

# 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)

### 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 —薬理—

MSD株式会社

## 目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
2.6.1 緒言 .....	4

図一覧

頁

図 2.6.1:1	ダプトマイシンの構造式.....	4
-----------	------------------	---

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)
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

## 2.6.1 緒言

ダプトマイシンは、*Streptomyces roseosporus*の発酵産物から得られる新規の環状リポペプチド系抗生物質である。ダプトマイシンは13個のアミノ酸残基からなり、そのうち10アミノ酸残基が環を形成し、N末端のトリプトファンにデカノイル基が結合する[図2.6.1: 1]。ダプトマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含む、*Staphylococcus*属、*Enterococcus*属、*Streptococcus*属といった、臨床上重要なグラム陽性菌に対し殺菌作用を示す。

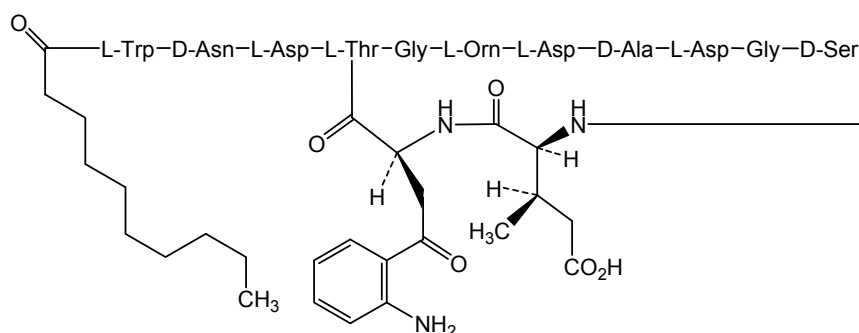


図 2.6.1: 1 ダプトマイシンの構造式

本製造販売承認申請は、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、びらん・潰瘍の二次感染）、敗血症及び感染性心内膜炎を適応としている。予定臨床用量は4 mg/kg（皮膚・軟部組織感染症）及び6 mg/kg（敗血症及び感染性心内膜炎）であり、30分間静脈内点滴投与又は2分間静脈内投与を1日1回行う。

ダプトマイシンは、カルシウム依存的にグラム陽性菌の細胞膜に結合し、膜電位を脱分極させ、菌を死滅させる。ダプトマイシンと菌細胞膜との相互作用が、ダプトマイシンの薬理作用の基礎を成すものと考えられる。

本概要では、ダプトマイシンの非臨床試験について、主に以下の事項を概説する。

- ・ ダプトマイシンは他の抗菌薬感受性及び耐性菌に対し *in vitro* 及び *in vivo* で殺菌的な強い抗菌活性を有し、その独特な作用機序により高度な交差耐性が認められず、また耐性菌が出現しにくいこと[最小発育阻止濃度(MIC)、最小殺菌濃度(MBC)、殺菌曲線、Post-antibiotic effect、耐性誘導試験等のデータ]。
- ・ 安全性薬理試験では、げっ歯類で、高用量あるいは高濃度のダプトマイシンにより、中枢神経系への影響あるいは神経筋伝達障害が認められたが、イヌ及びげっ歯類等の動物の心血管系（心電図、QT 間隔等のデータ）、呼吸器系、腎、消化管及び免疫系に対して影響が認められなかったこと。
- ・ 薬物動態プロファイルは線形で予測可能であり、各動物種間で類似すること。また、ダプトマイシンは、チトクローム P450に影響を及ぼさず、主に腎臓から排泄され、胆汁排泄が

ほとんどみられない等、ヒトで得られた知見と一致すること。

- ・ 毒性試験では、ダプトマイシンの単回投与及び反復投与（ラット及びイヌで最長6ヵ月間）による毒性標的臓器は骨格筋及び末梢神経であること、並びに生殖発生毒性及び遺伝毒性はいずれも陰性であること。

さらに本概要では、毒性試験結果を基に、ダプトマイシンの予定臨床用量4又は6 mg/kg の1日1回投与法が、患者の安全性に関して特段の懸念を生じさせるものではないことを述べる。毒性試験結果から考察すると、ダプトマイシンによるヒトでの末梢神経毒性のリスクは、骨格筋毒性のリスクよりも低いと予想される。また、ダプトマイシンの骨格筋毒性及び末梢神経毒性は、毒性試験において可逆的であり、骨格筋毒性については、臨床でCPKをモニタリングすることにより検出可能である。MRSA感染による重篤な皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び感染性心内膜炎の治療ベネフィットを考慮すれば、臨床用量のダプトマイシン投与による骨格筋毒性及び末梢神経毒性に関する安全域は、総じて妥当なものとする。

## 目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.6.2.1    まとめ.....	7
2.6.2.2    効力を裏付ける試験.....	7
2.6.2.2.1    作用機序.....	8
2.6.2.2.1.1    作用機序モデル.....	8
2.6.2.2.1.2    ダプトマイシンと菌細胞膜との結合.....	8
2.6.2.2.1.3    ダプトマイシンの抗菌活性に対するカルシウムの影響.....	9
2.6.2.2.1.4    膜電位に対するダプトマイシンの作用.....	10
2.6.2.2.1.5    カリウムの濃度勾配に対するダプトマイシンの作用.....	12
2.6.2.2.1.6    ダプトマイシン曝露による菌の形態変化.....	13
2.6.2.2.1.6.1    カルセイン漏出試験.....	13
2.6.2.2.1.6.2    ToPro-3取込み試験.....	14
2.6.2.2.1.6.3    透過型電子顕微鏡による形態変化観察.....	15
2.6.2.2.1.6.4    走査型電子顕微鏡による形態変化観察.....	16
2.6.2.2.2    ダプトマイシンのin vitro抗菌活性.....	17
2.6.2.2.2.1    日本で分離されたMRSAに対するダプトマイシンのin vitro抗菌活性.....	17
2.6.2.2.2.2    ダプトマイシンのin vitro抗菌スペクトル.....	22
2.6.2.2.2.3    グラム陽性菌に対する他抗菌薬との抗菌活性比較.....	23
2.6.2.2.2.4    好気性グラム陽性桿菌及び他グラム陽性菌に対する抗菌活性.....	25
2.6.2.2.2.5    嫌気性グラム陽性菌に対する抗菌活性.....	27
2.6.2.2.2.6    ダプトマイシンに対する耐性.....	27
2.6.2.2.2.6.1    ダプトマイシン耐性に関与する遺伝子のスクリーニング.....	27
2.6.2.2.2.6.2    自然耐性.....	28
2.6.2.2.2.6.3    継代培養及び変異原性物質による耐性.....	28
2.6.2.2.2.6.4    薬剤耐性遺伝子を有する菌に対するダプトマイシンのin vitro抗 菌活性.....	29
2.6.2.2.2.6.5    hGISA、GISA及びVRSAに対するダプトマイシンの抗菌活性.....	29
2.6.2.2.2.6.6    ダプトマイシンの治療後に出現した低感受性菌.....	31
2.6.2.2.2.7    抗菌活性に対する培地の影響.....	31
2.6.2.2.2.8    液体培地におけるダプトマイシンの安定性.....	33
2.6.2.2.2.9    血清の影響.....	33
2.6.2.2.2.9.1    蛋白結合.....	34
2.6.2.2.2.10    菌接種量の影響.....	36

2.6.2.2.2.11	ダプトマイシンの殺菌作用	38
2.6.2.2.2.11.1	<i>S. aureus</i> 及び <i>E. faecium</i> に対する殺菌作用	38
2.6.2.2.2.11.2	<i>Staphylococcus</i> 属に対する殺菌作用	39
2.6.2.2.2.11.3	<i>Enterococcus</i> 属に対する殺菌作用	43
2.6.2.2.2.11.4	静止期の菌に対する殺菌作用	45
2.6.2.2.2.12	Post Antibiotic Effect (PAE)	47
2.6.2.2.2.13	他抗菌薬とのin vitro併用効果	47
2.6.2.2.2.14	ダプトマイシンに対する感受性判定基準	51
2.6.2.2.3	感染動物を用いた試験	52
2.6.2.2.3.1	大腿部感染モデル	53
2.6.2.2.3.2	皮下膿瘍モデル	59
2.6.2.2.3.3	菌血症モデル	59
2.6.2.2.3.4	感染性心内膜炎モデル	61
2.6.2.2.3.5	血行性肺感染モデル	65
2.6.2.2.3.6	呼吸器感染モデル	66
2.6.2.2.3.7	<i>Enterococcus</i> 属の腎感染モデル	66
2.6.2.2.3.8	他抗菌薬とのin vivo併用効果	67
2.6.2.3	副次的薬理試験	68
2.6.2.4	安全性薬理試験	68
2.6.2.4.1	中枢神経系への影響	70
2.6.2.4.2	神経筋伝達及び骨格筋への影響	71
2.6.2.4.3	心血管系への影響	72
2.6.2.4.4	呼吸器系への影響	73
2.6.2.4.5	腎機能への影響	73
2.6.2.4.6	平滑筋への影響	74
2.6.2.4.7	消化器系への影響	74
2.6.2.4.8	免疫系への影響	74
2.6.2.4.9	溶血性試験	74
2.6.2.4.10	安全性薬理の考察及び結論	75
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	75
2.6.2.6	考察及び結論	75
2.6.2.7	図表	77
2.6.2.8	参考文献	77



表一覧

	頁
表 2.6.2: 1	ダプトマイシンの抗菌活性に対するCa <sup>2+</sup> の影響..... 9
表 2.6.2: 2	20███年に日本で分離された血液由来MRSA (100 株) 及び皮膚関連組織由来MRSA (200 株) に対するダプトマイシンのMIC範囲 ..... 20
表 2.6.2: 3	国内第Ⅲ相試験 (002 試験) で分離されたMRSAに対するダプトマイシンのMIC 範囲..... 21
表 2.6.2: 4	20███年に北米で得られた臨床分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性 ..... 22
表 2.6.2: 5	好気性及び嫌気性グラム陰性菌に対するダプトマイシンの抗菌活性 ..... 23
表 2.6.2: 6	ダプトマイシン及び他抗菌薬のin vitro抗菌活性-20███年北米 ..... 24
表 2.6.2: 7	ダプトマイシン及び他抗菌薬のグラム陽性桿菌及び他のグラム陽性菌に対するin vitro抗菌活性 ..... 26
表 2.6.2: 8	<i>Listeria</i> 属に対するダプトマイシンMICの分布 ..... 26
表 2.6.2: 9	抗菌薬耐性遺伝子を有する分離株に対するダプトマイシンのin vitro活性 ..... 29
表 2.6.2: 10	hGISA及びGISAに対するダプトマイシンの抗菌活性 ..... 30
表 2.6.2: 11	バンコマイシン耐性 <i>S. aureus</i> (VRSA) 分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性 ..... 31
表 2.6.2: 12	異なるCa <sup>2+</sup> 濃度条件下での <i>Staphylococcus</i> 属、 <i>Streptococcus</i> 属及び <i>Enterococcus</i> 属に 対するダプトマイシンのMIC分布 ..... 32
表 2.6.2: 13	ダプトマイシンのin vitro抗菌活性に及ぼすヒト血清の影響 ..... 34
表 2.6.2: 14	ダプトマイシンのin vitro抗菌活性に対する接種菌量の影響 ..... 37
表 2.6.2: 15	In vitro心内膜疣贅薬力学モデルにおけるダプトマイシンの抗菌活性に対する接種 菌量の影響..... 38
表 2.6.2: 16	<i>Staphylococcus</i> 属 108 株に対するダプトマイシンのMIC及びMBC..... 40
表 2.6.2: 17	臨床分離菌株におけるダプトマイシンとバンコマイシンのMBC/MIC比の分布 ..... 42
表 2.6.2: 18	1985 から 2007 年に米国及び欧州で分離されたMRSA 479 株に対するMIC <sub>50</sub> 、MIC <sub>90</sub> 、 MBC <sub>50</sub> 、 MBC <sub>90</sub> 及び耐容性..... 42
表 2.6.2: 19	ダプトマイシン、バンコマイシン及びテイコプラニンのMBC/MIC比 ..... 43
表 2.6.2: 20	<i>Enterococcus</i> 属 49 菌株に対するダプトマイシンのMIC、MBC及びMBC/MIC比の幾 何平均値..... 44
表 2.6.2: 21	<i>Enterococcus</i> 属 20 株に対するダプトマイシンの殺菌作用 ..... 45
表 2.6.2: 22	ダプトマイシンと他の抗生剤とのin vitro併用効果 ..... 48
表 2.6.2: 23	ダプトマイシンと他抗菌薬との併用で相乗効果がみられた菌株の割合 ..... 49
表 2.6.2: 24	選択した菌株におけるダプトマイシンと他抗菌薬との併用効果 (チェッカーボー ド法及び殺菌曲線) ..... 50
表 2.6.2: 25	VREに対するダプトマイシンとリファンピシン又はアンピシリンとの併用効果... 51
表 2.6.2: 26	ダプトマイシンに対する感受性判定基準 ..... 52

表 2.6.2: 27	感染動物モデルを用いたダプトマイシンの有効性評価試験	52
表 2.6.2: 28	好中球減少マウスの <i>S. aureus</i> 、 <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>E. faecium</i> 大腿部感染モデルにおいて静菌作用に要するAUC/MIC比及びC <sub>max</sub> /MIC比	55
表 2.6.2: 29	好中球減少マウスの <i>S. aureus</i> 及び <i>S. pneumoniae</i> 大腿部感染モデルにおけるin vivo PAE	56
表 2.6.2: 30	好中球減少マウスの <i>S. aureus</i> 大腿部感染モデルにおけるダプトマイシンのPK/PDパラメータと有効性	57
表 2.6.2: 31	好中球減少マウスの <i>S. aureus</i> 大腿部感染モデルにおける3 log <sub>10</sub> CFU菌数減少に必要なAUC/MIC比	58
表 2.6.2: 32	マウスの致死性菌血症モデルにおけるダプトマイシンのin vitro及びin vivo抗菌活性	59
表 2.6.2: 33	感染性心内膜炎モデルに対するダプトマイシンの治療効果	63
表 2.6.2: 34	ラットのMRSA感染性心内膜炎モデルにおけるダプトマイシンの薬物動態パラメータ及び有効性	65
表 2.6.2: 35	in vivo及びin vitro安全性薬理試験一覧	69

図一覧

	頁
図 2.6.2: 1	ダプトマイシンの作用機序に関する仮説モデル..... 8
図 2.6.2: 2	<i>S. aureus</i> の膜電位及び生存率に対するダプトマイシンの作用..... 11
図 2.6.2: 3	<i>S. aureus</i> の膜電位及び生存率に対するダプトマイシンの作用..... 12
図 2.6.2: 4	ダプトマイシンによる <i>S. aureus</i> からのカリウム放出..... 13
図 2.6.2: 5	<i>S. aureus</i> のダプトマイシン処理によるカルセインの漏出及び菌生存率の変化..... 14
図 2.6.2: 6	ダプトマイシン処理又はナイシン処理 <i>S. aureus</i> によるToPro-3 の取込み..... 15
図 2.6.2: 7	ダプトマイシン (4 µg/mL ; 60 分) による <i>S. aureus</i> の透過型電子顕微鏡像..... 16
図 2.6.2: 8	ダプトマイシン (4 µg/mL) で処理した <i>S. aureus</i> の吸光度 (OD <sub>600</sub> ) 及び生存率..... 16
図 2.6.2: 9	ダプトマイシン (8×MIC) で処理した <i>S. aureus</i> の走査型電子顕微鏡像..... 17
図 2.6.2: 10	20███年に日本で分離された血液由来MRSA (100 株) に対するダプトマイシンのMIC累積曲線..... 18
図 2.6.2: 11	20███年に日本で分離された皮膚関連組織由来MRSA (200 株) に対するダプトマイシンのMIC累積曲線..... 19
図 2.6.2: 12	国内第Ⅲ相試験 (002 試験) で分離されたMRSAに対するダプトマイシンのMIC累積曲線..... 21
図 2.6.2: 13	4%アルブミン存在下のダプトマイシンの透析平衡..... 35
図 2.6.2: 14	4%アルブミン存在下/非存在下におけるダプトマイシンの平衡速度..... 36
図 2.6.2: 15	ダプトマイシンの <i>S. aureus</i> 及びバンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> に対する殺菌作用... 39
図 2.6.2: 16	バンコマイシン耐性 <i>S. aureus</i> 株に対するダプトマイシン、リネゾリド及びキヌプリスチン/ダルホプリスチンの殺菌曲線..... 41
図 2.6.2: 17	静止期の菌に対する殺菌作用..... 46
図 2.6.2: 18	ダプトマイシンの種々治療レジメンにおけるPK/PDパラメータと大腿部菌数との関連性..... 54
図 2.6.2: 19	好中球減少マウスの <i>S. pneumoniae</i> ATCC10813 大腿部感染モデルにおけるダプトマイシンの抗菌活性..... 56
図 2.6.2: 20	好中球減少マウスの <i>S. aureus</i> 大腿部感染モデルにおける生菌数 (log <sub>10</sub> CFU) とAUC/MIC比の関連性..... 58
図 2.6.2: 21	マウスの <i>S. aureus</i> Xen-1 (MRSA) 腹膜炎モデルにおけるダプトマイシンの殺菌作用..... 61
図 2.6.2: 22	マウスの <i>E. faecalis</i> 及び <i>E. faecium</i> 腎感染モデルにおけるダプトマイシンによる生菌数 (log <sub>10</sub> CFU) 減少とAUC/MIC比の関連性..... 67

## 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)
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DiSC <sub>3</sub>	3,3'-dipropylthiadiazocarbocyanine iodide	
DiOC <sub>2</sub>	3,3'-diethyloxacarboxyanine iodide	
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	エンテロコッカス フェカリス
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	エンテロコッカス フェシウム
FIC index	Fractional inhibitory concentration index	
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
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
hGISA	hetero Glycopeptide-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	ヘテログリコペプチド低感受性 黄色ブドウ球菌
hVISA	hetero Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	ヘテロバンコマイシン低感受性黄色 ブドウ球菌
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MHB	Mueller-Hinton broth	ミュラーヒント液体培地
MHA	Mueller-Hinton agar	ミュラーヒント寒天培地
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MNNG	<i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -nitro- <i>N</i> - nitrosoguanidine	
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
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MSSE	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン感受性表皮ブドウ球菌
PAE	Post-antibiotic effect	
PBFI	1,3-benzenedicarboxylic acid,4,4'-[1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-diyl]bis(5-methoxy-6,2-benzofurandiyl)]bis	
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	表皮ブドウ球菌
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	肺炎球菌
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	化膿レンサ球菌
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 enterococci	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

### 2.6.2.1 まとめ

ダプトマイシンは、*Streptomyces roseosporus* の発酵産物から得られる新規の環状リポペプチド系抗生物質である。ダプトマイシンは13個のアミノ酸残基からなる分子量1620.67のペプチドであり、そのうち10アミノ酸残基が環を形成し、N末端のトリプトファンにデカノイル基が結合する。

ダプトマイシンは、他のいずれの抗菌薬とも作用機序が異なる。すなわち、ダプトマイシンはグラム陽性菌の細胞膜に直接結合して膜電位を脱分極させ、細胞内カリウム ( $K^+$ ) の放出を引き起こす。それにより菌の蛋白、RNA 及び DNA の合成が速やかに阻害され、結果的に細胞融解によらずに菌を死滅させると考えられる。

ダプトマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* の双方において、*Staphylococcus* 属（含メチシリン耐性及びバンコマイシン耐性株）、*Enterococcus* 属（含バンコマイシン耐性株）、*Streptococcus* 属などの临床上重要なグラム陽性菌に対し殺菌作用を示す。本製造販売承認申請ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のみを適応菌種としているが、2011～2014年に国内で分離された MRSA の最小発育阻止濃度（MIC）分布は、2011年に北米で分離された MRSA のそれとほぼ同様（MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>が日米で1管以内の差）であったことから、日本でも海外と同様な臨床効果が期待される。

感染動物モデルを用いた試験では、ダプトマイシンは、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属菌株による皮膚・軟部組織感染症、菌血症、感染性心内膜炎及び腎感染症に対して有効性が認められた。これら感染モデルに対して有効性が認められたのは、既存の抗菌薬感受性菌及び耐性菌に対するダプトマイシンの優れた抗菌活性、速やかな殺菌作用、並びに長時間にわたる post-antibiotic effect（PAE）を反映するものと考えられた。

安全性薬理試験では、ダプトマイシンは *in vitro* 及び *in vivo* において、心血管系及び呼吸器系に対して明らかな有害作用を示さなかった。ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル発現系に対しては、臨床曝露レベル（C<sub>max</sub>）の70～106倍のダプトマイシン濃度（蛋白非結合型濃度）においても影響を及ぼさず、QT 間隔延長の可能性は低いと考えられた。ダプトマイシンはまた、マウス及びウサギの消化管運動、ラットの腎機能（尿量、電解質排泄）及びマウスの一次抗体産生能に影響を及ぼさず、ウサギ赤血球に対する溶血作用も示さなかった。げっ歯類の中樞神経系に対しては、臨床曝露量（AUC）の3.4～16.0倍に相当する用量のダプトマイシンにより影響が認められた。一般状態所見として異常歩行又は異常姿勢、運動量及び協調運動能の低下が観察され、さらに、マウスにおける疼痛誘発ライジング反応の抑制、マウス及びラットにおける麻酔による睡眠時間延長が認められた。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ダプトマイシンの主たる薬力学的作用の標的は、動物の臓器又は組織ではなく、細菌である。したがって、本項ではダプトマイシンの抗菌作用について述べる。

### 2.6.2.2.1 作用機序

ダプトマイシンはグラム陽性菌の細胞膜に直接結合し膜電位を消失（脱分極）させ、菌から  $K^+$  を放出させる。それにより、蛋白、RNA 及び DNA の合成が速やかに阻害され、菌が死滅するものと考えられる。

#### 2.6.2.2.1.1 作用機序モデル

一連の試験により、ダプトマイシンが菌の細胞膜に結合した後、速やかに膜の脱分極、 $K^+$  の放出、殺菌作用が起こることが示されている。これらのデータに基づき、ダプトマイシンの作用機序として、次の3段階モデルが提唱されている[図2.6.2: 1][資料4.3: 1]。

- ・ Step 1 : ダプトマイシンがカルシウム依存的に菌の細胞膜に結合し膜中に挿入される。
- ・ Step 2 : 膜に挿入されたダプトマイシンがオリゴマーを形成することにより、イオン透過性の構造（例：チャネル、孔、あるいは凝集体）が生じる。この step は仮説の域をでないが、物理化学的な検討により、ダプトマイシン分子がかかわるイオン透過経路の形成には、複数の分子からなる格子様構造が必要と考えられる。
- ・ Step 3 : このイオン透過性の構造が細胞膜機能に障害を与え、細胞内  $K^+$  の流出をもたらす。

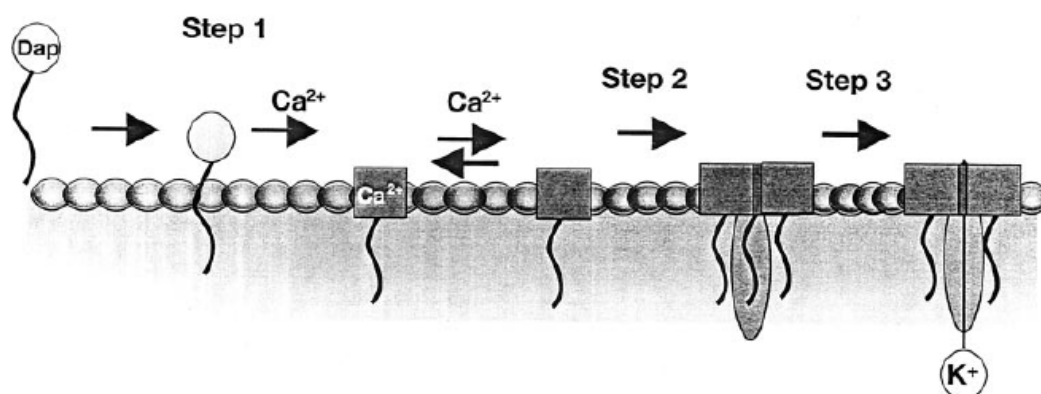


図 2.6.2: 1 ダプトマイシンの作用機序に関する仮説モデル

#### 2.6.2.2.1.2 ダプトマイシンと菌細胞膜との結合

<sup>14</sup>C-ダプトマイシンを用いた結合及び分画試験により、菌におけるダプトマイシンの直接的な結合部位を検討した[資料4.2.1.1.1: DAP006MC]。 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に<sup>14</sup>C-ダプトマイシンを添加し37°Cで10分間培養後、菌を洗浄した。菌のリゾスタフィン (*S. aureus* 細胞壁の分解酵素) 処理によりプロトプラストを作製、融解し、超遠心法により膜分画と細胞質分画に分離した後、各分画中の放射活性を測定した。さらに、膜分画を0.2 M 炭酸ナトリウム (pH 11.5) で



処理し、遠心分離した上清（抽出物）及び沈殿（膜画分）の放射活性を測定した。その結果、ダプトマイシンはほぼ完全（> 95%）に *S. aureus* の膜画分に分布した。また、ダプトマイシンは炭酸ナトリウム処理で膜から抽出されないため、ダプトマイシンは菌の細胞膜二重層に完全に挿入されることが示唆された。

次に、<sup>14</sup>C-ダプトマイシンを用いて、ダプトマイシンとヒト培養細胞との結合性を、菌との結合性と比較した[資料4.2.1.1.2: DAP007MC]。ヒト培養細胞（HeLa、HEK、CCD-32sk、IMR-90）及び菌（*S. aureus*）に<sup>14</sup>C-ダプトマイシンを添加し37°Cで15分間培養した。遠心操作によりヒト培養細胞及び菌を回収後、結合した放射活性を測定した。また、ヒト培養細胞及び菌を複数回洗浄し、洗浄ごとに放射活性を測定することにより結合の安定性を検討した。その結果、<sup>14</sup>C-ダプトマイシンのヒト培養細胞に対する結合性は極めて弱く、*S. aureus* に対する結合性の1/180～1/2700（結合放射活性比較）であった。また、ダプトマイシンと *S. aureus* との結合は、反復洗浄しても解離しなかったが、HeLa、HEK 及び IMR-90細胞との結合は、反復洗浄操作により解離した。したがって、ダプトマイシンはグラム陽性菌の細胞膜に堅固に結合するが、ヒト細胞膜への結合は極めて弱いことが示唆された。

#### 2.6.2.2.1.3 ダプトマイシンの抗菌活性に対するカルシウムの影響

ダプトマイシンはその抗菌活性に、遊離カルシウムイオン（Ca<sup>2+</sup>）を必要とする。Hanbergerらは *S. aureus* ATCC25923 及び *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 29212 を用いて、MIC に対する Ca<sup>2+</sup>（0～200 µg/mL）の影響を検討した[表2.6.2: 1] [資料4.3: 2]。その結果、Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇に伴い、ダプトマイシンのMICは *E. faecalis* で8管、*S. aureus* で7管低下し、抗菌活性が増強した。一方、バンコマイシンのMICはCa<sup>2+</sup>濃度に影響されなかった。50 µg/mLのCa<sup>2+</sup>濃度は、正常ヒト血清中の遊離Ca<sup>2+</sup>濃度と同程度である。

表 2.6.2: 1 ダプトマイシンの抗菌活性に対する Ca<sup>2+</sup>の影響

Ca <sup>2+</sup> 濃度 (µg/mL) †	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	
	ダプトマイシン MIC (µg/mL)	バンコマイシン MIC (µg/mL)	ダプトマイシン MIC (µg/mL)	バンコマイシン MIC (µg/mL)
0	64	4	32	2
12.5	8	ND	4	ND
25	2	4	1	2
50	1	4	0.5	2
100	0.5	ND	0.25	ND
200	0.25	4	0.25	2

† 25 µg/mL マグネシウム添加ミュラーヒントン液体培地（MHB）に、表記濃度のカルシウムを添加  
 ND = 測定せず  
 [資料4.3: 2]

他の無機カチオン ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ ) 及び有機カチオン (プロレシン<sup>2+</sup>、スペルミジン<sup>3+</sup>、スペルミン<sup>4+</sup>) は、抗菌活性に必須ではなかった。また、 $\text{Ca}^{2+}$ の作用はこれらカチオンの有無に影響されなかった[資料4.3: 48]。

#### 2.6.2.2.1.4 膜電位に対するダプトマイシンの作用

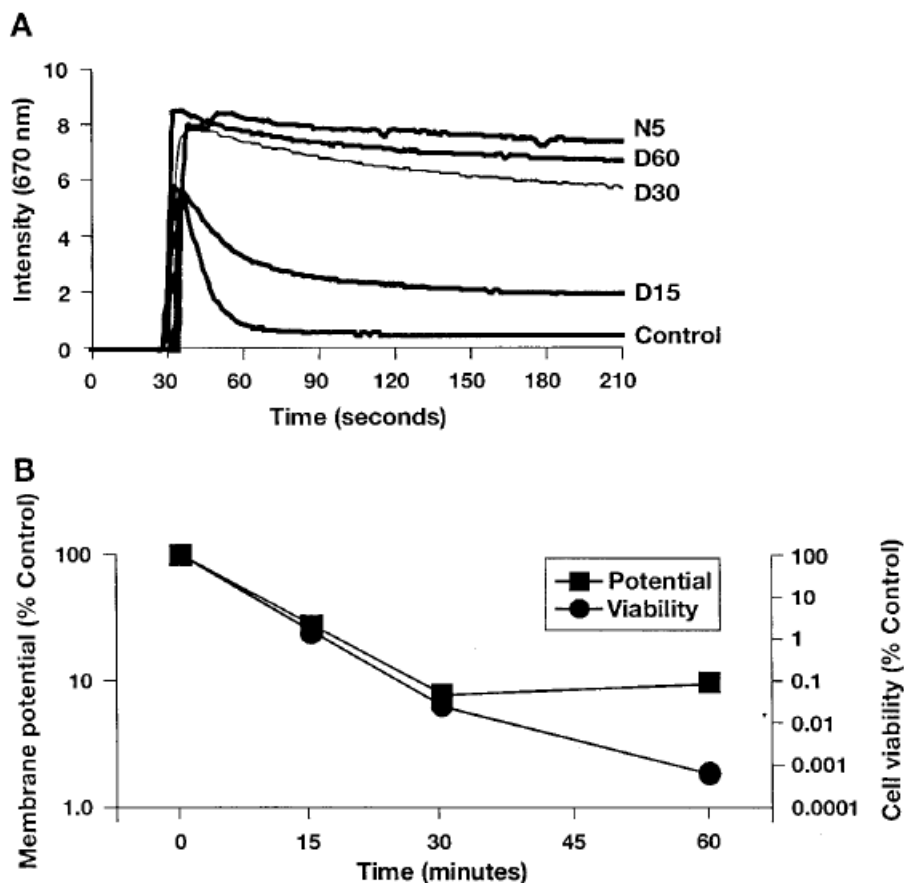
フルオロメトリ法及びフローサイトメトリ法により、ダプトマイシンの抗菌活性と、菌の膜電位消失との関連性を検討した[資料4.3: 1]。

本試験では、50 µg/mL のカルシウムを含有する MHB 中で、対数増殖期中期にある *S. aureus* ATCC 29213 ( $10^6 \sim 10^7$  CFU/mL) を用い、ダプトマイシン添加後、経時的に膜電位及び生菌数を測定した。

フルオロメトリ法による試験では、DiSC<sub>3</sub> (3,3'-dipropylthiadicarbocyanine iodide) を用いて菌の膜電位を測定した。すなわち、培地中へ DiSC<sub>3</sub> を添加すると一過性に蛍光シグナルが上昇するが、蛍光色素が分極した細胞の表層に移行すると蛍光強度が減弱、消光する。ダプトマイシン処理により脱分極が生じると、色素が膜から解離し培地中に移行し、蛍光シグナルが増強する。

ダプトマイシン (5 µg/mL = 約8×MIC) は、*S. aureus*の膜電位を徐々に消失させ、30～60分で完全に脱分極を引き起こした[図2.6.2: 2]。一方、孔形成能を有する抗生剤ナイシンは、同等濃度で5分以内に膜電位を消失させた。また、膜電位変化と並行して菌の生存率低下が認められた。





5 µg/mL (約8×MIC) のダプトマイシン添加前 (Control)、添加15分後 (D15)、30分後 (D30)、60分後 (D60)、又は25µg/mL のナイシン添加5分後 (N5) に DiSC<sub>3</sub>を添加し、フルオロメトリ法により膜電位を測定した。

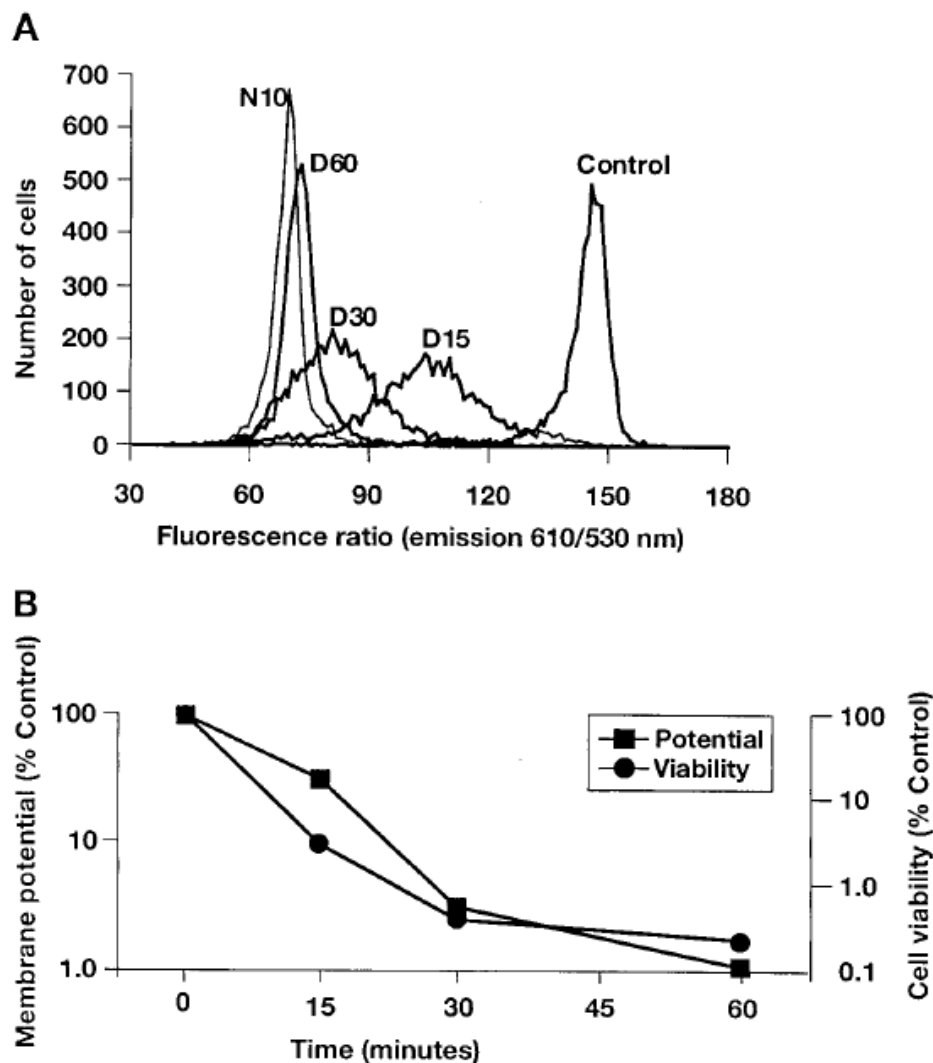
A：各群の蛍光強度トレース

B：膜電位及び菌生存率の変化 (%Control)

[資料4.3: 1]

図 2.6.2: 2 *S. aureus* の膜電位及び生存率に対するダプトマイシンの作用

DiOC<sub>2</sub> (3,3'-diethyloxacarbocyanine iodide) を用いたフローサイトメトリ法においても、ダプトマイシンは徐々に膜電位を消失させ、30～60分で脱分極を引き起こした[図2.6.2: 3]。菌集団における膜電位消失の分布パターンは広いが単相性であり、ほぼ同調的な脱分極が徐々に生じたことが示唆された。また、脱分極と殺菌作用との時間的関連性が示された。



5 µg/mL (約8×MIC) のダプトマイシン添加前 (Control)、添加15分後 (D15)、30分後 (D30) 及び60分後 (D60)、又は25µg/mL のナイシン添加10分後 (N10) に DiOC<sub>2</sub> を添加し、フローサイトメトリ法により膜電位を測定した。

A: 各群の蛍光強度比分布

B: 膜電位及び菌生存率の変化 (%Control)

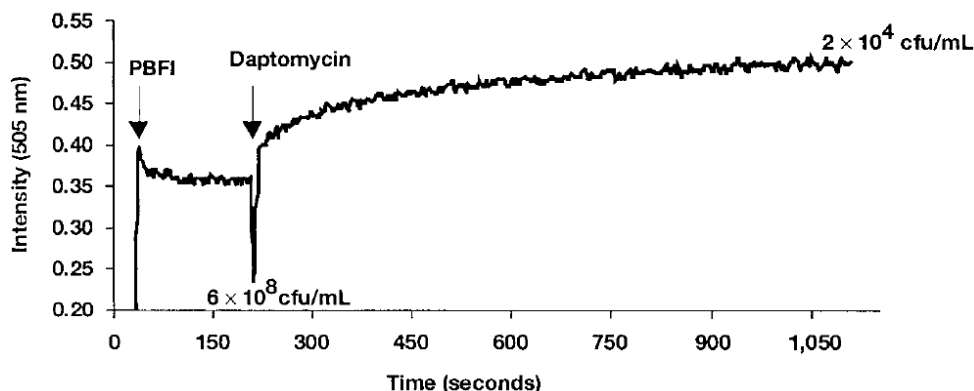
[資料4.3: 1]

図 2.6.2: 3 *S. aureus* の膜電位及び生存率に対するダプトマイシンの作用

#### 2.6.2.2.1.5 カリウムの濃度勾配に対するダプトマイシンの作用

菌細胞膜の分極は、膜二重層の内外で維持されるプロトンを含むイオンの濃度勾配による。最も顕著な濃度勾配を示すイオンの一つがK<sup>+</sup>であり、細胞内で高く細胞外で低い。ダプトマイシンによる膜電位消失作用は、ダプトマイシンが膜を介したイオンの移動を引き起こすことによるものと推測されることから、ダプトマイシンによる菌からのK<sup>+</sup>放出について検討した[資料4.3: 1]。本試験では、K<sup>+</sup>濃度に比例して蛍光を出すK<sup>+</sup>感受性色素としてPBFI (1,3-benzenedicarboxylic acid,4,4'-[1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-diylbis(5-methoxy-6,2-benzofurandiyl)]bis)

を用いた。菌の細胞質より $K^+$ が放出されるとPBFIの蛍光強度が増大する。*S. aureus*にダプトマイシン添加後、蛍光強度及び生菌数を測定することにより、 $K^+$ の放出及び抗菌活性を測定した。その結果、PBFIの蛍光強度は、ダプトマイシン添加後約15分で最大に達し、その間に菌数 (CFU/mL) は急速に減少 ( $4 \log_{10}$  CFU/mL) した[図2.6.2: 4]。したがって、ダプトマイシン処理による*S. aureus*の膜電位変化の要因の一つとして $K^+$ の放出による細胞内外の $K^+$ 濃度勾配の減少が示唆された。



1 mM の  $CaCl_2$  を含む HEPES-グルコース中、*S. aureus* に PBFI (1  $\mu$ M) 及びダプトマイシン (5  $\mu$ g/mL) を図に示した時点で添加した。生菌数を図に示した時点で計測した [資料4.3: 1]。

図 2.6.2: 4 ダプトマイシンによる *S. aureus* からのカリウム放出

以上、膜電位、 $K^+$ 濃度及び生菌数の測定結果より、脱分極のキネティクスと菌生存率の低下との関連性が認められた。

さらに、ダプトマイシンが誘発する *S. aureus* からの  $K^+$ 放出には、次のような特徴も認められている [資料4.3: 1]。

- ・  $K^+$ 放出は  $Ca^{2+}$ 濃度に依存した。
- ・  $K^+$ 放出速度及び程度は、ダプトマイシン MIC の2~20倍の範囲で濃度依存的であった。

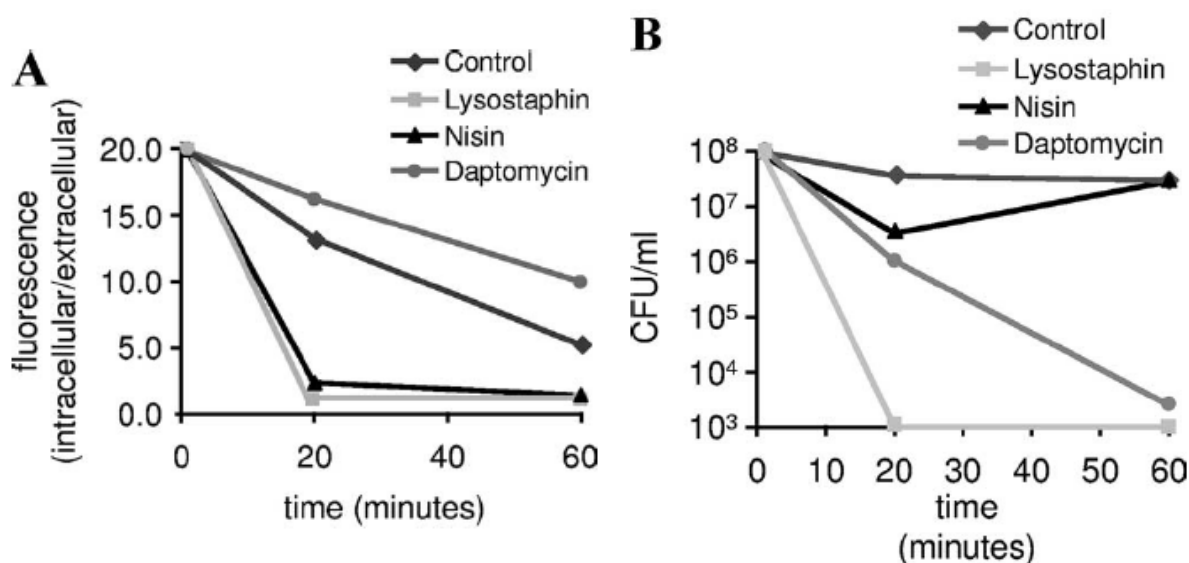
#### 2.6.2.2.1.6 ダプトマイシン曝露による菌の形態変化

ダプトマイシンは速やかな殺菌作用を示すが、このために菌の融解過程は必須ではない。これは、生化学及び形態学の両側面から複数の試験により確認された。生化学的試験では、2種の蛍光解析手法 (カルセインの漏出及び ToPro-3の取込み) を用いて、細胞膜の損傷について検討した。形態学的試験では、透過型及び走査型電子顕微鏡にて菌の形態観察を行った。

##### 2.6.2.2.1.6.1 カルセイン漏出試験

カルセインは分子量600の蛍光分子であり、通常は膜構造を通過することができないため、膜か

らの分子の漏れや細胞融解の指標として用いられる。そこで、細胞内に取り込まれるが、正常な細胞からは漏出しないカルセイン誘導体を用いて試験を行った[資料4.3: 3]。 *S. aureus*にカルセイン誘導体を添加し、ダプトマイシン (2 µg/mL) 又はリゾスタフィン (*S. aureus*細胞壁の分解酵素) で1時間処理したときの生菌数とカルセインの漏出をモニターした。ダプトマイシンは対照群と比較して生菌数を約 $1/10^4$ に低下させたが、カルセインの漏出は同程度であり、菌の融解は生じないことが示唆された[図2.6.2: 5]。対照的にリゾスタフィンは、速やかな殺菌作用とともに細胞内カルセインの完全な漏出をもたらした。



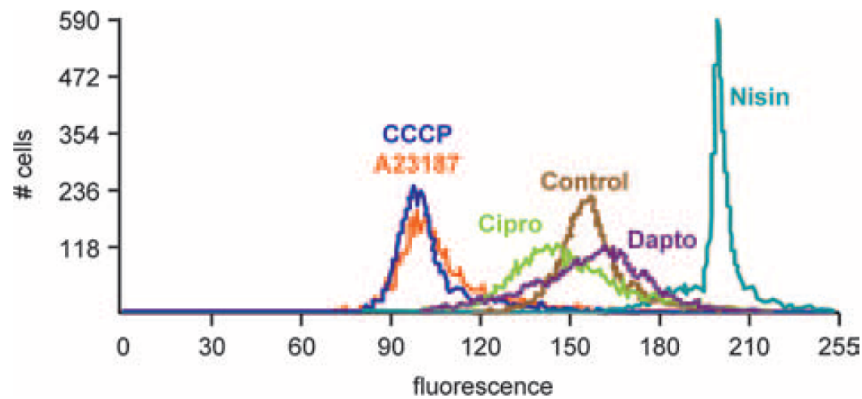
A: カルセインの漏出、B: 生菌数

[資料4.3: 3]

図 2.6.2: 5 *S. aureus* のダプトマイシン処理によるカルセインの漏出及び生菌数の変化

#### 2.6.2.2.1.6.2 ToPro-3取込み試験

ToPro-3はカルセイン同様、正常な細胞膜を通過できない蛍光色素である。細胞膜の破壊や細胞融解によりToPro-3が細胞内に進入しDNAに結合すると、蛍光強度が飛躍的に増大する。*S. aureus*をダプトマイシン (5 µg/mL) と最長60分間、又は孔形成抗生剤のナイシン (25 µg/mL) と10分間インキュベートした後、ToPro-3の蛍光強度及び菌生存率を測定した[資料4.3: 3]。ToPro-3の蛍光はフローサイトメトリ法により測定した。ナイシン処理菌では蛍光強度が大幅に増大し、膜透過性の増大若しくは細胞融解が示された。ダプトマイシン処理細胞の蛍光パターンは無処理対照細胞のそれと重なった[図2.6.2: 6]。本試験において、ダプトマイシン及びナイシンはいずれも、菌の生存率を $1/10^3$ 未満に低下させた。



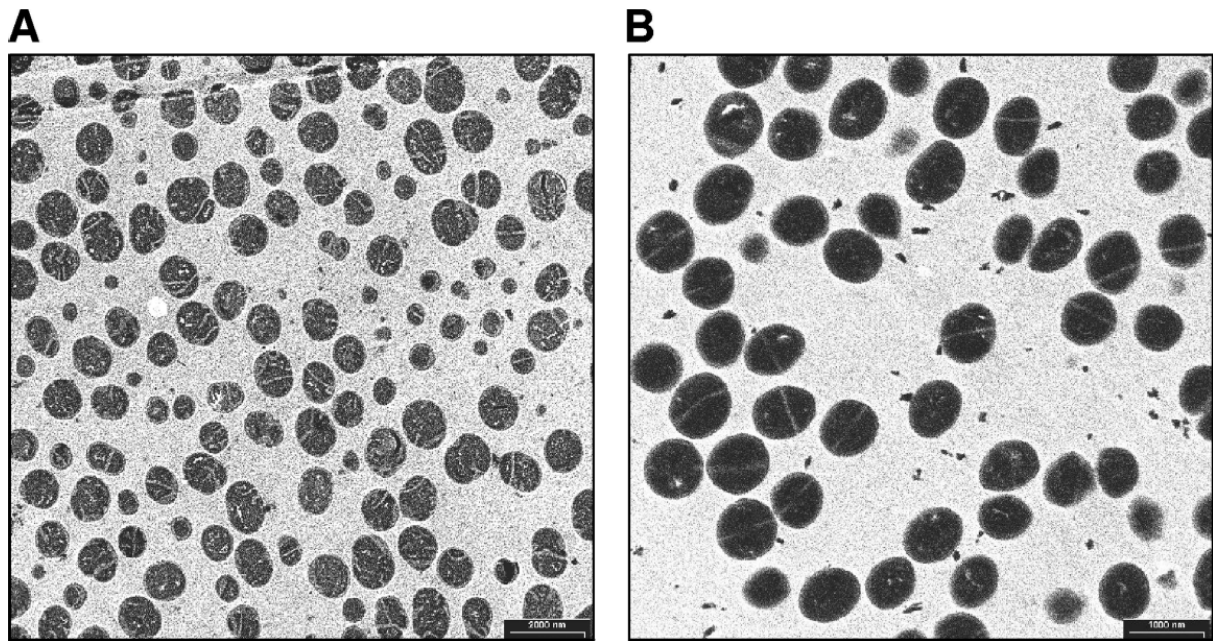
[資料4.3: 3]

図 2.6.2: 6 ダプトマイシン処理又はナイシン処理 *S. aureus* による ToPro-3 の取込み

#### 2.6.2.2.1.6.3 透過型電子顕微鏡による形態変化観察

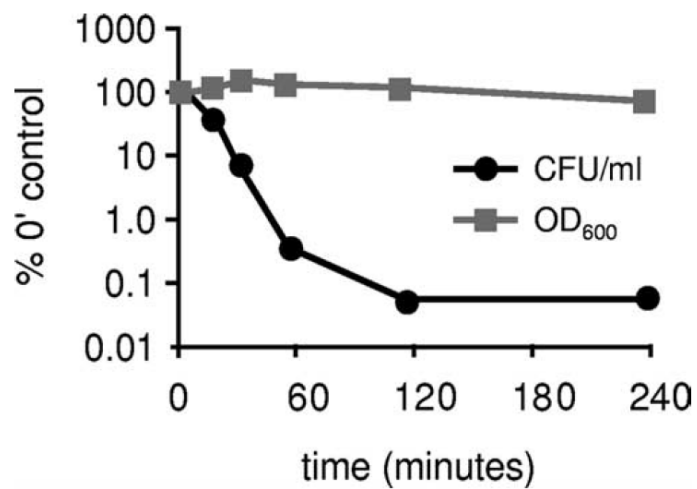
透過型電子顕微鏡を用いてダプトマイシン処理した *S. aureus* の形態を観察した [資料4.3: 3]。4  $\mu\text{g/mL}$  のダプトマイシンを60分間 *S. aureus* に曝露後、グルタルアルデヒド固定及び重金属染色し、透過型電子顕微鏡観察したところ、菌の細胞壁には変化がみられたものの、顕著な細胞融解はみられなかった [図2.6.2: 7]。この処理により菌の生存率は  $1/10^3$  未満に低下した。本培養条件下で生菌数及び吸光度 ( $\text{OD}_{600}$ ) を測定したところ、ダプトマイシン処理後2時間の時点で、菌の生存率が低下したにもかかわらず、 $\text{OD}_{600}$  の低下が認められなかった [図2.6.2: 8]。したがって、菌の死滅には、菌融解が必須でないことが示唆された。





A : ダプトマイシン処理 (4 µg/mL ; 60分)、B : 無処置  
 [資料4.3: 3]

図 2.6.2: 7      ダプトマイシン (4 µg/mL ; 60 分) による *S. aureus* の透過型電子顕微鏡像



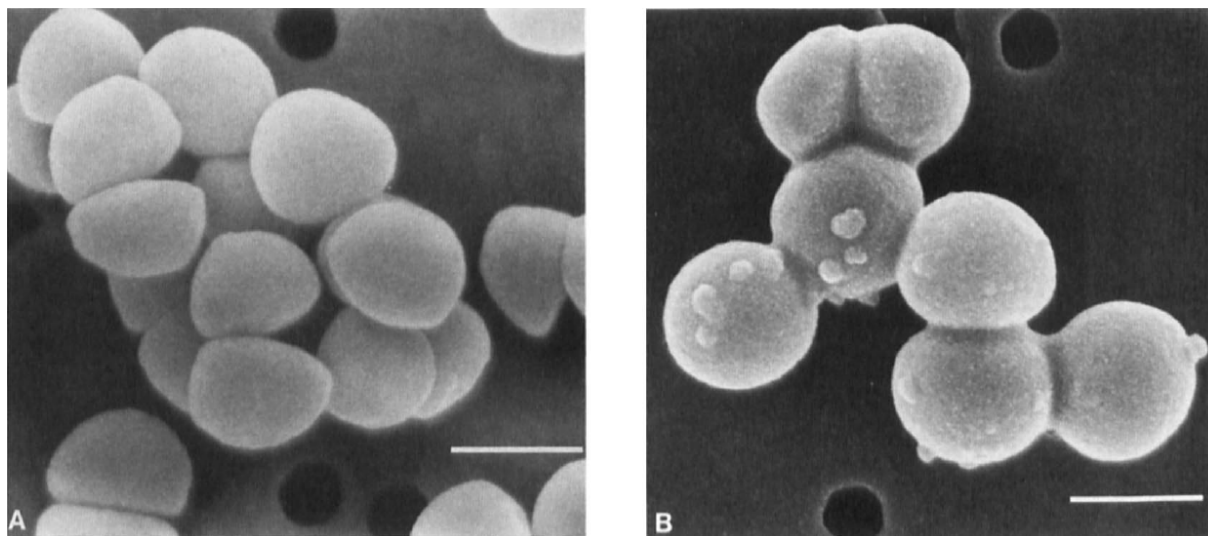
[資料4.3: 3]

図 2.6.2: 8      ダプトマイシン (4 µg/mL) で処理した *S. aureus* の吸光度 (OD<sub>600</sub>) 及び生存率

#### 2.6.2.2.1.6.4 走査型電子顕微鏡による形態変化観察

ダプトマイシン処理 (8 µg/mL = 8×MIC, 4時間) した *S. aureus* を走査型電子顕微鏡で観察したところ、形態変化は限定的で明らかな細胞融解は認められなかった[図2.6.2: 9] [資料4.3: 4]。本試

験では菌生存率は検討しなかったが、通常、本試験で用いられたダプトマイシン濃度に4時間曝露すると、生菌数は $1/10^3$ 未満に減少すると考えられる。主たる形態変化は、菌表面の突起物ないしは小胞の出現であった。電子顕微鏡によるこれらの解析結果から、ダプトマイシンの抗菌活性は菌融解によるものではないことが示唆された。



A : コントロール、B : ダプトマイシン4時間処理

Bar = 1 µm

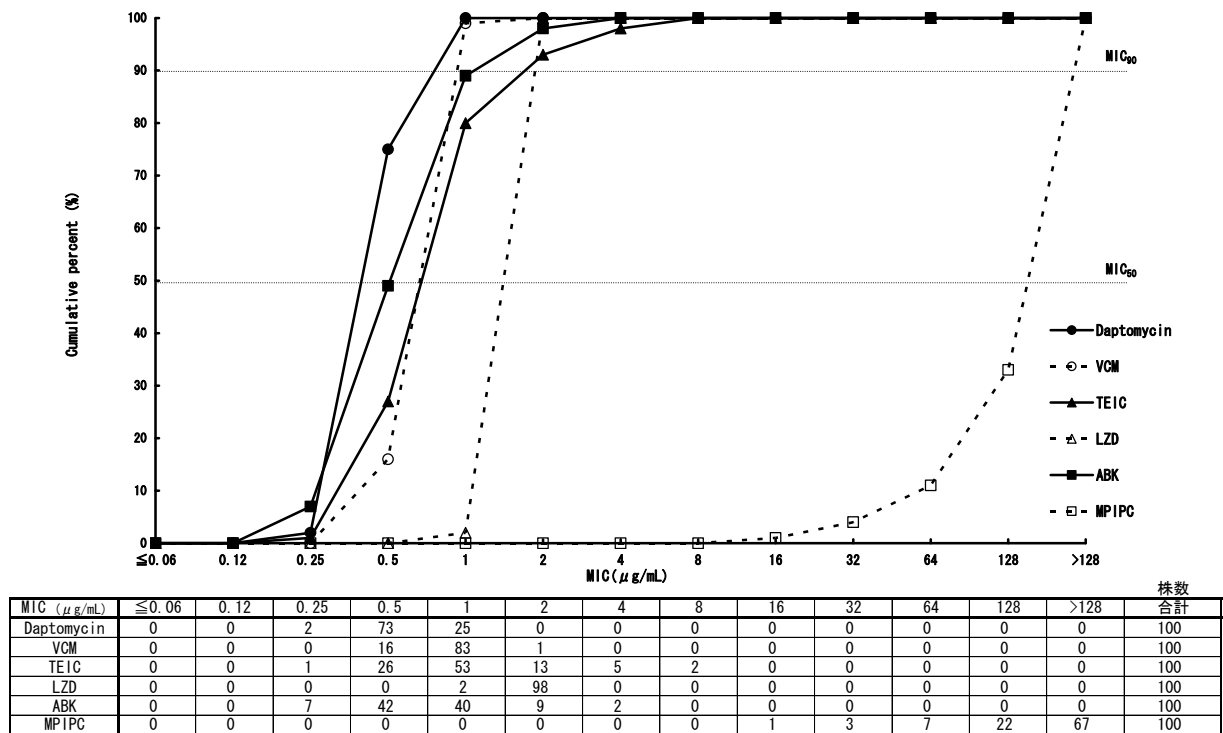
[資料4.3: 4]

図 2.6.2: 9      ダプトマイシン (8×MIC) で処理した *S. aureus* の走査型電子顕微鏡像

#### 2.6.2.2.2 ダプトマイシンのin vitro抗菌活性

##### 2.6.2.2.2.1 日本で分離されたMRSAに対するダプトマイシンのin vitro抗菌活性

20██年に日本で分離されたMRSAに対するダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン及びオキサシリンのin vitro抗菌活性を比較した[資料4.2.1.1.3: AAC██A3021]。MRSAは、感染症患者の血液 (100株) 及び皮膚関連組織 (200株) より分離同定されたものを用い、微量液体希釈法にて各薬物のMICを測定した。血液由来及び皮膚関連組織由来MRSAに対する各薬物のMIC分布を、それぞれ[図2.6.2: 10]及び[図2.6.2: 11]に示す。血液由来、皮膚関連組織由来のいずれのMRSAに対しても、ダプトマイシンは、他の抗菌薬より強い抗菌活性を示し、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.5及び1 µg/mLであった[表2.6.2: 2]。

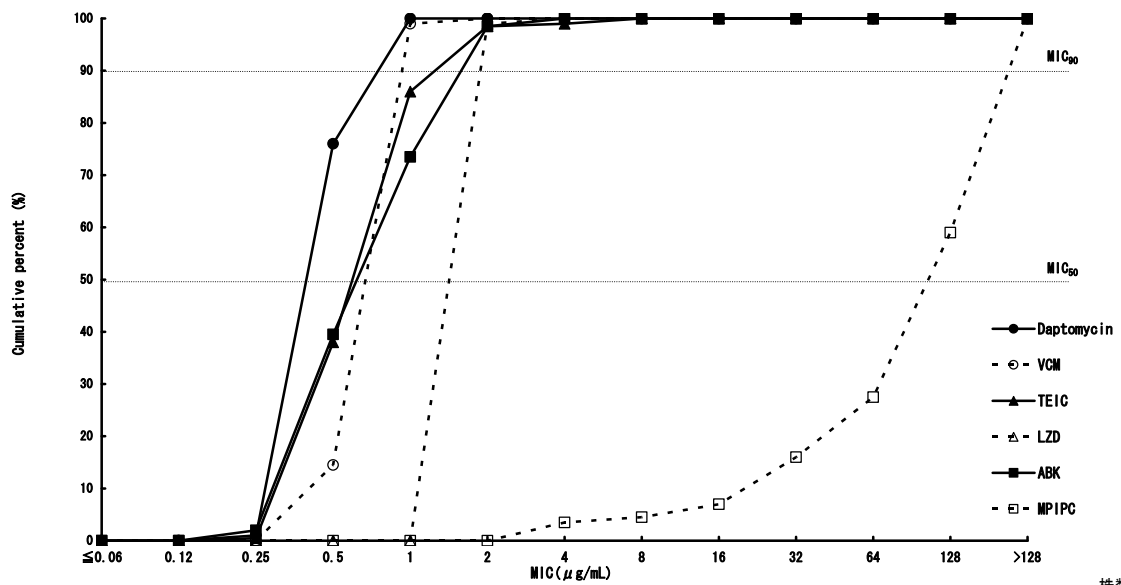


VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、MPIPC : オキサシリ  
ン

[資料4.2.1.1.3: AAC A3021]

図 2.6.2: 10 20 年に日本で分離された血液由来 MRSA (100 株) に対するダプトマイシンの MIC 累積曲線





MIC (μg/mL)	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	株数
Daptomycin	0	0	2	150	48	0	0	0	0	0	0	0	0	200
VCM	0	0	0	29	169	2	0	0	0	0	0	0	0	200
TEIC	0	0	1	75	96	25	1	2	0	0	0	0	0	200
LZD	0	0	0	0	0	198	2	0	0	0	0	0	0	200
ABK	0	0	4	75	68	50	3	0	0	0	0	0	0	200
MPIPC	0	0	0	0	0	0	7	2	5	18	23	63	82	200

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

[資料4.2.1.1.3: AAC [A3021]

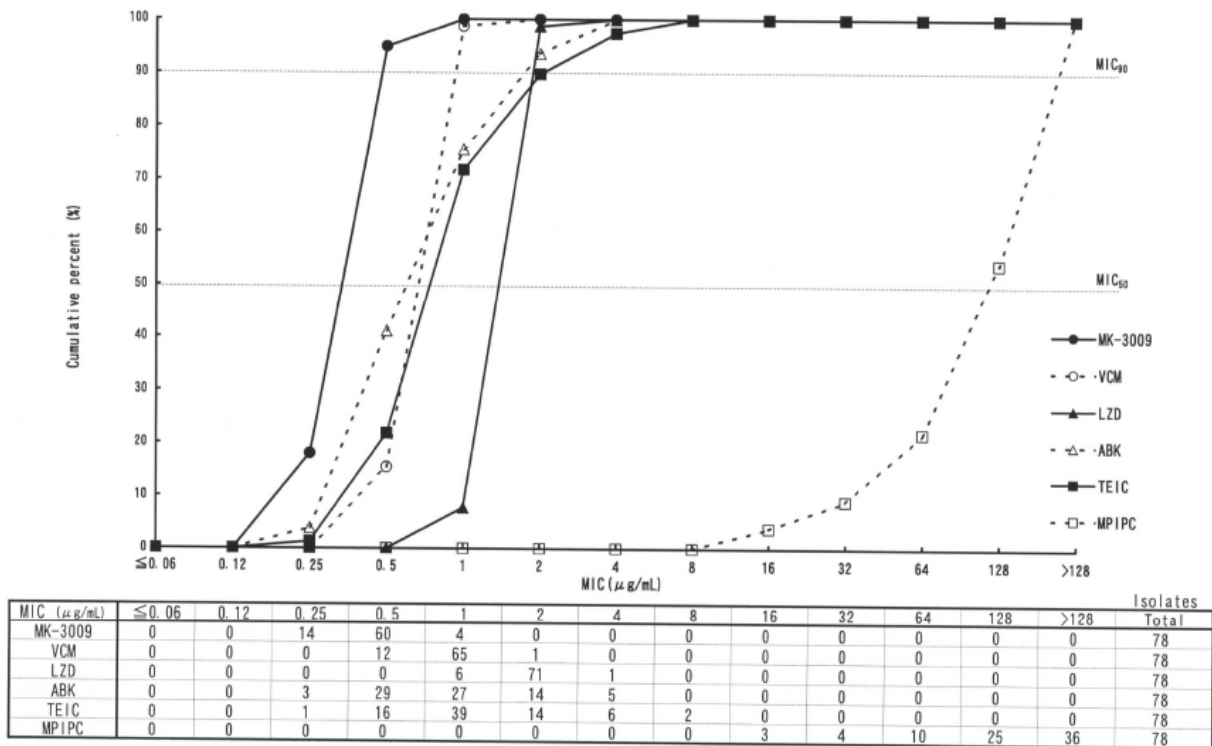
図 2.6.2: 11 20 年に日本で分離された皮膚関連組織由来 MRSA (200 株) に対するダプト  
マイシンの MIC 累積曲線

表 2.6.2: 2 20 年 に日本 で分離された血液由来 MRSA (100 株) 及び皮膚関連組織由来 MRSA (200 株) に対するダプトマイシンの MIC 範囲

菌名 (株数)	抗菌薬	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (MRSA) 血液由来 (100株)	ダプトマイシン	0.25~1	0.5	1	1
	VCM	0.5~2	1	1	1
	TEIC	0.25~8	1	1	2
	LZD	1~2	2	2	2
	ABK	0.25~4	1	1	2
	MPIPC	16~>128	>128	>128	>128
<i>S. aureus</i> (MRSA) 皮膚関連組織由来 (200株)	ダプトマイシン	0.25~1	0.5	1	1
	VCM	0.5~2	1	1	1
	TEIC	0.25~8	1	1	2
	LZD	2~4	2	2	2
	ABK	0.25~4	1	2	2
	MPIPC	4~>128	128	>128	>128

MIC : µg/mL  
 VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、MPIPC : オキサシリン  
[\[資料4.2.1.1.3: AAC A3021\]](#)

また、20 年から20 年に実施した国内第Ⅲ相試験 (002試験) で、スクリーニング時に分離したMRSA78株における、ダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン及びオキサシリンのMICを微量液体希釈法にて測定した[\[資料4.2.1.1.4: AAC K3027\]](#)。各薬物のMIC分布を[\[図2.6.2: 12\]](#)に示す。ダプトマイシンは、他の抗菌薬より強い抗菌活性を示し、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、いずれも0.5 µg/mLであった[\[表2.6.2: 3\]](#)。



MK-3009 : ダプトマイシン、VCM : バンコマイシン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、TEIC : テイコプラニン、MIPIC : オキサシリン

[資料4.2.1.1.4: AAC- K3027]

図 2.6.2: 12 国内第Ⅲ相試験 (002 試験) で分離された MRSA に対するダプトマイシンの MIC 累積曲線

表 2.6.2: 3 国内第Ⅲ相試験 (002 試験) で分離された MRSA に対するダプトマイシンの MIC 範囲

菌名 (株数)	抗菌薬	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (MRSA) (78株)	ダプトマイシン	0.25~1	0.5	0.5	0.5
	VCM	0.5~2	1	1	1
	TEIC	0.25~8	1	2	4
	LZD	1~4	2	2	2
	ABK	0.25~4	1	2	2
	MIPIC	16~> 128	128	> 128	> 128

MIC : μg/mL  
VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、MIPIC : オキサシリン  
[資料4.2.1.1.4: AAC- K3027]

次項で述べるように、北アメリカで2011年に分離された MRSA (2,363株) に対するダプトマイ

シンの MIC<sub>50</sub>及び MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.25及び0.5 µg/mL であり[資料4.2.1.1.5: Report\_Sader\_20 ]、MRSA に対するダプトマイシンの MIC 分布は、米国と日本でほぼ同様（1管以内の差）であることが示された。

#### 2.6.2.2.2.2 ダプトマイシンのin vitro抗菌スペクトル

20 年に北米で得られた種々グラム陽性臨床分離株 [*S. aureus*、コアグラージェ陰性staphylococci、*E. faecalis*及び*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) を含む*Enterococcus*属、β溶血性streptococci、緑色レンサ球菌群] に対するダプトマイシンのMIC範囲、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>を[表2.6.2: 4]に示す[資料4.2.1.1.5: Report\_Sader\_20 ]。ダプトマイシンは、メチシリン耐性及びバンコマイシン耐性菌を含む临床上重要なグラム陽性菌に対し、強力な抗菌作用を持つことが示された。

表 2.6.2: 4 20 年に北米で得られた臨床分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性

菌種 耐性又は感受性	N	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>S. aureus</i>	4124	≤0.06~4	0.25	0.5
メチシリン感受性	1761	≤0.06~1	0.25	0.5
メチシリン耐性	2363	0.12~4	0.25	0.5
コアグラージェ陰性 staphylococci	643	≤0.06~4	0.25	0.5
メチシリン感受性	188	≤0.06~4	0.25	0.5
メチシリン耐性	455	≤0.06~2	0.25	0.5
<i>Enterococcus</i> 属	1205	≤0.06~8	1	2
バンコマイシン感受性	817	≤0.06~8	1	2
バンコマイシン耐性	388	≤0.06~8	2	2
<i>E. faecalis</i>	734	≤0.06~4	1	2
バンコマイシン感受性	687	≤0.06~4	1	2
バンコマイシン耐性	47	≤0.06~2	1	1
<i>E. faecium</i>	433	≤0.06~8	2	2
バンコマイシン感受性	97	0.25~8	2	4
バンコマイシン耐性	336	≤0.06~8	2	2
β溶血性 streptococci	327	≤0.06~0.5	0.12	0.25
緑色レンサ球菌群	112	≤0.06~2	0.25	0.5

[資料4.2.1.1.5: Report\_Sader\_20 ]

好気性及び嫌気性グラム陰性菌に対するダプトマイシンのin vitro抗菌活性は弱い。多数のグラム陰性菌に対するダプトマイシンのin vitro抗菌活性試験の結果を[表2.6.2: 5]に示す[資料4.2.1.1.6: Report\_Preston\_19 ]。

表 2.6.2: 5 好気性及び嫌気性グラム陰性菌に対するダプトマイシンの抗菌活性

菌種 (株数)	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> (6)	64~>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (6)	128~>128
<i>Serratia</i> 属 (5)	>128
<i>Branhamella catarrhalis</i> (35)	8~32
<i>Haemophilus influenzae</i> (35)	>128
<i>Bacteroides fragilis</i> 群 (5)	2~64
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> (2)	>128
<i>Bacteroides ureolyticus</i> (1)	8
<i>Fusobacterium</i> 属 (2)	>128
[資料4.2.1.1.6: Report_Preston_19 ]	

### 2.6.2.2.2.3 グラム陽性菌に対する他抗菌薬との抗菌活性比較

20 年に北米で分離された *S. aureus*、コアグラールゼ陰性 staphylococci、*E. faecalis*、*E. faecium*、β 溶血性 streptococci に対して、ダプトマイシンと、これらグラム陽性菌感染症の治療に用いられる他の抗菌薬であるリネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチン (Q/D)、バンコマイシン、レボフロキサシン、あるいはアンピシリン及びペニシリンとの抗菌活性を比較した [資料4.2.1.1.5: Report\_Sader\_20 ]。ほとんどの好気性グラム陽性菌に対して、ダプトマイシンは、他の抗菌薬と同等か、それらを上回る抗菌活性を示した [表2.6.2: 6]。

表 2.6.2: 6 ダプトマイシン及び他抗菌薬の in vitro 抗菌活性－20 年北米

菌種	抗菌薬	MIC (µg/mL)			%S <sup>‡</sup>	
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<i>S. aureus</i> メチシリン感受性 (N = 1761)	ダプトマイシン	≤ 0.06～1	0.25	0.5	100	
	リネゾリド	0.25～2	2	2	100	
	Q/D <sup>†</sup>	≤ 0.25～2	0.5	0.5	99.9	
	バンコマイシン	≤ 0.12～2	1	1	100	
	レボフロキサシン	≤ 0.5～> 4	≤ 0.5	4	88.5	
	メチシリン耐性 (N = 2363)	ダプトマイシン	0.12～4	0.25	0.5	99.7
		リネゾリド	0.25～> 8	2	2	99.9
		Q/D <sup>†</sup>	≤ 0.25～> 2	0.5	0.5	99.7
バンコマイシン		0.25～2	1	1	100	
コアグラウゼ陰性 staphylococci メチシリン感受性 (N = 188)	ダプトマイシン	≤ 0.06～4	0.25	0.5	98.9	
	リネゾリド	0.25～> 8	1	1	99.5	
	Q/D <sup>†</sup>	≤ 0.25～1	≤ 0.25	≤ 0.25	100	
	バンコマイシン	0.25～4	1	2	100	
	レボフロキサシン	≤ 0.5～> 4	≤ 0.5	> 4	80.3	
	メチシリン耐性 (N = 455)	ダプトマイシン	≤ 0.06～2	0.25	0.5	99.8
		リネゾリド	0.25～> 8	1	1	97.8
		Q/D <sup>†</sup>	≤ 0.25～1	≤ 0.25	0.5	100
バンコマイシン		0.25～4	2	2	100	
	レボフロキサシン	≤ 0.5～> 4	> 4	> 4	28.8	
<sup>†</sup> Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン <sup>‡</sup> %S : 感受性を示す菌の割合。CLSI (20 ) の基準に従い算出。 <a href="#">[資料4.2.1.1.5: Report_Sader_20 ]</a>						

表 2.6.2: 6 ダプトマイシン及び他抗菌薬のin vitro抗菌活性－20 年北米（続き）

菌種	抗菌薬	MIC (µg/mL)			%S <sup>‡</sup>	
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<i>E. faecalis</i> バンコマイシン感受性 (N = 687)	ダプトマイシン	≤0.06~4	1	2	100	
	リネゾリド	0.25~2	1	2	100	
	Q/D <sup>†</sup>	≤0.25~>2	>2	>2	1.3	
	バンコマイシン	0.5~4	1	2	100	
	アンピシリン	≤1~8	≤1	2	100	
	レボフロキサシン	≤0.5~>4	1	>4	67.1	
	バンコマイシン耐性 (N = 47)	ダプトマイシン	≤0.06~2	1	1	100
		リネゾリド	0.5~2	1	2	100
		Q/D <sup>†</sup>	2~>2	>2	>2	0.0
		バンコマイシン	8~>16	>16	>16	0.0
		アンピシリン	≤1~2	≤1	2	100
		レボフロキサシン	1~>4	>4	>4	2.1
<i>E. faecium</i> バンコマイシン感受性 (N = 97)	ダプトマイシン	0.25~8	2	4	97.9	
	リネゾリド	1~2	2	2	100	
	Q/D <sup>†</sup>	≤0.25~>2	1	>2	74.2	
	バンコマイシン	0.25~4	1	1	100	
	アンピシリン	≤1~>16	>16	>16	26.8	
	レボフロキサシン	1~>4	>4	>4	19.6	
	バンコマイシン耐性 (N = 336)	ダプトマイシン	≤0.06~8	2	2	99.4
		リネゾリド	0.5~>8	1	2	98.5
		Q/D <sup>†</sup>	≤0.25~>2	1	1	97.9
		バンコマイシン	8~>16	>16	>16	0.0
		アンピシリン	>16	>16	>16	0.0
		レボフロキサシン	>4	>4	>4	0.0
β 溶血性 streptococci (N = 327)	ダプトマイシン	≤0.06~0.5	0.12	0.25	100	
	リネゾリド	0.12~2	1	1	100	
	Q/D <sup>†</sup>	≤0.25~0.5	≤0.25	≤0.25	100	
	バンコマイシン	0.25~1	0.5	0.5	100	
	ペニシリン	≤0.015~0.12	≤0.015	0.06	100	
	レボフロキサシン	≤0.5~>4	≤0.5	1	98.8	

† Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン  
‡ %S : 感受性を示す菌の割合。CLSI (20 ) の基準に従い算出。  
[資料4.2.1.1.5: Report\_Sader\_20 ]

## 2.6.2.2.2.4 好気性グラム陽性桿菌及び他グラム陽性菌に対する抗菌活性

ダプトマイシンは、*Bacillus*属、*Corynebacterium*属、*Micrococcus*属、*Leuconostoc mesenteroides*

等のグラム陽性菌に対して抗菌活性が認められている[表2.6.2: 7] [資料4.2.1.1.7: DAP016MC] [資料4.3: 5] [資料4.3: 6] [資料4.3: 7] [資料4.2.1.1.8: Report198\_07\_■] [資料4.3: 8] [資料4.3: 9] [資料4.3: 10]。

通常ほとんどのβ-ラクタム系抗生物質に耐性を示す*Corynebacterium jeikeium*に対してダプトマイシンは抗菌活性を示し、そのMIC<sub>90</sub>は0.25~0.5 µg/mLであった。バンコマイシン治療不能（無効）患者から分離された2菌株の*Leuconostoc mesenteroides*に対しては、ダプトマイシンのMICは<0.03 µg/mLであった。本患者は、その後ダプトマイシンによる治療により有効性が認められた[資料4.3: 8]。*Listeria monocytogenes*に対しては、近年、患者の脳脊髄液より単離した76菌株に対するダプトマイシンのMIC<sub>90</sub>が4.0 µg/mLであり、現用法用量におけるダプトマイシンの*Listeria monocytogenes*髄膜炎に対する有効性は疑問視されている[表2.6.2: 7] [表2.6.2: 8] [資料4.3: 10]。

表 2.6.2: 7 ダプトマイシン及び他抗菌薬のグラム陽性桿菌及び他のグラム陽性菌に対する in vitro 抗菌活性

菌種	資料	N	MIC <sub>90</sub> <sup>†</sup> (µg/mL)				
			ダプトマイシン	バンコマイシン	テイコプラニン	Q/D <sup>‡</sup>	ペニシリン
<i>Bacillus anthracis</i>	[資料4.2.1.1.7: DAP016MC]	28	2	-	-	-	-
<i>Bacillus</i> 属	[資料4.3: 5]	8	0.12~4.0	≤1.0~2.0	-	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	[資料4.3: 6]	21	0.5	0.5	2	-	-
	[資料4.3: 7]	10	0.25	0.5	-	0.5	>32
	[資料4.2.1.1.8: Report198_07_■]	30	0.5	0.5	1	-	≥128
<i>Corynebacterium</i> 属	[資料4.3: 5]	29	0.5	≤1.0	-	-	-
<i>Lactobacillus</i> 属	[資料4.3: 5]	10	4.0	>16	-	-	-
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	[資料4.3: 8]	2	<0.03~<0.03	>4~>4	-	-	0.25~0.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	[資料4.3: 6]	25	4	1	0.5	-	-
	[資料4.3: 9]	7	0.25~4	1~1	-	-	0.06~0.5
	[資料4.3: 10]	76	4	-	-	-	-
<i>Micrococcus</i> 属	[資料4.3: 5]	10	0.12	≤1.0	-	-	-

† Nが10未満の場合はMICを範囲で示した。  
 ‡ Q/D: キヌプリスチン/ダルホプリスチン

表 2.6.2: 8 *Listeria* 属に対するダプトマイシン MIC の分布

	N	ダプトマイシン MIC の分布 (µg/mL)							資料
		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	
<i>Listeria</i> 属	18		1		6	10	1		[資料4.3: 49]
<i>L. monocytogenes</i>	76				1	27	47	1	[資料4.3: 10]
計	94	0	1	0	7	37	48	1	
累積%		0	1.1	1.1	8.5	47.9	98.9	100	



#### 2.6.2.2.2.5 嫌気性グラム陽性菌に対する抗菌活性

338株の嫌気性グラム陽性菌臨床分離株を用いたダプトマイシンの抗菌活性測定試験において、ダプトマイシンは、そのほとんどの菌に対して強い抗菌活性を示した[資料4.3: 7]。本試験では、ダプトマイシンの抗菌活性を、バンコマイシン、リネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、イミペネム、アンピシリン、ペニシリン、ピペラシリン/タゾバクタムと比較した。以下に結果を要約する：

- ・ 18株の *Clostridium difficile* に対するダプトマイシンの MIC は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  であった。そのうち3株では、イミペネム、リネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチンの MIC が $\geq 8 \mu\text{g/mL}$  であった。
- ・ ダプトマイシンは *Peptostreptococcus* 属に対し強い活性を示した。ただし、*Peptostreptococcus prevotti* の1株では、ダプトマイシンの MIC は $16 \mu\text{g/mL}$  であった。
- ・ 19株の *Corynebacterium innocuum* に対するダプトマイシンの MIC は $1\sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、バンコマイシンの MIC は $8\sim 32 \mu\text{g/mL}$  であった。
- ・ *Clostridium perfringens* 株に対するダプトマイシンの MIC はすべて $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$  であった。
- ・ *Clostridium clostridioforme*、*Clostridium paraputrificum*、*Clostridium tertium* 及び *Clostridium ramosum* のほとんどの菌株に対するダプトマイシンの MIC は $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  であったが、これらの菌株は、全般的に他の抗菌薬に対しても、より強い耐性を示した。
- ・ *Eubacterium* 属の臨床分離株は全般にダプトマイシン感受性であったが、*Eubacterium lentum* 及び *Eubacterium aerofaciens* のいくつかの株では、ダプトマイシンの MIC が $> 4 \mu\text{g/mL}$  であった。
- ・ *Propionibacterium* 属のすべての株は、ダプトマイシンの MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  であったが、他の抗菌薬に対しても感受性を示した。
- ・ *Lactobacillus* 属32株のうち5株ではダプトマイシンの MIC が $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  であったが、バンコマイシン耐性の16株はすべてダプトマイシンに感受性を示した。

#### 2.6.2.2.2.6 ダプトマイシンに対する耐性

ダプトマイシン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、人工的に耐性株を作成することも困難である。ダプトマイシンに対する耐性機序は明らかではなく、また、ダプトマイシン耐性をもたらす伝達性因子は知られていない。

##### 2.6.2.2.2.6.1 ダプトマイシン耐性に関与する遺伝子のスクリーニング

ダプトマイシン耐性 *S. aureus* 及び *E. faecalis* より作製した遺伝子ライブラリーを用いて、ダプトマイシン耐性に関与する遺伝子のスクリーニングを行った[資料4.2.1.1.9: DAP008MC]。4株の *S. aureus* (ダプトマイシンの MIC :  $0.39\sim 12.5 \mu\text{g/mL}$  ; 1株は感受性株) 及び3株の *E. faecalis* (ダプトマイシンの MIC :  $12.5\sim 50 \mu\text{g/mL}$ ) より作製した遺伝子ライブラリーを、それぞれ、ダプト

マイシン感受性 (MIC : 0.78 µg/mL) の *S. aureus* 及び *E. faecalis* 野生株に発現させ、ダプトマイシン含有寒天培地を用いて感受性低下株をスクリーニングし、MIC の測定、及び組込まれた遺伝子の同定を行った。*S. aureus* では、18株の感受性低下株より *fmtC/mprF* (リシルホスファチジルグリセロールシンテターゼ)、*cls* (カルジオリピンシンテターゼ) 及び SA1364 (機能不明の膜蛋白) の3種の遺伝子が得られ、ダプトマイシンの MIC は0.78 µg/mL から1.56 µg/mL に上昇した。*E. faecalis* では、9株の感受性低下株より EF0926 (DNA 結合応答調節因子) 1種の遺伝子が得られ、MIC は0.78 µg/mL から3.13 µg/mL に上昇した。本試験結果からは、ダプトマイシンに対する高度耐性が容易には伝達されないことが示唆され、また、いずれもダプトマイシンに対する感受性低下の程度が小さいことから、耐性を生じるには複数の遺伝子の関与が必要であることが示唆された。本試験でスクリーニングされた遺伝子が、ダプトマイシンの感受性に対してどのような役割を果たすかは明らかではない。

#### 2.6.2.2.6.2 自然耐性

*S. aureus*、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)、*E. faecalis*、*E. faecium*、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) の一夜培養菌液をミュラーヒントン液体培地 (MHB) で $1\sim 10^7$ 倍希釈し、0.125~64 µg/mL の2倍希釈系列のダプトマイシンを含むミュラーヒントン寒天培地 (MHA) 又は50 µg/mL Ca<sup>2+</sup>含有 MHA で培養したところ、耐性変異株の出現率は *S. aureus* で $<10^{-10}$ 、*S. epidermidis* で $<10^{-9}$ 、*E. faecalis* で $<10^{-9}$ 、*E. faecium* で $<10^{-9}$ 、*S. pneumoniae* で $<10^{-8}$ であり、自然耐性による変異株は得られなかった[資料4.3: 11]。

#### 2.6.2.2.6.3 継代培養及び変異原性物質による耐性

0.25~2×MIC のダプトマイシンを含有する MHB で、*S. aureus* を21日間連続継代培養したところ、耐性の誘導は極めて困難であり、少なくとも20代を超える連続継代の後に MIC の上昇が観察された[資料4.3: 11]。また、対数増殖期にある *S. aureus* を、50 µg/mL の変異原性物質 *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N'*- nitrosoguanidine (MNNG) で処理したところ、耐性株が得られた[資料4.3: 11]。これらの変異株に対するダプトマイシンの MIC は、親株に対する MIC の8~32倍に上昇した。

これら変異株は、増殖能及び抗菌薬感受性にに基づき、次の3タイプに分けられた。

- ・ クラス1変異：通常ので速さで増殖し、マウスに対して病原性を示した。
- ・ クラス2変異：培地依存性に増殖能が低下又は停止した。
- ・ クラス3変異：in vitro での増殖能が著しく低下した。

これらダプトマイシン耐性変異株の中には、in vivo での病原性が大幅に低下したものが認められた。また、ダプトマイシンに対する in vitro での耐性レベルが高くても in vivo での感受性の変動が小さい変異株もあり、ダプトマイシンに in vitro 耐性を示す菌株による感染症であっても、治療可能なケースがありうることを示唆された。

Friedman らは、*S. aureus* を殺菌濃度未満のダプトマイシン存在下で継代培養することにより、ダプトマイシンに対する感受性が低下することを報告した[資料4.3: 12]。それらの感受性が低下した菌では、MprF (リシルホスファチジルグリセロールシンターゼ)、YycG (ヒスチジンキナーゼ)、並びに RpoB 及び RpoC (RNA ポリメラーゼの  $\beta$  及び  $\beta'$ サブユニット) の3種の蛋白質でアミノ酸置換を誘導する点突然変異が生じた。また、ダプトマイシンの治療後に感受性低下が認められた *S.aureus* 臨床分離株の *mprF*、*yycF*、*yycG*、*rpoB* 及び *rpoC* 遺伝子の塩基配列解析により、*mprF* 中の点突然変異及び *yycG* への1塩基挿入が認められたことから、これらの遺伝子がダプトマイシン耐性に関与する可能性が示唆された。

#### 2.6.2.2.6.4 薬剤耐性遺伝子を有する菌に対するダプトマイシンのin vitro抗菌活性

ダプトマイシンと他クラス抗菌薬との高度な交差耐性は、現状では報告されていない。ダプトマイシンは他の抗菌薬とは作用機序が異なる新規薬剤であることがその一因と推測される。既存の抗菌薬に対して遺伝的耐性機構を有する分離株に対して、ダプトマイシンの抗菌活性が認められた[表2.6.2: 9] [資料4.2.1.1.10: Report\_Verhoef\_20██] [資料4.3: 14]。

表 2.6.2: 9 抗菌薬耐性遺伝子を有する分離株に対するダプトマイシンの in vitro 活性

菌	耐性薬剤	N	耐性遺伝子／酵素	ダプトマイシン MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
				範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i>	メチシリン	38	<i>mecA</i>	0.03~0.5	0.25	0.5
	キノロン	49	変異: <i>glaA/gyrA</i>	0.06~0.5	0.12	0.25~0.5
	リネゾリド	10	変異: 23S rRNA、 <i>cfi</i>	0.25~0.5	0.25	0.5
	テトラサイクリン	18	<i>tetK</i>	0.06~1	0.12	0.5
		18	<i>tetM</i>	0.06~0.25	0.12	0.25
7	<i>tetK+tetM</i>	0.12~0.5	0.25	0.5		
<i>E. faecalis</i>	バンコマイシン	7	<i>vanA</i>	0.5~4	0.5	4
	リネゾリド	15	変異: 23S rRNA	0.5~2	0.5	1
	HL ゲンタマイシン <sup>†</sup>	32	AAC(6)/APH(2)、APH(3)	0.5~8	2	2
<i>E. faecium</i>	バンコマイシン	27	<i>vanA</i>	0.25~8	4	4
	リネゾリド	53	変異: 23S rRNA	0.12~4	2	2
	HL ゲンタマイシン <sup>†</sup>	16	AAC(6)/APH(2)、APH(3)	0.5~8	4	8

<sup>†</sup> HL: 高レベル  
[資料4.2.1.1.10: Report\_Verhoef\_20██] [資料4.3: 14]

#### 2.6.2.2.6.5 hGISA、GISA及びVRSAに対するダプトマイシンの抗菌活性

ヘテログリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (hGISA) 及びグリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (GISA) に対するダプトマイシンの抗菌活性を評価した [資料4.2.1.1.11:

DAP\_MICRO\_03 [ ]。一部の試験を除き、バンコマイシンに対する感受性が低下した*S. aureus*分離株に対するダプトマイシンのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、全般的に、それぞれ1及び2 µg/mLであり、通常の臨床分離株よりも1～2管高い値を示した[表2.6.2: 10]。

表 2.6.2: 10 hGISA 及び GISA に対するダプトマイシンの抗菌活性

試験 <sup>†</sup>	N	ダプトマイシン MIC (µg/mL) <sup>‡</sup>						
		≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8
米国疾病予防管理センター (CDC)								
hGISA	3	0	0	0	1	2		
GISA	8	0	1	3	2	2		
GISA	8	0	0	0	1	7		
DSV <sup>§</sup>	16	0	0	0	6	5	2	3
JMI Laboratories								
hGISA	88	0	2	52	<u>34</u>			
GISA	17	0	0	2	7	<u>7</u>	1	
AB Biodisk								
hGISA/GISA	92	0	3	36	38	<u>9</u>	4	2
Focus Bio-Inova								
hGISA	10	0	0	2	4	<u>4</u>		
Rybak								
hGISA/GISA	39	2	9	22	<u>5</u>	1		
Wootton								
hGISA	55	0	0	1	<u>41</u>	<u>12</u>	1	
<sup>†</sup> 異なる試験で同一の GISA 分離株が用いられた可能性あり <sup>‡</sup> MIC <sub>50</sub> を斜体、MIC <sub>90</sub> を下線で示す。 <sup>§</sup> DSV : バンコマイシン感受性低下株 (MIC : 4 µg/mL) <a href="#">[資料4.2.1.1.11: DAP_MICRO_03 [ ]]</a>								

一方、20 [ ]年に米国ミシガン州とペンシルバニア州で患者から分離されたバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) 株は、in vitroでダプトマイシン感受性を示した[資料4.2.1.1.11: DAP\_MICRO\_03 [ ]]。両VRSAは*mecA*<sup>+</sup>及び*vanA*<sup>+</sup>であることが確認された。さらに、20 [ ]年及び20 [ ]年にそれぞれニューヨーク州及びミシガン州で分離されたVRSA株もin vitroでダプトマイシン感受性を示した[資料4.2.1.1.11: DAP\_MICRO\_03 [ ]]。これらVRSA分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性を[表2.6.2: 11]に示す。

表 2.6.2: 11 バンコマイシン耐性 *S. aureus* (VRSA) 分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性

VRSA	ダプトマイシン MIC (µg/mL)	バンコマイシン MIC (µg/mL)
<i>S. aureus</i> (20██年ミシガン州)	1.0	>128
<i>S. aureus</i> (20██年ペンシルバニア州)	0.5	>64
<i>S. aureus</i> (20██年ニューヨーク州)	0.25	64
<i>S. aureus</i> (20██年ミシガン州)	≤0.5	256
[資料4.2.1.1.11: DAP_MICRO_03_██]		

#### 2.6.2.2.2.6.6 ダプトマイシンの治療後に出現した低感受性菌

海外においてダプトマイシンが市販された2003年以降、ダプトマイシン治療後に感受性が低下した *S. aureus* 及び *Enterococcus* 属菌株が、それぞれ112件及び8件確認されている（中央検査機関にて確認された件数）[資料4.3: 13]。本 PSUR（Cubist 社が集積している定期的安全性最新報告）の報告期間（20██年██月██日～20██年██月██日：推定143,404人に投与）では、ダプトマイシン治療後に感受性が低下した *S. aureus* 分離株が新たに9件確認されたが、*Enterococcus* 属では確認されなかった。また、中央検査機関で確認はされていないが、市販後の有害事象報告において、本 PSUR の報告期間中に14件のダプトマイシン感受性低下菌が新たに報告されている[資料4.3: 13]。

#### 2.6.2.2.2.7 抗菌活性に対する培地の影響

ダプトマイシンの抗菌活性には、遊離カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) を必要とする[2.6.2.2.1.3 項]。米国臨床検査標準委員会（CLSI）基準では、抗菌薬の感受性試験に用いるMHB培地は25 µg/mLの $\text{Ca}^{2+}$ を含有するものとされているが、ダプトマイシンに関しては、50 µg/mLが提唱されている。ダプトマイシンの感受性に対する $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の影響を検討したところ、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が25 µg/mLの場合は、50 µg/mLと比較してMICが2～4倍上昇することが示された[資料4.3: 6] [資料4.3: 50] [資料4.3: 5]。50 µg/mLの $\text{Ca}^{2+}$ 濃度は、正常ヒト血清中の遊離 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度と同程度である。 $\text{Ca}^{2+}$ は、神経や筋肉における脱分極といった動物の生理学的現象に必須の因子であるため、 $\text{Ca}^{2+}$ の濃度は、in vivoの血清や間質液のような細胞外組織では厳密にコントロールされている。

Barryは、25又は50 µg/mLの $\text{Ca}^{2+}$ 濃度条件において、グラム陽性菌（*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*Enterococcus*属）に対するダプトマイシンのMICを比較検討した[資料4.3: 5]。本条件下でのMICの分布、中央値及び幾何平均を[表2.6.2: 12]に示す。いずれの菌種においても、50 µg/mLの $\text{Ca}^{2+}$ 含有培地で測定したMICの中央値は、25 µg/mLの $\text{Ca}^{2+}$ 含有培地におけるMICの中央値の1/4であった。また、幾何平均は約1/3、MIC<sub>90</sub>は*Staphylococcus*属で1/2、*Streptococcus*属及び*Enterococcus*属では1/4の値を示した。ダプトマイシン感受性試験に用いられる標準培地（50 µg/mL  $\text{Ca}^{2+}$ 含有MHB）を用いた場合、*Staphylococcus*属の99%超が1 µg/mLのダプトマイシンで阻害され、*Streptococcus*属では99%超、*Enterococcus*属では92%の菌株がそれぞれ0.5 µg/mL、2 µg/mLのダプトマイシンで阻

害された。

表 2.6.2: 12 異なる Ca<sup>2+</sup>濃度条件下での *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属に対するダプトマイシンの MIC 分布

MIC	<i>Staphylococcus</i> 属 (N = 1094)		<i>Streptococcus</i> 属 (N = 1096)		<i>Enterococcus</i> 属 (N = 550)	
	各 Ca <sup>2+</sup> 濃度条件下 <sup>†</sup> での各 MIC の菌株数					
	25 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL
>16					1	
16					14	
8	2		1	1	<u>109</u>	4
4	2		3	1	232	40
2	39	3	12	2	130	<u>172</u>
1	<u>741</u>	16	<u>155</u>	6	51	201
0.5	251	<u>339</u>	597	38	5	106
0.25	53	656	82	<u>351</u>	6	18
0.12	5	73	216	430	1	6
0.06		5	28	114		2
0.03		1	1	140	1	1
0.016	1	1	1	13		
0.008						
中央値	1	0.25	0.5	0.12	4	1
幾何平均	0.81	0.30	0.38	0.13	3.34	1.12

<sup>†</sup> 25又は50 µg/mL の Ca<sup>2+</sup>含有 MHB 培地を使用  
 下線は MIC<sub>90</sub>を示す。  
[\[資料4.3: 5\]](#)

これらのデータ及び他の試験で報告された同様の結果に基づき、CLSI 基準では、増殖期にある好気性グラム陽性菌のダプトマイシン感受性試験を、50 µg/mL の Ca<sup>2+</sup>含有 MHB を用いて行うべきとされている。この濃度は生理的遊離 Ca<sup>2+</sup>と同程度であり、また、この Ca<sup>2+</sup>濃度条件下では、in vitro における薬剤感受性の測定が正確かつ再現性の高いものとなる。ダプトマイシンの感受性試験用培地には、Ca<sup>2+</sup>反応性物質や遊離 Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させるような Ca<sup>2+</sup>キレート剤（リン酸、EDTA、シュウ酸塩など）を加えてはならない。

ブルセラ血液寒天培地など、嫌気性菌の感受性試験に通常用いられる培地も Ca<sup>2+</sup>を含有しないので、ダプトマイシンの感受性試験測定時には生理的レベルの Ca<sup>2+</sup>を添加する必要がある。Goldstein らは、Ca<sup>2+</sup>添加及び非添加の条件下で、ブルセラ血液寒天培地を用いて300を超える嫌気性グラム陽性菌に対するダプトマイシンの MIC を測定した[\[資料4.3: 7\]](#)。その結果、Ca<sup>2+</sup>添加（50 µg/mL）培地で測定したダプトマイシンの MIC は、非添加培地の1~1/4の値を示した。したがっ



て、嫌気性菌、好気性菌を問わず、ダプトマイシンに対する感受性を正確に測定するには、生理レベルの遊離  $\text{Ca}^{2+}$  が必要である。

#### 2.6.2.2.2.8 液体培地におけるダプトマイシンの安定性

感受性テストに用いる種々の微生物用液体培地中で、ダプトマイシン（濃度：2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の安定性を評価した[資料4.2.1.1.12: Report\_Lai\_2000]。MHB に  $\text{Ca}^{2+}$ （25又は50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及びウマ溶血液（0、2又は5%）を添加した培地に、最終濃度2又は8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のダプトマイシンを添加し、37°Cで24又は48時間インキュベート後にダプトマイシンの濃度を測定した。2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のダプトマイシン添加における24及び48時間後の残存率は、それぞれ88.06～98.41%及び77.97～91.27%、8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のダプトマイシン添加における24及び48時間後の残存率は、それぞれ83.88～95.51%及び81.45～86.21%であり、良好な安定性が示された。ダプトマイシンの微生物学的活性は、HPLC 定量に基づく活性と同等と予想されるが、この条件では測定しなかった。

#### 2.6.2.2.2.9 血清の影響

ダプトマイシンは血清蛋白との結合率が高い（結合率：約90%）。したがって、血清蛋白の存在下で感受性試験を行った場合、ダプトマイシンのMICは上昇することが予想される。試験培地への血清添加による、ダプトマイシンの抗菌活性に及ぼす影響を[表2.6.2: 13]に示す[資料4.2.1.1.6: Report\_Preston\_1990]。MICは、ヒト血清及び $\text{Ca}^{2+}$ 添加培地を用いて、微量液体希釈法により測定した。ヒト血清の最終濃度は0、5、10、20、40%（v/v）とした。この条件で、バンコマイシンのMICは不変か2倍上昇に止まったが、ダプトマイシンのMICは2～4倍上昇した。

表 2.6.2: 13 ダプトマイシンの in vitro 抗菌活性に及ぼすヒト血清の影響

菌株	ヒト血清含量				
	0%	5%	10%	20%	40%
	ダプトマイシン MIC (µg/mL)				
<i>S. aureus</i> 3055	0.12	0.25	0.25	0.25	0.5
<i>S. aureus</i> 3136	0.12	0.25	0.25	0.25	0.5
<i>Streptococcus</i> 属 D 群238	0.25	0.5	1	1	1
<i>Streptococcus pyogenes</i> C203	0.03	0.03	0.06	0.06	0.12
<i>Streptococcus</i> 属 (緑色レンサ球菌) 9961	0.5	0.5	0.5	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Park I	0.12	0.12	0.25	0.25	0.5
	バンコマイシン MIC (µg/mL)				
<i>S. aureus</i> 3055	0.12	0.12	0.25	0.25	0.25
<i>S. aureus</i> 3136	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
<i>Streptococcus</i> 属 D 群238	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> C203	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12
<i>Streptococcus</i> 属 (緑色レンサ球菌) 9961	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Park I	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06

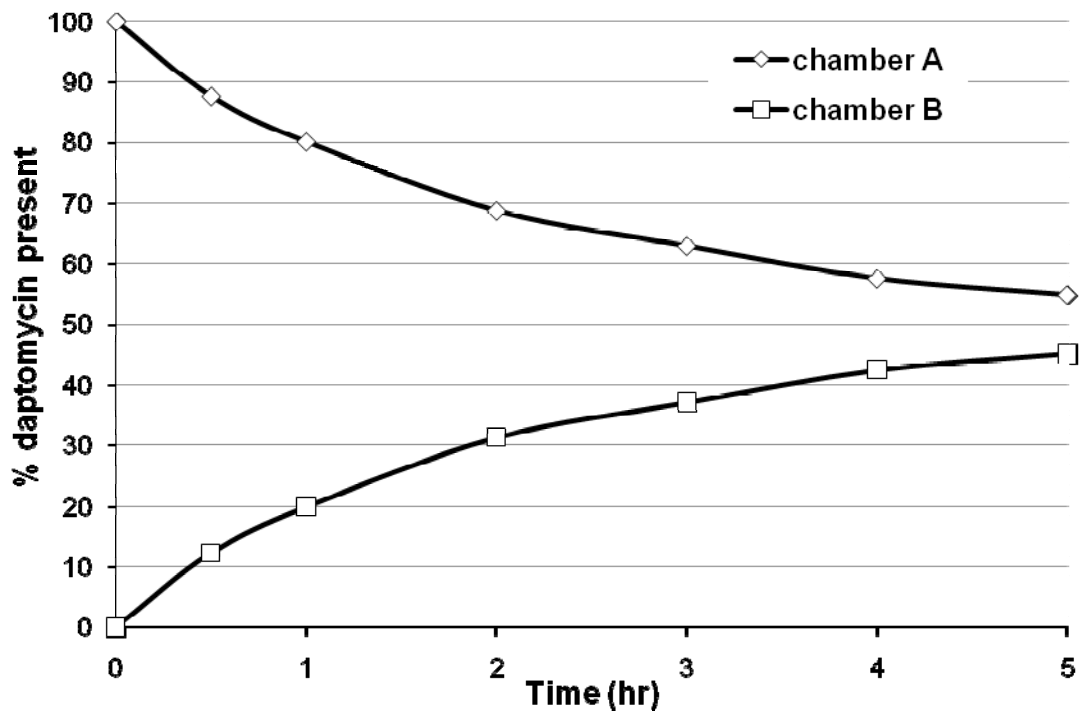
MIC は50 µg/mL Ca<sup>2+</sup>/ヒト血清含有 Trypticase Soy Broth 中で測定した (血清含量は表中に示す)。  
[\[資料4.2.1.1.6: Report\\_Preston\\_19\]](#)

MIC に対する血清蛋白の影響を in vitro で評価する場合、培地中の遊離 Ca<sup>2+</sup>のレベルも変化することを考慮する必要がある。例えば Hanberger は、50 µg/mL の Ca<sup>2+</sup>含有培地にアルブミンを4%添加すると、遊離 Ca<sup>2+</sup>濃度が1.10 mM から0.86 mM に低下し、*E. faecalis* 及び *S. aureus* に対するダプトマイシンの MIC は、それぞれ8倍及び4倍上昇することを報告した。4%アルブミン存在下でも100 µg/mL の Ca<sup>2+</sup>添加により遊離 Ca<sup>2+</sup>濃度を1.3 mM に保持した場合は、MIC の上昇は2倍にとどまった[\[資料4.3: 2\]](#)。

#### 2.6.2.2.2.9.1 蛋白結合

ダプトマイシンの蛋白結合を、4%ヒト血清アルブミン溶液を用いて、two-chamber dialysis法により評価した[\[資料4.2.1.1.13: DAP025BA\]](#)。2つのチャンバーを透析膜 (分子量10,000 cut-off) で仕切り、両チャンバーに4%ヒト血清アルブミン溶液を添加した。一方のチャンバー (チャンバーA) に最終濃度20 µg/mLのダプトマイシンを加え、両チャンバーから経時的に一定量を採取し、ダプトマイシン濃度を測定した[\[図2.6.2: 13\]](#)。その結果、ダプトマイシンと血清アルブミンの結合は可逆的であり、ダプトマイシンはアルブミンから速やかに解離し平衡状態に達することが示された。

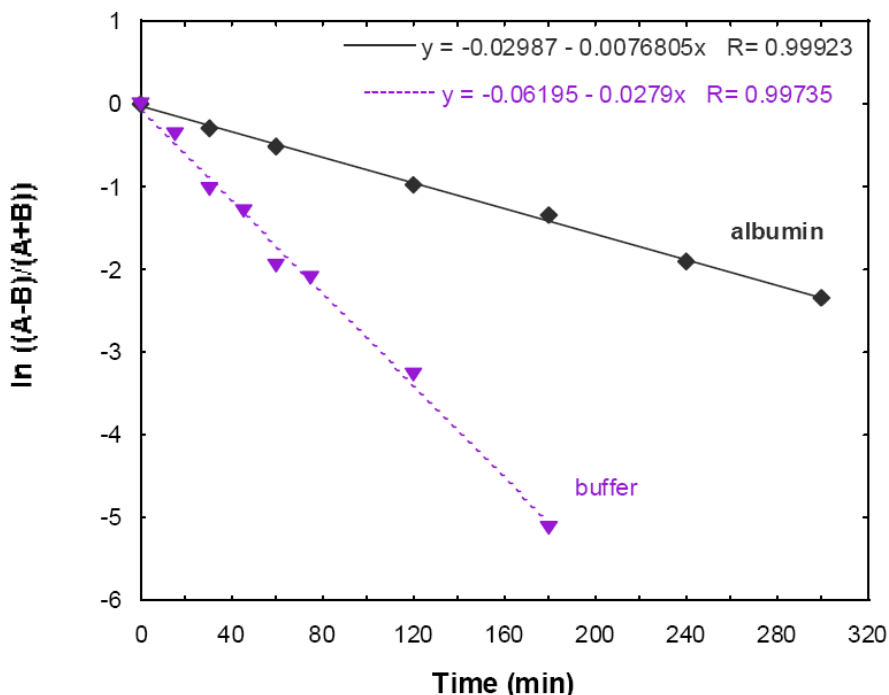




[資料4.2.1.1.13: DAP025BA]

図 2.6.2: 13 4%アルブミン存在下のダプトマイシンの透析平衡

上記two-chamber dialysis法を用いて、アルブミン含有溶液中及び非含有溶液中におけるダプトマイシンの透析速度を比較検討した[図2.6.2: 14] [資料4.2.1.1.13: DAP025BA]。ダプトマイシンの透析拡散速度は4%アルブミンの存在下及び非存在下で、それぞれ $0.00768 \text{ min}^{-1}$ 及び $0.0279 \text{ min}^{-1}$ であった。これに対応して、平衡到達時間は蛋白存在下で4～5時間、非存在下で1～2時間であった。したがって、生理的濃度の血清アルブミン存在下でダプトマイシンの透析速度は、非存在下の場合の約28%に低下した。



平衡速度は  $\ln \left( \frac{A-B}{A+B} \right)$  vs. time の線形回帰による勾配から算出した。

[資料4.2.1.1.13: DAP025BA]

図 2.6.2: 14 4%アルブミン存在下/非存在下におけるダプトマイシンの平衡速度

#### 2.6.2.2.2.10 菌接種量の影響

MRSA2株、バンコマイシン低感受性/コアグラールゼ陰性*Staphylococcus*属1株、バンコマイシン耐性*E. faecium* 1株、*S. pneumoniae* 2株（ペニシリン感受性1株、ペニシリン耐性1株）の臨床分離株を用いて、ダプトマイシンの抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響を検討した[資料4.2.1.1.14: Report\_Snydman\_2014]。対照菌株として、*S. aureus* ATCC 29213及び*E. faecalis* ATCC 29212も試験に含めた。レプリケートを用いて、ダプトマイシン含有MHA培地に $10^3 \sim 10^6$  CFU ( $10^6 \sim 10^9$  CFU/mL)の菌を接種した。通常、推奨される接種菌量は1スポットあたり $10^3 \sim 10^4$  CFUであるが、接種菌量が $10^3 \sim 10^6$  CFUまで増大するに伴い、ダプトマイシンのMICは2~16倍増大した[表2.6.2: 14]。

表 2.6.2: 14 ダプトマイシンの in vitro 抗菌活性に対する接種菌量の影響

分離株 (抗菌薬感受性)	log <sub>10</sub> 接種菌量 (CFU)			
	3	4	5	6
	ダプトマイシン MIC (µg/mL)			
<i>S. pneumoniae</i> SSL #25 (Pen-S) †	0.25	0.5	1	1
<i>S. pneumoniae</i> SSL#27 (Pen-R) †	0.5	1	1	1
<i>S. aureus</i> #784 (Meth-R)	1	2	2	8
<i>S. aureus</i> SSL#758 (Meth-R)	1	1	2	8
<i>Staphylococcus</i> 属 ‡ SSL#638 (Van-I)	1	1	2	4
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (Meth-S)	0.5	1	2	8
<i>E. faecium</i> SSL#501 (Van-R)	0.125	0.5	2	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (Van-S)	1	2	4	8

左欄カッコ内は、Pen：ペニシリン、Meth：メチシリン、Van：バンコマイシン、S：感受性、R：耐性、I：低感受性を示す。  
 † 5%ヒツジ血含有MHAを用い、5%CO<sub>2</sub>環境下で培養した。  
 ‡ コアグララーゼ陰性  
[\[資料4.2.1.14: Report\\_Snydman\\_2014\]](#)

LaPlanteは、高接種菌量の*S. aureus*株 [MRSA及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)] による抗菌薬の活性変化を調べるため、心内膜疣贅を模したin vitro薬力学モデルを用いて、ダプトマイシン、ナフシリン、バンコマイシン及びリネゾリド単剤、並びにゲンタマイシン併用時の抗菌活性を比較した[資料4.3: 19]。ダプトマイシンの濃度は、ヒトに6 mg/kg/day投与したときの薬物動態をシミュレートするように調製し、中接種菌量 (5×10<sup>5</sup> CFU/g組織重) 及び高接種菌量 (5×10<sup>9</sup> CFU/g組織重) における殺菌作用を検討した。その結果、ダプトマイシンは、ナフシリン、バンコマイシン及びリネゾリドに比較して、ゲンタマイシン併用の有無にかかわらず、いずれの接種菌量においても速やかかつ顕著な殺菌作用を示した。一方、ナフシリン及びバンコマイシンの殺菌力は高接種菌量において低下し、抗菌活性に大きな影響を及ぼすことが示された[表2.6.2: 15]。

表 2.6.2: 15 In vitro 心内膜疣贅薬力学モデルにおけるダプトマイシンの抗菌活性に対する  
 接種菌量の影響

薬物	菌量の変化 <sup>†</sup> (log <sub>10</sub> CFU/mL)			
	MSSA 5×10 <sup>5</sup> 接種	MRSA 5×10 <sup>5</sup> 接種	MSSA 5×10 <sup>9</sup> 接種	MRSA 5×10 <sup>9</sup> 接種
対照	+4.59	+3.78	+1.37	+0.93
ダプトマイシン	-3.34 <sup>‡</sup>	-4.36 <sup>‡</sup>	-6.89 <sup>‡</sup>	-6.85 <sup>‡</sup>
ナフシリン	-3.34 <sup>‡</sup>		-0.47 <sup>‡</sup>	
リネゾリド	-0.75 <sup>‡</sup>	-0.96 <sup>‡</sup>	-1.36 <sup>‡</sup>	-2.45 <sup>‡</sup>
バンコマイシン	-3.28 <sup>‡</sup>	-3.67 <sup>‡</sup>	-2.38 <sup>‡</sup>	-3.76 <sup>‡</sup>
ゲンタマイシン			+0.25	-0.62 <sup>‡</sup>
ダプトマイシン+ゲンタマイシン			-7.28 <sup>‡</sup>	-5.45 <sup>‡</sup>
ナフシリン+ゲンタマイシン			-4.44 <sup>‡,§</sup>	
リネゾリド+ゲンタマイシン			-2.87 <sup>‡</sup>	-2.93 <sup>‡</sup>
バンコマイシン+ゲンタマイシン			-3.00 <sup>‡</sup>	-4.77 <sup>‡,  </sup>

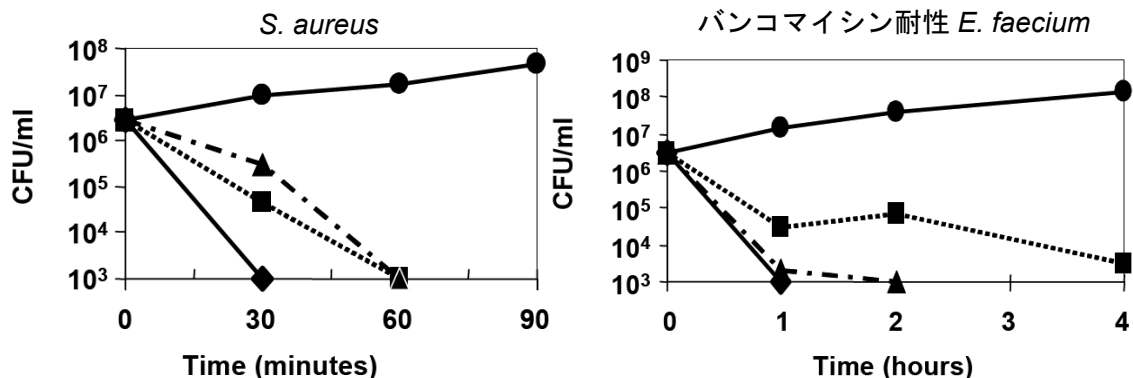
<sup>†</sup> + は増加、- は減少を示す。  
<sup>‡</sup> 対照と比較して有意：p ≤ 0.01  
<sup>§</sup> 単剤と比較してゲンタマイシンとの併用で有意：p ≤ 0.001  
<sup>||</sup> 単剤と比較してゲンタマイシンとの併用で有意：p ≤ 0.05  
[\[資料4.3: 19\]](#)

#### 2.6.2.2.2.11 ダプトマイシンの殺菌作用

以下に述べるように、殺菌曲線及び MBC（最小殺菌濃度）/MIC 比の検討により、ダプトマイシンはグラム陽性菌に対して濃度依存的で速やかな殺菌活性を示した。

##### 2.6.2.2.2.11.1 S. aureus及びE. faeciumに対する殺菌作用

S. aureus及びバンコマイシン耐性E. faeciumに2、4又は8×MICの濃度のダプトマイシンを添加後、経時的に生菌数を測定することにより殺菌活性を検討した[\[資料4.2.1.1.15: DAP090MC\]](#)。その殺菌曲線を[\[図2.6.2: 15\]](#)に示す。S. aureusに対して、ダプトマイシンは2及び4×MICの濃度では1時間以内に、8×MICの濃度では30分以内に生菌数を1/10<sup>3</sup>に減少させた。また、バンコマイシン耐性E. faeciumに対して、ダプトマイシンは4×MICの濃度で2時間以内に生菌数を1/10<sup>3</sup>に減少させ、殺菌作用が認められた。



ダプトマイシン濃度：0 (●)、2×MIC (■)、4×MIC (▲)、8×MIC (◆)

[資料4.2.1.1.15: DAP090MC]

図 2.6.2: 15 ダプトマイシンの *S. aureus* 及びバンコマイシン耐性 *E. faecium* に対する殺菌作用

#### 2.6.2.2.11.2 *Staphylococcus*属に対する殺菌作用

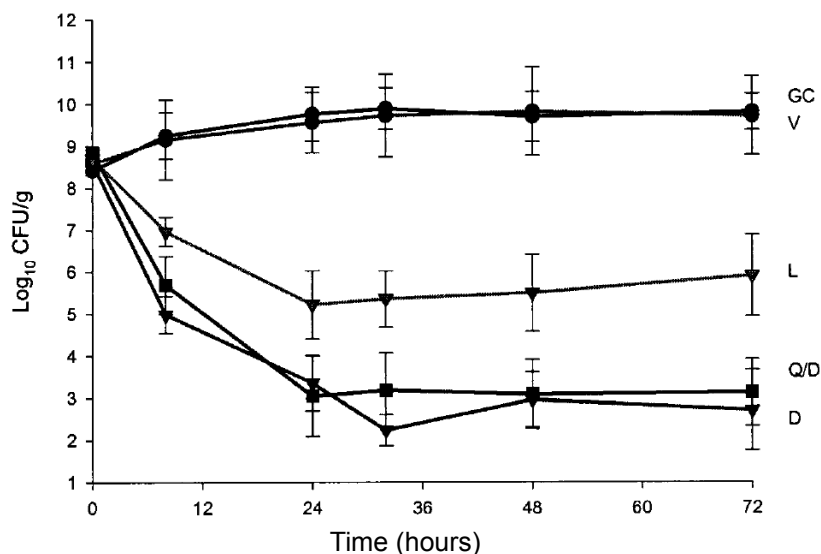
108株の*Staphylococcus*属に対するダプトマイシンの殺菌活性をバンコマイシン、キヌプリスチン/ダルホプリスチン及びリネゾリドと比較した[資料4.3: 15]。本試験では、MSSA 25株、MRSA 25株、GISA 3株、メチシリン感受性*S. epidemidis* (MSSE) 4株、メチシリン耐性*S. epidemidis* (MRSE) 40株及び*Staphylococcus haemolyticus* 11株の臨床分離株を用いた。この試験で得られたMIC範囲、MBC範囲及びMBC<sub>50</sub>/MIC<sub>50</sub>比を[表2.6.2: 16]に示す。ダプトマイシンは、*Staphylococcus*属の108株すべて（100%）に対し、菌種や他抗菌薬の耐性、感受性にかかわらず殺菌活性を示し、かつMBC<sub>50</sub>/MIC<sub>50</sub>比は1~2であり、MIC付近で殺菌活性を示すことが示唆された。

表 2.6.2: 16 *Staphylococcus* 属 108 株に対するダプトマイシンの MIC 及び MBC

菌種 (耐性/感受性表現型)	株数	抗生剤	MIC 範囲 (µg/mL)	MBC 範囲 (µg/mL)	MBC <sub>50</sub> /MIC <sub>50</sub> 比 <sup>†</sup>
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	25	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.25~1.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~2.0	1
		リネゾリド	1.0~4.0	>64	> 32
		Q/D	0.12~0.5	0.25~>4.0	> 16
<i>S. aureus</i> (メチシリン耐性)	25	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.25~2.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.2~2.0	1
		リネゾリド	2.0~8.0	>64	> 32
		Q/D	0.25~1.0	>4.0	> 4
<i>S. aureus</i> (グリコペプチド低感受感受性 ; GISA)	3	ダプトマイシン	1.0~2.0	2.0~8.0	1
		バンコマイシン	8.0~8.0	8.0~>32	2
		リネゾリド	0.5~2.0	8.0~>64	16
		Q/D	0.5~0.5	0.5~>4.0	1
<i>S. epidermidis</i> (メチシリン感受性)	4	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.5~2.0	2
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~2.0	1
		リネゾリド	0.5~2.0	>64	> 32
		Q/D	0.12~0.5	0.5~2.0	4
<i>S. epidermidis</i> (メチシリン耐性)	40	ダプトマイシン	0.12~1.0	0.25~2.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~4.0	1
		リネゾリド	0.5~2.0	2.0~>64	> 64
		Q/D	0.12~0.25	0.12~>4.0	> 16
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11	ダプトマイシン	0.25~0.5	0.25~0.5	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	1.0~4.0	2
		リネゾリド	1.0~2.0	2.0~>64	4
		Q/D	0.25~0.5	0.25~>4.0	2

<sup>†</sup> MBC<sub>50</sub>/MIC<sub>50</sub> ≤ 4で殺菌活性あり、MBC<sub>50</sub>/MIC<sub>50</sub> > 4で殺菌活性なしと判定した。  
 Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン  
[\[資料4.3: 15\]](#)

Chaは、心内膜疣贅をシミュレートしたin vitro薬力学モデルを用いて、VRSA分離株（接種量：5×10<sup>9</sup> CFU/疣贅）に対するダプトマイシン、リネゾリド及びキヌプリスチン/ダルホプリスチンの殺菌活性について報告している[\[資料4.3: 16\]](#)。ダプトマイシン及びキヌプリスチン/ダルホプリスチンは、薬剤処理8時間（初回測定時）までにこのVRSA株の菌数を1/10<sup>3</sup>に減少させ、測定時間（72時間）を通じて殺菌活性を維持した。リネゾリドは24時間以内に菌数を1/10<sup>3</sup>に減少させることはできず、またバンコマイシンは全く殺菌活性を示さなかった[\[図2.6.2: 16\]](#)。



GC : 溶媒対照群、V : バンコマイシン、L : リネゾリド、Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン、D : ダプトマイシン

[資料4.3: 16]

図 2.6.2: 16 バンコマイシン耐性 *S. aureus* 株に対するダプトマイシン、リネゾリド及びキヌプリスチン/ダルホプリスチンの殺菌曲線

標準化された微量液体希釈法、ディスク拡散法、及びE-テストを用いて、総計207株の *S. aureus* に対するダプトマイシン及びバンコマイシンの抗菌活性を測定した[資料4.3: 17]。試験菌株には105株のバンコマイシン感受性低下株 [バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌 (VISA) 17株及びヘテロバンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌 (hVISA) 88株]、並びに102株の野生型MRSA (MRSA-WT) を含む。菌数を当初の $1/10^3$ 未満に減少させる抗菌薬の最低濃度をMBCと定義した。全MRSA-WT及びhVISAに対して、ダプトマイシンは $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ の濃度で増殖阻害を示したが、VISAに対しては、ダプトマイシンは若干高いMICを示した ( $0.5\sim 4 \mu\text{g/mL}$ )。ダプトマイシンのMBCはいずれも、MICと同等か2倍以内の値であった。一方、バンコマイシンは、14.7%のMRSA-WT、69.3%のhVISA及び全VISAに対してMBC/MIC比が $\geq 32$ 、あるいはMBCが $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  (耐容性)であった[表2.6.2: 17]。したがって、ダプトマイシンは *S. aureus* に強い殺菌活性を示し、かつバンコマイシンに対する感受性の低下の影響を受けないことが示された。

表 2.6.2: 17 臨床分離菌株におけるダプトマイシンとバンコマイシンの MBC/MIC 比の分布

MBC/ MIC 比	菌株数 (%)					
	ダプトマイシン			バンコマイシン		
	MRSA-WT	hVISA	VISA	MRSA-WT	hVISA	VISA
1	80 (78.4)	69 (78.4)	12 (70.6)	42 (41.2)	11 (12.5)	
2	22 (21.6)	19 (21.6)	5 (29.4)	19 (18.6)	5 (5.7)	
4				12 (11.8)	4 (4.5)	
8				14 (13.7)	7 (8.0)	
≥ 16				15 (14.7) †	61 (69.3) †	17 (100.0) †

† 全株ともバンコマイシンの MBC は ≥ 16 µg/mL  
[\[資料4.3: 17\]](#)

479株のMRSA臨床分離株に対するダプトマイシン、バンコマイシン及びテイコプラニンの発育阻止活性及び殺菌活性を検討した[\[資料4.3: 18\]](#)。これらの菌株は、1985～2007年に米国及び欧州の医療機関で患者の血液及び膿瘍から主に分離されたものである。これら抗菌薬のMIC及びMBCを測定し、MBC/MIC比を算出することにより菌の耐容性の有無を検討した。MBC/MIC比が≥ 32、若しくはMBCが耐性判定基準値以上の場合はMBC/MIC比が≥ 16の場合を耐容性と定義した。バンコマイシン及びテイコプラニンに対する耐容性は、それぞれ6.1%及び18.8%の株でみられたが、ダプトマイシンに対する耐容性は全く認められなかった[\[表2.6.2: 18\]](#)。ダプトマイシンのMBC/MIC比は、87.5%の株で1であり、同比2以内にすべての菌株が含まれた[\[表2.6.2: 19\]](#)。これらの結果より、ダプトマイシンはMRSAに対して強い殺菌活性を有することが示された。

表 2.6.2: 18 1985 から 2007 年に米国及び欧州で分離された MRSA 479 株に対する MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>、MBC<sub>50</sub>、MBC<sub>90</sub> 及び耐容性

抗菌薬	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	MBC <sub>50</sub> /MBC <sub>90</sub> (µg/mL)	耐容性 <sup>†</sup> を示した株 (%)
ダプトマイシン	0.5/0.5	0.5/1	0
バンコマイシン	1/1	1/2	6.1
テイコプラニン	0.5/1	1/32	18.8

† 耐容性は MBC/MIC 比が ≥ 32、若しくは MBC が耐性の判定基準以上の場合は MBC/MIC 比が ≥ 16 と定義した。  
[\[資料4.3: 18\]](#)



表 2.6.2: 19 ダプトマイシン、バンコマイシン及びテイコプラニンの MBC/MIC 比

MBC/MIC 比	各 MBC/MIC 比における菌株数 (%) †		
	ダプトマイシン	バンコマイシン	テイコプラニン
1	419 (87.5)	405 (84.6)	236 (49.3)
2	60 (12.5)	38 (7.9)	120 (25.1)
4	0	2 (0.4)	25 (5.2)
8	0	4 (0.8)	3 (0.6)
≥ 16	0	3 (0.6)	10 (2.1)
≥ 32	0	27 (5.6)	85 (17.7)

† 全菌株について各抗菌薬の MBC/MIC 比を算出した。  
 [資料4.3: 18]

### 2.6.2.2.2.11.3 Enterococcus属に対する殺菌作用

Enterococcus属44株 (*E. faecalis* 16株：バンコマイシン耐性9株及びバンコマイシン感受性7株、*E. faecium* 28株：バンコマイシン耐性19株及びバンコマイシン感受性9株)、並びにリネゾリド耐性が知られているEnterococcus属5株 (バンコマイシン感受性*E. faecalis* 1株及びバンコマイシン耐性*E. faecium* 4株) の計49株に対するダプトマイシンのMIC、MBC及び殺菌曲線を測定し、ダプトマイシンの殺菌活性を評価した[資料4.2.1.1.16: Report\_Fuchs\_20 ]。MIC及びMBCの測定結果より、バンコマイシン感受性及び耐性*E. faecium*、並びにバンコマイシン耐性*E. faecalis*では、MBC/MIC比の幾何平均が4以下(MBCとMICとの差が2管以内)となり、殺菌作用が認められた[表2.6.2: 20]。なお、5株の*E. faecalis* (バンコマイシン耐性2株、バンコマイシン感受性2株、バンコマイシン感受性及びリネゾリド耐性1株) ではMBC/MIC比が8以上であった。

さらに、上記Enterococcus属49株のうち20株で殺菌曲線を検討した[資料4.2.1.1.16: Report\_Fuchs\_20 ]。20株中10株(50%)において、2×MICに相当するダプトマイシン濃度で4～24時間に菌量が $1/10^3$ 未満に減少し、殺菌作用が認められた[表2.6.2: 21]。4×MICの濃度で検討した15株中12株では、2～8時間で殺菌作用が認められた。より高濃度の8×MICで検討した5株では、そのうち3株に対し2～24時間で殺菌作用が認められた。本試験の結果、20株中17株(85%)で殺菌活性が確認された。殺菌作用が認められなかった3株は*E. faecalis*であり(バンコマイシン感受性1株、バンコマイシン耐性1株、並びにバンコマイシン感受性及びリネゾリド耐性1株)、これらの菌を4 µg/mLのダプトマイシンで24時間処理しても、殺菌作用の定義(菌量が $1/10^3$ 未満に減少)を満たさなかった。

表 2.6.2: 20 *Enterococcus* 属 49 菌株に対するダプトマイシンの MIC、MBC 及び MBC/MIC 比の幾何平均値

菌 <sup>†</sup>	N	ダプトマイシン MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ダプトマイシン MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ダプトマイシン MBC/MIC 比	バンコマイシン MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	バンコマイシン MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	リネゾリド MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	リネゾリド MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<i>E. faecalis</i> VR	9	2.94	5.88	2.00	>256	>256	測定せず <sup>‡</sup>	測定せず <sup>‡</sup>
<i>E. faecalis</i> VS	8	0.704	3.364	4.778	1.414	>256	16 <sup>‡</sup>	> 256 <sup>‡</sup>
<i>E. faecium</i> VR	23	3.338	6.100	1.827	>256	>256	16 <sup>§</sup>	> 256 <sup>§</sup>
<i>E. faecium</i> VS	9	1.72	2.16	1.26	1.00	>256	測定せず <sup>‡</sup>	測定せず <sup>‡</sup>
<sup>†</sup> VS : バンコマイシン感受性、VR : バンコマイシン耐性 <sup>‡</sup> 1株のみ <sup>§</sup> 4株のみ <a href="#">[資料4.2.1.1.16: Report_Fuchs_20 ]</a>								

表 2.6.2: 21 *Enterococcus* 属 20 株に対するダプトマイシンの殺菌作用

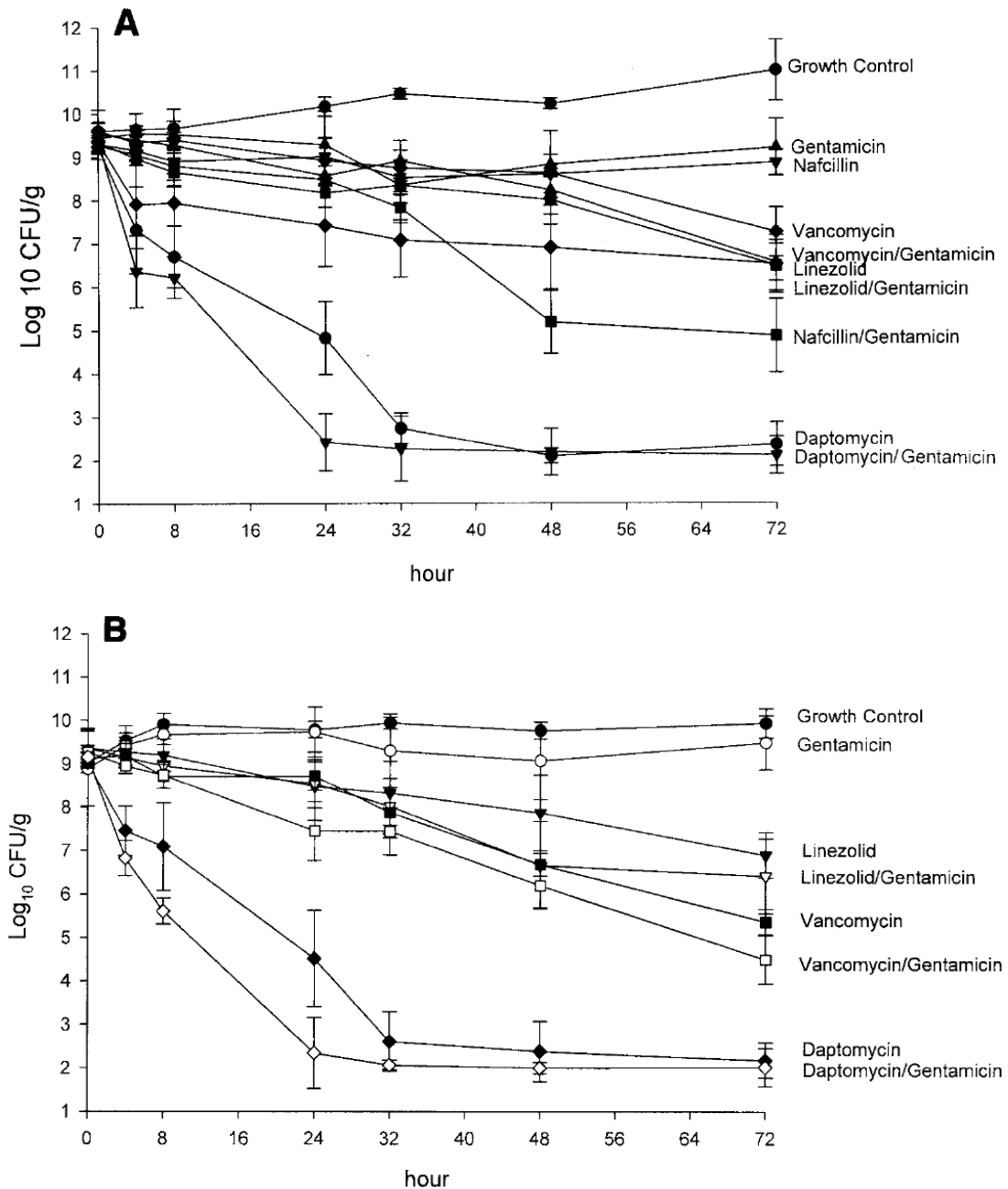
菌 <sup>†</sup>	株	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MBC ( $\mu\text{g/mL}$ )	殺菌曲線試験濃度		>99.9% 殺菌時間	備考
				( $\mu\text{g/mL}$ )	$\times$ MIC		
<i>E. faecalis</i> VS	ST3900	1.0	8.0	2.0 8.0	2 8	None 4 h	12 h で98.5%死滅
<i>E. faecalis</i> VS	ST4193	0.12	0.5	0.25 0.5	2 4	None 8 h	24 h で再増殖
<i>E. faecalis</i> VS	ST4460	2.0	2.0	4.0 8.0	2 4	24 h 2 h	
<i>E. faecalis</i> VS	ST 4630	1.0	8.0	2.0 8.0	2 8	None 24 h	12 h で95.0%死滅
<i>E. faecalis</i> VS	ST4908	1.0	2.0	2.0 4.0	2 4	None None	12 h で98.7%死滅 24 h で99.7%死滅
<i>E. faecium</i> VS	ST4188	4.0	8.0	8.0 16	2 4	4 h 2 h	
<i>E. faecium</i> VS	ST4917	0.5	0.5	1.0 2.0	2 4	8 h 2 h	
<i>E. faecium</i> VI	ST4182	4.0	16	8.0 16	2 4	None 8 h	24 h で99.7%死滅
<i>E. faecalis</i> VR	ST3717	0.5	4.0	1.0 4.0	2 8	None None	8 h で97.3%死滅 4 h で98.6%死滅
<i>E. faecalis</i> VR	ST4928	4.0	4.0	8.0 16	2 4	8 h 8 h	
<i>E. faecalis</i> VR	ST5207	2.0	16	4.0 16	2 8	24 h 2 h	
<i>E. faecalis</i> VR	ST5238	2.0	4.0	4.0 8.0	2 4	4 h 2 h	
<i>E. faecium</i> VR	ST4007	1.0	4.0	2.0 4.0	2 4	None 24 h	12 h で98.6%死滅
<i>E. faecium</i> VR	ST4009	4.0	4.0	8.0 16	2 4	12 h 4 h	
<i>E. faecium</i> VR	ST5053	4.0	8.0	8.0 16	2 4	12 h 4 h	
<i>E. faecium</i> VR	ST8851	4	8	8 16	2 4	24h 8h	
<i>E. faecium</i> VR	ST8852	8	16	16 32	2 4	8h 4h	
<i>E. faecium</i> VR	ST8853	4	16	8 16	2 4	None 8h	
<i>E. faecalis</i> VS	ST8854	0.5	16	1 4	2 8	None None	24 h で再増殖
<i>E. faecium</i> VR	ST8855	2	8	4 8	2 4	None 24h	24 h で99.79%死滅

<sup>†</sup> VS : バンコマイシン感受性、VI、バンコマイシン低感受性、VR : バンコマイシン耐性  
[資料4.2.1.1.16: Report\_Fuchs\_20 ]

## 2.6.2.2.2.11.4 静止期の菌に対する殺菌作用

心内膜疣贅をシミュレートしたin vitro薬力学モデルを用い、MRSA及びMSSA臨床分離株の高菌量接種 (9.5 log<sub>10</sub> CFU/g) に対するダプトマイシンの効果を検討した[資料4.3: 19]。菌はこのよう

な高接種菌量において代謝パターンが変化し、静止期に入る。本モデルにおいて、ダプトマイシンは、6 mg/kg/dayをヒトに投与したときの血漿中濃度をシミュレートした濃度で、MSSA及びMRSAに対し殺菌作用を示し、24時間後に、菌量は5.51~6.31 log<sub>10</sub> CFU/g減少した[図2.6.2: 17]。



A : MSSA、B : MRSA  
 [資料4.3: 19]

図 2.6.2: 17 静止期の菌に対する殺菌作用

#### 2.6.2.2.2.12 Post Antibiotic Effect (PAE)

ダプトマイシンはグラム陽性菌に対し、濃度依存的に Post-Antibiotic Effect (PAE) を数時間にわたり発揮することが報告されている[資料4.3: 20] [資料4.3: 2]。

*E. faecalis* 及び *S. aureus* に、15 µg/mL のダプトマイシンを2時間曝露し、経時的に生菌数を測定したところ、*S. aureus* の臨床分離株4株に対して PAE は2.4～5.3時間、*E. faecalis* の臨床分離株2株に対して PAE は3.5～3.9時間であった[資料4.3: 20]。

また、*E. faecalis* 及び *S. aureus* を、0.25～16 µg/mL のダプトマイシンで2時間処理し、バイオルミネセンス法により測定した菌中 ATP 量を指標として PAE を評価したところ、PAE はダプトマイシン濃度に依存して増加し、8～16 µg/mL の濃度で6.3～6.7時間の PAE を示した[資料4.3: 2]。

#### 2.6.2.2.2.13 他抗菌薬とのin vitro併用効果

In vitro における種々の抗菌薬併用試験により、ダプトマイシンは、併用投与の可能性のある他抗菌薬の活性を低下させないことが示唆された。これまで、ダプトマイシンと他の抗菌薬間で明らかな拮抗作用が示された報告はない。

70の臨床分離株 [*S. aureus*、*S. epidermidis*、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)、*E. faecalis*、*E. faecium*、*S. pneumoniae*及び緑色レンサ球菌群各10株] を用いて、ダプトマイシンと25種の抗菌薬との併用効果をin vitroチェッカーボード法により検討した[資料4.2.1.1.17: Report\_Adam]。その結果、ほとんどのケースで相加的若しくは不変（相互作用なし）の結果が得られた[表2.6.2: 22]。相乗効果は、ダプトマイシンとゲンタマイシン（試験菌株の37.1%）又はアミカシン（同22.9%）との併用で高頻度に認められ、また、試験菌株のうちEnterococcus属の菌株で多くみられる傾向があった。この試験では拮抗的な作用は認められなかった。

表 2.6.2: 22 ダプトマイシンと他の抗生剤との in vitro 併用効果

併用剤	各作用を示した割合 (%) <sup>†</sup>			
	相乗的	相加的	不変	拮抗的
アンピシリン	1.4	44.3	54.3	0
アパラシリン	0	58.6	41.4	0
オーグメンチン	0	52.9	47.1	0
メズロシリン	2.9	47.1	50.0	0
ペニシリン G	1.4	58.6	40.0	0
ピペラシリン	5.7	45.7	48.6	0
チカルシリン+クラブラン酸 <sup>‡</sup>	0	45.7	48.6	0
アズトレオナム <sup>‡</sup>	0	18.6	52.9	0
セファマンドール	1.4	61.4	37.1	0
セファゾリン	0	50.0	50.0	0
セフメノキシム	11.4	40.0	48.6	0
セフォタキシム	17.1	42.9	40.0	0
セフォチアム	0	80.0	20.0	0
セフォキシチン	0	58.6	41.4	0
セフトジジム <sup>‡</sup>	0	38.6	58.6	0
セフチゾキシム <sup>‡</sup>	5.7	40.0	41.4	0
セフトリアキソン	10.0	34.3	55.7	0
セフロキシム <sup>‡</sup>	7.1	42.9	47.1	0
イミペネム	8.6	61.4	30.0	0
アミカシン	22.9	44.3	32.9	0
ゲンタマイシン	37.1	52.9	10.0	0
トブラマイシン	1.4	31.4	67.1	0
シプロフロキサシン	1.4	38.6	60.0	0
エノキサシン	0	28.6	71.4	0
オフロキサシン <sup>‡</sup>	0	24.3	61.4	0

<sup>†</sup> 試験菌: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* 及び緑色レンサ球菌群各10株、合計70株。  
<sup>‡</sup> 未試験の菌株あり。

さらに、各種抗菌薬とダプトマイシンとの併用効果を in vitro で検討した[資料4.2.1.1.18: DAP\_MICRO\_05\_ ] [資料4.3: 21]。

80の臨床分離株 [MRSA 20株、MSSA 20株、バンコマイシン感受性*E. faecalis* 20株及びバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 20株] に対するダプトマイシンと他の抗菌薬 (イミペネム、ゲンタマイシン、アズトレオナム、アンピシリン、セフェピム、セフトリアキソン、オキサシリン) の併用効果をチェッカーボード法により評価した。結果を[表2.6.2: 23]に示す。MRSA 20株では、相乗効果ありと評価された菌株は0~20%であり、ほとんどの菌株は、併用効果に関して不変 (相互作用なし) であった。バンコマイシン感受性*E. faecalis*に対してダプトマイシンとセフトリアキソンとを併用したときに、最も高い率 (75%の株) で相乗効果が認められた。全般的に、MSSAに対しては、ダプトマイシンと他の抗菌薬との併用効果は不変がほとんどであった。なお、MSSAの1

株では、ダプトマイシンとアンピシリンの併用において、チェッカーボード法では拮抗作用がみられたが、次に述べる殺菌曲線の検討では拮抗作用はみられなかった ([表2.6.2: 24]のMSSA-454)。

表 2.6.2: 23 ダプトマイシンと他抗菌薬との併用で相乗効果がみられた菌株の割合

併用抗菌薬	VSEF <sup>†</sup> (N=20)	VRE <sup>‡</sup> (N=20)	MRSA (N=20)	MSSA (N=20)
イミペネム	35%	10%	5%	0%
ゲンタマイシン	5%	10%	5%	0%
アズトレオナム	0%	0%	5%	5%
アンピシリン	5%	10%	20%	0% <sup>§</sup>
セフェピム	35%	10%	5%	5%
セフトリアキソン	75%	15%	5%	0%
オキサシリン	評価せず	評価せず	12% <sup>  </sup>	10%
オキサシリン+NaCl	評価せず	評価せず	0%	20%

相乗効果は、FIC index ≤ 0.5と定義した。  
<sup>†</sup> VSEF: バンコマイシン感受性 *E. faecalis*  
<sup>‡</sup> VRE: バンコマイシン耐性 *E. faecium* 19株及びバンコマイシン耐性 *E. faecalis* 1株  
<sup>§</sup> 1株では FIC index > 4.0であり拮抗作用を示した。  
<sup>||</sup> MRSA 17株で評価した。  
 [資料4.2.1.1.18: DAP\_MICRO\_05\_■] [資料4.3: 21]

チェッカーボード法による併用効果を確認するために、VSEF、VRE、MRSA及びMSSAより各2株を選択し、殺菌曲線の検討を行った[資料4.2.1.1.18: DAP\_MICRO\_05\_■] [資料4.3: 21]。検討した8菌株のチェッカーボード法におけるfractional inhibitory concentration index (FIC index) 及び殺菌曲線結果 (6及び24時間後の減少菌数) を[表2.6.2: 24]に示す。バンコマイシン感受性*E. faecalis* に対しては、チェッカーボード法で相乗効果と判定された5つの併用薬剤のうち3つのみが殺菌曲線により相乗効果が確認された。VREに対しては、イミペネムと1/4 MIC、6時間併用後の殺菌曲線結果により相乗効果が確認された。MRSAに対しては、チェッカーボード法の結果と殺菌曲線の結果が一致し、MRSAに対するダプトマイシンと、ゲンタマイシン、セフェピム及びアズトレオナムとの併用は、いずれも1/4 MIC、6時間併用後の殺菌曲線結果により相乗効果が確認された。特にダプトマイシンとゲンタマイシンとの併用では最も強い相乗効果が認められ、1/4 MIC及び1/8 MICのいずれの濃度でも6時間及び24時間併用後に殺菌作用が認められた。MSSAでは、いずれの株も薬物の相互作用は認められなかった。殺菌曲線の検討で最も強い併用効果が認められたのは、MRSA-48株に対するダプトマイシンとゲンタマイシンの併用、並びにVSEF-414株に対するダプトマイシンとイミペネムの併用であった。

表 2.6.2: 24 選択した菌株におけるダプトマイシンと他抗菌薬との併用効果（チェッカーボード法及び殺菌曲線）

菌株	併用抗菌薬 <sup>†</sup> (MIC : µg/mL)	チェッカーボード法			殺菌曲線 <sup>‡</sup> (log <sub>10</sub> reduction CFU/mL)			
		DAP <sup>†</sup> MIC (µg/mL)	併用時 MIC DAP/併用 抗菌薬	FIC index <sup>‡</sup>	6時間後		24時間後	
					1/4 MIC	1/8 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
VRE-330	CTRX (4096)	1	0.25/256	0.31 (S)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
VRE-100	IPM (256)	4	1/64	0.50 (S)	≥2 (S)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
VSEF-414	IPM (1)	1	0.25/0.03	0.28 (S)	≥3 (S, C)	≥3 (S, C)	≥3 (S, C)	≤2 (NI)
	CTRX (256)	1	0.25/4	0.27 (S)	≥3 (S, C)	≥2 (S)	≥3 (S, C)	≤2 (NI)
	ABPC (1)	1	0.25/0.25	0.50 (S)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
VSEF-417	CFPM (32)	2	0.5/4	0.38 (S)	1 (NI)	≥2 (S)	≥3 (S, C)	≤2 (NI)
	CTRX (256)	2	0.5/2	0.26 (S)	1 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
MRSA-48	GM (64)	0.25	0.06/16	0.49 (S)	≥3 (S, C)	≥3 (S, C)	≥3 (S, C)	≥3 (S, C)
	CFPM (128)	0.25	0.06/32	0.49 (S)	≥3 (S, C)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
MRSA-340	AZT (4096)	1	0.25/512	0.38 (S)	≥2 (S)	≤2 (NI)	≥3 (S, C)	≤2 (NI)
MSSA-454	ABPC (0.06)	0.25	0.06/0.25	4.41 (A)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)
MSSA-311	GM (0.125)	0.06	0.125/0.125	3.08 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)	≤2 (NI)

<sup>†</sup> ABPC : アンピシリン、CTRX : セフトリアキソン、AZT : アズトレオナム、DAP : ダプトマイシン、CFPM : セフェピム、GM : ゲンタマイシン、IPM : イミペネム  
<sup>‡</sup> S : 相乗作用、A : 拮抗作用、NI : 相互作用なし、C : 殺菌作用。  
 下線は相乗作用を示す  
 [資料4.2.1.1.18: DAP\_MICRO\_05\_ ] [資料4.3: 21]

VRE（バンコマイシンのMIC ≥ 256 µg/mL）に対する、ダプトマイシンとリファンピシン又はアンピシリンとの併用効果をin vitroで検討した[資料4.2.1.1.18: DAP\_MICRO\_05\_ ] [資料4.3: 22]。sub-MICのダプトマイシンを含有したCa<sup>2+</sup>添加MHAを用いて、リファンピシン又はアンピシリンのMICをEtestにより測定し、ダプトマイシン非含有培地でのMICと比較することにより併用効果を評価した。結果を[表2.6.2: 25]に示す。試験菌株のうちリファンピシン耐性菌（リファンピシンのMIC ≥ 12 µg/mL）15株中11株（73.3%）で、ダプトマイシンとの併用によりリファンピシンのMICが顕著に低下し、相乗効果が認められた（1/4 MICのダプトマイシン存在下で、リファンピシンのMICの平均は0.22 µg/mL）。また、アンピシリンとダプトマイシンの併用でも、アンピシリン耐性菌（アンピシリンのMIC ≥ 128 µg/mL）19株中13株（68.4%）で相乗効果が認められた。



表 2.6.2: 25 VRE に対するダプトマイシンとリファンピシン又はアンピシリンとの併用効果

株	ダプトマイシン MIC (µg/mL)	リファンピシン MIC (µg/mL)	1/4MIC ダプトマイシン併用時のリファンピシン MIC (µg/mL)	相乗効果 <sup>†</sup>	アンピシリン MIC (µg/mL)	1/4MIC ダプトマイシン併用時のアンピシリン MIC (µg/mL)	相乗効果 <sup>†</sup>
1	2	32	0.0125	あり	192	64	なし
2	2	> 32	0.38	あり	> 256	128	あり
3	2	> 32	0.125	あり	> 256	48	あり
4	2	> 32	0.094	あり	128	12	あり
5	4	> 32	0.125	あり	> 256	24	あり
6	1	> 32	0.19	あり	> 256	64	あり
7	2	> 32	0.047	あり	> 256	96	あり
8	2	> 32	0.38	あり	> 256	48	あり
9	2	> 32	0.75	あり	> 256	> 256	なし
10	2	12	0.125	あり	> 256	24	あり
11	1	16	0.19	あり	> 256	32	あり
12	2	> 32	32	なし	> 256	> 256	なし
13	2	> 32	32	なし	> 256	64	あり
14	2	> 32	32	なし	> 256	64	あり
15	2	> 32	32	なし	> 256	> 256	なし
16	2	0.094	0.023	あり	> 256	> 256	なし
17	2	0.023	0.002	あり	128	6	あり
18	2	0.064	0.032	なし	> 256	> 256	なし
19	2	0.047	0.032	なし	> 256	96	あり

<sup>†</sup> FIC index ≤ 0.5  
[\[資料4.2.1.1.18: DAP\\_MICRO\\_05\\_ \]](#) [\[資料4.3: 22\]](#)

#### 2.6.2.2.2.14 ダプトマイシンに対する感受性判定基準

米国では、2003年9月に Cubist 社が米国食品医薬品庁 (FDA) よりダプトマイシンの製造販売承認を受け、2004年11月に FDA より承認されたものと同じの感受性判定基準が、米国臨床検査標準協会 (CLSI) で承認された。

ダプトマイシンに対する主要グラム陽性菌の感受性判定基準を[\[表2.6.2: 26\]](#)に示す[\[1.6.2.2 項\]](#) [\[資料4.3: 51\]](#)。

表 2.6.2: 26 ダプトマイシンに対する感受性判定基準

菌種	液体希釈法による MIC (µg/mL) †			Etest strip による MIC (µg/mL) ‡		
	S	I	R	S	I	R
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性及びメチシリン耐性)	≤1	(c)	(c)	≤1	(c)	(c)
<i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> 及び <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	≤1	(c)	(c)	≤1	(c)	(c)
<i>E. faecalis</i> (バンコマイシン感受性株のみ)	≤4	(c)	(c)	≤4	(c)	(c)

† *S. aureus* 及び *E. faecalis* の感受性判定基準は、50 µg/mL Ca<sup>2+</sup>含有 MHB を用いた液体希釈法のみ適用可能である。*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属の感受性判定基準は、2~5%ウマ溶血液添加、50 µg/mL Ca<sup>2+</sup>含有 MHB を用い、直接コロニー懸濁液を接種して好気条件下35°C で20~24時間培養した液体希釈法のみ適用可能である。

‡ この感受性判定基準は、Ca<sup>2+</sup>濃度が十分高い MHA を用い、使用説明書に従って実施した試験のみに適用可能である。

(c) 現時点ではダプトマイシン耐性分離株に関するデータが存在しないため、「感受性 (S)」以外のカテゴリーを定義することはできない。検査結果から「非感受性」のカテゴリーに属することが示唆された分離株は再検査を行い、結果が確認された場合は、当該分離株を中央検査機関に送付し、詳細な検査を実施する。

## 2.6.2.2.3 感染動物を用いた試験

複数の感染動物モデルを用いて、ダプトマイシンの有効性を評価した[表2.6.2: 27]。ダプトマイシンは、*S. aureus* (MRSAを含む)、*Streptococcus*属、並びにVREを含む*E. faecalis*及び*E. faecium*感染モデルに対して有効性が認められた。この効果は、全般的にin vitro抗菌活性と類似し、バンコマイシンの有効用量をおおむね下回る用量で認められた。

表 2.6.2: 27 感染動物モデルを用いたダプトマイシンの有効性評価試験

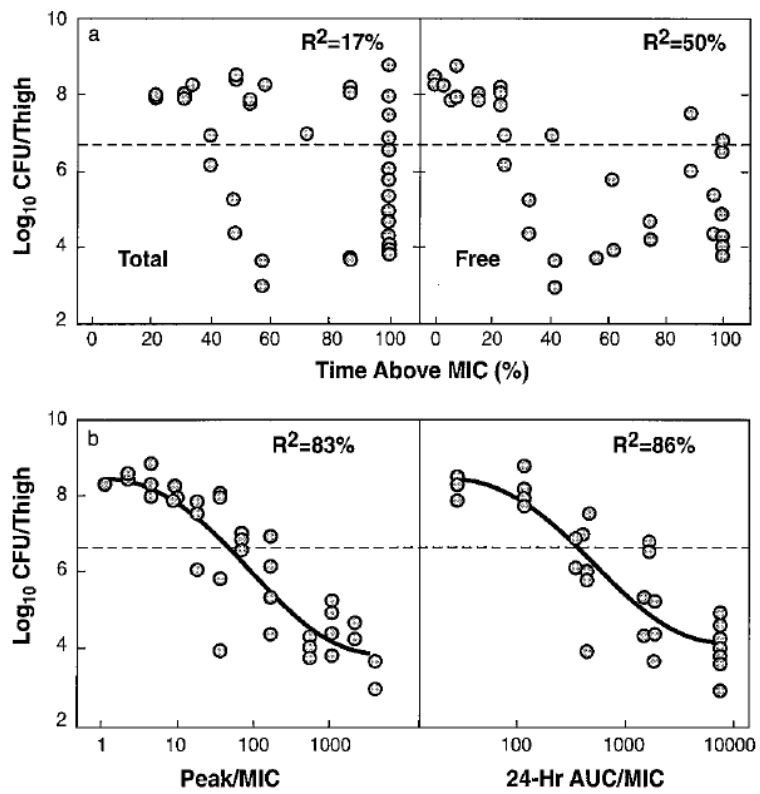
感染動物	感染症、感染部位	試験菌
マウス	軟部組織、大腿部	<i>S. aureus</i> (MSSA、MRSA)、 <i>S. pneumoniae</i> 、 <i>E. faecium</i>
	腎	<i>E. faecalis</i> 、 <i>E. faecium</i>
	菌血症、腹膜炎	<i>S. aureus</i> (MSSA、MRSA)、MRSE、 <i>S. pneumoniae</i> 、 <i>S. pyogenes</i> 、 <i>E. faecalis</i> (VRE)
	血行性肺炎	<i>S. aureus</i> (MRSA)
ハムスター	呼吸器	MRSA
ラット	皮下膿瘍	<i>S. aureus</i> (MRSA、MSSA)
	感染性心内膜炎	<i>S. aureus</i> (MSSA、MRSA)、 <i>E. faecalis</i>
	血行性肺炎	<i>S. aureus</i> (MSSA、MRSA)
	腎	<i>E. faecalis</i>
ウサギ	感染性心内膜炎	<i>S. aureus</i> (MSSA、MRSA)、MRSE、 <i>Streptococcus</i> 属、 <i>Enterococcus</i> 属

#### 2.6.2.2.3.1 大腿部感染モデル

軟部組織感染症モデルとして *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *E. faecium* によるマウスの大腿部感染モデルを用い、ダプトマイシンの *in vivo* 抗菌活性を検討した。ダプトマイシンの有効性と最も良好な相関性を示す PK/PD パラメータは、AUC/MIC 比と考えられた。

Safderは、好中球減少マウスの大腿部感染モデルを用いてダプトマイシンの有効性を評価した [資料4.3: 23]。ICR/Swissマウスにシクロホスファミドを投与することにより好中球減少症を誘発し、マウス大腿部に *S. aureus*、*S. pneumoniae* 又は *E. faecium* を接種した。マウスに、0.20～400 mg/kg/dayのダプトマイシンを、1日1、2、4又は8回に分割して皮下投与し、24時間後の大腿部の生菌数を測定した。有効性と良好な相関関係を示すPK/PDパラメータを決定するために、Time above MIC、 $C_{max}/MIC$ 比及びAUC/MIC比と残存生菌数間における非線形回帰分析を行った。その結果、*S. aureus*及び*S. pneumoniae*に対して、 $C_{max}/MIC$ 比及びAUC/MIC比が、*in vivo*での有効性と良好に相関するPK/PDパラメータであった ( $C_{max}/MIC$ 比及びAUC/MIC比の $R^2$ は、それぞれ83～87%及び86%) [図2.6.2: 18]。一方、Time above MICと有効性との相関は認められなかった (血漿中総薬物濃度を基にすると $R^2 = 8\sim 17\%$ 、蛋白非結合型薬物濃度を基にすると $R^2 = 47\sim 50\%$ )。 *S. pneumoniae*、*S. aureus*及び*E. faecium*に対して静菌作用を示すために必要な $C_{max}/MIC$ 比は、それぞれ11.8～35.5、59～93.6及び0.14～0.25であり、AUC/MIC比は、それぞれ74.7～237、388～537及び0.94～1.67であった [表2.6.2: 28]。

さらに本試験では*in vivo* PAEについても検討し、ダプトマイシンは用量依存的な殺菌作用及び*in vivo* PAEを示した [図2.6.2: 19]。10 mg/kgのダプトマイシンを投与したときの*in vivo* PAEは、蛋白非結合型薬物濃度を基にした場合、*S. aureus*及び*S. pneumoniae*に対して、それぞれ4.8時間及び10.8時間であった [表2.6.2: 29]。



(a) Time above MIC と大腿部菌数との関連性

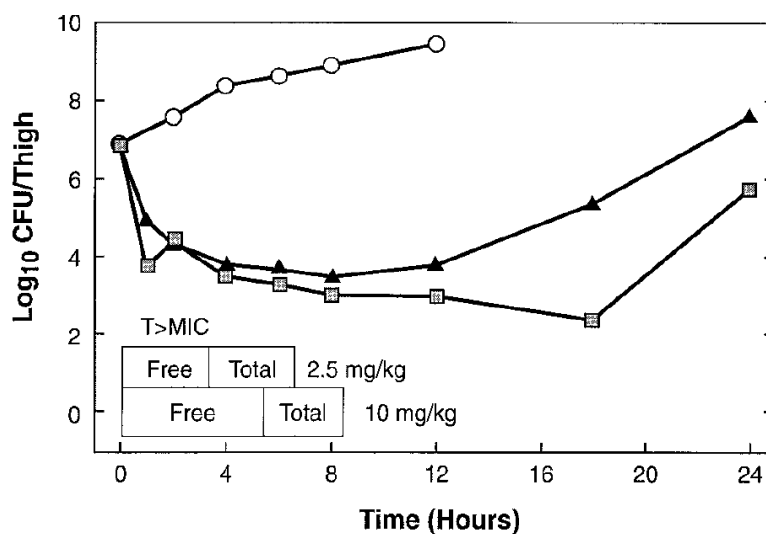
(b)  $C_{\max}/\text{MIC}$  比及び  $\text{AUC}/\text{MIC}$  比と大腿部菌数との相関性

[資料4.3: 23]

図 2.6.2: 18 ダプトマイシンの種々治療レジメンにおける PK/PD パラメータと大腿部菌数との関連性

表 2.6.2: 28 好中球減少マウスの *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *E. faecium* 大腿部感染モデルにおいて静菌作用に要する AUC/MIC 比及び  $C_{max}/MIC$  比

菌株	ダプトマイシン MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC/MIC 比	$C_{max}/MIC$ 比
<i>S. aureus</i> ATCC25923	0.5	388	59
<i>S. aureus</i> ATCC33591	0.5	537	93.6
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0.5	420	66.2
<i>S. aureus</i> ATCC6538p	0.5	409	63.6
<i>S. aureus</i> (平均 $\pm$ 標準偏差)		438 $\pm$ 67	70.6 $\pm$ 15.6
<i>S. pneumoniae</i> ATCC10813	0.12	168	25.1
<i>S. pneumoniae</i> CDC145	0.12	74.7	11.8
<i>S. pneumoniae</i> CDC1199	0.12	203	30.5
<i>S. pneumoniae</i> CDC1396	0.12	117	17.4
<i>S. pneumoniae</i> CDC673	0.12	237	35.5
<i>S. pneumoniae</i> CDC1325	0.25	199	29.8
<i>S. pneumoniae</i> CDC49619	0.25	182	27.3
<i>S. pneumoniae</i> CDC1020	0.25	126	18.9
<i>S. pneumoniae</i> (平均 $\pm$ 標準偏差)		160 $\pm$ 51	24 $\pm$ 7.6
<i>E. faecium</i> VA 20	2	0.94	0.14
<i>E. faecium</i> VA 21	2	1.67	0.25
[資料4.3: 23]			



ダプトマイシン用量 : 0 (○)、2.5 (▲) 及び10 (■) mg/kg

T> MIC : 血漿中濃度が MIC を上回る時間

[資料4.3: 23]

図 2.6.2: 29 好中球減少マウスの *S. pneumoniae* ATCC10813 大腿部感染モデルにおけるダプトマイシンの抗菌活性

表 2.6.2: 29 好中球減少マウスの *S. aureus* 及び *S. pneumoniae* 大腿部感染モデルにおける in vivo PAE

ダプトマイシン用量 (mg/kg)	PAE 算出に用いた血漿中薬物濃度	PAE (時間)	
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>
2.5	総薬物濃度	0.4	2.9
	蛋白非結合型薬物濃度	5.5	8.8
10	総薬物濃度	5.0	6.6
	蛋白非結合型薬物濃度	4.8	10.8

[資料4.3: 23]

Louieは、好中球減少マウスを用いた*S. aureus*大腿部感染モデルにおいて、ダプトマイシンの有効性と関連するPK/PDパラメータを検討した[資料4.3: 24]。感染マウスに0、2.5、5.6又は15 mg/kgのダプトマイシンを1日1、2又は4回に均等分割して腹腔内投与し、各群の大腿部菌数を比較した。その結果、投与スケジュールを変更しても1日投与量が同じであれば同様な有効性を示したことから、AUC/MIC比が有効性に関連するパラメータであることが示唆された[表2.6.2: 30]。

表 2.6.2: 30 好中球減少マウスの *S. aureus* 大腿部感染モデルにおけるダプトマイシンの PK/PD パラメータと有効性

ダプトマイシン総投与量 (mg/kg/24h)	用法 <sup>†</sup>	C <sub>max</sub> /MIC <sup>‡</sup> 比	Time above MIC/ 24h	AUC/MIC 比	<i>S. aureus</i> 生菌数 (log <sub>10</sub> CFU/g) <sup>§</sup>
2.5	1日1回2.5 mg/kg	8.28	5.0	20.06	6.54
	1日2回1.25 mg/kg、q12h	4.14	9.1	21.28	6.83
	1日4回0.625 mg/kg、q6h	2.07	17.2	23.72	6.61
5.6	1日1回5.6 mg/kg	18.54	6.08	43.41	5.12
	1日2回2.8 mg/kg、q12h	9.27	10.17	44.63	4.96
	1日4回1.4 mg/kg、q6h	4.63	18.34	47.08	5.02
15.0	1日1回15.0 mg/kg	49.65	9.44	114.24	3.73
	1日2回7.5 mg/kg、q12h	24.83	13.52	115.46	3.82
	1日4回3.75 mg/kg、q6h	12.41	21.34	117.90	3.68

<sup>†</sup> 感染2時間後にダプトマイシンの初回投与を行い、治療時間は24時間とした。  
<sup>‡</sup> *S. aureus* ATCC 29213に対するダプトマイシンの MIC は100%マウス血清中で1 µg/mLであった。  
<sup>§</sup> 最終投与24時間後の屠殺時菌量  
[\[資料4.3: 24\]](#)

さらに、好中球減少マウスの *S. aureus* 大腿部感染モデルを用いて、有効性を示すのに必要な AUC/MIC 比を検討した[\[資料4.2.1.1.19: DAP026MC\]](#)。本試験では、ダプトマイシンに対する感受性が異なる、遺伝的に共通の野生株より派生した *S. aureus* 分離株を用いた（ダプトマイシンの MIC=1~16 µg/mL）。

好中球減少マウス大腿部に7.3 log<sub>10</sub> CFU の *S. aureus* を接種し、2.5~100 mg/kg/day のダプトマイシンを24時間ごとに3回投与した。各分離株において3用量群を設定し、1群5匹のマウスを用いた。有効性の定義としては非常に厳しい、初回接種菌量から3 log<sub>10</sub> CFU の減少、すなわち4.3 log<sub>10</sub> CFU 以下に菌数が減少した場合を有効とした。この厳しい有効性の定義は、本モデルを菌血症及び感染性心内膜炎における殺菌活性をも評価しうるものにするために設定した。

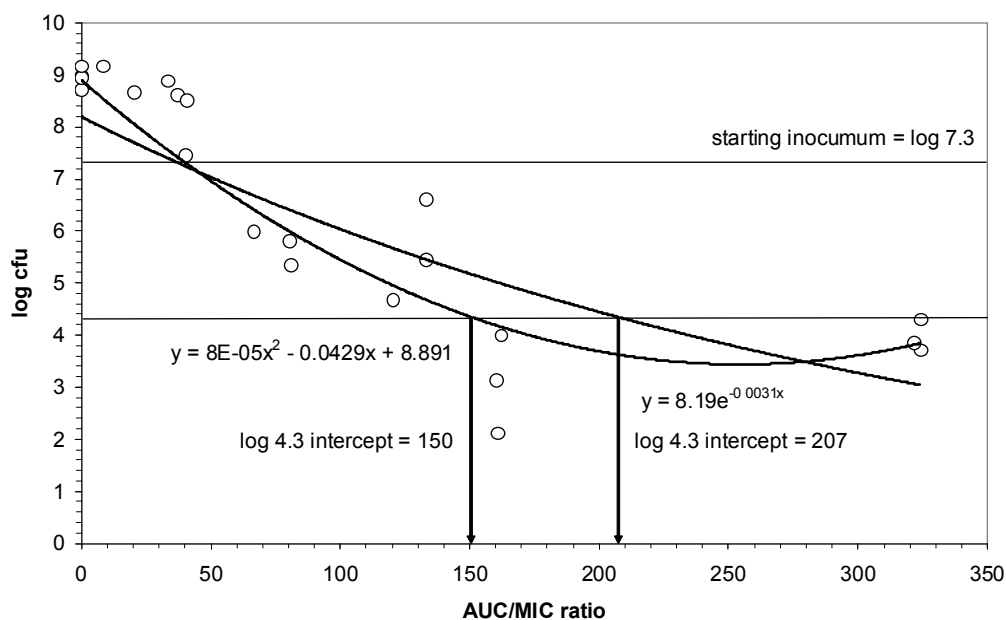
ダプトマイシンは *S. aureus* 株に対して用量依存的な抗菌活性を示し、MICが1及び2 µg/mLの株ではダプトマイシンのAUCが250~275 µg·hr/mLで有効性を示した[\[表2.6.2: 31\]](#)。一方、MICが4 µg/mLの株ではダプトマイシンのAUCとして453 µg·hr/mL、MICが8及び16 µg/mLの株ではダプトマイシンのAUCとして> 1000 µg·hr/mLが、有効性を示すために必要であった。3 log<sub>10</sub> CFUの菌数減少に要するAUC/MIC比は、MICが2 µg/mL以上の株ではほぼ同様な値を示した。

表 2.6.2: 31 好中球減少マウスの *S. aureus* 大腿部感染モデルにおける  $3 \log_{10}$  CFU 菌数減少に必要な AUC/MIC 比

<i>S. aureus</i> 株	ダプトマイシン MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$3 \log_{10}$ CFU 菌数減少に要する AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$3 \log_{10}$ CFU 菌数減少に要する AUC/MIC 比
MW2 (親株)	1	275	275.0
1694	2	250	125.0
1695	4	453	113.2
1615	8	1031	128.9
1616	16	1766	110.3

[資料4.2.1.1.19: DAP026MC]

各菌株における各用量群の残存生菌数の結果を用いて、 $3 \log_{10}$  CFU菌数減少に必要なAUC/MIC比を算出した。*S. aureus*分離株5株の各用量におけるAUC/MIC比及び残存生菌数 ( $\log_{10}$  CFU) をプロットしたグラフを[図2.6.2: 20]に示す。本分析では、二つの異なる回帰分析を行った。第1の分析は全データを均等に重み付けした二次多項式による回帰分析であり、 $3 \log_{10}$  CFU菌数減少に要するAUC/MIC比は150であった。第2の分析では、感受性判定基準に近いMIC 1及び2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株に重み付けをし、対数回帰分析を行ったところ、 $3 \log_{10}$  CFU菌数減少に要するAUC/MIC比は207であった。



[資料4.2.1.1.19: DAP026MC]

図 2.6.2: 20 好中球減少マウスの *S. aureus* 大腿部感染モデルにおける生菌数 ( $\log_{10}$  CFU) と AUC/MIC 比の関連性



### 2.6.2.2.3.2 皮下膿瘍モデル

*S. aureus* によるラット皮下膿瘍モデルに対するダプトマイシンの有効性を検討した[資料4.3: 25]。ラット皮下へのMRSA又はMSSA接種により皮下膿瘍モデルを作製し、ダプトマイシン(10 mg/kg、1日2回)又はバンコマイシン(125 mg/kg、1日2回)を連日投与した。投与10日後の膿瘍中の生菌数は、対照群と比較してダプトマイシンで5.4~6.8 log<sub>10</sub> CFU減少し、ダプトマイシンの速やかな殺菌作用が認められた。一方、バンコマイシン投与群の生菌数は、対照群と比較して3.0~4.2 log<sub>10</sub> CFUの減少であり、その効果はダプトマイシンを有意に下回った。

### 2.6.2.2.3.3 菌血症モデル

ダプトマイシンは、抗菌薬耐性及び感受性の各種グラム陽性菌による、致死性の菌血症モデルに対して有効性を示した。

マウスを用いた*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、MSSA及びバンコマイシン耐性*E. faecalis* (VRE)菌血症モデルでは、ダプトマイシン投与によりマウスの生存率が上昇し、そのときの50%有効量(ED<sub>50</sub>)は2 mg/kg未満であった[表2.6.2: 32] [資料4.2.1.1.6: Report Preston\_19] [資料4.3: 26]。MRSA菌血症モデルでは、ダプトマイシンのED<sub>50</sub>は1~9.6 mg/kgであり、MRSE菌血症モデルでのED<sub>50</sub>は14~19 mg/kgであった。MRSA及びMRSEに対しては、有効性を発揮するのに比較的高用量を要したが、MRSA及びMRSEの全身感染症を確立するため、宿主動物にX線照射による免疫抑制をかけたことが関連した可能性もありうる。

表 2.6.2: 32 マウスの致死性菌血症モデルにおけるダプトマイシンの in vitro 及び in vivo 抗菌活性

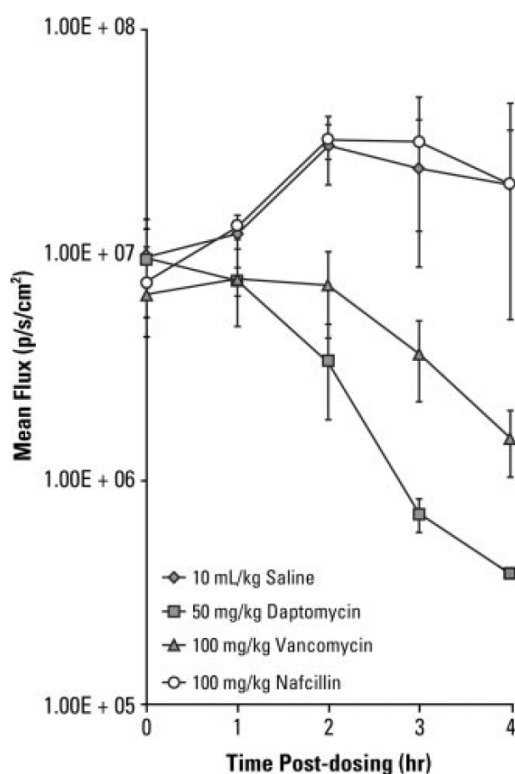
菌株	In vitro MIC (µg/mL)	In vivo ED <sub>50</sub> (mg/kg) †
<i>S. aureus</i> 3055 (Penicilin-sensitive)	0.5	1.36
<i>S. aureus</i> ST201 (MSSA)	0.5	0.6
<i>S. aureus</i> ST56 (MRSA)	2	1
<i>S. aureus</i> ST57 (MRSA)	1	9.6
<i>S. aureus</i> ST59 (MRSA)	1	4.2
<i>S. aureus</i> ST60 (MRSA)	0.5	2.7
<i>S. aureus</i> ST210 (MRSA)	1	2.1
<i>S. aureus</i> ST329 (MRSA)	0.5	8.1
<i>S. epidermidis</i> ST277 (MRSE)	1	14
<i>S. epidermidis</i> ST278 (MRSE)	1	19
<i>S. pneumoniae</i> Park I	0.12	0.3
<i>S. pyogenes</i> C203	0.06	0.1
<i>E. faecalis</i> #80 (VRE)	2.5	1.2

† ED<sub>50</sub>: 50%生存率を与える用量。*E. faecalis* #80では、菌の腹腔内接種直後及び4時間後にダプトマイシンを皮下投与し、他の菌株では、菌の腹腔内接種1時間後及び5時間後にダプトマイシンを皮下投与した。  
 [資料4.2.1.1.6: Report Preston\_19] [資料4.3: 26]

マウスの致死性 VRE 菌血症モデルでは、ダプトマイシン 5 mg/kg、1日2回の皮下投与により、すべてのマウスが生存したのに対し、バンコマイシン及びシプロフロキサシンは、50 mg/kg、1日2回の皮下投与でもすべての動物が死亡した[資料4.3: 26]。

*S. aureus* によるマウスの菌血症モデルでは、ダプトマイシン5及び10 mg/kg の投与により、マウスの生存率が対照群と比較して有意に上昇した[資料4.3: 27]。さらに、生存動物から採取した血液及び臓器より菌の培養を行った結果、*S. aureus* の消失が確認された動物の割合が、対照群 (16%) よりダプトマイシン群 (55~73%) で有意に高い結果が得られた。また、ダプトマイシンの有効性は、動物生存率及び菌消失率を指標にした場合、バンコマイシンと同等であった。

マウスのMRSA腹膜炎モデルでは、ダプトマイシンの速やかな殺菌作用が確認された[資料4.3: 28]。本試験では、MRSA分離株にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだプラスミドを取り込ませた *S. aureus* Xen-1 を作製し、マウスの腹腔内に接種した。このプラスミドにより生菌は発光性を有し、マウス体内の様子を非侵襲的に可視化することができる。50 mg/kgのダプトマイシン投与により、発光量は、対照群と比較して投与2時間後で89%減少し、投与3から4時間後までにそれぞれ97及び98%減少した。一方、バンコマイシン100 mg/kg投与では、発光量は投与2時間後で76%減少、投与3及び4時間後ではそれぞれ85及び92%減少に止まった[図2.6.2: 21]。



[資料4.3: 28]

図 2.6.2. 21 マウスの *S. aureus* Xen-1 (MRSA) 腹膜炎モデルにおけるダプトマイシンの殺菌作用

#### 2.6.2.2.3.4 感染性心内膜炎モデル

多くの試験において、ラット及びウサギを用いた感染性心内膜炎モデルに対するダプトマイシンの有効性が報告されている[表2.6.2: 33]。これら試験では、ラット及びウサギの大動脈弁にカテーテルを挿入後、菌を静脈内接種することにより実験的に大動脈弁心内膜炎を誘発した。これらほとんどの試験において、抗菌薬投与は感染の24時間後から開始し、2~6日間継続した。感染性心内膜炎の予防モデルでも同様の手法を用いたが、抗菌薬投与を感染30分前に実施した。

ラットの MRSA 又は MSSA による感染性心内膜炎モデルでは、10 mg/kg のダプトマイシンを12時間又は24時間間隔で皮下注射することにより有効性が認められ、心内膜疣贅の菌数が対照群と比較して6 log<sub>10</sub>CFU 以上減少した[資料4.3: 30] [資料4.3: 32]。 *Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属菌株を感染させたその他の試験でも、ダプトマイシン投与により心内膜疣贅の菌数減少が認められ、100%の動物で心内膜疣贅の菌消失がみられた試験もあった[資料4.3: 29] [資料4.3: 31] [資料4.3: 33]。

ウサギの *E. faecium* による感染性心内膜炎モデルに対しては、10又は12mg/kg のダプトマイシンを12時間又は8時間間隔で投与したとき有効性はほとんど認められなかった[資料4.3: 52]。しか

しながら、他の多くの試験では、ほとんどの場合、感染24時間後からダプトマイシンの投与が行われたのに対し、本試験では感染4日後から投与が開始されたことが結果に影響した可能性もある。

ラットの *E. faecalis* による感染性心内膜炎再発モデルにおいて、ダプトマイシンの有効性が認められた。これらの試験では、ラット感染性心内膜炎モデルに20又は25 mg/kg/day のダプトマイシンを5又は10日間投与し、10日間休薬した後の心内膜疣贅の菌数を測定した。その結果、対照抗菌薬（ホスホマイシン又はバンコマイシン）と比較して、ダプトマイシン投与群では、心内膜疣贅の菌消失率が高かった[資料4.3: 37] [資料4.3: 36]。

全般的に、*Enterococcus* 属による感染性心内膜炎モデルでは疣贅の菌消失がみられた動物の割合は低かったものの、抗菌薬耐性株を含む *Enterococcus* 属菌株の心内膜疣贅の菌数は、ダプトマイシンにより2~6 log<sub>10</sub> CFU 低下した。

他抗菌薬との比較では、ダプトマイシンは、*S. aureus* や *Enterococcus* 属菌株の心内膜疣贅の菌数を、バンコマイシンと同程度若しくはそれ以下に減少させることから、ダプトマイシンは、他剤に匹敵する治療法であることが示唆された[資料4.3: 30] [資料4.3: 38] [資料4.3: 34]。

感染性心内膜炎の予防に関しては、ウサギに MSSA、MRSA、MRSE、*E. faecalis* 及び *Streptococcus sanguis* を接種する30分前に、10 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与したところ、高率（70~100%）で心内膜疣贅の菌消失が達成された[資料4.3: 29]。

表 2.6.2: 33 感染性心内膜炎モデルに対するダプトマイシンの治療効果

菌	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	ダプトマイシンの用法 用量及び投与期間	動物	疣贅の菌が消失 した動物数 (%)	菌量 ( $\log_{10}$ CFU/g 疣贅) : ダプトマイシン群 (対照群)	資料
<i>Staphylococcus</i> 属						
MSSA	0.25	10 mg/kg iv q24h $\times$ 4日 10 mg/kg iv (予防)	ウサギ	- 19/21 (90%)	0.7 (6.7) -	[資料4.3: 29]
MRSA	0.25	10 mg/kg iv q24h $\times$ 4日 10 mg/kg iv (予防)		- 15/18 (83%)	3.9 (8.8) -	
MRSE	0.5	10 mg/kg iv q24h $\times$ 2日 10 mg/kg iv (予防)		- 10/10 (100%)	1.8 (6.9) -	
MSSA (2菌株)	0.40	8 mg/kg iv q8h $\times$ 4日	ウサギ	11/16 (69%) 3/16 (19%)	3.32 (9.74) 4.14 (9.02)	[資料4.3: 31]
MRSA	0.20	8 mg/kg iv q8h $\times$ 4日		17/17 (100%)	2.43 (8.79)	
MSSA <sup>†</sup>	0.25	10 mg/kg sc q12h $\times$ 6日 10 mg/kg sc q24h $\times$ 6日	ラット	(81%) (60%)	< 2 (9.14) < 2 (9.14)	[資料4.3: 30]
MRSA <sup>†</sup>	0.25	10 mg/kg sc q12h $\times$ 6日 10 mg/kg sc q24h $\times$ 6日		(61%) (75%)	< 2 (8.5) < 2 (8.5)	
MSSA <sup>†</sup>	0.25	10 mg/kg sc q24h $\times$ 5日 5 mg/kg sc q12h $\times$ 5日	ラット	1/10 (10%) 8/15 (53%)	6.80 (9.64) 3.87 (9.64)	[資料4.3: 32]
<i>Streptococcus</i> 属						
G 群 Strep.	< 0.125	10 mg/kg iv q12h $\times$ 3日 10 mg/kg iv q12h $\times$ 6日	ウサギ	8/15 (56%) 14/14 (100%)	3.50 (7.16) 2.00 (7.87)	[資料4.3: 33]
<i>S. sanguis</i>	1.0	10 mg/kg iv q24h $\times$ 2日 10 mg/kg iv (予防)	ウサギ	- 10/11 (91%)	6.6 (8.3) -	[資料4.3: 29]
<sup>†</sup> 他の用量も報告あり。 iv : 静脈内投与、sc : 皮下投与、q24h : 24時間ごと、q12h : 12時間ごと、q8h : 8時間ごと。						

表2.6.2: 33 感染性心内膜炎モデルに対するダプトマイシンの治療効果 (続き)

菌	MIC (µg/mL)	ダプトマイシンの用法用量及び投与期間	動物	疣贅の菌が消失した動物数 (%)	菌量 (log <sub>10</sub> CFU/g 疣贅) : ダプトマイシン群 (対照群)	文献
<i>Enterococcus</i> 属						
<i>E. faecalis</i>	1.6	10 mg/kg sc q12h×3日	ウサギ	0/10 (0%)	7.4 (9.0)	[資料4.3: 35]
<i>E. faecalis</i>	0.5	10 mg/kg iv q24h×3日 10 mg/kg iv (予防)	ウサギ	- 12/17 (70%)	2.1 (6.9) -	[資料4.3: 29]
<i>E. faecalis</i>	1	20 mg/kg im q12h×5日	ウサギ	0/13 (0%)	4.01 (9.12)	[資料4.3: 34]
<i>E. raffinosus</i>	0.5	20 mg/kg im q12h×5日		11/13 (85%)	2.12 (7.16)	
<i>E. faecalis</i>	4	25 mg/kg/day 持続 iv×5日 50 mg/kg/day 持続 iv×5日 25 mg/kg/day 持続 iv×10日+10日間観察	ラット	6/19 (32%) 9/21 (43%) 5/7 (71%)	2.88 (8.80) 2.90 (8.80) -	[資料4.3: 36]
<i>E. faecalis</i>	4	20 mg/kg/day×5日 (投与経路不明)+10日間観察	ラット	6/17 (35%)	-	[資料4.3: 37]
<i>E. faecalis</i>	8	100 mg/kg/day 持続 iv×5日	ラット	2/17 (12%)	4.68 (8.02)	[資料4.3: 38]
<i>E. faecium</i>	2	10 mg/kg q12h×5日 12 mg/kg q8h×5日 (投与経路不明)	ウサギ	0/8 (0%) 0/6 (0%)	6.5 (8.0) 5.5 (8.0)	[資料4.3: 52]
iv : 静脈内投与、sc : 皮下投与、im : 筋肉内投与、q24h : 24時間ごと、q12h : 12時間ごと、q8h : 8時間ごと。						

ラットを用いたMRSA感染による大動脈弁心内膜炎モデルにおいて、臨床曝露量（AUC）に相当するダプトマイシンを投与したときの薬物動態及び有効性を検討した[資料4.3: 39]。結果を[表 2.6.2: 34]に示す。ラットに40 mg/kgのダプトマイシンを皮下投与したときの平均C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24 h</sub>は、それぞれ90.9 µg/mL及び605.4 µg·hr/mLであり、ヒトに6 mg/kg静脈内投与（30分間持続）したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24 h</sub>[2.7.2 項]に類似した。ラットに25 mg/kgのダプトマイシンを投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24 h</sub>は、それぞれ63.6 µg/mL及び278.4 µg·hr/mLであった。本モデルに25及び40 mg/kgのダプトマイシンを投与したところ、対照群と比較して、ラットの生存率が有意に上昇し、心内膜疣贅の菌数が有意に減少した。また、ダプトマイシン25 mg/kg群の有効性は、バンコマイシン150 mg/kg群と有意差が認められなかったが、ダプトマイシン40 mg/kg群ではバンコマイシン150 mg/kg群よりも有意に高い（p = 0.004）有効性が認められた。本試験結果は、感染性心内膜炎に対するダプトマイシンの予定臨床用量6 mg/kgの妥当性を示す一つの根拠と考えられる。

表 2.6.2: 34 ラットの MRSA 感染性心内膜炎モデルにおけるダプトマイシンの薬物動態パラメータ及び有効性

群	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24 h</sub> (µg·hr/mL)	log <sub>10</sub> CFU/g 疣贅 (平均 ± 標準偏差)
ダプトマイシン 25 mg/kg sc q24h×5日	63.6	278.4	5.5 ± 1.7
40 mg/kg sc q24h×5日	90.9	605.4	4.2 ± 1.5
バンコマイシン 150 mg/kg iv q24h×5日	ND	ND	7.1 ± 2.5
溶媒	-	-	10.6 ± 0.8
sc : 皮下投与、iv : 静脈内投与、q24h : 24時間ごと、ND : 未測定 本 MRSA に対する MIC は、ダプトマイシン1 µg/mL、バンコマイシン0.5 µg/mL。 [資料4.3: 39]			

#### 2.6.2.2.3.5 血行性肺感染モデル

感染性心内膜炎に伴ってよくみられる合併症である血行性肺感染症のげっ歯類モデルを用いて、MRSA 及び MSSA 臨床分離株に対するダプトマイシンの有効性を評価した[資料4.2.1.1.20: DAP012MC]。マイクロアガロースビーズに包埋した *S. aureus* を、ラット（MRSA 及び MSSA）又はマウス（MRSA のみ）に静脈内接種し、その24時間後からダプトマイシン、ナフシリン（MSSA 感染のみ）又はバンコマイシン（MRSA 感染のみ）の皮下投与を開始した。菌接種7日目に肺を切除し菌数を測定した。マウスの MRSA 感染モデルでは、ダプトマイシン（75 mg/kg、24時間ごと）及びバンコマイシン（100 mg/kg、24時間ごと）いずれの群も、肺菌数のばらつきが大きく、溶媒対照群と比較して有意な菌数減少は認められなかった。ラットの MRSA 及び MSSA 感染モデルにおいて、ダプトマイシン（50 mg/kg、12時間ごと、又は50～75 mg/kg、24時間ごと）は溶媒対照群と比較して肺菌数を約2 log<sub>10</sub> CFU 減少させ、MRSA に対してはバンコマイシン（100



mg/kg、12時間ごと又は24時間ごと)と同程度又はそれ以上の効果を示し、MSSA に対してはナフシリン (150 mg/kg、12時間ごと)と同程度の効果を示した。

#### 2.6.2.2.3.6 呼吸器感染モデル

正常ハムスター又は気腫誘発ハムスターを用いて MRSA による肺炎モデルに対するダプトマイシンの有効性を評価したところ、対照群と比較して動物の生存率が上昇し、その効果はバンコマイシンと同程度であったことが報告されている[資料4.3: 40] [資料4.3: 41]。一方、マウスを用いた MRSA 又は *S. pneumoniae* による経鼻感染肺炎モデルに対して、ダプトマイシンは有効性を示さなかった[資料4.3: 42]。本試験において、ダプトマイシンは肺サーファクタントと結合し、抗菌活性が低下することが示されており、それが有効性を示さなかった原因と考えられた。

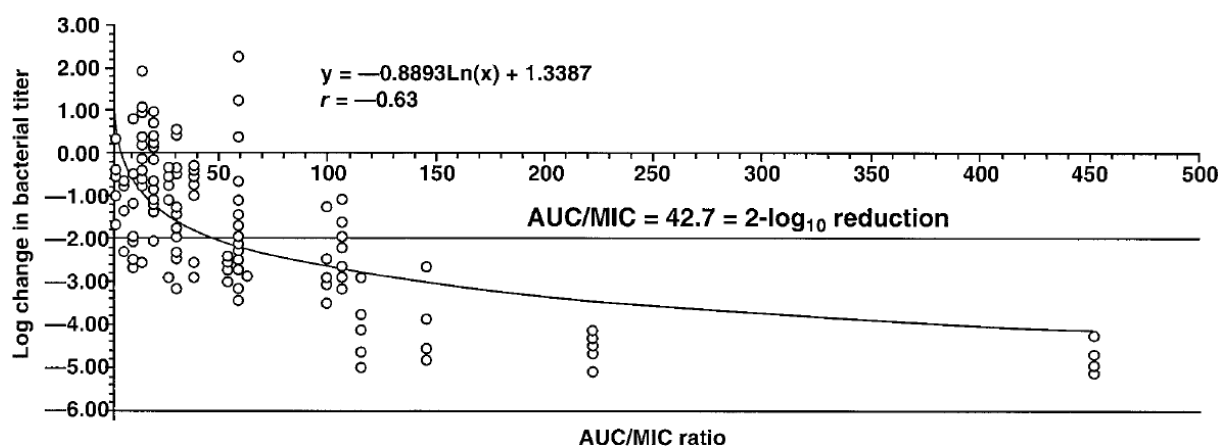
なお、臨床試験において、ダプトマイシンは市中肺炎に対して有効性を示さないことが報告されている[2.7.6.3.9 項]。

#### 2.6.2.2.3.7 *Enterococcus*属の腎感染モデル

*Enterococcus* 属菌株の活動性大腿部感染モデルの作製は困難であるため、マウス腎感染モデルを用いて *E. faecalis* 8株及び *E. faecium* 1株に対するダプトマイシンの有効性を検討した[資料4.3: 43]。なお、ダプトマイシンの主要排泄経路は腎臓であるため、腎感染モデルの試験結果を臨床での有効性に直接関連付けることには注意を要する。

本試験では、ダプトマイシンのMICが0.5~8 µg/mLの*Enterococcus*属臨床分離株を用いた。有効性の定義は、腎の菌数が2 log<sub>10</sub> CFU減少することとした。回帰分析により、菌数を2 log<sub>10</sub> CFU減少させるのに必要なAUC/MIC比を算出したところ42.7であった[図2.6.2: 22]。





[資料4.3: 43]

図 2.6.2: 22 マウスの *E. faecalis* 及び *E. faecium* 腎感染モデルにおけるダプトマイシンによる生菌数 ( $\log_{10}$  CFU) 減少と AUC/MIC 比の関連性

ラットにおける腎盂腎炎モデルに対しても、ダプトマイシンは、有効性を示すことが報告されている。ラットの *E. faecalis* による腎盂腎炎モデルにおいて、ダプトマイシン (10mg/kg、1日2回皮下投与) は、バンコマイシンと同程度の有効性を示し、有意に腎の生菌数が減少した[資料4.3: 44]。また、同モデルの別試験では、ダプトマイシン (3 mg/rat、1日2回皮下投与) とゲンタマイシン (0.8 mg/rat、1日2回筋肉内投与) の併用により、腎組織中の生菌数は、対照群及び各単剤群と比較して有意に減少した[資料4.3: 45]。

#### 2.6.2.2.3.8 他抗菌薬とのin vivo併用効果

ダプトマイシンを用いる併用療法は、複数の感染症動物モデルにおいて検討されている。

マウスを用いた MRSA 又は MSSA による細菌性膿瘍に対する遅延療法モデルでは、ダプトマイシン+リファンピシン、並びにダプトマイシン+リファンピシン+トブラマイシンの併用 (いずれの薬物も1日2回、20 mg/kg を腹腔内投与) により、単剤より高い有効性が示された[資料4.3: 46]。

ラットを用いた *Enterococcus* 属菌株の腎盂腎炎モデルでは、ダプトマイシン及びゲンタマイシンの併用療法が検討された。本モデルにダプトマイシン (10 mg/kg、1日2回皮下投与) 及びゲンタマイシン (1.5 mg/kg、1日2回筋肉内投与) を併用した場合、腎内菌数及び感染腎数の減少はダプトマイシン単剤と同程度であり、両薬剤間に相互作用はみられなかった[資料4.3: 44]。一方、同モデルを用いた他の試験では、ダプトマイシン (3 mg/rat、1日2回皮下投与) とゲンタマイシン (0.8 mg/rat、1日2回筋肉内投与) の併用により、腎組織中の生菌数が、対照群及び各単剤群と比較して有意に減少することが示された[資料4.3: 45]。

ウサギを用いた *E. faecalis* の感染性心内膜炎モデルでは、ダプトマイシン (10 mg/kg、1日2回皮下投与) 及びゲンタマイシン (5 mg/kg、1日2回筋肉内投与) の併用により、ダプトマイシン単剤よりも有意な菌数減少効果が示された[資料4.3: 35]。ラットを用いた *S. aureus* の感染性心内膜

炎モデルでは、ダプトマイシン（5 mg/kg、1日2回皮下投与）及びリファンピシン（6 mg/kg、1日2回筋肉内投与）の併用により、ダプトマイシン単剤と同程度の有効性を示し、両薬剤間に相互作用はみられなかった[資料4.3: 32]。しかしながら同モデルを用いた別試験では、ダプトマイシン（40 mg/kg、1日1回皮下投与）及びリファンピシン（25 mg/kg、1日1回筋肉内投与）の併用により、ダプトマイシン単剤投与より有意な菌数減少効果が示された[資料4.3: 39]。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

複数の動物種を用いてダプトマイシンの安全性薬理試験を実施した[表2.6.2: 35] [2.6.3.4 項]。その結果、心血管系、呼吸器系、腎、消化管、免疫系に対しては、明らかな有害作用は認められなかった。中枢神経系に対しては、主に150 mg/kg以上のダプトマイシンをげっ歯類に単回静脈内投与したときに、顕著な影響がみられた。

なお、イヌの心血管系、呼吸器系及び神経筋伝達系への影響（G/S Pharm 1）、マウスの中枢神経系への影響（G/S Pharm 2）、ラットの尿及び電解質排泄への影響（G/S Pharm 3）、マウスの免疫系への影響（G/S Pharm 4）、in vitro hERG チャンネルへの影響（Tox 55）、心筋及び平滑筋への影響（Tox 36）及び神経筋への影響（Tox 37、Tox 38）は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）を遵守して実施した。その他の試験（G/S Pharm 5及び Tox 39）は非 GLP で実施した。

表 2.6.2: 35 in vivo 及び in vitro 安全性薬理試験一覧

試験系	動物・試料	投与経路	用量・濃度	試験番号
心血管系				
	イヌ (麻酔下)	単回静脈内投与	0、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 1
	イヌ (覚醒下)	単回静脈内投与	0、5、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
	摘出モルモット心房標本	in vitro	10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-4†</sup> M (0.16 µg/mL~162 <sup>†</sup> µg/mL) 蛋白質不含緩衝液	Tox 36
	hERG チャネル発現細胞 (HEK-293)	in vitro	最高300 <sup>†</sup> µM (486 <sup>†</sup> µg/mL) 蛋白質不含緩衝液	Tox 55
	イヌ心筋小胞体	in vitro	最高128 <sup>†</sup> µg/mL 蛋白質不含緩衝液	Tox 39
中枢神経系				
	マウス	単回静脈内投与	0、25、50 <sup>†</sup> 、70、100、200、400、800、1000、1600 mg/kg	G/S Pharm 2
	ラット	単回静脈内投与	0、15、50 <sup>†</sup> 、150 mg/kg	G/S Pharm 5
	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
体温				
	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、15、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
神経筋				
	イヌ (麻酔下)	静脈内投与 (累積投与)	0、1、3、10、30 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 1
	摘出ラット横隔膜神経/筋標本	in vitro	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-4†</sup> M (1.6 ng/mL~162 <sup>†</sup> µg/mL) 10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-2</sup> M <sup>‡</sup> (1.6 ng/mL~16.2 mg/mL <sup>‡</sup> ) いずれも蛋白不含緩衝液	Tox 37 Tox 38
呼吸器系				
	イヌ	単回静脈内投与	0、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 1
	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
腎臓				
	ラット	単回静脈内投与	0、1、5、10 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 3
平滑筋				
	摘出平滑筋標本 (モルモット回腸、ウサギ空腸、ラット大動脈/子宮/輸精管)	in vitro	10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-4</sup> M <sup>§</sup> (0.16 µg/mL~162 µg/mL <sup>§</sup> ) 蛋白質不含緩衝液	Tox 36
消化管				
	マウス	単回静脈内投与	0、15、50、150 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、50 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 5
免疫系 (抗体反応)				
	マウス	反復静脈内投与 (1日1回、10日間)	0、1、5、10 <sup>†</sup> mg/kg	G/S Pharm 4
溶血性				
	ウサギ洗浄赤血球	in vitro	25、50 <sup>†</sup> mg/mL	G/S Pharm 5
<sup>†</sup> 無毒性量 <sup>‡</sup> 無毒性量は10 <sup>-3</sup> M (1.62 mg/mL) <sup>§</sup> 無毒性量は10 <sup>-5</sup> M (16.2 µg/mL)				

#### 2.6.2.4.1 中枢神経系への影響

マウスを用いてダプトマイシンの中枢神経系への影響を検討した[資料4.2.1.3.2: G/S\_Pharm2]。1群3匹の雄マウスに25、50、100、200、400、800、1000又は1600 mg/kg のダプトマイシンを静脈内投与し、一般状態及び行動を7日間観察した。体重増加量は、17時間絶食した1群10匹の雄マウスに25、50、100又は200 mg/kg のダプトマイシンを投与し、投与15分後から1時間摂餌した後の体重を測定し評価した。体温への影響は、1群10匹の雄マウスに25、50、100又は200 mg/kg のダプトマイシンを静脈内投与した後に体温を測定することにより評価し、また、塩酸アポモルフィン腹腔内投与による体温低下に対する影響も検討した。強直性伸展性痙攣に対する影響は、1群15匹の雄マウスに25、70又は200 mg/kg のダプトマイシンを投与し、ペンチレンテトラゾール投与又は電気ショックにより痙攣を誘発し評価した。鎮痛への影響は、1群6匹の雄マウスに25、50、100又は200 mg/kg のダプトマイシンを静脈内投与し、その10分後に酢酸を腹腔内投与したときのライジング回数を測定し、評価した。睡眠への影響は、1群10匹の雄マウスに25、50、100又は200 mg/kg のダプトマイシンを単回又は3日間投与し、最終投与15分後に100 mg/kg のヘキソバルビタールナトリウムを腹腔内投与したときの睡眠時間を測定し、評価した。

一般状態及び行動観察において、25 mg/kg 群では投与に関連した影響は認められず、50 mg/kg 群でも軽微な影響しか認められなかった。100 mg/kg 以上の群では、活動性及び刺激反応性の低下、脚力低下、立毛及び握力低下が認められ、200 mg/kg 以上の群では、これら変化に加え、歩行異常、振戦、腹部緊張低下が認められた。さらに400 mg/kg 以上の群では、間代性痙攣、位置感覚の消失が、800 mg/kg 以上の群では、逃避行動の消失、耳介反射の消失、カタレプシー、皮膚の紅潮が認められた。1000 mg/kg 群では7日間の観察中に全3匹のマウスが死亡し、1600 mg/kg 群では投与14分以内に全3匹の動物が死亡した。

体重に関しては、200 mg/kg までの用量で、体重増加量及び体重増加量/減少量（絶食時）比に影響は認められなかった。

体温に関しては、25、50及び100 mg/kg 群で影響は認められなかったが、200 mg/kg 群では有意な体温低下が認められた。アポモルフィン誘発体温低下に対しては、50及び100 mg/kg 群で影響は認められなかったが、200 mg/kg 群ではアポモルフィンによる体温低下の抑制が、25 mg/kg 群ではその増強が認められた。

ペンチレンテトラゾール誘発性強直性伸展性痙攣に関しては、70及び200 mg/kg 群で影響は認められなかったが、25 mg/kg 群では痙攣が誘発された動物数が有意に増加した。一方、電気ショック誘発性の強直性伸展性痙攣に関しては、70及び200 mg/kg 群で影響は認められなかったが、25 mg/kg 群では痙攣が誘発された動物数が有意に減少した。強直性伸展性痙攣に関する両試験において、25 mg/kg 群では逆の結果が得られ、また、より高用量では影響が認められなかったことから、25 mg/kg 群でみられた影響は生物学的意義が低いことが示唆された。

酢酸ライジング試験では、最高用量の200 mg/kg 群ではライジング回数が28%減少し、統計学的有意差が認められた。

ヘキソバルビタール誘発睡眠試験では、50及び200 mg/kg/day の3日間投与群において睡眠時間がそれぞれ47%及び58%延長し、統計学的有意差が認められた。

以上より、100 mg/kg 以下の群では雄マウスの中樞神経系に対して多くの影響は認められなかったが、200 mg/kg 群では、活動性及び刺激反応性の低下、脚力低下、立毛、握力低下、歩行異常、振戦及び腹部緊張低下が顕著に認められた。また、ダプトマイシンは、酢酸ライジング回数を200 mg/kg の単回投与で統計学的に有意に減少させ、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間を50及び200 mg/kg/day の3日間投与により統計学的に有意に延長させた。

別試験において、ラット、ウサギ及びイヌを用いてダプトマイシンの中樞神経系への影響を検討した[資料4.2.1.3.5: G/S\_Pharm5]。一般状態観察、麻酔への影響、運動協調性の評価では、ラットに溶媒（1%マンニトール含有生理食塩水）あるいは15、50又は150 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与した。一般状態観察は、1群4匹の雄 Sprague Dawley ラットを用い、Irwin 法により評価した。麻酔への影響は、1群8匹の雄 Wistar ラットを用い、ダプトマイシン投与5分後に20 mg/kg のチオペンタールナトリウムを静脈内投与し睡眠時間を測定した。さらに、4匹のラットを用いて、150 mg/kg のダプトマイシン投与15分後にチオペンタールナトリウムを投与し睡眠時間を測定した。運動協調性は、1群8匹の雄 Wistar ラットを用いて、ダプトマイシン投与前及び投与後24時間までロータロッド試験を実施し評価した。

体温への影響は、1群6匹の雄ウサギ（日本白色種）を用いて溶媒（0.83%マンニトール含有生理食塩水）、あるいは5、15又は50 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与後6時間まで体温を測定し、評価した。脳波への影響は、雌雄2匹ずつのビーグル犬を用いて、溶媒（0.83%マンニトール含有生理食塩水）、あるいは5又は50 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与後毎時7時間にわたり脳波を無拘束下で測定し、評価した。

ラットの一般状態観察において、15 mg/kg 群では影響は認められず、50 mg/kg 群では軽微な活動性低下及び異常姿勢が認められた。150 mg/kg 群では活動性低下、異常姿勢、異常歩行、眼瞼下垂、四肢緊張低下、排便数増加、摂餌量減少及び体重減少が認められた。ほとんどの影響は一過性で、投与後24時間以内に回復した。さらに、150 mg/kg 群では、チオペンタール誘導麻酔による睡眠時間の4～8倍の延長、並びに運動協調性の抑制が認められた。ウサギの体温に対して、最高用量50 mg/kg のダプトマイシンは影響を及ぼさなかった。イヌの脳波に対して、最高用量50 mg/kg のダプトマイシンは、脳波の睡眠・覚醒サイクル及び脳波パターンに影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.2 神経筋伝達及び骨格筋への影響

雄 Sprague-Dawley ラットから横隔膜神経／筋標本を摘出し、横隔膜筋の収縮に対するダプトマイシンの作用を、筋又は横隔膜神経の電気刺激に対する反応に基づき評価した[資料4.2.1.3.7: Tox37] [資料4.2.1.3.8: Tox38]。蛋白非結合型濃度として最高 $10^{-2}$  M (16.2 mg/mL) に至るまで、ダプトマイシンは直接的な筋刺激による筋収縮反応に影響を及ぼさなかった。また横隔膜神経への刺激に対する筋収縮反応では、ダプトマイシンは $10^{-3}$  M (1.6 mg/mL) まで神経筋伝達に影響を及ぼさなかったが、 $10^{-2}$  M (16.2 mg/mL) で46.8%阻害した。本結果を、ヒトに4及び6 mg/kg 投与したときの  $C_{max}$ （蛋白結合率を90%としたときの非結合型濃度4.6及び6.9  $\mu\text{g/mL}$ [2.6.6.10.7 項]）と



比較すると、安全域はそれぞれ348倍及び232倍であり、ダプトマイシンによる神経筋伝達障害や骨格筋収縮障害は、予定臨床用量では起こる可能性が低いことが示唆された。

麻酔下のイヌ4匹（雌雄各2匹）に、累積投与量として0、1、3、10、30 mg/kg のダプトマイシンを用量漸増急速静脈内投与し、腓骨神経刺激による前脛骨筋収縮力を測定することにより神経筋伝達への影響を検討した[資料4.2.1.3.1: G/S\_Pharm1]。腓骨神経刺激による収縮力は、ダプトマイシンの最大の影響がみられたときの値、又はダプトマイシンの影響が認められない場合は各投与の5分後（次投与の直前）の値を採用した。その結果、いずれの用量でも、神経筋伝達に対して影響は認められなかった。

#### 2.6.2.4.3 心血管系への影響

モルモットから心房標本を摘出し、心房の収縮及び律動、並びにイソプロテレノール及びヒスタミンのアゴニスト作用に対するダプトマイシンの影響を *in vitro* で検討した[資料4.2.1.3.6: Tox36]。その結果、蛋白非結合型濃度として $10^{-4}$  M (162 µg/mL) まで、ダプトマイシンは心房に対して変力性及び変時性のいずれの影響も及ぼさなかった。

イヌの摘出心室より調製した心筋小胞体標本における  $Ca^{2+}$  の取込み・放出に対するダプトマイシンの影響を *in vitro* で検討した[資料4.2.1.3.9: Tox39]。その結果、蛋白非結合型濃度として128 µg/mL まで、ダプトマイシンは心筋小胞体標本における *in vitro* の  $Ca^{2+}$  の取込み・放出に対して影響を及ぼさなかった。したがって、ダプトマイシンは  $Ca^{2+}$  イオノフォアとしての性質を持たないことが示唆された。

これらの *in vitro* 試験では、高濃度の蛋白非結合型ダプトマイシンが用いられており、ヒトに4及び6 mg/kg 投与したときの  $C_{max}$ （蛋白結合率を90%としたときの非結合型濃度4.6及び6.9 µg/mL[2.6.6.10.7 項]）と比較すると、安全域はそれぞれ28～35倍及び19～23倍であった。

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャンネルの cDNA を組込んだ HEK-293細胞を用いて、hERG 電流に対するダプトマイシンの影響を *in vitro* で検討した[資料4.2.1.3.10: Tox55]。その結果、蛋白非結合型濃度として300 µM (486 µg/mL) のダプトマイシンは、hERG 電流を全く障害しなかった。ヒトに4及び6 mg/kg 投与したときの  $C_{max}$ （蛋白結合率を90%としたときの非結合型濃度4.6及び6.9 µg/mL[2.6.6.10.7 項]）と比較すると、安全域はそれぞれ106倍及び70倍であった。

以上より、*in vitro* 試験では、ダプトマイシンは心筋機能に影響しないことが示唆された。

麻酔下のイヌを用いてダプトマイシンの心血管系への影響を検討した[資料4.2.1.3.1: G/S\_Pharm1]。麻酔下のビーグル犬（各群雌雄各2匹）に、50 mg/kg のダプトマイシンを50分間持続静脈内投与し、その間10分ごと、並びに投与終了後30分及び60分に、平均動脈圧、末梢血管抵抗、心拍数、心電図を測定し、また、肺動脈カテーテルにより、心拍出量、肺動脈圧、肺血管抵抗及び肺毛細管楔入圧を測定した。その結果、心機能（心拍数、心拍出量、仕事係数）、末梢血管

機能（平均動脈圧、血管抵抗）、心電図（PR 間隔、QRS 持続時間、QTc 間隔）に明らかな影響は認められなかった。しかしながら、肺動脈圧及び肺血管抵抗は、投与開始後30～40分で約34～40%低下し、肺毛細管楔入圧は投与終了後30分で約40%低下した。この作用機序は明らかではないが、ダプトマイシンによる肺血管拡張作用が示唆された。

覚醒下のイヌを用いてダプトマイシンの心血管系への影響を検討した[資料4.2.1.3.5: G/S\_Pharm5]。ビーグル犬（各群雌雄各2匹）に5又は50 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与し、投与1時間前から投与7時間後まで、無拘束下で心血管系パラメータを測定した。その結果、血圧（拡張期、収縮期、平均動脈圧）及び心拍数に明らかな影響は認められなかった。

これらの試験結果より、ダプトマイシンのイヌ心血管系に対する無毒性量は、50 mg/kg（AUC=1624～1997  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  [2.6.4.3.1.4 項]）であり、ヒトに4及び6 mg/kg を投与したときのAUC<sub>0-24hr</sub>（それぞれ337及び619  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ [2.6.6.10.7 項]）と比較した安全域は、それぞれ4.8～5.9倍及び2.6～3.2倍であった。

#### 2.6.2.4.4 呼吸器系への影響

覚醒下のイヌを用いてダプトマイシンの呼吸器系への影響を検討した[資料4.2.1.3.5: G/S\_Pharm5]。ビーグル犬（各群雌雄各2匹）に5又は50 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与し、投与1時間前から投与7時間後まで、無拘束下で呼吸数を測定したところ、影響は認められなかった。

また、麻酔下のビーグル犬（各群雌雄各2匹）に、50 mg/kg のダプトマイシンを50分間持続静脈内投与し、その間10分ごと、並びに投与終了後30分及び60分に、呼吸数、分時換気量、動脈血pH、PCO<sub>2</sub>、PO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を測定したところ、呼吸機能に影響は認められなかった[資料4.2.1.3.1: G/S\_Pharm1]。

これらの試験結果より、ダプトマイシンのイヌの呼吸器系に対する無毒性量は、50 mg/kg（AUC=1624～1997  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  [2.6.4.3.1.4 項]）であり、ヒトに4及び6 mg/kg を投与したときのAUC<sub>0-24 hr</sub>（それぞれ337及び619  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ [2.6.6.10.7 項]）と比較した安全域は、それぞれ4.8～5.9倍及び2.6～3.2倍であった。

#### 2.6.2.4.5 腎機能への影響

ラットを用いて、ダプトマイシンの腎機能への影響を検討した[資料4.2.1.3.3: G/S\_Pharm3]。各群10匹の雌 Sprague Dawley ラットに、25 mL/kg の生理食塩水を強制経口投与し、0、1、5又は10 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与した。投与後5時間にわたり蓄尿し、尿量、尿浸透圧、尿中電解質（ナトリウム、カリウム、塩素）、クレアチニンを測定したところ、それらパラメータにダプトマイシンの影響は認められなかった。

#### 2.6.2.4.6 平滑筋への影響

各種動物より摘出した平滑筋標本（モルモット回腸、ウサギ空腸、ラット大動脈、子宮及び輸精管）を用いて、平滑筋の収縮に対するダプトマイシンの影響を *in vitro* で検討した[資料4.2.1.3.6: Tox36]。その結果、ダプトマイシンは、蛋白非結合型濃度として $10^{-4}$  M (162 µg/mL) まで、モルモット回腸、ラット大動脈に対してアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用を示さなかった。また、この濃度では、ウサギ空腸の収縮、エストロゲンを前投与したラット子宮の収縮及びラット輸精管の収縮を引き起こさなかった。しかし、同濃度において、アゴニスト刺激（オキシトシン及びセロトニン）による子宮収縮及び、電気刺激による輸精管収縮に対して、ダプトマイシンは抑制作用を示した。

子宮及び輸精管に対するこれら作用の機序や臨床への影響は不明であるが、これらの組織におけるカルシウム利用に関して、ダプトマイシンが選択的に阻害しているのかもしれない。なお、これらの作用を示す蛋白非結合型ダプトマイシン濃度 (162 µg/mL) は、ヒトに4及び6 mg/kg 投与したときの  $C_{max}$  (蛋白結合率を90%としたときの非結合型濃度4.6及び6.9 µg/mL[2.6.6.10.7 項]) の35倍及び23倍であった。

#### 2.6.2.4.7 消化器系への影響

マウス及びウサギの消化管運動に対するダプトマイシンの影響を検討した[資料4.2.1.3.5: G/S\_Pharm5]。各群10匹の雄 ddY マウスを24時間絶食後、0、15、50又は150 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与した。マウスに炭末を経口投与し、炭末投与30分後の小腸における炭末移動距離を測定した。また、各群4～9匹の雄ウサギ（日本白色種）に、覚醒下で0、5又は50 mg/kg のダプトマイシンを単回静脈内投与し、投与2～3時間後に、無拘束下で胃及び回腸の自発運動を測定した。ダプトマイシンは溶媒群と比較して、マウスにおける炭末の小腸輸送、並びにウサギにおける胃及び回腸の自発運動に対して影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.8 免疫系への影響

マウスを用いて一次抗体産生能に対するダプトマイシン反復投与の影響を検討した[資料4.2.1.3.4: G/S\_Pharm4]。各群10匹の雄 CD-1マウスに、0、1、5又は10 mg/kg/day のダプトマイシンを1日1回10日間静脈内投与した。抗体産生用抗原として、ヒツジ赤血球を、ダプトマイシン投与4日目に静脈内投与した。ダプトマイシンの最終投与翌日に、血球凝集法により血清抗体価を測定した。その結果、いずれの用量でも、ヒツジ赤血球に対する一次抗体産生能に対して影響は認められなかった。

#### 2.6.2.4.9 溶血性試験

ウサギ洗浄赤血球を用いてダプトマイシンの溶血性を評価した[資料4.2.1.3.5: G/S\_Pharm5]。25又は50 mg/mL のダプトマイシンをウサギ洗浄赤血球と37°Cで15分間インキュベートしたところ、溶血作用及び赤血球懸濁液の浸透圧に対する影響は認められなかった。



#### 2.6.2.4.10 安全性薬理の考察及び結論

ダプトマイシンは *in vitro* 及び *in vivo* において、心血管系及び呼吸器系に対して明らかな有害作用を示さなかった。ダプトマイシンはまた、マウス及びウサギの消化管運動、ラットの腎機能（尿量、電解質排泄）及びマウスの一次抗体産生能に影響を及ぼさず、ウサギ赤血球に対する溶血作用も示さなかった。

ダプトマイシンは心筋及び平滑筋に対し、臨床上問題となるような薬理作用を示さないと考えられた。*in vitro* 試験では、高濃度のダプトマイシンにより心房、平滑筋（回腸、空腸、大動脈）への影響は認められず、ラットの子宮及び輸精管の平滑筋に選択的な阻害作用を示すにとどまった。このときのダプトマイシンの濃度（蛋白非結合型濃度：162 µg/mL）は、ヒトに4及び6 mg/kg 投与したときの  $C_{max}$ （蛋白結合率を90%としたときの非結合型濃度4.6及び6.9 µg/mL[2.6.6.10.7 項]）の35倍及び23倍に相当した。

げっ歯類の中樞神経系に対してダプトマイシンの影響が認められた。一般状態所見として、異常歩行又は異常姿勢、運動量及び協調運動能の低下が観察された。さらに、マウスにおける酢酸ライジング回数の減少、マウス及びラットにおける麻酔による睡眠時間の延長が認められた。睡眠時間がダプトマイシンにより延長する機序は不明であるが、反復投与毒性試験でも麻酔作用を示唆する所見は認められていないことから、ダプトマイシンの直接的な麻酔作用により睡眠時間が延長した可能性はほとんどないと考えられた。また、ダプトマイシンはチトクローム P450による薬物代謝を阻害しないことから[2.6.4.5.4 項]、麻酔薬との薬物動態学的相互作用により睡眠時間が延長したのではないと考えられた。これら中樞神経系に対する作用を示唆する所見は、マウスで200 mg/kg（AUC=約2100 µg·h/mL：100 mg/kg の AUC より用量比で計算[2.6.4.3.1.1 項]）以上、並びにラットで150 mg/kg（AUC=5383 µg·h/mL[2.6.4.3.1.2 項]）以上で顕著に認められ、ヒトに4及び6 mg/kg を投与したときの AUC<sub>0-24 hr</sub>（それぞれ337及び619 µg·h/mL[2.6.6.10.7 項]）の3.4～16.0倍に相当した。さらに、*in vitro* における神経筋伝達及び骨格筋収縮に対して、蛋白非結合型濃度1.6 mg/mL のダプトマイシンは影響を及ぼさず、また、*in vivo* におけるイヌの脳波及び神経筋伝達に対して、それぞれ50及び30 mg/kg のダプトマイシンは影響を及ぼさなかった。

以上、ダプトマイシンは心血管系、呼吸器系、腎機能、消化管機能及び免疫系に対して、臨床上有害作用を示す可能性はほとんどないと考えられた。神経系及び骨格筋で認められた作用は、ダプトマイシンの臨床曝露量を上回るレベルで顕著に認められた。

#### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

#### 2.6.2.6 考察及び結論

ダプトマイシンは新規作用機序を持つ環状リポペプチド系抗生物質であり、臨床的に重要な *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属を含むほとんどのグラム陽性菌に対し殺菌作用を示す。本製造販売承認申請では MRSA のみを適応菌種としているが、20■■～20■■年に国内で

分離された MRSA の MIC 分布は、2011年に北米で分離された MRSA のそれとほぼ同様（MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>が日米で1管以内の差）であったことから、日本でも海外と同様な臨床効果が期待される。

ダプトマイシンの作用機序は他のいずれの抗菌薬とも異なる。まず、ダプトマイシンは、カルシウム依存的に菌の細胞膜に結合し、それに続いて細胞膜の脱分極及び細胞内 K<sup>+</sup>の放出を引き起こし、菌を死滅させると考えられる。生化学試験及び形態観察試験により、ダプトマイシンの殺菌作用には、菌融解による細胞死の過程を必要としないことが示唆されている。これは、殺菌作用の機序として菌の融解が含まれる β-ラクタム系抗生物質とは対照的な作用である。菌融解に伴う炎症性メディエータの増加が、臨床症状や予後を決定する重要因子と考えられるような場合、ダプトマイシンはより優れた選択肢となる可能性がある。

さらに、ダプトマイシンは次のような特徴を有する。

- ・ ダプトマイシンは、他の抗菌薬との高度な交差耐性が認められていない。ダプトマイシンはオキサシリン、バンコマイシン、リネゾリドを含め、現在用いられている抗菌薬に対する感受性の有無にかかわらず、臨床上重要なグラム陽性菌に対し抗菌作用が認められる。
- ・ ダプトマイシンの抗菌活性に対しては、既存の耐性機構の影響が認められず、またダプトマイシン耐性をもたらす伝達性因子の存在は知られていない。
- ・ ダプトマイシンは、*in vitro* で濃度依存的に速やかな殺菌作用を示す。
- ・ ダプトマイシンは、*in vitro* PAE を有する（約6時間）。
- ・ ダプトマイシンは、他抗菌薬の活性を阻害しない。他抗菌薬との *in vitro* 併用試験において、併用効果は、ほとんどが相加的若しくは不変であった。明らかな拮抗作用は報告されていない。
- ・ ダプトマイシンの血清蛋白結合率は約90%であるが、血清アルブミンに対する結合親和性は低く、容易に解離する。なお、ダプトマイシンのグラム陽性菌に対する結合は不可逆的である。

感染動物モデルを用いた試験では、ダプトマイシンは、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属菌株による皮膚・軟部組織感染症、菌血症、感染性心内膜炎及び腎感染症に対して有効性が認められた。これら感染モデルに対して有効性が認められたのは、既存の抗菌薬感受性菌及び耐性菌に対するダプトマイシンの優れた抗菌活性、速やかな殺菌作用、並びに長時間にわたる PAE を反映するものと考えられた。

マウスの大腿部感染モデルにより、有効性と最も良好な相関関係を示す PK/PD パラメータは、AUC/MIC 比であると考えられた。同モデルにおいて、有効性（3 log<sub>10</sub> CFU の菌数減少と定義）を示すために必要な AUC/MIC 比を検討したところ、150～207と算出された。2011年から2012年に日本で分離された MRSA に対する MIC<sub>90</sub>は0.5～1.0 µg/mL であり、日本人患者に4 mg/kg 投与したときの AUC<sub>0-24 hr</sub>が433.4 µg·hr/mL[2.7.2.2.8.1 項]であることから、AUC/MIC<sub>90</sub>比は433.4～866.8となる。したがって、本邦での MRSA によるほとんどの皮膚・軟部組織感染症に対してダプトマイシンは有効性を示す可能性が示唆された。

また、ラットの MRSA 感染性心内膜炎モデルにおいて、ヒトに6 mg/kg 投与したときと同程度の AUC 及び C<sub>max</sub> が得られる投与量のダプトマイシン (40 mg/kg) で有効性を検討したところ、心内膜疣贅の菌数減少において、バンコマイシン150 mg/kg 群よりも有意に高い有効性が示された。したがって、予定臨床用量6 mg/kg の感染性心内膜炎に対する有効性も示唆された。

安全性薬理試験結果からは、ダプトマイシンは心血管系、呼吸器系、腎機能、消化管機能及び免疫系に対して、臨床上有害作用を示す可能性はほとんどないと考えられた。中枢神経系及び骨格筋に対しては、ダプトマイシンの影響が認められたものの、これらの作用は臨床曝露量を上回るレベルで認められた。

### 2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

### 2.6.2.8 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 1]	Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in <i>Staphylococcus aureus</i> .	Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2538-44.
[資料4.3: 2]	Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca <sup>2+</sup> and albumin on these drugs.	Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B.	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1710-6.
[資料4.3: 3]	Daptomycin exerts bactericidal activity without lysis of <i>Staphylococcus aureus</i> .	Cotroneo N, Harris R, Perlmutter N, Beveridge T, Silverman JA.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2223-5.
[資料4.3: 4]	Scanning electronmicroscopy of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> exposed to daptomycin.	Wale LJ, Shelton AP, Greenwood D.	J Med Microbiol. 1989; 30: 45-9.
[資料4.3: 5]	In vitro activity of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers.	Barry AL, Fuchs PC, Brown SD.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1919-22.
[資料4.3: 6]	Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 38: 51-8.
[資料4.3: 7]	In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin- dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 Gram-positive anaerobic and 31 <i>Corynebacterium</i> clinical isolates.	Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 337-41.
[資料4.3: 8]	Daptomycin for line-related <i>Leuconostoc</i> bacteraemia.	Golan Y, Poutsika DD, Tozzi S, Hadley S, Snyderman DR.	J Antimicrob Chemother. 2001; 47: 364-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 9]	The in vitro activity of daptomycin against 514 gram-positive aerobic clinical isolates.	King A, Phillips I.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 219-23.
[資料4.3: 10]	Activity of daptomycin against <i>Listeria monocytogenes</i> isolates from cerebrospinal fluid.	Spanjaard L, Vandembroucke-Grauls CMJE.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1850-1.
[資料4.3: 11]	Resistance studies with daptomycin.	Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1799-802.
[資料4.3: 12]	Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in <i>Staphylococcus aureus</i> .	Friedman L, Alder JD, Silverman JA.	Antimicrob Agent Chemother. 2006; 50: 2137-45.
[資料4.3: 13]	Cubicin® (daptomycin for injection) Periodic Safety Update Report [REDACTED] 20[REDACTED] (period covered by this report: [REDACTED] 20[REDACTED] - [REDACTED] 20[REDACTED]).	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	社内資料
[資料4.3: 14]	Daptomycin activity tested against linezolid-nonsusceptible gram-positive clinical isolates.	Mendes RE, Jones RN, Deshpande LM, Ross JE, Sader HS.	Microbial Drug Resistance. 2009; 15:245-9.
[資料4.3: 15]	In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 467-70.
[資料4.3: 16]	Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations.	Cha R, Brown WJ, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 3960-3.
[資料4.3: 17]	Daptomycin bactericidal activity and correlation between disk and broth microdilution method results in testing of <i>Staphylococcus aureus</i> strains with decreased susceptibility to vancomycin.	Sader HS, Fritsche TR, Jones RN.	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2330-6.
[資料4.3: 18]	Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates collected from 1985 to 2007.	Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD.	Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 :1735-8.
[資料4.3: 19]	Impact of high-inoculum <i>Staphylococcus aureus</i> on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model.	LaPlante KL, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 4665-72.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 20]	In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against <i>Enterococcus faecalis</i> and methicillin-susceptible and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains.	Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1198-200.
[資料4.3: 21]	Evaluation of in vitro interaction of daptomycin with gentamicin or beta-lactam antibiotics against <i>Staphylococcus aureus</i> and enterococci by FIC index and timed-kill curves.	Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV.	J Chemother. 2005; 17: 614-21.
[資料4.3: 22]	Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci.	Rand KH, Houck H.	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 530-2.
[資料4.3: 23]	In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin.	Safdar N, Andes D, Craig WA.	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 63-8.
[資料4.3: 24]	Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 845-51.
[資料4.3: 25]	Influence of daptomycin on staphylococcal abscesses and experimental tobramycin nephrotoxicity.	Wood CA, Finkbeiner HC, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Gilbert DN.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1280-5.
[資料4.3: 26]	In vivo efficacy of daptomycin against systemic infection induced by vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> (VRE) in the mouse.	Li T, Zhang X, Oliver N, Andrew T, Silverman J, Tally FP.	In: Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. 1998 September 24-27. San Diego, California. Abstract #F-116.
[資料4.3: 27]	Daptomycin versus vancomycin treatment for <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia in a murine model.	Smith K, Cobbs G, Dill R, Lyon D, Graves A, Avent K.	Chemotherapy. 1990; 36: 428-34.
[資料4.3: 28]	Rapid bactericidal activity of daptomycin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> peritonitis in mice as measured with bioluminescent bacteria.	Mortin LI, Li T, Van Praagh ADG, Zhang S, Zhang X, Alder JD.	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1787-94.
[資料4.3: 29]	Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits.	Kennedy S, Chambers HF.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1522-5.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 30]	Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis in rats and role of test conditions in this determination.	Cantoni L, Glauser MP, Bille J.	Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 2348-53.
[資料4.3: 31]	Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis.	Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 2081-5.
[資料4.3: 32]	Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin.	Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WHF, Schmal-Bauer WC, Broeders PHM, Thompson J, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38: 487-93.
[資料4.3: 33]	LY146032 compared with penicillin G in experimental aortic valve endocarditis caused by group G streptococci.	Bayer AS, Yih J, Hirano L.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 141-3.
[資料4.3: 34]	Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci.	Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS.	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1864-9.
[資料4.3: 35]	Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis.	Bush LM, Boscia JA, Kaye D.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 877-81.
[資料4.3: 36]	Treatment of experimental endocarditis caused by a $\beta$ -lactamase-producing strain of <i>Enterococcus faecalis</i> with high-level resistance to gentamicin.	Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1019 -22.
[資料4.3: 37]	In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomycin compared with daptomycin alone against a strain of <i>Enterococcus faecalis</i> with high-level gentamicin resistance in the rat endocarditis model.	Rice LB, Eliopoulos CT, Yao JDC, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr.	Diagn Microbiol Infect Dis. 1992; 15: 173-6.
[資料4.3: 38]	In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic.	Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC Jr.	Antimicrob Agents Chemother. 1986; 30: 532-5.
[資料4.3: 39]	Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1714-8.
[資料4.3: 40]	Comparison of the investigational drug, LY146032, with vancomycin in experimental pneumonia due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Kephart PA, Esposito AL.	J Antimicrob Chemother. 1988; 21: 33-9.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 41]	LY146032 in a hamster model of <i>Staphylococcus aureus</i> pneumonia- effect on in vivo clearance and mortality and in vitro opsonophagocytic killing.	Verghese A, Haire C, Franzus B, Smith K.	Chemotherapy. 1988; 34: 497-503.
[資料4.3: 42]	Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact.	Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J.	J Infect Dis. 2005; 191: 2149-52.
[資料4.3: 43]	Analysis of daptomycin efficacy and breakpoint standards in a murine model of <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> renal infection.	Alder J, Li T, Yu D, Morton L, Silverman J, Zhang X, Critchley I, Thorne G.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 3561-6.
[資料4.3: 44]	Activity of LY146032 in vitro and in experimental enterococcal pyelonephritis.	Minitier PM, Patterson TF, Johnson MA, Andriole VT.	Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1199-203.
[資料4.3: 45]	LY146032, alone and in combination with gentamicin, for the treatment of enterococcal pyelonephritis in the rat model.	Sapico FL, Ginunas VJ, Canawati HN, Montgomerie JZ.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 81-3.
[資料4.3: 46]	Effect of abscess milieu on bactericidal activity of LY146032 against staphylococci.	Bryant RE, Mazza JA, Gardner EM.	Eur J Clin Microbiol. 1987; 6: 186-8.
[資料4.3: 48]	In vitro activity and mechanism of action of A21978C <sub>1</sub> , a novel cyclic lipopeptide antibiotic.	Eliopoulos GM, Thauvin C, Gerson B, Moellering RC Jr.	Antimicrob Agents Chemother. 1985; 27: 357-62.
[資料4.3: 49]	Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical gram-positive organisms.	Streit JM, Jones RN, Sader HS.	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 669-74.
[資料4.3: 50]	Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 557-61.
[資料4.3: 51]	Etest <sup>®</sup> Daptomycin.	AB BIODISK.	-
[資料4.3: 52]	Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of <i>Enterococcus faecium</i> .	Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2611-6.

## 目次

	頁
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 .....	2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 .....	6
2.6.3.3 副次的薬理試験 .....	6
2.6.3.4 安全性薬理試験 .....	7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 .....	13



ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ダプトマイシン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
ダプトマイシンと菌細胞膜との結合	<i>S. aureus</i>	in vitro	■■■■社	DAP.006.MC	[資料4.2.1.1.1: DAP006MC] 評価資料
ダプトマイシンとヒト培養細胞との結合	ヒト細胞 <i>S. aureus</i>	in vitro	■■■■社	DAP.007.MC	[資料4.2.1.1.2: DAP007MC] 評価資料
20■■年に日本で分離された MRSA に対する抗菌活性	MRSA	in vitro	■■■■■■■■■■	AAC■■■A302 1	[資料4.2.1.1.3: AAC■■■A3021] 評価資料
20■■年から20■■年に国内第Ⅲ相試験（002試験）でスクリーニング時に分離されたグラム陽性菌に対する抗菌活性	グラム陽性菌	in vitro	■■■■■■■■■■	AAC■■■K302 7	[資料4.2.1.1.4: AAC■■■K3027] 評価資料
ダプトマイシンの抗菌活性及び抗菌スペクトル：20■■年に北米で得られたグラム陽性菌臨床分離株に対する抗菌活性及び他抗菌薬との抗菌活性比較	グラム陽性菌	in vitro	■■■■■■■■■■	Report Sader 20■■	[資料4.2.1.1.5: Report_Sader_20■■] 評価資料
ダプトマイシンの抗菌活性：グラム陰性菌に対する抗菌活性	グラム陰性菌	in vitro	■■■■社	Report Preston 19■■	[資料4.2.1.1.6: Report_Preston_19■■] 参考資料
<i>Bacillus anthracis</i> に対する in vitro 抗菌活性	<i>Bacillus anthracis</i>	in vitro	■■■■社	DAP.016.MC	[資料4.2.1.1.7: DAP016MC] 参考資料
ダプトマイシンの抗菌活性： <i>Corynebacterium jeikeium</i> に対する抗菌活性	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	in vitro	■■■■■■■■■■	Report 198-07-■■	[資料4.2.1.1.8: Report198_07_■■] 評価資料

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：ダプトマイシン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
ダプトマイシン耐性に関与する遺伝子のスクリーニング	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	in vitro	■■■■ 社	DAP.008.MC	[資料4.2.1.1.9: DAP008MC] 評価資料
薬剤耐性遺伝子を有するグラム陽性菌に対する抗菌活性	グラム陽性菌	in vitro	■■■■■■■■	Report Verhoef 20■■	[資料4.2.1.1.10: Report_Verhoef_20■■] 評価資料
hGISA、GISA 及び VRSA に対する抗菌活性	<i>S. aureus</i>	in vitro	■■■■ 社	DAP-MICRO -03-■■	[資料4.2.1.1.11: DAP_MICRO_03_■■] 参考資料
種々条件下での液体培地におけるダプトマイシンの安定性	—	in vitro	■■■■ 社	Report Lai 20■■	[資料4.2.1.1.12: Report_Lai_20■■] 評価資料
ダプトマイシンの抗菌活性：ヒト血清の影響	ヒト血清 グラム陽性菌	in vitro	■■■■ 社	Report Preston 19■■	[資料4.2.1.1.6: Report_Preston_19■■] 参考資料
ダプトマイシンのヒト血清アルブミンとの結合	ヒト血清アルブミン	in vitro	■■■■ 社	DAP.025.BA	[資料4.2.1.1.13: DAP025BA] 評価資料
ダプトマイシンの抗菌活性に対する菌接種量の影響	グラム陽性菌	in vitro	■■■■■■■■	Report Snyderman 20■■	[資料4.2.1.1.14: Report_Snyderman_20■■] 評価資料
<i>S. aureus</i> 及び <i>E. faecium</i> に対する殺菌作用	<i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i>	in vitro	■■■■ 社	DAP.090.MC	[資料4.2.1.1.15: DAP090MC] 評価資料

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：ダプトマイシン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
<i>Enterococcus</i> 属に対する殺菌作用	<i>Enterococcus</i> 属	in vitro	■■■■	Report Fuchs 20■■	[資料4.2.1.1.16: Report_Fuchs_20■■] 評価資料
他抗菌薬との in vitro 併用効果	グラム陽性菌	in vitro	■■■■	Report Adam	[資料4.2.1.1.17: Report_Adam] 参考資料
他抗菌薬との in vitro 併用効果	グラム陽性菌	in vitro	■■■■社	DAP-MICRO-05-■■	[資料4.2.1.1.18: DAP_MICRO_05■■] 参考資料
マウスの <i>S. aureus</i> 大腿部感染モデルにおける有効性及び PK/PD パラメータの評価	マウス	皮下	■■■■社	DAP.026.MC	[資料4.2.1.1.19: DAP026MC] 評価資料
ダプトマイシンの抗菌活性：グラム陽性菌による致死性マウス菌血症モデルに対する効果	マウス	皮下	■■■■社	Report Preston 19■■	[資料4.2.1.1.6: Report_Preston_19■■] 参考資料
MRSA 及び MSSA によるげっ歯類血行性肺感染モデルに対する効果	マウス、ラット	皮下	■■■■社	DAP.012.MC.	[資料4.2.1.1.20: DAP012MC] 評価資料
副次的薬理試験					
該当試験なし					

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：ダプトマイシン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
安全性薬理試験					
心血管系、呼吸器系、神経筋に対する影響 <sup>†</sup>	イヌ	静脈内	■■■社	G/S Pharm 1	[資料4.2.1.3.1: G/S_Pharm1]評価資料
中枢神経系に対する影響 <sup>†</sup>	マウス	静脈内	■■■社	G/S Pharm 2	[資料4.2.1.3.2: G/S_Pharm2]評価資料
腎機能に対する影響 <sup>†</sup>	ラット	静脈内	■■■社	G/S Pharm 3 (R143■■)	[資料4.2.1.3.3: G/S_Pharm3]評価資料
免疫系に対する影響 <sup>†</sup>	マウス	静脈内	■■■社	G/S Pharm 4 (M044■■)	[資料4.2.1.3.4: G/S_Pharm4]評価資料
中枢神経系（一般状態、運動協調性、脳波、睡眠、体温）、心血管系、呼吸器系、消化管、溶血性に対する影響	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	静脈内	■■■■■■	G/S Pharm 5	[資料4.2.1.3.5: G/S_Pharm5]参考資料
心筋、平滑筋に対する影響 <sup>†</sup>	ラット、モルモット、ウサギ摘出筋標本	in vitro	■■■社	Tox 36	[資料4.2.1.3.6: Tox36]評価資料
神経筋に対する影響 <sup>†</sup>	ラット横隔膜神経／筋標本	in vitro	■■■社	Tox 37 (PM■■12)	[資料4.2.1.3.7: Tox37]評価資料
神経筋に対する影響 <sup>†</sup>	ラット横隔膜神経／筋標本	in vitro	■■■社	Tox 38 (PM■■02)	[資料4.2.1.3.8: Tox38]評価資料
心筋小胞体の Ca <sup>2+</sup> 輸送に対する影響	イヌ心筋小胞体標本	in vitro	■■■社	Tox 39	[資料4.2.1.3.9: Tox39]参考資料
hERG 電流に対する影響 <sup>†</sup>	hERG チャネル発現 HEK-293細胞	in vitro	■■■■■■	Tox 55 (■■0801.DVQ)	[資料4.2.1.3.10: Tox55]評価資料
薬力学的薬物相互作用試験					
該当試験なし					
<sup>†</sup> GLP 試験					

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

### 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

すべての図表は概要文中に記載した。

### 2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する図表なし。

2.6.3 薬理試験概要表

- 6 -

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
心血管系	イヌ/ビーグル	静脈内	0、50 mg/kg (1 mg/kg/min で 50分間持続投与)	雄2、雌2	心機能（心拍数、心拍出量、仕事係数）及び末梢血管（平均動脈圧、血管抵抗）、心電図（PR間隔、QRS持続時間、QT <sub>c</sub> 間隔）に影響なし。 投与開始後30～40分に肺動脈圧、肺血管抵抗及び肺毛細管楔入圧が低下（34～40%）。	適用	G/S Pharm 1 [資料4.2.1.3.1: G/S_Pharm1]
呼吸器系	イヌ/ビーグル	静脈内	0、50 mg/kg (1 mg/kg/min で 50分間持続投与)	雄2、雌2	呼吸機能（呼吸数、分時換気量、動脈血 pH、PCO <sub>2</sub> 、PO <sub>2</sub> 、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 濃度）に影響なし。		
神経筋	イヌ/ビーグル	静脈内	累積投与量0、1、 3、10、30 mg/kg (用量漸増投与)	雄2、雌2	腓骨神経刺激による前脛骨筋収縮力に影響なし。		

<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
中枢神経系 （一般状態、行動）	マウス／ CrI:CF1 <sup>R</sup> BR	静脈内	0、25、50、100、 200、400、800、 1000、1600 mg/kg	雄3	25 mg/kg で影響なし。 50 mg/kg 以上で用量依存的な変化（活動性低下、筋力低下、振戦等）。50 mg/kg で軽微変化。100 mg/kg 以上で活動性低下、刺激反応性低下、脚力低下、立毛及び握力低下。200 mg/kg 以上で、歩行異常、振戦、腹部緊張低下。400 mg/kg 以上で、間代性痙攣、位置感覚の消失。800 mg/kg 以上で、逃避行動の消失、耳介反射の消失、カタレプシー、皮膚の紅潮。1000 mg/kg 以上で死亡。	適用	G/S Pharm 2 [資料4.2.1.3.2: G/S_Pharm2]
（体重変化）			0、25、50、100、 200 mg/kg	雄10	体重増加量、体重増加量（摂食後）／ 体重減少量（絶食後）比に影響なし。		
（体温）			0、25、50、100、 200 mg/kg	雄10	200 mg/kg で有意な体温低下。 アポモルフィン誘発体温低下に対し、 25 mg/kg で増強、200 mg/kg で抑制。		
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
中枢神経系 (ペンチレンテトラゾール、電気ショック誘発性痙攣)  (酢酸ライジング)  (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス／ Crl:CF1 <sup>R</sup> BR	静脈内	0、25、70、200 mg/kg  0、25、50、100、200 mg/kg  0、25、50、100、200 mg/kg (単回又は3日間反復)	雄15  雄6  雄10	25 mg/kg でペンチレンテトラゾール誘発性強直性伸展性痙攣発現動物数は増加したが、電気ショックでは減少。70及び200 mg/kg は影響なし。用量依存性ないため、生物学的意義は低い。  ライジング回数は、200 mg/kg で有意に減少 (28%)。  睡眠時間は50及び200 mg/kg/day の3日間投与で有意に延長 (それぞれ47%及び58%)。	適用	G/S Pharm 2 [資料4.2.1.3.2: G/S_Pharm2]
腎機能	ラット／ Crl:CD (SD)	静脈内	0、1、5、10 mg/kg	雌10	尿量、浸透圧、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素)、クレアチニンに影響なし。	適用	G/S Pharm 3 (R143 <sup>■</sup> ) [資料4.2.1.3.3: G/S_Pharm3]
免疫系	マウス／CD-1	静脈内	0、1、5、10 mg/kg (10日間反復)	雄10	ヒツジ赤血球に対する一次抗体産生能に影響なし。 死亡なし。一般状態、体重に影響なし。	適用	G/S Pharm 4 (M044 <sup>■</sup> ) [資料4.2.1.3.4: G/S_Pharm4]
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3 薬理試験概要表



ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
消化管 (小腸の炭末輸送能)	マウス／ Slc-ddY	静脈内	0、15、50、150 mg/kg	雄10	小腸の炭末輸送能に影響なし。	適用 せず	G/S Pharm 5 [資料4.2.1.3.5: G/S_Pharm5]
(胃、回腸の自発運動)	ウサギ／ 日本白色種	静脈内	0、5、50 mg/kg	雄4～9	覚醒ウサギの胃及び回腸の自発運動に影響なし。		
心血管系、呼吸器系	イヌ／ビーグル	静脈内	0、5、50 mg/kg	雄2、雌2	心拍数、血圧（拡張期、収縮期、平均動脈圧）、呼吸数に変化なし。		
中枢神経系 (脳波)	イヌ／ビーグル	静脈内	0、5、50 mg/kg	雄2、雌2	睡眠・覚醒サイクル及び脳波パターンに影響なし。		
(チオペンタール誘発睡眠、運動協調性)	ラット／ Slc-Wistar	静脈内	0、15、50、150 mg/kg	雄4又は8	チオペンタール誘導睡眠：15及び50 mg/kg で影響なし。150 mg/kg では睡眠時間4～8倍に延長。 運動協調性：15及び50 mg/kg で影響なし。150 mg/kg では投与後5分に8匹中1匹、投与後15分～1時間に8匹中2匹で運動協調性の抑制。		
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
中枢神経系 （一般状態）	ラット／ Jcl-Sprague Dawley	静脈内	0、15、50、150 mg/kg	雄4	15 mg/kg：影響なし。 50 mg/kg：軽微な活動性低下及び異常姿勢。 150 mg/kg：活動性低下、異常姿勢、異常歩行、眼瞼下垂、四肢緊張低下、排便数増加、摂餌量減少、体重減少。ほとんどの変化は一過性（投与後24時間以内に回復）。	適用せず	G/S Pharm 5 [資料4.2.1.3.5: G/S_Pharm5]
（体温）	ウサギ／ 日本白色種	静脈内	0、5、15、50 mg/kg	雄6	体温に影響なし。		
溶血性	ウサギ洗浄赤血球	in vitro	25、50 mg/mL	4検体	溶血作用及び赤血球懸濁液の浸透圧に対する影響なし。		
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
心筋  平滑筋	摘出 Hartley モルモット心筋標本  摘出平滑筋標本（Hartley モルモット回腸、New Zealand White ウサギ空腸、Sprague Dawley ラット大動脈及び輸精管、エストロゲンを前投与した Sprague Dawley ラット子宮）	in vitro（蛋白質不含緩衝液）  in vitro（蛋白質不含緩衝液）	10 <sup>-7</sup> ～10 <sup>-4</sup> M（0.16 µg/mL～162 µg/mL）  10 <sup>-7</sup> ～10 <sup>-4</sup> M（0.16 µg/mL～162 µg/mL）	5標本  各試験で4～28標本	10 <sup>-4</sup> M（162 µg/mL）まで、変力性及び変時性の影響、並びにアンタゴニスト様作用なし。  10 <sup>-4</sup> M（162 µg/mL）までいずれの筋標本に対してもアゴニスト作用なし。 回腸、大動脈に対し、10 <sup>-4</sup> M（162 µg/mL）でアンタゴニスト様作用なし。 エストロゲンを前投与したラット子宮の、オキシトシン及びセロトニン刺激による収縮を10 <sup>-4</sup> M（162 µg/mL）で抑制。KClによる収縮は阻害せず。 輸精管の電気刺激による収縮を10 <sup>-4</sup> Mで抑制。	適用	Tox 36 [資料4.2.1.3.6: Tox36]
神経筋	雄 Sprague Dawley ラット横隔膜神経／筋標本	in vitro（蛋白質不含緩衝液）	10 <sup>-9</sup> ～10 <sup>-4</sup> M（1.6 ng/mL～162 µg/mL）	4標本	横隔膜筋又は横隔膜神経の直接刺激による筋収縮に影響なし。	適用	Tox 37（PM <sup>■</sup> 12） [資料4.2.1.3.7: Tox37]
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3 薬理試験概要表

ダプトマイシン 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ダプトマイシン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 <sup>†</sup>	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
神経筋	雄 Sprague Dawley ラット 横隔膜神経／筋標本	in vitro (蛋白質不含緩衝液)	10 <sup>-9</sup> ～10 <sup>-2</sup> M (1.6 ng/mL～16.2 mg/mL)	各濃度3～10標本	横隔膜筋の直接刺激による筋収縮に影響なし。 横隔膜神経の直接刺激による筋収縮に対して、10 <sup>-3</sup> M まで影響なし、10 <sup>-2</sup> M (16.2 mg/mL) で有意に阻害 (46.8%)。	適用	Tox 38 (PM02) [資料4.2.1.3.8: Tox38]
心血管系	雑種イヌ摘出心室より調製した心筋小胞体標本	in vitro (蛋白質不含緩衝液)	最高128 µg/mL	—	心筋小胞体標本における Ca <sup>2+</sup> の取込み・放出に影響なし。	適用せず	Tox 39 [資料4.2.1.3.9: Tox39]
心血管系	hERG チャネル発現 HEK-293細胞	in vitro (蛋白質不含緩衝液)	3×10 <sup>-6</sup> ～3×10 <sup>-4</sup> M (4.86 µg/mL～486 µg/mL)	各濃度3～4細胞	hERG 電流に影響なし。	適用	Tox 55 (0801.DVQ) [資料4.2.1.3.10: Tox55]
<sup>†</sup> 特に断らないかぎり単回投与用量を示す。							

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する図表なし。

2.6.3 薬理試験概要表