

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)

2.5 臨床に関する概括評価

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	4
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 本剤の起原及び発見の経緯.....	8
2.5.1.2 本剤の薬理学的分類及び作用機序.....	8
2.5.1.3 MRSA感染症の病態、疫学、治療の現状.....	9
2.5.1.3.1 MRSA感染症.....	9
2.5.1.3.2 MRSA感染症の治療.....	10
2.5.1.3.2.1 国内でのMRSA感染症治療ガイドライン.....	10
2.5.1.3.2.2 海外でのMRSA感染症治療ガイドライン.....	11
2.5.1.3.2.3 MRSA感染症治療の問題点.....	12
2.5.1.4 開発の経緯.....	12
2.5.1.4.1 微生物学的試験.....	13
2.5.1.4.2 非臨床試験.....	13
2.5.1.4.3 臨床試験.....	14
2.5.1.4.3.1 海外臨床試験.....	14
2.5.1.4.3.2 国内臨床試験.....	16
2.5.1.4.4 本剤の臨床的位置付け.....	16
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守.....	17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	19
2.5.3.1 薬物動態.....	21
2.5.3.2 分布、代謝、排泄.....	24
2.5.3.3 薬物動態における内因性因子.....	24
2.5.3.4 薬物動態における外因性因子.....	27
2.5.3.5 2分間静脈内投与による薬物動態.....	27
2.5.3.6 臨床薬理試験における心血管系及び神経系に関する安全性評価.....	28
2.5.3.7 小児患者における薬物動態.....	28
2.5.3.8 母集団薬物動態解析.....	29
2.5.3.8.1 皮膚・軟部組織感染症患者の薬物動態.....	29
2.5.3.8.2 敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の薬物動態.....	30
2.5.3.8.3 感染症患者での薬物動態.....	31
2.5.3.8.4 感染症患者の薬物動態と腎機能の関係.....	32
2.5.4 有効性の概括評価.....	35

2.5.4.1	有効性評価対象試験	35
2.5.4.2	有効性成績	37
2.5.4.2.1	試験方法	37
2.5.4.2.1.1	試験デザイン	37
2.5.4.2.1.2	統計解析	37
2.5.4.2.2	対象患者集団	38
2.5.4.2.3	皮膚・軟部組織感染症に対する有効性の評価	39
2.5.4.2.3.1	臨床効果	39
2.5.4.2.3.1.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	39
2.5.4.2.3.1.2	海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験の併合）	40
2.5.4.2.3.2	微生物学的効果	41
2.5.4.2.3.2.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	41
2.5.4.2.3.2.2	海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験の併合）	42
2.5.4.2.3.3	皮膚・軟部組織感染症に対する有効性のまとめ	42
2.5.4.2.4	敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する有効性の評価	43
2.5.4.2.4.1	臨床効果	43
2.5.4.2.4.1.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	43
2.5.4.2.4.1.2	海外第Ⅲ相試験（0102試験）	44
2.5.4.2.4.2	微生物学的効果	45
2.5.4.2.4.2.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	45
2.5.4.2.4.2.2	海外第Ⅲ相試験（0102試験）	45
2.5.4.2.4.3	右心系感染性心内膜炎での成績	46
2.5.4.2.4.3.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	46
2.5.4.2.4.3.2	海外第Ⅲ相試験（0102試験）	46
2.5.4.2.4.4	敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する有効性のまとめ	46
2.5.4.3	有効性評価のまとめ	47
2.5.5	安全性の概括評価	49
2.5.5.1	安全性評価対象試験	49
2.5.5.2	国内臨床試験成績	51
2.5.5.2.1	対象患者集団	51
2.5.5.2.2	安全性の試験成績	51
2.5.5.2.2.1	比較的良好にみられる有害事象	52
2.5.5.2.2.2	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象	56
2.5.5.2.2.3	臨床検査値の評価	56
2.5.5.3	海外臨床試験成績	57
2.5.5.3.1	複雑性皮膚・軟部組織感染症	57
2.5.5.3.1.1	比較的良好にみられる有害事象	57

2.5.5.3.1.2	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象	57
2.5.5.3.2	菌血症及び感染性心内膜炎	58
2.5.5.3.2.1	比較的好くみられる有害事象	58
2.5.5.3.2.2	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象	59
2.5.5.3.3	臨床検査値の評価	60
2.5.5.4	2分間静脈内投与方法での安全性	60
2.5.5.5	器官別大分類別又は症候群別の有害事象	62
2.5.5.5.1	筋骨格系障害	62
2.5.5.5.2	神経系障害	63
2.5.5.5.3	肝機能障害	64
2.5.5.5.4	腎機能障害	64
2.5.5.5.5	過敏症及びアレルギー	64
2.5.5.6	特別な患者集団及び状況下における安全性	65
2.5.5.6.1	薬物相互作用	65
2.5.5.6.2	妊娠及び授乳婦	65
2.5.5.7	海外での市販後の使用経験	66
2.5.5.8	安全性評価のまとめ	66
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	69
2.5.6.1	臨床上のベネフィット	69
2.5.6.2	臨床上のリスク	73
2.5.6.3	臨床上のリスクとベネフィットの結論とダプトマイシンの臨床的位置付け	75
2.5.7	参考文献	77

表一覧

	頁
表 2.5: 1	申請効能・効果..... 17
表 2.5: 2	臨床試験のデータパッケージ..... 17
表 2.5: 3	臨床薬理関連の試験一覧表..... 19
表 2.5: 4	日本人皮膚・軟部組織感染症患者及び非日本人感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症含）にダプトマイシン 4 mg/kgを投与した際の 薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析） 30
表 2.5: 5	日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者並びに非日本人菌血症及び 感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析） 31
表 2.5: 6	日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kgを 日本人敗血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析） 33
表 2.5: 7	非日本人感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症含）にダプトマイシン 4 mg/kgを 非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析） 34
表 2.5: 8	有効性評価対象試験一覧..... 36
表 2.5: 9	臨床効果（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験） 40
表 2.5: 10	申請適応症ごとの臨床効果（有効性評価委員会判定）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験） 40
表 2.5: 11	MRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験） 41
表 2.5: 12	申請適応症ごとのMRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験） 42
表 2.5: 13	敗血症患者での有効性一覧（002 試験） 43
表 2.5: 14	臨床効果（敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験） 44
表 2.5: 15	MRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験） 45
表 2.5: 16	安全性評価対象試験一覧..... 49
表 2.5: 17	国内第Ⅲ相試験での器官別大分類の臨床症状の有害事象 —いずれかの投与群で 2 例以上発現—（安全性解析対象集団、002 試験） 53
表 2.5: 18	国内第Ⅲ相試験での器官別大分類別の臨床症状の副作用（安全性解析対象集団、002 試験） 54
表 2.5: 19	国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の有害事象 —いずれかの投与群で 2 例以上発現—（安全性解析対象集団、002 試験） 55
表 2.5: 20	国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の副作用（安全性解析対象集団、002 試験） 55

図一覧

	頁
図 2.5: 1	ダプトマイシンの構造式..... 8
図 2.5: 2	ダプトマイシンの作用機序..... 8
図 2.5: 3	日本人健康成人男性及び非日本人健康成人にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態でのAUCの比較 22
図 2.5: 4	日本人健康成人男性及び非日本人健康成人にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態でのC _{max} の比較 (001 試験、DAP-00-02 試験及びDAP-ADT-04-02 試験) 23
図 2.5: 5	健康被験者及び様々な腎機能障害レベルの健康被験者におけるダプトマイシンのクリアランスとクレアチニンクリアランスの相関..... 26

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）
9801 試験	Protocol DAP-SST-98-01	DAP-SST-98-01試験
9901試験	Protocol DAP-SST-99-01	DAP-SST-99-01試験
9801B 試験	Protocol DAP-SST-98-01B	DAP-SST-98-01B 試験
0102試験	Protocol DAP-IE-01-02	DAP-IE-01-02試験
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve (0 to infinity)	投与後0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{24 hr}	Concentration at 24 hours	投与24時間後血漿中濃度
CA-MRSA	Community-acquired MRSA	市中感染型 MRSA
CE 集団	Clinically Evaluable	臨床評価可能な集団
CL	Clearance	クリアランス
CL/wt	Clearance	体重で補正したクリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
CL _r /wt	Renal clearance	体重で補正した腎クリアランス
Fe		尿中排泄率
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
cSSSI	complicated skin and skin structure infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
cSSSI 試験	—	DAP-SST-98-01試験、DAP-SST-98-01B試験及び DAP-SST-99-01試験
CPK	Creatine phosphokinase	血中クレアチンホスホキナーゼ
Cubist 社	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc.
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GISA	Glycopeptide- intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	グリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT 集団	Intention-to-Treat	Intention-to-Treat
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
ME 集団	Microbiologically Evaluable	Microbiologically Evaluable
MITT 集団	Modified Intention-to-Treat	Modified Intention-to-Treat
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PAE	Post Antibiotic Effect	抗菌薬が細菌に短時間接触した後に持続する増殖抑制効果

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）
PSUR	Periodic safety update report	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	治療薬物モニタリング
time above MIC	time above MIC	MIC を超える薬物濃度時間
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_d/wt	Volume of distribution	体重で補正した分布容積
V_{dss}	Steady-state volume of distribution	定常状態の分布容積
VISA	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>	バンコマイシン耐性腸球菌
VRSA	Vancomycin -resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌
総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
治験責任医師等	Investigators	治験責任医師又は治験分担医師

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の起原及び発見の経緯

ダプトマイシン（以下、本剤）は、米国Eli Lilly and Co.（以下、Lilly社）によって発見された新規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[図2.5: 1]。

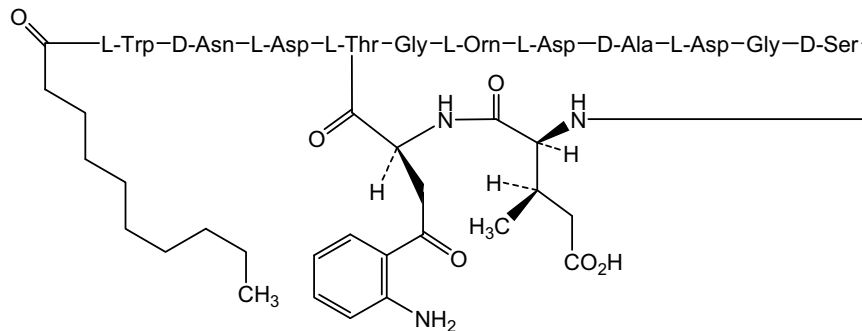
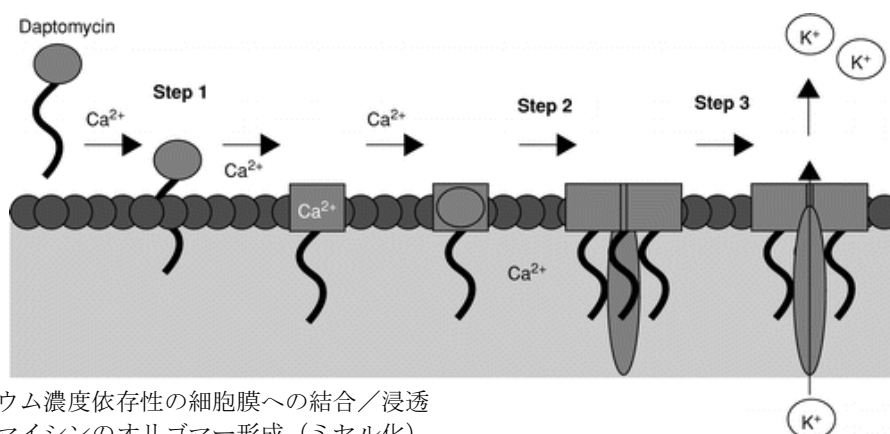


図 2.5: 1 ダプトマイシンの構造式

2.5.1.2 本剤の薬理学的分類及び作用機序

ダプトマイシンは、他のいずれの抗菌薬とも異なる作用機序を有する。ダプトマイシンはグラム陽性菌の細胞膜にカルシウムイオン濃度依存的に結合及び浸透し、細胞膜中でオリゴマーを形成（ミセル化）して、速やかに膜電位の脱分極を引き起こし、カリウムイオンを流出させる。その結果、蛋白質、DNA及びRNAの合成を阻害し、細胞融解を引き起こすことなく細菌を死滅させる[図2.5: 2]。



Step 1：カルシウム濃度依存性の細胞膜への結合／浸透
Step 2：ダプトマイシンのオリゴマー形成（ミセル化）
Step 3：膜電位の脱分極、細胞からのカリウムイオンの流出
[資料5.4: 63]

図 2.5: 2 ダプトマイシンの作用機序

2.5.1.3 MRSA感染症の病態、疫学、治療の現状

2.5.1.3.1 MRSA感染症

MRSA の出現

1940年代のペニシリンの発売以来、これまでに数多くの抗菌薬が開発され、種々の感染症を克服してきた。一方、これら抗菌薬の使用頻度の増加とともに、耐性菌が報告されるようになった。近年では、世界各国で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、MRSA）、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（以下、MRSE）、バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌（以下、VISA）、バンコマイシン耐性腸球菌（以下、VRE）及びグリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌（以下、GISA）など種々の耐性菌が報告されており、また、その検出頻度が増加している。

MRSA 感染症は、海外では1960年代初頭から報告されはじめ、1970年代より世界各国で蔓延し、出現から40年以上経過した現在でも増加傾向にある[資料5.4: 12] [資料5.4: 13]。本邦では、1980年代より全国で MRSA 感染症が次第に増加し、耐性菌感染症対策の重要性が注目されるようになった[資料5.4: 13]。現在、黄色ブドウ球菌の臨床分離株では MRSA の割合が増加し[資料5.4: 3]、これが、黄色ブドウ球菌感染症治療を困難にし、入院期間の延長、抗菌薬投与の長期化、さらには死亡率の急騰を引き起こし、臨床現場で大きな問題となっている[資料5.4: 14] [資料5.4: 15]。

また、これまでの院内感染型 MRSA と異なるタイプの市中感染型 MRSA（以下、CA-MRSA）が、1990年代後半から欧米で報告されている。本邦でも CA-MRSA の検出例は近年増加しており、重症化する事例もみられるなど、深刻な問題となりつつある[資料5.4: 16] [資料5.4: 17] [資料5.4: 18]。

MRSA 感染症の病態

黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、鼻腔、腸管などの体表面に常在するグラム陽性球菌であり、他の多くのグラム陽性菌とは異なる特徴をもつ。プロテイン A 等の菌体の表在蛋白質は、種々の宿主組織に対する定着及び侵襲能力に重要な役割を果たしており、さらにコアグララーゼ、 α -ヘモリジンなどの多数の病原性に関わる酵素及び毒素を産生する[資料5.4: 1]。黄色ブドウ球菌は、通常は無害であるが、ときに強毒性かつ侵襲性のある病原菌となり、皮膚の切創や刺創などに伴う膿痂疹、毛囊炎、せつ、よう、蜂巣炎、ひょう疽などの皮膚・軟部組織感染症や、肺炎、骨髄炎、敗血症、感染性心内膜炎、髄膜炎など様々な重症感染症を引き起こす[資料5.4: 19]。黄色ブドウ球菌は、抵抗力が低下している場合のみならず、正常な感染防御能力を有する場合にも、広範な組織に感染し、重症化させることがある[資料5.4: 20]。

MRSA は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（以下、MSSA）の β -ラクタム系抗菌薬の作用点である細胞壁合成酵素に変異が起こることにより耐性化したものである。MRSA の病原性は MSSA と同様であるが、重篤な基礎疾患を有する患者や術後に β -ラクタム系抗菌薬などが投与されると、感受性菌が消失し、非感受性の MRSA が残存することで、予後不良となる場合が多い[資料5.4: 17]。

MRSA の疫学

本邦で2006年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が関与しており、その報告数は年々増加傾向にある[資料5.4: 3]。

また、現在、本邦における黄色ブドウ球菌の臨床分離株のうちMRSAは6割にまで増加した[資料5.4: 21]。MRSA感染症による死亡率も高く、特に敗血症の死亡率は、約30～50%である[資料5.4: 22]。

欧米での黄色ブドウ球菌の臨床分離株のうちMRSAの割合は、米国で約30～50%、イギリスで約40%、フランスで約30%と報告されている[資料5.4: 23] [資料5.4: 21]。海外でのMRSA菌血症による死亡率は約20%[資料5.4: 15]であり、これらの結果は、本邦と同様の状況である。

2.5.1.3.2 MRSA感染症の治療

2.5.1.3.2.1 国内でのMRSA感染症治療ガイドライン

日本感染症学会及び日本化学療法学会が2008年に改訂した「抗MRSA薬使用の手引き」では、本邦でMRSAを適応菌種として承認されているバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン及びリネゾリドの4剤がMRSA感染症に使用可能とされている。

MRSA感染症の治療開始基準としては、「抗MRSA薬使用の手引き」に以下の点が記載されている[資料5.4: 4]。

- (1) 血液等の無菌部位からMRSAが検出された場合
- (2) MRSAが検出された部位により定着か感染か不明な（MRSAが起炎菌でない可能性が疑われる）場合には、臨床症状及び他の検査項目（発熱、発赤、腫脹、熱感、排膿、白血球数、CRP等）を参考に判断する
- (3) MRSAが検出されなくても、先行抗菌薬が無効の場合、真菌感染症が否定された場合、若しくは宿主が易感染状態又は長期入院の場合には、臨床経過、前治療薬、合併症の重症度を考慮し決定する

また、日本感染症学会及び日本化学療法学会が2005年に改訂した「抗菌薬使用のガイドライン」では、重症例等には抗結核薬のリファンピシン（MRSAに対する適応なし）及びST合剤（スルフアメソキサゾール及びトリメトプリムの配合剤）の併用も考慮するよう記載されている[資料5.4: 24]。

実際の臨床現場では、耐性菌の定着及び蔓延を防御するため、個々の患者ごとに投与方法、用量、投与期間などを考慮しながら、バンコマイシンを中心に治療されている。本邦でのバンコマイシンの注射剤の用法・用量は、添付文書では、「通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として1日2g（力価）を1回0.5g（力価）6時間ごと又は1回1g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。」となっている。

なお、厚生労働省の薬剤耐性菌判断基準では、CLSI（米国臨床検査標準委員会、Clinical and Laboratory Standards Institute）の基準に基づき、MRSA の判定基準を以下のいずれかに該当する場合と規定している[資料5.4: 25]。

- (1) 微量液体希釈法で黄色ブドウ球菌のオキサシリンの最小発育阻止濃度（以下、MIC）が4 µg/mL 以上
- (2) 黄色ブドウ球菌のオキサシリンの感受性ディスク（KB）の阻止円の直径が10 mm 以下

2.5.1.3.2.2 海外でのMRSA感染症治療ガイドライン

欧米では MRSA 感染症全般を対象としたガイドラインはない。しかしながら、各疾患に対するガイドラインに基づき治療されている。本剤の予定される適応症に関しては、皮膚・軟部組織感染症又は糖尿病性壊疽[資料5.4: 26] [資料5.4: 27]、敗血症[資料5.4: 28] [資料5.4: 29]、感染性心内膜炎[資料5.4: 2] [資料5.4: 30] [資料5.4: 32] [資料5.4: 31]、カテーテル感染[資料5.4: 33]に対してそれぞれ治療ガイドラインがある。以下に各ガイドラインで各感染症に推奨されている治療薬を記載する。

- ・ MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症：バンコマイシン、リネゾリド、クリンダマイシン、ダプトマイシン、ドキシサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ST 合剤
- ・ 中等度から重度の糖尿病性壊疽：ST 合剤、アモキシシリン、レボフロキサシン、セフォキシチン、セフトリアキソン、アンピシリン、リネゾリド (+アズトレオナム)、ダプトマイシン (+アズトレオナム)、エルタペネム、セフロキシム (+メトロニダゾール)、Ticarcillin、ピペラシリン又はタゾバクタム、レボフロキサシン又はシプロフロキサシン+クリンダマイシン、イミペネム+シラスタチン、バンコマイシン+セフトアジジム (+メトロニダゾール)
- ・ 敗血症：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
- ・ MRSA による感染性心内膜炎：バンコマイシン、ダプトマイシン
- ・ MRSA によるカテーテル感染：バンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド、ST 合剤、バンコマイシン+ゲンタマイシン/リファンピシン

このような状況下で、欧米では MRSA 感染症に対して、バンコマイシン及びリネゾリドに加え、本邦では未承認の本剤及び Tigecycline 等が使用されている。これらの中でもバンコマイシンが最も多くの患者に使用されている治療薬である。米国でのバンコマイシンの注射剤の用法・用量も、「通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として1日2g（力価）を1回0.5g（力価）6時間ごと又は1回1g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ10 mg/min 以下若しくは60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重により適宜増減する」とされており、本邦での用法・用量とほぼ同様である。

このように、海外では「抗 MRSA 薬」という概念に基づいた治療薬の使用実態はないものの、海外での MRSA 感染症は、本邦と同様にバンコマイシンを中心に治療されており、バンコマイシ

ンの用法・用量もほぼ同様である。よって、日本での MRSA 感染症の管理及び治療の医療環境は、海外の状況と大きな差はない。

2.5.1.3.2.3 MRSA感染症治療の問題点

本邦で使用されている抗 MRSA 薬は4剤あり、その作用機序は、グリコペプチド系のバンコマイシン及びテイコプラニンが細胞壁合成阻害、アミノグリコシド系のアルベカシン及びオキサゾリジノン系のリネゾリドが蛋白質合成阻害である。

このうち、バンコマイシンは最も汎用されている薬剤であるが、腎障害、第8脳神経障害(眩暈、耳鳴り、聴力低下等)、red neck 症候群などの副作用がみられ、安全かつ有効性が十分得られる血中濃度の範囲が狭いため治療薬物モニタリング(以下、TDM)が必要とされている[資料5.4: 4]。テイコプラニン及びアルベカシンも、腎障害又は第8脳神経障害等の副作用がみられ、安全かつ有効性が十分得られる血中濃度の範囲が狭いため TDM が必要とされている[資料5.4: 4]。さらに、アルベカシンは、腎障害又は肝障害患者に原則禁忌である[資料5.4: 34]。

リネゾリドは、唯一 TDM を必要としない抗 MRSA 薬であるが、数少ない VRE 治療薬の一つでもあるため、原則として他の抗 MRSA 薬が無効な場合又は不耐容の場合に使用することとされており、MRSA 感染症の第一選択薬としては使用しにくい状況である。また、リネゾリドの作用は静菌的であり、骨髄抑制の副作用がみられるため長期投与には配慮を必要とする。

さらに、いずれの抗 MRSA 薬に対しても耐性菌の出現がみられている。特に、最も汎用されているバンコマイシンに対する耐性菌については、*in vitro* 試験で、グリコペプチド系のバンコマイシン及びテイコプラニンは長期使用により耐性の誘導や選択がおり、より高度な耐性菌ができることが示されている。臨床上も、VISA (MIC 4~8 µg/mL) が、海外では1990年代後半より、本邦でも1997年より報告されている。その後、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(以下、VRSA、MIC 16 µg/mL 以上)も、本邦ではまだ報告がないものの、海外では2002年より報告されており、重症化しやすく、有効な薬剤がないため、耐性菌への対策が重要とされている。

よって、副作用が少なく、TDM を実施せずとも使用できる、安全かつ有効性が得られる血中濃度の範囲が広い新たな抗 MRSA 薬が必要とされている。さらに、既存の治療薬に耐性の MRSA 感染症に対する治療薬として、また、特定の抗 MRSA 薬の長期使用を避けるため、新規作用機序を有する薬剤が望まれている。

2.5.1.4 開発の経緯

本剤の承認状況としては、本剤感受性のグラム陽性菌 [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・軟部組織感染症 (cSSSI) を適応症として、本剤4 mg/kg の用量が、2003年9月に米国で最初に承認され、2006年1月に EU でも、本剤感受性のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI) を適応症として承認された。また、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等による血流感染(菌血症)を適応症として、本剤6 mg/kg の用量が、2006年5月に米国で

承認された。さらに、黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者及び菌血症患者（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）を適応症として、2007年8月にEUで承認された。また、これまでの30分間点滴静注に加え、2分間静脈内注射の投与方法が、2009年4月にEUで最初に承認された[1.6 項]。

2011年2月現在、本剤は、商品名 CUBICIN[®]（メキシコでは CUBICINE[®]）として、米国、EU、台湾、韓国等71カ国（地域）で販売承認又は輸入承認されており、全世界で累積102万例以上の患者に投与され、良好な安全性及び忍容性が示されている[資料5.3.6: PSUR]。

本邦では、20■■年（平成■■年）■■月■■日に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との医薬品事前面談での助言に基づき、薬剤耐性菌に対する懸念から、目標とする適応菌種は、グラム陽性球菌全般ではなく、MRSAに限定することとした。また、平成■■年（20■■年）■■月■■日及び平成■■年（20■■年）■■月■■日の総合機構との対面助言での助言に基づいて国内試験を計画し、臨床データパッケージを構築した[1.13 項]。

2.5.1.4.1 微生物学的試験

海外での *in vitro* 試験の結果、本剤は、MRSA、MRSE、VRE、GISA、VRSA 及びコアグラゼ陰性ブドウ球菌などの薬剤耐性菌を含む、臨床的に重要なほとんどのグラム陽性菌に対して速やかな殺菌作用を有する。北米の黄色ブドウ球菌（MRSAを含む）の臨床分離株に対する MIC₉₀は 0.5 µg/mL で、バンコマイシンと同程度の抗菌活性を示した。本邦での MRSA 臨床分離株でも、海外と同程度の抗菌活性を示した。なお、本剤は、グラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない[2.6.2.2.2 項]。

本剤は、*in vivo* での PAE（Post-antibiotic effect、抗菌薬が細菌に短時間接触した後に持続する増殖抑制効果）が4.8～10.8時間と長く、MIC より低い濃度でも抗菌活性を有することが示された。なお、*in vivo* 試験の結果から本剤の血中薬物濃度と微生物学的効果は、time above MIC（MIC を超える薬物濃度時間）ではなく、最高血漿中濃度（以下、C_{max}）/MIC 又は血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）/MIC と相関することが示された[2.6.2.2.3 項]。

また、本剤は新規の作用機序をもつため、既存の抗菌薬との交差耐性は認められておらず、本剤に対する耐性の伝達因子も知られていない。さらに、本剤感受性のグラム陽性菌から自然耐性株が出現するのはまれであり、*in vitro* で実験的に耐性株を作成することも困難であった[2.6.2.2.2.6 項][2.7.3.5 項]。

2.5.1.4.2 非臨床試験

本剤の薬物動態及び毒性は、*in vitro* 及び *in vivo* での非臨床試験で明らかにされている。

非臨床薬物動態試験では、本剤の薬物動態は線形性を示し、主に腎臓から排泄され、蛋白結合率は90%以上と高く、組織移行性が良好であることが示された。ラット、イヌ及びサルで、本剤の代謝物は検出されず、本剤が代謝物、代謝の阻害若しくは競合に関連する毒性が起らないことを示唆している。また、本剤はチトクローム P450（以下、CYP）の阻害又は誘導に寄与しないことから、CYP を介した併用薬の代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

ラット、イヌ及びサル毒性試験の結果、本剤の主な毒性としてラット及びイヌで骨格筋に変化〔血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、CPK）上昇、ミオパシー、筋線維の変性など（投与中止により回復）〕がみられた。また、ラット及びイヌで末梢神経への可逆性の変化〔軸索変性（機能的変化を伴うこともあり）〕もみられたが、これはミオパシーを発現するより高い用量で認められた。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、生殖毒性及び発生毒性はみられなかった。また、遺伝毒性もみられなかった。ラット及びイヌで反復静脈内投与による投与部位の刺激性はみられず、免疫原性及び光毒性を誘発する可能性はほとんどなく、聴覚器毒性も認められなかった。

2.5.1.4.3 臨床試験

2.5.1.4.3.1 海外臨床試験

1) 海外臨床薬理試験

非日本人健康成人を対象に、単回及び反復投与試験を実施し、本剤12 mg/kg までの1日1回30分間投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した（DAP-00-04試験、DAP-00-02試験及びDAP-ADT-04-02試験）。その他、ADME 試験（B8B-LC-AVAC 試験）、薬物相互作用試験（DAP-STAT-01-10試験、DAP-DIW-01-08試験、DAP-DI-01-01試験及びB8B-LC-AVAJ 試験）及び特殊集団を対象とした臨床薬理試験（DAP-GER-01-11試験、DAP-OBSE-01-07試験、DAP-HEP-00-09試験、DAP-MDRI-01-09試験、DAP-REN-02-03試験、DAP-REN-07-01試験及びDAP-00-01試験）、心血管系及び神経系に対する安全性試験（DAP-QTNC-01-06試験）等を実施した。また、非日本人健康成人を対象に、2分間投与による単回及び反復投与試験を実施し、本剤6 mg/kg までの1日1回2分間投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した（DAP-001試験及びDAP-003試験）[2.7.6.2 項]。

2) 海外第Ⅱ相試験

グラム陽性菌による様々な感染症（皮膚・軟部組織感染症、菌血症、骨関節感染症、感染性心内膜炎、肺炎又は上部尿路感染）患者を対象とした海外第Ⅱ相実薬対照試験では、本剤2 mg/kg を1日1回又は対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系、バンコマイシン又はリファンピシン）を投与し、有効性を検討した（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験[2.7.6.3.1 項]）。本試験では、本剤2 mg/kg を1日1回投与した重症患者に対する有効性は、対照薬と比べ低いことが示された。

続いて実施した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第Ⅱ相実薬対照試験（B8B-MC-AVAM 試験[2.7.6.3.2 項]）では、本剤3 mg/kg を1日2回又は対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系又はバンコマイシン）を投与し、有効性及び安全性を比較した。本試験では、本剤3 mg/kg の1日2回投与による有効性は、対照薬と同程度であることが確認された。

また、菌血症患者を対象とした試験（DAP-BAC-98-03試験[資料5.4: 7]、4 mg/kg 1日1回投与、

6 mg/kg 1日1回投与、初回6 mg/kg+2日目以降3 mg/kg 1日2回投与) 及びバンコマイシン耐性菌による感染症患者を対象とした海外臨床試験 (DAP-RRC-98-04試験[資料5.4: 8]、4 mg/kg 1日1回投与、6 mg/kg 1日1回投与、初回6 mg/kg+2日目以降3 mg/kg 1日2回投与) はいずれも組入れが難航し、試験を中止した。これらの試験により、有効性に関する結論は得られなかったものの、本剤の1日1回投与の安全性が確認された。

なお、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外臨床試験では、本剤10 mg/kg を4日間投与した高用量試験 (DAP-HDSD-06-01試験[2.7.6.3.3 項]) での安全性及び有効性が確認された。

3) 海外第Ⅲ相試験

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした2つの海外第Ⅲ相試験 [DAP-SST-98-01試験 (以下、9801試験) [2.7.6.3.5 項]及び DAP-SST-99-01試験 (以下、9901試験) [2.7.6.3.6 項]] は、無作為化実薬対照比較試験であり、本剤4 mg/kg を1日1回又は対照薬 (バンコマイシン1 g を1日2回、又は半合成ペニシリン) を投与し、有効性、安全性及び忍容性を検討した。これらの試験では、本剤の臨床効果の有効率が対照薬に劣らないことが示された。また、MRSA 感染症患者でも、本剤及び対照薬 (すべてバンコマイシン) の臨床効果の有効率は同程度であった[2.7.3.3.2 項]。

黄色ブドウ球菌による菌血症患者及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [DAP-IE-01-02試験 (以下、0102試験) [2.7.6.3.7 項]] は、無作為化非盲検実薬対照比較試験であり、本剤6 mg/kg を1日1回又は対照薬 (バンコマイシン1 g を1日2回、又は半合成ペニシリン2 g を4時間間隔) を投与し (ダプトマイシン6 mg/kg 群の左心系感染性心内膜炎患者及び対照薬群はゲンタマイシンを併用)、有効性、安全性及び忍容性を検討した。本試験では、本剤の臨床効果の有効率が対照薬に劣らないことが示された。また、MRSA 感染症患者でも、本剤及び対照薬の臨床効果の有効率は同程度であった[2.7.3.2.3.3 項]。

本申請で目標とする適応症には含まれないが、肺炎患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照比較試験 (DAP-00-05試験[2.7.6.3.9 項]及び DAP-CAP-00-08試験[資料5.4: 9]) では、本剤4 mg/kg を1日1回又は対照薬 (セフトリアキソン2 g 1日1回) を投与し、有効性、安全性及び忍容性を評価した。これらの試験から、肺炎に対する本剤の有効性を示すことはできなかった[2.7.6.3.9 項]。これは、本剤が肺サーファクタントと結合して不活性化されることが原因であると考えられている[資料5.4: 10]。これらの所見により、ダプトマイシンの適応症には、肺炎は含めなかった。

以上の結果から、海外における本剤の用法・用量は以下のように設定された。

- ・ 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・軟部組織感染症：4 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注又は、2分かけて静脈内注射

- ・ 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等による血流感染（菌血症）：6 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注又は、2分かけて静脈内注射

本邦では、海外で設定された用法・用量が、日本人でも同様の有効性、安全性及び忍容性を示すことを確認するため、国内第Ⅲ相試験（002試験）を実施し、MRSA による日本人感染症患者（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）での有効性、安全性及び忍容性を確認した。

2.5.1.4.3.2 国内臨床試験

1) 国内臨床薬理試験

日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回及び反復投与試験（001試験）は、無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、本剤2～12 mg/kg を単回投与及び4～10 mg/kg を1日1回30分7日間反復投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。001試験では、日本人健康成人での薬物動態は、非日本人健康成人とおおむね同様であることが示された。また、重篤な有害事象は認められず、日本人健康成人男性での本剤の良好な安全性及び忍容性が示された[2.7.6.2.1 項]。

2) 国内第Ⅲ相試験

MRSA による日本人皮膚・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第Ⅲ相試験（002試験）は、無作為化非盲検実薬対照試験である。002試験では、皮膚・軟部組織感染症患者には本剤4 mg/kg（1日1回30分間投与）又はバンコマイシン（1 g 1日2回、適宜調整）を、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者には本剤6 mg/kg（1日1回30分間投与）を投与し、有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。002試験では、日本人患者における本剤の有効性、良好な安全性及び忍容性が示された[2.7.6.3.4 項]。

2.5.1.4.4 本剤の臨床的位置付け

以上の経緯を踏まえ、本剤は本邦におけるMRSA感染症治療の新たな選択肢となることが期待されることから、申請者は、[表2.5: 1]に示す効能・効果で、製造承認申請することとした。

本剤の承認申請資料として提出する臨床データパッケージは、国内で実施した2試験〔第Ⅰ相試験（001試験）及び第Ⅲ相試験（002試験）〕及び海外で実施した2分間投与を検討した2試験（第Ⅰ相試験）を評価資料として、海外で実施した28試験（第Ⅰ相試験：19、第Ⅱ相試験：3、第Ⅲ相試験：5、第Ⅳ相試験：1）を参考資料として提出する[表2.5: 2]。

表 2.5: 1 申請効能・効果

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6 mg/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4 mg/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。

表 2.5: 2 臨床試験のデータパッケージ

試験区分	国内試験 (試験番号)	海外試験 (試験番号)
第 I 相	単回及び反復投与試験 (001) †	単回投与試験 (DAP-00-04)
		反復投与試験 (DAP-00-02、DAP-ADT-04-02、B8B-MC-AVAP)
		特殊集団対象試験 ・ 高齢者 (DAP-GER-01-11) ・ 肥満被験者 (DAP-OBSE-01-07) ・ 肝機能障害患者 (DAP-HEP-00-09) ・ 腎機能障害患者 (DAP-00-01‡、DAP-MDRI-01-09、DAP-REN-02-03、DAP-REN-07-01)
		薬物相互作用試験 ・ プロベネシドとの薬物相互作用 (DAP-00-01‡) ・ シンバスタチンとの薬物相互作用 (DAP-STAT-01-10) ・ ワルファリンとの薬物相互作用 (DAP-DIW-01-08) ・ アズトレオナムとの薬物相互作用 (DAP-DI-01-01) ・ トブラマイシンとの薬物相互作用 (B8B-LC-AVAJ)
		その他薬理試験 ・ 2分間投与試験 (DAP-001、DAP-003) † ・ ADME 試験 (B8B-LC-AVAC 試験) ・ 心血管系及び神経系に対する安全性 (DAP-QTNC-01-06) ・ 小児 (DAP-PEDS-05-01、DAP-PEDS-07-02)
第 II 相		グラム陽性菌感染症試験 (B8B-MC-AVAE/ B8B-EW-AVAG) 菌血症及び心内膜炎試験 (B8B-MC-AVAM) cSSSI 高用量試験 (DAP-HDSD-06-01)
第 III 相	皮膚・軟部組織感染症、 敗血症及び右心系感染性心内膜炎 試験 (002) †	cSSSI 試験 (9801、9901、9801B) 菌血症及び感染性心内膜炎試験 (0102) 市中肺炎試験 (DAP-CAP-00-05)
第 IV 相		腎機能障害 cSSSI 患者 (DAP-4REN-03-06)
† 評価資料 ‡ 同一試験 cSSSI: 複雑性皮膚・軟部組織感染症		

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の遵守

本邦における臨床試験はヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守し、実施した。また、Cubist 社が海外で実施した臨床試験もヘルシンキ宣言及び ICH GCP を遵守し、実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、pH 調節剤のみを含有する静脈内投与用注射剤であることから、生物薬剤学的な特性を検証する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ダプトマイシンの臨床薬理試験は、安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として、23試験を米国、英国及び日本で実施した。このうち、日本人では、健康成人男性を対象とした1試験（パート1：単回投与試験、パート2：反復投与試験）を実施した。非日本人では22試験を実施し、その内訳は、健康成人（女性を含む）を対象とした単回・反復投与試験〔2分間静脈内投与による単回・反復投与試験及び1日2回反復投与試験を含む〕（6試験）、¹⁴C 標識ダプトマイシンを用いたADME試験（1試験）、心血管系及び神経系に関する安全性を評価した試験（1試験）、薬物相互作用試験〔5試験（1試験は、腎機能障害患者を対象とした単回投与試験内にて実施）〕、特殊集団（高齢者、肥満者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者）（8試験）並びに小児患者を対象とした単回投与試験（2試験）である。

また、日本人患者（皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性内膜炎）を対象とした第Ⅲ相試験及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（複雑性皮膚・軟部組織感染症並びに菌血症及び感染性心内膜炎）について、母集団薬物動態解析を実施し、クレアチニンクリアランス（以下、CLcr）の薬物動態に及ぼす影響等について検討した。

ダプトマイシンの臨床薬理関連の試験の一覧を[表2.5: 3]に示す。

表 2.5: 3 臨床薬理関連の試験一覧表

試験の種類	試験番号（実施地域）	資料分類
健康成人を対象とした単回投与による薬物動態		
日本人第Ⅰ相単回投与試験	001（日本）	評価
非日本人第Ⅰ相単回投与試験	DAP-00-04（英国）	参考
健康成人を対象とした反復投与による薬物動態		
日本人第Ⅰ相反復投与試験	001（日本）	評価
非日本人Ⅰ相反復投与試験	DAP-00-02（米国）	参考
	DAP-ADT-04-02（米国）	参考
	B8B-MC-AVAP（米国）	参考
2分間静脈内投与による薬物動態		
非日本人第Ⅰ相単回投与試験	DAP-001（英国）	評価
非日本人第Ⅰ相反復投与試験	DAP-003（英国）	評価
分布及び排泄の検討		
¹⁴ C 標識ダプトマイシンを用いた ADME 試験	B8B-LC-AVAC（米国）	参考
特殊集団を対象とした薬物動態試験		
高齢被験者を対象とした薬物動態試験	DAP-GER-01-11（米国）	参考
肥満被験者を対象とした薬物動態試験	DAP-OBSE-01-07（米国）	参考

表 2.5: 3 臨床薬理関連の試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号（実施地域）	資料分類
肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	DAP-HEP-00-09（米国）	参考
腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	DAP-00-01（米国）	参考
中等度腎機能障害患者を対象とした反復投与薬物動態試験	DAP-MDRI-01-09（米国）	参考
末期腎不全患者を対象とした反復投与薬物動態試験	DAP-REN-02-03（米国）	参考
末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験	DAP-REN-07-01（米国）	参考
末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験	DAP-4REN-03-06（米国）	参考
薬物相互作用		
プロベネシドとの相互作用試験	DAP-00-01（米国）	参考
シンバスタチンとの薬物相互作用試験	DAP-STAT-01-10（米国）	参考
ワルファリンとの薬物相互作用試験	DAP-DIW-01-08（米国）	参考
アズトレオナムとの薬物相互作用試験	DAP-DI-01-01（米国）	参考
トブラマイシンとの薬物相互作用試験	B8B-LC-AVAJ（米国）	参考
患者での薬物動態		
日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎	002（日本）	評価
非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎	0102（米国、欧州）	参考
非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症	9801B（南アフリカ）	参考
小児患者での薬物動態		
小児患者（2～17歳）を対象とした単回投与試験	DAP-PEDS-05-01（米国）	参考
小児患者（2～6歳）を対象とした単回投与試験	DAP-PEDS-07-02（米国）	参考
安全性評価項目を検討した臨床薬理試験		
心血管系及び神経系に関する安全性試験	DAP-QTNC-01-06（米国）	参考

2.5.3.1 薬物動態

日本人健康成人男性にダプトマイシン2、4、6、9及び12 mg/kg を単回静脈内投与（30分かけて投与）した際の血漿中のダプトマイシンの時間 - 濃度曲線下面積（以下、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ）、トラフ血漿中濃度（以下、 $C_{24\text{ hr}}$ ）及び C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）（約7～10時間）、体重で補正したクリアランス（以下、 CL/wt ）（約8～10 mL/hr/kg）及び体重で補正した分布容積（以下、 V_d/wt ）（約0.1 L/kg）は、用量によらずほぼ一定であった。血清蛋白結合率は約92%であった（001試験[2.7.2.2.1.1 項]）。

日本人健康成人男性にダプトマイシン4、6及び10 mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与（30分かけて投与）した際の第7日のダプトマイシンの $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ （約9時間）、 CL/wt （約9～10 mL/hr/kg）及び V_d/wt （約0.1 L/kg）は用量によらずほぼ一定であった。ダプトマイシンの $C_{24\text{ hr}}$ は第3～5日で定常状態に達した。ダプトマイシンの反復静脈内投与による蓄積性はほとんどみられず、ダプトマイシンの $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び C_{max} の累積係数（第7日／第1日）はそれぞれ1.15～1.17及び1.03～1.08であった。また、第7日の投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率（以下、 Fe ）は71.2%～74.7%であり、体重で補正した腎クリアランス（以下、 CLr/wt ）は約7 mL/hr/kg で、反復静脈内投与後のダプトマイシンの未変化体の Fe 及び CLr/wt には単回静脈内投与後と大きな差はみられなかった（001試験[2.7.2.2.2.1 項]）。

非日本人健康成人男女にダプトマイシン4、6又は8 mg/kg を7日間又は14日間反復投与（30分かけて投与）した際、ダプトマイシンの CL/wt は低く（約7～9 mL/hr/kg）、 V_d/wt は小さく（約0.09～0.1 L/kg）、 $t_{1/2}$ は約8～9時間であった。血漿蛋白結合率は測定時点、用量を問わず一定で、平均値は約92%であった。臨床用量範囲（4～6 mg/kg）では、ダプトマイシンの薬物動態は線形性を示した。投与量を6 mg/kg 1日1回から8 mg/kg 1日1回へ増量した際、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（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）。累積係数（第7日／第1日）は約1.2であった（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）。一方、ダプトマイシンを6～12 mg/kg の用量範囲で反復投与した際に $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は線形性を示したことから（DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]）、ダプトマイシンは4～12 mg/kg の用量範囲でおおむね線形性を示すことが示唆された。

日本人健康成人男性（001試験[2.7.2.2.1.1 項] [2.7.2.2.2.1 項]）と非日本人健康成人（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]、DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]）の初回投与時（単回投与又は反復投与の初回投与）（4～12 mg/kg）及び定常状態（4～10 mg/kg）の薬物動態は、いずれの用量においてもおおむね類似していた[図2.5: 3] [図2.5: 4]。

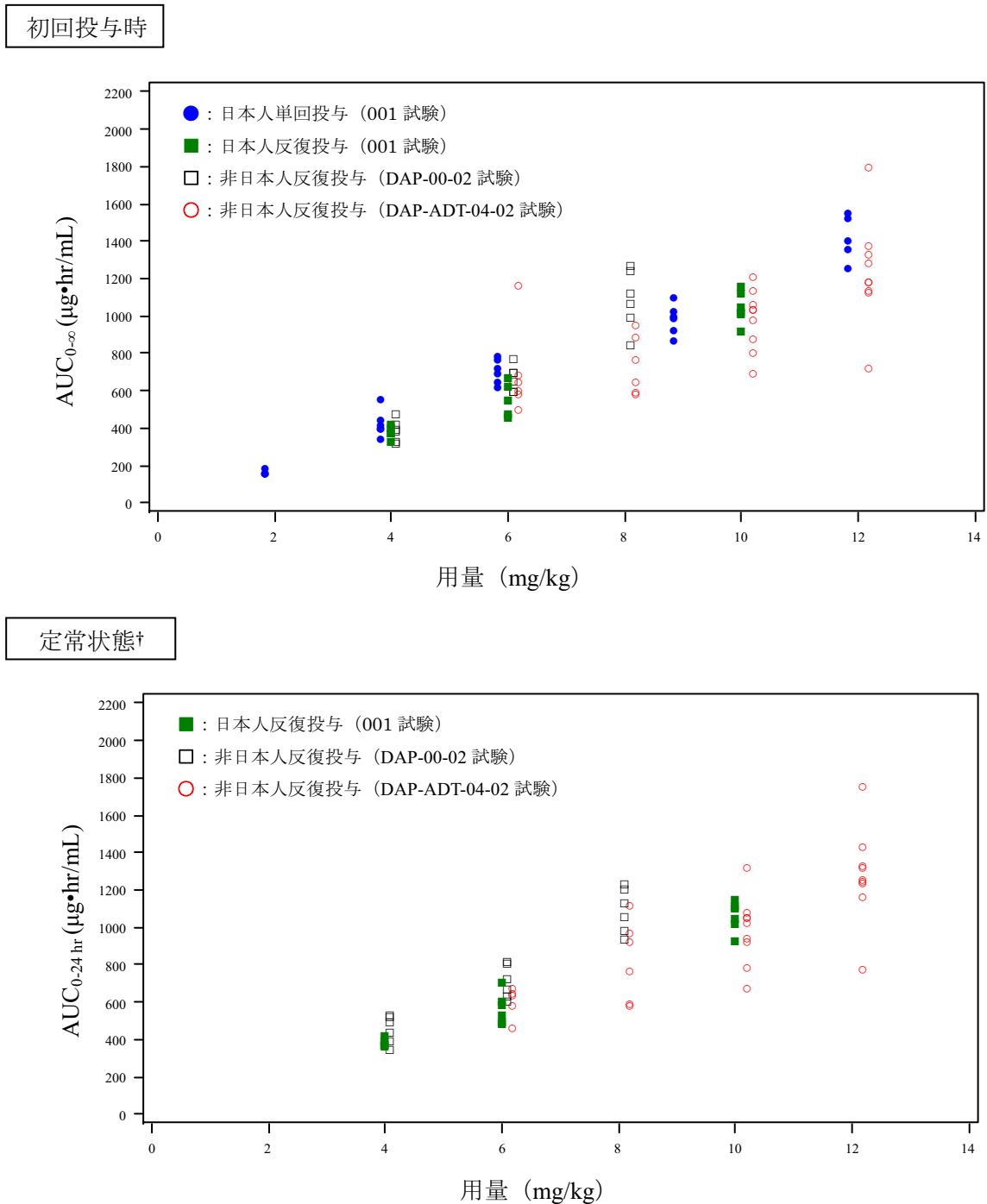


図 2.5: 3 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態での AUC の比較 (001 試験、DAP-00-02 試験及び DAP-ADT-04-02 試験)

† 第7日のデータ、ただし、DAP-ADT-04-02試験のダプトマイシン6及び8 mg/kg は第4日のデータ

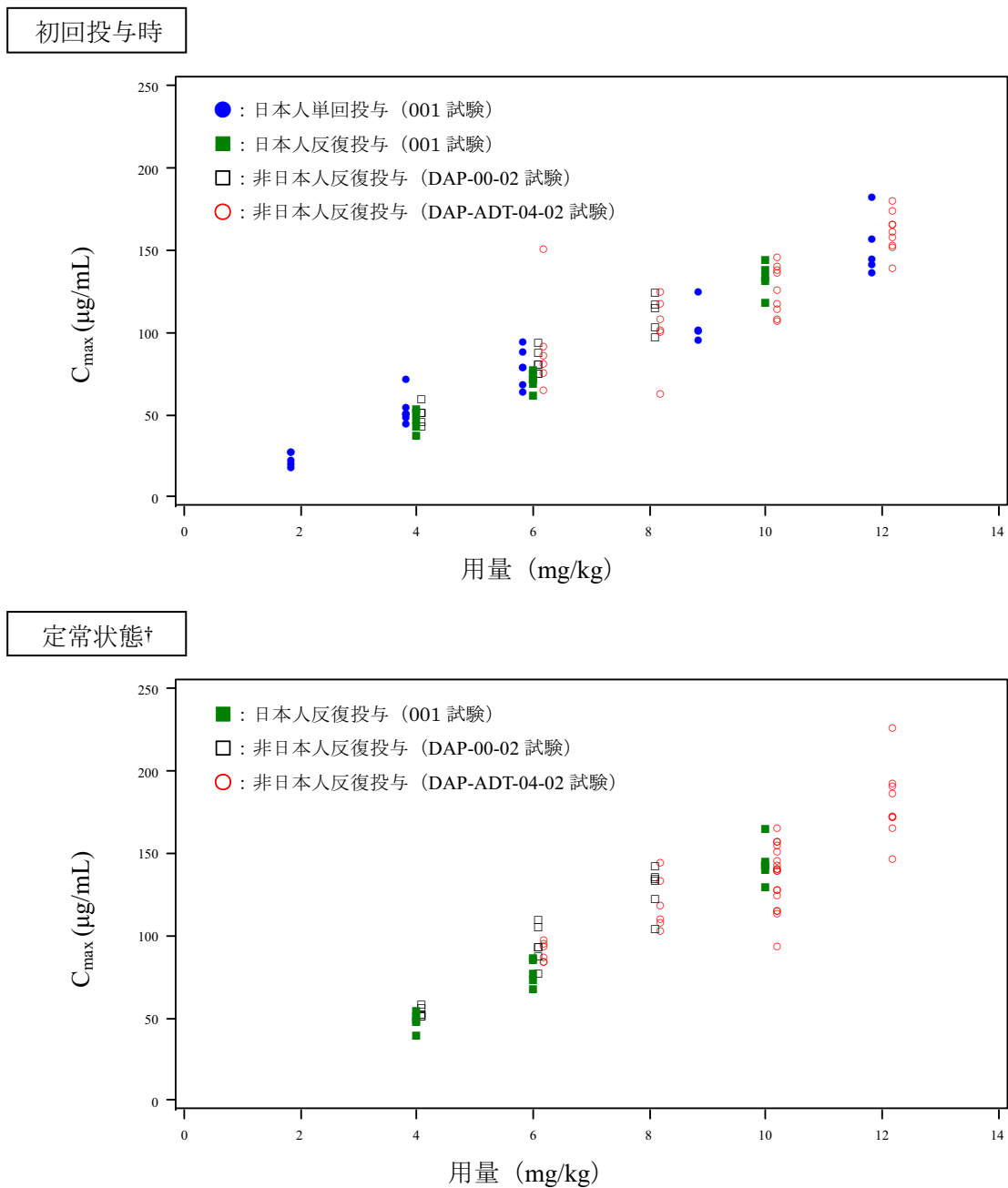


図 2.5: 4 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態での C_{max} の比較 (001 試験、DAP-00-02 試験及び DAP-ADT-04-02 試験)

† 第7日のデータ、ただし、DAP-ADT-04-02試験のダプトマイシン6及び8 mg/kg は第4日のデータ

ダプトマイシン1日1回投与の単回投与試験（001試験[2.7.2.2.1.1 項]、DAP-00-04試験[2.7.2.2.1.2 項]）及び反復投与試験（001試験[2.7.2.2.2.1 項]、DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]、DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]）において、臨床的に問題となる安全性の懸念はみられていない。

一方、非日本人健康成人にダプトマイシン3 mg/kg を1日2回投与した際には、問題となる安全性の懸念はみられなかったが、ダプトマイシン4 mg/kg を1日2回投与した際には、5例中2例にCPK増加及び筋肉に関連する有害事象がみられた。いずれの事象も一過性でダプトマイシンの投与中止後、速やかに回復した。また、いずれの用量のAUCも非臨床試験で得られた安全域の範囲内であった（B8B-MC-AVAP試験[2.7.2.2.2.4 項]）。さらに、ダプトマイシン8 mg/kg を1日1回投与した際のAUCは、ダプトマイシン4 mg/kg 1日2回投与に比べて高かったが、臨床的に懸念されるCPK増加はみられていない（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）。このことは、ミオパシーはダプトマイシンのAUCよりも投与頻度が関連するといった非臨床試験の結果と同様である。

2.5.3.2 分布、代謝、排泄

定常状態での分布容積は細胞外液に相当し、ダプトマイシン単回及び反復投与後の分布容積は約0.1 L/kgであった。ダプトマイシンは、可逆的にヒト血漿蛋白（主に血清アルブミン）と濃度非依存的に結合する。ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を健康成人に投与した際の平均血清蛋白結合率は約92%であった。蛋白結合率は、ダプトマイシンの血漿中濃度、用量又は投与回数にかかわらず一定であった。一方、ダプトマイシンは皮膚疱疹内に高濃度に検出され、皮膚への良好な移行性が示唆された（DAP-00-04試験[2.7.2.2.1.2 項]）。

健康成人5例に¹⁴C標識されたダプトマイシンを静脈内投与した際のダプトマイシンの血漿中濃度は、総放射活性により測定した結果と微生物学的測定法で測定した結果が同程度であったことから、ダプトマイシンはほとんど代謝されないことが示唆された。ダプトマイシンの非活性代謝物が尿中に検出されたが、その濃度は、総放射活性により測定した結果と微生物学的測定法で測定した結果で異なっていた。しかしながら、それらの代謝物を同定するための追加試験は実施していない。総放射活性の測定により、投与量の約78%（微生物学的測定法での測定では約52%）が尿中に、5.4%が糞便中（投与後9日まで回収）に回収された（B8B-LC-AVAC試験[2.7.2.2.4.1 項]）。ダプトマイシンの薬物動態はプロベネシドの併用投与により影響がみられなかったことから、ダプトマイシンは尿細管分泌の関与なく主に糸球体ろ過により排泄されることが示唆された（DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項]）。

2.5.3.3 薬物動態における内因性因子

これまでの試験結果から、ダプトマイシンは体重に基づいた投与の必要があるが、年齢、性別、肝機能又は肥満に関して用量調整の必要はないと考えられた。ただし、腎機能に関しては、CL_{Cr}が30 mL/min未満の患者において用量調整が必要であることが示唆された。以下、詳細を示す。

年齢

DAP-GER-01-11試験[2.7.2.2.5.1 項]において、75歳以上の健康高齢被験者にダプトマイシン 4 mg/kg を投与した際の薬物動態を対照の健康若年被験者の薬物動態と比較した。高齢者では若年被験者と比べ、ダプトマイシンの CL/wt は約35%低く、AUC_{0-∞}は約58%高かった。このクリアランスの低下は、加齢に伴う腎機能の低下に起因したものである。C_{max}については高齢者と若年者で差はみられなかった。その後実施した母集団薬物動態解析において、年齢は統計学的に重要な因子ではなかった (RACUB 00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj])。よって、ダプトマイシンを投与する際に年齢だけに基づいた用量調整の必要はないと考える。

性別

非日本人の反復投与試験 (DAP 00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]) では、非結合型の CL/wt 又は他の薬物動態に性差はみられていない。母集団薬物動態解析 (RACUB 00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) では、感染患者で、クリアランスに数値的にはわずかであるが、統計学的に有意な性差 (20%) がみられたが、これは臨床的に問題となる差ではないと考えた。また、別の反復投与試験 (DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]) においても、男女の薬物動態に統計学的に有意な差はみられなかった。菌血症及び感染性心内膜炎患者の母集団薬物動態解析 (0102試験 薬物動態報告書[資料5.3.3.5.3: PPK1]) では、女性の CL/wt が、男性より若干低かったが (12.9%)、その他に薬物動態の相違はみられなかった。したがって、ダプトマイシンを投与する際に性別による用量調整の必要はないと考える。

腎機能

様々な腎機能障害レベルの被験者にダプトマイシンを投与した際のアルゴリズムは、4つの第 I 相臨床試験 (B8B-MC-AVAD[資料5.4: 35]、DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項]、DAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36]及びDAP-MDRI-01-09試験[2.7.2.2.5.4.2 項]) に参加した合計88例の被験者の薬物動態解析結果によるものである。また、ダプトマイシンの薬物動態に対する年齢の影響を検討した試験 (DAP-GER-01-11試験[2.7.2.2.5.1 項]) の結果も解析に含めている。これらの試験をとおして、血液透析を受けていない被験者のダプトマイシンの CL/wt は、CL_{cr}で測定される糸球体ろ過率と相関していることが示唆された[図2.5: 5]。

t_{1/2}は、正常腎機能被験者で約10時間であったのに対し、CL_{cr} が30 mL/min 未満の腎機能障害者では約30時間であり、CL_{cr} に反比例して延長した (DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項])。しかしながら、C_{max} 及び V_d/wt は、CL_{cr} によって大きく変化しなかった。軽度から中等度の腎機能障害者 (CL_{cr} : 30~80 mL/min) のダプトマイシンの薬物動態は、正常腎機能者と比べて大きな差はみられなかった。健康被験者及び感染症患者でのダプトマイシンの CL/wt と CL_{cr} との相関関係を母集団薬物動態解析で確認した (RACUB 00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj])。これらの結果より、腎機能障害患者においては、それぞれの疾患群に対する用法・用量を CL_{cr} に応じて以下のとおり定めるべきであると考えた。

- ・ 皮膚・軟部組織感染症患者：母集団薬物動態解析でみられた曝露量の増加に基づき[2.5.3.8.1 項]、CLcr が30 mL/min 未満（透析も含む）の皮膚・軟部組織感染症患者では、1回4 mg/kg を48時間ごとの投与とし、CLcr が30 mL/min 以上の患者では、1回4 mg/kg を24時間ごとの投与とした。
- ・ 敗血症及び感染性心内膜炎患者：母集団薬物動態解析でみられた曝露量の増加に基づき[2.5.3.8.2 項]、CLcr が30 mL/min 未満（透析も含む）の敗血症及び感染性心内膜炎患者では、1回6 mg/kg を48時間ごとの投与とし、CLcr が30 mL/min 以上の患者では、1回6 mg/kg を24時間ごとの投与とした。

DAP-4REN-03-06試験[2.7.2.2.5.4.5 項]及びDAP-REN-07-01試験[2.7.2.2.5.4.4 項]では、これらの用量調整を支持する結果が得られている。なお、血液透析患者に対しては、透析日には用量調節を必要としないことから（DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項]）、血液透析日のダプトマイシンの投与は血液透析後に実施することとした。

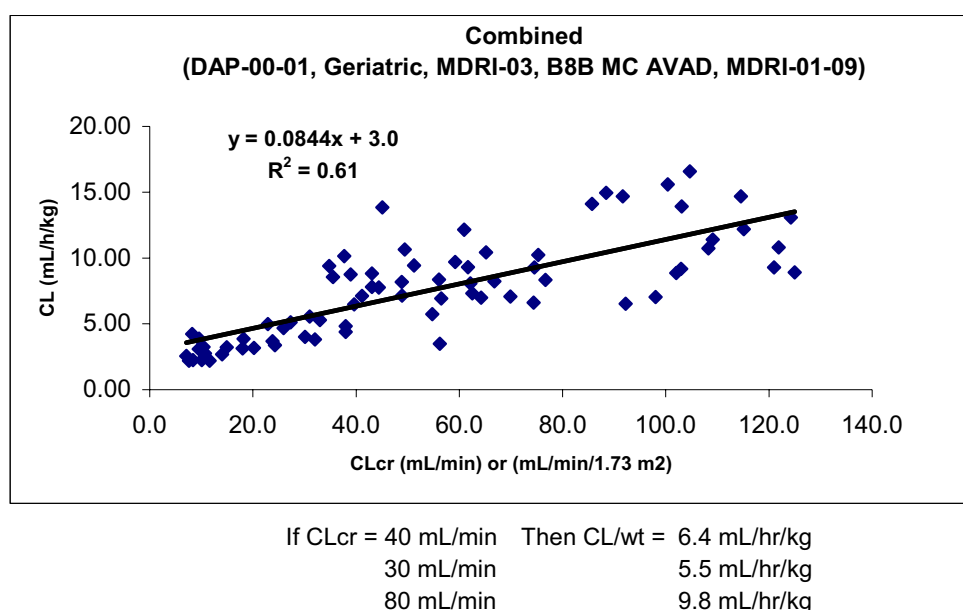


図 2.5: 5 健康被験者及び様々な腎機能障害レベルの健康被験者におけるダプトマイシンのクリアランスとクレアチニンクリアランスの相関

肝機能

中等度肝機能障害患者にダプトマイシン6 mg/kg を単回投与した際のダプトマイシンの薬物動態は、健康被験者と同程度であることから（DAP-HEP-00-09試験[2.7.2.2.5.3 項]）、軽度から中等度の肝機能障害患者にダプトマイシンを投与する際に用量調整の必要はないと考える。

肥満

肥満被験者でのダプトマイシンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) は、非肥満被験者と比べて増加した (DAP-OBSE-01-07試験[2.7.2.2.5.2 項])。しかしながら、増加の程度は臨床的に問題となるとは考えがたく、肥満患者にダプトマイシンを投与する際に用量調整の必要はないと考える。

2.5.3.4 薬物動態における外因性因子

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* での検討により、ダプトマイシンはチトクローム P450 (CYP) に影響を及ぼさないことが示されたことから、肝臓で代謝される他剤との併用において、いずれの薬剤の薬物動態にも影響はないと考えられる。また、トブラマイシン、アズトレオナム、シンバスタチン、ワルファリン又はプロベネシドとの薬物相互作用試験を実施した。これらの結果を以下に要約する。

- ・ ダプトマイシンは、トブラマイシンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった (B8B-LC-AVAJ 試験[2.7.2.2.7.4 項])。
- ・ ダプトマイシン6 mg/kg 単剤、アズトレオナム1000 mg 単剤又は両剤の併用投与の検討により、薬物動態に相互作用はみられなかった (DAP-DI-01-01試験[2.7.2.2.7.3 項])。
- ・ HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、ミオパシー及びCPK増加を引き起こすことが知られている。HMG-CoA 還元酵素阻害剤が原因のCPK増加を悪化させるかどうかを検討するため、シンバスタチン40 mg/日を継続投与中の患者10例を対象に、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回14日間投与した (DAP-STAT-01-10試験[2.7.2.2.7.1 項])。本試験において、CPK増加又は筋肉に関連した所見はみられなかった。本試験のダプトマイシンの安全性データベースの解析結果より、ダプトマイシンとHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用投与した患者に、筋骨格系の有害事象の増加はみられなかった。
- ・ ダプトマイシンの高い蛋白結合率 (可逆的に結合) にもかかわらず、ダプトマイシンの併用投与はワルファリン (鏡像異性体: R-ワルファリン及びS-ワルファリン) の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさなかった (DAP-DIW-01-08試験[2.7.2.2.7.2 項])。
- ・ プロベネシド (500 mg) の投与によるダプトマイシンの薬物動態への影響はみ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ダプトマイシンの排泄には関与しないことが示唆された (DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項])。
- ・ 海外第II/III相試験の患者も含めたダプトマイシンの母集団薬物動態解析 (RACUB 00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) により、他の薬剤 (主に尿細管分泌により尿中に排泄され、また、蛋白結合が強い薬剤) を併用投与した際のダプトマイシンの薬物動態への影響を検討した結果、薬物動態に臨床的に問題となる影響はみられなかった。

2.5.3.5 2分間静脈内投与による薬物動態

非日本人健康成人に、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を2分かけて静脈内投与した際 (DAP-001試験[2.7.2.2.3.1 項]、DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]) と、30分かけて静脈内投与した際

(DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]及び DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]) のダプトマイシンの薬物動態プロファイルは、いずれの用量においても類似していた。

一方、30分かけて静脈内投与した非日本人感染症患者の C_{max} は、非日本人健康被験者と比べて同程度又はわずかに低いことから [10 mg/kg 反復投与時の C_{max} : 健康被験者=140 µg/mL (DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項])、感染症患者=112 µg/mL (DAP-HDSD-06-01試験[資料5.3.5.1.3: HDSD])]、非日本人感染症患者に2分かけて静脈内投与した際の C_{max} は、非日本人健康被験者と比べて同程度又はわずかに低いと考えられる。

これらの結果から、感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を2分間静脈内投与した際の C_{max} は、健康成人にダプトマイシン8 mg/kg を30分間静脈内投与した際の値を上回らないことが推測される。また、健康成人において非日本人と日本人で薬物動態プロファイルに差はないことが示唆されていることより、日本人感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を2分間静脈内投与した際の薬物動態プロファイルは、日本人感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を30分間静脈内投与した際の薬物プロファイルとおおむね類似することが推測された。

2.5.3.6 臨床薬理試験における心血管系及び神経系に関する安全性評価

非臨床毒性試験の結果から、骨格筋及び末梢神経が毒性の標的臓器となる可能性が考えられた。このため、臨床薬理試験 (DAP-QTNC-01-06試験[2.7.2.2.6.1 項]) を実施して、骨格筋、心筋又は神経系に対する可能性のあるすべての有害効果を電気生理学的に観察した (特に、薬剤が誘導する QT の変化をみた)。健康被験者120例にダプトマイシン6 mg/kg 又は生理食塩水を1日1回14日間投与し、末梢神経機能の評価を投与後1ヵ月まで、連続心電図の測定を投与後2週間まで行った。盲検下での解析の結果、ダプトマイシンの曝露により、ミオパシーやニューロパシーに一致する機能欠損が誘発されることはなかった。心電図データを盲検下で独立分析し、欧州医薬品委員会 (CPMP) ガイドラインに従って補完的解析を実施したところ、心室再分極に対して臨床的に問題となる変化はなかった。いずれの時点でも、Bazett 補正 QT 間隔 (QTcB) の平均値又はベースラインからの平均変化量に、統計学的な有意差又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.5.3.7 小児患者における薬物動態

グラム陽性菌による非日本人小児感染症患者 (確定又は疑い) (2~17歳) における、ダプトマイシン (4 mg/kg) の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。全般的に、青年期 (12~17歳) における薬物動態プロファイルは、健康成人における薬物動態プロファイルと同様であった。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 $t_{1/2}$ は青年期と比較して減少した。このパラメータの違いは、小児は、青年期又は成人に比べて、 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られる。これらの結果から、7~17歳の小児患者でのダプトマイシンの用量調整の必要性はないと考えた (DAP-PEDS-05-01試験[2.7.2.2.9.1 項])。

また、グラム陽性菌による非日本人小児感染症患者 (確定又は疑い) (2~6歳) における、ダプトマイシン8 mg/kg 及び10 mg/kg の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。ダプトマイ

シンの薬物動態は、試験した用量範囲において線形であり予測可能と考えられた (DAP-PEDS-07-02試験[2.7.2.2.9.2 項])。

2.5.3.8 母集団薬物動態解析

2.5.3.8.1 皮膚・軟部組織感染症患者の薬物動態

日本人

日本人感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (002試験[2.7.2.2.8.1 項]) の母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5.1: PPKj]より、日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg を投与した際の正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min) の定常状態での $AUC_{0-24\text{ hr}}$ (337 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) の定常状態での $AUC_{0-24\text{ hr}}$ (425 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) に比べ若干低かった。日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) に比べ、皮膚・軟部組織感染症患者での V_{dss}/wt (皮膚・軟部組織感染症患者 : 0.16 L/kg、健康成人 : 0.12 L/kg) は若干増加しており、 CL/wt は若干高かった (皮膚・軟部組織感染症患者 : 13.6 mL/hr/kg、健康成人 : 9.4 mL/hr/kg)。しかしながら、 C_{max} は、日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) の値とほぼ同程度であった (皮膚・軟部組織感染症患者 : 45.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、健康成人 : 52.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

002試験に組み入れられた重度腎機能障害患者は1例であるため、重度腎機能障害患者での日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較は困難であった。002試験で腎機能が正常から中等度障害の日本人感染症患者での薬物動態パラメータは、腎機能が同程度の非日本人感染症患者とおおむね同程度であった[表2.5: 4]。

非日本人

非日本人感染症患者の母集団薬物動態解析 (RACUB 00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) より、非日本人複雑性皮膚・軟部組織感染症を含む感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg を投与した際の V_{dss}/wt は、非日本人健康被験者に比べて増加しており、その結果、感染症患者の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は健康被験者よりも低くなることが示唆された。CLcr が30 mL/min 以上の感染症患者の $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能が同程度の非感染被験者と比べ、1%~23%低かった。CLcr が30 mL/min 未満又は透析患者 (腹膜透析又は血液透析後の投与) の $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能が同程度の非感染被験者と比べ、48%~51% 低かった。

表 2.5: 4 日本人皮膚・軟部組織感染症患者及び非日本人感染症患者
(複雑性皮膚・軟部組織感染症含) にダプトマイシン 4 mg/kg を投与した際の
薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

	$t_{1/2}$ (hr)		V_{dss}/wt (L/kg)		CL/wt (mL/hr/kg)		AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	
	日本人	非日本人	日本人	非日本人	日本人	非日本人	日本人	非日本人 [†]
正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min)	9.31 (1.77) N=38	11.15 (5.81) N=86	0.16 (0.04) N=38	0.16 (0.05) N=86	13.6 (6.7) N=38	12.1 (4.8) N=86	337 (115) N=38	394 (185) N=86
軽度腎機能障害患者 (CLcr : 50~80 mL/min)	11.80 (2.79) N=28	15.05 (13.03) N=22	0.18 (0.05) N=28	0.16 (0.05) N=22	11.5 (4.3) N=28	10.6 (5.2) N=22	400 (136) N=28	464 (225) N=22
中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~<50 mL/min)	14.58 (3.52) N=15	17.32 (13.40) N=12	0.22 (0.08) N=15	0.19 (0.06) N=12	11.6 (6.5) N=15	9.5 (3.4) N=12	414 (163) N=15	488 (221) N=12
重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min)	16.20 N=1	29.18 (21.65) N=4	0.19 N=1	0.28 (0.18) N=4	8.5 N=1	8.4 (4.3) N=4	470 N=1	611 (376) N=4
透析患者 (血液透析又は腹膜透析)	ND	22.53 (6.83) N=3	ND	0.19 (0.03) N=3	ND	6.7 (3.6) N=3	ND	694 (284) N=3

[†] 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-∞}
CLcr : Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定したクレアチニンクリアランス
ND : 該当患者なしのため、データなし
算術平均 (標準偏差)

2.5.3.8.2 敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の薬物動態

日本人

日本人感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (002試験[2.7.2.2.8.1 項]) の母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5.1: PPKj]より、日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min) の定常状態での AUC_{0-24 hr} (619 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) の定常状態での AUC_{0-24 hr} (601 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と同程度であった。日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) に比べ、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者での V_{dss}/wt (敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 : 0.22 L/kg、健康成人 : 0.13 L/kg) は増加していたが、CL/wt は若干高い程度であった (敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 : 11.4 mL/hr/kg、健康成人 : 10.0 mL/hr/kg)。C_{max} は、日本人健康被験者 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) と比べ若干低かった (敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 : 68.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、健康成人 : 81.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

002試験には重度腎機能障害患者は組み入れられなかったため、重度腎機能障害患者での日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較はできなかった。腎機能が正常から中等度の日本人感染症患者の薬物動態パラメータは、腎機能が同程度の非日本人感染症患者とおおむね同程度であった [表2.5: 5]。

非日本人

非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kg を投与した際の定常状態での AUC_{0-24 hr} は、6 mg/kg を投与した非日本人健康被験者の定常状態での AUC_{0-24 hr} に比べ低かった。健康被験者に比べ、感染症患者での V_{dss}/wt (感染症患者：約0.16 L/kg、健康成人：約0.1 L/kg) は明らかに増加しており、CL/wt は高かった。しかしながら、C_{max}、t_{1/2}及び C_{24 hr} は、健康被験者の値とほぼ同程度であった。

表 2.5: 5 日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者並びに非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

	t _{1/2} (hr)		V _{dss} /wt (L/kg)		CL/wt (mL/hr/kg)		AUC _{0-24 hr} (µg•hr/mL)	
	日本人	非日本人	日本人	非日本人	日本人	非日本人	日本人	非日本人
正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min)	15.30 (5.92) N=3	8.97 (2.86) N=62	0.22 (0.11) N=3	0.15 (0.07) N=62	11.4 (4.8) N=3	13.2 (5.0) N=62	619 (332) N=3	545 (296) N=62
軽度腎機能障害患者 (CLcr : 50~80 mL/min)	11.47 (1.99) N=4	12.0 (2.26) N=29	0.21 (0.04) N=4	0.17 (0.04) N=29	13.7 (3.5) N=4	10.5 (3.5) N=29	463 (134) N=4	637 (215) N=29
中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~<50 mL/min)	16.97 (6.89) N=3	16.1 (3.62) N=15	0.22 (0.01) N=3	0.17 (0.05) N=15	10.5 (4.4) N=3	8.2 (3.6) N=15	644 (282) N=3	868 (349) N=15
重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min)	ND	25.8, 16.0 N=2	ND	0.20, 0.15 N=2	ND	5.7, 6.7 N=2	ND	1050, 892 N=2

CLcr : Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定したクレアチニンクリアランス
ND : 該当患者なしのため、データなし
算術平均 (標準偏差)

2.5.3.8.3 感染症患者での薬物動態

正常腎機能 (CLcr : >80 mL/min) の感染症患者/健康被験者の AUC を比べると、菌血症及び感染性心内膜炎患者の方が健康被験者よりも低かった。この AUC の減少は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者にもみられている。しかしながら、軽度から中等度腎機能障害の場合、菌血症及び感染性心内膜炎患者の方が非感染被験者よりも高かった。これらの違いは、感染症患者における疾患の程度、年齢、性別、体重及び腎機能の程度の違いによるものと考えられる。

また、感染症患者の V_{dss}/wt の増加は、日本人皮膚・軟部組織感染症患者及び非日本人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者でも、日本人並びに非日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者でもみられた。これは、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る。

2.5.3.8.4 感染症患者の薬物動態と腎機能の関係

母集団薬物動態解析により、皮膚・軟部組織感染症患者並びに敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の薬物動態パラメータを算出し、腎機能別に比較した[表2.5: 6] [表2.5: 7]。定常状態でのCL/wt、 $t_{1/2}$ 及び V_{dss}/wt は、皮膚・軟部組織感染症患者と敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者では、日本人及び非日本人で同程度であった。

皮膚・軟部組織感染症患者

日本人感染症患者に、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与した際の腎機能障害の重症度別[軽度 (CLcr : 50~80 mL/min)、中等度 (CLcr : 30~<50 mL/min) 及び重度 (CLcr : <30 mL/min)]のCL/wtは、正常腎機能感染症患者 (CLcr : >80 mL/min) に比べ、それぞれ、14%、17%及び32%低かった。定常状態での $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $t_{1/2}$ 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感染症患者 (CLcr : 30~80 mL/min) での $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は、正常腎機能感染症患者と比べて大きな差はみられなかった。1例ではあるが、重度の腎機能障害感染症患者 (CLcr : <30 mL/min) の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は、正常腎機能感染症患者と比べ約1.5倍高かった。

一方、非日本人感染症患者に、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与した際の腎機能障害の重症度別[軽度 (CLcr : 50~80 mL/min)、中等度 (CLcr : 30~<50 mL/min) 及び重度 (CLcr : <30 mL/min)]のCL/wtは、正常腎機能感染症患者 (CLcr : >80 mL/min) に比べ、それぞれ、12%、21%及び31%低かった。定常状態での $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $t_{1/2}$ 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感染症患者 (CLcr : 30~80 mL/min) での単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は、正常腎機能感染症患者と比べて大きな差はみられなかった。重度の腎機能障害感染症患者 (CLcr : <30 mL/min) 及び透析感染症患者 (腹膜透析又は血液透析後の投与) の単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は、正常腎機能感染症患者と比べ、それぞれ1.6倍及び1.8倍高かった。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者

日本人の正常腎機能 (CLcr : >80 mL/min) の敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kg を投与した際の薬物動態パラメータは、軽度腎機能障害 (CLcr : 50~80 mL/min) 及び中等度腎機能障害 (CLcr : 30~<50 mL/min) の敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者と比べ、概して同程度であった。

一方、非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者では、腎機能が低下するに伴いCL/wtは減少し、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は増加した。正常腎機能感染症患者 (CLcr : >80 mL/min) にダプトマイシン6 mg/kg を投与した際の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は、正常腎機能の健康成人にダプトマイシン6 mg/kg を投与した際と比べて低かった。一方、中等度の腎機能障害感染症患者 (CLcr : 30~<50 mL/min) の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は、正常腎機能感染症患者と比べ、それぞれ1.6倍及び2.8倍高かった。2例の重度の腎機能障害感染症患者 (CLcr : <30 mL/min) の薬物動態パラメータは中等度の腎機能障害感染症患者の薬物動態と同程度であった。一方、CLcrが30 mL/min以上の感染症患者の C_{max} は80.1~114 µg/mLで、正常腎機能感染症患者と比べ同程度であった。

母集団薬物動態解析（0102試験薬物動態レポート[資料5.3.3.5.3: PPK1]）では、感染症患者でのダプトマイシンの曝露量とCPK増加の関係について、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 C_{max} 、 CL/wt 及び $C_{24\text{ hr}}$ を用いて検討した。その結果、ダプトマイシンの曝露量（定常状態の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ ）の増加に伴って、CPK値の増加する例数が増加する傾向が報告された。しかしこの傾向は、基準値の範囲内でみられたことから、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増加がわずかにみられた。

以上のことから、腎機能障害患者においては、腎機能及びCPKをモニタリングする必要があると考える。

表 2.5: 6 日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kg を
日本人敗血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の
薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	$t_{1/2}$ (hr)		V_{dss}/wt (L/kg)		CL/wt (mL/hr/kg)		$AUC_{0-24\text{ hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	
	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
正常腎機能患者 ($CL_{\text{Cr}} > 80\text{ mL/min}$)	9.31 (1.77) N=38	15.30 (5.92) N=3	0.16 (0.04) N=38	0.22 (0.11) N=3	13.6 (6.7) N=38	11.4 (4.8) N=3	337 (115) N=38	619 (332) N=3
軽度腎機能障害患者 ($CL_{\text{Cr}} : 50\sim 80\text{ mL/min}$)	11.80 (2.79) N=28	11.47 (1.99) N=4	0.18 (0.05) N=28	0.21 (0.04) N=4	11.5 (4.3) N=28	13.7 (3.5) N=4	400 (136) N=28	463 (134) N=4
中等度腎機能障害患者 ($CL_{\text{Cr}} : 30\sim <50\text{ mL/min}$)	14.58 (3.52) N=15	16.97 (6.89) N=3	0.22 (0.08) N=15	0.22 (0.01) N=3	11.6 (6.5) N=15	10.5 (4.4) N=3	414 (163) N=15	644 (282) N=3
重度腎機能障害患者 ($CL_{\text{Cr}} : <30\text{ mL/min}$)	16.20 N=1	ND	0.19 N=1	ND	8.5 N=1	ND	470 N=1	ND

CL_{Cr} : Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定したクレアチニンクリアランス
ND : 該当患者なしのため、データなし
算術平均（標準偏差）

表 2.5: 7 非日本人感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症含）にダプトマイシン 4 mg/kg を
非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の
薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	$t_{1/2}$ (hr)		V_{dss}/wt (L/kg)		CL/wt (mL/hr/kg)		$AUC_{0-24\text{ hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	
	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg [†]	6 mg/kg
正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min)	11.15 (5.81) N=86	8.97 (2.86) N=62	0.16 (0.05) N=86	0.15 (0.07) N=62	12.1 (4.8) N=86	13.2 (5.0) N=62	394 (185) N=86	545 (296) N=62
軽度腎機能障害患者 (CLcr : 50~80 mL/min)	15.05 (13.03) N=22	12.0 (2.26) N=29	0.16 (0.05) N=22	0.17 (0.04) N=29	10.6 (5.2) N=22	10.5 (3.5) N=29	464 (225) N=22	637 (215) N=29
中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~<50 mL/min)	17.32 (13.40) N=12	16.1 (3.62) N=15	0.19 (0.06) N=12	0.17 (0.05) N=15	9.5 (3.4) N=12	8.2 (3.6) N=15	488 (221) N=12	868 (349) N=15
重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min)	29.18 (21.65) N=4	25.8, 16.0 N=2	0.28 (0.18) N=4	0.20, 0.15 N=2	8.4 (4.3) N=4	5.7, 6.7 N=2	611 (376) N=4	1050, 892 N=2
透析患者 (血液透析又は腹膜透析)	22.53 (6.83) N=3	ND	0.19 (0.03) N=3	ND	6.7 (3.6) N=3	ND	694 (284) N=3	ND

[†] 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 $AUC_{0-\infty}$
CLcr : Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定したクレアチニンクリアランス
ND : 該当患者なしのため、データなし
算術平均（標準偏差）

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価対象試験

本剤の有効性評価対象試験の一覧を[表2.5: 8]に示す。

有効性の評価資料は、国内第Ⅲ相試験（002試験）とした。3つの主要な海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）及び海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験及びB8B-MC-AVAM 試験）は、対象患者にMRSA以外の起炎菌による感染症患者も含み、本邦での申請適応症であるMRSAのみによる感染症患者と対象が異なるため、総合機構の助言に基づき[1.13項]、参考資料とした。

本項では、国内第Ⅲ相試験（002試験）での有効性、3つの主要な海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）でのMRSAによる感染症患者に対する有効性を示す。その他の患者集団に対する有効性は[2.7.3.2.3項]に示す。なお、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試験及び9901試験）の有効性は、2試験の併合した成績を示す。海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験及びB8B-MC-AVAM 試験）では、MRSAによる感染症患者に対する有効性は得られていないため、これらの試験の有効性は[2.7.3.2.2項]に示す。

表 2.5: 8 有効性評価対象試験一覧

分類	試験番号	試験デザイン	対象患者	ダプトマイシンの用法・用量	対照薬	投与期間(日)	主要な有効性解析対象例数(解析対象集団)
評価資料							
第III相	002	非盲検 無作為化 実薬対照	日本人 MRSA による皮膚・軟部組織感染症	4 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	バンコマイシン	7~14	DAP 4 mg/kg 55例 対照薬 19例 (MITT-MRSA)
			日本人 MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者	6 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	なし	14~42	DAP 6 mg/kg 4例 (MITT-MRSA)
参考資料							
第II相	B8B-MC-A VAE/ B8B-EW-A VAG	二重盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 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、上部尿路感染及び皮膚・軟部組織感染症患者	2 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	ペニシリン、アミノグリコシド、バンコマイシン及びリファンピシン	5~28	DAP 44例 対照薬 59例 (CE)
	B8B-MC-A VAM	非盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者	初回6 mg/kg + 3 mg/kg 1日2回30分間点 滴静脈内投与	ペニシリン、アミノグリコシド、バンコマイシン	7~42	DAP 40例 対照薬 14例 (CE)
第III相	9801	半単盲検 [†] 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	4 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	バンコマイシン又は半合成ペニシリン (ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン)	7~14	DAP 209例 対照薬 212例 (MITT)
	9901	半単盲検 [†] 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	4 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	バンコマイシン又は半合成ペニシリン (オキサシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリン)	7~14	DAP 213例 対照薬 255例 (MITT)
	0102	非盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 黄色ブドウ球菌による菌血症、感染性心内膜炎患者	6 mg/kg 1日1回30分間点 滴静脈内投与	バンコマイシン又は半合成ペニシリン (ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリン)	10~42	DAP 120例 対照薬 115例 (ITT)
DAP : ダプトマイシン CE 集団 : 臨床評価可能な集団 MITT 集団 : Modified Intention-to-Treat 集団 MITT-MRSA 集団 : MITT 集団のうち、スクリーニング時に MRSA が検出された患者集団 ITT 集団 : Intention-to-Treat 集団 [†] 本試験は患者及び治験責任医師等に対して盲検下で割り付けられているが、本剤と対照薬の投与方法が異なるため、半単盲検 (semi-single blind) 試験とした。							

2.5.4.2 有効性成績

2.5.4.2.1 試験方法

2.5.4.2.1.1 試験デザイン

002試験は、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患者を対象とした、ダプトマイシンとバンコマイシンの非盲検無作為化試験である。本試験は日本人MRSA感染症患者に対する本剤1日1回投与の有効性を検討することを主要な目的とした。皮膚・軟部組織感染症患者は、症例登録センターによる中央割付けにより、ダプトマイシン4 mg/kg 群又はバンコマイシン群に4 : 1の比率で無作為に割り付けられ、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回30分かけて又はバンコマイシン1 g を1日2回（適宜調整）60分以上かけて、7～14日間点滴静脈内投与することとした。敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者には、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回14～42日間、30分間で点滴静脈内投与することとした（対照薬なし）。最終投与後3日以内に投与終了時調査を行い、最終投与後7～14日目（皮膚・軟部組織感染症）又は38～46日目（敗血症及び右心系感染性心内膜炎）に追跡有効性調査を行った。

002試験の有効性の主要及び副次評価項目は以下とした。主要及び副次評価項目については、有効率の95%信頼区間を算出した。主要及び副次評価項目の定義は、[\[2.7.3.1.2.1 項\]](#)に記載した。

主要な有効性評価項目

- ・ 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 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）

副次的な有効性評価項目

- ・ 投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 投与終了時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）
- ・ 追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）
- ・ 投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）

2.5.4.2.1.2 統計解析

解析対象集団

有効性の主要解析対象集団は、MITT-MRSA 集団（割り付けられたすべての患者のうち、治験薬を投与され、有効性の主要及び副次評価項目のデータがあり、スクリーニング時に感染部位からMRSAが検出された患者集団）とした。

解析手法

主要及び副次評価項目の有効率及び95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を、投与群ごとに算出した。有意水準は両側5%とした。

組入れ例数

目標組入れ例数は、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）が100例とした。皮膚・軟部組織感染症（ダプトマイシン4 mg/kg 群）の MITT-MRSA 集団の目標組入れ例数は36例とし、36例を下回る時は、組入れ例数を適宜増やすこととした。敗血症及び右心系感染性心内膜炎（ダプトマイシン6 mg/kg 群）の MITT-MRSA 集団の目標組入れ例数は5例とした。

しかしながら、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎の患者数は潜在的に限られている上に、本試験の選択除外基準を満たし、スクリーニング時の培養検査で MRSA が検出される敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者数はさらに限定されている。実際、18ヵ月の組入れ期間で、11例の敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者が組み入れられたものの、組入れは散発的であり、MRSA によると確定された敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者は4例のみで、他の7例では MRSA が検出されず、5例目の組入れ完了時期の予測は極めて難しい状況であった。

また、MRSA による敗血症の組入れが4例の時点で評価されていた有効性評価項目である臨床効果（治験責任医師判定）は、投与終了時調査及び追跡有効性調査でそれぞれ4例中2例（50%）が有効であった[2.5.4.2.4 項]。このため、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の残り1例が組み入れられ、この1例が有効であった場合は5例中3例（60.0%）が有効となり、この1例が無効であった場合は5例中2例（40.0%）が有効となる。すなわち、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の1例が組み入れられた場合と、組み入れられなかった場合の臨床効果は40.0%～60.0%である。これは、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）の臨床効果（有効性評価委員会判定）が44%であったことと比較し、いずれの場合も大きな差はないため、4例で組入れを終了しても、有効性評価に与える影響は少ないと考えた。これらの結果より、申請者は総合機構と組入れ終了について、相談した。上記の理由及び総合機構からの助言に基づき、申請者は、MITT-MRSA 集団の敗血症が4例、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）の組入れが100例（投与例数が99例）で本試験を終了することとした。

2.5.4.2.2 対象患者集団

002試験では121例に治験薬が投与された。その内訳は、皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群が88例、バンコマイシン群が22例であり、敗血症及び右心系感染性心内膜炎のダプトマイシン6 mg/kg 群が11例であった。このうち、主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団は、皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群が55例及びバンコマイシン群が19例、敗血症のダプトマイシン6 mg/kg 群が4例であった。

MITT-MRSA 集団の患者背景は、性別（男性が56.4%）、年齢（平均67.6歳、範囲28歳～92歳）、体重（平均約55 kg）、CLcr（平均約79 mL/min）ともに、投与群間で大きな分布の違いはみられなかった[2.7.3.3.1.2 項]。

MITT-MRSA 集団の皮膚・軟部組織感染症の申請適応症ごとの内訳は、深在性皮膚感染症が6例（すべてダプトマイシン4 mg/kg 群）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染が51例（ダプトマイシン4 mg/kg 群38例、バンコマイシン群13例）、びらん・潰瘍の二次感染が14例（ダプトマイシン

4 mg/kg 群9例、バンコマイシン群5例)、その他が3例 (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、バンコマイシン群1例) であった。

MITT-MRSA 集団の敗血症及び右心系感染性心内膜炎の申請適応症ごとの内訳は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の4例はすべて敗血症であった。右心系感染性心内膜炎の患者1例はスクリーニング時に MRSA が検出されなかったため MITT-MRSA 集団から除外された。

002試験でスクリーニング時に起炎菌として検出された MRSA に対する MIC は、ダプトマイシンが0.25~1 µg/mL 及びバンコマイシンが0.5~2 µg/mL であった。スクリーニング時に検出された MRSA に対するダプトマイシンの MIC₉₀は0.5 µg/mL であり、本剤は日本人 MRSA 感染症患者から採集された臨床分離株に対して高い抗菌活性を示した。

2.5.4.2.3 皮膚・軟部組織感染症に対する有効性の評価

2.5.4.2.3.1 臨床効果

2.5.4.2.3.1.1 国内第Ⅲ相試験 (002試験)

002試験の主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団の、皮膚・軟部組織感染症での主要及び副次評価項目の結果を以下に記載する。

主要評価項目：追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定)

追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg群の81.8% (45/55例)、バンコマイシン群の84.2% (16/19例) が有効で、投与群間の有効率は同程度であった[表2.5: 9]。

このうち、申請適応症 (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) 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) の有効率は、深在性皮膚感染症ではダプトマイシン4 mg/kg群で66.7%であり、バンコマイシン群には組み入れられなかった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で81.6%及びバンコマイシン群で84.6%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で100%及びバンコマイシン群で80.0%と、投与群間で大きな差はなかった[表2.5: 10]。

その他の評価項目

投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg群の85.2% (46/54例)、バンコマイシン群の84.2% (16/19例) が有効で、投与群間の有効率は同程度であり、追跡有効性調査の臨床効果と同程度だった[表2.5: 9]。

このうち、申請適応症 (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) ごとの投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) も評価した。深在性皮膚感染症でのダプトマイシン4 mg/kg群の有効率は66.7%で、バンコマイシン群には組み入れられなかった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で86.5%及びバンコマイシン群で84.6%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で100%及びバンコマイシン群で80.0%であり、投与群間で大きな差はなかった[表2.5: 10]。

臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は、追跡有効性調査及び投与終了時調査ともダプトマイシン4 mg/kg群が約87%で、バンコマイシン群との間で大きな違いはみられず、臨床効果（有効性評価委員会判定）と同様の結果を示した[表2.5: 9] [2.7.3.3.2.1.1.1 項]。

表 2.5: 9 臨床効果（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg			バンコマイシン		
	n†/N	有効率(%)‡	95%信頼区間§	n†/N	有効率(%)‡	95%信頼区間§
有効性評価委員会判定						
追跡有効性調査	45/55	81.8	(69.1, 90.9)	16/19	84.2	(60.4, 96.6)
投与終了時調査	46/54	85.2	(72.9, 93.4)	16/19	84.2	(60.4, 96.6)
治験責任医師判定						
追跡有効性調査	48/55	87.3	(75.5, 94.7)	17/19	89.5	(66.9, 98.7)
投与終了時調査	47/54	87.0	(75.1, 94.6)	18/19	94.7	(74.0, 99.9)
† 有効と判定された患者						
‡ 有効率 = 有効 / N × 100 (%)						
§ Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間						

表 2.5: 10 申請適応症ごとの臨床効果（有効性評価委員会判定）

（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg			バンコマイシン		
	m†	有効	有効率(%)‡	m†	有効	有効率(%)‡
追跡有効性調査	(N=55)			(N=19)		
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
投与終了時調査	(N=54)			(N=19)		
皮膚・軟部組織感染症	54	46	85.2	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	37	32	86.5	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 (%)						
§ ダプトマイシン4 mg/kg 群 : 伝染性膿痂疹及び乾癬の二次感染、バンコマイシン群 : 背部膿皮症						

2.5.4.2.3.1.2 海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験の併合）

MITT 集団での、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者での、追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の52.5%（21/40例）、対照薬群の55.3%（26/47例）が有効であった[2.7.3.3.2.1.1.2 項]。

2.5.4.2.3.2 微生物学的効果

2.5.4.2.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

002試験の主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団の、皮膚・軟部組織感染症での主要及び副次評価項目の結果を以下に記載する。

主要評価項目：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）

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）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が56.4%（31/55例）であり、バンコマイシン群 [47.4%（9/19例）] と同程度であった[表2.5: 11]。

このうち、申請適応症（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）ごとの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）の有効率も評価した。深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg群で66.7%であり、バンコマイシン群には組み入れられなかった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg群で60.5%及びバンコマイシン群で53.8%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で44.4%及びバンコマイシン群で40.0%と、投与群間で同程度であった[表2.5: 12]。

その他の評価項目

MRSAに対する投与終了時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）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が43.6%（24/55例）、バンコマイシン群が47.4%（9/19例）で、投与群間で同程度であり、追跡有効性調査と大きな差はなかった[表2.5: 11]。

このうち、申請適応症（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）ごとのMRSAに対する投与終了時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）の有効率も評価した。深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg群で33.3%であり、バンコマイシン群には組み入れられなかった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg群で44.7%及びバンコマイシン群で53.8%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg群で44.4%及びバンコマイシン群で40.0%であり、投与群間で大きな差はなかった[表2.5: 12]。

表 2.5: 11 MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg			バンコマイシン		
	n [†] /N	有効率(%) [‡]	95%信頼区間 [§]	n [†] /N	有効率(%) [‡]	95%信頼区間 [§]
追跡有効性調査	31/55	56.4	(42.3, 69.7)	9/19	47.4	(24.4, 71.1)
投与終了時調査	24/55	43.6	(30.3, 57.7)	9/19	47.4	(24.4, 71.1)

[†] 有効と判定された患者
[‡] 有効率=有効 / N × 100(%)
[§] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

表 2.5: 12 申請適応症ごとの MRSA に対する微生物学的効果
(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)
(皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験)

	ダプトマイシン4 mg/kg			バンコマイシン		
	m [†]	有効	有効率(%) [‡]	m [†]	有効	有効率(%) [‡]
追跡有効性調査	(N=55)			(N=19)		
皮膚・軟部組織感染症	55	31	56.4	19	9	47.4
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	23	60.5	13	7	53.8
びらん・潰瘍の二次感染	9	4	44.4	5	2	40.0
その他 [§]	2	0	0.0	1	0	0.0
投与終了時調査	(N=55)			(N=19)		
皮膚・軟部組織感染症	55	24	43.6	19	9	47.4
深在性皮膚感染症	6	2	33.3	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	17	44.7	13	7	53.8
びらん・潰瘍の二次感染	9	4	44.4	5	2	40.0
その他 [§]	2	1	50.0	1	0	0.0
[†] m: 感染症診断名ごとの例数						
[‡] 有効率=有効 / m × 100(%)						
[§] ダプトマイシン4 mg/kg 群: 伝染性膿痂疹及び乾癬の二次感染、バンコマイシン群: 背部膿皮症						

2.5.4.2.3.2 海外第Ⅲ相試験 (9801試験及び9901試験の併合)

MITT 集団での、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者での、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) の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群が53.6% (15/28例)、対照薬群が58.3% (21/36例) であった。

2.5.4.2.3.3 皮膚・軟部組織感染症に対する有効性のまとめ

国内第Ⅲ相試験 (002試験) の臨床効果及び微生物学的効果のデータから、MRSA による皮膚・軟部組織感染症に対して、本剤4 mg/kg 1日1回投与は、バンコマイシンと同程度の高い有効性が示された。

また、海外第Ⅲ相試験 (9801試験及び9901試験の併合) の臨床効果及び微生物学的効果のデータから、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する本剤4 mg/kg 1日1回投与は、バンコマイシンを主とする対照薬群と同程度の有効性が示された。一般的に、国内第Ⅲ相試験 (002試験) の結果は、海外第Ⅲ相試験での結果と同様であった。

以上より、MRSA による皮膚・軟部組織感染症に対するダプトマイシン4 mg/kg 1日1回投与は、MRSA 治療の標準薬であるバンコマイシンと同程度の有効性を有すると考えられた。

2.5.4.2.4 敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する有効性の評価

002試験の主要な有効性解析対象集団であるMITT-MRSA集団の敗血症患者は4例であった。MITT-MRSA集団の敗血症患者の有効性一覧を[表2.5: 13]に示す。個々の敗血症患者での有効性の叙述を[2.7.3.3.2.2.5 項]に記載した。

右心系感染性心内膜炎患者が1例組み入れられたが、スクリーニング時に MRSA が検出されず MITT-MRSA 集団から除外となった。この患者の有効性の叙述を[2.5.4.2.4.3.1 項]に記載した。

表 2.5: 13 敗血症患者での有効性一覧 (002 試験)

割付番号	スクリーニング時の推定起炎菌	投与期間 (日)	時点	微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)	臨床効果 (有効性評価委員会判定)
30002	MRSA	42	投与終了時調査 追跡有効性調査	有効 (消失) 無効 (判定不能) †	無効 (治癒せず) 無効 (治癒せず) †
30011	MRSA	14	投与終了時調査 追跡有効性調査	有効 (消失) 無効 (存続)	無効 (治癒せず) 無効 (治癒せず)
30008	MRSA	25	投与終了時調査 追跡有効性調査	有効 (消失) 有効 (消失)	有効 (治癒) 有効 (治癒)
30006	MRSA	14	投与終了時調査 追跡有効性調査	有効 (消失) 有効 (消失)	有効 (改善) 有効 (改善)
	<i>S. agalactiae</i>		投与終了時調査 追跡有効性調査	有効 (消失) 有効 (消失)	

† 投与終了時調査の判定結果より、取扱い基準に則り、表記の取扱いとした。

2.5.4.2.4.1 臨床効果

2.5.4.2.4.1.1 国内第Ⅲ相試験 (002試験)

002試験の主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団の、敗血症での主要及び副次評価項目の結果を以下に記載する。

主要評価項目：追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定)

MRSA による敗血症での、ダプトマイシン6 mg/kg 群の追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) の有効率は、50% (2/4例) であった。

その他の評価項目

MRSAによる敗血症での、ダプトマイシン6 mg/kg群の投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) の有効率は50% (2/4例) であった[表2.5: 14]。

MRSA による敗血症での、本剤の臨床効果 (治験責任医師判定) の有効率も、追跡有効性調査及び投与終了時調査とも臨床効果 (有効性評価委員会判定) と大きな差はなかった (50%及び75%) [2.7.3.3.2.2.1 項]。

表 2.5: 14 臨床効果（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン 6 mg/kg		
	n [†] /N	有効率(%) [‡]	95%信頼区間 [§]
有効性評価委員会判定			
追跡有効性調査	2/4	50.0	(6.8, 93.2)
投与終了時調査	2/4	50.0	(6.8, 93.2)
治験責任医師判定			
追跡有効性調査	2/4	50.0	(6.8, 93.2)
投与終了時調査	3/4	75.0	(19.4, 99.4)
[†] 有効と判定された患者 [‡] 有効率 = 有効 / N × 100 (%) [§] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間			

2.5.4.2.4.1.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

黄色ブドウ球菌による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（0102試験）では、ダプトマイシン 6 mg/kg 及び対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）を10～42日間投与した。MRSA 感染症に対して使用した対照薬としては、44例中43例がバンコマイシン、1例がバンコマイシン及び半合成ペニシリンが投与された。

0102試験の対象菌種には、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象である MRSA 以外に MSSA を含む黄色ブドウ球菌である。また、本試験の対象疾患には、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象疾患（敗血症及び右心系感染性心内膜炎）以外に左心系感染性心内膜炎患者等を含む。このうち、本邦での適応症と同様の対象疾患に該当する、MRSA による複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎での結果を以下に記載する。

0102試験での ITT 集団の MRSA 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、ダプトマイシン 6 mg/kg 群の44.4%（20/45例）、対照薬群の31.8%（14/44例）が有効であった（差の95%信頼区間：-7.4, 32.6）。このうち、非複雑性菌血症（血流感染）及び左心系感染性心内膜炎を除く、本邦での申請適応症である敗血症及び感染性心内膜炎に相当する、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臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン 6 mg/kg 群の46.7%（14/30例）、対照薬群の31.0%（9/29例）が有効であった（差の95%信頼区間：-8.9, 40.2）。

2.5.4.2.4.2 微生物学的効果

2.5.4.2.4.2.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

002試験の主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団の、敗血症での主要及び副次評価項目の結果を以下に記載する。

主要評価項目：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）

MRSAによる敗血症での、ダプトマイシン6 mg/kg群の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）の有効率は、50.0%（2/4例）であった[表2.5: 15]。

その他の評価項目

MRSAによる敗血症での、ダプトマイシン6 mg/kg群のMRSAに対する投与終了時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）の有効率は100.0%（4/4例）であった[表2.5: 15]。

表 2.5: 15 MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン6 mg/kg		
	n [†] /N	有効率(%) [‡]	95%信頼区間 [§]
追跡有効性調査	2/4	50.0	(6.8, 93.2)
投与終了時調査	4/4	100.0	(39.8,100.0)

[†] 有効と判定された患者
[‡] 有効率=有効 / N × 100 (%)
[§] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

2.5.4.2.4.2.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第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、ダプトマイシン6 mg/kg 群の51.1%（23/45例）、対照薬群の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、ダプトマイシン6 mg/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）。

2.5.4.2.4.3 右心系感染性心内膜炎での成績

2.5.4.2.4.3.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

002試験に MRSA 感染疑いの右心系感染性心内膜炎患者が1例（割付番号：30010）組み入れられたが、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。そのため、MITT-MRSA 集団の右心系感染性心内膜炎患者は該当なしとなった。以下に、MRSA 感染疑いの右心系感染性心内膜炎患者の有効性を叙述する。

本患者では、本剤投与開始6日前の血液培養検査で MRSA が検出され、リファンピシン、バンコマイシン及びリネゾリドを投与された。その後、経胸壁心エコーにより三尖弁に疣贅を確認し、本試験に組み入れられ、ダプトマイシン6 mg/kg を42日間投与された。投与終了時調査では、血液培養検査で起炎菌は検出されず、炎症反応が回復し（CRP 3.05→0.29 mg/dL）、疣贅が認められなかったため、治験責任医師は臨床効果が有効（治癒）と判定した。有効性評価委員会も、治験責任医師等の動画でのエコー診断結果を重視し、臨床効果が有効（治癒）と判定した。追跡有効性調査時には再度発熱し、複数の検体より MRSA が検出され、臨床効果（治験責任医師判定）及び臨床効果（有効性評価委員会判定）は無効（治癒せず）となった[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.5.4.2.4.3.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）での ITT-MRSA 集団のうち、右心系感染性心内膜炎患者の、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群が50.0%（4/8例）、対照薬群が42.9%（3/7例）であった（差の95%信頼区間： -43.3, 57.6）。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）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群が62.5%（5/8例）、対照薬群が71.4%（5/7例）であった（差の95%信頼区間： -56.3, 38.5）[2.7.3.3.2.2.6 項]。

なお、海外第Ⅲ相試験（0102試験）での左心系感染性心内膜炎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）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の0.0%（0/5例）、対照薬群の0.0%（0/4例）であり、有効性が示されなかった（差の95%信頼区間： 0.0, 0.0）。また、MRSA による左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、ダプトマイシン6 mg/kg 群の20.0%（1/5例）、対照薬群の0.0%（0/4例）が有効であった（差の95%信頼区間： -15.1, 55.1）[2.7.3.3.2.2 項]。

2.5.4.2.4.4 敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する有効性のまとめ

国内第Ⅲ相試験（002試験）での、主要な有効性解析対象集団（MITT-MRSA 集団）の日本人敗血症患者は4例と少なかったものの、ダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与により、臨床効果及び微生物学的効果での有効性が認められた。

海外第Ⅲ相試験（0102試験）での、MRSA による右心系感染性心内膜炎を含む菌血症患者は45例であり、ダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与により、対照薬群（バンコマイシン43例、バンコマイシン及び半合成ペニシリン1例）と同程度の臨床効果及び微生物学的効果が得られた。

国内第Ⅲ相試験（002試験）の主要な有効性解析対象集団（MITT-MRSA 集団）に右心系感染性

心内膜炎患者は含まれなかったものの、MRSA 感染が疑われる右心系感染性心内膜炎患者1例で、ダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与により、投与終了時の臨床効果で有効性が認められた。

海外第Ⅲ相試験（0102試験）でも、MRSA による右心系感染性心内膜炎患者で、8例と少数ではあるが、ダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与により、対照薬群（バンコマイシン6例、バンコマイシン及び半合成ペニシリン1例）と同程度の臨床効果及び微生物学的効果での有効性が認められた。

以上より、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対するダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与は、臨床的に有用な有効性を示唆すると考えられた。

2.5.4.3 有効性評価のまとめ

国内第Ⅲ相試験（002試験）の結果より、有効性に関して以下が示された。

- ・ MRSA による日本人皮膚・軟部組織感染症患者では、ダプトマイシン4 mg/kg 群での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は81.8%（45/55例）、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）は56.4%（31/55例）で有効であった。一方、バンコマイシン群での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は84.2%（16/19例）、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）は47.4%（9/19例）で有効であった。ダプトマイシン4 mg/kg 群はバンコマイシン群と比較し、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び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）ともに同程度の有効性が得られた。
- ・ 皮膚・軟部組織感染症の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）の有効率は、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染並びにびらん・潰瘍の二次感染で66.7～100%と、皮膚・軟部組織感染症全体と同様の有効性が得られ、バンコマイシン群とおおむね同程度の有効性が得られた。
- ・ MRSA による日本人敗血症患者では、ダプトマイシン6 mg/kg 群での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は50.0%（2/4例）、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は50.0%（2/4例）で有効であった。
- ・ ダプトマイシンは、投与終了時調査でも、追跡有効性調査と同様に、MRSA による皮膚・軟部組織感染症及び敗血症患者での臨床効果（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）の有効性が示された。
- ・ ダプトマイシン6 mg/kg の1日1回投与は、MRSA 疑いの日本人右心系感染性心内膜炎患者の1例で投与終了時調査での臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効であった。

また、海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）でも、ダプトマイシン4 mg/kg 1日1回投与は対照薬（バンコマイシン等）と同様に、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対して有効であることが示された。

海外第Ⅲ相試験（0102試験）でも、ダプトマイシン6 mg/kg 1日1回投与は対照薬（バンコマイシン等）と同様に、MRSA による複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対して有効であることが示された。

これらの成績から、非日本人 MRSA 感染症と同様、ダプトマイシンは日本人の MRSA 感染症（皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎）に対して有効な薬剤であることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価対象試験

本剤の安全性評価には、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）、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（001試験）及び、非日本人健康成人を対象として2分間静脈内投与について検討した海外第Ⅰ相試験（DAP-001試験及び DAP-003試験）を評価資料とした。

有害事象の評価には、海外で Cubist 社が実施した主要な第Ⅲ相試験である、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした2試験（9801試験及び9901試験）並びに黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした1試験（0102試験）に加え、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした試験 [DAP-SST-98-01B 試験（以下、9801B試験）] を参考とした。このうち、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした3試験（9801試験、9801B 試験及び9901試験）を cSSSI 試験として併合した結果を[2.5.5.3 項]に示す。さらに、海外でダプトマイシンは、2003年の発売から2010年5月現在までに、68カ国（地域）で販売承認又は輸入承認され、累積102万人以上に処方されており、これらのデータも記載した。

表 2.5: 16 安全性評価対象試験一覧

分類	試験番号	対象	安全性解析対象例数	ダプトマイシンの投与期間		
評価資料						
第Ⅰ相	001 (国内試験)	日本人健康成人男性	DAP 2、4、6、9、12 mg/kg : 各6例 プラセボ : 10例	単回投与		
			DAP 4、6、10 mg/kg : 各6例 プラセボ : 6例	7日間		
	DAP001	非日本人健康成人	DAP 6 mg/kg (2分間投与) : 16例 (30分間投与) : 15例	単回投与		
	DAP003	非日本人健康成人	DAP 4 mg/kg (2分間投与) : 8例 DAP 6 mg/kg (2分間投与) : 12例 プラセボ (2分間投与) : 4例	7日間		
第Ⅲ相	002 (国内試験)	日本人 MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 88例 バンコマイシン : 22例	7～14日間		
		日本人 MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者	DAP 6 mg/kg : 11例	14～42日間		
参考資料						
第Ⅰ相	B8B-MC-AV AP	非日本人健康成人	DAP 3 mg/kg (1日2回) : 5例 DAP 4 mg/kg (1日2回) : 5例 プラセボ (1日2回) : 4例	14日間		
			DAP-00-04	非日本人健康成人男性	DAP 4 mg/kg : 7例	単回投与
			DAP-00-02	非日本人健康成人	DAP 4、6、8 mg/kg : 各6例 プラセボ : 6例	7日間 (4、6 mg/kg) 14日間 (8 mg/kg)
	DAP-ADT-04-02	非日本人健康成人	DAP 6、8 mg/kg : 各6例 DAP 10、12 mg/kg : 各9例 プラセボ : 6例	4日間 (6、8 mg/kg) 14日間 (10、12 mg/kg)		
	B8B-MC-AV AC	非日本人健康成人男性	¹⁴ C 標識 DAP 1 mg/kg : 5例	単回投与		
DAP-GER-01-11	非日本人健康高齢者、健康成人	DAP 4 mg/kg : 24例	単回投与			

表 2.5: 16 安全性評価対象試験一覧（続き）

分類	試験番号	対象	安全性解析対象例数	ダプトマイシンの投与期間
	DAP-OBSE-01-07	非日本人中等度又は高度肥満成人、健康成人	DAP 4 mg/kg : 25例	単回投与
	DAP-HEP-00-09	非日本人肝機能障害患者、健康成人	DAP 6 mg/kg : 19例	単回投与
	DAP-00-01	非日本人軽度、中等度、重度、透析中の腎機能障害患者、健康成人	DAP 4 mg/kg : 29例	単回投与
	DAP-MDRI-01-09	非日本人中等度腎機能障害患者	DAP 4 mg/kg : 4例 DAP 6 mg/kg : 4例	14日間 (4 mg/kg) 11日間 (6 mg/kg)
	DAP-REN-02-03	非日本人血液透析中の末期腎不全患者	DAP 初回8 mg/kg+6 mg/kg (48時間ごと) : 13例 プラセボ : 12例	19日間
	DAP-REN-07-01	非日本人腎不全患者	DAP 6 mg/kg (48時間ごと) (血液透析7例、腹膜透析9例) : 16例	5日間
	DAP-PEDS-05-01	非日本人グラム陽性菌による小児感染症患者 (2~17歳)	DAP 4 mg/kg : 25例	単回投与
	DAP-PEDS-07-02	非日本人グラム陽性菌による小児感染症患者 (2~6歳)	DAP 8 mg/kg : 6例 DAP 10 mg/kg : 6例	単回投与
	DAP-STAT-01-10	非日本人シンバスタチン服用患者	シンバスタチン+DAP 4mg/kg : 10例 シンバスタチン+プラセボ : 10例	14日間
	DAP-DIW-01-08	非日本人健康成人	DAP 6 mg/kg (+ワルファリン) : 16例	9日間
	DAP-DI-01-01	非日本人健康成人	DAP 6 mg/kg (+アズトレオナム) : 18例	単回投与
	B8B-MC-AV-AJ	非日本人健康成人男性	DAP 2 mg/kg (+トブラマイシン) : 6例	単回投与
	DAP-QTNC-01-06	非日本人健康成人	DAP 6 mg/kg : 60例 プラセボ : 60例	14日間
第II相	B8B-MC-AV-AE/B8B-EW-AVAG	非日本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、及び皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 2 mg/kg : 80例 対照薬 : 81例	5~28日間
	B8B-MC-AV-AM	非日本人グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者	DAP 初回6 mg/kg+3 mg/kg (48時間ごと) : 89例 対照薬 : 35例	7~42日間
	DAP-HDSD-06-01	非日本人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 10 mg/kg : 48例 対照薬 : 48例	4日間
第III相	9801	非日本人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 265例 対照薬 : 265例	7~14日間
	9901	非日本人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 269例 対照薬 : 293例	7~14日間
	0102	非日本人黄色ブドウ球菌による菌血症、感染性心内膜炎患者	DAP 6 mg/kg : 120例 対照薬 : 116例	10~42日間
	9801B	非日本人グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 16例	7~14日間
	DAP-CAP-00-05	非日本人肺炎球菌による市中感染性肺炎患者	DAP 4 mg/kg : 355例 対照薬 : 359例	5~14日
市販後	DAP-4REN-03-06	非日本人腎不全複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	DAP 4 mg/kg (24時間ごと) : 1例 DAP 4 mg/kg (入院時48時間ごと、外来時週3回) : 7例 対照薬 : 5例	14日間
DAP : ダプトマイシン、記載のない試験は1日1回、30分間点滴静脈内投与				

2.5.5.2 国内臨床試験成績

2.5.5.2.1 対象患者集団

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシンが99例（4 mg/kg：88例、6 mg/kg：11例）、バンコマイシンが22例に投与された。治験薬を投与された全例を安全性解析対象例とした。

治験薬の平均投与期間は、皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群で約10日であり、バンコマイシン群（約9日）と同様であった。敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対するダプトマイシン6 mg/kg 群の平均投与期間は約19日であった[2.7.4.1.2.1 項]。

002試験の安全性解析対象例の患者背景のうち、性別は男性が52.9%、年齢は平均66.0歳（範囲22-92歳）、体重は平均約57 kg、CLCr は平均約86 mL/min であった。ダプトマイシン4 mg/kg 群では、男性の割合（53.4%）が、バンコマイシン群（68.2%）と比較してやや低く、併用抗菌薬が投与された患者（22.7%）が、バンコマイシン群（9.1%）と比較してやや高かった。その他の患者背景は、投与群間で同様の分布を示した。敗血症及び右心系感染性心内膜炎（ダプトマイシン6 mg/kg 群）の患者は、女性の高齢者（65歳以上）が多く、皮膚・軟部組織感染症患者より高齢者（65歳以上）、低体重（40 kg 未満）、低 CLCr（80 mL/min 未満）の患者が多かった[2.7.4.1.3.1 項]。

2.5.5.2.2 安全性の試験成績

国内第Ⅲ相試験（002試験）での臨床症状の有害事象は、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）では60.6%（60/99例）、バンコマイシン群では77.3%（17/22例）に認められた。臨床症状の副作用は、ダプトマイシン全投与群では11.1%（11/99例）、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）に認められた。重篤な臨床症状の有害事象は、ダプトマイシン全投与群では10.1%（10/99例）、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）に、臨床症状の有害事象による中止は、ダプトマイシン全投与群では5.1%（5/99例）、バンコマイシン群では4.5%（1/22例）に認められた。

002試験での臨床検査値の有害事象は、ダプトマイシン全投与群では32.3%（32/99例）、バンコマイシン群では31.8%（7/22例）に認められた。臨床検査値の副作用は、ダプトマイシン全投与群では16.2%（16/99例）、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）に認められた。重篤な臨床検査値の有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象による中止はダプトマイシン全投与群では3.0%（3/99例）、バンコマイシン群では13.6%（3/22例）に認められた[2.7.4.2.1.1 項]。

日本人 MRSA 感染症患者でのダプトマイシンによる有害事象、副作用、重篤な有害事象、有害事象による中止率は、バンコマイシンと比べ、有害事象発現率が低かったものの、大きな差はなかった。

国内第Ⅲ相試験（002試験）のうち、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者でのダプトマイシン6 mg/kg 群の臨床症状の有害事象は81.8%（9/11例）、臨床症状の副作用は18.2%（2/11例）、重篤な臨床症状の有害事象は36.4%（4/11例）、臨床症状の有害事象による中止は18.2%（2/11例）に認められた。臨床検査値の有害事象は54.5%（6/11例）、臨床検査値の副作用は27.3%（3/11例）に認められた[2.7.4.2.1.1 項]。

ダプトマイシン6 mg/kg 群の発現率が、全体的にダプトマイシン4 mg/kg 群よりも高くなったが、

敗血症及び右心系感染性心内膜炎が皮膚・軟部組織感染症よりも重篤な疾患であるため、ダプトマイシン6 mg/kg 群の発現率が高かった可能性が考えられた。しかしながら、ダプトマイシン6 mg/kg 群は11例でダプトマイシン4 mg/kg 群（88例）の8分の1であり、用量ごとの有害事象発現率を適切に比較することは困難である。

2.5.5.2.2.1 比較的良好にみられる有害事象

国内第Ⅲ相試験（002試験）で、いずれかの投与群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象を[表2.5: 17]に示す。ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg群及び6 mg/kg群の併合）で4%以上に発現した有害事象は、発熱、尿路感染、便秘及び低血糖症であり、いずれも軽度又は中等度であり、38日以内に回復していた。いずれの有害事象の発現率もダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群で大きな違いはみられなかった。

002試験でのすべての臨床症状の副作用を[表2.5: 18]に示す。ダプトマイシン全投与群で2%以上に発現した臨床症状の副作用は、湿疹、発熱、下痢であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度であり、いずれの副作用の発現率もダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群とで大きな違いはみられなかった。副作用のうち、重度と判定されたものはダプトマイシン4 mg/kg群のアナフィラキシーショック1例であったが、投与中止後4日目に回復した。

002試験で、ダプトマイシン全投与群で2%以上にみられた局所刺激性の有害事象は注射部位腫脹及び注射部位疼痛であった。いずれも、軽度から中等度で、2日以内に回復しており、因果関係は否定された。

002試験で、いずれかの投与群で2例以上に発現した臨床検査値の有害事象を[表2.5: 19]に示す。ダプトマイシン全投与群で4%以上に発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加、好酸球数増加、C-反応性蛋白増加、血中アルカリホスファターゼ増加及びCPK減少であった。いずれの事象の発現率もダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群で大きな違いはみられなかった。

002試験での、すべての臨床検査値の副作用を[表2.5: 20]に示す。ダプトマイシン全投与群で2%以上に発現した臨床検査値の副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、CPK増加及び好酸球数増加であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がダプトマイシン全投与群で最も高頻度に発現した副作用であり、各7例（7.1%）にみられたものの、バンコマイシン群での発現率（9.1%、2/22例）と同程度であった。また、これらの値はすべて基準値上限の5倍未満であり、臨床的に大きな問題となるものではなかった。いずれの副作用発現率もダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群と同程度であった[2.7.4.2.1.3.1.1 項]。

また、002試験で、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者でのダプトマイシン6 mg/kg 群に2例以上に発現した臨床症状の有害事象は尿路感染のみ、臨床検査値の有害事象は血中カリウム増加のみであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。ダプトマイシン6 mg/kg 群で、ダプトマイシン4 mg/kg 群より発現頻度が大幅に高い有害事象は認められなかった。

表 2.5: 17 国内第Ⅲ相試験での器官別大分類の臨床症状の有害事象
—いずれかの投与群で2例以上発現—
(安全性解析対象集団、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症 [†]			
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	51	(58.0)	17	(77.3)	9	(81.8)	60	(60.6)
有害事象なし	37	(42.0)	5	(22.7)	2	(18.2)	39	(39.4)
感染症および寄生虫症	15	(17.0)	3	(13.6)	4	(36.4)	19	(19.2)
尿路感染	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(18.2)	4	(4.0)
骨髓炎	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
敗血症	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
鼻咽頭炎	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	15	(17.0)	4	(18.2)	3	(27.3)	18	(18.2)
湿疹	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
そう痒症	2	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
水疱	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
発疹	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
褥瘡性潰瘍	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
紅斑	0	(0.0)	2	(9.1)	1	(9.1)	1	(1.0)
全身障害および投与局所様態	14	(15.9)	5	(22.7)	3	(27.3)	17	(17.2)
発熱	6	(6.8)	2	(9.1)	0	(0.0)	6	(6.1)
疼痛	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
注射部位腫脹	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
注射部位疼痛	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.0)
浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
胃腸障害	8	(9.1)	4	(18.2)	6	(54.5)	14	(14.1)
便秘	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(4.0)
下痢	2	(2.3)	2	(9.1)	1	(9.1)	3	(3.0)
嘔吐	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
悪心	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	10	(11.4)	3	(13.6)	0	(0.0)	10	(10.1)
偶発的過量投与	3	(3.4)	1	(4.5)	0	(0.0)	3	(3.0)
処置による疼痛	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(5.7)	3	(13.6)	2	(18.2)	7	(7.1)
鼻出血	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
代謝および栄養障害	6	(6.8)	1	(4.5)	1	(9.1)	7	(7.1)
低血糖症	4	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(4.5)	1	(4.5)	1	(9.1)	5	(5.1)
腎および尿路障害	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(18.2)	5	(5.1)
臨床検査	5	(5.7)	2	(9.1)	0	(0.0)	5	(5.1)
血圧上昇	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.0)
心臓障害	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(18.2)	3	(3.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(18.2)	2	(2.0)

[†] 敗血症及び右心系感染性心内膜炎

表 2.5: 18 国内第Ⅲ相試験での器官別大分類別の臨床症状の副作用
(安全性解析対象集団、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症 [†]		ダブトマイシン 合計 (N=99)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用 [‡] あり	9	(10.2)	4	(18.2)	2	(18.2)	11	(11.1)
副作用 [‡] なし	79	(89.8)	18	(81.8)	9	(81.8)	88	(88.9)
皮膚および皮下組織障害	2	(2.3)	2	(9.1)	2	(18.2)	4	(4.0)
湿疹	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
慢性蕁麻疹	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
レッドマン症候群	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	3	(3.4)	2	(9.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
発熱	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.0)
浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
熱感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
下痢	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
血液およびリンパ系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
貧血	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
低アルブミン血症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
免疫系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
アナフィラキシーショック	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
臨床検査	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
心電図 ST-T 変化	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳不快感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
[†] 敗血症及び右心系感染性心内膜炎 [‡] 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								

表 2.5: 19 国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の有害事象
—いずれかの投与群で2例以上発現— (安全性解析対象集団、002試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症 [†]		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
有害事象あり	26/88	(29.5)	7/22	(31.8)	6/11	(54.5)	32/99	(32.3)
有害事象なし	62/88	(70.5)	15/22	(68.2)	5/11	(45.5)	67/99	(67.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9/88	(10.2)	3/22	(13.6)	1/11	(9.1)	10/99	(10.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9/88	(10.2)	3/22	(13.6)	1/11	(9.1)	10/99	(10.1)
血中カリウム増加	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	2/11	(18.2)	6/99	(6.1)
好酸球数増加	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	5/99	(5.1)
C-反応性蛋白増加	4/88	(4.5)	2/22	(9.1)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4/88	(4.5)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
ヘモグロビン減少	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
血小板数減少	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
尿中ブドウ糖陽性	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
尿中血陽性	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
白血球数増加	3/88	(3.4)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	3/99	(3.0)
ヘマトクリット減少	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血小板数増加	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)

[†] 敗血症及び右心系感染性心内膜炎
[‡] n/m=発現例数/治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数

表 2.5: 20 国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の副作用 (安全性解析対象集団、002試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症 [†]		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
副作用 [§] あり	13/88	(14.8)	4/22	(18.2)	3/11	(27.3)	16/99	(16.2)
副作用 [§] なし	75/88	(85.2)	18/22	(81.8)	8/11	(72.7)	83/99	(83.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6/88	(6.8)	2/22	(9.1)	1/11	(9.1)	7/99	(7.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6/88	(6.8)	2/22	(9.1)	1/11	(9.1)	7/99	(7.1)
血小板数減少	1/88	(1.1)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	2/99	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
好酸球数増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	2/99	(2.0)
血小板数増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
尿中ブドウ糖陽性	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
尿中血陽性	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
白血球数増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中クレアチニン増加	0/88	(0.0)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
白血球数減少	0/88	(0.0)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)

[†] 敗血症及び右心系感染性心内膜炎
[‡] n/m=発現例数/治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数
[§] 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

2.5.5.2.2.2 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

国内第Ⅲ相試験（002試験）では4例の死亡が報告された。このうち、ダプトマイシン4 mg/kg 群（88例）では、敗血症により1例が、ダプトマイシン6 mg/kg 群（11例）では大動脈瘤破裂により1例が、バンコマイシン群（22例）では、感染又は低アルブミン血症により各1例が死亡した。死亡に至った有害事象のうち、副作用と判定された事象はなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

002試験での重篤な有害事象は、ダプトマイシン全投与群で99例中10例（4 mg/kg 群6例、6 mg/kg 群4例）、バンコマイシン群で22例中4例に報告された。ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）で2例以上にみられた重篤な有害事象は、敗血症及び尿路感染であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、死亡した敗血症の1例を除き38日以内に回復した。重篤な副作用は、アナフィラキシーショック1例（ダプトマイシン4 mg/kg 群）のみであった。アナフィラキシーショックは投与1日目に発現し、治験薬を投与中止し、投与終了後4日目には回復した[2.7.4.2.1.5.1 項]。

002試験での有害事象による治験薬の投与中止は、ダプトマイシン全投与群では99例中8例（4 mg/kg 群6例、6 mg/kg 群2例）、バンコマイシン群では22例中4例に認められた。重篤な有害事象を除く、2例以上にみられた中止に至った有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ダプトマイシン4 mg/kg 群3例、バンコマイシン群1例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、バンコマイシン群1例）であった。投与中止に至ったアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、いずれも80 U/l（基準値上限2倍）以内であり、投与中止後12日以内に回復した。

重篤な副作用を除く、治験薬の投与中止に至った副作用は、ダプトマイシン4 mg/kg 群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が2例に報告された。バンコマイシン群では、白血球数減少及び血小板数減少が1例、血中クレアチニン増加が1例に報告された。いずれの中止に至った副作用も、投与中止13日以内に回復した[2.7.4.2.1.6.1 項]。

2.5.5.2.2.3 臨床検査値の評価

002試験での個々の臨床検査値で有意な変動と考えられるものは、臨床検査値の有害事象として評価した[2.5.5.2.2.1 項]。

002試験では、CPK に関する中止基準[2,000 U/L を超える CPK 増加、筋障害を示す臨床症状（筋肉痛、脱力等）を伴う1,000 U/L を超える CPK 増加]を規定した。本基準により中止した患者はなかった。CPK の最高値が200 U/L を超えた患者は、ダプトマイシン4 mg/kg 群8例、バンコマイシン群2例にみられたものの、最高値が2,545U/L であったダプトマイシン4 mg/kg 群の1例（割付番号10074）、最高値が592 U/L であったバンコマイシン群の1例（割付番号20015）を除き、500 U/L 以下であった。ダプトマイシン6 mg/kg 群では、CPK の最高値が200 U/L を超えた患者はみられなかった。

002試験で、その他の臨床検査値の変動に問題となるものはみられなかった[2.7.4.3.1 項]。

2.5.5.3 海外臨床試験成績

海外第Ⅲ相試験の安全性成績は、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対しては[2.5.5.3.1 項]に、菌血症及び感染性心内膜炎に対しては[2.5.5.3.2 項]に記載した。

2.5.5.3.1 複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした3つの海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験）での有害事象は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で51%（280/550例）、対照薬群で53%（293/558例）に認められ、副作用は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で18%（99/550例）、対照薬群で21%（118/558例）に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。

2.5.5.3.1.1 比較的好くみられる有害事象

cSSSI 試験でのダプトマイシン4 mg/kg 群で発現率が5%以上の有害事象は便秘（5.5%）、嘔気（5.5%）、頭痛 NOS（5.1%）であったが、対照薬群との間で発現率に大きな差はなく、ダプトマイシンに特異的な有害事象は認められなかった。多くの有害事象の因果関係は否定された。

cSSSI 試験でのダプトマイシン4 mg/kg 群で2%以上に発現した副作用は、嘔気（2.4%）及びCPK増加（2.2%）で、対照薬群との間に発現率に大きな差はなかった。CPK増加のうち重度と判定されたのは5例で、いずれも投与終了後22日以内に回復した。また、このうち中止に至った副作用はCPK増加1例のみであった。

cSSSI 試験でのダプトマイシン4 mg/kg 群の局所刺激性の有害事象は、注射部位静脈炎（1.8%）、注射部位血栓（1.6%）、注射部位疼痛（1.1%）及び注射部位炎症（0.5%）が報告された。このうち、注射部位静脈炎（0.9%）及び注射部血栓（0.9%）は副作用と判定されたが、いずれも軽度又は中等度で、中止に至った事象はなかった[2.7.4.2.1.3.2.1 項]。

2.5.5.3.1.2 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

cSSSI 試験での死亡は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で1%（8/550例）に、対照薬群で1%（8/558例）に認められた。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.2.1.4.2 項]。

cSSSI 試験での重篤な有害事象（死亡を除く）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で9%（50/550例）に、対照薬群で7%（41/558例）に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。最も多かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」で、ダプトマイシン4 mg/kg 群（26/550例）の方が対照薬群（18/558例）より若干多かった。この差は、主に蜂巣炎（ダプトマイシン4 mg/kg 群8例、対照薬群0例）及び尿路感染性敗血症（ダプトマイシン4 mg/kg 群3例、対照薬群0例）によるものであった。その他の重篤な有害事象の発現率は、いずれも1%未満であり、多くは因果関係が否定された[2.7.4.2.1.5.2 項]。

cSSSI 試験での重篤な副作用（死亡例を除く）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群が1%（3/550例：下痢増悪、好酸球数増加、過敏症各1例）、対照薬群が1%未満（2/558例：過敏症、そう痒性皮疹各1例）に認められたが、いずれの事象も8日以内（投与終了10日以内）に回復した[2.7.4.2.1.2 項]

[2.7.4.2.1.5.2 項]。

cSSSI 試験での有害事象による中止は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で3% (16/550例)、対照薬群でも3% (17/558例) に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。ダプトマイシン4 mg/kg 群で2例以上にみられた中止に至った有害事象は、皮膚炎 NOS (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群2例)、腎機能障害 NOS (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群0例)、尿路性敗血症 (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群0例) であった[2.7.4.2.1.6.2 項]。

中止に至った副作用は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で8例 (皮膚炎 NOS が2例、過敏症 NOS、CPK 増加及び発熱が各1例、貧血 NOS 及び血小板減少症が1例、腹痛増悪及び関節痛増悪が1例に、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ及び乳酸脱水素酵素増加が1例)、対照薬群で11例 (皮膚炎 NOS が2例、発熱、薬疹、末梢腫脹、蕁麻疹 NOS 及び薬物過敏症が各1例、悪寒、嘔気及び嘔吐 NOS が1例に、抗生剤濃度 NOS 治療量以上及びそう痒性皮疹が1例、悪寒、下痢 NOS、低血圧 NOS、発熱、薬物過敏症 NOS、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例に、嘔気及び嘔吐 NOS が1例) に認められた。本剤群のうち、重度と判定された中止に至った副作用は3例であった。割付番号0053100064における重度の過敏症 NOS は2日で回復した。割付番号0070100041は、重度の腹痛増悪及び関節痛増悪が発現し、回復が確認できなかった。割付番号0131100041は、CPK 増加が重度と判定されたが、投与終了後22日目に回復した。重篤な副作用以外の中止に至った副作用は、軽度又は中等度で、投与終了後8日以内に回復した[2.7.4.2.1.6.2 項]。

2.5.5.3.2 菌血症及び感染性心内膜炎

菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第Ⅲ相試験 (0102試験) での有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で95.8% (115/120例)、対照薬群で94.8% (110/116例) に、副作用は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で35.0% (42/120例)、対照薬群で42.2% (49/116例) に認められた。0102試験での有害事象発現率の高さは、基礎疾患が重篤な患者集団であったことを考慮すると予想できる結果であった[2.7.4.2.1.2 項]。

2.5.5.3.2.1 比較的良好にみられる有害事象

0102試験でダプトマイシン6 mg/kg 群で10%以上に発現した有害事象は、貧血 NOS (12.5%)、下痢 NOS (11.7%)、嘔吐 NOS (11.7%)、便秘 (10.8%) 及び嘔気 (10.0%) であった。このうち、対照薬群よりも発現率の高い有害事象はなかった[2.7.4.2.1.3.2.2 項]。

0102試験でのダプトマイシン6 mg/kg 群で2%以上に発現した副作用は、CPK 増加 (5.0%)、軟便 (3.3%)、血中リン増加 (2.5%)、消化不良 (2.5%) 及び発疹 NOS (2.5%) であった。このうち、対照薬群よりも発現率の高い副作用は、CPK 増加、軟便、血中リン増加及び消化不良であった。特に CPK 増加は、すべて軽度から中等度であったが、対照薬群では発現しておらず、本剤特有の副作用である可能性が示唆された。

ダプトマイシン6 mg/kg 群で2%以上に発現した局所刺激性の有害事象は、注射部位紅斑が2.5%

に発現したが、いずれも軽度又は中等度で、治験薬の投与中止を必要とせず、回復した。また、対照薬群でも6.0%にみられた。ダプトマイシン6 mg/kg 群で2%以上に発現した局所刺激性の副作用はみられなかった[2.7.4.2.1.3.2.2 項]。

2.5.5.3.2.2 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

0102試験での死亡は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の15.0% (18/120例)、対照薬群の16.4% (19/116例) に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。このうち治験薬投与終了後30日以内に死亡したのはダプトマイシン6 mg/kg 群で14/120例、対照薬群で12/116例であった。心停止で死亡したダプトマイシン6 mg/kg 群の1例(割付番号084-130)を除き、死亡に至った有害事象の治験薬との因果関係はなしと判定された。割付番号084-130は、MSSAによる菌血症で、慢性心不全、慢性心房細動及び高血圧症等を合併しており、投与10日目に呼吸困難の悪化、全身疼痛及び下肢浮腫を発現し、心停止により死亡した。治験責任医師等により、本患者の心停止と治験薬の因果関係は否定できないと判定された[2.7.4.2.1.4.2 項]。

0102試験での重篤な有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で51.7% (62/120例) に、対照薬群で44.8% (52/116例) に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。最も多かった重篤な有害事象の器官別大分類は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であった[2.7.4.2.1.5.2 項]。

0102試験での重篤な副作用は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で2.5% (3/120例：割付番号084-130、008-229及び012-052)、対照薬群で5.2% (6/116例) に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。ダプトマイシン6 mg/kg 群で重篤な副作用が発現した3例について以下に叙述する。

心停止を発現した割付番号084-130は、前述のとおり死亡した。

割付番号008-229は、心停止による一時的なペースメーカー装着による MRSA による菌血症であった。投与14日目に、CPK が253 U/L に増加した。投与15日目に、CPK 増加に上肢脱力を伴い、本剤を投与中止した。CPK は投与終了後3日目に最高値 (2,977 U/L) を示し、投与終了後7日目に基準値まで回復した。本患者には、シンバスタチンを併用投与されていた。治験責任医師等により、CPK 増加は中等度で治験薬との因果関係は「あり」と判定された。

割付番号012-052は、慢性腎障害を合併した MRSA による菌血症患者であった。投与2日目に心房細動及び心房粗動が発現し、いずれも3日目までに回復したものの、投与14日目に腎不全(クレアチニン250 µmol/L) が発現したため、治験薬を投与中止し、投与終了後13日目に回復した。治験責任医師等により、いずれの有害事象も重度で治験薬との因果関係は「否定できない」と判定された[2.7.4.2.1.5.2 項]。

0102試験での有害事象による中止は、ダプトマイシン6 mg/kg 群では16.7% (20/120例)、対照薬群では18.1% (21/116例) に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。ダプトマイシン6 mg/kg 群の2例以上に発現した中止に至った有害事象は、CPK 増加(ダプトマイシン6 mg/kg 群3例、対照薬群0例)、発疹 NOS (ダプトマイシン6 mg/kg 群2例、対照薬群2例) 及び菌血症(ダプトマイシン6 mg/kg 群2例、対照薬群0例) であった[2.7.4.2.1.6.2 項]。

0102試験での副作用による中止は、ダプトマイシン6 mg/kg 群では8.3% (10/120例：CPK 増加3例、発疹 NOS2例並びに嘔吐 NOS、小水疱性皮疹、腎不全 NOS、血小板減少症及び心停止が各1

例)、対照薬群では11.2% (13/116例：発熱2例並びに薬剤性皮膚炎、紅斑性皮疹、急性腎不全、レッドマン症候群、アナフィラキシー反応、発疹 NOS、間質性腎炎、水疱性皮膚炎、中毒性ネフロパシー、腎不全 NOS、過敏症 NOS が各1例) に認められた。このうち、重度と判定されたのは、ダプトマイシン6 mg/kg 群の発疹 NOS2例並びに嘔吐 NOS、腎不全及び心停止が各1例並びに、対照薬群の発熱、薬剤性皮膚炎、急性腎不全、レッドマン症候群、アナフィラキシー反応、腎不全 NOS 及び過敏症 NOS が各1例であった。その他の事象は、軽度又は中等度と判定された。心停止による死亡例 (割付番号084-130) を除き、副作用による中止例は、38日以内に回復した[2.7.4.2.1.2 項][2.7.4.2.1.6.2 項]。

2.5.5.3.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の変動は、cSSSI 試験として、安全性解析対象例が16例のみの9801B 試験を除く、2つの複雑性皮膚・軟部組織感染症患者対象試験 (9801試験及び9901試験) 及び菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした試験 (0102試験) で評価した。臨床検査値の変動は、CPK 増加を除き、臨床的に問題となるものは認められなかった。0102試験での CPK の増加については、[2.5.5.5.1 項]に記載する。

また、本剤の投与中に、実際の変動ではないものの、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがあるため[資料5.4: 11]、高値がみられた場合の注意事項を添付文書 (案) [1.8.1 項]の「使用上の注意」に記載した。

2.5.5.4 2分間静脈内投与方法での安全性

ダプトマイシンの投与方法は2種類ある。国内臨床試験 (001試験及び002試験) では、本剤を30分間点滴静脈内投与したが、救急や外来での治療に有用な2分間静脈内投与の安全性を海外第 I 相試験のデータに基づき以下に考察する。

非日本人への2分間静脈内投与

海外では、2分間静脈内投与を評価した2試験 (DAP-001試験及び DAP-003試験) を実施した。

海外第 I 相試験 (DAP-001試験) では、非日本人健康成人へのダプトマイシン6 mg/kg 単回投与時に、有害事象は、2分間静脈内投与時に16例中6例、30分間点滴静脈内投与時に15例中5例に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

2分間静脈内投与時の有害事象は、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、静脈穿刺部位挫傷が各1例に認められた。このうち、副作用は、悪心、頭痛、尿路感染、疲労が各1例であった。

海外第 I 相試験 (DAP-003試験) では、非日本人健康成人へのダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg 2分間静脈内投与による7日間反復投与時に、有害事象は、4 mg/kg 群で8例中2例に5件、6 mg/kg 群で12例中8例に15件認められた。重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。

本剤投与時の有害事象は、リンパ節症、第一度房室ブロック、下痢、鼓腸、口腔内潰瘍形成、

穿刺部位疼痛、中耳炎、上気道感染、四肢痛、肩部痛、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、嗜眠、失神、咽喉頭痛、接触性皮膚炎が各1例に認められた。このうち、副作用は、鼓腸、四肢痛、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、嗜眠が各1例であった[2.7.4.2.1.3.2.3 項]。

これらの非日本人健康成人を対象とした本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg の2分間静脈内投与試験の結果により、2分間静脈内投与時の有害事象は、30分間点滴静脈内投与した日本人及び非日本人で既に報告されている事象であり、重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であることが示された。

日本人への30分間点滴静脈内投与

国内第 I 相試験 (001試験) での日本人健康成人への30分間点滴静脈内投与時の有害事象は、単回投与時にダプトマイシン12 mg/kg 群で6例中3例、プラセボ群で10例中1例、7日間反復投与時にダプトマイシン6 mg/kg 群で6例中1例、プラセボ群で6例中1例に認められた。重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。

001試験で、本剤2、4、6、9又は12 mg/kg の単回30分間点滴静脈内投与時に、ダプトマイシン群に報告された有害事象は、12 mg/kg 群の β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が2例、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が3例、尿沈渣陽性が1例 (2件) であった。副作用は、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が2例、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が2例、尿沈渣陽性が1例 (2件) 報告され、いずれも無処置にて発現から10日以内に回復し、随伴症状もなく、臨床的に問題はないと考えられた。

001試験で、本剤4、6又は10 mg/kg の7日間反復30分間点滴静脈内投与時には、6 mg/kg 群に、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が1例報告された。本事象は投与開始後20日目 (投与終了後13日目) に発現し、因果関係は否定された。

よって、日本人健康成人での本剤12 mg/kg までの単回投与及び10 mg/kg までの7日間反復投与時の安全性及び忍容性は良好であることが示された[資料5.3.3.1.1: P001]。

以上の結果より、以下の2つの理由で、日本人でも30分間点滴静脈内投与の他に、2分間静脈内投与により本剤を使用できるものと考えた。

- ・ 本剤4 mg/kg 及び6 mg/kg の2分間静脈内投与時の良好な忍容性が非日本人で示された。また、本剤2分間静脈内投与の安全性プロファイルは、30分間点滴静脈内投与と同様であった。
- ・ 非日本人での2分間静脈内投与時の C_{max} を上回る、日本人での本剤9 mg/kg 及び12 mg/kg 単回投与時、並びに10 mg/kg 7日間反復投与時に、良好な安全性及び忍容性が示された。

2.5.5.5 器官別大分類別又は症候群別の有害事象

2.5.5.5.1 筋骨格系障害

国内第Ⅲ相試験（002試験）及び海外臨床試験成績より、主な副作用とされている筋骨格系障害について以下に記載する。

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で CPK 増加が2.3%（2/88例）に発現し、2例とも治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、ミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）を随伴する患者はいなかった。また、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）で、CPK の最高値が200 U/L を超えた患者は、ダプトマイシン4 mg/kg 群に8例みられたものの、最高値が2,545U/L であった1例を除き、7例は CPK の最高値が500 U/L 以下であった。一方、バンコマイシン群で CPK の最高値が200 U/L を超えた患者は、2例みられたものの、最高値が592 U/L であった1例を除き、1例は CPK の最高値が500 U/L 以下であった。これらの最高値が200 U/L を超えた患者のうち、治験薬の投与を中止した患者はおらず、ミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）を随伴する患者もいなかった。ダプトマイシン6 mg/kg 群では、CPK の最高値が200 U/L を超えた患者はみられなかった。

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、筋障害を示す臨床症状（筋痛、脱力等）はみられず、又は200 U/L を超える CPK 増加はみられなかった。

海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験）で、治験薬の投与中止に至った CPK 増加が1例にみられた。別の1例では、投与2週目に CPK 増加が発現し、上肢痛と脱力を併発し、CPK の最高値は10,320 IU/L であった。この患者は治療薬をダプトマイシンからレボフロキサシンに変更した。治験薬投与終了後、すべての臨床検査値異常及び臨床症状が速やかに回復した。

海外第Ⅲ相試験（0102試験）でも、CPK が基準値上限5倍（1,000 U/L）以上を示したダプトマイシン6 mg/kg 群の8例、対照薬群の1例のうち、筋症状を発現した患者はいなかった。CPK が基準値上限5倍（1,000 U/L）未満の患者のうち、横紋筋融解症及びミオパシーに関連する有害事象が、ダプトマイシン6 mg/kg 群の108例中15例、対照薬群の114例中29例に、筋症状が、ダプトマイシン6 mg/kg 群3例、対照薬群8例に認められた。

海外臨床試験では、ベースラインの CPK が基準値範囲内の患者で、筋痛又は軽度の CPK 増加（<1,000 U/L）の発現率は、ダプトマイシン群と対照薬群で同程度であったが、基準値上限の10倍を超える CPK 増加を伴う筋痛は、ダプトマイシン群のみ高い発現率を示した[2.7.4.2.1.7.1 項]。

さらに、海外での市販後安全性情報では、横紋筋融解症は累積62例に報告されており、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。また、ミオパシーによる血中カリウム増加を伴う、重大な有害事象（上室性不整脈、心臓死等）の報告はない[2.7.4.2.1.7.1 項]。

非臨床試験でも、骨格筋が本剤の毒性の主な標的器官であり、主な毒性所見は、筋線維のわずかな変性及び再生（影響を受ける筋繊維は0.01%～0.1%）並びに CPK 増加であった。また、1日1回投与時には分割投与時よりも骨格筋毒性の発現率と程度が減少することが示された[2.6.6.10 項]。

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）[1.8.1 項]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ること。

2.5.5.5.2 神経系障害

国内第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅰ相試験（001試験）では、神経系障害の有害事象はみられなかった。

海外第Ⅰ相試験（DAP-QTNC-01-06試験[資料5.3.4.1.1: QTNC]）で、本剤6 mg/kg を1日1回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[2.7.6.2.23 項]。

海外第Ⅲ相試験では、cSSSI 試験でダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与されたうち10%（53/550例）に、神経系障害に分類される有害事象がみられたものの、対照薬群（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と同程度の発現率であった。0102試験では、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回及び対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）を投与されたうち9.2%（11/120例）及び1.7%（2/116例）が末梢神経系に関連する有害事象を投薬期間内に発現した。全事象は軽度から中等度に分類され、大半は短期間で治験薬投与期間中に回復したか、他の原因によるものと考えられた[2.7.4.2.1.7.2 項]。

非臨床試験では、いずれの動物種でも、ダプトマイシンを投与すると、骨格筋ミオパシーがみられる用量より高用量で末梢神経に対する影響がみられた。末梢性ニューロパシーは、神経細胞体に対する影響がない軸索変性の特徴をもっていた[2.6.6.10.4 項]。

2.5.5.5.3 肝機能障害

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、肝機能に関する臨床検査値の有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）がダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）に各10例みられ、このうち各7例が副作用とされた。しかしながら、002試験でみられたアラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの最高値はいずれも基準値上限5倍以内の軽度の増加であったことから、臨床上、大きな問題とはならないと考えた。また、これらの有害事象は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及びダプトマイシン6 mg/kg で発現率は同程度であった。

また、海外臨床試験及び海外市販後安全性情報では、肝機能に関する臨床検査値の有害事象の発現率は、国内第Ⅲ相試験（002試験）と比べ、低かった。

よって、肝機能に関する臨床検査値の有害事象はダプトマイシンを日本人に使用する際に特に注意すべき事象とは考えなかった。しかしながら、上市後に実施を予定している製造販売後調査で収集されるデータに基づき、日本人における安全性上の懸念となりうるかどうかを検討する予定である。

2.5.5.5.4 腎機能障害

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、中等度から重度の腎機能障害患者〔CLcr が50 mL/min 未満〕21例にダプトマイシンが投与された。これらの患者のCPK増加を含む有害事象及び副作用の発現率に、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）との明らかな差はみられず、腎機能障害患者での安全性上の懸念事項は認められなかった[2.7.4.2.1.7.5 項]。

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、ダプトマイシン12 mg/kg 投与時にβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び尿中β₂ミクログロブリン増加が報告されたものの、大きな変動はなく、随伴症状はみられなかった。

海外で実施した腎機能障害患者を対象とした試験（DAP-00-01試験、DAP-MDRI-01-09試験、DAP-REN-02-03試験及びDAP-REN-07-01試験）ではCLcrの減少に伴うCPK増加が多くみられ、CPKの定期的なモニタリングが必要と考えられた。その他に、腎機能障害患者での安全性上の懸念事項は認められなかった。また、これらの試験の母集団薬物動態解析結果より、CLcrにより用量調整を行うこととした[2.7.2.3.3.4 項]。

これらの結果から、腎機能障害患者〔CLcr が30 mL/min 未満〕では、週に2回以上腎機能及びCK（CPK）をモニタリングし、慎重に投与することとし、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、慎重投与として記載した。

2.5.5.5.5 過敏症及びアレルギー

国内第Ⅲ相試験（002試験）で、ダプトマイシン4 mg/kg 群にアナフィラキシーショックが1例（割付番号10029）みられた。本事象は投与1日目に発現し、重度で、治験薬との因果関係はたぶんありと判定されたものの、治験薬投与中止4日後には回復した。

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、過敏症及び他のアレルギーの有害事象はみられなかった。

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（cSSSI 試験）でも、ダプトマイシン4 mg/kg 群に、重度のアレルギー反応（過敏症 NOS）が1例（9801試験）、重度の斑状丘疹状皮疹及び重度の好酸球増加が1例（9901試験）報告されている。これらの事象は、いずれも投与終了後（中止後）2日目までに回復した。

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、発疹（発疹及び黄斑、斑状丘疹状、小胞、紅斑、袋果状の発疹を含む）又は皮膚炎（水疱性皮膚炎、薬剤性皮膚炎を含む）がダプトマイシン6 mg/kg 群で10.8%（13/120例）、対照薬群で15.5%（18/116例）に発現した。このうち、そう痒症及び紅斑が多くみられたが、軽度又は中等度であり、多くは因果関係が否定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。0102試験の結果から、本剤の発疹、過敏性反応及び他のアレルギー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なかった[資料5.3.5.1.7: 0102]。

これらの結果より、アナフィラキシーショック、アレルギー反応及び肺好酸球増多症を含む過敏症の発現頻度は低く、可逆的な事象であるが、重大な副作用であるため、申請者は、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、重要な副作用として記載した。

また、本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、事前に適切な措置を講じることとし、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、重要な基本的注意として記載した。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 薬物相互作用

HMG-CoA 還元酵素阻害薬

本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬の相互作用はみられないものの、いずれも CPK 増加が認められる薬剤であるため、本剤の投与中は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の休薬を考慮することとし、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、相互作用として記載した。

ワルファリン

本剤及びワルファリンは薬物動態学的・薬力学的相互作用は認められなかった[2.7.4.5.3 項]。しかしながら、本剤及びワルファリンはともに蛋白結合率が高いため、本剤とワルファリンを併用する場合は、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすることを推奨する旨を、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、相互作用として記載した。

2.5.5.6.2 妊娠及び授乳婦

本剤の妊婦への投与に関する臨床試験データはない。ラット及びウサギを対象に実施された生殖毒性試験及び催奇形性試験では、本剤が胎児に悪影響を及ぼすデータは認められなかった[2.6.6.7 項]。

授乳婦に本剤が投与された症例報告によると、本剤はヒト母乳中にわずか（45 ng/mL）に移行することが認められた[資料5.4: 37]。

これらの結果により、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることとし、申請者は、添付文書(案) [1.8.1 項]の「使用上の注意」に、妊婦、産婦、授乳婦等への投与として記載した。

2.5.5.7 海外での市販後の使用経験

ダプトマイシンは、2003年9月に米国で最初に承認され、2006年1月に EU でも承認された。2011年2月現在、米国、EU を含む世界71ヵ国（地域）以上で販売承認又は輸入承認されている。

海外の市販後安全性情報としては、最初の承認から PSUR 発行日（2010年4月19日）までの期間に、販売承認の却下、取り下げ、撤回又は差し止めはなかった。また、販売承認の更新の不可、販売の制限、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者集団又は適応の変更、安全性に関連した製剤の変更もなかった。さらに、安全性に関連した緊急の制限事項もなかった。

最新の PSUR（調査対象期間：2009年9月12日から2010年3月11日） [資料5.3.6: PSUR]によると、本調査期間の有害事象報告率と前調査対象期間（2009年3月12日～2009年9月11日）の報告率とはおおむね同程度であり、直近の5回の調査対象期間における有害事象全体の報告率とも一致していた。

報告率の高かった有害事象は CPK 増加（31件）、抗菌薬感受性試験耐性（14件）、薬効欠如（12件）及び好酸球性肺炎（11件）であった。その他の有害事象はすべて10件未満であった。

ダプトマイシンの投与により、筋骨格系の有害事象が認められているが、報告頻度は非常にまれである。本調査対象期間中、9例9件の「SMQ2000002：横紋筋融解／ミオパチー」に該当する有害事象が報告され、その内訳は横紋筋融解（9件）であった。本調査対象期間中での横紋筋融解症の報告率は100,000例に対し約6例であり、前回調査対象期間（20●●年●月●日～20●●年●月●日）の報告率よりやや低かった。

現在の米国添付文書（USPC）には、有害事象として CPK 増加、筋痛、四肢痛、筋力低下、ミオグロビン上昇及び横紋筋融解症を記載している。また、申請者は「警告」及び「使用上の注意」に、本リスクについて、筋毒性の徴候及び症状のモニタリング、及び CPK 測定の頻度を含めた広範囲の提言を記載した。

本調査対象期間中に報告のあった有害事象は筋骨格系の有害事象を含め、現行の CCDS 第3版に記載のものと同程度であったため、現在の CCDS 第3版及び CCDS 第3版に基づき作成した添付文書（案） [1.8.1 項]が、既知の安全性プロファイルを正確に反映していると判断した。

2.5.5.8 安全性評価のまとめ

国内第Ⅲ相試験（002試験）の結果より、ダプトマイシン（4 mg/kg 及び6 mg/kg）の1日1回投与の安全性及び忍容性は良好であることが示された。

- ・ ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）の臨床症状の有害事象及び副作用は60.6%（60/99例）及び11.1%（11/99例）に、臨床検査値の有害事象及び副作用は32.3%（32/99例）及び16.2%（16/99例）報告され、バンコマイシン群との大きな発現率の差はな

かった。

- ・ ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）の臨床症状の副作用の多くは軽度又は中等度であり、主な副作用は湿疹2.0%（2/99例）、発熱2.0%（2/99例）及び下痢2.0%（2/99例）であった。主な臨床検査値の副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7.1%（7/99例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加7.1%（7/99例）、血小板数減少2.0%（2/99例）、血中アルカリホスファターゼ増加2.0%（2/99例）、CPK 増加2.0%（2/99例）及び好酸球数増加2.0%（2/99例）であった。
- ・ ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）での、CPK の最高値が200 IU/L 以上になった患者に、筋痛等の随伴症状は認められなかった。
- ・ ダプトマイシン群の死亡例は、敗血症による4 mg/kg 群の1例及び大動脈瘤破裂による6 mg/kg 群の1例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- ・ ダプトマイシン群の重篤な有害事象は、4 mg/kg 群の6例及び6 mg/kg 群の4例に報告された。このうち、2例以上にみられた重篤な有害事象は、敗血症及び尿路感染であった。重篤な副作用は4 mg/kg 群1例にアナフィラキシーショックが報告されたが、投与中止により投与終了後4日目には回復した。

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（9801試験、9901試験及び9801B 試験）及び菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）でも、安全性及び忍容性に問題は認められず、ダプトマイシンの有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現率は対照薬群（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と同程度であったものの、CPK 増加が対照薬群よりも多くみられた。

これらの国内及び海外臨床試験に組み入れられた多くの感染症患者は、複数の重篤な合併症を有する重症患者であり、多くの併用薬を投与されているため、得られた安全性情報の解釈には注意が必要である。よって、ダプトマイシンの安全性を十分に評価するには、今後、市販後に集積される安全性情報に注意を払う必要がある。

海外の市販後安全性情報としては、最初の承認（2003年9月）から PSUR 発行日（2010年4月）までの期間に、販売承認の却下、取り下げ、撤回又は差し止めはなかった。また、販売承認の更新の不可、販売の制限、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者集団又は適応の変更、安全性に関連した製剤の変更もなかった。さらに、安全性に関連した緊急の制限事項もなかった。

以上の結果より、本剤の毒性の主な標的器官である骨格筋への影響は、本剤投与前及び投与開始後の定期的な（通常週1回以上、CLcr30 mL/min 未満の患者は週2回以上）CPK のモニタリング等の適切な処置により重篤な転帰（横紋筋融解症等）に至る危険性は回避できるものと考え、添付文書（案）に記載し、注意喚起することとした。

また、非日本人健康成人及び日本人健康成人での臨床試験成績より、日本人でも本剤の2分間静脈内投与は、30分間点滴静脈内投与と同程度の安全性及び忍容性を有することが示唆された。よって、本剤の投与方法として、2分間静脈内投与及び30分間点滴静脈内投与を、添付文書（案）に記載した。

以上より、国内第Ⅲ相試験（002試験）での、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を1日1回投

与時の安全性及び忍容性は良好であり、日本人でのダプトマイシンの安全性プロファイルは、非日本人での安全性プロファイルと大きな相違はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MRSA は、皮膚・軟部組織感染症、肺炎、腹膜炎、敗血症、感染性心内膜炎、髄膜炎など様々な重症感染症を引き起こし、死亡につながる場合も少なくない。現在本邦では、MRSA に対する適応症をもつ治療薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン及びリネゾリドの4剤のみである。

ダプトマイシンは、新しいクラスの環状リポペプチド系抗生物質であり、MRSA に対する強力な殺菌作用を示す注射剤として開発した。本剤は既存薬とは異なる作用機序をもち、MRSA 感染症に対して優れた治療効果を示したことから、既存の MRSA 感染症治療薬に並ぶ新たな選択肢となりうる。

以下に、これまでに得られた知見に基づき、本剤の臨床上のベネフィット及びリスクについて述べる。

2.5.6.1 臨床上のベネフィット

ダプトマイシンは MRSA 臨床分離株に対する抗菌活性が高い

本剤は、*in vitro* では、臨床的に重要なほとんどのグラム陽性菌（MRSA、MRSE、VRE、GISA、VRSA 及びコアグラエゼ陰性ブドウ球菌、リネゾリド耐性菌、キヌプリスチン／ダルホプリスチン耐性菌などの薬剤耐性菌を含む）に対して強い抗菌活性が認められた[2.6.2.2.2 項]。このため、本剤は、海外では本剤感性のグラム陽性菌に対して適応を有している。本邦では耐性菌出現の可能性を考慮して MRSA のみを適応菌種とした。この方針は、本邦でのリネゾリドなど他の抗 MRSA 薬に対するものと同様である。

MRSA に対するダプトマイシンの抗菌活性は強く、20██年～20██年に国内で分離された MRSA に対するダプトマイシンの抗菌活性を測定したところ、MIC₅₀は0.5 µg/mL、MIC₉₀は0.5～1 µg/mL であった[2.6.2.2.2.1 項]。一方、20██年に北米で採取された MRSA の臨床分離株（N=1,797）の MIC₅₀及び MIC₉₀は0.5 µg/mL であり[資料5.3.6: PSUR]、国内臨床分離株の本剤に対する感受性とほぼ同様であった。

また、本剤は、*in vivo* での PAE は4.8～10.8時間と長時間にわたり[2.6.2.2.3.1 項]、TDM を必要とせず、効果の持続が見込まれることが示唆された。

さらに、リネゾリドは静菌的であるのに対し、ダプトマイシンの抗菌作用は、MIC と最小殺菌濃度（以下、MBC）が近接しており、殺菌的である。また、本剤は、マクロライド系やβラクタム系等の他の多くの抗生物質とは異なり、細胞膜の機能を阻害するため、静止期の培養細菌に対しても作用する。*in vitro* では、本剤の MRSA 殺菌作用はバンコマイシンと同等であり、リネゾリドより高いことが示された[2.6.2.2.2.11 項]。

現在使用されている、いずれの抗 MRSA 薬に対しても耐性菌の出現がみられている。特に、最も汎用されているバンコマイシンに対する耐性菌は問題となっている。一方、本剤は、新規の作用機序をもつため、既存の抗菌薬との交差耐性は認められておらず、本剤に対する耐性の伝達因子も知られていない[2.6.2.2.2.6 項] [2.7.3.5 項]。臨床でも、本剤の耐性菌の発現は少ないことが報告されており、わずかな感受性の低下がみられた菌株が報告されているのみである。本邦で

は、国内第Ⅲ相試験（002試験）で、本剤が投与された99例中2例から検出された MRSA 臨床分離株で、投与期間中に本剤に対する MIC が感受性基準[資料5.4: 38]を超えた（本剤投与後の MIC の最高値が2 µg/mL） [2.7.3.5.2 項]。また、本邦で20██年に調査された臨床分離株300株のうち、本剤の MIC が2 µg/mL 以上の MRSA は検出されなかった[2.6.2.2.2.1 項]。なお、既に本剤が市販されている海外では、海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）で、ダプトマイシン4 mg/kg が投与された534例から検出された MRSA 臨床分離株で、投与期間中に本剤の MIC が感受性基準[資料5.4: 38]を超えた事例は報告されなかった。海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の120例中5例から検出された MRSA 臨床分離株で、投与期間中に本剤の MIC が感受性基準[資料5.4: 38]を超えた（本剤投与後の MIC の最高値が2 µg/mL） [2.7.3.5.2.2 項]。また、北米で20██年に調査された臨床分離株1,797例のうち、本剤の MIC が2 µg/mL 以上の MRSA は、1例のみ（MIC 2 µg/mL : 1例）であり、耐性菌の出現率は極めて低い[資料5.3.6: PSUR]。

よって、国内及び海外でも、本剤耐性 MRSA が出現する可能性が低いことから、本剤は、他の抗 MRSA 薬耐性菌にも有効であり、今後の耐性菌出現抑制のための新たな系統の薬剤となることが期待できる。

ダプトマイシンは、MRSA 感染症患者に良好な有効性を示す

MRSA 感染症（敗血症及び右心系感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症）患者を対象とした第Ⅲ相試験（002試験）で、本剤の良好な有効性が示された。

国内第Ⅲ相試験（002試験）で、MRSA による皮膚・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及び、びらん・潰瘍の二次感染）患者に対して、本剤4 mg/kg を1日1回7～14日静脈内投与した際、対照薬であるバンコマイシンと同程度の効果がみられた。海外第Ⅲ相2試験（9801試験及び9901試験）で MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に本剤4 mg/kg を1日1回7～14日静脈内投与した際にも有効性が示された[2.5.4 項]。

国内第Ⅲ相試験（002試験）で、4例の MRSA による敗血症患者に対して、本剤6 mg/kg を1日1回14～42日静脈内投与した際に、2例で有効性がみられた。また、海外第Ⅲ相試験（0102試験）で本剤6 mg/kg を1日1回14～42日静脈内投与した際の、MRSA による複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対しても有効性が示された[2.5.4 項]。

ダプトマイシンは、治療薬物モニタリング（TDM）が必要ない

抗 MRSA 薬4剤中3剤（バンコマイシン、テイコプラニン及びアルベカシン）は、特有の副作用のため安全域が狭く、TDM を必要としている。これに対し、本剤は安全域が広く、薬物動態が線形であるため、TDM を必要としない。

国内第Ⅲ相試験（002試験）の結果を用いた母集団薬物動態解析によると、皮膚・軟部組織感染症患者に本剤4 mg/kg を1日1回30分間静脈内投与した際の定常状態での C_{max} は45 µg/mL、 $C_{24\text{ hr}}$ は7 µg/mL であり [資料5.3.3.5.1: PPKj]、皮膚関連組織由来の国内臨床分離 MRSA 株（20██年、N=200）の MIC_{90} （1 µg/mL）を十分超えていた[2.6.2.2.2 項]。また、敗血症患者に本剤6 mg/kg を1日1回30分間静脈内投与した際の C_{max} は60 µg/mL、 $C_{24\text{ hr}}$ は11 µg/mL で [資料5.3.3.5.1: PPKj]、血液由来の

国内臨床分離 MRSA 株 (2011年、N=100) の MIC₉₀ (1 µg/mL) を十分超えていた[2.6.2.2.2 項]。いずれの疾患でも、ダプトマイシンの安全性及び忍容性は良好であり、十分な有効性が得られた。

さらに、以下の知見から、本剤の臨床推奨用量よりも高用量を投与した際にも、安全性上の懸念はみられていないことが示された。

- ・ 日本人健康成人に対する12 mg/kg までの単回静脈内投与又は10 mg/kg までの1日1回7日間反復静脈内投与時の忍容性は良好であった (001試験)。
- ・ 非日本人健康成人に対する12 mg/kg までの1日1回14日間反復静脈内投与時の忍容性は良好であった (DAP-ADT-04-02試験)。
- ・ 非日本人グラム陽性菌感染症患者に対して10 mg/kg までの1日1回4日間反復静脈内投与時の忍容性は良好であった (DAP-HDSD-06-01試験)。

これらの結果より、本剤は臨床推奨用量の静脈内投与で十分な有効性を有し、良好な安全性が得られる曝露量が幅広いこと、本剤の血中薬物濃度モニタリングを必要としない。これは、本剤の使用を簡便に行える点で利点となりうる。

ダプトマイシンの、安全性プロファイルは良好である

本剤は、良好な安全性プロファイルを有し、多くの MRSA 患者に使用できる薬剤として有用であることが示された。

日本人 MRSA 感染症患者に対して、国内第Ⅲ相試験 (002試験) で本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg を1日1回静脈内投与した際の、安全性及び忍容性は良好であった。重篤な副作用として、4 mg/kg 群の1例にアナフィラキシーショックがみられたが、投与中止後4日目には回復した[2.5.5.2.2 項]。

非日本人複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験 (9801試験、9901試験及び9801B 試験) 及び菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第Ⅲ相試験 (0102試験) でも、安全性及び忍容性に問題は認められず、ダプトマイシンの有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現率は対照薬群 (バンコマイシン又は半合成ペニシリン) と同程度であった。海外臨床試験では、CPK 増加が対照薬群よりも多くみられ、非臨床試験成績からも骨格筋に関連する事象は本剤特有の副作用と考えられたが、CPK の測定により容易にモニタリング可能であった[2.5.5.3 項]。

以上より、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg 1日1回投与時の安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

また、他の抗 MRSA 薬は、それぞれ安全性上の懸念があり、バンコマイシンは腎毒性、第8脳神経障害及び red neck 症候群、テイコプラニン及びアルベカシンは腎毒性又は第8脳神経障害、リネゾリドは骨髄抑制の副作用がみられている。さらに、アルベカシンは、腎機能障害又は肝機能障害患者に原則禁忌である。

しかしながら、MRSA 感染症 (特に敗血症) 患者は重篤な疾患を合併していることも多いため、良好な安全性プロファイルをもつ本剤は多くの MRSA 感染症患者に有用な薬剤となることが期待される。

さらに、本剤は、使用経験の豊富な薬剤であり、2003年に米国で初めて市販されて以降、2010

年5月までに、海外では68ヵ国（地域）で販売承認又は輸入承認され、累積102万例以上の患者に使用された。これまでに、安全性に関して重大な問題はみられておらず、販売承認の却下、取り下げ、撤回又は差し止めはなかった[2.7.4.6 項]。海外市販後安全性報告を含め、2010年5月までに得られた安全性情報は、添付文書（案）[1.8.1 項]に予測可能な副作用として適切に記載されている。

ダプトマイシンは、薬物相互作用の懸念が低い

本剤は *in vitro* で、CYP の活性を阻害せず、誘導しないことが明らかとなっている。さらに、本剤自体も CYP により代謝されないため、この系で代謝される他の薬物との薬物相互作用の可能性もほとんどない。また、本剤は、*in vitro* で、アズトレオナム、アミカシン、トブラマイシン、リファンピシンなどの抗生物質と拮抗作用を示さず、相乗効果を示した[2.6.2.2.2.13項]。本剤はグラム陰性菌に対する抗菌活性がないため、本剤と同時にグラム陰性菌に対して作用する他の薬剤が処方される可能性がある。そのため、グラム陰性菌の治療に用いられる抗生物質と拮抗作用を示さないことは、大きな利点である。さらに、本剤は、非日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験で、アズトレオナム、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びワルファリンとの薬物相互作用は認められていない[2.5.3.4 項]。

ダプトマイシンは、短時間での投与が可能

海外第 I 相試験（DAP-001試験及び[2.7.2.2.3.1 項]及び DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]）では、非日本人健康成人への本剤の臨床用量（4 mg/kg 又は6 mg/kg）の1日1回2分間静脈投与の安全性は良好であることが示された。また、これらの試験では、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg の2分間静脈内投与と、30分間点滴静脈内投与のダプトマイシンの薬物動態プロファイルは、類似していた[2.5.3.5 項]。一方、国内第 I 相試験（001試験）で、日本人健康成人に、推奨臨床用量よりも高い用量（9又は12 mg/kg 単回投与又は10 mg/kg 1日1回反復投与）を30分間点滴静脈内投与時に、6 mg/kg 1日1回2分間静脈内投与時を上回る C_{max} を示したものの、安全性に懸念事項は認められなかった[2.7.2.2 項]。これらのことから、日本人患者を対象とした第III相試験（002試験）で使用した30分間点滴静脈内投与に加え、2分間静脈内投与を日本人 MRSA 感染症患者に適用することが可能であると考えた。本剤のこの投与方法により、救急治療室での長時間の滞在を短縮することが可能となり、患者及び医療従事者の負担が軽減され、簡便な選択肢となることが期待される。また、在宅治療の日本での重要性は年々高まっており、患者のニーズも増大していることから、本剤の2分間静脈内投与は、この在宅治療の場でも、簡便な投与方法となると期待される。

ダプトマイシンは、1日1回投与である

国内第III相試験（002試験）及び海外第III相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）では、本剤1日1回静脈内投与で MRSA 感染症患者に有効性を示した。MRSA 治療の標準治療薬であるバンコマイシンの投与方法が1日2～4回、リネゾリドの投与回数も1日2回であるのに対し[資料5.4: 4]、本剤の投与方法が1日1回であることは、救急治療での医療従事者の負担を軽減し、簡便な選択肢

となることが期待される。また、本剤の1日1回の投与方法は、在宅治療での投与にも対応できる用法であると考えられる。

2.5.6.2 臨床上のリスク

ダブトマイシンの筋骨格系への影響

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、CPK 増加が2.0%（2/99例）にみられたものの、CPK 増加に伴う筋痛等の随伴症状は認められなかった。これらの CPK 増加は、本剤投与終了又は中止後に回復しており、可逆的であった。しかしながら、海外臨床試験では、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。また、2010年4月発行の市販後安全性情報[資料5.3.6: PSUR]では横紋筋融解症を含む重度の骨格筋の副作用は1万例あたり0.730例に発現する可能性があるとしてされている。

非臨床毒性試験では、毒性の主な標的臓器は骨格筋であった。ラット及びイヌで中間用量（20～50 mg/kg/日、1日曝露量：ヒトの1.5倍～4倍）から骨格筋ミオパシーが認められたものの、機能的変化は認められず、個々の筋細胞に直接作用し、神経作用に続発しないことが示唆された。病理組織学的検査での本剤50 mg/kg/日以下を14日～3ヵ月投与後の変性は、ごく軽度から軽度であった[2.4.4.3 項]。

これらのデータより、以下の注意事項を、添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に、重要な基本的注意として記載した。

- 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ること。

また、海外第Ⅰ相試験（B8B-LC-AVAP 試験）及び非臨床毒性試験結果から、本剤の分割投与により CPK 増加が増加する可能性が示唆されたため[2.6.6.10 項] [2.7.2.2.2.4 項]、本剤の投与回数は1日1回とし、1日2回以上投与しないことを添付文書（案）[1.8.1 項]に「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した。

以上の結果より、本剤の毒性の主な標的器官である骨格筋への影響は、本剤の投与中に CPK のモニタリング等の適切な処置により重篤な転帰（横紋筋融解症等）に至る危険性は回避できるも

のと考えた。

ダプトマイシンの腎機能障害患者における用量調節

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。海外第 I 相試験の結果[2.5.3.8.3 項]から、重度腎機能障害 (CLcr30 mL/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、クリアランスの低下により、本剤の血漿中濃度が増加し CPK 増加などの副作用のリスクが増加する可能性が考えられるため、本剤の用法・用量を調整して本剤を投与する必要がある。国内第 I 相試験 (001試験) の結果から、日本人の薬物動態は、非日本人の薬物動態と類似していたことから[2.5.3.1 項]、非日本人と同様に CLcr に応じて用量を調節することとした。これらの結果から、この情報を添付文書 (案) [1.8.1 項]に「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載した。

ダプトマイシンの神経障害への影響

末梢性ニューロパシーに関連する症状は、国内臨床試験 (001試験及び002試験) ではみられなかった。しかしながら、海外第 III 相試験 (9801試験及び9901試験) では、ダプトマイシン4 mg/kg での神経系障害の有害事象発現率は、対照薬と同程度であったものの、0102試験では、ダプトマイシン6 mg/kg での末梢神経系障害の有害事象発現率 [9.2% (11/120例)] は、対照薬 [1.7% (2/116例)] よりも高かった。末梢神経機能を評価した海外第 I 相試験 (DAP-QTNC-01-06試験) では、末梢性ニューロパシーに関連する機能障害が誘発されることはなかった[2.5.5.5.2 項]。また、非臨床毒性試験では、イヌに高用量 (50~100 mg/kg/日、1日曝露量: ヒトの4~9倍) 投与時に、機能的影響を伴う、骨格筋、末梢神経の病変が認められた[2.4.4.3 項]。よって、これらに関する注意事項を、本剤の添付文書 (案) [1.8.1 項]の「使用上の注意」にその他の注意として記載した。

見かけ上のプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定で、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある[資料5.4: 11]。よって、PT 延長又は INR 増加がみられた場合に必要な対処方法を本剤の添付文書 (案) [1.8.1 項]の「使用上の注意」に臨床検査結果に及ぼす影響として記載した。

ダプトマイシンに対する耐性発現

本剤のベネフィットの項に記載したように、本剤は耐性菌が発現しにくい薬剤である。しかしながら、一般的に抗菌剤の継続的な使用により起炎菌の感受性低下を引き起こす可能性が懸念される。よって、本剤に対する耐性菌の発現を防ぐため、専門医による指導のもと、すべての MRSA 臨床分離株での本剤の感受性を確認し、最小限の投与期間本剤を使用することを添付文書 (案) [1.8.1 項]に「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載した。

ダプトマイシンの市中肺炎への効果は不十分である

国内では、MRSA 感染症のうち約40%が市中肺炎であり、市中肺炎は MRSA 感染症の多くを占める疾患である[資料5.4: 3]。しかしながら、市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（DAP-CAP-00-05試験）では、本剤はセフトリアキソンと比較し、同程度の有効性が認められなかった。これは、肺胞内でのダプトマイシン濃度の低下、及び肺の表面活性物質による本剤の抗菌作用不活性化によると考えられている。ただし、国内第Ⅲ相試験（002試験）及び海外第Ⅲ相試験（DAP-CAP-00-05試験）では、本剤による下気道感染の有害事象は発現せず、非臨床試験でも血行性肺感染モデルで有効性が認められたため、皮膚・軟部組織感染症患者や敗血症及び右心系感染性心内膜炎での血行性感染による肺炎を増加させるものではないと考えた[資料5.4: 10]。これらの結果より、「本剤は肺炎に使用しないこと。市中肺炎に対する本剤の有効性は臨床試験において認められなかった。」と、本剤の添付文書（案）[1.8.1 項]に「効能・効果に関連する使用上の注意」として記載した。

ダプトマイシンの調製方法の注意事項

本剤は、発泡性があるため、溶解時に激しく攪拌、振とうしない等、薬剤調製手順に注意が必要である。また、ブドウ糖を含む希釈液に溶解すると含量が低下するため、生理食塩液及び乳酸リンゲル液以外とは配合不適である[2.3.P2 項]。よって、これらに関する注意事項を、本剤の添付文書（案）[1.8.1 項]の「使用上の注意」に適用上の注意として記載した。

2.5.6.3 臨床上的リスクとベネフィットの結論とダプトマイシンの臨床的位置付け

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。一方、現在本邦では、MRSA 感染症に対する適応症をもつ治療薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン及びリネゾリドの4剤のみである。




本剤は、既存薬とは異なる新たな作用機序をもち、MRSA に対する強力な殺菌作用を示す。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の治療における本剤の優れた臨床効果及び微生物学効果は、国内第Ⅲ相試験（002試験）で示され、多くの海外第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。一方、本剤の添付文書（案）には起こりうるリスクとベネフィットが適切に反映されており、国内及び海外臨床試験並びに海外市販後安全性情報で報告された副作用は、添付文書（案）の記載から大きく逸脱するものはない。以上より、本剤の投与によって生じうるリスクをベネフィットが上回ると考えた。

次に、本剤は、血中濃度の安全域が広いため治療薬物モニタリングを実施しなくとも投与でき、本剤の安全性プロファイルより、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である。また、薬物相互作用も少ないことから、多くの合併症をもち、併用薬剤の多い MRSA 感染症患者にも投与しやすい薬剤である。さらに、本剤はグリコペプチド耐性菌やリネゾリド耐性菌に対しても抗菌活性が認められていることより、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。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[2.6.2.2.2 項]、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。これらの本剤の特性より、良好な安全性プロファイルをもち、優れた抗菌活性を示す本剤は、MRSA 感染症治療の第一選択薬として、既存の抗 MRSA 薬に並ぶ新たな選択肢となりうるものと考えた。

さらに、本剤は、1日1回の投与方法であり、2分間での短時間での投与が可能である。このことは、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と考える。

2.5.7 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 1]	II. MRSA の病原性.	木村聡一郎、舘田一博.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p38-46.
[資料5.4: 2]	Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: The task force on infective endocarditis of the european society of cardiology.	Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al.	Eur Heart J. 2004; 25: 267-76.
[資料5.4: 3]	全入院患者部門 JANIS (一般向け) 季報・年報. 2006年 年報.	厚生労働省.	院内感染対策サーベイランス事業. [Internet] [cited 2010 Mar 3] http://www.nih-janis.jp/report/season/nenpou/2006/zen_note.html
[資料5.4: 4]	抗 MRSA 薬使用の手引き.	日本感染症学会, 日本化学療法学会.	日本感染症学会. 2008 [Internet] [cited 2010 Jul 26] http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/mrsa_tebiki.pdf
[資料5.4: 7]	Clinical Study Report: A multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of IV Cidecin™ (daptomycin) with that of vancomycin or a semi-synthetic penicillin in the treatment of bacteremic infections due to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-BAC-9803)		社内資料
[資料5.4: 8]	Clinical Study Report: A multicenter, open-label, non-comparative study to assess the safety and efficacy of IV Cidecin® (daptomycin) in the treatment of hospitalized subjects with infections due to gram-positive bacteria that are resistant to vancomycin, or who are otherwise refractory to, or contraindicated for currently available therapy. (Protocol DAP-RCC-9804)		社内資料
[資料5.4: 9]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind, phase III, comparative study of Cidecin® (daptomycin) to Rocephin® (ceftriaxone) in the treatment of moderate to severe community-acquired acute bacterial pneumonia due to <i>S. Pneumoniae</i> . (Protocol DAP-CAP-00-08)		社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 10]	Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact.	Silverman JA, Mortin LI, VanPraag ADG, Li T, Alder J.	J Infect Dis 2005; 191: 2149-52.
[資料5.4: 11]	Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results.	Webster PS, Oleson FB Jr., Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE, et al.	Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008; 19: 32-8.
[資料5.4: 12]	I. MRSA の現状と将来; 1.基礎研究から見た MRSA の歴史.	太田美智男.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p16-23.
[資料5.4: 13]	一地域病院におけるブドウ球菌の分離状況とその検討 (第1報).	富澤和広、佐藤重明.	Jpn J Antibiot 1988; 41: 494-504.
[資料5.4: 14]	Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia: a meta-analysis.	Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y.	Clin Infect Dis. 2003; 36: 53-9.
[資料5.4: 15]	Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA.	Arch Intern Med. 2002; 162: 2229-35.
[資料5.4: 16]	Comparison of community- and health care- associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al.	JAMA 2003; 290: 2976-84.
[資料5.4: 17]	VII. 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療; 1.市中感染型 MRSA.	山本達男、高野智洋.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p186-93.
[資料5.4: 18]	市中感染型 MRSA.	山本達男、高野智洋、堂前壮史.	日本外科感染症学会雑誌 2006; 3: 553-9.
[資料5.4: 19]	2. 市中感染型 MRSA 感染症.	山本達男、種池郁恵、大塚岳人.	化学療法の領域 2006; 22: 173-81.
[資料5.4: 20]	<i>Staphylococcus aureus</i> infections.	Lowy FD.	N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
[資料5.4: 21]	IV. MRSA 耐性パターンの変遷と疫学.	柳原克紀.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p96-102.
[資料5.4: 22]	II-1. 敗血症.	日本感染症学会、日本化学療法学会.	抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005. p84-8.
[資料5.4: 23]	I. MRSA の現状と将来; 2.各国の MRSA の現状と対策.	森兼啓太.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p24-30.
[資料5.4: 24]	III-3. 五類感染症 (定点把握の感染症).	日本感染症学会、日本化学療法学会	抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005. p228-31.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 25]	院内感染対策サーベイランス; 薬剤耐性菌判定基準.	厚生労働省.	院内感染対策サーベイランス事業. [Internet] [updated 2007 Jul 12, cited 2010 Jul 26] http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver1.1_20070712.pdf
[資料5.4: 26]	Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections.	Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al.	Clin Infect Dis 2005; 41:1373-406.
[資料5.4: 27]	Diagnosis and treatment of diabetic foot infections.	Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al.	Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.
[資料5.4: 28]	Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.	Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.	Intensive Care Med 2004; 30: 536-55.
[資料5.4: 29]	Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.	Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
[資料5.4: 30]	Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009).	The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the european society of cardiology (ESC).	Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.
[資料5.4: 31]	ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis.	Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al.	J Am Coll Cardiol 2008; 52: 676-85.
[資料5.4: 32]	AHA scientific statement; Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications.	Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al.	Circulation 2005; 111: e394-434.
[資料5.4: 33]	Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America.	Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al.	Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.
[資料5.4: 34]	ハベカシン注射液添付文書 2009年8月改訂 (第6版) .	明治製菓株式会社.	-
[資料5.4: 35]	Clinical Study Report: LY146032: Disposition in renal impairment. (Protocol B8B-MC-AVAD)		社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 36]	Clinical Study Report: Evaluation of the pharmacokinetics and safety profile of multiple-dose daptomycin in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. (Protocol DAP-MDRI-01-03)		社内資料
[資料5.4: 37]	Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> pelvic inflammatory disease.	Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA.	Pharmacotherapy 2009; 29: 347-51.
[資料5.4: 38]	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement.	Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al.	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S16; Wayne, PA. 2006 January.
[資料5.4: 63]	Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections.	Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP.	J Antimicrob Chemother 2005; 55: 283-8.