

再審査報告書

令和4年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	キュビシン静注用 350 mg																		
有効成分名	ダプトマイシン																		
申請者名	MSD 株式会社																		
承認の 効能・効果	<p><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)</p> <p><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</p>																		
承認の 用法・用量	<p><成人> 敗血症、感染性心内膜炎^{*1} 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。 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^{*1} 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p> <p><小児> 敗血症 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上7歳未満</td> <td>1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table> <p>深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>1日1回5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>2歳以上7歳未満</td> <td>1日1回9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上2歳未満</td> <td>1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
年齢	用法及び用量																		
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
年齢	用法及び用量																		
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
承認年月日	<p>1. 平成23年7月1日</p> <p>2. 平成25年8月20日 (用法の変更)</p> <p>3. 令和4年6月20日 (小児の用法・用量の追加)</p>																		
再審査期間	<p>1. 10年^{*2}</p> <p>2. 1.の残余期間 (平成25年8月20日～令和3年6月30日) ^{*2}</p> <p>3. 4年</p>																		
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。																		
備考	<p>^{*1}初回承認時の用法・用量は下記のとおり</p> <p><敗血症、感染性心内膜炎> 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p> <p><深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染> 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p>																		

	※ ² 初回承認時の再審査期間は8年であったが、小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成30年9月4日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。
--	--

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、適切な製造販売後調査（MRSA感受性調査）が実施され、収集した情報に基づき、医療機関に対して適切に情報提供が実施されていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

キュビシン静注用 350 mg (以下、「本剤」) については、再審査申請時点では、医薬品リスク管理計画は策定されていないが、再審査申請後の令和 4 年 6 月 20 日付けの承認事項一部変更承認 (小児の用法・用量の追加) に伴い医薬品リスク管理計画が策定された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療下において、本剤の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行う。また、腎機能障害を有する患者での有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行うとともに、1) 敗血症、感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症における有効性、2) 併用抗菌薬 (局所処置・局所抗菌薬を含む) 投与時の有効性、3) 本剤 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 投与時の安全性、4) 好酸球性肺炎の発現状況、5) 長期投与時の安全性、6) 高齢者への投与時の安全性及び 7) 静脈内注射時の安全性と有効性についても情報収集する。
重点調査項目	CPK (投与開始前、有害事象発現時、投与終了時)、末梢神経障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当し、本剤を初めて使用する患者
実施期間	平成 24 年 6 月から平成 30 年 5 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	原則として、本剤投与開始日から最終投与日までを投与期間とし、最終投与日から 7 日間を有害事象の追跡調査期間とし、投与期間から追跡調査期間までを観察期間とする。なお、転院等の理由により追跡が困難になった症例は、最終観察日までとする。また、追跡調査期間中に本剤の再投与が行われた場合は、再投与前日までを観察する。最終投与日又は最終観察日にて有効性評価を行う。
実施施設数	176 施設
収集症例数	1,038 例
安全性解析対象症例数	999 例
有効性解析対象症例数	479 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (薬剤感受性調査)	
目的	5 年間にわたり、臨床分離した MRSA*株の本剤及びその他の抗菌薬に対する薬剤感受性推移を年次ごとに確認する。
有効性に関する検討事項	本剤を含む抗生剤に対する感受性 (MIC)
調査方法	調査対象の MRSA は、年次ごとにベンダーにより全国の医療機関から集められた血液由来及び皮膚関連組織由来の検体より分離する。薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute に準じた微量液体希釈法にて実施する。
対象検体	血液又は皮膚関連組織由来検体より分離、同定した MRSA 臨床分離株
実施期間	平成 24 年 4 月から平成 29 年 4 月
目標検体数	1,500 検体 (年間 300 検体を 5 年間)
収集検体数	MRSA として、血液由来：計 500 株、皮膚関連組織由来：計 1,000 株 (1 年ごとに血液由来 100 株、皮膚関連組織由来 200 株)
備考	*MRSA : Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 15.3% (153/999 例)、副作用発現件数は 229 件であった。承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合 23.2% (23/99 例) を上回ることとはなく、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。本調査における主な副作用 (MedDRA 基本語別で 3 例以上) の発現状況は表 3 のとおりであった。なお、本剤の初回 1 日投与量別の副作用発現割合は、4 mg/kg 未満が 15.0% (3/20 例)、4 mg/kg が 9.5% (23/243 例)、4 mg/kg 超 6 mg/kg 未満が 16.0% (29/181 例)、6 mg/kg が 16.5% (70/425 例)、6 mg/kg 超が 21.5% (28/130 例) であり、用量依存的な発現割合の増加が認められた。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、国内第 III 相試験における副作用発現割合 23.2% を上回るものではなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	14	(1.4)
肺炎	5	(0.5)
肝胆道系障害	38	(3.8)
肝機能異常	26	(2.6)
肝障害	7	(0.7)
薬物性肝障害	3	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	10	(1.0)
薬疹	3	(0.3)
発疹	5	(0.5)
腎および尿路障害	17	(1.7)
腎機能障害	15	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(1.1)
死亡	3	(0.3)
発熱	6	(0.6)
臨床検査	76	(7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24	(2.4)
血中クレアチニン増加	7	(0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	8	(0.8)
血中尿素増加	5	(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(0.6)
白血球数減少	5	(0.5)
白血球数増加	6	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	11	(1.1)
肝酵素上昇	6	(0.6)

MedDRA/J version 23.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用について、安全性解析対象 999 例における発現状況は表 4 のとおりであり、CPK 増加を含む筋骨格系障害のうち、CPK 増加は表 3 のとおり 2.4% (24/999 例) であった。承認時までの国内第 III 相試験における CPK 増加の副作用発現割合は 2.0% (2/99 例) であり、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査における副作用発現割合は同程度と判断した。

表 4 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	発現症例数	(発現割合%)
CPK 増加を含む筋骨格系障害 ^{*1}	28	(2.8)
末梢神経障害 ^{*2}	0	(0)

MedDRA/J version 23.1

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位グループ語を HLTG、高位語を HLT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

^{*1}: SOC 「筋骨格系および結合組織障害」、HLT 「骨格筋および心筋検査」、HLTG 「筋骨格系および軟部組織検査 (酵素検査を除く)」のいずれかに該当する事象

^{*2}: SMQ 「末梢性ニューロパチー」(広域) に該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 205 例 239 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 213 例 286 件、未知・非重篤な副作用は 380 例 439 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用・感染症

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 [*]	症例数	件数 [*]	症例数	件数 [*]
合計	560	735	213	290	380	445
感染症および寄生虫症	73	88	50	64	24	24
病原体耐性	9	9	7	7	2	2
肺炎	27	28	19	20	8	8
敗血症	4	6	4	6	0	0
血液およびリンパ系障害	29	31	24	25	6	6
汎血球減少症	9	9	9	9	0	0
免疫系障害	12	12	4	4	8	8
過敏症	6	6	1	1	5	5
代謝および栄養障害	24	26	7	7	17	19
高カリウム血症	5	5	2	2	3	3
血管障害	20	21	2	2	18	19
血管痛	11	11	0	0	11	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	66	51	53	13	13
間質性肺疾患	24	24	22	22	2	2
肺障害	7	7	3	3	4	4

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

肝胆道系障害	91	93	23	23	68	70
肝機能異常	63	63	12	12	51	51
肝障害	15	15	2	2	13	13
薬物性肝障害	6	6	3	3	3	3
皮膚および皮下組織障害	19	21	12	14	7	7
ステイブンス・ジョンソン症候群	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	111	119	20	20	91	99
死亡	10	10	10	10	0	0
薬剤耐性	56	56	2	2	54	54
注入部位血管外漏出	18	18	0	0	18	18
臨床検査	120	143	14	16	108	127
血中カリウム減少	5	5	0	0	5	5
血中カリウム増加	5	5	0	0	5	5
血中尿素増加	5	5	0	0	5	5
C-反応性蛋白増加	22	22	1	1	21	21
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	6	0	0	6	6
好中球数減少	9	9	4	4	5	5
白血球数減少	27	27	8	8	19	19
白血球数増加	15	16	0	0	15	16
最小発育阻止濃度増加	10	15	0	0	10	15

MedDRA/J version 24.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 479 例において、調査担当医師判定による本剤の全般改善度を指標とした有効割合¹⁾は 88.5% (407/460 例、判定不能の 19 例を除く) であり、使用理由別では、敗血症で 84.0% (173/206 例)、皮膚・軟部組織感染症で 92.5% (233/252 例) であり、感染性心内膜炎の解析対象症例が少ないが 50.0% (1/2 例) であった。承認時までの国内第 III 相試験の皮膚・軟部組織感染症における有効割合²⁾は 81.8% (45/55 例) であり、患者背景、判定方法等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査結果は承認時までの国内第 III 相試験結果を下回ることはなく、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

5.2. 特定使用成績調査（薬剤感受性調査）

本調査において、本剤及び他の抗菌薬に対する臨床分離 MRSA 株（血液検体及び皮膚関連組織由来の検体より分離・同定した年間 100 株及び 200 株）の感受性³⁾の変化について、5 年間にわた

¹⁾ 本調査における全般改善度は、調査担当医師が本剤の投与前後の症状から総合的に有効（治癒又は改善）、無効又は判定不能の 3 段階で判定し、有効（治癒又は改善）と判定した場合を有効症例とし、有効割合は有効性解析対象症例（転院等の判定不能例を含まず）における有効症例の割合（%）とした。

²⁾ 国内第 III 相試験における有効性は、有効性評価委員会が、臨床効果（治験責任医師判定）、起炎菌に対して有効と考えられる抗菌薬の使用の有無、治験薬の投与期間、血液培養検査結果（敗血症及び右心系感染性心内膜炎のみ）及び感染部位の外科的除去の有無（皮膚・軟部組織感染症のみ）に基づき、有効、無効又は判定不能の 3 段階で判定し、感染症診断名毎に有効割合（%）を算出した。

³⁾ 最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration : MIC）で評価し、MIC₅₀、MIC₉₀：それぞれ測定に用いられた 50%、90%の菌株において発育を阻止する最小濃度

り検討した結果は、表 6 及び表 7 のとおりであり、本剤及び他の抗菌薬に対する MRSA の感受性に変化は認められなかった。

表 6 血液検体由来 MRSA (100 株) に対する各抗菌薬の感受性

MRSA (血液由来 100 株) に対する各抗菌薬の感受性								
薬剤名	分離年	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	薬剤名	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
本剤	2012	0.25 ~ 1	0.5	0.5	LZD*	1 ~ 2	2	2
	2013	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5		0.5 ~ 2	2	2
	2014	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5		1 ~ 4	2	2
	2015	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5		1 ~ 2	2	2
	2016	0.25 ~ 1	0.5	0.5		1 ~ 2	2	2
VCM*	2012	0.5 ~ 2	1	1	ABK*	0.25 ~ 8	1	2
	2013	0.5 ~ 2	1	1		0.25 ~ 8	1	2
	2014	0.5 ~ 2	1	1		0.25 ~ 8	1	2
	2015	0.5 ~ 2	1	1		0.25 ~ 4	1	2
	2016	0.5 ~ 2	1	1		0.25 ~ 8	1	2
TEIC*	2012	0.25 ~ 8	1	4	MPIPC*	16 ~ >128	>128	>128
	2013	0.25 ~ 8	1	2		8 ~ >128	>128	>128
	2014	0.5 ~ 8	1	2		8 ~ >128	128	>128
	2015	0.5 ~ 8	1	1		8 ~ >128	128	>128
	2016	0.5 ~ 8	1	2		8 ~ >128	32	>128

*VCM、TEIC、LZD、ABK、MPIPC は、それぞれ vancomycin、teicoplanin、linezolid、arbakacin、oxacillin の略。

表 7 皮膚関連組織由来 MRSA (200 株) に対する各抗菌薬の感受性

MRSA (皮膚関連組織由来 200 株) に対する各抗菌薬の感受性								
薬剤名	分離年	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	薬剤名	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
本剤	2012	0.25 ~ 1	0.5	0.5	LZD	1 ~ 4	2	2
	2013	0.25 ~ 0.5	0.25	0.5		1 ~ 2	2	2
	2014	0.25 ~ 1	0.5	0.5		1 ~ 4	2	2
	2015	0.25 ~ 1	0.5	0.5		1 ~ 4	2	2
	2016	0.25 ~ 1	0.5	0.5		1 ~ 2	2	2
VCM	2012	0.5 ~ 2	1	1	ABK	0.25 ~ 8	1	2
	2013	0.5 ~ 1	1	1		0.25 ~ 8	1	2
	2014	0.5 ~ 1	1	1		0.5 ~ 8	1	4
	2015	0.5 ~ 1	1	1		0.25 ~ 8	1	2
	2016	0.5 ~ 2	1	1		0.25 ~ 8	1	2
TEIC	2012	0.25 ~ 8	1	2	MPIPC	4 ~ >128	128	>128
	2013	0.25 ~ 8	1	1		4 ~ >128	32	>128
	2014	0.25 ~ 8	1	2		4 ~ >128	32	>128
	2015	0.25 ~ 8	1	2		4 ~ >128	32	>128
	2016	0.25 ~ 8	1	2		4 ~ >128	32	>128

また、再審査期間終了後から令和 4 年 5 月 18 日までの本剤の MRSA 耐性に関する症例報告、薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会による年次報告書 (2020 年版) に掲載された本剤の MRSA に対する耐性率の推移、及び MRSA 感染症の治療ガイドライン-改訂版- (2019、日本化学療法学会・日本感染症学会編) に掲載された三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて収集された MRSA 株に対する各種抗菌薬の感受性、及び 10 年間 (2010~2019 年) の手術部位感染での MRSA の感受性 (*J Infect Chemother.* 2021; 27: 931-939) 等を検討した結果、本剤の MRSA 耐性率に特に変化はなく、問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は6件、研究報告はなかった。その概要は表8のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 主な措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none">① 米国にて、キュビシン 500 mg の4ロットにガラス粒子の混入が見つかり、自主回収された（平成25年9月）。② 動物試験の結果、ダプトマイシンは筋、神経筋、神経へ作用する可能性があることから、海外の臨床試験において予定されていた生後3カ月以上12カ月未満の乳児組み入れは中断され、1歳以下の患者には使用しないことが米国添付文書に追記された（平成25年12月）。③ 米国にて、キュビシン 500 mg の9ロットのバイアル内に微粒子の混入が見つかり、自主回収された（平成25年12月）。④ 米国にて、キュビシン 500 mg の1ロットにガラス粒子の混入が見つかり、自主回収された（平成26年5月）。⑤ 米国にて、キュビシン 500 mg の計102ロットにガラス粒子状物質の混入が見つかり、自主回収された（平成26年8月）。⑥ 米国にて、本剤の後発品であるダプトマイシン注射剤8ロットが、Infusion Reactionsのため、自主回収された（平成31年1月）。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件について、適切な製造販売後調査（MRSA感受性調査）が実施され、収集した情報に基づき、医療機関に対して適切に情報提供が実施されていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上