infect Dis</i> , 124 Suppl:S192-197, 1971
39	Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age.	Brion LP et al, <i>Pediatr Nephrol</i> , 5:675-679, 1991
40	Pharmacokinetics of gentamicin in protein-energy malnutrition.	Samotra K et al, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 29:255-256, 1985
41	Population pharmacokinetics of a single daily intramuscular dose of gentamicin in children with severe malnutrition.	Seaton C et al, <i>J Antimicrob Chemother</i> , 59:681-689, 2007
42	Clinical pharmacology of gentamicin in infants 2 to 24 months of age.	McCracken GH Jr., <i>Am J Dis Child</i> , 124:884-887, 1972
43	Extended-interval gentamicin administration in malnourished children.	Khan AM et al, <i>J Trop Pediatr</i> , 52:179-184, 2006

#### ＜審査の概略＞

##### （1）本剤の有効性について

申請者は、成人及び小児における本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

アミノグリコシド系抗菌薬は、効果を得るには最高血中濃度（ピーク値）をできるだけ高く、副作用を回避するためには最低血中濃度（トラフ値）をできるだけ低く保つ必要があることが知られており<sup>42)</sup>、目標とすべき血中濃度が国内外のガイドライン及び成書等で広く提唱され、その値に基づいた治療薬物モニタリングによる血中濃度管理が治療に有効であることも認知されている。国内外のガイドライン及び成書等で推奨されている本剤の 1 日複数回投与時の用法・用量は、成人では 1 日用量：最高 5.1mg/kg、1 回用量：最高 1.7mg/kg；小児では 1 日用量：最高 7.5mg/kg、1 回用量：2.5mg/kg であり、静脈内投与と筋肉内投与の区別はなく、同一用量を投与することと記載されており、国内外のガイドライン及び成書等で提示されている 1 日複数回投与における目標血中濃度は、ピーク値が概ね 4～10μg/mL、トラフ値は 2μg/mL 未満である（「4.（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

これらの推奨用法・用量及び目標血中濃度（ピーク値が 4～10μg/mL、トラフ値が 2μg/mL 未満）については、国内臨床試験（P08311 試験）のデータに基づく反復投与シミュレーションの結果から、本剤高用量（3 及び 5mg/kg/day）1 日複数回投与時における血中濃度のピーク値及びトラフ値が概ね国内外のガイドライン及び成書等で推奨されている血中濃度の範囲であることが示されており（「4.

<sup>40)</sup> 「gentamicin」、「pharmacokinetics」、「intravenous」、「concentration」、「intramuscular」、「infant」及び「child」等をキーワードに設定し、調査期間を指定せず複数回検索された。また、検索結果から得られた文献をもとに網羅的に情報収集された。

<sup>41)</sup> 小児患者における本剤投与に関する公表文献では、1) 小児患者（年齢区分）の定義が明確でない、2) 成人患者と小児患者のデータを区別せずに集計している、3) 投与経路（静脈内投与又は筋肉内投与）が明確でない、4) 小児患者の本剤 1 回用量又は 1 日用量が明確でない、あるいは高用量の本剤の投与であることが明確でない、5) 本剤投与後的小児患者の有効性又は安全性の評価結果が記載されていないなどの理由により、小児患者に対する高用量の本剤の静脈内投与又は筋肉内投与における有効性又は安全性を明確に裏付ける文献は極めて限られていたと説明された。

<sup>42)</sup> 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編集, 抗菌薬適正使用 生涯教育テキスト, p112-122, 2008 年

(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、本剤の薬物動態について、肝代謝の寄与が小さいこと、本剤の静脈内投与及び筋肉内投与は食事の影響を受けない投与経路であること、タンパク結合率が低いこと及び組織移行性が低いことから、民族的な影響を受けにくいと考えられ、日本人及び外国人に本剤を高用量投与した際の薬物動態プロファイルは類似すると考えた。

なお、小児では、海外のガイドライン及び成書等で設定されている投与量であること、国内臨床試験 (S■PK-1 及び S■PK-2 試験) での単回投与時の血中濃度推移において、本剤 2~2.5mg/kg 投与時の平均  $C_{max}$  は 5~10 $\mu$ g/mL であったことから (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、1 回用量は成人より高い 2~2.5mg/kg、1 日用量は最高 7.5mg/kg と設定することで、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、本剤の申請用法・用量における有効性について以下のように考える。

国内では、本剤の既承認用法・用量での有効性は既に確認されていること、国内外のガイドライン及び成書では、今回の申請用法・用量と同様の用法・用量の投与が推奨されており、近年の国内外臨床分離株の本薬に対する感受性について、国内外でブドウ球菌属を除き感受性に大きな差異は認められないと考えること (「3. (i) 薬理試験成績の概要 <審査の概略>」の項参照)、現在までに得られている本剤静脈内投与時の情報より、成人及び小児における申請用法・用量において、国内外のガイドライン及び成書等で推奨されている本剤の目標血中濃度 (ピーク値が 4~10 $\mu$ g/mL、トラフ値が 2 $\mu$ g/mL 未満) は概ね確保可能であり、筋肉内投与時及び静脈内投与時の暴露量に大きな差異はないと考えられることから (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、本剤の申請用法・用量における有効性は期待できると考える。ただし、国内において本薬に対する感受性が低下しているブドウ球菌属が原因菌であった場合の有効性については、今後とも引き続き情報収集を行う必要があると考える。

## (2) 本剤の安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のとおり審査を行った結果、成人及び小児ともに申請用法・用量において、安全性上、重大な懸念は認められておらず、忍容可能と考える。ただし、アミノグリコシド系抗菌薬の副作用として知られている腎障害及び第 8 脳神経障害については、血中濃度をモニタリングすることが望ましく、十分注意して投与することが必要と考える。

### 1) 申請用法・用量における静脈内投与時の安全性について

申請者は、申請用法・用量における静脈内投与時の安全性について、以下のとおり説明している。

#### ① 成人について

国内臨床試験 (S■ 試験) における本剤の 1 日用量別の副作用の発現率は、本剤 3mg/kg/day 未満で 6.4% (45/706 例)、本剤 3~5mg/kg/day で 4.5% (5/112 例)、本剤 5mg/kg/day 超で 0% (0/6 例) であった (「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相試験 1) 日本人成人及び小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (再集計結果)」の項参照)。

また、本剤静脈内投与のデータを収集した国内使用成績調査においては、本剤の 1 日用量別の副作用の発現率は、本剤 3mg/kg/day 未満で 2.3% (100/4368 例)、本剤 3~5mg/kg/day で 4.6% (19/417 例)、本剤 5mg/kg/day 超で 0% (0/11 例) であり、国内臨床試験と同様の有害事象が認められた (<提出された資料の概略> (3) 国内使用成績調査 (再集計結果)」の項参照)。

## ② 小児について

国内臨床試験（S■ 試験及び S■ 試験）で本剤を静脈内投与された日本人小児患者における年齢別の副作用の発現率は、下表のとおりであった。また、第 8 脳神経障害（聴器毒性）関連の副作用は認められなかつた。

表 国内臨床試験（S■ 試験及び S■ 試験）における年齢別の副作用発現率：安全性解析対象集団

副作用発現率	本剤 1回用量 (mg/kg)			計	
	2未満	2～2.5	2.5超		
S■ 試験	(81例)	(29例)	(15例)	(125例)	
年齢区分 (歳)	<1ヶ月	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/1 (0)	1/7 (14.3)
	1ヶ月≤<1歳	0/19 (0)	4/14 (28.6)	2/5 (40.0)	6/38 (15.8)
	1歳≤<6歳	1/22 (4.5)	2/7 (28.6)	0/6 (0)	3/35 (8.6)
	6歳≤<16歳	3/37 (8.1)	0/5 (0)	0/3 (0)	3/45 (6.7)
	計	4/81 (4.9)	7/29 (24.1)	2/15 (13.3)	13/125 (10.4)
年齢区分 (歳)	S■ 試験	(41例)	(174例)	(21例)	(236例)
	<1ヶ月	0/0 (0)	0/3 (0)	0/0	0/3 (0)
	1ヶ月≤<1歳	0/3 (0)	3/30 (10.0)	2/6 (33.3)	5/39 (12.8)
	1歳≤<6歳	1/16 (6.3)	2/81 (2.5)	0/8 (0)	3/105 (2.9)
	6歳≤<16歳	1/22 (4.5)	1/60 (1.7)	0/7 (0)	2/89 (2.2)
例数 (%)		2/41 (4.9)	6/174 (3.4)	2/21 (9.5)	10/236 (4.2)

国内使用成績調査における小児患者で認められた1回用量別の副作用は、2mg/kg 未満 1.9% (2/103 例) 、2～2.5mg/kg 0% (0/33 例) 及び 2.5mg/kg 超 18.2% (4/22 例) であり、いずれかの1日量の集団で2例以上に認められた事象は、本剤 2.5mg/kg 超で ALT 増加 2 例であった（＜提出された資料の概略＞（3）国内使用成績調査（再集計結果）」の項参照）。

機構は、成人及び小児における安全性について、以下のとおり考える。

国内臨床試験（S■ 及び S■ 試験）及び国内使用成績調査において収集された事象は、成人及び小児ともに既承認用量と比較して高用量投与時に安全性上の懸念がある事象は認められないと考える。しかしながら、高用量投与により本薬の血中濃度が上昇することから、本剤投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましく、副作用の発現について十分注意する必要があると考える。また、アミノグリコシド系抗菌薬で特徴的な有害事象である腎機能及び第 8 脳神経に対する本剤高用量投与時の影響については、以下の「3) 腎機能障害について」及び「4) 第 8 脳神経障害について」項で議論したいと考える。

## 2) 申請用法・用量における筋肉内投与時の安全性について

申請者は、本剤の筋肉内投与における副作用の発現状況について、以下のとおり説明している。

成人での筋肉内投与は、国内では 3 報 5 例、海外<sup>43)</sup> では 9 報 364 例の公表文献が利用可能であり、国内症例では副作用の記載は認められず、海外症例では、腎毒性 21/304 例、第 8 脳神経障害 9/331 例が認められたと記載されている。なお、中止に至った事象は記載されていない。

<sup>43)</sup> 本剤の用法・用量は、1 日用量 3mg/kg 投与（分 3）（5 報）、3～5mg/kg 投与（分 3）（1 報）、3～6mg/kg 投与（分 3）（1 報）又は 1～5.4mg/kg 投与（分 3 又は 4）（1 報）とされた。また、1 報は体重により調節され、3 超又は 4 未満 mg/kg 投与（分 3）であった。

小児での筋肉内投与は、国内では1報15例、海外<sup>44)</sup>では2報327例の公表文献が利用可能であり、国内症例ではAST增加2例及びALT增加1例が認められたが、海外症例では副作用の記載は認められなかった。

機構は、現時点までに得られている情報からは、本剤の筋肉内投与時に、静脈内投与時と比較して、投与部位反応を含めて新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

### 3) 腎機能障害について

申請者は、本剤の申請用法・用量における腎機能障害の発現について、以下のとおり説明している。

成人について、国内臨床試験 (S■試験)において認められた副作用のうち、腎機能障害関連事象<sup>45)</sup>は、本剤3mg/kg/day未満でタンパク尿が0.4% (3/706例)、急性腎不全が0.1% (1/706例)、血中尿素增加が1.4% (10/706例)、血中クレアチニン增加が0.8% (6/706例)及び腎クレアチニン・クリアランス減少が0.3% (2/706例)に、3~5mg/kg/dayでタンパク尿が0.9% (1/112例)に認められたが、5mg/kg/day超では腎機能障害関連事象は認められなかった。

また、国内使用成績調査における腎機能障害関連事象<sup>45)</sup>は下表のとおりであった。

表 国内使用成績調査における腎機能障害関連事象の発現頻度：安全性解析対象集団

例数	本剤1日用量 (mg/kg)		
	3未満	3~5	5超
	4368例	417例	11例
多尿	1	0	0
タンパク尿	0	1	0
腎障害	6	2	0
腎不全	1	0	0
腎機能障害	7	5	0
血中クレアチニン增加	6	0	0
血中尿素增加	9	2	0
尿中赤血球陽性	2	0	0
尿中タンパク陽性	5	0	0
尿量減少	1	1	0
尿検査異常	1	0	0

筋肉内投与された国内公表文献報告3報5例では、腎otoxic性の記載は認められなかった。

海外公表文献において本剤高用量(3mg/kg/day以上)を非経口投与された外国人成人患者において、腎otoxic性に関する結果は下表のとおりであった。

表 本剤3~5mg/kg/day静脈内及び筋肉内投与における腎otoxic性の発現頻度(外国人成人患者)

投与経路	腎otoxic性	公表文献No.
静脈内	34/205例(5報)	19~23
筋肉内	21/340例(9報)	27~35
静脈内又は筋肉内	37/599例(7報)	36~42

小児について、国内臨床試験 (S■試験)において認められた副作用のうち、腎機能障害関連事象は、血中尿素增加が本剤1回投与量2mg/kg未満で1.2% (1/81例)、本剤2~2.5mg/kgで3.4% (1/29例)に認められた。国内臨床試験 (S■試験)では、腎機能障害関連事象は認められなかった。国内使用成績調査では、本剤2mg/kg未満で腎機能障害が1% (1/103例)、2.5mg/kg超で腎障害及び腎機

<sup>44)</sup> 本剤の用法・用量は、1回用量2~2.5mgを1日3回投与(1報)又は1日用量5mg/kg投与(分1又は3)(1報)とされた。

<sup>45)</sup> 腎機能障害に関連する副作用(「腎および尿路障害」及び腎機能関連の「臨床検査」の副作用)

能障害がそれぞれ 4.5% (1/22 例) 認められた。国内臨床試験 (S■ 試験)、国内公表文献 (1 報 15 例) 並びに海外公表文献 (3 報 357 例) において腎otoxicity は認められなかった。

機構は、以下のとおり考える。

現在までに得られている情報から、本剤を高用量投与したときに腎機能障害の発現が増加する傾向は認められていないと考えるもの、国内外のガイドライン及び成書において、本剤投与時の腎機能障害は用量依存的に発現する旨が注意喚起されていることから、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましく、副作用発現に注意し、発現時には速やかに適切な処置を行う必要があると考える。

#### 4) 第 8 脳神経障害について

申請者は、本剤の申請用法・用量における第 8 脳神経障害<sup>46)</sup> の発現について、以下のとおり説明している。

成人について、国内臨床試験 (S■ 試験) では、聴力低下が本剤 3mg/kg/day 未満で 0.3% (2/706 例) に認められたが、3~5mg/kg/day 及び 5mg/kg/day 超では第 8 脳神経障害は認められなかった。国内使用成績調査において、本剤 3mg/kg/day 未満で難聴 2 例、聴覚障害及び耳鳴各 1 例が認められたが、3~5mg/kg/day 及び 5mg/kg/day 超では第 8 脳神経障害は認められなかった。

筋肉内投与された国内公表文献報告 3 報 5 例では、第 8 脳神経障害は認められなかった。

海外公表文献において本剤高用量 (3mg/kg/day 以上) を非経口投与された外国人成人患者において、聴器毒性 (聴力検査、前庭機能検査及び/又は問診)、聴力毒性及び前庭機能毒性に関する結果は下表のとおりであった。

表 本剤 3~5mg/kg/day 静脈内及び筋肉内投与における第 8 脳神経障害の発現頻度 (外国人成人患者)

投与経路	聴器毒性	公表文献 No.	聴力毒性	公表文献 No.	前庭機能毒性	公表文献 No.
静脈内	3/46 例 (2 報)	10、13	8/68 例 (3 報)	11~13	1/43 例 (2 報)	12、13
筋肉内	9/331 例 (9 報)	18~26	0/30 例 (1 報)	25	0/30 例 (1 報)	25
静脈内又は筋肉内	10/550 例 (6 報)	27~32	3/272 例 (4 報)	29、31~33	4/268 例 (5 報)	29~33

小児について、国内臨床試験 (S■ 試験及び S■ 試験)、国内使用成績調査、国内公表文献 (1 報 15 例) 並びに海外公表文献 (3 報 357 例) において第 8 脳神経障害は認められなかった。

また、新生児に対して本剤 1~7.5mg/kg/day 投与後 (分 1~3) の聴力 (聴性脳幹反応聴力検査、聴性行動反応聴力検査) について評価した報告<sup>47)</sup> では、難聴が 3/34 例 [Treacher-Collins 症候群、Poland-Moebius 症候群及び家族性難聴 (母親に難聴あり) 各 1 例] に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

機構は、以下のとおり考える。

現在までに得られている情報から、本剤の申請用法・用量における第 8 脳神経障害の発現は増加する傾向は認められていないと考えるもの、国内外ガイドライン及び成書において、本剤による第 8 脳神経障害は用量依存的に発現する旨が注意喚起されていることから、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましく、副作用の発現に注意し、発現時には速やかに適切な処置を行う必要があると考える。

<sup>46)</sup> 聴器毒性 (聴力／前庭機能検査／問診)、聴力毒性及び前庭機能毒性に関する副作用 (「耳および迷路障害」の副作用)

<sup>47)</sup> 大迫茂人他, 大阪市勤務医師会研究年報, 12:110-114, 1984、大迫茂人他, Audiology Japan, 26(4):285-286, 1983、大笹伸幸他, 日本新生児学会雑誌, 19(4):560-561, 1983

### (3) 本剤の用法・用量について

機構は、申請時用法・用量では、高用量の申請用法・用量と現行の承認用法・用量が併記されていることから、推奨用法・用量として申請用法・用量又は現行用法・用量のいずれが適切と考えるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本邦における現行の用法・用量は、1968年の本剤の初回承認以降、1日あたりの用量は変更されておらず、国内使用成績調査結果に基づく再審査及び再評価も終了しており、現行用法・用量は日本人患者に対する有効性及び安全性が確立されていると考えることから、現行の承認用法・用量を積極的に削除する理由はないと考える。また、2011年における本薬の使用実態調査において、成人及び小児とも、現行の承認用法・用量を使用している医師の存在が確認されている。そのため、現行の承認用法・用量を削除することを科学的な根拠をもって説明することが困難であり、医療現場に与える影響も勘案して、現行の記載を残すことが適切と判断した。

一方で、今回の申請用法・用量については、2010年12月に厚生労働省より本剤の成人に対する用法・用量の変更〔最大投与量の変更（高用量の本剤1日複数回投与）〕に関する未承認薬・適応外薬の開発要請（平成22年12月13日付薬食審査発1213第1号）を受けたことにより、開発に着手した。また、小児に対する高用量投与についても、成人に対する開発要望を受けて実施した対面助言において、小児に対する高用量投与についても検討するよう求められたことから、成人と併せて開発することとした。

以上の理由から、本申請に際し、申請用法・用量として高用量投与を設定するものの、現行の用法・用量についても本邦における使用実態があることから、両用法・用量を併記することが適切と考えた。

機構は、以下のとおり考える。

本申請で新たに設定された用法・用量は、本剤投与時の暴露量の観点から、現行の承認用法・用量では、ピーク値が本薬の目標有効血中濃度（4～10 $\mu$ g/mL）に達しない可能性があり、有効性が十分発揮できる目標血中濃度において本剤の投与が可能となるようにすべきとの学会要望に基づくものであること、今回提出された資料から、申請された用法・用量投与時には、ピーク値が概ね目標有効血中濃度（4～10 $\mu$ g/mL）に達すると考えられたこと（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、開発要望を行った学会から、要望した用法・用量とすることが医療現場の実態に適しているとの意見を得ていることを踏まえると、本剤は申請用法・用量による高用量投与にて用いることが望ましいと考える。ただし、新たに設定された用法・用量にて投与することにより、本薬の血中濃度が上昇し、本薬の血中濃度と関連する腎障害や第8脳神経障害等が発現する可能性があることから、本剤投与時には血中濃度モニタリングを実施することが望ましい旨を、添付文書の「使用上の注意」の項で、新たに注意喚起することが適切と考える。

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。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の申請用法・用量における有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、申請された高用量の用法・用量については、本剤投与時には、血中濃度をモニタリングすることが望ましく、本剤に特徴的な腎毒性及び第 8 脳神経障害等の発現状況に注意し、発現時には速やかに適切な処置を行うことが必要と考える。また機構は、用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 31 日

### I. 申請品目

[販売名] ゲンタシン注 10、同注 40、同注 60  
[一般名] ゲンタマイシン硫酸塩  
[申請者名] MSD 株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 15 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 本剤の有効性について

機構は、① 国内では、本剤の既承認用法・用量での有効性は既に確認されていること、② 国内外のガイドライン及び成書では、今回の申請用法・用量と同様の用法・用量の投与が推奨されており、近年の国内外臨床分離株の本薬に対する感受性について、国内外でブドウ球菌属を除き感受性に大きな差異は認められないと考えること、③ 現在までに得られている本剤静脈内投与時の情報から、成人及び小児における申請用法・用量において、国内外のガイドライン及び成書等で推奨されている本剤の目標血中濃度（ピーク値が 4～10 $\mu$ g/mL、トラフ値が 2 $\mu$ g/mL 未満）は概ね達成可能であること、④ 筋肉内投与時及び静脈内投与時の暴露量に大きな差異はないと考えられることから、本剤の申請用法・用量における有効性は期待できると判断した。ただし、機構は、国内において本薬に対する感受性が低下しているブドウ球菌属が原因菌であった場合の本剤の有効性については、今後とも引き続き情報収集を行う必要があると考える。

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た。

- ブドウ球菌属が原因菌であった場合の本剤の有効性のみならず、本剤の使用が想定されるグラム陰性桿菌に関する本薬の感受性情報についても引き続き情報収集を行うことが重要である。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、ブドウ球菌属が原因菌であった場合の本剤の有効性、並びにグラム陰性桿菌を含む各種適応菌種における成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性推移について、今後も情報収集し、得られた結果については適切に医療現場へ情報提供するように申請者に指示し、申請者は了解した。

#### (2) 本剤の安全性について

機構は、国内臨床試験（S■ 及び S■ 試験）及び国内使用成績調査において、成人及び小児ともに既承認用量と比較して高用量投与時に安全性上の懸念がある事象は認められていないと考える。ただ

し、機構は、高用量投与により本薬の血中濃度が上昇すると考えられることから、アミノグリコシド系抗菌薬の副作用として知られている腎障害及び第8脳神経障害等の発現を抑制するために、本剤投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい旨を添付文書の「使用上の注意」の項で、新たに注意喚起することが適切と判断した。

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。

- 高用量投与が設定されるため、副作用の出現には留意する必要があり、特に、新生児等、血中濃度が高くなりやすく、血中濃度モニタリングを実施すべき対象については、十分な注意喚起を行う必要がある。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、添付文書において、血中濃度モニタリングを実施することが望ましい対象についてより詳細に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、特に血中濃度モニタリングを行うことが望ましい患者として、血中濃度が高くなりやすい患者（腎機能障害患者、低出生体重児、新生児、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等）を「重要な基本的注意」の項で記載すると説明し、機構は了承した。

### (3) 本剤の用法・用量について

本申請で新たに設定された用法・用量は、現行の承認用法・用量ではピーク値が本薬の目標有効血中濃度（4～10 $\mu$ g/mL）に達しない可能性があり、有効性が十分発揮できる目標血中濃度において本剤の投与が可能となるようにすべきとの「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への学会要望に基づくものである。機構は、今回提出された資料から、申請用法・用量投与時には、目標有効血中濃度（ピーク値が4～10 $\mu$ g/mL）が概ね達成可能と考えられたこと（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、開発要望を行った学会から、要望した用法・用量を設定することが医療現場の実態に適しているとの意見を得ていることを踏まえると、本剤は申請用法・用量による高用量投与にて用いることが望ましいと考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、以下の意見が専門委員から述べられた。

- 成人の投与量は1日量として設定され、小児の投与量は1回量として設定されており統一性がない。投与に際しては十分注意する必要があると考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、成人と小児における投与量の設定方法が異なることについて情報提供資材等において医療現場に情報提供を行うことを申請者に指示し、申請者は了解した。

また、機構は、本剤の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

#### 【用法・用量】

通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として1日3mg（力価）/kgを3回に分割して筋肉内注射または点滴静注する。增量する場合は、1日5mg（力価）/kgを限度とし、3～4回に分割して投与する。

小児では、1回2.0～2.5mg（力価）/kgを1日2～3回筋肉内注射または点滴静注する。

点滴静注においては30分～2時間かけて注入する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量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。

#### [効能・効果]

##### <適応菌種>

ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌

##### <適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、中耳炎

(変更なし)

#### [用法・用量]

通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として 1日 3mg（力価）/kg を 3 回に分割して筋肉内注射または点滴静注する。増量する場合は、1日 5mg（力価）/kg を限度とし、3~4回に分割して投与する。

小児では、1回 2.0~2.5mg（力価）/kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射または点滴静注する。

点滴静注においては 30 分~2 時間かけて注入する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(下線部変更)