

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)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD株式会社

目次

	頁
2.7.1.1 背景及び概観.....	2
2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤の概要.....	2
2.7.1.1.2 分析方法.....	2
2.7.1.1.2.1 HPLC法.....	2
2.7.1.1.2.2 微生物学的分析法.....	3
2.7.1.1.2.3 LC/MS/MS法.....	3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	4

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤の概要

ダプトマイシンの静脈内投与用注射剤は、有効成分として1バイアル中にダプトマイシンを350 mg（表示量）含有する凍結乾燥製剤として開発された。市販予定製剤は、添加剤として水酸化ナトリウム（pH 調節剤）を含有する。本剤は、生理食塩液により溶解した後、30分かけて点滴静注（必要に応じて希釈）、又は2分かけて静脈内注射（希釈なし）する。

本邦における臨床試験では、市販予定製剤と同一処方 of 凍結乾燥製剤を用いた。海外における初期臨床試験では、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を添加剤として使用した凍結乾燥製剤を用いた。製剤開発の詳細については、[\[2.3.P2 項\]](#)に示す。

また、本剤は静脈内投与用注射剤であることから、生物薬剤学的な特性を検証する試験は実施していない。

2.7.1.1.2 分析方法

ダプトマイシンの開発では、数種の薬物濃度測定法を使用した。いずれの方法も薬物の総濃度を測定する方法である。

日本人（001及び002試験）及び非日本人を対象とした試験（DAP-00-04、B8B-LC-AVAJ 及び B8B-MC-AVAD 試験以外）のヒト血漿及び尿中のダプトマイシン濃度測定には、液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いた。DAP-00-01試験（非日本人）では HPLC 法に加えて、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法も用いた。DAP-00-04、B8B-LC-AVAJ 及び B8B-MC-AVAD 試験では、微生物学的分析法を使用した。

これらの分析法について、以下に説明する。

2.7.1.1.2.1 HPLC法

ヒト血漿及び尿中のダプトマイシン濃度は、HPLC 法（LC309/309.1法）を用いて測定した[\[資料5.4: 39\]](#)、[\[資料5.4: 40\]](#)。各血漿又は尿には、内部標準物質（エチルパラベン）を添加し、その後、血漿は除蛋白後、尿は直接、HPLC 分析した。HPLC の分析条件は、移動相として緩衝液／アセトニトリル水溶液を用い、UV 検出は214 nm で行った。ダプトマイシンの保持時間は約15分であり、1検体あたりの分析時間は30分であった。定量下限濃度は3 µg/mL で、検量線範囲は3～500 µg/mL であった。品質管理（QC）用試料の日内変動の精度（変動係数、CV%）は、血漿で2.95%以下、尿で7.87%以下であり、真度は血漿で理論値の2.12%、尿で7.97%を超えることはなかった。ヒト血漿中及び尿中のダプトマイシンは、室温（25±2°C）で24時間安定であった。また、冷蔵下（5±3°C）、ダプトマイシンはヒト尿中で2週間、ヒト血漿中で1週間安定であった。ダプトマイシンは、冷凍保存（-20±5°C）した場合、ヒト血漿中で24ヵ月、ヒト尿中で18ヵ月安定であった。ダプトマイシンは、ヒト血漿中及び尿中において3回の凍結／融解を繰り返した際にも安定であった。HPLC 分析のために前処理した際、前処理後検体中（ヒト血漿中及び尿中）のダプトマイシンは、5±3°C で少なくとも48時間安定であった[\[資料5.3.1.4.7: LC309\]](#)、[\[資料5.3.1.4.8: LC3091\]](#)、[\[資料5.3.1.4.9: PTL0090\]](#)、[\[資料5.3.1.4.10: PTL0050\]](#)。

2.7.1.1.2.2 微生物学的分析法

B8B-LC-AVAJ 及び B8B-MC-AVAD 試験（非日本人）における生体試料中のダプトマイシン濃度は、指標微生物として *Micrococcus luteus* を用いた寒天拡散法で測定した[資料5.4: 41]。検量線範囲は0.5～20 µg/mL であり、HPLC 法とのクロスバリデーション試験を実施した[資料5.4: 42]。

DAP-00-04試験（非日本人）における滲出液、血漿及び尿中ダプトマイシン濃度は、微生物を用いた寒天拡散法で測定した[資料5.4: 43]、[資料5.4: 44]。試験に使用した寒天培地は50 mg/L カルシウムを添加したものを使用し、指標微生物として黄色ブドウ球菌 F1445を用いた。検量線範囲は2～32 mg/L であり、QC 用試料の日内変動の精度（CV%）は、滲出液で7.8%、血漿で6.3%及び尿で7.2%であった。

2.7.1.1.2.3 LC/MS/MS法

各種 LC/MS/MS 法（DAP.001.AN、DAP.002.AN、DAP.003.AN、DAP.004.AN）を用いて、リン酸緩衝液、透析液、尿及び血漿中のダプトマイシンを定量した[資料5.3.1.4.1: DAP001AN]、[資料5.3.1.4.2: DAP002AN]、[資料5.3.1.4.3: DAP003AN]、[資料5.3.1.4.6: DAP004AN]。

DAP-00-01試験（非日本人）における血漿中のダプトマイシン濃度は LC/MS/MS 法で測定した。本分析法における定量下限濃度は5 ng/mL で、検量線範囲は5～2000 ng/mL であった。QC 用試料の日内変動の精度（CV%）は7.9%以下で、真度は理論値の16.1%を超えることはなかった。本試験における血漿中ダプトマイシン濃度は、同じ投与方法（1日1回）で他の分析方法（HPLC 法又は微生物学的分析法）を用いた第Ⅰ相から第Ⅲ相試験で得られた血漿中ダプトマイシン濃度に比べて高かった。検討の結果、本 LC/MS/MS 法は、HPLC 法や微生物学的分析法と比較して、血漿中ダプトマイシン濃度を平均40%過大評価していたことが判明した。そこで、LC/MS/MS 法で測定した血漿中ダプトマイシン濃度は、LC/MS/MS 法より得られた値と HPLC 法より得られた値との間の直線関係を示す式（ $[HPLC] = 0.628 + 0.67897 * [LC/MS/MS]$ 、 $r^2 = 0.9320$ ）を用いて、HPLC 法で測定した場合に相当する値に変換することとした。また、LC/MS/MS 法で1 µg/mL 未満と算出されたダプトマイシン濃度は、いずれも HPLC 法での定量下限濃度未満として報告した[資料5.3.1.4.4: DAP0001CR003]。

さらに、HPLC 法（LC309）を用いて、DAP-00-01試験より得られた血漿試料を再測定した。その結果、得られた値は、事前に設定した許容範囲（健康被験者より得られた血漿試料を HPLC 法で再測定した値と LC/MS/MS 法で測定した値の比を算出し、この比が0.8～1.2の範囲内となるデータが75%以上ある場合）に収まることが確認され、また、上記の変換式を用いて計算した血漿中濃度と差はなかった[資料5.3.1.4.5: DAP0001]。

よって、DAP-00-01試験報告書に示した血漿中濃度は、補正した LC/MS/MS 法の値（すなわち HPLC 相当）を用いた。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与用の水溶液であることから、生物薬剤学的試験は実施していない。なお、本

剤は臨床開発中の製剤変更はなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は静脈内投与用の水溶液であることから、生物薬剤学的試験は実施していない。なお、本剤は臨床開発中の製剤変更はなかった。

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)

2.7 臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	5
付録一覧.....	6
2.7.2 臨床薬理試験.....	7
2.7.2.1 背景及び概観.....	7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした単回投与による薬物動態.....	9
2.7.2.2.1.1 日本人第 I 相単回投与試験 (001試験)	9
2.7.2.2.1.2 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-00-04試験)	10
2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした反復投与による薬物動態.....	11
2.7.2.2.2.1 日本人第 I 相反復投与試験 (001試験)	11
2.7.2.2.2.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-00-02試験)	13
2.7.2.2.2.3 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-ADT-04-02試験)	14
2.7.2.2.2.4 非日本人第 I 相反復投与試験 (B8B-MC-AVAP試験)	15
2.7.2.2.3 2分間静脈内投与による薬物動態.....	17
2.7.2.2.3.1 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-001試験)	17
2.7.2.2.3.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-003試験)	18
2.7.2.2.4 分布及び排泄の検討.....	19
2.7.2.2.4.1 ¹⁴ C標識ダプトマイシンを用いたADME試験 (B8B-LC-AVAC試験)	19
2.7.2.2.5 特殊集団での薬物動態.....	21
2.7.2.2.5.1 高齢被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-GER-01-11試験)	21
2.7.2.2.5.2 肥満被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-OBSE-01-07試験)	22
2.7.2.2.5.3 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-HEP-00-09試験)	23
2.7.2.2.5.4 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-00-01試験、 DAP-MDRI-01-09試験、DAP-REN-02-03試験、DAP-REN-07-01試験、 DAP-4REN-03-06試験)	24
2.7.2.2.5.4.1 腎機能障害患者を対象とした単回投与及び健康被験者を対象と したプロベネシドとの相互作用試験 (DAP-00-01試験)	24
2.7.2.2.5.4.2 中等度腎機能障害患者を対象とした反復投与薬物動態試験 (DAP-MDRI-01-09試験)	27
2.7.2.2.5.4.3 末期腎不全患者を対象とした反復投与薬物動態試験 (DAP-REN-02-03試験)	28
2.7.2.2.5.4.4 末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-REN-07-01試 験)	29
2.7.2.2.5.4.5 末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験 (DAP-4REN-03-06	

試験)	30
2.7.2.2.6 安全性評価項目の検討	32
2.7.2.2.6.1 心血管系及び神経系に関する安全性試験 (DAP-QTNC-01-06試験)	32
2.7.2.2.7 薬物相互作用	33
2.7.2.2.7.1 シンバスタチンとの薬物相互作用試験 (DAP-STAT-01-10試験)	33
2.7.2.2.7.2 ワルファリンとの薬物相互作用試験 (DAP-DIW-01-08試験)	33
2.7.2.2.7.3 アズトレナムとの薬物相互作用試験 (DAP-DI-01-01試験)	35
2.7.2.2.7.4 トブラマイシンとの薬物相互作用試験 (B8B-LC-AVAJ試験)	36
2.7.2.2.8 患者での薬物動態	37
2.7.2.2.8.1 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (002試験)	37
2.7.2.2.8.2 非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－ (0102試験)	40
2.7.2.2.8.3 非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－ (9801B試験)	43
2.7.2.2.9 小児患者での薬物動態	44
2.7.2.2.9.1 小児患者 (2～17歳) を対象とした単回投与試験 (DAP-PEDS-05-01試験)	44
2.7.2.2.9.2 小児患者 (2～6歳) を対象とした単回投与試験 (DAP-PEDS-07-02試験)	45
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	46
2.7.2.3.1 薬物動態の人種差	46
2.7.2.3.2 患者での薬物動態	49
2.7.2.3.3 内因的要因	49
2.7.2.3.3.1 性別	49
2.7.2.3.3.2 高齢者	49
2.7.2.3.3.3 肥満	49
2.7.2.3.3.4 腎機能障害	50
2.7.2.3.3.5 肝機能障害	51
2.7.2.3.4 薬物相互作用	51
2.7.2.3.5 2分間静脈内投与による薬物動態	52
2.7.2.3.6 小児	54
2.7.2.4 特別な試験	54
2.7.2.5 付録	55

表一覧

	頁
表 2.7.2: 1 臨床薬理関連の試験一覧表	8
表 2.7.2: 2 日本人健康成人男性にダプトマイシン 2、4、6、9 及び 12 mg/kgを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量 (001 試験)	10
表 2.7.2: 3 非日本人健康成人男性にダプトマイシン 4 mg/kgを単回静脈内投与した際の 平均薬物動態パラメータ (DAP-00-04 試験)	11
表 2.7.2: 4 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kgを 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の第 1 日及び第 7 日の薬物動態パラメータの要約統計量 (001 試験)	13
表 2.7.2: 5 非日本人健康成人にダプトマイシン 4、6 及び 8 mg/kgを 1 日 1 回反復静脈内投与した際のダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-00-02 試験)	14
表 2.7.2: 6 ダプトマイシン 6、8、10 及び 12 mg/kgを 1 日 1 回反復静脈内投与した際の 単回投与時及び定常状態での平均薬物動態パラメータ (DAP-ADT-04-02 試験)	15
表 2.7.2: 7 ダプトマイシン 3 又は 4 mg/kgを 1 日 2 回 14 日間反復静脈内投与した際の 薬物動態パラメータ (B8B-MC-AVAP試験)	16
表 2.7.2: 8 ダプトマイシン 6 mg/kgを 2 分間静脈内投与又は 30 分間点滴静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約 (DAP-001 試験)	17
表 2.7.2: 9 ダプトマイシン 4 mg/kg又は 6 mg/mLを 2 分間静脈内投与した際の 薬物動態パラメータの要約 (DAP-003 試験)	18
表 2.7.2: 10 ダプトマイシンを単回静脈内投与した際のダプトマイシンの 平均薬物動態パラメータ (B8B-LC-AVAC試験)	20
表 2.7.2: 11 健康高齢者又は若年者にダプトマイシン 4 mg/kgを単回静脈内投与した際の 平均薬物動態パラメータ (DAP-GER-01-11 試験)	21
表 2.7.2: 12 中等度肥満者、高度肥満者又は非肥満者にダプトマイシン 4 mg/kgを 単回投与した際の平均薬物動態パラメータ (DAP-OBSE-01-07 試験)	23
表 2.7.2: 13 中等度肝機能障害患者又は健康成人にダプトマイシン 6 mg/kgを 単回投与した際のダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-HEP-00-09 試験)	24
表 2.7.2: 14 様々な重症度の腎機能障害患者にダプトマイシン 4 mg/kgを投与した際の ダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-00-01 試験)	26
表 2.7.2: 15 ダプトマイシン単独又はプロベネシド (500 mg) と併用投与した際の ダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-00-01 試験)	27
表 2.7.2: 16 中等度腎機能障害患者にダプトマイシン 4 mg/kg又は 6 mg/kgを 投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-MDRI-01-09 試験)	28
表 2.7.2: 17 HD実施中の末期腎不全患者にダプトマイシンを週 3 回反復投与した際の ダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-REN-02-03 試験)	29
表 2.7.2: 18 ダプトマイシン単独又はワルファリン 25 mgと併用投与した際のダプトマイシン	

	の薬物動態パラメータ (DAP-DIW-01-08 試験)	34
表 2.7.2: 19	ワルファリン (R-又はS-) 単独又はダプトマイシンとの併用投与した際のワルファリン (R-又はS-) の薬物動態パラメータ (DAP-DIW-01-08 試験)	34
表 2.7.2: 20	ワルファリンをダプトマイシン又は生理食塩水と併用投与した際のワルファリンの薬力学パラメータの比較 (DAP-DIW-01-08 試験)	35
表 2.7.2: 21	ダプトマイシン単独又はアズトレオナムと併用投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-DI-01-01 試験)	36
表 2.7.2: 22	アズトレオナム単独又はダプトマイシンと併用投与した際のアズトレオナムの薬物動態パラメータ (DAP-DI-01-01 試験)	36
表 2.7.2: 23	ダプトマイシン単独、トブラマイシン単独又は両剤併用投与した際のダプトマイシン又はトブラマイシンの薬物動態パラメータ (B8B-LC-AVAJ試験)	37
表 2.7.2: 24	日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kgを、敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 薬物動態パラメータの要約統計量.....	38
表 2.7.2: 25	皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kgを 敗血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)	39
表 2.7.2: 26	日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kgを 敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 腎機能障害重症度別薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)	40
表 2.7.2: 27	非日本人菌血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを 1日1回反復投与した際の定常状態での薬物動態パラメータの要約 (母集団薬物動態解析、0102 試験)	41
表 2.7.2: 28	IEAC最終診断による薬物動態パラメータの要約 (母集団薬物動態解析、0102 試験)	42
表 2.7.2: 29	菌血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kgを投与した際の 腎機能障害重症度別薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析、0102 試験)	43
表 2.7.2: 30	複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象にダプトマイシン 4 mg/kgを1日1回4日間反復投与した際の薬物動態パラメータ (9801B試験)	44
表 2.7.2: 31	小児患者 (2~17歳) にダプトマイシンを単回投与した際のダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値 (標準偏差) の概要 (DAP-PEDS-05-01 試験)	45
表 2.7.2: 32	小児患者 (2~6歳) にダプトマイシン 8 mg/kg又は 10 mg/kgを単回投与した際のダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値 (標準偏差) の概要 (DAP-PEDS-07-02 試験)	46
表 2.7.2: 33	健康被験者にダプトマイシン 4 mg/kg又は 6 mg/kgを2分間静脈内投与又は30分間静脈内投与した際の平均薬物動態パラメータ比較	54

図一覧

	頁
図 2.7.2: 1 日本人健康成人男性にダプトマイシン 2、4、6、9 及び 12 mg/kgを単回静脈内投与した際の算術平均血漿中濃度推移 (001 試験)	9
図 2.7.2: 2 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kgを 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の第 1 日及び第 7 日の算術平均血漿中濃度推移 (001 試験)	12
図 2.7.2: 3 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kgを 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の最小二乗幾何平均血漿中トラフ濃度 (95%信頼区間) 推移 (001 試験)	12
図 2.7.2: 4 1 mg/kgのダプトマイシンを 30 分間かけて静脈内投与した際の全血及び血漿中ダプトマイシン濃度推移 (B8B-LC-AVAC試験)	20
図 2.7.2: 5 高齢被験者及び若年被験者でのダプトマイシンのクリアランス (CL/wt) とクレアチニンクリアランス (CLcr) の相関関係 (DAP-GER-01-11 試験)	22
図 2.7.2: 6 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人男性にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態でのAUCの比較.....	47
図 2.7.2: 7 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人男性にダプトマイシンを静脈内投与....	48
図 2.7.2: 8 様々な重症度の腎機能障害を伴った患者及び健康被験者での ダプトマイシンのクリアランスとクレアチニンクリアランスの相関.....	51

付録一覧

	頁
付録 2.7.2.5: 1	薬物動態試験の要約 (001 試験) 55
付録 2.7.2.5: 2	薬物動態試験の要約 (B8B-MC-AVAP試験) 57
付録 2.7.2.5: 3	薬物動態試験の要約 (DAP-00-04 試験) 58
付録 2.7.2.5: 4	薬物動態試験の要約 (DAP-00-02 試験) 59
付録 2.7.2.5: 5	薬物動態試験の要約 (DAP-ADT-04-02 試験) 60
付録 2.7.2.5: 6	薬物動態試験の要約 (B8B-LC-AVAC試験) 62
付録 2.7.2.5: 7	薬物動態試験の要約 (DAP-001 試験) 63
付録 2.7.2.5: 8	薬物動態試験の要約 (DAP-003 試験) 64
付録 2.7.2.5: 9	薬物動態試験の要約 (DAP-GER-01-11 試験) 65
付録 2.7.2.5: 10	薬物動態試験の要約 (DAP-OBSE-01-07 試験) 66
付録 2.7.2.5: 11	薬物動態試験の要約 (DAP-HEP-00-09 試験) 67
付録 2.7.2.5: 12	薬物動態試験の要約 (DAP-00-01 試験) 68
付録 2.7.2.5: 13	薬物動態試験の要約 (DAP-MDRI-01-09 試験) 71
付録 2.7.2.5: 14	薬物動態試験の要約 (DAP-REN-02-03 試験) 72
付録 2.7.2.5: 15	薬物動態試験の要約 (DAP-REN-07-01 試験) 73
付録 2.7.2.5: 16	薬物動態試験の要約 (DAP-4REN-03-06 試験) 74
付録 2.7.2.5: 17	薬物動態試験の要約 (DAP-PEDS-05-01 試験) 75
付録 2.7.2.5: 18	薬物動態試験の要約 (DAP-PEDS-07-02 試験) 76
付録 2.7.2.5: 19	薬物動態試験の要約 (DAP-DIW-01-08 試験) 77
付録 2.7.2.5: 20	薬物動態試験の要約 (DAP-DI-01-01 試験) 78
付録 2.7.2.5: 21	薬物動態試験の要約 (B8B-LC-AVAJ試験) 79

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ダプトマイシンの安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として、非日本人健康成人に対し、4 mg/kg の単回投与試験（DAP-00-04試験）及び4～12 mg/kg の反復投与試験（DAP-00-02試験及びDAP-ADT-04-02試験）を実施した。これらの非日本人での成績を受け、日本人健康成人に対し、2～12 mg/kg の単回投与及び4～10 mg/kg の反復投与試験（001試験）を実施した。

ダプトマイシンの皮膚・軟部組織感染症に対する効果を裏付ける目的で、カンタリス誘発皮膚疱疹内のダプトマイシンの薬物動態を非日本人健康成人で検討した（DAP-00-04試験）。

静脈内投与時間を30分間から2分間に変えた際の薬物動態を検討するため、非日本人を対象に6 mg/kg の単回投与試験（DAP-001試験）及び4～6 mg/kg の反復投与試験（DAP-003試験）を実施した。

特殊集団でのダプトマイシンの薬物動態試験は、非日本人高齢被験者（DAP-GER-01-11試験）、肥満被験者（DAP-OBSE-01-07試験）、肝機能障害患者（DAP-HEP-00-09試験）、腎機能障害患者（DAP-00-01試験、DAP-MDRI-01-09試験、DAP-REN-02-03試験、DAP-REN-07-01試験及びDAP-4REN-03-06試験）を対象に実施した。

ダプトマイシンとの薬物相互作用試験は、プロベネシド（DAP-00-01試験）、シンバスタチン（DAP-STAT-01-10試験）、ワルファリン（DAP-DIW-01-08試験）、アズトレオナム（DAP-DI-01-01試験）及びトブラマイシン（B8B-LC-AVAJ試験）に対して、非日本人健康成人を対象に実施した。

また、小児における本剤の薬物動態は、非日本人小児患者を対象に、4～10 mg/kg の単回投与試験（DAP-PEDS-05-01試験及びDAP-PEDS-07-02試験）を実施した。

さらに、安全性の観点から、ダプトマイシン6 mg/kg を用いた14日間反復投与試験（DAP-QTNC-01-06試験）を海外で実施し、ダプトマイシンのQT間隔に対する影響を検討した。

ダプトマイシンの臨床薬理に関する試験の一覧を[表 2.7.2: 1]に示す。

表 2.7.2: 1 臨床薬理関連の試験一覧表

試験の種類	試験番号 (実施地域)	資料分類
健康被験者を対象とした単回投与による薬物動態		
日本人第 I 相単回投与試験	001 (日本)	評価
非日本人第 I 相単回投与試験	DAP-00-04 (英国)	参考
健康被験者を対象とした反復投与による薬物動態		
日本人第 I 相反復投与試験	001 (日本)	評価
非日本人第 I 相反復投与試験	DAP-00-02 (米国)	参考
	DAP-ADT-04-02 (米国)	参考
	B8B-MC-AVAP (米国)	参考
2分間静脈内投与による薬物動態		
非日本人第 I 相単回投与試験	DAP-001 (英国)	評価
非日本人第 I 相反復投与試験	DAP-003 (英国)	評価
分布及び排泄の検討		
¹⁴ C 標識ダプトマイシンを用いた ADME 試験	B8B-LC-AVAC (米国)	参考
特殊集団を対象とした薬物動態		
高齢被験者を対象とした薬物動態試験	DAP-GER-01-11 (米国)	参考
肥満被験者を対象とした薬物動態試験	DAP-OBSE-01-07 (米国)	参考
肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	DAP-HEP-00-09 (米国)	参考
腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	DAP-00-01 (米国)	参考
中等度腎機能障害患者を対象とした反復投与薬物動態試験	DAP-MDRI-01-09 (米国)	参考
末期腎不全患者を対象とした反復投与薬物動態試験	DAP-REN-02-03 (米国)	参考
末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験	DAP-REN-07-01 (米国)	参考
末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験	DAP-4REN-03-06 (米国)	参考
薬物相互作用		
プロベネドとの薬物相互作用試験	DAP-00-01 (米国)	参考
シンバスタチンとの薬物相互作用試験	DAP-STAT-01-10 (米国)	参考
ワルファリンとの薬物相互作用試験	DAP-DIW-01-08 (米国)	参考
アズトレオナムとの薬物相互作用試験	DAP-DI-01-01 (米国)	参考
トブラマイシンとの薬物相互作用試験	B8B-LC-AVAJ (米国)	参考
患者での薬物動態		
日本人患者を対象とした第 III 相試験－皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎	002 (日本)	評価
非日本人患者を対象とした第 III 相試験－菌血症及び感染性心内膜炎	0102 (米国、欧州)	参考
非日本人患者を対象とした第 III 相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症	9801B (南アフリカ)	参考
小児患者での薬物動態		
小児患者 (2～17歳) を対象とした単回投与試験	DAP-PEDS-05-01 (米国)	参考
小児患者 (2～6歳) を対象とした単回投与試験	DAP-PEDS-07-02 (米国)	参考
安全性評価項目の検討		
心血管系及び神経系に関する安全性試験	DAP-QTNC-01-06 (米国)	参考

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした単回投与による薬物動態

2.7.2.2.1.1 日本人第 I 相単回投与試験 (001試験)

日本人健康成人男性を対象に、ダプトマイシンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照単回静脈内投与試験を実施した。2パネル (パネル A 及び B) 合計 17例の健康成人男性被験者に対し、ダプトマイシン (2、4、6、9及び12 mg/kg) 又はプラセボ (生理食塩水) をパネル A は第1期から第3期、パネル B は第1期及び第2期に、それぞれ30分かけて単回静脈内投与した。なお、同一被験者における次の投与期までの投与間隔は少なくとも7日間あけた。

日本人健康成人男性にダプトマイシン2、4、6、9及び12 mg/kgを単回静脈内投与した際のダプトマイシンの血漿中濃度推移を[図 2.7.2: 1]に示す。ダプトマイシンの血漿中時間 - 濃度曲線下面積 (以下、 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$)、トラフ時血漿中濃度 (以下、 $C_{24 \text{ hr}}$) 及び最高血漿中濃度 (以下、 C_{max}) は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$)、体重で補正したクリアランス (以下、 CL/wt) 及び体重で補正した分布容積 (以下、 V_d/wt) は、用量によらずほぼ一定であった。血清蛋白結合率は約92%であった。また、投与48時間後までのダプトマイシン12 mg/kg の未変化体の尿中排泄率 (以下、 Fe) は73.4%で、体重で補正した腎クリアランス (以下、 CLr/wt) は約6 mL/hr/kgであった。

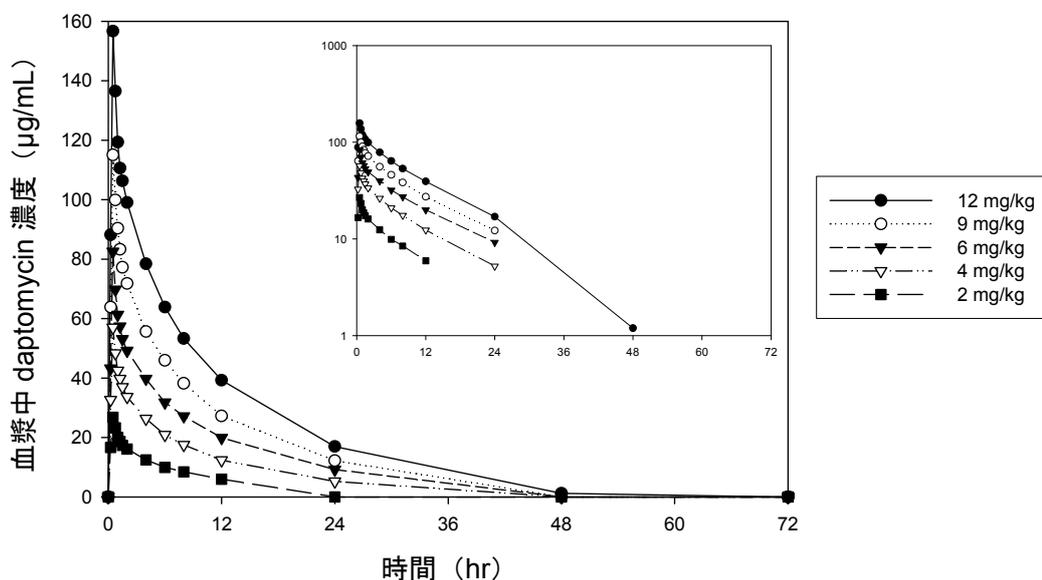


図 2.7.2: 1 日本人健康成人男性にダプトマイシン 2、4、6、9 及び 12 mg/kg を単回静脈内投与した際の算術平均血漿中濃度推移 (001 試験)

表 2.7.2: 2 日本人健康成人男性にダプトマイシン 2、4、6、9 及び 12 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量 (001 試験)

用量 (mg/kg)	N	AUC _{0-24 hr} [†] (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} [†] (µg·hr/mL)	C _{24 hr} [†] (µg/mL)	C _{max} [†] (µg/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d /wt [§] (L/kg)	CL/wt [§] (mL/hr/kg)
2	6	171.7 (160.3,184.0)	202.8 (188.0,218.9)	- [¶]	26.4 (23.8,29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	6	389.0 (362.8,417.1)	457.4 (423.4,494.1)	5.1 (4.5,5.8)	58.0 (52.2,64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	6	596.4 (556.7,638.8)	728.1 (674.7,785.6)	8.8 (7.7,9.9)	83.8 (75.5,93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	6	832.8 (776.7,893.0)	998.8 (924.6,1079.0)	11.7 (10.4,13.3)	113.5 (102.0,126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	6	1179.1 (1100.7,1263.0)	1434.8 (1329.7,1548.3)	17.3 (15.2,19.6)	155.4 (140.0,172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

† パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)
 ‡ 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)
 § 算術平均 (標準偏差)
 ¶ すべてのデータが定量限界 (3.0 µg/mL) 未満であったため、算出できなかった。

2.7.2.2.1.2 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-00-04試験)

非日本人健康成人を対象に、カンタリス誘発皮膚疱疹内及び血漿中のダプトマイシンの薬物動態及び濃度を評価するため、非盲検試験を実施した。また、ダプトマイシンの Fe についても評価した。本試験は、21~28歳の非日本人健康成人7例に、ダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 3]に示す。ダプトマイシンは、皮膚疱疹の炎症性滲出液へ速やかに浸透し、炎症性滲出液中濃度は投与開始後1時間で9.4 µg/mL、2時間で14.5 µg/mLであった。炎症性滲出液中の最高濃度到達時間 (以下、T_{max}) は、血漿中のT_{max}よりも約3時間遅く (炎症性滲出液中 : 3.7時間、血漿中 : 0.5時間)、C_{max}は27.6 µg/mLであった。ダプトマイシンの炎症性滲出液からのt_{1/2}は17.3時間であり、その範囲は6.3~30.9時間でかなりのばらつきがみられた。炎症性滲出液でのAUC_{0-24 hr}は318.2 µg·hr/mLであった。血漿中のC_{max}は77.5 µg/mLであった。血漿中のt_{1/2}は7.74時間、血漿中のAUC_{0-24 hr}は468.0 µg·hr/mLで、血漿中のAUC_{0-∞} (529.7 µg·hr/mL) の約88%であった。

ダプトマイシンの炎症性滲出液中への浸透率 (炎症性滲出液中の AUC_{0-24 hr}/血漿中の AUC_{0-24 hr}) は68.4%であった。また、ダプトマイシンの24時間までの Fe は59.7%であった。

表 2.7.2: 3 非日本人健康成人男性にダプトマイシン 4 mg/kg を単回静脈内投与した際の平均薬物動態パラメータ (DAP-00-04 試験)

	ダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (%CV)				
	AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)
血漿中	468.0 (3.32)	529.7 (2.45)	77.5 (10.64)	7.74 (8.14)	0.078 (11.99)
炎症性滲出液中	318.2 (26.7)	N.D.	27.6 (34.4)	17.3 (65.3)	N.D.
N.D.: 結果無し					

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした反復投与による薬物動態

2.7.2.2.2.1 日本人第 I 相反復投与試験 (001試験)

日本人健康成人男性を対象に、ダプトマイシンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照反復静脈内投与試験を実施した。3パネル (パネル C、D 及び E) 合計24例の健康成人男性被験者に対し、ダプトマイシン又はプラセボ (生理食塩水) を1日1回7日間30分かけて反復静脈内投与した。

日本人健康成人男性にダプトマイシン4、6及び10 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与した際の第1日及び第7日のダプトマイシンの血漿中濃度推移を[図 2.7.2: 2]に、C_{24 hr}の推移を[図 2.7.2: 3]に、第1日及び第7日の薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 4]に示す。第7日のダプトマイシンのAUC_{0-24 hr}、AUC_{0-∞}及びC_{max}はほぼ用量に比例して増加した。t_{1/2}、CL/wt及びV_d/wtは用量によらずほぼ一定であった。ダプトマイシンのC_{24 hr}は第3日から第5日で定常状態に達した。第1日と比較し、第7日のダプトマイシンのAUC_{0-24 hr}及びC_{max}の累積係数はそれぞれ1.15~1.17及び1.03~1.08であり、ダプトマイシンの反復静脈内投与による蓄積性はほとんどみられなかった。

以上のことから、本試験で検討した用量範囲において、反復静脈内投与後のダプトマイシンの薬物動態は投与日数に非依存的であり、定常状態 (第7日) の血漿中薬物動態は、第1日の血漿中薬物動態と同様であった。尿中薬物動態としては、第7日投与24時間後までの未変化体の Fe は71.2%~74.7%であり、CLr/wtは約7 mL/hr/kgで、反復静脈内投与後のダプトマイシンの未変化体の Fe 及びCLr/wtは単回静脈内投与後と大きな差はみられなかった。

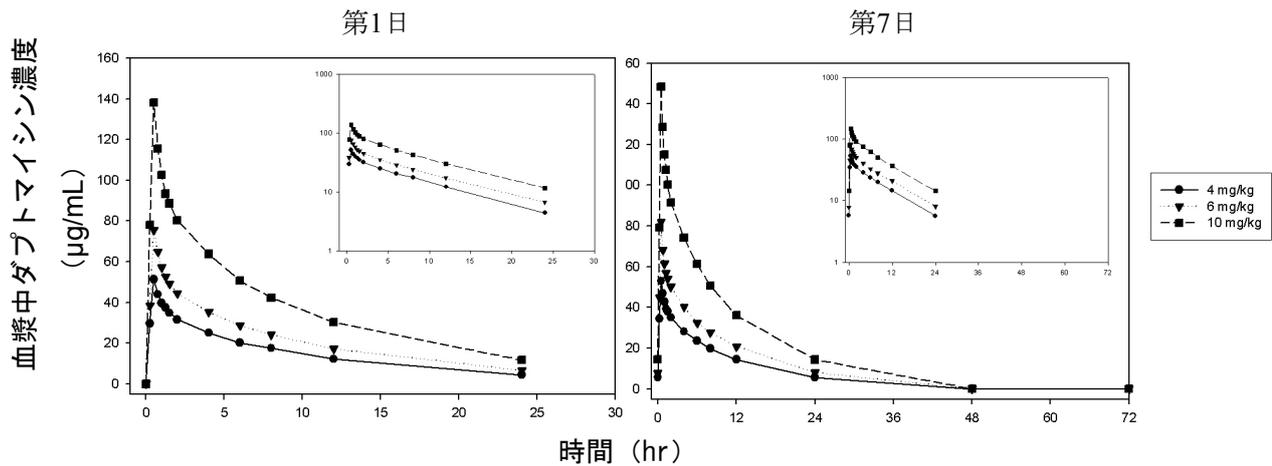


図 2.7.2: 2 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の第 1 日及び第 7 日の算術平均血漿中濃度推移 (001 試験)

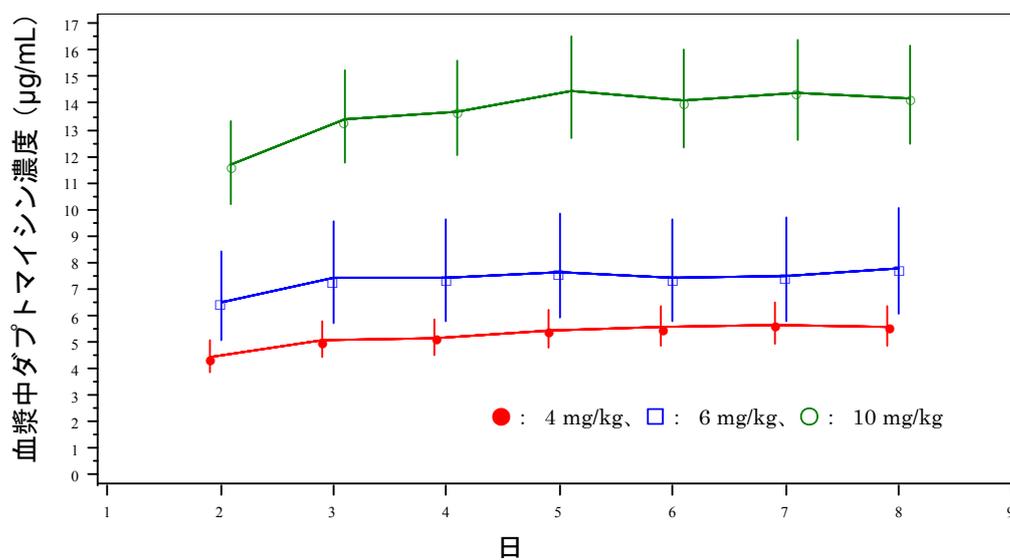


図 2.7.2: 3 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の最小二乗幾何平均血漿中トラフ濃度 (95%信頼区間) 推移 (001 試験)

表 2.7.2: 4 日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間
反復静脈内投与した際の第 1 日及び第 7 日の薬物動態パラメータの要約統計量 (001 試験)

用量 (mg/kg)	N	AUC _{0-24 hr} [†] (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} [†] (µg·hr/mL)	C _{max} [†] (µg/mL)	C _{24 h} [‡] (µg/mL)	t _{1/2} [§] (hr)	V _d /wt [¶] (L/kg)	CL/wt [¶] (mL/hr/kg)
第1日								
4	6	370.4 (342.3, 400.8)	422.4 (383.9, 464.9)	51.1 (47.3, 55.2)	4.4 (0.5)	8.1 (0.5)	0.111 (0.009)	9.5 (0.8)
6	6	521.5 (482.0, 564.3)	603.5 (548.4, 664.1)	75.3 (69.7, 81.3)	6.5 (1.7)	8.5 (0.8)	0.123 (0.009)	10.0 (1.5)
10	6	933.0 (862.3, 1009.5)	1079.9 (981.3, 1188.3)	137.9 (127.7, 148.9)	11.7 (1.8)	8.6 (0.6)	0.116 (0.006)	9.3 (0.7)
第7日								
4	6	424.7 (392.5, 459.5)	496.2 (450.9, 546.0)	52.8 (48.9, 57.0)	5.6 (0.8)	8.7 (0.8)	0.119 (0.012)	9.4 (0.4)
6	6	601.4 (555.8, 650.7)	702.4 (638.3, 772.9)	81.6 (75.6, 88.1)	7.8 (2.1)	8.8 (0.9)	0.127 (0.007)	10.0 (1.3)
10	6	1094.6 (1011.6, 1184.4)	1275.5 (1159.1, 1403.6)	148.0 (137.0, 159.8)	14.2 (2.2)	8.7 (0.6)	0.116 (0.005)	9.2 (0.7)
[†] 用量、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95% 信頼区間) [‡] 幾何平均 (幾何標準偏差) [§] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差) [¶] 算術平均 (標準偏差)								

2.7.2.2.2.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-00-02試験)

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシンを反復投与した際の薬物動態及び安全性を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本試験は、25～43歳の非日本人健康成人24例 (男性12例、女性12例) に、ダプトマイシン4、6及び8 mg/kg を7日間又は14日間30分かけて反復投与した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 5]に示す。ダプトマイシンはCL/wtが低く [約7～9 mL/hr/kg (肝血流: 約1,500 mL/hr/kg)]、V_d/wtが小さく (約0.09～0.1 L/kg)、t_{1/2}は9時間であった。血漿蛋白結合率は測定時点、用量を問わず一定で、平均値は約92%であった [非結合型分率は8.33%±1.64% (平均±標準偏差)]。各被験者内では、各用量の投与日に3回測定した非結合型分率の中央値を算出し、非結合型の薬物動態パラメータの算出に使用した。臨床用量範囲 (4～6 mg/kg) では、ダプトマイシンの薬物動態は線形性を示した。投与量を6 mg/kg 1日1回から8 mg/kg 1日1回へ増量したところ、非結合型のCL/wtに、わずかな非線形 (約20%の差) が認められた。累積係数 (第7日/第1日) は1.2であった。また、ダプトマイシンのクレアチニンクリアランス (以下、CL_{cr}) と非結合型のCL_r (以下、CL_{ru}) の相関を検討した。第1日～第7日のCL_{ru}を用いて両変数を回帰させると、r²値は0.115、p値は0.169であり、両変数間に相関は認められなかった。第7日以降の非結合型のクリアランスデータを用いたt検定の結果、性差は認められなかった (p=0.756)。

表 2.7.2: 5 非日本人健康成人にダプトマイシン 4、6 及び 8 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した際のダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-00-02 試験)

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-24 \text{ hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/wt (L/kg)
4 mg/kg					
第1日	54.6 (10.0)	425.3 [†] (13.7)	0.5 (0.5)	7.4 (12.3)	0.1012 (13.24)
第7日	57.8 (5.13)	493.5 (15.3)	0.75 (36.5)	8.1 (12.0)	0.096 (9.2)
6 mg/kg					
第1日	86.4 (8.2)	705.38 [†] (9.43)	0.5 (0.5)	7.8 (12.3)	0.095 (9.54)
第7日	98.6 (12.2)	747.4 (12.2)	0.58 (35.0)	8.9 (14.9)	0.104 (12.6)
8 mg/kg					
第1日	116.3 (8.7)	1126 [†] (14.3)	0.5 (0.5)	9.6 (11.1)	0.099 (14.12)
第7日	133.0 (10.1)	1129.9 (10.4)	0.58 (35.0)	9.0 (12.9)	0.092 (12.5)
第14日	129.5 (11.2)	1090.0 (10.0)	1.0 (0.0)	8.86 (9.34)	0.095 (13.47)
(): %CV					
† $AUC_{0-\infty}$					

2.7.2.2.2.3 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-ADT-04-02試験)

非日本人健康成人を対象として、ダプトマイシンを反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験を実施した。非日本人健康成人36例を3つのコホートへ対象年齢範囲の男性と女性の参加比率が同一となるよう無作為割付けした。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 6]に示す。単回投与後、反復投与後ともに、すべての投与群で投与終了時 (投与開始後0.5時間) に C_{max} に達した。単回投与後、 C_{max} は6 mg/kg群の95.7 $\mu\text{g/mL}$ から、12 mg/kg群の164.8 $\mu\text{g/mL}$ の範囲となり、 $AUC_{0-\infty}$ は6 mg/kg群の729.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ から12 mg/kg群の1,269.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ の範囲となった。ダプトマイシンの血漿中からの消失は緩徐であり、 $t_{1/2}$ はすべての投与群で7.3~8.4時間であった。

反復投与により、すべての投与群で第3日までに定常状態に達した。定常状態における C_{max} は、6 mg/kg群の93.9 $\mu\text{g/mL}$ から12 mg/kg群の183.7 $\mu\text{g/mL}$ の範囲となり、 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ は6 mg/kg群の631.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ から12 mg/kg群の1277.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ の範囲となった。第4日の $t_{1/2}$ は第1日とほぼ同じで、すべての投与群で7.7~8.3時間であった。

ダプトマイシンの血漿蛋白結合率は高く、第1日の血漿蛋白結合率はすべての投与群で違いはなく、非結合率 (以下、Fu) は0.07~0.10であった。第1日の V_d/wt は約0.1 L/kgで、血漿蛋白結合率

が高かった結果と一致した。静脈内投与後、ダプトマイシンは尿中に排泄され、投与後24時間では投与量の37%~68% (Fe) が未変化体として排泄された。ダプトマイシンは、主に糸球体ろ過により消失した。

第1日の AUC_{0-∞}、第4日の AUC_{0-24 hr}、第1日及び第4日の C_{max} 並びに第4日の C_{24 hr} に関して、用量比例性を統計学的に検討した。傾きの推定値の90%信頼区間に基づいて、ダプトマイシンの AUC 及び C_{24 hr} には用量比例性が認められたが、C_{max} は用量比例性の基準を満たさなかった。用量漸増に伴う C_{max} 増加は、用量比例性を若干下回った。C_{max} は、AUC よりもばらつきが大きいいため、用量比例性の最も精密な尺度は、AUC に基づく推定値とした。これによれば、6~12 mg/kg の用量範囲ではダプトマイシンの用量比例性が認められた。

定常状態における t_{1/2} 及び CL/wt は各投与群でほぼ同じで、線形的な薬物動態が示された。

表 2.7.2: 6 ダプトマイシン 6、8、10 及び 12 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した際の単回投与時及び定常状態での平均薬物動態パラメータ (DAP-ADT-04-02 試験)

用量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/wt (mL/hr/kg)	V _d /wt (L/kg)
単回投与時						
6	95.7 (31.8)	729.8 (32.2)	0.5 (0.5,0.5)	7.5 (10.9)	9.9 (12.5)	0.11 (13.3)
8	106.2 (20.0)	773.3 (20.3)	0.5 (0.5,0.5)	7.3 (18.4)	10.1 (24.0)	0.10 (11.8)
10	129.7 (11.3)	1013.5 (16.2)	0.5 (0.5,0.5)	8.4 (12.0)	9.9 (20.7)	0.12 (11.5)
12	164.8 (7.4)	1269.2 (22.2)	0.5 (0.5,0.5)	7.8 (12.1)	10.0 (23.7)	0.11 (13.7)
定常状態 (第4日)						
6	93.9 (6.4)	631.8 (12.3)	0.5 (0.5,0.5)	7.9 (12.8)	9.1 (16.9)	0.10 (7.1)
8	123.3 (13.0)	858.2 (24.9)	0.5 (0.5,0.5)	8.3 (26.1)	9.0 (33.0)	0.10 (12.8)
10	141.1 (17.0)	1038.8 (17.2)	0.5 (0.5,0.5)	7.9 (8.0)	8.8 (25.3)	0.10 (17.2)
12	183.7 (13.6)	1277.4 (19.8)	0.5 (0.5,0.5)	7.7 (13.0)	9.0 (30.5)	0.10 (18.3)
定常状態 (第14日)						
10	139.3 (13.9)	1082.1 (15.3)	0.6 (0.5,1.0)	7.9 (6.1)	7.5 (18.6)	0.09 (16.7)
12	181.7 (13.2)	1290.5 (22.0)	0.5 (0.5,0.5)	7.9 (13.8)	9.0 (32.3)	0.10 (18.7)
() : %CV						
† 中央値 (最小値, 最大値)						

2.7.2.2.2.4 非日本人第 I 相反復投与試験 (B8B-MC-AVAP試験)

非日本人健康男性にダプトマイシン 3 mg/kg 又は 4 mg/kg を 1 日 2 回 14 日間投与した際の定常状態の薬物動態を評価するため、用量漸増プラセボ対象単盲検反復投与試験を実施した。

A 群では、7例にダプトマイシン 3 mg/kg (5例) 又はプラセボ (2例) を 1 日 2 回 14 日間投与 (30分かけて投与) した。B 群では、7例にダプトマイシン 4 mg/kg (5例) 又はプラセボ (2例) を 1 日 2 回 14 日間投与 (30分かけて投与) した。安全性の評価として、神経学的評価及び CPK の測定 (毎日) も実施した。血液検体の採血は、1、7、19 及び 27 回目の投与の際に実施した。また、尿検体

は、初回及び最終投与後24時間まで（0～6時間、6～12時間及び12～24時間）回収し、初回投与後16日目まで毎日（24時間時点）回収した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 7]に示す。ダプトマイシン4 mg/kgを1日2回投与した際の投与4日目（7回目投与）及び投与10日目（19回目投与）の C_{max} は、それぞれ、74.2 mg/L及び59.6 mg/Lであった。

本試験では、ダプトマイシン4 mg/kg を1日2回投与した際に、5例中2例に筋力低下及び筋痛を伴った顕著なCPK値の増加が認められ、投与中止となった。CPK値は最高2,0812 U/Lに達した。被験者の既往歴、身体所見及び臨床検査を評価したところ、これらのCPKの増加について、ダプトマイシンの曝露以外の原因は考えられなかった。これらの被験者に、神経学的検査での神経の異常は認められなかった。このうち、1例は投与中止後72時間以内に、他の1例は投与中止後9日以内に筋痛又は筋力低下の兆候は回復し、事後検査までに再発はみられなかった。

ダプトマイシン3 mg/kg を1日2回投与した際に、5例中1例に一過性の無症候性肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ）増加がみられたが、その他の有害事象はみられなかった。

表 2.7.2: 7 ダプトマイシン 3 又は 4 mg/kg を 1 日 2 回 14 日間反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ（B8B-MC-AVAP 試験）

	C_{max} (mg/L)	AUC _{0-last} (mg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{dss}/wt (L/kg)	CL/wt (mL/min/kg)
3 mg/kg						
1回目投与	45.5 (13.9)	278 (94.3)	1.1 (0.54)	5.66 -	0.098 (0.02)	0.195 (0.058)
7回目投与	48.1 (4.5)	271 (24.9)	1.2 (0.74)	9.46 -	0.094 (0.031)	0.186 (0.017)
19回目投与	41.0 (9.4)	231 (56.8)	0.65 (0.29)	7.26 -	0.107 (0.038)	0.224 (0.043)
27回目投与	50.7 (7.2)	313 (56.3)	0.9 (0.68)	9.62 -	0.076 (0.012)	0.164 (0.028)
4 mg/kg						
1回目投与	41.9 (13.9)	290 (51.0)	1.7 (0.96)	6.04 -	0.147 (0.055)	0.235 (0.040)
7回目投与 [†]	74.2 (14.6)	327 (66.1)	0.75 -	12.3 -	0.113 (0.035)	0.211 (0.051)
19回目投与 [†]	59.6 (8.7)	303 (41.0)	1.1 (0.31)	8.07 -	0.096 (0.025)	0.223 (0.027)
27回目投与 [‡]	65.3 (19.3)	300.0 (69.2)	0.75 (0.25)	12.1 -	0.135 (0.048)	0.230 (0.047)
N=5, () : %CV						
† N=4						
‡ N=3						

2.7.2.2.3 2分間静脈内投与による薬物動態

2.7.2.2.3.1 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-001試験)

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシンを30分間点滴静脈内投与又は2分間静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、非盲検無作為化単回投与2期クロスオーバー試験を実施した。本試験には、16例の健康成人（男性：8例、女性：8例）が組み入れられ、8例にはダプトマイシン6 mg/kg を第1期：2分間静脈内投与（2分間投与）、第2期：30分間点滴静脈内投与（30分間投与）の順に、他の8例には第1期：ダプトマイシン6 mg/kg を30分間投与、第2期：2分間投与の順に投与を行った。

平均薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 8]に示す。6 mg/kgのダプトマイシンを2分間投与した場合と、30分間投与した場合で、薬物動態パラメータは同程度であった。2分間投与及び30分間投与した場合、血漿中の T_{max} は、それぞれ0.3時間及び0.5時間で、 C_{max} は、それぞれ94.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び88.4 $\mu\text{g/mL}$ に達した。2分間投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、それぞれ691.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び626.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ で、30分間投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、それぞれ725.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び669.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。2分間投与及び30分間投与の CL/wt は、それぞれ0.0089 L/hr/kg及び0.0083 L/hr/kgであった。いずれの投与方法においても、 $t_{1/2}$ は8.7時間で、 V_d/wt は0.1 L/kgであった。

2分間投与及び30分間投与で、用量補正した C_{max} 及び AUC に違いはみられなかったことから、ダプトマイシン6 mg/kgでの2分間投与と30分間投与の相対的なバイオアベイラビリティは類似していた。

以上の結果から、ダプトマイシン6 mg/kgを2分間静脈内投与又は30分間点滴静脈内投与した際の薬物動態に、臨床的に問題となる違いは認められなかった。

表 2.7.2: 8 ダプトマイシン 6 mg/kg を 2分間静脈内投与又は 30分間点滴静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約 (DAP-001 試験)

パラメータ	2分間静脈内投与 (N=15 [§])	30分間点滴静脈内投与 (N=15 [§])
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	691.4 \pm 96	725.2 \pm 63.3
用量補正した $AUC_{0-\infty}$ ($\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	113.3 \pm 12.7	121.2 \pm 10.5
$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	626.5 \pm 103.4	669.6 \pm 69.1
用量補正した $AUC_{0-\tau}$ ($\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	102.5 \pm 13.7	112 \pm 11.6
CL/wt (L/hr/kg)	0.0089 \pm 0.0012	0.0083 \pm 0.0008
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	94.7 \pm 22.6	88.4 \pm 12.4
用量補正した C_{max} (g/mL)	15.5 \pm 3.3	14.8 \pm 2
$t_{1/2}$ [†] (hr)	8.7 \pm 1	8.7 \pm 0.9
T_{max} [‡] (hr)	0.3 (0, 0.5)	0.5 (0.5, 0.5)
V_d/wt (L/kg)	0.113 \pm 0.014	0.105 \pm 0.012

† 調和平均 \pm 標準偏差
 ‡ 中央値 (最小値, 最大値)
 § 30分間投与を受けなかった1例を解析対象から削除した

2.7.2.2.3.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-003試験)

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシン4 mg/kg 及び6 mg/kg 又はプラセボを2分間静脈内投与で1日1回7日間投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、単盲検無作為化プラセボ対照相反復投与並行群間試験を実施した。本試験では、合計24例の健康成人が割り付けられ、12例にダプトマイシン6 mg/kg を、8例にダプトマイシン4 mg/kg を、4例にプラセボを、それぞれ2分間静脈内投与した。

平均薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 9]に示す。ダプトマイシン (6 mg/kg又は4 mg/kg) の2分間静脈内投与後のCL/wt及びV_d/wtは単回及び反復投与において同程度であり、ダプトマイシンの薬物動態は線形性及び時間非依存性を示すことが示唆された。これまでに実施した試験結果と一致して、ダプトマイシンのCL/wtは低く (約9 mL/hr/kg)、V_d/wt は小さかった (約0.1 L/kg)。投与第4日までに定常状態に達し、定常状態でのAUC_{0-24 hr}及びC_{max}は、6 mg/kg及び4 mg/kgで、それぞれ701.08 µg·hr/mL及び475.24 µg·hr/mL並びに91.83 µg/mL及び62.83 µg/mLであった。投与第7日のダプトマイシンの24時間Feは、ダプトマイシン6 mg/kg及び4 mg/kgで、それぞれ65.06%及び67.52%であった。これらの結果から、腎排泄がダプトマイシンの主要な排泄経路であることが示された。両投与群間で、薬物動態に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

表 2.7.2: 9 ダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/mL を 2 分間静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約 (DAP-003 試験)

パラメータ	2分間静脈内投与			
	4 mg/kg (N=8)		6 mg/kg (N=12)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	468.40 ± 98.90	562.43 ± 102.61	690.37 ± 68.83	820.38 ± 105.60
AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	397.17 ± 81.60	475.24 ± 70.97	598.98 ± 56.71	701.08 ± 81.96
Ae _{0-24 hr} (mg)	174.98 ± 34.69	220.84 ± 46.24	253.60 ± 62.74	293.14 ± 76.79
Fe _{0-24 hr} (%)	54.31 ± 12.30	67.52 ± 12.66	56.74 ± 12.25	65.06 ± 9.81
CL/wt (L/hr/kg)	0.0090 ± 0.0025	0.0086 ± 0.001	0.0088 ± 0.0009	0.0087 ± 0.001
C _{max} (µg/mL)	56.80 ± 8.32	62.83 ± 11.31	97.49 ± 17.30	91.83 ± 17.88
t _{1/2} [†] (hr)	9.08 ± 0.94	8.93 ± 1.05	8.43 ± 0.63	8.65 ± 0.63
T _{max} [‡] (hr)	0.14 (0.03, 0.25)	0.25 (0.03, 0.25)	0.03 (0.03, 0.25)	0.25 (0.03, 0.25)
V _d /wt (L/kg)	0.116 ± 0.031	0.109 ± 0.011	0.106 ± 0.011	0.107 ± 0.011
V _{dSS} /wt (L/kg)	0.109 ± 0.029	0.103 ± 0.012	0.099 ± 0.009	0.102 ± 0.010

† 調和平均±標準偏差
‡ 中央値 (最小値, 最大値)

2.7.2.2.4 分布及び排泄の検討

投与後24時間のカンタリス誘発皮膚疱疹内の薬物動態については、非日本人第I相単回投与試験 (DAP-00-04) [2.7.2.2.1.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1 ¹⁴C標識ダプトマイシンを用いたADME試験 (B8B-LC-AVAC試験)

非日本人健康成人男性を対象に、ダプトマイシンの分布、排泄及び代謝を検討するため、約50 µCi の¹⁴C ダプトマイシンを用いて非盲検非対照単回投与試験を実施した。本試験には25～36歳の健康成人5例が組み入れられ、¹⁴C ダプトマイシン1 mg/kg を、3例の被験者には50 mL の糖液にて、2例の被験者には50 mL の生理食塩水にて、それぞれ30分間かけて投与した。

血液検体は、投与後48時間までの頻回ポイントと、放射活性がバックグラウンドレベルに低下するまで24時間ごとに採取した。尿は、放射活性がバックグラウンドレベルに低下するまで、規定の時間幅で蓄尿することにより回収した。呼気及び唾液は投与後120時間まで、糞便検体は投与後9日まで回収した。すべての生物検体の総放射活性量は、液体シンチレーションカウント法により計測した。糞便は、シンチレーション計測の前に燃焼した。微生物学的測定法は、血漿及び尿中の薬剤活性を測定する指標細菌に *S. lutea* を用いる標準的なアッセイ法を用いた。蛋白結合率については、1例の被験者について、超遠心分離法により測定した。

微生物学的測定法により測定した薬物動態結果を[表 2.7.2: 10]に示す。ダプトマイシンの血漿中濃度は、総放射活性で測定した結果と微生物学的測定法で測定した結果は同程度であった。さらに、総放射活性及び微生物学的測定法で算出された血漿中ダプトマイシンの $t_{1/2}$ は、それぞれ8.82時間及び7.57時間で、類似していた。また、全血中の¹⁴Cの $t_{1/2}$ は9.05時間で、同程度であった。これらの結果より、ダプトマイシンはほとんど代謝されないことが示された。

86%の放射標識体が回収され、その内訳は尿中、糞便中及び呼気中で、それぞれ78%、5%及び3%であった。尿中への排泄の78%のうち52%は微生物学的測定法により抗菌活性があることが明らかになった。残りの26%は、抗菌活性がない¹⁴C 本体として尿中に排泄されていた。

総放射活性又は微生物学的測定法により得られた、全血又は血漿中のダプトマイシン濃度推移を[図 2.7.2: 4]に示す。

以上の結果より、ダプトマイシンを5%の糖液又は生理食塩水で投与した際に、血中薬物動態、代謝及び排泄経路に明らかな違いはみられなかった。

なお、1例の被験者の投与後8時間までの検体を用いて蛋白結合率を検討した結果、69%～83% (平均76%) であった。

表 2.7.2: 10 ダプトマイシンを単回静脈内投与した際のダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (B8B-LC-AVAC 試験)

用量	ダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ [†] (%CV)					
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL/wt (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	V _{dB} /wt (L/kg)
1 mg/kg	12.8 (13.4)	0.667 (43.3)	96.1 (2.4)	0.0114 (4.6)	7.57 (11.3)	0.117 (13.6)

[†] 微生物学的測定法により算出

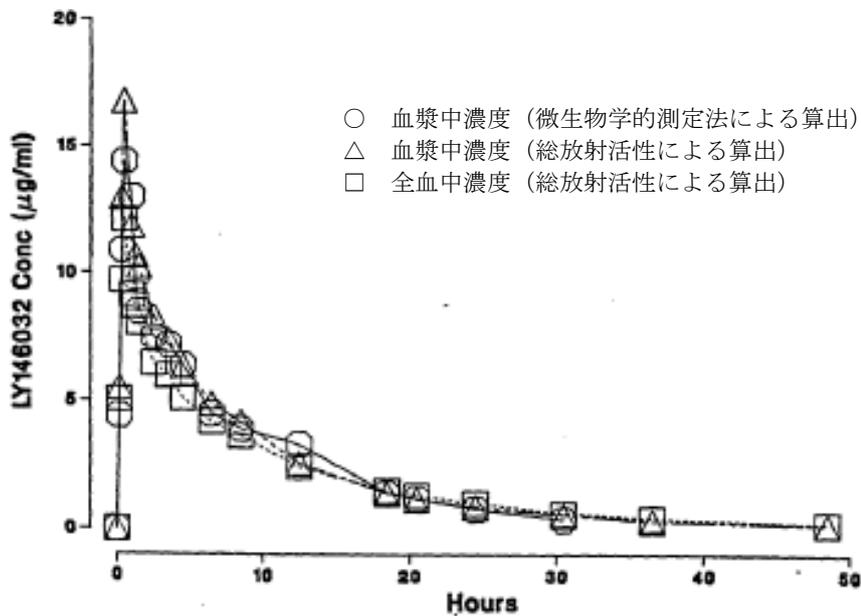


図 2.7.2: 4 1 mg/kg のダプトマイシンを 30 分間かけて静脈内投与した際の全血及び血漿中ダプトマイシン濃度推移 (B8B-LC-AVAC 試験)

2.7.2.2.5 特殊集団での薬物動態

2.7.2.2.5.1 高齢被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-GER-01-11試験)

非日本人健康高齢者及び健康若年者を対象に、非盲検単回投与並行群間対照試験を実施し、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を評価した。本試験には、75～82歳の健康高齢者12例（男性：10例、女性：2例）及び18～30歳の健康若年者12例（男性：5例、女性：7例）が組み入れられた。全例に対してダプトマイシン4 mg/kg を生理食塩水50 mL に溶解し、30分かけて静脈内単回投与した。

薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 11]に示す。ダプトマイシンの血漿中濃度は、若年者よりも高齢者で高かった。 C_{max} はほぼ同じレベルであった ($p=0.58$) が、 AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は若年者よりも高齢者で高かった [$p<0.0001$ (AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$)]。全例で投与終了時に T_{max} に達した。 CL/wt と CLr/wt は高齢者の方が低かったが、 V_d/wt 及び V_{dss}/wt は、いずれも高齢者と若年者でほぼ同じであった。算術平均比から、高齢者は若年者と比較して総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) が58%高く、 CL/wt と CLr/wt は35%～41%低かった。 Fe は、高齢者 (34.3%) の方が若年者 (42.6%) よりも低かったが、有意差はみられなかった ($p=0.12$)。本試験の結果より、若年者と高齢者でのダプトマイシンの薬物動態の違いは、加齢により生じる通常の腎機能の低下によるものと考えられた。若年者及び高齢者の $CLcr$ は、それぞれ、75～115及び31～75 mL/minであった。実際、本試験の結果より、ダプトマイシンの CL/wt は、 $CLcr$ と比例関係にあることが示唆された[図 2.7.2: 5]。

以上の結果より、年齢だけに基づいてダプトマイシンの用法・用量を調整する必要はないと考えた。

表 2.7.2: 11 健康高齢者又は若年者にダプトマイシン 4 mg/kg を単回静脈内投与した際の平均薬物動態パラメータ (DAP-GER-01-11 試験)

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{dss}/wt (L/kg)	CLr/wt (mL/hr/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)
高齢者	43.98 (16.67)	473.66 (23.21)	0.53 (7.48)	11.85 (18.98)	0.15 (26.83)	4.27 (39.97)	9.86 (25.09)
若年者	42.32 (15.35)	300.64 (11.53)	0.55 (27.64)	6.79 (7.78)	0.14 (12.86)	7.20 (23.53)	15.09 (16.93)
() : %CV							

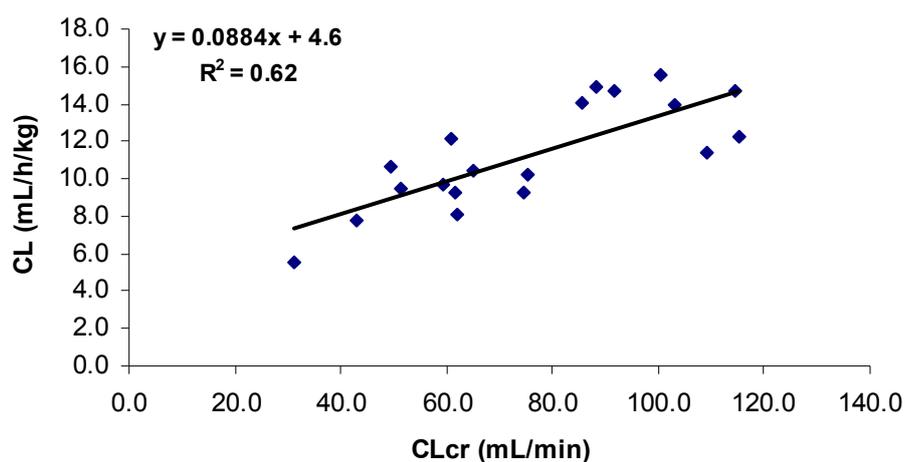


図 2.7.2.5 高齢被験者及び若年被験者でのダプトマイシンのクリアランス (CL/wt) とクレアチニンクリアランス (CLcr) の相関関係 (DAP-GER-01-11 試験)

2.7.2.2.5.2 肥満被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-OBSE-01-07試験)

非日本人中等度肥満者 [BMI (体格指数: body mass index): 25~39.9 kg/m²]、高度肥満者 (BMI: ≥40 kg/m²) 及び対照非肥満者 (BMI: 18.5~24.9 kg/m²) を対象に、非盲検単回投与並行群間試験を実施し、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を評価した。

本試験には、28~49歳の中等度肥満女性6例、23~65歳の高度肥満男性4例並びに女性3例及び対照非肥満者12例 [女性: 6例 (中等度肥満女性の対照)、男性: 4例、女性: 2例 (高度肥満者の対照)] が組み入れられた。対照非肥満者は、肥満者と比べ、性別が100%一致し、年齢が±10歳の範囲、腎機能が同程度 (体重から Cockcroft-Gault 式により算出した CLcr ≥70 mL/min) であった。全例に対してダプトマイシン4 mg/kg を生理食塩水50 mL に溶解し、30分間かけて単回静脈内投与した。

中等度~高度肥満者におけるダプトマイシンの薬物動態をマッチングさせた対照非肥満者と比較した結果を[表 2.7.2: 12]に示す。全例で投与終了時にT_{max}に達し、中等度から高度肥満者のC_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-∞}は対照非肥満者よりも有意に高値であった。

肥満者における体重で補正しないダプトマイシンのCL及びV_dは対照非肥満者よりも高かった。肥満者の体重で補正しないダプトマイシンのCLr及びFeは、対照非肥満者と比べ統計的な有意差はなかった。一方、CL/wtとV_d/wtは、肥満者の方が対照非肥満者よりも統計的に有意に低かった。肥満者のCLr/wtは、対照非肥満者よりも統計的に有意に低かった。薬物動態パラメータに対する肥満の影響が体重補正前後で異なった原因としては、肥満者では、年齢、性別、身長をマッチングさせた対照非肥満者と比較して絶対的除脂肪体重が高く (過剰体重の20~40%)、脂肪組織量が多いことが要因とも考えられた。

肥満者と対照非肥満者でのダプトマイシンの薬物動態の違いは、V_dとCLの違いに起因し、いずれもBMIの増加に伴って高値となった。肥満者では、ダプトマイシンのC_{max}及びAUC_{0-last}、AUC_{0-∞}

は対照非肥満者よりも高値となった。しかし、 $t_{1/2}$ に変化はなく、 C_{max} 、 AUC ともに用量比例性に関する反復投与試験（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2 項]、DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.3 項]）において安全性が確認されている範囲内であるため、肥満者においてダプトマイシンの用法・用量を変更する必要はないと考えた。

表 2.7.2: 12 中等度肥満者、高度肥満者又は非肥満者にダプトマイシン 4 mg/kg を単回投与した際の平均薬物動態パラメータ（DAP-OBSE-01-07 試験）

	平均薬物動態パラメータ (%CV)					
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/wt ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL (mL/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{dss}/wt (L/kg)
中等度肥満者 [†]						
中等度肥満者 [†]	57.75 (12.59)	10.07 (12.38)	420.5 (16.0)	855.80 (7.65)	7.3 (12.7)	0.10 (12.6)
非肥満者 [‡]	46.28 (14.51)	11.89 (4.96)	322.4 (10.3)	723.80 (6.39)	6.8 (9.7)	0.11 (9.3)
高度肥満者 [§]						
高度肥満者 [§]	67.00 (10.37)	7.82 (19.78)	547.8 (24.6)	1015.83 (29.23)	8.1 (21.1)	0.08 (11.57)
非肥満者 [‡]	53.22 (11.31)	10.19 (32.53)	418.8 (24.9)	696.41 (33.69)	8.0 (29.1)	0.10 (14.57)
[†]	BMI : 25~39.9 kg/m^2					
[‡]	BMI : 18~24.9 kg/m^2					
[§]	BMI : ≥ 40 kg/m^2					

2.7.2.2.5.3 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-HEP-00-09試験）

非日本人肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）にダプトマイシン 6 mg/kg を単回投与した際の薬物動態を評価するため、非盲検比較対照単回投与試験を実施した。本試験には、41~73歳の肝機能障害患者10例（男性：7例、女性：3例）及び37~66歳の健康被験者9例（男性：6例、女性：3例）が組み入れられた。すべての患者及び被験者に6 mg/kg のダプトマイシンを50 mL の生理食塩水で30分かけて静脈内投与した。

薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 13]に示す。 T_{max} 、CL/wt、CLr/wt、 V_d/wt 、 V_{dss}/wt 、平均滞留時間（以下、MRT）及び Fe は、いずれも両群でほぼ同程度であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の90%信頼区間は、それぞれ88%~110%及び81%~108%で、いずれも肝機能障害患者における試験に関するFDAガイダンス[資料5.4: 45]に規定された範囲内 [80%~125% (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$)] であった（DAP-HEP-00-09試験 治験総括報告書[資料5.3.3.3: HEP]）。肝機能障害患者における蛋白結合率は対照の健康成人の蛋白結合率とほぼ同じであった。非結合CL及び非結合 V_d も両群でほぼ同程度のレベルであった。本試験の結果より、ダプトマイシンは主として尿中に排泄されるため、ダプトマイシンの薬物動態は肝機能障害に影響を受けないことが示された。

表 2.7.2: 13 中等度肝機能障害患者又は健康成人にダプトマイシン 6 mg/kg を単回投与した際のダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-HEP-00-09 試験)

投与群	用量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)
中等度 肝機能障害患者	6	113.72 (14.68)	867.43 (22.75)	8.97 (19.28)	0.08 (15.12)	7.10 (19.54)
健康成人	6	118.33 (12.81)	928.02 (12.91)	9.44 (8.77)	0.08 (13.22)	6.55 (12.85)

() : %CV

2.7.2.2.5.4 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-00-01試験、DAP-MDRI-01-09試験、DAP-REN-02-03試験、DAP-REN-07-01試験、DAP-4REN-03-06試験)

様々な重症度の腎機能障害 (末期腎不全を含む) を伴った被験者又は感染症患者でのダプトマイシンの薬物動態を評価した。以下に、これらの試験の目的を示す。

- ・ DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項] : 正常腎機能被験者、軽度から重度腎機能障害又は末期腎不全患者にダプトマイシン4 mg/kg単回投与した際の薬物動態の評価
- ・ DAP-MDRI-01-09試験[2.7.2.2.5.4.2 項] : 中等度腎機能障害患者 (CL_{Cr} : 30~50 mL/min) にダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを14日間反復投与した際の薬物動態の評価
- ・ DAP-REN-02-03試験[2.7.2.2.5.4.3 項] : ローフラックス透析膜又はハイフラックス透析膜を使用中の末期腎不全患者にダプトマイシン6 mg/kgを反復投与した際の忍容性及び薬物動態の評価
- ・ DAP-REN-07-01試験[2.7.2.2.5.4.4 項] : 血液透析 (以下、HD) 又は持続的携帯型腹膜透析 (以下、CAPD) 実施中の末期腎不全患者で、感染症でない成人被験者にダプトマイシン6 mg/kgを反復投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性の評価
- ・ DAP-4REN-03-06試験[2.7.2.2.5.4.5 項] : グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の腎機能障害を伴う成人患者における、ダプトマイシン4 mg/kg静脈内投与時の薬物動態の評価並びにダプトマイシン及び対照薬の安全性及び有効性の比較

2.7.2.2.5.4.1 腎機能障害患者を対象とした単回投与及び健康被験者を対象としたプロベネシドとの相互作用試験 (DAP-00-01試験)

様々な重症度の腎機能障害患者と健康被験者とのダプトマイシンの薬物動態パラメータを比較するため、非盲検非対照単回投与試験を実施した。また、本試験では、ダプトマイシンの薬物動態に対するプロベネシドの影響についても評価した。

29例の被験者を CL_{Cr} に基づいて5群 (第1群 : CL_{Cr} >80 mL/min、第2群 : CL_{Cr} 30~80 mL/min、第3群 : CL_{Cr} <30 mL/min、第4群 : HD 実施中の末期腎不全、第5群 : CAPD 実施中の末期腎不全)

のいずれかへ順次割り付けた。全例に対して、ダプトマイシン4 mg/kg を30分間かけて単回静脈内投与した。第1群（5例）ではダプトマイシンを2回、無作為化クロスオーバー法によりプロベネシド併用（A 群）又は未併用（B 群）で投与した。第2群（6例）及び第3群（7例）ではダプトマイシンを単回投与した。第4群（6例）では、ダプトマイシンを2回、通常の HD 実施日と次回 HD 実施予定32～36時間前の HD 未実施日に投与した。第5群（5例）ではダプトマイシンを単回投与した。

本試験で得られた薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 14]に要約する。薬物動態は、CL_{Cr}によりPK群1（CL_{Cr}≥80 mL/min）、PK群2（80>CL_{Cr}≥50 mL/min）、PK群3（50>CL_{Cr}≥30 mL/min）、PK群4（CL_{Cr}<30 mL/min）に分類し、解析した。さらに、腎代替療法の実施状況によりPK群5（HD実施中の末期腎不全）、PK群6（CAPD実施中の末期腎不全）に分類し、解析した。

薬物動態結果：

- ・ ダプトマイシンの CL/wt は、CL_{Cr} と相関した ($r^2=0.893$)。
- ・ ダプトマイシンの AUC 及び $t_{1/2}$ は、腎機能低下に伴い増加した。
- ・ ダプトマイシンの C_{max} 及び V_{dss}/wt は腎機能の影響を受けなかった。
- ・ ダプトマイシンの薬物動態 ($C_{24\text{hr}}$ 以外) は、PK 群1～3（CL_{Cr} : ≥30 mL/min）の間で有意差がなかったことから、CL_{Cr} が30 mL/min 以上の患者でも本剤の用法・用量の変更は不要であると考えられた。
- ・ CL_{Cr} が30 mL/min 未満の腎機能障害患者におけるダプトマイシンの薬物動態は、末期腎不全患者（HD 又は CAPD 実施患者）と比較して有意差はなかった。
- ・ ダプトマイシンの腎排泄に関する薬物動態パラメータ（CL/wt、CL_r/wt 及び $t_{1/2}$ 等）には、PK 群1～3（CL_{Cr} : ≥30 mL/min）と PK 群4～6（CL_{Cr} : <30 mL/min 又は透析を要する）の間に有意差が認められることから、CL_{Cr} が30 mL/min を下回る患者や透析を要する患者では、用法・用量の変更が必要となる。
- ・ ダプトマイシンの腎排泄に関するパラメータ以外の薬物動態パラメータ [V_d/wt 、 C_{max} 、体重で補正した非腎クリアランス（以下、CL_{nr}/wt）等] については、PK 群1～6の間に有意差はなかった。
- ・ 末期腎不全患者ではダプトマイシンの F_u に増加傾向がみられるが、PK 群1（CL_{Cr} : ≥80 mL/min）と他群（PK 群2～4）の間に有意差はなかった。
- ・ ダプトマイシンの HD による排泄率は10.66～27.57%であり、これは、4時間の HD 実施中にダプトマイシンの CL/wt が59%増加した薬物動態解析結果と一致した。通常の HD 実施スケジュール（2日に1回等）により本剤が体内から排泄される割合は15%にすぎないため、HD 実施日にダプトマイシンを投与する場合にも、非実施日の投与レジメンからの変更は不要と考えられた。
- ・ CAPD 実施例の解析結果から、同群（PK 群6）の CL/wt は他群の CL_{nr}/wt とほぼ同程度であり（PK 群1～5 : 0.0028 L/hr/kg、PK 群6 : 0.0030 L/hr/kg）、ダプトマイシンの腹膜透析による排泄率は高くなかった。

表 2.7.2: 14 様々な重症度の腎機能障害患者にダプトマイシン 4 mg/kg を投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-00-01 試験)

N [†]	CLcr (mL/min)	C _{max} (mg/L)	Fe%	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	CL/wt (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)
3 (1/2)	≥80	54.7 (17.1)	58.4 (11.4)	472.9 (124.5)	0.008831 (0.0021608)	9.63 (1.81)	0.1105 (0.042)
5 (2/3)	50≤CLcr<80	53.9 (6.9)	54.4 (13.8)	574.2 (20.5)	0.006988 (0.0002609)	13.31 (1.3)	0.1193 (0.010)
3 (1/2)	30≤CLcr<50	56.9 (12.4)	43.5 (7.6)	781.2 (243.0)	0.005530 (0.0019773)	15.05 (3.7)	0.1044 (0.007)
7 (3/4)	CLcr<30	46.5 (7.3)	25.7 (11.8)	1,210.2 (304.0)	0.003482 (0.0008852)	27.91 (5.7)	0.1280 (0.013)
6 (5/1)	末期腎不全 HD [‡]	39.7 (8.9)	N/A	1,254.4 (316.4)	0.003340 (0.0008337)	32.83 (2.76)	0.1461 (0.040)
5 (0/5)	末期腎不全 CAPD [§]	51.3 (10.5)	N/A	1,474.2 (203.9)	0.002759 (0.0003461)	31.27 (4.0)	0.1179 (0.021)
算術平均 (標準偏差)							
† (男性被験者数/女性被験者数)							
‡ HD: 血液透析							
§ CAPD: 持続的携帯型腹膜透析							
尿中排泄率							

また、本試験では、ダプトマイシンの薬物動態に対するプロベネシド (500 mg) の影響を、腎機能正常被験者において検討した。[表 2.7.2: 15]に示すとおり、プロベネシドの投与によるダプトマイシンの薬物動態への影響はみられなかったことから、プロベネシドによる尿細管分泌阻害作用はダプトマイシンの排泄に関与しないことが示唆された。

表 2.7.2: 15 ダプトマイシン単独又はプロベネシド（500 mg）と併用投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ（DAP-00-01 試験）

	ダプトマイシン +プロベネシド (N=5)	ダプトマイシン (N=5)
C _{max} (mg/L)	54 ± 20	51 ± 14
AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	554 ± 129	525 ± 93
V _{dss} /wt (L/kg)	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.03
Fe [†] (%)	61 ± 25	55 ± 8
Fu [‡] (%)	11.19 ± 1.82	10.00 ± 1.88
t _{1/2} (hr)	11.4 ± 1.8	11.2 ± 1.6
[†] 尿中へのダプトマイシン未変化体の排泄率 [‡] 血漿蛋白非結合率		

2.7.2.2.5.4.2 中等度腎機能障害患者を対象とした反復投与薬物動態試験（DAP-MDRI-01-09試験）

中等度腎機能障害患者（CLCr：30～50 mL/min）にダプトマイシンを反復投与した際の薬物動態及び安全性を評価するため、非盲検反復投与試験を実施した。

本試験では、51～75歳の中等度腎機能障害患者（CLCr：30～50 mL/min）を2つの投与群（各投与群4例）に割り付け、最初の投与群にはダプトマイシン4 mg/kg を1日1回14日間、2番目の投与群にはダプトマイシン6 mg/kg を1日1回11日間投与した（4 mg/kg 群の1例で11日目よりCPK増加がみられたため、6 mg/kg 群の11日目以降の投与は中止となった）。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 16]に示す。

中等度腎機能障害患者にダプトマイシン4 mg/kg を1日1回14日間投与又は6 mg/kg を1日1回11日間投与した際の薬物動態パラメータは、それぞれの用量を単回投与した際と類似していた。また、中等度腎機能障害患者の薬物動態パラメータは、軽度腎機能障害患者の薬物動態パラメータと同程度であった。

薬物動態の検討結果から、中等度腎機能障害患者におけるダプトマイシンの用法・用量を正常腎機能患者の用法・用量から変更する必要はないと考えられた。

表 2.7.2: 16 中等度腎機能障害患者にダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-MDRI-01-09 試験)

	C_{max} (mg/L)	$C_{24\text{ hr}}$ (mg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ (mg·hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{dss}/wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)
4 mg/kg 1日1回14日間投与							
第1日	62.6 (3.6)	6.03 (17.0)	522 (7.2)	N/C	8.49 (11.1)	0.0941 (7.2)	0.00821 (7.8)
第14日	59.3 (18.1)	7.74 (22.5)	N/C	510 (13.3)	9.56 (14.9)	N/C	0.00825 (9.3)
6 mg/kg 1日1回11日間投与							
第1日	85.8 (12.7)	9.39 (24.2)	728.0 (24.5)	N/C	8.52 (31.0)	0.0897 (8.4)	0.00846 (31.5)
第11日	98.9 (9.3)	11.3 (49.0)	N/C	732 (28.9)	8.40 (33.8)	N/C	0.00866 (32.0)
N/C : 算出せず、() : %CV							

2.7.2.2.5.4.3 末期腎不全患者を対象とした反復投与薬物動態試験 (DAP-REN-02-03試験)

ハイフラックス透析膜及びローフラックス透析膜使用中の末期腎不全患者におけるダプトマイシン反復投与時の忍容性及び薬物動態を評価した。

28～66歳のローフラックス透析膜又はハイフラックス透析膜使用中の末期腎不全患者25例 (男性：18例、女性：7例) を対象に、ダプトマイシンを反復静脈内投与した際の忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検試験を実施した。患者を以下の投与群に無作為に割り付け、1日目にダプトマイシン8 mg/kg を単回静脈内投与した後、ダプトマイシン6 mg/kg を週3回の透析後に3週間 (21日間、総計9回) 静脈内投与した。

- ・ ローフラックス透析膜＋ダプトマイシン : 6例
- ・ ローフラックス透析膜＋生理食塩水 : 6例
- ・ ハイフラックス透析膜＋ダプトマイシン : 7例
- ・ ハイフラックス透析膜＋生理食塩水 : 6例

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 17]に示す。

ダプトマイシンの薬物動態は、ローフラックス透析膜とハイフラックス透析膜で、検討した薬物動態パラメータに有意差はみられなかった。

1、8及び17日目 (それぞれ1、4及び8回目の投与時) におけるダプトマイシンの C_{max} は81～107 mg/mL で、 T_{max} は0.5時間であった。 $t_{1/2}$ は約36～56時間で、重度腎機能障害患者の $t_{1/2}$ と同程度であった。Fe は約0.45%～7.2%であったことから、末期腎不全患者では、 CLr/wt はダプトマイシン未変化体の主要排泄経路ではないことを示していた。定常状態での V_{dss}/wt は0.14～0.27 L/kg であった。1日目に対する17日目の用量で補正した $AUC_{0-\tau}$ (以下、 $dnAUC_{0-\tau}$) 及び C_{max} (以下、 dnC_{max}) は統計学的に有意な増加 [累積係数：1.58 ($dnAUC_{0-\tau}$)、1.41 (dnC_{max})] がみられ、これは $t_{1/2}$ の延長によるものであった。

ハイフラックス透析膜群のダプトマイシン濃度は、ローフラックス透析膜群と比較して、透析前から後にかけて著しく減少した。

表 2.7.2: 17 HD 実施中の末期腎不全患者にダプトマイシンを週3回反復投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-REN-02-03 試験)

透析膜	投与日	N	C _{max} (mg/L)	CL/wt (mL/hr/kg)	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	AUC _{0-tau} (mg·hr/L)	T _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)
ロー フラッ クス 透析膜	第1日	6	91 (31)	2.8 (40.7)	3067 (43)	1697 (33)	38.5 (21.3)	0.14 (17.8)
	第8日	5	86 (33)	3.46 (54.4)	3704 (55)	1916 (45)	42.3 (26.9)	0.18 (28.3)
	第17日	4	103 (26)	2.24 (35.4)	6263 (54)	2586 (35)	55.9 (36.1)	0.16 (21.0)
ハイ フラッ クス 透析膜	第1日	7	107 (39)	2.76 (51.6)	3185 (33)	1945 (34)	35.7 (11.3)	0.14 (54.2)
	第8日	6	81 (38)	3.70 (50.0)	2877 (40)	1672 (36)	38.1 (16.6)	0.19 (54.6)
	第17日	3	94 (17)	3.61 (44.1)	3245 (10)	1716 (27)	45.3 (37.8)	0.27 (85.1)

() : %CV

2.7.2.2.5.4.4 末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-REN-07-01試験)

HD 又は CAPD 実施中の末期腎不全患者で、感染症でない成人被験者を対象に、ダプトマイシン6 mg/kg を反復静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するため、本試験を実施した。

33~77歳の HD 実施中の被験者7例及び CAPD 実施中の被験者9例に、それぞれダプトマイシン6 mg/kg を週3回投与 (48時間-48時間-72時間) 及び48時間間隔で投与した。

CAPD 実施患者では、1日目及び5日目のいずれも、T_{max} (中央値) は約0.5時間で、1日目及び5日目の C_{max} は、それぞれ75.3 µg/mL 及び93.9 µg/mL であった。5日目の AUC_{0-48 hr} は2,016 µg·hr/mL であり、1日目の AUC_{0-48 hr} (1,354 µg·hr/mL) 及び AUC_{0-∞} (1,847 µg·hr/mL) よりも高く、累積係数は1.5であった。t_{1/2}は26~27時間であった。ダプトマイシンは、血漿蛋白と結合し、Fu は12%~13%であった。1日目及び5日目の V_d は、それぞれ9,299 mL 及び8,900 mL で、CL は、それぞれ248.7 mL/hr 及び233.5 mL/hr であった。V_d/wt 及び V_{dss}/wt の平均値は、いずれも約0.1 L/kg であった。5日目のダプトマイシンの透析交換前濃度 (以下、C_{min 1}) 及び透析交換後濃度 (以下、C_{min 2}) の平均値は、ほぼ同程度であった。

HD 実施患者では、1日目及び5日目のいずれも、T_{max} (中央値) は約0.6時間で、1日目及び5日

目の C_{max} は、それぞれ69.0 $\mu\text{g/mL}$ 及び81.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。5日目の $AUC_{0-48\text{ hr}}$ は1,813 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、1日目の $AUC_{0-48\text{ hr}}$ (1,318 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) より若干高く、1日目の $AUC_{0-\infty}$ (1,865 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と同程度で、累積係数は約1.4であった。 $t_{1/2}$ は28～36時間であった。ダプトマイシンは、血漿蛋白と結合し、 F_u は10%～11%であった。1日目及び5日目の V_d は、それぞれ9,902 mL 及び1,4176 mL で、 CL は、それぞれ252.5 mL/hr 及び269.7 mL/hr であった。 V_d/wt 及び V_{dss}/wt の平均値は、いずれも約0.1 L/kg であった。5日目のダプトマイシンの $C_{min 1}$ 及び $C_{min 2}$ の平均値は、それぞれ21.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び13.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、HD によりダプトマイシンが除去されることが示された。

以上の結果から、CAPD 実施患者に対しては48時間、HD 実施患者に対しては週3回透析後（48時間-48時間-72時間）の投与間隔が支持された。

2.7.2.2.5.4.5 末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験（DAP-4REN-03-06試験）

複雑性皮膚・軟部組織感染症で $CLCr$ が50 mL/min 以下の患者を対象に、ダプトマイシンを静脈内投与した際の薬物動態の追加評価並びにダプトマイシン及び対照薬の安全性及び有効性を比較するため、第IV相無作為化非盲検比較試験を実施した。

29～66歳の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者13例を腎機能別に下記グループに組み入れた。

- ・ グループ1： $CLCr$ が30～50 mL/min で透析を実施していない患者（以下、 $CLCr$ 30～50 mL/min の患者）
- ・ グループ2： $CLCr$ が30 mL/min 未満で透析を実施していない患者
- ・ グループ3：CAPD 実施中の末期腎不全患者（以下、CAPD 実施患者）
- ・ グループ4：HD 実施中の末期腎不全患者（以下、HD 実施患者）

また、各グループのダプトマイシン投与群に割り付けられた患者には以下の用法・用量でダプトマイシンを約30分間かけて投与した。

- ・ グループ1（1例）：24時間間隔で4 mg/kg
- ・ グループ2（0例）及び3（0例）：48時間間隔で4 mg/kg
- ・ グループ4（7例）：入院時48時間間隔で4 mg/kg、外来時 HD とともに4 mg/kg を週3回

ダプトマイシンを投与した8例のうち7例で薬物動態の結果が得られた。7例すべてから1日目の薬物動態データが得られ、このうち2例からは1日目以降のデータも得られた。 $CLCr$ 30～50 mL/min の患者1例の $t_{1/2}$ （投与日5回の平均）は11.6時間であったのに対し、HD 実施患者のすべての時点での平均 $t_{1/2}$ は19.7時間であった。この $t_{1/2}$ の延長は、 CL/wt のわずかな減少（ $CLCr$ 30～50 mL/min の患者：7.0 mL/min/kg、HD 実施患者：5.7 mL/min/kg）、 MRT の延長（ $CLCr$ 30～50 mL/min の患者：16.1時間、HD 実施患者：27.8時間）及び V_{dss}/wt の増加（ $CLCr$ 30～50 mL/min の患者：92 mL/kg、HD 実施患者：153 mL/kg）に関連していると考えられた。 C_{max} は、 $CLCr$ 30～50 mL/min の患者（1例、53.6 $\mu\text{g/mL}$ ）及び HD 患者（55.2 $\mu\text{g/mL}$ ）で同程度であった。しかしながら、 AUC_{0-last} は、 $CLCr$ 30～50 mL/min の患者 [1例、462 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ （投与日5回の平均）] に比べ、HD 実施患者（6例、556 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）でやや高かった。

本試験で報告された薬物動態の結果は、HD 実施中の末期腎不全患者においてこれまでに報告さ

れた結果と一致していた。HD 実施中の末期腎不全患者は、透析を実施していない腎機能障害患者に比べて、CL/wt は低く、 $t_{1/2}$ は長く、AUC は高かった。

2.7.2.2.6 安全性評価項目の検討

2.7.2.2.6.1 心血管系及び神経系に関する安全性試験（DAP-QTNC-01-06試験）

非日本人健康成人にダプトマイシン6 mg/kg を1日1回14日間投与した際の末梢神経機能及び心室再分極について評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本試験の副次目的は、当該用法・用量における安全性及び忍容性を評価することであった。本試験には、120例（ダプトマイシン群：60例、対照群：60例）が組み入れられ、2つの年齢群（30～49歳及び50～65歳）に各半数、いずれの年齢群における男女比率も同程度となるようにした。ダプトマイシン群は、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回14日間、50 mL の生理食塩水で溶解し、30分かけて静脈内投与した。なお、本試験では、薬物動態の評価は実施していない。

末梢神経機能の以下の評価項目を、ベースライン時（第-1日）、第14日（最終投与日）及び第28日（事後検査時）に実施した。

- 1) 電気生理学的測定 [遠位運動潜時（distal motor latency：以下、DML）、複合筋活動電位（compound muscle action potential：以下、CMAP）の振幅、F波潜時]
- 2) 振動覚弁別閾値（Vibratory Perception Threshold：以下、VPT）
- 3) 妥当性未確認の神経学的質問肢

連続心電図は、第-1日、第1日、第7日及び第14日に実施した。Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）は心室再分極の主要な目安であった。

本試験データを盲検下で検討したところ、ダプトマイシンを6 mg/kg で1日1回14日間投与した場合、手の末梢神経機能の客観的な電気生理学的検査尺度（DML、F波潜時中央値、CMAP）又は母趾のVPTに基づく検査から、ミオパシーやニューロパシーと一致する機能欠損が誘発されることはないと考えられた。これら検査項目の平均値に有意差はなく、投与群間で異常所見の一貫した発現パターンも認められなかった。同様に、これら尺度における臨床的に問題となるベースライン時からの変化の発現率も、両群で極めて低かった。

心電図データを盲検下で独立分析し、CPMPによるヒト用医薬品による心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性を評価するためのガイドライン[資料5.4: 46]に従って補完的解析を実施したところ、ダプトマイシン6 mg/kg の1日1回14日間投与により、QTcBに基づく心室再分極に臨床的に重要な変化が生じることを示すデータは得られなかった。QTcBの平均値やベースライン時からの平均変化量には、いずれの時点でも有意差や臨床的に意味のある違いはみられなかった。

ダプトマイシン6 mg/kg を投与した2例と生理食塩水を投与した1例で、治験薬の投与によりCPK増加が第10日に発現したが、いずれの被験者でも筋緊張の徴候及び症状はみられなかった。追加検査では、CPK イソエンザイムはすべて骨格筋由来であった。治験薬投与中止後、CPK値は第25日までに正常値へ回復した。ダプトマイシン6 mg/kg の反復投与では、血液一般検査、血液生化学検査（CPK 以外）、尿検査データには、治験責任医師により臨床的に意味があると判断された変化はなかった。また、身体所見、バイタルサイン、心電図でも、臨床的に意味のあるベースライン時からの変化はなかった。

ダプトマイシン6 mg/kg を健康成人に対して14日間静脈内投与した場合、生理食塩水投与と比較

して有害事象発現率が増加することはなかった。

2.7.2.2.7 薬物相互作用

薬物相互作用試験はダプトマイシンとシンバスタチン、ワルファリン又は抗菌薬（アズトレオナム及びトブラマイシン）との組合せで検討した。これらの試験の結果を本項に記載する。また、ダプトマイシンの薬物動態に対するプロベネシドの影響については、DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.7.1 シンバスタチンとの薬物相互作用試験（DAP-STAT-01-10試験）

シンバスタチン40 mg/日を継続投与中の非日本人患者を対象に、ダプトマイシンの安全性について評価するため、二重盲検無作為化比較対照反復投与試験を実施した。30歳以上の患者20例を10例ずつ2群に無作為割付けし、それぞれの群にダプトマイシン4 mg/kg 又は生理食塩水を30分間かけて1日1回14日間静脈内投与した。すべての患者に対し、シンバスタチンは海外での承認用量40 mgを1日1回（夕刻）継続して経口投与した。

シンバスタチン及びシンバスタチンの代謝物の $C_{24\text{ hr}}$ は、いずれの投与群でも同程度であった。また、ダプトマイシンの $C_{24\text{ hr}}$ は約5 µg/mLで、この結果は、非日本人健康成人を対象としたダプトマイシンの反復投与試験（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）と同様であった。

2.7.2.2.7.2 ワルファリンとの薬物相互作用試験（DAP-DIW-01-08試験）

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシンの定常状態でのワルファリンの単回投与時の、R-及びS-ワルファリン鏡像異性体エナチオマーの薬物動態及びワルファリンの薬力学に対するダプトマイシンの影響を検討するためにプラセボ対照二重盲検無作為化2期クロスオーバー試験を実施した。16例に対して9日間の静脈内投与（第1日～第9日及び第17日～第25日）を7日間のウォッシュアウト期間をはさんで2回実施した。同16例中8例（A 群）を、第1投与期間にダプトマイシン6 mg/kgを1日1回静脈内投与し、第2投与期間に生理食塩水を投与する投与群へ無作為に割り付けた。残りの8例（B 群）は第1投与期間に生理食塩水、第2投与期間にダプトマイシン6 mg/kgを1日1回静脈内投与する投与群へ無作為に割り付けた。全例に対して、各投与期間の第5回投与時（第5日、第21日）にワルファリン25 mgを単回経口投与した。

本試験の結果を[表 2.7.2: 18]、[表 2.7.2: 19]及び[表 2.7.2: 20]に示す。ワルファリン単剤投与時とダプトマイシンとの併用投与時の比較では、R-ワルファリン及びS-ワルファリンともにベースラインで補正した国際標準比（INR_b）の90%信頼区間は、同等性を示す基準として規定した範囲内（80%～125%）であった。R-ワルファリン及びS-ワルファリンの T_{max} 、 CL/wt 、 V_d/wt 、 V_{dss}/wt 及びMRTは、単剤投与又は併用投与にかかわらずほぼ同程度であった。結論として、ダプトマイシンの反復静脈内投与時にワルファリンを単回併用投与したとき、90%信頼区間に基づき、ダプトマイシンとワルファリンには、薬物動態学的、薬力学的にみて薬物－薬物相互作用は認められなかった。

表 2.7.2: 18 ダプトマイシン単独又はワルファリン 25 mg と併用投与した際の
ダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-DIW-01-08 試験)

ダプトマイシンの薬物動態パラメータ							
	ダプトマイシン単剤 (A 群)			ダプトマイシン+ ワルファリン (B 群)			比 (B 群/A 群)
	N	平均	%CV	N	平均	%CV	
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	16	763.72	17.76	16	727.39	18.44	0.95
C _{max} (µg/mL)	16	91.45	12.24	16	85.47	12.09	0.93
t _{1/2} (hr)	16	8.56	13.08	16	8.14	14.39	0.95
T _{max} (hr)	16	0.58 [†]	0.58, 0.62 [‡]	16	0.56 [†]	0.50, 0.60 [‡]	0.02 [‡]
V _{dss} /wt (L/kg)	16	0.10	10.69	16	0.10	9.96	0.98
[†] 中央値 [‡] 範囲 [‡] 中央値の差							

表 2.7.2: 19 ワルファリン (R-又は S-) 単独又はダプトマイシンとの併用投与した際の
ワルファリン (R-又は S-) の薬物動態パラメータ (DAP-DIW-01-08 試験)

R-ワルファリン	ダプトマイシン+ ワルファリン (A 群)			生理食塩水+ ワルファリン (B 群)			比 (A 群/B 群)
	N	平均	%CV	N	平均	%CV	
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	16	78581.8	24.3	16	75611.2	23.0	1.04
C _{max} (ng/mL)	16	1342.9	17.1	16	1393.9	19.9	0.96
t _{1/2} (hr)	16	50.2	23.6	16	48.1	19.9	1.04
T _{max} (hr)	16	3.0 [†]	2.0, 12.0 [‡]	16	4.0 [†]	1.5, 6.0 [‡]	1.0 [§]
V _{dss} /wt (L/kg)	16	0.31	11.9	16	0.31	12.7	1.0
S-ワルファリン	ダプトマイシン+ ワルファリン (A 群)			生理食塩水+ ワルファリン (B 群)			比 (A 群/B 群)
	N	平均	%CV	N	平均	%CV	
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	16	55393.5	32.8	16	53029.8	31.4	1.04
C _{max} (ng/mL)	16	1381.5	17.4	16	1383.1	18.3	1
t _{1/2} (hr)	16	37.7	22.1	16	38.1	24.4	0.99
T _{max} (hr)	16	2.75 [†]	1.5, 4.0 [‡]	16	3.0 [†]	1.0, 4.0 [‡]	0.25 [§]
V _{dss} /wt (L/kg)	16	0.32	10.9	16	0.33	12.6	0.97
[†] 中央値 [‡] 範囲 [§] 中央値の差							

表 2.7.2: 20 ワルファリンをダプトマイシン又は生理食塩水と併用投与した際の
 ワルファリンの薬力学パラメータの比較 (DAP-DIW-01-08 試験)

	ダプトマイシン + ワルファリン (A 群)	生理食塩水 + ワルファリン (B 群)	幾何平均比 (A 群/B 群)	90% 信頼区間
ln AUC _{INRb (0-120 min)}	3.6990	3.6372	1.0637	(0.9889, 1.1443)
ln INR _{b, max}	-0.2900	-0.3426	1.0540	(0.9899, 1.1222)
AUC _{INRb (0-120 min)} : 0~120分までのベースラインで補正した国際標準比の曲線下面積 INR _{b, max} : ベースラインで補正した国際標準比の最大値				

2.7.2.2.7.3 アズトレナムとの薬物相互作用試験 (DAP-DI-01-01試験)

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシンとアズトレオナムを単剤投与及び併用投与した際の薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検単回投与3期クロスオーバー試験を実施した。18歳~58歳の健康被験者18例(男性:13例、女性:5例)を、以下の治験薬3種すべてを投与するよう無作為に割り付けた。

投与 A (A 群): ダプトマイシン50 mL (6 mg/kg) 投与直後に生理食塩水50 mL 投与

投与 B (B 群): アズトレオナム50 mL (1,000 mg) 投与直後に生理食塩水50 mL 投与

投与 C (C 群): ダプトマイシン50 mL (6 mg/kg) 投与直後にアズトレオナム50 mL (1,000 mg) 投与

投与スケジュールは ABC、BCA 及び CAB の3種類とし、A、B 及び C は上記の各投与法及び投与順序を示す。治験薬投与は、前肘前部に2回続けて35分間(±1分間)かけて静脈内投与した。次の投与法へ移行する前に7日間のウォッシュアウト期間を設定した。

ダプトマイシンとアズトレオナムの単剤投与時と併用時の薬物動態についての概要を示す[表 2.7.2: 21][表 2.7.2: 22]。

ダプトマイシンの対数変換後の C_{max} と AUC_{0-∞}には、単剤投与時、アズトレオナムとの併用投与時ともに統計的に有意差はなかった(それぞれ p=0.24、p=0.07)。さらに、アズトレオナムにおいても、単剤投与時、ダプトマイシンとの併用投与時ともに対数変換後の C_{max} (p=0.36)及び AUC_{0-∞} (p=0.12)に有意差はなかった。これら単剤投与時と併用投与時の比較では、ダプトマイシン、アズトレオナムともに90%信頼区間は FDA ガイダンス[資料5.4: 47]で規定された基準である80%~125%の範囲内であった。ダプトマイシン及びアズトレオナムの T_{max}、CL/wt、CLr/wt、V_d/wt、V_{ds}/wt、MRT 及び Fe は、単剤投与又は併用投与にかかわらずほぼ同程度であった。また、C_{max}、AUC_{0-∞}及び Fe の比較では、アズトレオナムはダプトマイシンの薬物動態に対して有意な影響を与えず、ダプトマイシンもアズトレオナムの薬物動態に対して有意な影響はなかった。

よって、ダプトマイシンとアズトレオナムには、薬物動態に影響を与える薬物-薬物相互作用は認められなかった。

表 2.7.2: 21 ダプトマイシン単独又はアズトレオナムと併用投与した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータ (DAP-DI-01-01 試験)

ダプトマイシンの薬物動態パラメータ (6 mg/kg)								
	ダプトマイシン単独 (A 群)			ダプトマイシン + アズトレオナム (C 群)			比 (C 群/A 群)	
	N	平均	%CV	N	平均	%CV		
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	15	650.05	16.25	15	648.46	12.98	1.00	
C _{max} (µg/mL)	15	82.12	17.80	15	80.93	12.60	0.99	
t _{1/2} (hr)	15	8.77	16.65	15	8.51	15.01	0.97	
T _{max} (hr)	15	0.58 [†]	0.57, 2.03 [‡]	15	0.58 [†]	0.55, 0.75 [‡]	0.00 [‡]	
V _{dss} /wt (L/kg)	15	0.11	15.80	15	0.11	10.46	0.98	
[†] 中央値 [‡] 範囲 [‡] 中央値の差								

表 2.7.2: 22 アズトレオナム単独又はダプトマイシンと併用投与した際のアズトレオナムの薬物動態パラメータ (DAP-DI-01-01 試験)

アズトレオナムの薬物動態パラメータ (1000 mg)								
	アズトレオナム単独 (B 群)			ダプトマイシン + アズトレオナム (C 群)			比 (C 群/B 群)	
	N	平均	%CV	N	平均	%CV		
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	15	163.81	15.11	15	169.15	15.80	0.97	
C _{max} (µg/mL)	15	66.88	13.40	15	67.13	16.20	1.00	
t _{1/2} (hr)	15	1.71	13.18	15	1.83	8.36	0.93	
T _{max} (hr)	15	0.50 [†]	0.50, 0.70 [‡]	15	0.50 [†]	0.50, 1.00 [‡]	0.00 [§]	
V _{dss} /wt (L/kg)	15	0.19	11.62	15	0.19	12.85	0.98	
[†] 中央値 [‡] 範囲 [§] 中央値の差								

2.7.2.2.7.4 トブラマイシンとの薬物相互作用試験 (B8B-LC-AVAJ試験)

非日本人健康成人を対象に、ダプトマイシン2 mg/kg とトブラマイシン1 mg/kg を単独投与又は併用投与した際の薬物動態を評価するため、非盲検単回投与3期クロスオーバー試験を実施した。第1日に、6例中3例にダプトマイシンを、残り3例にトブラマイシンを投与した。第4日に、前3例にはトブラマイシンを、後3例にはダプトマイシンを投与した。第8日に、3例にはダプトマイシン投与後1時間の間隔においてトブラマイシンを投与し、他の3例には逆の投与順で各薬剤を投与した。

本試験の結果を[表 2.7.2: 23]に示す。

単独又は併用投与により、いずれの薬剤の C_{max} 、 $C_{12\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ にも、臨床的に問題となる違いは認められなかった。 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL 及び V_d は、両薬剤ともに単独、併用投与において同程度の値であった。

表 2.7.2: 23 ダプトマイシン単独、トブラマイシン単独又は両剤併用投与した際のダプトマイシン又はトブラマイシンの薬物動態パラメータ (B8B-LC-AVAJ 試験)

	ダプトマイシンの薬物動態パラメータ				
	C_{max} (mg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	CL (mL/min)	$V_{d\beta}^{\dagger}$ (L)
ダプトマイシン単独	26.0 (14)	7.7 (21)	205.5 (18)	12.6 (30)	8.13 (25)
ダプトマイシン+トブラマイシン	29.3 (14)	8.8 (25)	223.4 (26)	11.7 (36)	8.23 (14)
	トブラマイシンの薬物動態パラメータ				
	C_{max} (mg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	CL (mL/min)	$V_{d\beta}^{\dagger}$ (L)
トブラマイシン単独	5.6 (16)	4.2 (55)	15.6 (21)	81.2 (18)	28.5 (55)
トブラマイシン+ダプトマイシン	5.0 (4)	4.5 (36)	14.5 (11)	85.9 (27)	32.3 (33)

† β 相での分布容積
() : %CV

2.7.2.2.8 患者での薬物動態

2.7.2.2.8.1 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (002試験)

本試験は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者を対象とした、ダプトマイシン及びバンコマイシンの有効性並びに安全性を評価するための、第Ⅲ相非盲検無作為化試験である。

本試験では、88例の皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg を7~14日間、11例の敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kg を14~42日間投与した。

皮膚・軟部組織感染症患者並びに敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の薬物動態

皮膚・軟部組織感染症患者並びに敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に、それぞれダプトマイシン1日1回4 mg/kg及び6 mg/kgを投与した際の投与4日目の薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 24]に示す。

ダプトマイシン4 mg/kg 及び6 mg/kg 群の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 C_{max} 及び $C_{24\text{ hr}}$ の平均はそれぞれ433.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び591.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、43.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び56.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 並びに6.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でおおむね用量依存的であった。

本結果は、日本人健康成人を対象にダプトマイシン4 mg/kg及び6 mg/kgを反復投与した際 (001試験[2.7.2.2.2.1 項]) と比べ、 C_{max} がやや低めであったが、薬物動態プロファイルはおおむね類似していた。また、本試験結果を、非日本人患者での第Ⅲ相試験 (9801B試験[2.7.2.2.8.3 項]及び0102

試験[2.7.2.2.8.2 項]) 結果と比較した。日本人患者にダプトマイシン4 mg/kgを投与した際のAUC_{0-24 hr}は、非日本人患者(9801B試験[2.7.2.2.8.3 項])に比べやや高く、C_{max}はやや低めであったが、薬物動態プロファイルはおおむね類似していた。日本人患者にダプトマイシン6 mg/kgを投与した際のC_{max}は非日本人患者(0102試験[2.7.2.2.8.2 項])に比べやや低めであったが、薬物動態プロファイルはおおむね類似していた。

表 2.7.2: 24 日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kg を、敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量

	4 mg/kg (N=65) †	6 mg/kg (N=7) ‡
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	581.45 (217.59)	836.37 (528.68)
AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	433.37 (151.22)	591.58 (236.04)
CL/wt (mL/hr/kg)	10.66 (5.29)	11.29 (3.60)
C _{max} (µg/mL)	43.49 (12.07)	56.86 (14.11)
C _{24 hr} (µg/mL)	6.53 (4.10)	11.76 (8.77)
t _{1/2} (hr)	10.83 (2.91)	12.42 (4.26)
V _{dss} /wt (L/kg)	0.15 (0.05)	0.19 (0.05)
算術平均 (標準偏差)		
† AUC _{0-∞} : N=48、AUC _{0-24 hr} 、CL/wt : N=64、t _{1/2} 、V _{dss} /wt : N=48		
‡ AUC _{0-∞} : N=5、AUC _{0-24 hr} 、CL/wt : N=6、t _{1/2} 、V _{dss} /wt : N=5		

母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析モデル(0102試験 薬物動態報告書[資料5.3.3.5.3: PPK1])に001試験[2.7.2.2.2.1 項]及び002試験[2.7.2.2.8.1 項]のデータを加えて母集団薬物動態解析モデルを再構築し、002試験での薬物動態パラメータを算出した[資料5.3.3.5.1: PPKj]。

再構築した母集団薬物動態解析モデルで算出した日本人及び非日本人皮膚・軟部組織感染症患者(9801試験[2.7.6.3.5 項]及び9901試験[2.7.6.3.6 項]データより算出)並びに敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者(0102試験[2.7.2.2.8.2 項]データより算出)の薬物動態パラメータを[表 2.7.2: 25]に示す。

日本人皮膚・軟部組織感染症患者に、ダプトマイシン4 mg/kgを投与した際のt_{1/2}、AUC_{0-24 hr}、C_{max}及びC_{24 hr}は、非日本人皮膚・軟部組織感染症患者と比べ10%~29%低かった(又は短かった)。CL/wt及びV_{dss}/wtは、日本人で約20%高かった。C_{24 hr}は、日本人及び非日本人で同程度であった。

日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kgを投与した際のC_{max}は、非日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に比べ19%低かった。AUC_{0-24 hr}及びC_{24 hr}は、日本人で11%及び3%低かった。CL/wt及びV_{dss}/wtは、それぞれ日本人で9%及び31%高く、t_{1/2}は日本人

で14%長かった。

表 2.7.2: 25 皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kg を
 敗血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の
 薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

	4 mg/kg		6 mg/kg	
	日本人 (N=81)	非日本人 [†] (N=43)	日本人 (N=10)	非日本人 [‡] (N=31)
AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	371.8 (133.6)	453.6 (188.4)	539.6 (201.8)	605.8 (230.1)
CL/wt (mL/hr/kg)	12.5 (5.9)	10.4 (4.2)	12.3 (3.6)	11.3 (4.1)
C _{max} (µg/mL)	44.54 (12.66)	63.17 (23.04)	60.00 (18.40)	74.27 (30.74)
C _{24 hr} (µg/mL)	6.64 (3.82)	8.69 (6.32)	10.83 (5.82)	11.12 (7.08)
t _{1/2} (hr)	11.2 (3.24)	12.5 (6.64)	13.1 (3.60)	11.5 (3.75)
V _{dss} /wt (L/kg)	0.18 (0.06)	0.15 (0.05)	0.21 (0.06)	0.16 (0.04)
算術平均 (標準偏差)				
[†] 9801試験及び9901試験データより算出				
[‡] 0102試験データより算出				

腎機能障害重症度で分類した薬物動態

母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータを腎機能障害の重症度で分類した結果を[表 2.7.2: 26]に示す。

日本人皮膚・軟部組織感染症患者に、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与した際の腎機能障害の重症度 [軽度 (CLcr : 50~80 mL/min)、中等度 (CLcr : 30~<50 mL/min) 及び重度 (CLcr : <30 mL/min)] による CL/wt は、正常腎機能 (CLcr : >80 mL/min) に比べ、それぞれ、14%、17%及び32%低かった。定常状態での AUC_{0-24 hr}、t_{1/2}及び V_{dss}/wt は、腎機能低下に伴い増加したが、軽度から中等度の腎機能障害患者 (CLcr : 30~80 mL/min) での AUC_{0-24 hr} は、正常腎機能患者と比べて大きな差はみられなかった。1例ではあるが、重度の腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min) の AUC は、正常腎機能患者と比べ1.5倍高かった。

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

表 2.7.2: 26 日本人皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン 4 mg/kg を
敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の
腎機能障害重症度別薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	$t_{1/2}$ (hr)		V_{dss}/wt (L/kg)		CL/wt (mL/hr/kg)		AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)		C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg [†]	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min)	9.31 (1.77) N=38	15.30 (5.92) N=3	0.16 (0.04) N=38	0.22 (0.11) N=3	13.6 (6.7) N=38	11.4 (4.8) N=3	337 (115) N=38	619 (332) N=3	45.5 (12.1) N=38	68.6 (28.7) N=3
軽度腎機能障害患者 (CLcr : 50~80 mL/min)	11.80 (2.79) N=28	11.47 (1.99) N=4	0.18 (0.05) N=28	0.21 (0.04) N=4	11.5 (4.3) N=28	13.7 (3.5) N=4	400 (136) N=28	463 (134) N=4	46.0 (12.5) N=28	56.1 (13.3) N=4
中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~<50 mL/min)	14.58 (3.52) N=15	16.97 (6.89) N=3	0.22 (0.08) N=15	0.22 (0.01) N=3	11.6 (6.5) N=15	10.5 (4.4) N=3	414 (163) N=15	644 (282) N=3	39.5 (14.2) N=15	53.2 (10.8) N=3
重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min)	16.20 N=1	ND	0.19 N=1	ND	8.5 N=1	ND	470 N=1	ND	52.3 N=1	ND
算術平均（標準偏差）										
† 複雑性皮膚・軟部組織感染症を含む感染症患者にダプトマイシンを単回投与した際の AUC _{0-∞}										
CLcr : Cockcroft-Gault 式と実際の体重から推定したクレアチニンクリアランス										
ND : 該当患者なしのため、データなし										

2.7.2.2.8.2 非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験—菌血症及び感染性心内膜炎—（0102試験）

本試験は、黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした、ダプトマイシンの安全性及び有効性を既存療法と比較した第Ⅲ相無作為化非盲検試験である。

本試験では、120例の菌血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg が投与された。

第Ⅰ相試験10試験及び第Ⅱ／Ⅲ相試験8試験のデータから、ダプトマイシンの最終的な母集団薬物動態解析モデルを構築し [母集団薬物動態解析モデル (RACUB00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) に0102試験[2.7.2.2.8.2 項]、9801B試験[2.7.2.2.8.3 項]及びDAP-REN-02-03試験[2.7.2.2.5.4.3 項]のデータを加えてモデルを再構築した]、本試験の投与1~5日目に採取した血液検体により、ダプトマイシンの薬物動態を検討した。健康被験者及びグラム陽性菌感染症患者（複雑性皮膚・軟部組織感染症、菌血症又は感染性心内膜炎）の母集団薬物動態は2-コンパートメントモデルにあてはまり、本試験の患者データを評価したところ、当該モデルは本試験の対象患者集団によく適合していた。母集団薬物動態解析モデル (RACUB00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) と同様、ダプトマイシンのCL/wt に対する透析の影響及び透析を受けないCL/wtとCLcrとの関係が、本モデルに最も重要な共変量として含まれた。本母集団薬物動態解析モデルによる菌血症及び感染性心内膜炎患者の薬物動態パラメータについて以下に説明する。

菌血症及び感染性心内膜炎患者の薬物動態

菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kgを1日1回反復投与した際の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 27]に示す。非日本人菌血症及び感染性心内膜炎患者にダプトマイシンを投与した際のAUCは、同用量を投与した非日本人健康被験者の定常状態でのAUCに比べ低かった。健康被験者に比べ、感染症患者の V_{dss}/wt は明らかに増加しており、 CL/wt は高かった。しかしながら、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は、健康被験者とほぼ同程度であった。菌血症及び感染性心内膜炎患者の V_{dss}/wt は約0.16 L/kgであるのに対し、健康被験者の V_{dss}/wt は約0.1 L/kgであった。感染症患者の定常状態での分布容積の増加は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者でもみられており、これは感染症が細胞外液量の増加を伴うことによるものと考えられた。

表 2.7.2: 27 非日本人菌血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を
1日1回反復投与した際の定常状態での薬物動態パラメータの要約
(母集団薬物動態解析、0102 試験)

	N	平均値 (%CV)	中央値	最小値, 最大値
$C_{24\text{ hr}}$ (µg/mL)	106 [†]	10.3 (66.4)	8.16	2.26, 35.1
C_{max} (µg/mL)	106 [†]	101 (118.2)	72.3	18.5, 1070
$AUC_{0-24\text{ hr}}$ (µg·hr/mL)	108	622 (48.8)	543	242, 2210
V_{dss} (L)	108	12.6 (45.7)	11.6	4.61, 56.5
V_{dss}/wt (L/kg)	108	0.158 (39.4)	0.152	0.046, 0.508
CL (L/hr)	108	0.927 (41.3)	0.879	0.272, 2.77
CL/wt (mL/hr/kg)	108	11.6 (41.5)	11.1	2.71, 25
$t_{1/2}$ (hr)	108	11.0 (36.7)	9.92	6.22, 25.8

[†] 2例の患者で定常状態ではない時に薬物動態評価の採血をしたため、解析より除外した。

疾患別に評価した薬物動態

有効性評価委員会 (IEAC : independent external adjudication committee) の評価に基づいた最終診断名 [複雑性及び非複雑性右心系感染性心内膜炎 (以下、cRIE及びuRIE)、複雑性及び非複雑性菌血症 (以下、cBAC及びuBAC) 並びに左心系感染性心内膜炎 (以下、LIE)] ごとの薬物動態パラメータを [表 2.7.2: 28]に示す。cBAC及びuBAC患者の薬物動態パラメータは、LIE患者と比べ概して類似していた。RIE患者のCLは、cBAC、uBAC又はLIE患者と比べ増加がみられたが、RIE (cRIE及びuRIE) 患者数は少なく、CLのばらつきは大きかった。RIE患者群17例とBAC患者群及びLIE患者群91例の潜在的な違いを究明するため、17例のRIE患者の背景を評価した。他の患者群に比べ、RIE患者の年齢は低く (RIE患者 : 38.9歳、他の患者 : 54.6歳)、 CL_{cr} は高かった ($CL_{cr}>80\text{ mL/min}$ の患者含有率 ; RIE患者 : 70.6%、他の患者 : 54.9%)。これらの両因子により、母集団薬物動態解析モデルで予測されたCLは高くなった。さらに、RIE患者は、他の患者に比べ静脈薬物乱用者である可能性が高かった (危険因子 ; RIE患者 : 88.2%、他の患者 : 8.8%)。静脈薬物乱用者の糸球体ろ過率は高いことから、これもRIE患者でCLが高かった理由であると考えられた。

表 2.7.2: 28 IEAC 最終診断による薬物動態パラメータの要約
 (母集団薬物動態解析、0102 試験)

	全体 (N=108)	cRIE (N=12)	uRIE (N=5)	LIE (N=8)	cBAC (N=52)	uBAC (N=31)
$C_{24\text{ hr}}$ ($\mu\text{g/mL}$) [†]	10.3 (66.4)	6.19 (81.7)	4.47 (22.6)	12.1 (81.0)	10.7 (59.8)	11.8 (59.8)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) [†]	101 (118.2)	70.2 (52.7)	62.2 (20.5)	122 (70.5)	114 (136)	92.2 (91.0)
$AUC_{0-24\text{ hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	622 (48.8)	432 (49.5)	384 (18.5)	695 (52.8)	673 (49.4)	631 (39.7)
V_{dss} (L)	12.6 (45.7)	13.1 (31.2)	10.6 (14.0)	12.3 (42.8)	12.6 (59.5)	12.9 (23.4)
V_{dss}/wt (L/kg)	0.158 (39.4)	0.185 (35.8)	0.168 (20.0)	0.149 (40.4)	0.151 (47.6)	0.16 (28.2)
CL (L/hr)	0.927 (41.3)	1.17 (32.4)	1.02 (16.2)	0.915 (55.2)	0.887 (46.3)	0.887 (33.7)
CL/wt (mL/hr/kg)	11.6 (41.5)	16.7 (37.5)	16.2 (18.6)	10.7 (42.2)	10.6 (40.8)	11.0 (35.5)
$t_{1/2}$ (hr)	11.0 (36.7)	8.98 (33.7)	7.64 (5.6)	10.8 (32.0)	11.6 (40.3)	11.4 (28.8)
[†] IEAC で複雑性菌血症と最終診断された2例の患者で定常状態ではない時に薬物動態評価の採血をしたため、解析より除外した。 () : %CV						

腎機能障害重症度で分類した薬物動態

母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータを腎機能障害重症度で分類した結果を [表 2.7.2: 29] に示す。

菌血症又は感染性心内膜炎患者では、腎機能の程度が低下するに伴い、CL/wt は減少し、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は増加した。正常腎機能 (CLcr : >80 mL/min) の菌血症又は感染性心内膜炎患者に、ダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は、正常腎機能の健康成人に同用量のダプトマイシンを投与した際と比べて低かった。この $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の減少は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者にもみられていた。中等度腎機能障害 (CLcr : 30~<50 mL/min) の菌血症又は感染性心内膜炎患者の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は、正常腎機能患者と比べ、それぞれ、1.6倍及び2.8倍高かった。これらの違いは、感染症患者における疾患の程度、年齢、性別、体重及び腎機能の程度の違いによるものと考えられた。2例の重度腎機能障害 (CLcr : <30 mL/min) の菌血症又は感染性心内膜炎患者の薬物動態パラメータは中等度腎機能障害患者の薬物動態パラメータと同程度であった。一方、CLcr が 30 mL/min 以上 80 mL/min 以下の菌血症又は感染性心内膜炎患者の C_{max} は 80.1 ~ 114 $\mu\text{g/mL}$ で、正常腎機能患者の C_{max} と同程度であった。

表 2.7.2: 29 菌血症又は感染性心内膜炎患者にダプトマイシン 6 mg/kg を投与した際の腎機能障害重症度別薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析、0102 試験）

	N	AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{dss}/wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{24 \text{ hr}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
正常腎機能患者 (CLcr : >80 mL/min)	62	545 (296)	8.97 (2.86)	0.15 (0.07)	13.2 (5.0)	108 (143) †	6.9 (3.5)
軽度腎機能障害患者 (CLcr : 50~80 mL/min)	29	637 (215)	12.0 (2.26)	0.17 (0.04)	10.5 (3.5)	80.1 (41.1)	12.4 (5.6)
中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~<50 mL/min)	15	868 (349)	16.1 (3.62)	0.17 (0.05)	8.2 (3.6)	114 (124)	19.0 (9.0)
重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min)	2	1050, 892‡	25.8, 16.0‡	0.20, 0.15‡	5.7, 6.7‡	96.8, 82.6‡	25.4, 21.4‡
算術平均（標準偏差）							
† 外れ値を含む							
‡ 2例の重度腎機能障害患者のパラメータ値を記載							

CPK とダプトマイシンの曝露量との関係

母集団薬物動態解析（0102試験 薬物動態報告書[資料5.3.3.5.3: PPK1]）では、感染症患者でのダプトマイシンの曝露量と CPK の変動の関係について、AUC、 C_{max} 、CL/wt 及び $C_{24 \text{ hr}}$ を用いて検討した。

その結果、ダプトマイシンの曝露量（定常状態の AUC 及び $C_{24 \text{ hr}}$ ）の増加に伴って、CPK の増加傾向が報告された。本傾向は、正常範囲内でみられたことから、臨床的には問題のない程度と考えられたが、わずかではあるが、正常範囲の上限を超えた CPK の増加もみられた。

2.7.2.2.8.3 非日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（9801B試験）

本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象に、ダプトマイシンを静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び有効性を評価した非盲検非対照試験である。

ダプトマイシンの薬物動態（4日目）を15例の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者において測定した。15例中7例では投与後24時間の濃度が定量下限濃度未満であり、定量可能な最終時点は投与後8時間であった。これらの患者で、AUC_{0-24 hr}を算出するために投与後8~24時間のAUCを外挿した結果AUC_{0-24 hr}はAUC_{0-8 hr}に比べて25%以上大きくなった。したがって、これらの患者のAUC_{0-24 hr}及びこれを用いて算出したパラメータ（CL、MRT、 V_d/wt 及び V_{dss}/wt 等）については、解釈する際には注意が必要であった。 C_{max} （61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び $t_{1/2}$ （8時間）は、他の本剤投与試験（正常な腎機能の患者）の定常状態で得られた C_{max} 及び $t_{1/2}$ と同程度であった[表 2.7.2: 30]。

表 2.7.2: 30 複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象にダプトマイシン 4 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した際の薬物動態パラメータ (9801B 試験)

	N	平均値	%CV
AUC _{0-last} (μg·hr/mL)	15	274.06	45.14
AUC _{0-24 hr} (μg·hr/mL)	15	316.32	30.98
CL/wt (mL/hr/kg)	15	14.93	31.29
C _{max} (μg/mL)	14 [†]	64.02	43.90
t _{1/2} (hr)	15	7.67	41.76
MRT (hr)	15	8.17	61.52
T _{max} [‡] (hr)	14 [†]	0.52	(0.48, 0.67)
V _d /wt (L/kg)	15	0.15	29.18
V _{dss} /wt (L/kg)	15	0.11	49.97

† 投与直後 (30分後) の血漿中濃度が異常に高い値 (他の患者の C_{max} の10倍以上) を示した患者1例を除外した
‡ 中央値 (最小値, 最大値)

2.7.2.2.9 小児患者での薬物動態

2.7.2.2.9.1 小児患者 (2~17歳) を対象とした単回投与試験 (DAP-PEDS-05-01試験)

グラム陽性菌感染症 (確定又は疑い) 治療中の非日本人小児患者 (2~17歳) における、ダプトマイシン 4 mg/kg を単回投与したときの薬物動態及び忍容性を評価するため、非盲検非対照試験を実施した。年齢に基づき、第1群 (12~17歳)、第2群 (7~11歳) 及び第3群 (2~6歳) に、それぞれ、8例、8例及び9例を組み入れた。第1群に登録された最初の4例の投与及び追跡臨床検査後、治験依頼者及び治験責任医師は患者の忍容性情報を検討し、第2群登録への移行の可否を判断した。同様に第3群への移行も、第2群の最初の4例で忍容性情報を検討した後に実施した。投与前48時間以内に、病歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査等のスクリーニング検査を実施した。適格例には、第1日にグラム陽性菌感染症の標準治療として投与した抗菌薬に加えダプトマイシン 4 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与した。

3つの年齢群におけるダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータの概要を[表 2.7.2: 31]に示す。最高年齢群 [第1群 (12~17歳)] と比較してより低年齢の群 [第2群 (7~11歳) 及び第3群 (2~6歳)] ではダプトマイシンの平均濃度が低値で推移した。このためC_{max}とAUCは第1群と比較して第2群と第3群ではより低値であった。いずれの年齢群も投与終了時にC_{max}に至った [T_{max} (中央値) : 0.58時間]。CL/wt及びCLr/wtは、第2群及び第3群と比較して第1群で低く、t_{1/2}は、より低年齢である第2、3群より第1群で最も長かった。ダプトマイシンの静脈内投与後24時間以内に、投与した用量の約60%が未変化体で排泄された。ダプトマイシンのFe (59%~62%) はいずれの年齢群も同程度であった。

ダプトマイシンの血清蛋白結合率は高く (約90%)、すべての年齢群で同程度であった。V_{dss}/wtの平均値は140 mL/kg 未満で、高い血清蛋白結合率に見合うものであった。V_{dss}/wt は、より高年齢である第1、2群と比較して最低年齢群 (第3群) で最も高かった。

表 2.7.2: 31 小児患者（2～17歳）にダプトマイシンを単回投与した際のダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値（標準偏差）の概要（DAP-PEDS-05-01 試験）

薬物動態パラメータ	第1群 12～17歳 (N=8)	第2群 7～11歳 (N=8)	第3群 2～6歳 (N=8)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	385.09 (69.69)	279.91 (138.5)	204.33 (66.24)
C _{max} (µg/mL)	50.55 (10.56)	45.78 (10.78)	39.09 (6.26)
T _{max} [†] (hr)	0.58 (0.58, 0.77)	0.58 (0.58, 0.67)	0.58 (0.58, 0.75)
t _{1/2} (hr)	7.84 (1.22)	5.29 (1.67)	5.11 (1.89)
CL/wt (mL/hr/kg)	10.72 (2.23)	16.51 (5.66)	21.54 (7.21)
CLr/wt (mL/hr/kg)	7.29 (2.03)	9.41 (2.69)	17.42 (8.05)
Fe (%)	61.78 (2.38)	59.35 (5.54)	60.44 (13.08)
% Bound [‡]	88.85 (1.01)	91.52 (4.47)	91.72 (1.80)
V _{dss} /wt (mL/kg)	106.31 (19.12)	110.91 (21.10)	136.25 (21.41)
† 中央値（最小値, 最大値）			
‡ 100 - (遊離薬物濃度 / 全薬物濃度) x 100			

予測変数〔年齢、体重、BMI、体表面積（以下、BSA）及びCLcr〕と薬物動態パラメータ（AUC_{0-∞}、C_{max}、CL/wt、t_{1/2}、V_{dss}/wt 及び CLr/wt）との関連性を判断するため個別の回帰分析を追加で実施した。CL/wt 及び V_{dss}/wt は年齢、体重及び BSA との間に、AUC_{0-∞} は体重及び BMI との間に、さらに C_{max} は BMI との間に強い正の相関が認められた。

全般的に、青年期（12～17歳）における薬物動態プロファイルは、健康成人における薬物動態プロファイル（DAP-00-04試験[2.7.2.2.1.2 項]及びDAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）と同様であった。しかしながら、年齢が低くなるにしたがい、年齢で補正したCLが上昇し、曝露量（C_{max}及びAUC_{0-∞}）及びt_{1/2}は青年期と比較して減少した。このパラメータの違いは、青年期又は成人に比べて、CLcrが高いこと並びに細胞外液容量及び除脂肪体重に差があることに関係していると考えられた。

これらの結果から、7～17歳の小児でのダプトマイシンの用量調整の必要性はないものの、最低年齢群（2～6歳）の小児患者では、用量調整が必要であるかどうかを判断するためさらなる試験の実施が必要であると考えた。

2.7.2.2.9.2 小児患者（2～6歳）を対象とした単回投与試験（DAP-PEDS-07-02試験）

グラム陽性菌感染症（疑い又は確定）治療中の2歳から6歳までの非日本人小児患者における、ダプトマイシンを単回投与した際の薬物動態及び安全性を評価するため、第 I 相非盲検非対照単回投与試験を実施した。本試験には、12例が組み入れられ、第1群では6例の患者に、ダプトマイシン 8 mg/kg を1時間かけて投与した。第2群では6例の患者に、8 mg/kg 投与後に観察された薬物動態プロファイルに基づき、ダプトマイシン 10 mg/kg を1時間かけて投与した。

本試験の結果を[表 2.7.2: 32]に示す。

ダプトマイシンの濃度は投与開始後急速に上昇し、8 mg/kg 投与時では C_{max} 68.42 µg/mL、10 mg/kg 投与時では C_{max} 79.18 µg/mL に達した。T_{max} の中央値は約1時間、すなわち両用量におけ

る投与終了時であった。ダプトマイシンの $t_{1/2}$ は2用量間で変化せず、8 mg/kg で5.4時間、10 mg/kg で5.7時間であった。

同様に、ダプトマイシンの CL/wt と V_d /wt についても2用量間で有意差はなく、試験した用量及び年齢範囲(2～6歳)においてダプトマイシンの薬物動態の線形性が示された。 C_{max} 及び AUC は、用量の25%増加(8 mg/kg から10 mg/kg への増加)に伴い、それぞれ約16%及び28%増加した。

2歳から6歳までの小児患者においてダプトマイシン8 mg/kg 及び10 mg/kg の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。ダプトマイシンの薬物動態は、試験した用量範囲において線形であり予測可能と考えられた。

表 2.7.2: 32 小児患者(2～6歳)にダプトマイシン8 mg/kg 又は10 mg/kg を単回投与した際のダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値(標準偏差)の概要 (DAP-PEDS-07-02 試験)

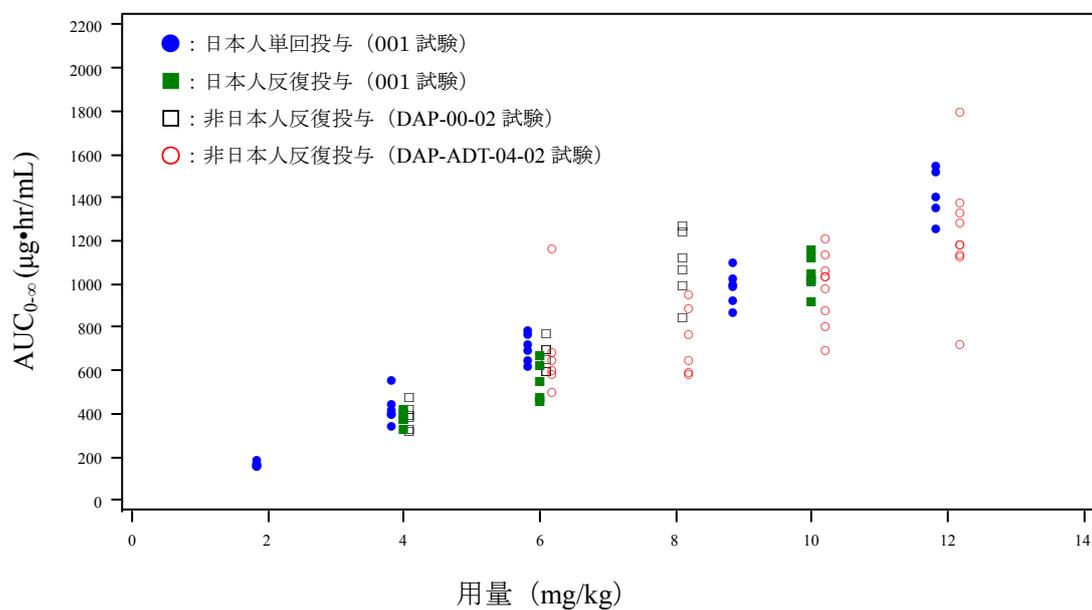
薬物動態パラメータ	8 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	429.14 (113.01)	549.70 (139.35)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	68.42 (9.33)	79.18 (10.17)
T_{max}^{\dagger} (hr)	1.01 (0.50, 1.08)	1.04 (1.00, 1.08)
$t_{1/2}$ (hr)	5.35 (1.41)	5.67 (0.62)
CL/wt ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	19.47 (5.01)	19.14 (4.51)
V_{dss}/wt (mL/kg)	135.67 (8.69)	144.62 (28.26)
\dagger 中央値(最小値, 最大値)		

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の人種差

日本人健康成人男性(001試験)と非日本人健康成人男性(DAP-00-02試験及びDAP-ADT-04-02試験)の、ダプトマイシン初回投与時(単回投与又は反復投与の初回投与)及び定常状態の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を視覚的に比較した([図 2.7.2: 6]、[図 2.7.2: 7])。比較には、DAP-00-02試験でのダプトマイシン4、6又は8 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与後のデータ並びに、DAP-ADT-04-02試験でのダプトマイシン6又は8 mg/kgを1日1回4日間反復静脈内投与後及びダプトマイシン10又は12 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与後のデータを使用した。日本人健康成人男性と非日本人健康成人男性の初回投与時(4～12 mg/kg)及び定常状態(4～10 mg/kg)の薬物動態は、いずれの用量でもおおむね類似していた。

初回投与時



定常状態†

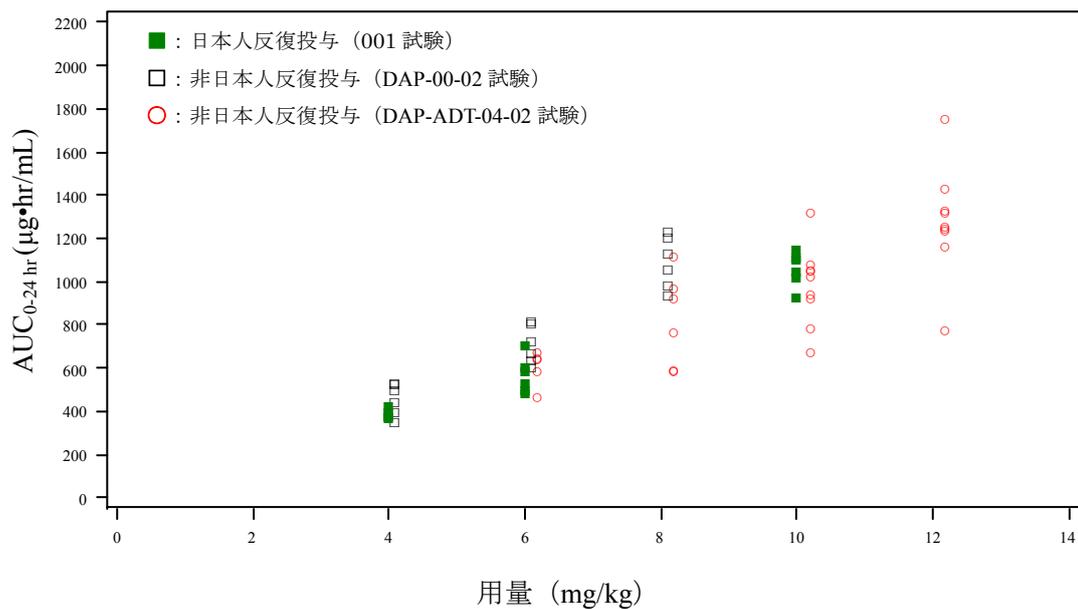
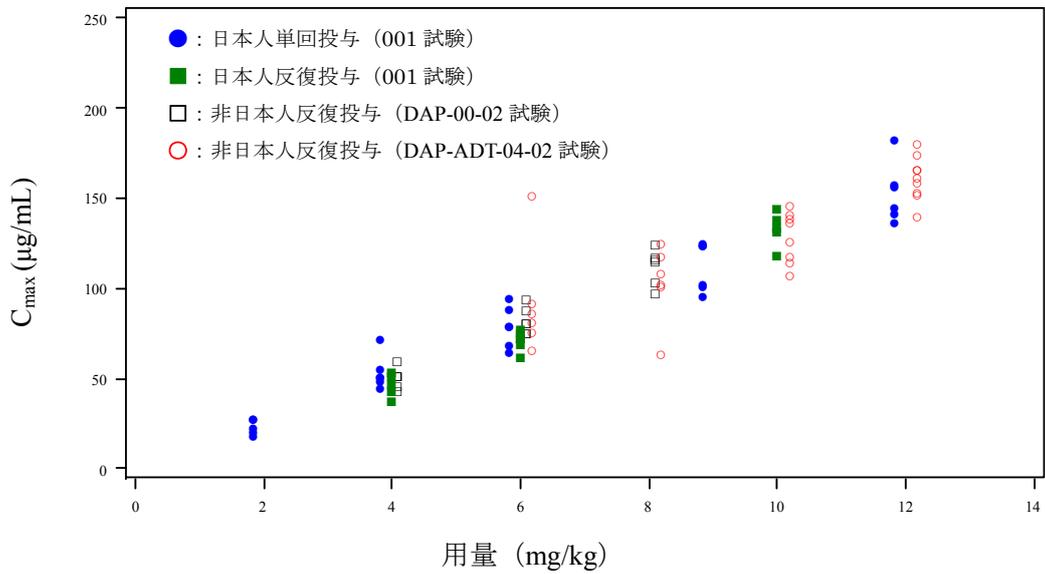


図 2.7.2: 6 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人男性にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態での AUC の比較

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

初回投与時



定常状態†

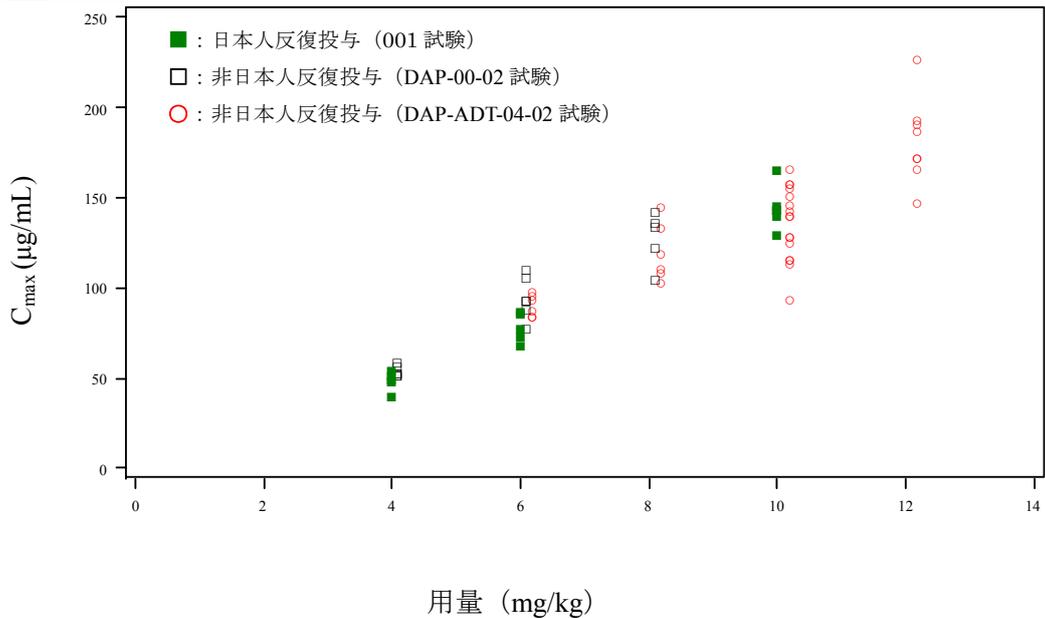


図 2.7.2: 7 日本人健康成人男性及び非日本人健康成人男性にダプトマイシンを静脈内投与した際の初回投与時又は定常状態での C_{max} の比較

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

2.7.2.3.2 患者での薬物動態

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

また、感染症患者の V_{dss}/wt の増加は、日本人皮膚・軟部組織感染症患者及び非日本人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者でも、日本人及び非日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者でもみられた。これは、感染症が細胞外液量の増加を伴うことによるものと考えられた。

2.7.2.3.3 内因的要因

2.7.2.3.3.1 性別

非日本人健康男性と健康女性で、ダプトマイシンの薬物動態に臨床的に重大な差はみられなかった (DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項])。したがって、ダプトマイシンを投与する際に男女間で用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3.2 高齢者

非日本人健康高齢被験者 (75歳以上) におけるダプトマイシンのCL及びAUC_{0-∞}は若年者 (18歳～30歳) と比べ、それぞれ約35%の低下及び約58%の増加がみられた。 C_{max} については、両者で同程度であった。高齢者と若年者の薬物動態の違いは、高齢被験者の腎機能が低下していること ($CL_{Cr} : 31 \sim 75 \text{ mL/min}$) に強く関連していると考えられた (DAP-GER-01-11試験[2.7.2.2.5.1 項])。以上のことから、年齢相応の正常腎機能高齢患者に対しては、ダプトマイシンの用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3.3 肥満

ダプトマイシンの用量は体重換算されるため、肥満被験者では正常BMI値の被験者に比べて多くの量が投与される。中等度肥満被験者 ($BMI : 25 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$) 及び高度肥満被験者 ($BMI : 40 \text{ kg/m}^2$ 以上) の CL/wt 及び V_d/wt は、対応する非肥満被験者に比べいずれも減少し、曝露量は増加した (DAP-OBSE-01-07試験[2.7.2.2.5.2 項])。しかしながら、肥満被験者で得られた C_{max} 及び AUC のいずれも、反復投与試験で安全性が確認された際に得られた値の範囲内であることから (DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]及びDAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項])、肥満患者にダプトマイシンを投与する際に用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3.4 腎機能障害

様々な腎機能障害重症度の被験者にダプトマイシンを投与した際のアプローチは、4つの第 I 相臨床試験 (B8B-MC-AVAD試験[資料5.4: 35]、DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項]、DAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36])及びDAP-MDRI-01-09試験[2.7.2.2.5.4.2 項]に組み入れられた合計88例の被験者の薬物動態解析結果によるものであった。また、ダプトマイシンの薬物動態に対する年齢による影響を検討した試験 (DAP-GER-01-11試験[2.7.2.2.5.1 項])の結果も解析に含めた。これらの試験をとおして、HDを受けていない腎機能障害患者のダプトマイシンのCL/wtは、CLcrで測定される糸球体ろ過率と相関していることが示唆され[図 2.7.2: 8]、CLcrが80、40及び30 mL/minの被験者のダプトマイシンのCL/wtは、線形回帰解析によりそれぞれ、9.8、6.4及び5.5 mL/hr/kgと推定された。

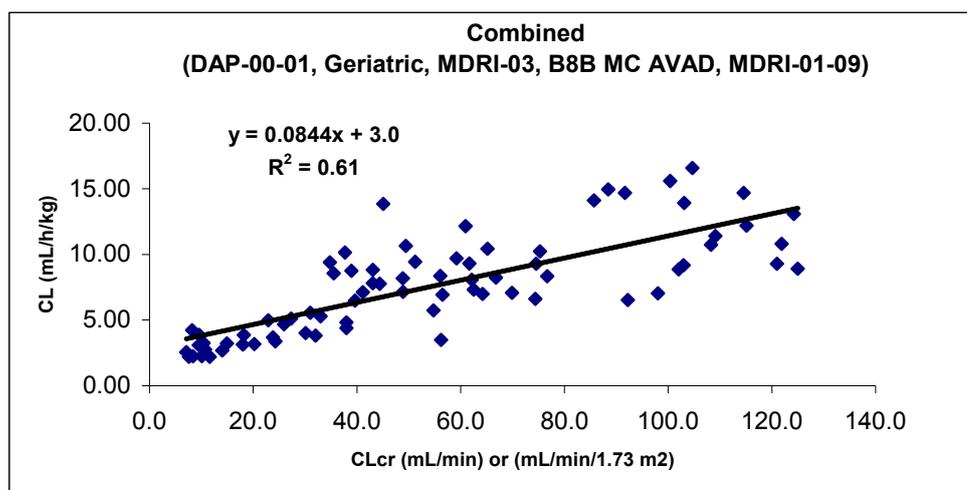
t_{1/2}は、正常腎機能被験者で約10時間であったのに対し、CLcrが30 mL/min未満の腎機能障害患者では、CLcrに反比例して、約30時間に増加した (DAP-00-01試験[2.7.2.2.5.4.1 項])。しかしながら、C_{max}及びV_d/wtについては、腎機能障害の程度によって大きく変化することはなかった。

中等度腎機能障害患者における反復投与試験 (DAP-MDRI-01-09試験[2.7.2.2.5.4.2 項])の結果より、軽度から中等度の腎機能障害患者 (CLcr : 30~80 mL/min) のダプトマイシンの薬物動態は、正常腎機能被験者と比べて差はみられなかった。

さらに母集団解析により、健康被験者又は感染患者のいずれにおいても、ダプトマイシンのCLcrとの相関関係が確認された (RACUB00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj])。これらの結果より、腎機能障害患者においては、それぞれの疾患群に対する用法・用量をCLcrに応じて以下のとおり定めるべきであると考えた。

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

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



If CLcr = 40 mL/min	Then CL/wt = 6.4 mL/hr/kg
30 mL/min	5.5 mL/hr/kg
80 mL/min	9.8 mL/hr/kg

図 2.7.2: 8 様々な重症度の腎機能障害を伴った患者及び健康被験者でのダプトマイシンのクリアランスとクレアチニンクリアランスの相関

2.7.2.3.3.5 肝機能障害

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類B）のダプトマイシンの薬物動態は、健康被験者と比べて同程度であることから、軽度から中等度の肝機能障害患者にダプトマイシンを投与する際に、用量調整は必要ないと考えた（DAP-HEP-00-09試験[2.7.2.2.5.3 項]）。なお、重度肝機能障害患者における薬物動態の評価は実施していない。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

ダプトマイシンに薬物相互作用がみられる可能性は低い。このことは、ダプトマイシンと他の抗菌薬（トブラマイシン及びアズトレオナム）、ワルファリン、シンバスタチン又はプロベネシドを健康被験者に併用投与した薬物相互試験において確認された。その結果を以下に要約する。

- ・ ダプトマイシンと、アズトレオナム又はトブラマイシンとの単回併用投与では、臨床的に重大な相互作用は認められなかった。アズトレオナム及びトブラマイシンのいずれも、主に腎臓を介して尿中に未変化体で排泄される。この結果は、尿中排泄での競合的阻害が起こる可能性が低いことを示唆していた。さらに重要なことに、臨床現場においてダプトマイシンは、グラム陽性菌に使用されるが、グラム陰性菌に使用する他の抗菌薬と併用される可能性がある。
- ・ 経口尿酸排泄剤のプロベネシドは尿細管分泌を阻害することが知られている。プロベネシド

ドは、抗菌薬の組織内濃度を高くすることが必要な際に、抗菌薬の腎排泄を遅らせる目的で、しばしば特定の抗菌薬と併用される。ダプトマイシンの薬物動態に対して、プロベネシドの単回投与による影響はみられなかった。このことにより、ダプトマイシンは、尿細管分泌の関与を受けることなく主に糸球体ろ過により排泄されることが示唆された。

- ・ ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回5日間投与した後にワルファリン (25 mg) を単回併用投与した際、いずれの薬剤の薬物動態にも有意な変化はみられず、また、ワルファリンの INR (プロトロンビン時間国際標準化比) に有意な増加はみられなかった。ワルファリンは主に肝臓の代謝酵素チトクローム P450 (CYP) により代謝され、蛋白結合作用が強い。ワルファリンとダプトマイシンの間に相互作用がみられないことは、ダプトマイシンは CYP に影響を及ぼさないこと、また、蛋白結合部位からワルファリンを遊離させないことから示唆された。これらの検討は、ワルファリンの単回投与を受けた健康被験者で実施しているため、これら二つの薬剤を臨床現場で併用する場合は、INR 値の慎重なモニタリングが必要であると考えられた。
- ・ シンバスタチン1日40 mg の持続投与を受けている患者20例を対象に実施した試験で、ダプトマイシン4 mg/kg 1日1回14日間投与群 (10例) の有害事象の発現率は、プラセボ1日1回14日間投与群 (10例) と比べて増加はみられなかった。シンバスタチンは CYP3A4 で代謝され、ミオパシーに関与することが知られている。ダプトマイシンとシンバスタチンの薬剤間に薬物相互作用がみられなかったことは、*in vitro* でのダプトマイシンが CYP3A4 の代謝活性に影響しなかった結果と一致していた。また、このことは、ラットでの毒性試験で、臨床用量のダプトマイシンとシンバスタチンを併用投与した際に、明らかな骨格筋への影響がみられなかった結果とも一致していた。
- ・ ダプトマイシンとトブラマイシンの併用投与はいずれの薬剤の薬物動態にも影響を与えなかった。このことは、ダプトマイシンが腎排泄型の他の抗菌薬と安全に併用できることを示唆していた。また、ダプトマイシンを臨床用量のトブラマイシン又はゲンタマイシンと併用した際に、アミノグリコシド系薬剤が誘発する腎毒性に影響を及ぼさないという同様の所見が、二つの毒性試験により示されている[2.6.7.17.7.E 項][2.6.7.17.7.F 項]。
- ・ 感染患者での母集団薬物動態解析 (RACUB00100[資料5.3.3.5.2: PPKnj]) により、ダプトマイシンの薬物動態は、尿細管分泌により尿中に排泄される薬剤、主に腎臓により排泄される薬剤、又は蛋白結合が強い薬剤により影響を受けないことが明らかとなった。

2.7.2.3.5 2分間静脈内投与による薬物動態

2分間静脈内投与による単回投与試験 (DAP-001試験[2.7.2.2.3.1 項]) 及び反復投与試験 (DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]) で得られた薬物動態パラメータは、30分間静脈内投与による反復投与試験 (DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]及びDAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]) とおおむね同様な結果であった[表 2.7.2: 33]。

分布

ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを2分間静脈内投与した際の V_d/wt は、単回投与及び反復投与いずれにおいても約0.1 L/kgで（DAP-001試験[2.7.2.2.3.1 項]、DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]）、ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを30分かけて静脈内投与した際の結果（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]及びDAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]）と一致していた。

排泄

ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを2分間静脈内投与した際に尿中に排泄される未変化体ダプトマイシンの量は、単回投与及び反復投与いずれにおいても、ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを30分かけて静脈内投与した際と同じであった。ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを2分間静脈内反復投与した際の $Fe_{0-24\text{ hr}}$ は、投与第1日ではそれぞれ54.31%及び56.74%で、第7日ではそれぞれ67.52%及び65.06%であった（DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]）。

ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを30分間かけて反復静脈内投与した際の $Fe_{0-24\text{ hr}}$ は、投与第1日ではそれぞれ53.0%及び47.4%で、第7日ではそれぞれ59.06%及び55.05%であった（DAP-00-02試験[2.7.2.2.2.2 項]）。また、DAP-ADT-04-02試験[2.7.2.2.2.3 項]の結果から、ダプトマイシン6 mg/kgを30分間かけて反復静脈内投与した際の投与第1日の $Fe_{0-24\text{ hr}}$ は、36.92%であった。

薬物動態

2分間静脈内投与による反復投与試験（DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]）の投与第1日と第7日の結果の比較により、ダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを2分間かけて静脈内投与した際の薬物動態は線形であることが示唆された。このため、いずれの用量においても投与第1日の $AUC_{0-\infty}$ から定常状態の $AUC_{0-\tau}$ を正確に推測できると考えられた。また、用量又は投与期間により、 CL/wt 、 V_d/wt 及び $t_{1/2}$ に臨床的に問題となる差はみられていないことから、2分間静脈内投与した際の薬物動態プロファイルの線形性が示唆された。

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

蛋白結合

2分間静脈内投与による単回投与試験（DAP-001試験[2.7.2.2.3.1 項]）及び反復投与試験（DAP-003試験[2.7.2.2.3.2 項]）では、蛋白結合の検討は実施していない。しかしながら、30分間静脈内投与での蛋白結合率は、4～12 mg/kgの用量範囲で90～93%であり、2分間静脈内投与の C_{max} は30分間静脈内投与と同程度であったことから、ダプトマイシン4～6 mg/kgを2分間静脈内投与した際の蛋白結合率は、30分間投与と同程度であると考えられた。

表 2.7.2: 33 健康被験者にダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 2 分間静脈内投与又は 30 分間静脈内投与した際の平均薬物動態パラメータ比較

	試験名	投与時間 (分)	投与日	C _{max} (µg/mL)	AUC [†] (µg·hr/mL)	CL/wt (mL/hr/kg)
4 mg/kg						
	DAP-003	2	1	56.8 (8.3)	468.4 (98.9)	9.0 (2.5)
	DAP-00-02	30	1	54.6 (5.5)	425.3 (58.4)	9.6 (1.3)
	DAP-003	2	7	62.8 (11.3)	475.2 (71.0)	8.6 (1.0)
	DAP-00-02	30	7	57.8 (3.0)	493.5 (75.4)	8.3 (1.3)
6 mg/kg						
	DAP-001	2	1	94.7 (22.6)	691.4 (96.0)	8.9 (1.2)
		30	1	88.4 (12.4)	725.2 (63.3)	8.3 (0.8)
	DAP-003	2	1	97.5 (17.3)	690.4 (68.8)	8.8 (0.9)
	DAP-00-02	30	1	86.4 (7.1)	705.4 (66.5)	8.6 (0.8)
	DAP-ADT-04-02	30	1	95.7 (30.4)	729.8 (234.9)	9.9 (1.2)
	DAP-003	2	7	91.8 (17.9)	701.1 (82.0)	8.7 (1.0)
	DAP-00-02	30	7	98.6 (12.0)	747.4 (90.9)	8.1 (1.0)
	DAP-ADT-04-02	30	4	93.9 (6.0)	631.8 (77.7)	9.1 (1.5)
† 投与第1日：AUC _{0-∞} 、投与第4日又は第7日：AUC _{0-24 hr} ()：標準偏差						

2.7.2.3.6 小児

グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の非日本人小児患者（2～17歳）における、ダプトマイシン4 mg/kg の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。全般的に、青年期（12～17歳）における薬物動態プロファイルは、健康成人における薬物動態プロファイルと同様であった。しかしながら、年齢が低いほど年齢で補正した CL が上昇し、曝露量（C_{max} 及び AUC）及び t_{1/2} は青年期と比較して減少した。このパラメータの違いは、青年期又は成人に比べて、CL_{cr} が高いこと並びに細胞外液容量及び除脂肪体重に差があることに関係していると考えられた。これらの結果から、7～11歳の小児でのダプトマイシンの用量調整の必要性はないと考えた（DAP-PEDES-05-01試験[2.7.2.2.9.1 項]）。

また、2歳から6歳までのグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の非日本人小児患者における、ダプトマイシン8 mg/kg 及び10 mg/kg の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。ダプトマイシンの薬物動態は、試験した用量範囲において線形であり予測可能と考えられた（DAP-PEDES-07-02試験[2.7.2.2.9.2 項]）。

2.7.2.4 特別な試験

該当するものはない。

2.7.2.5 付録

付録 2.7.2.5: 1 薬物動態試験の要約 (001 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所	
					C_{max}^{\dagger} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{24\text{ hr}}^{\dagger}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-24\text{ hr}}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)	V_d/wt^{\S} (L/kg)		CL/wt^{\S} (mL/hr/kg)
001	健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対象用量漸増 パート1: 単回投与	17例 (17/0) 日本人 健康成人 22歳~37歳 (28.9歳)	単回投与 2 mg/kg	26.4 (23.8, 29.3)	-	171.7 (160.3, 184.0)	202.8 (188.0, 218.9)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)	[資料 5.3.3.1.1: P001]
				4 mg/kg	58.0 (52.2, 64.5)	5.1 (4.5, 5.8)	389.0 (362.8, 417.1)	457.4 (423.4, 494.1)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)	
				6 mg/kg	83.8 (75.5, 93.1)	8.8 (7.7, 9.9)	596.4 (556.7, 638.8)	728.1 (674.7, 785.6)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)	
				9 mg/kg	113.5 (102.0, 126.2)	11.7 (10.4, 13.3)	832.8 (776.7, 893.0)	998.8 (924.6, 1079.0)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)	
				12 mg/kg	155.4 (140.0, 172.5)	17.3 (15.2, 19.6)	1179.1 (1100.7, 1263.0)	1434.8 (1329.7, 1548.3)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)	
				530453F								

[†] パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

[§] 算術平均 (標準偏差)

^{||} すべてのデータが定量下限濃度 (3.0 $\mu\text{g/mL}$) 未満であったため、算出できなかった。

付録 2.7.2.5: 1 薬物動態試験の要約 (001 試験) (続き)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)							試験報告書の添付場所
					C_{max}^{\dagger} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{24\text{hr}}^{\ddagger}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-24\text{hr}}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	V_d/wt^{\parallel} (L/kg)	CL/wt^{\parallel} (mL/hr/kg)	
001	健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対象用量漸増 パート2: 1日1回 7日間反復投与	24例 (24/0) 日本人 健康成人 21歳~34歳 (24.9歳)	1日1回7日間 反復投与 第1日 4 mg/kg	51.1 (47.3, 55.2)	4.4 (0.5)	370.4 (342.3, 400.8)	422.4 (383.9, 464.9)	8.1 (0.5)	0.111 (0.009)	9.5 (0.8)	[資料 5.3.3.1.1: P001]
				6 mg/kg	75.3 (69.7, 81.3)	6.5 (1.7)	521.5 (482.0, 564.3)	603.5 (548.4, 664.1)	8.5 (0.8)	0.123 (0.009)	10.0 (1.5)	
				10 mg/kg	137.9 (127.7, 148.9)	11.7 (1.8)	933.0 (862.3, 1009.5)	1079.9 (981.3, 1188.3)	8.6 (0.6)	0.116 (0.006)	9.3 (0.7)	
				第7日 4 mg/kg	52.8 (48.9, 57.0)	5.6 (0.8)	424.7 (392.5, 459.5)	496.2 (450.9, 546.0)	8.7 (0.8)	0.119 (0.012)	9.4 (0.4)	
				6 mg/kg	81.6 (75.6, 88.1)	7.8 (2.1)	601.4 (555.8, 650.7)	702.4 (638.3, 772.9)	8.8 (0.9)	0.127 (0.007)	10.0 (1.3)	
				10 mg/kg	148.0 (137.0, 159.8)	14.2 (2.2)	1094.6 (1011.6, 1184.4)	1275.5 (1159.1, 1403.6)	8.7 (0.6)	0.116 (0.005)	9.2 (0.7)	

[†] 用量、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 幾何平均 (幾何標準偏差)

[§] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

^{||} 算術平均 (標準偏差)

付録 2.7.2.5: 2 薬物動態試験の要約 (B8B-MC-AVAP 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/min/kg)	
B8B-MC-AVAP	健康成人における薬物動態	単盲検用量漸増	14例 (14/0) 健康成人 26歳~49歳 (38.2歳)	1日2回14日間反復投与							[資料 5.3.3.1.2: AVAP]
				3mg/kg							
				1回目投与	45.5 (13.9)	194.4 (37.9)	1.05 (0.54)	5.66 -	0.098 (0.02)	0.195 (0.058)	
				7回目投与	48.1 (4.5)	270.9 (24.9)	1.2 (0.74)	9.46 -	0.094 (0.031)	0.186 (0.017)	
				19回目投与	41.0 (9.4)	231.4 (56.8)	0.65 (0.29)	7.26 -	0.107 (0.038)	0.224 (0.043)	
				27回目投与	50.7 (7.2)	313.2 (56.3)	0.9 (0.68)	9.62 -	0.076 (0.012)	0.164 (0.028)	
				4 mg/kg							
				1回目投与	41.9 (13.9)	199.0 (34.5)	1.7 (0.96)	6.04 -	0.147 (0.055)	0.235 (0.04)	
				7回目投与	74.2 (14.6)	327 (66.1)	0.75 (0.00)	12.29 -	0.113 (0.035)	0.211 (0.051)	
				9回目投与	59.6 (8.7)	303.1 (41.0)	1.06 (0.31)	8.07 -	0.096 (0.025)	0.223 (0.027)	
27回目投与	65.3 (19.3)	299.6 (69.2)	0.75 (0.017)	12.09 -	0.135 (0.048)	0.230 (0.047)					
				試験報告書に記載されていない							

付録 2.7.2.5: 3 薬物動態試験の要約 (DAP-00-04 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)								試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL (mL/min)	% [†]	
DAP-00-04	健康成人における薬物動態及び皮膚水疱中濃度	非盲検非対照	7例 (7/0) 21歳~28歳 (23歳)	単回投与 4 mg/kg 800654	血漿中								[資料 5.3.3.1.3 :0004]
					77.5 (10.64)	529.7 (2.45)	468.0 (3.32)	- -	7.74 (8.14)	0.078 (11.99)	9.84 (2.66)	- -	
					炎症性滲出液中								
					27.6 (34.4)	- -	318.2 (26.7)	3.67 (22.2)	17.3 (65.3)	- -	- -	68.4 (29.1)	

† 炎症性滲出液中への浸透率 (炎症性滲出液中 AUC_{0-24 hr}/血漿 AUC_{0-24 hr})

付録 2.7.2.5: 4 薬物動態試験の要約 (DAP-00-02 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダブトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)					試験報告書の 添付場所	
					C _{max} (mg/L)	AUC _{0-24 hr} (mg·hr/L)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)		
DAP-00-02	健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化二重盲検用量漸増	24例 (12/12) 健康成人 25歳～43歳 (35.0歳)	1日1回7日間 又は14日間 反復投与 第1日 4 mg/kg	54.6 (10.0)	425.3 [†] (13.7)	0.5 (0.5)	7.4 (12.3)	0.093 (12.1)	[資料5.3.3.1.4: 0002]	
				6 mg/kg	86.4 (8.2)	705.38 [†] (9.43)	0.5 (0.5)	7.83 (12.3)	0.088 (8.4)		
				8 mg/kg	116.3 (8.7)	1126 [†] (14.3)	0.5 (0.5)	9.6 (11.14)	0.091 (13.68)		
				第7日 4 mg/kg	57.8 (5.13)	493.5 (15.3)	0.75 (36.5)	8.1 (12.0)	0.096 (9.2)		
				6 mg/kg	98.6 (12.2)	747.4 (12.2)	0.58 (35.0)	8.9 (14.9)	0.104 (12.6)		
				8 mg/kg	133.0 (10.1)	1129.9 (10.4)	0.58 (35.0)	9.0 (12.9)	0.092 (12.5)		
				第14日 8 mg/kg	129.5 (11.2)	1090.0 (10.0)	1.0 -	8.86 (9.34)	0.095 (13.47)		
				801310							

[†] AUC_{0-∞}

付録 2.7.2.5: 5 薬物動態試験の要約 (DAP-ADT-04-02 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/wt (mL/hr/kg)	V _d /wt (mL/kg)	
DAP-ADT-04-02	健康成人における薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増	36例 (18/18) 18歳~45歳 (33.6歳)	単回投与時							[資料5.3.3.1.5: ADT]
				6 mg/kg	95.7 (31.8)	729.8 (32.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.5 (10.9)	9.9 (12.5)	105.9 (13.3)	
				8 mg/kg	106.2 (20.0)	773.3 (20.3)	0.5 (0.5, 0.5)	7.3 (18.4)	10.1 (24.0)	102.9 (11.8)	
				10 mg/kg	129.7 (11.3)	1013.5 (16.2)	0.5 (0.5, 0.5)	8.4 (12.0)	9.9 (20.7)	117.2 (11.5)	
				12 mg/kg	164.8 (7.4)	1269.2 (22.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.8 (12.1)	10.0 (23.7)	111.1 (13.7)	
				010853A							

† 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 5 薬物動態試験の要約 (DAP-ADT-04-02 試験) (つづき)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダブトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の添付場所	
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/wt (mL/hr/kg)	V _d /wt (mL/kg)		
DAP-ADT-04-02	健康成人における薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増	36例 (18/18) 18歳~45歳 (33.6歳)	反復投与時 第4日							[資料5.3.3.1.5: ADT]	
				6 mg/kg	93.9 (6.4)	631.8 (12.3)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (12.8)	9.1 (16.9)	101.4 (7.1)		
				8 mg/kg	123.3 (13.0)	858.2 (24.9)	0.5 (0.5, 0.5)	8.3 (26.1)	9.0 (33.0)	101.3 (12.8)		
				10 mg/kg	141.1 (17.0)	1038.8 (17.2)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (8.0)	8.8 (25.3)	98.3 (17.2)		
				12 mg/kg	183.7 (13.6)	1277.4 (19.8)	0.5 (0.5, 0.5)	7.7 (13.0)	9.0 (30.5)	97.6 (18.3)		
				第14日								
				10 mg/kg	139.3 (13.9)	1082.1 (15.3)	0.6 (0.5, 1.0)	7.9 (6.1)	7.5 (18.6)	85.8 (16.7)		
	12 mg/kg	181.7 (13.2)	1290.5 (22.0)	0.5 (0.5, 0.5)	7.9 (13.8)	9.0 (32.3)	99.2 (18.7)					
			010853A									

† 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 6 薬物動態試験の要約 (B8B-LC-AVAC 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _d /wt (L/kg)	CL/wt (L/kg/hr)	
B8B-LC-AVAC	健康成人における薬物動態	非盲検非対照	5例 (5/0) 健康成人 25歳～36歳 (31.2歳)	単回投与 ¹⁴ C 標識ダプトマイシン 1 mg/kg 5%ブドウ糖水溶液に溶解 (3被験者) 又は 生理食塩水に溶解 (2被験者)							[資料5.3.3.1.6: AVAC]
				血漿 (microbiological)	12.8 (13.4)	96.1 (2.4)	0.667 (43.3)	7.57 (11.3)	0.117 (13.6)	0.0114 (4.6)	
				血漿 (¹⁴ C)	13.3 (23.1)	96.0 (7.7)	0.500 (0.0)	8.82 (7.6)	0.136 (12.0)	0.0111 (9.1)	
				全血 (¹⁴ C)	7.1 (26.8)	50.6 (3.2)	0.500 (0.0)	9.05 (5.4)	0.264 (5.2)	0.0209 (5.9)	
				該当なし							

付録 2.7.2.5: 7 薬物動態試験の要約 (DAP-001 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [‡] (hr)	t _{1/2} [§] (hr)	V _d /wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-001	健康成人における薬物動態	無作為化 非盲検2 期クロス オーバー	16例 [†] (8/8) 18歳~41歳 (26.3歳)	単回投与 6 mg/kg 2分間投与	94.7 (22.6)	691.4 (96)	0.3 (0, 0.5)	8.7 (1)	0.113 (0.014)	0.0089 (0.0012)	[資料5.3.3.1.7: DAP001]
				30分間投与 320303A/1	88.4 (12.4)	725.2 (63.3)	0.5 (0.5, 0.5)	8.7 (0.9)	0.105 (0.012)	0.0083 (0.0008)	

[†] 15例が試験完了

[‡] 中央値 (最小値, 最大値)

[§] 調和平均

付録 2.7.2.5: 8 薬物動態試験の要約 (DAP-003 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	T _{max} [‡] (hr)	t _{1/2} [§] (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	
DAP-003	健康成人における薬物動態	無作為化単盲検プラセボ対照並行群間	24例 [†] (21/3) 健康成人 19歳～42歳 (28.9歳)	1日1回 7日間反復投与 (2分間投与) 第1日							[資料 5.3.3.1.8: DAP003]
				4 mg/kg	56.80 (8.32)	468.40 (98.90)	0.14 (0.03, 0.25)	9.08 (0.94)	0.109 (0.029)	0.0090 (0.0025)	
				6 mg/kg	97.49 (17.30)	690.37 (68.83)	0.03 (0.03, 0.25)	8.43 (0.63)	0.099 (0.009)	0.0088 (0.0009)	
				第7日							
				4 mg/kg	62.83 (11.31)	475.24 (70.97)	0.25 (0.03, 0.25)	8.93 (1.05)	0.103 (0.012)	0.0086 (0.001)	
				6 mg/kg	91.83 (17.88)	701.08 (81.96)	0.25 (0.03, 0.25)	8.65 (0.63)	0.102 (0.010)	0.0087 (0.001)	
				320303A/1							

† 24例が試験完了
‡ 中央値 (最小値, 最大値)
§ 調和平均
|| AUC_{0-∞}

付録 2.7.2.5: 9 薬物動態試験の要約 (DAP-GER-01-11 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)							試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CLr/wt (mL/hr/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-GER-01-11	高齢被験者における薬物動態	非盲検非対照並行群間	12例 (10/2) 高齢者 75歳～82歳 (77.3歳)	単回投与 4 mg/kg 680413A	43.98 (16.67)	473.66 (23.21)	0.53 (7.48)	11.85 (18.98)	0.15 (26.83)	4.27 (39.97)	9.86 (25.09)	[資料 5.3.3.3.1: GER]
			12例 (5/7) 若年者 18歳～30歳 (23.8歳)		42.32 (15.35)	300.64 (11.53)	0.55 (27.64)	6.79 (7.78)	0.14 (12.86)	7.20 (23.53)	15.09 (16.35)	

付録 2.7.2.5: 10 薬物動態試験の要約 (DAP-OBSE-01-07 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/min/kg)	
DAP-OBSE-01-07	肥満被験者における薬物動態	非盲検非対照並行群間	6例 (0/6) 中等度肥満者 [†] 28~49歳 (40.7歳)	単回投与 4 mg/kg	57.75 (12.59)	420.53 (15.99)	0.50 (0.00)	7.34 (12.67)	0.10 (12.59)	10.07 (12.38)	[資料 5.3.3.3.2:OBSE]
			6例 (0/6) 中等度肥満者の 対照非肥満者 [§] 25歳~44歳 (36.5歳)		46.28 (14.51)	322.37 (10.29)	0.50 (0.00)	6.83 (9.67)	0.11 (9.25)	11.89 (4.96)	
			7例 (4/3) 高度肥満者 [‡] 23歳~63歳 (41.7歳)		67.00 (10.37)	547.78 (24.61)	0.50 (0.00)	8.12 (21.08)	0.08 (11.57)	7.82 (19.78)	
			6例 (4/2) 高度肥満者の 対照非肥満者 [§] 23歳~65歳 (36.7歳)	680413A	53.22 (11.31)	418.76 (24.91)	0.50 (0.00)	8.04 (29.05)	0.10 (14.57)	10.19 (32.53)	

[†] BMI : 25~39.9 kg/m².

[§] BMI : ≥40 kg/m².

[‡] BMI : 18.5~24.9 kg/m².

非肥満者は対照となる肥満者と性別は100%一致し、年齢は肥満者の±10歳の範囲で、腎機能は同程度 (Cocroft-Gault 算出による CL_{Cr} : ≥70 mL/min) とした。

付録 2.7.2.5: 11 薬物動態試験の要約 (DAP-HEP-00-09 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)							試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{ds} /wt (L/kg)	CL _r /wt (mL/hr/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-HEP-00-09	肝機能障害患者における薬物動態	非盲検非対照	10例 (7/3) 肝機能障害者 41歳~73歳 (55.7歳)	単回投与 6 mg/kg 680413A 及び 680313A	113.72 (14.68)	867.43 (22.75)	0.51 (4.98)	8.97 (19.28)	0.08 (15.12)	3.65 (49.28)	7.10 (19.54)	[資料 5.3.3.3.3: HEP]
			9例 (6/3) 健康成人 37歳~66歳 (52.4歳)		118.33 (12.81)	928.02 (12.91)	0.53 (15.79)	9.44 (8.77)	0.08 (13.22)	2.72 (17.70)	6.55 (12.85)	

付録 2.7.2.5: 12 薬物動態試験の要約 (DAP-00-01 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	Fe (%)	
DAP-00-01	腎機能障害患者における薬物動態/健康成人におけるプロベネシドとの相互作用	非盲検非対照、相互作用試験のみクロスオーバー	3例 (1/2) CLcr≥80 mL/min 33歳~41歳 (38歳)	単回投与 4 mg/kg	54.7 (17.1)	472.9 (124.5)	9.63 (1.81)	0.1110 (0.042)	0.008831 (0.0021608)	58.39 (11.409)	[資料 5.3.3.3. 4: 0001]
			5例 (2/3) 50≤CLcr <80 mL/min 35歳~69歳 (53.2歳)		53.9 (6.9)	574.2 (20.5)	13.31 (1.32)	0.1193 (0.010)	0.006988 (0.0002609)	54.35 (13.798)	
			3例 (1/2) 30≤CLcr <50 mL/min 45歳~73歳 (57歳)		56.9 (12.4)	781.2 (243.0)	15.05 (3.75)	0.1044 (0.007)	0.005530 (0.0019773)	43.47 (7.642)	
				800655							

付録 2.7.2.5: 12薬物動態試験の要約 (DAP-00-01 試験) (つづき)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ds} /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	Fe (%)	
DAP-00-01	腎機能障害患者における薬物動態/健康成人におけるプロベネシドとの相互作用	非盲検非対照、相互作用試験のみクロスオーバー	7例 (2/5) CLcr<30 mL/min 38歳~67歳 (53.7歳)	単回投与 4 mg/kg 800655	46.5 (7.3)	1210.2 (304.0)	27.91 (5.73)	0.1280 (0.013)	0.003482 (0.0008852)	25.71 (11.849)	[資料 5.3.3.3. 4: 0001]
			6例 (5/1) ESRD [†] HD [‡] 43歳~69歳 (55.0歳)		39.7 (8.9)	1254.4 (316.4)	32.83 (2.76)	0.1461 (0.040)	0.003340 (0.0008337)	- -	
			5例 (0/5) ESRD [†] CAPD [§] 28歳~70歳 (50.6歳)		51.3 (10.5)	1474.2 (203.9)	31.27 (4.04)	0.1179 (0.021)	0.002759 (0.0003461)	- -	

† 末期腎不全患者

‡ 血液透析

§ 持続的携帯型腹膜透析

付録 2.7.2.5: 12薬物動態試験の要約 (DAP-00-01 試験) (つづき)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	
DAP-00-01	腎機能障害患者における薬物動態/健康成人におけるプロベネシドとの相互作用	非盲検非対照、相互作用試験のみクロスオーバー	5例 (1/4) 健康被験者 33歳~73歳 (54.0歳)	単回投与 4 mg/kg ダプトマイシン	51.38 (13.93)	525.1 (93.05)	- -	11.19 (1.65)	0.1155 (0.03005)	0.007862 (0.0017115)	[資料 5.3.3.3. 4: 0001]
				4 mg/kg ダプトマイシン + プロベネシド (500 mg)	53.91 (19.71)	553.5 (129.21)	- -	11.40 (1.76)	0.1083 (0.02348)	0.007574 (0.0018411)	
				800655 (ダプトマイシン) 及び 161460 (プロベネシド)							

付録 2.7.2.5: 13 薬物動態試験の要約 (DAP-MDRI-01-09 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	
DAP-MDRI-01-09	腎機能障害患者における薬物動態	非盲検非対照	4 mg 4例 (1/3) 中等度腎障害患者 [†] 52歳～70歳 (64.5歳)	1日1回14日間反復投与							[資料 5.3.3.3.5: MDRI0109]
				4 mg/kg 第1日	62.6 (3.6)	6.03 (17.0)	522 [‡] (7.2)	8.49 (11.1)	0.0941 (7.2)	0.00821 (7.8)	
				第14日	59.3 (18.1)	7.74 (22.5)	510 (13.3)	9.56 (14.9)	-	0.00825 (9.3)	
				6 mg/kg 第1日	85.8 (12.7)	9.39 (24.2)	728 [‡] (24.5)	8.52 (31.0)	0.0897 (8.4)	0.00846 (31.5)	
			6 mg 4例 (1/3) 中等度腎障害患者 [†] 51歳～75歳 (62.0歳)	第14日	98.9 (9.3)	11.3 (49.0)	732 (28.9)	8.40 (33.8)	-	0.00866 (32.0)	

[†] CLcr : 30～50 mL/min

[‡] AUC_{0-∞}

付録 2.7.2.5: 14 薬物動態試験の要約 (DAP-REN-02-03 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所				
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)					
DAP-REN-02-03	腎不全患者における忍容性	無作為化二重盲検プラセボ対照	12例 (9/3) ローフラックス透析膜 28歳~65歳 (46.8歳)	1日目に8 mg/kg、以後週3回の透析後に6 mg/kg を3週間投与 ローフラックス透析膜 (6例)	第1日	91.03 (31.4)	3067 (43.2)	0.50 (0.0, 0.50)	38.50 (21.3)	0.1398 [†] (17.8)	2.79 [†] (40.7)	[資料 5.3.3.3.6: REN0203]			
					第8日 [†]	85.60 (32.9)	3704 (54.7)	0.50 (0.50, 0.50)	42.33 (26.9)	0.1849 (28.3)	3.46 (54.4)				
					第17日 [‡]	103.10 (26.1)	6263 (53.9)	0.50 (0.50, 0.50)	55.85 (36.1)	0.1626 (21.0)	2.24 (35.4)				
					第1日	107.4 (39.4)	3185 (33.0)	0.50 (0.50, 0.50)	35.71 (11.3)	0.1400 (54.2)	2.76 (51.6)				
					第8日 [§]	81.07 (38.4)	2877 (40.2)	0.50 (0.50, 0.50)	38.05 (16.6)	0.1929 (54.6)	3.70 (50.0)				
					第17日	93.63 (17.0)	3245 (9.5)	0.50 (0.50, 0.50)	45.3 (37.8)	0.2700 (85.1)	3.61 (44.1)				

[†]5例、[‡]4例、[§]6例、^{||}3例

[†] 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 15 薬物動態試験の要約 (DAP-REN-07-01 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)							試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-48 hr} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (mL/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-REN-07-01	腎不全患者における忍容性	非無作為化非盲検	7例 (5/2) HD [‡] 患者 38歳~73歳 (55.1歳)	週3回投与 (48時間-48時間-72時間) 6 mg/kg 第1日	69.00 (11.01)	1865.24 (182.1)	1317.65 (234.6)	0.57 (0.52, 0.67)	28.03 (6.22)	127.98 (30.91)	3.24 (0.33)	[資料 5.3.3.3.7: REN0701]
				第5日	81.58 (13.40)	2981.94 (641.6)	1813.31 (315.8)	0.55 (0.52, 0.57)	35.90 (6.27)	168.74 (30.74)	3.38 (0.54)	
			9例 (6/3) CAPD [§] 患者 33歳~77歳 (51.9歳)	48時間間隔投与 6 mg/kg 第1日	75.34 (15.60)	1846.84 (458.7)	1353.98 (332.6)	0.54 (0.50, 0.67)	25.77 (2.47)	122.27 (35.01)	3.47 (1.08)	
				第5日	93.90 (21.86)	2826.52 (868.2)	2015.68 (581.3)	0.55 (0.50, 0.65)	26.67 (4.82)	121.03 (46.24)	3.21 (1.01)	
				340303A								

† 中央値 (最小値, 最大値)

‡ 血液透析

§ 持続的携帯型腹膜透析

付録 2.7.2.5: 16 薬物動態試験の要約 (DAP-4REN-03-06 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)					試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-last} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (mL/kg)	
DAP-4REN-03-06	腎不全のcSSSI患者における薬物動態	無作為化非盲検実薬対照	1例 (0/1) CLcr : 30~50 mL/min で透析を実施していない患者 66歳	1日1回14日間反復投与 4 mg/kg	53.6 [†] (11.6)	711 [†] (357)	462 [†] 221	11.6 [†] (5.7)	92 [†] (9)	[資料 5.3.3.3.8: 4REN0306]
			7例 (4/3) HD [§] 実施中の末期腎不全患者 29歳~61歳 (52.4歳)	入院時: 48時間間隔 外来血液透析とともに週3回投与 4 mg/kg 010853A、340303A	55.2 [‡] (35.0)	758 [‡] (192)	556 [‡] (169)	19.7 [‡] (4.8)	153 [‡] (39)	

† 5投与の平均

‡ 投与7例のうち6例の結果使用 (1例は3投与のデータ、他の6例は1投与のデータ使用)

§ 血液透析

付録 2.7.2.5: 17 薬物動態試験の要約 (DAP-PEDS-05-01 試験)

試験 番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告 書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (mL/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP- PEDS 05-01	小児グラム陽性菌 感染症患 者におけ る薬物動 態	非盲検非対 照	8例 (5/3) 小児グラム陽性 菌感染症患者 12歳～17歳 (15.29歳)	単回投与 4 mg/kg 010853A 340303A	50.55 (10.56)	385.09 [‡] (69.69)	0.58 (0.58, 0.77)	7.84 [‡] (1.22)	106.31 [‡] (19.12)	10.72 [‡] (2.23)	[資料 5.3.3.3.9: PEDS0501]
			8例 (4/4) 小児グラム陽性 菌感染症患者 7歳～11歳 (10.16歳)		45.78 (10.78)	279.91 [‡] (138.5)	0.58 (0.58, 0.67)	5.29 [‡] (1.67)	110.91 [‡] (21.10)	16.51 [‡] (5.66)	
			9例 [§] (2/7) 小児グラム陽性 菌感染症患者 2歳～6歳 (4.54歳)		39.09 (6.26)	204.33 (66.24)	0.58 (0.58, 0.75)	5.11 (1.89)	136.25 (21.41)	21.54 (7.21)	

† 中央値 (最小値, 最大値)

‡ 7例

§ 解析対象8例

付録 2.7.2.5: 18 薬物動態試験の要約 (DAP-PEDS-07-02 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (標準偏差)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (mL/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-PEDS-07-02	小児グラム陽性菌感染症患者における薬物動態	非盲検非対照	6例 (3/3) 小児グラム陽性菌感染症患者 2歳～6歳 (3.85歳)	単回投与 8 mg/kg	68.42 (9.33)	429.14 (113.01)	1.01 (0.50, 1.08)	5.35 (1.41)	135.67 (8.69)	19.47 (5.01)	[資料 5.3.3.3.10: PEDS0702]
			6例 (4/2) 小児グラム陽性菌感染症患者 3歳～6歳 (4.43歳)	10 mg/kg 561653F	79.18 (10.17)	549.70 (139.35)	1.03 (1.00, 1.08)	5.67 (0.62)	144.62 (28.26)	19.14 (4.51)	

† 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 19 薬物動態試験の要約 (DAP-DIW-01-08 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP-DIW-01-08	ワルファリンとの相互作用	無作為化二重盲検2期クロスオーバープラセボ対照	16例 (12/4) 健康成人 20歳~44歳 (31.2歳)	1日1回9日間反復投与 6 mg/kg ダプトマイシン	91.45 (12.24)	763.72 (17.76)	0.58 (0.58, 0.62)	8.56 (13.08)	0.10 (10.69)	9.56 (16.60)	[資料 5.3.3.4.2 : DIW]
				ダプトマイシン + ワルファリン 25 mg 680413A (ダプトマイシン) 及び EOJ331A、 EPN517A (ワルファリン)	85.47 (12.09)	727.39 (18.44)	0.56 (0.50, 0.60)	8.14 (14.39)	0.10 (9.96)	9.85 (18.37)	

† 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 20 薬物動態試験の要約 (DAP-DI-01-01 試験)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	V _{dss} /wt (L/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)	
DAP - DI- 01-0 1	アズトレオナムとの相互作用	無作為化 二重盲検3 期クロス オーバー	18例 (13/5) 健康被験者 18歳~58歳 (43.2歳)	単回投与 6 mg/kg ダプトマイシン	82.12 (17.8)	650.05 (16.25)	0.58 (0.57, 2.03)	8.77 (16.65)	0.11 (15.80)	9.66 (15.82)	[資料5.3.3.4.3: DI]
				ダプトマイシン + アズトレオナム 1000 mg i.v 680413A (ダプト マイシン) 及び 1A46483 (アズト レオナム)	80.93 (12.6)	648.46 (12.98)	0.58 (0.55, 0.75)	8.51 (15.01)	0.11 (10.46)	9.66 (13.39)	

† 中央値 (最小値, 最大値)

付録 2.7.2.5: 21 薬物動態試験の要約 (B8B-LC-AVAJ 試験)

試験 番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 (男/女) 年齢範囲 (平均)	投与方法 ダプトマイシン i.v 用量 ロット番号	パラメータの平均値 (%CV)						試験報告 書の 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	V _d /wt (L/kg)	CL/wt (L/hr/kg)	
B8B- LC- AVAJ	トブラマイ シンの相互作 用	無作為化 非盲検3 期クロス オーバー	6例 (6/0) 健康被験者 25歳~41歳 (31.7歳)	単回投与 2 mg/kg ダプトマイシン	26.0 (14.4)	205.5 (18.4)	0.67 (38.7)	7.68 (21.0)	0.108 (12.8)	0.01006 (20.1)	[資料 5.3.3.4.4: AVAJ]
				ダプトマイシン + トブラマイシン 1 mg/kg	29.3 (13.5)	223.4 (25.8)	0.5	8.75 (25.4)	0.113 (4.6)	0.00951 (27.6)	

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)

2.7 臨床概要 2.7.3 臨床的有効性

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
付録一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.7.3 臨床的有効性.....	7
2.7.3.1 背景及び概観.....	7
2.7.3.1.1 有効性評価対象試験.....	7
2.7.3.1.2 試験デザイン.....	9
2.7.3.1.2.1 評価項目.....	9
2.7.3.1.2.1.1 有効性評価時点の定義.....	9
2.7.3.1.2.1.2 有効性評価項目の定義.....	10
2.7.3.1.2.1.3 主要評価項目の設定根拠.....	11
2.7.3.1.2.2 統計解析.....	12
2.7.3.1.2.2.1 解析対象集団.....	12
2.7.3.1.2.2.2 解析手法.....	13
2.7.3.1.2.2.3 計画例数.....	13
2.7.3.1.2.3 用法・用量.....	14
2.7.3.1.2.3.1 用法・用量の設定根拠.....	14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	16
2.7.3.2.1 国内臨床試験（評価資料）.....	16
2.7.3.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）.....	16
2.7.3.2.2 海外第Ⅱ相試験（参考資料）.....	17
2.7.3.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験）.....	17
2.7.3.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAM試験）.....	19
2.7.3.2.3 海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）.....	20
2.7.3.2.3.1 海外第Ⅲ相試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症—（9801試験）.....	20
2.7.3.2.3.2 海外第Ⅲ相試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症—（9901試験）.....	22
2.7.3.2.3.3 海外第Ⅲ相試験—菌血症及び感染性心内膜炎—（0102試験）.....	24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	27
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	28
2.7.3.3.1.1 患者の内訳.....	29
2.7.3.3.1.2 患者背景.....	29
2.7.3.3.2 全試験結果の比較検討.....	32
2.7.3.3.2.1 皮膚・軟部組織感染症患者での結果.....	32
2.7.3.3.2.1.1 臨床効果.....	32
2.7.3.3.2.1.2 微生物学的効果.....	36

2.7.3.3.2.1.3	効果発現までの時間	39
2.7.3.3.2.1.4	CRP及び白血球数の推移	40
2.7.3.3.2.2	敗血症及び右心系感染性心内膜炎	40
2.7.3.3.2.2.1	臨床効果	40
2.7.3.3.2.2.2	微生物学的効果	43
2.7.3.3.2.2.3	効果発現までの時間	44
2.7.3.3.2.2.4	CRP及び白血球数の推移	44
2.7.3.3.2.2.5	敗血症患者での有効性の叙述	44
2.7.3.3.2.2.6	右心系感染性心内膜炎での成績	46
2.7.3.3.2.3	有効性と薬物動態及び薬剤感受性の関連	47
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	48
2.7.3.3.3.1	人口統計学的因子及びその他の背景因子による部分集団における結果の比較	48
2.7.3.3.3.2	MRSA及びその他の起炎菌ごとの臨床効果及び微生物学的効果	49
2.7.3.3.3.2.1	国内第Ⅲ相試験（002試験）	49
2.7.3.3.3.2.2	海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）	53
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	55
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	56
2.7.3.5.1	効果の持続	56
2.7.3.5.2	耐薬性	56
2.7.3.5.2.1	in vitro試験	56
2.7.3.5.2.2	ヒトにおける本剤に対する感受性	56
2.7.3.6	付録	58

表一覧

	頁
表 2.7.3: 1 有効性評価対象試験の一覧	8
表 2.7.3: 2 感染症診断名 (B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験)	18
表 2.7.3: 3 感染症診断名 (B8B-MC-AVAM試験)	19
表 2.7.3: 4 治験依頼者が判定した感染症診断名 (ITT集団、9801 試験)	21
表 2.7.3: 5 治験依頼者が判定した感染症診断名 (ITT集団、9901 試験)	22
表 2.7.3: 6 有効性評価委員会が判定した感染症診断名 (ITT集団、0102 試験)	24
表 2.7.3: 7 試験デザインの比較 (002 試験、9801 試験、9901 試験、0102 試験)	28
表 2.7.3: 8 人口統計学的特性の比較 (MITT-MRSA集団、002 試験) (分類値)	30
表 2.7.3: 9 人口統計学的特性の比較 (MITT-MRSA集団、002 試験) (連続値)	31
表 2.7.3: 10 追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	32
表 2.7.3: 11 申請適応症ごとの追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	33
表 2.7.3: 12 投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	33
表 2.7.3: 13 申請適応症ごとの投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	34
表 2.7.3: 14 追跡有効性調査の臨床効果 (治験責任医師判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	35
表 2.7.3: 15 投与終了時調査の臨床効果 (治験責任医師判定) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	36
表 2.7.3: 16 MRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	36
表 2.7.3: 17 申請適応症ごとのMRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	37
表 2.7.3: 18 MRSAに対する投与終了時調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	38
表 2.7.3: 19 申請適応症ごとのMRSAに対する投与終了時調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	39
表 2.7.3: 20 有効例の投与期間 [†] (皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験)	40
表 2.7.3: 21 臨床効果 (有効性評価委員会判定) (敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験)	41
表 2.7.3: 22 臨床効果 (治験責任医師判定) (敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験)	41
表 2.7.3: 23 MRSA感染症患者での追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (ITT	

	集団、0102 試験)	42
表 2.7.3: 24	MRSAに対する微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験)	43
表 2.7.3: 25	有効例の投与期間 [†] (敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験)	44
表 2.7.3: 26	人口統計学的因子及びその他の背景因子ごとの 追跡有効性調査の臨床効果(有効性評価委員会判定) (MITT-MRSA集団、002 試験)	48
表 2.7.3: 27	人口統計学的因子及びその他の背景因子ごとの 追跡有効性調査のMRSAに対する微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT-MRSA 集団、002 試験)	49
表 2.7.3: 28	起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (MITT集団、002 試験)	51
表 2.7.3: 29	起炎菌ごとの投与終了時調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (MITT集団、002 試験)	51
表 2.7.3: 30	起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT集団、002 試験)	52
表 2.7.3: 31	起炎菌ごとの投与終了時調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT集団、002 試験)	52
表 2.7.3: 32	起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果 (治験依頼者判定) (MITT集団、9801 試験及び 9901 試験の併合)	53
表 2.7.3: 33	起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定) (ME集団、9801 試験及び 9901 試験の併合)	54
表 2.7.3: 34	起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) (ITT集団、0102 試験)	54
表 2.7.3: 35	起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定) (ITT集団、0102 試験)	54

付録一覧

	頁
付録 2.7.3: 1 申請適応症ごとの追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験）	58
付録 2.7.3: 2 申請適応症ごとの投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験）	59
付録 2.7.3: 3 解熱までの時間（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験）	60
付録 2.7.3: 4 解熱までの時間（敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験）	60
付録 2.7.3: 5 CRPの推移（MITT-MRSA集団、002 試験）	61
付録 2.7.3: 6 白血球数の推移（MITT-MRSA集団、002 試験）	62
付録 2.7.3: 7 投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）別の薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団 [†] 、002 試験、母集団薬物動態解析）	63
付録 2.7.3: 8 投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）別の薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団 [†] 、002 試験、母集団薬物動態解析）	63
付録 2.7.3: 9 投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）別の薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約（敗血症、MITT-MRSA集団 [†] 、002 試験、母集団薬物動態解析）	63
付録 2.7.3: 10 投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）別の薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約（敗血症、MITT-MRSA集団 [†] 、002 試験、母集団薬物動態解析）	64
付録 2.7.3: 11 MICごとの投与終了時調査のMRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA集団、002 試験）	64
付録 2.7.3: 12 MICごとの投与終了時調査のMRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（敗血症、MITT-MRSA集団、002 試験）	64

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称 (英語)	省略していない名称 (日本語)
9801試験	Protocol DAP-SST-98-01	DAP-SST-98-01試験
9901試験	Protocol DAP-SST-99-01	DAP-SST-99-01試験
0102試験	Protocol DAP-IE-01-02	DAP-IE-01-02試験
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve (0 to infinity)	投与後0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CE 集団	Clinically Evaluable	臨床評価可能な集団
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute	臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
Cubist 社	Cubist Pharmaceuticals. Inc	米国 Cubist Pharmaceuticals. Inc
Eli Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
ITT 集団	Intention-to-Treat	Intention to Treat
ME 集団	Microbiologically Evaluable	Microbiologically Evaluable
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT 集団	Modified Intention-to-Treat	Modified Intention to Treat
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
治験責任 医師等	Investigators	治験責任医師又は治験分担医師

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価対象試験

有効性の評価資料として、ダプトマイシンの有効性及び安全性を評価した国内第Ⅲ相試験（002試験）1試験を用いた。また参考資料として、海外でCubist社が実施した第Ⅲ相試験（DAP-SST-98-01試験、DAP-SST-99-01試験及びDAP-IE-01-02試験、以下、9801試験、9901試験及び0102試験）を用いた。これらの試験は002試験と類似したデザインであるものの、試験対象にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、MRSA）及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（以下、MSSA）を含む、様々なグラム陽性菌による感染症も含まれている。MRSAによる感染症を対象とした002試験とは対象菌種が異なることから、有効性評価の参考資料とした。また、海外でEli Lilly社が実施した第Ⅱ相用量反応試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験及びB8B-MC-AVAM試験）も参考資料とした。

本剤の有効性評価対象試験の一覧を[\[表2.7.3: 1\]](#)に示す。

表 2.7.3: 1 有効性評価対象試験の一覧

	試験番号	試験デザイン	対象患者	本剤の用法・用量	対照薬の用法・用量	投与期間(日)	有効性解析対象例数(対象集団)
評価資料							
第III相	002	非盲検 無作為化 実薬対照	日本人 MRSAによる皮膚・軟部組織感染症患者	4 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	バンコマイシン 1 g 1日2回 (適宜調整)	7~14	DAP 55例 対照薬 19例 (MITT-MRSA)
			日本人 MRSAによる敗血症及び右心系 感染性心内膜炎患者	6 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	なし	14~42	DAP 4例 (MITT-MRSA)
参考資料							
第II相	B8B-MC-A VAE/ B8B- EW-A VAG	二重盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による菌血症、 感染性心内膜炎、 骨・関節感染症、 肺炎、上部尿路 感染症及び皮膚・軟部組織 感染症患者	2 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	以下のいずれか、若しくは併用 ● ペニシリン (ペニシリン G 200万~400 万単位4時間間隔、ナフシリン、オキサ シリン、アンピシリン1~2 g 4~6時間間 隔又はフルクロキサシン1~2 g 6~8時 間間隔) ● アミノグリコシド (トブラマイシン又は ゲンタマイシン3~5 mg/kg/日、アミカシ ン15 mg/kg/日) ● バンコマイシン2 g/日 ● リファンピシン300 mg 12時間間隔	5~28	DAP 44例 対照薬 59例 (CE)
	B8B-MC-A VAM	非盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による感染性心 内膜炎及び菌血症 患者	初回 6 mg/kg + 3 mg/kg 1日2回 30分間 点滴静注	以下のいずれか、若しくは併用 ● ペニシリン (ペニシリン G 200万~400 万単位4時間間隔、ナフシリン、オキサ シリン又はアンピシリン1~2 g 4~6時 間間隔) ● アミノグリコシド (トブラマイシン又は ゲンタマイシン3~5 mg/kg/日) ● バンコマイシン30 mg/kg/日	7~42	DAP 40例 対照薬 14例 (CE)
第III相	9801	半単盲検 † 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による複雑性皮 膚・軟部組織感 染症患者	4 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	バンコマイシン1 g 12時間間隔又は半合成 ペニシリン (ナフシリン、オキサシリン、 クロキサシリン) 4~12 g/日	7~14	DAP 209例 対照薬 212例 (MITT)
	9901	半単盲検 † 無作為化 実薬対照	非日本人 グラム陽性菌による複雑性皮 膚・軟部組織感 染症患者	4 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	バンコマイシン1 g 12時間間隔又は半合成 ペニシリン (オキサシリン、クロキサシ リン、フルクロキサシリン) 4~12 g/日	7~14	DAP 213例 対照薬 255例 (MITT)
	0102	非盲検 無作為化 実薬対照	非日本人 黄色ブドウ球菌 による菌血症、 感染性心内膜炎 患者	6 mg/kg 1日1回 30分間 点滴静注	バンコマイシン1 g 12時間間隔、半合成ペ ニシリン (ナフシリン、オキサシリン、ク ロキサシリン、フルクロキサシリン) 2 g 4 時間間隔	10~42	DAP 120例 対照薬 115例 (ITT)
DAP : ダプトマイシン CE 集団 : 臨床評価可能な集団 MITT 集団 : Modified Intention to Treat 集団 MITT-MRSA 集団 : MITT 集団のうち、スクリーニング時に MRSA が検出された患者集団 ITT 集団 : Intention to Treat 集団 † 本試験は患者及び治験責任医師等に対して盲検下で割り付けられているが、本剤と対照薬の投与方法が異なるため、半単盲検 (semi-single blind) 試験とした。							

2.7.3.1.2 試験デザイン

評価資料である002試験の試験デザインを本項に記載する。

002試験は、MRSA 感染症患者を対象とした、ダプトマイシンとバンコマイシンとの非盲検無作為化試験である。対象患者は、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・潰瘍の二次感染等）、敗血症及び右心系感染性心内膜炎とした。皮膚・軟部組織感染症患者は、症例登録センターによる中央割付により、ダプトマイシン4 mg/kg 群又はバンコマイシン群に4：1の比率で無作為に割り付けられ、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回又はバンコマイシン1 g を1日2回（適宜調整）、7～14日間静脈内投与することとした。敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者には、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回14～42日間静脈内投与することとした。

2.7.3.1.2.1 評価項目

002試験の有効性評価項目は、以下を実施した。

主要評価項目

- ・ 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）

副次的評価項目

- ・ 投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
- ・ 追跡有効性調査及び投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）

探索的評価項目

- ・ 効果発現までの時間（解熱までの時間、治験薬の投与期間）
- ・ C反応性蛋白（以下、CRP）及び白血球数の推移
- ・ 追跡有効性調査及び投与終了時調査の起炎菌に対する微生物学的効果
- ・ 薬物動態／薬力学的（以下、PK/PD）パラメータと有効性の関係

2.7.3.1.2.1.1 有効性評価時点の定義

臨床効果及び微生物学的効果は、以下の2つの時点で評価した。

- ・ 投与終了時調査：治験薬の最終投与後3日以内
- ・ 追跡有効性調査：
 - ・ 皮膚・軟部組織感染症：最終投与後7～14日目
 - ・ 敗血症及び右心系感染性心内膜炎：最終投与後38～46日目

ただし、追跡有効性調査は、臨床効果（治験責任医師判定）が「治癒せず」となる場合は、最終投与後38日未満でも評価できることとした。

2.7.3.1.2.1.2 有効性評価項目の定義

2.7.3.1.2.1.2.1 臨床効果

臨床効果は、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が患者の臨床所見をもとに評価した「臨床効果（治験責任医師判定）」と、有効性評価委員会が臨床効果（治験責任医師判定）や併用抗菌薬の使用状況に基づいて評価した「臨床効果（有効性評価委員会判定）」の2項目を投与終了時調査と追跡有効性調査の2点で評価した。主要評価項目には、評価者間のばらつきを最小化するために、臨床効果（有効性評価委員会判定）を用いた。

以下に、各臨床効果の定義を示す。

臨床効果（治験責任医師判定）

臨床効果（治験責任医師判定）は、治験責任医師等が、患者の臨床所見により「治癒」、「改善」、「治癒せず」又は「評価不能」の4段階で判定し、「治癒」及び「改善」を「有効」とし、「治癒せず」を「無効」とした。なお、投与終了時調査の臨床効果が「治癒せず」と判定された場合は、追跡有効性調査の臨床効果も「治癒せず」と判定することとした[資料5.3.5.1.4: P002]。

臨床効果（有効性評価委員会判定）

臨床効果（有効性評価委員会判定）は、臨床効果（治験責任医師判定）、起炎菌に対して有効と考えられる抗菌薬の使用の有無、治験薬の投与期間、血液培養検査結果（敗血症及び右心系感染性心内膜炎のみ）及び感染部位の外科的除去の有無（皮膚・軟部組織感染症のみ）に基づき「有効」、「無効」又は「判定不能」の3段階で判定した[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.1.2.1.2.2 微生物学的効果

微生物学的効果は、投与終了時調査と追跡有効性調査の2点で評価した。なお、スクリーニング時に分離同定された複数のグラム陽性球菌が起炎菌と判定された場合は、各グラム陽性球菌に対して評価した。

微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）

治験依頼者は、投与終了時調査又は追跡有効性調査時に採取した検体の培養検査結果を基に、それぞれ「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」又は「判定不能」の5段階で判定した。投与終了時調査又は追跡有効性調査の培養検査でスクリーニング時の起炎菌が検出されなかった場合を「消失」、検出された場合は「存続」とした。また、培養検査結果がないものの、起炎菌の消長が推定できる場合を「推定消失」又は「推定存続」と判定した。5段階の判定結果のうち、「消失」及び「推定消失」を「有効」、「存続」及び「推定存続」を「無効」とした。

なお、治験依頼者による判定の妥当性は有効性評価委員会により確認された[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.1.2.1.2.3 効果発現までの時間

効果発現までの時間（解熱までの時間）は、スクリーニング時に発熱の定義〔口腔で37.8℃以上（腋窩の場合は37.3℃以上、深部体温の場合は38.1℃以上）〕を満たす患者のうち、治験薬投与期間中に解熱の定義〔二日連続で37.2℃以下（口腔）（腋窩の場合は36.7℃以下、深部体温の場合は37.5℃以下）〕を満たすまでの日数とした。

効果発現までの時間（治験薬の投与期間）は、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が「有効」と判定された患者の治験薬の投与期間とした。

2.7.3.1.2.1.2.4 CRP及び白血球数の推移

感染症の臨床検査パラメータとして、CRP及び白血球数のスクリーニング時から追跡有効性調査までの推移を評価した。

2.7.3.1.2.1.2.5 PK/PDパラメータと有効性の関係

非臨床試験成績より、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_{0-24 hr}/最小発育阻止濃度（以下、MIC）であることが示唆された[2.6.2.2.3.1 項]。

ヒトでの有効性とPK/PDパラメータの相関を検討するため、本剤のPK/PDパラメータと有効性の関係を評価した。

PK/PDパラメータとしては、非臨床試験より有効性と最も良好な相関関係を示すと考えられたAUC_{0-24 hr}/MICに加え、C_{max}/MICを評価することとした。薬物動態データは、スクリーニング時及び投与4～5日目に最大6回採取した血漿中濃度から、母集団薬物動態解析により算出した、本剤の定常状態での推定値を使用した[2.7.2.2.8.1 項]。また、MICは、スクリーニング時に検出された起炎菌に対するダプトマイシンのMICを使用した[2.6.2.2.2.1 項]。

有効性データは、薬物動態の影響が最も反映される投与終了時調査の有効性〔臨床効果（有効性評価委員会判定）、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）〕を用いることとした。

評価対象集団は、MITT-MRSA 集団のうち、評価可能な薬物動態データ及びスクリーニング時のMICのデータがある患者とした。

投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）又は投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効例及び無効例のAUC_{0-24 hr}/MICが非臨床試験により算出された治療目標値（150～207）を上回っているかどうかを評価した[2.6.2.2.3.1 項]。

2.7.3.1.2.1.3 主要評価項目の設定根拠

002試験の対象であるMRSAによる皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎は、重篤な疾患であり、臨床症状及び起炎菌の消長の双方を考慮して有効性を評価する必要がある。そのため、本試験では、臨床効果と微生物学的効果を有効性の主要評価項目として設定した。また、追跡有効性調査の有効性が、投与終了時調査の有効性より、抗菌薬の有効性評価には重要であるとの国際的な認識に基づき[資料5.4: 48]、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判

定)と微生物学的効果(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)を有効性の主要評価項目とした。

2.7.3.1.2.2 統計解析

2.7.3.1.2.2.1 解析対象集団

002試験では有効性解析対象集団として、以下の2つの疾患別に、4つの集団 [Modified Intention to Treat (以下、MITT) 集団、MITT-MRSA 集団、Microbiologically Evaluable (以下、ME) 集団及びME-MRSA 集団] を設定し、主要な有効性解析対象集団は MITT-MRSA 集団とした。

有効性評価の疾患群

- ・ 皮膚・軟部組織感染症
- ・ 敗血症及び右心系感染性心内膜炎

- 1) MITT 集団：割り付けられたすべての患者のうち、以下に該当する患者を除いた患者集団
 - ・ 治験薬を1回も投与されていない
 - ・ 少なくとも1回投与され、割付け後のすべての主要及び副次評価項目のデータがない
 - ・ スクリーニング時にグラム陽性球菌が検出されていない
- 2) MITT-MRSA 集団：MITT 集団のうち、スクリーニング時に MRSA が検出された患者集団
- 3) ME 集団：MITT 集団のうち、以下に該当する患者を除外した患者集団
 - ・ 必要な臨床評価を受けていない
 - ・ 治験薬を適切な期間投与されていない(皮膚・軟部組織感染症：4日以上、敗血症及び右心系感染性心内膜炎：7日以上)
 - ・ 臨床効果(有効性評価委員会判定)及び微生物学的効果(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)が「判定不能」又は臨床効果(治験責任医師判定)が「評価不能」
 - ・ 治験薬を除く起炎菌に有効な可能性のある抗菌薬を使用
 - ・ 選択除外基準からの重大な逸脱
- 4) ME-MRSA 集団：ME 集団のうち、スクリーニング時に MRSA が検出された患者集団

海外第Ⅲ相試験での有効性解析対象集団の定義は、[\[資料5.3.5.1.5: 9801\]](#) [\[資料5.3.5.1.6: 9901\]](#) [\[資料5.3.5.1.7: 0102\]](#)に記載した。

2.7.3.1.2.2.2 解析手法

002試験では、主要及び副次評価項目の有効率及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間を算出した。有効率の分母は、MITT 集団及び MITT-MRSA 集団では各集団の例数、ME 集団及び ME-MRSA 集団では各評価項目の「有効」及び「無効」の合計例数とした。有意水準は両側5%とした。

2.7.3.1.2.2.3 計画例数

002試験では、安全性評価の観点からダプトマイシン群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の合計）の目標組入れ例数を100例とした。

皮膚・軟部組織感染症（ダプトマイシン4 mg/kg 群）は、臨床効果の有効率が75%、70%、65%及び60%であるとき、95%信頼区間の幅の2分の1が、14.1%、15.0%、15.6%及び16.0%となる36例を MITT-MRSA 集団の目標組入れ例数とし、MITT-MRSA 集団の評価例数が36例を下回るときは、組入れ例数を適宜増やすこととした。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎（ダプトマイシン6 mg/kg 群）の例数は、治験実施計画書作成時には、抗菌薬臨床評価ガイドライン[資料5.4: 49]に基づき、MITT-MRSA 集団が少なくとも5例を目標とした。しかしながら、治験依頼者は、MITT-MRSA 集団の敗血症が4例の時点（組入れ開始から■ヵ月：平成■年■月■日）で組入れを終了することとした。MITT-MRSA 集団の敗血症が4例で本試験を終了することとした根拠を以下に示す。

1) 組入れの困難さ

MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎の患者数は潜在的に限られている上に、本試験の選択除外基準を満たし、スクリーニング時の培養検査で MRSA が検出される敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者数はさらに限定される。そこで、目標例数を獲得するために、実施医療機関へのはたらきかけに加え、組入れ基準の見直しや実施医療機関の追加等の手段を講じてきた。しかしながら、組入れ開始から■ヵ月間の、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の組入れは、11例で、散発的であった。さらに、そのうち MRSA が分離同定され、MRSA が起炎菌と確定された敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者は4例のみで、他の7例では MRSA が検出されず、5例目の組入れ完了時期の予測は極めて難しい状況であった。

2) 有効性の評価の適切性

MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の組入れが4例の時点での、副次評価項目である投与終了時調査及び追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）は、それぞれ4例中2例（50.0%）が有効であった。このため、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の残り1例が組み入れられ、この1例が有効であった場合は5例中3例（60.0%）が有効となり、この1例が無効であった場合は5例中2例（40.0%）が有効となる。すなわち、MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者の1例が組入れられた場合と、組入れられなかった場合の臨床効果は40～60.0%である。菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

(0102試験)の臨床効果(有効性評価委員会判定)が44%であったことと比較すると大きな差はないため、最後の1例が有効性評価に与える影響は少ないと考えた。

3) 安全性評価の適切性

組入れ開始から18ヵ月の時点で、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者は11例組み入れられており、日本人の投与経験として、安全性解析対象集団の目標例数としていた10例を上回っていた。よって、この時点で組入れを終了することの、本剤の安全性評価への影響は少ないと考えた。

4) 海外臨床試験での成績

敗血症及び右心系感染性心内膜炎と類似した患者(菌血症及び感染性心内膜炎)を対象とした海外第Ⅲ相試験(0102試験)で、ダプトマイシン6 mg/kg 群に120例組み入れられており、このうちMRSAによる感染症も45例組み入れられていた。これらの患者で、本剤の有効性は確認されており、日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者での有効性は、これらの非日本人感染症患者での成績により補足できるものと考えた。

これらの状況を鑑み、治験依頼者は総合機構との事前面談(平成■年■月■日)の上、MITT-MRSA 集団の敗血症が4例、ダプトマイシン群の組入れが100例(投与例数が99例)で本試験を終了することとした。

2.7.3.1.2.3 用法・用量

002試験では本剤の用法・用量を以下とした。

- ・ 皮膚・軟部組織感染症：4 mg/kg を1日1回30分かけて7～14日間点滴静脈内投与
- ・ 敗血症及び右心系感染性心内膜炎：6 mg/kg を1日1回30分かけて14～42日間点滴静脈内投与

2.7.3.1.2.3.1 用法・用量の設定根拠

本剤は国内外のMRSA分離株に対して、いずれも高い感受性を示した[2.6.2項]。また、国内第Ⅰ相試験(001試験)において、本剤単回及び反復静脈内投与した際の薬物動態は、日本人と非日本人の健康成人とで類似し、日本人で特に懸念される安全性上の問題は認められなかった[2.7.2項][2.7.4項]。このことから、国内第Ⅲ相試験(002試験)では、海外で承認された用法・用量を用いて、MRSAによる皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。

皮膚・軟部組織感染症患者に対する用量(4 mg/kg 1日1回投与)の設定根拠

グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症や菌血症患者などを対象とした海外第Ⅱ相試験(B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験)で、本剤2 mg/kg 1日1回30分間静脈内投与は、皮膚・軟部

組織感染症患者では有効性を示したが、菌血症など重症度の高い疾患では対照薬と比べて有効性が低かった[2.7.3.2.2.1 項]。そのため、重度の皮膚・軟部組織感染症を含むグラム陽性菌感染症に対する至適用量は、2 mg/kg よりも高用量が望ましいと考えられた。よって、Cubist 社は、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する用量を本剤4 mg/kg として、2つの海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）を実施した。海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）では、本剤4 mg/kg を1日1回30分間静脈内投与し、対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と比較したところ、同程度の有効性及び安全性が確認された[2.7.3.2.3 項]。これらの結果より、海外では、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する用量として本剤4 mg/kg 1日1回静脈内投与が承認された[1.6 項]。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する用量（6 mg/kg 1日1回投与）の設定根拠

グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症や菌血症患者などを対象とした海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験）で、本剤2 mg/kg 1日1回30分間静脈内投与は、菌血症など重症度の高い疾患では対照薬と比べて有効性が低かった[2.7.3.2.2.1 項]。また、グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAM 試験）では、本剤3 mg/kg 1日2回30分間静脈内投与の有効性が対照薬と同程度であった[2.7.3.2.2.2 項]。また、菌血症及び感染性心内膜炎には、疾患の重症度を考慮し、皮膚・軟部組織感染症（4 mg/kg 1日1回）より高用量での治療が望ましいと考え、菌血症及び感染性心内膜炎に対する用量を本剤6 mg/kg として、海外第Ⅲ相試験（0102試験）を実施した。海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、本剤6 mg/kg を1日1回30分間静脈内投与し、対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と比較したところ、同程度の有効性及び安全性が確認された[2.7.3.2.3.3 項]。これらの結果より、海外では、菌血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対して、本剤6 mg/kg 1日1回静脈内投与が承認された[1.6 項]。

用法（1日1回投与）の設定根拠

海外第Ⅰ相試験（B8B-MC-AVAP 試験）で、本剤4 mg/kg を1日2回14日間静脈内投与した5例中2例に筋力低下や筋痛などの臨床症状を伴う CPK 増加（最高値が10,000 U/L 以上の増加）が認められた。しかしながら、海外第Ⅱ相臨床試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験）では、本剤2 mg/kg を1日1回5日～28日間静脈内投与した結果、良好な安全性が確認された。

その後、Cubist 社が実施した非臨床毒性試験では、イヌに本剤25 mg/kg を8時間ごとに1日3回投与した場合に、75 mg/kg を1日1回投与した場合より、病理組織学的な筋細胞の変性や CPK 増加が顕著にみられたため、本剤の分割投与よりも1日1回静脈内投与のほうが、安全性が高いと考えられた[2.6.6 項]。

よって、本剤4 mg/kg 以上の投与でも、1日1回投与の方が、1日2回投与よりも、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考え、複数の海外第Ⅲ相試験で、1日1回静脈内投与の良好な安全性及び忍容性を確認した[2.7.6.3 項]。これらの結果より、海外では、本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg の1日1回30分間静脈内投与が承認された[1.6 項]。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性の評価資料である国内第Ⅲ相試験（002試験）の有効性データの要約を[2.7.3.2.1 項]に、参考資料である海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験及び B8B-MC-AVAM 試験）、第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）の有効性データの要約を[2.7.3.2.2 項]に示す。なお、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の中で、MRSA 感染症患者集団での有効性データは[2.7.3.3 項]に示す。

2.7.3.2.1 国内臨床試験（評価資料）

2.7.3.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

本試験では、皮膚・軟部組織感染症患者にダプトマイシン4 mg/kg 1日1回又はバンコマイシン1 g 1日2回（適宜調整）を7～14日間、敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者にダプトマイシン6 mg/kg 1日1回を14～42日間投与した。

本試験の主要評価項目は、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）である。本試験の詳細なデザインは[2.7.3.1.2 項]に記載した。

本試験では121例に治験薬が投与された（皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群88例、バンコマイシン群22例、敗血症及び右心系感染性心内膜炎のダプトマイシン6 mg/kg 群11例）。このうち、主要な有効性解析対象集団である MITT-MRSA 集団は78例（ダプトマイシン4 mg/kg 群55例、バンコマイシン群19例、ダプトマイシン6 mg/kg 群4例）で、これらの結果を以下に示す。

臨床効果（有効性評価委員会判定）

追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg群が81.8%（45/55例）、バンコマイシン群が84.2%（16/19例）で、投与群間で同程度であった[表2.7.3: 10]。

敗血症では、ダプトマイシン6 mg/kg群の追跡有効性調査の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 21]。

臨床効果（治験責任医師判定）

追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は、皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg群が87.3%（48/55例）、バンコマイシン群が89.5%（17/19例）で、投与群間で同程度であった[表2.7.3: 14]。

敗血症では、ダプトマイシン6 mg/kg群の追跡有効性調査の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 22]。

微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）

MRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg群で56.4%（31/55例）、バンコマイシン群で47.4%（9/19例）で、投与群間で同程度であった[表2.7.3: 16]。

敗血症では、ダプトマイシン6 mg/kg群の追跡有効性調査の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 24]。

他の解析対象集団での結果

MITT 集団、ME-MRSA 集団及び ME 集団での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg 群が79.5～94.0%、バンコマイシン群が81.8～93.3%であった。MITT-MRSA 集団での結果と同様、いずれの解析対象集団でも、投与群間で同程度の有効率であった。敗血症でのダプトマイシン6 mg/kg 群の追跡有効性調査の有効率は50.0～71.4%であった。

ME-MRSA 集団での、MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg 群が68.9%、バンコマイシン群が53.3%であり、ダプトマイシン4 mg/kg 群が、バンコマイシン群よりもやや高い有効率を示した。敗血症でのダプトマイシン6 mg/kg 群の追跡有効性調査の有効率は66.7%であった[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.2.2 海外第Ⅱ相試験（参考資料）

海外で Eli Lilly 社が実施した2つの第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験及び B8B-MC-AVAM 試験）の有効性データの要約を以下に示す。ただし、これらの試験の実施時期は19■■年から19■■年であり、ICH-GCP 施行（1996年）前の臨床試験である。

2.7.3.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験）

2つの海外第Ⅱ相試験のうち、B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験は最初に実施した臨床試験である。本試験は、本剤感受性のグラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症、菌血症、自己弁及び人工弁感染性心内膜炎、肺炎、上部尿路感染症、骨・関節感染症患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化実薬対照試験である。本試験は、本剤の有効性及び安全性を標準療法と比較することを目的とした。

本試験では、ダプトマイシン（2 mg/kg 1日1回、30分間投与）又は対照薬 [ペニシリン（ペニシリン G 200万～400万単位4時間間隔、ナフシリン、オキサシリン、アンピシリン1～2 g 4～6時間間隔又はフルクロキサシン1～2 g 6～8時間間隔）、アミノグリコシド（トブラマイシン3～5 mg/kg/日、ゲンタマイシン3～5 mg/kg/日、アミカシン15 mg/kg/日）、バンコマイシン2 g/日、リファンピシン300 mg 12時間間隔] の単剤投与、又は両者を併用投与した。投与期間は疾患により以下の日数以上とした。

- ・ 皮膚・軟部組織感染症 : 5日間
- ・ 菌血症 : 7日間
- ・ 肺炎 : 10日間
- ・ 上部尿路感染症 : 14日間
- ・ 骨・関節感染症、感染性心内膜炎 : 28日間

有効性は、最終投与1~4週後に評価した（追跡有効性調査）。

本試験では、治験薬が投与された161例（ダプトマイシン2 mg/kg群80例、対照薬群81例）のうち、有効性評価対象集団であるCE集団（臨床評価可能な集団）は103例（ダプトマイシン2 mg/kg群44例、対照薬群59例）であった。本試験に組み入れられた患者の感染症診断名を[表2.7.3: 2]に示す。

表 2.7.3: 2 感染症診断名（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験）

	ダプトマイシン2 mg/kg 組入れ例数（CE 集団 [†] ）	対照薬 組入れ例数（CE 集団 [†] ）	合計 組入れ例数（CE 集団 [†] ）
皮膚・軟部組織感染症	47 (31)	50 (43)	97 (74)
菌血症	13 (4)	15 (9)	28 (13)
自己弁感染性心内膜炎	6 (4)	10 (3)	16 (7)
人工弁感染性心内膜炎	1 (0)	1 (0)	2 (0)
化膿性関節炎	7 (3)	2 (2)	9 (5)
骨髄炎	4 (1)	2 (2)	6 (3)
肺炎	1 (1)	1 (0)	2 (1)
蓄膿	1 (0)	0 (0)	1 (0)
合計	80 (44)	81 (59)	161 (103)
[†] 臨床評価可能な集団			

追跡有効性調査の臨床効果

CE 集団での追跡有効性調査の臨床効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群では81.8% (36/44例)、対照薬群では94.9% (56/59例) であった (P=0.033)。

このうち、皮膚・軟部組織感染症での臨床効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群で96.8% (30/31例) であり、対照薬群では、95.3% (41/43例) であった。一方、皮膚・軟部組織感染症より重篤な感染症である菌血症、感染性心内膜炎、化膿性関節炎、骨髄炎及び肺炎での臨床効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群では46.2% (6/13例)、対照薬群では93.7% (15/16例) であった (P=0.004)。

追跡有効性調査の微生物学的効果

CE 集団での追跡有効性調査の微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群で77.2% (34/44例)、対照薬群で81.3% (48/59例) であった。

このうち、皮膚・軟部組織感染症での微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群で96.8% (30/31例) であり、対照薬群では、79.1% (34/43例) であった。一方、皮膚・軟部組織

感染症より重篤な感染症である菌血症、感染性心内膜炎、化膿性関節炎、骨髄炎及び肺炎での微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン2 mg/kg 群では30.8% (4/13例)、対照薬群では87.5% (14/16例) であった (P=0.002)。

2.7.3.2.2.2 海外第Ⅱ相試験 (B8B-MC-AVAM試験)

2つの海外第Ⅱ相試験のうち、B8B-MC-AVAM 試験は B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験の次に実施した臨床試験である。本試験は、本剤感受性のグラム陽性菌による菌血症及び自己弁感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅱ相非盲検無作為化実薬対照試験である。本試験は、本剤の有効性及び安全性を標準療法と比較することを目的とした。

本試験では、ダプトマイシン (初回6 mg/kg、3 mg/kg 1日2回、30分間投与) 又は対照薬 [ペニシリン (ペニシリン G 200万~400万単位4時間間隔、ナフシリン、オキサシリン又はアンピシリン1~2 g 4~6時間間隔)、アミノグリコシド (トブラマイシン3~5 mg/kg/日、ゲンタマイシン3~5 mg/kg/日)、バンコマイシン30 mg/kg/日] を菌血症に対しては7~42日間、感染性心内膜炎に対しては28~42日間投与するデザインであった。

有効性の評価は2回実施し、投与終了時調査を治験薬の最終投与後2~5日目に、追跡有効性調査を最終投与2~4週後に行った。

本試験では、治験薬が投与された124例 (ダプトマイシン6 mg/kg群89例、対照薬群35例) のうち、本試験の有効性評価対象例であるCE集団は、54例 (ダプトマイシン6 mg/kg群40例、対照薬群14例) であった。本試験に組み入れられた患者の感染症診断名を[表2.7.3: 3]に示す。

表 2.7.3: 3 感染症診断名 (B8B-MC-AVAM 試験)

	ダプトマイシン6 mg/kg [†] 組入れ例数 (CE 集団 [‡])	対照薬 組入れ例数 (CE 集団 [‡])	合計 組入れ例数 (CE 集団 [‡])
菌血症	51 (24)	19 (4)	70 (28)
自己弁感染性心内膜炎	38 (16)	16 (10)	54 (26)
合計	89 (40)	35 (14)	124 (54)
[†] 初回6 mg/kg、3 mg/kg 1日2回投与 [‡] 臨床評価可能な集団			

追跡有効性調査での臨床効果

CE 集団の追跡有効性調査での臨床効果は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の80.0% (32/40例)、対照薬群の78.6% (11/14例) が有効であった (P=0.90)。このうち、感染性心内膜炎では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の68.8% (11/16例)、対照薬群の80.0% (8/10例) (P=0.67)、菌血症では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の87.5% (21/24例)、対照薬群の75.0% (3/4例) (P=0.48) が有効であった。

追跡有効性調査での微生物学的効果

CE 集団の追跡有効性調査での微生物学的効果は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の80.0% (32/40例)、対照薬群の78.6% (11/14例) が有効であった。このうち、感染性心内膜炎では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の68.8% (11/16例)、対照薬群の80.0% (8/10例) (P=0.67)、菌血症では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の87.5% (21/24例)、対照薬群の75.0% (3/4例) (P=0.48) が有効であった。

2.7.3.2.3 海外第Ⅲ相試験 (9801試験、9901試験及び0102試験)

海外で Cubist 社が実施した主要な3つの第Ⅲ相試験 (9801試験、9901試験及び0102試験) 成績を以下に記載する。

2.7.3.2.3.1 海外第Ⅲ相試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症— (9801試験)

主要な3つの海外第Ⅲ相試験のうち、9801試験は最初に実施した臨床試験である。本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした、第Ⅲ相無作為化実薬対照試験である。本試験は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する本剤及び対照薬 (バンコマイシン又は半合成ペニシリン) の安全性及び有効性を比較することを目的とした。本試験の対象菌種には、国内第Ⅲ相試験 (002試験) の対象である MRSA 以外のグラム陽性菌を含む。また、本試験の対象疾患は、国内第Ⅲ相試験 (002試験) の対象疾患と類似している。

本試験では、ダプトマイシン (4 mg/kg 1日1回、30分間投与) 又は対照薬 [バンコマイシン1 g 1日2回又は半合成ペニシリン (ナフシリン、クロキサシリン又はオキサシリン) 4~12 g/日] を7~14日間投与した。

本試験の主要評価項目は、追跡有効性調査での臨床効果 (治験依頼者判定) であり、非劣性を示す基準としてダプトマイシン群と対照薬群との差 (対照薬群-ダプトマイシン群) の95%信頼区間の上限が10%未満であることと事前に規定した。

有効性の評価は2回実施し、投与終了時調査を治験薬の最終投与後3日以内に、追跡有効性調査を最終投与後7~12日目に行った。

本試験では、530例 (ダプトマイシン4 mg/kg 群265例、対照薬群265例) に治験薬が投与された。このうち、本試験の主要な有効性解析対象集団である CE 集団は、445例 (ダプトマイシン4 mg/kg 群223例、対照薬群222例)、スクリーニング時にグラム陽性菌が検出された患者 (MITT 集団) は、421例 (ダプトマイシン4 mg/kg 群209例、対照薬群212例) であった。CE 集団のうちスクリーニング時にグラム陽性菌が検出された患者 (ME 集団) は、376例 (ダプトマイシン4 mg/kg 群187例、対照薬群189例) であった。

本試験に組み入れられた患者の感染症診断名を[表2.7.3: 4]に示す。

表 2.7.3: 4 治験依頼者が判定した感染症診断名 (ITT 集団、9801 試験)

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=256) n (%)	対照薬 (N=261) n (%)
創傷	107 (41.8%)	130 (49.8%)
主要な膿瘍	60 (23.4%)	45 (17.2%)
非糖尿病性潰瘍	35 (13.7%)	35 (13.4%)
糖尿病性潰瘍	33 (12.9%)	38 (14.6%)
その他	21 (8.2%)	13 (5.0%)

臨床効果 (治験依頼者判定)

追跡有効性調査での臨床効果 (治験依頼者判定) はダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で同程度であり、統計学的に非劣性が示された。MITT 集団の臨床効果 (治験依頼者判定) は、いずれの投与群も67.0% (140/209例及び142/212例) が有効であった (差の95%信頼区間: -9.0, 9.0)。CE 集団の臨床効果 (治験依頼者判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の74.9% (167/223例)、対照薬群の74.8% (166/222例) が有効であった (差の95%信頼区間: -8.2, 8.0)。いずれの対象集団でも、ダプトマイシン4 mg/kg 群の追跡有効性調査での臨床効果 (治験依頼者判定) は、対照薬群と比較し、統計学的に非劣性が示された[資料5.3.5.1.5: 9801]。

臨床効果 (治験責任医師判定)

追跡有効性調査での臨床効果 (治験責任医師判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で同程度であり、統計学的に非劣性が示された。MITT 集団の臨床効果 (治験責任医師判定) は、いずれの投与群も72.2% (151/209例及び153/212例) が有効であった (差の95%信頼区間: -8.6, 8.5)。CE 集団の臨床効果 (治験責任医師判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg 群76.2% (170/223例)、対照薬群74.8% (166/222例) が有効であった (差の95%信頼区間: -9.4, 6.5)。いずれの対象集団でも、ダプトマイシン4 mg/kg 群の追跡有効性調査での臨床効果 (治験責任医師判定) は、対照薬群と比較し、統計学的に非劣性が示された[資料5.3.5.1.5: 9801]。

微生物学的効果 (治験依頼者判定)

追跡有効性調査での患者ごとの微生物学的効果 (治験依頼者判定) も、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で同程度であり、統計学的に非劣性が示された。ME 集団の微生物学的効果 (治験依頼者判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で87.9% (123/140例)、対照薬群で86.6% (123/142例) が有効であった (差の95%信頼区間: -9.0, 6.5)。いずれの対象集団でも、ダプトマイシン4 mg/kg 群の追跡有効性調査での微生物学的効果 (治験依頼者判定) は、対照薬群と比較し、統計学的に非劣性が示された。

起炎菌ごとの微生物学的効果 (治験依頼者判定) も、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で同程度であった。黄色ブドウ球菌に対する微生物学的効果 (治験依頼者判定) は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で85.0% (85/100例)、対照薬群で87.5% (84/96例) が有効であった (差の95%信頼区間: -7.1, 12.1)。Streptococcus pyogenes、Streptococcus agalactiae、Enterococcus faecalis に対する微

生物学的効果（治験依頼者判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で96.3%（26/27例）、92.3%（12/13例）及び92.3%（12/13例）、対照薬群で88.0%（22/25例）、85.7%（12/14例）及び89.5%（17/19例）が有効であった[資料5.3.5.1.5: 9801]。

2.7.3.2.3.2 海外第Ⅲ相試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症—（9901試験）

主要な3つの海外第Ⅲ相試験のうち、9901試験は9801試験の次に実施した臨床試験である。本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の入院患者を対象とした、第Ⅲ相無作為化実薬対照試験である。本試験は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する本剤及び対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）の安全性及び有効性を比較することを目的とした。本試験の対象菌種には、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象である MRSA 以外のグラム陽性菌を含む。また、本試験の対象疾患は、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象疾患と類似している。

本試験では、ダプトマイシン（4 mg/kg 1日1回、30分間投与）又は対照薬 [バンコマイシン1 g 1日2回又は半合成ペニシリン（フルクロサシリン、クロキサシリン又はオキサシリン）4～12 g/日] を7～14日間投与した。

本試験の主要評価項目は、追跡有効性調査での臨床効果（治験依頼者判定）であり、非劣性を示す基準として本剤と対照薬群との差（対照薬群－本剤）の95%信頼区間の上限が10%未満であることと事前に規定した。

有効性の評価は2回実施し、投与終了時調査を治験薬の最終投与後3日以内に、追跡有効性調査を最終投与後7～12日目に行った。

本試験では、562例（ダプトマイシン4 mg/kg 群269例、対照薬群293例）に治験薬が投与された。このうち、本試験の主要な有効性解析対象集団である CE 集団は、507例（ダプトマイシン4 mg/kg 群245例、対照薬群262例）、スクリーニング時にグラム陽性菌が検出された患者（MITT 集団）は、468例（ダプトマイシン4 mg/kg 群213例及び対照薬群255例）であった。CE 集団のうちスクリーニング時にグラム陽性菌が検出された患者（ME 集団）は、427例（ダプトマイシン4 mg/kg 群196例及び対照薬群231例）であった。

本試験に組み入れられた患者の感染症診断名を[表2.7.3: 5]に示す。

表 2.7.3: 5 治験依頼者が判定した感染症診断名（ITT 集団、9901 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=270 [†]) n (%)	対照薬 (N=292 [†]) n (%)
創傷	115 (42.6%)	122 (41.8%)
主要な膿瘍	78 (28.9%)	79 (27.1%)
非糖尿病性潰瘍	34 (12.6%)	40 (13.7%)
糖尿病性潰瘍	23 (8.5%)	31 (10.6%)
その他	20 (7.4%)	20 (6.8%)

[†] ダプトマイシン4 mg/kg 群に割り付けられた1例は、実際には対照薬を投与されたため、有効性解析対象集団（MITT 集団、CE 集団、ME 集団）及び安全性解析対象集団では対照薬群として集計した。

臨床効果（治験依頼者判定）

追跡有効性調査での臨床効果（治験依頼者判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及び対照薬群で数値的に同程度であり、統計学的に非劣性が示された。MITT 集団の臨床効果は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の84.5%（180/213例）、対照薬群の83.9%（214/255例）が有効であった（差の95%信頼区間：-7.2, 6.0）。CE 集団の臨床効果は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の88.6%（217/245例）、対照薬群の89.7%（235/262例）が有効であった（差の95%信頼区間：-4.3, 6.5）[資料5.3.5.1.6: 9901]。

臨床効果（治験責任医師判定）

追跡有効性調査での臨床効果（治験責任医師判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で数値的に同程度であり、統計学的に非劣性が示された。MITT 集団の臨床効果は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の88.7%（189/213例）、対照薬群の87.5%（223/255例）が有効であった（差の95%信頼区間：-7.2, 4.6）。CE 集団の臨床効果は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の90.2%（221/245例）、対照薬群の92.0%（241/262例）が有効であった（差の95%信頼区間：-3.2, 6.7）[資料5.3.5.1.6: 9901]。

微生物学的効果（治験依頼者判定）

追跡有効性調査での微生物学的効果（治験依頼者判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で数値的に同程度であった。MITT 集団では、ダプトマイシン4 mg/kg 群の73.2%（156/213例）、対照薬群の74.9%（191/255例）が有効であった（95%信頼区間：-6.3, 9.6）。ME 集団では、ダプトマイシン4 mg/kg 群の79.6%（156/196例）、対照薬群の82.3%（190/231例）が有効であった（差の95%信頼区間：-4.8, 10.2）。

MITT 集団での起炎菌別の微生物学的効果（治験依頼者判定）も、ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群で数値的に同程度であった。黄色ブドウ球菌に対する微生物学的効果（治験依頼者判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で67.8%（101/149例）、対照薬群で74.0%（128/173例）であり、*Streptococcus pyogenes* に対する有効率 [ダプトマイシン4 mg/kg 群88.1%（52/59例）、対照薬群76.5%（52/68例）] よりも両群ともに低かった。黄色ブドウ球菌に対する本剤の微生物学的効果（治験依頼者判定）の有効率は、対照薬群よりもやや低かった。一方、*Streptococcus pyogenes* [ダプトマイシン4 mg/kg 群88.1%（52/59例）、対照薬群76.5%（52/68例）] 及び *Streptococcus agalactiae* [ダプトマイシン4 mg/kg 群76.9%（10/13例）、対照薬群44.4%（8/18例）] に対する本剤の有効率は、対照薬群よりも高かった[資料5.3.5.1.6: 9901]。

2.7.3.2.3.3 海外第Ⅲ相試験—菌血症及び感染性心内膜炎—（0102試験）

主要な3つの海外第Ⅲ相試験のうち、0102試験は最後に実施した臨床試験である。本試験は、黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相無作為化非盲検実薬対照試験である。本試験は、黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者に対するダプトマイシン及び対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）の安全性及び有効性を標準療法と比較することを目的とした。本試験の対象菌種は、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象である MRSA に加えて MSSA を含む黄色ブドウ球菌である。また、本試験の対象疾患には、国内第Ⅲ相試験（002試験）の対象疾患（敗血症及び右心系感染性心内膜炎）以外に左心系感染性心内膜炎患者等を含む。

本試験では、ダプトマイシン（6 mg/kg 24時間間隔、30分間投与）又は対照薬〔バンコマイシン1g 12時間間隔又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン又はフルクロキサシリン）2g 4時間間隔〕を10～42日間投与した。ダプトマイシン6 mg/kg 群の左心系感染性心内膜炎患者及び対照薬群では、ゲンタマイシンを併用できることとした。MRSA 感染症に対して使用した対照薬としては、44例中43例がバンコマイシン、1例がバンコマイシン及び半合成ペニシリンが投与された。

本試験の主要評価項目は、追跡有効性調査での臨床効果（有効性評価委員会判定）であり、非劣性を示す基準として本剤と対照薬群との差（本剤－対照薬群）の95%信頼区間の下限が-20%以上及び信頼区間が0を含むことと事前に規定した。

有効性の評価は2回実施し、投与終了時調査を治験薬の最終投与後3日以内に、追跡有効性調査を最終投与42日目に行った。

本試験では、236例（ダプトマイシン6 mg/kg 群120例、対照薬群116例）に治験薬が投与された。このうち、本試験の主要な有効性解析対象集団である ITT 集団は、235例（ダプトマイシン6 mg/kg 群120例、対照薬群115例）であり、治験実施計画書を遵守した患者（PP 集団）は、139例（ダプトマイシン6 mg/kg 群79例、対照薬群60例）であった。

本試験に組み入れられた患者の感染症診断名を[表2.7.3: 6]に示す。

表 2.7.3: 6 有効性評価委員会が判定した感染症診断名（ITT 集団、0102 試験）

	ダプトマイシン 6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=115)	合計 (N=235)
複雑性右心系感染性心内膜炎	13 (10.8%)	12 (10.4%)	25 (10.6%)
非複雑性右心系感染性心内膜炎	6 (5.0%)	4 (3.5%)	10 (4.3%)
複雑性菌血症	60 (50.0%)	61 (53.0%)	121 (51.5%)
非複雑性菌血症	32 (26.7%)	29 (25.2%)	61 (26.0%)
左心系感染性心内膜炎	9 (7.5%)	9 (7.8%)	18 (7.7%)

臨床効果（有効性評価委員会判定）

主要評価項目である追跡有効性調査の本剤の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、対照薬群に対して非劣性を示した。ITT 集団での臨床効果は、ダプトマイシン6 mg/kg 群44.2% (53/120例)、対照薬群41.7% (48/115例) で有効であり、ダプトマイシン6 mg/kg 群と対照薬群との差（95%信頼区間）は2.4% (-10.2, 15.1) で、ダプトマイシン6 mg/kg 群の対照薬群に対する非劣性が示された。PP 集団では、ダプトマイシン6 mg/kg 群で54.4% (43/79例)、対照薬群で53.3% (32/60例) が有効であった。有効率の差（95%信頼区間）は1.1% (-15.6, 17.8) で、ダプトマイシン6 mg/kg 群の対照薬群に対する非劣性が示された。

ITT 集団での、有効性評価委員会により判定された感染症診断名ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、右心系感染性心内膜炎（複雑性又は非複雑性）又は複雑性菌血症患者では、ダプトマイシン6 mg/kg 群で43.0% (34/79例)、対照薬群で39.0% (30/77例) であった。有効率の差（95%信頼区間）は4.1% (-11.3, 19.5) となり、ダプトマイシン6 mg/kg 群の対照薬群に対する非劣性が示された。非複雑性菌血症患者では、ITT 集団での有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg で群56.3% (18/32例)、対照薬群で55.2% (16/29例) で、有効率の差（95%信頼区間）は1.1% (-23.9, 26.0) であった。左心系感染性心内膜炎の患者では、ITT 集団のダプトマイシン6 mg/kg 群で9例中1例、対照薬群で9例中2例が有効で、有効率の差（95%信頼区間）は-11.1% (-45.2, 22.9) であった。

投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ITT 集団では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の61.7% (74/120例)、対照薬群の60.9% (70/115例) が有効で、有効率の差（95%信頼区間）は0.8% (-11.7, 13.3) であった。PP 集団ではダプトマイシン6 mg/kg 群の67.1% (53/79例)、対照薬群の66.7% (40/60例) が有効で、有効率の差（95%信頼区間）は0.4% (-15.4, 16.2) であった[資料5.3.5.1.7: 0102]。

臨床効果（治験責任医師判定）

臨床効果（治験責任医師判定）は、ITT 集団全体で、感染性心内膜炎の確定例、疑い例を問わず、ダプトマイシン6 mg/kg 群が対照薬群と同程度に有効であった。

ITT 集団での追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の53.3% (64/120例)、対照薬群の50.4% (58/115例) が有効であった。有効率の差（95%信頼区間）は2.9% (-9.9, 15.7) であった。

PP 集団での追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の63.3% (50/79例)、対照薬群の58.3% (35/60例) が有効であった。有効率の差（95%信頼区間）は5.0% (-11.4, 21.3) であった[資料5.3.5.1.7: 0102]。

微生物学的効果（有効性評価委員会判定）

ITT 集団での追跡有効性調査の黄色ブドウ球菌に対する微生物学的効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で52.1% (62/119例)、対照薬群で50.0% (57/114例) で、有効率の差（95%信頼区間）は2.1% (-10.7, 14.9) であった。

PP 集団での追跡有効性調査の黄色ブドウ球菌に対する微生物学的効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で65.8%（52/79例）、対照薬群で61.7%（37/60例）で、有効率の差（95%信頼区間）は4.2%（-12.0, 20.3）であった[資料5.3.5.1.7: 0102]。

薬物動態／薬力学

0102試験では、本剤の PK/PD パラメータと有効性の関係性を評価した。PK/PD パラメータ（ C_{max}/MIC 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ ）と投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）、又は微生物学的効果（有効性評価委員会判定）に相関は認められなかった。 C_{max}/MIC 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ は、投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効な患者と無効の患者でおおむね同様であった[資料5.3.5.1.7: 0102]。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性の評価資料である国内第Ⅲ相試験（002試験）の有効性データ及び、参考資料である海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）のMRSA感染症患者の部分集団での有効性データを示す。

海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）結果を有効性評価の参考資料として用いた根拠を以下に示す。

海外第Ⅲ相試験成績を本剤の有効性評価の参考資料とした根拠

1) 薬理学的特性

本剤は抗菌薬であり、本剤の作用機序はグラム陽性菌の細胞膜を直接作用部位とし、ヒトの酵素や受容体等の個体差には影響を受けない[2.6.2.2.1項]。

2) 臨床分離株に対する感受性

国内及び海外でのMRSAの臨床分離株に対する本剤のMICの分布はおおむね同様であった[2.6.2.2.2.1項]。

3) 薬物動態プロファイル

国内及び海外の第Ⅰ相試験の結果、日本人健康成人及び非日本人健康成人での薬物動態及び安全性プロファイルはおおむね類似していた。また、国内及び海外の第Ⅲ相試験の結果、日本人患者及び非日本人患者での薬物動態プロファイルもおおむね類似しており、海外で承認されている本剤の用法・用量による日本人患者内での血中薬物濃度に大きな相違は認められなかった[2.7.2.3.1項]。

4) MRSA感染症治療の医療環境

国内及び海外では、抗MRSA治療薬として、いずれも標準的にバンコマイシンが使用されている。国内ではバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン及びリネゾリドの4剤が承認されており、これらの中でも主にバンコマイシンが使用されている。一方、海外では、バンコマイシン及びリネゾリドに加え、国内では未承認の本剤、Tigecycline等が承認されているが、これらの中でも主にバンコマイシンが使用されており、MRSA感染症治療の国内外の医療環境に大きな差はない。

以上より、MRSAに対する本剤の感受性、本剤の薬物動態プロファイル及びMRSA治療に関する医療環境のいずれにも国内外の大きな相違は認められないことから、海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）の有効性データを使用することは可能であると考えた。

なお、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の試験デザインの比較を以下に記載する。

海外臨床試験との試験デザインの比較

国内第Ⅲ相試験（002試験）と海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）の試験デザインの比較を[表2.7.3: 7]に示す。

002試験の試験デザインは、海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）と類似しているが、対象が異なるため、本項ではMRSAによる皮膚・軟部組織感染症（海外第Ⅲ相試験では複雑性皮膚・軟部組織感染症）及び敗血症及び右心系感染性心内膜炎（海外第Ⅲ相試験では複雑性菌血症及び感染性心内膜炎）の部分集団での結果を記載した。

なお、海外第Ⅲ相試験での対照薬はバンコマイシン及び半合成ペニシリンであるが、MRSA感染症の部分集団の多くには、バンコマイシンが投与された[表2.7.3: 7]。

表 2.7.3: 7 試験デザインの比較（002 試験、9801 試験、9901 試験、0102 試験）

試験番号	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	002		9801、9901	0102
対象菌種	MRSA		グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌
対象疾患	皮膚・軟部組織感染症	敗血症及び右心系感染性心内膜炎	複雑性皮膚・軟部組織感染症 [†]	菌血症及び感染性心内膜炎 [‡]
試験デザイン	非盲検	非盲検	半単盲検 [§]	非盲検
対照薬	バンコマイシン	なし	バンコマイシン及び半合成ペニシリン	バンコマイシン及び半合成ペニシリン [¶]
ダブトマイシンの用量	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
主要評価時点 (最終投与後の日数)	追跡有効性調査 (7~14日)	追跡有効性調査 (38~46日)	追跡有効性調査 (7~12日)	追跡有効性調査 (42日)
主要解析項目 (評価者)	臨床効果 (有効性評価委員会) 微生物学的効果 (治験依頼者、 有効性評価委員会確認)		臨床効果 (治験依頼者) 微生物学的効果 (治験依頼者)	臨床効果 (有効性評価委員会) 微生物学的効果 (有効性評価委員会)
主要解析対象集団	MITT-MRSA		MITT	ITT 及び PP
[†] 002試験の対象患者は、9801試験及び9901試験と類似している。 [‡] 敗血症及び右心系感染性心内膜炎に加え、非複雑性菌血症（血流感染）及び左心系感染性心内膜炎を含む [§] 本試験は患者及び治験責任医師等に対して盲検下で割り付けられているが、本剤と対照薬の投与方法が異なるため、半単盲検（semi-single blind）試験とした。 MRSAによる感染症（47例）に対する対照薬：バンコマイシン31例、バンコマイシン及び半合成ペニシリン8例、半合成ペニシリン8例 [¶] MRSAによる感染症（44例）に対する対照薬：バンコマイシン43例、バンコマイシン及び半合成ペニシリン1例				

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性の評価資料である国内第Ⅲ相試験（002試験）の主要な有効性解析対象集団であるMITT-MRSA 集団での結果を以下に記載する[資料5.3.5.1.4: P002]。海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）でのMRSA 感染症患者の部分集団の患者背景は評価していないが、安全性解析対象集団の患者背景は[2.7.4 項]に記載した。

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

002試験では、121例に治験薬が投与され、このうち主要な有効性解析対象集団であるMITT-MRSA 集団は78例であった。その内訳は、皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群が55例、バンコマイシン群が19例、敗血症のダプトマイシン6 mg/kg 群が4例であった。MITT-MRSA 集団から除外された主な理由は、スクリーニング時の培養検査でMRSA が検出されなかったためであった（37例：ダプトマイシン4 mg/kg 群28例、バンコマイシン群3例、ダプトマイシン6 mg/kg 群6例）。

治験薬を投与された121例のうち、治験薬の投与を完了した患者は102例、治験薬の投与を中止した患者は19例であった。中止した主な理由は、有害事象の発現（ダプトマイシン4 mg/kg 群6例、バンコマイシン群4例、ダプトマイシン6 mg/kg 群2例）であった[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.3.1.2 患者背景

国内第Ⅲ相試験（002試験）のMITT-MRSA集団の人口統計学的特性を[表2.7.3: 8]及び[表2.7.3: 9]に示す。

皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群は、男性の割合が、バンコマイシン群と比較してやや低かった。また、ダプトマイシン4 mg/kg 群では、併用抗菌薬があった患者が、バンコマイシン群と比較してやや高かった。その他の患者背景は、投与群間で同様の分布を示した。

敗血症患者（ダプトマイシン6 mg/kg 群）は、すべて女性の高齢者（65歳以上）であった。

皮膚・軟部組織感染症の申請適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとの内訳は、深在性皮膚感染症が6例（すべてダプトマイシン4 mg/kg 群）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染が51例（ダプトマイシン4 mg/kg 群38例、バンコマイシン群13例）、びらん・潰瘍の二次感染が14例（ダプトマイシン4 mg/kg 群9例、バンコマイシン群5例）、その他が3例（ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、バンコマイシン群1例）であった。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎の申請適応症（敗血症、感染性心内膜炎）ごとの内訳は、敗血症が4例、感染性心内膜炎は、右心系感染性心内膜炎患者が1例組み入れられたが、スクリーニング時の血液培養検査で起炎菌が検出されず、すべての有効性解析対象集団から除外されたため、0例であった。

MITT-MRSA 集団の約90%はMRSA の単独感染であった。グラム陽性球菌との混合感染がダプトマイシン4 mg/kg 群の5例、バンコマイシン群の2例、ダプトマイシン6 mg/kg 群の1例にみられ、グラム陰性菌との混合感染は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の4例、バンコマイシン群の1例にみられた。

002試験でスクリーニング時に検出されたMRSA に対するダプトマイシンのMIC₉₀は0.5 µg/mL（範囲：0.25～1 µg/mL）、バンコマイシンのMIC₉₀は1 µg/mL（範囲：0.5～2 µg/mL）、リネズリドのMIC₉₀は2 µg/mL（範囲：1～4 µg/mL）であった[資料5.3.5.1.4: P002]。

表 2.7.3: 8 人口統計学的特性の比較
(MITT-MRSA 集団、002 試験) (分類値)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症		合計 (N=78)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)		バンコマイシン (N=19)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=4)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別								
男性	31	(56.4)	13	(68.4)	0	(0.0)	44	(56.4)
女性	24	(43.6)	6	(31.6)	4	(100.0)	34	(43.6)
年齢 (歳)								
< 65	21	(38.2)	6	(31.6)	0	(0.0)	27	(34.6)
≥ 65	34	(61.8)	13	(68.4)	4	(100.0)	51	(65.4)
前治療抗菌薬 [†] の有無								
あり	9	(16.4)	2	(10.5)	3	(75.0)	14	(17.9)
なし	46	(83.6)	17	(89.5)	1	(25.0)	64	(82.1)
併用抗菌薬 [‡] の有無								
あり	12	(21.8)	2	(10.5)	4	(100.0)	18	(23.1)
なし	43	(78.2)	17	(89.5)	0	(0.0)	60	(76.9)
合併症の有無								
あり	54	(98.2)	19	(100.0)	4	(100.0)	77	(98.7)
なし	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
既往歴の有無								
あり	44	(80.0)	16	(84.2)	4	(100.0)	64	(82.1)
なし	11	(20.0)	3	(15.8)	0	(0.0)	14	(17.9)
クレアチニンクリアランス (mL/min)								
< 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
≥ 30 < 50	15	(27.3)	5	(26.3)	1	(25.0)	21	(26.9)
≥ 50 < 80	19	(34.5)	7	(36.8)	2	(50.0)	28	(35.9)
≥ 80	21	(38.2)	7	(36.8)	1	(25.0)	29	(37.2)
体重 (kg)								
< 40	6	(10.9)	2	(10.5)	1	(25.0)	9	(11.5)
≥ 40 < 90	46	(83.6)	17	(89.5)	3	(75.0)	66	(84.6)
≥ 90	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)
グラム陽性球菌の感染の種類								
単独感染 (MRSA)	50	(90.9)	17	(89.5)	3	(75.0)	70	(89.7)
混合感染	5	(9.1)	2	(10.5)	1	(25.0)	8	(10.3)
+MSSA	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
+ <i>E. faecalis</i>	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
+ <i>S. agalactiae</i>	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(25.0)	2	(2.6)
+ <i>E. faecium</i>	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.3)
+ <i>S. schleiferi</i>	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
グラム陰性菌の感染の種類								
MRSA との混合感染	4	(7.3)	1	(5.3)	0	(0.0)	5	(6.4)
感染なし	51	(92.7)	18	(94.7)	4	(100.0)	73	(93.6)
† 治験薬投与開始前28日以内に使用された抗 MRSA 薬								
‡ 治験薬投与開始から終了までの間に使用された全身投与抗菌薬								

表 2.7.3: 9 人口統計学的特性の比較
(MITT-MRSA 集団、002 試験) (連続値)

	皮膚・軟部組織感染症		敗血症	合計 (N=78)
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)	バンコマイシン (N=19)	ダプトマイシン 6 mg/kg (N=4)	
年齢 (歳)				
患者数	55	19	4	78
平均値	67.4	65.2	80.8	67.6
標準偏差	15.1	15.4	7.7	15.1
中央値	71.0	71.0	82.5	71.0
最小値	28	29	70	28
最大値	92	82	88	92
体重 (kg)				
患者数	55	19	4	78
平均値	55.55	54.24	48.23	54.85
標準偏差	15.67	12.49	19.67	15.05
中央値	53.50	52.00	41.60	52.75
最小値	29.6	36.5	32.7	29.6
最大値	108.0	78.3	77.0	108.0
クレアチニンクリアランス (mL/min)				
患者数	55	19	4	78
平均値	78.34	85.15	67.70	79.46
標準偏差	41.10	39.50	22.92	39.82
中央値	66.46	72.84	69.88	69.93
最小値	31.6	37.7	37.7	31.6
最大値	226.1	153.7	93.3	226.1

2.7.3.3.2 全試験結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 皮膚・軟部組織感染症患者での結果

2.7.3.3.2.1.1 臨床効果

2.7.3.3.2.1.1.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）：主要評価項目

追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が81.8% (45/55例)、バンコマイシン群が84.2% (16/19例)で、投与群間で同程度であった[表2.7.3: 10]。

表 2.7.3: 10 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
 （皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95%信頼区間 [†]	n	%	95%信頼区間 [†]
有効	45	81.8	(69.1, 90.9)	16	84.2	(60.4, 96.6)
無効	8	14.5	-	1	5.3	-
判定不能	2	3.6	-	2	10.5	-

[†] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

このうち、申請適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を[表2.7.3: 11]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は66.7%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で81.6%及びバンコマイシン群で84.6%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で100.0%及びバンコマイシン群で80.0%の有効率を示し、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3: 11 申請適応症ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)					バンコマイシン (N=19)				
	m [†]	有効	無効	判定不能	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	無効	判定不能	有効率 (%) [‡]
皮膚・軟部組織感染症	55	45	8	2	81.8	19	16	1	2	84.2
深在性皮膚感染症	6	4	2	0	66.7	0	0	0	0	-
せつ	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
よう	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
蜂巣炎	5	3	2	0	60.0	0	0	0	0	-
丹毒	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
膿瘍性疾患	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	31	6	1	81.6	13	11	0	2	84.6
外傷の二次感染	3	3	0	0	100.0	1	0	0	1	0.0
手術創の二次感染	25	21	4	0	84.0	9	8	0	1	88.9
熱傷の二次感染	9	6	2	1	66.7	3	3	0	0	100.0
胃瘻造設部の二次感染	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-
びらん・潰瘍の二次感染	9	9	0	0	100.0	5	4	1	0	80.0
潰瘍の二次感染（糖尿病性）	2	2	0	0	100.0	1	1	0	0	100.0
潰瘍の二次感染（非糖尿病性）	5	5	0	0	100.0	1	0	1	0	0.0
褥瘡の二次感染	2	2	0	0	100.0	3	3	0	0	100.0
その他	2	1	0	1	50.0	1	1	0	0	100.0
伝染性膿痂疹	1	0	0	1	0.0	0	0	0	0	-
背部膿皮症	0	0	0	0	-	1	1	0	0	100.0
乾癬の二次感染	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-

† m：感染症診断名ごとの例数
‡ 有効率＝有効/m×100(%)

投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）：副次評価項目

投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が85.2%（46/54例）、バンコマイシン群が84.2%（16/19例）で、投与群間で同程度であり、追跡有効性調査での結果と同様の有効率が示された[表2.7.3: 12]。

表 2.7.3: 12 投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=54)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95%信頼区間 [†]	n	%	95%信頼区間 [†]
有効	46	85.2	(72.9, 93.4)	16	84.2	(60.4, 96.6)
無効	7	13.0	-	1	5.3	-
判定不能	1	1.9	-	2	10.5	-

† Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

このうち、適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとの投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を[表2.7.3: 13]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は66.7%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で86.5%及びバンコマイシン群で84.6%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で100.0%及びバンコマイシン群で80.0%の有効率を示し、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3: 13 申請適応症ごとの投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=54)					バンコマイシン (N=19)				
	m [†]	有効	無効	判定 不能	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	無効	判定 不能	有効率 (%) [‡]
皮膚・軟部組織感染症	54	46	7	1	85.2	19	16	1	2	84.2
深在性皮膚感染症	6	4	2	0	66.7	0	0	0	0	-
せつ よう	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
蜂巣炎	5	3	2	0	60.0	0	0	0	0	-
丹毒	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
膿瘍性疾患	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	37	32	5	0	86.5	13	11	0	2	84.6
外傷の二次感染	3	3	0	0	100.0	1	0	0	1	0.0
手術創の二次感染	24	21	3	0	87.5	9	8	0	1	88.9
熱傷の二次感染	9	7	2	0	77.8	3	3	0	0	100.0
胃瘻造設部の二次感染	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-
びらん・潰瘍の二次感染	9	9	0	0	100.0	5	4	1	0	80.0
潰瘍の二次感染（糖尿病性）	2	2	0	0	100.0	1	1	0	0	100.0
潰瘍の二次感染（非糖尿病性）	5	5	0	0	100.0	1	0	1	0	0.0
褥瘡の二次感染	2	2	0	0	100.0	3	3	0	0	100.0
その他	2	1	0	1	50.0	1	1	0	0	100.0
伝染性膿痂疹	1	0	0	1	0.0	0	0	0	0	-
背部膿皮症	0	0	0	0	-	1	1	0	0	100.0
乾癬の二次感染	1	1	0	0	100.0	0	0	0	0	-

† m：感染症診断名ごとの例数
‡ 有効率＝有効/m×100(%)

追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）：副次評価項目

追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が87.3%（48/55例）、バンコマイシン群が89.5%（17/19例）で、投与群間で同程度であり、いずれも追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率と大きな差はなかった[表2.7.3: 14]。

このうち、申請適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとの追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率を[付録2.7.3: 1]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は83.3%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で86.8%、バンコマイシン群で92.3%、びらん・潰瘍の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で100.0%、バンコマイシン群で80.0%となり投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3: 14 追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95%信頼区間 [†]	n	%	95%信頼区間 [†]
有効	48	87.3	(75.5, 94.7)	17	89.5	(66.9, 98.7)
治癒	22	40.0	-	4	21.1	-
改善	26	47.3	-	13	68.4	-
無効（治癒せず）	6	10.9	-	1	5.3	-
評価不能	1	1.8	-	1	5.3	-

[†]Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）：副次評価項目

投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が87.0%（47/54例）、バンコマイシン群が94.7%（18/19例）で、投与群間で同程度であり、いずれも追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率と大きな差はなかった[表2.7.3: 15]。

このうち、申請適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとの投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率を[付録2.7.3: 2]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は83.3%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で86.5%及びバンコマイシン群で100.0%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で100.0%及びバンコマイシン群で80.0%の有効率を示し、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3: 15 投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=54)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95%信頼区間 [†]	n	%	95%信頼区間 [†]
有効	47	87.0	(75.1, 94.6)	18	94.7	(74.0, 99.9)
治癒	14	25.9	-	0	0.0	-
改善	33	61.1	-	18	94.7	-
無効（治癒せず）	6	11.1	-	1	5.3	-
評価不能	1	1.9	-	0	0.0	-

[†] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

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

追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）：主要評価項目

MRSA 感染症患者での追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定、MITT 集団）の有効率はダプトマイシン4 mg/kg 群が52.5%（21/40例）、対照薬群が55.3%（26/47例）であり、投与群間で同程度であった。

2.7.3.3.2.1.2 微生物学的効果

2.7.3.3.2.1.2.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）：主要評価項目

MRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が56.4%（31/55例）であり、バンコマイシン群 [47.4%（9/19例）] と比較し、投与群間で同程度であった[表2.7.3: 16]。

表 2.7.3: 16 MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果
（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95% 信頼区間 [†]	n	%	95% 信頼区間 [†]
有効	31	56.4	(42.3, 69.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)
消失	7	12.7	-	2	10.5	-
推定消失	24	43.6	-	7	36.8	-
無効	18	32.7	-	9	47.4	-
存続	17	30.9	-	9	47.4	-
推定存続	1	1.8	-	0	0.0	-
判定不能	6	10.9	-	1	5.3	-

[†] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

このうち、適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとのMRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率を[表2.7.3: 17]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は66.7%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で60.5%及びバンコマイシン群で53.8%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で44.4%及びバンコマイシン群で40.0%の有効率を示し、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3: 17 申請適応症ごとの MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果
（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)									バンコマイシン (N=19)									
	m [†]	消 失	推 定 消 失	存 続	推 定 存 続	判 定 不 能	有 効 ‡	無 効	有 効 ‡ 率 (%) [§]	m [†]	消 失	推 定 消 失	存 続	推 定 存 続	判 定 不 能	有 効 ‡	無 効	有 効 ‡ 率 (%) [§]	
皮膚・軟部組織感染症	55	7	24	17	1	6	31	24	56.4	19	2	7	9	0	1	9	10	47.4	
深在性皮膚感染症	6	1	3	2	0	0	4	2	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
よう	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
蜂巣炎	5	1	2	2	0	0	3	2	60.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
膿瘍性疾患	1	0	1	0	0	0	1	0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	5	18	10	1	4	23	15	60.5	13	0	7	5	0	1	7	6	53.8	
外傷の二次感染	3	0	3	0	0	0	3	0	100.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	
手術創の二次感染	25	3	11	9	0	2	14	11	56.0	9	0	5	4	0	0	5	4	55.6	
熱傷の二次感染	9	2	3	1	1	2	5	4	55.6	3	0	2	0	0	1	2	1	66.7	
胃瘻造設部の二次感染	1	0	1	0	0	0	1	0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
びらん・潰瘍の二次感染	9	1	3	4	0	1	4	5	44.4	5	2	0	3	0	0	2	3	40.0	
潰瘍の二次感染（糖尿病性）	2	0	1	1	0	0	1	1	50.0	1	1	0	0	0	0	1	0	100.0	
潰瘍の二次感染（非糖尿病性）	5	1	2	2	0	0	3	2	60.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	
褥瘡の二次感染	2	0	0	1	0	1	0	2	0.0	3	1	0	2	0	0	1	2	33.3	
その他	2	0	0	1	0	1	0	2	0.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	
伝染性膿痂疹	1	0	0	0	0	1	0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
背部膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	-	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	
乾癬の二次感染	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
†	感染症診断名ごとの例数																		
‡	消失 + 推定消失																		
§	有効 / m × 100 (%)																		

投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）：副次評価項目

MRSAに対する投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が43.6%（24/55例）、バンコマイシン群が47.4%（9/19例）で、投与群間で同程度であり、追跡有効性調査と大きな差はなかった[表2.7.3: 18]。

表 2.7.3: 18 MRSA に対する投与終了時調査の微生物学的効果
 （治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
 （皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)		
	n	%	95% 信頼区間 †	n	%	95% 信頼区間 †
有効	24	43.6	(30.3, 57.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)
消失	12	21.8	-	7	36.8	-
推定消失	12	21.8	-	2	10.5	-
無効	26	47.3	-	9	47.4	-
存続	25	45.5	-	9	47.4	-
推定存続	1	1.8	-	0	0.0	-
判定不能	5	9.1	-	1	5.3	-

† Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

このうち、申請適応症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）ごとのMRSAに対する投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率を[表2.7.3: 19]に示す。

深在性皮膚感染症は、ダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、その有効率は33.3%であった。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で44.7%及びバンコマイシン群で53.8%、びらん・潰瘍の二次感染ではダプトマイシン4 mg/kg 群で44.4%及びバンコマイシン群で40.0%であり、投与群間で同程度だった。

表 2.7.3: 19 申請適応症ごとの MRSA に対する投与終了時調査の微生物学的効果

(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認)

(皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験)

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)									バンコマイシン (N=19)								
	m [†]	消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	有効 [‡]	無効	有効 [‡] 率 (%) [§]	m [†]	消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能	有効 [‡]	無効	有効 [‡] 率 (%) [§]
皮膚・軟部組織感染症	55	12	12	25	1	5	24	31	43.6	19	7	2	9	0	1	9	10	47.4
深在性皮膚感染症	6	1	1	4	0	0	2	4	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	-
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
よう	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
蜂巣炎	5	1	1	3	0	0	2	3	40.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
膿瘍性疾患	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	7	10	17	1	3	17	21	44.7	13	5	2	5	0	1	7	6	53.8
外傷の二次感染	3	2	0	1	0	0	2	1	66.7	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0
手術創の二次感染	25	3	7	12	0	3	10	15	40.0	9	5	1	3	0	0	6	3	66.7
熱傷の二次感染	9	2	2	4	1	0	4	5	44.4	3	0	1	1	0	1	1	2	33.3
胃瘻造設部の二次感染	1	0	1	0	0	0	1	0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
びらん・潰瘍の二次感染	9	3	1	4	0	1	4	5	44.4	5	2	0	3	0	0	2	3	40.0
潰瘍の二次感染(糖尿病性)	2	0	1	1	0	0	1	1	50.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0
潰瘍の二次感染(非糖尿病性)	5	3	0	2	0	0	3	2	60.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0
褥瘡の二次感染	2	0	0	1	0	1	0	2	0.0	3	2	0	1	0	0	2	1	66.7
その他	2	1	0	0	0	1	1	1	50.0	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0
伝染性膿痂疹	1	0	0	0	0	1	0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
背部膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	-	1	0	0	1	0	0	0	1	0.0
乾癬の二次感染	1	1	0	0	0	0	1	0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

† 感染症診断名ごとの例数

‡ 消失 + 推定消失

§ 有効 / m × 100 (%)

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

追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定)

MRSA 感染症患者での追跡有効性調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、MITT 集団) の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群が53.6% (15/28例)、対照薬群が58.3% (21/36例) であった。

2.7.3.3.2.1.3 効果発現までの時間

解熱までの時間

解熱までの時間の評価対象となった患者は、皮膚・軟部組織感染症でダプトマイシン4 mg/kg 群13例及びバンコマイシン群4例、敗血症でダプトマイシン6 mg/kg群2例であった。ダプトマイシン4 mg/kg群では投与2日目から解熱する患者がみられたが、バンコマイシン群では投与6日目まで解熱した患者はいなかった。7日目には両群とも解熱した患者の割合が同程度となり、それ以降に解熱した患者はいなかった[付録2.7.3: 3]。

治験薬の投与期間

追跡有効性調査で臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効と判定された患者の治験薬の投与期間の中央値は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及びバンコマイシン群いずれも10日間であり、効果発現までの治験薬の投与期間は同程度であった。

表 2.7.3: 20 有効例の投与期間[†]（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=55)	バンコマイシン (N=19)
「有効」と判定された患者数	45	16
治験薬投与期間（日）		
平均	9.98	10.06
中央値	10.00	10.00
最小値	5.0	5.0
最大値	14.0	14.0
標準偏差	3.21	2.86
[†] 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が「有効」と判定された患者の投与期間		

2.7.3.3.2.1.4 CRP及び白血球数の推移

ダプトマイシン4 mg/kg群とバンコマイシン群のCRP及び白血球数の平均値は投与4日目に低下したが、その後は顕著な低下はみられなかった[付録2.7.3: 5] [付録2.7.3: 6]。

2.7.3.3.2.2 敗血症及び右心系感染性心内膜炎

国内第Ⅲ相試験（002試験）に組み入れられた敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者11例のうち、MITT-MRSA 集団は敗血症の4例のみであったため、個々の敗血症患者の有効性を[2.7.3.3.2.2.5 項]に叙述した。また、右心系感染性心内膜炎患者の1例は、スクリーニング時に起炎菌が検出されなかったため、有効性解析対象集団から除外されたが、循環器専門医により MRSA 感染の疑いが濃厚な患者であると判定されたため、本患者の有効性を[2.7.3.3.2.2.6 項]に叙述した。

以下に、敗血症及び右心系感染性心内膜炎の MITT-MRSA 集団での有効性解析結果を記載する。なお、敗血症及び右心系感染性心内膜炎のうち、MITT-MRSA 集団はすべて敗血症であるため、申請適応症ごとの有効性は解析しなかった。

2.7.3.3.2.2.1 臨床効果

2.7.3.3.2.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）：主要評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 21]。

投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）：副次評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群での投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 21]。

表 2.7.3: 21 臨床効果（有効性評価委員会判定）
（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	追跡有効性調査			投与終了時調査		
	ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)			ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 [†]	n	%	95% 信頼区間 [†]
有効	2	50.0	(6.8, 93.2)	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	2	50.0	-	2	50.0	-
判定不能	0	0.0	-	0	0.0	-

[†] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）：副次評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群の追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は50.0%（2/4例）で、臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率（50.0%）と同程度であった[表2.7.3: 22]。

投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）：副次評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群の投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）の有効率は75.0%（3/4例）で、臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率（50.0%）と同程度であった[表2.7.3: 22]。

表 2.7.3: 22 臨床効果（治験責任医師判定）（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	追跡有効性調査			投与終了時調査		
	ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)			ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 [†]	n	%	95% 信頼区間 [†]
有効	2	50.0	(6.8, 93.2)	3	75.0	(19.4, 99.4)
治癒	1	25.0	-	1	25.0	-
改善	1	25.0	-	2	50.0	-
無効（治癒せず）	2	50.0	-	1	25.0	-
評価不能	0	0.0	-	0	0.0	-

[†] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

2.7.3.3.2.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（0102試験）では、ダプトマイシン6 mg/kg 及び対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）を10～42日間投与した。MRSA 感染症に対して使用した対照薬として、バンコマイシンを44例中43例に、バンコマイシン及び半合成ペニシリンを1例に投与した。

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

0102試験の MRSA 感染症患者での ITT 集団の追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の44.4%（20/45例）、対照薬群の31.8%（14/44例）が有効であった（差の95%信頼区間：-7.4, 32.6）。

このうち、本邦での申請適応症である敗血症及び感染性心内膜炎に相当する、複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の46.7%（14/30例）、対照薬群の31.0%（9/29例）が有効であった（差の95%信頼区間：-8.9, 40.2）。

なお、左心系感染性心内膜炎患者に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg群の0.0%（0/5例）、対照薬群の0.0%（0/4例）であり、有効性が示されなかった（差の95%信頼区間：0.0, 0.0）[表2.7.3: 23]。左心系感染性心内膜炎の組み入れは少なく、海外での適応は取得していない[1.6 項]。

表 2.7.3: 23 MRSA 感染症患者での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（ITT 集団、0102 試験）

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120) n/N (%)	対照薬群 (N=115) n/N (%)	有効率の差の 95%信頼区間 (%)
MRSA 感染症患者	20/45 (44.4)	14/44 [†] (31.8)	12.6 (-7.4, 32.6)
右心系感染性心内膜炎及び複雑性菌血症	14/30 (46.7)	9/29 (31.0)	15.6 (-8.9, 40.2)
右心系感染性心内膜炎	4/8 (50.0)	3/7 (42.9)	7.1 (-43.3, 57.6)
複雑性菌血症	10/22 (45.5)	6/22 (27.3)	18.2 (-9.7, 46.1)
非複雑性菌血症	6/10 (60.0)	5/11 (45.5)	14.5 (-27.7, 56.8)
左心系感染性心内膜炎	0/5 (0.0)	0/4 (0.0)	0.0 (0.0, 0.0)

[†] 44例中43例がバンコマイシンを、1例がバンコマイシンの初期投与後半合成ペニシリンを投与

2.7.3.3.2.2.2 微生物学的効果

2.7.3.3.2.2.2.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）：主要評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群のMRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は50.0%（2/4例）であった[表2.7.3: 24]。

投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）：副次評価項目

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群のMRSAに対する投与終了時調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は100.0%（4/4例）であった[表2.7.3: 24]。

表 2.7.3: 24 MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	追跡有効性調査			投与終了時調査		
	ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)			ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 †	n	%	95% 信頼区間 †
有効	2	50.0	(6.8, 93.2)	4	100.0	(39.8, 100.0)
消失	2	50.0	-	4	100.0	-
推定消失	0	0.0	-	0	0.0	-
無効	1	25.0	-	0	0.0	-
存続	1	25.0	-	0	0.0	-
推定存続	0	0.0	-	0	0.0	-
判定不能	1	25.0	-	0	0.0	-

† Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

2.7.3.3.2.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

0102試験のITT集団のMRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の51.1%（23/45例）、対照薬群の38.6%（17/44例）が有効であった（差の95%信頼区間：-8.0, 33.0）。このうち、複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対する追跡有効性調査の微生物学的効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の50.0%（15/30例）、対照薬群の37.9%（11/29例）が有効であった（差の95%信頼区間：-13.1, 37.2）。

なお、MRSAによる左心系感染性心内膜炎に対する追跡有効性調査の微生物学的効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の20.0%（1/5例）、対照薬群の0%（0/4例）が有効であった（差の95%信頼区間：-15.1, 55.1）。

2.7.3.3.2.2.3 効果発現までの時間

解熱までの時間

解熱までの時間の評価対象となった患者は2例であったが、2例とも解熱しなかった[付録2.7.3: 4]。

治験薬の投与期間

002試験の追跡有効性調査で臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効と判定された患者の治験薬の投与期間の中央値は、ダプトマイシン6 mg/kg群で19.5日であった[表2.7.3: 25]。

表 2.7.3: 25 有効例の投与期間[†]（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=4)
「有効」と判定された患者数	2
治験薬投与期間（日）	
平均	19.50
中央値	19.50
最小値	14.0
最大値	25.0
標準偏差	7.78
[†] 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が「有効」と判定された患者の投与期間	

2.7.3.3.2.2.4 CRP及び白血球数の推移

敗血症のダプトマイシン6 mg/kg群では、CRP及び白血球数の平均値は投与4日目に低下したが、ばらつきが大きいため試験期間を通しての明確な低下は確認できなかった[付録2.7.3: 5] [付録2.7.3: 6]。

2.7.3.3.2.2.5 敗血症患者での有効性の叙述

002試験には MRSA による敗血症患者が4例組み入れられた。これらの4例の有効性に関して以下に叙述する。

割付番号30002

本患者は70歳女性の敗血症患者で、スクリーニング時の推定起炎菌は MRSA であった。ダプトマイシン6 mg/kg が最大投与期間である42日間投与された。投与終了時調査では、投与42日目の血液培養検査で陰性化が認められず、他の抗菌薬（イミペネム、リネゾリド）の投与が必要であった。したがって治験責任医師等は、臨床効果が無効（治癒せず）と判定し、有効性評価委員会も無効（治癒せず）と判定した。微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は、投与終了時調査で MRSA が検出されなかったため有効（消失）であった。追跡有効性調査は、投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）が無効（治癒せず）であったため、実施しなかつ

た。

割付番号30006

本患者は88歳女性の敗血症患者で、スクリーニング時の推定起炎菌は、MRSA 及び *S.agalactiae* であった。ダプトマイシン6 mg/kg が14日間投与された。投与終了時調査では、高熱の改善 (36.9°C)、CRP の低下 (スクリーニング時17.91 mg/dL→0.96 mg/dL)、血液培養検査の陰性化により、治験責任医師等は臨床効果を有効 (改善) と判定し、有効性評価委員会も有効 (改善) と判定した。いずれの推定起炎菌の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) も有効 (消失) であった。追跡有効性調査では、CRP が回復していない (5.95 mg/dL) ものの全身状態が安定したため、治験責任医師等は臨床効果を有効 (改善) と判定し、有効性評価委員会も有効 (改善) と判定した。いずれの推定起炎菌の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) も有効 (消失) であった。

割付番号30008

本患者は81歳女性の敗血症患者で、スクリーニング時の推定起炎菌は MRSA であった。ダプトマイシン6 mg/kg が25日間投与された。投与終了時調査には CRP の低下 (スクリーニング時 21 mg/dL→4.94 mg/dL) がみられたため、治験責任医師等は、臨床効果を有効 (治癒) と判定し、有効性評価委員会も有効 (治癒) と判定した。微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) は有効 (消失) であった。追跡有効性調査は、体温 (36.9°C) 及び脈拍数 (78拍/分) の改善、並びに CRP の著明な低下から、治験責任医師等は臨床効果を有効 (治癒) と判定し、有効性評価委員会も有効 (治癒) と判定した。微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) は有効 (消失) であった。

割付番号30011

本患者は84歳女性の敗血症患者で、スクリーニング時の推定起炎菌は MRSA であった。ダプトマイシン6 mg/kg が14日間投与された。投与終了時調査には、血液培養検査では陰性化しており、炎症反応 (CRP 7.67 mg/dL) は残存しているものの、全身状態は安定しているため、治験責任医師等は、臨床効果を有効 (改善) と判定した。しかしながら、有効性評価委員会は、MRSA は消失しているが、体温 (37.4°C) や、敗血症の病態を反映する臨床検査値 [白血球数 (20,700/μL) 及び CRP (7.67 mg/dL)] に改善がみられていないため、臨床効果は無効 (治癒せず) とした。投与終了時調査の微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) は有効 (消失) であった。追跡有効性調査には、他の抗菌薬を投与したものの治癒せず、治験責任医師等は臨床効果は無効 (治癒せず) と判定し、有効性評価委員会も同様に無効 (治癒せず) と判定した。微生物学的効果 (治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) は無効 (存続) であった。

2.7.3.3.2.2.6 右心系感染性心内膜炎での成績

2.7.3.3.2.2.6.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

002試験では、MRSA 疑いの右心系感染性心内膜炎患者が1例（割付番号30010）組み入れられたが、スクリーニング時の血液培養検査で起炎菌が検出されなかったため、すべての有効性解析対象集団から除外された。そのため、MITT-MRSA 集団の右心系感染性心内膜炎患者は該当なしとなった。

以下に、MRSA 疑いの右心系感染性心内膜炎患者（割付番号30010）の有効性評価について叙述する。

本患者は72歳女性の右心系感染性心内膜炎患者で、複数の骨折等の外傷により敗血症となり、MRSA が検出され、リファンピシン、バンコマイシン及びリネゾリドが投与されていた。一旦休薬されたものの、本試験組入れ前に血液培養検査より MRSA が検出され、MRSA 感染の治療（リファンピシン、バンコマイシン及びリネゾリド）を再開したが、臨床症状が改善しなかった。その後、経胸壁心エコーにより三尖弁に疣贅を確認し、本試験に組み入れられ、ダプトマイシン 6 mg/kg を42日間投与された。投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は心エコーの結果等により有効（治癒）と判定されたが、追跡有効性調査時には発熱があり MRSA が同定されたことから、無効（治癒せず）と判定された。

有効性評価委員会は、本患者の感染症診断名及び有効性評価について、循環器専門医からアドバイスをうけることとした。循環器専門医は、本患者のエコー写真等を基に、感染症診断名及び有効性について、以下のように判定した。

本患者はペースメーカー埋め込み患者であること、MRSA 敗血症の既往があり、本試験組入れ直前や治験薬投与後の追跡有効性調査時の血液培養検査で MRSA が検出されていること、また、スクリーニング時の経胸壁心エコーにて右心系に明確な疣贅が確認できることから、「MRSA による右心系感染性心内膜炎」と明確に判断できる。本患者は MRSA 感染の再発を繰り返しており、スクリーニング時には、抗菌薬（バンコマイシン及びリネゾリド）の投与により、血液培養検査で起炎菌が検出されなかったものと考えられる。本患者は、ペースメーカーのリード被覆部にバイオフィルムが形成されたリード感染と考えられ、治療には抗菌薬投与だけでは不十分で、リードの抜去が必要であったと考えられる。抗菌薬投与の投与中止による症状再燃において、本剤の有効性は通常の抗 MRSA 薬と同様であると考えられる。循環器専門医が確認した画像では、疣贅の退縮は認められるが、完全な消失は確認できない。しかしながら、循環器専門医が確認した画像は静止画であり、より多角的に判断のできる動画による治験責任医師等の判定を完全に否定するものではない。追跡有効性調査時の画像からは、臨床効果は有効（治癒）と考えられる[資料5.4: 50]。

有効性評価委員会は、治験責任医師等の判定、臨床検査値等、及び循環器専門医の助言を基に、以下のように判定した。

治験薬投与開始時の血液培養検査からは MRSA が検出されなかったものの、抗菌薬（バンコマイシン及びリネゾリド）が投与されていたため、菌が検出されなかったと考えられ、治験薬投与

開始6日前の血液培養検査から MRSA が検出されていること、及びエコーの所見から、右心系感染性心内膜炎との診断は妥当である。治験薬投与期間中、CRP が1ヵ月以上正常値を示していること、動画にてエコーを確認した治験責任医師等が疣贅を認めないと評価していることから、動画での画像診断を重視すべきと考え、治験薬投与終了時の臨床効果は有効（治癒）と判定した。追跡有効性調査の臨床効果は、発熱が再出現したとの治験責任医師等のコメントから無効（治癒せず）と判定した[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.3.2.2.6.2 海外第Ⅲ相試験（0102試験）

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

0102試験の ITT 集団データから、MRSA による右心系感染性心内膜炎患者に対してダプトマイシン6 mg/kg 群の有効率は対照薬群と同程度であることが示された[資料5.3.5.1.7: 0102]。

2.7.3.3.2.3 有効性と薬物動態及び薬剤感受性の関連

投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）又は投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の判定結果による $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ の平均値を以下に示す。

皮膚・軟部組織感染症患者でのダプトマイシン4 mg/kg群の投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）有効例の $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ は約900で、無効例は約860であった。投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）有効例の $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ は約860で、無効例では約1,000であった[付録2.7.3: 7] [付録2.7.3: 8]。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者でのダプトマイシン6 mg/kg群の投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）有効例の $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ は約1,050、無効例は約850であった。投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）有効例の $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ は約950で、無効例はなかった[付録2.7.3: 9] [付録2.7.3: 10]。

いずれの項目でも、有効例と無効例の $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ は、大腿部感染モデルでの非臨床試験より得られた治療目標値（150～207）を大きく上回り、部分集団間に大きな差はみられなかった。よって、002試験の結果から、ヒトでの $AUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ の治療目標値は検討できなかった。

また、MRSAに対する本剤のMIC、 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ 、 C_{max} 又は $C_{24 \text{ hr}}$ と投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）又は投与終了時調査での微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率に明確な傾向はみられなかった[付録2.7.3: 7] [付録2.7.3: 8] [付録2.7.3: 9] [付録2.7.3: 10] [付録2.7.3: 11] [付録2.7.3: 12]。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 人口統計学的因子及びその他の背景因子による部分集団における結果の比較

002試験では、人口統計学的因子及びその他の背景因子（年齢、性別、前治療抗菌薬の有無及び併用抗菌薬の有無）による部分集団解析を実施した[表2.7.3: 26] [表2.7.3: 27]。

追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及びMRSAに対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は、高齢者（65歳以上）及び若年者（65歳未満）、性別、前治療抗菌薬の有無及び併用抗菌薬の有無による部分集団では、ダプトマイシン4 mg/kg 群の有効率に差はみられなかった。バンコマイシン群及びダプトマイシン6 mg/kg では、全体の例数が少なかったため、部分集団について考察しなかった。

表 2.7.3: 26 人口統計学的因子及びその他の背景因子ごとの
追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（MITT-MRSA 集団、002 試験）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)			ダプトマイシン 6 mg/kg (N=4)		
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
年齢（歳）									
<65	21	18	85.7	6	4	66.7	0	0	-
≥65	34	27	79.4	13	12	92.3	4	2	50.0
性別									
男性	31	25	80.6	13	11	84.6	0	0	-
女性	24	20	83.3	6	5	83.3	4	2	50.0
前治療抗菌薬 [§] の有無									
あり	9	8	88.9	2	2	100.0	3	2	66.7
なし	46	37	80.4	17	14	82.4	1	0	0.0
追跡有効性調査までの併用抗菌薬 の有無									
あり	12	9	75.0	2	2	100.0	4	2	50.0
なし	43	36	83.7	17	14	82.4	0	0	-
†	m：部分集団ごとの例数								
‡	有効率 = 有効 / m × 100 (%)								
§	前治療抗菌薬：治験薬投与開始前 28 日以内に使用された抗 MRSA 薬								
	併用抗菌薬：治験薬投与開始以降に使用された全身投与抗菌薬								

表 2.7.3: 27 人口統計学的因子及びその他の背景因子ごとの
追跡有効性調査の MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（MITT-MRSA 集団、002 試験）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)			ダプトマイシン 6 mg/kg (N=4)		
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
年齢（歳）									
<65	21	13	61.9	6	2	33.3	0	0	-
≥65	34	18	52.9	13	7	53.8	4	2	50.0
性別									
男性	31	18	58.1	13	7	53.8	0	0	-
女性	24	13	54.2	6	2	33.3	4	2	50.0
前治療抗菌薬 [§] の有無									
あり	9	6	66.7	2	1	50.0	3	2	66.7
なし	46	25	54.3	17	8	47.1	1	0	0.0
追跡有効性調査までの併用抗菌薬 の有無									
あり	12	6	50.0	2	0	0.0	4	2	50.0
なし	43	25	58.1	17	9	52.9	0	0	-
[†] m : 部分集団ごとの例数 [‡] 有効率 = 有効 / m × 100 (%) [§] 前治療抗菌薬：治験薬投与開始前 28 日以内に使用された抗 MRSA 薬 併用抗菌薬：治験薬投与開始以降に使用された全身投与抗菌薬									

2.7.3.3.3.2 MRSA及びその他の起炎菌ごとの臨床効果及び微生物学的効果

2.7.3.3.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

スクリーニング時に起炎菌と判定されたMRSA及びその他のグラム陽性菌ごとの、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）を[表2.7.3: 28]及び[表2.7.3: 30]に示す。

皮膚・軟部組織感染症

主な起炎菌は、MRSA、MSSA、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus equisimilis*であった。このうち、MRSAによる皮膚・軟部組織感染症での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の81.8%（45/55例）及びバンコマイシン群の84.2%（16/19例）が有効であり、追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）はダプトマイシン4 mg/kg 群の56.4%（31/55例）及びバンコマイシン群の47.4%（9/19例）が有効であった。MSSAによる皮膚・軟部組織感染症での追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）はダプトマイシン4 mg/kg 群の81.3%（13/16例）及びバンコマイシン群の50.0%（1/2例）が有効であり、追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）はダプトマイシン4 mg/kg 群の62.5%（10/16例）及びバンコマイシン群の50.0%（1/2例）が有効であった。*Enterococcus faecalis*による皮膚・軟部組織感染症はダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入

れられ、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は80.0%（8/10例）、追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は70.0%（7/10例）であった。*Streptococcus equisimilis*による皮膚・軟部組織感染症もダプトマイシン4 mg/kg 群のみに組み入れられ、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）に、有効性は示されなかった[0.0%（0/3例）]。その他の起炎菌が検出された患者はすべて、いずれかの投与群で1例以下だった。少数例での結果であったものの、MSSA 及び *Enterococcus faecalis* に対しては、MRSA に対してと同様、有効性が示唆された[2.7.3.3.2.1.1 項][2.7.3.3.2.1.2 項]。

敗血症

主な起炎菌は、MRSA、*Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis*（以下、MRSE）、MSSA であった。MRSA による敗血症でのダプトマイシン6 mg/kg 群の追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）はいずれも50.0%（2/4例）が有効であった。MRSE による場合は、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）がいずれも75.0%（3/4例）が有効であった。MSSA による場合は、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）及び追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）はいずれも有効性が示されなかった[いずれも0.0%（0/2例）]。その他の起炎菌が検出された患者はすべて1例以下だった。少数例での結果であったものの、MRSE に対しては、MRSA に対してと同様、有効性が示唆された[2.7.3.3.2.2.1 項][2.7.3.3.2.2.2 項]。

表 2.7.3: 28 起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（MITT 集団、002 試験）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=83)			バンコマイシン (N=22)			ダプトマイシン 6 mg/kg (N=10)		
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
MRSA	55	45	81.8	19	16	84.2	4	2	50.0
MSSA	16	13	81.3	2	1	50.0	2	0	0.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	8	80.0	0	0	-	0	0	-
<i>Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	-	0	0	-	4	3	75.0
<i>Streptococcus equisimilis</i>	3	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	0.0	1	1	100.0	1	1	100.0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>α-hemolytic Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>γ-hemolytic Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-

† m : 起炎菌ごとの例数
‡ 有効率 = 有効 / m × 100 (%)

表 2.7.3: 29 起炎菌ごとの投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（MITT 集団、002 試験）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=82)			バンコマイシン (N=22)			ダプトマイシン 6 mg/kg (N=10)		
	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]	m [†]	有効	有効率 (%) [‡]
MRSA	54	46	85.2	19	16	84.2	4	2	50.0
MSSA	16	15	93.8	2	1	50.0	2	0	0.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	8	80.0	0	0	-	0	0	-
<i>Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	-	0	0	-	4	4	100.0
<i>Streptococcus equisimilis</i>	3	1	33.3	0	0	-	0	0	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	1	1	100.0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>α-hemolytic Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>γ-hemolytic Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-

† m : 起炎菌ごとの例数
‡ 有効率 = 有効 / m × 100 (%)

表 2.7.3: 30 起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果
(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT 集団、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン4 mg/kg (N=83)			バンコマイシン (N=22)			ダプトマイシン6 mg/kg (N=10)		
	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]
MRSA	55	31	56.4	19	9	47.4	4	2	50.0
MSSA	16	10	62.5	2	1	50.0	2	0	0.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	7	70.0	0	0	-	0	0	-
<i>Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	-	0	0	-	4	3	75.0
<i>Streptococcus equisimilis</i>	3	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	0.0	1	1	100.0	1	1	100.0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	0.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>α</i> -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>γ</i> -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-

† m : 起炎菌ごとの例数
‡ 有効 = 消失 + 推定消失
§ 有効率 = 有効 / m × 100 (%)

表 2.7.3: 31 起炎菌ごとの投与終了時調査の微生物学的効果
(治験依頼者判定、有効性評価委員会確認) (MITT 集団、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン4 mg/kg (N=83)			バンコマイシン (N=22)			ダプトマイシン6 mg/kg (N=10)		
	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]	m [†]	有効 [‡]	有効率 (%) [§]
MRSA	55	24	43.6	19	9	47.4	4	4	100.0
MSSA	16	13	81.3	2	1	50.0	2	1	50.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	6	60.0	0	0	-	0	0	-
<i>Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	-	0	0	-	4	4	100.0
<i>Streptococcus equisimilis</i>	3	1	33.3	0	0	-	0	0	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	1	1	100.0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	0.0	1	1	100.0	0	0	-
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>α</i> -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>γ</i> -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0	0.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1	100.0	0	0	-	0	0	-

† m : 起炎菌ごとの例数
‡ 有効 = 消失 + 推定消失
§ 有効率 = 有効 / m × 100 (%)

2.7.3.3.3.2.2 海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）

海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験の併合、0102試験）で、追跡有効性調査の臨床効果及び微生物学的効果を推定起炎菌別に解析した結果を[表2.7.3: 32]、[表2.7.3: 33]、[表2.7.3: 34]及び[表2.7.3: 35]に示す。

複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした9801試験及び9901試験の併合（MITT 集団）では、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症でのダプトマイシン4 mg/kg 群及び対照薬群の臨床効果（治験依頼者判定）は52.5%及び55.3%、微生物学的効果（治験依頼者判定）は53.6%及び58.3%で有効であった。MSSA による場合は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及び対照薬群の、臨床効果（治験依頼者判定）は76.2%及び77.0%、微生物学的効果（治験依頼者判定）は73.2%及び75.8%で有効であった。その他の Streptococci 属（*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae* 及び *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*）等による場合は、臨床効果（治験依頼者判定）はダプトマイシン4 mg/kg 群で60.0～87.0%、微生物学的効果（治験依頼者判定）は67.6～100.0%で有効であった。

菌血症及び感染性心内膜炎

菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした0102試験（ITT 集団）では、MRSA による菌血症及び感染性心内膜炎でのダプトマイシン6 mg/kg 群及び対照薬群の臨床効果（有効性評委員会判定）は44.4%及び31.8%、微生物学的効果（治験依頼者判定）は51.1%及び38.6%で有効であった。MSSA による菌血症及び感染性心内膜炎でのダプトマイシン6 mg/kg 群及び対照薬群の臨床効果（有効性評価委員会判定）は44.6%及び48.6%、微生物学的効果（治験依頼者判定）は52.7%及び57.1%で有効であり、MRSA 感染症と同様に高い有効性が示された[2.7.3.3.2.2.1 項][2.7.3.3.2.2.2 項]。

表 2.7.3: 32 起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）
（MITT 集団、9801 試験及び 9901 試験の併合）

起炎菌 [‡]	ダプトマイシン4 mg/kg			対照薬 [†]		
	n	N	(%)	n	N	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (all) [§]	222	305	(72.8)	238	323	(73.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	176	231	(76.2)	184	239	(77.0)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	21	40	(52.5)	26	47	(55.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	80	92	(87.0)	82	103	(79.6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	24	30	(80.0)	22	41	(53.7)
<i>Streptococcus dysgalactiae equisimilis</i>	9	12	(75.0)	10	15	(66.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	45	(60.0)	41	61	(67.2)

† バンコマイシン又は半合成ペニシリン
‡ 海外での適応菌種のみを表示
§ 中央測定の値及び医療機関での測定値を含む
|| 黄色ブドウ球菌のメチシリンに対する感受性は中央測定で判定

表 2.7.3: 33 起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定）
（ME 集団、9801 試験及び 9901 試験の併合）

起炎菌 [‡]	ダプトマイシン4 mg/kg			対照薬 [†]		
	n	N	(%)	n	N	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (all) [§]	181	250	(72.4)	205	272	(75.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	145	198	(73.2)	157	207	(75.8)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	15	28	(53.6)	21	36	(58.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	76	84	(90.5)	72	88	(81.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21	27	(77.8)	19	29	(65.5)
<i>Streptococcus dysgalactiae equisimilis</i>	8	8	(100.0)	9	11	(81.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	25	37	(67.6)	34	53	(64.2)

† バンコマイシン又は半合成ペニシリン
‡ 海外での適応菌種のみ表示
§ 中央測定及び各実施医療機関でのデータ
|| 黄色ブドウ球菌のメチシリンに対する感受性は中央測定で判定

表 2.7.3: 34 起炎菌ごとの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（ITT 集団、0102 試験）

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=115)	差の95%信頼区間 (%)
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (all)	53/119 [†] (44.5)	48/114 [†] (42.1)	2.4 (-10.3, 15.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	33/74 (44.6)	34/70 [†] (48.6)	-4.0 (-20.3, 12.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	20/45 (44.4)	14/44 [§] (31.8)	12.6 (-7.4, 32.6)

† 各群1例は、スクリーニング時に黄色ブドウ球菌が検出されなかった。
‡ 70例中60例には半合成ペニシリン（バンコマイシンの初期投与例を含む）を投与し、10例にはバンコマイシンを投与した。
§ 44例中43例にはバンコマイシンを投与し、1例はバンコマイシンを初期投与後、半合成ペニシリンを投与した。

表 2.7.3: 35 起炎菌ごとの追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定）
（ITT 集団、0102 試験）

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 [†] (N=115)	差の95%信頼区間 (%)
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (all)	62/119 [‡] (52.1)	57/114 [‡] (50.0)	2.1 (-10.7, 14.9)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	39/74 (52.7)	40/70 (57.1)	-4.4 (-20.7, 11.8)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	23/45 (51.1)	17/44 (38.6)	12.5 (-8.0, 33.0)

† バンコマイシン投与例には投与期間中バンコマイシンのみ投与した。半合成ペニシリン投与例にはバンコマイシンを初期投与した患者も含む。
‡ ITT 集団の各群1例は、スクリーニング時に黄色ブドウ球菌が検出されなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回及び反復投与試験（001試験）では、2～12 mg/kg の範囲の単回投与及び4～10 mg/kg までの1日1回7日間反復投与の結果、良好な忍容性が確認された。また、日本人と非日本人健康成人のダプトマイシンの血中薬物動態プロファイルはおおむね類似していたため、日本人と非日本人の本剤の薬物動態は同様であると考えた（DAP-00-02試験及びDAP-ADT-04-02試験）[2.7.2.3.1項]。

日本人 MRSA 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（002試験）では、皮膚・軟部組織感染症に4 mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎に6 mg/kg を1日1回投与した。本試験は海外臨床試験から得られた結果を確認するために実施し、本試験により、本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg 1日1回投与の有効性が示され、安全性及び忍容性が十分良好であることを確認した[2.7.4項]。

また、本邦及び海外での臨床分離株に対する本剤の薬剤感受性は、おおむね同様であった[2.6.2.2.2.1項]。

さらに、2つの海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）では、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対して、本剤4 mg/kg を1日1回7～14日間投与し、本剤の良好な安全性及び対照薬に対する有効性の非劣性が示された。また、MRSA 感染症に対しても、本剤は、対照薬（バンコマイシン1g 1日2回投与）と同程度の有効性が認められた。さらに、海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎に対して本剤6 mg/kg を1日1回10～42日間投与し、本剤の良好な安全性及び対照薬に対する有効性の非劣性が示され、MRSA 感染症でも、対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と同程度の有効性が認められた。

以上のことから、本剤は、皮膚・軟部組織感染症に対しては4 mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎に対しては6 mg/kg の1日1回投与が日本人での用法・用量として最も妥当であると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続

本剤は MRSA 感染症に対する抗菌薬であり、対象疾患の性質上、長期投与は行わないため、効果の持続性は検討していない。

2.7.3.5.2 耐薬性

2.7.3.5.2.1 in vitro試験

本剤の耐性については[2.6.2.2.2.6 項]に記載した。

2.7.3.5.2.2 ヒトにおける本剤に対する感受性

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、投与期間中に MRSA に対する本剤の MIC の最高値が2 µg/mL に上昇した患者が2例みられた。2例とも臨床効果（有効性評価委員会判定）は無効であったが、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は1例が有効、1例が無効であった。以下に、この2例の有効性に関する詳細を示す。

割付番号10024

本患者は、71歳女性の MRSA による手術創の二次感染患者で、ダプトマイシン4 mg/kg 群に組み入れられ、14日間投与した。スクリーニング時の MRSA に対する本剤の MIC は0.5 µg/mL であったが、投与8日目、10日目及び12日目に検出された MRSA に対する本剤の MIC はいずれも、2 µg/mL となった。その後、投与終了時（投与14日目）の2つの検体に対する本剤の MIC は0.25 及び2 µg/mL であり、投与終了後3日目も2 µg/mL であった。本患者の投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）は無効（治癒せず）であり、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）も無効（存続）であった。追跡有効性調査は、投与終了時調査で臨床効果が無効であったため、実施しなかった。なお、遺伝子解析（パルスフィールドゲル電気泳動）の結果、スクリーニング時に検出された MRSA は、治験薬投与期間中に検出された MRSA と異なる遺伝子背景をもつ分離株であったが、治験薬投与期間中に検出された MIC が0.25及び2 µg/mL の MRSA は同一の分離株であると考えられた[資料5.4: 62]。

本患者の母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータは、投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効であった患者の平均値と比較し、同程度もしくは上回っていた。

割付番号30002

本患者は、70歳女性の MRSA による敗血症患者で、ダプトマイシン6 mg/kg 群に組み入れられ、42日間投与した。スクリーニング時の MRSA に対する本剤の MIC は0.5 µg/mL であったが、投与33日目、37日目及び40日目に検出された MRSA に対する本剤の MIC はいずれも、2 µg/mL となった。本患者の投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）は無効（治癒せず）とされたが、MRSA は検出されず、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は有効（消失）であった。追跡有効性調査は、投与終了時調査で臨床効果が無効であったため、実施しなかった。

なお、遺伝子解析（パルスフィールドゲル電気泳動）の結果、スクリーニング時に検出された MRSA は、治験薬投与期間中に検出された MRSA と同一の分離株であると考えられた[資料5.4: 62]。

本患者の母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータは、投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効であった患者の平均値よりも下回っていた。

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg が投与された534例から検出された MRSA 臨床分離株で、投与期間中に MRSA に対する本剤の MIC が感受性基準[資料5.4: 38]を超えた（本剤投与後の MIC の最高値が2 µg/mL）事例は報告されなかった。

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、ダプトマイシン6 mg/kg 群の120例中5例から検出された臨床分離株で、投与期間中に MRSA に対する本剤の MIC が感受性基準[資料5.4: 38]を超えた（本剤投与後の MIC の最高値が2 µg/mL）。これらはすべて臨床効果（有効性評価委員会判定）が無効となった。

これらのデータより、現時点では、本剤の明確な耐性の基準は示されていない。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3: 1 申請適応症ごとの追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）

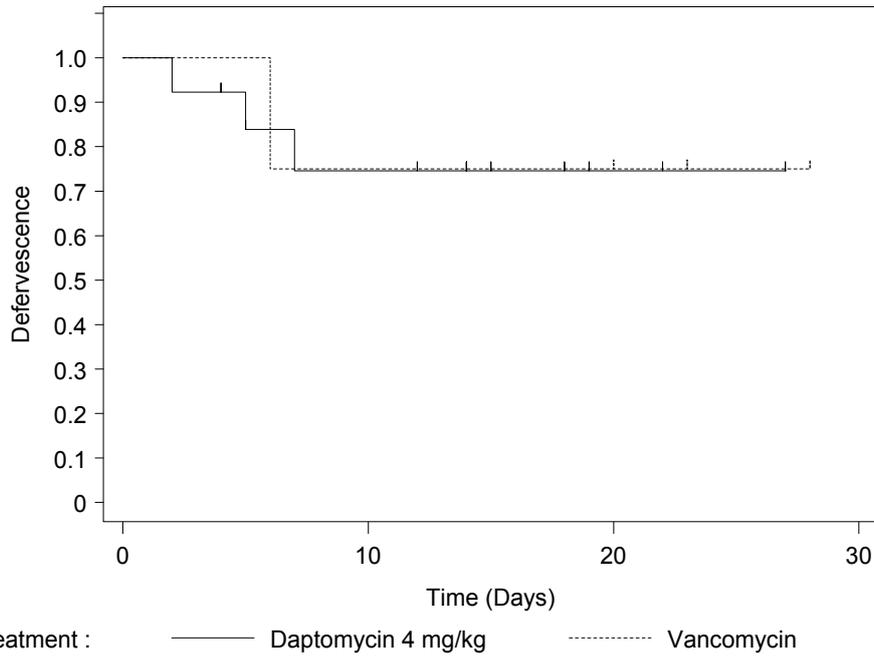
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)							バンコマイシン (N=19)						
	m [†]	治癒	改善	治癒せず	評価不能	有効 [‡]	有効率(%) [§]	m [†]	治癒	改善	治癒せず	評価不能	有効 [‡]	有効率(%) [§]
皮膚・軟部組織感染症	55	22	26	6	1	48	87.3	19	4	13	1	1	17	89.5
深在性皮膚感染症	6	3	2	1	0	5	83.3	0	0	0	0	0	0	-
せつ	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
よう	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
蜂巣炎	5	3	1	1	0	4	80.0	0	0	0	0	0	0	-
丹毒	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
膿瘍性疾患	1	0	1	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	16	17	5	0	33	86.8	13	2	10	0	1	12	92.3
外傷の二次感染	3	2	1	0	0	3	100.0	1	0	1	0	0	1	100.0
手術創の二次感染	25	11	11	3	0	22	88.0	9	2	6	0	1	8	88.9
熱傷の二次感染	9	2	5	2	0	7	77.8	3	0	3	0	0	3	100.0
胃瘻造設部の二次感染	1	1	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
びらん・潰瘍の二次感染	9	2	7	0	0	9	100.0	5	1	3	1	0	4	80.0
潰瘍の二次感染（糖尿病性）	2	0	2	0	0	2	100.0	1	1	0	0	0	1	100.0
潰瘍の二次感染（非糖尿病性）	5	2	3	0	0	5	100.0	1	0	0	1	0	0	0.0
褥瘡の二次感染	2	0	2	0	0	2	100.0	3	0	3	0	0	3	100.0
その他	2	1	0	0	1	1	50.0	1	1	0	0	0	1	100.0
伝染性膿痂疹	1	0	0	0	1	0	0.0	0	0	0	0	0	0	-
背部膿皮症	0	0	0	0	0	0	-	1	1	0	0	0	1	100.0
乾癬の二次感染	1	1	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
†	m : 診断名ごとの例数													
‡	有効 = 治癒 + 改善													
§	有効率 = 有効 / m × 100 (%)													

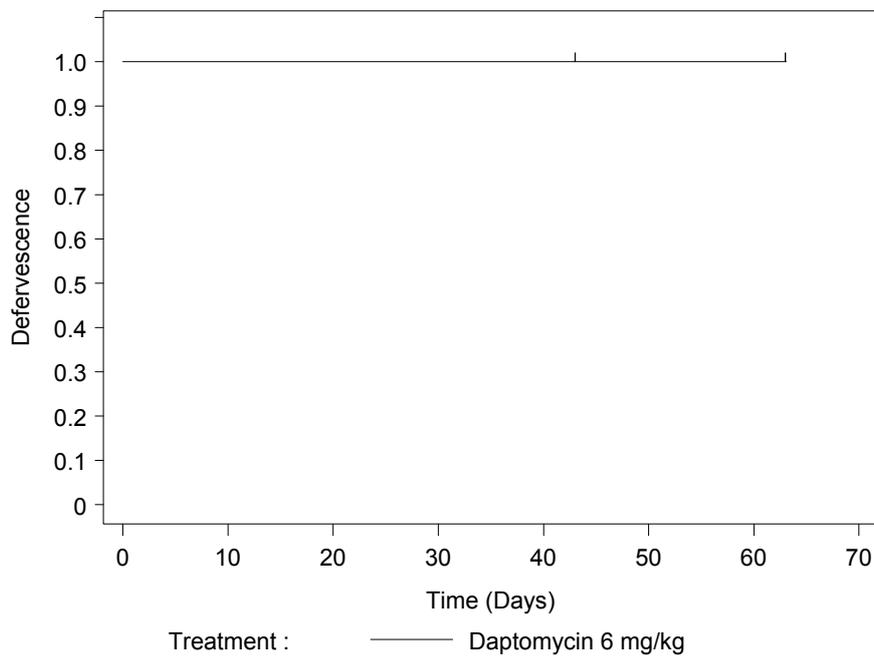
付録 2.7.3: 2 申請適応症ごとの投与終了時調査の臨床効果（治験責任医師判定）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=54)							バンコマイシン (N=19)						
	m [†]	治癒	改善	治癒せず	評価不能	有効 [‡]	有効率(%) §	m [†]	治癒	改善	治癒せず	評価不能	有効 [‡]	有効率(%) §
皮膚・軟部組織感染症	54	14	33	6	1	47	87.0	19	0	18	1	0	18	94.7
深在性皮膚感染症	6	2	3	1	0	5	83.3	0	0	0	0	0	0	-
せつ	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
よう	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
蜂巣炎	5	2	2	1	0	4	80.0	0	0	0	0	0	0	-
丹毒	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
膿瘍性疾患	1	0	1	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	37	9	23	5	0	32	86.5	13	0	13	0	0	13	100.0
外傷の二次感染	3	2	1	0	0	3	100.0	1	0	1	0	0	1	100.0
手術創の二次感染	24	5	16	3	0	21	87.5	9	0	9	0	0	9	100.0
熱傷の二次感染	9	1	6	2	0	7	77.8	3	0	3	0	0	3	100.0
胃瘻造設部の二次感染	1	1	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
びらん・潰瘍の二次感染	9	2	7	0	0	9	100.0	5	0	4	1	0	4	80.0
潰瘍の二次感染（糖尿病性）	2	0	2	0	0	2	100.0	1	0	1	0	0	1	100.0
潰瘍の二次感染（非糖尿病性）	5	2	3	0	0	5	100.0	1	0	0	1	0	0	0.0
褥瘡の二次感染	2	0	2	0	0	2	100.0	3	0	3	0	0	3	100.0
その他	2	1	0	0	1	1	50.0	1	0	1	0	0	1	100.0
伝染性膿痂疹	1	0	0	0	1	0	0.0	0	0	0	0	0	0	-
背部膿皮症	0	0	0	0	0	0	-	1	0	1	0	0	1	100.0
乾癬の二次感染	1	1	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	-
†	m : 診断名ごとの例数													
‡	有効 = 治癒 + 改善													
§	有効率 = 有効 / m × 100 (%)													

付録 2.7.3: 3 解熱までの時間（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）



付録 2.7.3: 4 解熱までの時間（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）



付録 2.7.3: 5 CRP の推移 (MITT-MRSA 集団、002 試験)

時点	投与群	例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
CRP (mg/dL)										
4 日目	ダブトマイシン4 mg/kg	52	3.71	3.605	2.79	3.605	-0.91	2.453	(-1.594, -0.228)	0.010
7 日目	ダブトマイシン4 mg/kg	28	4.05	4.057	2.25	3.143	-1.80	3.665	(-3.216, -0.374)	0.015
EOT [†]	ダブトマイシン4 mg/kg	54	3.97	4.270	2.53	4.882	-1.43	4.100	(-2.552, -0.314)	0.013
TOC [‡]	ダブトマイシン4 mg/kg	9	4.21	2.554	2.85	2.454	-1.36	2.633	(-3.386, 0.661)	0.159
4 日目	バンコマイシン	15	6.80	10.776	4.40	6.907	-2.40	4.850	(-5.083, 0.289)	0.076
7 日目	バンコマイシン	11	7.02	10.970	2.59	3.222	-4.43	9.856	(-11.050, 2.192)	0.167
EOT [†]	バンコマイシン	18	5.93	9.989	2.16	3.451	-3.78	9.543	(-8.522, 0.969)	0.111
TOC [‡]	バンコマイシン	4	1.31	1.100	2.63	4.482	1.32	3.383	(-4.067, 6.697)	0.494
4 日目	ダブトマイシン6 mg/kg	4	12.36	8.532	6.22	3.009	-6.14	5.579	(-15.014, 2.739)	0.115
7 日目	ダブトマイシン6 mg/kg	4	12.36	8.532	4.44	1.443	-7.92	8.829	(-21.966, 6.131)	0.171
EOT [†]	ダブトマイシン6 mg/kg	4	12.36	8.532	6.59	4.713	-5.77	12.219	(-25.213, 13.673)	0.415
TOC [‡]	ダブトマイシン6 mg/kg	1	17.91	-	5.95	-	-11.96	-	-	-
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査										

付録 2.7.3: 6 白血球数の推移 (MITT-MRSA 集団、002 試験)

時点	投与群	例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
白血球数 (μL)										
4 日目	ダプトマイシン4 mg/kg	53	7586	3095.4	6822	2184.7	-764	2411.2	(-1428.4, -99.2)	0.025
7 日目	ダプトマイシン4 mg/kg	28	7964	3028.5	6535	2784.3	-1429	3220.7	(-2677.4, -179.7)	0.027
EOT [†]	ダプトマイシン4 mg/kg	55	7721	3141.2	6779	2600.6	-942	2585.7	(-1641.2, -243.2)	0.009
TOC [‡]	ダプトマイシン4 mg/kg	11	8436	2395.1	7318	2703.3	-1118	3965.6	(-3782.3, 1545.9)	0.372
4 日目	バンコマイシン	16	7470	4019.3	6886	3011.8	-584	2183.4	(-1747.8, 579.1)	0.301
7 日目	バンコマイシン	11	8065	4309.4	6885	2518.4	-1181	3788.6	(-3726.1, 1364.3)	0.326
EOT [†]	バンコマイシン	19	7387	3680.3	5848	2509.1	-1538	3094.1	(-3029.7, -47.1)	0.044
TOC [‡]	バンコマイシン	5	6206	2871.4	5244	2069.7	-962	1100.1	(-2328.0, 404.0)	0.122
4 日目	ダプトマイシン6 mg/kg	4	14063	2313.5	9435	4402.7	-4628	4225.8	(-11351.6, 2096.6)	0.116
7 日目	ダプトマイシン6 mg/kg	4	14063	2313.5	11703	5095.6	-2360	4655.9	(-9768.5, 5048.5)	0.385
EOT [†]	ダプトマイシン6 mg/kg	4	14063	2313.5	10313	7082.9	-3750	5714.0	(-12842.3, 5342.3)	0.281
TOC [‡]	ダプトマイシン6 mg/kg	1	15100	-	4100	-	-11000	-	-	-
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査										

付録 2.7.3: 7 投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）別の

薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約

（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団[†]、002 試験、母集団薬物動態解析）

	N	有効 平均±標準偏差	N	無効 平均±標準偏差	幾何平均比 [‡] (95%信頼区間)
C _{24hr} (µg/mL)	45	7.0± 3.9	6	6.5± 3.8	1.07 (0.63, 1.83)
C _{max} (µg/mL)	45	42.4± 11.6	6	53.7± 10.4	0.77 (0.58, 1.01)
AUC _{0-24hr} (µg•hr/mL)	45	370.1± 129.6	6	407.5± 123.3	0.89 (0.65, 1.22)
C _{max} /MIC [§]	45	101.8± 43.8	6	113.0± 47.4	0.88 (0.60, 1.29)
AUC _{0-24hr} /MIC [§]	45	899.5± 506.4	6	860.2± 394.4	1.02 (0.67, 1.56)
[†] 利用可能な薬物動態パラメータが得られていない患者を除く [‡] 有効/無効 [§] スクリーニング時					

付録 2.7.3: 8 投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）別の

薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約

（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団[†]、002 試験、母集団薬物動態解析）

	N	有効 [‡] 平均±標準偏差	N	無効 [§] 平均±標準偏差	幾何平均比 (95%信頼区間)
C _{24hr} (µg/mL)	23	7.1± 3.6	25	6.9± 4.3	1.07 (0.75, 1.51)
C _{max} (µg/mL)	23	43.0± 11.9	25	46.0± 11.8	0.93 (0.78, 1.10)
AUC _{0-24hr} (µg•hr/mL)	23	375.9± 124.8	25	385.0± 142.3	0.98 (0.80, 1.20)
C _{max} /MIC [¶]	23	98.6± 33.3	25	116.3± 57.5	0.89 (0.70, 1.13)
AUC _{0-24hr} /MIC [¶]	23	857.9± 316.8	25	999.8± 674.2	0.94 (0.71, 1.23)
[†] 利用可能な薬物動態パラメータが得られていない患者を除く [‡] 有効：消失 + 推定消失 [§] 無効：存続 + 推定存続 有効/無効 [¶] スクリーニング時					

付録 2.7.3: 9 投与終了時の臨床効果（有効性評価委員会判定）別の

薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約

（敗血症、MITT-MRSA 集団[†]、002 試験、母集団薬物動態解析）

	N	有効 平均±標準偏差	N	無効 平均±標準偏差
C _{24hr} (µg/mL)	2	12.6± 0.9	2	8.0± 0.1
C _{max} (µg/mL)	2	45.0± 8.0	2	47.9± 2.3
AUC _{0-24hr} (µg•hr/mL)	2	523.5± 81.3	2	426.5± 27.6
C _{max} /MIC [‡]	2	89.9± 16.0	2	95.8± 4.5
AUC _{0-24hr} /MIC [‡]	2	1047.0± 162.6	2	853.0± 55.2
[†] 利用可能な薬物動態パラメータが得られていない患者を除く [‡] スクリーニング時				

付録 2.7.3: 10 投与終了時の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）別の薬物動態パラメータ及び薬剤感受性の要約
（敗血症、MITT-MRSA 集団[†]、002 試験、母集団薬物動態解析）

	N	有効 [‡] 平均±標準偏差	N	無効 [§] 平均±標準偏差
C _{24hr} (µg/mL)	4	10.3± 2.7	0	.
C _{max} (µg/mL)	4	46.4± 5.1	0	.
AUC _{0-24hr} (µg•hr/mL)	4	475.0± 74.8	0	.
C _{max} /MIC	4	92.9± 10.2	0	.
AUC _{0-24hr} /MIC	4	950.0± 149.6	0	.
[†] 利用可能な薬物動態パラメータが得られていない患者を除く [‡] 有効：消失 + 推定消失 [§] 無効：存続 + 推定存続 スクリーニング時				

付録 2.7.3: 11 MIC ごとの投与終了時調査の MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（皮膚・軟部組織感染症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

ダプトマイシンのスクリーニング時の MIC (µg/mL)	0.12 (N=0)	0.25 (N=12)	0.5 (N=36)	1 (N=2)	> 2 (N=0)
有効 [†] (%)	0 (-)	4 (33.3)	20 (55.6)	0 (0.0)	0 (-)
無効 [‡] (%)	0 (-)	8 (66.7)	16 (44.4)	2 (100.0)	0 (-)
[†] 有効：消失 + 推定消失 [‡] 無効：存続 + 推定存続					

付録 2.7.3: 12 MIC ごとの投与終了時調査の MRSA に対する微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（敗血症、MITT-MRSA 集団、002 試験）

ダプトマイシンのスクリーニング時の MIC (µg/mL)	0.12 (N=0)	0.25 (N=0)	0.5 (N=4)	1 (N=0)	> 2 (N=0)
有効 [†] (%)	0 (-)	0 (-)	4 (100.0)	0 (-)	0 (-)
無効 [‡] (%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)
[†] 有効：消失 + 推定消失 [‡] 無効：存続 + 推定存続					

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)

2.7 臨床概要 2.7.4 臨床的安全性

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
付録一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1 安全性評価方法.....	10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	11
2.7.4.1.2.1 国内臨床試験.....	11
2.7.4.1.2.2 海外臨床試験.....	12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	15
2.7.4.1.3.1 国内臨床試験.....	15
2.7.4.1.3.2 海外臨床試験.....	18
2.7.4.2 有害事象.....	20
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	20
2.7.4.2.1.1 国内臨床試験.....	20
2.7.4.2.1.2 海外臨床試験.....	22
2.7.4.2.1.3 比較的良好にみられる有害事象.....	24
2.7.4.2.1.3.1 国内臨床試験.....	24
2.7.4.2.1.3.2 海外臨床試験.....	33
2.7.4.2.1.4 死亡.....	43
2.7.4.2.1.4.1 国内臨床試験.....	43
2.7.4.2.1.4.2 海外臨床試験.....	44
2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象.....	46
2.7.4.2.1.5.1 国内臨床試験.....	46
2.7.4.2.1.5.2 海外臨床試験.....	47
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象.....	57
2.7.4.2.1.6.1 国内臨床試験.....	57
2.7.4.2.1.6.2 海外臨床試験.....	58
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	64
2.7.4.2.1.7.1 筋骨格系および結合組織障害.....	64
2.7.4.2.1.7.2 神経系障害.....	65
2.7.4.2.1.7.3 胃腸障害.....	65
2.7.4.2.1.7.4 肝機能障害.....	66
2.7.4.2.1.7.5 腎機能障害.....	66
2.7.4.2.1.7.6 過敏症及びアレルギー.....	67

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	68
2.7.4.3 臨床検査値の評価	68
2.7.4.3.1 国内臨床試験	68
2.7.4.3.2 海外臨床試験	71
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	71
2.7.4.4.1 国内臨床試験	71
2.7.4.4.2 海外臨床試験	71
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	72
2.7.4.5.1 内因性要因	72
2.7.4.5.1.1 年齢	72
2.7.4.5.1.2 肥満（体重）	72
2.7.4.5.1.3 腎機能障害	73
2.7.4.5.1.4 肝機能障害	74
2.7.4.5.1.5 小児患者	74
2.7.4.5.2 外因性要因	74
2.7.4.5.3 薬物相互作用	74
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用	75
2.7.4.5.5 過量投与	75
2.7.4.5.6 薬物乱用	76
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象	76
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	76
2.7.4.6 市販後データ	76
2.7.4.6.1 全世界における市販後の使用経験	76
2.7.4.6.2 使用患者数	77
2.7.4.6.3 重篤な有害事象	78
2.7.4.6.4 特別な患者集団	81
2.7.4.6.5 市販後データの結論	83
2.7.4.7 付録	84

表一覧

	頁
表 2.7.4: 1	安全性評価対象試験一覧.....7
表 2.7.4: 2	治験薬の投与期間 (002 試験) 11
表 2.7.4: 3	海外第Ⅲ相試験の投与期間 (cSSSI試験 [†]) 12
表 2.7.4: 4	海外第Ⅲ相試験の投与期間 (0102 試験) 12
表 2.7.4: 5	海外臨床試験での感染症患者のダプトマイシン曝露状況..... 13
表 2.7.4: 6	海外単回投与試験での非感染症被験者のダプトマイシン曝露状況..... 14
表 2.7.4: 7	海外反復投与試験での非感染症被験者のダプトマイシン曝露状況..... 14
表 2.7.4: 8	国内第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性 (連続値、002 試験) 15
表 2.7.4: 9	国内第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性 (分類値、002 試験) 16
表 2.7.4: 10	海外第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性 (cSSSI試験 [†]) 18
表 2.7.4: 11	海外第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性 (0102 試験) 19
表 2.7.4: 12	国内第Ⅲ相試験の臨床症状の有害事象の要約 (002 試験) 21
表 2.7.4: 13	国内第Ⅲ相試験の臨床検査値の有害事象の要約 (002 試験) 21
表 2.7.4: 14	海外第Ⅲ相試験の有害事象の要約 (cSSSI試験 [†]) 22
表 2.7.4: 15	海外第Ⅲ相試験の有害事象の要約 (0102 試験) 23
表 2.7.4: 16	国内第Ⅲ相試験での臨床症状の有害事象 (002 試験) 25
表 2.7.4: 17	国内第Ⅲ相試験での臨床症状の副作用 (002 試験) 28
表 2.7.4: 18	国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の有害事象 (002 試験) 30
表 2.7.4: 19	国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の副作用 (002 試験) 31
表 2.7.4: 20	海外第Ⅲ相試験での有害事象 —いずれかの投与群で1%以上に発現した事象— (cSSSI試験 [†]) 34
表 2.7.4: 21	海外第Ⅲ相試験での副作用 —いずれかの投与群で1%以上に発現した事象— (cSSSI試験 [†]) 36
表 2.7.4: 22	海外第Ⅲ相試験での有害事象 —いずれかの投与群で5%以上に発現した事象— (0102 試験) 37
表 2.7.4: 23	海外第Ⅲ相試験での副作用 (0102 試験) —いずれかの投与群で1%以上に発現 した事象—..... 39
表 2.7.4: 24	非日本人健康成人における単回投与試験での有害事象 (DAP-001 試験) 41
表 2.7.4: 25	非日本人健康成人における2分間反復投与試験での有害事象 (DAP-003 試験) 42
表 2.7.4: 26	国内第Ⅲ相試験での死亡例の一覧 (002 試験) 43
表 2.7.4: 27	海外第Ⅲ相試験での死亡例の一覧 (cSSSI試験 [†]) 44
表 2.7.4: 28	海外第Ⅲ相試験での死亡例の一覧 (0102 試験) 45
表 2.7.4: 29	国内第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (002 試験) 46
表 2.7.4: 30	海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (cSSSI試験 [†]) 48
表 2.7.4: 31	海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (0102 試験) 52

表 2.7.4: 32	国内第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧 (002 試験)	58
表 2.7.4: 33	海外第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧 (cSSSI試験 [†])	60
表 2.7.4: 34	海外第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧 (0102 試験)	63
表 2.7.4: 35	国内第Ⅲ相試験での腎毒性に関する有害事象の要約 (002 試験)	67
表 2.7.4: 36	海外第Ⅲ相試験での腎毒性に関する有害事象の要約 (0102 試験)	67
表 2.7.4: 37	国内第Ⅲ相試験でのCPKの集計 (002 試験)	70
表 2.7.4: 38	全有害事象の器官別大分類一覧 (2009年9月12日～2010年3月11日)	79
表 2.7.4: 39	本調査対象期間中に全患者で報告が多かった有害事象の 高齢者との比較—上位 10位まで— (2009年9月12日～2010年3月11日)	80

付録一覧

付録 2.7.4: 1	臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 2	臨床症状の副作用の因果関係別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 3	臨床症状の有害事象の程度別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 4	臨床症状の副作用の程度別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 5	臨床検査値の有害事象の因果関係別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 6	臨床検査値の副作用の因果関係別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 7	臨床検査値の有害事象発現例数 (単回投与、001 試験)
付録 2.7.4: 8	被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧 (単回投与、001 試験)
付録 2.7.4: 9	臨床検査値の有害事象発現例数 (反復投与、001 試験)
付録 2.7.4: 10	被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧 (反復投与、001 試験)
付録 2.7.4: 11	有害事象の器官別大分類 (cSSSI 試験)
付録 2.7.4: 12	副作用の器官別大分類 (cSSSI 試験)
付録 2.7.4: 13	有害事象の器官別大分類 (0102 試験)
付録 2.7.4: 14	副作用の器官別大分類 (0102 試験)
付録 2.7.4: 15	臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002 試験)
付録 2.7.4: 16	臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)
付録 2.7.4: 17	バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002 試験)
付録 2.7.4: 18	バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)
付録 2.7.4: 19	心電図の推移 (002 試験)
付録 2.7.4: 20	臨床症状の有害事象の体重別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 21	臨床検査値の有害事象の体重別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 22	臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002 試験)
付録 2.7.4: 23	臨床検査値の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002 試験)

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称 (英語)	省略していない名称 (日本語)
9801試験	—	DAP-SST-98-01試験
9801B 試験	—	DAP-SST-98-01B 試験
9901試験	—	DAP-SST-99-01試験
0102試験	—	DAP-IE-01-02試験
CA-MRSA	Community-acquired MRSA	市中感染型 MRSA
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSSSI	complicated Skin and Skin Sturucture Infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
cSSSI 試験	—	DAP-SST-98-01試験、DAP-SST-98-01B 試験及び DAP-SST-99-01試験 (主な参考資料)
GISA	Glycopeptide- intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	グリコペプチド中等度耐性黄色ブドウ球菌
Cubist 社	Cubist Pharmaceuticals, Inc	米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc
Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
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
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
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
VISA	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>	バンコマイシン耐性腸球菌
VRSA	Vancomycin -resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ダプトマイシンの安全性評価対象試験の一覧を[表2.7.4: 1]に示す。

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（001試験）、日本人 MRSA 感染症患者を対象とした国内第 III 相試験（002試験）、並びに非日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（DAP-001試験及び DAP-003試験） [2.7.6.2.1 項] [2.7.6.2.7 項] [2.7.6.2.8 項]を用いた。

また、参考資料として、海外で Cubist 社が実施した主要な第 III 相試験である、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）患者を対象とした2試験 [DAP-SST-98-01試験（以下、9801試験）及び DAP-SST-99-01試験（以下、9901試験）]、黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした1試験 [DAP-IE-01-02試験（以下、0102試験）]、並びにグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者16例を対象とした小規模試験 [DAP-SST-98-01B 試験（以下、9801B 試験）] を用いた。グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした3試験（9801試験、9901試験及び9801B 試験）の結果は cSSSI 試験として併合し、本項に示した。さらに、Cubist 社及び Lilly 社が実施した薬物相互作用試験及び特殊集団での安全性試験データも記載した。

表 2.7.4: 1 安全性評価対象試験一覧

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

表 2.7.4: 1 安全性評価対象試験一覧（続き）

分類	試験番号	対象	安全性解析対象例	ダプトマイシンの投与期間
参考資料（すべて非日本人対象試験）				
第 I 相	B8B-MC-AVAP	健康成人	DAP 3 mg/kg（1日2回）：5例 DAP 4 mg/kg（1日2回）：5例 プラセボ（1日2回）：4例	14日間
	DAP-00-04	健康成人	DAP 4 mg/kg：7例	単回投与
	DAP-00-02	健康成人	DAP 4、6、8 mg/kg：各6例 プラセボ：6例	7日間（4、6 mg/kg） 14日間（8 mg/kg）
	DAP-ADT-04-02	健康成人	DAP 6、8 mg/kg：各6例 DAP 10、12 mg/kg：各9例 プラセボ：6例	4日間（6、8 mg/kg） 14日間（10、12 mg/kg）
	B8B-LC-AVAC	健康成人	¹⁴ C 標識 DAP 1 mg/kg：5例	単回投与
	DAP-GER-01-11	健康高齢者、健康成人	DAP 4 mg/kg：24例 （高齢者12例、若年者12例）	単回投与
	DAP-OBSE-01-07	中等度/高度肥満成人、健康成人	DAP 4 mg/kg：25例 （中等度肥満6例、高度肥満7例、健康成人12例）	単回投与
	DAP-HEP-00-09	肝機能障害患者、健康成人	DAP 6 mg/kg：19例 （肝機能障害10例、健康成人9例）	単回投与
	DAP-00-01	腎機能障害患者（軽度、中等度、重度、透析中の末期腎不全）、健康成人	DAP 4 mg/kg：29例 〔腎機能障害患者24例、健康成人（±プロベネシド）5例〕	単回投与
	DAP-MDRI-01-09	中等度腎機能障害患者	DAP 4 mg/kg：4例 DAP 6 mg/kg：4例	14日間（4 mg/kg） 11日間（6 mg/kg）
	DAP-REN-02-03	血液透析中の末期腎不全患者	DAP 8 mg/kg（初回） + 6 mg/kg（2～3日に1回）：13例 プラセボ：12例	19日間
	DAP-REN-07-01	血液／腹膜透析中の末期腎不全患者	DAP 6mg/kg（2日に1回）：16例 （血液透析7例、腹膜透析9例）	5日間
	DAP-PEDS-05-01	グラム陽性菌による小児感染症患者（2～17歳）	DAP 4 mg/kg：25例 （12～17歳8例、7～11歳8例、2-6歳9例）	単回投与
	DAP-PEDS-07-02	グラム陽性菌による小児感染症患者（2～6歳）	DAP 8 mg/kg：6例 DAP 10 mg/kg：6例	単回投与
	DAP-STAT-01-10	シンバスタチン服用患者	DAP 4mg/kg：10例 ±シンバスタチン プラセボ：10例	14日間
	DAP-DIW-01-08	健康成人	DAP 6 mg/kg：16例 ±ワルファリン	9日間
	DAP-DI-01-01	健康成人	DAP 6 mg/kg：18例 ±アズトレオナム	単回投与
B8B-LC-AVAJ	健康成人男性	DAP 2 mg/kg：6例 +トブラマイシン	単回投与	
DAP-QTNC-01-06	健康成人	DAP 6 mg/kg：60例 プラセボ：60例	14日間	

表 2.7.4: 1 安全性評価対象試験一覧（続き）

分類	試験番号	対象	安全性解析対象例	ダプトマイシンの 投与期間
第 II 相	B8B-MC-AVAE/ B8B-EW-AVAG	グラム陽性菌によ る菌血症、感染性心 内膜炎、骨・関節感 染症、肺炎、尿路感 染症、及び皮膚・軟 部組織感染症患者	DAP 2 mg/kg : 80例 対照薬 : 81例	5～28日間
	B8B-MC-AVAM	グラム陽性菌によ る菌血症及び感染 性心内膜炎患者	DAP 6 mg/kg（初回） + 3 mg/kg（1日2回） : 89例 対照薬 : 35例	7～42日間
	DAP-HDSD-06-0 1	グラム陽性菌によ る複雑性皮膚・軟部 組織感染症患者	DAP 10 mg/kg : 48例 対照薬 : 48例	4日間
第 III 相	DAP-SST-98-01 （以下、9801）	グラム陽性菌によ る複雑性皮膚・軟部 組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 265例 対照薬 : 265例	7～14日間
	DAP-SST-99-01 （以下、9901）	グラム陽性菌によ る複雑性皮膚・軟部 組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 269例 対照薬 : 293例	7～14日間
	DAP-IE-01-02 （以下、0102）	黄色ブドウ球菌に よる菌血症、感染性 心内膜炎患者	DAP 6 mg/kg : 120例 対照薬 : 116例	10～42日間
	DAP-SST-98-01 B （以下、9801B）	グラム陽性菌によ る複雑性皮膚・軟部 組織感染症患者	DAP 4 mg/kg : 16例	5～14日間
	DAP-CAP-00-05	肺炎球菌による市 中感染性肺炎患者	DAP 4 mg/kg : 355例 対照薬 : 359例	5～14日間
市 販 後	DAP-4REN-03-0 6	腎不全の複雑性皮 膚・軟部組織感染症 患者	DAP 4 mg/kg 1日1回 : 1例 DAP 4 mg/kg 2日に1回（入院中）、 週3回（退院後） : 7例 対照薬 : 5例	14日間

DAP：ダプトマイシン、記載のない試験は1日1回、30分間点滴静脈内投与

2.7.4.1.1.1 安全性評価方法

評価資料である国内臨床試験（001試験、002試験）及び海外臨床試験（DAP001試験、DAP003試験）の安全性評価項目は有害事象、臨床検査値（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見（002試験を除く）、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）、12誘導心電図とした。有害事象の収集は自発報告によるものとした。

有害事象とは、治験薬（対照薬を含む）との因果関係にかかわらず、治験薬使用と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない、身体の構造的（徴候）、機能的（症状）、又は化学的（臨床検査データ）変化とした。なお、治験薬投与開始前から存在した状態が、治験薬使用と時間的に関連して悪化した場合（頻度や程度に、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合）も、有害事象として扱った。

有害事象の発現例数の集計には、同一患者に2件以上の有害事象が発現した場合には、1例として取り扱った。

有害事象の因果関係は国内臨床試験では、5段階で評価し、このうち「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」を治験薬との因果関係を否定できない有害事象、すなわち「副作用」として取り扱い、「考えにくい」及び「確実になし」を治験薬との因果関係を否定できる有害事象、すなわち「副作用ではない」として取り扱うこととした。

一方、海外臨床試験（DAP001試験、DAP003試験、9801試験、9801B試験、9901試験、0102試験）では有害事象の因果関係は3段階で評価し、このうち「あり」、「否定できない」を治験薬との因果関係を否定できない有害事象、すなわち「副作用」として取り扱い、「なし」を治験薬との因果関係を否定できる有害事象、すなわち「副作用ではない」として取り扱うこととした。

国内臨床試験（001試験、002試験）の有害事象名及び集計結果は、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が症例報告書に記載した有害事象名を「Medical Dictionary for Regulatory Activities /J version 11.0」（以下、MedDRA）の基本語（PT）に読み替えて記載した。海外臨床試験の有害事象名及び集計結果の和訳は、治験総括報告書に記載された事象名（英語）を、対応する版数の MedDRA の日本語の基本語を用いて記載した。

002試験でのダプトマイシン用量は、皮膚・軟部組織感染症で4 mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎で6 mg/kg と疾患により固定されているが、用量反応性を検討しないため、ダプトマイシン投与群は併合して評価した。

安全性解析対象集団は、治験薬が割り付けられ、治験薬を少なくとも1回投与された患者からなる。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内臨床試験

日本人第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシンを合計99例（4 mg/kg：88例、6 mg/kg：11例）、バンコマイシンを22例に投与した。

002試験での治験薬の投与期間を[表2.7.4: 2]に示す。

皮膚・軟部組織感染症の治験薬の平均投与期間は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で約10日、バンコマイシン群で約9日であり、ダプトマイシン4 mg/kg 群の投与期間は、バンコマイシン群と同程度であった。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎の平均投与期間は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で約19日であった。

表 2.7.4: 2 治験薬の投与期間
(002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症		敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)			
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)	バンコマイシン (N=22)	ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)					
患者数	88	22	11	99				
平均値	10.09	9.41	18.91	11.07				
標準偏差	3.61	3.51	12.15	5.86				
中央値	10.50	9.00	14.00	11.00				
最小値	1	3	8	1				
最大値	14	14	42	42				
(日)	n	%	n	%	n	%		
>=0 <= 1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0
> 1 <= 2	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.0
> 2 <= 7	30	34.1	7	31.8	0	0.0	30	30.3
> 7 <= 14	55	62.5	15	68.2	8	72.7	63	63.6
>14 <= 28	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	1.0
>28 <= 42	0	0.0	0	0.0	2	18.2	2	2.0
>42	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

第Ⅰ相試験（001試験）では、ダプトマイシン2、4、6、9、12 mg/kg が各6例に単回投与され、4、6、10 mg/kg が各6例に1日1回、7日間反復投与された。

2.7.4.1.2.2 海外臨床試験

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験2試験のうち DAP001試験では、ダプトマイシン6 mg/kgを16例（2分かけて静脈内注射）及び15例（30分かけて点滴静注）に単回投与した。DAP003試験では、ダプトマイシン4 mg/kgを8例、6 mg/kgを12例、及びプラセボを4例に、7日間にわたり1日1回、2分かけて静脈内注射した。

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした3つの海外第Ⅲ相試験（cSSSI試験）では、ダプトマイシン4 mg/kgを550例に投与し、対照薬 [バンコマイシン、又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、フルクロキサシリン、クロキサシリン）] を558例に投与した[表2.7.4: 3]。

cSSSI試験での治験薬の投与期間は、いずれの投与群でも7日以上14日以下が約70%であり、同程度であった[表2.7.4: 3]。

表 2.7.4: 3 海外第Ⅲ相試験の投与期間（cSSSI 試験[†]）

(日)	ダプトマイシン4 mg/kg (N=550)		対照薬 (N=558)	
	n	%	n	%
>= 0 <= 1	6	(1)	7	(1)
>= 2 <= 6	114	(21)	100	(18)
>= 7 <= 14	390	(71)	401	(72)
> 14	40	(7)	50	(9)

[†] 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、ダプトマイシン6 mg/kgを120例に投与し、対照薬 [バンコマイシン、又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、フルクロキサシリン、クロキサシリン）] を116例に投与した[表2.7.4: 4]。

0102試験の治験薬の平均投与期間は、ダプトマイシン6 mg/kg群が約18日、対照薬群が約20日であり、同程度であった[表2.7.4: 4]。

表 2.7.4: 4 海外第Ⅲ相試験の投与期間（0102 試験）

(日)	ダプトマイシン 6 mg/kg (N=120)	対照薬		
		合計 (N=116)	バンコマイシン [†] (N=53)	半合成ペニシリン (N=63)
平均（標準偏差）	17.7 (12.08)	19.7 (12.37)	17.9 (12.51)	21.2 (12.14)
中央値（範囲）	14.0 (1, 74)	15.0 (1, 57)	14.0 (1, 44)	15.0 (5, 57)

[†] 治験期間中に投与された薬剤がバンコマイシンのみであった患者

海外臨床試験での感染症患者のダプトマイシンの曝露状況を[表2.7.4: 5]に、非感染症被験者の曝露状況をそれぞれ[表2.7.4: 6]及び[表2.7.4: 7]に示す。

表 2.7.4: 5 海外臨床試験での感染症患者のダプトマイシン曝露状況

相	試験番号	対象	投与期間	ダプトマイシンの用量 (mg/kg)					対照薬
				2	4	6	8	10	
I	DAP-PEDS-05-01	グラム陽性菌による小児感染症患者	単回投与		25 [†]				
	DAP-PEDS-07-02	グラム陽性菌による小児感染症患者	単回投与				6	6	
II	B8B-MC-AVAE/B 8B-EW-AVAG	グラム陽性菌による菌血症、感染性心内膜炎、骨・関節感染症、肺炎、尿路感染症、及び皮膚・軟部組織感染症患者	5～28日間	80					81
	B8B-MC-AVAM	グラム陽性菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者	7～42日間			89 [‡]			35
	DAP-HDSD-06-01	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	3～4日間					48	48
III	9801	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	1～33日間		265				265
	9801B	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	3～10日間		16				
	9901	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	1～15日間		269				293
	0102	黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者	1～74日間			120			116
	DAP- CAP-00-05	肺炎球菌による市中感染性肺炎患者	1～23日間		355				359
市販後	DAP-4REN-03-06	腎不全の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者	1～15日間		8 [§]				5
合計 (人)				80	938	209	6	54	1,202
投与方法はすべて30分間の点滴静注									
† 1例は実際の投与量が0.5 mg/kg 未満であった。									
‡ 初回6 mg/kg、以降3 mg/kg 1日2回投与									
§ 1例は1日1回、7例は2日に1回 (入院中) 及び週3回 (退院後) 投与									

表 2.7.4: 6 海外単回投与試験での非感染症被験者のダプトマイシン曝露状況

試験番号	対象	ダプトマイシンの用量 (mg/kg)			
		1	2	4	6
DAP001	健康成人				16 [†]
					15
DAP-00-04	健康成人			7	
B8B-LC-AVAC	健康成人	5			
DAP-GER-01-11	健康高齢者、健康成人			24 [‡]	
DAP-OBSE-01-07	肥満成人、健康成人			25	
DAP-HEP-00-09	肝機能障害患者、健康成人				19
DAP-00-01	腎機能障害患者、健康成人			29	
DAP-MDRI-01-09	腎機能障害患者			4	4
DAP-DI-01-01	健康成人				
B8B-LC-AVAJ	健康成人男性		6		
合計 (人)		5	6	89	54

投与方法は[†]以外30分間の点滴静注
[†] 2分間静脈内投与
[‡] 4例は実際の投与量が5.3~8.4 mg/kg であった。

表 2.7.4: 7 海外反復投与試験での非感染症被験者のダプトマイシン曝露状況

試験番号	対象	投与期間 (日間)	ダプトマイシンの用量 (mg/kg)						フラ セボ [§]
			3	4	6	8	10	12	
DAP003	健康成人	7		8 [†]	12 [†]				4 [†]
DAP-00-02	健康成人	7		6	6				4
		14				6			2
DAP-ADT-04-02	健康成人	4			6	6			
		14					9	9	6
DAP-MDRI-01-09	腎機能障害患者	14		4					
		11			4				
DAP-REN-02-03	腎不全患者	3~19			13				12
DAP-REN-07-01	腎不全患者	3~5			16 [†]				
DAP-DIW-01-08	健康成人	9			16				
DAP-STAT-01-10	シンバスタチン服用患者	14		10					10
DAP-QTNC-01-06	健康成人	9~14			60				60
合計 (人)			0	32	129	12	9	9	98

投与時間は[†]以外30分間の点滴静注
[†] 2分間静脈内投与
[‡] 初回4 mg/kg、以降3 mg/kg (2日に1回)
[§] 初回6 mg/kg、以降4 mg/kg (2日に1回)
^{||} 初回8 mg/kg、以降6 mg/kg (2~3日に1回)
[¶] 2日に1回投与

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内臨床試験

第Ⅲ相試験（002試験）の安全性解析対象例の人口統計学的特性を[表2.7.4: 8]及び[表2.7.4: 9]に示す。皮膚・軟部組織感染症では、ダプトマイシン4 mg/kg群の男性の割合（53.4%）が、バンコマイシン群（68.2%）と比較してやや低かった。また、ダプトマイシン4 mg/kg群では、併用投与抗菌薬があった割合（22.7%）がバンコマイシン群（9.1%）と比較してやや高かった。その他の患者背景は、投与群間で同様の分布を示した。敗血症及び右心系感染性心内膜炎（ダプトマイシン6 mg/kg群）の患者は、女性の高齢者（65歳以上）が多く、皮膚・軟部組織感染症患者より高齢者、低体重、低クレアチニンクリアランスの割合が高かった。

第Ⅰ相試験（001試験）の人口統計学的特性は[資料5.3.3.1.1: P001]に記載した。

表 2.7.4: 8 国内第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性
(連続値、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症		敗血症及び右心系 感染性心内膜炎	合計 (N=121)
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)	バンコマイシン (N=22)	ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)	
年齢 (歳)				
患者数	88	22	11	121
平均値	65.6	61.7	77.7	66.0
標準偏差	16.0	17.1	10.9	16.2
中央値	69.0	70.0	82.0	70.0
最小値	22	29	50	22
最大値	92	82	88	92
体重 (kg)				
患者数	87	22	11	120
平均値	57.92	55.49	48.16	56.58
標準偏差	16.98	13.05	14.91	16.28
中央値	54.00	52.25	43.00	53.45
最小値	28.3	36.5	32.7	28.3
最大値	117.8	78.3	77.0	117.8
クレアチニンクリアランス (mL/分)				
患者数	87	22	10	119
平均値	87.59	90.49	63.70	86.12
標準偏差	46.72	39.61	25.50	44.35
中央値	78.14	78.17	61.84	74.72
最小値	23.1	37.7	32.1	23.1
最大値	260.8	153.7	106.3	260.8

表 2.7.4: 9 国内第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性
(分類値、002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系感 染性心内膜炎		合計 (N=121)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別								
男性	47	(53.4)	15	(68.2)	2	(18.2)	64	(52.9)
女性	41	(46.6)	7	(31.8)	9	(81.8)	57	(47.1)
年齢 (歳)								
<65	35	(39.8)	9	(40.9)	1	(9.1)	45	(37.2)
≥65	53	(60.2)	13	(59.1)	10	(90.9)	76	(62.8)
前治療抗菌薬 [†] の有無								
あり	10	(11.4)	2	(9.1)	5	(45.5)	17	(14.0)
なし	78	(88.6)	20	(90.9)	6	(54.5)	104	(86.0)
併用抗菌薬 [‡] の有無								
あり	20	(22.7)	2	(9.1)	9	(81.8)	31	(25.6)
なし	68	(77.3)	20	(90.9)	2	(18.2)	90	(74.4)
合併症の有無								
あり	86	(97.7)	21	(95.5)	11	(100.0)	118	(97.5)
なし	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	3	(2.5)
既往歴の有無								
あり	67	(76.1)	17	(77.3)	11	(100.0)	95	(78.5)
なし	21	(23.9)	5	(22.7)	0	(0.0)	26	(21.5)
クレアチニンクリアランス (mL/分)								
<30	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
≥30 <50	17	(19.3)	5	(22.7)	3	(27.3)	25	(20.7)
≥50 <80	28	(31.8)	7	(31.8)	4	(36.4)	39	(32.2)
≥80	41	(46.6)	10	(45.5)	3	(27.3)	54	(44.6)
体重 (kg)								
<40	9	(10.2)	2	(9.1)	3	(27.3)	14	(11.6)
≥40 <90	73	(83.0)	20	(90.9)	8	(72.7)	101	(83.5)
≥90	5	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.1)
スクリーニング時に検出された起炎菌 (グラム陽性菌)								
単独感染	71	(80.7)	20	(90.9)	9	(81.8)	100	(82.6)
<i>S. aureus</i> (MSSA)	11	(12.5)	2	(9.1)	2	(18.2)	15	(12.4)
<i>S. aureus</i> (MRSA)	50	(56.8)	17	(77.3)	3	(27.3)	70	(57.9)
<i>S. epidermidis</i> (MRSE)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(36.4)	4	(3.3)
<i>S. equisimilis</i>	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
<i>S. pyogenes</i>	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(1.7)
γ-Streptococcus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>E. faecalis</i>	5	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.1)
<i>E. faecium</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
MRSA との混合感染	5	(5.7)	2	(9.1)	1	(9.1)	8	(6.6)
<i>S. aureus</i> (MSSA) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>S. schleiferi</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>S. agalactiae</i>	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(9.1)	2	(1.7)

表 2.7.4: 9 国内第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性
(分類値、002 試験) (続き)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系感 染性心内膜炎		合計 (N=121)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>E. faecalis</i>	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>E. faecium</i>	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
その他の混合感染	7	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(5.8)
<i>S. aureus</i> (MSSA) + Coagulase Negative Staphylococcus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>S. aureus</i> (MSSA) + <i>S. haemolyticus</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>S. aureus</i> (MSSA) + <i>S. agalactiae</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>S. equisimilis</i> + <i>E. faecalis</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
α -Streptococcus + <i>E. faecalis</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>E. faecalis</i> + <i>E. gallinarum</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
<i>P. anaerobius</i> + <i>P. magnus</i>	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
グラム陽性菌の感染なし	5	(5.7)	0	(0.0)	1	(9.1)	6	(5.0)
スクリーニング時に検出された起炎菌 (グラム陰性菌)								
単独感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
MRSA との混合感染	4	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	5	(4.1)
その他の混合感染	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
グラム陰性菌の感染なし	82	(93.2)	21	(95.5)	11	(100.0)	114	(94.2)
† 治験薬投与開始前28日以内に使用された抗 MRSA 薬								
* 治験薬投与開始から終了までの間に使用された全身投与抗菌薬								

2.7.4.1.3.2 海外臨床試験

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験（cSSSI試験）の安全性解析対象例のベースラインでの人口統計学的及びその他の特性を[表2.7.4: 10]に示す。

ダプトマイシン4 mg/kg 群と対照薬群の患者背景はおおむね同様であった。平均体重は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で約80 kg、対照薬群で約79 kg であった。また、白人が過半数（ダプトマイシン4 mg/kg 群57%、対照薬群56%）で、アジア人はいずれの投与群でも1%未満であった。

表 2.7.4: 10 海外第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性
 (cSSSI 試験[†])

		ダプトマイシン4 mg/kg (N=550)		対照薬 [‡] (N=558)	
		n	%	n	%
年齢 (歳)	< 18	0	(0)	1	(<1)
	>=18 <= 39	156	(28)	152	(27)
	>=40 <= 64	249	(45)	265	(47)
	>=65 <= 74	79	(14)	73	(13)
	>=75	66	(12)	67	(12)
性別	男性	300	(55)	307	(55)
	女性	250	(45)	251	(45)
人種	白人	314	(57)	313	(56)
	黒人	158	(29)	151	(27)
	アジア人	4	(<1)	5	(<1)
	その他	74	(13)	89	(16)
体重 (kg)	<=50	37	(7)	38	(7)
	>50 <= 60	93	(17)	91	(16)
	>60 <= 70	112	(20)	121	(22)
	>70 <= 80	88	(16)	92	(16)
	>80 <= 90	69	(13)	72	(13)
	>90 <= 100	55	(10)	57	(10)
	> 100	96	(17)	87	(16)
年齢 (歳)	平均値	51.2		51.9	
	標準偏差	17.7		17.6	
	中央値	51.0		52.0	
	最小値、最大値	18, 91		17, 94	
体重 (kg)	平均値	80.25		79.31	
	標準偏差	28.26		23.74	
	中央値	74.05		75.00	
	最小値、最大値	35.9, 273.6		40.2, 193.2	
† 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合					
‡ バンコマイシン又は半合成ペニシリン					

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）の安全性解析対象例のベースラインでの人口統計学的及びその他の特性を[表2.7.4: 11]に示す。

ダプトマイシン6 mg/kg 群と対照薬群の患者背景はおおむね同様であった。平均体重は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で約82 kg、対照薬群で約80 kg であった。また、白人が過半数（ダプトマイシン6 mg/kg 群63%、対照薬群71%）で、アジア人はいずれの投与群でも2%未満であった。

表 2.7.4: 11 海外第Ⅲ相試験の人口統計学的及びその他の特性
(0102 試験)

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=116)
年齢		
患者数	120	116
平均 (標準偏差)	52.6 (17.56)	56.5 (15.57)
中央値	50.5	56.0
最小値、最大値	21, 87	25, 91
性別		
患者数	120	116
女性	50 (41.7%)	44 (37.9%)
男性	70 (58.3%)	72 (62.1%)
人種		
患者数	120	116
白人	75 (62.5%)	82 (70.7%)
黒人	32 (26.7%)	23 (19.8%)
ヒスパニック	8 (6.7%)	5 (4.3%)
アジア人	1 (<1%)	2 (1.7%)
その他	4 (3.3%)	4 (3.4%)
体重 (kg)		
患者数	120	116
平均 (標準偏差)	82.14 (19.080)	79.71 (17.394)
中央値	80.00	77.91
最小値、最大値	52.0, 131.4	49.9, 124.9
クレアチニンクリアランス [†] (mL/min)		
患者数	120	116
< 30	2 (1.7%)	3 (2.6%)
>=30 <50	17 (14.2%)	19 (16.4%)
>=50 <=80	34 (28.3%)	35 (30.2%)
>80	67 (55.8%)	59 (50.9%)
[†] Cockcroft-Gault 式により計算		

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）での、臨床症状及び臨床検査値の有害事象の要約を[表2.7.4: 12]及び[表2.7.4: 13]に示す。

ダプトマイシン全投与群での臨床症状の有害事象の発現率は60.6%（60/99例）であった。このうち皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン4 mg/kg 群では58.0%（51/88例）、敗血症及び右心系感染性心内膜炎を対象としたダプトマイシン6 mg/kg 群では81.8%（9/11例）、またバンコマイシン群では77.3%（17/22例）であった。臨床症状の副作用の発現率は、ダプトマイシン全投与群では11.1%（11/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で10.2%（9/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で18.2%（2/11例）であり、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）であった。重篤な臨床症状の有害事象の発現率は、ダプトマイシン群では10.1%（10/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で6.8%（6/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で36.4%（4/11例）であり、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）であった。臨床症状の有害事象による中止率は、ダプトマイシン全投与群では5.1%（5/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で3.4%（3/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で18.2%（2/11例）であり、バンコマイシン群で4.5%（1/22例）であった。

全般的に臨床症状の有害事象の発現率は、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の合計）よりバンコマイシン群がやや高かった。副作用、重篤な有害事象及び有害事象による中止の発現率は投与群間で同程度であった。

臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率はダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群で同程度であった。ダプトマイシン全投与群での臨床検査値の有害事象の発現率は32.3%（32/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で29.5%（26/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で54.5%（6/11例）であり、バンコマイシン群では31.8%（7/22例）であった。臨床検査値の副作用の発現率は、ダプトマイシン全投与群では16.2%（16/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で14.8%（13/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で27.3%（3/11例）であり、バンコマイシン群では18.2%（4/22例）であった。臨床検査値の重篤な有害事象はなかった。臨床検査値の有害事象による中止率は、ダプトマイシン全投与群では3.0%（3/99例）、うちダプトマイシン4 mg/kg 群で3.4%（3/88例）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で0例であり、バンコマイシン群では13.6%（3/22例）であった。

臨床検査値の有害事象及び副作用は、ダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群で同様の結果であった。臨床検査値の有害事象による中止の発現率は、ダプトマイシン全投与群と比べ、バンコマイシン群でやや高かった。

表 2.7.4: 12 国内第Ⅲ相試験の臨床症状の有害事象の要約 (002 試験)

臨床症状の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	51	(58.0)	17	(77.3)	9	(81.8)	60	(60.6)
有害事象なし	37	(42.0)	5	(22.7)	2	(18.2)	39	(39.4)
副作用 [†]	9	(10.2)	4	(18.2)	2	(18.2)	11	(11.1)
重篤な有害事象	6	(6.8)	4	(18.2)	4	(36.4)	10	(10.1)
重篤な副作用 [†]	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
死亡	1	(1.1)	2	(9.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
有害事象による中止	3	(3.4)	1	(4.5)	2	(18.2)	5	(5.1)
副作用 [†] による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
重篤な有害事象による中止	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(4.0)
重篤な副作用 [†] による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

[†] 治験責任医師等により、治験薬との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象。

表 2.7.4: 13 国内第Ⅲ相試験の臨床検査値の有害事象の要約 (002 試験)

臨床検査値の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
臨床検査の投与前後値のある患者数	88		22		11		99	
有害事象あり	26/88	(29.5)	7/22	(31.8)	6/11	(54.5)	32/99	(32.3)
有害事象なし	62/88	(70.5)	15/22	(68.2)	5/11	(45.5)	67/99	(67.7)
副作用 [†]	13/88	(14.8)	4/22	(18.2)	3/11	(27.3)	16/99	(16.2)
重篤な有害事象	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用 [†]	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
死亡	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
有害事象による中止	3/88	(3.4)	3/22	(13.6)	0/11	(0.0)	3/99	(3.0)
副作用 [†] による中止	2/88	(2.3)	2/22	(9.1)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
重篤な有害事象による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用 [†] による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)

[†] 治験責任医師等により、治験薬との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象。

[‡] n/m = 発現例数 / 治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数

国内第Ⅰ相試験 (001試験) では、単回及び反復投与共に臨床症状の有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象は、単回投与では、ダプトマイシン12 mg/kg 群で6例中3例、プラセボ群で10例中1例に、7日間反復投与では、ダプトマイシン6 mg/kg 群で6例中1例、プラセボ群で6例中1例に認められた。このうち副作用は、単回投与でのダプトマイシン12 mg/kg 群で2例、プラセボ群で1例に認められた。重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 海外臨床試験

2分間投与試験

海外第 I 相試験（DAP-001試験）において、有害事象は、非日本人健康成人へのダプトマイシン 6 mg/kg の単回2分間静脈内投与群に16例中6例、単回30分間点滴静脈内投与群に15例中5例に認められた。このうち副作用は2分間静脈内投与群に4例及び30分間点滴静脈内投与群に2例であった。重篤な有害事象は認められなかった。

海外第 I 相試験（DAP-003試験）において、有害事象は、非日本人健康成人へのダプトマイシン 4 mg/kg 又は6 mg/kg 2分間静脈内投与による7日間反復投与時に、4 mg/kg 群で8例中2例、6 mg/kg 群で12例中8例に認められた。このうち副作用は4 mg/kg 群で2例、6 mg/kg 群で3例であった。重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。

複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第III相試験（cSSSI試験）での有害事象の要約を[表2.7.4: 14]に示す。

全般的に有害事象等の発現率はダプトマイシン群と対照薬群で同程度であった。有害事象は、ダプトマイシン 4 mg/kg 群で51%（280/550例）、対照薬群で53%（293/558例）に認められた。副作用は、ダプトマイシン 4 mg/kg 群で18%（99/550例）、対照薬群で21%（118/558例）に認められた。死亡を除く重篤な有害事象は、ダプトマイシン 4 mg/kg 群で9%（50/550例）、対照薬群で7%（41/558例）に認められた。有害事象による中止は、ダプトマイシン 4 mg/kg 群で3%（16/550例）、対照薬群で3%（17/558例）に認められた。

表 2.7.4: 14 海外第III相試験の有害事象の要約
 （cSSSI 試験[†]）

	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=550) n (%)	対照薬 [‡] (N=558) n (%)
有害事象あり	280 (51%)	293 (53%)
副作用あり	99 (18%)	118 (21%)
死亡	8 (1%)	8 (1%)
重篤な有害事象あり（死亡を除く）	50 (9%)	41 (7%)
重篤な副作用あり（死亡を除く）	3 (1%)	2 (<1%)
有害事象による中止	16 (3%)	17 (3%)
[†] 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合 [‡] バンコマイシン又は半合成ペニシリン		

菌血症及び感染性心内膜炎

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）での有害事象の要約を[表2.7.4: 15]に示す。

全般的に有害事象等の発現率は投与群間で同程度であった。有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で95.8%（115/120例）、対照薬群で94.8%（110/116例）に認められた。副作用は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で35.0%（42/120例）、対照薬群で42.2%（49/116例）に認められた。重篤な有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で51.7%（62/120例）、対照薬群で44.8%（52/116例）に認められた。有害事象による中止は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で16.7%（20/120例）、対照薬群で18.1%（21/116例）に認められた。

表 2.7.4: 15 海外第Ⅲ相試験の有害事象の要約
(0102 試験)

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120) n (%)	対照薬 (N=116) n (%)
有害事象あり	115 (95.8%)	110 (94.8%)
副作用あり	42 (35.0%)	49 (42.2%)
死亡	18 (15.0%)	19 (16.4%)
重篤な有害事象あり	62 (51.7%)	52 (44.8%)
重篤な副作用あり	3 (2.5%)	6 (5.2%)
有害事象による中止	20 (16.7%)	21 (18.1%)
副作用による中止	10 (8.3%)	13 (11.2%)

2.7.4.2.1.3 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内臨床試験

2.7.4.2.1.3.1.1 国内第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.3.1.1.1 臨床症状の有害事象

国内第Ⅲ相試験（002試験）における臨床症状の有害事象を[表2.7.4: 16]に示す。

ダプトマイシン全投与群で3%以上に発現した有害事象は、発熱、尿路感染、便秘、低血糖症、骨髄炎、湿疹、疼痛、下痢、嘔吐、偶発的過量投与及び処置による疼痛であった。これらの有害事象のうち発熱、下痢および偶発的過量投与以外は、バンコマイシン群よりも発現率が高かった。ダプトマイシン全投与群において、筋障害を示す臨床症状の有害事象（筋痛、脱力等）や神経系障害の有害事象はみられなかった。

ダプトマイシン全投与群での局所刺激性に関連した有害事象は、注射部位腫脹及び注射部位疼痛がみられたが、重度又は治験薬投与を中止した事象はなく、いずれも3%未満の発現率であり、バンコマイシン群との間で発現率に大きな差はなかった。

002試験における臨床症状の副作用を[表2.7.4: 17]に示す。

ダプトマイシン全投与群で2%以上の患者に発現した副作用は、湿疹、発熱及び下痢であった。このうちバンコマイシン群より発現率が高い副作用は湿疹及び下痢であった。ダプトマイシン全投与群の副作用の発現率はすべて3%以下であり、バンコマイシン群との間で発現率に大きな差はなかった。

臨床症状の因果関係別の有害事象及び副作用を[付録2.7.4.1]及び[付録2.7.4.2]に添付する。

表 2.7.4: 16 国内第Ⅲ相試験での臨床症状の有害事象
(002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダブトマイシン 合計 (N=99)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	51	(58.0)	17	(77.3)	9	(81.8)	60	(60.6)
有害事象なし	37	(42.0)	5	(22.7)	2	(18.2)	39	(39.4)
感染症および寄生虫症	15	(17.0)	3	(13.6)	4	(36.4)	19	(19.2)
尿路感染	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(18.2)	4	(4.0)
骨髓炎	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
敗血症	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
鼻咽頭炎	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
インフルエンザ	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
カテーテル関連感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
胃腸炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
感染性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
関節膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
筋膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
四肢膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
術後創感染	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
肺炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
白癬感染	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
皮下組織膿瘍	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
蜂巣炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	15	(17.0)	4	(18.2)	3	(27.3)	18	(18.2)
湿疹	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
そう痒症	2	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
水疱	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
発疹	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
褥瘡性潰瘍	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
乾癬	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
紅斑	0	(0.0)	2	(9.1)	1	(9.1)	1	(1.0)
接触性皮膚炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
皮膚炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
皮膚潰瘍	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
慢性蕁麻疹	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
レッドマン症候群	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	14	(15.9)	5	(22.7)	3	(27.3)	17	(17.2)
発熱	6	(6.8)	2	(9.1)	0	(0.0)	6	(6.1)
疼痛	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
注射部位腫脹	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
注射部位疼痛	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.0)
浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
悪寒	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
異常感	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

表 2.7.4: 16 国内第Ⅲ相試験での臨床症状の有害事象
(002 試験) (続き)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダブトマイシン 合計 (N=99)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(9.1)	1	(1.0)
注射部位紅斑	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	8	(9.1)	4	(18.2)	6	(54.5)	14	(14.1)
便秘	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(4.0)
下痢	2	(2.3)	2	(9.1)	1	(9.1)	3	(3.0)
嘔吐	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
悪心	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
胃軸捻転	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
口内炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
腹腔内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
腹痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
肛門脱	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
胃不快感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10	(11.4)	3	(13.6)	0	(0.0)	10	(10.1)
偶発的過量投与	3	(3.4)	1	(4.5)	0	(0.0)	3	(3.0)
処置による疼痛	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
骨格損傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
挫傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
擦過傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
創傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
転倒・転落	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
創腐敗	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(5.7)	3	(13.6)	2	(18.2)	7	(7.1)
鼻出血	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
咽喉頭疼痛	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
呼吸困難	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
上気道の炎症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
無気肺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
過換気	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	6	(6.8)	1	(4.5)	1	(9.1)	7	(7.1)
低血糖症	4	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
脱水	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
低アルブミン血症	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.0)

表 2.7.4: 16 国内第Ⅲ相試験での臨床症状の有害事象
(002 試験) (続き)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダブトマイシン 合計 (N=99)	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(4.5)	1	(4.5)	1	(9.1)	5	(5.1)
関節周囲炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
骨関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
四肢痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
背部痛	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
瘻孔	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
腎および尿路障害	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(18.2)	5	(5.1)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
腎機能障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
腎嚢胞	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
糖尿病性腎症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
膿尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
臨床検査	5	(5.7)	2	(9.1)	0	(0.0)	5	(5.1)
血圧上昇	2	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.0)
心電図ST-T変化	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
心拍数減少	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
体温上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
心電図ST部分下降	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(18.2)	3	(3.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
チアノーゼ	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(18.2)	2	(2.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
大動脈瘤破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
創傷出血	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(1.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
角膜びらん	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
角膜上皮欠損	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病性ブドウ膜炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
貧血	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(9.1)	1	(1.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
耳不快感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
アナフィラキシーショック	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
下咽頭癌	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4: 17 国内第Ⅲ相試験での臨床症状の副作用
(002 試験)

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

[†] 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

程度別有害事象

002試験での重度の有害事象の発現率は、ダプトマイシン全投与群 [7.1% (7例) とバンコマイシン群[9.1% (2例)] で同程度であった。ダプトマイシン全投与群で2%以上に発現した重度の有害事象は、敗血症 (2.0%) であった。

重度の副作用は、ダプトマイシン4 mg/kg 群でアナフィラキシーショックが1件報告された。本事象は投与中止後4日目に回復した。

002試験での程度別の臨床症状の有害事象及び副作用を[付録2.7.4.3]及び[付録2.7.4.4]に添付する。

2.7.4.2.1.3.1.1.2 臨床検査値の有害事象

国内第Ⅲ相試験（002試験）における臨床検査値の有害事象を[表2.7.4: 18]に示す。

ダプトマイシン全投与群で3%以上に発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加、好酸球数増加、C-反応性蛋白増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ減少（以下 CPK 減少）、ヘモグロビン減少、血小板数減少、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、白血球数増加であった。ダプトマイシンに特徴的に多くみられた有害事象はなかった。

002試験における臨床検査値の副作用を[表2.7.4: 19]に示す。

ダプトマイシン全投与群で2%以上の患者に発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以下 CPK 増加）及び好酸球数増加であった。このうちバンコマイシン群より発現率が高い副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加、CPK 増加及び好酸球数増加であった。ダプトマイシン全投与群とバンコマイシン群の間で、臨床検査値の副作用の発現率に大きな差はなかった。

臨床検査値の因果関係別の有害事象及び副作用を[付録2.7.4.5]及び[付録2.7.4.6]に添付する。

表 2.7.4: 18 国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の有害事象
(002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
有害事象あり	26/88	(29.5)	7/22	(31.8)	6/11	(54.5)	32/99	(32.3)
有害事象なし	62/88	(70.5)	15/22	(68.2)	5/11	(45.5)	67/99	(67.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9/88	(10.2)	3/22	(13.6)	1/11	(9.1)	10/99	(10.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9/88	(10.2)	3/22	(13.6)	1/11	(9.1)	10/99	(10.1)
血中カリウム増加	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	2/11	(18.2)	6/99	(6.1)
好酸球数増加	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	5/99	(5.1)
C-反応性蛋白増加	4/88	(4.5)	2/22	(9.1)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4/88	(4.5)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	4/88	(4.5)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	4/99	(4.0)
ヘモグロビン減少	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
血小板数減少	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
尿中ブドウ糖陽性	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
尿中血陽性	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	3/99	(3.0)
白血球数増加	3/88	(3.4)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	3/99	(3.0)
ヘマトクリット減少	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血小板数増加	2/88	(2.3)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2/88	(2.3)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血中クレアチニン増加	0/88	(0.0)	1/22	(4.5)	1/11	(9.1)	1/99	(1.0)
血中ビリルビン増加	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	1/11	(9.1)	1/99	(1.0)
血中ブドウ糖減少	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中尿素増加	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
赤血球数減少	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
尿中白血球陽性	1/88	(1.1)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
白血球数減少	1/88	(1.1)	1/22	(4.5)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)

[‡] n/m = 発現例数 / 治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数

表 2.7.4: 19 国内第Ⅲ相試験での臨床検査値の副作用
(002 試験)

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

[†] 治験責任医師等により、治験薬との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象。
[‡] n/m=発現例数/治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数患者数

2.7.4.2.1.3.1.2 国内第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、臨床症状の有害事象は認められなかった。

001試験での臨床検査値の有害事象は、単回投与時に17例中3例に報告され、ダプトマイシン 12 mg/kg 投与時に β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が2件、尿中 β₂ミクログロブリン増加が3件、尿沈渣陽性が2件（1例で発現）、プラセボ投与時に尿中 β₂ミクログロブリン増加が1件報告された。

また、反復投与時には、24例中2例に臨床検査値の有害事象が報告され、ダプトマイシン 6 mg/kg 群で β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が1件、プラセボ群で血中ブドウ糖増加が1件報告された。

臨床検査値の副作用は、単回投与時に17例中2例に報告され、ダプトマイシン 12 mg/kg 投与時に β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が2件、尿中 β₂ミクログロブリン増加が2件、尿沈渣陽性が1件、プラセボ投与時に尿中 β₂ミクログロブリン増加が1件報告された。これらはいずれも無措置にて発現から10日以内に回復しており、随伴症状もなかった。また、これらの副作用は反復静脈内投与時には発現しておらず、臨床的に問題となる事象ではなかった。001試験の単回投与時

の臨床検査値の有害事象発現例数及び被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧を[付録2.7.4.7]及び[付録2.7.4.8]に、反復投与時の臨床検査値の有害事象発現例数及び被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧を[付録2.7.4.9]及び[付録2.7.4.10]に添付する。

2.7.4.2.1.3.2 海外臨床試験

2.7.4.2.1.3.2.1 複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（cSSSI試験）で、ダプトマイシン群又は対照薬群で1%以上に発現した有害事象を[表2.7.4: 20]に示す。

ダプトマイシン4 mg/kg 群で発現率が3%以上の個々の有害事象は、便秘、下痢 NOS、嘔気、嘔吐 NOS、頭痛 NOS、不眠症 NEC 及び皮膚炎 NOS であった。このうち、対照薬群より発現率の高い有害事象は下痢 NOS、嘔吐 NOS、頭痛 NOS 及び皮膚炎 NOS であった。ダプトマイシンに特異的な有害事象は認められなかった。

ダプトマイシン4 mg/kg 群での局所刺激性の有害事象は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位静脈炎及び注射部位血栓がみられたが、重度又は治験薬投与を中止した事象はなく、いずれも2%以下の発現率であり、対照薬群との間で発現率に大きな差はなかった。cSSSI 試験のすべての有害事象を[付録2.7.4.11]に添付する。

いずれかの投与群で1%以上に発現した副作用を[表2.7.4: 21]に示す。

cSSSI 試験でのダプトマイシン4 mg/kg 群で2%以上に発現した副作用は、嘔気（2.4%）及びCPK増加（2.2%）で、このうちCPK増加は対照薬群（1.4%）より発現率が高かった。CPK増加のうち重度と判定されたのは5例で、いずれも最終投与後22日以内に回復した。また、このうち中止に至った副作用はCPK増加1例のみであった。

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

cSSSI 試験のすべての副作用を[付録2.7.4.12]に添付する。

表 2.7.4: 20 海外第Ⅲ相試験での有害事象
—いずれかの投与群で 1%以上に発現した事象—
(cSSSI 試験[†])

	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=550)	対照薬 [‡] (N=558)
	n (%)	n (%)
有害事象発現例	280 (50.9)	293 (52.5)
血液およびリンパ系障害	16 (2.9)	18 (3.2)
心臓障害	18 (3.3)	18 (3.2)
眼障害	6 (1.1)	2 (0.4)
胃腸障害	106 (19.3)	123 (22.0)
便秘	30 (5.5)	36 (6.5)
下痢 NOS	21 (3.8)	16 (2.9)
消化不良	3 (0.5)	13 (2.3)
嘔気	30 (5.5)	50 (9.0)
咽頭痛 NOS	4 (0.7)	8 (1.4)
嘔吐 NOS	18 (3.3)	18 (3.2)
全身障害および投与局所様態	75 (13.6)	84 (15.1)
注射部位炎症	3 (0.5)	8 (1.4)
注射部位浮腫	0 (0.0)	6 (1.1)
注射部位疼痛	6 (1.1)	4 (0.7)
注射部位静脈炎	10 (1.8)	8 (1.4)
注射部位血栓	9 (1.6)	13 (2.3)
下肢浮腫	7 (1.3)	3 (0.5)
発熱	9 (1.6)	8 (1.4)
脱力	4 (0.7)	7 (1.3)
感染症および寄生虫症	66 (12.0)	75 (13.4)
蜂巣炎	7 (1.3)	0 (0.0)
感染 NOS	3 (0.5)	7 (1.3)
皮膚真菌感染 NOS	4 (0.7)	7 (1.3)
尿路感染 NOS	11 (2.0)	2 (0.4)
腔真菌症 NOS	6 (1.1)	8 (1.4)
傷害および中毒	8 (1.5)	11 (2.0)
臨床検査	67 (12.2)	50 (9.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.1)	5 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.3)	6 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	9 (1.6)	3 (0.5)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	16 (2.9)	10 (1.8)
体温上昇	1 (0.2)	6 (1.1)
肝機能検査 NOS 異常	7 (1.3)	3 (0.5)
代謝および栄養障害	31 (5.6)	26 (4.7)
低血糖症 NOS	8 (1.5)	7 (1.3)
低カリウム血症	5 (0.9)	9 (1.6)
筋骨格、結合組織および骨障害	33 (6.0)	35 (6.3)
関節痛	4 (0.7)	11 (2.0)
背部痛	6 (1.1)	5 (0.9)
四肢痛	8 (1.5)	11 (2.0)

表 2.7.4: 20 海外第Ⅲ相試験での有害事象
 —いずれかの投与群で 1%以上に発現した事象—
 (cSSSI試験†) (続き)

	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=550)	対照薬‡ (N=558)
	n (%)	n (%)
神経系障害	75 (13.6)	75 (13.4)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	12 (2.2)	11 (2.0)
頭痛 NOS	28 (5.1)	28 (5.0)
不眠症 NEC	24 (4.4)	30 (5.4)
精神障害	12 (2.2)	17 (3.0)
腎および尿路障害	18 (3.3)	18 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (6.5)	31 (5.6)
咳嗽	4 (0.7)	8 (1.4)
呼吸困難 NOS	9 (1.6)	8 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	60 (10.9)	66 (11.8)
皮膚炎 NOS	18 (3.3)	17 (3.0)
褥瘡	9 (1.6)	1 (0.2)
そう痒症 NOS	12 (2.2)	21 (3.8)
外科および内科処置	7 (1.3)	8 (1.4)
血管障害	29 (5.3)	31 (5.6)
高血圧 NOS	1 (0.2)	7 (1.3)
低血圧 NOS	12 (2.2)	7 (1.3)
MedDRA ver. 3.3		
† 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合		
‡ バンコマイシン又は半合成ペニシリン		

表 2.7.4: 21 海外第Ⅲ相試験での副作用
 —いずれかの投与群で 1%以上に発現した事象—
 (cSSSI 試験[†])

	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=550)	対照薬 [‡] (N=558)
	n (%)	n (%)
副作用発現例	99 (18.0)	119 (21.3)
胃腸障害	37 (6.7)	42 (7.5)
便秘	7 (1.3)	7 (1.3)
下痢 NOS	9 (1.6)	10 (1.8)
嘔気	13 (2.4)	20 (3.6)
嘔吐 NOS	10 (1.8)	9 (1.6)
全身障害および投与局所様態	22 (4.0)	31 (5.6)
注射部位静脈炎	5 (0.9)	6 (1.1)
注射部位血栓	5 (0.9)	9 (1.6)
感染症および寄生虫症	9 (1.6)	18 (3.2)
臨床検査	38 (6.9)	28 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.1)	5 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.1)	5 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	6 (1.1)	3 (0.5)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	12 (2.2)	8 (1.4)
肝機能検査 NOS 異常	6 (1.1)	3 (0.5)
神経系障害	10 (1.8)	10 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	11 (2.0)	22 (3.9)
皮膚炎 NOS	7 (1.3)	7 (1.3)
そう痒症 NOS	3 (0.5)	7 (1.3)
血管障害	4 (0.7)	7 (1.3)
MedDRA ver. 3.3		
[†] 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合		
[‡] バンコマイシン又は半合成ペニシリン		

程度別有害事象

重度の有害事象の発現率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群 [10.7% (59例)] とバンコマイシン群 [8.8% (49例)] で同程度であった。発現率が最も高かった重度の有害事象は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の CPK 増加 (0.9%) であった。

2.7.4.2.1.3.2.2 菌血症及び感染性心内膜炎

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）で、いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象を[表2.7.4: 22]に示す。

ダプトマイシン6 mg/kg 群で10%以上に発現した有害事象は、下痢 NOS、嘔吐 NOS、便秘、悪心及び貧血 NOS であった。このうち、対照薬群より発現率の高い有害事象はなかった。最も頻度が高かった局所刺激性の有害事象は、注射部位紅斑で、ダプトマイシン6 mg/kg 群の2.5%、対照薬群の6.0%に発現したが、重度及び治験薬の投与を中止したものはなく、全例回復した。

0102試験のすべての有害事象を[付録2.7.4.13]に添付する

いずれかの投与群で1%以上に発現した副作用を[表2.7.4: 23]に示す。

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

0102試験のすべての副作用を[付録2.7.4.14]に添付する。

表 2.7.4: 22 海外第Ⅲ相試験での有害事象
 —いずれかの投与群で 5%以上に発現した事象—
 (0102 試験)

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=116)
	n (%)	n (%)
有害事象あり	115 (95.8)	110 (94.8)
感染症および寄生虫症	65 (54.2)	56 (48.3)
尿路感染 NOS	8 (6.7)	11 (9.5)
骨髓炎 NOS	7 (5.8)	7 (6.0)
敗血症 NOS	6 (5.0)	3 (2.6)
菌血症	6 (5.0)	0 (0)
肺炎 NOS	4 (3.3)	9 (7.8)
胃腸障害	60 (50.0)	68 (58.6)
下痢 NOS	14 (11.7)	21 (18.1)
嘔吐 NOS	14 (11.7)	15 (12.9)
便秘	13 (10.8)	14 (12.1)
悪心	12 (10.0)	23 (19.8)
腹痛 NOS	7 (5.8)	4 (3.4)
消化不良	5 (4.2)	8 (6.9)
軟便	5 (4.2)	6 (5.2)
胃腸出血 NOS	2 (1.7)	6 (5.2)
全身障害および投与局所様態	53 (44.2)	69 (59.5)
末梢性浮腫	8 (6.7)	16 (13.8)
発熱	8 (6.7)	10 (8.6)
胸痛	8 (6.7)	7 (6.0)

表 2.7.4: 22 海外第Ⅲ相試験での有害事象
 —いずれかの投与群で 5%以上に発現した事象—
 (0102 試験) (続き)

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=116)
	n (%)	n (%)
浮腫 NOS	8 (6.7)	5 (4.3)
無力症	6 (5.0)	6 (5.2)
注射部位紅斑	3 (2.5)	7 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (31.7)	43 (37.1)
咽喉頭疼痛	10 (8.3)	2 (1.7)
胸水	7 (5.8)	8 (6.9)
咳嗽	4 (3.3)	7 (6.0)
呼吸困難	4 (3.3)	6 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	36 (30.0)	40 (34.5)
発疹 NOS	8 (6.7)	10 (8.6)
そう痒症	7 (5.8)	6 (5.2)
紅斑	6 (5.0)	6 (5.2)
多汗	6 (5.0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	35 (29.2)	42 (36.2)
四肢痛	11 (9.2)	11 (9.5)
背部痛	8 (6.7)	10 (8.6)
関節痛	4 (3.3)	13 (11.2)
精神障害	35 (29.2)	28 (24.1)
不眠症	11 (9.2)	8 (6.9)
不安	6 (5.0)	6 (5.2)
神経系障害	32 (26.7)	32 (27.6)
頭痛	8 (6.7)	12 (10.3)
浮動性めまい	7 (5.8)	7 (6.0)
臨床検査	30 (25.0)	33 (28.4)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	8 (6.7)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	29 (24.2)	24 (20.7)
貧血 NOS	15 (12.5)	18 (15.5)
代謝および栄養障害	26 (21.7)	38 (32.8)
低カリウム血症	11 (9.2)	15 (12.9)
高カリウム血症	6 (5.0)	10 (8.6)
血管障害	21 (17.5)	20 (17.2)
高血圧 NOS	7 (5.8)	3 (2.6)
低血圧 NOS	6 (5.0)	9 (7.8)
傷害、中毒および処置合併症	19 (15.8)	18 (15.5)
腎および尿路障害	18 (15.0)	26 (22.4)
腎不全 NOS	4 (3.3)	11 (9.5)
急性腎不全	4 (3.3)	7 (6.0)
心臓障害	14 (11.7)	18 (15.5)
生殖系および乳房障害	6 (5.0)	8 (6.9)
眼障害	5 (4.2)	10 (8.6)
MedDRA ver. 6.0		

表 2.7.4: 23 海外第Ⅲ相試験での副作用

(0102 試験)

—いずれかの投与群で 1%以上に発現した事象—

	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬 (N=116)
	n (%)	n (%)
副作用あり	42 (35.0)	49 (42.2)
臨床検査		
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	6 (5.0)	0 (0)
血中リン増加	3 (2.5)	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)	0(0)
INR 増加	2 (1.7)	0(0)
肝機能検査値異常	2 (1.7)	1 (<1)
血中クレアチニン増加	0	3 (2.6)
胃腸障害		
軟便	4 (3.3)	2 (1.7)
消化不良	3 (2.5)	1 (<1)
下痢 NOS	2 (1.7)	11 (9.5)
悪心	2 (1.7)	6 (5.2)
嘔吐 NOS	1 (<1)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 NOS	3 (2.5)	3 (2.6)
腎および尿路障害		
腎不全 NOS	2 (1.7)	7 (6.0)
腎機能障害 NOS	1 (<1)	2 (1.7)
急性腎不全	0 (0)	3 (2.6)
感染症および寄生虫症		
カンジダ感染 NOS	2 (1.7)	0 (0)
腔カンジダ症	2 (1.7)	0 (0)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	2 (1.7)	0 (0)
発熱	0(0)	3 (2.6)
血液およびリンパ系障害		
好酸球増加症	2 (1.7)	0(0)
神経系障害		
味覚異常	0 (0)	3 (2.6)
血管障害		
低血圧 NOS	0 (0)	3 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0 (0)	2 (1.7)
MedDRA ver. 6.0		

程度別有害事象

重度の有害事象の発現率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群と対照薬群で同程度 [45.8% (55例)、45.7% (53例)] であった。発現率が3%以上の重度の有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で、敗血症 NOS、骨髄炎 NOS、対照薬群では腎不全 NOS、急性腎不全及び呼吸不全であった。

2.7.4.2.1.3.2.3 2分間静脈内投与試験

本剤の2分間静脈内投与について検討した海外第 I 相試験 (DAP-001試験及び DAP-003試験) では、以下の有害事象がみられた。

DAP-001試験

DAP-001試験の有害事象及び副作用の一覧を[表2.7.4: 24]に示す。

DAP-001試験の有害事象は、ダプトマイシン6 mg/kg の単回2分間静脈内投与時に16例中6例、単回30分間点滴静脈内投与時に15例中5例に認められた。

このうち、2分間静脈内投与時の副作用は4例 (悪心、頭痛、尿路感染、疲労が各1例) で、30分間点滴静注時の副作用は2例 (尿路感染が2例) に認められた。

重度の有害事象はなかった。

表 2.7.4: 24 非日本人健康成人における単回投与試験での有害事象
(DAP-001 試験)

	ダプトマイシン 6 mg/kg 2分間静脈内注射 (N=16)		ダプトマイシン 6 mg/kg 30分間静脈内投与 (N=15)	
	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	6	(38)	5	(33)
副作用 [†] あり	4	(25)	2	(13)
血液およびリンパ系障害	0	(0)	1	(7)
リンパ節痛	0	(0)	1	(7)
胃腸障害	1 [†]	(6)	0	(0)
悪心	1 [†]	(6)	0	(0)
全身障害および投与局所様態	2(1 [†])	(13)	2	(13)
カテーテル留置部位出血	1	(6)	1	(7)
疲労	1 [†]	(6)	0	(0)
静脈穿刺部位挫傷	1	(6)	1	(7)
感染症および寄生虫症	2(1 [†])	(13)	2 [‡]	(13)
咽頭炎	1	(6)	0	(0)
鼻炎	1	(6)	0	(0)
尿路感染	1 [†]	(6)	2 [‡]	(13)
傷害、中毒および処置合併症	1	(6)	0	(0)
サンバーン	1	(6)	0	(0)
臨床検査	1	(6)	0	(0)
血中葉酸減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
ヘモグロビン減少	1	(6)	0	(0)
血清フェリチン減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
ビタミン B12減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
神経系障害	1 [†]	(6)	1	(7)
浮動性めまい	0	(0)	1	(7)
頭痛	1 [†]	(6)	0	(0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	1	(7)
冷汗	0	(0)	1	(7)
MedDRA ver. 7.1				
[†] 副作用：治験薬との因果関係が「あり」又は「否定できない」有害事象				
[‡] 試験終了後に発現した				

DAP-003試験

DAP-003試験の有害事象及び副作用の一覧を[表2.7.4: 25]に示す。

DAP-003試験の有害事象は、4 mg/kg 群で8例中2例、6 mg/kg 群で12例中8例に認められた。

このうち副作用は4 mg/kg 群で3件2例（鼓腸、四肢痛、嗜眠が各1件）、6 mg/kg 群で3件3例（浮動性めまい、体位性めまい、頭痛が各1件）であった。プラセボ群では4例中4例にみられた有害事象5件のうち中耳炎以外の4件が副作用であった。

重度の有害事象は6 mg/kg 群に2件1例（穿刺部位疼痛、失神が各1件）であったが、1日で回復した。

表 2.7.4: 25 非日本人健康成人における 2 分間反復投与試験での有害事象
(DAP-003 試験)

	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=8)		ダブトマイシン 6 mg/kg (N=12)		プラセボ (N=4)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	2	(25)	8	(67)	4	(100)
副作用 [†] あり	2	(25)	3	(25)	4	(100)
血液およびリンパ系障害	0	(0)	1	(8)	0	(0)
リンパ節症	0	(0)	1	(8)	0	(0)
心臓障害	0	(0)	1	(8)	0	(0)
第一度房室ブロック	0	(0)	1	(8)	0	(0)
胃腸障害	1 [†]	(13)	2	(17)	1 [†]	(25)
下痢	0	(0)	1	(8)	0	(0)
鼓腸	1 [†]	(13)	0	(0)	0	(0)
口腔内潰瘍形成	0	(0)	1	(8)	0	(0)
悪心	0	(0)	0	(0)	1 [†]	(25)
全身障害および投与局所様態	0	(0)	1	(8)	0	(0)
穿刺部位疼痛	0	(0)	1	(8)	0	(0)
感染症および寄生虫症	0	(0)	1	(0)	1 [†]	(25)
中耳炎	0	(0)	0	(8)	1	(25)
上気道感染	0	(0)	1	(8)	1 [†]	(25)
筋骨格系および結合組織障害	1 [†]	(13)	2	(17)	0	(0)
四肢痛	1 [†]	(13)	1	(8)	0	(0)
肩部痛	0	(0)	1	(8)	0	(0)
神経系障害	1 [†]	(13)	3 [†]	(25)	2 [†]	(50)
浮動性めまい	0	(0)	1 [†]	(8)	0	(0)
体位性めまい	0	(0)	1 [†]	(8)	0	(0)
頭痛	1	(13)	1 [†]	(8)	1 [†]	(25)
嗜眠	1 [†]	(13)	0	(0)	0	(0)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	1 [†]	(25)
失神	0	(0)	1	(8)	0	(0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	2	(17)	0	(0)
咽喉頭疼痛	0	(0)	2	(17)	0	(0)
皮膚および皮下組織障害	1	(13)	1	(8)	0	(0)
接触性皮膚炎	1	(13)	1	(8)	0	(0)

MedDRA ver. 9.0

[†] 副作用：治験薬との因果関係が「あり」又は「否定できない」有害事象

2.7.4.2.1.4 死亡

2.7.4.2.1.4.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg群で88例中1例（敗血症）、ダプトマイシン6 mg/kg群で11例中1例（大動脈瘤破裂）、バンコマイシン群で22例中2例（低アルブミン血症、感染）、の死亡例が報告された。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定された。死亡例の一覧を[表2.7.4: 26]に示す。

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、死亡例は報告されなかった。

表 2.7.4: 26 国内第Ⅲ相試験での死亡例の一覧（002 試験）

割付番号	性別	年齢(歳)	投与日数(日)	相対発現日 [†] (日)	有害事象名(PT)	相対死亡日 [†] (日)	程度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
ダプトマイシン 4 mg/kg 群									
10056	男	81	13	7	敗血症	14	重度	中止	考えにくい
ダプトマイシン 6 mg/kg 群									
30002	女	70	42	40	大動脈瘤破裂	57	重度	なし	考えにくい
バンコマイシン群									
20004	男	59	5	77	感染	77	重度	なし	確実になし
20011	男	82	13	12	低アルブミン血症	32	重度	なし	考えにくい
MedDRA ver. 11.0									
[†] 治験薬の投与開始を1日目とした日数									

2.7.4.2.1.4.2 海外臨床試験

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（cSSSI試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg群で550例中8例、対照薬群で558例中8例の死亡例が報告された。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定された。死亡例の一覧を[表2.7.4: 27]に示す。

表 2.7.4: 27 海外第Ⅲ相試験での死亡例の一覧
(cSSSI 試験[†])

割付番号	性別	年齢 (歳)	相対発現 日 [‡] (日)	有害事象名 (PT)	相対死亡 日 [‡] (日)	程度	治験薬に 対する処置	治験薬との 因果関係
9801試験、ダプトマイシン4 mg/kg 群								
0072100044	男	83	2	肺塞栓症	4L	重度	なし	なし
0104100041	男	83	30P	肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く）	30P	重度	なし	なし
9901試験、ダプトマイシン4 mg/kg 群								
0249100002	男	79	1P	脳血管発作 NOS	1P	重度	なし	なし
0303100003	女	45	8	糖尿病増悪	6P	重度	なし	なし
			8	敗血症 NOS	6P	重度	なし	なし
0313100001	男	47	1	肺水腫 NOS	6L	重度	なし	なし
0410100067	女	79	4L	肺塞栓症	1P	重度	中止	なし
0410100075	男	72	10P	心筋梗塞	10P	重度	なし	なし
0501100042	男	71	1P	心肺不全	1P	重度	なし	なし
9801試験、対照薬群								
0053100051	男	76	21P	敗血症性ショック	22P	重度	なし	なし
0072100046	女	77	10P	リンパ腫 NOS	10P	重度	なし	なし
0118100050	男	78	1P	脳血管発作 NOS	15P	重度	中止	なし
0124100002	女	48	23P	敗血症 NOS	31P	重度	なし	なし
0124100041	男	72	2P	うっ血性心不全増悪	62P	中等度	なし	なし
0204100080	男	61	3P	貧血 NOS 増悪	3P	重度	なし	なし
9901試験、対照薬群								
0302100080	男	63	2L	脳血管発作 NOS	1P	重度	中止	なし
			1P	心不全 NOS	1P	重度	なし	なし
0313100002	男	57	11L	低血糖昏睡	1P	重度	なし	なし
[†] 9801試験、9801B 試験（重篤な有害事象の発現なし）、9901試験の併合 [‡] 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数（最終投与日の翌日=1P）、最終投与日にはLを付記する。								

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、ダプトマイシン6 mg/kg群で120例中18例、対照薬群で116例中19例の死亡例が報告された[表2.7.4: 28]。このうち治験薬最終投与後30日以内に死亡したのは、ダプトマイシン6 mg/kg群で120例中14例、対照薬群で116例中12例であった。

心停止で死亡したダプトマイシン6 mg/kg 群の1例（084-130）を除き、死亡に至った有害事象の治験薬との因果関係は「なし」と判定された。084-130は、MSSA による菌血症で、慢性心不全、慢性心房細動及び高血圧等を合併しており、投与10日目に呼吸困難の悪化、全身疼痛及び下肢浮腫が発現し、重度の心停止により死亡した。本患者の死亡と治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

表 2.7.4: 28 海外第Ⅲ相試験での死亡例の一覧
(0102 試験)

割付番号	性別	年齢 (歳)	相対発現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対死亡日 [†] (日)	程度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
ダブトマイシン6 mg/kg 群								
008-231	男	84	11	全身性カンジダ	1P	重度	なし	なし
015-005	男	84	20P	肺塞栓症	20P	重度	なし	なし
015-025	女	79	41P	心筋梗塞	41P	重度	なし	なし
017-037	女	67	5P	心肺停止	5P	重度	なし	なし
027-183	男	82	13P	多臓器不全	13P	重度	なし	なし
031-093	男	31	23P	呼吸停止	29P	重度	なし	なし
034-134	男	86	2	敗血症性ショック	1P	重度	中止	なし
034-147	女	78	11	心不全 NOS	7P	重度	なし	なし
034-174	女	79	14P	敗血症 NOS	24P	重度	なし	なし
034-221	女	81	62P	心不全 NOS	69P	重度	なし	なし
057-079	女	58	6P	心肺停止	6P	重度	なし	なし
067-173	女	37	7L	低酸素症	7L	重度	中止	なし
077-107	女	68	18P	悪性新生物進行	18P	重度	なし	なし
084-130	女	87	10L	心停止	10L	重度	中止	否定できない
088-156	女	67	2	多臓器不全	2P	重度	なし	なし
088-217	男	65	65P	うつ病	65P	重度	なし	なし
300-103	男	84	1P	菌血症	1P	重度	中止	なし
324-240	男	72	44P	血小板減少症	47P	重度	なし	なし
対照薬群								
002-170	女	25	19P	糖尿病 NOS	19P	重度	なし	なし
004-072	男	65	10L	循環虚脱	10L	重度	中止	なし
010-029	女	63	1P	呼吸不全	14P	重度	なし	なし
010-034	男	68	111P	敗血症 NOS	117P	重度	なし	なし
015-001	男	70	22P	呼吸不全	22P	重度	なし	なし
015-226	男	74	5L	脳血管発作	2P	重度	中止	なし
019-206	女	60	72P	菌状息肉症第4期	87P	重度	なし	なし
027-133	男	70	90P	心停止	90P	重度	なし	なし
030-115	男	86	8P	悪性新生物進行	82P	重度	なし	なし
034-129	女	91	1P	敗血症 NOS	12P	重度	中止	なし
043-043	男	52	39P	心筋膿瘍	53P	重度	なし	なし
073-201	女	74	7P	腎不全 NOS	62P	重度	なし	なし
075-126	女	77	5L	心停止	5L	重度	中止	なし
088-197	女	49	31P	悪性新生物進行	36P	重度	なし	なし
300-085	男	80	3P	敗血症 NOS	5P	重度	なし	なし
300-106	女	79	16P	カンジダ性敗血症	18P	重度	なし	なし
300-112	女	68	15	感染性心内膜炎	1P	重度	なし	なし
321-120	男	70	11L	呼吸不全	1P	重度	中止	なし
324-203	男	59	7L	敗血症性ショック	7L	重度	中止	なし
[†] 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数 (最終投与日の翌日=1P)、最終投与日にはLを付記する。								

海外第 I 相試験 (DAP-001 試験及び DAP-003 試験) では、死亡例は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）での、重篤な有害事象の一覧を[表2.7.4: 29]に示す。

重篤な有害事象は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で88例中6例（6件：骨格損傷、アナフィラキシーショック、肺炎、尿路感染各1件、敗血症2件）、ダプトマイシン6 mg/kg 群で11例中4例（4件：腹腔内出血、大動脈瘤破裂、尿路感染、腸閉塞各1件）、バンコマイシン群で22例中4例（5件：出血性十二指腸潰瘍、下咽頭癌、感染、心電図 ST 部分下降、低アルブミン血症各1件）報告された。このうち副作用はダプトマイシン4 mg/kg 群で報告されたアナフィラキシーショックの1件のみであった。本患者は、初回投与後のフラッシング中に、息苦しさを訴え、血圧低下、胸内苦悶感、チアノーゼが認められたことから、その後の治験薬投与を中止した。本事象は最終投与後4日目に回復した。

重篤な臨床検査値の有害事象は、いずれの投与群でもみられなかった。

表 2.7.4: 29 国内第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧
(002 試験)

割付番号	性別	年齢(歳)	投与日数(日)	相対発現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	持続期間	程度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
ダプトマイシン4 mg/kg 群										
10026	男	55	14	11	骨格損傷	70日	軽度	なし	回復	考えにくい
10029	男	37	1	1	アナフィラキシーショック	5日	重度	中止	回復	たぶんあり
10042	男	76	2	6	肺炎	8日	中等度	なし	回復	考えにくい
10056	男	81	13	7	敗血症	8日	重度	中止	死亡	考えにくい
10079	男	92	8	11	尿路感染	11日	中等度	なし	回復	考えにくい
10086	男	67	5	5	敗血症	19日	重度	中止	回復	考えにくい
ダプトマイシン6 mg/kg 群										
30001	女	82	12	12	腹腔内出血	5日	重度	中止	回復	考えにくい
30002	女	70	42	40	大動脈瘤破裂	18日	重度	なし	死亡	考えにくい
30005	男	85	8	13	尿路感染	38日	中等度	なし	回復	確実になし
30011	女	84	14	22	腸閉塞	継続	重度	なし	未回復	確実になし
バンコマイシン群										
20002	女	78	12	14	出血性十二指腸潰瘍	23日	中等度	なし	回復	確実になし
20004	男	59	5	2	下咽頭癌	継続	中等度	なし	未回復	確実になし
				77	感染	1日	重度	なし	死亡	確実になし
20006	女	55	8	20	心電図 ST 部分下降	11日	軽度	なし	回復	考えにくい
20011	男	82	13	12	低アルブミン血症	21日	重度	なし	死亡	考えにくい
[†] 治験薬の投与開始を1日目とした日数										

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.2 海外臨床試験

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（cSSSI試験）での、重篤な有害事象の一覧を[表2.7.4: 30]に示す。

重篤な有害事象（死亡例を除く）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で550例中50例、対照薬群で558例中41例に報告された。最も多かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」で、ダプトマイシン4 mg/kg 群で26例（5%）、対照薬群で18例（3%）であった。この差は、主に蜂巣炎（ダプトマイシン4 mg/kg 群8例、対照薬群0例）と尿路性敗血症（ダプトマイシン4 mg/kg 群3例、対照薬群0例）によるものであった。その他の重篤な有害事象は、いずれも発現率1%未満であった。このうち、下記の5例以外はすべて因果関係が否定された。

重篤な副作用（死亡例を除く）は5例に発現した。このうち、ダプトマイシン4 mg/kg 群が3例（3件：下痢増悪、好酸球数増加、過敏症各1件）、対照薬群が2例（2件：過敏症、そう痒性皮疹各1件）であった。いずれの事象も8日（最終投与後10日）以内に回復した。

表 2.7.4: 30 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (cSSSI 試験[†])

割付 番号	性別	年齢 (歳)	相対 発現日 (日) ‡	有害事象名 (PT)	相対 回復日 (日) ‡	程度	治験薬 に対する 処置	転帰	治験薬との 因果関係	死亡 §
9801試験、ダブトマイシン4 mg/kg 群										
0002100008	男	73	13P	感染増悪 NOS	17P	重度	なし	回復	なし	N
0002100042	女	73	5	人工挿入物の機械的合併症	2P	中等度	なし	回復	なし	N
			22P	低血圧 NOS	26P	中等度	なし	回復	なし	N
			22P	失神	26P	中等度	なし	回復	なし	N
0002100043	男	63	11P	蜂巣炎	16P	中等度	なし	回復	なし	N
0002100045	男	66	24P	装置閉塞	25P	中等度	なし	回復	なし	N
			25P	四肢深部静脈血栓症	31P	中等度	なし	回復	なし	N
0012100042	男	74	5P	下痢増悪	10P	重度	なし	回復	否定できない	N
			22P	褥瘡	161P	中等度	なし	回復	なし	N
0042100041	男	64	21P	創し開	22P	軽度	なし	回復	なし	N
0044100002	女	46	7P	蜂巣炎	27P	中等度	なし	回復	なし	N
			7P	感染 NOS	27P	中等度	なし	回復	なし	N
0044100045	女	83	3	創傷感染 NEC	6P	中等度	なし	回復	なし	N
0044100046	女	80	17P	骨髄炎 NOS	66P	中等度	なし	回復	なし	N
0044100051	女	71	14L	尿路性敗血症	2P	重度	中止	回復	なし	N
0053100045	男	68	8P	蜂巣炎増悪	35P	中等度	なし	回復	なし	N
0053100064	女	40	4	過敏症 NOS	5L	重度	中止	回復	あり	N
0066100057	男	68	14P	蜂巣炎	21P	中等度	なし	回復	なし	N
0070100041	男	28	10P	鎌状赤血球貧血クリーゼ	12P	中等度	なし	回復	なし	N
0072100041	男	65	12P	感染性滑液包炎 NOS	33P	中等度	なし	回復	なし	N
0072100044	男	83	2	肺塞栓症	4L	重度	なし	回復	なし	Y
0080100003	男	70	2	心室性頻脈	2	重度	なし	回復	なし	N
0080100042	女	73	3	心不全増悪	6P	重度	中止	回復	なし	N
			3	腎機能障害 NOS	6P	重度	中止	回復	なし	N
0080100045	女	40	8P	尿路性敗血症	10P	中等度	なし	回復	なし	N
0088100041	男	66	24P	腫瘍疼痛	32P	重度	なし	回復	なし	N
0088100043	男	54	2	院内感染	5P	重度	なし	回復	なし	N
			5	呼吸不全	8	重度	なし	回復	なし	N
0104100041	男	83	30P	肺癌、病期不明 (他臓器からの転移を除く)	30P	重度	なし	回復	なし	Y
0107100042	男	72	4	乳酸アシドーシス	7	重度	なし	回復	なし	N
			5P	蜂巣炎増悪	24P	重度	なし	回復	なし	N
			5P	皮膚壊死	24P	重度	なし	回復	なし	N
0107100043	男	81	6	壊疽 NOS	6	重度	なし	回復	なし	N
			1P	壊疽 NOS	3P	重度	中止	回復	なし	N
0115100042	男	61	31P	蜂巣炎	38P	重度	なし	回復	なし	N
			31P	蜂巣炎	38P	重度	なし	回復	なし	N
0126100043	女	85	8L	尿路性敗血症	8P	中等度	中止	回復	なし	N
0130100044	女	56	16P	限局性感染	16P	重度	なし	回復	なし	N
0168100041	男	36	9P	感染増悪 NOS	30P	軽度	なし	回復	なし	N
0168100044	男	77	6P	膿瘍 NOS	15P	中等度	なし	回復	なし	N
0169100049	男	56	9P	宿便	12P	中等度	なし	回復	なし	N
0201100041	男	49	7P	ハエウジ症	8P	重度	なし	回復	なし	N
0201100059	女	35	2P	壊疽 NOS	2P	重度	なし	回復	なし	N

表 2.7.4: 30 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (cSSSI 試験[†]) (続き)

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	相対 発現日 (日) ‡	有害事象名 (PT)	相対 回復日 (日) ‡	程度	治験薬 に対する 処置	転帰	治験薬との 因果関係	死亡 §
9901試験、ダブトマイシン4 mg/kg 群										
0221100055	女	51	4L	関節痛	58P	中等度	なし	回復	なし	N
			4L	関節滲出液	2P	中等度	なし	回復	なし	N
			4L	関節硬直	58P	中等度	なし	回復	なし	N
			4L	末梢腫脹	58P	中等度	なし	回復	なし	N
			5P	関節滲出液	58P	中等度	なし	回復	なし	N
0249100002	男	79	1P	脳血管発作 NOS	1P	重度	なし	回復	なし	Y
0283100053	男	28	2	皮膚炎 NOS	2	重度	なし	回復	なし	N
0292100051	男	41	3	好酸球数増加	1P	重度	なし	回復	否定できない	N
0302100001	女	58	5P	感染 NOS	16P	中等度	なし	回復	なし	N
0302100056	女	60	2	麻酔による心臓合併症 NOS	2	重度	なし	回復	なし	N
			19P	先行疾患の改善	20P	中等度	なし	回復	なし	N
0302100078	男	44	7P	陰囊膿瘍	21P	軽度	なし	回復	なし	N
0302100089	男	41	8P	疼痛 NOS	11P	軽度	なし	回復	なし	N
0302100091	女	56	14P	血管障害 NOS	14P	重度	なし	回復	なし	N
0302100097	女	25	16P	頭蓋底骨折	—	重度	なし	不明	なし	N
0303100001	女	43	4	敗血症 NOS	4	重度	なし	回復	なし	N
			4	皮膚壊死	4	重度	なし	回復	なし	N
0303100003	女	45	8	糖尿病増悪	6P	重度	なし	回復	なし	Y
			8	敗血症 NOS	6P	重度	なし	回復	なし	Y
0305100001	女	48	7L	骨炎 NOS	8P	中等度	なし	—	なし	N
0309100057	女	29	7L	急性糸球体腎炎	66P	重度	なし	回復	なし	N
0310100054	男	37	1P	蜂巣炎	3P	軽度	なし	—	なし	N
0313100001	男	47	1	肺水腫 NOS	6L	重度	なし	—	なし	Y
0401100055	男	61	21P	蜂巣炎	137P	中等度	なし	—	なし	N
			21P	皮膚壊死	137P	中等度	なし	回復	なし	N
			86P	股関節骨髄炎	143P	中等度	なし	回復	なし	N
0408100055	女	42	7P	膿瘍 NOS	55P	中等度	なし	回復	なし	N
0410100067	女	79	4L	肺塞栓症	1P	重度	中止	回復	なし	Y
0410100075	男	72	10P	心筋梗塞	10P	重度	なし	回復	なし	Y
0412100001	女	56	6	呼吸困難 NOS	7	中等度	なし	回復	なし	N
			6	低血圧 NOS	7	中等度	なし	回復	なし	N
0418100052	女	51	4	創し開	5	中等度	なし	—	なし	N
0422100001	女	63	1P	尿路感染 NOS	6P	重度	なし	回復	なし	N
0437100052	女	56	20P	蜂巣炎	30P	重度	なし	回復	なし	N
			20P	転倒	21P	軽度	なし	回復	なし	N
0500100017	女	70	14L	気胸 NOS	1P	軽度	なし	回復	なし	N
0501100042	男	71	1P	心肺不全	1P	重度	なし	回復	なし	Y
9801試験、対照薬群										
0002100007	女	66	3	壊疽 NOS	3	中等度	なし	回復	なし	N
0008100043	女	45	2P	呼吸不全	7P	重度	なし	回復	なし	N
0012100052	男	71	29P	移植血管閉塞	30P	重度	なし	回復	なし	N
0016100041	男	57	11	心房細動	14L	中等度	なし	回復	なし	N
0018100001	女	63	1P	心房細動悪化	—	重度	なし	継続	なし	N
			21P	末梢性虚血 NOS	21P	重度	なし	回復	なし	N
0018100044	男	64	11P	皮膚壊死	22P	重度	なし	回復	なし	N
0018100047	女	50	7P	インフルエンザ	15P	軽度	なし	回復	なし	N
0018100049	男	89	13P	感染増悪 NOS	49P	中等度	なし	回復	なし	N
0024100041	男	75	5P	重複感染	37P	重度	なし	回復	なし	N
0024100049	女	74	16P	感染 NOS	41P	中等度	なし	回復	なし	N

表 2.7.4: 30 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (cSSSI 試験[†]) (続き)

割付番号	性別	年齢(歳)	相対発現日(日) [‡]	有害事象名 (PT)	相対回復日(日) [‡]	程度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係	死亡 [§]
0053100001	男	66	11P	急性骨髄炎 NOS	12P	重度	なし	回復	なし	N
0053100003	男	62	13	過敏症 NOS	13	重度	なし	回復	なし	N
0053100051	男	76	5P	術後感染 NOS	22P	重度	なし	回復	なし	N
			21P	敗血症性ショック	22P	重度	なし	回復	なし	Y
0066100052	女	89	17P	代謝性脳症 NOS	21P	軽度	なし	回復	なし	N
0066100053	男	84	18P	脱水	28P	重度	なし	回復	なし	N
0072100001	男	55	10	過敏症 NOS	4P	重度	中止	回復	あり	N
0072100046	女	77	10P	リンパ腫 NOS	10P	重度	なし	回復	なし	Y
0072100051	男	39	8P	感染 NOS	11P	軽度	なし	回復	なし	N
0072100056	女	50	13P	蜂巣炎増悪	70P	中等度	なし	回復	なし	N
0080100044	男	70	14P	うっ血性心不全増悪	23P	重度	なし	回復	なし	N
			14P	感染性皮膚潰瘍	23P	重度	なし	回復	なし	N
0088100001	女	53	23P	胸痛 NEC	25P	中等度	なし	回復	なし	N
0104100001	男	63	4P	感染増悪 NOS	4P	重度	なし	回復	なし	N
0104100043	女	54	6	そう痒性皮膚疹	11	中等度	なし	回復	あり	N
0105100041	男	54	10P	胃腸出血 NOS	13P	重度	なし	回復	なし	N
0107100048	男	86	15	四肢深部静脈血栓症	1P	中等度	休薬	回復	なし	N
0118100050	男	78	1P	脳血管発作 NOS	15P	重度	中止	回復	なし	Y
			1P	胃腸炎 NOS	7P	重度	中止	回復	なし	N
0124100002	女	48	12P	急性腎不全	31P	重度	なし	回復	なし	N
			23P	敗血症 NOS	31P	重度	なし	回復	なし	Y
0124100041	男	72	2P	うっ血性心不全増悪	62P	中等度	なし	回復	なし	Y
0169100056	女	53	15P	低カリウム血症	18P	重度	なし	回復	なし	N
0201100047	男	61	3	肺膿瘍 NOS	36P	重度	中止	回復	なし	N
0201100062	女	57	8	直腸出血	1P	重度	なし	回復	なし	N
0204100080	男	61	3P	貧血 NOS 増悪	3P	重度	なし	回復	なし	Y
9901試験、対照薬群										
0207100001	女	78	1	不安定狭心症	36P	中等度	なし	回復	なし	N
0212100051	女	50	7P	感染 NOS	—	中等度	なし	継続	なし	N
0219100051	男	61	18P	末梢血管疾患 NOS	25P	軽度	なし	回復	なし	N
0269100001	男	72	8	皮膚潰瘍 NOS	12P	中等度	なし	回復	なし	N
0269100052	男	44	8	膿瘍 NOS	—	中等度	なし	継続	なし	N
0302100002	男	55	21P	下腿潰瘍 (静脈瘤を除く)	28P	重度	なし	回復	なし	N
0302100080	男	63	2L	脳血管発作 NOS	1P	重度	中止	回復	なし	Y
			1P	心不全 NOS	1P	重度	なし	回復	なし	Y
0303100052	男	20	1	動脈瘤破裂	1	重度	なし	回復	なし	N
0303100073	男	54	-52	末梢性虚血 NOS	11P	重度	なし	回復	なし	N
0306100051	女	55	3L	壊死性筋膜炎 NOS	1P	中等度	中止	回復	なし	N
0307100002	男	41	6	虚血性壊死	—	重度	なし	継続	なし	N
0309100064	女	42	7P	肺塞栓症	13P	中等度	なし	回復	なし	N
0313100002	男	57	4	壊疽 NOS	7	重度	なし	回復	なし	N
			11L	低血糖昏睡	1P	重度	なし	回復	なし	Y
0401100001	男	59	21P	感染 NOS	24P	重度	なし	回復	なし	N
0409100055	男	43	15P	感染 NOS	59P	中等度	なし	回復	なし	N
0417100001	男	56	2P	気管支肺炎 NOS	16P	中等度	中止	—	なし	N
0429100056	女	66	8L	蜂巣炎増悪	8L	重度	なし	回復	なし	N
† 9801試験、9801B 試験 (重篤な有害事象の発現なし)、9901試験の併合										
‡ 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数 (最終投与日の翌日=1P)、最終投与日には L を付記する。										
§ Y: 転帰が死亡、N: 転帰が死亡以外										

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）での、重篤な有害事象の一覧を[表2.7.4: 31]に示す。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で120例中62例、対照薬群で116例中52例に報告された。最も多かった重篤な有害事象の器官別大分類は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であった。「腎および尿路障害」はダプトマイシン6 mg/kg 群に比べ対照薬群で多く発現した。

重篤な副作用（死亡例を含む）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で120例中3例、対照薬群で116例中6例に報告された。重篤な副作用の発現率は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で3%、対照薬群で5%であった。

ダプトマイシン6 mg/kg群で重篤な副作用が発現した3例のうち、1例（084-130）は死亡例であるため、[2.7.4.2.1.4.2 項]に記載した。

割付番号008-229は、MRSA による菌血症であった。投与14日目に、CPK が253 U/L に増加した。投与15日目に、CPK 増加に上肢脱力を伴い、本剤を投与中止した。CPK は最終投与後3日目に最高値（2,977 U/L）を示し、最終投与後7日目に基準値まで回復した。本患者には、シンバスタチンが併用投与されていた。治験責任医師等により、CPK 増加は中等度で治験薬との因果関係はありと判定された。

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

表 2.7.4: 31 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (0102 試験)

割付 番号	性別	年齢 (歳)	相対発 現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回 復日 [†] (日)	程度	治験薬 に対す る処置	転帰	治験薬 との因 果関係	死亡 ※
ダプトマイシン6 mg/kg 群										
001-235	女	72	5P	大葉性肺炎 NOS	22P	重度	なし	回復	なし	N
002-018	女	47	7P	敗血症 NOS	22P	重度	なし	回復	なし	N
			7P	胆管炎 NOS	11P	重度	なし	回復	なし	N
			34P	精神状態変化	36P	重度	なし	回復	なし	N
002-036	男	51	37P	ブドウ球菌性菌血症	99P	重度	なし	回復	なし	N
			40P	硬膜外膿瘍	99P	重度	なし	回復	なし	N
002-049	男	49	10	クレブシエラ感染 NOS	12P	重度	なし	回復	なし	N
004-164	女	50	7P	皮膚および皮下組織膿瘍 NOS	N/A	中等度	なし	回復	なし	N
008-229	女	55	1P	血中クレアチン・ホスホキナーゼ 増加	7P	中等度	中止	回復	あり	N
008-231	男	84	11	全身性カンジダ	1P	重度	なし	死亡	なし	Y
009-212	男	54	51P	栄養障害 NOS	52P	中等度	なし	回復	なし	N
010-016	女	73	9P	大腿骨骨折	52P	中等度	なし	回復	なし	N
010-055	男	45	12P	尿路感染 NOS	21P	中等度	なし	回復	なし	N
			44P	尿路感染 NOS	52P	中等度	なし	回復	なし	N
010-152	女	34	18	菌血症	40P	中等度	なし	回復	なし	N
010-186	女	39	11L	糖尿病性胃アトニー	6P	重度	中止	回復	なし	N
			2P	治癒不良	47P	中等度	なし	回復	なし	N
			32P	糖尿病性胃アトニー	43P	重度	なし	回復	なし	N
012-052	男	57	2	心房細動	3	重度	なし	回復	否定で きかない	N
			2	心房粗動	2	重度	なし	回復	否定で きかない	N
			14L	骨髄炎 NOS	27P	重度	なし	回復	なし	N
			1P	腎不全 NOS	13P	重度	中止	回復	否定で きかない	N
012-108	女	42	12P	骨髄炎 NOS	N/A	重度	なし	不明	なし	N
012-146	男	41	69P	精神状態変化	86P	重度	なし	回復	なし	N
014-011	男	50	7	肺膿瘍 NOS	9	重度	なし	回復	なし	N
015-005	男	84	7P	骨髄炎 NOS	20P	中等度	なし	回復	なし	N
			20P	肺塞栓症	20P	重度	なし	死亡	なし	Y
015-025	女	79	41P	心筋梗塞	41P	重度	なし	死亡	なし	Y
015-063	女	60	7	単径部膿瘍	4P	中等度	なし	回復	なし	N
015-105	男	60	20P	ブドウ球菌性菌血症	63P	中等度	なし	回復	なし	N
017-037	女	67	2	肺水腫 NOS	2	重度	なし	回復	なし	N
			5P	心肺停止	5P	重度	なし	死亡	なし	Y
019-192	女	86	11P	脳血管発作	N/A	重度	なし	継続	なし	N
021-071	女	48	4L	骨髄炎 NOS	68P	中等度	中止	回復	なし	N
021-083	男	34	18P	深部静脈血栓症	25P	重度	なし	回復	なし	N
025-205	女	42	11P	腹痛 NOS	20P	重度	なし	回復	なし	N
			33P	敗血症 NOS	54P	重度	なし	回復	なし	N
			62P	敗血症 NOS	81P	重度	なし	回復	なし	N
027-033	男	56	33P	化膿性筋炎	63P	重度	なし	回復	なし	N
027-183	男	82	5	脳血管発作	13P	重度	なし	回復	なし	N
			13P	多臓器不全	13P	重度	なし	死亡	なし	Y
030-195	男	24	9	頸静脈血栓症	N/A	中等度	なし	不明	なし	N
031-039	女	49	1	敗血症 NOS	6P	重度	なし	回復	なし	N
031-093	男	31	2	肺機能低下	23P	重度	なし	回復	なし	N
			7P	創し開	19P	重度	なし	回復	なし	N
			23P	呼吸停止	29P	重度	なし	死亡	なし	Y

表 2.7.4: 31 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (0102 試験) (続き)

割付 番号	性別	年齢 (歳)	相対発 現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回 復日 [†] (日)	程度	治験薬 に対す る処置	転帰	治験薬 との因 果関係	死亡 ※
031-150	男	28	2P	糖尿病性ケトアシドーシス	4P	重度	なし	回復	なし	N
			7P	糖尿病性ケトアシドーシス	9P	重度	なし	回復	なし	N
			13P	糖尿病性ケトアシドーシス	15P	重度	なし	回復	なし	N
			22P	糖尿病性ケトアシドーシス	24P	重度	なし	回復	なし	N
			29P	糖尿病性ケトアシドーシス	31P	中等度	なし	回復	なし	N
			39P	糖尿病性ケトアシドーシス	40P	軽度	なし	回復	なし	N
			45P	糖尿病性ケトアシドーシス	48P	中等度	なし	回復	なし	N
			56P	糖尿病性ケトアシドーシス	58P	軽度	なし	回復	なし	N
			68P	糖尿病性ケトアシドーシス	70P	中等度	なし	回復	なし	N
			75P	糖尿病性ケトアシドーシス	77P	中等度	なし	回復	なし	N
034-012	女	84	5	呼吸窮迫	6	重度	なし	回復	なし	N
034-134	男	86	2	敗血症性ショック	1P	重度	中止	死亡	なし	Y
034-147	女	78	6	創傷感染	7P	中等度	なし	回復	なし	N
			11	心不全 NOS	7P	重度	なし	死亡	なし	Y
034-174	女	79	14P	敗血症 NOS	24P	重度	なし	死亡	なし	Y
034-221	女	81	62P	心不全 NOS	69P	重度	なし	死亡	なし	Y
057-079	女	58	7	心電図 QT 延長	6P	軽度	なし	回復	なし	N
			6P	心肺停止	6P	重度	なし	死亡	なし	Y
057-090	男	77	1P	呼吸不全	9P	重度	なし	回復	なし	N
063-084	男	43	10P	脊髄圧迫 NOS	11P	中等度	なし	回復	なし	N
			27P	精神状態変化	49P	重度	なし	回復	なし	N
067-124	男	43	9L	低酸素症	25P	重度	なし	回復	なし	N
			9L	ブドウ球菌性菌血症	6P	重度	中止	回復	なし	N
			27P	喀血	30P	中等度	なし	回復	なし	N
067-173	女	37	7L	低酸素症	7L	重度	中止	死亡	なし	Y
067-198	女	62	8P	骨髄炎 NOS	63P	重度	なし	回復	なし	N
			12P	蜂巣炎	19P	中等度	なし	回復	なし	N
			30P	エンテロブクター性菌血症	39P	重度	なし	回復	なし	N
068-119	男	51	3	骨髄炎 NOS	170P	中等度	なし	回復	なし	N
073-144	男	80	25	肺炎 NOS	37	重度	なし	回復	なし	N
075-125	女	64	27P	術後感染	126P	中等度	なし	回復	なし	N
075-139	男	61	18	肺炎 NOS	28	中等度	なし	回復	なし	N
077-107	女	68	18P	悪性新生物進行	18P	重度	なし	死亡	なし	Y
084-130	女	87	10L	心停止	10L	重度	中止	死亡	否定で きない	Y
088-156	女	67	2	多臓器不全	2P	重度	なし	死亡	なし	Y
			2	敗血症 NOS	2P	重度	なし	回復	なし	N
088-165	女	62	22P	腹壁膿瘍	40P	中等度	なし	回復	なし	N
088-172	女	36	14	肺塞栓症	24	中等度	なし	回復	なし	N
			34	骨髄炎 NOS	84P	重度	なし	回復	なし	N
088-180	男	69	12	尿路性敗血症	36	中等度	なし	回復	なし	N
088-215	女	57	33P	菌血症	54P	中等度	なし	回復	なし	N
088-216	女	39	2	心臓内血栓	94P	中等度	なし	回復	なし	N
			21	感覚減退	28	中等度	なし	回復	なし	N
088-217	男	65	65P	うつ病	65P	重度	なし	死亡	なし	Y
300-103	男	84	1P	菌血症	1P	重度	中止	死亡	なし	Y
300-111	女	70	14L	ブドウ球菌性敗血症	19P	中等度	なし	回復	なし	N
300-246	女	75	2	心停止	2	重度	なし	回復	なし	N
			5	感染性心内膜炎	2P	重度	なし	回復	なし	N
313-167	女	33	1P	感染性心内膜炎	82P	重度	なし	回復	なし	N
322-209	男	52	3	肺炎 NOS	13	重度	なし	回復	なし	N
			9	硬膜外膿瘍	26P	中等度	中止	回復	なし	N

表 2.7.4: 31 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (0102 試験) (続き)

割付 番号	性別	年齢 (歳)	相対発 現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回 復日 [†] (日)	程度	治験薬 に対す る処置	転帰	治験薬 との因 果関係	死亡 :
324-136	男	40	28	ブドウ球菌性菌血症	33	重度	なし	回復	なし	N
324-240	男	72	44P	血小板減少症	47P	重度	なし	死亡	なし	Y
対照薬群										
002-024	女	30	22	肺炎 NOS	36	重度	なし	回復	なし	N
			41L	静脈血栓症	26P	重度	なし	回復	なし	N
			21P	真菌感染 NOS	36P	重度	なし	回復	なし	N
002-030	女	29	22	胸水	32L	重度	なし	回復	なし	N
002-056	男	49	12	貧血 NOS	90P	中等度	なし	回復	なし	N
			30P	急性腎不全	40P	重度	なし	回復	なし	N
			30P	ブドウ球菌性敗血症	78P	重度	なし	回復	なし	N
			62P	真菌血症	83P	重度	なし	回復	なし	N
002-069	男	42	45P	アルコール離脱症候群	53P	重度	なし	回復	なし	N
			45P	胃腸出血 NOS	53P	重度	なし	回復	なし	N
002-170	女	25	19P	糖尿病 NOS	19P	重度	なし	死亡	なし	Y
004-072	男	65	10L	循環虚脱	10L	重度	中止	死亡	なし	Y
004-163	男	41	61P	膝炎 NOS	N/A	軽度	なし	不明	なし	N
004-191	男	47	3P	骨髄炎 NOS	35P	軽度	なし	回復	なし	N
004-193	女	30	36	背部痛	42L	軽度	なし	回復	なし	N
			23P	胸痛増悪	32P	軽度	なし	回復	なし	N
			34P	胸痛増悪	35P	軽度	なし	回復	なし	N
008-213	男	67	26L	痙攣 NOS	2P	中等度	なし	回復	なし	N
009-145	男	75	6	胃腸出血 NOS	7	中等度	なし	回復	なし	N
010-015	男	61	12	皮膚および皮下組織膿瘍 NOS	11P	重度	なし	回復	なし	N
010-029	女	63	1P	呼吸不全	14P	重度	なし	死亡	なし	Y
			1P	敗血症性ショック	14P	重度	なし	回復	なし	N
			5P	腎尿管壊死	14P	重度	なし	回復	否定で きない	N
010-034	男	68	3	血液障害 NOS	17P	重度	なし	回復	なし	N
			10	細菌性関節炎	117P	軽度	なし	回復	なし	N
			10	急性腎不全	32	重度	なし	回復	否定で きない	N
			32	心筋梗塞	33	重度	なし	回復	なし	N
			111P	敗血症 NOS	117P	重度	なし	死亡	なし	Y
010-050	女	69	8	骨髄炎 NOS	40L	重度	なし	回復	なし	N
012-014	男	47	28P	高カルシウム血症	32P	中等度	なし	回復	なし	N
			28P	急性腎不全	37P	重度	なし	回復	なし	N
012-021	女	38	6	呼吸不全	8P	重度	なし	回復	なし	N
			13P	呼吸不全	15P	重度	なし	回復	なし	N
			43P	右室不全	52P	重度	なし	回復	なし	N
012-065	男	34	25P	細菌性関節炎	67P	重度	なし	回復	なし	N
			25P	ブドウ球菌性菌血症	67P	中等度	なし	回復	なし	N
012-100	男	55	10	無力症	83P	重度	なし	回復	なし	N
014-046	女	44	6	化膿性血栓静脈炎	8	重度	なし	回復	なし	N
014-060	女	37	18	クロストリジウム性大腸炎	30	中等度	なし	回復	否定で きない	N
015-001	男	70	10P	心筋膿瘍	22P	重度	なし	回復	なし	N
			16P	肺浸潤 NOS	22P	重度	なし	回復	なし	N
			21P	脳血管発作	22P	中等度	なし	回復	なし	N
			21P	急性腎不全	22P	中等度	なし	回復	なし	N
			22P	呼吸不全	22P	重度	なし	死亡	なし	Y
			22P	敗血症性ショック	22P	重度	なし	回復	なし	N
015-226	男	74	5L	脳血管発作	2P	重度	中止	死亡	なし	Y

表 2.7.4: 31 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧 (0102 試験) (続き)

割付 番号	性別	年齢 (歳)	相対発 現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回 復日 [†] (日)	程度	治験薬 に対す る処置	転帰	治験薬 との因 果関係	死亡 ※
019-206	女	60	53P	ブドウ球菌性菌血症	59P	重度	なし	回復	なし	N
			72P	菌状肉肉症第4期	87P	重度	なし	死亡	なし	Y
022-022	女	52	7	心臓弁疣贅	10	重度	なし	回復	なし	N
022-094	女	54	10	骨髄炎 NOS	169P	軽度	なし	回復	なし	N
			10	創傷感染	169P	軽度	なし	回復	なし	N
027-028	男	40	26P	胸痛	33P	中等度	なし	回復	なし	N
027-062	男	61	5	心房細動	24P	重度	なし	回復	なし	N
027-133	男	70	30P	狭心症	35P	中等度	なし	回復	なし	N
			30P	うっ血性心不全増悪	35P	中等度	なし	回復	なし	N
			43P	うっ血性心不全増悪	50P	中等度	なし	回復	なし	N
			90P	心停止	90P	重度	なし	死亡	なし	Y
030-115	男	86	7P	尿路感染 NOS	30P	重度	なし	回復	なし	N
			8P	悪性新生物進行	82P	重度	なし	死亡	なし	Y
			27P	大腿骨骨折	28P	重度	なし	回復	なし	N
030-182	女	33	39P	胸痛増悪	42P	中等度	なし	回復	なし	N
031-038	女	61	36P	脱水	41P	重度	なし	回復	なし	N
			36P	創部分泌	87P	重度	なし	回復	なし	N
031-047	男	52	9	眼痛	12	重度	なし	回復	なし	N
			1P	嘔吐 NOS	4P	重度	なし	回復	なし	N
			3P	脱水	4P	重度	なし	回復	なし	N
034-117	男	73	4	術後感染	8	中等度	なし	回復	なし	N
034-129	女	91	1P	敗血症 NOS	12P	重度	中止	死亡	なし	Y
040-104	女	61	9	アナフィラキシー反応	9	重度	中止	回復	あり	N
043-043	男	52	34P	硬膜下血腫	35P	重度	なし	回復	なし	N
			39P	心筋膿瘍	53P	重度	なし	死亡	なし	Y
067-091	女	36	13	治療非遵守	15L	軽度	なし	回復	なし	N
067-227	男	53	42L	失神	1P	軽度	なし	回復	なし	N
073-201	女	74	7P	高カリウム血症	14P	重度	なし	回復	なし	N
			7P	腎不全 NOS	62P	重度	なし	死亡	なし	Y
075-126	女	77	5L	心停止	5L	重度	中止	死亡	なし	Y
			5L	胃腸出血 NOS	5L	重度	なし	回復	なし	N
088-143	女	70	5	腎不全 NOS	27	重度	なし	回復	なし	N
			20P	狭心症	29P	中等度	なし	回復	なし	N
			38P	狭心症	40P	中等度	なし	回復	なし	N
088-175	女	52	33P	上室性頻脈	38P	中等度	なし	回復	なし	N
088-197	女	49	31P	悪性新生物進行	36P	重度	なし	死亡	なし	Y
088-237	男	67	12	骨髄炎 NOS	48P	中等度	なし	回復	なし	N
			4P	腎不全 NOS	15P	重度	中止	回復	否定で きかない	N
			10P	血小板減少症	15P	中等度	なし	回復	なし	N
			27P	貧血 NOS	31P	中等度	なし	回復	なし	N
300-085	男	80	3P	敗血症 NOS	5P	重度	なし	死亡	なし	Y
300-096	男	70	36P	感染性心内膜炎	97P	重度	なし	回復	なし	N
300-106	女	79	16P	カンジダ性敗血症	18P	重度	なし	死亡	なし	Y
300-112	女	68	15	感染性心内膜炎	1P	重度	なし	死亡	なし	Y
300-239	男	46	7	糖尿病性潰瘍	13	重度	なし	回復	なし	N
321-120	男	70	4	胃腸出血 NOS	8	中等度	なし	回復	なし	N
			5	腎不全 NOS	8	重度	なし	回復	否定で きかない	N
			11L	呼吸不全	1P	重度	中止	死亡	なし	Y

表 2.7.4: 31 海外第Ⅲ相試験での重篤な有害事象一覧（0102 試験）（続き）

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	相対発 現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回 復日 [†] (日)	程度	治験薬 に対す る処置	転帰	治験薬 との因 果関係	死 亡 [‡]
324-203	男	59	6	脳梗塞	7L	中等度	なし	回復	なし	N
			7L	敗血症性ショック	7L	重度	中止	死亡	なし	Y
[†] 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数（最終投与日の翌日=1P）、最終投与日にはLを付記する。 [‡] Y：転帰が死亡、N：転帰が死亡以外										

海外第Ⅰ相試験（DAP-001試験及びDAP-003試験）では、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

「その他の重要な有害事象」は治験薬の投与中止を必要とした有害事象として定義した。

2.7.4.2.1.6.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）での、有害事象による治験薬投与中止例の一覧を[表2.7.4: 32]に示す。

有害事象により投与中止に至った患者は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で88例中6例、ダプトマイシン6 mg/kg 群で11例中2例、バンコマイシン群で22例中4例であった。多くみられた投与中止に至った有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ダプトマイシン4 mg/kg 群3例、バンコマイシン群1例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、バンコマイシン群1例）であった。ダプトマイシン4 mg/kg 群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がみられた3例でのアラニン・アミノトランスフェラーゼの最高値は割付番号10010の60 U/L であり、随伴する臨床症状はなく、すべて投与中止後12日目までに回復した。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられた2例でのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの最高値は割付番号10022の63 U/L であり、すべて投与中止後8日目までに回復した。

副作用による治験薬の投与中止例は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で3例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2件、アナフィラキシーショック1件）、バンコマイシン群で2例（白血球数減少及び血小板数減少、血中クレアチニン増加各1件）であった。いずれの中止に至った副作用も、最終投与後13日以内に回復した。このうち重度のものはアナフィラキシーショックであったが、治験薬投与中止後4日目に回復した。

表 2.7.4: 32 国内第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧
(002 試験)

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	投与日 数(日)	相対発現 日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	持続 期間	程度	転帰	重篤	治験薬との 因果関係
ダプトマイシン 4 mg/kg 群										
10010	女	81	9	10	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	考えにくい
10018	男	61	6	7	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
				7	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
10022	女	67	2	3	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
				3	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
10029	男	37	1	1	アナフィラキシーショッ ク	5日	重度	回復	重篤	たぶんあり
10056	男	81	13	7	敗血症	8日	重度	死亡	重篤	考えにくい
10086	男	67	5	5	敗血症	19日	重度	回復	重篤	考えにくい
ダプトマイシン 6 mg/kg 群										
30001	女	82	12	12	腹腔内出血	5日	重度	回復	重篤	考えにくい
30009	女	50	11	7	カテーテル関連感染	10日	軽度	回復	重篤で ない	確実になし
バンコマイシン群										
20003	男	79	9	10	白血球数減少	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
				10	血小板数減少	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
20004	男	59	5	2	感染	35日	中等 度	回復	重篤で ない	確実になし
20013	女	76	11	11	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	考えにくい
				11	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	NA	NA	回復	重篤で ない	考えにくい
20017	女	29	3	3	血中クレアチニン増加	NA	NA	回復	重篤で ない	たぶんあり
[†] 治験薬の投与開始を1日目とした日数										

国内第Ⅰ相試験 (001試験) で、その他の重要な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.2 海外臨床試験

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (cSSSI試験) での有害事象による治験薬投与中止例の一覧を[表2.7.4: 33]に示す。有害事象による中止は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で550例中16例、対照薬群で558例中17例に報告された。

投与中止に至った有害事象で、ダプトマイシン4 mg/kg 群で2例以上に発現した事象は皮膚炎 NOS (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群2例)、腎機能障害 NOS (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群0例)、尿路性敗血症 (ダプトマイシン4 mg/kg 群2例、対照薬群0例) であった。

副作用による中止は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で8例、対照薬群で11例であった。ダプトマイ

シン4 mg/kg 群のうち、9801試験の割付番号0053100064における重度の過敏症 NOS は2日で回復した。9801試験の割付番号0070100041における重度の腹痛増悪及び関節痛増悪は、回復が確認できなかった。また、9801試験の割付番号0131100041は、CPK 増加が重度と判定されたが、最終投与の22日後に回復した。ダプトマイシン4 mg/kg 群におけるその他の事象は、いずれも投与中止後8日以内に回復した。

表 2.7.4: 33 海外第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧
(cSSSI 試験[†])

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	相対 発現日 [‡] (日)	有害事象名 (PT)	相対 回復日 [‡] (日)	程度	転帰	治験薬 との 因果関係	死 亡 [§]	重 篤 [§]
9801試験、ダブトマイシン4 mg/kg 群										
0002100045	男	66	2	腎機能障害 NOS	5P	重度	回復	なし	N	N
0004100041	女	44	8L	貧血 NOS	1P	中等度	回復	否定できない	N	N
			8L	血小板減少症	4P	中等度	回復	否定できない	N	N
0044100051	女	71	14L	尿路性敗血症	2P	重度	回復	なし	N	Y
0053100064	女	40	4	過敏症 NOS	5L	重度	回復	あり	N	Y
0070100041	男	28	4L	腹痛増悪	—	重度	不明	否定できない	N	N
			4L	関節痛増悪	—	重度	不明	否定できない	N	N
0080100042	女	73	3	心不全増悪	6P	重度	回復	なし	N	Y
			3	腎機能障害 NOS	6P	重度	回復	なし	N	Y
0107100043	男	81	1P	壊疽 NOS	3P	重度	回復	なし	N	Y
0126100043	女	85	8L	ラ音	8P	中等度	回復	なし	N	N
			8L	尿路性敗血症	8P	中等度	回復	なし	N	Y
0131100041	男	41	7	血中クレアチン・ホスホキ ナーゼ増加	22P	重度	回復	否定できない	N	N
9801B 試験、ダブトマイシン4 mg/kg 群										
9801B-201-05	男	55	3	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	血中アルカリ性ホスファタ ーゼ NOS 増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	血中乳酸脱水素酵素増加	1P	軽度	回復	あり	N	N
9901試験、ダブトマイシン4 mg/kg 群										
0304100057	女	50	1P	大葉性肺炎 NOS	7P	重度	—	なし	N	N
			1P	皮膚炎 NOS	3P	中等度	—	否定できない	N	N
0304100063	男	48	6L	発熱	6L	中等度	—	否定できない	N	N
0409100054	女	53	1P	敗血症 NOS	3P	重度	回復	なし	N	N
0410100067	女	79	4L	肺塞栓症	1P	重度	回復	なし	Y	Y
0433100003	女	54	1P	骨髄炎 NOS	—	軽度	継続	なし	N	N
0437100001	男	74	1L	皮膚炎 NOS	1P	軽度	回復	否定できない	N	N
9801試験、対照薬群										
0013100052	男	67	1L	悪寒	1P	中等度	回復	否定できない	N	N
			1L	嘔気	1P	軽度	回復	否定できない	N	N
			1L	嘔吐 NOS	1P	軽度	回復	否定できない	N	N
0066100060	男	86	6L	抗生剤濃度 NOS 治療量以上	4P	重度	回復	あり	N	N
			6L	そう痒性皮疹	6P	軽度	回復	あり	N	N
0066100062	女	73	22	発熱	24L	中等度	回復	否定できない	N	N
0072100001	男	55	10	悪寒	2P	重度	回復	あり	N	N
			10	下痢 NOS	2P	重度	回復	あり	N	N
			10	低血圧 NOS	2P	重度	回復	あり	N	N
			10	発熱	2P	重度	回復	あり	N	N
			10	過敏症 NOS	4P	重度	回復	あり	N	Y
			11	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	—	軽度	継続	あり	N	N
11	アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	—	軽度	継続	あり	N	N			
0080100002	女	46	4	肛門周囲膿瘍	24P	重度	回復	なし	N	N
0104100046	女	41	10L	皮膚炎 NOS	5P	中等度	回復	あり	N	N
0115100041	男	40	1P	嘔気	1P	中等度	回復	否定できない	N	N
			1P	嘔吐 NOS	1P	中等度	回復	否定できない	N	N

表 2.7.4: 33 海外第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧
(cSSSI 試験[†]) (続き)

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	相対 発現日 [‡] (日)	有害事象名 (PT)	相対 回復日 [‡] (日)	程度	転帰	治験薬 との 因果関係	死 亡 [§]	重 篤 [§]
0118100047	女	58	3L	薬疹 NOS	15P	中等度	回復	あり	N	N
0118100050	男	78	1P	脳血管発作 NOS	15P	重度	回復	なし	Y	Y
			1P	胃腸炎 NOS	7P	重度	回復	なし	N	Y
0137100041	男	55	1L	末梢腫脹	2P	中等度	回復	あり	N	N
0163100041	女	43	1P	蕁麻疹 NOS	2P	中等度	回復	否定できない	N	N
0201100047	男	61	3	肺膿瘍 NOS	36P	重度	回復	なし	N	Y
9901試験、対照薬群										
0302100080	男	63	2L	脳血管発作 NOS	1P	重度	回復	なし	Y	Y
0306100051	女	55	3L	壊死性筋膜炎 NOS	1P	中等度	回復	なし	N	Y
			1P	肺水腫 NOS	5P	重度	—	なし	N	N
0307100053	男	25	3	皮膚炎 NOS	4	中等度	回復	否定できない	N	N
0410100057	女	28	1L	薬物過敏症	1P	中等度	回復	あり	N	N
0417100001	男	56	2P	気管支肺炎 NOS	16P	中等度	—	なし	N	Y
[†] 9801試験、9801B 試験、9901試験の併合 [‡] 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数（最終投与日の翌日=1P）、最終投与日には L を付記する。 [§] Y：転帰が死亡、又は重篤な有害事象、N：転帰が死亡以外、又は非重篤な有害事象										

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）での有害事象による治験薬投与中止例の一覧を[表2.7.4: 34]に示す。

有害事象による中止は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で120例中20例、対照薬群で116例中21例に報告された。

投与中止に至った有害事象でダプトマイシン6 mg/kg 群の2例以上に発現した事象は、CPK 増加（ダプトマイシン6 mg/kg 群3例、対照薬群0例）、菌血症（ダプトマイシン6 mg/kg 群2例、対照薬群0例）、発疹 NOS（ダプトマイシン6 mg/kg 群2例、対照薬群2例）であった。

副作用による中止は、ダプトマイシン6 mg/kg 群で10例（CPK 増加3例、発疹 NOS2例、嘔吐 NOS、小水疱性皮膚疹、腎不全 NOS、血小板減少症、心停止各1例）、対照薬群で13例（発熱2例、薬剤性皮膚炎、紅斑性皮膚疹、急性腎不全、レッドマン症候群、アナフィラキシー反応、発疹 NOS、間質性腎炎、水疱性皮膚炎、中毒性ネフロパシー、腎不全 NOS、過敏症 NOS 各1例）であった。このうち、重度と判定されたのは、ダプトマイシン6 mg/kg 群の発疹2例並びに嘔吐 NOS、腎不全及び心停止が各1例並びに、対照薬群の発熱、薬剤性皮膚炎、急性腎不全、レッドマン症候群、アナフィラキシー反応、腎不全 NOS 及び過敏症 NOS が各1例であった。その他の事象は、軽度又は中等度と判定された。心停止による死亡例（割付番号084-130）を除き、副作用による中止例は、38日（最終投与後33日）以内に回復した。

表 2.7.4: 34 海外第Ⅲ相試験での有害事象による投与中止例の一覧
(0102 試験)

割付 番号	性 別	年齢 (歳)	相対 発現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対 回復日 [†] (日)	程度	転帰	治験薬 との 因果関係	死 亡 [‡]	重 篤 [‡]
ダブトマイシン6 mg/kg 群										
002-168	女	39	6	嘔吐 NOS	33P	重度	回復	否定できない	N	N
008-229	女	56	1P	血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	7P	中等度	回復	あり	N	Y
010-044	女	47	5	小水疱性皮疹	15P	中等度	回復	あり	N	N
010-186	女	39	11L	糖尿病性胃アトニー	6P	重度	回復	なし	N	Y
012-052	男	57	1P	腎不全 NOS	13P	重度	回復	否定できない	N	Y
019-192	女	86	11	血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	20P	中等度	回復	あり	N	N
021-071	女	48	4L	骨髄炎 NOS	68P	中等度	回復	なし	N	Y
031-039	女	49	12L	発疹 NOS	10P	重度	回復	あり	N	N
031-093	男	31	3L	ブドウ球菌性肺炎	17P	重度	回復	なし	N	N
034-012	女	84	12L	発疹 NOS	22P	重度	回復	否定できない	N	N
034-134	男	86	2	敗血症性ショック	1P	重度	死亡	なし	Y	Y
034-147	女	78	26L	血小板減少症	7P	中等度	回復	否定できない	N	N
063-084	男	43	5	血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	13P	中等度	回復	否定できない	N	N
067-124	男	43	9L	ブドウ球菌性菌血症	6P	重度	回復	なし	N	Y
067-173	女	37	7L	低酸素症	7L	重度	死亡	なし	Y	Y
084-130	女	87	10L	心停止	10L	重度	死亡	否定できない	Y	Y
300-103	男	84	1P	菌血症	1P	重度	死亡	なし	Y	Y
300-245	男	86	10L	細菌性尿路感染	11P	中等度	回復	なし	N	N
300-246	女	75	6L	菌血症	5P	中等度	回復	なし	N	N
322-209	男	52	9	硬膜外膿瘍	26P	中等度	回復	なし	N	Y
対照薬										
004-072	男	65	10L	循環虚脱	10L	重度	死亡	なし	Y	Y
008-054	男	34	8	発熱	12L	重度	回復	あり	N	N
010-015	男	61	32L	薬剤性皮膚炎	4P	重度	回復	あり	N	N
012-021	女	38	2	発熱	8P	中等度	回復	否定できない	N	N
014-046	女	44	20L	紅斑性皮疹	8P	中等度	回復	否定できない	N	N
015-226	男	74	5L	脳血管発作	2P	重度	死亡	なし	Y	Y
019-064	男	47	6	急性腎不全	20P	重度	回復	あり	N	N
019-224	男	47	11L	レッドマン症候群	5P	重度	回復	あり	N	N
034-129	女	91	1P	敗血症 NOS	12P	重度	死亡	なし	Y	Y
040-104	女	61	9	アナフィラキシー反応	9	重度	回復	あり	N	Y
057-127	男	50	6L	発疹 NOS	15P	軽度	回復	あり	N	N
064-204	男	55	4	間質性腎炎	10P	中等度	回復	あり	N	N
068-131	男	40	15L	水疱性皮膚炎	2P	軽度	回復	否定できない	N	N
075-126	女	77	5L	心停止	5L	重度	死亡	なし	Y	Y
088-178	男	75	9	発疹 NOS	30P	中等度	回復	なし	N	N
088-219	女	62	11L	中毒性ネフロパシー	6P	中等度	回復	あり	N	N
088-237	男	67	4P	腎不全 NOS	15P	重度	回復	否定できない	N	Y
300-085	男	80	1P	腎不全 NOS	5P	重度	回復	なし	N	N
300-112	女	68	9	過敏症 NOS	1P	重度	回復	否定できない	N	N
321-120	男	70	11L	呼吸不全	1P	重度	死亡	なし	Y	Y
324-203	男	59	7L	敗血症性ショック	7L	重度	死亡	なし	Y	Y

[†] 投与開始日からの相対日数、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数（最終投与日の翌日=1P）、最終投与日にはLを付記する。

[‡] Y：転帰が死亡、又は重篤な有害事象、N：転帰が死亡以外、又は非重篤な有害事象

海外第Ⅰ相試験（DAP-001試験及び DAP-003試験）では治験薬の投与の中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

非臨床及び国内外臨床試験で得られた知見等に基づき、重要と考えられる有害事象を器官別又は症候群別に解析した。

2.7.4.2.1.7.1 筋骨格系および結合組織障害

非臨床試験において、骨格筋がダプトマイシンの毒性の主な標的器官であることが示された。非臨床試験での主な毒性所見は、骨格筋ミオパシー並びに CPK 増加であった。また、骨格筋の毒性は血清中 CPK の上昇により容易に検出されることが示された。さらなる非臨床試験により、1日1回投与時には分割投与時（8時間おき）よりも骨格筋毒性の発現率と程度が減少することが示された[2.6.6.4 項]。

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシン全投与群に、ミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）はみられなかったが、CPK 増加がダプトマイシン4 mg/kg 群に2例みられた。本試験で CPK 値が1,000 U/L を超えたのは1例で、本患者は投与12日目（最終投与日）に CPK 増加を発現し、最終投与の1日後に最高値（2,545 U/L）に達した後、最終投与の6日後に基準値内まで回復した。CPK 増加による投与中止例はなかった。

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、ミオパシーに関連する有害事象又は200 U/L を超える CPK 増加はみられなかった。

海外臨床試験では、ベースラインの CPK が基準値範囲内の患者での、筋痛の発現率及び軽度の CPK 増加（<1,000 U/L）の発現率は、ダプトマイシン群と対照薬群で同程度であった。さらに基準値上限の10倍を超える CPK 増加を伴う筋痛はダプトマイシン群のみでみられ、その発現率は HMG-CoA 還元酵素阻害剤で報告された発現率の約2倍であった[資料5.3.5.3.1: APP3]。

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験）で、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与したところ、治験薬の投与中止に至った CPK 増加が、9801試験で265例中1例にみられた。本患者では外科手術及び筋肉内注射と CPK 増加に時間的関連性が認められた。また、別の1例では、投与2週目に CPK 増加が発現し、上肢痛と脱力を併発した。CPK の最高値は10,320 IU/L であった。この患者は治療薬をダプトマイシンからレボフロキサシンに変更した。治験薬最終投与後、すべての臨床検査値異常及び臨床症状が速やかに回復した。その他の皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした2試験（9801B 試験、9901試験）では CPK 増加による中止はなかった。

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）で、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回投与したところ、120例中5例（4.2%）で、治験薬投与に起因すると考えられる500 IU/L 超の CPK 増加が発現した。このうち2例が投与を中止したが、最終投与後20日目までに回復した。この試験での CPK の最高値は5,548 IU/L であった。また、CPK が基準値上限5倍

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

海外市販後安全性情報より、横紋筋融解症は累積62例に報告されており、横紋筋融解症を含む重度の骨格筋障害は、本剤を投与した1万例あたり0.730例に発現する可能性が示唆される。また、ミオパシーによる血中カリウム増加により、重大な有害事象（上室性不整脈、心臓死等）の報告はない。

2.7.4.2.1.7.2 神経系障害

非臨床試験では、ラット及びイヌにダプトマイシンを投与すると、骨格筋ミオパシーがみられる用量より高用量で末梢神経に対する影響がみられた。末梢性ニューロパシーは、神経細胞体に対する影響がない軸索変性の特徴を有していた[2.6.6.10.4 項]。

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

海外第Ⅰ相試験（DAP-QTNC-01-06試験 [資料5.3.4.1.1: QTNC]）で、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回14日間投与した際の、電気生理学的な末梢神経運動機能を評価したところ、ニューロパシーによる機能障害は誘発されなかった。検討した項目の平均値に有意差はなく、個々の異常所見にも一貫したパターンは認められず、臨床的に重要なベースラインからの変動の発現率にも差はなかった[2.7.6.2.23 項]。

海外第Ⅲ相試験では、ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回投与した cSSSI 試験で、13.6% (75/550例) に神経系障害に分類される有害事象がみられたものの、対照薬群と同程度の発現率であった。0102試験では、ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回及び対照薬を投与されたうち9.2% (11/120例) 及び1.7% (2/116例) で末梢神経系に関連する有害事象が治験薬投与期間内にみられた。全事象が軽度から中等度に分類され、大半は短期間で治験薬投与期間中に回復したか、治験薬投与以外の原因によるものと考えられた。

2.7.4.2.1.7.3 胃腸障害

ダプトマイシンをラットに投与すると消化管に対する影響がみられたが、この原因としてダプトマイシンの抗菌活性による腸内細菌叢の変化による可能性が考えられた。消化管への影響はイヌ及びサルではみられなかった。[2.6.6.10.8 項]

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、胃腸障害の有害事象はみられなかった。国内第Ⅲ相試験（002試験）では、軽度又は中等度の下痢がダプトマイシン全投与群で3件報告されたが、クロストリジウム性大腸炎は報告されなかった。

海外第Ⅲ相試験（cSSSI 試験）ではクロストリジウム性大腸炎は報告されなかった。0102試験

では、クロストリジウム性大腸炎が、ダプトマイシン6 mg/kg 群で120例中1例、対照薬群で116例中3例に報告された。クロストリジウム性大腸炎は、抗菌薬に一般的な有害事象であるが、ダプトマイシン群での発現率は低く、重篤な事象も認められていなかった。クロストリジウム・ディフィシルに対するダプトマイシンの抗菌活性があることから、安全性上重要な有害事象であるとは考えなかった。

2.7.4.2.1.7.4 肝機能障害

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、肝機能検査値の有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）がダプトマイシン群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群）に各10例みられ、このうち各7例が副作用と判定された。しかしながら、002試験でみられたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・アミノトランスフェラーゼの最高値はそれぞれ120 U/L 及び148 U/L であったが、全例で基準値内に回復又は基準値上限付近まで低下したことから、臨床上大きな問題とはならないと考えた。これらの有害事象の発現率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及びダプトマイシン6 mg/kg で同程度であった。また、肝障害を伴う臨床症状の有害事象はみられなかった。

さらに、海外臨床試験及び海外市販後安全性情報では、肝機能に関する臨床検査値の有害事象の発現率は低かった。

以上のことから、肝機能検査値の有害事象はダプトマイシンを日本人に使用する際に特に注意すべき事象とは考えなかった。

2.7.4.2.1.7.5 腎機能障害

非臨床試験ではラットで腎毒性がみられたが、イヌ及びサルではみられなかった。[2.6.6.4 項]

国内第Ⅰ相試験（001試験）では、ダプトマイシン 12 mg/kg 投与時に β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加の副作用が各2例に報告された。これらの事象は通常、尿細管の障害を示す事象であるため、腎毒性に関する有害事象を評価した。腎毒性に関連する事象は、MedDRA HLT の腎不全および腎機能障害、腎血管障害および虚血障害（PT の腎動脈狭窄症を除く）、腎炎 NEC、及び腎症および尿細管障害 NEC と定義した。

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、腎毒性に関連する事象はダプトマイシン群のみで3例（急性腎不全、腎機能障害、糖尿病性腎症）に報告されたが、いずれも副作用とは判定されず、重篤な有害事象及び有害事象による中止はなかった。[表2.7.4: 35]。

cSSSI 患者を対象とした3つの海外第Ⅲ相試験では、上記の定義による腎毒性の解析は行っていない。

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、腎毒性に関連する事象のダプトマイシン群の発現率は、有害事象（6.7%）、副作用（2.5%）、重篤な有害事象（<1%）及び有害事象による中止（<1%）のいずれにおいても対照薬群（それぞれ18.1%、11.2%、7.8%、4.3%）より低かった。特に、65歳以上での有害事象発現率はダプトマイシン群で6.7%、対照薬群で31.6%であり、明確な差がみられた[表2.7.4: 36]。

表 2.7.4: 35 国内第Ⅲ相試験での腎毒性に関する有害事象の要約 (002 試験)

臨床症状の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心 系感染性心内膜 炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
有害事象あり	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(3.0)
65歳以上	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(9.1)	2	(2.0)
副作用あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
† 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象。								
‡ 腎毒性に関連する事象としては、MedDRA HLT の腎不全および腎機能障害、腎血管障害および虚血障害 (PT の腎動脈狭窄症を除く)、腎炎 NEC、及び腎症および尿細管障害 NEC と定義した。								

表 2.7.4: 36 海外第Ⅲ相試験での腎毒性に関する有害事象の要約 (0102 試験)

腎毒性に関する事象	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120) n (%)	対照薬 (N=116) n (%)
1つ以上の腎毒性に関する有害事象あり	8/120 (6.7%)	21/116 (18.1%)
65歳以上	2/30 (6.7%)	12/38 (31.6%)
副作用あり	3/120 (2.5%)	13/116 (11.2%)
重篤な有害事象あり	1/120 (<1%)	9/116 (7.8%)
65歳以上	0/30	6/38 (15.8%)
有害事象による中止	1/120 (<1%)	5/116 (4.3%)
† 腎毒性に関連する事象としては、MedDRA HLT の腎不全および腎障害、腎血管障害および虚血障害 (PT の腎動脈狭窄症を除く)、腎炎 NEC、及び腎症および尿細管障害と定義した。		

2.7.4.2.1.7.6 過敏症及びアレルギー

過敏症及び他のアレルギーの有害事象は国内第Ⅰ相試験 (001試験) ではみられなかったが、国内第Ⅲ相試験 (002試験) でダプトマイシン4 mg/kg 群の1例で投与1日目にアナフィラキシーショックがみられた。本患者は投与1日目の投与終了後のフラッシング中に、息苦しさを訴え、血圧低下、胸内苦悶感、チアノーゼが認められたため、治験薬の投与を中止し、急速補液、酸素吸入を行い、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシジン、アドレナリン、ドパミンを投与した。蕁麻疹、喘鳴は認められなかった。本事象は重度で治験薬との因果関係は「あり」と判定され、治験薬最終投与後4日目に回復した。

海外第Ⅲ相試験では、9801試験でダプトマイシン4 mg/kg を投与した患者1例で投与4日目に重度のアレルギー反応 (過敏症 NOS) が発現し、当日治験薬の投与中止後、ジフェンヒドラミン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン及び輸液静注により回復した (割付番号0053100064)。ま

た、9901試験では、ダプトマイシン4 mg/kg を投与した患者1例で投与4日目に重度の好酸球数増加が、投与5日目に斑状丘疹状皮疹が発現し、クロルフェニラミンの投与を開始した。好酸球数及び皮疹は経口抗菌薬投与終了の翌日に回復した（割付番号0292100051）。

0102試験では、発疹（発疹及び黄斑、斑状丘疹状、小胞、紅斑、袋果状の発疹を含む）又は皮膚炎（水疱性皮膚炎、薬剤性皮膚炎を含む）がダプトマイシン6 mg/kg 群で10.8%（13/120例）、対照薬群で15.5%（18/116例）に発現した。そう痒症は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の7.5%、対照薬群の6.9%で報告され、軽度又は中等度であり、多くは因果関係が否定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。紅斑は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の5.0%、対照薬の5.2%で報告され、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

ダプトマイシンの発疹、過敏性反応及び他のアレルギーに関する有害事象の発現率が対照薬より高いという結果は得られていない。

また、市販後調査において肺好酸球増多症が報告されている。市販後調査の有害事象は自発的に報告されるので、発現率及び本剤との因果関係は不明である。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象の記述は、[資料5.3.5.1.4: P002]に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査を治験薬投与前、投与中及び投与後に実施した。治験責任医師等は、臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた場合、有害事象として報告した。臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象の項目[2.7.4.2 項]に記載する。

臨床検査値のベースライン及び投与期間中の値並びにベースラインからの変化量に対する要約統計量について、以下に記載する。

2.7.4.3.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、臨床検査値の集中測定は実施しておらず、施設で測定された値を標準単位に変換し、要約した。

臨床検査値のベースライン及び投与期間中の値並びにベースラインからの変化量に対する要約統計量を[付録2.7.4.15]に添付する。また、ベースラインからの平均変化量の推移とその標準偏差のグラフを[付録2.7.4.16]に添付する。

002試験では、重篤な臨床検査値の有害事象はなかった。ダプトマイシン投与群で、中止に至った臨床検査値の有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇であったが、すべて投与中止後に回復した。

また、002試験では500 U/L以上のCPK値の変動を集計することとした。CPK値の変動の集計を [表2.7.4: 37]に示す。

CPK 値が500 U/L を超えた患者は、ダプトマイシン4 mg/kg 群に1例、バンコマイシン群に1例み

られた。ダプトマイシン4 mg/kg 群の1例（割付番号10074）のCPK値はベースラインで135 U/L、投与7日目に48 U/Lであったが、12日目（最終投与日）に1,610 U/L、その翌日に最高値2,545 U/Lに達し、治験薬との因果関係は「あり」と判定された。最終投与後6日目には基準値範囲内に回復した。本症例及び最高値が592 U/Lであったバンコマイシン群の1例（割付番号20015）を除き、CPK値が500 U/Lを超えた被験者はいなかった。

CPK値が200 U/Lを超えた患者は、皮膚・軟部組織感染症のダプトマイシン4 mg/kg 群で9.1%（8/88例）、バンコマイシン群で9.1%（2/22例）に報告された。敗血症及び右心系感染性心内膜炎のダプトマイシン6 mg/kg 群では該当する症例はなかった。これらの最高値が200 U/Lを超えた患者のうち、治験薬の投与を中止した患者はおらず、ミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）を随伴する患者もいなかった。

皮膚・軟部組織感染症の該当症例のうちベースラインのCPK値が基準値範囲内の患者は、ダプトマイシン4 mg/kg 群で42例、バンコマイシン群で5例、ダプトマイシン6 mg/kg 群で3例であった。

その他の臨床検査値の変動に問題となるものはみられなかった。

国内第I相試験（001試験）では、臨床検査値に臨床上問題となる変動はみられなかった。

表 2.7.4: 37 国内第Ⅲ相試験での CPK の集計 (002 試験)

対象	疾患	投与群	N	CPK 測定値 (U/L)					
				最高値が基準値 上限 [†] を超えない	最高値が基準値上限 [†] を超える				
					<=200	合計 >200	内訳		
				>200 ~ <=500	>500 ~ <=1000	>1000 ~ <=2000	>2000		
全患者	皮膚・軟部組織感染症	ダプトマイシン 4 mg/kg	88	80/88 (90.9%)	8/88 (9.1%)	7/88 (8.0%)	0/88 (0.0%)	0/88 (0.0%)	1/88 (1.1%)
		バンコマイシン	22	20/22 (90.9%)	2/22 (9.1%)	1/22 (4.5%)	1/22 (4.5%)	0/22 (0.0%)	0/22 (0.0%)
	敗血症及び右心系感 染性心内膜炎	ダプトマイシン 6 mg/kg	11	11/11 (100.0%)	0/11 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/11 (0.0%)
ベースラインの CPK 値が基準値 範囲の患者	皮膚・軟部組織感染症	ダプトマイシン 4 mg/kg	42	37/42 (88.1%)	5/42 (11.9%)	4/42 (9.5%)	0/42 (0.0%)	0/42 (0.0%)	1/42 (2.4%)
		バンコマイシン	5	3/5 (60.0%)	2/5 (40.0%)	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)
	敗血症及び右心系感 染性心内膜炎	ダプトマイシン 6 mg/kg	3	3/3 (100.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)

[†]基準値上限は 200 U/L とした。

2.7.4.3.2 海外臨床試験

臨床検査値について、2つの主要な複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした試験（9801試験及び9901試験）及び菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした試験（0102試験）での臨床検査値について、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内臨床試験（001試験、002試験）及び海外臨床試験（DAP001試験、DAP003試験）の安全性評価項目は有害事象、臨床検査値（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見（002試験を除く）、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）、12誘導心電図とした。治験責任医師等は、臨床的に重要なバイタルサイン又は心電図の異常変動が認められた場合、有害事象として報告した。

バイタルサインのベースライン及び投与期間中の値並びにベースラインからの変化量に対する要約統計量又は12誘導心電図の全体的な推移について、以下に記載する。

2.7.4.4.1 国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（002試験）でのバイタルサインの投与前後の平均値の変化量の要約及び平均値の推移を、[\[付録2.7.4.17\]](#)及び[\[付録2.7.4.18\]](#)に添付する。バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。また、12誘導心電図にも、一貫した変化や臨床的に重要な変化は認められなかった[\[付録2.7.4.19\]](#)。

国内第Ⅰ相試験（001試験）でも、バイタルサイン及び12誘導心電図の変動に問題となるものはみられなかった。

2.7.4.4.2 海外臨床試験

本剤の2分間静脈内投与について検討した海外第Ⅰ相試験（DAP001試験、DAP003試験）では臨床的に重要なバイタルサイン及び12誘導心電図の変化はなかった。

また、2つの主要な複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした試験（9801試験及び9901試験）及び菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした試験（0102試験）でのバイタルサインの変動では、9901試験での体温の変動に、投与群間に統計学的な有意差がみられたが（ダプトマイシン6 mg/kg 群：0.6°C 低下、対照薬群：0.8°C 低下）、投与終了時の実測値に臨床的な差はなかった（ダプトマイシン6 mg/kg 群：36.8°C、対照薬群：36.7°C）。その他の項目及びその他の試験で、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

国内及び海外のいずれの臨床試験でも、バイタルサインに一貫した変化や臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

国内臨床試験では、年齢別の安全性の検討は実施しなかった。

海外臨床試験（DAP-GER-01-11）[2.7.6.2.9 項]では、ダプトマイシン4 mg/kg の安全性に対する年齢の影響を検討した結果、高齢者（75歳以上）及び若年者（18～30歳）での安全性及び忍容性はいずれも良好であった。高齢者は若年者よりダプトマイシンのAUC_{0-∞}が58%高く、クリアランスと腎クリアランスは35～41%低かった [2.7.2.2.5.1 項]。しかしながら、高齢者と若年者での薬物動態の違いは、高齢者では通常の腎機能の低下によるものであり、高齢者での安全性及び忍容性は良好であったため、年齢のみに基づく用量の調整は不要と考えた。

2.7.4.5.1.2 肥満（体重）

ダプトマイシンは、患者ごとに体重により計算した用量を投与することとした。

国内では、体重別の安全性の検討を主要な目的とした試験は実施しなかった。

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、体重別（40 kg 未満、40 kg 以上90 kg 未満、90kg 以上）の有
害事象発現率を探索的に評価した[付録2.7.4.20]及び[付録2.7.4.21]。ダプトマイシン投与群では体
重と有害事象発現率に係性は認められなかった。

海外臨床試験（DAP-OBSE-01-07試験）[2.7.6.2.10 項]では、中等度及び重度の肥満の影響を検
討した。有害事象は中等度の肥満被験者6例では認められず、重度の肥満被験者（BMI 40 kg/m²）
で7例中1例に3件発現したがいずれも軽度で因果関係は否定され、ダプトマイシンと肥満の明確な
関係性は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害

国内臨床試験では、腎機能障害患者での安全性は検討しなかった。

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、腎不全患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満）は組入れ対象から除外していたが、クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の患者が1例組み入れられ、ダプトマイシン4 mg/kg が2日間投与された。当該患者に腎関係の有害事象はなく、安全性上の懸念事項は認められなかった。また、002試験では中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min 以上50 mL/min 未満）の患者での有害事象発現率は、腎機能値が正常な患者と同程度であった[付録2.7.4.22]及び[付録2.7.4.23]。

海外臨床試験では、以下の試験で腎機能障害患者での安全性を検討した。

- ・ DAP-00-01[2.7.6.2.12 項]
- ・ DAP-MDRI-01-09[2.7.6.2.13 項]
- ・ DAP-REN-02-03[2.7.6.2.14 項]
- ・ DAP-REN-07-01 [2.7.6.2.15 項]
- ・ DAP-4REN-03-06 [2.7.6.2.16 項]

これらの試験の多くではCPK増加がみられ、定期的なモニタリングが必要と考えた。その他に、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg 投与時の腎機能障害患者における安全性上の懸念事項は認められなかった。

また、腎機能障害程度別の安全性について、4つの海外第Ⅰ相試験88例でのデータに基づき解析した。

その結果、血液透析未実施例では、ダプトマイシンのクリアランスがクレアチニンクリアランスから求められた糸球体ろ過率と線形的に相関することが示唆された。線形回帰直線から推定したダプトマイシンのクリアランスは、クレアチニンクリアランスが80、40、30 mL/min の被験者で、それぞれ9.8、6.4、5.5 mL/hr/kg であった。

DAP-00-01試験の結果から、終末相消失半減期もクレアチニンクリアランスに反比例して延長し、健康成人では約10時間であったが、クレアチニンクリアランス<30 mL/min の被験者では約30時間となった。しかし、最高血漿中濃度と分布容積には、腎機能障害の影響はみられなかった。

DAP-MDRI-01-09試験の結果から、ダプトマイシンの薬物動態には、軽度から中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min 以上80 mL/min 未満）と腎機能値が正常な被験者の間に差はなかった。

さらに、薬物動態母集団解析により、健康被験者と感染症患者の、ダプトマイシンのクリアランスとクレアチニンクリアランスの相関関係が確認された[2.7.2.3.3.4 項]。

よって、腎機能障害はダプトマイシンの安全性及び薬物動態に影響を与えるため、用量調節の必要性を添付文書（案）[1.8.4 項]に記載した。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

国内臨床試験では、肝機能障害患者での安全性は検討しておらず、肝機能障害患者での投与経験もない。

海外臨床試験では、中等度肝機能障害患者を対象とした試験で、肝機能障害患者でもダプトマイシンの忍容性は良好であり、ダプトマイシンの薬物動態は肝機能障害に影響されないことが確認された (DAP-HEP-00-09試験[2.7.6.2.11 項])。

in vitro 試験では、ダプトマイシンはチトクローム P450を誘導せず、阻害もしないことが確認された[2.6.4.5.4 項]。

よって、肝機能障害はダプトマイシンの安全性に影響を与えないものとする。

2.7.4.5.1.5 小児患者

国内臨床試験では、小児における安全性は検討しなかった。

海外では、小児を対象とした2試験が実施された。DAP-PEDS-05-01試験は、2歳から17歳の小児グラム陽性菌感染症患者を対象としたダプトマイシン4 mg/kg の単回投与試験では、安全性及び忍容性は良好であった。また12歳から17歳の薬物動態プロファイルは健康成人と同様であるが、2歳から11歳の薬物動態プロファイルは、12歳から17歳に比べてクリアランスが高く、AUC 及びC_{max} が低く、消失半減期が短いことが確認された[2.7.6.2.17 項]。また、DAP-PEDS-07-02試験では、2歳から6歳の小児グラム陽性菌感染症患者を対象としたダプトマイシン8、10 mg/kg の単回投与試験で、安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.2.18 項]が、本剤の小児への投与経験は限られており、18歳未満の患者における安全性及び有効性は確立していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

ダプトマイシンは、医療専門家の監視下で静脈内投与される抗菌薬であるため、環境要因、特に喫煙や飲酒は制限されると考えられる。また、アルコールとの直接的な薬物動態学的・薬力学的相関はないと予想される。ダプトマイシンは静脈内投与されるので、食事の習慣との相関の可能性も考えにくい。併用可能性がある薬剤との相互作用については、[2.7.4.5.3 項]に記載する。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

非日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験が実施された[2.7.2.2.7 項]。ダプトマイシンとの相互作用を検討した薬剤は、シンバスタチン (DAP-STAT-01-10試験[2.7.6.2.19 項])、ワルファリン (DAP-DIW-01-08試験[2.7.6.2.20 項])、アズトレオナム (DAP-DI-01-01試験[2.7.6.2.21 項])、トブラマイシン (B8B-LC-AVAJ 試験[2.7.6.2.22 項])、プロベネシド (DAP-00-01試験[2.7.6.2.12 項]) 等である。

実施したすべての薬物相互作用試験において、ダプトマイシンの薬物動態に対する併用薬の影響はなかった。また、ダプトマイシンも併用薬の薬物動態に影響することはなく、併用による安全性への懸念事項も認められていない。

シンバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害薬は CPK 増加を伴うミオパシー（筋虚弱及び筋痛）を誘発する。DAP-STAT-01-10試験[2.7.6.2.19 項]では、ダプトマイシンとシンバスタチンの間に明らかな薬物動態学的・薬力学的相互作用は認められなかった。ダプトマイシン及びシンバスタチンともに、CPK 増加が認められる薬剤であるため、CPK の詳細なモニタリングを実施した結果、ベースラインで CPK が高値を示していたダプトマイシン群の2例も含め、ダプトマイシン及びシンバスタチン併用群に CPK 増加は認められなかった。ダプトマイシン及びシンバスタチン併用群、シンバスタチン単独投与群ともに CPK の平均値はベースライン時よりも試験終了時の方が低値であった。

ワルファリン、ダプトマイシンともに蛋白結合率が高いが、両剤の間には薬物動態学的・薬力学的相互作用は認められなかった。

ダプトマイシンは、主に腎排泄されるアズトレオナム及びトブラマイシンとも明確な相互作用はみられなかった（DAP-DI-01-01試験[2.7.6.2.21 項]、B8B-LC-AVAJ 試験[2.7.6.2.22 項]）。

また、プロベネシドを併用してもダプトマイシンの薬物動態に影響はなかった（DAP-00-01試験[2.7.6.2.12 項]）。

さらに、母集団薬物動態解析では、尿細管で分泌される薬剤又は血漿蛋白に結合する薬剤を含む各種併用薬のダプトマイシンへのクリアランスへの影響は認められなかった[資料5.3.3.5.2: PPKnj]。

海外の市販後安全性調査では、ダプトマイシンを投与された患者で国際標準比（INR）が増加した例が報告された。これはダプトマイシンとトロンボプラスチン試薬との in-vitro 相互作用によるものであると考えられる[資料5.4: 11]。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ダプトマイシンの妊娠中の投与に関する臨床データはない。

授乳時の使用に関しては、MRSA による骨盤感染症の授乳婦にダプトマイシン6.7 mg/kg を投与後にヒト母乳中へダプトマイシンが極めて低濃度（投与後8時間で0.045 µg/mL、乳汁中濃度/血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告されている[2.6.4.6 項] [資料5.4: 37]。また、非臨床試験では、妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンの胎盤の透過性は高くないことが示唆された[2.6.4.4 項]。毒性試験で親世代及び子世代動物にダプトマイシンを投与しても、親世代の生殖毒性及び子世代の発生毒性を示唆する所見は認められなかった。また、ダプトマイシン投与に関連する死亡、催奇形性、成長の変化又は機能毒性も認められなかった[2.6.6.7 項]。

2.7.4.5.5 過量投与

国内第Ⅲ試験（002試験）のダプトマイシン投与群では、皮膚・軟部組織感染症の4 mg/kg 群の3例に有害事象を伴わない過量投与が報告された。これらはすべて偶発的過量投与であった。割付番号10040では投与1日目から4日目まで規定量の1.50倍、割付番号10066では投与1日目から7日目まで規定量の1.09倍、割付番号10087では投与1日目から4日目まで規定量の1.16倍のダプトマイシンが投与された。

国内第 I 相試験（001試験）では、健康成人でダプトマイシン12 mg/kg の単回投与、および10 mg/kg の1日1回、7日間反復投与までの安全性及び忍容性は良好であった（001試験[2.7.6.2.1項]）ため、本試験での過量投与は安全性が担保されている範囲内であった。

海外で報告されている市販後の過量投与に関しては、[資料5.3.6: PSUR]を参照とする。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ダプトマイシンには、乱用・依存性が生じる薬物との構造的・薬理的類似点はなく、一般に抗生物質で乱用や依存性の可能性が知られているものはない。非臨床試験では依存性に関する試験は実施しなかった[2.6.6.9.4 項]。また、ダプトマイシンの乱用や依存性を検討するための臨床試験も実施しなかった。ダプトマイシンは、主に重症患者に対して医療機関で限られた期間のみ投与される薬剤である。さらに、国内外の臨床試験で、乱用や依存性の可能性を示唆する有害事象は認められていないため、ダプトマイシンの乱用・依存性リスクは低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ダプトマイシンの離脱症状や反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。ダプトマイシンは急性期に投与する非経口抗菌薬であるため、離脱症状や反跳現象は予想されない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダプトマイシンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討した臨床試験は実施していない。

国内第 III 相試験（002試験）のダプトマイシン全投与群のうち、運転および機械操作に影響があると考えられる有害事象のうち、器官別大分類が「精神障害」及び「神経系障害」の有害事象はなく、「耳および迷路障害」に関する有害事象は、回転性めまいが1件（1.0%）と発現率は低かった[表2.7.4: 16]。

また、薬力学的プロファイル及びこれまでに実施した臨床試験成績により、ダプトマイシンが自動車運転や機械操作に対して影響を与える可能性は低いと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

全世界における市販後データについて、最新の PSUR（調査対象期間：2009年9月12日～2010年3月11日）を基に記載する[資料5.3.6: PSUR]

2.7.4.6.1 全世界における市販後の使用経験

ダプトマイシンは、本剤感受性のグラム陽性菌 [MRSA を含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感受性菌のみ）] による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）を適応症として、本剤1日1回4 mg/kg が、2003年9月に米国で最初に承認された。2006年1月に EU でも、本剤感受性のグラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae* 及び

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*) による複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI) を適応症として承認された。また、メチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者などによる血流感染 (菌血症) を適応症として、本剤1日1回6 mg/kg が、2006年5月に米国で承認された。さらに、黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者及び菌血症患者 (右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う) を適応症として、2007年8月に EU で承認された。2011年2月現在、世界71ヵ国で承認されている。

ダプトマイシンは、最初の承認から最新の PSUR 発行日 (2010年4月19日) までの期間に、販売承認の却下、取り下げ、撤回又は差し止めはなかった。また、販売承認の更新の不可、販売の制限、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者集団又は適応症の変更、安全性に関連した製剤の変更もなかった。さらに、安全性に関連した緊急の制限事項もなかった。

2.7.4.6.2 使用患者数

ダプトマイシンは、0.9%塩化ナトリウムで溶解する凍結乾燥粉末として、500 mg 又は350 mg 含量のバイアル (単回) がある。また、各国・各地域の承認条件に応じて販売されている。

6ヵ月間の本調査対象期間中に販売された総バイアル数は、1,669,666バイアル (350 mg=123,197バイアル、500 mg=1,546,469バイアル) であった。米国が全世界の売り上げの86%を占め、EU が11%であった。米国のダプトマイシン使用患者数は、販売されたバイアル数に、「患者1人治療1コース当たり約11.3バイアル」との推定平均投与量及び推定平均投与期間を乗じて算出した。

本調査対象期間中に市販品又は治験薬としてダプトマイシンを使用した患者の総数は143,404名であり、推定累積総使用患者数は1,027,738名である。

2.7.4.6.3 重篤な有害事象

本調査対象期間中の推定される使用患者数から有害事象報告率は前調査対象期間（調査対象期間：2009年3月12日～2009年9月11日）とおおむね同程度であり、直近の5回の調査対象期間における有害事象全体の報告率と一致していた。

本調査対象期間中に報告された有害事象は、335件（191例）であり、承認から累積3,733件であった[資料5.3.6: PSUR]。本調査対象期間中に報告された335件の有害事象は、承認からの累積数の9% (335/3,733件) に相当する。以下に示すパーセンテージは全有害事象報告件数中の割合である。

本調査対象期間中に報告された335件の有害事象のうち、136件（41%）が重篤、199件（59%）が非重篤の有害事象であった。これらの全有害事象の器官別大分類を[表2.7.4: 38]に要約した。

本調査対象期間中、報告数の多かった有害事象の器官別大分類は、「臨床検査」（67件）、「全身障害および投与局所様態」（59件）、「感染症および寄生虫症」（42件）であった。その他の器官別大分類に分類される重篤な有害事象は、いずれも30件以下であった。

前調査対象期間から器官別大分類別の有害事象報告率の増加を示したものは「心臓障害」であった。しかしながら、心臓障害に該当する個々の事象若しくは類似した事象群のいずれも、重大な報告数の増加はみられなかった。心臓障害に分類される未知の副作用の報告は、承認以降非常にまれであり、ダプトマイシンと因果関係があるとされたものはなかった。

本調査対象期間中、報告数の多かった重篤な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（35件）、「全身障害および投与局所様態」（15件）、「臨床検査」（14件）、「心臓障害」（13件）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（11件）であった。その他の器官別大分類に分類される重篤な有害事象は、いずれも10件以下であった。

死亡に至った有害事象は全部で27例に報告され、その多く（23例）は自発報告であった。死亡に至った有害事象報告のうち25例は初回報告であり、27例のうち2件以上の報告があった有害事象は、死亡（死亡原因が特定できなかった）（8例）、心停止（2例）、細菌性関節炎（2例）であった。27例のうち6例で薬効欠如の用語が含まれ、5例でダプトマイシンに対する病原体の非感受性が確認されていた。

表 2.7.4: 38 全有害事象の器官別大分類一覧

(2009年9月12日～2010年3月11日)

器官別大分類	重篤な有害事象 (N=136)		全有害事象 (N=335)		累積有害事象 (N=3,733)	
	件数	%	件数	%	件数	%
血液およびリンパ系障害	3	2	11	3	153	4
心臓障害	13	10	15	4	126	3
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1	<1
耳および迷路障害	0	0	2	1	12	<1
内分泌障害	0	0	0	0	2	<1
眼障害	0	0	1	0	26	1
胃腸障害	3	2	10	3	193	5
全身障害および投与局所様態	15	11	59	18	490	13
肝胆道系障害	0	0	1	0	23	1
免疫系障害	3	2	8	2	53	1
感染症および寄生虫症	35	26	42	13	433	12
傷害、中毒および処置合併症	1	1	8	2	97	3
臨床検査	14	10	67	20	844	23
代謝および栄養障害	4	3	6	2	79	2
筋骨格系および結合組織障害	11	8	26	8	282	8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	2	3	1	11	<1
神経系障害	3	2	9	3	143	4
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	0	1	<1
精神障害	0	0	7	2	54	1
腎および尿路障害	9	7	16	5	150	4
生殖系および乳房障害	0	0	1	0	6	<1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	7	26	8	218	6
皮膚および皮下組織障害	4	3	10	3	240	6
社会環境	0	0	1	0	2	<1
外科および内科処置	3	2	3	1	19	1
血管障害	1	1	2	1	75	2
合計	136	100	335	100	3733	100

%は収集されたそれぞれの有害事象件数の合計に対する比率として記載した。

MedDRA ver. 12.1

本調査対象期間中に全患者で報告が多かった有害事象を高齢者と比較して[表2.7.4: 39]に要約した。本調査対象期間中に全患者で報告の多かった有害事象は、CPK増加（31件）、抗菌薬感受性試験耐性（14件）、薬効欠如（12件）、好酸球性肺炎（11件）であった。その他の有害事象はすべて10件未満であった。

表 2.7.4: 39 本調査対象期間中に全患者で報告が多かった有害事象の
高齢者との比較—上位 10 位まで— (2009 年 9 月 12 日～2010 年 3 月 11 日)

MedDRA 基本語	全患者 (全335件)		高齢者 (全80件)	
	件数	% [†]	件数	% [†]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	31	9.3	3	3.8
抗菌薬感受性試験耐性	14	4.2	2	2.5
薬効欠如	12	3.6	4	5.0
好酸球性肺炎	11	3.3	2	2.5
非承認適応に対する薬効欠如	9	2.7	2	2.5
横紋筋融解	9	2.7	1	1.3
死亡	7	2.1	3	3.8
ブドウ球菌性菌血症	7	2.1	2	2.5
筋肉痛	7	2.1	0	0.0
発熱	5	1.5	2	2.5

[†] すべての有害事象の報告件数 (335件) に対する各事象の比率

2.7.4.6.4 特別な患者集団

1) 妊婦、授乳婦への投与

本調査対象期間中、妊婦への投与は2例で報告され、承認から累積20例の妊婦への投与が報告されている。このうち、5例のみ妊娠の転帰が報告されているが、出生児にアヘン製剤離脱がみられた1例を除きいずれも健康児を出産している。

本調査対象期間中、授乳婦への投与の報告はなかった。承認以降、累積7例の授乳婦への投与が報告されているが、いずれも授乳児に有害事象は報告されていない。

添付文書（案）には、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせることとした。

2) 小児への投与

本調査対象期間中、小児（18歳未満の患者）へのダプトマイシンの投与は4例で報告され、承認から累積27例の小児への投与が報告されている。

ダプトマイシンの小児への投与経験は非常に限られており、多くの場合、複雑性の合併症を持ち、生命を脅かす感染症による深刻な予後を示す小児に投与され、報告された有害事象もその状態を反映している。

3) 高齢者への投与

本調査対象期間中、高齢者（65歳以上、又は報告者によって「高齢者」と報告された患者）へのダプトマイシンの投与は38例で報告されている。本調査対象期間中に報告された全患者での頻度の高い有害事象を高齢者での報告数と比較して[表2.7.4: 39]に要約した。高齢者では80件の有害事象が報告されており、そのうち重篤な有害事象は47件（59%）であった。

4) 長期投与

12週間（承認された最大投与期間の2倍）以上投与された場合を、本剤の長期投与と規定した。長期投与は、本調査対象期間中1例で報告された。

長期投与でのデータはごくわずかであるものの、市販後の使用経験から、投与期間を延長した患者の有害事象の特徴、頻度に相違がないことが示唆された。

5) 過量投与

承認最大用量の15%を超える処方量の場合、「過量投与」と規定した。

本調査対象期間中及び承認からの累積ともに、意図的な（処方に基づかない）過量投与の報告はなかった。偶発的過量投与及び処方に基づく過量投与の報告は、本調査対象期間中4例で報告され、承認から累積では31例報告された。

過量投与の報告例にダプトマイシンとの因果関係がある有害事象はほとんど報告されておらず、したがって、ダプトマイシンは十分な安全域をもつと考えられる。

6) 腎機能障害患者への投与

本調査対象期間中、腎機能障害を合併した患者へのダプトマイシンの投与は20例報告され、33件の有害事象が報告された。20例中10例は高齢者であった。

腎機能障害を合併し、ダプトマイシンを投与される患者は概して、重大な合併症や治療が困難な感染症を有する、背景因子の非常に複雑な患者である。20例中7例（35%）では、ダプトマイシンが適応外使用されており、左心系感染性心内膜炎、医療機器感染、腸球菌菌血症などに使用されていた。20例中8例は死亡した。

本調査対象期間中、腎機能障害患者では有害事象が33件報告され、このうち、重篤な有害事象は21件（64%）であった。報告数の多かった重篤な有害事象の器官別大分類は、「全身障害および投与局所様態」（7件）、「臨床検査」（5件）、「感染症および寄生虫症」（5件）で、本調査対象期間中に最も報告の多かった重篤な有害事象は、死亡（3件）で、最も報告の多かった非重篤な有害事象は、抗菌薬感受性試験耐性（2件）であった。

腎機能障害患者における本剤の投与に関する情報が不足していることから、これらの結果から腎機能障害患者での本剤の安全性に関して、結論は得られなかった。また、報告された事象の性質とその頻度から、ダプトマイシンの安全性プロファイルに対する重要な安全性シグナル及び他の変化を示唆するものとは思われなかった。

7) 適応外使用

本調査対象期間中、75例158件の「適応外使用」に関連する有害事象が報告された。調査対象期間中最も多く報告された適応外使用は、骨髄炎（19例）であり、続いてプロテーゼ、留置医療機器又はカテーテル感染（14例）、腸球菌感染（しばしばバンコマイシン耐性）（9例）、左心系心内膜炎（7例）及び合併症を伴わない皮膚・軟部組織感染症（6例）であった。75例の適応外使用で報告された158件の有害事象は、適応外使用に至った感染症の重症度、臨床経過によることを示唆するものが大半であった。

本調査対象期間中に、適応外使用に関する新たな安全性の問題は確認されなかった。

8) 注目すべき有害事象（重度の筋骨格系障害及び末梢性ニューロパチー）

本調査対象期間中、9例9件の「SMQ2000002：横紋筋融解/ミオパチー」に該当する有害事象が報告され、その内訳は横紋筋融解（9件）であった。また、3例3件の「SMQ2000034：末梢性ニューロパチー」に該当する有害事象が報告され、その内訳は錯感覚（2件）、筋力低下（1件）であった。

CCDS 第3版には、CPK 上昇、筋痛、四肢痛、筋脱力、ミオグロビン上昇、横紋筋融解を記載しており、警告、使用上の注意には、筋毒性の徴候・症状のモニタリングのためのガイドライン及びCPK測定についての詳細な注意事項が記載されている。同様にCCDS 第3版[資料5.3.6: PSUR]には、錯感覚、末梢性ニューロパチーが記載されており[1.8.1項]、非臨床試験での毒性所見に基づき、本剤投与中のニューロパチーの徴候・症状の可能性への注意を推奨し、警告、使用上の注意でも上記のことが記載されている。本調査対象期間に収集された症例を検討した結果、ダプト

マイシンによる重度の筋骨格系反応及び末梢性ニューロパチーに対する重要な安全性シグナルや、海外添付文書を変更すべき事象はないと考えた。

2.7.4.6.5 市販後データの結論

以上より、本調査対象期間中に報告された有害事象は、現 CCDS（第3版）に記載のものと同種類及び発現率は同程度であった。これらの結果より、申請者は CCDS 第3版に基づき作成した添付文書（案）[1.8.1項]が、既知の安全性プロファイルを正確に反映していると判断した。

結論として、ダプトマイシンの安全性プロファイルに関し、承認からの累積情報からの変化はなかった。また、市販後の累積有害事象報告の情報は添付文書（案）[1.8.1項]に反映させた。

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.7 付録

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症										ダブトマイシン 合計 (N=99)																			
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																													
	確実に なし		考えにく い		どちらと もいえな い		たぶんあ り		確実にあ り		確実に なし		考えにく い		どちらと もいえな い		たぶんあ り		確実にあ り		確実に なし		考えにく い		どちらと もいえな い		たぶんあ り		確実にあ り											
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
有害事象あり	19	21.6	23	26.1	7	8.0	1	1.1	1	1.1	8	36.4	5	22.7	1	4.5	3	13.6	0	0.0	4	36.4	3	27.3	2	18.2	0	0.0	0	0.0	23	23.2	26	26.3	9	9.1	1	1.0	1	1.0
感染症および寄生虫症	6	6.8	9	10.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.1	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	18.2	2	18.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	8.1	11	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路感染	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	3	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
敗血症	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル関連感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
胃腸炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
肺炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
術後創感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
筋膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白癬感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
感染性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)																							
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																													
	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり																				
皮膚および皮下組織障害	5	57	8	91	2	23	0	00	0	00	1	45	1	45	0	00	2	91	0	00	0	00	1	91	2	182	0	00	0	00	5	51	9	91	4	40	0	00	0	00
湿疹	0	00	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	2	20	0	00	0	00
水疱	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00	0	00	0	00		
褥瘡性潰瘍	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00	0	00		
そう痒症	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00	0	00	0	00		
発疹	0	00	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00		
皮膚炎	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00		
接触性皮膚炎	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00		
薬疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00		
紅斑	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	91	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00		
乾癬	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00		
皮膚潰瘍	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00		
慢性蕁麻疹	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00		
レッドマン症候群	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		
蕁麻疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		
全身障害および投与局所様態	8	91	3	34	2	23	0	00	1	11	2	91	1	45	1	45	1	45	0	00	1	91	2	182	0	00	0	00	0	00	9	91	5	51	2	20	0	00	1	10
発熱	2	23	2	23	2	23	0	00	0	00	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	2	20	2	20	0	00	0	00		
疼痛	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	0	00	1	10	2	20	0	00	0	00	0	00		
注射部位疼痛	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00	0	00		
浮腫	0	00	0	00	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	1	10		
注射部位腫脹	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00	0	00		
悪寒	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00		
異常感	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00		

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症					ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)														
	確実に なし	考えに くい	どちら もいえ ない	たぶん あり	確実に あり	確実に なし	考えに くい	どちら もいえ ない	たぶん あり	確実に あり	確実に なし	考えに くい	どちら もいえ ない	たぶん あり	確実に あり	確実に なし	考えに くい	どちら もいえ ない	たぶん あり	確実に あり					
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2	5	1	0	0	4	18	0	0	0	2	3	1	0	0	4	8	2	0	0	4	8	2	0	0
便秘	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0
下痢	0	1	1	0	0	2	9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
嘔吐	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
悪心	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
腹痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
口内炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
胃軸捻転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腹腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
肛門脱	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃不快感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8	2	0	0	0	3	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	0
偶発的過量投与	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0
処置による疼痛	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症					ダブトマイシン 合計 (N=99)																				
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																									
	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り																
転倒・転落	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
擦過傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
挫傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
創傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
骨格損傷	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00
創腐敗	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
代謝および栄養障害	1	11	4	45	1	11	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	5	51	1	10	0	00	0	00
低血糖症	1	11	3	34	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	3	30	0	00	0	00	0	00
脱水	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00
低アルブミン血症	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
栄養障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	11	4	45	0	00	0	00	0	00	2	91	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	30	4	40	0	00	0	00	0	00
鼻出血	0	00	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00
無気肺	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
呼吸困難	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00
喀血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
咽喉頭疼痛	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00
胸水	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
呼吸不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
上気道の炎症	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
過換気	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
気胸	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
臨床検査	2	23	2	23	1	11	0	00	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	2	20	1	10	0	00	0	00
血圧上昇	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00	0	00	0	00

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症					ダプトマイシン 合計 (N=99)															
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)																				
	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り											
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0
心電図S-T-T 変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0
心電図S-T部分 下降	0	0	0	0	0	0	0	1	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合 組織障害	3	34	1	11	0	0	0	0	0	0	1	45	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	3	30	2	20	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	1	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0
瘻孔	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0
四肢痛	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1	11	2	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	182	0	0	0	1	10	4	40	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	1	91	0	0	0	2	20	1	10	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	1	45	0	0	0	0	0	0	0	0	2	182	0	0	0	0	0	2	20	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	91	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S035 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 1 臨床症状の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症					ダブトマイシン 合計 (N=99)											
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																
	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り	確実に なし	考えにく い	どちらと もいえな い	たぶんあ り	確実にあ り							
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
創傷出血	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系 障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
貧血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	1	9	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
角膜上皮欠損	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ブドウ 膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
アナフィラキシー ショック	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
良性、悪性および詳 細不明の新生物（囊 胞およびポリープを 含む）	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下咽頭癌	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

S035 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S036 rtf 10-05-14 15:09

付録 2.7.4: 2 臨床症状の副作用の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダプトマイシン 合計 (N=99)					
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用*あり	7	80	1	11	1	11	1	45	3	136	0	00	2	182	0	00	0	00	9	91	1	10	1	10
皮膚および皮下組織障害	2	23	0	00	0	00	0	00	2	91	0	00	2	182	0	00	0	00	4	40	0	00	0	00
湿疹	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
薬疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
慢性蕁麻疹	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
そう痒症	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
レッドマン症候群	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
全身障害および投与局所様態	2	23	0	00	1	11	1	45	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	1	10
発熱	2	23	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
浮腫	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10
熱感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃腸障害	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
下痢	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
血液およびリンパ系障害	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
貧血	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
免疫系障害	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
アナフィラキシーショック	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
臨床検査	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
心電図S T-T変化	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
代謝および栄養障害	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
低アルブミン血症	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
耳および迷路障害	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
耳不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

*治療責任医師等により、因果関係が、確実にあり、たぶんあり、どちらともいえないと判定された有害事象。

S036 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	27	30.7	17	19.3	4	4.5	11	50.0	3	13.6	2	9.1	4	36.4	2	18.2	3	27.3	31	31.3	19	19.2	7	7.1
感染症および寄生虫症	6	6.8	6	6.8	3	3.4	2	9.1	0	0.0	1	4.5	2	18.2	2	18.2	0	0.0	8	8.1	8	8.1	3	3.0
尿路感染	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	9.1	0	0.0	1	1.0	3	3.0	0	0.0
骨髓炎	1	1.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.0	1	1.0
鼻咽頭炎	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
敗血症	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0
膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
カテーテル関連感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
胃腸炎	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
術後創感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
関節膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
白癬感染	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
感染性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	11	12.5	4	4.5	0	0.0	3	13.6	1	4.5	0	0.0	2	18.2	1	9.1	0	0.0	13	13.1	5	5.1	0	0.0
湿疹	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	3	3.0	0	0.0	0	0.0
水疱	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症									敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)								
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)			バンコマイシン (N=22)			ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
褥瘡性潰瘍	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00
そう痒症	1	11	1	11	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00
発疹	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00
皮膚炎	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
接触性皮膚炎	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
薬疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
紅斑	0	00	0	00	0	00	1	45	1	45	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
乾癬	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
皮膚潰瘍	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
慢性蕁麻疹	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
レッドマン症候群	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
蕁麻疹	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
全身障害および投与局所様態	9	102	5	57	0	00	5	227	0	00	0	00	3	273	0	00	0	00	12	121	5	51	0	00
発熱	2	23	4	45	0	00	2	91	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	4	40	0	00
疼痛	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	3	30	0	00	0	00
注射部位疼痛	2	23	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
浮腫	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
注射部位腫脹	1	11	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00
悪寒	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
異常感	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
末梢性浮腫	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
熱感	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
注射部位紅斑	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃腸障害	7	80	1	11	0	00	2	91	2	91	0	00	2	182	2	182	2	182	9	91	3	30	2	20
便秘	3	34	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	3	30	1	10	0	00
下痢	2	23	0	00	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	2	20	1	10	0	00

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
嘔吐	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	3	30	0	00	0	00
悪心	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
腹痛	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
齲歯	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
麻痺性イレウス	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
腸閉塞	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
腹膜炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
口内炎	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
胃軸捻転	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
腹腔内出血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
肛門脱	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
腹部不快感	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
上腹部痛	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
出血性十二指腸潰瘍	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃不快感	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
傷害、中毒および処置合併症	3	34	4	45	0	00	2	91	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	30	4	40	0	00
処置による疼痛	0	00	3	34	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	30	0	00
転倒・転落	1	11	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
擦過傷	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
挫傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
創傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
骨格損傷	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
創腐敗	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
代謝および栄養障害	4	45	1	11	1	11	0	00	0	00	1	45	0	00	1	91	0	00	4	40	2	20	1	10
低血糖症	3	34	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	30	1	10	0	00
脱水	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症											敗血症						ダプトマイシン 合計 (N=99)						
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)					ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)												
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		
低アルブミン血症	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
栄養障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	34	2	23	0	00	2	91	1	45	0	00	0	00	1	91	1	91	3	30	3	30	1	10
鼻出血	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
無気肺	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
呼吸困難	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
喀血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
咽喉頭疼痛	0	00	1	11	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
胸水	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
呼吸不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00
上気道の炎症	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
過換気	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
気胸	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
臨床検査	4	45	1	11	0	00	2	91	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	4	40	1	10	0	00
血圧上昇	2	23	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
体温上昇	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
心拍数減少	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
心電図S T-T変化	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
心電図S T部分下降	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
筋骨格系および結合組織障害	3	34	1	11	0	00	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	4	40	1	10	0	00
背部痛	1	11	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
瘻孔	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
骨関節炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
四肢痛	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
関節周囲炎	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
腎および尿路障害	2	23	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	2	182	0	00	0	00	4	40	1	10	0	00

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
膿尿	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
腎嚢胞	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
急性腎不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
糖尿病性腎症	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
腎機能障害	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
心臓障害	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	1	91	1	10	1	10	1	10
不整脈	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
うっ血性心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
チアノーゼ	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
血管障害	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	1	91	1	10	0	00	1	10
大動脈瘤破裂	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10
血管障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
創傷出血	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
血液およびリンパ系障害	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
貧血	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
耳および迷路障害	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
回転性めまい	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
耳不快感	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
眼障害	1	11	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
角膜びらん	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
角膜上皮欠損	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
糖尿病性ブドウ膜炎	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
免疫系障害	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10
アナフィラキシーショック	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S039 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 3 臨床症状の有害事象の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症									敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)								
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)			ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)														
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度	重度	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度			
下咽頭癌	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

S039 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S040 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 4 臨床症状の副作用の程度別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用 ¹ あり	5	5.7	3	3.4	1	1.1	4	18.2	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	9.1	0	0.0	6	6.1	4	4.0	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	9.1	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	9.1	0	0.0	2	2.0	2	2.0	0	0.0
湿疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
薬疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
慢性蕁麻疹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
レッドマン症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	1	1.1	2	2.3	0	0.0	2	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	2	2.0	0	0.0
発熱	0	0.0	2	2.3	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0
浮腫	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
熱感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
貧血	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0
アナフィラキシーショック	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0
臨床検査	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
心電図S-T-T変化	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

¹治験責任医師等により、因果関係が、確実にあり、たぶんあり、どちらともいえないと判定された有害事象。

S040 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S037 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 5 臨床検査値の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症															敗血症										ダブトマイシン 合計 (N=99)														
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)										バンコマイシン (N=22)					ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																								
	確実に なし		考えに くい		どちら もいえ ない		たぶん あり		確実に あり		確実に なし		考えに くい		どちら もいえ ない		たぶん あり		確実に あり		確実に なし		考えに くい		どちら もいえ ない		たぶん あり		確実に あり											
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)						
有害事象あり	5	5.7	8	9.1	7	8.0	5	5.7	1	1.1	0	0.0	3	13.6	1	4.5	3	13.6	0	0.0	1	9.1	2	18.2	2	18.2	1	9.1	0	0.0	6	6.1	10	10.1	9	9.1	6	6.1	1	1.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	3	3.4	2	2.3	4	4.5	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	4.5	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	3	3.0	2	2.0	5	5.1	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	3	3.4	1	1.1	5	5.7	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	4.5	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	3	3.0	1	1.0	6	6.1	0	0.0
血中カリウム増加	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	18.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	4	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	0	0.0	3	3.4	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
Cー反応性蛋白増加	1	1.1	3	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	3	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	1.1	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	2	2.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
尿中血陽性	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数増加	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

S037 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 5 臨床検査値の有害事象の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症										敗血症					ダプトマイシン 合計 (N=99)																				
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)					バンコマイシン (N=22)					ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)																									
	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり	確実になし	考えにくい	どちらともいえない	たぶんあり	確実にあり																
血中ブドウ糖減少	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
血中乳酸脱水素酵素増加	0	00	0	00	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
血中尿素増加	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
赤血球数減少	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
白血球数減少	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00
尿中白血球陽性	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00	0	00	0	00

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S038 rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 6 臨床検査値の副作用の因果関係別集計 (002試験)

	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり		どちらともいえない		たぶんあり		確実にあり	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用あり	7	80	5	57	1	11	1	45	3	136	0	00	2	182	1	91	0	00	9	91	6	61	1	10
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	23	4	45	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	2	20	5	51	0	00
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	11	5	57	0	00	1	45	1	45	0	00	0	00	1	91	0	00	1	10	6	61	0	00
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	11	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	1	10
好酸球数増加	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	91	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
血小板数減少	0	00	1	11	0	00	0	00	1	45	0	00	1	91	0	00	0	00	1	10	1	10	0	00
血中アルカリホスファターゼ増加	2	23	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	20	0	00	0	00
血中乳酸脱水素酵素増加	0	00	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00
尿中ブドウ糖陽性	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
尿中血陽性	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
白血球数増加	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
血小板数増加	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	11	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	10	0	00	0	00
血中クレアチニン増加	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
白血球数減少	0	00	0	00	0	00	0	00	1	45	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

† 治験責任医師等により、因果関係が、確実にあり、たぶんあり、どちらともいえないと判定された有害事象。

S038 sas

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 7 臨床検査値の有害事象発現例数（単回投与、001 試験）

	Placebo (N=10)		daptomycin 2 mg/kg (N=6)		daptomycin 4 mg/kg (N=6)		daptomycin 6 mg/kg (N=6)		daptomycin 9 mg/kg (N=6)		daptomycin 12 mg/kg (N=6)	
	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)
発現例数	1/10	(10.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	3/6	(50.0)
尿検査												
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	0/10	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	2/6	(33.3)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	1/10	(10.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	3/6	(50.0)
尿沈渣												
尿沈渣陽性	0/10	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	1 [‡] /6	(16.7)
[†] 各臨床検査において、有害事象を発現した症例数／治験薬投与前後の値を有する症例及び治験責任医師等により有害事象と判定された症例の総数。ただし、全体の発現例数の分母は、いずれかの臨床検査において治験薬投与前後の値を有する症例及びいずれかの臨床検査において治験責任医師等により有害事象と判定された症例の総数。 [‡] 同一被験者に2件発現												

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 8 被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧（単回投与、001 試験）

割付番号	用量・投与群	相対日 [†]	有害事象名（基本語 [‡] ）	検査値	検査基準値	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬に対する処置
1001	プラセボ	2	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	710 $\mu\text{g/L}$		いいえ	たぶんあり	なし
1001	daptomycin 12 mg/kg	2	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	19.6 IU/L	0.7-11.2 IU/L	いいえ	たぶんあり	なし
1001	daptomycin 12 mg/kg	2	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	1390 $\mu\text{g/L}$		いいえ	たぶんあり	なし
1005	daptomycin 12 mg/kg	11	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	4200 $\mu\text{g/L}$		いいえ	考えにくい	なし
1006	daptomycin 12 mg/kg	2	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	17.9 IU/L	0.7-11.2 IU/L	いいえ	たぶんあり	なし
1006	daptomycin 12 mg/kg	2	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	630 $\mu\text{g/L}$		いいえ	たぶんあり	なし
1006	daptomycin 12 mg/kg	2	尿沈渣陽性	多核巨細胞1-5/HF		いいえ	たぶんあり	なし
1006	daptomycin 12 mg/kg	2	尿沈渣陽性	封入体細胞1-5/HF		いいえ	たぶんあり	なし

[†] 相対日：各投与期の治験薬投与開始日からの日数（投与開始日を1として算出）
[‡] 基本語：MedDRA ver. 11.0 PT

付録 2.7.4: 9 臨床検査値の有害事象発現例数（反復投与、001 試験）

	Placebo (N=6)		daptomycin 4 mg/kg (N=6)		daptomycin 6 mg/kg (N=6)		daptomycin 10 mg/kg (N=6)	
	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)	n/m [†]	(%)
発現例数	1/6	(16.7)	0/6	(0.0)	1/6	(16.7)	0/6	(0.0)
血液生化学検査								
血中ブドウ糖増加	1/6	(16.7)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)
尿検査								
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	0/6	(0.0)	0/6	(0.0)	1/6	(16.7)	0/6	(0.0)
†各臨床検査において、有害事象を発現した症例数／治験薬投与前後の値を有する症例及び治験責任医師等により有害事象と判定された症例の総数。ただし、全体の発現例数の分母は、いずれかの臨床検査において治験薬投与前後の値を有する症例及びいずれかの臨床検査において治験責任医師等により有害事象と判定された症例の総数。								

付録 2.7.4: 10 被験者ごとの臨床検査値の有害事象一覧（反復投与、001 試験）

割付番号	用量・投与群	相対日 [†]	有害事象名（基本語 [‡] ）	重篤度	検査値	検査基準値	治験薬との 因果関係	治験薬に対 する処置
3004	プラセボ	19	血中ブドウ糖増加	いいえ	155 mg/dL	70-110 mg/dL	考えにくい	なし
4002	daptomycin 6 mg/kg	20	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	いいえ	18.7 IU/L	0.7-11.2 IU/L	考えにくい	なし
[†] 相対日：各投与期の治験薬投与開始日からの日数（投与開始日を1として算出） [‡] 基本語：MedDRA ver. 11.0 PT								

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI 試験[†])

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
Number Of Subjects With At Least One Adverse Event	280 (50.9)	293 (52.5)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	16 (2.9)	18 (3.2)
ANAEMIA NOS	5 (0.9)	4 (0.7)
ANAEMIA NOS AGGRAVATED	4 (0.7)	4 (0.7)
COAGULATION DISORDER NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
EOSINOPHILIA (EXC PULMONARY)	1 (0.2)	1 (0.2)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2)	1 (0.2)
LEUCOCYTOSIS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
LYMPHADENOPATHY	0 (0.0)	2 (0.4)
LYMPHOCELE	0 (0.0)	1 (0.2)
NEUTROPENIA	1 (0.2)	0 (0.0)
SECONDARY ANAEMIA	1 (0.2)	2 (0.4)
THROMBOCYTHAEMIA	2 (0.4)	0 (0.0)
THROMBOCYTOPENIA	1 (0.2)	2 (0.4)
CARDIAC DISORDERS	18 (3.3)	18 (3.2)
ANGINA PECTORIS	1 (0.2)	0 (0.0)
ANGINA UNSTABLE	0 (0.0)	1 (0.2)
ARRHYTHMIA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
ATRIAL FIBRILLATION	1 (0.2)	1 (0.2)
ATRIAL FIBRILLATION AGGRAVATED	1 (0.2)	2 (0.4)
ATRIAL FLUTTER	1 (0.2)	0 (0.0)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK SECOND DEGREE	0 (0.0)	1 (0.2)
BRADYCARDIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
CARDIAC FAILURE AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	1 (0.2)	1 (0.2)
CARDIAC FAILURE NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
CARDIAC MURMUR NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
CARDIOPULMONARY FAILURE	1 (0.2)	0 (0.0)
CONGESTIVE CARDIAC FAILURE AGGRAVATED	0 (0.0)	2 (0.4)
LEFT VENTRICULAR FAILURE	0 (0.0)	1 (0.2)
MYOCARDIAL INFARCTION	1 (0.2)	0 (0.0)
NODAL ARRHYTHMIA	1 (0.2)	0 (0.0)
PALPITATIONS	1 (0.2)	0 (0.0)
PALPITATIONS AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
PULMONARY OEDEMA NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE	0 (0.0)	1 (0.2)
SINUS TACHYCARDIA	1 (0.2)	0 (0.0)
TACHYCARDIA NOS	2 (0.4)	4 (0.7)
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	1 (0.2)	0 (0.0)
VENTRICULAR TACHYCARDIA	3 (0.5)	1 (0.2)
CONGENITAL AND FAMILIAL/GENETIC DISORDERS	1 (0.2)	0 (0.0)
SICKLE CELL ANAEMIA WITH CRISIS	1 (0.2)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (0.4)	3 (0.5)
EAR DISORDER NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
EARACHE	1 (0.2)	0 (0.0)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
EUSTACHIAN TUBE DYSFUNCTION	0 (0.0)	1 (0.2)
TINNITUS	0 (0.0)	1 (0.2)
VERTIGO NEC	1 (0.2)	1 (0.2)
EYE DISORDERS	6 (1.1)	2 (0.4)
CONJUNCTIVITIS NEC	1 (0.2)	1 (0.2)
EYE IRRITATION	3 (0.5)	0 (0.0)
RED EYE	1 (0.2)	0 (0.0)
VISION BLURRED	1 (0.2)	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	106 (19.3)	123 (22.0)
ABDOMINAL DISTENSION	4 (0.7)	0 (0.0)
ABDOMINAL PAIN AGGRAVATED	2 (0.4)	1 (0.2)
ABDOMINAL PAIN LOWER	0 (0.0)	2 (0.4)
ABDOMINAL PAIN NOS	2 (0.4)	2 (0.4)
ABDOMINAL PAIN UPPER	3 (0.5)	3 (0.5)
ANAL ULCER	0 (0.0)	1 (0.2)
COLONIC FISTULA	1 (0.2)	0 (0.0)
CONSTIPATION	30 (5.5)	36 (6.5)
CONSTIPATION AGGRAVATED	4 (0.7)	2 (0.4)
CROHN'S DISEASE	0 (0.0)	1 (0.2)
DIARRHOEA AGGRAVATED	4 (0.7)	3 (0.5)
DIARRHOEA NOS	21 (3.8)	16 (2.9)
DRY MOUTH	0 (0.0)	1 (0.2)
DRY THROAT	1 (0.2)	0 (0.0)
DYSPEPSIA	3 (0.5)	13 (2.3)
DYSPHAGIA	2 (0.4)	1 (0.2)
FAECAL IMPACTION	1 (0.2)	0 (0.0)
FAECAL INCONTINENCE	0 (0.0)	1 (0.2)
FLATULENCE	2 (0.4)	2 (0.4)
GASTRIC HAEMORRHAGE	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	0 (0.0)	1 (0.2)
GASTRITIS NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0 (0.0)	2 (0.4)
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL UPSET	2 (0.4)	1 (0.2)
GLOSSITIS	0 (0.0)	2 (0.4)
HIATUS HERNIA	1 (0.2)	0 (0.0)
LEUKOPLAKIA ORAL NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
LIP ULCERATION	0 (0.0)	2 (0.4)
LOOSE STOOLS	3 (0.5)	4 (0.7)
MOUTH ULCERATION	1 (0.2)	0 (0.0)
NAUSEA	30 (5.5)	50 (9.0)
NAUSEA AGGRAVATED	2 (0.4)	3 (0.5)
OESOPHAGITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
PROCTALGIA	1 (0.2)	0 (0.0)
RECTAL HAEMORRHAGE	0 (0.0)	1 (0.2)
RETCHING	0 (0.0)	1 (0.2)
SENSITIVITY OF TEETH	1 (0.2)	0 (0.0)
SORE THROAT NOS	4 (0.7)	8 (1.4)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
STOMATITIS	1 (0.2)	0 (0.0)
TONGUE DISORDER NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
TOOTHACHE	1 (0.2)	0 (0.0)
VOMITING AGGRAVATED	0 (0.0)	2 (0.4)
VOMITING NOS	18 (3.3)	18 (3.2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	75 (13.6)	84 (15.1)
APPLICATION SITE IRRITATION	1 (0.2)	0 (0.0)
CHEST PAIN AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
CHEST PAIN NEC	5 (0.9)	5 (0.9)
CHEST TIGHTNESS	2 (0.4)	0 (0.0)
DISCOMFORT NOS	2 (0.4)	1 (0.2)
DRUG INTOLERANCE NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
FALL	1 (0.2)	3 (0.5)
FATIGUE	2 (0.4)	5 (0.9)
FEELING JITTERY	3 (0.5)	0 (0.0)
FISTULA NOS	0 (0.0)	2 (0.4)
GROIN PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
HERNIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
IMPAIRED HEALING	1 (0.2)	0 (0.0)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	1 (0.2)	0 (0.0)
INJECTION SITE BRUISING	1 (0.2)	0 (0.0)
INJECTION SITE BURNING	1 (0.2)	3 (0.5)
INJECTION SITE DERMATITIS	0 (0.0)	1 (0.2)
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (0.2)	3 (0.5)
INJECTION SITE EXTRAVASATION	1 (0.2)	1 (0.2)
INJECTION SITE HAEMORRHAGE	1 (0.2)	1 (0.2)
INJECTION SITE INFLAMMATION	3 (0.5)	8 (1.4)
INJECTION SITE IRRITATION	0 (0.0)	2 (0.4)
INJECTION SITE OEDEMA	0 (0.0)	6 (1.1)
INJECTION SITE PAIN	6 (1.1)	4 (0.7)
INJECTION SITE PHLEBITIS	10 (1.8)	8 (1.4)
INJECTION SITE PRURITUS	1 (0.2)	2 (0.4)
INJECTION SITE THROMBOSIS	9 (1.6)	13 (2.3)
JOINT SWELLING	1 (0.2)	1 (0.2)
LETHARGY	4 (0.7)	0 (0.0)
MASS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
MECHANICAL COMPLICATION OF IMPLANT	1 (0.2)	0 (0.0)
MENTAL STATUS CHANGES	1 (0.2)	0 (0.0)
NECROSIS	1 (0.2)	0 (0.0)
OEDEMA AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
OEDEMA LOWER LIMB	7 (1.3)	3 (0.5)
OEDEMA NOS	2 (0.4)	2 (0.4)
OEDEMA PERIPHERAL	0 (0.0)	2 (0.4)
OEDEMA UPPER LIMB	1 (0.2)	1 (0.2)
PAIN EXACERBATED	1 (0.2)	0 (0.0)
PAIN NOS	4 (0.7)	5 (0.9)
PERIPHERAL SWELLING	1 (0.2)	2 (0.4)
PITTING OEDEMA	0 (0.0)	1 (0.2)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
PRE-EXISTING CONDITION IMPROVED	1 (0.2)	0 (0.0)
PYREXIA	9 (1.6)	8 (1.4)
RIGORS	3 (0.5)	4 (0.7)
WEAKNESS	4 (0.7)	7 (1.3)
HEPATO-BILIARY DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
JAUNDICE NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (0.4)	4 (0.7)
DRUG HYPERSENSITIVITY	0 (0.0)	1 (0.2)
HYPERSENSITIVITY NOS	2 (0.4)	3 (0.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	66 (12.0)	75 (13.4)
ABSCESS NOS	2 (0.4)	2 (0.4)
ANAL CANDIDIASIS	0 (0.0)	1 (0.2)
BACTERIAL INFECTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
BALANITIS CANDIDA	0 (0.0)	1 (0.2)
BRONCHITIS ACUTE NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
BRONCHITIS NOS	3 (0.5)	1 (0.2)
BRONCHOPNEUMONIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
BURSITIS INFECTIVE NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
CANDIDAL INFECTION NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
CELLULITIS	7 (1.3)	0 (0.0)
CELLULITIS AGGRAVATED	2 (0.4)	2 (0.4)
COLITIS PSEUDOMEMBRANOUS	0 (0.0)	1 (0.2)
CYSTITIS ACUTE NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
CYSTITIS KLEBSIELLA	1 (0.2)	0 (0.0)
CYSTITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
ECZEMA INFECTED	1 (0.2)	0 (0.0)
FOLLICULITIS	0 (0.0)	1 (0.2)
FUNGAL INFECTION NOS	3 (0.5)	2 (0.4)
FUNGAL RASH NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
FURUNCLE (EXC GENITAL)	0 (0.0)	1 (0.2)
GASTROENTERITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
HEPATITIS B	0 (0.0)	1 (0.2)
HEPATITIS C	1 (0.2)	2 (0.4)
HERPES SIMPLEX	0 (0.0)	4 (0.7)
HIP OSTEOMYELITIS	1 (0.2)	0 (0.0)
IMPLANT INFECTION	0 (0.0)	2 (0.4)
INFECTED SKIN ULCER	0 (0.0)	1 (0.2)
INFECTION AGGRAVATED NOS	2 (0.4)	3 (0.5)
INFECTION NOS	3 (0.5)	7 (1.3)
INFLUENZA	4 (0.7)	3 (0.5)
INTERTRIGO CANDIDA	0 (0.0)	1 (0.2)
LOBAR PNEUMONIA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
LOCALISED INFECTION	1 (0.2)	0 (0.0)
LUNG ABSCESS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCAL AUREUS INFECTION	0 (0.0)	1 (0.2)
MYIASIS	1 (0.2)	0 (0.0)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
NASOPHARYNGITIS	2 (0.4)	2 (0.4)
NECROTISING FASCIITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
NOSOCOMIAL INFECTION	2 (0.4)	0 (0.0)
ORAL CANDIDIASIS	0 (0.0)	4 (0.7)
ORAL FUNGAL INFECTION NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
OSTEOMYELITIS ACUTE NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
OSTEOMYELITIS NOS	3 (0.5)	3 (0.5)
PERIANAL ABSCESS	0 (0.0)	2 (0.4)
PERITONITIS BACTERIAL NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
PNEUMONIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
POSTOPERATIVE INFECTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
SCROTAL ABSCESS	1 (0.2)	0 (0.0)
SEPSIS NOS	3 (0.5)	2 (0.4)
SEPTIC SHOCK	0 (0.0)	1 (0.2)
SINUSITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE ABSCESS	1 (0.2)	0 (0.0)
SKIN CANDIDA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
SKIN FUNGAL INFECTION NOS	4 (0.7)	7 (1.3)
STYE	0 (0.0)	1 (0.2)
SUPERINFECTION	2 (0.4)	2 (0.4)
TINEA CRURIS	1 (0.2)	0 (0.0)
TINEA PEDIS	0 (0.0)	1 (0.2)
TOOTH ABSCESS	1 (0.2)	0 (0.0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION NOS	1 (0.2)	3 (0.5)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION VIRAL NOS	0 (0.0)	3 (0.5)
URINARY TRACT INFECTION NOS	11 (2.0)	2 (0.4)
UROSEPSIS	3 (0.5)	0 (0.0)
VAGINAL CANDIDIASIS	0 (0.0)	1 (0.2)
VAGINOSIS FUNGAL NOS	6 (1.1)	8 (1.4)
WOUND INFECTION NEC	1 (0.2)	1 (0.2)
INJURY AND POISONING	8 (1.5)	11 (2.0)
ABRASION NOS	2 (0.4)	3 (0.5)
ARTHROPOD BITE	0 (0.0)	1 (0.2)
INJURY NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
JOINT DISLOCATION NEC	0 (0.0)	1 (0.2)
LACERATION	1 (0.2)	3 (0.5)
LIMB INJURY NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
RIB FRACTURE	1 (0.2)	0 (0.0)
ROAD TRAFFIC ACCIDENT	1 (0.2)	0 (0.0)
SKULL FRACTURED BASE	1 (0.2)	0 (0.0)
SUNBURN	1 (0.2)	0 (0.0)
URINARY TRACT INJURY NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
INVESTIGATIONS	67 (12.2)	50 (9.0)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	1 (0.2)	0 (0.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	6 (1.1)	5 (0.9)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
ANTIBIOTIC LEVEL NOS ABOVE THERAPEUTIC	0 (0.0)	2 (0.4)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE DECREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	7 (1.3)	6 (1.1)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE NOS INCREASED	9 (1.6)	3 (0.5)
BLOOD BICARBONATE INCREASED	1 (0.2)	2 (0.4)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	16 (2.9)	10 (1.8)
BLOOD CREATININE INCREASED	4 (0.7)	5 (0.9)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	5 (0.9)	3 (0.5)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	3 (0.5)	2 (0.4)
BLOOD MAGNESIUM DECREASED	2 (0.4)	1 (0.2)
BLOOD PHOSPHORUS DECREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
BLOOD POTASSIUM DECREASED	1 (0.2)	2 (0.4)
BLOOD PRESSURE DECREASED	1 (0.2)	1 (0.2)
BLOOD PRESSURE DIASTOLIC INCREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
BLOOD PRESSURE INCREASED	2 (0.4)	1 (0.2)
BLOOD UREA INCREASED	3 (0.5)	3 (0.5)
BODY TEMPERATURE INCREASED	1 (0.2)	6 (1.1)
CANDIDURIA	0 (0.0)	2 (0.4)
CARDIAC TROPONIN I INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
COAGULATION TIME NOS PROLONGED	1 (0.2)	0 (0.0)
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
CULTURE NOS POSITIVE	0 (0.0)	1 (0.2)
CULTURE STOOL POSITIVE	0 (0.0)	1 (0.2)
CULTURE URINE POSITIVE	1 (0.2)	0 (0.0)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	0 (0.0)	1 (0.2)
ENLARGED PROSTATE	1 (0.2)	0 (0.0)
EOSINOPHIL COUNT INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
FAECAL OCCULT BLOOD POSITIVE	2 (0.4)	1 (0.2)
HAEMATOCRIT DECREASED	1 (0.2)	2 (0.4)
HAEMOGLOBIN DECREASE AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
HAEMOGLOBIN DECREASED	2 (0.4)	2 (0.4)
HEPATITIS B ANTIBODY POSITIVE	1 (0.2)	0 (0.0)
HIV TEST POSITIVE	0 (0.0)	1 (0.2)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO DECREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
LIVER FUNCTION TESTS NOS ABNORMAL	7 (1.3)	3 (0.5)
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0 (0.0)	1 (0.2)
TRANSAMINASE NOS INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
WEIGHT DECREASED	2 (0.4)	0 (0.0)
WEIGHT INCREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
WHITE BLOOD CELL INCREASED	1 (0.2)	1 (0.2)
WHITE BLOOD CELLS URINE POSITIVE	1 (0.2)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	31 (5.6)	26 (4.7)
ANOREXIA	3 (0.5)	4 (0.7)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
APETITE DECREASED NOS	3 (0.5)	2 (0.4)
DEHYDRATION	0 (0.0)	1 (0.2)
DIABETES MELLITUS AGGRAVATED	3 (0.5)	1 (0.2)
DIABETES MELLITUS NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
ELECTROLYTE IMBALANCE	1 (0.2)	0 (0.0)
FLUID OVERLOAD	1 (0.2)	0 (0.0)
FLUID RETENTION	1 (0.2)	1 (0.2)
GOUT	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPERGLYCAEMIA NOS	1 (0.2)	3 (0.5)
HYPERKALAEMIA	2 (0.4)	0 (0.0)
HYPERLIPIDAEMIA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPOGLYCAEMIA NOS	8 (1.5)	7 (1.3)
HYPOGLYCAEMIC COMA	0 (0.0)	1 (0.2)
HYPOKALAEMIA	5 (0.9)	9 (1.6)
HYPONATRAEMIA	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPONATRAEMIA AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPOVOLAEMIA	1 (0.2)	0 (0.0)
KETOACIDOSIS	1 (0.2)	0 (0.0)
LACTIC ACIDOSIS	2 (0.4)	0 (0.0)
MALNUTRITION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
OBESITY	1 (0.2)	0 (0.0)
POLYDIPSIA	0 (0.0)	2 (0.4)
VITAMIN B12 DEFICIENCY	1 (0.2)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL, CONNECTIVE TISSUE AND BONE DISORDERS	33 (6.0)	35 (6.3)
ARTHRALGIA	4 (0.7)	11 (2.0)
ARTHRALGIA AGGRAVATED	1 (0.2)	2 (0.4)
ARTHRITIS NOS AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
BACK PAIN	6 (1.1)	5 (0.9)
BACK PAIN AGGRAVATED	1 (0.2)	2 (0.4)
BURSITIS	1 (0.2)	0 (0.0)
BUTTOCK PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
COCCYDYNIA	1 (0.2)	0 (0.0)
CONTRACTURES NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
COSTAL PAIN	0 (0.0)	2 (0.4)
JOINT EFFUSION	1 (0.2)	0 (0.0)
JOINT STIFFNESS	1 (0.2)	1 (0.2)
MUSCLE CRAMPS	4 (0.7)	2 (0.4)
MUSCLE SPASMS	1 (0.2)	2 (0.4)
MUSCLE WEAKNESS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL DISORDER NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
MYALGIA	5 (0.9)	2 (0.4)
NECK PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
OSTEITIS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
PAIN IN LIMB	8 (1.5)	11 (2.0)
PERIOSTITIS	0 (0.0)	1 (0.2)
PLANTAR FASCIITIS	0 (0.0)	1 (0.2)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
NEOPLASMS BENIGN AND MALIGNANT (INCLUDING CYSTS AND POLYPS)	2 (0.4)	1 (0.2)
LUNG CANCER STAGE UNSPECIFIED (EXC METASTATIC TUMOURS TO LUNG)	1 (0.2)	0 (0.0)
LYMPHOMA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
TUMOUR PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	75 (13.6)	75 (13.4)
AGITATION	1 (0.2)	0 (0.0)
AKINESIA	0 (0.0)	1 (0.2)
BURNING SENSATION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
COMA NEC	1 (0.2)	0 (0.0)
DEMENTIA NOS AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
DISTURBANCE IN ATTENTION NEC	1 (0.2)	0 (0.0)
DIZZINESS (EXC VERTIGO)	12 (2.2)	11 (2.0)
DYSARTHRIA	2 (0.4)	2 (0.4)
DYSTONIA	1 (0.2)	0 (0.0)
ENCEPHALOPATHY NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
GAIT ABNORMAL NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
HEADACHE NOS	28 (5.1)	28 (5.0)
HEADACHE NOS AGGRAVATED	1 (0.2)	1 (0.2)
HYPOAESTHESIA	2 (0.4)	2 (0.4)
HYPOAESTHESIA ORAL NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
INSOMNIA NEC	24 (4.4)	30 (5.4)
LOSS OF CONSCIOUSNESS NEC	0 (0.0)	1 (0.2)
MEMORY IMPAIRMENT	0 (0.0)	1 (0.2)
METABOLIC ENCEPHALOPATHY NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
MIGRAINE AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
MIGRAINE NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
PARAESTHESIA NEC	1 (0.2)	2 (0.4)
RESTLESSNESS	1 (0.2)	0 (0.0)
SENSORY LOSS	0 (0.0)	1 (0.2)
SINUS HEADACHE	0 (0.0)	1 (0.2)
SLEEP APNOEA SYNDROME	1 (0.2)	0 (0.0)
SYNCOPE	1 (0.2)	0 (0.0)
TASTE DISTURBANCE	1 (0.2)	0 (0.0)
TREMOR NEC	1 (0.2)	2 (0.4)
PSYCHIATRIC DISORDERS	12 (2.2)	17 (3.0)
AGITATION	3 (0.5)	0 (0.0)
ALCOHOLIC WITHDRAWAL SYMPTOMS	1 (0.2)	0 (0.0)
ANXIETY NEC	3 (0.5)	5 (0.9)
CONFUSION	2 (0.4)	4 (0.7)
CONFUSION AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
DELIRIUM TREMENS	1 (0.2)	0 (0.0)
DEPRESSION AGGRAVATED	1 (0.2)	1 (0.2)
DEPRESSION NEC	1 (0.2)	2 (0.4)
DISORIENTATION	1 (0.2)	1 (0.2)
HALLUCINATION NOS	1 (0.2)	0 (0.0)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
PANIC ATTACK	0 (0.0)	1 (0.2)
RESTLESSNESS	1 (0.2)	1 (0.2)
SLEEP DISORDER NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	18 (3.3)	18 (3.2)
CALCULUS RENAL NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
DIFFICULTY IN MICTURITION	1 (0.2)	0 (0.0)
DYSURIA	4 (0.7)	3 (0.5)
GLOMERULONEPHRITIS ACUTE	1 (0.2)	0 (0.0)
HAEMATURIA	1 (0.2)	1 (0.2)
OLIGURIA	1 (0.2)	2 (0.4)
POLYURIA	0 (0.0)	2 (0.4)
RENAL FAILURE ACUTE	2 (0.4)	1 (0.2)
RENAL FAILURE CHRONIC	0 (0.0)	1 (0.2)
RENAL FAILURE NOS	0 (0.0)	2 (0.4)
RENAL IMPAIRMENT NOS	3 (0.5)	3 (0.5)
URINARY FREQUENCY	0 (0.0)	3 (0.5)
URINARY INCONTINENCE	1 (0.2)	0 (0.0)
URINARY RETENTION	1 (0.2)	0 (0.0)
URINARY TRACT DISORDER NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
URINE DISCOLOURATION	1 (0.2)	0 (0.0)
URINE ODOUR FOUL	1 (0.2)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	5 (0.9)	5 (0.9)
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	1 (0.2)	0 (0.0)
BREAST PAIN	0 (0.0)	1 (0.2)
GENITAL OEDEMA FEMALE	0 (0.0)	1 (0.2)
GENITAL OEDEMA MALE	1 (0.2)	0 (0.0)
GENITAL OEDEMA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
PROSTATISM AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
SCROTAL OEDEMA	2 (0.4)	1 (0.2)
TESTICULAR PAIN	0 (0.0)	1 (0.2)
VAGINAL HAEMORRHAGE	0 (0.0)	1 (0.2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	36 (6.5)	31 (5.6)
ASPIRATION	2 (0.4)	1 (0.2)
ASTHMA AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
ASTHMA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
BREATH SOUNDS DECREASED	2 (0.4)	0 (0.0)
BRONCHOSPASM NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
COUGH	4 (0.7)	8 (1.4)
COUGH AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
DYSPNOEA EXACERBATED	2 (0.4)	1 (0.2)
DYSPNOEA NOS	9 (1.6)	8 (1.4)
EPISTAXIS	2 (0.4)	4 (0.7)
HAEMOPTYSIS	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPERVENTILATION	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPOXIA	1 (0.2)	0 (0.0)
NASAL CONGESTION	2 (0.4)	0 (0.0)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
NASAL DRYNESS	0 (0.0)	1 (0.2)
PLEURAL EFFUSION	4 (0.7)	0 (0.0)
PNEUMOTHORAX NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
PRODUCTIVE COUGH	2 (0.4)	0 (0.0)
PULMONARY CONGESTION	2 (0.4)	0 (0.0)
RALES	4 (0.7)	1 (0.2)
RESPIRATORY DISORDER NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
RESPIRATORY DISTRESS	1 (0.2)	0 (0.0)
RESPIRATORY FAILURE (EXC NEONATAL)	2 (0.4)	1 (0.2)
RHINITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
RHONCHI	0 (0.0)	3 (0.5)
SINUS CONGESTION	0 (0.0)	1 (0.2)
TACHYPNOEA	1 (0.2)	1 (0.2)
WHEEZING	2 (0.4)	2 (0.4)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	60 (10.9)	66 (11.8)
CONTUSION	1 (0.2)	3 (0.5)
DERMATITIS ALLERGIC	0 (0.0)	2 (0.4)
DERMATITIS CONTACT	3 (0.5)	1 (0.2)
DERMATITIS NOS	18 (3.3)	17 (3.0)
DERMATITIS NOS AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
DIABETIC FOOT ULCER	1 (0.2)	0 (0.0)
DRUG ERUPTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
DRY SKIN	1 (0.2)	3 (0.5)
ECCHYMOSIS	1 (0.2)	0 (0.0)
ECZEMA GRAVITATIONAL	0 (0.0)	1 (0.2)
ECZEMA NOS	2 (0.4)	1 (0.2)
ERYTHEMA NEC	4 (0.7)	2 (0.4)
FOOT ULCER	0 (0.0)	2 (0.4)
GENITAL PRURITUS FEMALE	2 (0.4)	1 (0.2)
GENITAL PRURITUS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
INTERTRIGO	0 (0.0)	1 (0.2)
LEG ULCER (EXC VARICOSE)	1 (0.2)	1 (0.2)
NAIL DISCOLOURATION	0 (0.0)	1 (0.2)
NIGHT SWEATS	3 (0.5)	1 (0.2)
PETECHIAE	1 (0.2)	0 (0.0)
PRESSURE SORE	9 (1.6)	1 (0.2)
PRURITUS NOS	12 (2.2)	21 (3.8)
PSORIASIS AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
RASH ERYTHEMATOUS	1 (0.2)	0 (0.0)
RASH GENERALISED	2 (0.4)	2 (0.4)
RASH MACULO-PAPULAR	1 (0.2)	0 (0.0)
RASH PAPULAR	1 (0.2)	0 (0.0)
RASH PRURITIC	0 (0.0)	3 (0.5)
SKIN DISORDER NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
SKIN FISSURES	0 (0.0)	1 (0.2)
SKIN IRRITATION	0 (0.0)	2 (0.4)
SKIN LESION NOS	2 (0.4)	1 (0.2)
SKIN NECROSIS	4 (0.7)	1 (0.2)
SKIN ULCER HAEMORRHAGE	0 (0.0)	1 (0.2)

付録 2.7.4: 11 有害事象の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [‡]
SKIN ULCER NOS	1 (0.2)	4 (0.7)
SWEATING INCREASED	1 (0.2)	3 (0.5)
URTICARIA NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
VASCULAR PURPURA	1 (0.2)	0 (0.0)
SOCIAL CIRCUMSTANCES	1 (0.2)	0 (0.0)
POOR SANITATION	1 (0.2)	0 (0.0)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	7 (1.3)	8 (1.4)
ANAESTHETIC COMPLICATION CARDIAC NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
DEVICE BLOCKAGE	1 (0.2)	1 (0.2)
DEVICE INDUCED INJURY	0 (0.0)	1 (0.2)
GRAFT THROMBOSIS	0 (0.0)	1 (0.2)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	0 (0.0)	1 (0.2)
POST PROCEDURAL PAIN	1 (0.2)	1 (0.2)
POST-OPERATIVE HAEMATOMA	1 (0.2)	0 (0.0)
POST-OPERATIVE PAIN	0 (0.0)	1 (0.2)
SUTURE LINE PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
VASCULAR GRAFT OCCLUSION	0 (0.0)	1 (0.2)
VENIPUNCTURE SITE PAIN	0 (0.0)	1 (0.2)
WOUND DEHISCENCE	2 (0.4)	0 (0.0)
VASCULAR DISORDERS	29 (5.3)	31 (5.6)
ANEURYSM RUPTURED	0 (0.0)	1 (0.2)
FLUSHING	1 (0.2)	4 (0.7)
GANGRENE NOS	3 (0.5)	2 (0.4)
HAEMATOMA NOS	2 (0.4)	1 (0.2)
HOT FLUSHES NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
HYPERTENSION AGGRAVATED	3 (0.5)	2 (0.4)
HYPERTENSION NOS	1 (0.2)	7 (1.3)
HYPOTENSION NOS	12 (2.2)	7 (1.3)
LYMPHANGITIS	0 (0.0)	1 (0.2)
NECROSIS ISCHAEMIC	0 (0.0)	1 (0.2)
PALLOR	0 (0.0)	1 (0.2)
PERIPHERAL ISCHAEMIA NOS	0 (0.0)	2 (0.4)
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE NOS	3 (0.5)	1 (0.2)
PULMONARY EMBOLISM	2 (0.4)	1 (0.2)
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	0 (0.0)	1 (0.2)
VASCULAR DISORDER NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
VENOUS THROMBOSIS DEEP LIMB	2 (0.4)	1 (0.2)
VENOUS THROMBOSIS NOS LIMB	0 (0.0)	1 (0.2)

[†] 9801試験、9901試験及び9801B試験の併合

[‡] Comparator: Vancomycin or Nafcillin or Cloxacillin

Subjects are counted once per system organ class.

System organ class and preferred term are based on MEDDRA dictionary, version 3.3

付録 2.7.4: 12 副作用の器官別大分類 (cSSSI 試験[†])

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator [†]
Number Of Subjects With At Least One Related Adverse Event	99 (18.0)	119 (21.3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3 (0.5)	3 (0.5)
ANAEMIA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
EOSINOPHILIA (EXC PULMONARY)	0 (0.0)	1 (0.2)
LEUCOCYTOSIS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
LYMPHADENOPATHY	0 (0.0)	1 (0.2)
THROMBOCYTHAEMIA	1 (0.2)	0 (0.0)
THROMBOCYTOPENIA	1 (0.2)	1 (0.2)
CARDIAC DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
ATRIAL FLUTTER	1 (0.2)	0 (0.0)
NODAL ARRHYTHMIA	1 (0.2)	0 (0.0)
TACHYCARDIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
TINNITUS	0 (0.0)	1 (0.2)
VERTIGO NEC	1 (0.2)	1 (0.2)
EYE DISORDERS	1 (0.2)	0 (0.0)
EYE IRRITATION	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	37 (6.7)	42 (7.5)
ABDOMINAL DISTENSION	2 (0.4)	0 (0.0)
ABDOMINAL PAIN AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (0.2)	0 (0.0)
CONSTIPATION	7 (1.3)	7 (1.3)
CONSTIPATION AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
DIARRHOEA AGGRAVATED	3 (0.5)	2 (0.4)
DIARRHOEA NOS	9 (1.6)	10 (1.8)
DRY MOUTH	0 (0.0)	1 (0.2)
DYSPEPSIA	0 (0.0)	1 (0.2)
FAECAL INCONTINENCE	0 (0.0)	1 (0.2)
FLATULENCE	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	0 (0.0)	1 (0.2)
GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0 (0.0)	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL UPSET	1 (0.2)	0 (0.0)
LOOSE STOOLS	1 (0.2)	3 (0.5)
NAUSEA	13 (2.4)	20 (3.6)
NAUSEA AGGRAVATED	1 (0.2)	1 (0.2)
OESOPHAGITIS NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
SORE THROAT NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
STOMATITIS	1 (0.2)	0 (0.0)
VOMITING AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
VOMITING NOS	10 (1.8)	9 (1.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	22 (4.0)	31 (5.6)

付録 2.7.4: 12 副作用の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator ‡
CHEST PAIN NEC	2 (0.4)	0 (0.0)
DISCOMFORT NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
DRUG INTOLERANCE NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
FATIGUE	2 (0.4)	0 (0.0)
FEELING JITTERY	1 (0.2)	0 (0.0)
INJECTION SITE BURNING	1 (0.2)	3 (0.5)
INJECTION SITE DERMATITIS	0 (0.0)	1 (0.2)
INJECTION SITE ERYTHEMA	0 (0.0)	1 (0.2)
INJECTION SITE IRRITATION	0 (0.0)	1 (0.2)
INJECTION SITE OEDEMA	0 (0.0)	2 (0.4)
INJECTION SITE PAIN	3 (0.5)	2 (0.4)
INJECTION SITE PHLEBITIS	5 (0.9)	6 (1.1)
INJECTION SITE THROMBOSIS	5 (0.9)	9 (1.6)
MENTAL STATUS CHANGES	1 (0.2)	0 (0.0)
PAIN NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
PERIPHERAL SWELLING	0 (0.0)	1 (0.2)
PYREXIA	3 (0.5)	5 (0.9)
RIGORS	1 (0.2)	3 (0.5)
WEAKNESS	3 (0.5)	1 (0.2)
HEPATO-BILIARY DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
JAUNDICE NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (0.2)	3 (0.5)
DRUG HYPERSENSITIVITY	0 (0.0)	1 (0.2)
HYPERSENSITIVITY NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (1.6)	18 (3.2)
CANDIDAL INFECTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
COLITIS PSEUDOMEMBRANOUS	0 (0.0)	1 (0.2)
FUNGAL INFECTION NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
FUNGAL RASH NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
INTERTRIGO CANDIDA	0 (0.0)	1 (0.2)
ORAL CANDIDIASIS	0 (0.0)	2 (0.4)
ORAL FUNGAL INFECTION NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
OSTEOMYELITIS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
SKIN CANDIDA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
SKIN FUNGAL INFECTION NOS	1 (0.2)	2 (0.4)
SUPERINFECTION	0 (0.0)	1 (0.2)
TINEA PEDIS	0 (0.0)	1 (0.2)
VAGINOSIS FUNGAL NOS	5 (0.9)	5 (0.9)
INVESTIGATIONS	38 (6.9)	28 (5.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	6 (1.1)	5 (0.9)
ANTIBIOTIC LEVEL NOS ABOVE THERAPEUTIC	0 (0.0)	2 (0.4)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	6 (1.1)	5 (0.9)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE NOS INCREASED	6 (1.1)	3 (0.5)
BLOOD BICARBONATE INCREASED	1 (0.2)	1 (0.2)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	12 (2.2)	8 (1.4)

付録 2.7.4: 12 副作用の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator ‡
BLOOD CREATININE INCREASED	4 (0.7)	5 (0.9)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1 (0.2)	1 (0.2)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	3 (0.5)	2 (0.4)
BLOOD MAGNESIUM DECREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
BLOOD PRESSURE INCREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
BLOOD UREA INCREASED	2 (0.4)	2 (0.4)
BODY TEMPERATURE INCREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
EOSINOPHIL COUNT INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
LIVER FUNCTION TESTS NOS ABNORMAL	6 (1.1)	3 (0.5)
TRANSAMINASE NOS INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
WHITE BLOOD CELL INCREASED	1 (0.2)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	4 (0.7)	3 (0.5)
ANOREXIA	2 (0.4)	1 (0.2)
APPETITE DECREASED NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
ELECTROLYTE IMBALANCE	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPERGLYCAEMIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
HYPOKALAEMIA	0 (0.0)	1 (0.2)
MUSCULOSKELETAL, CONNECTIVE TISSUE AND BONE DISORDERS	5 (0.9)	1 (0.2)
ARTHRALGIA AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
BACK PAIN	1 (0.2)	0 (0.0)
MUSCLE CRAMPS	1 (0.2)	1 (0.2)
MUSCLE WEAKNESS NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
MYALGIA	2 (0.4)	0 (0.0)
PAIN IN LIMB	1 (0.2)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	10 (1.8)	10 (1.8)
DIZZINESS (EXC VERTIGO)	3 (0.5)	4 (0.7)
HEADACHE NOS	3 (0.5)	4 (0.7)
HEADACHE NOS AGGRAVATED	1 (0.2)	0 (0.0)
HYPOAESTHESIA	1 (0.2)	0 (0.0)
INSOMNIA NEC	1 (0.2)	2 (0.4)
PARAESTHESIA NEC	0 (0.0)	1 (0.2)
SENSORY LOSS	0 (0.0)	1 (0.2)
TASTE DISTURBANCE	1 (0.2)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
CONFUSION	0 (0.0)	1 (0.2)
DISORIENTATION	1 (0.2)	0 (0.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (0.5)	0 (0.0)
DYSURIA	1 (0.2)	0 (0.0)
RENAL FAILURE ACUTE	1 (0.2)	0 (0.0)

付録 2.7.4: 12 副作用の器官別大分類 (cSSSI試験[†]) (続き)

System Organ Class # Preferred Term	Daptomycin	Comparator ‡
RENAL IMPAIRMENT NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (0.2)	2 (0.4)
DYSPNOEA NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
EPISTAXIS	0 (0.0)	1 (0.2)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	11 (2.0)	22 (3.9)
DERMATITIS NOS	7 (1.3)	7 (1.3)
DRUG ERUPTION NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
ECZEMA NOS	1 (0.2)	0 (0.0)
ERYTHEMA NEC	0 (0.0)	1 (0.2)
PRURITUS NOS	3 (0.5)	7 (1.3)
RASH GENERALISED	0 (0.0)	2 (0.4)
RASH MACULO-PAPULAR	1 (0.2)	0 (0.0)
RASH PRURITIC	0 (0.0)	3 (0.5)
SKIN IRRITATION	0 (0.0)	1 (0.2)
SWEATING INCREASED	0 (0.0)	1 (0.2)
URTICARIA NOS	0 (0.0)	1 (0.2)
VASCULAR DISORDERS	4 (0.7)	7 (1.3)
FLUSHING	1 (0.2)	3 (0.5)
HOT FLUSHES NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
HYPERTENSION AGGRAVATED	0 (0.0)	1 (0.2)
HYPERTENSION NOS	1 (0.2)	1 (0.2)
HYPOTENSION NOS	1 (0.2)	2 (0.4)

[†] 9801試験、9901試験及び9801B試験の併合

[‡] Comparator: Vancomycin or Nafcillin or Cloxacillin

Subjects are counted once per system organ class.

System organ class and preferred term are based on MEDDRA dictionary, version 3.3

All Adverse Events considered to have probable, possible relationship, missing or not reported are considered to be related events

付録 2.7.4: 13 有害事象の器官別大分類 (0102 試験)

次ページより0102試験 CSR の Table 14.3.1.1.1 "Summary of Treatment-Emergent Adverse Events"を表示する。

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 1 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Number of Subjects with at Least 1 Event	115 (95.8%)	110 (94.8%)	
Total Number of Unique Events	867	999	
Blood and lymphatic system disorders	29 (24.2%)	24 (20.7%)	0.537
Anaemia deficiencies	1 (<1%)	0	
Iron deficiency anaemia	1 (<1%)	0	
Anaemias NEC	15 (12.5%)	19 (16.4%)	
Anaemia NOS	15 (12.5%)	18 (15.5%)	
Secondary anaemia	0	1 (<1%)	
Coagulopathies	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Coagulopathy	1 (<1%)	1 (<1%)	
Disseminated intravascular coagulation	1 (<1%)	0	
Heparin resistance	1 (<1%)	0	
Haematological disorders	0	2 (1.7%)	
Acquired methaemoglobinaemia	0	1 (<1%)	
Blood disorder NOS	0	1 (<1%)	
Leukocytoses NEC	5 (4.2%)	1 (<1%)	
Eosinophilia	2 (1.7%)	0	
Leukocytosis	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Leukopenias NEC	0	1 (<1%)	
Leukopenia NOS	0	1 (<1%)	
Lymphatic system disorders NEC	1 (<1%)	0	
Lymphadenopathy	1 (<1%)	0	
Marrow depression and hypoplastic anaemias	1 (<1%)	0	
Pancytopenia	1 (<1%)	0	
Neutropenias	0	1 (<1%)	
Granulocytopenia	0	1 (<1%)	
Secondary thrombocythaemias	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Thrombocythaemia	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Spleen disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	
Splenomegaly	1 (<1%)	1 (<1%)	
Thrombocytopenias	4 (3.3%)	4 (3.4%)	
Thrombocytopenia	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1 (<1%)	0	
Cardiac disorders	14 (11.7%)	18 (15.5%)	0.449
Aortic valvular disorders	0	1 (<1%)	
Aortic valve incompetence	0	1 (<1%)	
Cardiac disorders NEC	1 (<1%)	0	
Intracardiac thrombus	1 (<1%)	0	
Cardiac signs and symptoms NEC	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 2 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Palpitations	0	1 (<1%)	
Cardiac valve disorders NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	
Cardiac valve vegetation	1 (<1%)	1 (<1%)	
Coronary artery disorders NEC	0	1 (<1%)	
Coronary artery stenosis	0	1 (<1%)	
Heart failures NEC (excl ventricular failure)	5 (4.2%)	7 (6.0%)	
Cardiac failure NOS	3 (2.5%)	0	
Cardiac failure congestive	0	3 (2.6%)	
Congestive cardiac failure aggravated	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Ischaemic coronary artery disorders	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Angina pectoris	0	2 (1.7%)	
Myocardial infarction	1 (<1%)	1 (<1%)	
Myocardial disorders NEC	0	2 (1.7%)	
Cardiomegaly NOS	0	2 (1.7%)	
Pulmonary valvular disorders	0	1 (<1%)	
Pulmonary valve incompetence	0	1 (<1%)	
Rate and rhythm disorders NEC	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Arrhythmia NOS	1 (<1%)	0	
Bradycardia NOS	0	1 (<1%)	
Extrasystoles NOS	0	1 (<1%)	
Tachycardia NOS	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Right ventricular failures	0	1 (<1%)	
Right ventricular failure	0	1 (<1%)	
Supraventricular arrhythmias	2 (1.7%)	6 (5.2%)	
Atrial bigeminy	1 (<1%)	0	
Atrial fibrillation	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Atrial flutter	1 (<1%)	0	
Atrial tachycardia	0	1 (<1%)	
Sinus tachycardia	0	1 (<1%)	
Supraventricular arrhythmia NOS	0	1 (<1%)	
Supraventricular tachycardia	0	2 (1.7%)	
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	5 (4.2%)	4 (3.4%)	
Cardiac arrest	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Cardio-respiratory arrest	2 (1.7%)	0	
Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	
Ventricular tachycardia	1 (<1%)	1 (<1%)	
Ventricular trigeminy	0	1 (<1%)	
Ear and labyrinth disorders	3 (2.5%)	4 (3.4%)	0.718
Ear disorders NEC	0	1 (<1%)	
Sensation of block in ear	0	1 (<1%)	
Hearing disorders NEC	0	2 (1.7%)	
Hearing impaired	0	2 (1.7%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 3 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Hearing losses	0	1 (<1%)	
Hypoacusis	0	1 (<1%)	
Inner ear signs and symptoms	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Tinnitus	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Endocrine disorders	2 (1.7%)	1 (<1%)	p > 0.999
Adrenal cortical hypofunctions	2 (1.7%)	0	
Adrenal insufficiency NOS	2 (1.7%)	0	
Thyroid hypofunction disorders	0	1 (<1%)	
Hypothyroidism	0	1 (<1%)	
Eye disorders	5 (4.2%)	10 (8.6%)	0.189
Conjunctival and corneal bleeding and vascular disorders	0	1 (<1%)	
Conjunctival haemorrhage	0	1 (<1%)	
Conjunctival infections, irritations and inflammations	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Conjunctival hyperaemia	0	1 (<1%)	
Conjunctival oedema	0	1 (<1%)	
Conjunctivitis	1 (<1%)	0	
Lacrimal disorders	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Dry eye NOS	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Ocular disorders NEC	0	2 (1.7%)	
Eye pain	0	1 (<1%)	
Eye swelling	0	1 (<1%)	
Ocular infections, inflammations and associated manifestations	0	2 (1.7%)	
Endophthalmitis	0	1 (<1%)	
Eye pruritus	0	1 (<1%)	
Partial vision loss	1 (<1%)	1 (<1%)	
Vision blurred	1 (<1%)	1 (<1%)	
Gastrointestinal disorders	60 (50.0%)	68 (58.6%)	0.194
Abdominal findings abnormal	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Abdominal rigidity	0	1 (<1%)	
Ascites	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Bowel sounds abnormal	0	1 (<1%)	
Acute and chronic pancreatitis	0	1 (<1%)	
Pancreatitis NOS	0	1 (<1%)	
Anal and rectal ulcers and perforation	1 (<1%)	1 (<1%)	
Anal ulcer	1 (<1%)	1 (<1%)	
Dental disorders NEC	1 (<1%)	0	
Tooth disorder NOS	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 4 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Dental pain and sensation disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	
Toothache	1 (<1%)	1 (<1%)	
Diaphragmatic hernias	0	1 (<1%)	
Hiatus hernia	0	1 (<1%)	
Diarrhoea (excl infective)	15 (12.5%)	22 (19.0%)	
Diarrhoea NOS	14 (11.7%)	21 (18.1%)	
Diarrhoea haemorrhagic	0	1 (<1%)	
Faecal incontinence	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Diverticula	0	1 (<1%)	
Diverticulum NOS	0	1 (<1%)	
Dyspeptic signs and symptoms	6 (5.0%)	9 (7.8%)	
Dyspepsia	5 (4.2%)	8 (6.9%)	
Gastrointestinal upset	1 (<1%)	1 (<1%)	
Faeces abnormal	5 (4.2%)	6 (5.2%)	
Loose stools	5 (4.2%)	6 (5.2%)	
Flatulence, bloating and distension	6 (5.0%)	5 (4.3%)	
Abdominal distension	5 (4.2%)	4 (3.4%)	
Flatulence	1 (<1%)	1 (<1%)	
Gastric ulcers and perforation	2 (1.7%)	0	
Gastric ulcer	2 (1.7%)	0	
Gastritis (excl infective)	0	2 (1.7%)	
Gastritis NOS	0	2 (1.7%)	
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	11 (9.2%)	12 (10.3%)	
Abdominal pain NOS	7 (5.8%)	4 (3.4%)	
Abdominal pain lower	0	1 (<1%)	
Abdominal pain upper	4 (3.3%)	3 (2.6%)	
Abdominal tenderness	0	2 (1.7%)	
Gastrointestinal pain NOS	0	2 (1.7%)	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	15 (12.5%)	15 (12.9%)	
Constipation	13 (10.8%)	14 (12.1%)	
Diabetic gastroparesis	1 (<1%)	0	
Gastroesophageal reflux disease	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	7 (5.8%)	1 (<1%)	
Abdominal discomfort	1 (<1%)	0	
Dysphagia	4 (3.3%)	1 (<1%)	
Epigastric discomfort	1 (<1%)	0	
Stomach discomfort	1 (<1%)	0	
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	1 (<1%)	0	
Irritable bowel syndrome	1 (<1%)	0	
Gastrointestinal stenosis and obstruction NEC	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 5 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Ileus	0	1 (<1%)	
Gastrointestinal ulcers and perforation, site unspecified	0	1 (<1%)	
Gastrointestinal ulcer NOS	0	1 (<1%)	
Gastrointestinal vascular occlusion and infarction	1 (<1%)	0	
Intestinal infarction	1 (<1%)	0	
Gingival haemorrhages	0	1 (<1%)	
Gingival bleeding	0	1 (<1%)	
Gingival pains	1 (<1%)	0	
Gingival pain	1 (<1%)	0	
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	0	2 (1.7%)	
Haemorrhoids	0	2 (1.7%)	
Nausea and vomiting symptoms	21 (17.5%)	26 (22.4%)	
Nausea	12 (10.0%)	23 (19.8%)	
Vomiting NOS	14 (11.7%)	15 (12.9%)	
Non-mechanical ileus	1 (<1%)	1 (<1%)	
Ileus paralytic	1 (<1%)	1 (<1%)	
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	2 (1.7%)	7 (6.0%)	
Gastrointestinal haemorrhage NOS	2 (1.7%)	6 (5.2%)	
Haematemesis	0	2 (1.7%)	
Melaena	1 (<1%)	0	
Oesophageal varices	0	2 (1.7%)	
Oesophageal varices NOS	0	2 (1.7%)	
Oesophagitis (excl infective)	1 (<1%)	1 (<1%)	
Oesophagitis NOS	0	1 (<1%)	
Reflux oesophagitis	1 (<1%)	0	
Oral dryness and saliva altered	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Aptyalism	1 (<1%)	1 (<1%)	
Dry mouth	1 (<1%)	0	
Oral soft tissue disorders NEC	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Cheilitis	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Lip ulceration	1 (<1%)	1 (<1%)	
Oral soft tissue disorder NOS	1 (<1%)	0	
Oral soft tissue pain and paraesthesia	1 (<1%)	0	
Odynophagia	1 (<1%)	0	
Oral soft tissue signs and symptoms	1 (<1%)	0	
Hypoesthesia oral	1 (<1%)	0	
Peritoneal and retroperitoneal disorders	1 (<1%)	0	
Peritonitis	1 (<1%)	0	
Peritoneal and retroperitoneal haemorrhages	0	1 (<1%)	
Retroperitoneal haematoma	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 6 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Salivary gland enlargements	1 (<1%)	0	
Salivary gland enlargement NOS	1 (<1%)	0	
Stomatitis and ulceration	1 (<1%)	0	
Mouth ulceration	1 (<1%)	0	
Tongue signs and symptoms	0	2 (1.7%)	
Glossodynia	0	1 (<1%)	
Swollen tongue	0	1 (<1%)	
General disorders and administration site conditions	53 (44.2%)	69 (59.5%)	0.020
Application and instillation site reactions	0	1 (<1%)	
Application site pruritus	0	1 (<1%)	
Asthenic conditions	10 (8.3%)	14 (12.1%)	
Asthenia	6 (5.0%)	6 (5.2%)	
Fatigue	4 (3.3%)	4 (3.4%)	
Lethargy	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Malaise	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Body temperature perception	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Feeling hot	1 (<1%)	0	
Rigors	4 (3.3%)	3 (2.6%)	
Febrile disorders	11 (9.2%)	14 (12.1%)	
Hyperpyrexia	0	1 (<1%)	
Intermittent pyrexia	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Pyrexia	8 (6.7%)	10 (8.6%)	
Gait disturbances	1 (<1%)	1 (<1%)	
Difficulty in walking	1 (<1%)	0	
Gait abnormal	0	1 (<1%)	
General signs and symptoms NEC	4 (3.3%)	4 (3.4%)	
Chest tightness	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Feeling abnormal	0	1 (<1%)	
Multi-organ failure	2 (1.7%)	0	
Thirst	1 (<1%)	0	
Healing abnormal NEC	1 (<1%)	0	
Impaired healing	1 (<1%)	0	
Hernias NEC	1 (<1%)	0	
Hernia NOS	1 (<1%)	0	
Implant and catheter site reactions	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Catheter related complication	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Catheter site discharge	0	1 (<1%)	
Catheter site erythema	1 (<1%)	0	
Catheter site haemorrhage	1 (<1%)	0	
Catheter site related reaction	0	1 (<1%)	
Inflammations	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 7 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Inflammation localised	0	1 (<1%)	
Injection and infusion site reactions	6 (5.0%)	14 (12.1%)	
Injection site bruising	0	1 (<1%)	
Injection site erythema	3 (2.5%)	7 (6.0%)	
Injection site extravasation	1 (<1%)	0	
Injection site haemorrhage	1 (<1%)	0	
Injection site oedema	0	1 (<1%)	
Injection site pain	1 (<1%)	5 (4.3%)	
Injection site phlebitis	0	2 (1.7%)	
Injection site pruritus	1 (<1%)	0	
Mass conditions NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	
Mass NOS	0	1 (<1%)	
Nodule	1 (<1%)	0	
Oedema NEC	19 (15.8%)	25 (21.6%)	
Anasarca	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Localised oedema	1 (<1%)	0	
Oedema NOS	8 (6.7%)	5 (4.3%)	
Oedema due to cardiac disease	1 (<1%)	0	
Oedema peripheral	8 (6.7%)	16 (13.8%)	
Pitting oedema	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Pain and discomfort NEC	13 (10.8%)	15 (12.9%)	
Axillary pain	1 (<1%)	0	
Chest discomfort	0	1 (<1%)	
Chest pain	8 (6.7%)	7 (6.0%)	
Chest pain aggravated	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Pain NOS	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Pain exacerbated	1 (<1%)	1 (<1%)	
Therapeutic and nontherapeutic responses	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Adverse drug reaction NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Drug withdrawal syndrome	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Red man syndrome	0	1 (<1%)	
Hepatobiliary disorders	3 (2.5%)	2 (1.7%)	p > 0.999
Bile duct infections and inflammations	1 (<1%)	0	
Cholangitis NOS	1 (<1%)	0	
Cholecystitis and cholelithiasis	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Cholelithiasis	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Cholestasis and jaundice	1 (<1%)	1 (<1%)	
Hyperbilirubinaemia	1 (<1%)	0	
Jaundice NOS	0	1 (<1%)	
Gallbladder disorders NEC	0	1 (<1%)	
Gallbladder oedema	0	1 (<1%)	
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 8 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Hepatic steatosis	0	1 (<1%)	
Immune system disorders	0	4 (3.4%)	0.057
Allergic conditions NEC	0	2 (1.7%)	
Hypersensitivity NOS	0	2 (1.7%)	
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	0	1 (<1%)	
Drug hypersensitivity	0	1 (<1%)	
Anaphylactic responses	0	1 (<1%)	
Anaphylactic reaction	0	1 (<1%)	
Infections and infestations	65 (54.2%)	56 (48.3%)	0.435
Abdominal and gastrointestinal infections	2 (1.7%)	0	
Abdominal wall abscess	1 (<1%)	0	
Retroperitoneal abscess	1 (<1%)	0	
Bacterial infections NEC	3 (2.5%)	9 (7.8%)	
Acinetobacter infection	0	1 (<1%)	
Arthritis bacterial	0	4 (3.4%)	
Pyomyositis	1 (<1%)	1 (<1%)	
Upper respiratory tract infection bacterial	0	1 (<1%)	
Urinary tract infection bacterial	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Bone and joint infections	9 (7.5%)	7 (6.0%)	
Arthritis infective NOS	1 (<1%)	0	
Bone infection NOS	1 (<1%)	0	
Bursitis infective NOS	1 (<1%)	0	
Osteomyelitis NOS	7 (5.8%)	7 (6.0%)	
Candida infections	11 (9.2%)	8 (6.9%)	
Candida sepsis	0	1 (<1%)	
Candidal infection NOS	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Intertrigo candida	1 (<1%)	0	
Oral candidiasis	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Skin candida	0	1 (<1%)	
Systemic candida	2 (1.7%)	0	
Vaginal candidiasis	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Cardiac infections	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Endocarditis infective	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Myocardial abscess	0	2 (1.7%)	
Central nervous system and spinal infections	2 (1.7%)	0	
Epidural abscess	2 (1.7%)	0	
Clostridia infections	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Clostridium colitis	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Ear infections	1 (<1%)	0	
Otitis externa NOS	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 9 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Ectoparasitic infestations	0	1 (<1%)	
Lice infestation	0	1 (<1%)	
Enterobacter infections	2 (1.7%)	0	
Enterobacter bacteraemia	1 (<1%)	0	
Enterobacter infection	1 (<1%)	0	
Escherichia infections	1 (<1%)	0	
Escherichia urinary tract infection	1 (<1%)	0	
Eye and eyelid infections	1 (<1%)	1 (<1%)	
Eye infection NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Female reproductive tract infections	1 (<1%)	0	
Vaginitis bacterial NOS	1 (<1%)	0	
Fungal infections NEC	9 (7.5%)	11 (9.5%)	
Fungaemia	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Fungal infection NOS	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Fungal rash NOS	1 (<1%)	0	
Skin fungal infection NOS	0	3 (2.6%)	
Urinary tract infection fungal	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Vaginosis fungal NOS	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Gardnerella infections	0	1 (<1%)	
Vaginitis gardnerella	0	1 (<1%)	
Hepatitis viral infections	0	1 (<1%)	
Hepatitis C	0	1 (<1%)	
Herpes viral infections	4 (3.3%)	2 (1.7%)	
Herpes simplex	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Herpetic stomatitis	1 (<1%)	0	
Infections NEC	12 (10.0%)	14 (12.1%)	
Abscess NOS	0	2 (1.7%)	
Abscess limb	2 (1.7%)	5 (4.3%)	
Abscess soft tissue	1 (<1%)	0	
Catheter related infection	2 (1.7%)	0	
Groin abscess	1 (<1%)	0	
Injection site infection	0	3 (2.6%)	
Localised infection	0	1 (<1%)	
Mediastinitis	1 (<1%)	0	
Postoperative infection	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Psoas abscess	1 (<1%)	1 (<1%)	
Sexually transmitted disease	0	1 (<1%)	
Wound infection	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Klebsiella infections	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Klebsiella bacteraemia	1 (<1%)	0	
Klebsiella infection NOS	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Lower respiratory tract and lung infections	7 (5.8%)	10 (8.6%)	
Lobar pneumonia NOS	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 10 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Lower respiratory tract infection NOS	1 (<1%)	0	
Lung abscess NOS	1 (<1%)	0	
Pneumonia NOS	4 (3.3%)	9 (7.8%)	
Sputum purulent	0	1 (<1%)	
Male reproductive tract infections	0	1 (<1%)	
Scrotal abscess	0	1 (<1%)	
Neisseria infections	0	1 (<1%)	
Neisseria infection NOS	0	1 (<1%)	
Papilloma viral infections	0	1 (<1%)	
Condyloma acuminatum	0	1 (<1%)	
Pneumocystis infections	1 (<1%)	0	
Pneumocystis carinii pneumonia	1 (<1%)	0	
Proteus infections	1 (<1%)	0	
Proteus infection NOS	1 (<1%)	0	
Pseudomonal infections	1 (<1%)	0	
Pseudomonas aeruginosa infection NOS	1 (<1%)	0	
Sepsis, bacteraemia and viraemia	15 (12.5%)	8 (6.9%)	
Bacteraemia	6 (5.0%)	0	
Sepsis NOS	6 (5.0%)	3 (2.6%)	
Septic embolus	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Septic shock	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Thrombophlebitis septic	0	1 (<1%)	
Urosepsis	1 (<1%)	0	
Serratia infections	2 (1.7%)	0	
Serratia bacteraemia	1 (<1%)	0	
Serratia infection NOS	1 (<1%)	0	
Skin structures and soft tissue infections	5 (4.2%)	4 (3.4%)	
Cellulitis	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Infected skin ulcer	1 (<1%)	0	
Skin and subcutaneous tissue abscess NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Staphylococcal infections	7 (5.8%)	4 (3.4%)	
Pneumonia staphylococcal	1 (<1%)	0	
Septic arthritis staphylococcal	1 (<1%)	0	
Staphylococcal bacteraemia	5 (4.2%)	2 (1.7%)	
Staphylococcal infection	0	1 (<1%)	
Staphylococcal sepsis	0	1 (<1%)	
Tinea infections	0	1 (<1%)	
Tinea cruris	0	1 (<1%)	
Trichomonas infections	1 (<1%)	1 (<1%)	
Vulvovaginitis trichomonal	1 (<1%)	1 (<1%)	
Upper respiratory tract infections - pathogen class unspecified	0	1 (<1%)	
Upper respiratory tract infection NOS	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 11 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Urinary tract infections	8 (6.7%)	12 (10.3%)	
Urethral infection	0	1 (<1%)	
Urinary tract infection NOS	8 (6.7%)	11 (9.5%)	
Viral infections NEC	1 (<1%)	0	
Gastroenteritis viral NOS	1 (<1%)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	19 (15.8%)	18 (15.5%)	p > 0.999
Cerebral injuries NEC	0	1 (<1%)	
Subdural haematoma	0	1 (<1%)	
Device failure and malfunction	1 (<1%)	0	
Device failure	1 (<1%)	0	
Device related complications	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Medical device complication	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Feeding tube complication	1 (<1%)	1 (<1%)	
Postoperative ileus	1 (<1%)	0	
Lower limb fractures and dislocations	1 (<1%)	1 (<1%)	
Femur fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	
Non-site specific injuries NEC	4 (3.3%)	6 (5.2%)	
Eschar	0	1 (<1%)	
Excoriation	0	3 (2.6%)	
Fall	3 (2.5%)	0	
Open wound	1 (<1%)	0	
Wound NOS	0	1 (<1%)	
Wound secretion	0	1 (<1%)	
Non-site specific procedural complications	5 (4.2%)	5 (4.3%)	
Anaemia postoperative	1 (<1%)	0	
Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)	
Post procedural pain	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Seroma	1 (<1%)	0	
Wound dehiscence	2 (1.7%)	0	
Overdoses	1 (<1%)	0	
Overdose NOS	1 (<1%)	0	
Site specific injuries NEC	2 (1.7%)	0	
Head injury	1 (<1%)	0	
Neck injury NOS	1 (<1%)	0	
Skin injuries NEC	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Blister	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Skin laceration	1 (<1%)	1 (<1%)	
Transfusion related complications	0	1 (<1%)	
Transfusion reaction	0	1 (<1%)	
Upper limb fractures and dislocations	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 12 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Humerus fracture	1 (<1%)	0	
Investigations	30 (25.0%)	33 (28.4%)	0.560
Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes)	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Blood glucose decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	
Blood glucose increased	1 (<1%)	0	
Cardiac auscultatory investigations	0	1 (<1%)	
Cardiac murmur NOS	0	1 (<1%)	
Cell marker procedures	1 (<1%)	0	
CD4 lymphocytes decreased	1 (<1%)	0	
Coagulation and bleeding analyses	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (<1%)	0	
Blood fibrinogen increased	0	1 (<1%)	
Coagulation time NOS abnormal	0	1 (<1%)	
International normalised ratio increased	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Prothrombin time prolonged	1 (<1%)	0	
ECG investigations	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)	
Electrocardiogram T wave peaked	0	1 (<1%)	
Electrocardiogram abnormal NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Gastrointestinal histopathology procedures	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Blood in stool	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Heart rate and pulse investigations	0	1 (<1%)	
Radial pulse decreased	0	1 (<1%)	
Immune response protein analyses NEC	1 (<1%)	0	
C-reactive protein increased	1 (<1%)	0	
Liver function analyses	5 (4.2%)	6 (5.2%)	
Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	1 (<1%)	
Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	1 (<1%)	
Bile output increased	0	1 (<1%)	
Blood bilirubin increased	0	2 (1.7%)	
Liver function test abnormal	4 (3.3%)	2 (1.7%)	
Microbiology and serology tests NEC	1 (<1%)	0	
Sputum culture positive	1 (<1%)	0	
Mineral and electrolyte analyses	4 (3.3%)	8 (6.9%)	
Blood bicarbonate decreased	1 (<1%)	0	
Blood calcium decreased	0	1 (<1%)	
Blood chloride decreased	0	1 (<1%)	
Blood magnesium abnormal NOS	0	1 (<1%)	
Blood magnesium decreased	0	1 (<1%)	
Blood phosphorus increased	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Blood potassium decreased	0	4 (3.4%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 13 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Serum ferritin increased	0	1 (<1%)	
Physical examination procedures	1 (<1%)	6 (5.2%)	
Body temperature increased	1 (<1%)	0	
Pulmonary percussion test abnormality	0	1 (<1%)	
Weight decreased	0	5 (4.3%)	
Platelet analyses	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Platelet count decreased	1 (<1%)	0	
Platelet count increased	0	3 (2.6%)	
Red blood cell analyses	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Haematocrit decreased	0	1 (<1%)	
Haemoglobin decreased	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Red cell distribution width increased	0	1 (<1%)	
Renal function analyses	3 (2.5%)	6 (5.2%)	
Blood creatine increased	0	1 (<1%)	
Blood creatinine increased	2 (1.7%)	5 (4.3%)	
Blood urea decreased	1 (<1%)	0	
Blood urea increased	1 (<1%)	0	
Respiratory and pulmonary function diagnostic procedures	1 (<1%)	0	
Lung function decreased	1 (<1%)	0	
Skeletal and cardiac muscle analyses	8 (6.7%)	2 (1.7%)	
Blood creatine kinase low	0	1 (<1%)	
Blood creatine phosphokinase increased	8 (6.7%)	1 (<1%)	
Skin histopathology procedures	0	1 (<1%)	
Biopsy skin	0	1 (<1%)	
Therapeutic drug monitoring analyses	0	1 (<1%)	
Anticonvulsant drug level increased	0	1 (<1%)	
Tissue enzyme analyses NEC	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Blood alkaline phosphatase increased	3 (2.5%)	0	
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (<1%)	
Toxicology laboratory analyses	1 (<1%)	0	
Drug screen positive	1 (<1%)	0	
Vascular tests NEC (incl blood pressure)	1 (<1%)	5 (4.3%)	
Blood pressure decreased	0	1 (<1%)	
Blood pressure increased	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Blood pressure systolic decreased	0	1 (<1%)	
White blood cell analyses	1 (<1%)	2 (1.7%)	
White blood cell count decreased	1 (<1%)	0	
White blood cell count increased	0	2 (1.7%)	
Metabolism and nutrition disorders	26 (21.7%)	38 (32.8%)	0.059
Appetite disorders	3 (2.5%)	6 (5.2%)	
Anorexia	1 (<1%)	2 (1.7%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 14 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Appetite decreased NOS	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Calcium decreased disorders	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Hypocalcaemia	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Calcium increased disorders	0	1 (<1%)	
Hypercalcaemia	0	1 (<1%)	
Diabetes mellitus (incl subtypes)	0	1 (<1%)	
Diabetes mellitus NOS	0	1 (<1%)	
Diabetic complications NEC	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Diabetic ketoacidosis	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Electrolyte imbalance NEC	1 (<1%)	0	
Electrolyte imbalance	1 (<1%)	0	
General nutritional disorders NEC	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Malnutrition NOS	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Hyperglycaemic conditions NEC	2 (1.7%)	0	
Hyperglycaemia NOS	2 (1.7%)	0	
Hypoglycaemic conditions NEC	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Hypoglycaemia NOS	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Magnesium metabolism disorders NEC	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Hypomagnesaemia	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Metabolic acidoses (excl diabetic acidoses)	1 (<1%)	1 (<1%)	
Metabolic acidosis NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Phosphorus metabolism disorders	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Hyperphosphataemia	2 (1.7%)	0	
Hypophosphataemia	0	1 (<1%)	
Potassium imbalance	16 (13.3%)	22 (19.0%)	
Hyperkalaemia	6 (5.0%)	10 (8.6%)	
Hypokalaemia	11 (9.2%)	15 (12.9%)	
Protein metabolism disorders NEC	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Hypoalbuminaemia	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Purine metabolism disorders NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	
Gout	1 (<1%)	1 (<1%)	
Sodium imbalance	0	1 (<1%)	
Hyponatraemia	0	1 (<1%)	
Total fluid volume decreased	0	4 (3.4%)	
Dehydration	0	4 (3.4%)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	35 (29.2%)	42 (36.2%)	0.269
Arthropathies NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	
Arthritis NOS	0	1 (<1%)	
Sacroiliitis	1 (<1%)	0	
Bone disorders NEC	1 (<1%)	0	
Bone disorder NOS	1 (<1%)	0	
Crystal arthropathic disorders	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 15 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (<1%)	0	
Joint related signs and symptoms	7 (5.8%)	14 (12.1%)	
Arthralgia	4 (3.3%)	13 (11.2%)	
Joint effusion	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Joint range of motion decreased	1 (<1%)	0	
Joint swelling	1 (<1%)	0	
Muscle pains	1 (<1%)	1 (<1%)	
Myalgia	1 (<1%)	1 (<1%)	
Muscle related signs and symptoms NEC	2 (1.7%)	6 (5.2%)	
Muscle cramp	2 (1.7%)	5 (4.3%)	
Muscle stiffness	0	1 (<1%)	
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	23 (19.2%)	30 (25.9%)	
Back pain	8 (6.7%)	10 (8.6%)	
Chest wall pain	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Extremity contracture	1 (<1%)	0	
Flank pain	0	3 (2.6%)	
Limb discomfort NOS	1 (<1%)	0	
Muscle spasms	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Musculoskeletal stiffness	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Neck pain	4 (3.3%)	5 (4.3%)	
Nodule on extremity	0	2 (1.7%)	
Nuchal rigidity	0	1 (<1%)	
Pain in extremity	11 (9.2%)	11 (9.5%)	
Myopathies	1 (<1%)	0	
Rhabdomyolysis	1 (<1%)	0	
Osteoarthropathies	0	1 (<1%)	
Osteoarthritis NOS	0	1 (<1%)	
Rheumatoid arthropathies	1 (<1%)	0	
Rheumatoid arthritis	1 (<1%)	0	
Soft tissue disorders NEC	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Fluctuance	1 (<1%)	0	
Groin pain	0	1 (<1%)	
Swelling NOS	1 (<1%)	0	
Synovial disorders	1 (<1%)	0	
Tenosynovitis	1 (<1%)	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.7%)	5 (4.3%)	0.275
Metastases to specified sites	1 (<1%)	0	
Metastases to bone	1 (<1%)	0	
Mycoses fungoides	0	1 (<1%)	
Mycosis fungoides stage IV	0	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 16 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Neoplasms benign site unspecified NEC	0	1 (<1%)	
Cyst NOS	0	1 (<1%)	
Neoplasms malignant site unspecified NEC	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Malignant neoplasm progression	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Respiratory tract and pleural neoplasms malignancy unspecified NEC	0	2 (1.7%)	
Lung nodule	0	2 (1.7%)	
Nervous system disorders	32 (26.7%)	32 (27.6%)	0.885
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Cerebral infarction	0	2 (1.7%)	
Cerebrovascular accident	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Disturbances in consciousness NEC	6 (5.0%)	4 (3.4%)	
Consciousness fluctuating	1 (<1%)	1 (<1%)	
Depressed level of consciousness	0	2 (1.7%)	
Sedation	1 (<1%)	0	
Sommolence	4 (3.3%)	0	
Syncope	1 (<1%)	1 (<1%)	
Dyskinesias and movement disorders NEC	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Dyskinesia	1 (<1%)	1 (<1%)	
Hypokinesia	1 (<1%)	0	
Encephalopathies NEC	1 (<1%)	0	
Anoxic encephalopathy	1 (<1%)	0	
Encephalopathies toxic and metabolic	0	1 (<1%)	
Metabolic encephalopathy NOS	0	1 (<1%)	
Facial cranial nerve disorders	1 (<1%)	0	
Facial palsy	1 (<1%)	0	
Headaches NEC	8 (6.7%)	12 (10.3%)	
Headache	8 (6.7%)	12 (10.3%)	
Memory loss (excl dementia)	1 (<1%)	1 (<1%)	
Memory impairment	1 (<1%)	1 (<1%)	
Mononeuropathies	1 (<1%)	0	
Peroneal nerve palsy	1 (<1%)	0	
Muscle tone abnormal	1 (<1%)	0	
Hypotonia	1 (<1%)	0	
Neurological signs and symptoms NEC	8 (6.7%)	12 (10.3%)	
Dizziness	7 (5.8%)	7 (6.0%)	
Dysgeusia	1 (<1%)	5 (4.3%)	
Olfactory nerve disorders	0	1 (<1%)	
Parosmia	0	1 (<1%)	
Paraesthesias and dysaesthesias	5 (4.2%)	1 (<1%)	
Hypoesthesia	2 (1.7%)	1 (<1%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 17 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Paraesthesia	3 (2.5%)	1 (<1%)	
Peripheral neuropathies NEC	3 (2.5%)	0	
Brachial plexus lesion	1 (<1%)	0	
Peripheral neuropathy NOS	2 (1.7%)	0	
Seizures and seizure disorders NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	
Convulsions NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Sensory abnormalities NEC	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Neuropathic pain	0	1 (<1%)	
Phantom pain	0	1 (<1%)	
Sensory loss	1 (<1%)	0	
Speech and language abnormalities	1 (<1%)	0	
Aphonia	1 (<1%)	0	
Spinal cord and nerve root disorders NEC	1 (<1%)	0	
Spinal cord compression NOS	1 (<1%)	0	
Tremor (excl congenital)	0	1 (<1%)	
Tremor	0	1 (<1%)	
Psychiatric disorders	35 (29.2%)	28 (24.1%)	0.462
Abnormal behaviour NEC	0	1 (<1%)	
Abnormal behaviour NOS	0	1 (<1%)	
Affect alterations NEC	1 (<1%)	0	
Flat affect	1 (<1%)	0	
Anxiety disorders NEC (incl obsessive compulsive disorder)	1 (<1%)	0	
Anxiety disorder due to a general medical condition	1 (<1%)	0	
Anxiety symptoms	10 (8.3%)	10 (8.6%)	
Agitation	4 (3.3%)	5 (4.3%)	
Anxiety	6 (5.0%)	6 (5.2%)	
Behaviour and socialisation disturbances	0	1 (<1%)	
Irritability	0	1 (<1%)	
Confusion and disorientation	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Confusional state	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Depressive disorders	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Depression	2 (1.7%)	4 (3.4%)	
Disturbances in initiating and maintaining sleep	11 (9.2%)	8 (6.9%)	
Insomnia	11 (9.2%)	8 (6.9%)	
Emotional and mood disturbances NEC	1 (<1%)	0	
Crying	1 (<1%)	0	
Increased physical activity levels	0	3 (2.6%)	
Restlessness	0	3 (2.6%)	
Mental disorders NEC	5 (4.2%)	4 (3.4%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 18 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Mental status changes	5 (4.2%)	4 (3.4%)	
Mood alterations with manic symptoms	1 (<1%)	0	
Mania	1 (<1%)	0	
Perception disturbances	2 (1.7%)	0	
Hallucination NOS	2 (1.7%)	0	
Psychiatric symptoms NEC	0	1 (<1%)	
Alcohol withdrawal syndrome	0	1 (<1%)	
Sleep disorders NEC	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Sleep disorder NOS	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Renal and urinary disorders	18 (15.0%)	26 (22.4%)	0.181
Bladder and urethral symptoms	6 (5.0%)	9 (7.8%)	
Bladder pain	0	1 (<1%)	
Bladder spasm	0	1 (<1%)	
Dysuria	0	3 (2.6%)	
Incontinence NOS	0	1 (<1%)	
Micturition urgency	0	1 (<1%)	
Pollakiuria	0	1 (<1%)	
Urinary incontinence	5 (4.2%)	3 (2.6%)	
Urinary retention	1 (<1%)	1 (<1%)	
Bladder disorders NEC	1 (<1%)	0	
Bladder disorder NOS	1 (<1%)	0	
Nephritis NEC	0	1 (<1%)	
Nephritis interstitial	0	1 (<1%)	
Nephropathies and tubular disorders NEC	0	1 (<1%)	
Nephropathy toxic	0	1 (<1%)	
Renal disorders NEC	1 (<1%)	0	
Azotaemia	1 (<1%)	0	
Renal failure and impairment	8 (6.7%)	19 (16.4%)	
Acute prerenal failure	1 (<1%)	0	
Renal failure NOS	4 (3.3%)	11 (9.5%)	
Renal failure acute	4 (3.3%)	7 (6.0%)	
Renal failure chronic	0	1 (<1%)	
Renal impairment NOS	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Renal neoplasms	0	1 (<1%)	
Renal cyst NOS	0	1 (<1%)	
Renal vascular and ischaemic conditions	0	2 (1.7%)	
Renal artery stenosis	0	1 (<1%)	
Renal tubular necrosis	0	1 (<1%)	
Urinary abnormalities	4 (3.3%)	3 (2.6%)	
Haematuria	3 (2.5%)	3 (2.6%)	
Proteinuria	2 (1.7%)	0	
Urinary tract signs and symptoms NEC	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 19 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Renal mass NOS	1 (<1%)	0	
Reproductive system and breast disorders	6 (5.0%)	8 (6.9%)	0.591
Breast signs and symptoms	1 (<1%)	0	
Breast pain	1 (<1%)	0	
Penile disorders NEC (excl erection and ejaculation)	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Penile discharge	0	1 (<1%)	
Penile haemorrhage	1 (<1%)	0	
Phimosis	0	1 (<1%)	
Prostate and seminal vesicles infections and inflammations	0	1 (<1%)	
Prostatitis	0	1 (<1%)	
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)	2 (1.7%)	0	
Genital ulceration NOS	1 (<1%)	0	
Seminal vesicular cyst	1 (<1%)	0	
Reproductive tract signs and symptoms NEC	0	2 (1.7%)	
Genital oedema male	0	1 (<1%)	
Perineal pain NOS	0	1 (<1%)	
Scrotal disorders NEC	2 (1.7%)	3 (2.6%)	
Scrotal oedema	0	3 (2.6%)	
Scrotal pain	2 (1.7%)	0	
Testicular and epididymal disorders NEC	0	1 (<1%)	
Testicular pain	0	1 (<1%)	
Vulvovaginal disorders NEC	1 (<1%)	0	
Vaginal haemorrhage	1 (<1%)	0	
Vulvovaginal signs and symptoms	1 (<1%)	1 (<1%)	
Vaginal discharge	1 (<1%)	1 (<1%)	
Vulval erythema	1 (<1%)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (31.7%)	43 (37.1%)	0.412
Breathing abnormalities	10 (8.3%)	8 (6.9%)	
Apnoea	1 (<1%)	0	
Cheyne-Stokes respiration	1 (<1%)	0	
Dyspnoea	4 (3.3%)	6 (5.2%)	
Dyspnoea exacerbated	3 (2.5%)	0	
Dyspnoea exertional	0	1 (<1%)	
Hyperventilation	1 (<1%)	0	
Hypoventilation	0	1 (<1%)	
Orthopnoea	0	1 (<1%)	
Respiratory arrest	1 (<1%)	0	
Tachypnoea	1 (<1%)	0	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 20 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Bronchial conditions NEC	0	2 (1.7%)	
Bronchitis NOS	0	2 (1.7%)	
Bronchospasm and obstruction	3 (2.5%)	10 (8.6%)	
Asthma NOS	0	1 (<1%)	
Bronchial obstruction	0	1 (<1%)	
Chronic obstructive airways disease	0	1 (<1%)	
Chronic obstructive airways disease exacerbated	0	1 (<1%)	
Obstructive airways disorder NOS	0	1 (<1%)	
Wheezing	3 (2.5%)	5 (4.3%)	
Conditions associated with abnormal gas exchange	4 (3.3%)	2 (1.7%)	
Hypercapnia	1 (<1%)	0	
Hypoxia	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Coughing and associated symptoms	10 (8.3%)	9 (7.8%)	
Cough	4 (3.3%)	7 (6.0%)	
Haemoptysis	5 (4.2%)	1 (<1%)	
Productive cough	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Laryngeal and adjacent sites disorders NEC (excl infections and neoplasms)	1 (<1%)	0	
Vocal cord thickening	1 (<1%)	0	
Lower respiratory tract signs and symptoms	5 (4.2%)	7 (6.0%)	
Abnormal chest sounds NOS	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Hiccups	0	1 (<1%)	
Pleuritic pain	1 (<1%)	1 (<1%)	
Pulmonary haemorrhage	0	2 (1.7%)	
Rales	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Nasal disorders NEC	0	4 (3.4%)	
Epistaxis	0	4 (3.4%)	
Paranasal sinus disorders (excl infections and neoplasms)	1 (<1%)	0	
Sinus congestion	1 (<1%)	0	
Parenchymal lung disorders NEC	6 (5.0%)	8 (6.9%)	
Atelectasis	4 (3.3%)	2 (1.7%)	
Lung consolidation	0	2 (1.7%)	
Lung infiltration NOS	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Pulmonary bulla	0	1 (<1%)	
Pneumothorax and pleural effusions NEC	9 (7.5%)	8 (6.9%)	
Pleural effusion	7 (5.8%)	8 (6.9%)	
Pneumothorax NOS	2 (1.7%)	0	
Pulmonary oedemas	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Pulmonary oedema NOS	3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Pulmonary thrombotic and embolic conditions	2 (1.7%)	2 (1.7%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 21 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Pulmonary embolism	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Pulmonary infarction	0	1 (<1%)	
Respiratory failures (excl neonatal)	5 (4.2%)	6 (5.2%)	
Respiratory distress	2 (1.7%)	5 (4.3%)	
Respiratory failure	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Respiratory tract disorders NEC	0	1 (<1%)	
Respiratory tract congestion	0	1 (<1%)	
Upper respiratory tract signs and symptoms	10 (8.3%)	3 (2.6%)	
Hoarseness	1 (<1%)	0	
Pharyngolaryngeal pain	10 (8.3%)	2 (1.7%)	
Sinus pain	0	1 (<1%)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	36 (30.0%)	40 (34.5%)	0.488
Apocrine and eccrine gland disorders	7 (5.8%)	1 (<1%)	
Heat rash	1 (<1%)	0	
Night sweats	0	1 (<1%)	
Sweating increased	6 (5.0%)	0	
Bullous conditions	1 (<1%)	1 (<1%)	
Dermatitis bullous	1 (<1%)	1 (<1%)	
Dermal and epidermal conditions NEC	4 (3.3%)	4 (3.4%)	
Dry skin	1 (<1%)	0	
Scab	1 (<1%)	0	
Skin disorder NOS	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Skin lesion NOS	0	1 (<1%)	
Skin necrosis	1 (<1%)	0	
Swelling face	0	1 (<1%)	
Dermatitis and eczema	0	2 (1.7%)	
Dermatitis contact	0	1 (<1%)	
Eczema	0	1 (<1%)	
Dermatitis ascribed to specific agent	0	1 (<1%)	
Dermatitis medicamentosa	0	1 (<1%)	
Erythemas	7 (5.8%)	7 (6.0%)	
Erythema	6 (5.0%)	6 (5.2%)	
Rash erythematous	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Exfoliative conditions	1 (<1%)	2 (1.7%)	
Skin desquamation NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	
Sloughing of skin	0	1 (<1%)	
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	1 (<1%)	0	
Ingrowing nail	1 (<1%)	0	
Pigmentation changes NEC	0	1 (<1%)	
Skin discolouration	0	1 (<1%)	
Pruritus NEC	9 (7.5%)	8 (6.9%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 22 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Pruritus	7 (5.8%)	6 (5.2%)	
Pruritus generalised	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Purpura and related conditions	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Ecchymosis	2 (1.7%)	1 (<1%)	
Pustular conditions	0	1 (<1%)	
Rash follicular	0	1 (<1%)	
Rashes, eruptions and exanthems NEC	12 (10.0%)	13 (11.2%)	
Exanthem	1 (<1%)	0	
Rash NOS	8 (6.7%)	10 (8.6%)	
Rash macular	1 (<1%)	1 (<1%)	
Rash maculo-papular	1 (<1%)	1 (<1%)	
Rash vesicular	1 (<1%)	1 (<1%)	
Skin and subcutaneous conditions NEC	1 (<1%)	0	
Subcutaneous nodule	1 (<1%)	0	
Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	1 (<1%)	0	
Intertrigo	1 (<1%)	0	
Skin and subcutaneous tissue ulcerations	1 (<1%)	5 (4.3%)	
Diabetic ulcer	0	1 (<1%)	
Skin graft failure	0	1 (<1%)	
Skin ulcer	1 (<1%)	3 (2.6%)	
Skin haemorrhages	0	1 (<1%)	
Haemorrhage subcutaneous	0	1 (<1%)	
Skin injuries and mechanical dermatoses	8 (6.7%)	8 (6.9%)	
Contusion	3 (2.5%)	4 (3.4%)	
Decubitus ulcer	5 (4.2%)	4 (3.4%)	
Social circumstances	0	1 (<1%)	0.492
Social issues	0	1 (<1%)	
Treatment noncompliance	0	1 (<1%)	
Surgical and medical procedures	0	1 (<1%)	0.492
Limb therapeutic procedures	0	1 (<1%)	
Leg amputation	0	1 (<1%)	
Vascular disorders	21 (17.5%)	20 (17.2%)	p > 0.999
Bruising, ecchymosis and purpura	1 (<1%)	1 (<1%)	
Petechiae	1 (<1%)	1 (<1%)	
Circulatory collapse and shock	0	1 (<1%)	
Circulatory collapse	0	1 (<1%)	
Haemorrhages NEC	1 (<1%)	0	
Wound haemorrhage	1 (<1%)	0	
Non-site specific embolism and thrombosis	1 (<1%)	2 (1.7%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 23 of 23

Table 14.3.1.1.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)	Comparator (N=116)	p-value [2]
Phlebothrombosis	1 (<1%)	1 (<1%)	
Thrombosis	0	1 (<1%)	
Peripheral embolism and thrombosis	6 (5.0%)	5 (4.3%)	
Axillary vein thrombosis	1 (<1%)	0	
Deep vein thrombosis	4 (3.3%)	3 (2.6%)	
Jugular vein thrombosis	1 (<1%)	0	
Thrombophlebitis	0	2 (1.7%)	
Peripheral vascular disorders NEC	1 (<1%)	0	
Flushing	1 (<1%)	0	
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	0	1 (<1%)	
Peripheral coldness	0	1 (<1%)	
Phlebitis NEC	0	1 (<1%)	
Phlebitis NOS	0	1 (<1%)	
Vascular hypertensive disorders NEC	7 (5.8%)	3 (2.6%)	
Hypertension NOS	7 (5.8%)	3 (2.6%)	
Vascular hypotensive disorders	6 (5.0%)	9 (7.8%)	
Hypotension NOS	6 (5.0%)	9 (7.8%)	

Source Data: Listing 16.2.7.1

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within a High Level Term or SOC are counted only once for that High Level Term or SOC category; SOC, High Level Term, and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] p-value is obtained from a Fisher's Exact test.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL]TAE.SAS Executed: 08/02/2005 14:06

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 14 副作用の器官別大分類 (0102 試験)

次ページより0102試験 CSR の Table 14.3.1.2 "Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by relationship"を表示する。

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 1 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Number of Subjects with at Least 1 Event	42 (35.0%)	73 (60.8%)	49 (42.2%)	61 (52.6%)
Total Number of Unique Events	76	791	95	904
Blood and lymphatic system disorders	4 (3.3%)	25 (20.8%)	2 (1.7%)	22 (19.0%)
Anaemia deficiencies	0	1 (<1%)	0	0
Iron deficiency anaemia	0	1 (<1%)	0	0
Anaemias NEC	0	15 (12.5%)	0	19 (16.4%)
Anaemia NOS	0	15 (12.5%)	0	18 (15.5%)
Secondary anaemia	0	0	0	1 (<1%)
Coagulopathies	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Coagulopathy	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (<1%)	0	0
Heparin resistance	0	1 (<1%)	0	0
Haematological disorders	0	0	0	2 (1.7%)
Acquired methaemoglobinaemia	0	0	0	1 (<1%)
Blood disorder NOS	0	0	0	1 (<1%)
Leukocytoses NEC	2 (1.7%)	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Eosinophilia	2 (1.7%)	0	0	0
Leukocytosis	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Leukopenias NEC	0	0	1 (<1%)	0
Leukopenia NOS	0	0	1 (<1%)	0
Lymphatic system disorders NEC	1 (<1%)	0	0	0
Lymphadenopathy	1 (<1%)	0	0	0
Marrow depression and hypoplastic anaemias	0	1 (<1%)	0	0
Pancytopenia	0	1 (<1%)	0	0
Neutropenias	0	0	1 (<1%)	0
Granulocytopenia	0	0	1 (<1%)	0
Secondary thrombocythaemias	1 (<1%)	4 (3.3%)	0	3 (2.6%)
Thrombocythaemia	1 (<1%)	4 (3.3%)	0	3 (2.6%)
Spleen disorders	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Splenomegaly	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Thrombocytopenias	1 (<1%)	3 (2.5%)	1 (<1%)	3 (2.6%)
Thrombocytopenia	1 (<1%)	2 (1.7%)	1 (<1%)	3 (2.6%)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	0	1 (<1%)	0	0
Cardiac disorders	2 (1.7%)	12 (10.0%)	0	18 (15.5%)
Aortic valvular disorders	0	0	0	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 2 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Aortic valve incompetence	0	0	0	1 (<1%)
Cardiac disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Intracardiac thrombus	0	1 (<1%)	0	0
Cardiac signs and symptoms NEC	0	0	0	1 (<1%)
Palpitations	0	0	0	1 (<1%)
Cardiac valve disorders NEC	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Cardiac valve vegetation	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Coronary artery disorders NEC	0	0	0	1 (<1%)
Coronary artery stenosis	0	0	0	1 (<1%)
Heart failures NEC (excl ventricular failure)	0	5 (4.2%)	0	7 (6.0%)
Cardiac failure NOS	0	3 (2.5%)	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	0	3 (2.6%)
Congestive cardiac failure aggravated	0	2 (1.7%)	0	4 (3.4%)
Ischaemic coronary artery disorders	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Angina pectoris	0	0	0	2 (1.7%)
Myocardial infarction	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Myocardial disorders NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Cardiomegaly NOS	0	0	0	2 (1.7%)
Pulmonary valvular disorders	0	0	0	1 (<1%)
Pulmonary valve incompetence	0	0	0	1 (<1%)
Rate and rhythm disorders NEC	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Arrhythmia NOS	0	1 (<1%)	0	0
Bradycardia NOS	0	0	0	1 (<1%)
Extrasystoles NOS	0	0	0	1 (<1%)
Tachycardia NOS	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Right ventricular failures	0	0	0	1 (<1%)
Right ventricular failure	0	0	0	1 (<1%)
Supraventricular arrhythmias	1 (<1%)	1 (<1%)	0	6 (5.2%)
Atrial bigeminy	0	1 (<1%)	0	0
Atrial fibrillation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Atrial flutter	1 (<1%)	0	0	0
Atrial tachycardia	0	0	0	1 (<1%)
Sinus tachycardia	0	0	0	1 (<1%)
Supraventricular arrhythmia NOS	0	0	0	1 (<1%)
Supraventricular tachycardia	0	0	0	2 (1.7%)
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	1 (<1%)	4 (3.3%)	0	4 (3.4%)
Cardiac arrest	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Cardio-respiratory arrest	0	2 (1.7%)	0	0
Ventricular extrasystoles	0	0	0	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 3 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Ventricular tachycardia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Ventricular trigeminy	0	0	0	1 (<1%)
Ear and labyrinth disorders	1 (<1%)	2 (1.7%)	1 (<1%)	3 (2.6%)
Ear disorders NEC	0	0	0	1 (<1%)
Sensation of block in ear	0	0	0	1 (<1%)
Hearing disorders NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Hearing impaired	0	0	0	2 (1.7%)
Hearing losses	0	0	1 (<1%)	0
Hypoacusis	0	0	1 (<1%)	0
Inner ear signs and symptoms	1 (<1%)	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Tinnitus	1 (<1%)	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Endocrine disorders	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Adrenal cortical hypofunctions	0	2 (1.7%)	0	0
Adrenal insufficiency NOS	0	2 (1.7%)	0	0
Thyroid hypofunction disorders	0	0	0	1 (<1%)
Hypothyroidism	0	0	0	1 (<1%)
Eye disorders	1 (<1%)	4 (3.3%)	0	10 (8.6%)
Conjunctival and corneal bleeding and vascular disorders	0	0	0	1 (<1%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)
Conjunctival infections, irritations and inflammations	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Conjunctival hyperaemia	0	0	0	1 (<1%)
Conjunctival oedema	0	0	0	1 (<1%)
Conjunctivitis	0	1 (<1%)	0	0
Lacrimal disorders	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Dry eye NOS	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Ocular disorders NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Eye pain	0	0	0	1 (<1%)
Eye swelling	0	0	0	1 (<1%)
Ocular infections, inflammations and associated manifestations	0	0	0	2 (1.7%)
Endophthalmitis	0	0	0	1 (<1%)
Eye pruritus	0	0	0	1 (<1%)
Partial vision loss	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Vision blurred	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 4 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Gastrointestinal disorders	13 (10.8%)	47 (39.2%)	20 (17.2%)	48 (41.4%)
Abdominal findings abnormal	0	2 (1.7%)	0	4 (3.4%)
Abdominal rigidity	0	0	0	1 (<1%)
Ascites	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Bowel sounds abnormal	0	0	0	1 (<1%)
Acute and chronic pancreatitis	0	0	0	1 (<1%)
Pancreatitis NOS	0	0	0	1 (<1%)
Anal and rectal ulcers and perforation	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Anal ulcer	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Dental disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Tooth disorder NOS	0	1 (<1%)	0	0
Dental pain and sensation disorders	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Toothache	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Diaphragmatic hernias	0	0	0	1 (<1%)
Hiatus hernia	0	0	0	1 (<1%)
Diarrhoea (excl infective)	2 (1.7%)	13 (10.8%)	11 (9.5%)	11 (9.5%)
Diarrhoea NOS	2 (1.7%)	12 (10.0%)	11 (9.5%)	10 (8.6%)
Diarrhoea haemorrhagic	0	0	0	1 (<1%)
Faecal incontinence	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Diverticula	0	0	0	1 (<1%)
Diverticulum NOS	0	0	0	1 (<1%)
Dyspeptic signs and symptoms	3 (2.5%)	3 (2.5%)	2 (1.7%)	7 (6.0%)
Dyspepsia	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1 (<1%)	7 (6.0%)
Gastrointestinal upset	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Faeces abnormal	4 (3.3%)	1 (<1%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)
Loose stools	4 (3.3%)	1 (<1%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)
Flatulence, bloating and distension	0	6 (5.0%)	0	5 (4.3%)
Abdominal distension	0	5 (4.2%)	0	4 (3.4%)
Flatulence	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Gastric ulcers and perforation	0	2 (1.7%)	0	0
Gastric ulcer	0	2 (1.7%)	0	0
Gastritis (excl infective)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastritis NOS	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	0	11 (9.2%)	0	12 (10.3%)
Abdominal pain NOS	0	7 (5.8%)	0	4 (3.4%)
Abdominal pain lower	0	0	0	1 (<1%)
Abdominal pain upper	0	4 (3.3%)	0	3 (2.6%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 5 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Abdominal tenderness	0	0	0	2 (1.7%)
Gastrointestinal pain NOS	0	0	0	2 (1.7%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	1 (<1%)	14 (11.7%)	1 (<1%)	14 (12.1%)
Constipation	1 (<1%)	12 (10.0%)	0	14 (12.1%)
Diabetic gastroparesis	0	1 (<1%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	1 (<1%)	6 (5.0%)	0	1 (<1%)
Abdominal discomfort	0	1 (<1%)	0	0
Dysphagia	0	4 (3.3%)	0	1 (<1%)
Epigastric discomfort	1 (<1%)	0	0	0
Stomach discomfort	0	1 (<1%)	0	0
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	0	1 (<1%)	0	0
Irritable bowel syndrome	0	1 (<1%)	0	0
Gastrointestinal stenosis and obstruction NEC	0	0	0	1 (<1%)
Ileus	0	0	0	1 (<1%)
Gastrointestinal ulcers and perforation, site unspecified	0	0	0	1 (<1%)
Gastrointestinal ulcer NOS	0	0	0	1 (<1%)
Gastrointestinal vascular occlusion and infarction	0	1 (<1%)	0	0
Intestinal infarction	0	1 (<1%)	0	0
Gingival haemorrhages	0	0	0	1 (<1%)
Gingival bleeding	0	0	0	1 (<1%)
Gingival pains	1 (<1%)	0	0	0
Gingival pain	1 (<1%)	0	0	0
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	0	0	0	2 (1.7%)
Haemorrhoids	0	0	0	2 (1.7%)
Nausea and vomiting symptoms	3 (2.5%)	18 (15.0%)	6 (5.2%)	20 (17.2%)
Nausea	2 (1.7%)	10 (8.3%)	6 (5.2%)	17 (14.7%)
Vomiting NOS	1 (<1%)	13 (10.8%)	2 (1.7%)	13 (11.2%)
Non-mechanical ileus	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Ileus paralytic	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	0	2 (1.7%)	0	7 (6.0%)
Gastrointestinal haemorrhage NOS	0	2 (1.7%)	0	6 (5.2%)
Haematemesis	0	0	0	2 (1.7%)
Melaena	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 6 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Oesophageal varices	0	0	0	2 (1.7%)
Oesophageal varices NOS	0	0	0	2 (1.7%)
Oesophagitis (excl infective)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Oesophagitis NOS	0	0	0	1 (<1%)
Reflux oesophagitis	0	1 (<1%)	0	0
Oral dryness and saliva altered	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Aptyalism	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Dry mouth	1 (<1%)	0	0	0
Oral soft tissue disorders NEC	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Cheilitis	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Lip ulceration	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Oral soft tissue disorder NOS	0	1 (<1%)	0	0
Oral soft tissue pain and paraesthesia	0	1 (<1%)	0	0
Odynophagia	0	1 (<1%)	0	0
Oral soft tissue signs and symptoms	1 (<1%)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	1 (<1%)	0	0	0
Peritoneal and retroperitoneal disorders	0	1 (<1%)	0	0
Peritonitis	0	1 (<1%)	0	0
Peritoneal and retroperitoneal haemorrhages	0	0	0	1 (<1%)
Retroperitoneal haematoma	0	0	0	1 (<1%)
Salivary gland enlargements	0	1 (<1%)	0	0
Salivary gland enlargement NOS	0	1 (<1%)	0	0
Stomatitis and ulceration	0	1 (<1%)	0	0
Mouth ulceration	0	1 (<1%)	0	0
Tongue signs and symptoms	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Glossodynia	0	0	0	1 (<1%)
Swollen tongue	0	0	1 (<1%)	0
General disorders and administration site conditions	3 (2.5%)	50 (41.7%)	7 (6.0%)	62 (53.4%)
Application and instillation site reactions	0	0	0	1 (<1%)
Application site pruritus	0	0	0	1 (<1%)
Asthenic conditions	1 (<1%)	9 (7.5%)	1 (<1%)	13 (11.2%)
Asthenia	1 (<1%)	5 (4.2%)	0	6 (5.2%)
Fatigue	0	4 (3.3%)	1 (<1%)	3 (2.6%)
Lethargy	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Malaise	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Body temperature perception	0	5 (4.2%)	0	3 (2.6%)
Feeling hot	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 7 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Rigors	0	4 (3.3%)	0	3 (2.6%)
Febrile disorders	0	11 (9.2%)	3 (2.6%)	11 (9.5%)
Hyperpyrexia	0	0	0	1 (<1%)
Intermittent pyrexia	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Pyrexia	0	8 (6.7%)	3 (2.6%)	7 (6.0%)
Gait disturbances	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Difficulty in walking	0	1 (<1%)	0	0
Gait abnormal	0	0	0	1 (<1%)
General signs and symptoms NEC	0	4 (3.3%)	0	4 (3.4%)
Chest tightness	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Feeling abnormal	0	0	0	1 (<1%)
Multi-organ failure	0	2 (1.7%)	0	0
Thirst	0	1 (<1%)	0	0
Healing abnormal NEC	0	1 (<1%)	0	0
Impaired healing	0	1 (<1%)	0	0
Hernias NEC	0	1 (<1%)	0	0
Hernia NOS	0	1 (<1%)	0	0
Implant and catheter site reactions	0	3 (2.5%)	1 (<1%)	3 (2.6%)
Catheter related complication	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Catheter site discharge	0	0	1 (<1%)	0
Catheter site erythema	0	1 (<1%)	0	0
Catheter site haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
Catheter site related reaction	0	0	0	1 (<1%)
Inflammations	0	0	0	1 (<1%)
Inflammation localised	0	0	0	1 (<1%)
Injection and infusion site reactions	0	6 (5.0%)	1 (<1%)	13 (11.2%)
Injection site bruising	0	0	0	1 (<1%)
Injection site erythema	0	3 (2.5%)	1 (<1%)	6 (5.2%)
Injection site extravasation	0	1 (<1%)	0	0
Injection site haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
Injection site oedema	0	0	0	1 (<1%)
Injection site pain	0	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (3.4%)
Injection site phlebitis	0	0	0	2 (1.7%)
Injection site pruritus	0	1 (<1%)	0	0
Mass conditions NEC	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Mass NOS	0	0	0	1 (<1%)
Nodule	0	1 (<1%)	0	0
Oedema NEC	1 (<1%)	18 (15.0%)	1 (<1%)	24 (20.7%)
Anasarca	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 8 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Localised oedema	0	1 (<1%)	0	0
Oedema NOS	1 (<1%)	7 (5.8%)	0	5 (4.3%)
Oedema due to cardiac disease	0	1 (<1%)	0	0
Oedema peripheral	0	8 (6.7%)	1 (<1%)	15 (12.9%)
Pitting oedema	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Pain and discomfort NEC	2 (1.7%)	11 (9.2%)	0	15 (12.9%)
Axillary pain	0	1 (<1%)	0	0
Chest discomfort	0	0	0	1 (<1%)
Chest pain	2 (1.7%)	6 (5.0%)	0	7 (6.0%)
Chest pain aggravated	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Pain NOS	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Pain exacerbated	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Therapeutic and nontherapeutic responses	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
Adverse drug reaction NOS	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Drug withdrawal syndrome	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Red man syndrome	0	0	1 (<1%)	0
Hepatobiliary disorders	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Bile duct infections and inflammations	0	1 (<1%)	0	0
Cholangitis NOS	0	1 (<1%)	0	0
Cholecystitis and cholelithiasis	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Cholelithiasis	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Cholestasis and jaundice	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hyperbilirubinaemia	0	1 (<1%)	0	0
Jaundice NOS	0	0	0	1 (<1%)
Gallbladder disorders NEC	0	0	0	1 (<1%)
Gallbladder oedema	0	0	0	1 (<1%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	0	0	0	1 (<1%)
Hepatic steatosis	0	0	0	1 (<1%)
Immune system disorders	0	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)
Allergic conditions NEC	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Hypersensitivity NOS	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	0	0	0	1 (<1%)
Drug hypersensitivity	0	0	0	1 (<1%)
Anaphylactic responses	0	0	1 (<1%)	0
Anaphylactic reaction	0	0	1 (<1%)	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 9 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Infections and infestations	8 (6.7%)	57 (47.5%)	2 (1.7%)	54 (46.6%)
Abdominal and gastrointestinal infections	0	2 (1.7%)	0	0
Abdominal wall abscess	0	1 (<1%)	0	0
Retroperitoneal abscess	0	1 (<1%)	0	0
Bacterial infections NEC	0	3 (2.5%)	0	9 (7.8%)
Acinetobacter infection	0	0	0	1 (<1%)
Arthritis bacterial	0	0	0	4 (3.4%)
Pyomyositis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	1 (<1%)
Urinary tract infection bacterial	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Bone and joint infections	0	9 (7.5%)	0	7 (6.0%)
Arthritis infective NOS	0	1 (<1%)	0	0
Bone infection NOS	0	1 (<1%)	0	0
Bursitis infective NOS	0	1 (<1%)	0	0
Osteomyelitis NOS	0	7 (5.8%)	0	7 (6.0%)
Candida infections	5 (4.2%)	6 (5.0%)	0	8 (6.9%)
Candida sepsis	0	0	0	1 (<1%)
Candidal infection NOS	2 (1.7%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Intertrigo candida	0	1 (<1%)	0	0
Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Skin candida	0	0	0	1 (<1%)
Systemic candida	0	2 (1.7%)	0	0
Vaginal candidiasis	2 (1.7%)	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Cardiac infections	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Endocarditis infective	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Myocardial abscess	0	0	0	2 (1.7%)
Central nervous system and spinal infections	0	2 (1.7%)	0	0
Epidural abscess	0	2 (1.7%)	0	0
Clostridia infections	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1.7%)
Clostridium colitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1.7%)
Ear infections	0	1 (<1%)	0	0
Otitis externa NOS	0	1 (<1%)	0	0
Ectoparasitic infestations	0	0	0	1 (<1%)
Lice infestation	0	0	0	1 (<1%)
Enterobacter infections	0	2 (1.7%)	0	0
Enterobacter bacteraemia	0	1 (<1%)	0	0
Enterobacter infection	0	1 (<1%)	0	0
Escherichia infections	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 10 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Escherichia urinary tract infection	0	1 (<1%)	0	0
Eye and eyelid infections	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Eye infection NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Female reproductive tract infections	0	1 (<1%)	0	0
Vaginitis bacterial NOS	0	1 (<1%)	0	0
Fungal infections NEC	2 (1.7%)	7 (5.8%)	1 (<1%)	10 (8.6%)
Fungaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Fungal infection NOS	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Fungal rash NOS	0	1 (<1%)	0	0
Skin fungal infection NOS	0	0	1 (<1%)	2 (1.7%)
Urinary tract infection fungal	1 (<1%)	2 (1.7%)	0	4 (3.4%)
Vaginosis fungal NOS	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Gardnerella infections	0	0	0	1 (<1%)
Vaginitis gardnerella	0	0	0	1 (<1%)
Hepatitis viral infections	0	0	0	1 (<1%)
Hepatitis C	0	0	0	1 (<1%)
Herpes viral infections	0	4 (3.3%)	0	2 (1.7%)
Herpes simplex	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Herpetic stomatitis	0	1 (<1%)	0	0
Infections NEC	0	12 (10.0%)	0	14 (12.1%)
Abscess NOS	0	0	0	2 (1.7%)
Abscess limb	0	2 (1.7%)	0	5 (4.3%)
Abscess soft tissue	0	1 (<1%)	0	0
Catheter related infection	0	2 (1.7%)	0	0
Groin abscess	0	1 (<1%)	0	0
Injection site infection	0	0	0	3 (2.6%)
Localised infection	0	0	0	1 (<1%)
Mediastinitis	0	1 (<1%)	0	0
Postoperative infection	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Psoas abscess	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Sexually transmitted disease	0	0	0	1 (<1%)
Wound infection	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Klebsiella infections	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (<1%)	0	0
Klebsiella infection NOS	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Lower respiratory tract and lung infections	0	7 (5.8%)	0	10 (8.6%)
Lobar pneumonia NOS	0	1 (<1%)	0	0
Lower respiratory tract infection NOS	0	1 (<1%)	0	0
Lung abscess NOS	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 11 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Pneumonia NOS	0	4 (3.3%)	0	9 (7.8%)
Sputum purulent	0	0	0	1 (<1%)
Male reproductive tract infections	0	0	0	1 (<1%)
Scrotal abscess	0	0	0	1 (<1%)
Neisseria infections	0	0	0	1 (<1%)
Neisseria infection NOS	0	0	0	1 (<1%)
Papilloma viral infections	0	0	0	1 (<1%)
Condyloma acuminatum	0	0	0	1 (<1%)
Pneumocystis infections	0	1 (<1%)	0	0
Pneumocystis carinii pneumonia	0	1 (<1%)	0	0
Proteus infections	0	1 (<1%)	0	0
Proteus infection NOS	0	1 (<1%)	0	0
Pseudomonal infections	0	1 (<1%)	0	0
Pseudomonas aeruginosa infection NOS	0	1 (<1%)	0	0
Sepsis, bacteraemia and viraemia	0	15 (12.5%)	0	8 (6.9%)
Bacteraemia	0	6 (5.0%)	0	0
Sepsis NOS	0	6 (5.0%)	0	3 (2.6%)
Septic embolus	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Septic shock	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Thrombophlebitis septic	0	0	0	1 (<1%)
Urosepsis	0	1 (<1%)	0	0
Serratia infections	0	2 (1.7%)	0	0
Serratia bacteraemia	0	1 (<1%)	0	0
Serratia infection NOS	0	1 (<1%)	0	0
Skin structures and soft tissue infections	0	5 (4.2%)	0	4 (3.4%)
Cellulitis	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Infected skin ulcer	0	1 (<1%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue abscess NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Staphylococcal infections	0	7 (5.8%)	0	4 (3.4%)
Pneumonia staphylococcal	0	1 (<1%)	0	0
Septic arthritis staphylococcal	0	1 (<1%)	0	0
Staphylococcal bacteraemia	0	5 (4.2%)	0	2 (1.7%)
Staphylococcal infection	0	0	0	1 (<1%)
Staphylococcal sepsis	0	0	0	1 (<1%)
Tinea infections	0	0	0	1 (<1%)
Tinea cruris	0	0	0	1 (<1%)
Trichomonas infections	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Vulvovaginitis trichomonal	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 12 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Upper respiratory tract infections - pathogen class unspecified	0	0	0	1 (<1%)
Upper respiratory tract infection NOS	0	0	0	1 (<1%)
Urinary tract infections	1 (<1%)	7 (5.8%)	0	12 (10.3%)
Urethral infection	0	0	0	1 (<1%)
Urinary tract infection NOS	1 (<1%)	7 (5.8%)	0	11 (9.5%)
Viral infections NEC	0	1 (<1%)	0	0
Gastroenteritis viral NOS	0	1 (<1%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	19 (15.8%)	0	18 (15.5%)
Cerebral injuries NEC	0	0	0	1 (<1%)
Subdural haematoma	0	0	0	1 (<1%)
Device failure and malfunction	0	1 (<1%)	0	0
Device failure	0	1 (<1%)	0	0
Device related complications	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Medical device complication	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Feeding tube complication	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Postoperative ileus	0	1 (<1%)	0	0
Lower limb fractures and dislocations	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Femur fracture	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Non-site specific injuries NEC	0	4 (3.3%)	0	6 (5.2%)
Eschar	0	0	0	1 (<1%)
Excoriation	0	0	0	3 (2.6%)
Fall	0	3 (2.5%)	0	0
Open wound	0	1 (<1%)	0	0
Wound NOS	0	0	0	1 (<1%)
Wound secretion	0	0	0	1 (<1%)
Non-site specific procedural complications	0	5 (4.2%)	0	5 (4.3%)
Anaemia postoperative	0	1 (<1%)	0	0
Post procedural haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)
Post procedural pain	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Seroma	0	1 (<1%)	0	0
Wound dehiscence	0	2 (1.7%)	0	0
Overdoses	0	1 (<1%)	0	0
Overdose NOS	0	1 (<1%)	0	0
Site specific injuries NEC	0	2 (1.7%)	0	0
Head injury	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 13 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Neck injury NOS	0	1 (<1%)	0	0
Skin injuries NEC	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Blister	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Skin laceration	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Transfusion related complications	0	0	0	1 (<1%)
Transfusion reaction	0	0	0	1 (<1%)
Upper limb fractures and dislocations	0	1 (<1%)	0	0
Humerus fracture	0	1 (<1%)	0	0
Investigations	13 (10.8%)	17 (14.2%)	6 (5.2%)	27 (23.3%)
Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes)	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Blood glucose decreased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Blood glucose increased	0	1 (<1%)	0	0
Cardiac auscultatory investigations	0	0	0	1 (<1%)
Cardiac murmur NOS	0	0	0	1 (<1%)
Cell marker procedures	0	1 (<1%)	0	0
CD4 lymphocytes decreased	0	1 (<1%)	0	0
Coagulation and bleeding analyses	2 (1.7%)	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (<1%)	0	0
Blood fibrinogen increased	0	0	0	1 (<1%)
Coagulation time NOS abnormal	0	0	0	1 (<1%)
International normalised ratio increased	2 (1.7%)	0	0	1 (<1%)
Prothrombin time prolonged	1 (<1%)	0	0	0
ECG investigations	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Electrocardiogram T wave peaked	0	0	0	1 (<1%)
Electrocardiogram abnormal NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Gastrointestinal histopathology procedures	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Blood in stool	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Heart rate and pulse investigations	0	0	0	1 (<1%)
Radial pulse decreased	0	0	0	1 (<1%)
Immune response protein analyses NEC	0	1 (<1%)	0	0
C-reactive protein increased	0	1 (<1%)	0	0
Liver function analyses	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1 (<1%)	5 (4.3%)
Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Bile output increased	0	0	0	1 (<1%)
Blood bilirubin increased	0	0	0	2 (1.7%)
Liver function test abnormal	2 (1.7%)	2 (1.7%)	1 (<1%)	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 14 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Microbiology and serology tests NEC	0	1 (<1%)	0	0
Sputum culture positive	0	1 (<1%)	0	0
Mineral and electrolyte analyses	3 (2.5%)	1 (<1%)	1 (<1%)	7 (6.0%)
Blood bicarbonate decreased	0	1 (<1%)	0	0
Blood calcium decreased	0	0	0	1 (<1%)
Blood chloride decreased	0	0	0	1 (<1%)
Blood magnesium abnormal NOS	0	0	0	1 (<1%)
Blood magnesium decreased	0	0	0	1 (<1%)
Blood phosphorus increased	3 (2.5%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Blood potassium decreased	0	0	0	4 (3.4%)
Serum ferritin increased	0	0	0	1 (<1%)
Physical examination procedures	0	1 (<1%)	0	6 (5.2%)
Body temperature increased	0	1 (<1%)	0	0
Pulmonary percussion test abnormality	0	0	0	1 (<1%)
Weight decreased	0	0	0	5 (4.3%)
Platelet analyses	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Platelet count decreased	0	1 (<1%)	0	0
Platelet count increased	0	0	0	3 (2.6%)
Red blood cell analyses	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1.7%)
Haematocrit decreased	0	0	0	1 (<1%)
Haemoglobin decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Red cell distribution width increased	0	0	0	1 (<1%)
Renal function analyses	0	3 (2.5%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)
Blood creatinine increased	0	0	1 (<1%)	0
Blood creatinine increased	0	2 (1.7%)	3 (2.6%)	2 (1.7%)
Blood urea decreased	0	1 (<1%)	0	0
Blood urea increased	0	1 (<1%)	0	0
Respiratory and pulmonary function diagnostic procedures	0	1 (<1%)	0	0
Lung function decreased	0	1 (<1%)	0	0
Skeletal and cardiac muscle analyses	6 (5.0%)	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Blood creatine kinase low	0	0	0	1 (<1%)
Blood creatine phosphokinase increased	6 (5.0%)	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Skin histopathology procedures	0	0	0	1 (<1%)
Biopsy skin	0	0	0	1 (<1%)
Therapeutic drug monitoring analyses	0	0	0	1 (<1%)
Anticonvulsant drug level increased	0	0	0	1 (<1%)
Tissue enzyme analyses NEC	2 (1.7%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (1.7%)	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 15 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	1 (<1%)
Toxicology laboratory analyses	0	1 (<1%)	0	0
Drug screen positive	0	1 (<1%)	0	0
Vascular tests NEC (incl blood pressure)	0	1 (<1%)	0	5 (4.3%)
Blood pressure decreased	0	0	0	1 (<1%)
Blood pressure increased	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Blood pressure systolic decreased	0	0	0	1 (<1%)
White blood cell analyses	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
White blood cell count decreased	0	1 (<1%)	0	0
White blood cell count increased	0	0	0	2 (1.7%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.7%)	24 (20.0%)	1 (<1%)	37 (31.9%)
Appetite disorders	1 (<1%)	2 (1.7%)	0	6 (5.2%)
Anorexia	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Appetite decreased NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (3.4%)
Calcium decreased disorders	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Hypocalcaemia	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Calcium increased disorders	0	0	0	1 (<1%)
Hypercalcaemia	0	0	0	1 (<1%)
Diabetes mellitus (incl subtypes)	0	0	0	1 (<1%)
Diabetes mellitus NOS	0	0	0	1 (<1%)
Diabetic complications NEC	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Diabetic ketoacidosis	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Electrolyte imbalance NEC	0	1 (<1%)	0	0
Electrolyte imbalance	0	1 (<1%)	0	0
General nutritional disorders NEC	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Malnutrition NOS	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Hyperglycaemic conditions NEC	0	2 (1.7%)	0	0
Hyperglycaemia NOS	0	2 (1.7%)	0	0
Hypoglycaemic conditions NEC	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Hypoglycaemia NOS	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Magnesium metabolism disorders NEC	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Hypomagnesaemia	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Metabolic acidoses (excl diabetic acidoses)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Metabolic acidosis NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Phosphorus metabolism disorders	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Hyperphosphataemia	0	2 (1.7%)	0	0
Hypophosphataemia	0	0	0	1 (<1%)
Potassium imbalance	1 (<1%)	15 (12.5%)	1 (<1%)	21 (18.1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 16 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Hyperkalaemia	0	6 (5.0%)	0	10 (8.6%)
Hypokalaemia	1 (<1%)	10 (8.3%)	1 (<1%)	14 (12.1%)
Protein metabolism disorders NEC	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Hypoalbuminaemia	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Purine metabolism disorders NEC	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Gout	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Sodium imbalance	0	0	0	1 (<1%)
Hyponatraemia	0	0	0	1 (<1%)
Total fluid volume decreased	0	0	0	4 (3.4%)
Dehydration	0	0	0	4 (3.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (<1%)	34 (28.3%)	2 (1.7%)	40 (34.5%)
Arthropathies NEC	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Arthritis NOS	0	0	0	1 (<1%)
Sacroiliitis	0	1 (<1%)	0	0
Bone disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Bone disorder NOS	0	1 (<1%)	0	0
Crystal arthropathic disorders	0	1 (<1%)	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	1 (<1%)	0	0
Joint related signs and symptoms	0	7 (5.8%)	2 (1.7%)	12 (10.3%)
Arthralgia	0	4 (3.3%)	2 (1.7%)	11 (9.5%)
Joint effusion	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Joint range of motion decreased	0	1 (<1%)	0	0
Joint swelling	0	1 (<1%)	0	0
Muscle pains	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Myalgia	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Muscle related signs and symptoms NEC	0	2 (1.7%)	0	6 (5.2%)
Muscle cramp	0	2 (1.7%)	0	5 (4.3%)
Muscle stiffness	0	0	0	1 (<1%)
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	0	23 (19.2%)	2 (1.7%)	28 (24.1%)
Back pain	0	8 (6.7%)	0	10 (8.6%)
Chest wall pain	0	3 (2.5%)	0	1 (<1%)
Extremity contracture	0	1 (<1%)	0	0
Flank pain	0	0	0	3 (2.6%)
Limb discomfort NOS	0	1 (<1%)	0	0
Muscle spasms	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Musculoskeletal stiffness	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Neck pain	0	4 (3.3%)	1 (<1%)	4 (3.4%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 17 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Nodule on extremity	0	0	0	2 (1.7%)
Nuchal rigidity	0	0	0	1 (<1%)
Pain in extremity	0	11 (9.2%)	1 (<1%)	10 (8.6%)
Myopathies	0	1 (<1%)	0	0
Rhabdomyolysis	0	1 (<1%)	0	0
Osteoarthropathies	0	0	0	1 (<1%)
Osteoarthritis NOS	0	0	0	1 (<1%)
Rheumatoid arthropathies	0	1 (<1%)	0	0
Rheumatoid arthritis	0	1 (<1%)	0	0
Soft tissue disorders NEC	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Fluctuance	0	1 (<1%)	0	0
Groin pain	0	0	0	1 (<1%)
Swelling NOS	0	1 (<1%)	0	0
Synovial disorders	0	1 (<1%)	0	0
Tenosynovitis	0	1 (<1%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	2 (1.7%)	0	5 (4.3%)
Metastases to specified sites	0	1 (<1%)	0	0
Metastases to bone	0	1 (<1%)	0	0
Mycoses fungoides	0	0	0	1 (<1%)
Mycosis fungoides stage IV	0	0	0	1 (<1%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	0	0	0	1 (<1%)
Cyst NOS	0	0	0	1 (<1%)
Neoplasms malignant site unspecified NEC	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Malignant neoplasm progression	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Respiratory tract and pleural neoplasms	0	0	0	2 (1.7%)
malignancy unspecified NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Lung nodule	0	0	0	2 (1.7%)
Nervous system disorders	4 (3.3%)	28 (23.3%)	4 (3.4%)	28 (24.1%)
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Cerebral infarction	0	0	0	2 (1.7%)
Cerebrovascular accident	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Disturbances in consciousness NEC	0	6 (5.0%)	0	4 (3.4%)
Consciousness fluctuating	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Depressed level of consciousness	0	0	0	2 (1.7%)
Sedation	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 18 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Somnolence	0	4 (3.3%)	0	0
Syncope	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Dyskinesias and movement disorders NEC	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Dyskinesia	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Hypokinesia	0	1 (<1%)	0	0
Encephalopathies NEC	0	1 (<1%)	0	0
Anoxic encephalopathy	0	1 (<1%)	0	0
Encephalopathies toxic and metabolic	0	0	0	1 (<1%)
Metabolic encephalopathy NOS	0	0	0	1 (<1%)
Facial cranial nerve disorders	0	1 (<1%)	0	0
Facial paresis	0	1 (<1%)	0	0
Headaches NEC	1 (<1%)	7 (5.8%)	0	12 (10.3%)
Headache	1 (<1%)	7 (5.8%)	0	12 (10.3%)
Memory loss (excl dementia)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Memory impairment	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Mononeuropathies	0	1 (<1%)	0	0
Peroneal nerve palsy	0	1 (<1%)	0	0
Muscle tone abnormal	0	1 (<1%)	0	0
Hypotonia	0	1 (<1%)	0	0
Neurological signs and symptoms NEC	1 (<1%)	7 (5.8%)	4 (3.4%)	8 (6.9%)
Dizziness	1 (<1%)	6 (5.0%)	1 (<1%)	6 (5.2%)
Dysgeusia	0	1 (<1%)	3 (2.6%)	2 (1.7%)
Olfactory nerve disorders	0	0	0	1 (<1%)
Parosmia	0	0	0	1 (<1%)
Paraesthesias and dysaesthesias	1 (<1%)	4 (3.3%)	0	1 (<1%)
Hypoesthesia	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Paraesthesia	1 (<1%)	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Peripheral neuropathies NEC	0	3 (2.5%)	0	0
Brachial plexus lesion	0	1 (<1%)	0	0
Peripheral neuropathy NOS	0	2 (1.7%)	0	0
Seizures and seizure disorders NEC	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Convulsions NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Sensory abnormalities NEC	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Neuropathic pain	0	0	0	1 (<1%)
Phantom pain	0	0	0	1 (<1%)
Sensory loss	0	1 (<1%)	0	0
Speech and language abnormalities	0	1 (<1%)	0	0
Aphonia	0	1 (<1%)	0	0
Spinal cord and nerve root disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 19 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Spinal cord compression NOS	0	1 (<1%)	0	0
Tremor (excl congenital)	0	0	0	1 (<1%)
Tremor	0	0	0	1 (<1%)
Psychiatric disorders	1 (<1%)	34 (28.3%)	0	28 (24.1%)
Abnormal behaviour NEC	0	0	0	1 (<1%)
Abnormal behaviour NOS	0	0	0	1 (<1%)
Affect alterations NEC	0	1 (<1%)	0	0
Flat affect	0	1 (<1%)	0	0
Anxiety disorders NEC (incl obsessive compulsive disorder)	0	1 (<1%)	0	0
Anxiety disorder due to a general medical condition	0	1 (<1%)	0	0
Anxiety symptoms	0	10 (8.3%)	0	10 (8.6%)
Agitation	0	4 (3.3%)	0	5 (4.3%)
Anxiety	0	6 (5.0%)	0	6 (5.2%)
Behaviour and socialisation disturbances	0	0	0	1 (<1%)
Irritability	0	0	0	1 (<1%)
Confusion and disorientation	0	5 (4.2%)	0	3 (2.6%)
Confusional state	0	5 (4.2%)	0	3 (2.6%)
Depressive disorders	0	2 (1.7%)	0	4 (3.4%)
Depression	0	2 (1.7%)	0	4 (3.4%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	0	11 (9.2%)	0	8 (6.9%)
Insomnia	0	11 (9.2%)	0	8 (6.9%)
Emotional and mood disturbances NEC	0	1 (<1%)	0	0
Crying	0	1 (<1%)	0	0
Increased physical activity levels	0	0	0	3 (2.6%)
Restlessness	0	0	0	3 (2.6%)
Mental disorders NEC	0	5 (4.2%)	0	4 (3.4%)
Mental status changes	0	5 (4.2%)	0	4 (3.4%)
Mood alterations with manic symptoms	0	1 (<1%)	0	0
Mania	0	1 (<1%)	0	0
Perception disturbances	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hallucination NOS	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Psychiatric symptoms NEC	0	0	0	1 (<1%)
Alcohol withdrawal syndrome	0	0	0	1 (<1%)
Sleep disorders NEC	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Sleep disorder NOS	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 20 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Renal and urinary disorders	4 (3.3%)	14 (11.7%)	13 (11.2%)	13 (11.2%)
Bladder and urethral symptoms	0	6 (5.0%)	1 (<1%)	8 (6.9%)
Bladder pain	0	0	0	1 (<1%)
Bladder spasm	0	0	0	1 (<1%)
Dysuria	0	0	0	3 (2.6%)
Incontinence NOS	0	0	0	1 (<1%)
Micturition urgency	0	0	1 (<1%)	0
Pollakiuria	0	0	0	1 (<1%)
Urinary incontinence	0	5 (4.2%)	0	3 (2.6%)
Urinary retention	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Bladder disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Bladder disorder NOS	0	1 (<1%)	0	0
Nephritis NEC	0	0	1 (<1%)	0
Nephritis interstitial	0	0	1 (<1%)	0
Nephropathies and tubular disorders NEC	0	0	1 (<1%)	0
Nephropathy toxic	0	0	1 (<1%)	0
Renal disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Azotaemia	0	1 (<1%)	0	0
Renal failure and impairment	3 (2.5%)	5 (4.2%)	11 (9.5%)	8 (6.9%)
Acute prerenal failure	0	1 (<1%)	0	0
Renal failure NOS	2 (1.7%)	2 (1.7%)	7 (6.0%)	4 (3.4%)
Renal failure acute	0	4 (3.3%)	3 (2.6%)	4 (3.4%)
Renal failure chronic	0	0	0	1 (<1%)
Renal impairment NOS	1 (<1%)	0	2 (1.7%)	1 (<1%)
Renal neoplasms	0	0	0	1 (<1%)
Renal cyst NOS	0	0	0	1 (<1%)
Renal vascular and ischaemic conditions	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Renal artery stenosis	0	0	0	1 (<1%)
Renal tubular necrosis	0	0	1 (<1%)	0
Urinary abnormalities	1 (<1%)	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Haematuria	0	3 (2.5%)	0	3 (2.6%)
Proteinuria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Urinary tract signs and symptoms NEC	0	1 (<1%)	0	0
Renal mass NOS	0	1 (<1%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	6 (5.0%)	1 (<1%)	7 (6.0%)
Breast signs and symptoms	0	1 (<1%)	0	0
Breast pain	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 21 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Penile disorders NEC (excl erection and ejaculation)	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Penile discharge	0	0	0	1 (<1%)
Penile haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
Phimosis	0	0	0	1 (<1%)
Prostate and seminal vesicles infections and inflammations	0	0	0	1 (<1%)
Prostatitis	0	0	0	1 (<1%)
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)	0	2 (1.7%)	0	0
Genital ulceration NOS	0	1 (<1%)	0	0
Seminal vesicular cyst	0	1 (<1%)	0	0
Reproductive tract signs and symptoms NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Genital oedema male	0	0	0	1 (<1%)
Perineal pain NOS	0	0	0	1 (<1%)
Scrotal disorders NEC	0	2 (1.7%)	0	3 (2.6%)
Scrotal oedema	0	0	0	3 (2.6%)
Scrotal pain	0	2 (1.7%)	0	0
Testicular and epididymal disorders NEC	0	0	0	1 (<1%)
Testicular pain	0	0	0	1 (<1%)
Vulvovaginal disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Vaginal haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
Vulvovaginal signs and symptoms	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Vaginal discharge	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Vulval erythema	0	1 (<1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (<1%)	37 (30.8%)	1 (<1%)	42 (36.2%)
Breathing abnormalities	0	10 (8.3%)	0	8 (6.9%)
Apnoea	0	1 (<1%)	0	0
Cheyne-Stokes respiration	0	1 (<1%)	0	0
Dyspnoea	0	4 (3.3%)	0	6 (5.2%)
Dyspnoea exacerbated	0	3 (2.5%)	0	0
Dyspnoea exertional	0	0	0	1 (<1%)
Hyperventilation	0	1 (<1%)	0	0
Hypoventilation	0	0	0	1 (<1%)
Orthopnoea	0	0	0	1 (<1%)
Respiratory arrest	0	1 (<1%)	0	0
Tachypnoea	0	1 (<1%)	0	0
Bronchial conditions NEC	0	0	0	2 (1.7%)
Bronchitis NOS	0	0	0	2 (1.7%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 22 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Bronchospasm and obstruction	0	3 (2.5%)	0	10 (8.6%)
Asthma NOS	0	0	0	1 (<1%)
Bronchial obstruction	0	0	0	1 (<1%)
Chronic obstructive airways disease	0	0	0	1 (<1%)
Chronic obstructive airways disease exacerbated	0	0	0	1 (<1%)
Obstructive airways disorder NOS	0	0	0	1 (<1%)
Wheezing	0	3 (2.5%)	0	5 (4.3%)
Conditions associated with abnormal gas exchange	0	4 (3.3%)	0	2 (1.7%)
Hypercapnia	0	1 (<1%)	0	0
Hypoxia	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Coughing and associated symptoms	1 (<1%)	9 (7.5%)	0	9 (7.8%)
Cough	1 (<1%)	3 (2.5%)	0	7 (6.0%)
Haemoptysis	0	5 (4.2%)	0	1 (<1%)
Productive cough	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Laryngeal and adjacent sites disorders NEC (excl infections and neoplasms)	0	1 (<1%)	0	0
Vocal cord thickening	0	1 (<1%)	0	0
Lower respiratory tract signs and symptoms	0	5 (4.2%)	0	7 (6.0%)
Abnormal chest sounds NOS	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Hiccups	0	0	0	1 (<1%)
Pleuritic pain	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pulmonary haemorrhage	0	0	0	2 (1.7%)
Rales	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
Nasal disorders NEC	0	0	0	4 (3.4%)
Epistaxis	0	0	0	4 (3.4%)
Paranasal sinus disorders (excl infections and neoplasms)	0	1 (<1%)	0	0
Sinus congestion	0	1 (<1%)	0	0
Parenchymal lung disorders NEC	0	6 (5.0%)	0	8 (6.9%)
Atelectasis	0	4 (3.3%)	0	2 (1.7%)
Lung consolidation	0	0	0	2 (1.7%)
Lung infiltration NOS	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Pulmonary bulla	0	0	0	1 (<1%)
Pneumothorax and pleural effusions NEC	0	9 (7.5%)	0	8 (6.9%)
Pleural effusion	0	7 (5.8%)	0	8 (6.9%)
Pneumothorax NOS	0	2 (1.7%)	0	0
Pulmonary oedemas	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Pulmonary oedema NOS	0	3 (2.5%)	0	2 (1.7%)
Pulmonary thrombotic and embolic conditions	0	2 (1.7%)	1 (<1%)	1 (<1%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 23 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Pulmonary embolism	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Pulmonary infarction	0	0	1 (<1%)	0
Respiratory failures (excl neonatal)	0	5 (4.2%)	0	6 (5.2%)
Respiratory distress	0	2 (1.7%)	0	5 (4.3%)
Respiratory failure	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Respiratory tract disorders NEC	0	0	0	1 (<1%)
Respiratory tract congestion	0	0	0	1 (<1%)
Upper respiratory tract signs and symptoms	0	10 (8.3%)	0	3 (2.6%)
Hoarseness	0	1 (<1%)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	0	10 (8.3%)	0	2 (1.7%)
Sinus pain	0	0	0	1 (<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (5.0%)	30 (25.0%)	11 (9.5%)	29 (25.0%)
Apocrine and eccrine gland disorders	1 (<1%)	6 (5.0%)	0	1 (<1%)
Heat rash	1 (<1%)	0	0	0
Night sweats	0	0	0	1 (<1%)
Sweating increased	0	6 (5.0%)	0	0
Bullous conditions	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Dermatitis bullous	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Dermal and epidermal conditions NEC	0	4 (3.3%)	0	4 (3.4%)
Dry skin	0	1 (<1%)	0	0
Scab	0	1 (<1%)	0	0
Skin disorder NOS	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Skin lesion NOS	0	0	0	1 (<1%)
Skin necrosis	0	1 (<1%)	0	0
Swelling face	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis and eczema	0	0	0	2 (1.7%)
Dermatitis contact	0	0	0	1 (<1%)
Eczema	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis ascribed to specific agent	0	0	1 (<1%)	0
Dermatitis medicamentosa	0	0	1 (<1%)	0
Erythemas	0	7 (5.8%)	1 (<1%)	6 (5.2%)
Erythema	0	6 (5.0%)	0	6 (5.2%)
Rash erythematous	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Exfoliative conditions	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Skin desquamation NOS	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Sloughing of skin	0	0	0	1 (<1%)
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	0	1 (<1%)	0	0

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 24 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Ingrowing nail	0	1 (<1%)	0	0
Pigmentation changes NEC	0	0	0	1 (<1%)
Skin discolouration	0	0	0	1 (<1%)
Pruritus NEC	1 (<1%)	8 (6.7%)	2 (1.7%)	6 (5.2%)
Pruritus	0	7 (5.8%)	1 (<1%)	5 (4.3%)
Pruritus generalised	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Purpura and related conditions	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Ecchymosis	0	2 (1.7%)	0	1 (<1%)
Pustular conditions	0	0	1 (<1%)	0
Rash follicular	0	0	1 (<1%)	0
Rashes, eruptions and exanthems NEC	4 (3.3%)	8 (6.7%)	5 (4.3%)	8 (6.9%)
Exanthem	0	1 (<1%)	0	0
Rash NOS	3 (2.5%)	5 (4.2%)	3 (2.6%)	7 (6.0%)
Rash macular	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Rash maculo-papular	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Rash vesicular	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Skin and subcutaneous conditions NEC	0	1 (<1%)	0	0
Subcutaneous nodule	0	1 (<1%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	0	1 (<1%)	0	0
Intertrigo	0	1 (<1%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue ulcerations	0	1 (<1%)	0	5 (4.3%)
Diabetic ulcer	0	0	0	1 (<1%)
Skin graft failure	0	0	0	1 (<1%)
Skin ulcer	0	1 (<1%)	0	3 (2.6%)
Skin haemorrhages	0	0	0	1 (<1%)
Haemorrhage subcutaneous	0	0	0	1 (<1%)
Skin injuries and mechanical dermatoses	0	8 (6.7%)	0	8 (6.9%)
Contusion	0	3 (2.5%)	0	4 (3.4%)
Decubitus ulcer	0	5 (4.2%)	0	4 (3.4%)
Social circumstances	0	0	0	1 (<1%)
Social issues	0	0	0	1 (<1%)
Treatment noncompliance	0	0	0	1 (<1%)
Surgical and medical procedures	0	0	0	1 (<1%)
Limb therapeutic procedures	0	0	0	1 (<1%)
Leg amputation	0	0	0	1 (<1%)
Vascular disorders	0	21 (17.5%)	4 (3.4%)	16 (13.8%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Protocol DAP-IE-01-02

Page 25 of 25

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Relationship
(Safety Population)

System Organ Class (SOC) [1] High Level Term Name Preferred Term	Daptomycin (N=120)		Comparator (N=116)	
	Related [2]	Not Related	Related [2]	Not Related
Bruising, ecchymosis and purpura	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Petechiae	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Circulatory collapse and shock	0	0	0	1 (<1%)
Circulatory collapse	0	0	0	1 (<1%)
Haemorrhages NEC	0	1 (<1%)	0	0
Wound haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
Non-site specific embolism and thrombosis	0	1 (<1%)	0	2 (1.7%)
Phlebothrombosis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Thrombosis	0	0	0	1 (<1%)
Peripheral embolism and thrombosis	0	6 (5.0%)	0	5 (4.3%)
Axillary vein thrombosis	0	1 (<1%)	0	0
Deep vein thrombosis	0	4 (3.3%)	0	3 (2.6%)
Jugular vein thrombosis	0	1 (<1%)	0	0
Thrombophlebitis	0	0	0	2 (1.7%)
Peripheral vascular disorders NEC	0	1 (<1%)	0	0
Flushing	0	1 (<1%)	0	0
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	0	0	0	1 (<1%)
Peripheral coldness	0	0	0	1 (<1%)
Phlebitis NEC	0	0	0	1 (<1%)
Phlebitis NOS	0	0	0	1 (<1%)
Vascular hypertensive disorders NEC	0	7 (5.8%)	0	3 (2.6%)
Hypertension NOS	0	7 (5.8%)	0	3 (2.6%)
Vascular hypotensive disorders	0	6 (5.0%)	3 (2.6%)	6 (5.2%)
Hypotension NOS	0	6 (5.0%)	3 (2.6%)	6 (5.2%)

Source Data: Listing 16.2.7.1

Note: Subjects who have more than one level of relationship are counted only once per system organ class, high level term, and preferred term, in the most related category. Adverse events with missing relationship are considered 'probably related' for purposes of this summary.

[1] Subjects reporting more than 1 event with the same Preferred Term within an SOC are counted only once for that SOC category; SOC and Preferred Term are based on MedDRA version 6.0.

[2] All Adverse Events considered to have probable, possible, or missing relationship are considered to be related to treatment.

Dir: DAP0102: [PRODUCTION.STAT.TABLE.FULL] TAEREL.SAS Executed: 08/02/2005 14:19

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
赤血球数 (X10 ⁴ /mcl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	367	70.0	360	67.5	-7	28.6	(-12.9, -0.4)	0.038	
	バンコマイシン	19	366	63.6	369	67.4	3	25.6	(-9.5, 15.3)	0.629	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	325	64.4	304	57.9	-21	32.5	(-42.6, 1.0)	0.059	
	ダブトマイシン 合計	94	362	70.3	354	68.6	-8	29.3	(-14.3, -2.3)	0.007	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	367	67.9	359	63.9	-7	29.7	(-16.0, 1.3)	0.094	
	バンコマイシン	14	362	69.9	368	67.1	6	50.8	(-23.3, 35.4)	0.662	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	325	64.4	313	61.2	-12	42.1	(-40.2, 16.4)	0.370	
	ダブトマイシン 合計	59	359	68.7	351	65.5	-8	32.0	(-16.5, 0.2)	0.054	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	367	70.0	370	69.1	2	36.7	(-5.7, 10.0)	0.587	
	バンコマイシン	22	366	66.3	368	63.7	2	40.3	(-15.5, 20.2)	0.786	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	325	64.4	300	53.2	-24	49.1	(-57.5, 8.6)	0.130	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	363	70.4	362	70.8	-1	38.9	(-8.6, 7.0)	0.832	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	14	385	48.1	375	63.0	-10	72.3	(-51.8, 31.8)	0.614	
	バンコマイシン	5	404	54.5	399	62.1	-5	12.6	(-20.6, 10.6)	0.425	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	253		419		166				
	ダブトマイシン 合計	15	376	57.5	378	61.8	2	83.2	(-44.3, 47.8)	0.937	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
ヘモグロビン (g/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	11.1	2.14	10.9	2.04	-0.3	0.90	(-0.46, -0.07)	0.008	
	バンコマイシン	19	11.2	2.08	11.3	2.24	0.1	0.85	(-0.33, 0.50)	0.672	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	9.7	1.63	9.0	1.14	-0.7	1.11	(-1.46, 0.04)	0.061	
	ダブトマイシン 合計	94	11.0	2.13	10.7	2.04	-0.3	0.93	(-0.51, -0.13)	0.001	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	11.3	2.05	11.0	1.97	-0.3	0.95	(-0.61, -0.05)	0.020	
	バンコマイシン	14	11.0	2.16	11.3	1.78	0.2	1.69	(-0.74, 1.21)	0.610	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	9.7	1.63	9.4	1.35	-0.4	1.36	(-1.30, 0.53)	0.375	
	ダブトマイシン 合計	59	11.0	2.05	10.7	1.96	-0.3	1.03	(-0.61, -0.07)	0.014	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	11.1	2.16	11.1	2.14	0.0	1.19	(-0.29, 0.22)	0.787	
	バンコマイシン	22	11.2	2.04	11.2	1.92	0.0	1.30	(-0.54, 0.61)	0.897	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	9.7	1.63	9.0	1.14	-0.8	1.53	(-1.79, 0.26)	0.128	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	11.0	2.14	10.9	2.15	-0.1	1.24	(-0.37, 0.13)	0.356	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	15	11.3	1.99	10.8	2.23	-0.5	2.40	(-1.80, 0.86)	0.464	
	バンコマイシン	5	12.5	2.07	12.1	2.16	-0.4	0.24	(-0.70, -0.10)	0.022	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	7.4		12.7		5.3				
	ダブトマイシン 合計	16	11.0	2.15	10.9	2.21	-0.1	2.73	(-1.56, 1.35)	0.878	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
ヘマトクリット (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	33.8	6.11	33.2	5.92	-0.6	2.55	(-1.16, -0.04)	0.035	
	バンコマイシン	19	34.2	5.76	34.4	6.03	0.2	2.33	(-0.88, 1.36)	0.655	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	29.4	4.69	27.8	3.88	-1.7	3.09	(-3.75, 0.41)	0.103	
	ダブトマイシン 合計	94	33.3	6.11	32.6	5.97	-0.7	2.62	(-1.26, -0.19)	0.009	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	34.1	5.76	33.5	5.59	-0.6	2.75	(-1.35, 0.25)	0.171	
	バンコマイシン	14	33.9	6.22	34.4	5.41	0.5	4.82	(-2.25, 3.32)	0.684	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	29.4	4.69	28.9	4.36	-0.5	3.97	(-3.20, 2.13)	0.663	
	ダブトマイシン 合計	59	33.2	5.83	32.7	5.65	-0.5	2.97	(-1.32, 0.23)	0.161	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	33.8	6.16	34.1	6.20	0.3	3.38	(-0.47, 0.97)	0.489	
	バンコマイシン	22	34.0	5.65	34.3	5.33	0.3	4.20	(-1.60, 2.13)	0.771	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	29.4	4.69	27.8	4.00	-1.6	4.96	(-4.94, 1.72)	0.307	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	33.3	6.15	33.4	6.30	0.0	3.61	(-0.68, 0.77)	0.907	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	15	34.2	5.34	33.2	6.38	-1.0	6.32	(-4.47, 2.54)	0.563	
	バンコマイシン	5	37.4	5.55	37.0	6.20	-0.3	0.78	(-1.31, 0.63)	0.387	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	22.1		39.1		17.0				
	ダブトマイシン 合計	16	33.4	5.98	33.6	6.34	0.2	7.58	(-3.88, 4.20)	0.935	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
白血球数 (/mcl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	8401	4112.9	7187	2853.4	-1214	2934.9	(-1854.5, -572.8)	< 0.001	
	バンコマイシン	19	8852	5554.9	6862	2760.0	-1991	4645.8	(-4229.7, 248.7)	0.078	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	13695	7312.2	9179	4668.9	-4515	4796.0	(-7737.5, -1293.5)	0.011	
	ダブトマイシン 合計	94	9020	4857.1	7420	3152.3	-1600	3347.6	(-2285.7, -914.3)	< 0.001	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	8701	3567.7	6982	2925.9	-1720	3607.4	(-2767.1, -672.1)	0.002	
	バンコマイシン	14	9814	5962.1	7022	2249.7	-2791	5420.0	(-5920.8, 338.0)	0.076	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	13695	7312.2	9384	6336.6	-4311	4539.0	(-7360.2, -1261.6)	0.010	
	ダブトマイシン 合計	59	9632	4835.3	7430	3840.6	-2203	3890.2	(-3216.5, -1188.9)	< 0.001	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	8453	4076.7	6942	3052.1	-1512	3035.6	(-2158.6, -864.6)	< 0.001	
	バンコマイシン	22	8592	5189.9	6038	2377.4	-2554	4622.8	(-4603.3, -504.0)	0.017	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	13695	7312.2	9902	6047.8	-3793	5428.1	(-7439.4, -146.1)	0.043	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	9042	4797.2	7274	3593.3	-1768	3425.1	(-2454.3, -1081.0)	< 0.001	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	16	8550	2628.6	6763	2591.2	-1788	3776.2	(-3799.7, 224.7)	0.078	
	バンコマイシン	6	8788	6826.9	5065	1902.4	-3723	6835.1	(-10896.3, 3449.6)	0.240	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	15100		4100		-11000				
	ダブトマイシン 合計	17	8935	3000.2	6606	2590.7	-2329	4285.0	(-4532.5, -126.3)	0.040	

[†] EOT : 投与終了時調査

[‡] TOC : 追跡有効性調査

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
好中球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	57	68.7	12.32	65.4	8.55	-3.3	10.23	(-5.97, -0.54)	0.020	
	バンコマイシン	8	58.2	12.16	55.9	11.74	-2.3	7.29	(-8.41, 3.79)	0.400	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	6	83.5	4.10	73.1	5.66	-10.5	3.21	(-13.82, -7.08)	< 0.001	
	ダブトマイシン 合計	63	70.1	12.56	66.1	8.59	-3.9	10.00	(-6.46, -1.42)	0.003	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	36	70.2	12.72	64.7	9.86	-5.5	12.76	(-9.81, -1.18)	0.014	
	バンコマイシン	3	59.8	6.50	55.6	1.55	-4.2	7.07	(-21.73, 13.40)	0.415	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	83.4	4.57	72.1	4.86	-11.3	6.99	(-19.98, -2.62)	0.022	
	ダブトマイシン 合計	41	71.8	12.75	65.6	9.67	-6.2	12.29	(-10.08, -2.33)	0.002	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	61	69.3	11.90	61.8	11.16	-7.5	11.20	(-10.37, -4.63)	< 0.001	
	バンコマイシン	10	60.8	12.33	58.2	12.81	-2.6	12.30	(-11.38, 6.22)	0.524	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	83.4	4.57	69.9	16.01	-13.4	15.53	(-32.70, 5.86)	0.125	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	66	70.3	12.09	62.4	11.64	-7.9	11.54	(-10.78, -5.11)	< 0.001	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	10	66.1	11.70	60.9	15.15	-5.2	16.22	(-16.80, 6.42)	0.338	
	バンコマイシン	3	56.6	13.75	59.9	11.45	3.3	7.06	(-14.26, 20.80)	0.507	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	85.5		56.5		-29.0				
	ダブトマイシン 合計	11	67.9	12.54	60.5	14.44	-7.4	16.98	(-18.76, 4.06)	0.181	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
桿状核球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	12	4.7	5.00	3.9	4.19	-0.8	2.14	(-2.11, 0.61)	0.250	
	バンコマイシン	6	5.5	4.81	3.3	3.08	-2.2	3.37	(-5.70, 1.37)	0.176	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	4	3.4	3.77	2.6	1.25	-0.8	2.87	(-5.32, 3.82)	0.638	
	ダブトマイシン 合計	16	4.3	4.64	3.6	3.68	-0.8	2.24	(-1.94, 0.44)	0.200	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	3	7.3	3.06	4.2	2.75	-3.2	4.65	(-14.71, 8.37)	0.359	
	バンコマイシン	5	6.2	5.02	1.3	1.64	-4.9	5.34	(-11.53, 1.73)	0.110	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	4	3.4	3.77	1.4	0.75	-2.0	3.37	(-7.36, 3.36)	0.320	
	ダブトマイシン 合計	7	5.1	3.83	2.6	2.24	-2.5	3.64	(-5.87, 0.87)	0.119	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	9	3.6	3.68	1.9	2.26	-1.7	3.57	(-4.41, 1.08)	0.199	
	バンコマイシン	5	6.0	5.29	2.8	3.11	-3.2	3.56	(-7.62, 1.22)	0.115	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	3	1.8	1.04	1.0	1.00	-0.8	0.76	(-2.73, 1.06)	0.199	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	12	3.1	3.26	1.7	2.02	-1.5	3.09	(-3.42, 0.50)	0.130	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	1	4.0		0.0		-4.0				
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
分葉核球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	21	74.5	10.64	71.0	11.80	-3.5	7.53	(-6.96, -0.10)	0.044	
	バンコマイシン	8	71.6	8.99	68.1	11.44	-3.4	11.17	(-12.78, 5.90)	0.413	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	4	77.1	10.30	82.5	3.70	5.4	8.56	(-8.24, 18.99)	0.298	
	ダブトマイシン 合計	25	74.9	10.42	72.8	11.67	-2.1	8.21	(-5.49, 1.29)	0.213	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	8	74.8	7.74	67.0	13.40	-7.7	11.52	(-17.36, 1.91)	0.100	
	バンコマイシン	8	71.6	8.99	69.0	7.58	-2.5	10.59	(-11.39, 6.32)	0.520	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	4	77.1	10.30	77.1	6.64	0.0	9.66	(-15.37, 15.37)	1.000	
	ダブトマイシン 合計	12	75.5	8.27	70.4	12.29	-5.2	11.15	(-12.24, 1.94)	0.138	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	21	74.3	10.99	65.8	14.69	-8.4	10.85	(-13.37, -3.49)	0.002	
	バンコマイシン	6	71.1	10.06	63.3	8.83	-7.8	9.91	(-18.23, 2.56)	0.111	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	3	71.8	6.33	82.3	4.51	10.5	3.91	(0.80, 20.20)	0.043	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	24	74.0	10.45	67.9	14.85	-6.1	12.02	(-11.14, -0.99)	0.021	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	2	76.6	4.67	67.7	1.56	-8.9	6.22	(-64.81, 47.01)	0.292	
	バンコマイシン	1	87.5		53.2		-34.3				
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	2	76.6	4.67	67.7	1.56	-8.9	6.22	(-64.81, 47.01)	0.292	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
好酸球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	80	3.1	4.04	4.0	4.89	1.0	2.90	(0.33, 1.62)	0.004	
	バンコマイシン	17	4.3	4.22	4.7	3.87	0.4	3.07	(-1.22, 1.94)	0.631	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	1.4	1.43	2.3	2.26	0.9	1.76	(-0.35, 2.17)	0.137	
	ダブトマイシン 合計	90	2.9	3.87	3.9	4.70	1.0	2.79	(0.38, 1.55)	0.001	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	46	3.1	4.85	4.1	5.33	1.0	3.98	(-0.15, 2.21)	0.085	
	バンコマイシン	12	3.0	2.54	4.2	3.27	1.1	2.21	(-0.28, 2.53)	0.106	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	9	1.4	1.50	3.1	4.45	1.7	3.72	(-1.16, 4.56)	0.208	
	ダブトマイシン 合計	55	2.8	4.51	3.9	5.17	1.1	3.91	(0.08, 2.20)	0.035	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	3.2	4.29	4.1	4.31	0.9	3.88	(0.10, 1.80)	0.028	
	バンコマイシン	21	4.1	3.84	5.0	4.02	1.0	3.33	(-0.56, 2.47)	0.203	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	1.4	1.43	4.3	7.04	2.9	6.00	(-1.44, 7.14)	0.167	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	93	3.0	4.12	4.2	4.63	1.2	4.16	(0.30, 2.01)	0.009	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	13	4.9	8.64	6.6	8.02	1.6	7.39	(-2.84, 6.10)	0.442	
	バンコマイシン	5	2.4	1.50	3.5	1.50	1.1	2.08	(-1.50, 3.66)	0.309	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	3.7		4.9		1.2				
	ダブトマイシン 合計	14	4.8	8.31	6.4	7.71	1.6	7.11	(-2.50, 5.70)	0.415	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
好塩基球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	78	0.4	0.41	0.5	0.44	0.1	0.53	(-0.03, 0.20)	0.160	
	バンコマイシン	14	0.4	0.47	0.5	0.58	0.1	0.41	(-0.14, 0.33)	0.408	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	0.2	0.31	0.5	0.59	0.3	0.72	(-0.25, 0.79)	0.269	
	ダブトマイシン 合計	88	0.4	0.40	0.5	0.46	0.1	0.55	(-0.01, 0.22)	0.075	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	45	0.4	0.40	0.5	0.43	0.1	0.38	(-0.05, 0.18)	0.244	
	バンコマイシン	10	0.4	0.52	0.6	0.66	0.2	0.44	(-0.13, 0.49)	0.227	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	9	0.2	0.32	0.5	0.46	0.3	0.53	(-0.12, 0.70)	0.144	
	ダブトマイシン 合計	54	0.4	0.39	0.5	0.43	0.1	0.41	(-0.01, 0.22)	0.070	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	81	0.4	0.39	0.6	0.58	0.2	0.60	(0.07, 0.34)	0.003	
	バンコマイシン	18	0.4	0.43	1.1	1.27	0.7	1.14	(0.15, 1.28)	0.016	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	9	0.2	0.32	0.4	0.46	0.2	0.30	(-0.03, 0.43)	0.084	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	90	0.4	0.39	0.6	0.57	0.2	0.58	(0.08, 0.32)	0.001	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	13	0.3	0.21	0.4	0.32	0.1	0.33	(-0.09, 0.31)	0.259	
	バンコマイシン	5	0.3	0.25	0.6	0.38	0.2	0.45	(-0.32, 0.80)	0.299	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	0.3		0.7		0.4				
	ダブトマイシン 合計	14	0.3	0.20	0.5	0.31	0.1	0.32	(-0.06, 0.32)	0.162	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
単球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	81	6.6	2.67	6.6	2.76	0.0	2.00	(-0.47, 0.42)	0.912	
	バンコマイシン	19	6.6	2.91	5.6	3.48	-1.1	2.84	(-2.44, 0.30)	0.118	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	6.2	4.78	5.6	1.48	-0.6	3.78	(-3.16, 1.92)	0.599	
	ダブトマイシン 合計	92	6.6	2.97	6.5	2.65	-0.1	2.26	(-0.56, 0.37)	0.686	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	6.7	2.87	6.7	3.38	0.0	2.53	(-0.71, 0.76)	0.941	
	バンコマイシン	14	6.6	3.35	6.6	3.03	0.0	3.34	(-1.93, 1.93)	1.000	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.2	5.03	5.9	1.77	-0.2	4.93	(-3.75, 3.31)	0.891	
	ダブトマイシン 合計	58	6.6	3.29	6.6	3.16	0.0	3.02	(-0.81, 0.78)	0.969	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	86	6.5	2.66	7.0	2.92	0.5	2.55	(0.00, 1.09)	0.051	
	バンコマイシン	22	6.8	3.20	7.2	3.30	0.5	2.55	(-0.68, 1.58)	0.417	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.2	5.03	4.6	1.83	-1.6	4.83	(-5.00, 1.90)	0.337	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	96	6.5	2.96	6.8	2.92	0.3	2.91	(-0.26, 0.92)	0.275	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	13	6.3	1.74	6.6	2.13	0.2	2.73	(-1.44, 1.86)	0.789	
	バンコマイシン	5	5.5	2.07	4.4	2.10	-1.1	3.07	(-4.92, 2.72)	0.468	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	5.2		6.3		1.1				
	ダブトマイシン 合計	14	6.3	1.70	6.5	2.05	0.3	2.63	(-1.25, 1.79)	0.706	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
リンパ球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	19.0	10.08	21.3	8.58	2.3	7.92	(0.59, 4.05)	0.009	
	バンコマイシン	19	19.2	12.03	24.2	11.59	5.1	7.63	(1.39, 8.75)	0.010	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	8.8	4.33	13.2	6.24	4.4	8.45	(-1.25, 10.10)	0.113	
	ダブトマイシン 合計	94	17.8	10.12	20.3	8.71	2.6	7.97	(0.94, 4.20)	0.002	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	17.4	9.83	23.2	9.02	5.8	9.85	(2.92, 8.64)	<0.001	
	バンコマイシン	14	15.8	9.23	21.5	9.02	5.7	7.84	(1.18, 10.23)	0.017	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	8.9	4.56	14.3	6.45	5.5	6.85	(0.57, 10.37)	0.033	
	ダブトマイシン 合計	58	15.9	9.67	21.7	9.22	5.7	9.35	(3.27, 8.19)	<0.001	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	86	18.8	9.83	24.9	10.85	6.2	9.90	(4.06, 8.31)	<0.001	
	バンコマイシン	22	18.7	11.51	24.7	9.77	5.9	9.91	(1.54, 10.33)	0.011	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	8.9	4.56	14.1	7.06	5.2	8.78	(-1.09, 11.47)	0.095	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	96	17.7	9.88	23.8	11.01	6.1	9.75	(4.10, 8.06)	<0.001	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	13	21.7	9.18	23.5	8.11	1.8	13.11	(-6.12, 9.72)	0.629	
	バンコマイシン	5	24.8	17.20	30.5	9.75	5.8	15.86	(-13.91, 25.47)	0.461	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	5.3		31.6		26.3				
	ダブトマイシン 合計	14	20.5	9.84	24.1	8.09	3.6	14.19	(-4.64, 11.74)	0.366	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
血小板数 (X10 ⁴ /mcl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	30.1	14.19	32.1	15.59	2.0	6.02	(0.66,	3.29)	0.004
	バンコマイシン	19	29.1	9.94	29.7	11.19	0.6	4.04	(-1.32,	2.58)	0.504
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	27.7	9.70	26.8	9.63	-0.8	6.92	(-5.49,	3.80)	0.694
	ダブトマイシン 合計	94	29.8	13.72	31.5	15.07	1.6	6.16	(0.39,	2.91)	0.011
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	28.7	12.61	32.4	11.84	3.7	8.77	(1.16,	6.25)	0.005
	バンコマイシン	14	29.7	10.69	31.2	12.11	1.5	5.68	(-1.82,	4.74)	0.355
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	27.7	9.70	32.1	9.59	4.4	8.07	(-0.98,	9.86)	0.098
	ダブトマイシン 合計	59	28.5	12.05	32.4	11.38	3.8	8.58	(1.61,	6.08)	0.001
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	29.9	13.94	32.5	15.35	2.7	9.87	(0.57,	4.77)	0.013
	バンコマイシン	22	28.4	9.91	29.5	11.92	1.1	8.99	(-2.87,	5.10)	0.566
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	27.7	9.70	25.1	9.81	-2.6	9.54	(-9.00,	3.82)	0.389
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	29.6	13.51	31.7	14.98	2.1	9.92	(0.09,	4.07)	0.041
	ダブトマイシン 4 mg/kg	16	29.3	11.27	28.0	13.21	-1.3	6.43	(-4.73,	2.13)	0.431
	バンコマイシン	6	27.4	11.99	24.0	13.75	-3.5	6.77	(-10.57,	3.64)	0.265
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	28.4		18.8		-9.6				
	ダブトマイシン 合計	17	29.2	10.91	27.4	12.99	-1.8	6.54	(-5.15,	1.58)	0.276

[†] EOT : 投与終了時調査

[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
総蛋白 (g/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	6.4	0.74	6.3	0.61	-0.1	0.47	(-0.20, 0.00)	0.053	
	バンコマイシン	19	6.1	0.97	6.3	1.08	0.2	0.56	(-0.03, 0.51)	0.083	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.0	0.69	5.8	0.46	-0.2	0.64	(-0.65, 0.25)	0.346	
	ダブトマイシン 合計	93	6.3	0.74	6.2	0.61	-0.1	0.49	(-0.21, -0.01)	0.029	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	6.3	0.72	6.3	0.65	0.0	0.50	(-0.11, 0.18)	0.584	
	バンコマイシン	14	6.0	1.03	6.0	1.03	0.0	0.38	(-0.19, 0.25)	0.781	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.0	0.69	6.2	0.59	0.1	0.74	(-0.41, 0.65)	0.620	
	ダブトマイシン 合計	58	6.3	0.72	6.3	0.64	0.1	0.54	(-0.09, 0.20)	0.454	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	6.4	0.75	6.5	0.63	0.1	0.59	(-0.02, 0.23)	0.094	
	バンコマイシン	22	6.1	0.95	6.3	0.98	0.2	0.68	(-0.09, 0.51)	0.163	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.0	0.69	6.0	0.56	-0.1	0.91	(-0.70, 0.60)	0.866	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	97	6.3	0.75	6.4	0.64	0.1	0.63	(-0.04, 0.22)	0.155	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	12	6.4	0.71	6.7	0.67	0.3	0.78	(-0.20, 0.80)	0.211	
	バンコマイシン	4	6.2	1.03	6.4	0.96	0.2	0.29	(-0.27, 0.67)	0.267	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	5.3		6.0		0.7				
	ダブトマイシン 合計	13	6.3	0.74	6.6	0.66	0.3	0.76	(-0.13, 0.79)	0.141	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
アルブミン (g/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	3.2	0.60	3.1	0.56	-0.1	0.29	(-0.12, 0.00)	0.056	
	バンコマイシン	19	3.0	0.84	3.1	0.86	0.0	0.42	(-0.15, 0.25)	0.629	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	2.5	0.58	2.5	0.56	0.0	0.34	(-0.28, 0.19)	0.671	
	ダブトマイシン 合計	94	3.1	0.63	3.0	0.59	-0.1	0.29	(-0.12, 0.00)	0.053	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	3.1	0.54	3.1	0.49	0.0	0.30	(-0.11, 0.07)	0.665	
	バンコマイシン	14	2.9	0.95	2.9	0.92	-0.1	0.42	(-0.31, 0.17)	0.532	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	2.5	0.58	2.6	0.60	0.1	0.39	(-0.17, 0.35)	0.453	
	ダブトマイシン 合計	59	3.0	0.60	3.0	0.54	0.0	0.32	(-0.08, 0.08)	0.967	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	3.2	0.61	3.2	0.56	0.1	0.36	(0.00, 0.16)	0.040	
	バンコマイシン	21	3.1	0.84	3.2	0.86	0.1	0.43	(-0.13, 0.26)	0.513	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	2.5	0.58	2.8	0.59	0.3	0.59	(-0.10, 0.70)	0.124	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	3.1	0.64	3.2	0.58	0.1	0.39	(0.03, 0.18)	0.010	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	12	3.0	0.55	3.2	0.67	0.2	0.51	(-0.15, 0.50)	0.257	
	バンコマイシン	4	3.3	1.02	3.5	0.92	0.2	0.13	(-0.03, 0.38)	0.069	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	2.4		3.0		0.6				
	ダブトマイシン 合計	13	2.9	0.55	3.1	0.65	0.2	0.50	(-0.09, 0.51)	0.159	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
総ビリルビン (mg/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	82	0.6	0.31	0.5	0.22	-0.1	0.20	(-0.12, -0.03)	0.002	
	バンコマイシン	19	0.5	0.25	0.4	0.12	0.0	0.22	(-0.15, 0.06)	0.372	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	0.6	0.56	0.5	0.32	-0.2	0.31	(-0.37, 0.05)	0.117	
	ダブトマイシン 合計	93	0.6	0.34	0.5	0.23	-0.1	0.22	(-0.13, -0.04)	< 0.001	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	47	0.6	0.28	0.5	0.26	-0.1	0.25	(-0.13, 0.01)	0.100	
	バンコマイシン	14	0.5	0.28	0.4	0.16	-0.1	0.26	(-0.22, 0.08)	0.325	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	0.6	0.56	0.4	0.24	-0.2	0.37	(-0.46, 0.05)	0.098	
	ダブトマイシン 合計	58	0.6	0.34	0.5	0.25	-0.1	0.28	(-0.16, -0.02)	0.019	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	86	0.6	0.30	0.5	0.28	-0.1	0.28	(-0.12, 0.00)	0.069	
	バンコマイシン	22	0.5	0.24	0.4	0.20	0.0	0.27	(-0.14, 0.10)	0.689	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	0.6	0.56	0.6	0.52	0.0	0.75	(-0.55, 0.47)	0.867	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	97	0.6	0.34	0.5	0.31	-0.1	0.36	(-0.13, 0.02)	0.144	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	12	0.5	0.30	0.4	0.17	-0.1	0.21	(-0.26, 0.01)	0.061	
	バンコマイシン	4	0.3	0.10	0.4	0.15	0.1	0.18	(-0.18, 0.40)	0.319	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	0.5		0.3		-0.2				
	ダブトマイシン 合計	13	0.5	0.29	0.4	0.17	-0.1	0.21	(-0.26, -0.01)	0.036	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
AST (GOT) (IU/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	22	10.3	21	8.6	0	8.7	(-2.4, 1.4)	0.632	
	バンコマイシン	19	22	10.9	21	7.5	-1	8.8	(-5.1, 3.4)	0.681	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	31	16.5	32	22.3	1	14.4	(-8.6, 10.8)	0.807	
	ダブトマイシン 合計	94	23	11.5	23	11.5	0	9.4	(-2.2, 1.7)	0.777	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	24	11.7	24	11.5	0	12.4	(-3.9, 3.3)	0.871	
	バンコマイシン	14	24	12.1	24	15.1	1	17.9	(-9.6, 11.0)	0.883	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	31	16.5	30	16.0	-1	13.8	(-10.2, 8.3)	0.831	
	ダブトマイシン 合計	59	26	12.9	25	12.5	0	12.6	(-3.7, 2.9)	0.804	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	22	10.6	24	14.6	2	14.4	(-1.0, 5.1)	0.189	
	バンコマイシン	22	23	11.0	27	16.8	4	15.5	(-2.8, 11.0)	0.230	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	31	16.5	22	7.0	-9	16.4	(-20.1, 1.9)	0.095	
	ダブトマイシン 合計	98	23	11.7	24	14.0	1	15.0	(-2.2, 3.8)	0.600	
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	17	23	10.5	22	7.4	0	11.5	(-6.4, 5.4)	0.868	
	バンコマイシン	5	32	16.4	34	16.9	3	4.8	(-3.1, 8.7)	0.259	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	42		10		-32				
	ダブトマイシン 合計	18	24	11.1	22	7.8	-2	13.4	(-8.9, 4.4)	0.491	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
ALT (GPT) (IU/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	21	15.5	22	19.1	1	18.0	(-3.1, 4.7)	0.679	
	バンコマイシン	19	25	18.0	26	18.8	0	11.8	(-5.4, 5.9)	0.924	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	35	27.4	39	39.0	4	20.9	(-9.7, 18.4)	0.505	
	ダブトマイシン 合計	94	22	17.7	24	22.8	1	18.3	(-2.5, 5.0)	0.514	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	24	18.6	23	14.9	-2	15.2	(-6.2, 2.6)	0.407	
	バンコマイシン	14	28	19.1	31	29.7	3	26.0	(-11.6, 18.4)	0.630	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	35	27.4	35	32.7	0	13.5	(-9.4, 8.8)	0.948	
	ダブトマイシン 合計	59	26	20.6	25	19.6	-2	14.8	(-5.4, 2.3)	0.427	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	21	16.3	23	18.8	2	18.8	(-2.0, 6.0)	0.328	
	バンコマイシン	22	27	18.7	35	40.9	8	35.0	(-7.2, 23.9)	0.278	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	35	27.4	24	26.5	-11	16.1	(-21.9, -0.3)	0.045	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	23	18.2	23	19.6	1	18.9	(-3.3, 4.3)	0.786	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	17	20	16.6	22	12.3	2	14.0	(-5.0, 9.4)	0.531	
	バンコマイシン	5	39	17.4	51	26.5	12	18.7	(-11.2, 35.2)	0.224	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	24		5		-19				
	ダブトマイシン 合計	18	20	16.1	21	12.6	1	14.5	(-6.2, 8.2)	0.773	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
ALP (IU/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	82	298	125.7	291	133.2	-7	69.6	(-22.5, 8.1)	0.350	
	バンコマイシン	18	245	96.3	259	134.4	14	85.4	(-29.0, 56.0)	0.511	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	398	225.1	346	165.6	-52	112.2	(-132.2, 28.2)	0.177	
	ダブトマイシン 合計	92	309	141.5	297	137.1	-12	75.9	(-27.8, 3.6)	0.130	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	47	322	141.6	304	130.0	-18	79.3	(-41.0, 5.5)	0.132	
	バンコマイシン	13	246	94.9	231	72.9	-15	56.0	(-48.8, 18.9)	0.356	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	384	218.3	334	154.5	-50	127.9	(-135.7, 36.1)	0.225	
	ダブトマイシン 合計	58	334	158.6	310	134.0	-24	90.0	(-47.5, -0.1)	0.049	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	86	294	124.1	278	105.2	-16	87.1	(-34.9, 2.4)	0.087	
	バンコマイシン	20	247	93.3	235	94.8	-12	68.8	(-43.7, 20.7)	0.464	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	384	218.3	333	185.1	-51	170.1	(-165.4, 63.1)	0.342	
	ダブトマイシン 合計	97	305	139.4	284	116.9	-20	99.3	(-40.2, -0.2)	0.048	
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	12	242	126.5	299	141.7	58	114.4	(-15.1, 130.3)	0.109	
	バンコマイシン	4	267	52.5	255	45.6	-12	39.7	(-75.4, 50.9)	0.581	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	794		363		-431				
	ダブトマイシン 合計	13	284	195.3	304	136.8	20	174.3	(-85.3, 125.3)	0.686	

[†] EOT : 投与終了時調査

[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
CK (CPK) (IU/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	65	53.0	55	41.2	-11	43.1	(-20.0, -1.3)	0.026	
	バンコマイシン	19	53	32.7	58	71.9	5	62.6	(-24.7, 35.7)	0.708	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	38	23.6	34	18.7	-4	17.1	(-16.1, 8.3)	0.489	
	ダブトマイシン 合計	94	62	51.3	52	39.9	-10	41.1	(-18.4, -1.5)	0.021	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	50	62	45.4	51	32.8	-10	42.7	(-22.6, 1.7)	0.091	
	バンコマイシン	14	51	33.7	54	73.5	3	61.6	(-32.4, 38.7)	0.852	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	38	23.6	34	16.3	-4	22.4	(-20.0, 12.0)	0.585	
	ダブトマイシン 合計	60	58	43.3	48	31.3	-9	40.0	(-19.7, 1.0)	0.075	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	66	53.1	79	176.7	13	168.2	(-23.0, 48.7)	0.478	
	バンコマイシン	22	49	32.6	68	120.6	19	107.9	(-28.4, 67.3)	0.407	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	38	23.6	54	54.1	16	56.2	(-23.8, 56.6)	0.380	
	ダブトマイシン 合計	97	63	51.5	76	168.2	13	160.1	(-19.0, 45.5)	0.418	
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	11	78	67.7	45	35.5	-34	66.9	(-78.7, 11.1)	0.124	
	バンコマイシン	5	78	41.8	89	55.6	10	38.8	(-37.8, 58.6)	0.582	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	52		22		-30				
	ダブトマイシン 合計	12	76	65.0	43	34.5	-34	63.8	(-74.0, 7.0)	0.096	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
尿素窒素 (mg/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	15.2	6.72	14.2	5.13	-1.0	4.24	(-1.91, -0.06)	0.038	
	バンコマイシン	19	12.6	4.53	13.6	4.76	0.9	4.03	(-1.03, 2.86)	0.335	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	20.9	9.45	17.1	8.50	-3.8	4.04	(-6.52, -1.09)	0.011	
	ダブトマイシン 合計	94	15.9	7.27	14.6	5.64	-1.3	4.29	(-2.19, -0.43)	0.004	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	15.2	6.53	14.3	5.90	-0.9	4.74	(-2.27, 0.48)	0.198	
	バンコマイシン	14	12.9	4.81	13.2	3.64	0.3	3.54	(-1.71, 2.38)	0.728	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	20.9	9.45	17.4	9.78	-3.6	6.84	(-8.16, 1.03)	0.115	
	ダブトマイシン 合計	59	16.3	7.42	14.9	6.80	-1.4	5.23	(-2.75, -0.03)	0.046	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	15.5	7.46	15.2	7.34	-0.3	5.07	(-1.37, 0.79)	0.591	
	バンコマイシン	22	13.3	5.63	13.2	4.93	-0.1	5.36	(-2.49, 2.26)	0.922	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	20.9	9.45	13.4	5.99	-7.5	9.18	(-13.67, -1.33)	0.022	
	ダブトマイシン 合計	98	16.1	7.84	15.0	7.20	-1.1	6.06	(-2.32, 0.11)	0.075	
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	15	18.0	10.95	18.2	10.24	0.2	9.23	(-4.93, 5.30)	0.939	
	バンコマイシン	4	10.3	4.34	10.2	2.91	-0.1	3.04	(-4.96, 4.71)	0.940	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	12.3		11.3		-1.0				
	ダブトマイシン 合計	16	17.6	10.68	17.8	10.04	0.1	8.93	(-4.64, 4.87)	0.960	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
ナトリウム (mEq/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	139	4.4	139	3.4	0	3.2	(-0.5, 0.9)	0.618	
	バンコマイシン	19	139	2.6	140	3.0	1	2.4	(-0.4, 1.9)	0.196	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	131	3.7	132	4.2	1	4.8	(-2.2, 4.3)	0.471	
	ダブトマイシン 合計	95	138	5.0	138	4.2	0	3.4	(-0.4, 1.0)	0.425	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	49	139	4.8	139	3.7	1	3.7	(-0.3, 1.8)	0.184	
	バンコマイシン	14	139	2.8	139	2.5	1	1.5	(0.0, 1.7)	0.052	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	131	3.7	133	3.6	2	5.2	(-1.4, 5.6)	0.209	
	ダブトマイシン 合計	60	137	5.5	138	4.4	1	4.0	(-0.1, 2.0)	0.066	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	139	4.4	140	3.3	1	3.8	(-0.1, 1.5)	0.086	
	バンコマイシン	22	139	2.6	140	2.9	1	1.6	(0.3, 1.7)	0.008	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	131	3.7	133	5.7	2	7.4	(-3.1, 6.9)	0.414	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	138	5.0	139	4.1	1	4.3	(0.0, 1.7)	0.056	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	14	138	3.4	139	3.5	1	2.8	(-0.9, 2.3)	0.334	
	バンコマイシン	4	141	1.5	141	1.7	0	1.8	(-2.4, 3.2)	0.681	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	124		133		9				
	ダブトマイシン 合計	15	137	4.8	138	3.7	1	3.4	(-0.6, 3.2)	0.165	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
カリウム (mEq/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	4.1	0.51	4.1	0.53	0.0	0.40	(-0.09, 0.09)	0.978	
	バンコマイシン	19	4.2	0.33	4.2	0.45	0.1	0.43	(-0.13, 0.28)	0.440	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	4.3	0.78	4.2	0.65	-0.1	0.60	(-0.48, 0.33)	0.696	
	ダブトマイシン 合計	95	4.2	0.55	4.1	0.54	0.0	0.42	(-0.10, 0.08)	0.827	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	49	4.1	0.55	4.2	0.57	0.1	0.55	(-0.06, 0.25)	0.235	
	バンコマイシン	14	4.1	0.32	4.2	0.46	0.1	0.46	(-0.18, 0.35)	0.486	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	4.3	0.78	4.2	0.88	-0.1	1.00	(-0.75, 0.60)	0.815	
	ダブトマイシン 合計	60	4.1	0.60	4.2	0.63	0.1	0.65	(-0.10, 0.23)	0.451	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	4.2	0.49	4.2	0.50	0.0	0.44	(-0.07, 0.12)	0.561	
	バンコマイシン	22	4.2	0.36	4.1	0.44	-0.1	0.34	(-0.22, 0.09)	0.377	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	4.3	0.78	4.0	0.22	-0.3	0.67	(-0.72, 0.18)	0.207	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	98	4.2	0.53	4.2	0.48	0.0	0.48	(-0.10, 0.09)	0.899	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	16	4.2	0.44	4.4	0.42	0.2	0.41	(-0.04, 0.40)	0.095	
	バンコマイシン	4	3.9	0.05	4.1	0.31	0.2	0.35	(-0.36, 0.75)	0.349	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	3.3		3.3		0.0				
	ダブトマイシン 合計	17	4.1	0.48	4.3	0.48	0.2	0.40	(-0.03, 0.37)	0.095	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
クレアチニン (mg/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	0.71	0.234	0.69	0.238	-0.02	0.092	(-0.037, 0.003)	0.101	
	バンコマイシン	19	0.72	0.242	0.73	0.249	0.01	0.119	(-0.049, 0.066)	0.761	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	0.64	0.304	0.59	0.305	-0.04	0.118	(-0.127, 0.043)	0.291	
	ダブトマイシン 合計	93	0.70	0.241	0.68	0.246	-0.02	0.095	(-0.039, 0.000)	0.051	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	0.68	0.192	0.67	0.171	-0.02	0.097	(-0.045, 0.012)	0.254	
	バンコマイシン	14	0.76	0.243	0.78	0.281	0.02	0.161	(-0.072, 0.114)	0.639	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	0.64	0.304	0.61	0.349	-0.03	0.174	(-0.154, 0.094)	0.598	
	ダブトマイシン 合計	58	0.67	0.213	0.66	0.210	-0.02	0.112	(-0.048, 0.011)	0.212	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	0.71	0.237	0.73	0.279	0.02	0.136	(-0.006, 0.052)	0.120	
	バンコマイシン	22	0.70	0.237	0.78	0.310	0.08	0.255	(-0.033, 0.193)	0.156	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	0.64	0.304	0.61	0.369	-0.03	0.402	(-0.317, 0.257)	0.819	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	97	0.70	0.244	0.72	0.290	0.02	0.179	(-0.019, 0.054)	0.337	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	15	0.80	0.327	0.83	0.479	0.03	0.367	(-0.169, 0.238)	0.720	
	バンコマイシン	4	0.86	0.352	0.89	0.286	0.03	0.123	(-0.168, 0.223)	0.685	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	1	0.70		0.82		0.12				
	ダブトマイシン 合計	16	0.79	0.317	0.83	0.463	0.04	0.355	(-0.149, 0.229)	0.659	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
CRP (mg/dl)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	82	5.02	4.988	3.52	4.444	-1.51	3.356	(-2.246, -0.771)	< 0.001	
	バンコマイシン	18	6.70	9.969	4.50	6.621	-2.21	5.634	(-5.010, 0.593)	0.115	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	7.71	6.432	5.91	5.655	-1.80	7.735	(-6.994, 3.398)	0.459	
	ダブトマイシン 合計	93	5.34	5.212	3.80	4.633	-1.54	4.053	(-2.378, -0.708)	< 0.001	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	49	5.88	5.471	2.71	3.832	-3.17	5.478	(-4.740, -1.593)	< 0.001	
	バンコマイシン	14	6.85	9.876	2.35	2.929	-4.50	9.016	(-9.704, 0.707)	0.085	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	7.71	6.432	4.14	3.533	-3.57	7.225	(-8.423, 1.285)	0.132	
	ダブトマイシン 合計	60	6.22	5.645	2.98	3.791	-3.24	5.769	(-4.731, -1.750)	< 0.001	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	86	5.30	5.639	2.38	4.457	-2.92	5.471	(-4.093, -1.747)	< 0.001	
	バンコマイシン	21	5.97	9.380	1.91	3.244	-4.07	9.025	(-8.174, 0.042)	0.052	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	7.71	6.432	6.80	6.613	-0.92	9.668	(-7.411, 5.580)	0.760	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	97	5.57	5.750	2.88	4.912	-2.69	6.053	(-3.913, -1.473)	< 0.001	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	16	5.88	5.282	2.27	2.347	-3.60	5.558	(-6.563, -0.640)	0.020	
	バンコマイシン	5	1.54	1.076	2.13	4.038	0.59	3.344	(-3.558, 4.746)	0.711	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	13.93	5.636	3.35	3.677	-10.58	1.959	(-28.173, 7.023)	0.083	
	ダブトマイシン 合計	18	6.77	5.768	2.39	2.404	-4.38	5.707	(-7.214, -1.538)	0.005	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
血清hCG (mIU/ml)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	3	1	1.0	2	1.9	1	1.6	(-2.8, 5.0)	0.349	
	バンコマイシン	1	0		0		0				
TOC [‡]	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	3	1	1.0	2	1.9	1	1.6	(-2.8, 5.0)	0.349	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
尿pH											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	82	6.2	0.81	6.4	0.94	0.2	1.02	(-0.02, 0.43)	0.078	
	バンコマイシン	19	6.3	0.87	5.9	0.69	-0.4	0.90	(-0.80, 0.06)	0.090	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.6	0.90	7.0	0.58	0.5	0.55	(0.06, 0.84)	0.029	
	ダブトマイシン 合計	92	6.3	0.82	6.5	0.92	0.2	0.98	(0.02, 0.43)	0.028	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	48	6.2	0.85	6.4	0.86	0.2	0.94	(-0.05, 0.50)	0.108	
	バンコマイシン	14	6.4	0.91	6.0	0.80	-0.3	0.91	(-0.85, 0.20)	0.210	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.6	0.90	7.0	0.76	0.4	0.81	(-0.18, 0.98)	0.153	
	ダブトマイシン 合計	58	6.3	0.86	6.5	0.86	0.3	0.92	(0.01, 0.49)	0.040	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	87	6.2	0.81	6.3	0.85	0.1	0.86	(-0.09, 0.28)	0.322	
	バンコマイシン	22	6.4	0.95	6.3	0.70	0.0	0.77	(-0.39, 0.30)	0.785	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	10	6.6	0.90	6.6	0.84	0.1	1.09	(-0.73, 0.83)	0.888	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	97	6.3	0.82	6.3	0.85	0.1	0.88	(-0.09, 0.27)	0.330	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	10	5.9	0.74	5.8	0.54	-0.1	0.66	(-0.57, 0.37)	0.642	
	バンコマイシン	2	7.5	1.41	6.8	1.06	-0.8	2.47	(-22.99, 21.49)	0.742	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	10	5.9	0.74	5.8	0.54	-0.1	0.66	(-0.57, 0.37)	0.642	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
LDH (IU/l)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	5	156	41.6	166	37.9	10	15.8	(-9.6, 29.6)	0.229	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	5	156	41.6	166	37.9	10	15.8	(-9.6, 29.6)	0.229	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	1	216		250		34				
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	1	216		250		34				
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	157	48.0	181	48.0	25	13.1	(3.6, 45.4)	0.034	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	4	157	48.0	181	48.0	25	13.1	(3.6, 45.4)	0.034	
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	3	166	44.8	193	33.2	27	13.2	(-6.1, 59.5)	0.073	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	3	166	44.8	193	33.2	27	13.2	(-6.1, 59.5)	0.073	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
異型リンパ球 (%)										
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	0.5	1.00	0.5	1.00	0.0	0.00	(-0.55, 0.88)	0.423
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0	0.00		
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	6	0.3	0.82	0.3	0.82	0.0	0.00		
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	1	0.0		0.5		0.5			
	バンコマイシン	1	0.0		0.5		0.5			
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	3	0.0	0.00	0.2	0.29	0.2	0.29		
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	3	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	5	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0			
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
骨髓芽球 (%)										
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	6	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0			
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	6	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査										

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
前骨髄球 (%)										
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	6	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 合計	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0			
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	6	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査										

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
骨髓球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	2.1	2.53	1.8	2.06	-0.4	0.48	(-1.14, 0.39)	0.215	
	バンコマイシン	1	1.0		1.0		0.0				
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.5	0.71	0.5	0.71	(-5.85, 6.85)	0.500	
	ダブトマイシン 合計	6	1.4	2.25	1.3	1.75	-0.1	0.66	(-0.78, 0.61)	0.771	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	2	4.3	1.06	6.0	2.83	1.8	1.77	(-14.13, 17.63)	0.395	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00			
	ダブトマイシン 合計	4	2.1	2.53	3.0	3.83	0.9	1.44	(-1.41, 3.16)	0.310	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	2.1	2.53	2.0	2.35	-0.1	1.03	(-1.77, 1.52)	0.824	
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0				
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	2.5	3.54	2.5	3.54	(-29.27, 34.27)	0.500	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	6	1.4	2.25	2.2	2.42	0.8	2.23	(-1.59, 3.09)	0.448	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S018.rtf 10-05-14 14:00

付録 2.7.4: 15 臨床検査値のベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
後骨髄球 (%)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	5	1.2	1.30	1.0	1.41	-0.2	1.10	(-1.56, 1.16)	0.704	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		0.689	
	ダブトマイシン 合計	7	0.9	1.21	0.7	1.25	-0.1	0.90	(-0.97, 0.69)		
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	2	2.5	0.71	2.8	2.47	0.3	1.77	(-15.63, 16.13)	0.874	
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		0.824	
	ダブトマイシン 合計	4	1.3	1.50	1.4	2.14	0.1	1.03	(-1.52, 1.77)		
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	4	1.3	1.50	0.6	0.75	-0.6	0.95	(-2.13, 0.88)	0.278	
	バンコマイシン	1	0.0		0.0		0.0				
	ダブトマイシン 6 mg/kg	2	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00		0.259	
	ダブトマイシン 合計	6	0.8	1.33	0.4	0.66	-0.4	0.80	(-1.26, 0.42)		
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	0									
	バンコマイシン	0									
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0									
	ダブトマイシン 合計	0									
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S018.sas

ダプトマイシン 注射剤

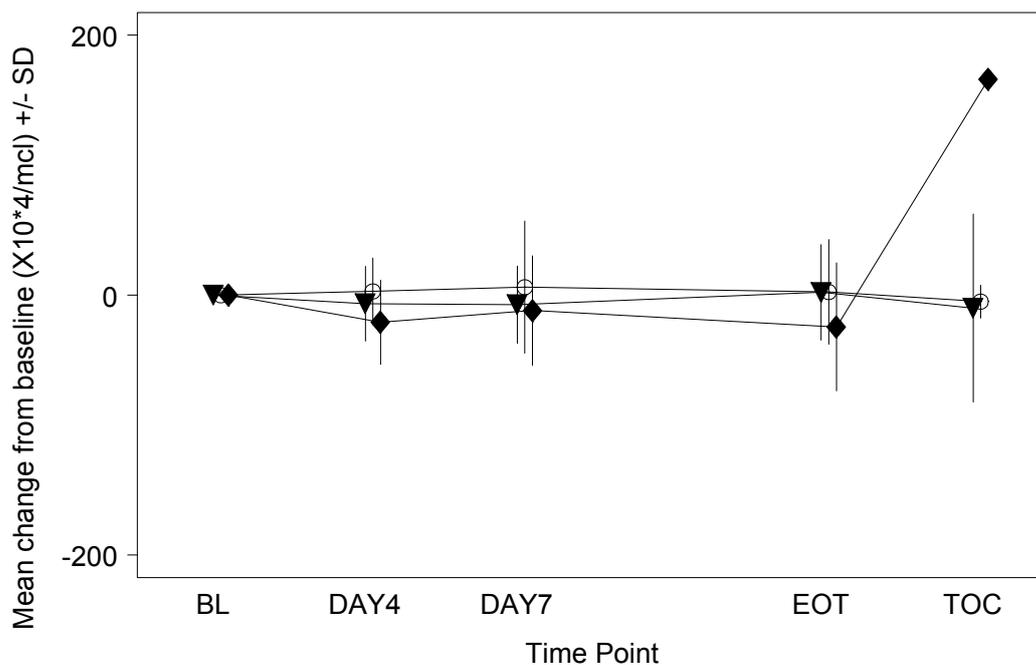
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

赤血球数(RBC) (X10⁴/mcl)

S025_101.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

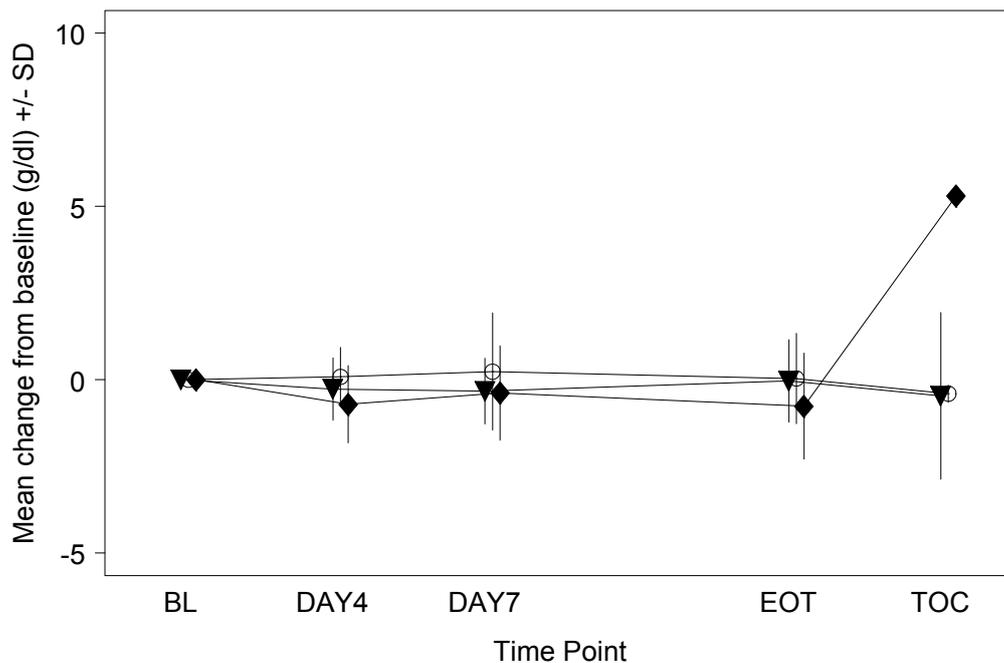
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

ヘモグロビン(Hb) (g/dl)

S025_102.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment:



▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg
◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg



○○○ Vancomycin

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

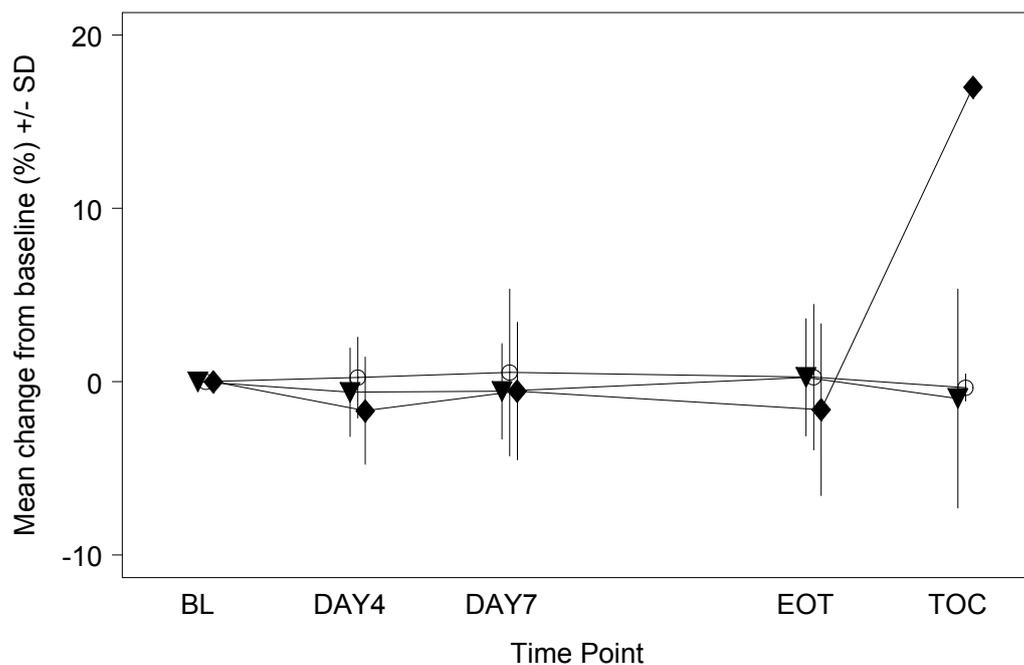
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

ヘマトクリット(Ht) (%)

S025_103.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前
 EOT: 投与終了時調査
 TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

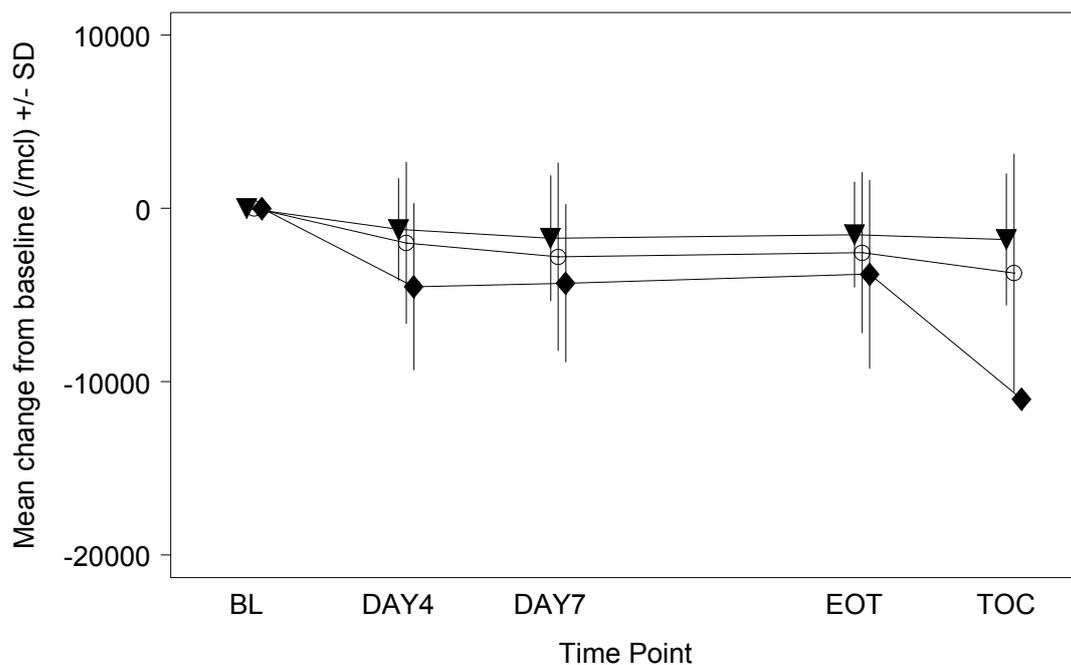
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

白血球数(WBC) (/mcl)

S025_104.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

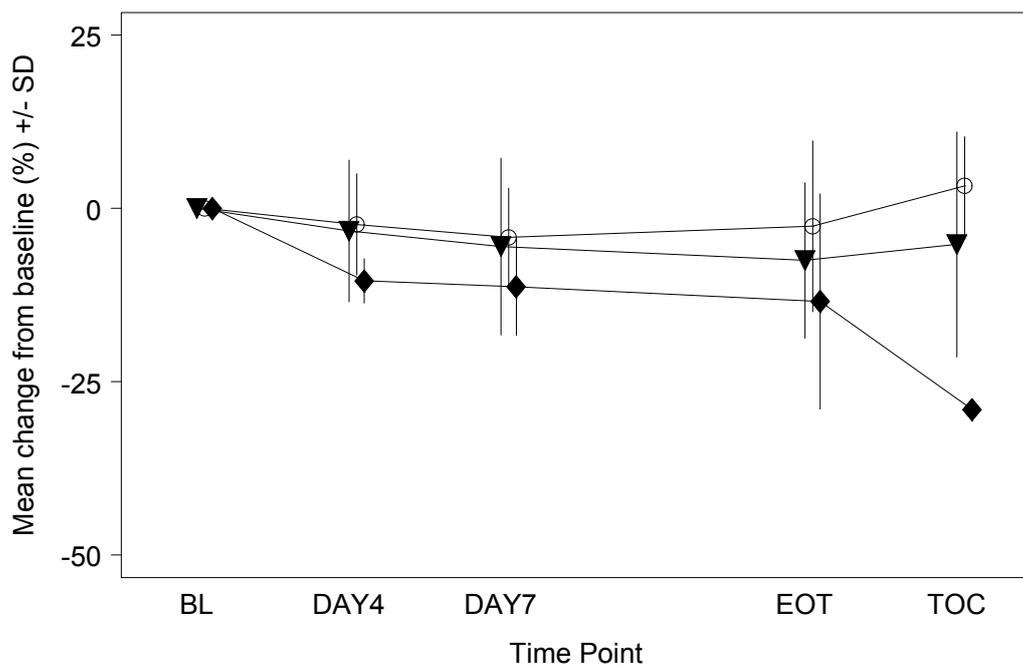
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

好中球(Neut) (%)

S025_105.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

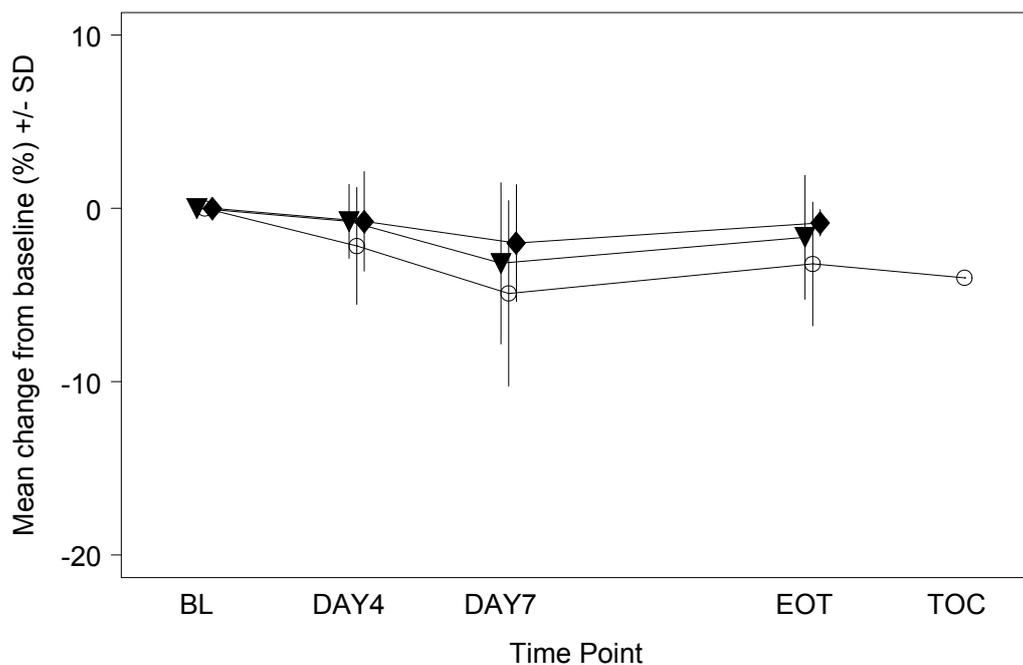
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

桿状核球(Stb) (%)

S025_106.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

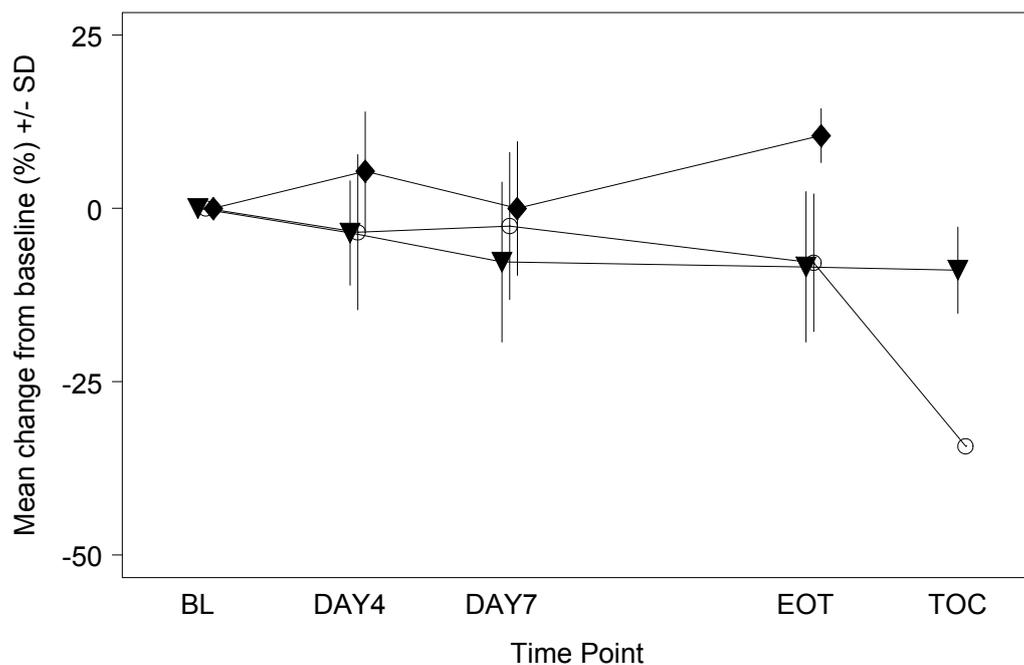
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

分葉核球(Seg) (%)

S025_107.cgm 2010/05/18 15:40



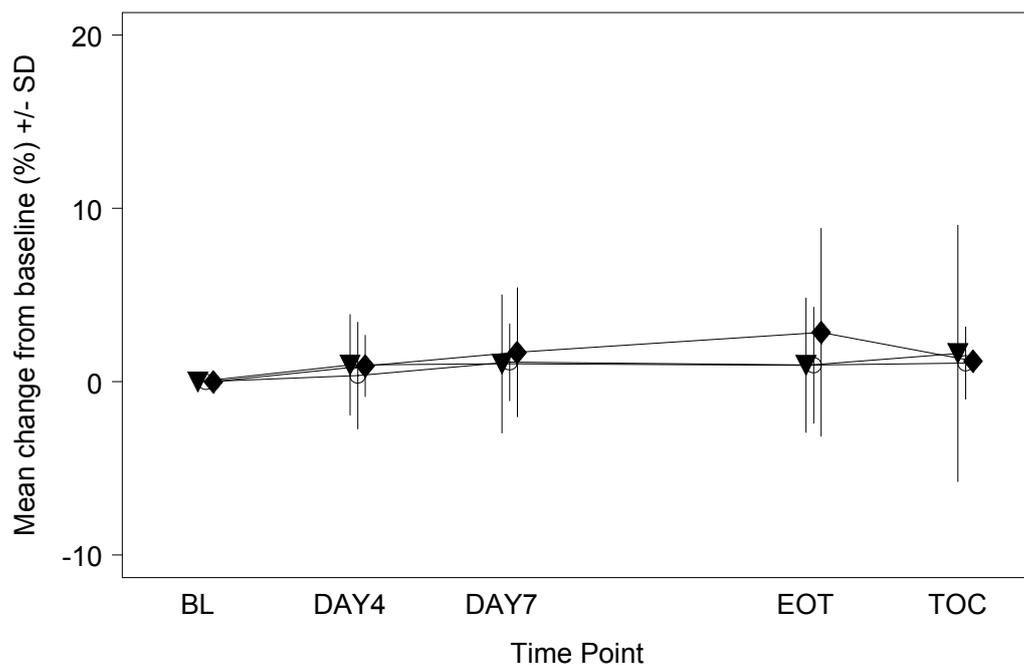
Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前
 EOT: 投与終了時調査
 TOC: 追跡有効性調査

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

好酸球(Eos) (%)

S025_108.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○○○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

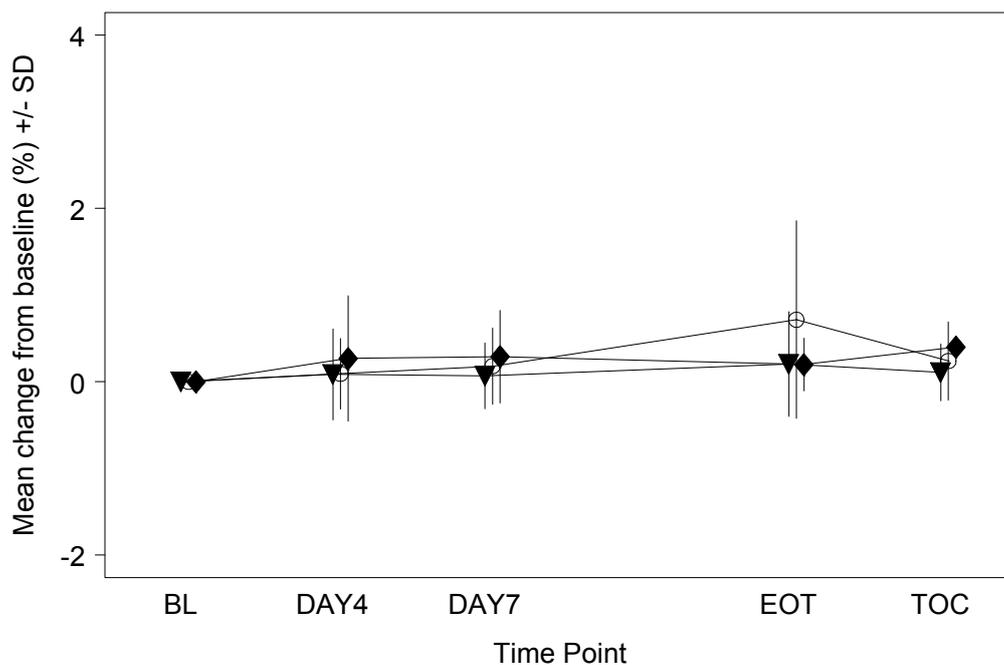
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

好塩基球(Bas) (%)

S025_109.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

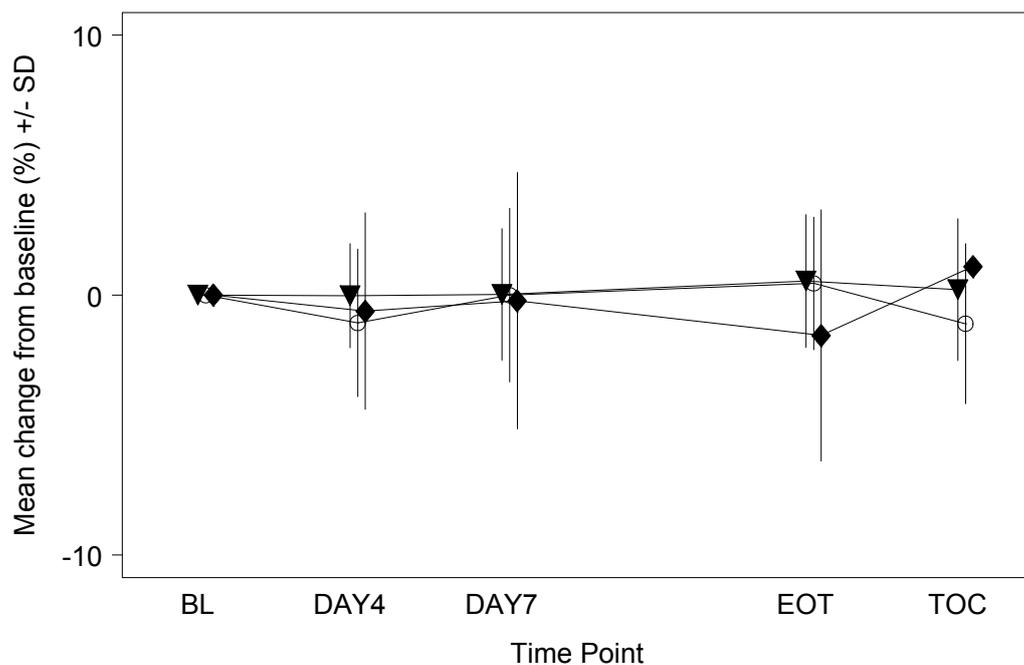
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

単球(Mon) (%)

S025_110.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▲▲▲ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

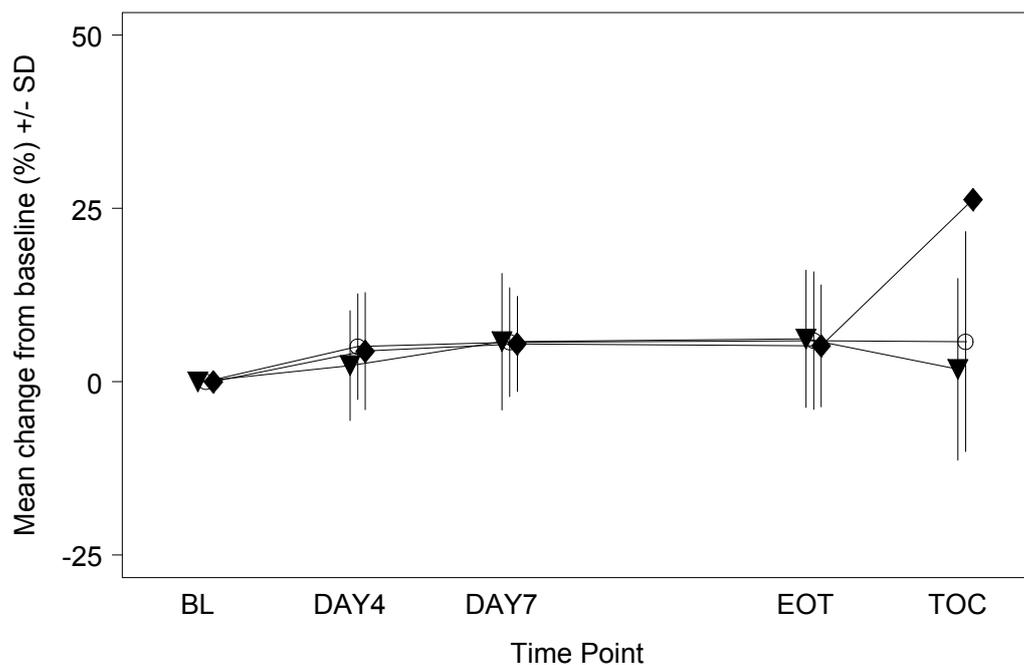
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

リンパ球(Lym) (%)

S025_111.cgm 2010/05/18 15:40



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

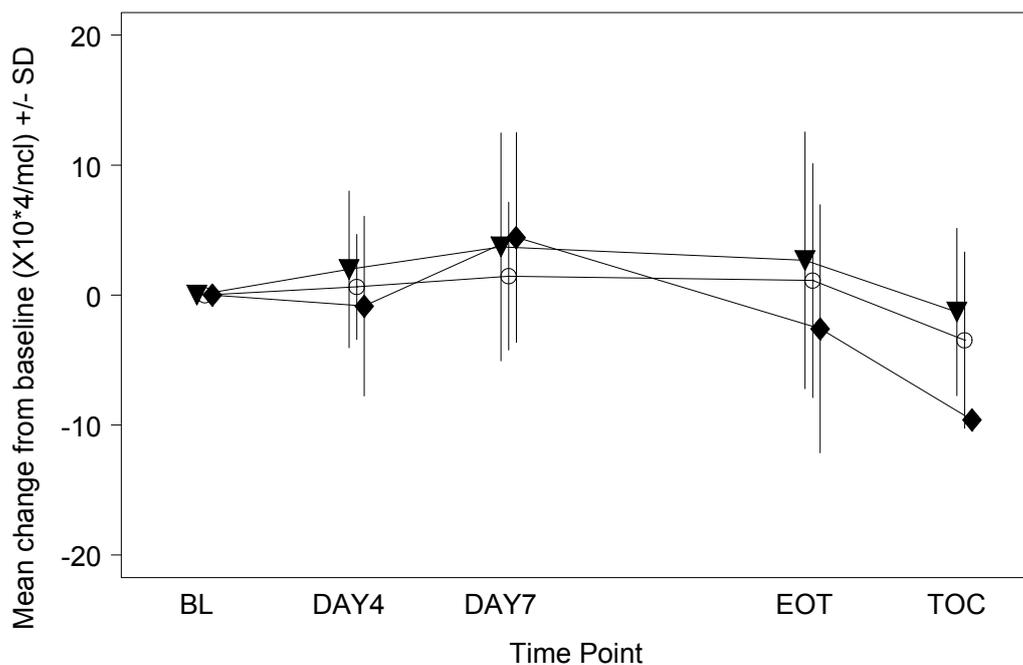
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

血小板数(PLT) (X10⁴/mcl)

S025_112.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

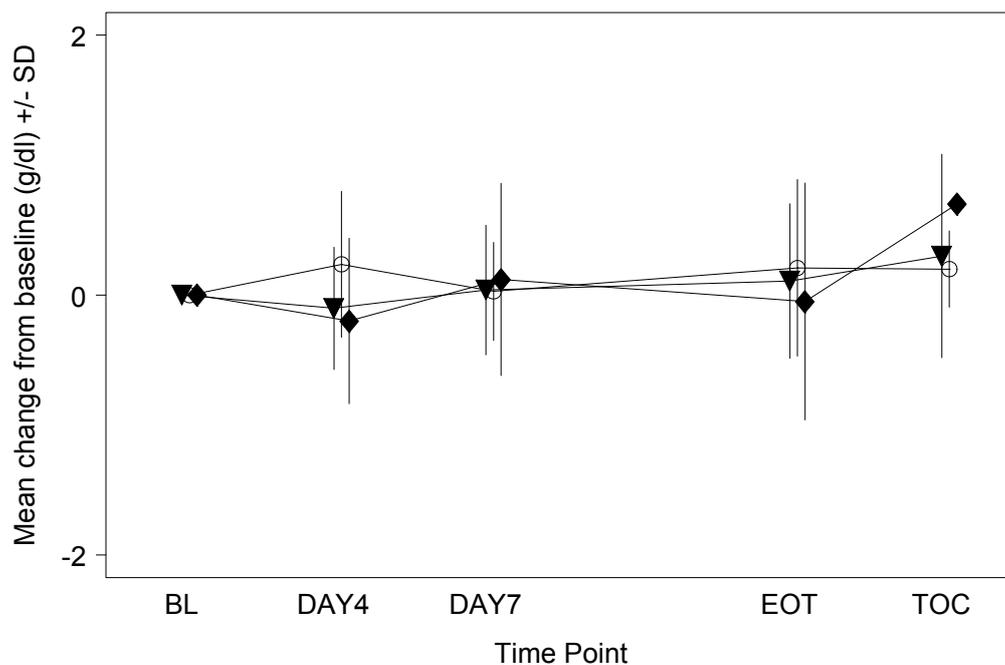
EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

総蛋白(TP) (g/dl)

S025_201.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

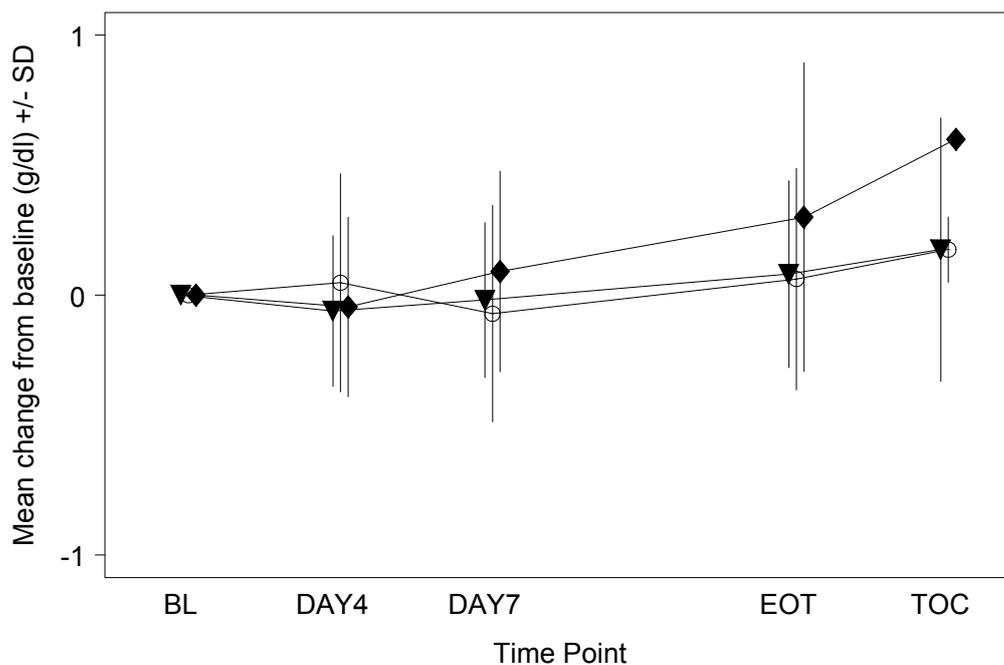
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

アルブミン(Alb) (g/dl)

S025_202.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

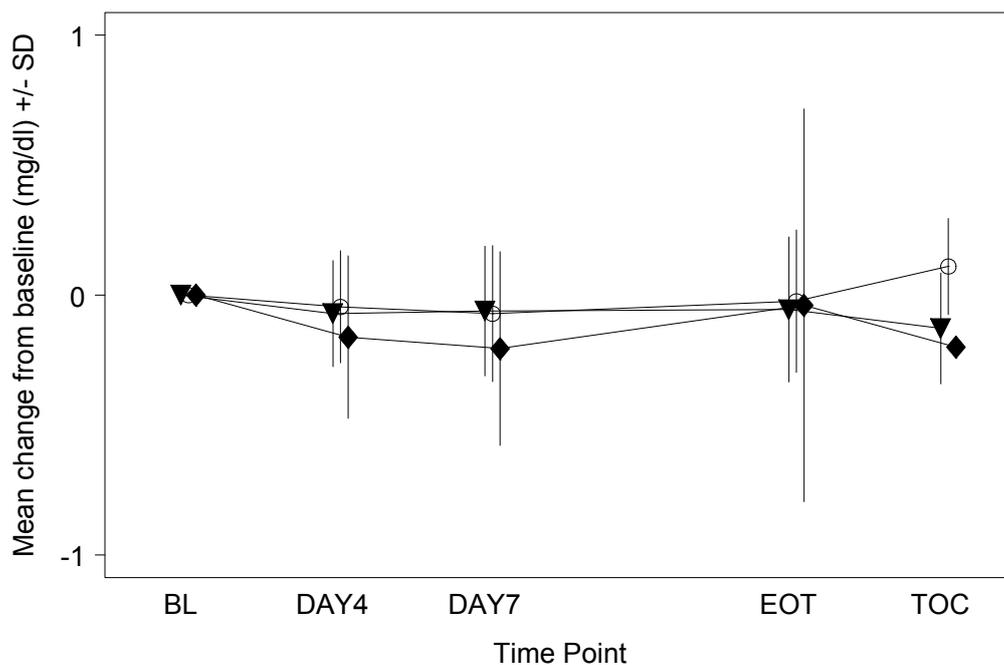
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

総ビリルビン(T-BIL) (mg/dl)

S025_203.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

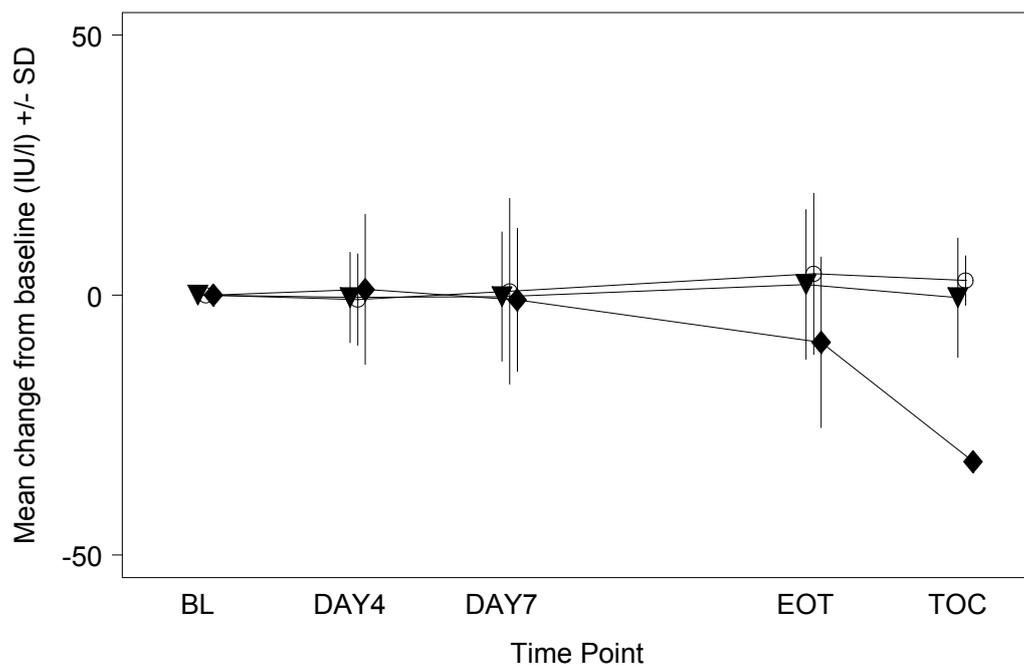
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

AST (GOT) (IU/l)

S025_204.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

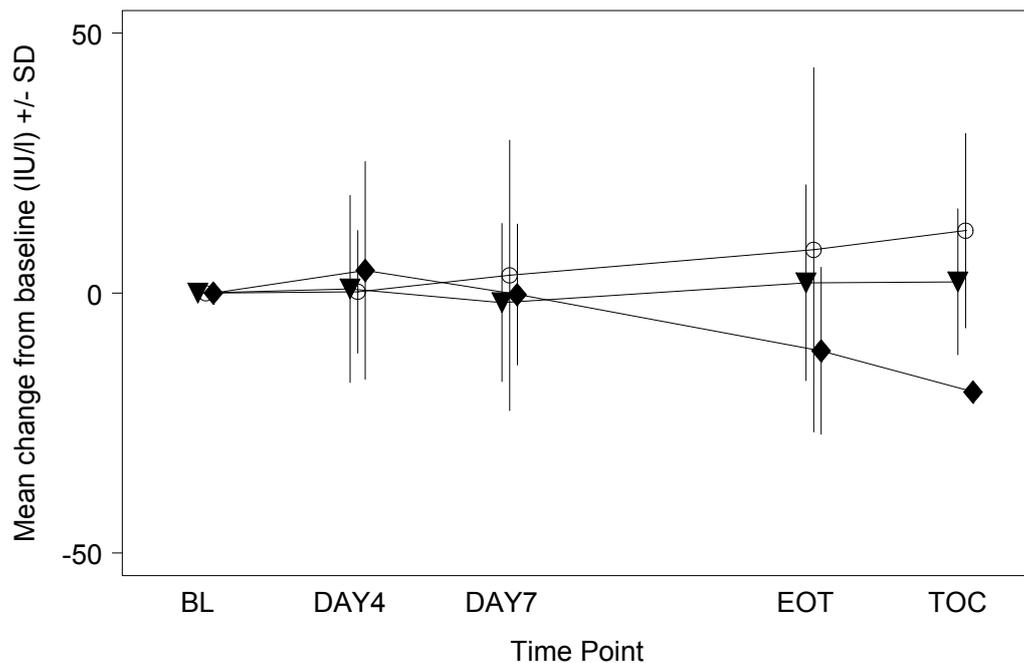
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

ALT (GPT) (IU/l)

S025_205.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

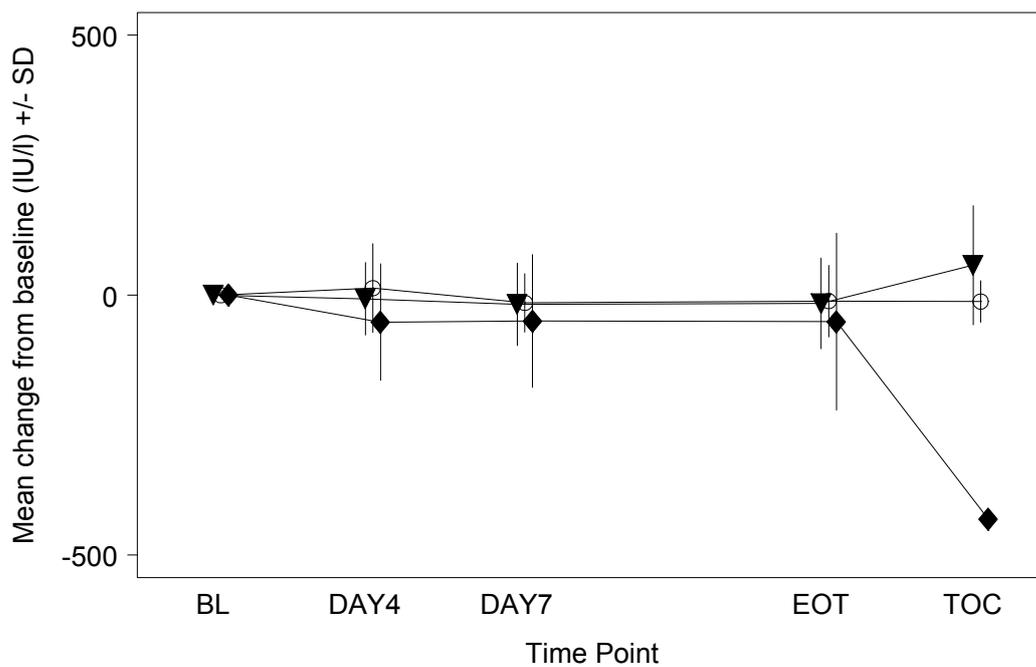
BL : 治験薬投与開始前
 EOT: 投与終了時調査
 TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

ALP(アルカリフォスファターゼ) (IU/l)

S025_206.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

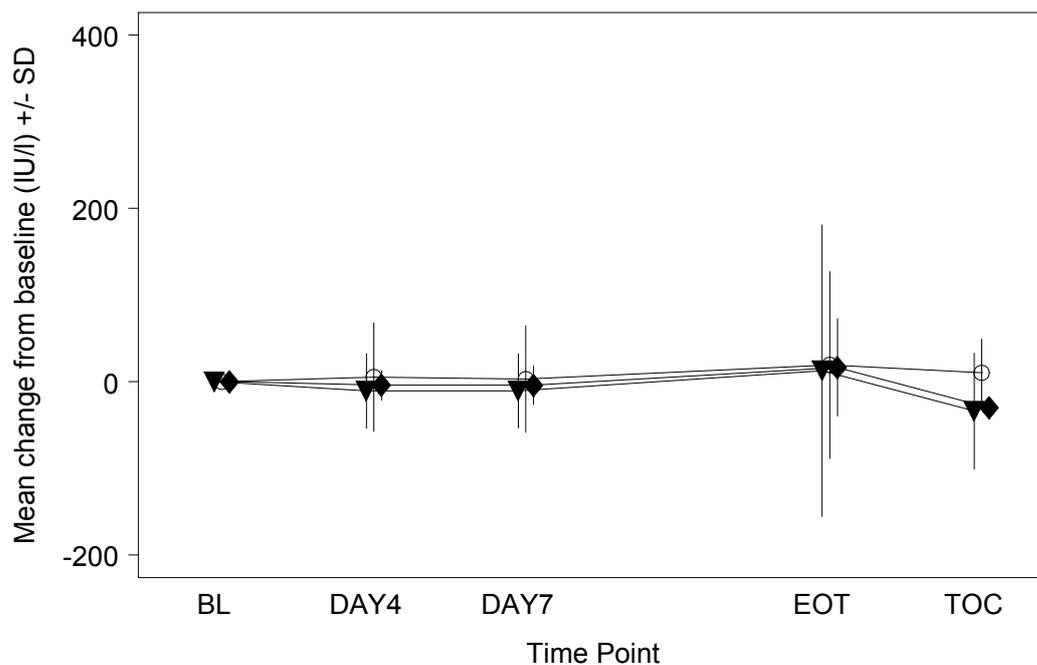
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

CK (CPK) (IU/l)

S025_209.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○○○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

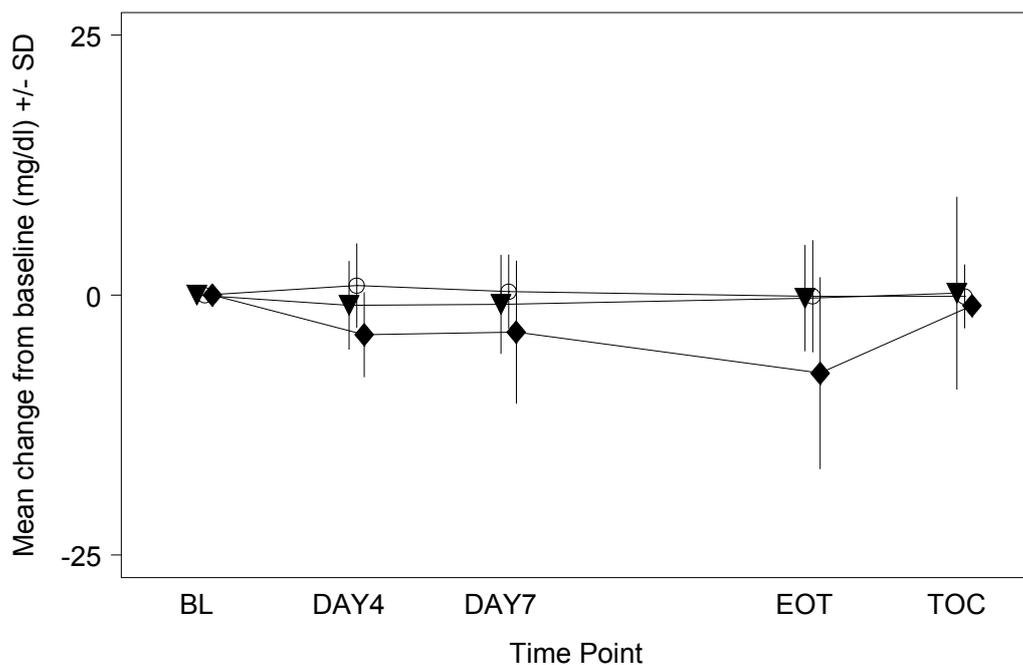
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

尿素窒素(UN, BUN) (mg/dl)

S025_214.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

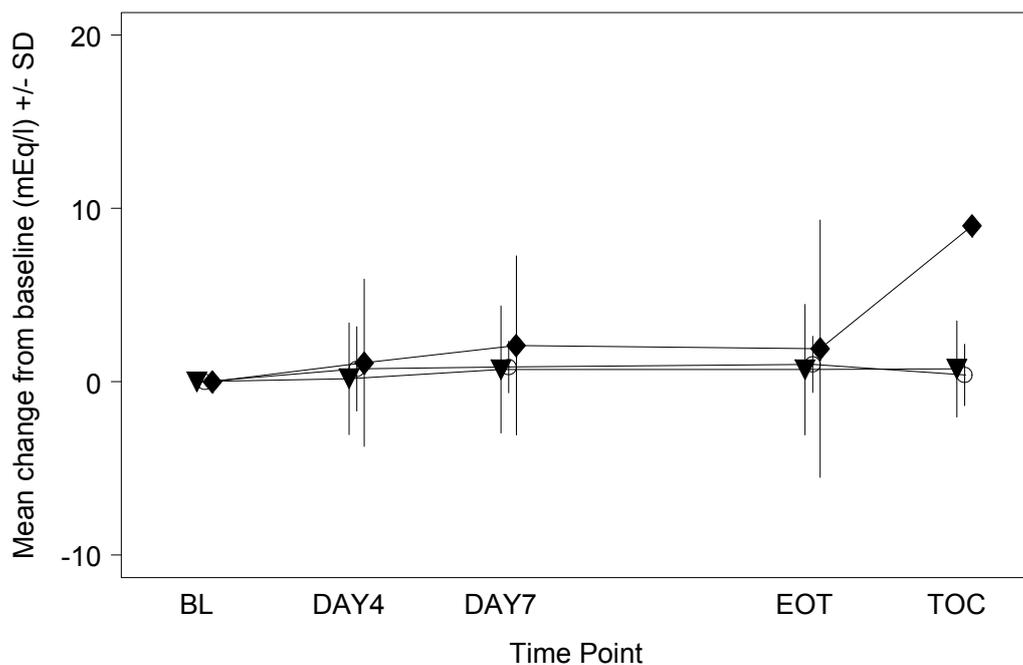
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

ナトリウム(Na) (mEq/l)

S025_216.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○○○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

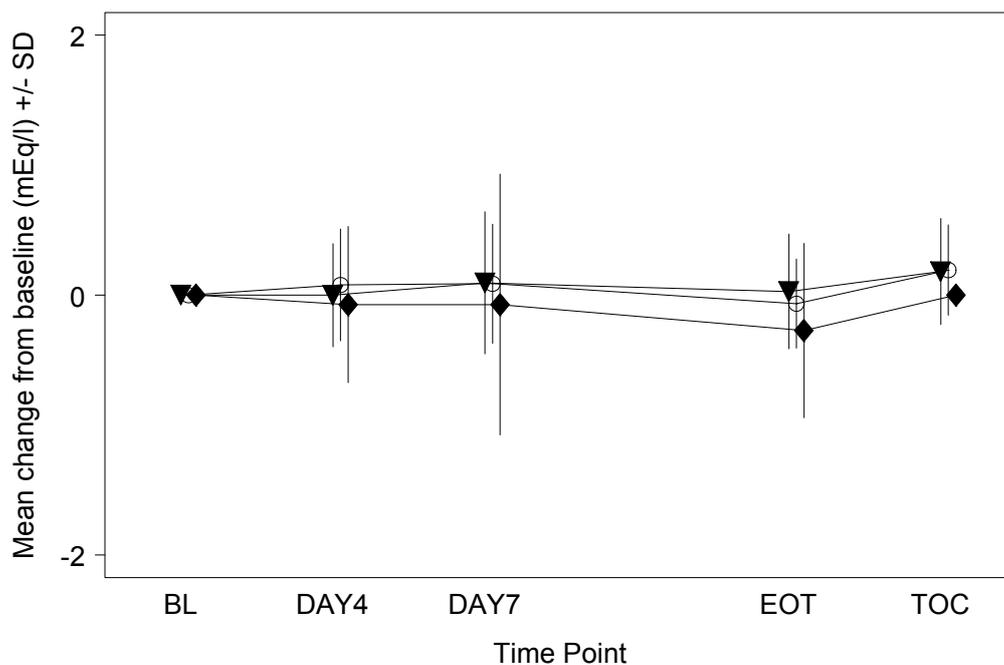
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

カリウム(K) (mEq/l)

S025_217.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

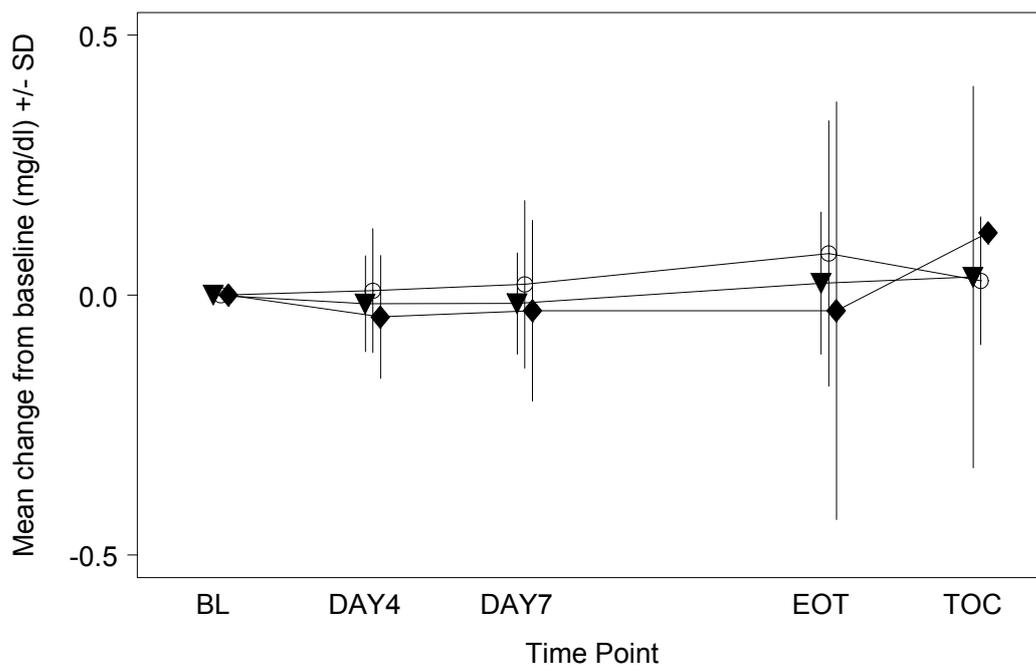
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

クレアチニン(CRE) (mg/dl)

S025_221.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

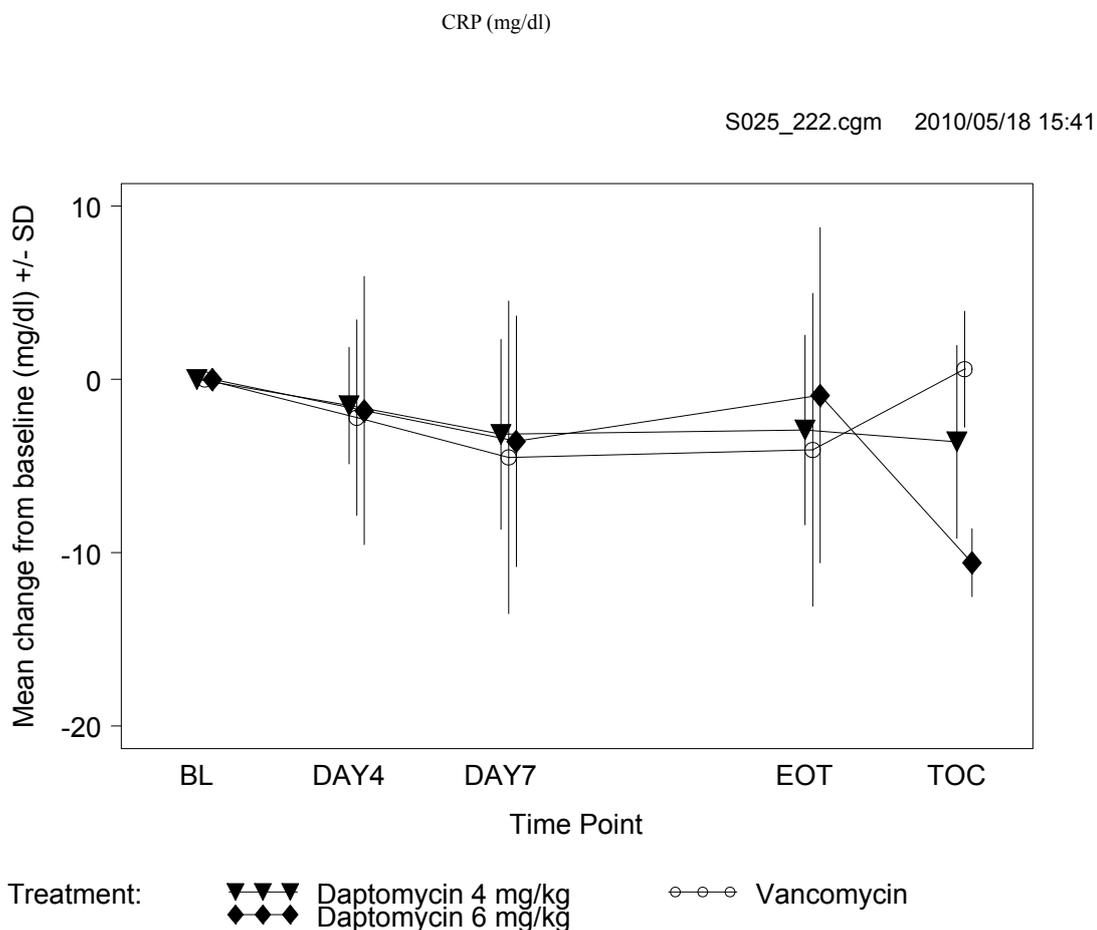
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)



BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

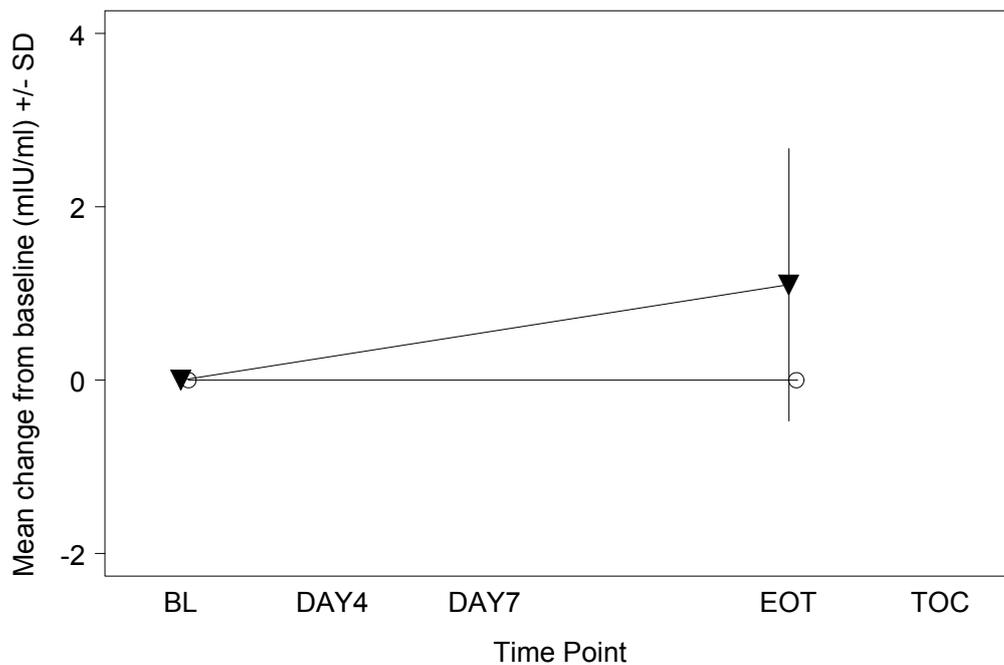
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

血清 hCG (mIU/ml)

S025_233.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○○○ Vancomycin

BL : 治験薬投与開始前

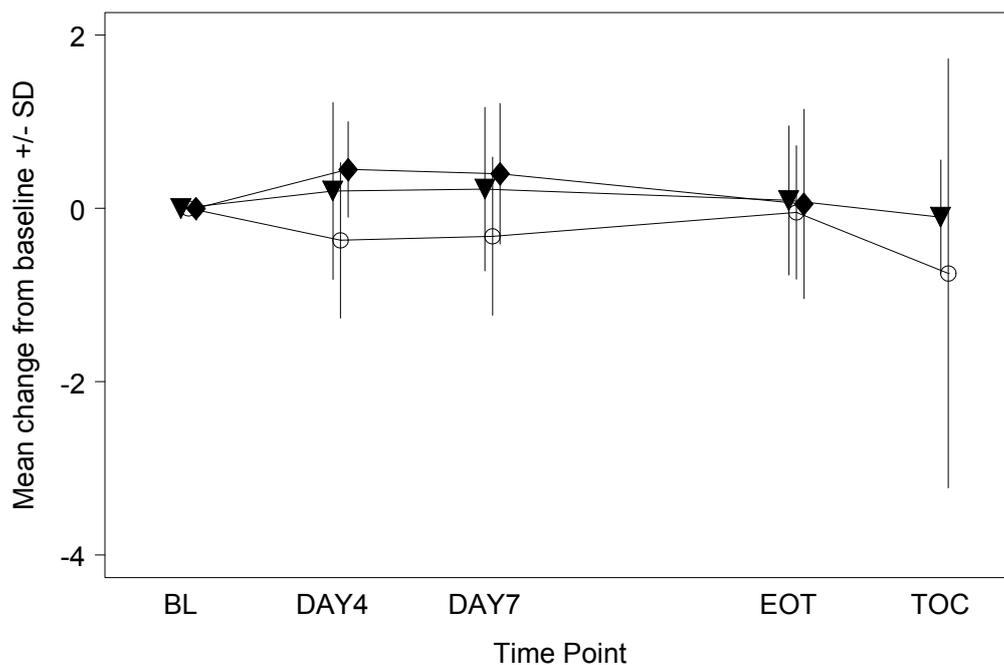
EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

尿 pH

S025_304.cgm 2010/05/18 15:41



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

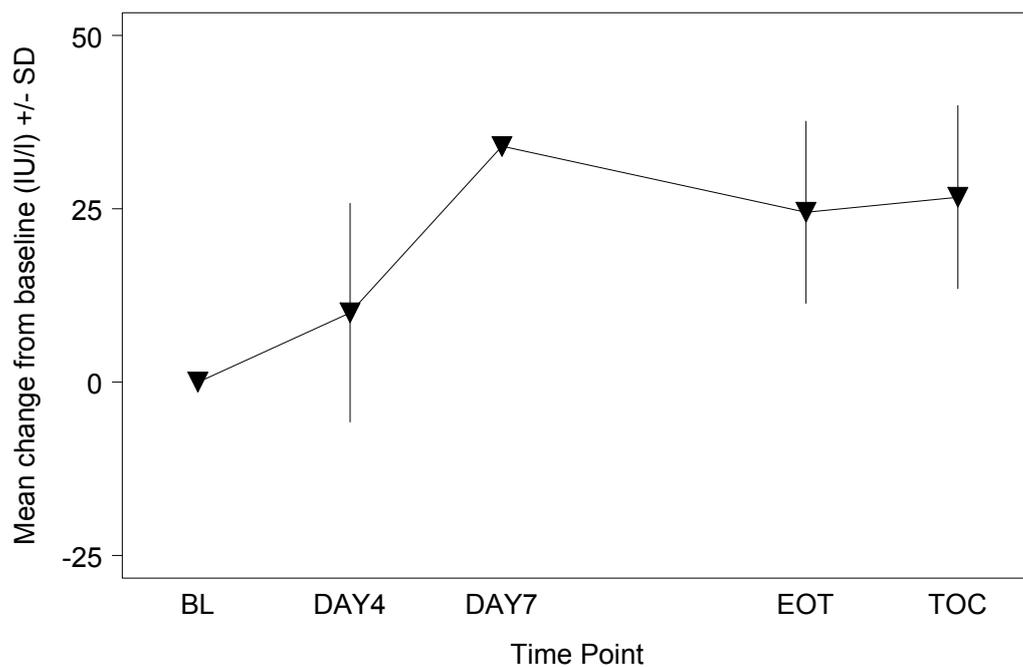
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

LDH(乳酸脱水素酵素) (IU/l)

S025_208.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

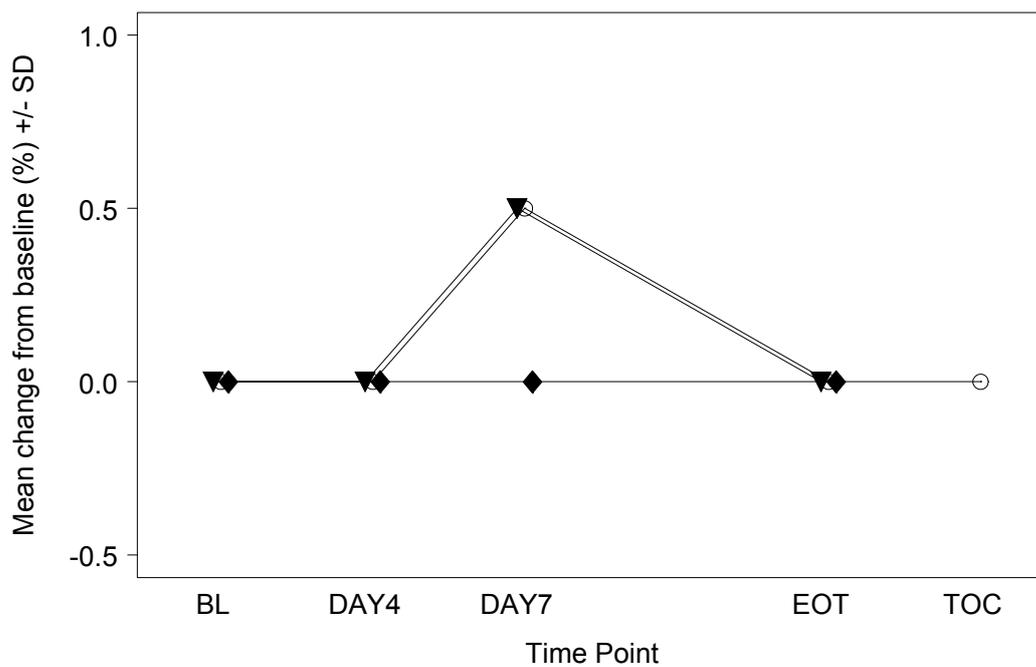
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

異型リンパ球(A-Lym) (%)

S025_114.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

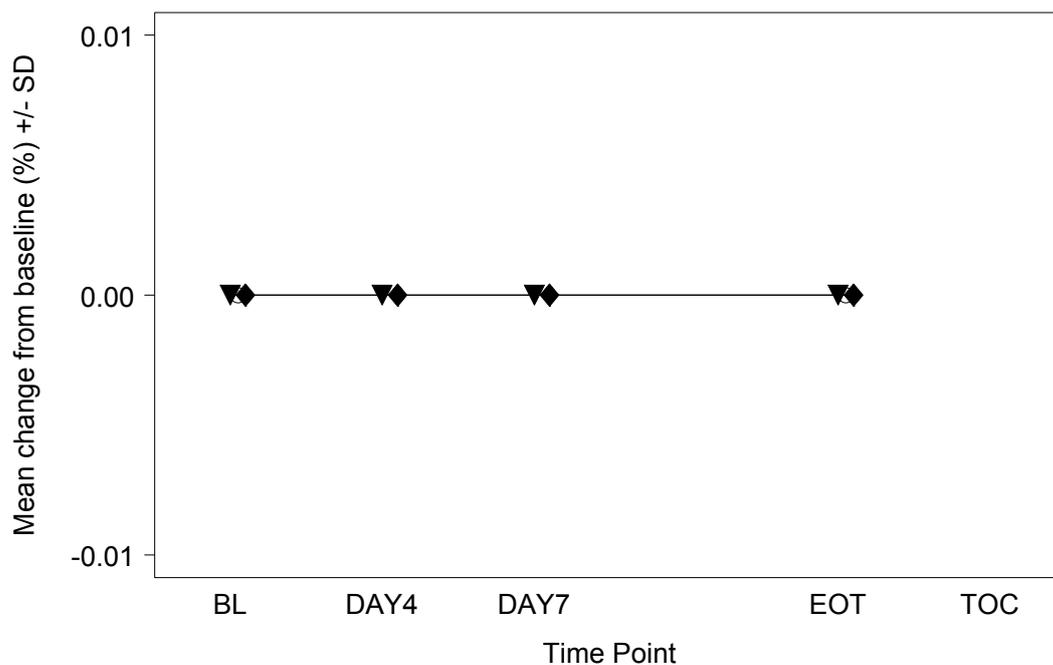
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

骨髓芽球(MBL) (%)

S025_115.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

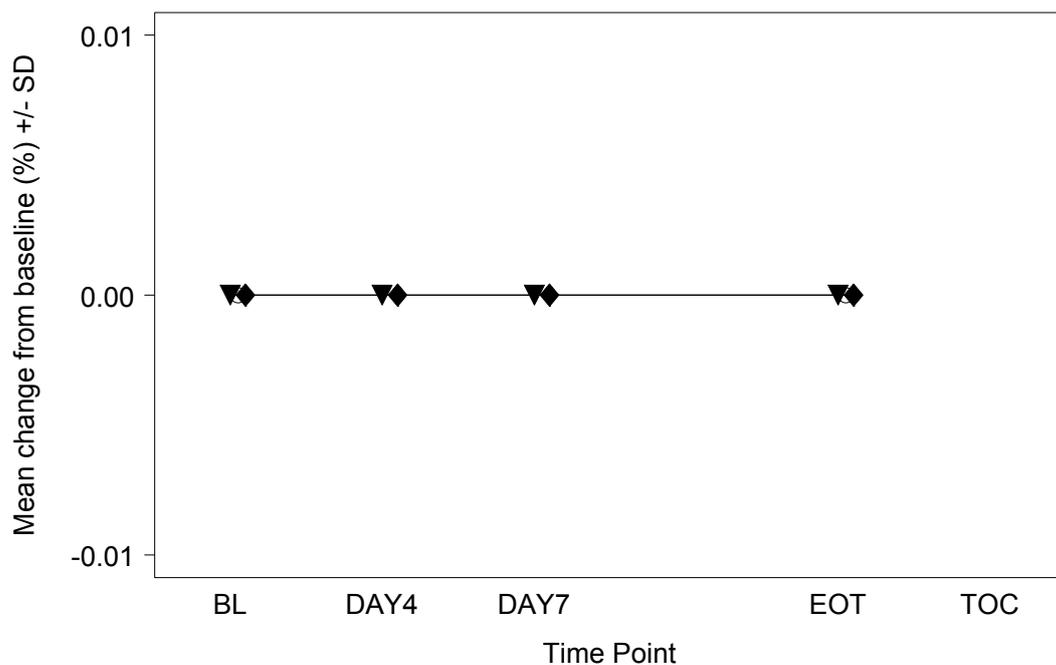
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

前骨髄球(P-Myc) (%)

S025_116.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○○○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

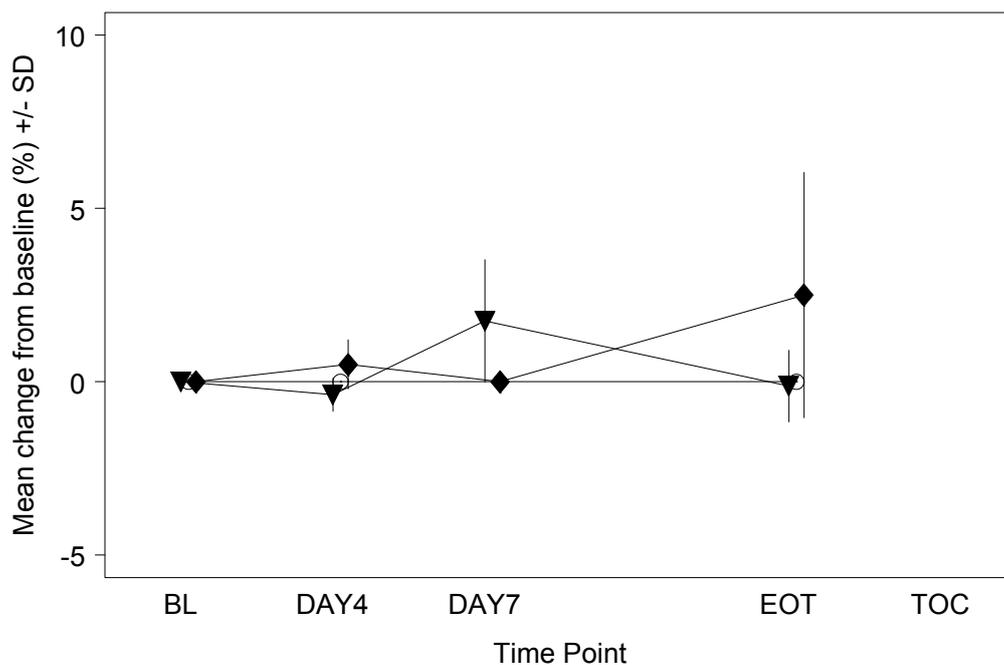
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

骨髓球(Myel) (%)

S025_117.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

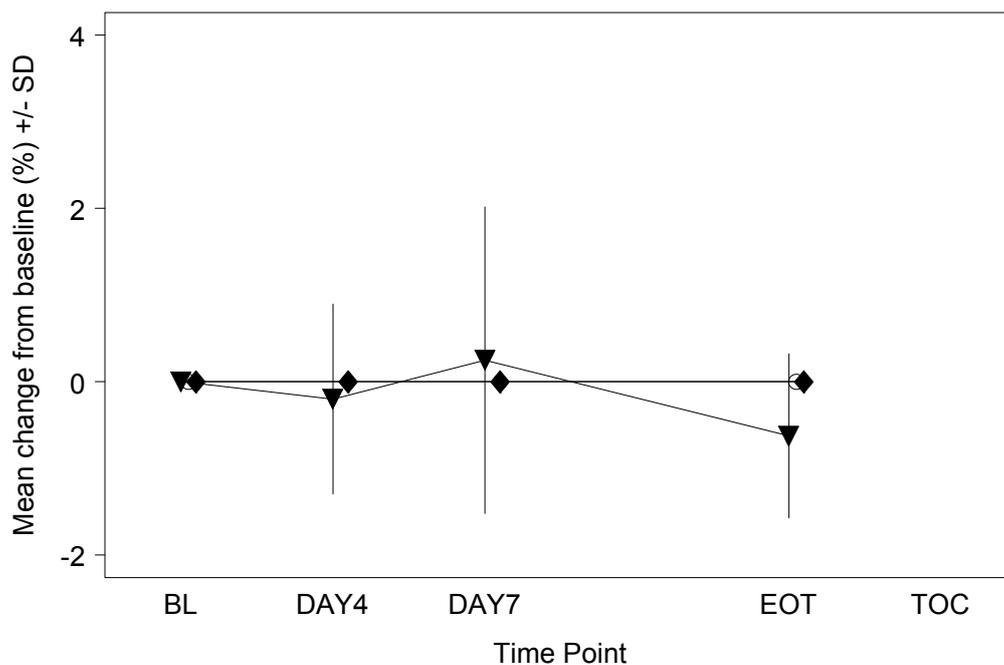
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 16 臨床検査値の平均変化量の推移 (002 試験)

後骨髄球(M-Mye) (%)

S025_118.cgm 2010/05/18 15:42



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量			
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値
体重 (kg)										
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	1	56.4		51.8		-4.6			
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	1	56.4		51.8		-4.6			
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								
TOC [‡]	ダブトマイシン 4 mg/kg	0								
	バンコマイシン	0								
	ダブトマイシン 6 mg/kg	0								
	ダブトマイシン 合計	0								
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査										

S024.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
体温 (°C)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	36.9	0.75	36.9	0.67	0.0	0.58	(-0.14, 0.11)	0.807	
	バンコマイシン	20	37.1	1.21	37.0	0.53	-0.1	1.27	(-0.68, 0.50)	0.755	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	37.6	1.19	37.5	0.85	-0.1	0.69	(-0.58, 0.34)	0.582	
	ダブトマイシン 合計	95	37.0	0.84	37.0	0.72	0.0	0.59	(-0.15, 0.09)	0.652	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	55	36.9	0.81	36.8	0.55	-0.1	0.72	(-0.34, 0.05)	0.138	
	バンコマイシン	15	37.2	1.40	36.6	0.40	-0.5	1.42	(-1.34, 0.24)	0.159	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	37.6	1.19	37.3	0.68	-0.3	0.60	(-0.75, 0.06)	0.086	
	ダブトマイシン 合計	66	37.0	0.91	36.9	0.60	-0.2	0.70	(-0.35, -0.01)	0.042	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	88	36.9	0.74	36.8	0.67	-0.1	0.68	(-0.29, 0.00)	0.044	
	バンコマイシン	22	37.0	1.17	36.7	0.54	-0.4	1.26	(-0.92, 0.20)	0.191	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	37.6	1.19	37.4	0.64	-0.2	1.06	(-0.91, 0.51)	0.544	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	99	37.0	0.82	36.8	0.70	-0.2	0.72	(-0.30, -0.01)	0.037	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	73	36.8	0.61	36.5	0.48	-0.3	0.74	(-0.47, -0.13)	< 0.001	
	バンコマイシン	19	37.1	1.24	36.7	0.79	-0.4	1.39	(-1.04, 0.30)	0.257	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	37.5	0.58	36.8	0.19	-0.7	0.49	(-1.27, -0.05)	0.040	
	ダブトマイシン 合計	78	36.9	0.62	36.5	0.47	-0.3	0.73	(-0.49, -0.16)	< 0.001	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S024.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
収縮期血圧 (mmHg)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	119	17.2	120	17.6	1	18.1	(-2.8, 5.0)	0.588	
	バンコマイシン	19	117	16.8	119	15.5	2	15.1	(-5.0, 9.5)	0.521	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	117	19.7	126	17.2	9	16.0	(-1.8, 19.6)	0.094	
	ダブトマイシン 合計	95	119	17.4	121	17.6	2	17.9	(-1.7, 5.6)	0.285	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	50	117	14.1	114	16.4	-3	20.0	(-8.7, 2.7)	0.294	
	バンコマイシン	14	117	18.3	118	14.4	1	15.1	(-7.9, 9.5)	0.849	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	117	19.7	122	14.9	5	22.6	(-9.8, 20.7)	0.443	
	ダブトマイシン 合計	61	117	15.1	116	16.3	-1	20.6	(-6.7, 3.8)	0.578	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	88	119	17.1	118	19.5	-1	18.6	(-4.7, 3.2)	0.710	
	バンコマイシン	22	116	16.1	120	16.2	4	18.9	(-4.3, 12.4)	0.327	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	117	19.7	118	16.0	1	21.2	(-12.9, 15.6)	0.835	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	99	119	17.3	118	19.1	-1	18.8	(-4.2, 3.2)	0.789	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	73	119	17.8	122	16.2	3	19.9	(-1.5, 7.8)	0.177	
	バンコマイシン	19	116	16.8	116	16.9	0	19.2	(-9.4, 9.0)	0.962	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	120	22.1	117	13.4	-3	26.4	(-36.2, 29.4)	0.788	
	ダブトマイシン 合計	78	119	18.0	122	16.0	3	20.2	(-1.8, 7.3)	0.233	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S024.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
拡張期血圧 (mmHg)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	67	11.6	69	12.9	1	14.6	(-1.8, 4.5)	0.388	
	バンコマイシン	19	68	11.4	71	13.5	3	14.8	(-4.5, 9.8)	0.440	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	66	16.7	67	14.0	1	15.3	(-9.1, 11.5)	0.804	
	ダブトマイシン 合計	95	67	12.2	68	13.0	1	14.6	(-1.6, 4.3)	0.367	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	50	67	10.7	69	12.0	1	15.7	(-3.2, 5.7)	0.573	
	バンコマイシン	14	67	11.8	66	8.3	0	12.1	(-7.4, 6.6)	0.897	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	66	16.7	65	15.4	-1	16.7	(-12.2, 10.2)	0.847	
	ダブトマイシン 合計	61	67	11.9	68	12.6	1	15.8	(-3.2, 4.9)	0.674	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	88	67	11.8	66	13.5	-1	14.8	(-3.9, 2.4)	0.635	
	バンコマイシン	22	68	11.4	69	13.6	1	11.9	(-4.3, 6.2)	0.710	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	66	16.7	64	17.7	-2	19.2	(-14.7, 11.1)	0.760	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	99	67	12.3	66	14.0	-1	15.2	(-3.9, 2.2)	0.571	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	73	67	11.8	70	13.4	3	15.4	(-0.8, 6.4)	0.124	
	バンコマイシン	19	68	11.4	68	11.3	0	12.4	(-5.9, 6.0)	0.985	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	63	19.5	64	20.7	1	20.3	(-24.2, 26.2)	0.918	
	ダブトマイシン 合計	78	67	12.3	70	13.9	3	15.6	(-0.8, 6.2)	0.132	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

S024.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
脈拍数 (beats/min)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	84	80	14.0	77	13.9	-3	10.9	(-5.2, -0.4)	0.021	
	バンコマイシン	19	83	14.9	77	11.6	-7	18.0	(-15.3, 2.0)	0.126	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	91	18.4	82	9.3	-9	15.9	(-19.6, 1.8)	0.093	
	ダブトマイシン 合計	95	81	14.9	77	13.5	-4	11.7	(-5.9, -1.1)	0.004	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	50	80	15.4	77	11.8	-3	11.3	(-6.3, 0.1)	0.059	
	バンコマイシン	14	86	15.1	80	13.0	-6	20.2	(-17.3, 6.1)	0.322	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	91	18.4	85	16.7	-6	8.9	(-12.0, 0.0)	0.049	
	ダブトマイシン 合計	61	82	16.3	79	13.0	-4	10.9	(-6.4, -0.8)	0.012	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	88	79	14.0	76	13.1	-3	13.4	(-6.2, -0.6)	0.020	
	バンコマイシン	22	85	14.8	75	11.4	-9	14.3	(-15.8, -3.1)	0.005	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	91	18.4	85	15.5	-6	17.1	(-17.6, 5.4)	0.264	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	99	81	14.9	77	13.6	-4	13.8	(-6.4, -0.9)	0.009	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	73	79	13.7	77	11.0	-2	12.4	(-4.6, 1.2)	0.254	
	バンコマイシン	19	83	14.4	78	10.4	-5	17.1	(-13.3, 3.2)	0.215	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	91	19.2	73	7.3	-18	12.4	(-33.0, -2.2)	0.034	
	ダブトマイシン 合計	78	80	14.2	77	10.9	-3	13.0	(-5.6, 0.2)	0.070	
[†] EOT : 投与終了時調査 [‡] TOC : 追跡有効性調査											

S024.sas

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S024.rtf 10-05-14 14:01

付録 2.7.4: 17 バイタルサインのベースラインからの平均変化量 (002試験)

時点	投与群	症例数	ベースライン		各時点の値		ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	95% 信頼区間	p 値	
呼吸数 (breaths/min)											
4 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	78	19	4.0	20	4.4	1	4.6	(0.0, 2.0)	0.062	
	バンコマイシン	19	19	3.5	18	2.9	0	4.4	(-2.5, 1.8)	0.760	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	19	5.4	19	4.2	0	5.5	(-3.8, 3.6)	0.957	
	ダブトマイシン 合計	89	19	4.2	20	4.4	1	4.7	(-0.1, 1.8)	0.090	
7 日目	ダブトマイシン 4 mg/kg	47	19	3.9	18	2.5	0	3.7	(-1.6, 0.6)	0.371	
	バンコマイシン	14	19	3.7	19	2.6	0	5.1	(-3.1, 2.8)	0.917	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	19	5.4	20	5.7	1	9.8	(-5.8, 7.4)	0.787	
	ダブトマイシン 合計	58	19	4.2	19	3.4	0	5.3	(-1.6, 1.2)	0.731	
EOT [†]	ダブトマイシン 4 mg/kg	83	19	4.0	18	4.5	-1	5.0	(-1.7, 0.5)	0.261	
	バンコマイシン	22	19	3.6	19	3.3	0	3.6	(-1.5, 1.7)	0.862	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	11	19	5.4	20	3.2	0	4.4	(-2.8, 3.2)	0.895	
TOC [‡]	ダブトマイシン 合計	94	19	4.2	18	4.3	-1	5.0	(-1.5, 0.5)	0.302	
	ダブトマイシン 4 mg/kg	71	19	4.1	19	4.2	0	4.4	(-1.2, 0.9)	0.727	
	バンコマイシン	19	19	3.2	18	3.5	-1	4.1	(-3.0, 0.9)	0.273	
	ダブトマイシン 6 mg/kg	5	20	4.3	16	1.1	-3	3.7	(-8.0, 1.2)	0.110	
	ダブトマイシン 合計	76	19	4.1	19	4.1	0	4.4	(-1.4, 0.6)	0.438	

[†] EOT : 投与終了時調査
[‡] TOC : 追跡有効性調査

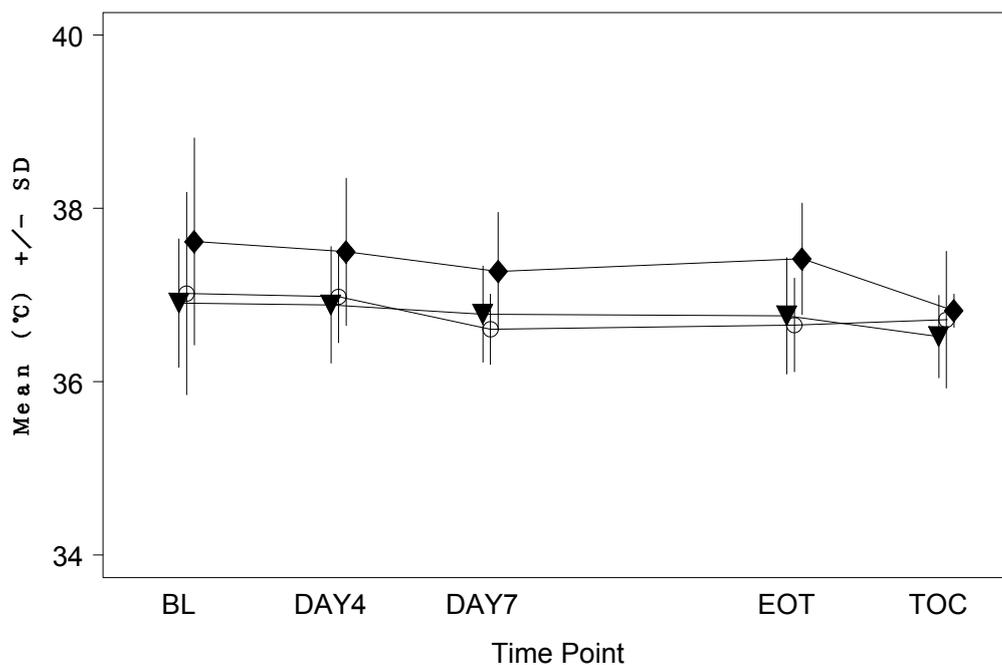
S024.sas

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 18 バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)

体温 (°C)

S029_300.cgm 2010/05/18 15:49



Treatment: ▼▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○—○ Vancomycin
 ◆◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤

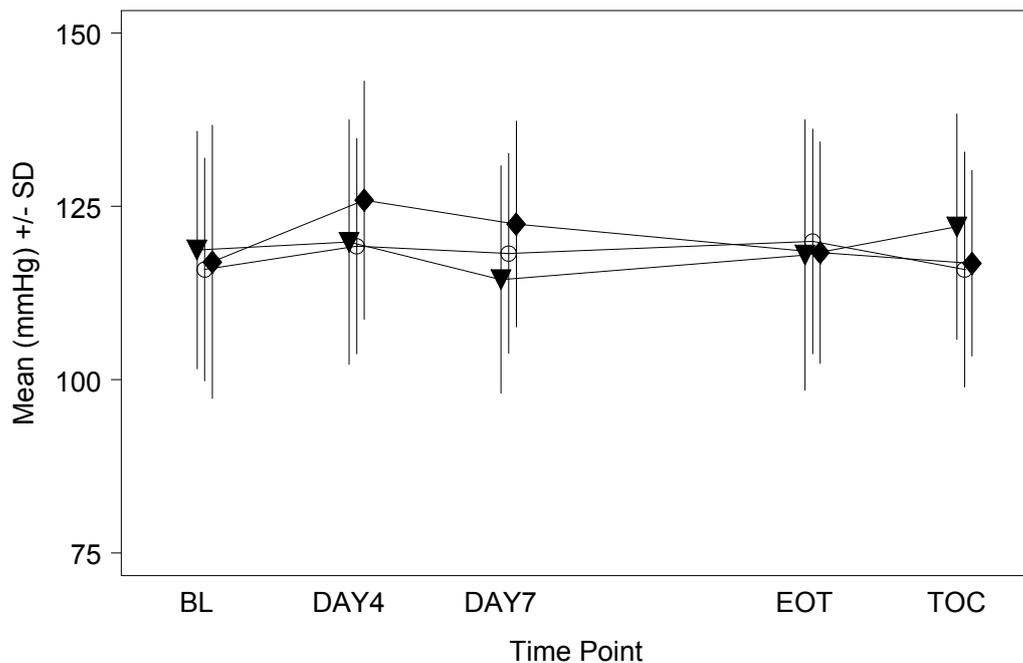
2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 18 バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)

収縮期血圧 (mmHg)

S029_401.cgm 2010/05/18 15:49



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

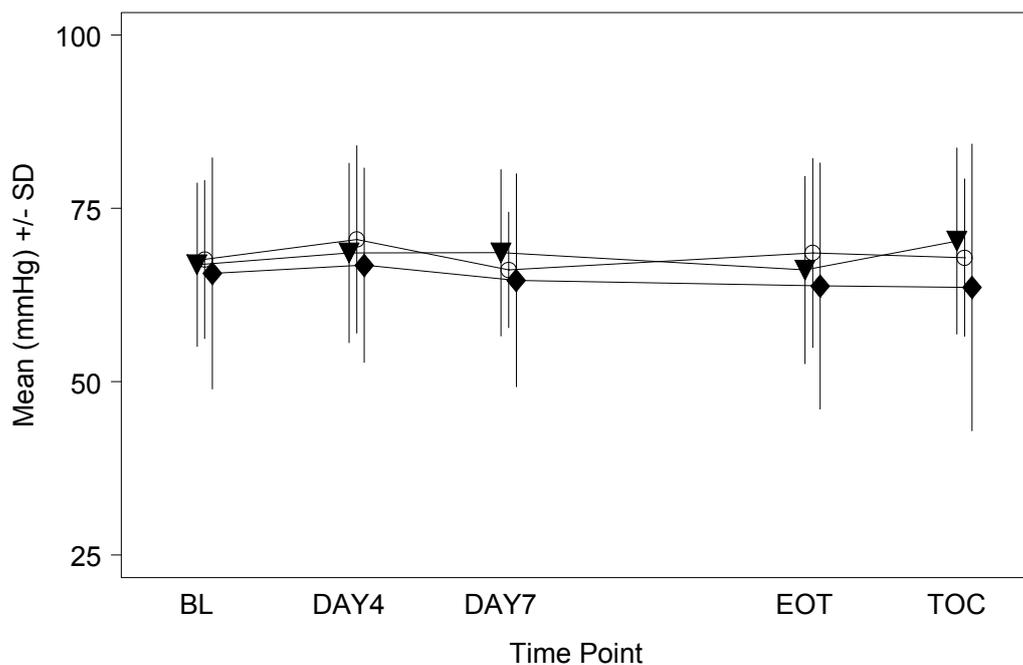
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 18 バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)

拡張期血圧 (mmHg)

S029_402.cgm 2010/05/18 15:49



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○—○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

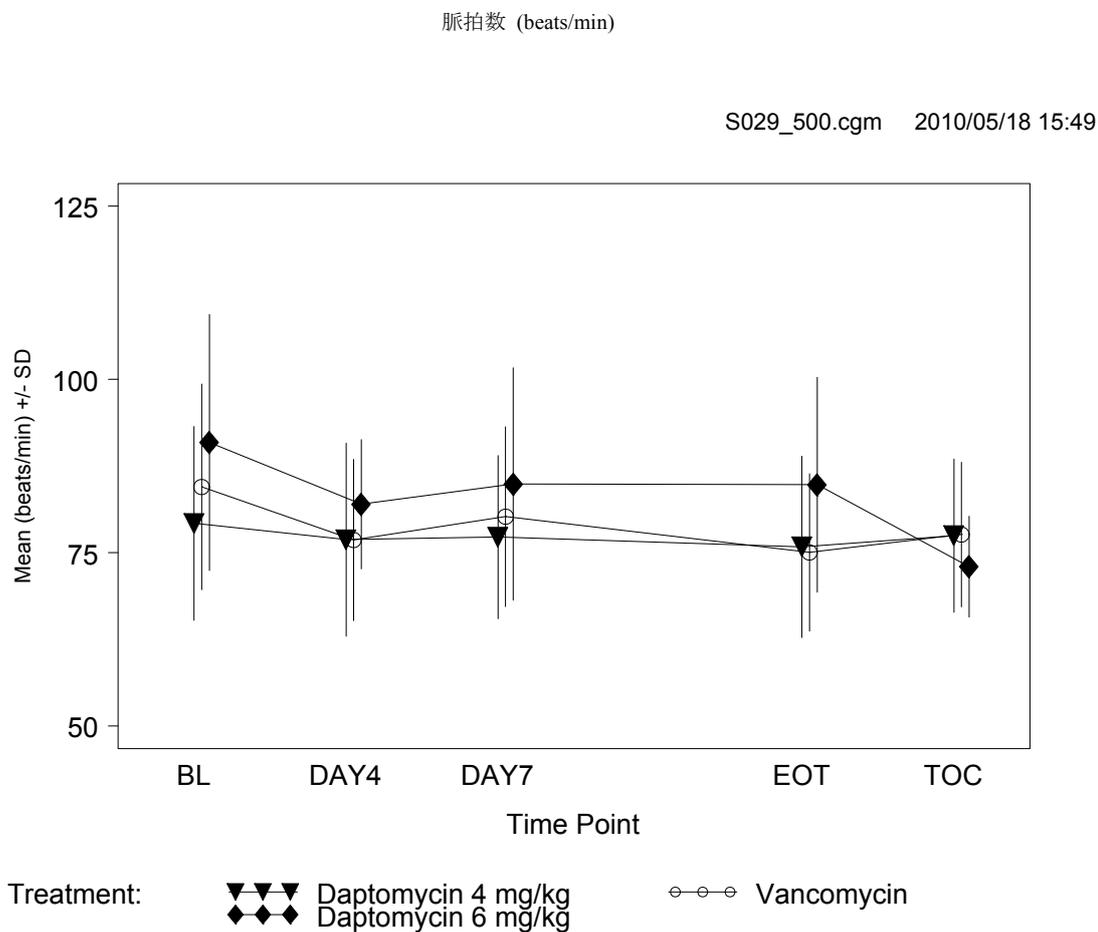
BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 18 バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)



BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

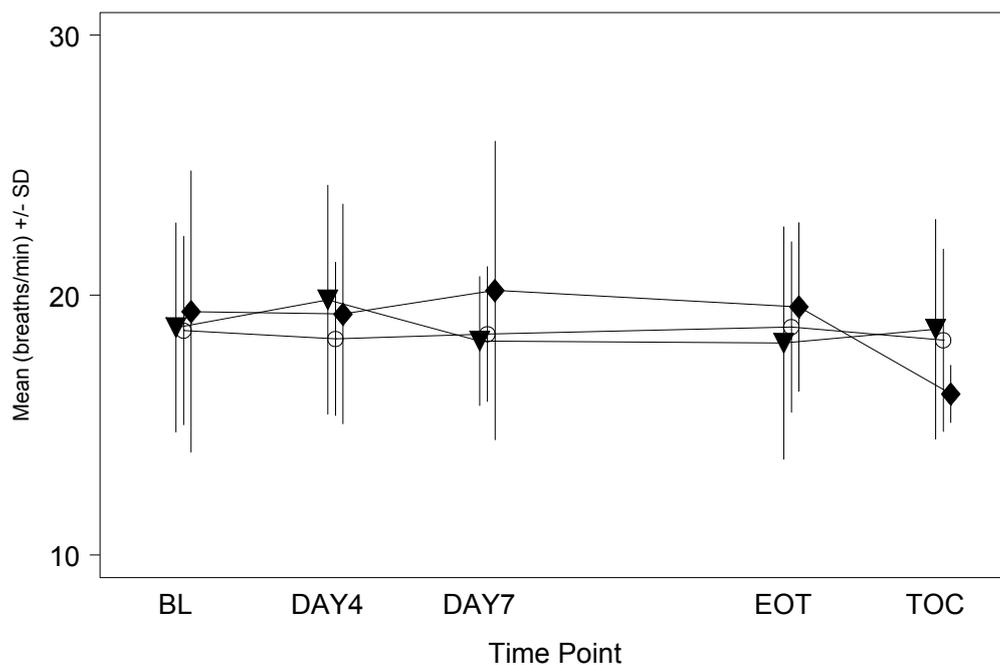
TOC: 追跡有効性調査

ダプトマイシン 注射剤
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4: 18 バイタルサインの平均値の推移 (002 試験)

呼吸数 (breaths/min)

S029_600.cgm 2010/05/18 15:49



Treatment: ▼▼▼ Daptomycin 4 mg/kg ○-○-○ Vancomycin
 ◆◆◆ Daptomycin 6 mg/kg

BL : 治験薬投与開始前

EOT: 投与終了時調査

TOC: 追跡有効性調査

付録 2.7.4: 19 心電図の推移 (002試験)

	EOT [†] baseline	正常	異常	合計
ダプトマイシン 4 mg/kg	正常	61(69.3)	1(1.1)	62(70.5)
	異常	3(3.4)	22(25.0)	25(28.4)
	合計	64(72.7)	23(26.1)	87(98.9)
バンコマイシン	正常	15(68.2)	0(0.0)	15(68.2)
	異常	1(4.5)	5(22.7)	6(27.3)
	合計	16(72.7)	5(22.7)	21(95.5)
ダプトマイシン 6 mg/kg	正常	3(27.3)	0(0.0)	3(27.3)
	異常	1(9.1)	7(63.6)	8(72.7)
	合計	4(36.4)	7(63.6)	11(100.0)
ダプトマイシン 合計	正常	64(64.6)	1(1.0)	65(65.7)
	異常	4(4.0)	29(29.3)	33(33.3)
	合計	68(68.7)	30(30.3)	98(99.0)

[†]EOT : 投与終了時調査

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047.rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	4	44.4	42	57.5	4	80.0	2	100.0	15	75.0	0	0.0	3	100.0	6	75.0	0	0.0	7	58.3	48	59.3	4	80.0
感染症および寄生虫症	1	11.1	11	15.1	3	60.0	1	50.0	2	10.0	0	0.0	1	33.3	3	37.5	0	0.0	2	16.7	14	17.3	3	60.0
尿路感染	0	0.0	1	1.4	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	1	12.5	0	0.0	1	8.3	2	2.5	1	20.0
骨髄炎	0	0.0	2	2.7	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	20.0
鼻咽頭炎	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0
敗血症	0	0.0	1	1.4	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	20.0
膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
カテーテル関連感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
肺炎	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
術後創感染	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0
筋膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
四肢膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
関節膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
白癬感染	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
感染性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	15	20.5	0	0.0	0	0.0	4	20.0	0	0.0	0	0.0	3	37.5	0	0.0	0	0.0	18	22.2	0	0.0
湿疹	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	3	3.7	0	0.0
水疱	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0
褥瘡性潰瘍	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症				ダブトマイシン 合計 (N=99)							
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90	
そう痒症	0	00	2	27	0	00	0	00	2	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
発疹	0	00	2	27	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
皮膚炎	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
接触性皮膚炎	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
薬疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	1	12	0	00
紅斑	0	00	0	00	0	00	0	00	2	100	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	1	12	0	00
乾癬	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
皮膚潰瘍	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
慢性蕁麻疹	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
レッドマン症候群	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
蕁麻疹	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
全身障害および投与局所様態	1	111	12	164	1	200	0	00	5	250	0	00	1	33.3	2	250	0	00	2	16.7	14	173	1	200
発熱	1	111	5	68	0	00	0	00	2	100	0	00	0	00	0	00	0	00	1	8.3	5	62	0	00
疼痛	0	00	1	14	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	2	25	1	200
注射部位疼痛	0	00	1	14	1	200	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	1	200
浮腫	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	1	33.3	0	00	0	00	1	8.3	1	12	0	00
注射部位腫脹	0	00	2	27	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
悪寒	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
異常感	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
末梢性浮腫	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	1	12	0	00
熱感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
注射部位紅斑	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃腸障害	1	111	6	82	1	200	0	00	4	200	0	00	1	33.3	5	62.5	0	00	2	16.7	11	136	1	200
便秘	0	00	3	41	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	4	49	0	00
下痢	1	111	0	00	1	200	0	00	2	100	0	00	0	00	1	12.5	0	00	1	8.3	1	12	1	200
嘔吐	0	00	2	27	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12.5	0	00	0	00	3	37	0	00

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90	
悪心	0	00	1	14	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	1	200
腹痛	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
齲歯	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
麻痺性イレウス	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
腸閉塞	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
腹膜炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
口内炎	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
胃軸捻転	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
腹腔内出血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
肛門脱	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
腹部不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
上腹部痛	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
出血性十二指腸潰瘍	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
傷害、中毒および処置合併症	1	111	7	96	1	200	1	500	2	100	0	00	0	00	0	00	0	00	1	83	7	86	1	200
処置による疼痛	0	00	2	27	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	1	200
偶発的過量投与	0	00	2	27	0	00	1	500	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
転倒・転落	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
擦過傷	1	111	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
挫傷	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
創傷	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
骨格損傷	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
創腐敗	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
代謝および栄養障害	0	00	4	55	2	400	0	00	1	50	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	5	62	2	400
低血糖症	0	00	3	41	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	37	1	200
脱水	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダブトマイシン 合計					
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)						ダブトマイシン 合計 (N=99)					
	< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90	
低アルブミン血症	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
栄養障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	111	3	41	1	200	0	00	3	150	0	00	1	333	1	125	0	00	2	167	4	49	1	200
鼻出血	0	00	2	27	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
無気肺	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
呼吸困難	1	111	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
喀血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
咽喉頭疼痛	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
胸水	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
呼吸不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
上気道の炎症	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
過換気	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
気胸	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
臨床検査	1	111	4	55	0	00	0	00	2	100	0	00	0	00	0	00	0	00	1	83	4	49	0	00
血圧上昇	0	00	2	27	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	25	0	00
体温上昇	1	111	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	83	0	00	0	00
心拍数減少	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
心電図S T-T変化	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
心電図S T部分下降	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
筋骨格系および結合組織障害	0	00	2	27	2	400	0	00	1	50	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	3	37	2	400
背部痛	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
瘻孔	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
骨関節炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
四肢痛	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
関節周囲炎	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
腎および尿路障害	0	00	2	27	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	2	250	0	00	0	00	4	49	1	200

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症				ダブトマイシン 合計 (N=99)							
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90		< 40		≥ 40		< 90		≥ 90	
膿尿	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
腎嚢胞	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
急性腎不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
糖尿病性腎症	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
腎機能障害	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
心臓障害	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	250	0	00	0	00	3	37	0	00
不整脈	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
うっ血性心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
チアノーゼ	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
血管障害	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	2	250	0	00	0	00	2	25	0	00
大動脈瘤破裂	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
血管障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
創傷出血	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
血液およびリンパ系障害	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
貧血	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
耳および迷路障害	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
回転性めまい	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	125	0	00	0	00	1	12	0	00
耳不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
眼障害	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
角膜びらん	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
角膜上皮欠損	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
糖尿病性ブドウ膜炎	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
免疫系障害	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
アナフィラキシーショック	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S047 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 20 臨床症状の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症								敗血症				ダブトマイシン 合計 (N=99)											
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)				バンコマイシン (N=22)				ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)															
	< 40	≥ 40 < 90	≥ 90		< 40	≥ 40 < 90	≥ 90		< 40	≥ 40 < 90	≥ 90		< 40	≥ 40 < 90	≥ 90									
下咽頭癌	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

S047 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S049 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 21 臨床検査値の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダプトマイシン 合計 (N=99)					
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)											
	< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	3	33.3	20	27.4	3	60.0	0	0.0	7	35.0	0	0.0	1	33.3	5	62.5	0	0.0	4	33.3	25	30.9	3	60.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	22.2	5	6.8	2	40.0	0	0.0	3	15.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	2	16.7	6	7.4	2	40.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	22.2	5	6.8	2	40.0	0	0.0	3	15.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	2	16.7	6	7.4	2	40.0
血中カリウム増加	1	11.1	2	2.7	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	25.0	0	0.0	1	8.3	4	4.9	1	20.0
好酸球数増加	0	0.0	4	5.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	5	6.2	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	11.1	3	4.1	0	0.0	0	0.0	2	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	3	3.7	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	3	4.1	1	20.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.7	1	20.0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	0.0	4	5.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	11.1	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	2	16.7	1	1.2	0	0.0
尿中血陽性	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	1	8.3	2	2.5	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	11.1	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	1	8.3	1	1.2	1	20.0
血小板数減少	0	0.0	1	1.4	1	20.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	20.0
白血球数増加	1	11.1	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	2	2.5	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	11.1	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	20.0
血小板数増加	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
血中ブドウ糖減少	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0
血中尿素増加	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0

S049 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S049 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 21 臨床検査値の有害事象の体重別集計 (002試験)

体重 (kg)	皮膚・軟部組織感染症												敗血症						ダプトマイシン 合計					
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)						バンコマイシン (N=22)						ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)						ダプトマイシン 合計 (N=99)					
	< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90		< 40		≥ 40 < 90		≥ 90	
白血球数減少	0	00	1	14	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00
尿中白血球陽性	0	00	1	14	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	12	0	00

S049 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
有害事象あり	1	100.0	12	70.6	12	42.9	25	61.0	0	0.0	4	80.0	5	71.4	8	80.0	0	0.0	2	66.7	3	75.0	3	100.0	1	100.0	14	70.0	15	46.9	28	63.6		
感染症および寄生虫症	1	100.0	2	11.8	3	10.7	9	22.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	30.0	0	0.0	1	33.3	1	25.0	2	66.7	1	100.0	3	15.0	4	12.5	11	25.0		
尿路感染	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	1	33.3	0	0.0	2	10.0	0	0.0	2	4.5		
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	6.8		
鼻咽頭炎	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	1	2.3		
敗血症	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	1	2.3
膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
カテーテル関連感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
肺炎	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
術後創感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
筋膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
四肢膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
関節膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
白癬感染	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
感染性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	2	11.8	5	17.9	8	19.5	0	0.0	1	20.0	3	42.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	2	66.7	0	0.0	2	10.0	6	18.8	10	22.7		
湿疹	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	2	6.3	1	2.3		

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80			
水疱	0	00	1	59	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	1	31	0	00		
褥瘡性潰瘍	0	00	0	00	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	45		
そう痒症	0	00	1	59	0	00	1	24	0	00	0	00	2	286	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	1	23		
発疹	0	00	0	00	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	45		
皮膚炎	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00		
接触性皮膚炎	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
薬疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00
紅斑	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	286	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
乾癬	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00		
皮膚潰瘍	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
慢性蕁麻疹	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
レッドマン症候群	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
蕁麻疹	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
全身障害および投与局所状態	0	00	5	294	2	71	7	171	0	00	0	00	2	286	3	300	0	00	1	333	1	250	1	333	0	00	6	300	3	94	8	182		
発熱	0	00	3	176	0	00	3	73	0	00	0	00	1	143	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	150	0	00	3	68		
疼痛	0	00	0	00	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	2	45		
注射部位疼痛	0	00	0	00	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	45		
浮腫	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	1	50	1	31	0	00	0	00		
注射部位腫脹	0	00	1	59	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	1	23		
悪寒	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00		
異常感	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00		
末梢性浮腫	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	23		
熱感	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
注射部位紅斑	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃腸障害	0	00	3	176	2	71	3	73	0	00	2	400	0	00	2	200	0	00	1	333	2	500	2	667	0	00	4	200	4	125	5	114		

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	< 30	≥ 30 < 50	≥ 50 < 80	≥ 80	< 30	≥ 30 < 50	≥ 50 < 80	≥ 80	< 30	≥ 30 < 50	≥ 50 < 80	≥ 80	< 30	≥ 30 < 50	≥ 50 < 80	≥ 80	< 30	≥ 30 < 50	≥ 50 < 80	≥ 80														
便秘	0	00	0	00	2	71	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	2	63	1	23
下痢	0	00	1	59	0	00	1	24	0	00	1	200	0	00	1	100	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	50	1	31	1	23
嘔吐	0	00	1	59	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	1	50	0	00	2	45		
悪心	0	00	0	00	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	2	45		
腹痛	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00
麻痺性イレウス	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
腸閉塞	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00
腹膜炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
口内炎	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00
胃軸捻転	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
腹腔内出血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
肛門脱	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
腹部不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
上腹部痛	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
出血性十二指腸潰瘍	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
胃不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
傷害、中毒および処置合併症	0	00	3	176	1	36	5	122	0	00	2	400	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	3	150	1	31	5	114
処置による疼痛	0	00	1	59	0	00	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	2	45
偶発的過量投与	0	00	0	00	1	36	1	24	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	1	23
転倒・転落	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00
擦過傷	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00
挫傷	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00
創傷	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
骨格損傷	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
創腐敗	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80			
代謝および栄養障害	0	00	2	118	1	36	3	73	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	3	150	1	31	3	68
低血糖症	0	00	1	59	1	36	2	49	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	1	31	2	45
脱水	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
低アルブミン血症	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00
栄養障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	00	2	118	1	36	2	49	0	00	0	00	1	143	2	200	0	00	0	00	2	500	0	00	0	00	2	100	3	94	2	45		
鼻出血	0	00	0	00	1	36	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	1	23		
無気肺	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
呼吸困難	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00
喀血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
咽喉頭疼痛	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00
胸水	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
呼吸不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
上気道の炎症	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23	0	00
過換気	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
気胸	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
臨床検査	0	00	1	59	2	71	2	49	0	00	0	00	0	00	2	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	2	63	2	45	0	00
血圧上昇	0	00	1	59	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	1	31	0	00	0	00
体温上昇	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00
心拍数減少	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23	0	00
心電図S T-T変化	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23	0	00
心電図S T部分下降	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
筋骨格系および結合組織障害	0	00	0	00	0	00	4	98	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	5	114	0	00
背部痛	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23	0	00

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)															
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																							
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80									
瘻孔	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
骨関節炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
四肢痛	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
関節周囲炎	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
腎および尿路障害	0	00	2	118	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	1	333	0	00	3	150	0	00	2	45	0	00	0	00	0	00	0	00
膿尿	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
腎嚢胞	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
急性腎不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
糖尿病性腎症	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
腎機能障害	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
心臓障害	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	1	333	0	00	1	50	1	31	1	23	0	00	0	00	0	00	0	00
不整脈	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
うっ血性心不全	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
チアノーゼ	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
血管障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	1	333	1	250	0	00	0	00	1	50	1	31	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
大動脈瘤破裂	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	250	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00	0	00	0	00		
血管障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		
創傷出血	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		
血液およびリンパ系障害	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
貧血	0	00	1	59	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	50	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
耳および迷路障害	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
回転性めまい	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	333	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
耳不快感	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	143	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
眼障害	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
角膜びらん	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S051 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 22 臨床症状の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)																	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																									
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80											
角膜上皮欠損	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
糖尿病性ブドウ膜炎	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00
免疫系障害	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
アナフィラキシーショック	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		
下咽頭癌	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	100	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00		

S051 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S053 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 23 臨床検査値の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)									
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																	
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
有害事象あり	1	100.0	3	17.6	11	39.3	11	26.8	0	0.0	2	40.0	2	28.6	3	30.0	0	0.0	2	66.7	2	50.0	1	33.3	1	100.0	5	25.0	13	40.6	12	27.3		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	100.0	0	0.0	4	14.3	4	9.8	0	0.0	1	20.0	0	0.0	2	20.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	5	15.6	4	9.1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	100.0	1	5.9	4	14.3	3	7.3	0	0.0	1	20.0	0	0.0	2	20.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	1	100.0	1	5.0	5	15.6	3	6.8		
血中カリウム増加	0	0.0	0	0.0	3	10.7	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	1	25.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	4	12.5	1	2.3		
好酸球数増加	0	0.0	1	5.9	0	0.0	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	10.0	0	0.0	3	6.8		
C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	2	7.1	2	4.9	0	0.0	0	0.0	1	14.3	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3	2	4.5
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	1	5.9	1	3.6	2	4.9	0	0.0	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	1	3.1	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	0.0	0	0.0	2	7.1	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3	2	4.5
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	1	3.1	1	2.3		
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3	1	2.3		
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	3.6	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	1	2.3		
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	1	2.3
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	1	2.3
血小板数減少	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	1	2.3		
血小板数増加	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	1	2.3
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0		
血中ブドウ糖減少	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.3
血中尿素増加	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0

S053 sas

2.7.4 臨床的安全性

ダブトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

S053 rtf 10-05-14 14:02

付録 2.7.4: 23 臨床検査値の有害事象のクレアチニンクリアランス別集計 (002試験)

クレアチニンクリアランス (mL/分)	皮膚・軟部組織感染症																敗血症								ダブトマイシン 合計 (N=99)																	
	ダブトマイシン 4 mg/kg (N=88)								バンコマイシン (N=22)								ダブトマイシン 6 mg/kg (N=11)																									
	< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80		< 30		≥ 30 < 50		≥ 50 < 80		≥ 80											
赤血球数減少	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23
白血球数減少	0	00	0	00	0	00	1	24	0	00	1	200	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	23		
尿中白血球陽性	0	00	0	00	1	36	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	0	00	1	31	0	00	0	00		

S053 sas

2.7.4 臨床的安全性

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)

2.7 臨床概要 2.7.5 参考文献

MSD株式会社

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 11]	Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results.	Webster PS, Oleson FB Jr., Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE, et al.	Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008; 19: 32-8.
[資料5.4: 35]	Clinical Study Report: LY146032: Disposition in renal impairment. (Protocol B8B-MC-AVAD)		社内資料
[資料5.4: 36]	Clinical Study Report: Evaluation of the pharmacokinetics and safety profile of multiple-dose daptomycin in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. (Protocol DAP-MDRI-01-03)		社内資料
[資料5.4: 37]	Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> pelvic inflammatory disease.	Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA.	Pharmacotherapy 2009; 29: 347-51.
[資料5.4: 38]	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement.	Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al.	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S16; Wayne, PA. 2006 January.
[資料5.4: 39]	Method LC309; HPLC analysis of daptomycin in human plasma.		社内資料
[資料5.4: 40]	Method LC309.1; HPLC analysis of daptomycin in human urine.		社内資料
[資料5.4: 41]	Microbiology assay of plasma (and urine) containing LY 146032.		社内資料
[資料5.4: 42]	TM LY146032 validation: Plasma assay for LY146032.		社内資料
[資料5.4: 43]	Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers.	Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G.	Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 31-3.
[資料5.4: 44]	Internal validation of daptomycin; August 2000.		社内資料
[資料5.4: 45]	Guidance for industry; Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Clinical Pharmacology, May 2003.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 46]	Guidance for industry; E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	ICH, October 2005.
[資料5.4: 47]	Guidance for industry; In vivo drug metabolism/drug interaction studies - Study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Clin/Pharm, November 1999.
[資料5.4: 48]	Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: Clinical and economic outcomes.	Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr., Rose W, Wilson RF, et al.	Pharmacotherapy 2007; 27: 1611-8.
[資料5.4: 49]	抗菌薬臨床評価のガイドライン.	-	医薬審 第743号 平成10年8月25日
[資料5.4: 50]	MK-3009 PN002 第Ⅲ相試験; 右心系感染性心内膜炎で組み入れられた症例(患者識別コード 2005)に関する助言.	██████████	社内資料
[資料5.4: 51]	Guidance for industry; Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	BP 3, May 1998.
[資料5.4: 52]	Diagnostic value of creatine kinase and creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients: a longitudinal study.	Green TR, Golper TA, Swenson RD, Pulliam JP, Morris CD.	Clin Nephrol 1986; 25: 22-7.
[資料5.4: 53]	Determinants of serum creatine kinase activity in dialysis patients.	Singhal PC, Barth RH, Ginsberg NS, Lynn RI.	Am J Nephrol 1988; 8: 220-4.
[資料5.4: 54]	Creatine phosphokinase in long-term dialysis patients.	Soffer O, Fellner SK, Rush RL.	Arch Inter Med 1981; 141:181-3.
[資料5.4: 55]	The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents.	Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A.	Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571-90.
[資料5.4: 56]	A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria.	Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al.	Int J Clin Pract 2008; 62 : 1455-64.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 57]	The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections.	Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, et al.	Clinical Infectious Disease 2004; 38: 1673-81.
[資料5.4: 58]	Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections.	Lipsky BA, Stoutenburgh U.	J Antimicrob Chemother 2005; 55, 240-5.
[資料5.4: 59]	Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections.	Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE, et al.	Curr Med Res Opin 2007; 23: 2147-56.
[資料5.4: 60]	Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by <i>Staphylococcus aureus</i> .	Fowler VG Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al.	N Engl J Med 2006; 355: 653-65.
[資料5.4: 61]	Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia.	Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, et al.	Clin Infect Dis 2008; 46: 1142-51.
[資料5.4: 62]	Report to [redacted]; Relationship of MRSA Isolates; [redacted] 20[redacted]	[redacted]	社内資料

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)

2.7 臨床概要 2.7.6 個々の試験のまとめ

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.7.6.1 臨床試験一覧表.....	8
2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ.....	13
2.7.6.2.1 日本人第 I 相単回及び反復投与試験 (001試験)	13
2.7.6.2.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (B8B-MC-AVAP試験)	20
2.7.6.2.3 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-00-04試験)	24
2.7.6.2.4 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-00-02試験)	28
2.7.6.2.5 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-ADT-04-02試験)	33
2.7.6.2.6 ¹⁴ C標識ダプトマイシンを用いた非日本人ADME試験 (B8B-LC-AVAC試験)	39
2.7.6.2.7 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-001試験)	43
2.7.6.2.8 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-003試験)	50
2.7.6.2.9 非日本人高齢被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-GER-01-11試験) ...	55
2.7.6.2.10 非日本人肥満被験者を対象とした薬物動態試験 (DAP-OBSE-01-07試験)	60
2.7.6.2.11 非日本人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-HEP-00-09試験)	66
2.7.6.2.12 非日本人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験及び非日本人健康成人を対象としたプロベネシドとの相互作用試験 (DAP-00-01試験)	72
2.7.6.2.13 非日本人中等度腎障害患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-MDRI-01-09試験)	78
2.7.6.2.14 非日本人末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-REN-02-03試験)	84
2.7.6.2.15 非日本人末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験 (DAP-REN-07-01試験)	93
2.7.6.2.16 非日本人末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験 (DAP-4REN-03-06試験)	98
2.7.6.2.17 非日本人小児患者を対象とした単回投与試験 (DAP-PEDS-05-01試験) ...	103
2.7.6.2.18 非日本人小児患者を対象とした単回投与試験 (DAP-PEDS-07-02試験) ...	109
2.7.6.2.19 非日本人健康被験者を対象としたシンバスタチンとの薬物相互作用試験 (DAP-STAT-01-10試験)	114
2.7.6.2.20 非日本人健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験 (DAP-DIW-01-08試験)	118

2.7.6.2.21	非日本人健康被験者を対象としたアズトレオナムとの薬物相互作用試験 (DAP-DI-01-01試験)	123
2.7.6.2.22	非日本人健康被験者を対象としたトブラマイシンとの薬物相互作用試験 (B8B-LC-AVAJ試験)	129
2.7.6.2.23	非日本人健康被験者を対象とした心血管系及び神経系に関する安全性試験 (DAP-QTNC-01-06試験)	132
2.7.6.3	個々の有効性及び安全性試験のまとめ	139
2.7.6.3.1	海外第Ⅱ相試験－グラム陽性菌感染症－(B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験)	139
2.7.6.3.2	海外第Ⅱ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－(B8B-MC-AVAM試験) ..	144
2.7.6.3.3	海外第Ⅱ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－(DAP-HDSD-06-01試験) 試験)	150
2.7.6.3.4	本邦第Ⅲ相試験－皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内 膜炎－(002試験)	158
2.7.6.3.5	海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－(DAP-SST-98-01試験)	165
2.7.6.3.6	海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－(DAP-SST-99-01試験)	172
2.7.6.3.7	海外第Ⅲ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－(DAP-IE-01-02試験)	178
2.7.6.3.8	海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－(DAP-SST-9801B試験)	192
2.7.6.3.9	海外第Ⅲ相試験－市中肺炎－(DAP-00-05試験)	198

表一覧

	頁
表 2.7.6: 1	臨床試験一覧表..... 9
表 2.7.6: 2	治験薬の内容..... 16
表 2.7.6: 3	ダプトマイシンを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量..... 18
表 2.7.6: 4	ダプトマイシンを反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量..... 18
表 2.7.6: 5	治験薬の内容 (DAP-00-02 試験) 29
表 2.7.6: 6	治験薬の投与により発現した有害事象 (安全性解析対象例、DAP-ADT-04-02 試験) 37
表 2.7.6: 7	スケジュール (DAP-001 試験) 44
表 2.7.6: 8	ダプトマイシン 6 mg/kg を静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約: 平均 (標準偏差) (DAP-001 試験) 46
表 2.7.6: 9	有害事象の基本語別発生件数 (DAP-001 試験) 47
表 2.7.6: 10	有害事象の基本語別及び重症度別発生件数 (DAP-001 試験) 48
表 2.7.6: 11	スケジュール (DAP-003 試験) 52
表 2.7.6: 12	高齢及び若年被験者の平均薬物動態パラメータ (DAP-GER-01-11 試験) 58
表 2.7.6: 13	ダプトマイシン (4 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ: 中等度肥満被験者とマッチングさせた対照被験者との比較 (DAP-OBSE-01-07 試験) 63
表 2.7.6: 14	ダプトマイシン (4 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ: 高度肥満被験者とマッチングさせた対照被験者との比較 (DAP-OBSE-01-07 試験) 64
表 2.7.6: 15	ダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-HEP-00-09 試験) 70
表 2.7.6: 16	治験薬の内容..... 73
表 2.7.6: 17	薬物動態パラメータ (DAP-00-01 試験) 75
表 2.7.6: 18	ノンコンパートメントモデルによる平均 (%CV) 薬物動態パラメータ (DAP-MDRI-01-09 試験) 81
表 2.7.6: 19	用量調整したAUC及びC _{max} の平均値の比較 (DAP-MDRI-01-09 試験) 81
表 2.7.6: 20	コンパートメント法による平均 (%CV) 薬物動態パラメータ (DAP-MDRI-01-09 試験) 82
表 2.7.6: 21	CL _{cr} で分類したコンパートメント法による平均 (%CV) 薬物動態パラメータ (DAP-MDRI-01-09 試験) 82
表 2.7.6: 22	ダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値 (標準偏差) の概要 (PK集団) 107
表 2.7.6: 23	ダプトマイシン (6 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ 127
表 2.7.6: 24	アズトレオナム (1000 mg) の平均薬物動態パラメータ 127
表 2.7.6: 25	ダプトマイシンの薬物動態パラメータの平均値 131
表 2.7.6: 26	トブラマイシンの薬物動態パラメータの平均値 131
表 2.7.6: 27	末梢神経機能評価項目の概要 136

表 2.7.6:28	患者の内訳 (B8B-MC-AVAM試験)	145
表 2.7.6:29	患者の内訳 (DAP-HDSD-06-01 試験)	152
表 2.7.6:30	有害事象の要約 (安全性解析対象集団、DAP-HDSD-06-01 試験)	155
表 2.7.6:31	重篤な有害事象一覧 (DAP-HDSD-06-01 試験)	156
表 2.7.6:32	患者の内訳 (002 試験)	159
表 2.7.6:33	治験薬の内容 (002 試験)	160
表 2.7.6:34	追跡有効性調査の有効率 (MITT-MRSA集団、002 試験)	162
表 2.7.6:35	ダプトマイシン 4 mg/kg及び 6 mg/kg投与時の薬物動態パラメータ (002 試験)	163
表 2.7.6:36	臨床症状の有害事象の要約 (安全性解析対象例、002 試験)	163
表 2.7.6:37	臨床検査値の有害事象の要約 (安全性解析対象例、002 試験)	164
表 2.7.6:38	患者の内訳 (DAP-SST-98-01 試験)	167
表 2.7.6:39	患者の内訳 (DAP-SST-99-01 試験)	174
表 2.7.6:40	患者の内訳 (DAP-IE-01-02 試験)	180
表 2.7.6:41	患者背景：試験開始時診断名及び最終診断名 (有効性評価委員会判定) (ITT集団、DAP-IE-01-02 試験)	184
表 2.7.6:42	追跡有効性調査の臨床効果 (有効性評価委員会判定) の有効率 (ITT集団及びPP集団、DAP-IE-01-02 試験)	185
表 2.7.6:43	有害事象の要約 (安全性解析対象集団、DAP-IE-01-02 試験)	188
表 2.7.6:44	有害事象及び副作用の器官別大分類 (9801B試験)	196
表 2.7.6:45	有害事象による投与中止例の一覧 (9801B試験)	196
表 2.7.6:46	患者の内訳 (DAP-00-05 試験)	200
表 2.7.6: 47	追跡有効性調査の臨床効果 (治験依頼者判定) の有効率 (DAP-00-05 試験)	202
表 2.7.6: 48	追跡有効性調査の臨床効果と微生物学的効果を合わせた全般的治療効果の有効率 (DAP-00-05 試験)	202
表 2.7.6: 49	追跡有効性調査の臨床効果 (治験責任医師判定) の有効率 (DAP-00-05 試験)	202
表 2.7.6: 50	人口統計学的特性による部分集団での 追跡有効性調査の臨床効果 (治験依頼者判定) の有効率 (DAP-00-05 試験)	203

図一覧

頁

図 2.7.6:1	追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率の差の点推定値及びその 95%信頼区間（ITT集団、DAP-IE-01-02 試験）	185
-----------	--	-----

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)
Ae	Amount excreted in the urine	尿中排泄量
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve (0 to infinity)	投与後0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-8 hr}	Area under the concentration-time curve (0 to 8hours)	投与後0から8時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the concentration-time curve (0 to the time of the last blood sample with a plasma concentration)	投与後0時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	Area under the concentration versus time curve from 0 to dosing interval	投与後0時間から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
β	β	消失速度定数
C _{24 hr}	Concentration at 24 hours	投与24時間後血漿中濃度
CE 集団	Clinically Evaluable	臨床評価可能な集団
CL	Clearance	クリアランス
CL/wt	Weight-normalized clearance	体重で補正したクリアランス
CL _{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CL _{nr}	Non renal clearance	非腎クリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSSSI	Complicated skin and skin structure infections	複雑性皮膚軟部組織感染症
CV	Coefficient variation	変動係数
Eli Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe	Percent of drug unchanged excreted in urine	尿中排泄率
Fu	Unbound fraction	血漿中非結合型分率
ICU	Intensive-care unit	集中治療室
ITT 集団	Intention-to-Treat	Intention to Treat
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
ME 集団	Microbiologically Evaluable	Microbiologically Evaluable
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度

略号	省略していない名称 (英語)	省略していない名称 (日本語)
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i>	メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
QOL	Quality of life	クオリティーオブライフ
SD	Standard deviation	標準偏差
T _{max}	Sampling time at which C _{max} occurred	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _d /wt	Weight-normalized volume of distribution	体重で補正した分布容積
V _{d1}	Volume of distribution in the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V _{dss}	Steady-state volume of distribution	定常状態の分布容積
V _{dss} /wt	Weight-normalized steady-state volume of distribution	体重で補正した定常状態の分布容積

2.7.6.1 臨床試験一覧表

臨床試験の一覧を[表2.7.6: 1]に示す。

ダブトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表

試験の種類 (資料の 取扱い)	試験番号 (実施地域)	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 [†]	投与例数	投与期間	試験の進行 状況・報告書 の種類
第 I 相 (評価資料)	001 (日本)	[資料 5.3.3.1.1: P001]	健康成人における安全 性、忍容性及び薬物動態	無作為化二重盲検 プラセボ対照用量 漸増	日本人健康成人	・ DAP 2, 4, 6, 9, 12 mg/kg 単回投与 ・ DAP 4, 6, 10 mg/kg 1日1回反復投与	単回：17例 反復：24例	単回又は7日	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	B8B-MC-AVAP (米国)	[資料 5.3.3.1.2: AVAP]	健康成人における薬物 動態	単盲検用量漸増	非日本人健康成人	・ DAP 3, 4 mg/kg 1日2回反復投与	14例 (DAP 10例)	14日	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-00-04 (英国)	[資料 5.3.3.1.3: 0004]	健康成人における薬物 動態及び皮膚水泡中濃 度	非盲検非対照	非日本人健康成人	・ DAP 4 mg/kg 単回投与	7例	単回	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-00-02 (米国)	[資料 5.3.3.1.4: 0002]	健康成人における安全 性、忍容性及び薬物動態	無作為化二重盲検 用量漸増	非日本人健康成人	・ DAP 4, 6, 8 mg/kg 1日1回反復投与	24例	7日 (4, 6 mg/kg) 14日 (8 mg/kg)	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-ADT-04-02 (米国)	[資料 5.3.3.1.5: ADT]	健康成人における薬物 動態	無作為化二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	非日本人健康成人	・ DAP 6, 8, 10, 12 mg/kg 1日1回反復投与	36例 (DAP 30例)	4日 (6, 8 mg/kg) 14日 (10, 12 mg/kg)	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	B8B-LC-AVAC (米 国)	[資料 5.3.3.1.6: AVAC]	健康成人における薬物 動態	非盲検非対照	非日本人健康成人	・ ¹⁴ C 標識 DAP 1 mg/kg 単回 投与	5例	単回	完了・完全な 報告書
第 I 相 (評価資料)	DAP-001 (英国)	[資料 5.3.3.1.7: DAP001]	健康成人における薬物 動態	無作為化非盲検2期 クロスオーバー	非日本人健康成人	・ DAP 6mg/kg 単回投与 (2 分間、30分間)	16例	単回	完了・完全な 報告書
第 I 相 (評価資料)	DAP-003 (英国)	[資料 5.3.3.1.8: DAP003]	健康成人における薬物 動態	無作為化単盲検プ ラセボ対照並行群 間	非日本人健康成人	・ DAP 4, 6mg/kg 1日1回反復投与 (2分間)	24例 (DAP 20例)	7日	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-GER-01-11 (米国)	[資料 5.3.3.3.1: GER]	高齢被験者における薬 物動態	非盲検非対照並行 群間	非日本人健康成人、 非日本人健康高齢者	・ DAP 4 mg/kg 単回投与	24例	単回	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-OBSE-01-07 (米国)	[資料 5.3.3.3.2: OBSE]	肥満被験者における薬 物動態	非盲検非対照並行 群間	非日本人肥満成人、 非日本人健康成人	・ DAP 4 mg/kg 単回投与	25例	単回	完了・完全な 報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-HEP-00-09 (米国)	[資料 5.3.3.3.3: HEP]	肝機能障害患者におけ る薬物動態	非盲検非対照	非日本人肝機能障害 患者、非日本人健康 成人	・ DAP 6 mg/kg 単回投与	19例	単回	完了・完全な 報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (続き)

試験の種類 (資料の 取扱い)	試験番号 (実施地域)	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 [†]	投与例数	投与期間	試験の進行 状況・報告書 の種類
第 I 相 (参考資料)	DAP-00-01 (米国)	[資料 5.3.3.3.4: 0001]	腎機能障害患者における薬物動態/健康成人におけるプロベネシドとの相互作用	非盲検非対照、相互作用試験のみクロスオーバー	非日本人腎機能障害患者(軽度、中等度、重度、透析中の末期腎不全)、非日本人健康成人	・ DAP 4 mg/kg 単回投与(腎機能障害患者) ・ DAP 4 mg/kg 単回投与±プロベネシド(健康成人)	29例	単回	完了・完全な報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-MDRI-01-09 (米国)	[資料 5.3.3.3.5: MDRI0109]	腎機能障害患者における薬物動態	非盲検非対照	非日本人中等度腎機能障害患者	・ DAP 4, 6 mg/kg 1日1回反復投与	8例	4 mg/kg : 14日 6 mg/kg : 11日	完了・完全な報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-REN-02-03 (米国)	[資料 5.3.3.3.6: REN0203]	腎不全患者における忍容性	無作為化二重盲検プラセボ対照	非日本人血液透析中の末期腎不全患者	・ DAP 8 mg/kg (初回) + 6 mg/kg (3、5、8、10、12、 15、17、19日目) 1日1回反復投与	25例 (DAP 13例)	19日	完了・完全な報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-REN-07-01 (米国)	[資料 5.3.3.3.7: REN0701]	腎不全患者における薬物動態	非無作為化非盲検	非日本人血液透析又は腹膜透析中の腎不全患者	・ DAP 6mg/kg 2日に1回反復投与	16例	5日	完了・完全な報告書
製造販売後 (参考資料)	DAP-4REN-03-06 (米国)	[資料 5.3.3.3.8: 4REN0306]	腎不全の cSSSI [†] 患者における薬物動態	無作為化非盲検実薬対照	非日本人腎不全の cSSSI [†] 患者	下記の用量を反復投与 ・ DAP 4 mg/kg 1日1回 ・ DAP 4 mg/kg 2日に1回 ・ DAP 4 mg/kg 週3回 対照薬(バンコマイシン及び半合成ペニシリン)	13例 (DAP 8例、 対照薬5例)	14日	組入れ困難により中止・完全な報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-PEDS-05-01 (米国)	[資料 5.3.3.3.9: PEDS0501]	小児グラム陽性菌感染症患者における薬物動態	非盲検非対照	非日本人小児感染症患者(2~17歳)	・ DAP 4 mg/kg 単回投与	25例	単回	完了・完全な報告書
第 I 相 (参考資料)	DAP-PEDS-07-02 (米国)	[資料 5.3.3.3.10: PEDS0702]	小児グラム陽性菌感染症患者における薬物動態	非盲検非対照	非日本人小児感染症患者(2~6歳)	・ DAP 8, 10mg/kg 単回投与	12例	単回	完了・完全な報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (続き)

試験の種類 (資料の 取扱い)	試験番号 (実施地域)	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 [†]	投与例数	投与期間	試験の進行状 況・報告書の 種類
第I相 (参考資料)	DAP-STAT-01-10 (米国)	[資料 5.3.3.4.1: STAT]	シンバスタチンとの相 互作用	無作為化二重盲検 プラセボ対照	シンバスタチン40 mg/日を3ヵ月以上服 用している非日本人 成人	・シンバスタチン±DAP 4mg/kg 1日1回反復投与	20例 (DAP 10例)	14日	完了・完全な 報告書
第I相 (参考資料)	DAP-DIW-01-08 (米国)	[資料 5.3.3.4.2: DIW]	ワーファリンとの相互 作用	無作為化二重盲検2 期クロスオーバー プラセボ対照	非日本人健康成人	・DAP 6 mg/kg 1日1回反復投 与±ワーファリン	16例	9日	完了・完全な 報告書
第I相 (参考資料)	DAP-DI-01-01 (米国)	[資料 5.3.3.4.3: DI]	アズトレオナムとの相 互作用	無作為化二重盲検3 期クロスオーバー	非日本人健康成人	・DAP 6 mg/kg 単回投与±ア ズトレオナム	18例	単回	完了・完全な 報告書
第I相 (参考資料)	B8B-LC-AVAJ (米国)	[資料 5.3.3.4.4: AVAJ]	トブラマイシンとの相 互作用	無作為化非盲検3期 クロスオーバー	非日本人健康成人	・DAP 2 mg/kg 単回投与±ト ブラマイシン	6例	単回	完了・完全な 報告書
第I相 (参考資料)	DAP-QTNC-01-06 (米国)	[資料 5.3.4.1.1: QTNC]	心血管系及び神経系に 対する安全性	無作為化二重盲検 プラセボ対照	非日本人健康成人	・DAP 6 mg/kg 1日1回反復投 与	120例 (DAP 60例)	14日	完了・完全な 報告書
第II相 (参考資料)	B8B-MC-AVAE/ B8B-EW-AVAG (米国、カナダ、 欧州)	[資料 5.3.5.1.1: AVAG]	グラム陽性菌感染症患 者における既存薬との 有効性及び安全性の比 較	無作為化二重盲検 実薬対照	非日本人菌血症、感 染性心内膜炎、骨・ 関節感染症、肺炎、 尿路感染症及び皮 膚・軟部組織感染症 患者	・DAP 2 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (ペニシリン系、ア ミノグリコシド、バンコマイ シン及びリファンピシン)	161例 (DAP 80例、対 照薬81例)	5～28日	完了・完全な 報告書
第II相 (参考資料)	B8B-MC-AVAM (米国、スペイン)	[資料 5.3.5.1.2: AVAM]	グラム陽性菌による菌 血症及び感染性心内膜 炎患者における既存薬 との有効性及び安全性 の比較	無作為化非盲検並 行群間実薬対照	非日本人菌血症及び 感染性心内膜炎患者	・DAP 6 mg/kg (初回) + 3 mg/kg 1日2回反復投与 ・対照薬 (半合成ペニシリン、 アミノグリコシド、バンコマ イシン)	124例 (DAP 89例、対 照薬35例)	7～42日	完了・完全な 報告書
第II相 (参考資料)	DAP-HDSD-06-01 (米国)	[資料 5.3.5.1.3: HDSD]	グラム陽性菌による cSSSI [‡] 患者における既 存薬との有効性及び安 全性の比較	半単盲検 [‡] 実薬対照	非日本人 cSSSI [‡] 患者	・DAP 10 mg/kg 1日1回反復 投与 ・対照薬 (バンコマイシン又 は半合成ペニシリン)	96例 (DAP 48例、対 照薬48例)	DAP : 4日 対照薬 : 7～14 日	完了・完全な 報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

ダプトマイシン 注射剤
 2.7 臨床概要
 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (続き)

試験の種類 (資料の 取扱い)	試験番号 (実施地域)	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 [†]	投与例数	投与期間	試験の進行状 況・報告書の 種類
第Ⅲ相 (評価資料)	002 (日本)	[資料 5.3.5.1.4: P002]	MRSA 感染症患者にお ける有効性、安全性及び 薬物動態検討	非盲検実薬対照	日本人皮膚・軟部組織 感染症患者	・DAP 4 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (バンコマイシン)	110例 (DAP88例、対 照薬22例)	7~14日	完了・完全な 報告書
					日本人敗血症及び右 心系感染性内膜炎患 者	・DAP 6 mg/kg 1日1回反復投 与	11例	14~42日	
第Ⅲ相 (参考資料)	9801 (米国、南アフリ カ)	[資料 5.3.5.1.5: 9801]	グラム陽性菌による cSSSI [‡] 患者における既 存薬との有効性及び安 全性の比較	無作為化半単盲検 [§] 実薬対照	非日本人 cSSSI [‡] 患者	・DAP 4 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (バンコマイシン又 は、半合成ペニシリン)	530例 (DAP 265例、 対照薬265例)	7~14日	完了・完全な 報告書
第Ⅲ相 (参考資料)	9901 (欧州、南アフリ カ、豪州)	[資料 5.3.5.1.6: 9901]	グラム陽性菌による cSSSI [‡] 患者における既 存薬との有効性及び安 全性の比較	無作為化半単盲検 [§] 実薬対照	非日本人 cSSSI [‡] 患者	・DAP 4 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (バンコマイシン又 は、半合成ペニシリン)	562例 (DAP 269例、 対照薬293例)	7~14日	完了・完全な 報告書
第Ⅲ相 (参考資料)	0102 (米国、欧州)	[資料 5.3.5.1.7: 0102]	黄色ブドウ球菌による 菌血症及び感染性心内 膜炎患者における既存 薬との有効性及び安全 性の比較	無作為化非盲検実 薬対照	非日本人菌血症及び 感染性心内膜炎患者	・DAP 6 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (バンコマイシン、 半合成ペニシリン)	236例 (DAP 120例、 対照薬116例)	10~42日	完了・完全な 報告書
第Ⅲ相 (参考資料)	9801B (南アフリカ)	[資料 5.3.5.2.1: 9801B]	グラム陽性菌による cSSSI [‡] 患者における薬 物動態、有効性及び安 全性	非盲検非対照	非日本人 cSSSI [‡] 患者	・DAP 4 mg/kg 1日1回反復投 与	16例	5~14日	完了・完全な 報告書
第Ⅲ相 (参考資料)	DAP-CAP-00-05 (米国、カナダ、 豪州、ニュージ ーランド、南アフリ カ、欧州)	[資料 5.3.5.4.1: CAP]	肺炎球菌による市中感 染性肺炎患者における 既存薬との有効性及び 安全性の比較	無作為化二重盲検 実薬対照	非日本人市中感染性 肺炎患者	・DAP 4 mg/kg 1日1回反復投 与 ・対照薬 (セフトリアキソン)	714例 (DAP 355例、 対照薬359例)	5~14日	完了・完全な 報告書

DAP ダプトマイシン
[†] ダプトマイシンの用法は30分間点滴静脈内投与 (DAP001試験の一部及びDAP003試験は2分間静脈内投与)
[‡] 複雑性皮膚・軟部組織感染症
[§] 本試験は患者及び治験責任医師等に対して盲検下で割り付けられているが、本剤と対照薬の投与方法が異なるため、半単盲検 (semi-single blind) 試験とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

【副次目的】

- 1) 日本人健康成人男性を対象に本剤を単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態データ [投与後24時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (以下、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$)、無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (以下、 $AUC_{0-\infty}$)、投与24時間後血漿中濃度 (以下、 $C_{24\text{ hr}}$)、最高血漿中濃度 (以下、 C_{max})、分布容積 (以下、 V_d)、クリアランス (以下、 CL) 及び消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$) 等] を収集する。
- 2) 日本人健康成人男性を対象に本剤を単回静脈内投与した際の血清蛋白結合率を評価する。
- 3) 日本人健康成人男性を対象に本剤を単回静脈内投与した際の尿中排泄量 (以下、 A_e) を評価する。

パート II

【主要目的】

日本人健康成人男性を対象に本剤を1日1回7日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

- 1) 日本人健康成人男性を対象に本剤を1日1回7日間反復静脈内投与した際の血漿中薬物動態データ ($AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ 、 C_{max} 、 V_d 、 CL 及び $t_{1/2}$ 等) を収集する。
- 2) 日本人健康成人男性を対象に本剤を1日1回7日間反復静脈内投与した際の A_e を評価する。
- 3) 日本人健康成人男性を対象に本剤を1日1回7日間反復静脈内投与した際の累積係数 ($AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 C_{max} 等) を算出する。

治験デザイン

本治験は2部で構成される。パート I の十分な安全性及び良好な忍容性が確認され、治験の継続に問題がないと判断された場合にパート II に移行する。また、各パネルにはそれぞれ異なる被験者が組み入れられる。

パート I

日本人健康成人男性を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照交互2パネル単回静脈内投与試験である。

パート II

日本人健康成人男性を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照3パネル1日1回7日間反復静脈内投与試験である。

被験者の内訳

パート I

2パネル（パネル A 及び B）に各8例の被験者を組み入れ、各パネルの6例に本剤（2、4、6、9 及び12 mg/kg）を、2例にプラセボ（生理食塩液）を無作為に割り付けた。

パネル A の1例（仮割付番号1003）は、治験薬投与前（第1期）の検査で QTc 延長がみられ、組み入れの適格性が確認できなかったため、脱落し、予備の被験者を代わりに組み入れた（割付番号 1103）。

また、パネル B の1例（割付番号2008）が第1期終了後に同意撤回のため中止したため、第2期には予備の被験者（割付番号2108）を組み入れた。組み入れられたその他の被験者は、予定通り試験を終了した。

パート II

3パネル（パネル C、D 及び E）に各8例の被験者を組み入れ、各パネルの6例に本剤（4、6及び 10 mg/kg）を、2例にプラセボ（生理食塩液）を無作為に割り付けた。

組み入れられたすべての被験者は予定通り試験を終了した。

治験薬を投与された41例すべての被験者を安全性の解析対象集団及び薬物動態の解析対象とした。

用法・用量／ロット番号

パート I

パネル A は第1、2、3期に2、6及び12 mg/kg の本剤又はプラセボ（生理食塩液）を、それぞれ単回静脈内投与した。パネル B は第1、2期に4及び9 mg/kg の本剤又はプラセボ（生理食塩液）を、それぞれ単回静脈内投与した。

パート II

パネル C は4 mg/kg の本剤又はプラセボ（生理食塩液）を1日1回7日間反復静脈内投与した。パネル D は6 mg/kg の本剤又はプラセボ（生理食塩液）を1日1回7日間反復静脈内投与した。パネル E は10 mg/kg の本剤又はプラセボ（生理食塩液）を1日1回7日間反復静脈内投与した。

ロット番号：本剤及び生理食塩水のロット番号を[表2.7.6: 2]に示す。

表 2.7.6: 2 治験薬の内容

治験薬	剤型	力価・含量	ロット番号	包装番号	有効期限
ダプトマイシン 注射剤	固形注射剤 (用時溶解型凍結 乾燥製剤)	500 mg	530453F	BN-0022	2010年5月31日
生理食塩液	注射液 (250 mL [†])	—	6E86S [大塚製薬(株)]	BN-0023	2011年5月31日

[†]内容量。プラセボ又は本剤の溶解液として、各被験者に投与した容量は50 mLである。

診断／選択基準

20歳以上45歳以下（同意取得時）の日本人健康成人男性で、体重が50 kg 以上80 kg 以下、かつ体格指数（以下、BMI）が18.5 kg/m²以上25.0 kg/m²未満である者。また、本治験の方法を理解し、本人の自由意思により治験参加に関する文書同意を得た者。非喫煙者又は1週間あたりの喫煙本数が5本以下の者。

評価基準**【薬物動態】**

パート I

本剤の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-24 hr}、AUC_{0-∞}、C_{24 hr}、C_{max}、V_d、CL 及び t_{1/2}等）、並びに本剤の血清蛋白結合率を算出した。また、本剤の Ae を評価し、腎クリアランス（以下、CL_r）を算出した。

パート II

第1日及び第7日（定常状態）における本剤の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-24 hr}、AUC_{0-∞}、C_{24 hr}、C_{max}、V_d、CL 及び t_{1/2}等）、並びに定常状態における AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の累積係数を算出した。また、本剤の Ae を評価し、CL_rを算出した。

【安全性】

治験薬投与前及び投与後の各評価ポイントにおいて、有害事象、臨床症状評価（身体所見、半臥位バイタルサイン及び起立時バイタルサイン）、臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査及び尿検査）、心電図検査（12誘導心電図）並びに注射部位局所刺激性を評価した。なお、有害事象は、治験実施計画書で規定した期間に発現したものを収集した。

統計計画及び解析**【薬物動態】**

パート I

本剤の AUC_{0-24 hr}、AUC_{0-∞}、C_{24 hr} 及び C_{max} の自然対数変換後の値（ln-AUC_{0-24 hr} 等）に対し、パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づい

て、各群の幾何平均の95%信頼区間を計算した。薬物動態パラメータの用量比例性を探索的に検討するため、用量に対する回帰曲線を示した。本剤の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ 及び C_{max} の自然対数変換後の値に対し、用量の対数を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを利用した冪モデルに基づき曲線及び信頼区間を計算した。本剤の V_d 、 CL 及び $t_{1/2}$ 等の薬物動態パラメータについては要約統計量を計算した。

パート II

本剤の薬物動態を評価するため、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の自然対数変換後の値 ($\ln-AUC_{0-24\text{ hr}}$) に対して投与群、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。上記の混合効果モデルを用いて、第1日及び第7日の本剤の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の95%信頼区間を計算した。これらの信頼限界を逆変換し、幾何平均の信頼区間を計算した。 $\ln-AUC$ に関する対数尺度上での日間の差 (第7日の $\ln-AUC_{0-24\text{ hr}}$ - 第1日の $\ln-AUC_{0-24\text{ hr}}$) の90%信頼区間を上記の混合効果モデルを用いて計算した。これらの信頼限界を逆変換し、各用量における累積係数の信頼区間を計算した。 C_{max} についても同様に計算した。本剤の $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ 、 V_d 、 CL 及び $t_{1/2}$ 等の薬物動態パラメータについては要約統計量を計算した。

【安全性】

すべての有害事象について要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図について要約統計量を計算し、適宜、経時的变化のグラフを作成した。

結果

【薬物動態】

パート I

日本人健康成人男性に本剤 2、4、6、9及び12 mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中の本剤の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ 及び C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ 、 CL 及び V_d は、用量によらずほぼ一定であった。血清蛋白結合率は約92%であった。また、投与48時間後までの本剤 12 mg/kg の未変化体の尿中排泄率 (以下、 Fe) は73.4%で、 CL_r は約6 mL/hr/kg であった。

本剤を単回投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量を[表2.7.6: 3]に示す。

表 2.7.6: 3 ダプトマイシンを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量

用量 (mg/kg)	N	AUC _{0-24 hr} [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{24 hr} [†] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{max} [†] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d [§] (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
2	6	171.7 (160.3,184.0)	202.8 (188.0,218.9)	- [¶] - [¶]	26.4 (23.8,29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	6	389.0 (362.8,417.1)	457.4 (423.4,494.1)	5.1 (4.5,5.8)	58.0 (52.2,64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	6	596.4 (556.7,638.8)	728.1 (674.7,785.6)	8.8 (7.7,9.9)	83.8 (75.5,93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	6	832.8 (776.7,893.0)	998.8 (924.6,1079.0)	11.7 (10.4,13.3)	113.5 (102.0,126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	6	1179.1 (1100.7,1263.0)	1434.8 (1329.7,1548.3)	17.3 (15.2,19.6)	155.4 (140.0,172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

† パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)
‡ 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)
§ 算術平均 (標準偏差)
¶ すべてのデータが定量下限濃度 (3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であったため、算出できなかった。

パート II

日本人健康成人男性に本剤 4、6及び10 mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与した際に、第7日の本剤の AUC_{0-24 hr}、AUC_{0- ∞} 、C_{max} はほぼ用量に比例して増加した。t_{1/2}、CL 及び V_d は用量によらずほぼ一定であった。本剤の C_{24 hr} は第3日から第5日で定常状態に達した。本剤の反復静脈内投与による蓄積性はほとんどみられず、第1日と比較し、第7日の本剤の AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の累積係数はそれぞれ1.15~1.17及び1.03~1.08であった。

以上のことから、本治験で検討した用量範囲において、反復静脈内投与後の本剤の薬物動態は投与日数に非依存的であり、定常状態 (第7日) の血漿中薬物動態は、第1日の血漿中薬物動態と同様であった。尿中薬物動態としては、第7日投与24時間後までの未変化体の Fe は71.2%~74.7% であり、CL_r は約7 mL/hr/kg で、反復静脈内投与後の本剤の未変化体の Fe 及び CL_r は単回静脈内投与後と大きな差はみられなかった。

本剤を反復投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量を[表2.7.6: 4]に示す。

表 2.7.6: 4 ダプトマイシンを反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量

用量 (mg/kg)	N	AUC _{0-24 hr} [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} [†] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{24 h} [‡] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} [§] (hr)	V _d [¶] (L/kg)	CL [¶] (mL/hr/kg)
第1日								
4	6	370.4 (342.3, 400.8)	422.4 (383.9, 464.9)	51.1 (47.3, 55.2)	4.4 (0.5)	8.1 (0.5)	0.111 (0.009)	9.5 (0.8)
6	6	521.5 (482.0, 564.3)	603.5 (548.4, 664.1)	75.3 (69.7, 81.3)	6.5 (1.7)	8.5 (0.8)	0.123 (0.009)	10.0 (1.5)
10	6	933.0 (862.3,1009.5)	1079.9 (981.3,1188.3)	137.9 (127.7,148.9)	11.7 (1.8)	8.6 (0.6)	0.116 (0.006)	9.3 (0.7)
第7日								
4	6	424.7 (392.5, 459.5)	496.2 (450.9, 546.0)	52.8 (48.9, 57.0)	5.6 (0.8)	8.7 (0.8)	0.119 (0.012)	9.4 (0.4)
6	6	601.4 (555.8, 650.7)	702.4 (638.3, 772.9)	81.6 (75.6, 88.1)	7.8 (2.1)	8.8 (0.9)	0.127 (0.007)	10.0 (1.3)
10	6	1094.6 (1011.6,1184.4)	1275.5 (1159.1,1403.6)	148.0 (137.0,159.8)	14.2 (2.2)	8.7 (0.6)	0.116 (0.005)	9.2 (0.7)

† 用量、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)
‡ 幾何平均 (幾何標準偏差)
§ 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)
¶ 算術平均 (標準偏差)

【安全性】

日本人健康成人男性における本剤 2、4、6、9及び12 mg/kg を単回静脈内投与時及び4、6及び10 mg/kg の1日1回7日間反復静脈内投与時の忍容性は全般的に良好であった。

本治験では臨床症状の有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象は単回静脈内投与時に17例中3例に8件（プラセボ投与時1例1件、本剤投与時3例7件）報告された。このうち副作用は、プラセボ投与時に尿中 β_2 ミクログロブリン増加が1例に1件、本剤 12 mg/kg 投与時に β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が2例に2件、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が2例に2件、尿沈渣陽性が1例に2件報告され、いずれも無処置にて発現から10日以内に回復し、随伴症状もなかった。また、反復静脈内投与時の臨床検査値の有害事象は24例中2例に2件（プラセボ群1例1件、本剤群1例1件）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の報告はなく、有害事象のために試験を中止した被験者もなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に問題となる変動はみられなかった。

結論

日本人健康成人男性において、本剤 2、4、6、9及び12 mg/kg を単回静脈内投与及び4、6及び10 mg/kg の1日1回7日間反復静脈内投与した際に、以下の結論を得た。

- 1) 安全性及び忍容性は全般的に良好であり、引き続き日本における臨床開発が可能である。
- 2) 血漿中薬物動態としては、単回静脈内投与した際の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ 及び C_{\max} 並びに反復静脈内投与時の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{\max} は、ほぼ用量に比例して増加する。また、 V_d 、 CL 及び $t_{1/2}$ は用量によらず同程度である。
- 3) 単回静脈内投与した際の血清蛋白結合率は約92%である。
- 4) 単回及び反復投与した際の未変化体の Fe はいずれも約70%である。
- 5) 反復静脈内投与した際の第1日及び第7日の本剤の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び C_{\max} は、投与したいずれの用量でも同程度であり、蓄積性はほとんどみられない。

2.7.6.2.2 非日本人第 I 相反復投与試験 (B8B-MC-AVAP試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: AVAP]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

最高5 mg/kg までのダプトマイシン (LY146032) を12時間間隔で投与した反復静脈内投与試験
／B8B-MC-AVAP

治験責任医師／実施医療機関

■■■■
■■■■■■■■■■
■■■■■■■■
■■■■■■

USA

公表文献

なし

治験期間

19■■年■■月 (第1症例の組入れ日) ～19■■年■■月 (最終症例の最終来所日)

開発の相

第 I 相

投与期間

14日間

目的

【主要目的】

ダプトマイシン (以下、本剤) (3、4及び5 mg/kg) を12時間間隔で14日間静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

本剤 (3、4及び5 mg/kg) を12時間間隔で14日間投与した際の定常状態における薬物動態を評価する。

治験デザイン

本試験は健康被験者を対象とした本剤の単盲検反復用量漸増投与試験である。被験者を3投与群のうち1群に割り付けた。各群の例数は7例とし、5例に実薬を、2例にプラセボを投与した。被験者及び分担医師の神経科医は割付けについて盲検化し、治験責任医師は盲検化しなかった。A群の被験者に、本剤3 mg/kg を12時間間隔で14日間投与し、B群の被験者に、本剤4 mg/kg を12時間間隔で14日間投与した。C群で本剤5 mg/kg を12時間間隔で投与する予定であったが、投与前に本試験は中止となった。神経筋に関する安全性評価を、次に示す項目を用いて投与前、投与中及び投与後に行った；神経症状スコア（NSS：neurological symptom score）、神経学的障害スコア（NDS：Neurological Disability Score）、振動感覚測定値（VSM：Vibratory sensation measurements）、表面神経活動電位（SNAP：Surface Neuron Action Potential）検査値、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、CPK）値。被験者が、本剤に起因すると考えられる臨床的に問題となる神経学的変化を発現したと2名の独立した神経科医が判定した場合は、試験を中止する旨についてあらかじめ治験実施計画書に規定した。

血漿中濃度は1、7、19及び27回目の投与後（1、4、10及び14日目）に測定した。投与開始後0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、9及び12時間に検体を採取した。27回目の投与後16、20、24、30、36及び48時間に追加検体を採取した。初回及び最終投与後0～6、6～12及び12～24時間の全尿を採取した。14日間の投与期間の他のすべての日、及び15日目と16日目に尿を毎日採取した。本剤の微生物学的アッセイを、*S. lutea* を用いて行った。

蛋白結合率は、遠心限外ろ過法を用いて測定した。

被験者の内訳

組入れ例数：14例。各群7例。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン250 mg（無菌、10mL バイアル入り）及び発熱性物質を含まない0.9%塩化ナトリウム溶液。用量は3 mg/kg/12 hr 及び4 mg/kg/12 hr とした。生理食塩水50 mL を用いて用量を調製し、30分かけて投与した。

ロット番号：試験報告書に記載されていない

診断／選択基準

以下の基準を満たす被験者を対象とした

- ・ 21～50歳の成人男性
- ・ 身体所見、既往歴、神経学的及び電気生理学的検査、臨床検査及び3日間の CPK 測定により健康と判断された者
- ・ 体重が、メトロポリタン生命保険会社体重表（1983年版）に規定されている身長に対する理想体重の10%以内である者

- ・ 試験のデザインとリスクを理解し、同意文書を提出できる者

評価基準

【薬物動態】

血清中濃度を測定して以下の薬物動態パラメータを算出した。AUC_{0-∞}（初回投与のみ）、投与後0時間から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{0-tau}、初回以外の毎回の投与時）、V_d、CL、消失速度定数（以下、β）及びt_{1/2}。

【安全性】

末梢神経及び筋機能の総合評価：標準「神経症状スコア」を用いた症状評価、「神経学的障害スコア」を用いた臨床症状の神経学的検査、振動感覚測定値による感覚機能の症状、感覚及び運動神経伝達をモニターする電気生理学的モニタリング（SNAP 検査）。

CPK を毎日測定して筋機能不全も評価した。

すべての愁訴と観察された副作用を記録した。

臨床検査により血液、肝臓及び腎臓機能をモニターした。

統計計画及び解析

薬物動態及び安全性の結果は、適宜、分散分析（以下、ANOVA）を用いて比較した。

結果

本試験には14例を組み入れた。被験者の平均年齢は38.2±7.7歳であった。A 群（3 mg/kg/12 hr）の7例には有害事象が認められなかったが、1例で無症候性のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を認め、これは自然に回復した。本剤4 mg/kg/12 hr の投与を受けた B 群の5例中2例で筋力低下及び筋痛を伴う顕著な CPK 増加が発現し、この2例は試験を中止した。投与中止後、筋力低下は軽快し、CPK レベルも正常範囲まで回復した。その他3例の CPK は正常範囲内であり、筋痛又は筋力低下の症状はみられなかった。神経伝達試験では末梢性ニューロパシーは認められなかった。

薬物動態解析の結果、3 mg/kg と4 mg/kg のいずれの場合も7回目の投与までに定常状態に達することが示された。3 mg/kg 群の C_{max} は41.0 µg/mL（19回目の投与後）～50.7 µg/mL（最終投与後）であり、4 mg/kg 群の C_{max} は41.9 µg/mL（初回投与後）～74.2 µg/mL（7回目の投与後）であった。AUC 及び分布容積は2群間に有意差はなかった。高用量で有意に高い AUC が認められなかったことは、本剤の薬物動態の被験者間変動を反映している可能性がある。薬物動態パラメータは過去の試験成績と一致しており、試験期間を通して有意な変動はみられなかった。t_{1/2}は6～12時間、V_dは0.1～0.25 L/kg、CL は約0.2 mL/min/kg であった。蛋白結合率は高く（91.6%～97.4%）、反復投与によって変化しなかった。有害事象を発現した被験者では、本剤の消失にわずかな差がみられ、本剤の体内残留時間が長いことが示されたが、有害事象を発現した被験者で本剤の消失が異なるという決定的な薬物動態学的根拠は得られていない。

結論

健康成人男性被験者における本剤3 mg/kg の12時間間隔14日間投与の忍容性は良好であった。4 mg/kg の12時間間隔14日間投与により、5例中2例に CPK 増加及び筋力低下が生じたが、これらの事象は本剤投与と関連するものと判定された。これらの副作用は投与中止により回復した。いずれの被験者にも神経学的異常は認められなかった。

投与3日目に薬物動態は定常状態に達した。各薬物動態パラメータは試験を通して一貫しており、 V_d は小さく、 $t_{1/2}$ は6～12時間であった。薬物動態学的な差が、4 mg/kg 群の5例中2例で有害事象が発現した原因とは断定できなかった。

2.7.6.2.3 非日本人第 I 相単回投与試験 (DAP-00-04試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: 0004]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

健康成人を対象にダプトマイシン4 mg/kg を単回静脈内投与した際のカンタリス誘発皮膚疱疹内のダプトマイシンの薬物動態の評価を目的とした第 I 相非盲検試験／DAP-00-04

治験責任医師／実施医療機関

Professor Richard Wise, MD, MRCP, FRCPath

Department of Medical Microbiology, City Hospital NHS Trust, Birmingham, UK

公表文献

Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 31-33

治験期間

20■■年■■月■■日 (第1症例の組入れ日) ～20■■年■■月■■日 (最終症例の最終来所日)

開発の相

第 I 相

投与期間

すべての被験者にダプトマイシンを単回静脈内投与した。治験薬投与前日～事後検査 (投与第2日) までの3日間、被験者を実施医療機関に来所させた。

目的

- 1) 健康成人における、ダプトマイシン (以下、本剤) 4 mg/kg 単回静脈内投与後24時間のカンタリス誘発皮膚疱疹内の本剤の薬物動態の評価
- 2) 健康成人における、本剤4 mg/kg 単回静脈内投与後24時間の本剤の血漿中薬物動態の評価
- 3) 本剤の Fe の評価

治験デザイン

本試験は、健康成人男性を対象とした第 I 相非盲検薬物動態試験である。組入れ前14日以内にスクリーニング検査を実施し、すべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認した。インフォームドコンセントへの署名後、人口統計学的特性、既往歴、身体所見及びバイタルサインを評価し、血液一般検査、血液生化学的検査、尿検査、肝炎スクリーニング検査及び薬物乱用スクリーニング検査用の血液又は尿を採取した。投与前日に、治験薬投与の約14時間前に

0.2%カンタリスを含浸した1.5 cm²のプラスターを各被験者の前腕部に2又は3枚貼付し、皮膚疱疹を誘発させた。被験者には翌日再度来所するよう指示した。

1日目に、既往歴や身体所見の変化を記録し、本剤投与開始前30分にバイタルサインを測定した。治験薬投与直前に本剤の血漿中濃度測定用血液を採取した。その後、輸液ポンプで本剤4 mg/kgを30分かけて静脈内投与した。また、血漿を投与開始後15、30、35及び45分並びに1、1.5、2、4、6、8、12及び24時間の各時点で採取した。皮膚疱疹中の滲出液は治験薬投与開始後30分、並びに1、1.5、2、4、6、8及び12時間の時点で吸引採取した。尿は投与開始後0～4、4～8及び8～12時間に蓄尿した。投与後12時間で血漿、滲出液及び尿の採取後、被験者に対して翌日（2日目）に再度来所するよう指示して実施医療機関から退所させた。2日目に、血液一般検査、血液生化学検査及び尿検査の各検体を採取した。また、投与開始後24時間での水疱液及び血漿も採取した。さらに、バイタルサインを測定し、臨床所見に応じて全項目の身体所見を観察し、12～24時間蓄尿した。

試験期間を通して有害事象の有無を観察した。

被験者の内訳

計画された組入れ例数は8例で、実際には健康男性7例を組み入れた。全例を安全性解析対象とした。血漿中及び炎症性滲出液中の薬物動態は、6例を解析対象とし、本剤のFeは5例で測定した。

用法・用量／ロット番号

本剤4 mg/kgを30分かけて単回静脈内投与／ロット番号800654

診断／選択基準

18～40歳の健康男性で、治験実施計画書を遵守する意思を示し、スクリーニング時の臨床所見や臨床検査で異常がみられず、BMIが20 kg/m²以上、25 kg/m²以下の被験者を対象とした。また、以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

- ・ 治験薬又は類似薬に対する不耐性又は過敏性が判明している又は疑われる
- ・ 喘息、アトピー性湿疹又は他の慢性皮膚疾患の既往を有する
- ・ 神経性難聴、末梢性ニューロパシー又はてんかんの徴候又は既往を有する
- ・ 過去2年以内の精神疾患や自殺リスクの徴候又は既往を有する
- ・ 過去1年以内にアルコール中毒又は薬物乱用が判明した
- ・ B型肝炎表面抗原又は抗C型肝炎ウイルス抗体に陽性
- ・ ヒト免疫不全ウイルス血清反応で陽性

試験開始前1ヵ月以内には処方箋薬又は一般用医薬品（OTC薬）（少量の鎮痛剤や風邪薬は除く）のいずれも服用していないこととし、さらに試験開始前3ヵ月以内に他の治験薬を服用していないこととした。

評価基準

【薬物動態】

本剤4 mg/kg を30分間で単回静脈内投与し、投与後24時間まで経時的に血液及び水疱液を採取し、本剤の血漿中及び皮膚疱疹中の炎症性滲出液中の薬物動態を評価した。静脈内投与後24時間まで蓄尿して本剤の Fe を評価した。薬物動態パラメータの算出に十分なデータが得られた被験者を薬物動態解析対象とした。

【安全性】

治験薬投与前後の、有害事象、身体所見、バイタルサイン及び標準的な臨床検査により安全性の評価を行った。治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析対象とした。

統計計画及び解析

連続値は、症例数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲の要約統計量を記載し、分類値は頻度及びパーセントを記載した。

【薬物動態】

WinNonLin[®] (Version 3.0) を用い、本剤の血漿中薬物動態はコンパートメント法及びモデル非依存法、皮膚疱疹の炎症性滲出液中薬物動態はモデル非依存法により解析した。薬物動態パラメータとして、血漿中又は炎症性滲出液中 C_{max} 、 T_{max} 、血漿中又は炎症性滲出液中 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL、中央コンパートメントの分布容積 (V_{d1})、 V_d 、定常状態の V_d (以下、 V_{dss})、平均滞留時間 (以下、MRT)、投与後24時間までの Fe 及び炎症性滲出液浸透率 (炎症性滲出液 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ / 血漿 $AUC_{0-24\text{ hr}}$) を算出した。

【安全性】

有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査及びバイタルサインは、時点ごとに記述し、さらにベースライン (スクリーニング時) から試験終了時 (2日目) の変動を記載した。

結果

【薬物動態】

本剤は、皮膚疱疹の炎症性滲出液へ速やかに浸透し、その平均濃度は1時間で9.4 µg/mL、2時間で14.5 µg/mL であった。炎症性滲出液中濃度の T_{max} は、血漿中濃度よりも約3時間遅く (炎症性滲出液中 : 3.7時間、血漿中 : 0.5時間)、 C_{max} は27.6 µg/mL であった。本剤の炎症性滲出液からの平均 $t_{1/2}$ は17.3時間であり、その範囲は6.3~30.9時間で、かなりのばらつきがみられた。炎症性滲出液での平均 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は318.2 µg·hr/mL であった。血漿中は、平均 C_{max} が77.5 µg/mL、平均 $t_{1/2}$ が7.74時間、平均 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ が468.0 µg·hr/mL で、平均 $AUC_{0-\infty}$ (529.7 µg·hr/mL) の約88%であった。

本剤の炎症性滲出液中への浸透率 (炎症性滲出液 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ / 血漿 $AUC_{0-24\text{ hr}}$) は68.4%であった。

本剤の投与後24時間までの平均 Fe は59.7%であった。

【安全性】

治験薬を投与された7例中3例に、有害事象が認められ、治験薬との因果関係はいずれも「たぶんあり」又は「どちらともいえない」と判定された。このうち2例では、投与開始後数時間で中等度から重度の胃腸障害〔下痢 NOS 又は嘔吐 NOS (1例で嘔気を伴った)〕が発現した。1例は短時間の失神を伴い、1例は腹痛 NOS を伴った。これらの有害事象により被験者の入所期間が延長することはなく、1例は処置を必要とせず回復し、1例は制吐剤投与後に回復した。1例は当該有害事象により試験を中止したが、1例は計画通り試験を完了した。治験責任医師はこれらの事象が重大な障害・機能不全を招いたと考え、重篤な有害事象として報告した。有害事象として CPK の軽度な増加 (基準値上限の約1.6倍) が報告されたが、処置は必要とせず、この被験者にその他の有害事象は報告されなかった。

血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び身体所見いずれにおいても、ベースライン時と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。

結論

本剤は皮膚疱疹の炎症性滲出液へ速やかに浸透し、血漿中 C_{max} 到達後、3時間遅れて炎症性滲出液中 C_{max} に達した。AUC_{0-24 hr} に基づく本剤の炎症性滲出液への平均浸透率は68.4%であった。本試験の結果は、本剤が炎症を起こした皮膚の外層へ浸透することを示していた。

以上のことから、本剤4 mg/kg を1日1回単回静脈内投与する場合の忍容性は良好であった。本試験で2例にみられた胃腸障害は、本剤を8 mg/kg までの用量で1日1回14日間投与した他の試験でみられたものよりも重度であった。

次用量を投与した。各コホートでは、被験者を本剤又はプラセボ（0.9%生理食塩水）に3：1（実薬：プラセボ）の比率で無作為に割り付けた。薬物動態測定用に、血漿及び尿をコホート1及び2では1、7、8、9及び10日目（2～7日目にトラフ値）に、コホート3では1、7、14、15、16及び17日目（2～7日目、10及び14日目にトラフ値）に採取し、血清蛋白結合率測定用にコホート1及び2では1及び7日目に、コホート3では1、7及び14日目に血液を採取した。薬物動態測定ポイントは、いずれのコホートとも血漿は投与前、投与中、投与終了時、投与後0.5、1、2、4、6、8、10、12及び24時間（最終投与後48及び72時間）、尿は投与前、投与後0～2、2～4、4～6、6～8、8～10、10～12及び12～24時間（最終投与後24～48及び48～72時間）、血清蛋白結合は投与終了時、投与後2及び8時間とした。安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、神経学的検査及び12誘導心電図により評価した。

被験者の内訳

計画例数： 32例（4コホート：各8例）

組入れ例数：24例（コホート1、2及び3：各8例、コホート4：なし）

完了例数：23例

薬物動態解析対象例数：18例

安全性解析対象例数：治験薬を1回以上投与した24例

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン又は生理食塩水を1日1回静脈内投与

ロット番号：本剤及び生理食塩水のロット番号を[表2.7.6: 5]に示す。

表 2.7.6: 5 治験薬の内容（DAP-00-02 試験）

薬剤名	用法・用量	投与方法	力価	ロット番号
ダプトマイシン	4、6又は8 mg/kg を1日1回	静脈内投与	250 mg/10 mL 充てんバイアル	801310
0.9% 生理食塩水 (プラセボ)	50 mL を1日1回	静脈内投与	50 mL 充てんバッ グ	J00929

診断／選択基準

21歳以上45歳以下の健康男性及び妊娠していない女性で、体重120 kg未満、血液学的検査、肝機能及び腎機能が正常、CPKが正常、神経疾患、筋疾患並びに自己免疫疾患（一般的なアレルギーを除く）の既往歴又はこれまでに臨床的に問題となる異常所見なし、薬物乱用やアルコール中毒の徴候なし、12誘導心電図で臨床的に問題となる異常所見なし、肝炎抗体やヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）抗体に対する陽性反応なし、をすべて満たす被験者を本試験の対象とした。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態パラメータとして血清中蛋白結合非結合型分率、 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 V_d 、 V_{dss} 、MRT、投与開始時から尿中濃度最終測定時点又は無限大時間までの Fe 、 $t_{1/2}$ を測定した。

【安全性】

安全性は、有害事象、併用薬、血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査、身体所見、神経学的検査、バイタルサイン及び12誘導心電図に基づき評価した。試験期間中、CPKを1日1回測定した。

統計計画及び解析

薬物動態及び安全性に関するデータの要約統計量の一覧をコホートごとに作成し、探索的に比較した。該当する場合には、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）を算出した。ANOVA又はノンパラメトリック検定により、一部変数の影響について検討した。その他の検定も適宜実施した。

【薬物動態】

本剤の血漿中薬物濃度（全体、非結合型）及び尿中薬物濃度データについて、ノンコンパートメント薬物動態解析法により解析した。薬物動態パラメータの要約統計量の一覧をコホートごとに作成し、探索的に比較した。該当する場合には、記述統計量を算出した。

【安全性】

有害事象及び全般的毒性の度数分布表を離散データとして記載し、WHO Toxicity Grading Scaleにより程度を判定した。ベースライン時及び試験中の臨床検査値の異常値に、臨床的に重要なデータの有無を検討した。臨床検査値の経時的変化を記述統計量として要約した。身体所見、神経学的検査、バイタルサイン及び12誘導心電図のベースライン時からの変動も、臨床的に重要なデータの有無を検討した。

結果

【薬物動態】

- ・ 本剤の CL は低く (CL : 約7~9 mL/hr/kg、肝 CL : 約1500 mL/hr/kg)、 V_d が小さく (約0.09~0.1 L/kg)、 $t_{1/2}$ は約9時間であった。
- ・ 血漿蛋白結合率は、測定時点、用量を問わず一定で、平均値は約92%であった [非結合同型分率は $8.33 \pm 1.64\%$ (平均 \pm 標準偏差)]。各被験者で各用量の投与日に3回測定した非結合同型分率の中央値を算出し、非結合同型の薬物動態パラメータの算出に使用した。
- ・ 臨床用量範囲 (4~6 mg/kg) では、本剤の薬物動態は線形性を示した。投与量を6 mg/kg 1日1回から8 mg/kg 1日1回へ増量したところ、非結合同型 CL (以下、 CL_u) に、わずかな非線形性 (約20%の差) が認められた。
- ・ 累積係数 (7日目/1日目) は約1.2であった。
- ・ クレアチニンクリアランス (以下、 CL_{cr}) と本剤の非結合同型 CL_r (以下、 $CL_{r,u}$) の相関を検討した。1~7日目の $CL_{r,u}$ を用いて両変数を回帰させると、 r^2 値は0.115、 p 値は0.169であり、両変数間に相関は認められなかった。
- ・ 7日目以降の CL_u を用いた t 検定の結果、性差は認められなかった ($p=0.756$)。

【安全性】

- ・ 本剤を投与した全18例で、7日又は14日の反復投与を完了した。
- ・ 副作用は4例 (17%) に報告され、この内訳は本剤群2例、プラセボ群2例であった。本剤群に発現した副作用は、不眠症 NEC (1例) 及び CPK 増加 (1例) であった。
- ・ すべての有害事象は軽度であり、回復した。
- ・ 重篤な有害事象は報告されず、投与1日目の有害事象により試験を中止した被験者が1例報告された。
- ・ 血液一般検査、血液生化学検査、CPK、血液凝固検査及び尿検査では、ベースライン時と比較して臨床的に問題となる変化はなかった。
- ・ バイタルサイン、身体所見及び神経学的検査では、ベースライン時と比較して臨床的に問題となる変化はなかった。
- ・ 12誘導心電図所見に、ベースライン時と比較して QT 間隔延長など臨床的に問題となる変化はなかった。

結論

【薬物動態】

- ・ 本剤の血漿蛋白結合率に被験者間のばらつきはなく、本剤の濃度、投与量及び反復投与によるばらつきもみられなかった。平均非結合型分率 (\pm SD) は $8.33\pm 1.64\%$ (%CV : 19.7%) であった。
- ・ 臨床用量範囲 (4~6 mg/kg 1日1回) では、本剤の薬物動態は線形性を示した。投与量を6 mg/kg 1日1回から8 mg/kg 1日1回へ増量すると、主要薬物動態パラメータである $CL_{r,u}$ で有意な非線形性がみられるが、この差 (約20%) は臨床的に重要とは考えられなかった。
- ・ 累積係数 (7日目/1日目) は約1.2であった。
- ・ 本剤の薬物動態には男女間で有意な差は認められなかった。
- ・ CL_{cr} と $CL_{r,u}$ の間に有意な相関は認められなかった。これは、本試験に組み入れられた被験者は腎機能正常者であり、被験者の CL_{cr} の範囲では、相関性が検出できるほど広くなかったためと考えられる。

【安全性】

- ・ 本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与した際及び8 mg/kg を1日1回14日間反復静脈内投与した際の忍容性は良好であった。
- ・ 有害事象発現率は本剤群とプラセボ群で同等であった。
- ・ すべての有害事象が軽度であり、回復した。
- ・ 副作用として不眠症 NEC と CPK 増加が報告されたが、いずれも本剤群で1例であった。
- ・ 臨床検査や他の検査所見では安全性に対する懸念事項はなかった。
- ・ 筋毒性や神経毒性、心血管系異常の徴候は認められなかった。

要約

本剤の臨床用量範囲 (4~6 mg/kg) を1日1回投与した場合、薬物動態プロファイルは線形性を示した。用量を6 mg/kg 1日1回から8 mg/kg 1日1回へ増量すると、薬物動態パラメータのうち $CL_{r,u}$ でわずかな非線形性が認められたが、これは臨床的に問題となる差違ではなかった。血清蛋白結合率は、用量や被験者を問わず一定であった。本剤の薬物動態に性差は認められなかった。

本剤4、6及び8 mg/kg を1日1回7日間又は14日間投与した際の忍容性は良好で、投与期間中に臨床的に問題となる有害事象はなかった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に本剤を反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした、単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である。合計36例の被験者を3コホートへ無作為割付けした。男性と女性の比率が同一となるよう組み入れた。

コホート1では、12例を無作為割付けし（3：1）、本剤10 mg/kg 又はプラセボを1日1回14日間反復投与した。コホート2では、12例を無作為割付けし（3：1）、本剤12 mg/kg 又はプラセボを1日1回14日間反復投与した。コホート1の主要な安全性データを検討し、増量しても安全性に問題がないと判断された場合に限り、コホート2へ増量することとした。コホート3はコホート1及び2とベースライン時の薬物動態を比較するために設定し、12例を無作為割付けし（1：1）、本剤6又は8 mg/kg を1日1回4日間反復投与した。

スクリーニング検査を治験薬投与前2週間～2日に実施し、既往歴、前治療薬、身体所見、運動神経機能に関する電気生理学的検査、臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、CPK、血液凝固検査及び尿検査）、尿中薬物スクリーニング検査、血清妊娠検査、HIV・肝炎スクリーニング検査、バイタルサイン、12誘導心電図を実施した。治験薬投与期間中及び投与後には、身体所見、電気生理学的検査、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図を実施した。コホート1及び2の事後検査（投与終了後12～16日目に実施）では、電気生理学的検査を実施した。有害事象及び併用薬は、試験期間を通して観察・調査した。

コホート1及び2の被験者は治験薬投与前日から最終投与後3日目まで実施医療機関に入所させ、コホート3の被験者は治験薬投与前日から最終投与後1日目まで入所させた。

被験者の内訳

本試験は、最大36例がコホート1、2又は3へ参加することとした。合計36例が本試験に参加し、すべて解析対象となった。その内訳は、本剤10 mg/kg 群9例、本剤12 mg/kg 群9例、本剤6 mg/kg 群6例、本剤8 mg/kg 群6例、プラセボ群6例であった。

用法・用量／ロット番号

本剤10 mg/kg を1日1回14日間（コホート1）、12 mg/kg を1日1回14日間（コホート2）、6 mg/kg を1日1回4日間（コホート3）又は8 mg/kg を1日1回4日間（コホート3）投与した。本剤は、最終静脈内投与量50 mL としてシリンジポンプを用いて30分間かけて静脈内投与した。

ロット番号：010853A

プラセボ（0.9%生理食塩液）を1日1回14日間、30分かけて静脈内投与した（コホート1及び2）。

診断／選択基準

年齢18歳以上45歳以下の男女で、BMIが18.5～30 kg/m²、体重が男性65～120 kg、女性45～90 kg、CLcr 80 mL/min 以上（実際の体重から Cockcroft-Gault の式により算出）、CPK 等の臨床検査値が基準値範囲内、治験責任医師により心電図所見が正常と判定された被験者を本試験の対象とした。

評価基準

【薬物動態】

1日目に本剤を投与し、投与初日から投与後23.5時間までに血液検体を採取したコホート1、2及び3の被験者を薬物動態解析対象集団とした。

投与前及び投与期間中に経時的に採取した血液検体及び尿検体により薬物動態を評価した。

【安全性】

治験薬を1回以上投与した全例を安全性解析集団とした。

安全性は、有害事象、身体所見、運動神経機能に関する電気生理学的検査（コホート1及び2）、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図のベースライン時からの変動に基づいて評価した。

統計計画及び解析

本試験は投与群間の差に関する検出力が低い試験であったため、正式な仮説検定は計画しなかった。連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値等の要約統計量を算出した。カテゴリ変数は、各カテゴリの被験者数と被験者の割合等の要約統計量を算出した。

内訳データ及び人口統計学的データは、コホートごと、各コホート内の投与群ごとに要約した。その他のデータは、いずれもコホート1及び2のプラセボ群を統合し、投与群ごとに要約、記載した。

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント薬物動態解析法により SAS[®] Version 8.02を用いて算出した。

安全性は、有害事象発現率並びに、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見（QTc 間隔を含む）及び電気生理学的検査データのベースラインからの変化量、並びに CPK 増加の要約統計量を評価した。

結果

【患者背景】

本試験の被験者の半数が男性、残り半数が女性であり、各群の男女比は均衡がとれていた。治験実施計画書の選択基準により、被験者の年齢は18歳以上45歳以下であった。被験者の大部分（89%）がヒスパニック・ラテン系で、残りは白人（6%）と黒人（6%）であった。BMIの中央値は24~28 kg/m²で、投与群間に顕著な差はなかった。臨床的に問題となる既往歴をもつ被験者はいなかった。

【薬物動態】

単回投与後、反復投与後ともに、本剤の曝露量（C_{max}及びAUC）は用量依存的に増加し、すべての投与群で投与終了時（0.5時間）にC_{max}に達した。

単回投与後、平均C_{max}は6 mg/kg 群の95.7 µg/mL から12 mg/kg 群の164.8 µg/mL の範囲となり、平均AUC_{0-∞}は6 mg/kg 群の729.8 µg·hr/mL から12 mg/kg 群の1269.2 µg·hr/mL の範囲となった。本剤は血漿中から緩やかに消失し、t_{1/2}はすべての投与群で7.3~8.4時間であった。

反復投与のすべての投与群で3日目までに定常状態に達した。定常状態におけるC_{max}は、6 mg/kg 群の93.9 µg/mL から12 mg/kg 群の183.7 µg/mL の範囲となり、AUC_{0-24 hr}は6 mg/kg 群の631.8 µg·hr/mL から12 mg/kg 群の1277.4 µg·hr/mL の範囲となった。4日目のt_{1/2}は1日目とほぼ同じで、すべての投与群で7.7~8.3時間であった。

本剤の血漿蛋白結合率は高く、1日目の血漿蛋白結合率はすべての投与群で同程度で、非結合率は0.07~0.10であった。1日目の平均V_dは約0.1 L/kgで、血漿蛋白結合率が高かった結果と一致した。静脈内投与後、本剤は尿中に排泄され、投与後24時間では投与量の37%~68%が未変化体として排泄された。本剤は、主に糸球体ろ過により排泄された。

1日目のAUC_{0-∞}、4日目のAUC_{0-24 hr}、1日目及び4日目のC_{max}並びに4日目のC_{24 hr}に関して、用量比例性を統計学的に検討した。傾きの推定値の90%信頼区間に基づいて、本剤のAUC及びC_{24 hr}の平均値には用量比例性が認められたが、平均C_{max}は用量比例性の基準を満たさなかった。用量漸増に伴うC_{max}増加は、用量比例性を若干下回るものであった。C_{max}は点推定値で、AUCよりもばらつきが大きいとため、用量比例性の最も精密な尺度は、AUCに基づく推定値である。したがって、6~12 mg/kg の用量範囲では本剤の用量比例性が認められた。

定常状態におけるt_{1/2}及び体重で補正したクリアランス（以下、CL/wt）は各投与群でほぼ同じであることから、薬物動態の線形性が示された。

【安全性】

本試験では、いずれの投与群においても重篤な有害事象や有害事象による中止例は報告されなかった。報告された有害事象の程度は、治験責任医師によりいずれも軽度と判定された。1件（本剤12 mg/kg 群の軽度の丘疹）を除き、すべての有害事象が試験終了時には回復した。

コホート1及び2では、本剤10 mg/kg 群の全9例（100%）で1件以上の有害事象が発現し、本剤12 mg/kg 群では9例中7例（78%）、プラセボ群では6例中5例（83%）で1件以上の有害事象が認め

られた。コホート1及び2で高頻度に報告された有害事象は頭痛（6例）、アデノウイルス性上気道感染（5例）、アフタ性口内炎（4例）及び便秘（3例）であった。

コホート3では、本剤6 mg/kg 群の6例中4例（67%）、本剤8 mg/kg 群の6例中1例（17%）で1件以上の有害事象が発現した。コホート3では、2例以上で報告された有害事象はなかった。コホート1及び2で高頻度に報告された有害事象のうち、頭痛とアフタ性口内炎がいずれもコホート3の1例で報告された。

表 2.7.6: 6 治験薬の投与により発現した有害事象
(安全性解析対象例、DAP-ADT-04-02 試験)

カテゴリー (被験者数)	コホート1及び2			コホート3	
	ダプトマイシン		プラセボ 群 (N=6)	ダプトマイシン	
	10 mg/kg (N=9)	12 mg/kg (N=9)		6 mg/kg (N=6)	8 mg/kg (N=6)
有害事象あり	9 (100%)	7 (78%)	5 (83%)	4 (67%)	1 (17%)
重篤な有害事象あり	0	0	0	0	0
因果関係が「なし」の有害事象	1 (11%)	2 (22%)	1 (17%)	0	0
副作用あり	8 (89%)	5 (56%)	4 (67%)	4 (67%)	1 (17%)
軽度の有害事象あり	9 (100%)	7 (78%)	5 (83%)	4 (67%)	1 (17%)
中等度又は重度の有害事象あり	0	0	0	0	0
有害事象による投与中止	0	0	0	0	0

臨床検査データやバイタルサインでは、安全性の懸念は認められなかった。いずれの投与群においても、試験中にCPK増加 (>500 U/L) は認められなかった。

いずれの投与群でも心血管系異常を示す所見はみられなかった。

本剤10及び12 m/kg を1日1回14日間投与したとき、ミオパシーは認められず、神経機能の電気生理学的所見に変化はなかった。

結論

本剤6、8、10及び12 mg/kg を1日1回投与した際、AUC 及び $C_{24\text{ hr}}$ の平均値は投与量に比例したが、平均 C_{max} に用量比例性はみられなかった。すべての投与群で、投与終了時（0.5時間）に本剤の C_{max} が認められた。本剤の血漿蛋白結合率は高く、いずれの投与量においてもほぼ一定であった。すべての投与群で3日目までに定常状態に達した。8、10及び12 mg/kg では、定常状態（4日目）の C_{max} 及び AUC は単回投与時（1日目）よりも若干高かったが、6 mg/kg ではこのような蓄積傾向はみられなかった。性差もみられなかった。

本剤を最高12 mg/kg で14日間投与した際の忍容性は良好であった。いずれの投与群においても、試験期間中に重大な有害事象はみられなかった。

いずれの投与群でも心血管系異常を示す所見はみられなかった。

本剤10及び12 m/kg を1日1回14日間投与した際に、ミオパシーは認められず、神経機能の電気

ダプトマイシン 注射剤

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

生理学的所見に変化はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

- 38 -

2.7.6.2.6 ^{14}C 標識ダプトマイシンを用いた非日本人ADME試験 (B8B-LC-AVAC試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.1.6: AVAC]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

^{14}C -ダプトマイシン (LY146032) の分布及び代謝／B8B-LC-AVAC

治験責任医師／実施医療機関

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

United States

公表文献

なし

治験期間

19[Redacted]年[Redacted]月

開発の相

第 I 相

投与期間

1日

目的

【主要目的】

^{14}C -LY146032 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の分布、排泄及び代謝を明らかにする。

【副次目的】

可能な場合は LY146032の代謝物を同定し測定する。

治験デザイン

本試験は非無作為化非盲検試験である。

被験者は試験開始前に既往歴、身体所見、標準的な臨床検査及び胸部 X 線検査によるスクリーニング検査を受けた（1年以内に実施されていた場合を除く）。試験日には、 ^{14}C -LY146032約50 μCi を含む LY146032 1 mg/kg を単回静脈内投与した。同用量の LY146032を含む0.9%塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）50 mL を投与する群を含むよう治験実施計画書が改訂されたため、さらに2例の被験者を試験に組み入れた。輸液ポンプを用いて30分かけて投与した。投与後、輸液セット中の放射エネルギーを測定した。

微生物学的分析及び ^{14}C 放射能分析用の血液検体を、投与中は10分間隔、投与後は30分、45分、1、2、3、4、6、8、12、18、20、24、30、36及び48時間と、その後は放射エネルギーがバックグラウンドレベルに達するまで24時間間隔で採取した。尿検体は、投与開始2時間前から投与0時間までと、投与開始後0～2、2～4、4～6、6～8、8～10、10～12、12～18及び18～24時間、さらに放射エネルギーがバックグラウンドレベルに戻るまで6時間間隔で採取した。放射エネルギーのバックグラウンドレベルを測定するため、試験日の24時間前以内に対照となる糞便検体を採取した。投与後の糞便検体はすべて採取し、 ^{14}C 標識薬物を定量するため放射能検査室に提出した。放射エネルギーがバックグラウンドレベルに達するまですべての排便時に糞便検体を採取した。本剤を5%ブドウ糖溶液に溶解して投与した3例について、呼気検体及び唾液検体を投与終了時から1時間半間隔で8時間採取した。本剤を0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解して投与した2例については、呼気検体及び唾液検体の採取時間を120時間に延長した。

被験者の内訳

組入れ例数：5例

用法・用量／ロット番号

LY146032及び ^{14}C -トリプトファン標識 LY146032を5%ブドウ糖水溶液50 mL に溶解後、合計 1 mg/kg を3例に30分かけて単回静脈内投与した。2例にはこれと同用量を、0.9%塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）50 mL に溶解して投与した。 ^{14}C -LY146032約50 μCi （比活性3.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ の化合物を約13.88 mg）を投与した。

ロット番号： 該当なし

診断／選択基準

25～36歳の健康成人男性（既往歴、身体所見及び臨床検査値に基づく）。理想体重範囲から10%以上外れないこととした。体重75 kg を超える者はなかった。

評価基準

【薬物動態】

血清、全血及び尿中濃度を微生物学的分析又は¹⁴C放射能分析により測定し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 C_{\max} 、 T_{\max} 、 V_d 、 CL 、 β 、 $t_{1/2}$ 、 CL_r 、 A_e 及びMRT等を算出した。

また、呼気、糞便及び唾液中の¹⁴C放射エネルギーを測定した。

【安全性】

投与後24時間間隔及び退院の24時間前に臨床検査を実施した。深層筋の伸張反射と上肢及び下肢の筋力の臨床評価を入院中に週2回行った。すべての臨床有害事象及び副作用を記録した。

統計計画及び解析

薬物動態：本試験には該当せず

安全性：本試験には該当せず

結果

血漿中及び尿中濃度

平均 C_{\max} は、微生物学的分析では12.8 µg/mL、¹⁴C放射能分析では13.3 µg/mLであった。被験者3例の尿検体より得られた尿中回収率は、微生物学的分析では51.6%で、¹⁴C放射能分析では78.1%であった。¹⁴C放射能の測定感度が高いことがこのような差の原因であり、恐らく微生物学的に不活性な代謝物を一部含むと考えられる。微生物学的分析法による糞便中薬物濃度測定は、実施していない。総放射能の平均5.4%が糞便中から回収された。呼気中の放射能は6～8時間後に最初に検出され、約24時間後にピークに達し、84～96時間後にバックグラウンドレベルに近づいた。1例の検体を用いて蛋白結合試験を行った。この被験者では結合率は69%～83%（平均76%）であった。

薬物動態解析

微生物学的分析での $t_{1/2}$ は7.57時間で、¹⁴C放射能分析での $t_{1/2}$ は8.82時間であった。溶媒として5%ブドウ糖液と生理食塩水を用いた場合の比較では、薬物動態に有意差はみられなかった。

臨床上の有害事象

本剤の忍容性は、すべての被験者でおおむね良好であった。1例で、唾液採取のためパラフィンを含んでいる際に、ほほの粘膜表面を誤って噛んだことによる唾液への少量の血液の混入が認められた。同被験者には、投与後約1週間に鼻炎の症状及び軽微な体温上昇がみられたが、これらの事象は治験薬投与と関連なしと判断された。別の1例で、投与開始後約3～5分に点滴ラインに浸潤が認められたため点滴静注を中止し、その後投与を再開する必要が生じた。当該男性被験者には静脈穿刺部位挫傷及び腫脹がみられた。臨床検査値に有意な変化はなかった。

結論

¹⁴C 標識薬物の78%が尿から回収された。

¹⁴C 標識薬物の合計回収率は以下のとおりである：

尿中	78%
糞便中	5%
呼気中	3%
合計	86%

残りは、同定されていない抗菌活性のない代謝物に代謝される、と結論付けられた。

主な排泄経路は腎排泄で、ごく一部が肝臓を介して消化管から排泄される。本剤の溶媒として5%ブドウ糖液又は生理食塩水を用いた場合では、薬物動態、代謝及び排泄経路に有意差はみられなかった。本試験の被験者1例で測定した平均蛋白結合率は76%であった。

2.7.6.2.7 非日本人第 I 相単回投与試験（DAP-001試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.1.7: DAP001]^{評価資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

健康成人にダプトマイシンを30分かけて点滴静注及び2分かけて静脈内注射した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相無作為化非盲検単回投与2期クロスオーバー試験／DAP-001

治験責任医師／実施医療機関

■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■

公表文献

該当せず

治験期間

20■■■■月～20■■■■年■■■■月

開発の相

第 I 相

投与期間

本試験の治験期間は約6週間とした。

目的

【主要目的】

健康成人に、ダプトマイシン（以下、本剤）6 mg/kg を2分かけて静脈内注射及び30分かけて点滴静注した際の安全性及び忍容性（局所刺激性及び全身）を評価する。

【副次目的】

健康成人に、本剤6 mg/kg を2分かけて静脈内注射及び30分かけて点滴静注した際の薬物動態を得る

治験デザイン

本試験は、健康成人男性及び女性16例を対象とした無作為化非盲検単回投与2期クロスオーバー薬物動態試験である。各被験者に対し、2期にわたり本剤6 mg/kgを2分かけて静脈内注射又は30分かけて点滴静注により投与した。各投与期にいずれかの投与方法を無作為に実施し、各投与期

の間のウォッシュアウト期間は5日とした。それぞれの投与期で、薬物動態及び安全性を評価した。詳細なスケジュールは[表2.7.6: 7]に示した。

表 2.7.6: 7 スケジュール (DAP-001 試験)

	スクリーニング	投与前日	1日目	2日目	3日目	事後検査
来所	X					X
同意取得	X					
入所 (68hr/期)		X	X	X	X	
既往歴	X					
身体所見	X	X			X	X
身長	X					
体重	X					X
BMI	X					
バイタルサイン	X		X ^a	X	X	X
12誘導心電図	X		X ^b	X	X	X
血液一般検査及び 血液生化学検査	X	X				X
ウイルス検査	X					
尿検査	X	X				X
薬物検査	X	X				
血液生化学検査：CPK			X ^c	X	X	
血清妊娠検査	X	X				X
選択/除外基準	X					
治験薬投与			X			
PK 血液検体			X ^d	X		
PK 尿検体			X ^e	X		
局所刺激性			X ^c		X	
併用薬		X	X	X	X	
有害事象	X	X	X ^f	X ^f	X ^f	
有害事象及び局所刺激性の追跡						X
^a 投与前並びに (2分間静脈内投与終了後又は30分間点滴静注終了後から) 以下の時点：30分、1時間30分、3時間、6時間、12時間、24時間及び48時間 (8回/期)。 ^b 2分間静脈内投与：投与前、投与終了時並びに (投与終了後から) 以下の時点：15分、1時間、6時間、24時間及び48時間 (7回)。 30分間点滴静注：投与前及び投与開始後15分並びに (投与終了後から) 以下の時点：15分、1時間、6時間、24時間及び48時間 (7回)。 ^c 投与前及び (2分間静脈内投与終了後又は30分間点滴静注終了後から) 以下の時点：12時間、24時間及び48時間 (4回/期)。 ^d 2分間静脈内投与：投与前、投与終了時並びに (投与終了後から) 以下の時点：15分、30分、1時間、1時間30分、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間及び36時間 (13回)。 30分間点滴静注：投与前、投与開始後15分、投与終了時及び (投与終了後から) 以下の時点：15分、30分、1時間、1時間30分、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間及び36時間 (14回)。 ^e 投与前及び (2分間静脈内投与終了後又は30分間点滴静注終了後から) 以下の時点：3分、5分及び30分並びに1時間、1時間30分、6時間及び48時間 (8回/期)。 ^f 各被験者から投与後報告された場合。 ^g 投与前並びに (2分間静脈内投与終了後又は30分間点滴静注終了後から) 以下の時点：0~12時間、12~24時間及び24~36時間。 投与期1と投与期2との間は5日間である。						

被験者の内訳

16例

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシンの市販製剤（米国）6 mg/kg を2分かけて静脈内注射した。

対照として、ダプトマイシンの市販製剤（米国）6 mg/kg を30分かけて点滴静注した。

診断／選択基準

- ・ 同意説明文書に署名し日付を記入した者
- ・ 18～45歳の健康な男性又は女性で、BMI（体格指数：body mass index）が20～30 kg/m²、体重が女性で50～80 kg、男性で60～90 kg である者
- ・ アレルギーの既往歴がない又は本剤及び類似化学構造をもつ薬剤に対するアレルギー又は過敏性がない者
- ・ バイタルサインが基準値範囲内で、Cockcroft-Gault 式により算出した CL_{cr} が70 mL/min を超える者
- ・ 臨床検査値又は12誘導心電図に、臨床的に問題となる安全性の所見がみられず、薬物、B型肝炎表面抗原、C型肝炎ウイルス（HCV）及びHIVの検査が陰性である者
- ・ 被験者が女性の場合は、スクリーニング時及び入所時（初回投与前日）の血清妊娠検査が陰性であり、スクリーニング来所の12週間以上前から既承認の避妊法を実施している者又はスクリーニング来所の1年間以上前から閉経している者

評価基準

【薬物動態】

各投与期及び各被験者について、標準的な薬物動態パラメータ（T_{max}、C_{max}、t_{1/2}、AUC、CL及びV_d等）をノンコンパートメント法により算出した。

【安全性】

臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、局所刺激性及び有害事象

統計計画及び解析

2種類の投与方法での薬物動態パラメータを比較した。2期、2投与順序のクロスオーバーデザインに適したANOVAモデルを用いて、用量にて標準化し対数変換した薬物動態パラメータ（AUC、CL、C_{max}、t_{1/2}及びV_d）について統計解析を実施した。各薬物動態パラメータの最小二乗平均値を推定して逆変換することで、2分間静脈内投与の30分間点滴静注に対する比の推定値及び95%信頼区間を算出した。期間及び投与順序の効果は両側5%水準で評価した。

他のすべての薬物動態パラメータは、適切な記述統計量（平均値、中央値及び最大値）を用いて要約した。

安全性データは、適切な記述統計量を用いて要約した。

結果

【薬物動態】

薬物動態パラメータの平均値及び標準偏差を[表2.7.6: 8]にまとめた。

表 2.7.6: 8 ダプトマイシン 6 mg/kg を静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約：
平均（標準偏差）（DAP-001 試験）

パラメータ（単位）	2分かけて静脈内注射	30分かけて点滴静注
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	691.4 (±96)	725.2 (±63.3)
用量で補正した AUC _{0-∞} (g·hr/mL)	113.3 (±12.7)	121.2 (±10.5)
AUC _{0-last} (µg·hr/mL)	626.5 (±103.4)	669.6 (±69.1)
用量で補正した AUC _{0-last} (g·hr/mL)	102.5 (±13.7)	112 (±11.6)
CL (L/kg·hr)	0.0089 (±0.0012)	0.0083 (±0.0008)
C _{max} (µg/mL)	94.7 (±22.6)	88.4 (±12.4)
用量で補正した C _{max} (g/mL)	15.5 (±3.3)	14.8 (±2)
t _{1/2} [†] (hr)	8.7 (±1)	8.7 (±0.9)
T _{max} [‡] (hr)	0.3 (0, 0.5)	0.5 (0.5, 0.5)
V _d (L/kg)	0.113 (±0.014)	0.105 (±0.012)

注：[†] t_{1/2}は調和平均及び標準偏差を算出した。
[‡] T_{max}は中央値（最小値、最大値）を示した。

本剤6 mg/kg を2分かけて静脈内注射又は30分かけて点滴静注した際の相対的な生物学的利用率は類似していた。また、本剤6 mg/kg を2分かけて静脈内注射又は30分かけて点滴静注した際、これら2種類の投与方法間に臨床的に問題となる薬物動態の違いは認められなかった。

【安全性】

重篤な有害事象や重度の有害事象は認められなかった。有害事象を[表2.7.6: 9]及び[表2.7.6: 10]に示す。

表 2.7.6: 9 有害事象の基本語別発生件数 (DAP-001 試験)

全有害事象	2分間静脈内投与 (N=16)		30分間点滴静注 (N=15)	
	n	%	n	%
有害事象 (基本語)	件数	(例数)	件数	(例数)
冷汗 [†]	0	(0)	0	(0)
浮動性めまい [†]	0	(0)	0	(0)
リンパ節痛	0	(0)	1	(1)
ヘモグロビン減少	1	(1)	0	(0)
喉頭炎	1	(1)	0	(0)
サンバーン	1	(1)	0	(0)
血清フェリチン減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
血中葉酸減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
ビタミン B12減少 [‡]	0	(0)	0	(0)
悪心	1	(1)	0	(0)
頭痛	1	(1)	0	(0)
尿路感染	1	(1)	2	(2)
鼻炎	1	(1)	0	(0)
疲労	1	(1)	0	(0)
カテーテル留置部位出血	1	(1)	1	(1)
血管穿刺部位血腫	1	(1)	2	(1)
有害事象合計件数 (例数)	10	(6)	6	(5)
[†] これら2件の有害事象は、治験薬の投与により発現したものではない (被験者01/001、1日目の投与前)。 [‡] これら3件の有害事象は、試験終了後に発現した。 注1: 合計9例で有害事象が報告された。このうち2例 (01/009及び01/014) は、同一の軽度の有害事象 (それぞれ尿路感染及びカテーテル留置部位出血) を各投与で1件、計2件発現した。 注2: 治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」の有害事象の要約は表14.2.1.6[資料5.3.3.1.7: DAP001]に示した。				

表 2.7.6: 10 有害事象の基本語別及び重症度別発生件数 (DAP-001 試験)

全有害事象	2分間静脈内投与 (N=16)			30分間点滴静注 (N=15)		
	n	%		n	%	
	6	38		5	33	
有害事象 (基本語)	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
冷汗 [†]	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい [†]	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	1	0	0
ヘモグロビン減少	1	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	1	0	0	0	0
サンバーン	1	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 [‡]	0	0	0	0	0	0
血中葉酸減少 [‡]	0	0	0	0	0	0
ビタミン B12減少 [‡]	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0
頭痛	1	0	0	0	0	0
尿路感染	1	0	0	2	0	0
鼻炎	1	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1	0	0	1	0	0
血管穿刺部位血腫	1	0	0	2	0	0
有害事象合計件数 (例数)	9 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (5)	0 (0)	0 (0)
[†] これら2件の有害事象は、治験薬の投与により発現したものではない (被験者01/001、1日目の投与前)。 [‡] これら3件の有害事象は、試験終了後に発現した。 注1: 合計9例で有害事象が報告された。このうち2例 (01/009及び01/014) は、同一の軽度の有害事象 (それぞれ尿路感染及びカテーテル留置部位出血) を各投与で1件、計2件発現した。 注2: 治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」の有害事象の要約は表14.2.1.6[資料5.3.3.1.7: DAP001]に示した。						

本剤を2分かけて静脈内注射した際、時間経過を伴って報告された臨床的に問題となるヘモグロビン減少が1件発現した。本有害事象は22日間続き、程度は軽度で、治験薬との因果関係は「確実になし」と判定された。当該被験者は本有害事象により試験を中止した。

30分かけて点滴静注した期は、2分かけて静脈内注射した期と比較して有害事象を報告した被験者は少なかった。ほとんどの有害事象の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「確実になし」と判定された。本剤を2分かけて静脈内注射した際には4例に、30分かけて点滴静注した際には2例に、治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が報告された。本剤を2分かけて静脈内注射した際、臨床的に問題となるヘモグロビン減少1件が時間経過を伴って報告された。本事象は有害事象として記録され、被験者は試験を中止した。

その他問題となる血液学的変化は認められなかった。

本剤の2分かけて静脈内注射又は30分かけて点滴静注した後の血液生化学検査及び尿検査の結果、バイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧、心拍数及び口腔体温)、心電図データ (心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔) 及び身体所見のデータに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び身体所見データは、本剤を2分かけて静脈内注

射した際及び30分かけて点滴静注した際で同程度であった。紅班、腫脹、そう痒及び灼熱感は、本剤を2分かけて静脈内注射後及び30分かけて点滴静注後に報告されなかった。軽度の圧痛が本剤を2分かけて静脈内注射後の1例に、30分かけて点滴静注後の2例に報告された。30分かけて点滴静注後の1例は疼痛も報告された。局所刺激性反応の大半は、本剤を30分かけて点滴静注後の被験者に発現した。

結論

本試験の結果、本剤6 mg/kg を2分かけて静脈内注射した際、現在適用されている30分かけて点滴静注した際と同程度の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを有することを示していた。

2.7.6.2.8 非日本人第 I 相反復投与試験 (DAP-003試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.1.8: DAP003]^{評価資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

健康成人を対象にダプトマイシンを1日1回7日間2分かけて静脈内注射した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした第 I 相無作為化単盲検プラセボ対照並行群間反復投与試験／DAP-003

治験責任医師／実施医療機関

Dr. Peter Dewland

Simbec Research Ltd, Merthyr Tydfil, South Wales, CF48 4DR, UK

公表文献

(a) Chiron: DAP001 (b) Safety and Tolerability of Daptomycin IV Bolus Injections in Healthy Adult Volunteers. Ahmad QI, Mankowski M, Girish SR. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA; September 27-30, 2006.

治験期間

20■■年■■月～20■■年■■月

開発の相

第 I 相

投与期間

各被験者に対して約3週間試験を実施した。

目的

【主要目的】

健康成人を対象にダプトマイシン（以下、本剤）6 mg/kg 及び4 mg/kg を2分かけて静脈内注射した際の安全性及び忍容性（局所及び全身）を評価する。

【副次目的】

健康成人を対象に本剤6 mg/kg 及び4 mg/kg を2分かけて静脈内注射した際の薬物動態を得る。

治験デザイン

本試験は、健康成人を対象として本剤6 mg/kg 及び4 mg/kg 又はプラセボを2分間静脈内投与で1日1回7日間投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、無作為化単盲検プラセボ対照並行群間反復投与試験である。24例の成人男性及び女性を、3つの並行投与群（本剤6 mg/kg の2分間静脈内投与、本剤4 mg/kg の2分間静脈内投与及びプラセボの2分間静脈内投与）に3:2:1の割合で、治験依頼者が提供した割付表に従って無作為に割り付けた。

安全性及び忍容性は、試験期間を通して、有害事象及び忍容性に関する被験者のモニタリング〔臨床検査、身体所見及び心電図の実施並びにバイタルサイン（仰臥位）の測定〕によって評価した。

血液（血漿）及び尿検体は、本試験での薬物動態評価の目的のために全被験者から採取した。

- ・ 血液検体は、1日目及び7日目の投与前、静脈内投与開始後2分（静脈内投与の終了時）、15分及び30分並びに1、2、4、6、8、12及び24時間の時点で採取した。追加検体は7日目の静脈内投与後36時間及び48時間に採取した。トラフ検体は4日目及び6日目の投与前に採取した。
- ・ 尿検体は1日目の投与前並びに（静脈内投与開始から）0～12時間及び12～24時間に採取又は蓄尿した。また、7日目は0～12時間、12～24時間及び24～48時間に蓄尿した。

本剤を投与した被験者の血漿及び尿検体について、バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー法を用いて未変化体及び代謝物を分析した。本試験を通して、薬物動態及び安全性の評価は[表2.7.6: 11]に示した詳細に従って実施した。

表 2.7.6: 11 スケジュール (DAP-003 試験)

	スクリーニング -14日目~-2日 目	試験日										事後検査 最終投与後 +9~+12日 目	
		-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
来所	X												X
同意取得	X												
無作為割付け		X											
既往歴	X												
身体所見	X	X							X		X		X
人口統計学的特性	X												
BMI	X												
バイタルサイン	X	X	X ^a	X	X	X	X	X	X ^a	X	X		X
12誘導心電図	X	X	X ^b				X ^b			X ^b			X
血液一般検査及び 血液生化学検査	X	X											X
ウイルス検査	X												
尿検査	X	X							X				X
薬物検査	X	X											
血液生化学検査： CPK	X	X					X ^c			X ^c			X
血清妊娠検査	X	X											X
治験薬投与			X	X	X	X	X	X	X				
PK 血液検体			X ^d				X		X	X ^d			
PK 尿検体			X ^e							X ^e			
局所刺激性			X ^f	X	X	X	X	X	X ^f				
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
入所		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
有害事象		X	X ^g		X ^g								
有害事象及び 局所刺激性の追跡													X

注：1日目は投与の初日である。-1日目は治験薬投与前日である（0日目は存在しない）。臨床検査については9.5.1.5項[資料5.3.3.1.8: DAP003]参照。

^a 1日目及び7日目の投与前及び（静脈内投与開始から）30分、1時間、3時間及び6時間、他のすべての日は投与前及び投与後3時間及び試験後の全来所時に1回。

^b 1日目、4日目及び7日目の投与前及び（静脈内投与開始から）5分、1時間及び6時間。他の指定日には1回。

^c 投与前及び静脈内投与開始から6時間。

^d 1日目及び7日目の投与前、（静脈内投与開始から）2分（静脈内投与終了時）、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間及び24時間。また、7日目には（静脈内投与開始から）36時間及び48時間の検体を追加し、4日目及び6日目にはトラフ検体（投与前）を採取する。

^e 1日目の投与前並びに（静脈内投与開始から）0~12時間及び12~24時間。また、7日目の（静脈内投与開始から）0~12時間、12~24時間及び24~48時間。

^f 1日目及び7日目の投与前及び（静脈内投与開始から）3分、5分、30分、1時間及び6時間。また、他のすべての投与前及び投与後30分及び6時間。

^g 各被験者から投与後に報告された場合。

被験者の内訳

24例

用法・用量／ロット番号

現在市販されている CUBICIN™ 製剤を使用し、本剤6 mg/kg 及び4 mg/kg を2分かけて静脈内注射した。

ロット番号：320303A/1

プラセボは治験薬に使用される希釈液（生理食塩液）を用い、本剤6 mg/kg の投与容量と同じとした。プラセボを2分かけて静脈内注射した。

診断／選択基準

- ・ 年齢18～45歳の健康成人男性及び女性で、バイタルサインが基準値範囲内であり、BMI が20～30 kg/m²及びCLcr が80 mL/min を超え、治験参加に自由意志で同意した者
- ・ 非喫煙者、又は1日に10本未満の喫煙者で治験期間中喫煙する際は1日5本未満とすることに同意した者
- ・ 被験者が女性の場合は、スクリーニング時及び入所時（初回投与前日）の血清妊娠検査が陰性であり、スクリーニングの来所の12週間以上前から既承認の避妊法を実施している者、又はスクリーニングの来所の1年以上前から閉経している者
- ・ 本試験への参加に対してリスクがあると治験責任医師が判断した場合、又は禁忌である病態、あるいは本試験の目的、実施及び評価を妨げうる病態（既往歴又は試験前の評価所見を含む）を有すると治験責任医師が判断した場合は、本試験参加に不適格とした。

評価基準

【薬物動態】

本剤の血漿中及び尿中濃度データは、ノンコンパートメント薬物動態解析法により解析した。以下のパラメータを必要に応じて算出した：C_{max}、T_{max}、C_{24 hr}、AUC_{0-24 hr}、投与後0時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{0-last}）、AUC_{0-∞}、CL、Fe、V_d、V_{dss}、MRT、t_{1/2}及び未変化体尿中排泄累積量（Ae_{0-tau}）。薬物動態パラメータは投与群間（本剤6 mg/kg 群及び4 mg/kg 群）で比較した。

【安全性】

有害事象、局所刺激性、臨床検査値、心電図、身体所見及びバイタルサイン

統計計画及び解析

各薬物動態パラメータに対して用量別及び各投与日別に平均値及び標準偏差を算出した。T_{max} は中央値、AUC_{0-∞}及び AUC_{0-24 hr} は幾何平均値を求めた。本剤濃度のデータは、投与日別、時間

別及び用量別に要約した。さらに、（適切な場合）ANOVA 法を用いて、最小二乗幾何平均に基づく統計解析を実施した。安全性解析対象集団は本剤を1回以上投与した全例とした。

薬物動態解析対象集団は、本剤又はプラセボに無作為に割り付けられた安全性解析対象集団で、かつ薬物動態パラメータが欠測又は無効でない全例とした。

主な薬物動態パラメータは、適切な記述統計量を用いて投与群別及び来院日別に表形式で要約した。

有効性解析対象集団は定義せず、有効性解析は実施しなかった。

結果

【薬物動態】

本剤（6 mg/kg 又は4 mg/kg）を2分かけて静脈内注射した際の CL 及び V_d は単回及び反復投与において同程度であり、本剤の薬物動態は線形性及び時間非依存性を示すことが示唆された。これまでの試験結果と一致して、本剤の CL は低く（約9 mL/hr/kg）、 V_d は小さかった（約0.1 L/kg）。定常状態には4日目までに達した。健康成人を対象とした本試験（DAP-003試験）及び過去の試験（DAP-001試験）の薬物動態パラメータは、健康成人に30分かけて点滴静注した過去の試験（DAP-00-02試験及びDAP-ADT-04-02試験）で得られたデータと一致していた。7日目に測定した本剤未変化体の24時間 Fe は、本剤6 mg/kg 群及び4 mg/kg 群でそれぞれ65.06%及び67.52%であった。この結果、腎排泄が本剤の主要な排泄経路であることが示された。

【安全性】

本試験中に死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。試験期間中に報告された有害事象の大半は軽度であった。本剤を投与した被験者において、有害事象はすべて予想されるものであり、新たに潜在的な安全性の懸念を示すものではなかった。身体所見、血液検査、臨床検査及び尿検査のパラメータに、臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。本剤の使用と直接関連した臨床的に問題となるバイタルサインの変化及び心電図の異常は認められなかった。

結論

健康成人を対象に本剤6 mg/kg 及び4 mg/kg を2分かけて単回静脈内注射で連続7日間投与した場合、忍容性は良好であった。本剤を投与した2群の薬物動態パラメータに、臨床的に問題となる違いは認められなかった。

本試験期間中に得られたデータより、本剤を1日1回7日間2分かけて静脈内注射した際、現在適用されている30分かけて点滴静注した際と同程度の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを有することが示された。

2.7.6.2.9 非日本人高齢被験者を対象とした薬物動態試験（DAP-GER-01-11試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: GER]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

健康高齢被験者及び健康若年被験者を対象にダブトマイシン4 mg/kg を投与した際の薬物動態及び安全性を検討した単回投与試験／DAP-GER-01-11

治験責任医師／実施医療機関

施設01

████████████████████
████████████████████
██████ ████ █████
████████████████████████████████████

施設02

████████████████████
████████████████████
██████████████████████████████
██████████████████████████

公表文献

なし

治験期間

20██年██月██日（第1症例の組入れ日）～20██年██月██日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第 I 相

投与期間

全例に対してダブトマイシン4 mg/kg を単回投与した。

目的

【主要目的】

75歳以上の健康高齢被験者及び18～30歳の健康若年被験者にダブトマイシン（以下、本剤）を単回投与した際の薬物動態を評価する。

【副次目的】

健康高齢被験者及び健康若年被験者での本剤の安全性を評価する。

治験デザイン

本試験は、75歳以上の健康高齢被験者及び18～30歳の健康若年被験者での本剤の薬物動態及び安全性の評価を目的とした非盲検単回投与並行群間試験である。本剤4 mg/kg を生理食塩水50 mL に溶解し、全例に対して約30分間かけて単回静脈内投与した。

本剤濃度測定用の血漿検体を、投与前（-0.5時間以内）、0.25時間（静脈内投与中）及び約0.5時間（静脈内投与終了時）並びに静脈内投与開始後1、1.5、2、3、4、6、8、12、16及び24時間に採取した。本剤濃度測定用の尿検体を、投与前（-2時間以内）並びに静脈内投与開始後0～2時間、2～4時間、4～8時間、8～12時間、12～16時間及び16～24時間に採取した。

試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。有害事象及び併用薬については、1及び2日目に評価し、前治療薬については、スクリーニング時（-14～-2日目）及びベースライン時（-1日目）に評価した。血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査（PTT/INR）及び尿検査用の検体は、スクリーニング時、投与前日の夕方（-1日目）及び2日目に採取した。CPK の測定をスクリーニング時、-1日目（ベースライン）、1日目の本剤投与前約2時間及び2日目の本剤投与後約24時間を実施した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数、体温）をスクリーニング時、-1日目、1及び2日目に測定した。身体所見をスクリーニング時、ベースライン時及び退所前に実施した。12誘導心電図をスクリーニング時、ベースライン時、1日目の本剤静脈内投与後1時間及び2日目の退所前に実施した。

被験者の内訳

24例以上の被験者（性別を問わず75歳以上の被験者12例及び18～30歳の被験者12例）の登録を計画し、実際には24例（75歳以上の被験者12例、18～30歳の被験者12例）が登録された。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。1バイアルあたりのダプトマイシンの含有量は500 mg であった。

本剤4 mg/kg を約30分かけて投与した。

ロット番号：680413A

診断／選択基準

75歳以上又は18～30歳で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示した者で、BMI（体格指数：body mass index）が18～30 kg/m²、体重150 kg 未満の被験者を本試験の対象とした。妊娠可能な女性については、血清妊娠検査が陰性又は授乳の可能性のない者で、投与中及び投与後少なくとも24時間は信頼性が高い避妊法を使用することに同意することとした。併用禁止

薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、本剤投与前2週間は用法・用量を変えないこととした。Cockcroft-Gaultの式により算出したCLcrが、高齢被験者では50 mL/min以上、若年被験者では70 mL/min以上とした。CPK値は全例で基準値上限の1.5倍以下とした。

評価基準

【薬物動態】

高齢及び若年被験者での本剤の血漿中薬物動態プロファイルについて、本剤単回投与後24時間まで経時的に採取した血液検体により検討した。薬物動態パラメータ算出に十分なデータが得られた被験者を薬物動態解析対象とした。

【安全性】

安全性は、有害事象の確認、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン測定、CPK測定、標準的な臨床検査を本剤投与前後に実施した。本剤を投与した全例のデータを安全性解析対象とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は、SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリ変数には頻度と割合を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により導出した。

安全性は、本剤を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団について要約した。有害事象は、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査値は、計画された採取ポイントの検体のベースライン（試験1日目以前の最終測定時）からの変化量及び変化率を時点ごとに要約した。ベースラインと各検体採取時の検査値を比較して臨床検査値の変動を推移表に示した。バイタルサインは投与群別、評価時点別に要約し、ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見データは状態（正常、異常、未実施）について要約した。12誘導心電図所見は、検査時点別の状態（正常、異常-臨床的に重要でない、異常-臨床的に重要）について要約した。

結果

【薬物動態】

高齢及び若年被験者における本剤の平均薬物動態パラメータを[表2.7.6: 12]示す。

表 2.7.6: 12 高齢及び若年被験者の平均薬物動態パラメータ (DAP-GER-01-11 試験)

	単位	(A 群)			(B 群)			比 (A 群/B 群)	p 値†
		高齢被験者 (75歳以上)			若年被験者 (18~30歳)				
		N	平均	%CV	N	平均	%CV		
AUC _{0-∞}	µg·hr/mL	12	473.66	23.21	11	300.64	11.53	1.58	0.0001
AUC _{0-24 hr}	µg·hr/mL	12	361.08	17.84	11	268.41	11.06	1.35	
AUC _{0-last}	µg·hr/mL	12	361.08	17.84	11	248.10	12.84	1.46	0.0001
C _{24 hr}	µg/mL	12	6.38	29.43	11	§	§	§	
CL	mL/hr/kg	12	9.86	25.09	11	15.09	16.35	0.65	
CL _r	mL/hr/kg	12	4.27	39.97	11	7.20	23.53	0.59	
CLcr‡	mL/min	12	57.55	21.83	12	94.77	14.62	0.61	<0.0001
C _{max}	µg/mL	12	43.98	16.67	11	42.32	15.35	1.04	0.5796
Fe _{dose}	%	12	34.31	45.85	11	42.59	16.42	0.81	0.1232
t _{1/2}	hr	12	11.85	18.98	11	6.79	7.78	1.74	
MRT	hr	12	15.91	17.25	11	9.05	6.00	1.76	
T _{max}	hr	12	0.53	7.48	11	0.55	27.64	0.97	
V _{dss}	L/kg	12	0.15	26.83	11	0.14	12.86	1.14	
V _d	L/kg	12	0.17	28.93	11	0.15	12.81	1.13	

† p 値は、対数変換後の PK パラメータについて ANOVA を実施した際のものである。

‡ 総体重から Cockcroft-Gault の式により算出。

§ 1例のみ、血漿中濃度が定量下限濃度 (3.28 µg/mL) を超えて3.38 µg/mL であった。一方、この群の他の被験者はすべて、定量下限濃度未満であった。

本剤の平均血漿中濃度は、若年被験者よりも高齢被験者で高かった。C_{max} (p=0.58) は類似していたが、AUC_{0-last} (p<0.0001)、AUC_{0-∞} (p<0.0001) 及び t_{1/2} は若年被験者よりも高齢被験者で高かった。全例で投与終了時に T_{max} に達した。CL と CL_r は高齢者の方が低かったが、分布容積 (V_d、V_{dss}) は高齢被験者と若年被験者ではほぼ同じであった。算術平均比から、高齢被験者は若年被験者と比べ AUC_{0-∞} は 58% 高く、CL 及び CL_r は 35%~41% 低かった。平均 Fe は、高齢被験者 (34%) の方が若年被験者 (43%) よりも低かったが、統計学的に有意とならなかった (p=0.12)。高齢被験者における CLcr は、若年被験者と比べて有意に低かった (p<0.0001)。高齢被験者では、若年被験者と比べて本剤の CL_r が低かったが、これは加齢により生じる腎機能の変化によるものと思われた。よって、高齢被験者と若年被験者の間にみられる本剤の薬物動態パラメータの違いは、本剤の CL_r の違いによるものと考えられた。

【安全性】

本試験の対象である少数例の高齢被験者及び若年被験者では、本剤は同程度に安全で、忍容性は良好であった。高齢被験者群 12 例中 1 例に、投与翌日に嘔吐 NOS が発現した。嘔吐 NOS は軽度で、本剤との因果関係は「なし」と判定された。若年被験者群 3 例で有害事象が各 1 件発現した。若年被験者で発現した有害事象は、頭痛 NOS が 2 例、紅斑性丘疹病変部に生じた掻爬による表皮剝離を特徴とする上腕部の皮膚炎 NOS が 1 例であった。頭痛 NOS は 2 例とも軽度で、いずれも本剤との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。頭痛 NOS は治療を要することなく回復した。発疹は約 48 時間持続したが、軽度で本剤との因果関係は「どちらともいえない」と判定さ

れたが、治験責任医師により昆虫刺傷に特徴的な所見であると報告された。発疹は治療を要することなく回復した。試験中に死亡例や重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例もなかった。

血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査は、ベースライン時と比較して臨床的に問題となる変化はなく、高齢被験者と若年被験者の間に臨床的に重要な差もなかった。血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査のほとんどのパラメータで、ベースライン時からの変化量（平均値、中央値）はいずれの投与群でもわずかであった。試験期間中、バイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく、身体所見でも、発疹が発現した1例における皮膚変化以外、変化は認められなかった。12誘導心電図では、ベースライン時の正常所見から1又は2日目の異常所見への変化が高齢被験者群の1例と若年被験者群の3例で認められたが、治験責任医師により臨床的に問題となる変化とは判定されなかった。全体として、本試験では、高齢被験者及び若年被験者ともに、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図所見に安全性に対する懸念は認められなかった。

結論

高齢被験者と若年被験者の間には、本剤の薬物動態に有意な差が認められた。高齢被験者における本剤の曝露量は、若年被験者よりも58%高かった。この差違は、高齢者で通常認められる腎機能低下による可能性が最も高い。

高齢被験者では本剤への曝露が若年被験者よりも高かったが、本剤4 mg/kg の単回投与は、高齢被験者及び若年被験者いずれにおいても安全で忍容性は良好であった。本剤4 mg/kg を投与した際の安全性プロファイルには、75歳以上の高齢被験者と18～30歳の若年被験者に違いはなかった。

性別を一致させ、年齢は肥満被験者の ± 10 歳の範囲、腎機能は同程度（体重から Cockcroft-Gault 式により算出した $CL_{Cr} : \geq 70 \text{ mL/min}$ ）とした。本剤 4 mg/kg を生理食塩水 50 mL に溶解し、全例に対して単回静脈内投与した。

本剤濃度測定用の血漿検体を投与前（ -0.5 時間以内）、 0.25 時間（静脈内投与中）及び約 0.5 時間（静脈内投与終了時）並びに静脈内投与開始後 $1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16$ 及び 24 時間に採取した。本剤濃度測定用の尿検体を投与前（ -2 時間以内）並びに静脈内投与開始後 $0\sim 2$ 時間、 $2\sim 4$ 時間、 $4\sim 8$ 時間、 $8\sim 12$ 時間、 $12\sim 16$ 時間及び $16\sim 24$ 時間に採取した。

試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。有害事象及び併用薬は $1, 2$ 日目に確認し、前治療薬はスクリーニング時（ $-14\sim -2$ 日目）とベースライン時（ -1 日目）に確認した。血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査（PTT/INR）及び尿検査用の検体は、スクリーニング時、投与前日の夕方（ -1 日目）及び 2 日目に採取した。CPK をスクリーニング時、 -1 日目（ベースライン）、 1 日目の本剤投与前約 2 時間及び 2 日目の本剤投与後約 24 時間に測定した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数及び体温）をスクリーニング時、 -1 日目、 1 日目投与中（投与後 2 及び 8 時間）及び 2 日目に測定した。身体所見の評価をスクリーニング時、ベースライン時、退所前に実施した。 12 誘導心電図をスクリーニング時、ベースライン時、 1 日目の本剤の静脈内投与後 1 時間以内及び 2 日目の退所前に実施した。

被験者の内訳

24 例以上の被験者（中等度肥満被験者 6 例、中等度肥満被験者と性別、年齢及び腎機能が同様の非肥満被験者 6 例、高度肥満被験者 6 例、高度肥満被験者と性別、年齢及び腎機能が同様の非肥満被験者 6 例）の登録を計画し、実際には 25 例（中等度肥満被験者 6 例、高度肥満被験者 7 例、非肥満被験者 12 例）が登録された。高度肥満被験者 1 例（被験者番号：008-B）には対照となる被験者がいなかったため、薬物動態解析から除外した。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの 10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。 1 バイアルあたりのダプトマイシンの含有量は 500 mg であった。

本剤 4 mg/kg を約 30 分かけて投与した。

ロット番号：680413A

診断／選択基準

年齢が 18 歳以上、 65 歳以下で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、BMIが中等度肥満例では $25\sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ 、高度肥満例では 40 kg/m^2 以上、非肥満例では $18.5\sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ の被験者を本試験の対象とした。妊娠可能な女性では、血清妊娠検査が陰性又は授乳の可能性のない者で、投与中及び投与後少なくとも 24 時間は信頼性が高い避妊法を使用することに同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、本剤投与前 2 週間は用法・

用量を変えないこととした。Cockcroft-Gault の式により体重を用いて算出した CLcr が70 mL/min 以上であることとした。CPK 値は基準値上限の1.5倍以下とした。

評価基準

【薬物動態】

中等度及び高度肥満被験者での本剤の血漿中薬物動態プロファイルについて、本剤単回投与後24時間に経時的に採取した血液検体により検討した。薬物動態パラメータ算出に十分なデータが得られた被験者を薬物動態解析対象とした。

【安全性】

安全性は、有害事象モニタリング、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン測定、CPK 測定及び標準的な臨床検査を本剤投与前、投与中及び投与終了時に実施した。本剤を投与した全例を安全性解析対象集団とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は、SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリ変数には頻度と割合を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により導出した。

安全性データに関する表には、本剤を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団について要約した。有害事象について、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査データは、計画されたポイントについてベースライン（試験1日目以前の最終測定時）からの変化量及び変化率を時点ごとに要約した。ベースラインと各ポイントの検査値を比較して臨床検査値の変動を推移表に示した。バイタルサインは投与群別、評価時点別に要約した。ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見は、状態（正常、異常、未実施）について要約した。12誘導心電図所見は、検査時点別の状態（正常、異常-臨床的に重要でない、異常-臨床的に重要）について要約した。

結果

【薬物動態】

本剤の薬物動態を中等度及び高度肥満被験者と性別、年齢及び腎機能をマッチングさせた非肥満被験者と比較した。結果を[表2.7.6: 13] [表2.7.6: 14]に示す。

表 2.7.6: 13 ダプトマイシン (4 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ：
中等度肥満被験者とマッチングさせた対照被験者との比較 (DAP-OBSE-01-07 試験)

	単位	(A) 中等度肥満被験者			(C) 中等度肥満被験者と マッチングさせた 非肥満対照例			比 (A) / (C)	p 値 [†]
		N	平均	%CV	N	平均	%CV		
C _{max}	(µg/mL)	6	57.75	12.59	6	46.28	14.51	1.25	0.030
T _{max}	(hr)	6	0.50	0.00	6	0.50	0.00	1	-
AUC _{0-∞}	(µg·hr/mL)	6	420.53	15.99	6	322.37	10.29	1.3	0.012
AUC _{0-last}	(µg·hr/mL)	6	375.10	16.35	6	268.91	12.97	1.39	0.011
C _{24 hr}	(µg/mL)	6	3.44	52.34		‡		-	-
t _{1/2}	(hr)	6	7.34	12.67	6	6.83	9.67	1.07	-
MRT	(hr)	6	9.51	12.27	6	9.08	9.84	1.05	-
Fe	(%)	6	51.82	12.44	6	52.33	15.63	0.99	0.838
体重で補正したパラメータ									
CL	(mL/hr/kg)	6	10.07	12.38	6	11.89	4.96	0.85	0.004
CL _r	(mL/hr/kg)	6	5.81	19.76	6	6.94	15.12	0.84	0.018
V _d	(L/kg)	6	0.11	13.71	6	0.12	8.40	0.91	0.038
V _{dSS}	(L/kg)	6	0.10	12.59	6	0.11	9.25	0.88	-
体重での補正をしないパラメータ									
CL	(mL/hr)	6	855.80	7.65	6	723.80	6.39	1.18	0.008
CL _r	(mL/hr)	6	491.75	15.14	6	422.46	15.91	1.16	0.098
V _d	(L)	6	9.00	8.91	6	7.14	12.70	1.26	<0.001
[†] AUC _{0-∞} 、AUC _{0-last} 及び C _{max} の p 値は、対数変換後のパラメータについて分散分布を実施したものである。 [‡] 1例 (001) のみ、血漿中濃度が定量下限濃度 (3.3 µg/mL) を超えており 3.7 µg/mL であった。一方、他の5例は、定量下限濃度未満であった。									

表 2.7.6: 14 ダプトマイシン (4 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ：
高度肥満被験者とマッチングさせた対照被験者との比較 (DAP-OBSE-01-07 試験)

	単位	(B) 高度肥満被験者			(D) 高度肥満被験者と マッチングさせた 非肥満対照例			比 (B) / (D)	p 値 [†]
		N	平均	%CV	N	平均	%CV		
C _{max}	(µg/mL)	6	67.00	10.37	6	53.22	11.31	1.26	0.030
T _{max}	(hr)	6	0.50	0.00	6	0.50	0.00	1	-
AUC _{0-∞}	(µg·hr/mL)	6	547.78	24.61	6	418.76	24.91	1.31	0.004
AUC _{0-last}	(µg·hr/mL)	6	473.19	16.93	6	353.15	20.17	1.34	0.004
C _{24 hr}	(µg/mL)	6	5.88	49.36	6	3.39	90.43	1.74	-
t _{1/2}	(hr)	6	8.12	21.08	6	8.04	29.05	1.01	-
MRT	(hr)	6	11.08	24.51	6	10.62	26.52	1.04	-
Fe	(%)	6	42.74	13.68	6	48.64	17.29	0.88	0.293
体重で補正したパラメータ									
CL	(mL/hr/kg)	6	7.82	19.78	6	10.19	32.53	0.77	0.045
CL _r	(mL/hr/kg)	6	3.83	22.42	6	5.44	23.10	0.7	0.011
V _d	(L/kg)	6	0.09	12.86	6	0.11	11.92	0.81	0.027
V _{dSS}	(L/kg)	6	0.08	11.57	6	0.10	14.57	0.83	-
体重での補正をしないパラメータ									
CL	(mL/hr)	6	1015.83	29.23	6	696.41	33.69	1.46	0.003
CL _r	(mL/hr)	6	499.54	32.23	6	373.23	29.00	1.34	0.085
V _d	(L)	6	11.33	17.63	6	7.44	17.00	1.52	<0.001

[†] AUC_{0-∞}、AUC_{0-last} 及び C_{max} の p 値は、対数変換後のパラメータについて分散分布を実施したものである。
注： 被験番号 008-B は、マッチング例がなかったため解析から除外した。

全例で投与終了時に T_{max} に達した。中等度及び高度肥満被験者の C_{max}、AUC_{0-last} 及び AUC_{0-∞} は非肥満被験者に比べ有意に高値であった。

肥満被験者における、体重での補正を行わない本剤の CL 及び V_d は、マッチングさせた非肥満被験者に比べて高かった。体重での補正を行わない本剤の CL_r 及び Fe には、非肥満被験者とマッチングさせた対照被験者との間に有意な差はなかった。一方、体重で補正した CL 及び V_d は、肥満被験者の方が非肥満被験者よりも低かった。肥満被験者における体重で補正した CL_r は、非肥満被験者よりも有意に低かった。薬物動態パラメータに対する肥満の影響が体重による補正前後で異なった原因としては、肥満被験者では、年齢、性別及び身長が類似した非肥満被験者と比較して絶対的除脂肪体重が高く (過剰体重の20%~40%)、脂肪組織量が多いことが要因である可能性が考えられる。

【安全性】

高度肥満被験者7例中1例で、本剤の投与により発現した有害事象が3件認められた。その内訳は嘔気、嘔吐 NOS、頭痛 NOS で、いずれも投与後8時間以降に発現した。これら3件はいずれも軽度で、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。当該被験者は1999年から頭痛薬としてブタルビタールを服用中であった (6時間ごとに50 mg)。頭痛 NOS が有害事象として報告され

た後、当該被験者には同薬が処方されていた。嘔気及び嘔吐 NOS は処置を必要とせず回復した。中等度肥満被験者6例と高度又は中等度肥満被験者にマッチングさせた対照被験者12例では、有害事象は認められなかった。死亡例や重篤な有害事象はなく、有害事象による中止例もなかった。

全体として、安全性に関する臨床検査項目の平均値及び中央値では、ベースライン時から2日目にかけてわずかな変化がみられたのみであった。平均 CPK 値は、ベースライン時から2日目にかけてすべての投与群で減少した。バイタルサイン及び12誘導心電図所見には臨床的に問題となる変化はなく、身体所見には、ベースライン時から変化はなかった。

結論

肥満被験者と非肥満被験者にみられた本剤の薬物動態の違いは、 V_d と CL の違いに起因し、いずれも BMI の増加に伴って高値となった。肥満被験者での本剤の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ はマッチングさせた非肥満被験者よりも高値となった。しかし、 $t_{1/2}$ には変化はなく、 C_{max} 及び AUC とともに反復投与試験（DAP-00-02試験[資料5.3.3.1.4: 0002]、DAP-ADT-04-02試験[資料5.3.3.1.5: ADT])において反復投与時の安全性が確認されている範囲内であるため、肥満被験者において本剤の用法・用量を変更する必要はないと考えた。本剤の CL 及び CL_r は肥満被験者及び非肥満被験者でともに減少することから、本剤の CL の変化は、 CL_r の変化によるものと考えられた。

全体として、中等度肥満被験者及び高度肥満被験者での本剤単回投与時（4 mg/kg）の安全性プロファイルには、年齢及び性別でマッチングさせた非肥満健康被験者との違いはなかった。

2.7.6.2.11 非日本人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-HEP-00-09試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: HEP]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び健康被験者でのダプトマイシンの薬物動態の比較／
DAP-HEP-00-09

治験責任医師／実施医療機関

施設0001

[Redacted text for Facility 0001]

施設0002

[Redacted text for Facility 0002]

公表文献

なし

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第 I 相

投与期間

各被験者に対し、ダプトマイシンを単回静脈内投与した。被験者は投与前日（-1日目）の夕方に実施医療機関へ入所した。肝機能障害患者は退所までの48時間、マッチングさせた対照被験者は退所までの24時間、実施医療機関へとどまることとした。スクリーニング検査は試験開始前21日以内に実施した。

目的

【主要目的】

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）並びに年齢、体重及び性別をマッチングさせた健康被験者にダプトマイシン（以下、本剤）を単回投与した際の薬物動態を評価する。

【副次目的】

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）並びに年齢、体重及び性別をマッチングさせた健康被験者に本剤を単回投与した際の安全性を評価する。

治験デザイン

本試験は、18～80歳の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）での本剤の薬物動態評価を目的とした非盲検比較対照試験である。第 I～III 相試験では本剤 6 mg/kg を投与していたため、本試験でも同用量を投与した。本試験では、体重（±25 lb/11 kg）、年齢（±10歳）及び性別をマッチングさせた健康被験者を対照群とし、肝機能障害患者と比較した。全例に対して本剤 6 mg/kg を 30（±5）分間かけて単回静脈内投与した。本剤濃度測定用の血漿検体を投与前（-0.5時間以内）、投与中（0.25時間）、投与終了時（0.5時間）並びに投与開始後 0.75、1、1.5、2、4、6、8、12、16、24、36及び48時間に採取した。マッチングさせた対照被験者では投与開始後 36及び48時間では検体を採取しなかった。蛋白結合測定用血清検体は投与終了時（0.5時間）及び投与開始後 8時間に採取した。尿検体は投与前（-2時間以内）並びに投与開始後 0～12時間、12～24時間及び 24～48時間に採取した。マッチングさせた対照被験者では、投与開始後 24～48時間の検体は採取しなかった。

試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。血液一般検査、血液生化学検査及び血液凝固検査（PTT/INR）用の検体を投与前日の夕方、さらに肝機能障害患者では投与開始後 48時間、マッチングさせた対照被験者では投与後 24時間に採取した。CPK の測定を、全例で投与前日の夕方及び投与開始後 24時間に実施し、肝機能不全例では投与後 48時間にも実施した。尿検査は投与前日の夕方と、マッチングさせた対照被験者では投与後 24時間、肝機能障害患者では投与後 48時間に実施した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数、体温）を全例で投与前（-0.5時間以内）並びに本剤投与開始後 2、8及び 24時間に測定し、肝機能障害患者では本剤投与開始後 36及び 48時間にも測定した。12誘導心電図検査を全例でスクリーニング時と退所前に実施した。

被験者の内訳

本試験は、肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）を 8例以上、マッチングさせた健康被験者を同程度登録するよう計画した。実際には、肝機能障害患者 10例、健康被験者 9例を登録した。全 19例のデータを安全性解析対象とした。薬物動態解析では全 19例のデータを対象としたが、本剤の Fe については 17例で測定した。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。1バイアルあたりのダプトマイシンの含有量は500 mg であった。全例に対して、本剤6 m/kg を30分(±5分)かけて静脈内投与した。

ロット番号：680413A 及び680313A

診断／選択基準

本試験では、Child-Pugh 分類 B の肝機能障害患者を対象とした。対照被験者は、肝機能障害患者と性別、年齢(±10歳)及び体重(±25 lb/11 kg)をマッチングさせた健康被験者であることとした。その他の選択基準としては、年齢が18～80歳の男女で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、Cockcroft-Gault 式により算出した CLcr が70 mL/min を超える、CPK 値が基準値上限の1.5倍以下、体重がメトロポリタン生命保険会社の身長・体重表(1996年版)による理想体重の30%以内とした。妊娠可能な女性では、血清妊娠検査が陰性又は授乳の可能性のない者で、投与中及び投与後少なくとも48時間には信頼性が高い避妊法を使用することに同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、本剤投与前2週間は用法・用量を変更しないこととした。全例に対し、本剤投与前3日間と試験期間中のアルコール摂取を禁止した。

評価基準

【薬物動態】

本剤の血漿中薬物動態プロファイルについて、本剤6 mg/kg を30分間単回静脈内投与した後、肝機能障害患者では48時間まで、健康対照被験者では24時間までに経時的に採取した血液検体により検討した。本剤の Fe は、投与後48時間(肝機能障害患者)又は24時間(マッチングさせた対照被験者)に採取した尿検体を用いて検討した。薬物動態パラメータ算出に十分なデータが得られた症例を薬物動態解析対象とした。

【安全性】

安全性評価では、有害事象モニタリング、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン測定、CPK 測定及び標準的な臨床検査を本剤投与前後に実施した。本剤を投与した全例を安全性解析対象集団とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は、SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリー変数には頻度と割合を記載した。すべての薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により導出した。

安全性は、本剤を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団のデータを要約した。有害事

象は、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査及びバイタルサインデータについては、ベースライン（本剤投与前の最終測定時点）から試験終了時（最終測定時点）の変化量を時点ごとに要約した。推移表には、ベースラインと試験終了時の検査値を比較して臨床検査値の変動を示した。バイタルサインデータは評価時点別（全例で投与前、2、8及び24時間時点、肝機能障害患者では36及び48時間時点）に要約した。ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見は状態（スクリーニング時正常／異常／未実施、ベースライン時から変化あり／変化なし、試験終了時未実施）及び部位別に作表した。12誘導心電図所見は、検査時点の状態（正常、異常-臨床的に重要でない、異常-臨床的に重要）について要約した。

結果

【薬物動態】

薬物動態データを[表2.7.6: 15]に要約する。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の信頼区間は、肝機能障害患者における試験に関するFDAガイダンスに従い事前に規定した範囲内 [70%~143% (C_{max}) 及び80%~125% ($AUC_{0-\infty}$)] であった。 T_{max} 、 CL 、 CL_r 、 V_d 、 V_{dss} 、 MRT 及び Fe も両群でほぼ同じであった。0.5時間（投与終了時）及び8時間に測定した血清蛋白結合率は、いずれの群でも差はなかった。肝機能障害患者における蛋白結合率はマッチングさせた対照被験者とほぼ同じであった。 CL_u 及び非結合型分布容積も両群で類似していた。肝機能障害患者及びマッチングさせた対照被験者の本剤の CL_r は CL に比べ低かった。本剤の CL_u は糸球体ろ過率よりも低かった。

表 2.7.6: 15 ダプトマイシンの平均薬物動態パラメータ (DAP-HEP-00-09 試験)

	単位	(A) 肝機能障害患者			(B) マッチングさせた対照被験者			比(A)/(B)
		N	平均	%CV	N	平均	%CV	
Fu'		10	0.086	24.96	9	0.070	24.40	1.23
AUC _{0-∞}	μg·hr/mL	10	867.43	22.75	9	928.02	12.91	0.93
AUC _{0-24 hr}	μg·hr/mL	10	726.98	17.43	9	778.69	10.83	0.93
AUC _{0-last}	μg·hr/mL	10	790.49	24.99	9	778.69	10.83	1.02
CL	mL/hr/kg	10	7.10	19.54	9	6.55	12.85	1.08
CL _{r(24 hr)}	mL/hr/kg	9	3.65	49.28	8	2.72	17.70	1.34
CL _{r(u)(24 hr)}	mL/hr/kg	9	45.12	46.37	8	41.36	27.70	1.09
CL _{r(48 hr)} [†]	mL/hr/kg	9	3.74	46.77	—	—	—	—
CL _{r(u)(48 hr)} [†]	mL/hr/kg	9	46.25	43.77	—	—	—	—
CL _(u)	mL/hr/kg	10	86.41	28.12	9	97.17	19.50	0.89
C _{max}	μg/mL	10	113.72	14.68	9	118.33	12.81	0.96
% Fe _(24 hr)		9	49.27	39.19	8	39.81	21.59	1.24
% Fe _(48 hr) [†]		9	56.63	32.83	—	—	—	—
Fu _(at 0.5 hr)		10	0.08	25.64	9	0.07	22.94	1.21
Fu _(at 8 hr)		10	0.09	31.06	9	0.07	32.90	1.24
t _{1/2}	hr	10	8.97	19.28	9	9.44	8.77	0.95
MRT	hr	10	12.04	20.02	9	12.44	9.55	0.97
T _{max}	hr	10	0.51	4.98	9	0.53	15.79	0.96
V _{dss}	L/kg	10	0.08	15.12	9	0.08	13.22	1.03
V _d	L/kg	10	0.09	15.66	9	0.09	15.03	1
V _{d(u)}	L/kg	10	1.12	34.03	9	1.33	23.80	0.84
V _{dss(u)}	L/kg	10	1.04	34.78	9	1.21	22.73	0.86

[†] マッチングさせた対照被験者の血漿検体は36時間及び48時間の時点では採取しなかった。

【安全性】

有害事象は肝機能障害患者のみで発現し、マッチングさせた対照被験者で発現しなかった。肝機能障害患者10例中4例(40%)で6件の有害事象が認められ、内訳は下痢 NOS、嘔吐 NOS、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、頭痛 NOS(2例)、傾眠であった。いずれの事象も軽度で、6件中3件[嘔吐 NOS、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、頭痛 NOS]は、治験責任医師により本剤との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。有害事象はいずれも患者の病状と一致する事象であった。試験中、重篤な有害事象や死亡例の報告はなかった。

血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査のほとんどの項目で、ベースラインから試験終了までの平均変化量はいずれの投与群でもわずかであった。マッチングさせた対照被験者での好塩基球、リンパ球、好酸球及び好中球の割合及び絶対数のベースライン時からの変化は、肝機能障害患者に比べ顕著であった。しかし、これら項目の平均値に大きな変化がみられた原因は、マッチングさせた対照被験者の検体の取扱いに問題があった可能性が高く、本剤との因果関係はないと判断された。血液生化学検査項目のベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群でもおおむね小さかった。ベースラインからの平均変化量が大きかった項目はアニオンギャップ、BUN、CPK、グルコース及び総ビリルビンであった。血液凝固検査におけるベースラインからの変化量はわずかで、尿検査結果にも顕著な変化は認められなかった。各例で認められた

臨床検査値異常に臨床的に問題となる所見はなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図所見の変化はわずかで、臨床的に問題となる変化はなく、身体所見には、ベースライン時から変化はなかった。

結論

本試験の結果から、肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）に対して本剤6 mg/kg を30分間で静脈内投与した際、血漿薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び T_{max} 等）に有意な変化はみられなかった。本剤の血漿中非結合型分率（以下、 F_u ）及び24時間 F_e にも、肝機能障害患者で有意な影響はみられなかった。安全性データから、肝機能障害患者での本剤単回投与は安全で、忍容性は良好であった。肝機能障害患者の安全性プロファイルには、年齢、性別及び体重でマッチングさせた健康被験者との違いはなかった。

2.7.6.2.12 非日本人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験及び非日本人健康成人を対象としたプロベネシドとの相互作用試験（DAP-00-01試験）

治験総括報告書[資料 5.3.3.3.4: 0001]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

様々な重症度の腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康被験者におけるダプトマイシンの排泄及び安全性を検討した単回投与試験及びプロベネシドとの相互作用試験／DAP-00-01

治験責任医師／実施医療機関



公表文献

なし

治験期間

20 年 月 日（第1症例の組入れ日）～20 年 月 日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第 I 相

投与期間

被験者の最長参加期間は、第1投与群では43日（スクリーニング期間21日、投与期間1日、追跡調査期間3日、ウォッシュアウト期間14日、追加投与期間1日、追加調査期間3日）、第2及び3投与群では26日（スクリーニング期間21日、投与期間1日、追跡調査期間4日）、第4投与群では45日（スクリーニング期間21日、投与期間1日、追跡調査期間4日、ウォッシュアウト期間14日、追加投与期間1日、追加調査期間4日）、第5投与群では26日（スクリーニング期間21日、投与期間1日、追跡調査期間4日）とした。いずれの投与群でも、本剤投与後48時間は被験者を治験実施医療機関へ入所させた。

目的

【主要目的】

健康被験者及び様々な重症度の腎機能障害患者にダプトマイシン（以下、本剤）を単回投与した際の排泄プロファイルを検討する。

【副次目的】

健康被験者、様々な重症度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤を単回投与した際の安

全性プロファイルの比較、透析実施時及び非実施時での本剤の CLr 及び総 CL に対する血液透析及び腹膜透析の影響の検討、並びに本剤の腎尿細管分泌に対するプロベネシドの影響を検討する。

治験デザイン

すべての選択基準を満たす被験者を治験実施医療機関へ入所させ、腎機能に基づいて5つの投与群のいずれかへ順次割り付けた。体表面積 (1.73 m²) で補正した CLcr 値に基づいて、被験者を第1、2又は3投与群へ割り付けた。第1投与群は正常腎機能被験者 (CLcr : >80 mL/min)、第2及び3投与群は、それぞれ軽度腎機能障害患者 (CLcr : 30~80 mL/min) 及び中等度~重度腎機能障害患者 (CLcr : <30 mL/min) とした。第4及び5投与群には、それぞれ血液透析又は持続的携帯型腹膜透析を実施中の末期腎不全患者を割り付けた。全例に対し、本剤4 mg/kg を30分間かけて単回静脈内投与した。第1投与群 (5例) では本剤を2回、無作為化クロスオーバー法によりプロベネシド併用 (A 群) 又は未併用 (B 群) で投与した。第2投与群 (6例) 及び第3投与群 (7例) では本剤を単回投与した。第4投与群 (6例) では、本剤を2回投与した (通常の透析実施日に1回、次回透析予定日の32~36時間前の透析未実施日に1回)。第5投与群 (5例) では本剤を単回投与した。

第1投与群では、本剤濃度と蛋白結合率の測定用血漿、血清及び尿検体を1、2、3及び4日目に採取し、第2、3、4及び5投与群では、本剤濃度と蛋白結合率の測定用血漿、血清、尿及び透析液検体を1、2、3、4及び5日目に採取した。各投与群の薬物動態解析実施時点は、[資料5.3.3.3.4: 0001] に詳細を記載した。試験期間を通して、安全性は、有害事象報告、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図所見のベースライン時からの変動をモニタリングした。

被験者の内訳

本試験は、第1、2、4及び5投与群に各6例、第3投与群に8例の合計32例を登録するよう計画した。実際には、29例が登録され (第1及び5投与群に各5例、第2及び4投与群に各6例、第3投与群に7例)、全例試験を終了した。薬物動態解析対象集団は29例で、安全性解析集団は、本剤を1回以上投与した29例とした。

用法・用量/ロット番号

本剤4 mg/kg を30分間かけて単回静脈内投与した。

ロット番号 : [表2.7.6: 16] に示す。

表 2.7.6: 16 治験薬の内容

治験薬	用量	用法	力価	ロット番号
ダプトマイシン	4 mg/kg	静脈内投与	250 mg/10 mL バイアル	800655
プロベネシド	500 mg を1日4回	経口投与	500 mg/錠	161460

診断／選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の対象とした。

- ・ 18～80歳の男性及び女性
- ・ 尿中 CL_{Cr} が、投与前21日以内に2回測定した24時間 CL_{Cr} の30%以内（血液透析実施例と腹膜透析実施例では不要）
- ・ 腎機能が安定している
- ・ 試験前3ヵ月以内に慢性腎機能障害以外の臨床的に重要な疾患なし
- ・ ヘマトクリットが27%未満の貧血状態でない
- ・ 肝機能検査値が基準値上限の1.5倍以下
- ・ 試験参加前30日以内に治験薬投与歴や実験的治療歴なし
- ・ 本剤投与前3日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用歴なし
- ・ 本剤投与15日間以内にワルファリン使用歴なし
- ・ 薬物スクリーニング検査で陽性所見なし
- ・ 本剤やプロベネシド（健康被験者のみ）に対する過敏症なし

医学的リスクが高い場合や臨床的に問題となる疾患があり、多くの制限事項がある場合は、本試験から除外した。さらに、妊娠の可能性のある女性では、有効な避妊法を実施し、授乳中でない場合に限り参加可能とした（本剤投与前24時間以内に血清妊娠検査陰性を確認することとした）。既承認薬を併用中の場合、本剤投与前2週間の投与量に変更がないこととした。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態プロファイルは、様々な重症度の腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康被験者から採取した血漿、血清、尿及び透析液検体により検討した。

【安全性】

安全性プロファイルは、有害事象モニタリング、血液一般検査、血液生化学検査（CPK を含む）及び尿検査により検討した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

本剤の血漿中・尿中濃度データ解析には、コンパートメント法及びノンコンパートメント法による薬物動態解析法を用いた。可能な限り、薬物動態パラメータとして血漿中非結合率、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-24 hr}、CL、CL_r、非腎クリアランス（以下、CL_{nr}）並びに0～24時間、0～t及び0～無限大時間までのFe、C_{24 hr}、V_d、V_{dss}、MRT 及び t_{1/2}を算出した。該当する場合、算出した薬物動態パラメータは Fu で調整した。本剤の CL（全体又は非結合分）を CL_{Cr} に対してプロットし、可能な限り、本剤の体内動態に対する腎障害の影響を検討した。

【安全性】

連続量の安全性パラメータ（臨床検査値、バイタルサイン及びCPK）のベースラインからの変化量を解析した。さらに、臨床検査は、臨床的重要性（正常、軽度異常及び高度異常）を要約した。有害事象発現率は投与群ごとに要約した（例数及び割合）。

結果

【薬物動態】

薬物動態パラメータをコンパートメント法及びノンコンパートメント法により算出した。以下、総薬物量に基づく薬物動態パラメータの平均値を要約する[表2.7.6: 17]。薬物動態解析では、理想体重（IBW）及び実際のCL_{Cr}（体表面積1.73 m²による補正なし）を用いて算出したCL_{Cr}（Cockcroft-Gaultの式）により、被験者をPK群1、2、3又は4のいずれかに割り付けた。さらに、腎代替療法の実施状況により、被験者をPK群5又は6へ割り付けた。

表 2.7.6: 17 薬物動態パラメータ（DAP-00-01 試験）

PK パラメータ	PK 群1 N=3	PK 群2 N=5	PK 群3 N=3	PK 群4 N=7	PK 群5 N=6	PK 群6 N=5
C _{max} (µg/mL)	54.7	53.9	56.9	46.5	39.7	51.3
C _{24 hr} (µg/mL)	5.1	7.6	10.1	15.4	15.4	18.9
AUC _{0-24 hr} (µg · hr /mL)	400.7	428.0	523.7	557.3	N/C	N/C
AUC _{0-∞} (µg · /mL)	472.9	574.2	781.2	1210.2	1254.4	1474.2
V _{dss} (L)	11.8	10.7	9.1	11.0	11.0	8.5
V _{darea} (L)	13.3	12.2	9.8	10.6	11.8	9.0
V _{dc} (L)	7.6	6.2	5.8	7.0	6.8	4.9
t _{1/2} (hr)	9.67	13.3	15.1	27.9	32.8	31.3
CL (L/hr)	0.948	0.624	0.473	0.302	0.252	0.202
CL _r	0.553	0.349	0.215	0.089	N/A	N/A
CL _{nr}	0.387	0.267	0.259	0.212	0.252	0.202
Fe (%)	58.4	54.4	43.5	25.7	N/A	N/A
Fu (%)	10.7	10.7	11.3	12.1	14.1	16.5
血液透析による透析率%	N/A	N/A	N/A	N/A	16.0	8.7
CCL : 理想体重と Cockcroft-Gault の式により算出した CL _{Cr}						
PK 群1 : CL _{Cr} ≥80 mL/min、PK 群2 : 50≤CL _{Cr} <80 mL/min、PK 群3 : 30 ≤CL _{Cr} <50 mL/min						
PK 群4 : CL _{Cr} <30 mL/min、PK 群5 : 血液透析（血液透析非実施日）、PK 群6 : 腹膜透析						
N/A : 該当なし、N/C : 算出せず						

【安全性】

本試験では、29例中4例（13.8%）で有害事象が発現した。報告された8件の有害事象は、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。同8件中5件の有害事象は第4投与群の1例で発現したもので、本症例は多くの合併症を有する被験者であった。第1及び第5投与群では有害事象は発現しなかった。有害事象はすべて軽度又は中等度で、有害事象による中止例はなかった。本試験では重篤な有害事象や死亡例は報告されなかった。

血液一般検査及び血液生化学検査の平均変化量は、すべての投与群の全時点でわずかであった。3例で、試験終了時に血液一般検査で臨床的な異常値（基準値上限の1.25倍以上又は基準値下限の0.75倍未満）が認められた。11例で試験終了時に血液生化学検査で臨床的な異常値が認められ、このうち6例では血糖値の異常高値がみられた。本試験では、半数以上の被験者（55.2%）でCPK値が試験期間を通して基準値範囲内であった。投与後24.5及び48.5時間時点で、平均CPK値はすべての投与群でベースライン時と比較して減少した。第4投与群の1例では、試験終了時にCPK値がベースライン時と比較して臨床的異常値への増加がみられた。本被験者は、スクリーニング時、ベースライン時ともにCPK値は高値であったが、試験期間中に基準値範囲内へ減少し、最終評価時点で臨床的異常値へ増加した。

バイタルサイン及び12誘導心電図所見の変化はわずかであり、身体所見ではベースライン時と比較して変化はなかった。

結論

【薬物動態】

- ・ 本剤のCLはCL_{cr}と有意に相関した ($r^2=0.893$)。
- ・ 本剤の薬物動態には、C_{24 hr}以外、PK群1、2及び3 (CL_{cr}: ≥30 mL/min) の間で有意な差はなかった ($p>0.200$ 、ANOVA、Bonferonni法による多重比較)。よって、CL_{cr}が30 mL/min以上の患者では本剤の用量や投与方法の変更は不要である。
- ・ CL_{cr}が30 mL/min未満 (Cockcroft & Gault) の腎機能障害患者の本剤の薬物動態は、末期腎不全患者 (血液透析又は腹膜透析実施例) と比較して有意な差はなかった ($p=1.000$ 、ANOVA、Bonferonni法による多重比較)。
- ・ 本剤の腎排泄に関する薬物動態パラメータ (CL、CL_r及び $t_{1/2}$ 等) は、PK群1~3 (CL_{cr}: ≥30 mL/min) とPK群4~6 (CL_{cr}: <30 mL/min 又は透析を要する) の間に有意な差が認められた ($p\leq 0.0304$ 、ANOVA、Bonferonni法による多重比較) ことから、CL_{cr}が30 mL/minを下回る患者や透析を要する患者では、CL_{cr}が30 mL/min以上の患者の本剤の用量又は投与方法からの変更が必要となる。
- ・ 本剤の腎排泄に関するパラメータ以外の薬物動態パラメータ (V_d 、C_{max}及びCL_{nr}等) は、PK群1~6の間で有意な差はなかった ($p\geq 0.1061$ 、ANOVA)。
- ・ 本剤の薬物動態に対し、プロベネシドの影響はみられなかったことから、プロベネシドによる腎尿細管分泌の阻害は、本剤排泄に関わる要因でないことを示した。
- ・ 末期腎不全患者では本剤の遊離分画に増加傾向がみられるが、PK群1 (CL_{cr}: ≥80 mL/min) と他群の間に有意な差はなかった ($p=1.000$ 、ANOVA、Bonferonni多重比較)。
- ・ 本剤の血液透析による排泄率は10.66%~27.57%であった。これは、4時間の血液透析中に本剤のCLが59%増加した薬物動態解析結果と一致した。通常の血液透析スケジュール (2日に1回等) により本剤が体内から排泄される割合は平均15%にすぎないため、血液透析実施日に本剤を投与する場合、投与方法を非実施日の投与方法から変更する必要はない。
- ・ 腹膜透析実施患者のデータを解析したところ、同群 (PK群6) のCL (0.0030 L/hr/kg) は

他群の平均 CL_{nr} (0.0028 L/hr/kg) とほぼ同じであり、本剤の腹膜透析による排泄率は高くなかった。

【安全性】

全体として、様々な重症度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤を単回投与した際の安全性プロファイルには、健康被験者との違いはなかった。

2.7.6.2.13 非日本人中等度腎障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-MDRI-01-09試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.5: MDRI0109]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

中等度腎障害患者（CLcr：30-50 mL/min）を対象にダプトマイシンを反復投与した際の薬物動態及び安全性の評価／DAP-MDRI-01-09

治験責任医師／実施医療機関

██████████
██████████
████████████████████
██████████

公表文献

なし

治験期間

20██年██月██日（第1症例の組入れ日）～20██年██月██日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第 I 相

投与期間

ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を1日1回14日間投与した。

目的

【主要目的】

中等度腎障害患者に本剤を反復投与した際の薬物動態プロファイルを得る。

【副次目的】

中等度腎障害患者に本剤を反復投与した際の安全性を評価する。

治験デザイン

本試験は、中等度腎障害患者〔理想体重を用いた Cockcroft-Gault の式により算出した CLcr が 30～50 mL/min〕での本剤の薬物動態及び安全性を評価するため、18歳以上の入院患者を対象とした非盲検反復投与試験である。A 群に4例を組み入れた後、B 群に4例を組み入れることとした。A 群には、本剤4 mg/kg を1日1回14日間静脈内投与した。A 群の患者で7日間投与の安全性を評価した後、B 群の投与を開始した。B 群には、本剤6 mg/kg を1日1回14日間静脈内投与した。初回及び最終投与時に、本剤の血漿中濃度測定用の血液検体を投与前（0.5時間）、投与終了時（約0.5時間）並びに投与開始後1、2、4、6、8、12、16及び24時間の各ポイントで採取した。本剤のトラフ濃度測定用の薬物動態検体の採取は、2（投与後24時間）、4、6、8、10及び12日目の投与前0.5時間に実施した。24時間尿を採取して CLcr を測定した。

安全性は、試験期間を通してモニタリングを実施した。有害事象及び併用薬を1～15日目にモニタリングした。血液一般検査及び血液生化学検査用の検体をスクリーニング時、初回投与前日（-1日目）の夕刻並びに3、5、7、9、11、13及び15日目に採取した。CPK は1日目にも測定した。血液凝固検査（PTT/INR）及び尿検査をスクリーニング時、-1日目及び15日目に実施した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数及び体温）をスクリーニング時及び-1～15日目に測定した。すべての項目の身体所見の評価をスクリーニング時に実施し、簡単な身体所見の評価を-1日目に実施した。12誘導心電図検査をスクリーニング時、1及び7日目の治験薬投与前1時間以内並びに15日目の退所前に実施した。

被験者の内訳

本試験では、中等度腎障害（CLcr：30～50 mL/min）患者8例を組み入れるよう計画した。合計8例を組み入れ、8例すべてを薬物動態解析対象及び安全性解析対象とした。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL 容量のガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水（0.9% sodium chloride for injection, USP）を使用した。1バイアルあたりの含有量はダプトマイシンとして500 mg であった。

本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg を1日1回14日間、約30分かけて静脈内投与した。

本剤のロット番号：680413A

診断／選択基準

年齢が18歳以上の男性及び女性で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、体重が150 kg 以下、BMI が30 kg/m²以下の中等度腎障害患者を対象とした。中等度腎障害は、Cockcroft-Gault の式により算出した CLcr が30～50 mL/min と規定した。妊娠の可能性がある女性は、妊娠又は授乳を避け（血清妊娠検査が陰性であること）、投与中には信頼性が高い避妊法の実施に同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用している場合、治験薬投与前2週間は用法・用量が一定であることとした。

評価基準

【薬物動態】

中等度腎障害患者を対象とした本剤の血漿中薬物動態プロファイルについて、初回及び最終投与後24時間まで経時的に採取した血液検体により検討した。薬物動態パラメータ算出に十分なデータが得られた患者を薬物動態解析対象とした。

【安全性】

安全性は、治験薬投与前後に実施した有害事象、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン、CPK 及び標準的な臨床検査により評価した。治験薬を投与した全例を安全性解析対象とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は、SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、患者数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲などの要約統計量を記載し、カテゴリ変数には頻度と割合を記載した。薬物動態パラメータをコンパートメント法及びノンコンパートメント法により算出した。

安全性は、治験薬を投与した全例を対象とした安全性解析対象集団のデータを要約した。治験薬の投与により発現した有害事象は、器官別大分類及び基本語 (MedDRA 3.3) にて要約した。臨床検査データは、時点ごとに記載し、また、計画した各検体採取についてベースライン値 (投与1日目以前の最終測定値) からの変化量及び変化率を表示した。推移表には、ベースライン値と各検体採取時の検査値を比較して臨床検査項目の変動を示した。バイタルサインは、各群で計画した評価時点別 (ベースライン時及び1~15日目の24時間ごと) に要約した。ベースライン値からの変化量を患者ごとに算出した。身体所見の有無 (正常、異常又は未実施) を表にした。12誘導心電図所見は、検査時点別に所見の有無 [正常、異常 (臨床的に重要でない) 又は異常 (臨床的に重要)] を要約した。

結果

【薬物動態】

ノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析の結果を[表2.7.6: 18]に要約する。

表 2.7.6: 18 ノンコンパートメントモデルによる平均 (%CV) 薬物動態パラメータ
(DAP-MDRI-01-09 試験)

パラメータ [‡]	1日目				14日目/11日目 [†]			
	A 群 4 mg/kg (N=4)		B 群 6 mg/kg (N=4)		A 群 4 mg/kg (N=4)		B 群 6 mg/kg (N=4)	
AUC _{0-last} (μg•hr/mL)	447	(4.8)	606	(20.9)	N/C		N/C	
AUC _{0-∞} (μg•hr/mL)	522	(7.2)	728	(24.5)	N/C		N/C	
AUC _{0-24hr} (μg•hr/mL)	N/C		N/C		510	(13.3)	732	(28.9)
C _{max} (μg/mL)	62.6	(3.6)	85.8	(12.7)	59.3	(18.1)	98.9	(9.3)
C _{min} (μg/mL)	6.03	(17.0)	9.39	(24.2)	7.74	(22.5)	11.3	(49.0)
kel (/hr)	0.0825	(12.1)	0.0887	(36.6)	0.0737	(14.1)	0.0897	(32.9)
t _{1/2} (hr)	8.49	(11.1)	8.52	(31.0)	9.56	(14.9)	8.40	(33.8)
CL (L/hr/kg)	0.00821	(7.8)	0.00846	(31.5)	0.00825	(9.3)	0.00866	(32.0)
V _{area} (L/kg)	0.100	(13.8)	0.0968	(7.2)	0.113	(6.2)	0.0972	(8.3)
V _{dss} (L/kg)	0.0941	(7.2)	0.0897	(8.4)	N/C		N/C	
MRT (hr)	11.5	(9.5)	11.4	(32.5)	N/C		N/C	

[†] 4 mg/kg 群では14日間、6 mg/kg 群では11日間投与した。
[‡] CL、V_{area} 及び V_{dss} は実測体重で調整した。
N/C : 算出せず

Cockcroft-Gaultの式により算出したCLcrと、24時間尿中のクレアチニン排泄量及び中間点の血清クレアチニンから得られたCLcrを比較することにより、実測体重から算出したCLcrの方が、理想体重から算出したCLcrよりもCLcr測定値と密接に相関することが示された。これまでの試験で得られた結果からは、本剤を1日1回14日間投与した際の薬物動態は、8 mg/kgまで投与量に比例する（線形的な薬物動態プロファイルを示す）ことが示唆されている（DAP-00-02試験[資料5.3.3.1.4: 0002]）。そこで、実測体重を用いてCockcroft-Gaultの式により算出したCLcrに基づいて患者を2群に分け [CLcr : 30 mL/min以上、50 mL/min 未満（以下、CLcr <50~30 mL/min）及びCLcr : 50 mL/min以上、80 mL/min未満（以下、CLcr <80~50 mL/min）]、用量で調整した薬物動態パラメータを比較した[表2.7.6: 19]。

表 2.7.6: 19 用量調整した AUC 及び C_{max} の平均値の比較 (DAP-MDRI-01-09 試験)

投与日	パラメータ	CLcr <50~30 mL/min [‡] (N=3)	CLcr <80~50 mL/min [‡] (N=5)	比 [†]
1日目	AUC _{0-∞} /用量	2.244	1.762	1.27
	C _{max} /用量	0.269	0.212	1.27
11日目/14日目	AUC _{0-24hr} /用量	2.130	1.793	1.19
	C _{max} /用量	0.262	0.228	1.15

[†] (CLcr <50~30 mL/min のパラメータの平均値) / (CLcr <80~50 mL/min のパラメータの平均値)
[‡] 算術平均

反復投与した際のAUC及びC_{max}の比 [(CL_{Cr} <50~30 mL/minのパラメータの平均値) / (CL_{Cr} <80~50 mL/minのパラメータの平均値)]は、いずれもFDAにより発出された「Guidance for Industry on Pharmacokinetics in patients with impaired renal function」[資料5.4: 51]に示されている事前に規定した「効果なし」の境界の範囲内 (AUC : 80%~125%、C_{max} : 70%~143%) であった。コンパートメント法による薬物動態解析結果を投与群別及びCL_{Cr}別に要約する[表2.7.6: 20] [表2.7.6: 21]。

表 2.7.6: 20 コンパートメント法による平均 (%CV) 薬物動態パラメータ
(DAP-MDRI-01-09 試験)

パラメータ [†]	A 群 4 mg/kg (N=4)		B 群 6 mg/kg (N=4)	
	CL (L/hr/kg)	0.00839	(8.0)	0.00855
V _{dss} (L/kg)	0.0971	(4.3)	0.0947	(7.2)
V _d (L/kg)	0.101	(4.3)	0.102	(6.9)
t _{1/2} (hr)	8.39	(10.1)	8.92	(33.4)
血漿中ダプトマイシン濃度の残差			7.08%	

[†] CL、V_{dss}及びV_dは実測体重で補正した。

表 2.7.6: 21 CL_{Cr}で分類したコンパートメント法による平均 (%CV) 薬物動態パラメータ
(DAP-MDRI-01-09 試験)

パラメータ [†]	CL _{Cr} <50~30 mL/min (N=3)		CL _{Cr} <80~50 mL/min (N=5)	
	CL (L/hr/kg)	0.00827	(4.8)	0.00859
V _{dss} (L/kg)	0.0940	(7.2)	0.0970	(5.0)
V _d (L/kg)	0.0983	(5.7)	0.104	(4.7)
t _{1/2} (hr)	8.26	(9.1)	8.90	(29.4)

[†] CL、V_{dss}及びV_dは実測体重で補正した。

4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群すべての投与を同時にあてはめたときの血漿中ダプトマイシン濃度の残差が低値 (<8%) となったことから、当該薬物動態モデルは、データを十分に説明していると考えられた。

4 mg/kg 群の1例で11日目より CPK 増加がみられた。本患者は定常状態到達の薬物動態学的基準を満たしたことから、6 mg/kg 群の11日目以降の投与を中止することを決定した。

【安全性】

本試験では、有害事象は全8例のうち2例に各1件認められた。4 mg/kg 群では、患者番号002-AでCPK増加(3091 U/L)が13日目から認められ、15日目に最高値(8107 U/L)に達した後、21日目までにベースライン値(77 U/L)付近まで回復した。このCPK増加は中等度で、治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定された。本被験者では筋痛又は筋力低下は報告されなかった。

6 mg/kg 群の患者番号008-B では注射部位灼熱感がみられたが、軽度で、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。試験期間中に死亡や重篤な有害事象はみられなかった。

血液一般検査、血液生化学検査及び血液凝固検査のほとんどの項目で、ベースライン時から15日目の平均変化量はわずかであった。各患者で認められた臨床検査値異常変動は、臨床的に問題ではないと考えられた。

バイタルサイン及び12誘導心電図所見の変動はわずかであった。身体所見の変動はみられなかった。

結論

中等度腎障害患者のダプトマイシンの薬物動態に、反復投与による変動はみられなかった。薬物動態の検討結果から、中等度腎障害患者での本剤の用法・用量を軽度腎障害患者の用法・用量から変更する必要はないと考えられた。本試験の安全性データは限られた例数の中等度腎障害患者から得られたものであるが、少なくとも1日1回9日間の投与における忍容性は良好であった。本剤4 mg/kg を投与した1例で、投与11日目に CPK 増加が認められたが、臨床症状及び所見はみられなかった。CPK は本剤投与中止後に基準値の範囲内に回復した。いずれの投与群（4 mg/kg 又は6 mg/kg）でも、本剤投与に起因する安全性の懸念事項はないと考えられた。

2.7.6.2.14 非日本人末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験（DAP-REN-02-03試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.6: REN0203]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

ハイフラックス透析膜及びローフラックス透析膜使用中の末期腎不全患者にダプトマイシン又はプラセボを反復投与した際の忍容性及び薬物動態プロファイルの比較／DAP-REN-02-03

治験責任医師／実施医療機関

本試験は米国の2施設で実施した。

[Redacted text]

[Redacted text]

公表文献

なし

治験期間

20 年 月 日（第1症例の組入れ日）～20 年 月 日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第 I 相

投与期間

ダプトマイシン又は生理食塩水を、週3回3週間、21日間で計9回透析後に投与した。

目的

【主要目的】

本試験は、血液透析を週3回、2種類の透析膜（ハイフラックス及びローフラックス）のいずれかを使用している末期腎不全患者に対し、3週間、毎回の血液透析後に本剤を静脈内投与した際の忍容性についてプラセボと比較し検討する。

【副次目的】

本試験は、血液透析を週3回、2種類の透析膜（ハイフラックス及びローフラックス）のいずれかを使用している末期腎不全患者に対し、3週間、毎回の血液透析後に本剤を静脈内投与した際の薬物動態プロファイルを得ること及び安全性パラメータに対する影響を評価する。

治験デザイン

本試験は、ローフラックス透析膜又はハイフラックス透析膜を使用中の末期腎不全患者を対象に、本剤反復静脈内投与時の忍容性及び薬物動態を評価するための第I相無作為化二重盲検試験である。3ヵ月間以上安定した血液透析を実施中で、治験薬投与前7日以内に実施したスクリーニングで選択基準を満たした被験者を、本剤+ハイフラックス透析膜、本剤+ローフラックス透析膜、生理食塩水+ハイフラックス透析膜又は生理食塩水+ローフラックス透析膜のうち、いずれかの投与群に無作為に割り付けた。血液透析は、各被験者の通常のスケジュールで実施することとした。毎回の血液透析直後に治験薬を投与し、初回投与は週の最初の透析後（月曜日又は火曜日）に実施した。

- ・ コホート1：計24例を本剤+ハイフラックス透析膜、本剤+ローフラックス透析膜、生理食塩水+ハイフラックス透析膜又は生理食塩水+ローフラックス透析膜のいずれかの投与群に1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。本剤投与群の患者には、1日目に初回量8 mg/kgを単回投与した後、3、5、8、10、12、15、17及び19日目に6 mg/kgを投与し、21日間に計9回、本剤を投与した。生理食塩水投与群の患者には、生理食塩水を本剤投与群と同じスケジュールで投与した。
- ・ コホート2：本コホートは、コホート1でハイフラックス透析膜へ無作為に割り付けられた患者のうち、安全性に懸念事項が認められず、19日目の C_{max} の中央値が78 $\mu\text{g/mL}$ 以下（健康被験者に、本剤6 mg/kgを投与したときの定常状態での C_{max} の中央値の80%未満）の場合に、投与した。また、コホート1で安全性に懸念はないが、 C_{max} の中央値が78 $\mu\text{g/mL}$ を上回る場合には、コホート2への移行を検討することとした。

試験期間中、薬物動態測定用の血漿検体を規定されたポイントで採取した。1、8及び17日目に頻回採血後の薬物動態パラメータを得た[血液検体採取ポイント:透析前(透析開始前1時間以内)、透析後(透析終了後1時間以内で治験薬投与前)、治験薬投与終了後5分間以内並びに治験薬投与開始後2、4、6、8、12及び24時間]。これらの血液検体以外に検体が必要な場合は、他の透析実施日に採取することとした。[採取ポイント:透析前(透析開始前1時間以内)、透析後(透析終了後2時間以内)、治験薬投与終了時(治験薬投与終了後5分間以内)]。1、8及び17日目(それぞれ第1、

4及び8回目の投与時)に本剤のCL_rを評価する目的で24時間蓄尿を採取した。

安全性については、血液一般検査、血液生化学検査、身体所見、12誘導心電図所見、バイタルサイン並びに有害事象を、試験期間を通してモニタリングした。

被験者の内訳

本試験の予定例数は36例であった。コホート1では、24例を本剤投与群又は生理食塩水投与群にハイフラックス透析膜又はローフラックス透析膜を組み合わせ、1:1:1:1の比率で無作為に割り付けるように計画した。コホート2へ移行して継続投与する場合には、12例を本剤投与群又は生理食塩水投与群へ1:1の比率で無作為に割り付けるように計画した。なお、コホート2の被験者は、全例がハイフラックス透析膜による透析例とした。

コホート1では、治験薬を26例に無作為に割り付けた。このうち治験薬を25例に投与し、安全性解析対象集団としたが、本剤投与例が13例であった[ローフラックス透析膜 (Fresenius F8) 6例、ハイフラックス透析膜 (Baxter CT190G) 7例、生理食塩水12例 (ローフラックス透析膜、ハイフラックス透析膜各6例)]。本剤投与例全13例のデータを薬物動態解析対象とした。

コホート2への登録例はなかった。

用法・用量/ロット番号

1日目に本剤8 mg/kg 静脈内投与した後、本剤6 mg/kg (コホート1) 又は8 mg/kg (コホート2)を週3回の透析後に3週間 (21日間、総計9回) 静脈内投与した。

本剤のロット番号 : 701703A

生理食塩水は週3回の透析後に3週間 (21日間、総計9回) 静脈内投与した。

診断/選択基準

週3回、3ヵ月間以上安定した血液透析を実施し、また、透析アクセスとして移植又は自己血管使用皮下動静脈瘻を用いている、18歳以上の男女の末期腎不全患者で、試験参加に対して健康状態に問題ない (急性症状や衰弱状態などが無い) と治験責任医師により判断され、3週間の治験薬投与を完了するのに適した被験者を本試験の対象とした。妊娠の可能性のある女性については、投与中及び試験終了後少なくとも28日間は信頼性が高い避妊法を実施することの同意を得ることとした。

評価基準

【忍容性】

忍容性は、安全性解析対象集団と反復投与安全性解析対象集団で評価した。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与した全例とした。反復投与安全性解析対象集団は、治験薬を7回以上投与した患者及び有害事象で治験薬投与を中止した患者とした。安全性は、治験薬初回投与から最終評価時まで発現した有害事象を評価した。試験期間中 (及び治験薬最終投与後30日まで)

に発現したすべての重篤な有害事象を記録することとした。CPK をスクリーニング又はベースライン時、投与中の規定された時点及び事後検査時に評価した。スクリーニングと事後検査を除き、CPK は投与前に測定するよう、実施医療機関に指導した。投与前の CPK 値が得られていない場合、治験依頼者へ連絡して投与許可を得ることとした。1日目（第1回投与）と比較して CPK が50%以上増加し、CPK が500 U/L を超える場合、速やかに治験依頼者へ連絡し、CPK 及びカリウムを1日1回測定することとした。CPK アイソザイム、12誘導心電図、血清ミオグロビン及びトロポニンも上記の CPK 変動がみられた場合に治験責任医師の判断により測定することとした。CPK 値が基準値上限の4倍以上となった場合、治験薬投与を中止することとした。併用薬の使用状況、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値の変動を評価することとした。

【薬物動態】

試験期間中の規定の時点で採取した血漿検体を分析し、薬物動態データを収集した。限定的な検体採取とノンコンパートメント法による分析を実施した。投与初日の投与後24時間までの薬物動態データを得た全例のデータを薬物動態解析対象とした。一部の薬物動態パラメータについては、コホート1のハイフラックス透析膜使用患者とローフラックス透析膜使用患者で比較した。本剤の血漿中及び尿中濃度を、紫外線検出法による高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて測定した。

統計計画及び解析

コホート1では、2×2要因デザインに対応するデータ解析を実施した。連続変数の群間差については、透析膜（ハイフラックス vs. ローフラックス）と治験薬群（本剤6 mg/kg vs. 生理食塩水）を主効果とする二元配置 ANOVA による検定を実施した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定の一般関連続計量を用いて、治験薬の有効性を透析膜について調整したカテゴリー変数の条件付き独立性について検討した。Fisher の正確検定により、カテゴリー変数の各透析膜群内における投与群間差について検討した。これらの比較は、反復投与と安全性解析対象集団と安全性解析対象集団の両者で実施した。

結果

【被験者背景】

被験者25例中18例（72%）が男性で、各群の男性比はローフラックス透析膜-生理食塩水群83%、ローフラックス透析膜-本剤群67%、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群67%、ハイフラックス透析膜-本剤群71%であった。年齢範囲は28～66歳であった。65歳以上は2例のみで、ローフラックス透析膜-本剤群及びハイフラックス透析膜-本剤群で、それぞれ1例であった。体重の中央値はローフラックス透析膜-本剤群で最も低値で（66.0 kg）、平均体重はローフラックス透析膜-生理食塩水群で89.5 kg、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群で79.2 kg、ハイフラックス透析膜-本剤群で71.4 kg であった。試験参加前の血液透析実施期間は6ヵ月間～13年間（155ヵ月間）であった。血液透析実施期間の中央値は、ハイフラックス透析膜-本剤群で30ヵ月間、他の3群では48～

50ヵ月間であった。ベースライン時のCPKの中央値は、ハイフラックス透析膜-本剤群(124 U/L)で最も高く、ローフラックス透析膜-生理食塩水群で89 U/L、ローフラックス透析膜-本剤群で102 U/L、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群で99 U/Lであった。

【薬物動態】

本剤の薬物動態は、2種類どちらの血液透析膜を使用してもほぼ同程度であった。検討した薬物動態パラメータ[AUC_{0-∞}、AUC_{0-24 hr}、C_{max}、用量で補正したAUC_{0-∞}(dnAUCI)、用量で補正したAUC_{0-24 hr}(dnAUC_{0-24 hr})、用量で補正したC_{max}(dnC_{max})]いずれにおいても、有意な透析膜と実施日の交互作用は認められなかった。さらに、ローフラックス透析膜とハイフラックス透析膜の間でも、検討した薬物動態パラメータに、有意差はみられなかった。

1、8及び17日目(それぞれ第1、4及び8回の投与時)における本剤の平均C_{max}は81~107 µg/mLで、投与終了時に到達した(T_{max}=0.5時間)。末期腎不全患者において、本剤の血漿中からの消失は緩徐で、平均t_{1/2}は36~56時間であった。V_{dss}は0.14~0.27 L/kgで、蛋白結合率が高い事実と一致した。平均Feは約0.45%~7.2%であることから、末期腎不全患者において、ダプトマイシン未変化体のCL_rは未変化体の主要排泄経路ではないことを示す結果となった。

dnAUC_{0-24 hr}及びdnC_{max}は、1日目に比べ17日目で有意に高値であることが示唆された。17日目に対する1日目のdnAUC_{0-24 hr}及びdnC_{max}の累積係数は、それぞれ1.58及び1.41であった。蓄積はt_{1/2}の延長によるものである。ローフラックス透析膜使用患者におけるdnAUC_{0-24 hr}は、1日目から17日目にかけて増加傾向がみられた。17日目のdnAUC_{0-24 hr}は1日目のdnAUCIとほぼ同程度であった。ローフラックス透析膜使用患者のdnC_{max}も1日目から17日目にかけて増加がみられた。ハイフラックス透析膜使用患者における1日目から17日目にかけてのdnAUC_{0-24 hr}及びdnC_{max}の変化については、ハイフラックス透析膜使用患者の50%超で17日目のデータがないため、解釈が難しい。

本剤は8日目までに定常状態に達することはなかったが、17日目のdnAUC_{0-24 hr}と1日目のdnAUCIに統計学的な差はなく(p=0.93)、1日目から17日目にかけての累積係数と一致する。定常状態の累積係数は1日目から17日目にかけて増加し、本剤の定常状態へ近づいていることを示している。

ローフラックス透析膜群では、透析前後の本剤濃度に有意差はみられなかった。しかしながら、ハイフラックス透析膜群では、透析前から後にかけて、本剤濃度は、ローフラックス透析膜群と比較して著しく減少した。

【安全性】

安全性解析対象集団(25例)及び反復投与安全性解析対象集団(23例)いずれにおいても、有害事象が報告された被験者数や同一器官別大分類内で1例以上の有害事象が報告された被験者数について、各群間に有意差はなかった。

安全性解析対象集団の25例中18例で、試験期間中に1件以上の有害事象が発現し、ローフラックス透析膜-生理食塩水群及びハイフラックス透析膜-生理食塩水群ではいずれも6例中4例(67%)、

ローフラックス透析膜-本剤群では6例中5例（83%）、ハイフラックス透析膜-本剤群では7例中5例（71%）であった。一方、反復投与安全性解析対象集団では、ローフラックス透析膜-生理食塩水群で6例中4例（67%）、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群で6例中4例（67%）、ローフラックス透析膜-本剤群で6例中5例（83%）、ハイフラックス透析膜-本剤群で5例中3例（60%）に1件以上の有害事象が試験期間中に報告された。

本剤群の安全性解析対象集団13例で高頻度に報告された有害事象は、CPK 増加 [4例（31%）。うち、3例（23%）では血中ミオグロビン増加を併発]、悪心、頭痛、低血圧 [各2例（15%）] であった。生理食塩水群の12例に高頻度に報告された有害事象は悪心 [4例（33%）]、嘔吐、発疹 [各2例（17%）] であった。その他の有害事象は、いずれも発現例数が各群の1例であった。

試験期間中の死亡例はなかった。ローフラックス透析膜-本剤群の2例及びローフラックス透析膜-生理食塩水群の1例で重篤な有害事象が発現した。ローフラックス透析膜-本剤群の被験者で発現した2件の重篤な有害事象（骨髄炎増悪及び胃不全麻痺）は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。

本剤群の13例中5例（38%）及び生理食塩水群の12例中2例（17%）で有害事象により治験薬の投与を中止した。本剤群の3例とハイフラックス透析膜-生理食塩水群の1例では、投与中止理由となった有害事象は CPK 増加であった。これらの有害事象の治験薬との因果関係は、すべて「どちらともいえない」以上と判定された。その他、投与中止理由となった有害事象は骨髄炎、胃不全麻痺、動静脈瘻血栓症であった。

バイタルサインは、いずれの項目もベースライン時からの変化には各群間に臨床的に重要な変動はみられなかった。試験期間中、臨床的に問題となる心電図の異常所見は認められなかった。

いずれの血液学的検査項目も明らかな経時的な傾向や群間差はみられなかった。概して、試験期間中、生化学検査データについては、ベースライン時からの変化量（中央値）において、臨床的に問題となる変化はみられず、いずれの血液生化学検査項目に関しても明らかな経時的な傾向や群間差はみられなかった。

「CPK 増加」の定義は、投与1日目（第1回投与）から50%以上増加し、測定値が500 U/L を超える場合とした。CPK 増加は、5例 [両本剤群13例中4例（31%）及び両生理食塩水群12例中1例（8%）] で認められた。CPK 増加が発現した両本剤群の4例中3例がハイフラックス透析膜使用患者、1例がローフラックス透析膜使用患者であった。また、CPK 増加が発現した生理食塩水群の1例はハイフラックス透析膜使用患者であった。CPK 増加が発現した全5例では、治験薬投与中止後に最高 CPK 値に達した。ローフラックス透析膜-本剤群（1例）の最高 CPK 値は2854 U/L（4日目）で、ハイフラックス透析膜-本剤群（3例）の CPK 値は、594～1488 U/L（2～5日目）であった。また、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群（1例）の最高 CPK 値は、2375 U/L（3日目）であった。治験薬投与中の最高 CPK 値は、ローフラックス透析膜-本剤群（1例）で、585 U/L、ハイフラックス透析膜-本剤群（3例）で、594～1333 U/L（中央値：1012 U/L）、ハイフラックス透析膜-生理食塩水群（1例）で、2498 U/L であった。

ハイフラックス透析膜-本剤群（1例）では、自らの意思により試験を中止した後に CPK 増加がみられた。CPK 増加が発現した他の4例（生理食塩水群1例、本剤群3例）では、試験期間中に基

準値上限の4倍以上となり、治験実施計画書に従い、全4例が投与中止となった。また、これら4例中3例では血中ミオグロビン増加も認められた。なお、残りの1例では血中ミオグロビン濃度は測定されなかった。これらすべての患者において、全測定ポイントで CPK アイソザイムは100% CK-MM、トロポニン I は0.02 µg/L 未満であった（治験責任医師の判断により測定）。さらに、これら4例中2例では、CPK 増加時の血清カリウム値は5.5 mmol/L 以上で、うち1例ではベースライン時の血清カリウム値も5.5 mmol/L 以上であった。ローフラックス透析膜-本剤群（1例）のみで疲労及び筋痛が報告されたが、これらは、上気道感染及びアレルギーに伴う症状であった。

本剤の薬物動態パラメータと CPK 増加の発現に一貫した関連性は認められなかった。

結論

本試験は、血液透析実施中の末期腎不全患者を対象に本剤反復静脈内投与時の忍容性及び薬物動態を評価するための第 I 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。

これまでに実施した本剤の臨床試験には、限られた人数の重度腎障害被験者（CL_{cr}: 30 mL/min 未満）が組み入れられ、本剤の投与量は4 mg/kg 1日1回であった。末期腎不全患者では重篤な慢性感染症のリスクが増大し、より長い期間、本剤の C_{max} が必要となる可能性があるため、4 mg/kg を超える用量で3週間よりも長い期間の投与について、当該患者集団で評価すべきと考えられてきた。当該患者集団での本剤高用量の投与経験が限られていることから、コホート1において、本剤を初回用量として8 mg/kg を投与後、6 mg/kg を週3回3週間静脈内投与した場合、及びコホート2において、8 mg/kg を週3回3週間投与した場合の安全性及び忍容性を評価することを、本試験の主要目的とした。副次目的は、末期腎不全患者において上記投与スケジュールで本剤を投与した際の薬物動態を評価し、本剤の CL に対する透析膜の潜在的影響（ハイフラックス透析膜 vs. ローフラックス透析膜）について検討することとした。他の抗菌薬の経験より、CL_r を受ける一部の抗菌薬では、ハイフラックス透析膜使用時の CL は、ローフラックス透析膜使用時に比べ、増大することが示唆されている。本試験では、血液透析による本剤の CL、C_{max} 及び他の薬物動態パラメータに対する透析膜単独の影響を検討することも目的とした。

概して、本投与方法の忍容性は良好であった。有害事象発現率は、透析膜の種類にかかわらず本剤群と生理食塩水群でほぼ類似しており、有害事象の大部分が軽度から中等度であった。以下で考察する CPK 増加を除いて、本剤群と生理食塩水群の間の安全性パラメータに、臨床的に重要な差はみられなかった。

試験期間中、基準値上限の4倍を超える CPK 増加が、本剤を投与した13例中4例（31%）に、生理食塩水を投与した12例中1例（8%）に認められた。本剤群で基準値上限の4倍を超える CPK 増加が認められた4例中1例では、自らの意思で治験薬投与を中止した後に当該事象が発現した。以前に実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした第 III 相試験では、基準値上限の4倍を超える CPK 増加が約1.5%の被験者に報告されている。

コホート1の安全性データの解析の結果、有害事象として、CPK 増加（ベースライン時から50%以上の増加又は500 U/L を超える）報告件数が、生理食塩水群（ハイフラックス透析膜群1例）よりも本剤群（ハイフラックス透析膜群3例、ローフラックス透析膜群1例）で多いことが判明した。

本試験では対象例数が少なかったため、CPK 増加と本剤の曝露量、ハイフラックス透析膜による透析、又は、両要因の組合せとの関連性についての統計学的な検討は不可能である。

血液透析を長期間実施中の患者では、一般に CPK 異常の発現率が高いため、CPK 増加の明確な解釈は困難である場合が多い。長期間の慢性血液透析実施患者を縦断的に追跡した Green らの研究では、患者の72%で CPK 増加が1件以上認められた。経時的にみると、CPK 値には顕著な変動が散発的に認められている[資料5.4: 52]。横断的研究では、長期間の慢性血液透析実施患者では、29%~42%の患者で CPK 増加が認められている[資料5.4: 53][資料5.4: 54]。本試験でも同様の結果が確認され、本剤群の13例中4例 (31%) で、生理食塩水群の12例中3例 (25%) で、スクリーニング時に CPK 増加が認められている。

本試験を血液透析実施中の末期腎不全患者を対象に実施した2試験 (DAP-00-01試験[資料5.3.3.3.4: 0001]及びDAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36]) と比較すると、コホート1 (初回用量として8 mg/kg 投与後、6 mg/kg 投与) では、本剤のいくつかの薬物動態パラメータは、4 mg/kg 投与例と比較して高値であった。本試験の1日目 (8 mg/kg) の平均 C_{max} は91~107 $\mu\text{g/mL}$ で、血液透析実施中の被験者に対して4 mg/kg を単回投与した他の試験 (DAP-00-01試験[資料5.3.3.3.4: 0001]) での平均 C_{max} (約40 $\mu\text{g/mL}$) よりも若干高値となった。本試験の1日目 (8 mg/kg) の平均 $AUC_{0-\infty}$ は、4 mg/kg 投与例で得られた過去データと比較して約2倍となり、投与量の違いと一致した。本試験の17日目 (6 mg/kg) の平均 C_{max} は94~103 $\mu\text{g/mL}$ で、DAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36]で血液透析実施中の被験者に3 mg/kg を投与した際の平均 C_{max} [34 $\mu\text{g/mL}$ (13日目)] の約3倍であり、投与量の差 (2倍) を上回る結果となった。ハイフラックス透析膜群の17日目の平均 AUC (1716 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、血液透析実施中の被験者に3 mg/kg で投与した際 (DAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36]) の平均 AUC [970 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (13日目)] と比べて約2倍高値となり、投与量の違いと一致した。ローフラックス透析膜群における17日目の AUC (2586 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、3 mg/kg 投与13日目 (DAP-MDRI-01-03試験[資料5.4: 36]) と比較して予想よりも若干高値となった。全体として、本試験と血液透析実施中の患者を対象とした他試験の薬物動態データを比較すると、1日目の C_{max} と AUC 、さらにハイフラックス透析膜群の17日目の AUC にはおおむね用量比例性が認められ、結果はほぼ一致した。

腎機能正常被験者では、6 mg/kg 投与した際の定常状態での C_{max} (98.6 $\mu\text{g/mL}$) は、本試験の結果とほぼ同じであった。一方、本試験での定常状態 (17日目) での AUC は、ハイフラックス透析膜使用群及びローフラックス透析膜使用群いずれも、同用量 (6 mg/kg) を投与した正常腎機能被験者の AUC (747 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比較して著明に増加した。このように、 CL_r が30 mL/min を上回る被験者と比較して曝露量が増加した要因として、高用量を投与したことに加え (初回用量として8 mg/kg 投与後、6 mg/kg)、血液透析実施例では CL_r が低下し $t_{1/2}$ が延長した (本試験: 36~56時間) ことが考えられる。

本剤の累積係数に有意差が認められ、17日目 (第8回投与) の $dnAUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び dnC_{max} は、1日目 (第1回投与) よりも高値となった。曝露量増加は、末期腎不全患者で $t_{1/2}$ が延長したことによる本剤の蓄積に起因する可能性がある。本剤濃度は8日目までに定常状態に達することはなかったが、17日目までにはほぼ定常状態となった。

ローフラックス透析膜使用群とハイフラックス透析膜使用群では、本剤の薬物動態に有意差はなかった。しかしながら、ハイフラックス透析膜使用群では、ローフラックス透析膜使用群と比べ、透析前後の本剤濃度は著しく減少した。

CPK 増加が認められた患者及び認められなかった被験者の薬物動態パラメータを再検討したところ、曝露量には大きな被験者間変動がみられ（ハイフラックス透析膜使用群での1日目の flux $AUC_{0-\infty}$ は1944~5309 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）、曝露量（AUC 又は $C_{24\text{hr}}$ ）と CPK 増加には、一貫した相関はみられなかった。予想されたとおり、透析後の $C_{24\text{hr}}$ は、ハイフラックス透析膜使用群（平均範囲8~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で、ローフラックス透析膜使用群（平均範囲16~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）よりも低値であったが、ハイフラックス透析膜群で CPK 増加のリスクが低いとは考えられない。

本試験においては、コホート1での以下の安全性データを基に、コホート2へ移行しないことが決定された。

- 1) 本剤を初回投与用量として8 mg/kg を投与した後、6 mg/kg を週3回投与した際、生理食塩水投与時と比較して CPK 増加の発現頻度は増加したが、薬物動態パラメータとの一貫した相関はみられなかった。
- 2) 血液透析実施患者に、コホート2の投与方法（8 mg/kg で週3回透析後投与）は、臨床的に必要はないと考えられた。また、本試験終了時には、血液透析実施患者には、6 mg/kg を超える投与量を48~72時間ごとに投与する必要はないと考えられた。
- 3) 様々な腎機能レベル [CL_{cr} : 30~50 mL/min 及び30 mL/min 未満（透析未実施、血液透析又は持続的携帯型腹膜透析実施患者）] の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした第IV相試験が、2004年末開始予定で計画されていた。この試験において、様々な重症度の腎機能障害患者に対して本剤4 mg/kg を1日1回又は2~3日に1回投与した際の本剤の薬物動態、有効性及び安全性に関する重要なデータが得られ、薬物動態モデル構築を進める際の基礎となると期待された。

結論として、血液透析実施中の被験者に対し、本剤を初回投与用量として8 mg/kg を投与した後6 mg/kg を週3回3週間、血液透析後に投与した場合、CL_rの減少及び $t_{1/2}$ の延長が認められ、AUC は腎機能正常被験者と比べると高値であったが、 C_{max} は両集団でほぼ同程度であった。ハイフラックス透析膜-本剤群では、CPK 増加が他の投与群よりも多かった。この所見が本剤あるいはハイフラックス透析膜に起因するものか、両者の組合せによるものなのか、統計学的な検証はできなかった。薬物動態パラメータと CPK 増加の発現に一貫した関連性はなかった。血液透析を長期間実施中の患者では一般に CPK 増加の発現率が多いため、CPK 増加の解釈は複雑なものとなる。その他に忍容性に関する懸念事項はなかった。

2.7.6.2.15 非日本人末期腎不全患者を対象とした薬物動態試験（DAP-REN-07-01試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.7: REN0701]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

血液透析又は持続的携帯型腹膜透析実施中の感染症でない成人末期腎不全患者を対象にダプトマイシン6 mg/kg を反復静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性の評価を目的とした試験／DAP-REN-07-01

治験責任医師／実施医療機関

本試験は米国の2施設で実施した。

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ USA

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ USA

公表文献

なし

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第I相

投与期間

ダプトマイシン6 mg/kg を1日目、3日目及び5日目に計3回投与した。フォローアップのため、血液透析（以下、HD）実施中の患者は13～17日目との間に、持続的携帯型腹膜透析（以下、CAPD）実施中の患者は12～16日目との間に来所した。

目的

【主要目的】

HD 実施中の患者にダプトマイシン（以下、本剤）6 mg/kg を週3回投与、又は CAPD 実施中の患者に本剤6 mg/kg を48時間間隔で投与した際の本剤の薬物動態を評価する。

【副次目的】

HD 実施中の患者及び CAPD 実施中の患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を検討し、本試験から得られる薬物動態データが透析中の末期腎不全（以下、ESRD）患者の用法・用量のシミュレーションに利用可能であることを確認する。

治験デザイン

本試験は HD 又は CAPD 実施中の感染症でない ESRD 患者を対象とした第 I 相多施設共同非無作為化非盲検反復投与薬物動態試験である。全患者に本剤を30分間の静脈内投与を3回実施した。各 HD 実施患者には1日目、3日目及び5日目（48時間-48時間-72時間の透析スケジュールに合わせ）の透析終了後に本剤6 mg/kg を投与した。各 CAPD 実施中の被験者には1日目、3日目及び5日目に（48時間-48時間-48時間の透析スケジュールに合わせ）滞留時間開始前に本剤6 mg/kg を投与した。

人口統計、既往歴及び手術歴、前治療薬、身体所見、BMI、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査 [CPK、血清ミオグロビン及びアイソザイム検査、アルコール及び薬物検査、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査並びに妊娠検査（該当する場合）] をスクリーニング時の評価項目とした。

薬物動態解析用の血漿検体は、試験期間中の規定した時点で採取した。安全性については、有害事象の観察又は報告、並びに身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値の変動について試験期間を通して観察した。

被験者の内訳

HD 実施患者6例及び CAPD 実施患者6例で完全な薬物動態データを得ることを想定して組み入れた。追加として、4例（CAPD 実施患者3例及び HD 実施患者1例）を組み入れた。

本剤を1回以上投与した全被験者16例を安全性解析対象集団とした。16例中15例（CAPD 実施患者9例中8例及び HD 実施患者7例）を薬物動態解析対象集団とした。13例（CAPD 実施患者8例及び HD 実施患者5例）を薬物動態評価可能対象集団とした。

用法・用量／ロット番号

生理食塩水を用いて最終容量を50 mL に調製し、輸液ポンプで30分間かけて各患者に対し本剤6 mg/kg を3回静脈内投与した。

ロット番号：340303A

診断／選択基準

18歳以上の男性又は女性で、透析用アクセスが施され、ハイフラックス透析膜で HD 及び CAPD の実施が週3回で安定した ESRD 患者を本試験の対象とした。治験参加に対し健康状態に問題がない（急性症状や衰弱症状などがみられていない）ことを治験責任医師が判断し、併用薬がある場合は治験薬投与前2週間以上一定用量を服用している患者を適格とした。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団は、本剤を1回以上投与され、少なくとも1日目の薬物動態用血液検体採取を完了したすべての患者とした。

HD 実施患者は、本剤の薬物動態解析を目的に1日目及び5日目に規定された10ポイント〔透析前、透析後、0.5時間（投与終了時）及び投与終了後1、2、4、6、8、12並びに16時間〕で血漿検体を採取した。CAPD 実施患者は、1日目に規定された10ポイント〔交換前、交換後、0.5時間（投与終了時）及び投与終了後1、2、4、6、8、12並びに16時間〕で血漿検体を採取した。2日目の薬物動態解析用の血漿検体として、1日目の本剤投与後24時間の時点ですべての患者から採取した。3日目の薬物動態解析用血漿検体として、HD 実施患者では規定された3ポイント〔透析前（1日目の本剤投与開始後48時間）、透析後及び0.5時間（投与終了時）〕で採取した。CAPD 実施患者では、3日目の血漿検体として、規定された3ポイント〔交換前（1日目の本剤投与開始後48時間）、交換後、及び0.5時間（投与終了時）〕で採取した。さらに HD 実施患者では、6日目（5日目の本剤投与開始後24時間）、7日目（5日目の本剤投与開始後48時間）及び8日目に規定された2ポイント〔透析前（5日目の本剤投与開始後72時間）及び透析後〕で本剤の薬物動態解析用血漿検体を採取した。CAPD 実施被験者では、6日目（5日目の本剤投与開始後24時間）及び7日目に規定された2ポイント〔交換前（5日目の本剤投与開始後48時間）及び交換後〕で本剤の薬物動態解析用血漿検体を採取した。

さらに、血清蛋白結合解析用検体を、1日目及び5日目の本剤投与後1時間及び6時間並びに試験最終日（CAPD 実施患者：7日目、HD 実施患者：8日目）の交換前又は透析前に採取した。

【安全性】

本剤を1回以上投与したすべての患者を安全性解析対象集団とした。安全性は、有害事象の観察又は報告及び身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図並びに臨床検査値の異常変動を試験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

統計学的手法は基本的に記述統計量を算出した。

【薬物動態】

収集した本剤の血漿中濃度の全データは、ノンコンパートメント法で解析した。以下の薬物動態パラメータを決定した： C_{max} 、透析前/交換前濃度 ($C_{min 1}$)、透析後/交換後濃度 ($C_{min 2}$)、 T_{max} 、AUC、 $AUC_{0-\infty}$ 、MRT、消失速度定数（以下、 Kel ）、 $t_{1/2}$ 、 F_u 、 V_d 、体重で補正した V_d (V_d/wt)、 V_{dss} 、体重で補正した V_{dss} (V_{dss}/wt)、 CL 、 CL_u 、体重で補正した CL_u (CL_u/wt)、累積係数及び体重で補正した CL (CL/wt)。記述解析量は評価及び解釈のために表に示した[資料5.3.3.3.7: REN0701]。薬物動態解析対象集団の濃度-時間データを要約して図示した[資料5.3.3.3.7: REN0701]。欠測データの補完は行わなかった。

【安全性】

安全性は、本剤を1回以上投与した全被験者として定義した安全性解析対象集団について評価した。安全性解析は、有害事象を要約し、臨床検査値のベースラインからの変化を要約した[資料 5.3.3.3.7: REN0701]。

結果**【被験者背景】**

治験実施計画書に規定したとおり、すべての被験者は感染症でない成人 ESRD 患者で、HD 実施中が7例及び CAPD 実施中が9例であった。16例の平均年齢は53歳（年齢範囲33～77歳）で、うち、男性が11例（69%）、女性が5例（31%）であった。平均 BMI は29.8 kg/m²（範囲：20～39 kg/m²）であった。概して、人口統計学背景及びその他の基準値については、人種を除いて HD 及び CAPD 群で同様であった。黒人の割合は、CAPD 実施（22%）に比べ HD 実施（71%）の方が高かった。

【薬物動態】

CAPD 実施患者に関しては、1日目及び5日目のいずれも投与終了時に、約0.5時間 [T_{max}（中央値）] で C_{max} に達した。1日目及び5日目の C_{max} は、それぞれ75.3 µg/mL 及び93.9 µg/mL であった。5日目の平均曝露量（AUC_{0-48 hr}）は2016 µg·hr/mL であり、1日目の AUC_{0-48 hr}（1354 µg·hr/mL）及び AUC_{0-∞}（1847 µg·hr/mL）よりも高く、累積係数は1.5であった。本剤の平均 t_{1/2}は26～27時間であった。本剤は、血漿蛋白と結合し、Fu は12%～13%であった。1日目及び5日目の V_d は、それぞれ9299 mL 及び8900 mL 並びに平均 CL は、それぞれ248.7 mL/hr 及び233.5 mL/hr であった。V_d/wt 及び V_{dss}/wt の平均値は、1日目及び5日目いずれにおいても約0.1 L/kg であった。5日目の本剤の C_{min 1} 及び C_{min 2} の平均値は、ほぼ同程度であった。

HD 実施患者の1日目及び5日目の T_{max}（中央値）は、いずれも約0.6時間であった。1日目及び5日目の C_{max} は、それぞれ69.0 µg/mL 及び81.6 µg/mL であった。5日目の AUC_{0-48 hr} は1813 µg·hr/mL であり、1日目の AUC_{0-48 hr}（1318 µg·hr/mL）より若干高く、1日目の AUC_{0-∞}（1865 µg·hr/mL）と同程度であり、累積係数は約1.4であった。本剤の t_{1/2}は28～36時間であった。本剤は、血漿蛋白と結合し、平均Fu は10～11%であった。1日目及び5日目の V_d は、それぞれ9902 mL 及び14176 mL、並びに CL は、それぞれ252.5 mL/hr 及び269.7 mL/hr であった。V_d/wt 及び V_{dss}/wt の平均値は、1日目と5日目のいずれも約0.1 L/kg であった。5日目の本剤の C_{min 1} 及び C_{min 2} の平均値は、それぞれ21.4 µg/mL 及び13.1 µg/mL であり、血液透析により本剤が除去されることが示された。

【安全性】

本剤6 mg/kg の反復静脈内投与は、安全性及び忍容性が良好であった。重篤な有害事象は報告されず、有害事象による投与中止例もなかった。

有害事象は、HD 実施患者7例中5例（71%）、CAPD 実施患者9例中6例（67%）に報告された。高頻度に報告された有害事象は、浮動性めまい及び頭痛であり、いずれも16例中3例（19%）に報告された。有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。HD 群の1例に重度の疲労が認めら

れたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、16例中4例（25%）に報告され、その内訳はHD群で7例中2例（29%）、CAPD群で9例中2例（22%）であった。HD群の1例に発現した軽度の疲労の治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定され、別の1例に発現した中等度の嘔吐及び軽度の浮動性めまいの治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。CAPD群の1例に発現した中等度の悪寒、頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加並びに別の1例に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びCPK増加は、副作用と判定された。

基準値上限の3倍を超えるCPK増加は、CAPD群の2例（いずれも有害事象）及びHD群の1例に認められた。CAPD群の2例には軽度の筋痙縮が報告された。その他の臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図は、安全性について注意すべき所見は認められなかった。

結論

HD実施中又はCAPD実施中の感染症でない成人ESRD患者を対象に本剤を反復投与した際の安全性及び忍容性は良好であることが示された。HD実施中又はCAPD実施中の成人ESRD患者を対象に本剤6 mg/kgの静脈内投与を3回実施した際の薬物動態プロファイルにより、CAPD実施中の患者では48時間ごと、HD実施中の患者では週3回透析後（48時間-48時間-72時間）の投与間隔が支持された。

2.7.6.2.16 非日本人末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験（DAP-4REN-03-06試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.8: 4REN0306]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の重度腎障害又は末期腎不全成人患者の治療における、ダプトマイシン静脈内投与時の薬物動態プロファイルの追加評価及びダプトマイシンの安全性及び有効性を対照薬と比較するための第IV相非盲検試験／DAP-4REN-03-06

治験責任医師／実施医療機関

本試験は米国内の12施設で開始した多施設共同試験であったが、4施設において患者が組み入れられた。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

公表文献

なし

治験期間

20 年 月 日（第1症例の組入れ日）～20 年 月 日（最終症例の最終来所日）

開発の相

第IV相

投与期間

患者は治験薬を14日間静脈内投与された。治験依頼者の承認後に必要に応じて、14日を超えて投与できることとした。

目的

【主要目的】

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者のうち、CLcr が30～50 mL/min で透析を実施していない患者、CLcr が30 mL/min 未満で透析を実施していない患者、持続的携帯型腹膜透析を実施中の末期腎不全患者、又は血液透析を実施中の末期腎不全患者を対象に、ダプトマイシン（以下、本剤）を静脈内投与した際の薬物動態の追加データを得る。

【副次目的】

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者のうち、CLcr が30～50 mL/min で透析を実施していない患者、CLcr が30 mL/min 未満で透析を実施していない患者、持続的携帯型腹膜透析実施中の末期腎不全患者、又は血液透析実施中の末期腎不全患者を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性及び有効性を対照薬と比較する。

治験デザイン

本試験は、CLcr が50 mL/min 以下の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象に、本剤を静脈内投与した際の薬物動態を追加評価し、本剤の安全性及び有効性を対照薬と比較するための第IV相無作為化非盲検多施設共同比較対照試験である。

腎機能及び登録時の治療に基づき、患者を以下のグループのいずれかに組み入れた。

- ・ グループ1 :CLcr が30～50 mL/min で透析を実施していない患者(以下、CLcr 30～50 mL/min 患者)
- ・ グループ2 : CLcr が30 mL/min 未満で透析を実施していない患者
- ・ グループ3 : 持続的携帯型腹膜透析実施中の末期腎不全患者（以下、腹膜透析患者）
- ・ グループ4 : 血液透析実施中の末期腎不全患者（以下、血液透析患者）

治験薬投与前72時間以内にスクリーニングを実施し、治験参加の適格性を判定した。試験前の検査として、前治療薬、既往歴、合併症、身体所見、バイタルサイン、身長、体重、心電図、複雑性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見、感染創から得た適切な検体のグラム染色、培養並びに感受性検査、血液培養検査及び臨床検査を実施した。

試験期間中は、バイタルサイン、CLcr、体重、複雑性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見、臨床検査値、有害事象、併用薬及び併用療法を評価した。

全患者の治験薬投与終了後0～3日目に投与終了時調査（EOT）を、投与終了後14～21日目に追跡有効性調査（TOC）を実施した。EOT 及び TOC では、身体所見、バイタルサイン、体重、複雑性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見、適切な検体の培養（実施可能な場合）、臨床検査値、有害事象、併用薬及び併用療法を評価した。

患者の内訳

本試験の目標組入れ例数は72～108例〔本剤投与群：48～72例、対照薬投与群：24～36例（2:1に無作為割付け、腎機能により層別）〕とした。定常状態薬物動態解析対象集団（SSPP）への選択基準に合致する本剤投与患者を各グループ6例以上組み入れる計画であった。

本試験は登録遅延を理由に早期に終了した。試験終了時には、13例が投与された（本剤投与：8例、対照薬投与：5例）。13例中11例はグループ4の患者で、グループ1及び2は各1例であった。入手可能な限られたデータに基づき、有効性及び薬物動態のデータを示した。安全性については全例の評価結果を示した。

用法・用量／ロット番号

各グループの本剤投与群に無作為に割り付けられた患者には以下の用法用量で本剤を約30分間かけて静脈内投与した。

- ・ グループ1：24時間間隔で4 mg/kg
- ・ グループ2及び3：48時間間隔で4 mg/kg
- ・ グループ4：入院時48時間間隔で4 mg/kg、外来時血液透析とともに4 mg/kg を週3回

ロット番号：010853A、340303A

対照薬であるバンコマイシン、オキサシリン／ナフシリン及びセファゾリンは、製造元で承認されたガイドラインに従い静脈内投与した。

診断／選択基準

18歳以上の男性又は女性で、BMI が18.5～40 kg/m²、かつグラム染色によりグラム陽性と同定された本剤感受性菌による感染が確定診断されている又は疑われる複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を、本試験の対象とした。透析を実施していない患者については、実体重を用いてCockcroft-Gault式により算出したCLcrが50 mL/min以下である患者を対象とした。末期腎不全患者で血液透析を実施している場合は、血液透析の頻度が3ヵ月以上週3回で安定している患者を対象とした。末期腎不全患者で持続的携帯型腹膜透析を実施している場合は、腹膜透析の頻度が3ヵ月以上で安定している患者を対象とした。

菌血症、骨髄炎又は心内膜炎を合併している患者、感染創で緊急の外科的処置が必要な疾患、直腸周囲膿瘍又は汗腺炎、第3度熱傷、多重感染による遠位部位潰瘍、肺炎又は異物感染の患者は除外した。

評価基準

【有効性】

本剤又は対照薬を投与したすべての患者をITT解析対象集団とした。有効性は、感染症の臨床所見に対する一連の評価及び培養結果により評価した。

【安全性】

本剤又は対照薬を投与したすべての患者を安全性解析対象集団とした。安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値の変動を試験期間を通してモニタリングし評価した。

統計計画及び解析

統計学的手法は記述統計量を算出した。

【薬物動態】

薬物動態パラメータは、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL 、 V_d 、 V_{dss} 、 MRT 及び $t_{1/2}$ である。

【有効性】

有効性の解析は、EOT 及び TOC における臨床効果を要約した。

【安全性】

安全性解析は、すべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象について要約した。

結果

【被験者背景】

患者13例の内訳は、血液透析実施中の末期腎不全患者11例（本剤投与7例、対照薬投与4例）、 CL_{Cr} が30～50 mL/min の本剤投与の患者1例、 CL_{Cr} が30 mL/min 未満の対照薬投与の患者1例であった。平均年齢は、本剤群及び対照薬群で、それぞれ54.1歳及び48.4歳で、年齢範囲は29～66歳であった。女性は、本剤群8例のうち4例（50.0%）、対照薬群5例のうち4例（80.0%）であった。また、黒人は、本剤群8例のうち4例（50.0%）、対照薬群5例のうち3例（60.0%）であった。平均BMI は、本剤群8例及び対照薬群5例で、それぞれ25.7 kg/m²及び31.0 kg/m²であった。

【有効性】

TOC の臨床効果は、13例のうち10例で治癒又は改善を示した。残り3例は評価不能（1例）又は追跡不能（2例）であった。本剤群では、8例のうち3例（37.5%）で治癒、3例（37.5%）で改善を示したが、残りの2例では効果は認められなかった。対照薬群では、5例のうち4例（80%）に治癒が認められたが、残りの1例では効果は認められなかった。

【薬物動態】

本剤投与8例のうち7例で薬物動態の結果が得られた。7例すべてから1日目の薬物動態データが得られ、このうち2例は1日目以降のデータも得られた。 CL_{Cr} 30～50 mL/min 患者1例の平均 $t_{1/2}$ （5投与日の平均）は、11.6時間であったのに対し、血液透析患者すべての平均 $t_{1/2}$ は、19.7時間であった（全時点）。この $t_{1/2}$ の延長は、 CL のわずかな減少（ CL_{Cr} 30～50mL/min 患者：7.0 mL/min/kg、

血液透析患者：5.7 mL/min/kg)、MRTの延長 (CLcr 30~50mL/min 患者：16.1時間、血液透析患者：27.8時間) 及び V_{dss} の増加 (CLcr 30~50mL/min 患者：92 mL/kg、血液透析患者：153 mL/kg) に関連していると考えられた。平均 C_{max} は、CLcr 30~50 mL/kg 患者 (1例、53.6 $\mu\text{g/mL}$) 及び血液透析患者 (55.2 $\mu\text{g/mL}$) で同程度であった。しかしながら、平均 AUC_{0-last} は、CLcr 30~50 mL/min 患者 (1例) [462 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (5投与日の平均)] に比べ、血液透析患者 (6例) (556 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) でやや高かった。

【安全性】

有害事象は、本剤群8例のうち5例 (62.5%) に、対照薬群5例のうち5例 (100%) にみられた。高頻度に報告された有害事象は、高カリウム血症 [本剤群：2例 (25.0%)、対照薬群：1例 (20.0%)]、悪心 [本剤群：2例 (25.0%)、対照薬投与群：1例 (20.0%)] 及び嘔吐 [本剤投与群：1例 (12.5%)、対照薬群：2例 (40.0%)] であった。本剤群で2例以上に報告された他の事象は、不安、徐脈、便秘、呼吸困難、低血糖であり、いずれも8例のうち2例 (25.0%) に発現した。ほとんどの有害事象は軽度から中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群8例のうち2例 (25.0%) 及び対照薬群5例のうち2例 (40.0%) にみられた。本剤群での副作用は、1例に便秘、悪心、高カリウム血症及び腎不全が、他の1例に四肢痛及び頭痛が認められた。対照薬群での副作用は、難聴、耳鳴、四肢膿瘍及び発疹であった。

重篤な有害事象は、本剤群8例のうち3例 (37.5%) に、対照薬群5例のうち1例 (20.0%) に報告された。このうち本剤群で心筋梗塞を罹患した1例が死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による投与中止例は、本剤群ではなかった。対照薬群では、1例が耳鳴及び難聴により投与を中止し、バンコマイシンとの因果関係は「どちらともいえない」と判定された。

有害事象として報告された臨床検査値及びバイタルサインの異常変動のうち、本剤群1例にみられた中等度の高カリウム血症のみが治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。

結論

血液透析患者を含む腎障害を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症患者への本剤4 mg/kg の投与は、限られた人数ではあるが、忍容性は良好であった。

本試験で報告された薬物動態の結果は、血液透析実施中の末期腎不全患者においてこれまでに報告された結果と一致していた。血液透析実施中の末期腎不全患者は、透析を実施していない腎不全患者に比べて、CLは低く、 $t_{1/2}$ は長く及びAUCは高かった。

2.7.6.2.17 非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（DAP-PEDS-05-01試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.9: PEDS0501]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のために標準的な抗菌剤療法を受けている小児患者（2～17歳）を対象に、ダプトマイシン4 mg/kg を単回投与した際の薬物動態の評価／DAP-PEDS-05-01

治験責任医師／実施医療機関

本治験は多施設共同試験として米国の3施設で実施した。

[Redacted]

公表文献

なし

治験期間

20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日（第1症例の組入れ日）～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日（最終症例の最終確認日）

開発の相

第I相

投与期間

ダプトマイシン（以下、本剤）4 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与した。治験薬投与前48時間以内に患者の適格性の有無について確認し、投与24時間後までモニタリングした。その後、8日目に電話で患者（若しくは必要に応じて親／法定代理人）と連絡を取り、有害事象、併用薬、

併用処置について評価した。

目的

【主要目的】

標準的な抗菌剤療法を受けているグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の小児患者3群（2～6歳、7～11歳及び12～17歳）を対象に、本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する。

【副次目的】

小児患者に本剤を静脈内単回投与した際の忍容性を評価する。

治験デザイン

本治験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の小児患者（2～17歳）30例を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を評価する第Ⅰ相多施設共同非盲検非対照単回投与試験である。患者を年齢に基づき第1群（12～17歳）、第2群（7～11歳）、第3群（2～6歳）に分けて順次登録した。第1群に組み入れられた最初の4例の投与及び追跡臨床検査後、治験依頼者及び治験責任医師は患者の忍容性情報を検討し、第2群登録開始の可否を判断した。同様に、第2群の最初の4例の忍容性情報を検討した後に第3群への登録を開始した。

投与前48時間以内に、病歴、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査等のスクリーニング検査を実施した。適格例に対して、グラム陽性菌感染症の標準治療として投与されていた抗菌剤に加え、1日目に本剤4 mg/kg（30分かけて静脈内投与）を単回投与した。薬物動態解析用の血漿、血清及び尿検体を試験期間中の特定の時点で採取した。本剤投与後24時間は、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査等で患者をモニタリングし、さらに投与後7日目（8日目）に患者と連絡を取り、有害事象、併用薬及び併用処置について評価した。

被験者の内訳

本試験にはグラム陽性菌感染症が疑われる患者を最高30例まで組み入れる計画で、年齢群ごとに8例の薬物動態データを入手できるよう患者を組み入れることとした。治験実施計画書では2歳児を2例以上、3歳児を2例以上組み入れることと規定した。

合計33例が登録され、25例が本剤の単回投与を受けた。内訳は第1群（12～17歳）8例、第2群（7～11歳）8例、第3群（2～6歳）9例であった。輸液ポンプの不具合により、第3群の1例に本剤4 mg/kg 全量を投与することができなかつたため、予備患者1例を本群に追加で組み入れた。3歳児を2例以上組み入れることとした規定は、2歳児及び4歳児が適正数組み入れられたため途中で除外した。

本剤を投与された25例全例から得られたデータを安全性解析の対象とした。また、本剤4 mg/kg 全量を投与された24例から得られたデータを用いて薬物動態解析を実施した。

用法・用量／ロット番号

本剤4 mg/kg を25 mL (2～6歳) 又は50 mL (7～17歳) の生理食塩水で希釈し、シリンジポンプを用いて30分かけて単回静脈内投与した。投与液量が異なることから、注入速度を2～6歳では0.83 mL/min、7～17歳では1.67 mL/min とし、すべての患者で本剤全量を30分かけて投与した。

ロット番号：010853A 及び340303A

診断／選択基準

年齢2～17歳の男女で、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）を有し、治療のため標準的な抗菌剤療法を受けている患者を本試験の対象とした。Schwartz の式[資料5.4: 55]により算出した CL_{cr} は80 mL/min/1.73 m²以上、CPK 値は基準値範囲内、BMI（体格指数：body mass index）は年齢における5～95パーセンタイル以内とした。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団は、本剤4 mg/kg を全量投与された患者全例とした。本剤の血漿中薬物動態評価用の血漿検体を投与前、投与終了後5、10、15及び30分並びに1、2、4、6、10及び24時間に採取した。尿は、トイレ訓練をした任意の患者から治験薬の投与前並びに投与開始後0～6、6～12及び12～24時間に採取した。

【安全性】

安全性解析対象集団は、全量投与されたかどうかを問わず、本剤を投与された患者全例とした。安全性は、有害事象の観察や報告に加え、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査の変化を試験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

統計学的手法は主に記述統計を用いた。

以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出した； C_{max} 、 T_{max} 、 C_{24hr} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 、 CL 、 CL_r 、 Fe 、 V_d 、 V_{dss} 、 MRT 、 $t_{1/2}$ 及び血清蛋白結合率。尿検体についても本剤の代謝物の解析を行った。 CL 、 CL_r 、 $t_{1/2}$ 及び V_{dss} について、ベースライン因子〔年齢、BMI 及び体表面積（BSA）〕との関連性を評価するため回帰分析を実施した。

さらに、 CL と CL_{cr} との間でも回帰分析を実施した。

安全性解析では、有害事象を要約するとともに、臨床検査データ、バイタルサイン測定値及び12誘導心電図所見のベースラインからの変化量を集計した。

結果

【患者背景】

登録例33例のうち、8例（スクリーニング時の不適格例が7例、参加拒否が1例）は本剤を投与されなかったため、本剤を単回投与されたのは合計25例であった。投与例全25例の結果より、第1群（12～17歳）は、平均年齢15.3歳（範囲：14～16歳）、平均身長174.7 cm、平均体重70.3 kg、平均BMI 23.1 kg/m²、第2群（7～11歳）は、平均年齢10.2歳（範囲：9～11歳）、平均身長144.1 cm、平均体重39.7 kg、平均BMI 18.9 kg/m²、第3群（2～6歳）は、平均年齢4.5歳（範囲：2～6歳）、平均身長104.8 cm、平均体重17.4 kg、平均BMI 15.9 kg/m²であった。薬物動態解析に含めた24例（各群8例）において、BSAは、第1、2及び3群でそれぞれ52.0、35.4及び20.2 m²であった。身長、体重、BSA及びBMIは各群間で年齢が低くなるに応じて低下した（すなわち、低年齢の患者で低値となった）。患者の大半は白人（25例中19例、76%）であり、男性（11例、44%）と女性（14例、56%）の割合は同程度であった。ベースライン時のCL_{Cr}の平均値と中央値は年齢が低くなるに従って上昇し、平均値は第1群、第2群及び第3群でそれぞれ134.8、151.7及び163.6 mL/min/1.73 m²となった。すなわち、CLは最低年齢群で最大であった。

【薬物動態】

各年齢群における本剤の血漿中薬物動態パラメータの概要を[表2.7.6: 22]に示す。最高年齢群と比較してより低年齢の群では本剤の平均濃度が低値で推移した。このためC_{max}とAUCは第1群と比較して第2群と第3群ではより低値であった。いずれの群も投与終了時にC_{max}に至った（T_{max}中央値は0.58時間）。CL/wt及び体重で補正したCL_r（以下、CL_r/wt）は、第2群及び第3群と比較して第1群で低く、平均t_{1/2}は、低年齢である第2、3群より第1群で最も長かった。投与後24時間以内に本剤の約60%が未変化体で排泄された。本剤のFe（59%～62%）は3群すべてで同程度であった。さらに、尿中に排泄された代謝物の割合（代謝物M-1、M-2、M-3、M-4の合計）は3群すべてで同程度であった（第1、第2及び第3群でそれぞれ5.4%、5.0%及び7.2%）。

本剤の血清蛋白結合率は高く（約90%）、3群すべてで同程度であった。V_{dss}/wtの平均値は140 mL/kg未満で、高い血清蛋白結合率に見合うものであった。V_{dss}/wtは、より高年齢である第1、2群と比較して最低年齢群（第3群）で最も高かった。

表 2.7.6: 22 ダブトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ平均値（標準偏差）の概要
（PK 集団）

薬物動態パラメータ：	第1群 12～17歳 (N=8)	第2群 7～11歳 (N=8)	第3群 2～6歳 (N=8)
AUC _{0-∞} (μg•hr/mL)	385.09 (69.69)	279.91 (138.5)	204.33 (66.24)
C _{max} (μg/mL)	50.55 (10.56)	45.78 (10.78)	39.09 (6.26)
T _{max} ^a (hr)	0.58 (0.58, 0.77)	0.58 (0.58, 0.67)	0.58 (0.58, 0.75)
t _{1/2} (hr)	7.84 (1.22)	5.29 (1.67)	5.11 (1.89)
CL/wt (mL/hr/kg)	10.72 (2.23)	16.51 (5.66)	21.54 (7.21)
CL _r /wt (mL/hr/kg)	7.29 (2.03)	9.41 (2.69)	17.42 (8.05)
Fe (%)	61.78 (2.38)	59.35 (5.54)	60.44 (13.08)
% Bound	88.85 (1.01)	91.52 (4.47)	91.72 (1.80)
V _{dss} /wt (mL/kg)	106.31 (19.12)	110.91 (21.10)	136.25 (21.41)

^a 示したデータは、中央値（最小値, 最大値）である。

予測変数（年齢、体重、BMI、BSA 及び CL_{cr}）と薬物動態パラメータ（AUC_{0-∞}、C_{max}、CL、t_{1/2}、V_{dss} 及び CL_r）との関連性を判断するため個々の回帰分析を追加で実施した。CL 及び V_{dss} は、年齢、体重及び BSA との間に、AUC は、体重及び BMI との間に、さらに C_{max} は BMI との間に強い正の相関が認められた。

【安全性】

本剤4 mg/kg の単回静脈内投与は2～17歳の小児で安全であり、忍容性は良好であった。重篤な有害事象は報告されず、有害事象のために試験を中止した患者はいなかった。

年齢群間で有害事象の発現率又はプロフィールに臨床的に問題となる差は認められなかった。25例中、各群2例の合計6例（24%）で1件以上の有害事象が報告された。報告された有害事象はすべて軽度であり、中等度又は重度の有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害に分類される事象で、25例中、下痢が2例（8%）並びに悪心、上腹部痛及び舌障害が各1例（4%）であった。その他の有害事象では、注入部位反応、注射部位反応及び頭痛が各1例（4%）報告された。このうち注入部位反応（静脈カテーテルによる浸潤）のみ、本剤との因果関係が治験責任医師によって「たぶんあり」と判定された。

各群2例が有害事象を発現しており、年齢群間で有害事象発現率に差は認められなかった。胃腸障害に分類される事象の発現率も同程度で、第1群及び第2群で各1例、第3群で2例であった。その他、いずれの群においても特に発現頻度の高い事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の評価では、安全性に関わる問題は認められなかった。臨床的に問題となる CPK 上昇を呈した患者は認められず、骨格筋系又は末梢神経系の有害事象も報告されなかった。

結論

小児患者において本剤の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。全般的に、青年期（12～17歳）における薬物動態プロファイルは、健康成人における薬物動態プロファイルと同様であった。しかし、より低年齢の群では、体重で補正したクリアランスが上昇した一方で、曝露量（ C_{max} 及び AUC）及び $t_{1/2}$ が青年期と比較して減少した。

これらの結果から、最低年齢群の小児患者では、用量変更が必要であるかどうかを判断するためさらなる試験の実施が必要であると考えられた。

2.7.6.2.18 非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（DAP-PEDS-07-02試験）

治験総括報告書[資料5.3.3.3.10: PEDS0702]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のために標準的な抗菌剤療法を受けている小児患者（2～6歳）を対象に、ダプトマイシンを単回投与した際の薬物動態プロファイル及び安全性の評価／
DAP-PEDS-07-02

治験責任医師／実施医療機関

本治験は多施設共同試験として米国の6施設が参加し、以下の4施設で実施した。

[Redacted text]

公表文献

なし

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終確認日）

開発の相

第I相

投与期間

ダプトマイシン（以下、本剤）投与前48時間以内に患者の適格性について確認し、投与24時間後までモニタリングした。その後試験8日目に電話で患者（若しくは必要に応じて親／法定代理人）と連絡を取り、有害事象、併用薬及び併用処置について評価した。

目的

【主要目的】

標準的な抗菌剤療法を受けているグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の小児患者（2～6歳）を対象に、本剤8 mg/kg を1時間かけて、若しくは10 mg/kg を1時間又は2時間かけて単回静脈内投与した際の薬物動態データを評価する。

【副次目的】

標準的な抗菌剤療法を受けているグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の小児患者（2～6歳）を対象に、本剤8 mg/kg を1時間かけて、若しくは10 mg/kg を1時間又は2時間かけて単回静脈内投与した際の安全性を評価する。

治験デザイン

本治験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の2～6歳の小児患者12～24例において本剤の薬物動態及び安全性を評価する第1相多施設共同非盲検単回投与試験である。患者を実施が連続する2つの群に順次登録した。第1群には6～12例の患者を組み入れ、本剤8 mg/kg を1時間かけて投与した。第2群には6～12例の患者を組み入れ、本剤10 mg/kg を1時間又は2時間かけて投与した。第2群の投与時間は、本剤8 mg/kg 投与後に観察された薬物動態プロファイルに基づき決定した。第1群から登録を開始し[組入れ目標は2～3歳児を2例以上、4～6歳児を2例以上とした（第2群でも同様の目標を用いた）、第1群に組み入れられた最初の6例が臨床検査及び追跡調査来院を終えた時点で、治験責任医師及び治験依頼者の医学・薬物動態部門代表者が関連のある薬物動態データ及び安全性データを検討し、12例まで組入れを継続するか否かを判断した。第1群の試験終了後、第1群から得られた薬物動態データ及び安全性データを検討し、第2群での投与時間を決定した。第2群に組み入れられた最初の6例が臨床検査と追跡調査来院を終えた後に、関連のある薬物動態データ及び安全性データを検討し、12例まで組入れを継続するか否かを判断した。

治験薬投与前48時間以内に、患者背景、病歴、身体所見、バイタルサイン、簡略的な神経学的検査、12誘導心電図、臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、血清クレアチニン、CPK）等のスクリーニング検査を実施した。薬物動態解析用の血漿検体を、投与開始後24時間までの特定の時点で採取した。本剤投与後24時間は、身体所見、バイタルサイン、簡略的な神経学的検査、12誘導心電図、臨床検査等で患者の安全性をモニタリングし、さらに投与後7±2日目（試験8日目）に患者と連絡を取って有害事象、併用薬、併用処置について評価した。

被験者の内訳

グラム陽性菌感染症が疑われ、標準的な抗菌剤療法を受けている患者を24例まで本試験に組み入れることとした。

合計12例が登録され（第1群6例、第2群6例）、全例が本剤の単回投与を受けた。12例全例から得られたデータを薬物動態解析及び安全性解析の対象とした。

用法・用量／ロット番号

本剤8 mg/kg 又は10 mg/kg を25 mL の生理食塩水で希釈し、シリンジポンプを用いて1時間又は2時間かけて単回静脈内投与した。本剤全量を注入するための注入速度は、すべての患者で、1時間投与では0.42 mL/min、2時間投与では0.21 mL/min とした。

ロット番号： 561653F

診断／選択基準

年齢2～6歳の男女で、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）を有し、標準的な抗菌剤療法を受けている患者を本試験の対象とした。その他の基準として、臨床的に安定していること、また、登録前72時間以内に血行動態不安定が認められず、腎や肝に障害の既往又はエビデンスがなく、Schwartz の式で算出した CL_{Cr} が80 mL/min/1.73 m²以上、CPK 値が基準値上限 (ULN) の2倍未満、さらに、使用できる静脈ライン（又はこれに相当する静脈内投与のための手段）が試験1日目の投与前に2本確保されていることとした。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団は、本剤8 mg/kg 又は10 mg/kg を全量投与された患者全例とした。本剤の血漿中薬物動態評価用の血漿検体を、投与開始後0分（投与前）、30分（投与中）、60分（1時間投与では投与終了後2分以内又は2時間投与では投与中）及び120分（2時間投与では投与終了後2分以内）並びに4、7、12及び24時間に採取した。

【安全性】

安全性解析対象集団は、全量投与されたかどうかを問わず、本剤を投与された患者全例とした。

安全性は、有害事象の観察や報告に加え、身体所見、神経学的検査所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査の変化を試験期間を通してモニタリングした。

統計手法

統計学的手法は主に記述統計を用いた。

薬物動態解析は検証済みのソフトウェア WinNonlin (Version 5.2) を用い、ノンコンパートメント法により実施した。個々の患者の濃度対時間プロファイルの解析では実際の検体採取時刻を用

いた。AUCの算出は、WinNonlinのlinear-up、log-down機能を用いて行った。以下の薬物動態パラメータを算出した； C_{max} 、 T_{max} 、最終検体採取時点における血漿中濃度（ C_{last} ）、最終検体採取時刻（ T_{last} ）、 AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 V_d 、 V_{dss} 、 CL 、投与後0から最終検体採取時点までのMRT（ MRT_{0-last} ）及び投与後0から無限大時間までのMRT（ $MRT_{0-\infty}$ ）。

安全性解析では、有害事象を要約するとともに、臨床検査データ、バイタルサイン測定値及び心電図所見のベースラインからの変化量について集計した。

結果

【患者背景】

12例全例が本剤の単回投与を受けた。身長、体重及びBMI（体格指数：body mass index）は、いずれの群も患者の年齢に応じて変化し、最年少の患者で最小値となった。投与例12例の結果より、第1群（8 mg/kg）は、平均年齢3.85歳（範囲：2.1～6.5歳）、平均身長99.48 cm、平均体重15.87 kg、平均BMI 15.85 kg/m²、第2群（10 mg/kg）は、平均年齢4.43歳（範囲：3.0～6.2歳）、平均身長104.43 cm、平均体重17.18 kg、平均BMI 15.72 kg/m²であった。投与例の大半が黒人又はアフリカ系アメリカ人（12例中7例、58%）であり、4例（33%）が白人であった。組み入れられた男性（7例、58%）の割合は女性（5例、42%）より若干高かった。

【薬物動態】

本剤の濃度は投与開始後急速に上昇し、8 mg/kg 投与時では平均 C_{max} 68.42 µg/mL、10 mg/kg 投与時では平均 C_{max} 79.18 µg/mL に達した。 T_{max} の中央値は約1時間、すなわち両用量における投与終了時であった。本剤の平均 $t_{1/2}$ は2用量間で変化せず、8 mg/kg で5.4時間、10 mg/kg で5.7時間であった。

同様に、本剤の CL と V_d についても2用量間で有意な差はなく、本試験で検討した用量及び年齢群において本剤の薬物動態の線形性が示された。 C_{max} 及び AUC は、用量の25%増加（8 mg/kg から10 mg/kg への増加）に伴い、それぞれ約16%及び28%増加した。

【安全性】

本剤8 mg/kg 又は10 mg/kg の単回静脈内投与は2～6歳の小児で安全であり、忍容性は良好であった。第2群の1例で重篤な有害事象（兎径部膿瘍）が1件報告されたが、治験薬投与との因果関係はないと判定された。有害事象のために試験を中止した患者はいなかった。

12例中、第1群の2例及び第2群の4例の合計6例（50%）に1件以上の有害事象が報告された。これらの有害事象はすべて軽度から中等度であった。最も高頻度に報告された有害事象は扁桃肥大で、第2群の患者6例中2例（33.3%）で報告された。各群1例で報告されたその他の事象は、耳垢栓塞、カテーテル合併症、易刺激性、兎径部膿瘍、体温上昇、四肢痛、頭痛、感覚鈍麻、咳嗽、皮膚乾燥、そう痒症及び静脈炎であった。このうち第2群で報告された頭痛及び静脈炎は、本剤投与との因果関係が治験責任医師により否定されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の評価では、安全性に関わる問題は認められなか

った。臨床的に問題となる CPK 上昇を呈した患者はいなかった。

結論

2歳から6歳までの小児患者への本剤8 mg/kg 及び10 mg/kg の単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。本剤の薬物動態は、本試験で検討した用量範囲において線形であり予測可能と考えられた。

2.7.6.2.19 非日本人健康被験者を対象としたシンバスタチンとの薬物相互作用試験
(DAP-STAT-01-10試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: STAT]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

Zocor[®] (シンバスタチン) 投与中の被験者を対象にダプトマイシンを反復投与した際の安全性を評価した無作為化二重盲検試験／DAP-STAT-01-10

治験責任医師／実施医療機関

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

公表文献

なし

治験期間

20■■年■■月■■日 (第1症例の組入れ日) ～20■■年■■月■■日 (最終症例の最終来所日)

開発の相

第 I 相

投与期間

14日間

目的

【主要目的】

シンバスタチンを40 mg/日で継続投与中の被験者を対象とし、ダプトマイシン (以下、本剤) を1日1回14日間投与した際の安全性を評価する。

【副次目的】

本剤の C_{24 hr} を本剤の他試験のデータと比較する。シンバスタチン濃度も同時に測定する。

治験デザイン

本試験は、年齢30歳以上でシンバスタチンを40 mg/日で継続投与中の患者を対象とし、本剤の安全性を評価する二重盲検無作為化比較対照反復投与試験である。本剤4 mg/kg 又は生理食塩水を約30分間で1日1回14日間静脈内投与する群へ、同数の被験者を無作為に割り付けた。全例で、Zocor[®]の添付文書で推奨されている、シンバスタチン40 mg 錠の1日1回（夕方）経口投与を継続した。

試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。有害事象及び併用薬を、1～15日目に連日評価し、前治療薬はスクリーニング時（-14～-2日目）及びベースライン時（-1日目）にも評価した。血液一般検査、血液生化学検査及び血液凝固検査（PTT/INR）用の検体は、スクリーニング時、初回投与前日（-1日目）の夕方、5、9、14日目及び試験終了時（15日目）に採取した。CPK の測定をスクリーニング時、-1日目、各投与日（1～14日目）及び15日目に実施した。尿検査をスクリーニング時、-1、5、9、14及び15日目に実施した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数及び体温）をスクリーニング時、-1～15日目に測定した。身体所見の評価をスクリーニング時、-1日目及び15日目に実施した。12誘導心電図所見検査をスクリーニング時、-1、1、7及び13日目の投与後15分以内並びに15日目の退所前に実施した。

本剤及びシンバスタチンの血漿中濃度測定用血液検体を1、5、9及び14日目の静脈内投与前に採取した。

被験者の内訳

計画時、シンバスタチンを40 mg/日で継続投与中の24例を登録することとした。実際には、合計20例を登録し、解析対象とした。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。1バイアルあたりの含有量はダブトマイシンとして500 mg であった。本剤4 mg/kg を約30分かけて点滴静脈内投与した。

本剤のロット番号：680413A

Zocor[®]（シンバスタチン）は、製造業者の包装による90錠入り使い捨て瓶を単位として供給された。シンバスタチン40 mg を水240 mL とともに経口投与した。

シンバスタチンのロット番号：L1214

生理食塩水のロット番号：J1P901

診断／選択基準

年齢が30歳以上で試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、体重が150 kg 未満、BMI が18～30 kg/m²で、シンバスタチンを40 mg/日で3ヵ月間継続投与中の男女を適格例とした。Cockcroft-Gault の式（理想体重を使用）により算出した CLcr が70 mL/min 以上、CPK 値が基準値上限の1.5倍以下とした。妊娠の可能性のある女性では、血清妊娠検査が陰性であり、妊娠又は授乳を避け、投与中及び投与後少なくとも24時間は信頼性が高い避妊法の実施に同意する者を参加可能とした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、治験薬投与前2週間は用法・用量が一定であることとした。

評価基準

【安全性】

安全性は、有害事象モニタリング、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図所見、CPK 測定及び標準的な臨床検査を治験薬投与前、投与中、投与終了時に評価した。治験薬を投与した全例を安全性解析対象集団とした。

【薬物濃度解析】

全例の1、5、9及び14日目の本剤及びシンバスタチンの血漿中濃度データを解析し、表に要約した。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリー変数には頻度と割合を算出した。

安全性は、治験薬を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団のデータを要約した。本剤群及び生理食塩水群で発現した有害事象を、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査データは、計画された採取ポイントの検体をベースライン（試験開始前日夕方の最終測定時）からの変化量及び変化率を時点ごとに要約した。推移表には、ベースラインと各検体採取時の検査値を比較して臨床検査値の変動を示した。バイタルサインは、各投与群別、計画評価時点別（ベースライン時及び1～15日目）に要約した。ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見は状態（スクリーニング時及びベースライン時：正常／異常／未実施、試験終了時：変化あり／変化なし／未実施）を要約した。12誘導心電図所見は、スクリーニング後検査時点別に状態（正常、異常 - 臨床的に重要でない、異常 - 臨床的に重要）を要約した。

結果

【安全性】

本剤や HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与時には CPK 増加が認められており、両剤とも骨格筋や CPK 値に対する影響が考えられるため、本試験では、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるシンバスタチン併用投与時の安全性を評価した。

本剤群の10例中2例 (20.0%)、生理食塩水群の10例中3例 (30.0%) で発現した有害事象が3件ずつ認められた。本剤群の1例で一過性の血圧上昇が発現した。本事象 (高血圧 NOS) は軽度で本剤との因果関係は「なし」と判定された。他の1例では高血圧 NOS 及び高血糖 NOS が認められた。本症例には高血圧の既往歴があり、治療薬としてフォシノプリルナトリウムとクロニジンを服用中であった。さらに、Ⅱ型糖尿病でインスリン投与中であった。高血圧 NOS と高血糖 NOS は軽度の事象であった。治験薬との因果関係は、高血圧 NOS が「どちらともいえない」、高血糖 NOS が「なし」と判定された。生理食塩水群では、高血糖 NOS、浮動性めまい (回転性眩暈を除く)、右上肢の蜂巣炎が各1例で発現した。これらはいずれも軽度の事象であった。治験薬との因果関係は、浮動性めまい (回転性眩暈を除く) が「どちらともいえない」、蜂巣炎と高血糖 NOS が「なし」と判定された。有害事象による中止例はなかった。試験期間中に死亡例や重篤な有害事象もなかった。血液一般検査、血液生化学検査及び血液凝固検査のほとんどの項目で、ベースライン時から15日目にかけての平均変化はわずかであった。各被験者で認められた臨床検査値異常で、治験責任医師が臨床的に重要と判断したものはなかった。バイタルサイン及び12誘導心電図所見の変化はわずかであった。生理食塩水群で蜂巣炎が発現した被験者を除き、身体所見にはベースライン時から変化はなかった。

【薬物濃度解析】

5、9及び14日目における本剤のトラフ濃度は、大半の被験者で3~7 µg/mL であった。1例で、本剤濃度が5及び9日目に定量下限濃度を下回ったが、クロマトグラフ上で識別可能なピークが複数認められた。これらの本剤のトラフ濃度は、他の第 I 相試験で同用量の本剤を投与した際に得られた結果と同程度であった。また、シンバスタチン濃度データは、全例が試験期間中にシンバスタチン投与を受けたことを示すものであった。

結論

シンバスタチン (40 mg) を1日1回継続投与中の被験者に対して本剤4 mg/kg を1日1回14日間投与した際、生理食塩水とシンバスタチンを投与した被験者と比較して有害事象、臨床検査値 (CPK 値を含む)、バイタルサイン及び12誘導心電図所見の変動がより高頻度に発現することはなかった。シンバスタチン40 mg を1日1回継続投与中の被験者への、本剤の4 mg/kg の併用投与は安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.20 非日本人健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験 (DAP-DIW-01-08試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: DIW]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

ワルファリンの薬物動態及び薬力学に対するダプトマイシンの影響／DAP-DIW-01-08

治験責任医師／実施医療機関

██████████
██████████████████
████████████████████
██████████

公表文献

なし

治験期間

20██年█月█日 (第1症例の組入れ日) ～20██年█月█日 (最終症例の最終来所日)

開発の相

第I相

投与期間

試験期間は26日間で、ダプトマイシン (以下、本剤) を9日間、生理食塩水を9日間投与した。ワルファリンは2回投与した。

目的

健康被験者で、ダプトマイシン定常状態下においてワルファリンを単回投与したときの、R-及びS-ワルファリン鏡像異性体エナンチオマーの薬物動態及びワルファリンの薬力学に対する本剤の影響を検討する。

治験デザイン

試験1日目の本剤投与前21日～2日にスクリーニング検査を実施して、被験者の適格性を確認した。被験者を-2日目夕方に治験実施医療機関へ入所させた。-1日目の午前中に試験手順と24時間尿採取等の臨床検査用検体採取を開始した。臨床検査データは1日目の投与前に入手することとした。適格性確認後、被験者を各投与群へ無作為に割り付けた。16例に対して9日間の静脈内投与 (1～9日目及び17～25日目) を7日間のウォッシュアウト期間をはさみ、2回実施した。同16例中8例

を、第1投与期に本剤6 mg/kg を24時間間隔で静脈内投与し、第2投与期に生理食塩水を投与する投与群 (A 群) へ、残りの8例を、第1投与期に生理食塩水、第2投与期に本剤6 mg/kg を24時間間隔で静脈内投与する投与群 (B 群) へ無作為に割り付けた。全例に対して、各投与期の第5回投与時 (5及び21日目) にワルファリン25 mg を単回経口投与した。

4及び5日目、さらに20及び21日目に薬物動態測定用血漿検体を全例で採取した。薬物動態測定用検体は静脈内投与開始30分前、約0.25時間 (投与中)、投与終了時 (約0.5時間)、投与開始後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及び24時間の各時点で採取した。さらに、薬物動態測定用の追加検体を、6～10日目及び22～26日目のワルファリン投与後 (24、48、72、96及び120時間) に採取した。試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。有害事象は1～26日目に評価した。ウォッシュアウト期間中に有害事象が発現した場合、治験責任医師へ電話連絡するよう被験者を指導した。前治療薬についてはスクリーニング時に、併用薬については-1～10日目、16～26日目に記録した。血液一般検査及び血液生化学検査用の血液検体採取、さらに尿検査をスクリーニング時、初回投与前日 (-1日) の夕方、10、16及び26 (試験終了時) 日目に実施した。PT/INR をスクリーニング時、-1～10日目及び16～26日目に測定した。CPK をスクリーニング時、-1、2、4、6、8、10、16、18、20、22、24及び26日目に測定した。バイタルサイン (坐位血圧、心拍数、体温) をスクリーニング時、-1日目、1～10日目及び16～26日目に測定した。身体所見と12誘導心電図検査をスクリーニング時、-1、10、16及び26 (試験終了時) 日目に実施した。

被験者の内訳

本試験は、健康被験者16例を登録するよう計画した。実際には、16例を登録し、安全性及び薬物動態の解析対象とした。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。1バイアルあたりのダプトマイシンの含有量は500 mg であった。各被験者に対して、1～9日目又は17～25日目に本剤6 m/kg を約30分 (±5分) かけて1日1回投与した。

ロット番号：680413A

Coumadin[®] (warfarin sodium tablets, USP) : 25 mg (2×10 mg + 5 mg) を5及び21日目に経口投与した。

Coumadin[®]のロット番号：10 mg 錠；EOJ331A、5 mg 錠；EPN517A – DuPont Pharma, Wilmington, DE

生理食塩水：50 mL を1～9日目又は17～25日目に約30分 (±5分) かけて1日1回静脈内投与した。

生理食塩水のロット番号：86-088-JT – Abbott Laboratories, Chicago, IL

診断／選択基準

年齢が18～45歳の男性及び女性で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、体重がメトロポリタン保険会社の身長・体重表（1996年版）による理想体重（ideal body weight : IBW）の30%以内の被験者を適格とした。妊娠の可能性のある女性では、血清妊娠検査が陰性であり、妊娠又は授乳を避け、信頼性が高い避妊法の実施に同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、本剤又は生理食塩水投与前2週間は用法・用量が一定であることとした。Cockcroft-Gault 式により算出した CLcr が80 mL/min 以上とした。被験者には初回投与前の3日間と試験期間中のアルコール摂取を禁止した。CPK 値は基準値上限の1.5倍以下とした。

評価基準

【薬物動態】

本剤濃度が定常状態に達した後に採取した血漿検体により、本剤併用投与時のワルファリンの薬物動態を検討した。

【安全性】

安全性は、有害事象モニタリング、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン測定、CPK 測定及び標準的な臨床検査を本剤又は生理食塩水投与前後に評価した。本剤を投与した全例を安全性解析対象集団とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。連続変数には、症例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリー変数には頻度と割合を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により導出し、統計解析は SAS[®] Version 8.02を用いて実施した。

安全性データに関する表には、本剤を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団のデータを要約した。有害事象は、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査データについては、ベースライン（各投与期の本剤又は生理食塩水投与前日の最終測定時点）から各採取時点の変化量及び変化率を時点ごとに要約した。推移表には、ベースラインと投与後の検査値（10又は26日目）を比較して臨床検査値の変動を示した。バイタルサインは各投与期のベースライン時と投与後時点について要約した。ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見（スクリーニング時、ベースライン時、10日目：正常／異常／未実施；16日目、試験終了時：変化あり／変化なし／未実施）を要約した。12誘導心電図は、ベースライン時と投与終了時の所見（正常、異常 - 臨床的に重要でない、異常 - 臨床的に重要）を要約した。推移表には、12誘導心電図所見のベースライン時と投与後（10又は26日目）を比較して変動を示した。

結果

【薬物動態】

ワルファリン単独投与時と本剤との併用投与時の比較では、R-及びS-ワルファリン並びにベースラインで補正した国際標準比（以下、INR_b）の90%信頼区間は、同等性を示す境界として規定した範囲内（80%～125%）であった。R-及びS-ワルファリンのT_{max}、CL、V_d、V_{dss}及びMRTは、単独投与、併用投与にかかわらずほぼ同程度であった。結論として、90%信頼区間に基づき、本剤とワルファリンには、薬物動態学的及び薬力学的な薬物-薬物相互作用は認められなかった。

【安全性】

有害事象は、本剤+ワルファリン投与期では12例に48件が、生理食塩水+ワルファリン投与期では9例に18件が報告された。本剤+ワルファリン投与期の有害事象48件中44件が軽度、4件が中等度の事象であった。同様に、生理食塩水+ワルファリン投与期では、18件中15件が軽度、3件が中等度の事象であった。いずれの投与期も重篤な有害事象はみられなかった。本剤+ワルファリン投与期に発現した5件の有害事象では、本剤との因果関係が「どちらともいえない」と考えられたが、同5件には同一症例で2回発現した下痢 NOS、嘔気、疲労、頭痛 NOS が含まれていた。生理食塩水+ワルファリン投与期に発現した有害事象では、本剤との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」とされた事象はなかった。

両投与期ともに、最も高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は全身障害および投与局所様態であった。同器官別大分類では、注射部位疼痛（7/16、43.8%）、注射部位浮腫（6/16、37.5%）、注射部位紅斑（5/16、31.3%）が本剤+ワルファリン投与期に高頻度に報告された。生理食塩水+ワルファリン投与期では、注射部位疼痛が最も高頻度に報告され（6/16、37.5%）、注射部位浮腫（3/16、18.8%）及び注射部位紅斑（3/16、18.8%）も報告されたが、本剤+ワルファリン投与期における頻度よりも若干低かった。本剤+ワルファリン投与期に投与部位に発現した有害事象はすべて軽度で、生理食塩水+ワルファリン投与期に発現した有害事象は、2件を除き、いずれも軽度であった。被験者006では、いずれも中等度の注射部位そう痒感及び注射部位疼痛が生理食塩水+ワルファリン投与期に発現した。いずれの投与期で投与部位に発現した有害事象は、治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。投与部位の有害事象に対する処置（主に温湿布又は氷嚢）を4例で実施した。有害事象による中止例はなかった。試験期間中に死亡例や重篤な有害事象はなかった。

血液一般検査及び血液生化学検査のほとんどの項目で、ベースライン時から投与後（10又は26日目）の平均変化はわずかで、平均値、中央値ともに基準値範囲内であった。各被験者で認められた臨床検査値異常で、治験責任医師が臨床的に重要と判断したものはなかった。両投与期で、予想されたとおりワルファリン投与後にPT延長及びINR増加が全例で認められた。バイタルサイン及び12誘導心電図所見には、臨床的に重要な変化はなかった。身体所見にはベースライン時から変化はなかった。

結論

本剤の反復静脈内投与中にワルファリンを併用単回投与したとき、両剤の間に薬物動態学的及び薬力学的な薬物-薬物相互作用は認められなかった。

本試験中の安全性モニタリングでは、本剤投与に起因する安全性の懸念事項は認められなかった。

治験デザイン

本試験は、健康成人被験者に本剤とアズトレオナムを単剤投与及び併用投与した場合の薬物動態を評価した無作為化二重盲検単回投与3期クロスオーバー試験である。組入れ症例全15例に対して、本剤50 mL (6 mg/kg)、生理食塩水50 mL 及びアズトレオナム50 mL (1000 mg) すべてを3種類の投与スケジュールのいずれかで投与するよう無作為に割り付けた。

投与 A：本剤50 mL (6 mg/kg) 投与直後に生理食塩水50 mL 投与

投与 B：アズトレオナム50 mL (1000 mg) 投与直後に生理食塩水50 mL 投与

投与 C：本剤50 mL (6 mg/kg) 投与直後にアズトレオナム50 mL (1000 mg) 投与

投与スケジュールは ABC、BCA、CAB とし、A、B、C は上記の各投与方法及び投与順序を示す。各薬剤は、前肘部に2回続けて35分間 (±1分間) かけて静脈内投与した。次の投与方法へ移行する前に7日間のウォッシュアウト期間を設定した。被験者、治験スタッフ及び治験依頼者に対して、投与スケジュール割付けは盲検化されていた。

適格性確認のためのスクリーニング検査は初回投与前21日以内に実施した。被験者は、初回投与前日 (ベースライン) の夕刻に実施医療機関へ入所した。被験者は投与開始後24時間、実施医療機関に入所し、2日目に退所した。被験者は7及び15日目の夕刻、つまり投与8及び16日目の前日に実施医療機関へ再入所し、それぞれ9及び17 (試験終了) 日目に退所した。

各投与日には、本剤及びアズトレオナム濃度測定用の血液検体を投与前 (-0.5時間以前)、初回投与前中 (0.25時間)、初回投与前終了時 (約0.5時間)、初回投与前開始後0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、24.5時間に採取した。本剤及びアズトレオナム濃度測定用の尿検体は、投与前 (-2.0時間以前)、さらに初回投与前開始後0~2、2~4、4~8、8~12、12~16、16~24.5時間に採取した。

試験期間を通して安全性モニタリングを実施した。有害事象及び併用薬を、1、2、7、8、9、15、16、17日目に評価し、併用薬はスクリーニング時及び-1日目にも評価した。血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査用の検体は、スクリーニング時、各投与前日目の夕刻 (-1、7、15日目) 及び各投与前翌日 (2、9、17日目) に採取した。バイタルサイン (坐位血圧、心拍数、体温) をスクリーニング時、ベースライン時、1、2、7、8、9、15、16、17日目に測定した。バイタルサインは投与前日 (1、8、16日目) の投与前後2及び8時間に測定した。身体所見をスクリーニング時、ベースライン時、7及び15日目に被験者が実施医療機関へ戻った時点及び試験終了時 (17日目) に実施した。12誘導心電図をスクリーニング時、ベースライン時、1、2、7、8、9、15、16日目及び試験終了時 (17日目) に実施した。投与前日には、12誘導心電図を投与前終了後1時間以内に実施した。

被験者の内訳

計画では、健康成人被験者15例を登録することとした。実際には、合計18例を登録し、全例を安全性解析対象とした。3例が試験期間中に参加同意を撤回し、初回 (被験者番号012及び013) 又は2回目 (被験者番号004) の投与前後に試験を中止した。これら3例は薬物動態解析対象から除外した。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として0.9% sodium chloride for injection, USP（生理食塩水）を使用した。1バイアルあたりの含有量はダプトマイシンとして500 mg であった。本剤6 mg/kg を約30分かけて静脈内投与した。

ロット番号：680413A

アズトレオナム注射剤（Azactam[®] Bristol-Myers Squibb Company）は、製造業者の包装により供給された（1 g バイアル）。アズトレオナム1000 mg を約30分かけて静脈内投与した。

アズトレオナムのロット番号：1A46483

プラセボは、生理食塩水（50 mL）を静脈内投与バッグで約35分かけて静脈内投与した。

生理食塩水のロット番号：JIE944（Braun）。

診断／選択基準

本試験では、年齢が18～65歳の健康被験者で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示し、実体重がメトロポリタン保険会社の身長・体重表（1996年版）による理想体重の30%以内の男女を対象とした。妊娠の可能性のある女性では、血清妊娠検査が陰性であり、妊娠又は授乳を避け、治験薬投与中及び投与後少なくとも24時間は信頼性が高い避妊法の実施に同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、治験薬投与前2週間の用法・用量が一定であることとした。Cockcroft-Gault 式により算出した CL_{Cr} が70 mL/min を超え、CPK 値が基準値上限の1.5倍以下とした。治験薬投与前15日間以内にワーファリン服用歴がない者を被験者とした。

評価基準

【薬物動態】

本剤及びアズトレオナムの薬物動態を、各回投与後の規定の時点で経時的に採取した血液検体から測定した血漿中濃度データにより検討した。本剤及びアズトレオナムの Fe は、投与後24.5時間に採取した尿検体を用いて検討した。

【安全性】

安全性評価では、有害事象モニタリング、身体所見、12誘導心電図、バイタルサイン測定、CPK測定及び標準的な臨床検査を治験薬投与前後に実施した。本剤を投与した全例のデータを安全性解析対象とした。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約は SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にすべてのデータを記載した。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を適宜算出し、カテゴリー変数には頻度と割合を算出した。本剤及びアズトレオナムの血漿中濃度データは、ノンコンパートメント法により解析した。

安全性データに関する表には、治験薬を投与した全例を対象とする安全性解析対象集団のデータを要約した。有害事象を、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査データは、ベースライン（各投与期の投与前日夕刻の最終測定時）からの変化量及び変化率を時点ごとに要約した。推移表には、臨床検査施設から提供された正常範囲により、正常又は基準値範囲外（低値、高値、異常値）を要約した。推移表には、投与前日のデータを投与後24時間のデータと比較した。ベースラインから投与後の変化量をバイタルサインの全項目で算出し、ベースライン時からの変化を各被験者内で算出した。バイタルサインデータは各投与群で計画評価時点別（投与前、投与後2、8、24時間時点）に要約した。身体所見は状態（スクリーニング時：正常／異常／未実施、試験終了時：ベースライン時から変化あり／変化なし／未実施）を要約した。12誘導心電図所見は、検査時点別に状態（正常、異常 - 臨床的に重要でない、異常 - 臨床的に重要）を要約した。

結果

【薬物動態】

本剤及びアズトレオナムの単剤投与時と併用投与時の薬物動態を、[表2.7.6: 23]及び[表2.7.6: 24]に概要を示す。

本剤の対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ には、単剤投与時、アズトレオナムとの併用時ともに有意な差はなかった（それぞれ $p=0.24$ 、 $p=0.07$ ）。さらに、アズトレオナムにも、単剤投与時、本剤との併用時ともに対数変換後の C_{max} ($p=0.36$) 及び $AUC_{0-\infty}$ ($p=0.12$) に有意な差はなかった。これら単剤投与時と併用投与時の比較では、本剤、アズトレオナムともに90%信頼区間は Guidance for Industry, In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies [資料5.4: 47]で規定された境界条件である80%~125%の範囲内であった。本剤及びアズトレオナムの T_{max} 、 CL 、 CL_r 、 V_d 、 V_{dss} 、 MRT 及び Fe は、単剤投与、併用投与にかかわらずほぼ同程度であった。よって、本剤とアズトレオナムでは薬物動態学的な薬物-薬物相互作用は認められなかった。

表 2.7.6: 23 ダプトマイシン (6 mg/kg) の平均薬物動態パラメータ

	単位	ダプトマイシン単独 (投与 A)			ダプトマイシン+ アズトレオナム (投与 C)			比 (投与 C/投与 A)
		N	平均	%CV	N	平均	%CV	
AUC _{0-∞}	μg·hr/mL	15	650.05	16.25	15	648.46	12.98	1.00
AUC _{0-24.5 hr}	μg·hr/mL	15	561.41	13.40	15	565.45	10.43	1.01
AUC _{0-last}	μg·hr/mL	15	561.35	13.41	15	565.45	10.43	1.01
CL	mL/hr/kg	15	9.66	15.82	15	9.66	13.39	1.00
CL _r	mL/hr/kg	15	6.26	19.70	15	5.64	23.80	0.90
C _{max}	μg/mL	15	82.12	17.80	15	80.93	12.60	0.99
Fe _{dose}	%	15	56.70	17.52	15	51.19	20.48	0.90
t _{1/2}	hr	15	8.77	16.65	15	8.51	15.01	0.97
MRT	hr	15	11.40	17.46	15	11.15	13.52	0.98
T _{max}	hr	15	0.58 [†]	0.57-2.03 [‡]	15	0.58 [†]	0.55-0.75 [‡]	0.00 [§]
V _{dss}	L/kg	15	0.11	15.80	15	0.11	10.46	0.98
V _d	L/kg	15	0.12	16.82	15	0.12	11.48	0.97

[†] 中央値
[‡] 範囲
[§] 差
 注： 同意を撤回した3例（被験者番号：004、012及び013）は、薬物動態解析から除外した。

表 2.7.6: 24 アズトレオナム (1000 mg) の平均薬物動態パラメータ

	単位	アズトレオナム単独 (投与 B)			ダプトマイシン+ アズトレオナム (投与 C)			比 (投与 C/投与 B)
		N	平均	%CV	N	平均	%CV	
AUC _{0-∞}	μg·hr/mL	15	163.81	15.11	15	169.15	15.80	0.97
AUC _{0-24.5 hr}	μg·hr/mL	15	162.29	14.99	15	166.97	15.76	0.97
AUC _{0-last}	μg·hr/mL	15	156.31	14.88	15	160.49	16.08	0.97
CL	mL/hr/kg	15	84.46	14.49	15	82.00	16.34	1.03
CL _r	mL/hr/kg	15	61.70	22.72	15	58.49	24.51	1.05
C _{max}	μg/mL	15	66.88	13.40	15	67.13	16.20	1.00
Fe _{dose}	%	15	72.44	16.73	15	70.33	17.08	1.03
t _{1/2}	hr	15	1.71	13.18	15	1.83	8.36	0.93
MRT	hr	15	2.25	13.79	15	2.37	11.48	0.95
T _{max}	hr	15	0.50 [†]	0.50-0.70 [‡]	15	0.50 [†]	0.50-1.00 [‡]	0.00 [§]
V _{dss}	L/kg	15	0.19	11.62	15	0.19	12.85	0.98
V _d	L/kg	15	0.21	15.07	15	0.22	13.42	0.96

[†] 中央値
[‡] 範囲
[§] 差
 注： 同意を撤回した3例（被験者番号：004、012及び013）は、薬物動態解析から除外した。

【安全性】

18例中3例で4件の有害事象が報告された。投与 A（本剤6 mg/kg＋生理食塩水）では、有害事象の発現はなかった。投与 B（アズトレオナム1000 mg＋生理食塩水）では、2例（12%）に3件の有害事象が発現し、投与 C（本剤6 mg/kg＋アズトレオナム1000 mg）では、1例（6%）に1件の有害事象が認められた。

投与 B（アズトレオナム＋生理食塩水）で、1例に悪寒及び頭痛 NOS がアズトレオナム投与後2日目に発現した。これらの有害事象はいずれも軽度で、治験薬投与との因果関係はないと考えられた。いずれも処置や治療はなしで、すべて回復した。投与 B（アズトレオナム＋生理食塩水）では、他の1例で投与後4日目に単径部痛が発現した。この単径部痛は軽度の事象で、本剤との因果関係は「なし」と考えられた。本事象に対する処置はなしで、回復した。投与 C（本剤6 mg/kg＋アズトレオナム）で、1例に投与後1時間時点で、消化不良が発現した。この消化不良は軽度で、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と考えられた。本事象に対する処置はなしで、発現同日に回復した。試験期間中の死亡例や重篤な有害事象はなかった。有害事象による中止例もなかった。

血液一般検査、血液生化学検査、CPK、血液凝固検査及び尿検査の平均値は、ベースライン時及びベースライン後24時間の両時点で基準値範囲内であった。安全性に関する臨床検査項目に、平均値及び中央値ともにベースライン時から臨床的に重要な変化はなかった。バイタルサイン及び12誘導心電図所見に臨床的に重要な変化はなく、身体所見もベースライン時から臨床的に重要な変化はみられなかった。

結論

C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び Fe_{dose} を比較すると、アズトレオナムは本剤の薬物動態に対して有意な影響を与えず、本剤もアズトレオナムの薬物動態に対する有意な影響を与えなかった。よって、本剤とアズトレオナムには、薬物動態学的な薬物-薬物相互作用はなかった。

本剤6 mg/kg 単回静脈内投与時の安全性プロファイルは、単剤投与時とアズトレオナム1000 mg 併用投与時で同様であった。

2.7.6.2.22 非日本人健康被験者を対象としたトブラマイシンとの薬物相互作用試験
(B8B-LC-AVAJ試験)

治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: AVAJ]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

LY 146032 (ダプトマイシン) 及びトブラマイシンの薬物相互作用試験／B8B-LC-AVAJ

治験責任医師／実施医療機関

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

公表文献

なし

治験期間

8日間

開発の相

第I相

投与期間

LY 146032 (ダプトマイシン、以下、本剤) 又はトブラマイシンを単独又は併用で単回投与し、治験期間は8日間であった。

目的

本剤を併用投与した際のトブラマイシンの薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討する。

治験デザイン

本剤又はトブラマイシンを単独又は併用投与する非盲検単回投与試験であった。1日目に、被験者6例中3例に本剤を、残り3例にトブラマイシンを投与した。4日目に、前3例にはトブラマイシンを、後3例には本剤を投与した。8日目に、3例には本剤投与後1時間の間隔をおいてトブラマイシンを投与し、他の3例には逆の投与順で各薬剤を投与した。

被験者の内訳

健康成人男性6例

用法・用量／ロット番号

本剤2 mg/kg を30分間静脈内投与した。

Nebcin 注（トブラマイシン）1 mg/kg を30分間静脈内投与した。

診断／選択基準

健康被験者

評価基準

【薬物動態】

本剤又はトブラマイシンの単独及び併用投与時に、最初の投与時に、血液検体を0、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12及び24時間の時点で採取した。併用投与時には、2番目の薬剤投与後同様の時点でさらに検体を採取した。

【安全性】

投与前：血液一般検査、尿検査、血清グルコース、BUN、CK、総ビリルビン、ALP、乳酸脱水素酵素、AST（GOT）、ALT（GPT）、CPK、アルブミン、総蛋白、コレステロール、尿酸、カルシウム及びリン

投与後：投与前と同項目

投与後24時間：ALT（GPT）及びCPK

神経筋の評価は、各薬剤投与時の深部筋肉伸張反射、上肢筋力及び下肢筋力の臨床所見によった。

統計計画及び解析

【薬物動態】

薬物動態結果は、適切な解析方法により算出した

【安全性】

記載なし

結果

【薬物動態】

本試験で得られたダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表2.7.6: 25]に、トブラマイシンの薬物動態パラメータを[表2.7.6: 26]に示す。

表 2.7.6: 25 ダプトマイシンの薬物動態パラメータの平均値

ダプトマイシン					
	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL (mL/min)	V _d (L)
単独	26.0	7.41	187	12.3	7.69
トブラマイシン併用	29.1	7.894	204	11.3	7.27

表 2.7.6: 26 トブラマイシンの薬物動態パラメータの平均値

トブラマイシン					
	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL (mL/min)	V _d (L)
単独	5.6	5.11	16.3	74.6	31.4
ダプトマイシン併用	5.0	6.18	15.9	74.2	38.5

【安全性】

3例に軽度な有害事象が報告された〔頭痛 NOS、腹痛 NOS、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）、背部痛及び味覚障害〕。重篤な有害事象は報告されなかった。骨格筋変化に起因する有害事象は認められなかった。

結論

静脈内投与はすべて忍容性が良好であった。

本剤及びトブラマイシンの単独又は併用投与により、いずれの薬剤の血漿中濃度のピーク値、12及び24時間値にも、臨床的に重要な違いは認められなかった。C_{max}、t_{1/2}、AUC、CL 及び V_d は、両薬剤ともに単独及び併用投与で同程度の値であった。

治験デザイン

本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照試験として単一施設で実施した。本試験は、米国食品医薬品局（FDA）により既承認の医療機器を用いた運動神経及び感覚神経の正式な神経生理学的検査と妥当性未確認の神経学的質問肢による、本剤の安全性プロファイルの確認を目的として計画した。さらに、本剤の心血管系に対する安全性プロファイルの確認を目的として、試験中は12誘導心電図検査を各時点で経時的に実施した。被験者に対して、本剤（6 mg/kg）又は生理食塩水を1日1回14日間静脈内投与した。

各被験者で一連の末梢神経機能の定量的検査を実施した。神経生理学的検査は三部構成で（以下参照）、それぞれが末梢神経系の異なる機能コンポーネントの検査であった。検査は曝露前（ベースライン-1日目）、曝露終了時（14日目）、最終投与後14日目の事後検査時（28日目）に実施した。

電気生理学的測定（正中神経電気生理学的検査）

利き手とは反対側の手の正中神経の検査 [遠位運動潜時（distal motor latency : DML）、複合筋活動電位（compound muscle action potential : CMAP）の振幅、F波潜時]。すべての電気生理学的検査データを NC-Stat[®] Nerve Conduction Monitoring System（NeuroMetrix[™], Waltham, MA）を正中神経バイオセンサーと組み合わせて記録した。

振動覚弁別閾値（Vibratory Perception Threshold : VPT）

Vibratron II 機器（Physitemp Instruments, Inc., Clifton, NJ）を用い、二者強制選択法を改良した、利き足とは反対側の母趾の検査。

妥当性未確認の神経学的質問肢（Symptoms and Functional Deficits Questionnaire）

ニューロパシー症状及び機能欠損の発現率、重症度、影響の検査。

神経生理学的検査は研修を終了した検査技師が実施し、所要時間は1回あたり30～45分であった。ベースライン時（-1日目）、被験者全例で12誘導心電図を7回実施した。1、7日目に12誘導心電図を合計8回（投与前、投与後30、60、90分、投与後2、6、12、24時間）実施した。フォローアップ心電図を14日目に実施した。心電図はすべてデジタル記録し、第三者のコンサルタント会社である [REDACTED]、[REDACTED]、U.K.）へ送付して解析を依頼した。心電図は、すべての時点で薬物動態用検体採取前に実施した。

ベースライン検査を終了し、被験者の無作為割付けを完了後、各被験者を入院させて投与を開始し、14日間継続投与した。本試験の入院期間中、全例で身体活動を制限した。

CPK をベースライン時（-2日目）、3、7、10、14、28日目に測定した。標準的な血液一般検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータをベースライン時（-2日目）、7、14日目に測定した。トラフ濃度の薬物動態解析用血漿検体を2、7、14日目の投与前に採取した。さらに、薬物動態用検体を1、7日目の投与後30分及び6時間の時点で採取した。バイタルサイン（坐位血圧、心拍数、体温）

及び身体所見を、ベースライン時（-2日目）、14日目、事後検査時（28日目）に実施した。

被験者の内訳

計画時、120例以上（各群約60例）を登録することとした。半数を30～49歳の被験者、半数を50～65歳の被験者とし、両群で男女比が等しくなるよう被験者を登録することとした。

実際には120例（本剤群60例、生理食塩水群60例）を登録し、男女比も等しかった。

用法・用量／ロット番号

本剤は、ゴム栓付きの10 mL ガラス製バイアルに充てんした無菌凍結乾燥単回投与用製剤として供給された。溶解液及び希釈液として生理食塩水を使用した。1バイアルあたりの含有量はダブトマイシンとして500 mg であった。本剤6 mg/kg を約30分かけて静脈内投与した。

ロット番号：680413A

生理食塩水（50 mL）を約30分かけて投与した。

生理食塩水のロット番号：JIP901（供給元：Braun Medical）

診断／選択基準

本試験では、年齢が30歳～65歳で、試験参加に同意し、治験実施計画書を遵守する意思を示した者で、BMI（体格指数：body mass index）が18～30、体重が150 kg 未満の者を対象とした。妊娠の可能性のある女性では、血清妊娠検査が陰性であり、妊娠又は授乳を避け、14日間の本剤又は生理食塩水投与中には信頼性が高い避妊法の実施に同意することとした。併用禁止薬として規定されていない薬剤を併用中の場合、本剤投与前2週間は用法・用量が一定であることとした。Cockcroft-Gault 式により算出した CL_{Cr} が70 mL/min を超え、さらに CPK 値及びトランスアミナーゼ（AST/ALT）が基準値上限の1.25倍未満とした。血清アルブミンは基準値下限の0.75倍～基準値上限の1.25倍の範囲内とした。Na、K、Mg、Cl の血中濃度は、いずれも基準値範囲内とした。

評価基準

【主要評価項目】

主要安全性評価項目は末梢神経機能及び心室再分極とした。

末梢神経機能は、3種類のデータ（正中神経電気生理学的検査、VPT、妥当性未確認の神経学的質問肢）に基づいてニューロパシー又はミオパシーの有無を検討した。ニューロパシーは、主にDML、F波潜時、CMAP 振幅、VPT スコアにより評価した。これらの評価項目を補完する目的として、妥当性未確認の神経学的質問肢のニューロパシーコンポーネントのスコアを検討した。これら評価項目をベースライン時（-1日目）、14、28日目に検討した。28日目の来院時には、遅発性神経障害作用（惰行）の発現を評価した。

一連の12誘導心電図をベースライン時、1、7、14日目に実施した。Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）を心室再分極の主要評価項目とした。

【副次評価項目】

臨床的安全性の評価は、有害事象モニタリング、身体所見、バイタルサイン測定、CPK 測定等の標準的な臨床検査により実施した。

統計計画及び解析

すべての統計解析と要約を SAS[®] Version 6.12以上を用いて実施した。一覧表にはすべてのデータを記載した。p≤0.05にて有意差ありとした。連続変数には、例数、平均値、標準偏差、中央値、範囲を含む要約統計量を算出し、カテゴリ変数には頻度と割合を算出した。年齢の群間比較には Wilcoxon 検定、性別及び人種の群間比較には Fisher 正確検定を用いた。

すべての臨床安全性データを要約するために、安全性解析対象集団を設定した。本剤を1回以上投与した全例を安全性解析対象集団とした。神経生理学的データの全解析は ITT (Intent-To-Treat) 集団を対象とした。ITT 集団は本剤を1回以上投与し、ベースライン後神経生理学的検査を1回以上実施した被験者とした。

有害事象を、MedDRA 3.3の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査データは、計画された採取ポイントの検体をベースライン (-2日目の最終測定時) からの変化量及び変化率を時点ごとに要約した。推移表には、ベースラインと計画した各検体採取時の検査値を比較して臨床検査値の変動を示した。バイタルサインデータは計画来院時点別 [スクリーニング時、ベースライン時 (-2日目)、14、28日目] に要約した。ベースラインからの変化量を各被験者内で算出した。身体所見はスクリーニング時及びベースライン時 (-2日目) は状態 (正常、異常、未実施) を、14、28日目にはベースライン時からの変化 (変化あり、変化なし、未実施) を要約した。CRF に記載された12誘導心電図所見は、検査時点別に状態 (正常、異常 - 臨床的に重要でない、異常 - 臨床的に重要) を要約した。

ベースラインデータの比較では、連続変数 (DML、F 波潜時、CMAP 振幅、VPT) 及び症状スコアの群間差を、順位に基づく ANOVA により検討した。ベースライン後データの比較では、投与群のベースライン時からの変化を、ベースライン時の順位を調整した順位に基づく共分散分析 (以下、ANCOVA) により検討した。

QTcB の解析には、各時点の平均値をベースラインからの変化量とともに要約した。ベースラインの平均値の差を ANCOVA により検討した。ベースラインからの変化量は、ベースライン時 QTcB、年齢、性別、BMI、ベースライン時収縮期血圧、血清 K 及び血清 Ca を共変量とした ANCOVA により検討した。

結果

【主要安全性評価項目】

- ・ 神経生理学的検査

主要評価項目（DML、F波潜時、CMAP振幅、VPT）は、両群とも各時点で基準値範囲内であった。これら評価項目のベースライン時から14、28日目にかけての変化を比較したところ、以下の表に示すとおり、本剤群と生理食塩水群の間に有意な差はなかった。総症状スコアの平均値は、両群とも全時点で低値にとどまった。総スコアのベースラインからの平均変化量を解析したところ、28日目のみ有意な差が認められ（ $p=0.024$ ）、本剤群のスコアが生理食塩水群と比較して大きく増加した。

表 2.7.6: 27 末梢神経機能評価項目の概要

	ダプトマイシン		生理食塩水		p 値 ^a
	N	平均	N	平均	
遠位運動潜時 ^b (msec)					
ベースライン時-実測値	56	3.50	59	3.52	0.675
ベースライン時からの変化-14日目	56	-0.034	59	-0.051	0.692
ベースライン時からの変化-28日目	56	-0.025	59	-0.051	0.639
F波潜時 ^b (msec)					
ベースライン時-実測値	56	27.1	59	27.0	0.805
ベースライン時からの変化-14日目	56	-0.325	59	-0.144	0.300
ベースライン時からの変化-28日目	56	0.213	59	0.095	0.759
CMAP振幅 ^c (mV)					
ベースライン時-実測値	56	1.21	59	1.19	0.584
ベースライン時からの変化-14日目	56	0.053	59	0.005	0.274
ベースライン時からの変化-28日目	56	-0.043	59	0.066	0.139
VPT ^b (vu)					
ベースライン時-実測値	58	3.48	60	3.36	0.968
ベースライン時からの変化-14日目	58	0.07	60	-0.11	0.214
ベースライン時からの変化-28日目	58	-0.02	60	-0.17	0.461
症状及び機能欠損の総スコア ^b					
ベースライン時-実測値	59	0.7	60	1.1	0.513
ベースライン時からの変化-14日目	59	1.1	60	-0.2	0.154
ベースライン時からの変化-28日目	59	0.7	60	-0.6	0.024
^a	ベースライン時の比較では、ANOVA を用いて投与群間差を評価した。ベースライン後の比較では、ベースライン時の順位を調整した ANCOVA を用いて、投与群のベースライン時からの変化を評価した。ベースライン時=1日目の前日の最終測定時				
^b	高スコア=機能欠損				
^c	低スコア=機能欠損				

・ 心室再分極

12誘導心電図データの全般的解析では、本剤群と生理食塩水群の間に QT 間隔の平均値に有意な差や臨床的に重要な違いは認められなかった。QT 間隔延長にベースライン時からの異常変化の評価に対する Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 推奨事項に従って、Bazett 補正 QT 間隔(QTcB)をカテゴリー分類すると、有意な群間差は14日目のみで認められた(p>0.037)。14日目、生理食塩水群では、QT 間隔のベースラインからの変化量の分布で本剤群よりも大きな延長へのシフトが認められた。特に、生理食塩水群で QT 間隔が30~60 msec 延長した被験者の割合(11例、19.3%)は、本剤群(2例、3.9%)よりも高かった。いずれの投与群でも、14日目に60 msecを上回る延長がみられた被験者はいなかった。

【安全性評価項目】

本剤群の60例中11例(18%)で、本剤の投与により有害事象が19件発現した。生理食塩水群では、60例中13例(22%)で22件の有害事象が認められた。本剤群の2例以上で発現した有害事象はCPK 増加(2例)、背部痛(2例)、四肢痛(2例)、頭痛 NOS(2例)であった。生理食塩水群では、便秘(2例)、嘔吐 NOS(2例)、頭痛 NOS(4例)が2例以上で発現した。

両群ともに大部分の有害事象が軽度であった(本剤群19件中13件、生理食塩水群22件中20件)。本剤群では、5例で5件の中等度の有害事象が発現した。その内訳は発熱(1例)、CPK 増加(2例)、背部痛(1例)、四肢痛(1例)であった。本剤群の1例で重度の顔面麻痺が発現した。生理食塩水群では、2例で2件の中等度の有害事象が発現した(外耳感染 NOS、CPK 増加)。生理食塩水群では、重度の有害事象はみられなかった。両群とも大部分の有害事象、具体的には本剤群の19件中14件(74%)、生理食塩水群の22件中19件(86%)が治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。本試験で死亡例はなかった。本剤群の1例で重篤な有害事象(顔面麻痺)が発現し、3例(本剤群2例、生理食塩水群1例)で有害事象(CPK 増加)により投与を中止した。同3例では、CPK 値増加がいずれも10日目に初めて認められ、25日目までには正常値又は正常値近くまで回復した。MM band イソエンザイムは3例とも100%で、ミオグロビンは3例中2例で基準値を上回った。同3例では、試験期間中に筋脱力、筋痛、筋痙攣は認められなかった。

試験期間中の血液一般検査及び血液生化学検査データでは、平均値、中央値ともに(CPK を除いて)基準値範囲内であった。尿検査、バイタルサイン、12誘導心電図に注目すべき変化はなかった。身体所見では臨床的に重要な変化はなかった。

結論

試験データを盲検下で検討すると、本剤6 mg/kg を1日1回14日間投与した場合、手の末梢神経機能の客観的な電気生理学的検査尺度(DML、F 波潜時中央値、CMAP)や母趾のVPTに基づく検査から、ミオパシーやニューロパシーと一致する機能欠損が誘発されることはなかった。これら検査項目の平均値に有意な差はなく、投与群間で異常所見の一貫した発現パターンも認められなかった。同様に、これら尺度の臨床的に重要なベースライン時からの変化の発現率も、両群で極めて低値であった。

症状及び機能欠損の総スコアのベースラインからの平均変化量の解析では、28日目のみで有意な差が認められ ($p=0.024$)、本剤群では、生理食塩水群よりもベースラインからの変化量が大きく増加した。この差は、平均値が極めて低値であること、さらに本剤を投与した3例 (5.1%; 被験者番号067、078、090) でみられた比較的大きなベースラインからの変化量が、集団全体の数値に対して大きな影響を与えたという事実を反映していた。機能欠損は軽度で、投与後14日目までにはおおむね回復した。さらに、症状や欠損がみられる被験者で、電気生理学的検査やVPTによる感覚性ニューロパシーは認められなかった。

客観的な神経生理学的尺度や症状スコア反応のレビューでは、いずれの被験者にもニューロパシーやミオパシーを示す一貫したパターンは示されなかった。さらに、神経学的質問肢で欠損がみられた被験者で、客観的な生理学的検査 (DML、VPT 等) で全身性ニューロパシーの確証が得られることはなかった。

12誘導心電図データを盲検下で独立機関が解析し、CPMP ガイドラインに従って補完的解析を実施したところ、本剤6 mg/kg の1日1回14日間投与により、QTcB に基づく心室再分極に臨床的に重要な変化が生じることを示す証拠は得られなかった。QTcB の平均値やベースライン時からの平均変化には、いずれの時点でも有意な差や臨床的に重要な違いはなかった。QTcB が30~60 msec 又は60 msec 超へ延長した被験者の割合は、14日目を除き、投与群間に差はなかった。14日目には、生理食塩水群で QTcB が30~60 msec へ延長した被験者が多かった (19.3% vs.本剤群3.9%; $p=0.037$)。試験期間中 (ベースライン時を含む)、CPMP 基準により境界域又は異常に分類されるQTcB の発現率は両群でほぼ同じであり、本剤投与と時間的關係性も認められなかった。

本剤6 mg/kg を投与した2例と生理食塩水を投与した1例で、本剤の投与によりCPK 値増加が試験10日目に発現したが、いずれの被験者でも筋緊張 (muscle stress) の徴候・症状はみられなかった。追加検査では、CPK イソエンザイムはすべて骨格筋由来であった。投与中止後、CPK 値は25日目までに正常値へ回復した。

本剤6 mg/kg を反復投与した場合、血液一般検査、血液生化学検査 (CPK 以外)、尿検査データには、治験責任医師により臨床的に重要と判断された変化はなかった。

身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図では、臨床的に重要なベースライン時からの変化はなかった。

本剤6 mg/kg を健康被験者に対して14日間静脈内投与した場合、生理食塩水投与と比較して有害事象発現率が増加することはなかった。今回対象とした健康被験者では、本剤投与に伴う死亡例はなく、重篤な有害事象は1件のみ (顔面麻痺) であった。

2.7.6.3 個々の有効性及び安全性試験のまとめ

2.7.6.3.1 海外第Ⅱ相試験－グラム陽性菌感染症－（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: AVAG]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌感染症を対象としたダプトマイシンと既存療法の比較試験／
B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG

治験責任医師／実施医療機関

本試験は米国15施設、カナダ3施設（B8B-MC-AVAE）、欧州2施設（B8B-EW-AVAG）の合計20施設で実施した。

公表文献

なし

治験期間

19■■年■■月～19■■年■■月

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

以下のとおり、最短投与期間を設定した。

- ・ 皮膚・軟部組織感染症 : 5日間
- ・ 菌血症 : 7日間
- ・ 肺炎 : 10日間
- ・ 上部尿路感染症 : 14日間
- ・ 骨・関節感染症、感染性心内膜炎 : 28日間

目的

本剤感受性グラム陽性菌による自己弁及び人工弁感染性心内膜炎、菌血症、骨・関節感染症、肺炎、上部尿路感染症、並びに皮膚・軟部組織感染症に対するダプトマイシンの安全性及び有効性を既存療法と比較する。

治験デザイン

本試験は、国際無作為化二重盲検試験として実施した。各実施医療機関に非盲検下の1名の治験分担医師を設置し、治療薬物モニタリング及び必要に応じた用量調節を実施できるようにした。対照薬の用法が多岐にわたるため、完全な二重盲検化はできなかった。ダプトマイシン単剤投与又はダプトマイシンと他の抗菌薬の併用（疾患、分離株の種類による）、及び既存療法（対照薬）のいずれかに、患者を無作為割付けした。

投与開始前72時間以内に必要な既往歴調査、診察及び検査（末梢神経検査を含む）を実施して診断を確定した。治験薬投与期間中には身体所見及び末梢神経伝導検査を毎日評価した。治験薬投与終了後1～4週間目に有効性の臨床効果を評価した。

患者の内訳

治験薬を161例に無作為に割り付け、ダプトマイシンを80例に投与し、対照薬による既存療法を81例に実施した。有効性解析対象の要件を満たさなかった58例（ダプトマイシン群36例、対照薬群22例）を有効性解析から除外した。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン：2 mg/kg を24時間ごとに30分間静脈内投与

ロット番号は9194-8B、9194-7A、8663-7A、8663-7B

以下の対照薬は、治験責任医師より供与された。

ペニシリン系：ペニシリン G 200万～400万単位、4時間ごと、ナフシリン1～2 g、4～6時間ごと、オキサシリン1～2 g、4～6時間ごと、フルクロキサシリン1～2 g、6～8時間ごと、アンピシリン1～2 g、4～6時間ごと

アミノグリコシド系：トブラマイシン3～5 mg/kg/日、ゲンタマイシン3～5 mg/kg/日、アミカシン15 mg/kg/日

バンコマイシン：2 g/日を適宜希釈し、60分間以上かけて投与

リファンピシン：300 mg、12時間ごと

対照薬のロット番号は不明

診断／選択基準

本剤感受性グラム陽性菌による自己弁及び人工弁感染性心内膜炎、菌血症、骨・関節感染症、肺炎、上部尿路感染症、皮膚・軟部組織感染症が確定した又は疑われる18歳以上の男性及び女性患者を、本試験の対象とした。

ベースライン時に妊婦・授乳婦、試験参加を望まない患者、重度の顆粒球減少症（白血球数 $<1,000/\text{mm}^3$ ）患者、重篤な又は進行性の神経筋疾患の患者、投与開始前微生物学的検査の前3日以内に他の抗菌薬療法が有効又は症状の悪化がない患者、治験実施計画書で規定する抗菌薬に対するアレルギーを有する患者、重大な基礎疾患や他の治療を要する感染症など、有効性評価が不可

能となるような疾患を合併する患者、虚血性下肢感染症を伴う糖尿病患者、慢性骨髄炎患者（3ヵ月間以上、又は骨部で再発）、定期的な筋肉内注射を要する患者は、本試験から除外した。

評価基準

有効性は、以下の臨床効果及び微生物学的効果に基づき評価した。

【臨床効果】

- ・ 治癒 : 感染症の徴候及び症状が消失し、投与終了後観察期に再発がない
- ・ 改善 : 感染症の徴候及び症状が有意に消失したが、完全寛解でない
- ・ 再発 : 感染症の徴候及び症状が改善後、悪化した
- ・ 治癒せず : 治療中に感染症の徴候及び症状の軽快や改善がみられない
- ・ 該当なし : 無症候性感染症
- ・ 評価不能 : やむを得ない理由により評価ができなかった

【微生物学的効果】

- ・ 消失 : 起炎菌が存在しない
- ・ 再発 : ベースラインの起炎菌が治験薬投与期間中に消失したが、投与終了後7日間以内に再び検出された
- ・ 同一起炎菌による感染症再発、耐性発現 : 治験薬に感受性があるベースラインでの起炎菌が治験薬投与期間中に消失したが、投与終了後に再発し、治験薬に対する耐性が発現した
- ・ 存続 : 起炎菌が存在する
- ・ 該当なし : 追跡調査時の培養検体が採取されなかった、又は臨床的に不適切であり、微生物学的に「治癒」したと考えられる
- ・ 菌交代 : 新たな起炎菌が検出され、感染症の徴候が認められる
- ・ コロニー形成 : 新たな起炎菌が検出されたが、感染症の徴候が認められない

【薬物動態】

- ・ ダプトマイシン : 定常状態での C_{max} （投与後30分）及び $C_{24\text{ hr}}$ を投与期間中に週1回測定した。
- ・ アミノグリコシド系 : ダプトマイシンと同様に投与期間中に週1回以上測定した。
- ・ バンコマイシン : 定常状態での C_{max} （投与後2時間）及び $C_{24\text{ hr}}$ を投与期間中に週1回以上測定した。

【安全性】

全例を安全性解析対象とした。

統計計画及び解析

臨床効果及び微生物学的効果の有効率を χ^2 検定により比較した。あらゆる起炎菌による感染症患者に対して、本剤の有効性が既存療法と同等であるという仮説を検証した。

結果

【有効性】

臨床効果の有効率(治癒又は改善)は、ダプトマイシン群82%、対照薬群95%であった($p=0.033$)。微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン群77%、対照薬群81%であった。

皮膚・軟部組織感染症では、臨床効果の有効率はダプトマイシン群97%、対照薬群95%で、微生物学的効果の有効率はダプトマイシン群97%、対照薬群79%であった。

一方、重篤な感染症全体(感染性心内膜炎、菌血症、化膿性関節炎、骨髄炎、肺炎)での臨床効果の有効率は、ダプトマイシン群では46%にすぎず、対照薬群では94%であった($p=0.004$)。微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン群が31%、対照薬群が87%であった($p=0.002$)。

【安全性】

有害事象の発現率はダプトマイシン群で66.3% (53/80例)、対照薬群で65.4% (53/81例)であった。有害事象発現率に有意な群間差は認められなかった。副作用は、ダプトマイシン群80例に31件、対照薬群81例に51件報告されているが、副作用の発現率及び発現例数の情報はない。

死亡例は、ダプトマイシン群で6.3% (5/80例)及び対照薬群で6.2% (5/81例)に認められた。ダプトマイシン群の死亡例における有害事象は、1例に高熱及び呼吸窮迫、1例に治療抵抗性低血圧(死亡理由)及び無尿、1例に不可逆性の脳損傷、1例に腎不全並びに1例に腎不全悪化が認められた。また、対照薬群の死亡例における有害事象は、1例に脳低酸素症(死亡理由)、無脈、無呼吸及び胃腸出血、1例に心肺停止、1例に急性腎不全、1例に呼吸停止(死亡理由)、腹痛及びうっ血性心不全、1例に敗血症が認められた。また、死亡例以外の重篤な有害事象に関する情報はない。

有害事象による投与中止例は、ダプトマイシン群で6.3% (5/80例)及び対照薬群で3.7% (3/81例)に報告された。ダプトマイシン群での投与中止例における有害事象は、1例に肺炎の悪化、1例に右肘前窩の皮下組織膿瘍、1例に皮膚乾燥(中止理由)並びに手及び足底部の発疹、1例に浮動性めまい、耳鳴、霧視及び悪心(すべて回復)、1例に効果不十分、急性うっ血性心不全、敗血症性ショック及び代謝性アシドーシスが認められた。また、対照薬群での投与中止例における有害事象は1例で溶血性貧血(中止理由、ナフシリンによる副作用と判定)小水疱性皮疹及び黄疸、1例で注射部位疼痛(中止理由、ナフシリンによる副作用と判定)、1例で心原性ショックが認められた。

神経学的検査及び臨床検査値の変動でも、有意な群間差は認められなかった。

結論

グラム陽性菌皮膚感染症に対してダプトマイシン2 mg/kg24時間ごとに投与は既存療法と同等の有効性を示すが、より重篤な感染症に対する有効性は既存療法よりも低い。

2.7.6.3.2 海外第Ⅱ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－（B8B-MC-AVAM試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: AVAM]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象としたダプトマイシンと既存療法の比較試験／
B8B-MC-AVAM

治験責任医師／実施医療機関

治験責任医師15名が参加した国際共同試験

15施設（米国12施設、カナダ2施設、スペイン1施設）

公表文献

なし

治験期間

19■■年■■月～19■■年■■月

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

菌血症 : 7～42日間（最低3日間）

感染性心内膜炎 : 28～42日間（最低7日間）

目的

本剤感受性グラム陽性菌による菌血症及び自己弁感染性心内膜炎に対する、ダプトマイシン 3 mg/kg 12時間ごとの投与の有効性及び安全性を、既存療法と比較する。

治験デザイン

本試験は、患者を2：1（ダプトマイシン：既存療法）の比率で無作為に割り付ける非盲検並行群間試験として実施した。ダプトマイシン群では初回用量6 mg/kg で投与後、3 mg/kg を12時間ごとに投与した。臨床効果及び微生物学的効果により有効性を評価した。臨床症状と臨床検査値（末梢神経伝導検査を含む）により安全性を評価した。ダプトマイシン群では既存療法との併用も可とした。

患者の内訳

本試験では合計124例を組み入れ、治験薬を1回以上投与した患者は124例であった[表2.7.6:28]。

表 2.7.6:28 患者の内訳 (B8B-MC-AVAM 試験)

	ダプトマイシン [†] (%)	既存療法 (%)	合計 (%)
組入れ例数	89	35	124
有効性解析対象集団	40 (44.94)	14 (40)	54 (43.55)
菌血症	51 (24)	19 (4)	70 (28)
感染性心内膜炎	38 (16)	16 (10)	54 (26)
男性	64	25	89
女性	25	10	35
平均年齢 (歳)	46.8	51.7	48.4
年齢範囲 (歳)	22-92	21-93	21-93
喫煙者	53 (59)	19 (54)	72 (58.06)
アルコール摂取者	41 (46)	18 (51)	59 (47.58)

[†] 初回6 mg/kg、3 mg/kg を12時間ごと

用法・用量/ロット番号

ダプトマイシン：

初回用量6 mg/kg を投与後、維持用量3 mg/kg を12時間ごとに投与
各回投与時、生理食塩水50 mL に溶解し、30分間かけて静脈内投与

ペニシリン系：

ペニシリン G 200万～400万単位を4時間ごとに静脈内投与
ナフシリン1～2 g を4～6時間ごとに静脈内投与
オキサシリン1～2 g を4～6時間ごとに静脈内投与
アンピシリン1～2 g を4～6時間ごとに静脈内投与

アミノグリコシド系：

トブラマイシン3～5 mg/kg/日を静脈内投与
ゲンタマイシン3～5 mg/kg/日を静脈内投与

バンコマイシン30 mg/kg/日を適宜希釈後、60分間かけて静脈内投与

いずれもロット番号は不明

診断／選択基準

本剤感受性グラム陽性菌による自己弁感染性心内膜炎又は菌血症が確定した又は疑われる18歳以上の男性及び女性患者を、本試験の対象とした。女性の場合、妊娠の可能性がないか、規定の避妊法を実施中の患者を対象とした。

妊婦・授乳婦、試験参加を望まない患者、細胞障害性化学療法後又は血液系基礎疾患に続発した顆粒球絶対数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者、重篤な又は進行性の神経筋疾患で治験責任医師が安全性評価不可能と判断する患者、人工心臓弁植込みが行われた患者、投与開始前微生物学的検査の前3日以内に他の抗菌薬療法が有効又は症状の悪化がない患者、治験実施計画書で規定する抗菌薬に対するアレルギーを有する患者、重大な基礎疾患や他の治療を要する感染症などを合併し、有効性評価が不可能と治験責任医師が判断した患者、定期的な筋肉内注射を要する患者、本試験参加前28日間以内に何らかの治験薬を使用した患者、過去に本剤の臨床試験に参加した患者は本試験から除外した。

評価基準

有効性は、以下の臨床効果及び微生物学的効果に基づき評価した。

【臨床効果】

投与終了時調査（治験薬最終投与の2～5日後）及び追跡有効性調査（治験薬最終投与の2～4週間後）で評価した。

- ・ 治癒 : 感染症の徴候及び症状が消失し、投与終了後観察期に再発がない
- ・ 改善 : 感染症の徴候及び症状が有意に消失したが、完全寛解でない
- ・ 再発 : 感染症の徴候及び症状が改善後、悪化した
- ・ 治癒せず : 治療中に感染症の徴候及び症状の軽快や改善がみられない
- ・ 該当なし : 無症候性感染症
- ・ 評価不能 : やむを得ない理由により評価ができなかった

【微生物学的効果】

投与開始72時間以内（2検体以上の血液で）、投与期間中（毎日、陰性になるまで）、投与終了時調査（2検体以上の血液で）、追跡有効性調査（2検体以上の血液で）に検査を行い、投与終了時調査及び追跡有効性調査の結果から微生物学的効果を評価した。

- ・ 消失 : 起炎菌が存在しない
- ・ 再発 : 治療中に当初の起炎菌が消失したが、投与終了後に再び検出された
- ・ 同一起炎菌による感染症再発、耐性発現 : 治験薬に感受性がある当初の起炎菌が治療中に消失したが、投与終了後に再発し、治験薬に対する耐性が発現した
- ・ 存続 : 起炎菌が存在する
- ・ 評価不能 : 治験薬投与開始前に菌が検出されない、又は治験薬投与終了時や追跡調査時の培養検体が採取されなかった。若しくは治験実施計画書で規

定されていない起炎菌に効果がある全身抗菌薬を用いた。

- ・ 重複感染 : 新たな起炎菌が検出され、感染症の徴候が認められる

【薬物動態】

- ・ ダプトマイシン及びアミノグリコシド系：定常状態での C_{max} （投与後30分）及びトラフ値（投与前30分）を測定し、投与期間中は週1回繰り返し測定した。
- ・ バンコマイシン：定常状態での C_{max} （投与後2時間）及びトラフ値（投与前30分以内）を測定し、投与期間中は週1回以上繰り返し測定した。

【安全性】

投与開始前72時間の時点の既往歴及び身体所見により診断を確定した。末梢神経伝導検査を中心に神経学的検査を実施した。投与期間中、身体所見及び末梢神経伝導検査を毎日評価し、有害事象の有無を評価した。神経専門医が神経学的検査を7～14日ごとに実施した。投与終了時及び投与終了後に身体所見及び神経学的検査を評価した。

統計計画及び解析

各患者の臨床効果を有効、無効のいずれかに分類した。連続変数は t 検定により解析した。カテゴリ変数は χ^2 検定又は Fisher の正確検定により解析した。

結果

【有効性】

臨床効果が有効（治癒又は改善）であった患者は、ダプトマイシン群40例中32例（80%）、対照薬群14例中11例（78.6%）であった（ $p=0.90$ ）。感染性心内膜炎患者では、ダプトマイシン群16例中11例（68.8%）、対照薬群10例中8例（80%）で臨床効果が有効であった（ $p=0.67$ ）。菌血症患者では、ダプトマイシン群24例中21例（87.5%）、対照薬群4例中3例（75%）で臨床効果が有効であった（ $p=0.48$ ）。

微生物学的効果が無効とされたダプトマイシン群の黄色ブドウ球菌による感染症患者全6例で、ダプトマイシン投与期間中の血液培養検査はすべて陽性であった。これら6例はすべて既存療法への変更後48時間以内に菌血症が回復した。

起炎菌全体では、ダプトマイシン群40例中32例（80%）、対照薬群14例中11例（78.6%）に起炎菌消失が認められた。感染性心内膜炎では、ダプトマイシン群16例中11例（68.8%）、対照薬群10例中8例（80%）に起炎菌消失が認められた（ $p=0.67$ ）。菌血症では、ダプトマイシン群24例中21例（87.5%）、対照薬群4例中3例（75%）に起炎菌消失が認められた（ $p=0.48$ ）。

本試験中、ダプトマイシン耐性黄色ブドウ球菌が2株分離された。一方は当初本剤に対する感受性を示していたが（MIC：1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、投与期間中に耐性が発現した。もう一方の分離株は、実施医療機関の検査では感受性を示したが（MIC：0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、再検査時に本剤に対する耐性が確認された（MIC：8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。両例の臨床効果は無効であった。

【安全性】

治験薬を投与した124例のうち、ダプトマイシン群で58.4% (52/89例) 及び対照薬群で57.1% (20/35例) に有害事象が発現した。副作用はなかったが一部の有害事象の叙述では治験薬との関連を示唆する記述もある。

死亡例は、ダプトマイシン群で14.6% (13/89例) 及び対照薬群で17.1% (6/35例) に認められた。ダプトマイシン群の死亡例での有害事象は、1例に難治性心不全、1例で胃腸出血、1例に心臓弁手術中の死亡、1例に敗血症症候群 (死亡理由) 及び菌血症 (MRSA 及びアシネトバクターによる)、1例に誤嚥性肺炎 (死亡理由)、CPK 増加 (中止理由) 及び脾臓吸引、1例に腹膜炎 (死亡理由) 及び消化性胃潰瘍、1例に直腸周囲膿瘍、発作の悪化、肝不全及び腎不全、1例に腸管穿孔、腹膜炎及びショック (3件とも死亡理由)、1例に食道出血、1例に転移性癌 (死亡理由) 及びインフルエンザ性肺炎、1例に呼吸不全 (死亡理由) 及び肺炎の悪化、1例が創し開、菌血症 (黄色ブドウ球菌)、肝硬変及び腹水 (肝硬変及び腹水が死亡理由)、1例に心停止が認められた。また、対照薬群の死亡の有害事象は1例にうっ血性心不全及び術後出血、1例に腎不全悪化及び胃腸出血 (2件とも死亡理由)、1例に院内肺炎、1例に前側壁心筋梗塞及び心停止 (2件とも死亡理由)、1例に呼吸不全 (死亡理由)、間質性腎炎及び菌血症、1例に呼吸不全の進行が認められた。いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現率は、ダプトマイシン群で23.6% (21/89例) 及び対照薬群で20.0% (7/35例) であった。ダプトマイシン群の死亡例以外での重篤な有害事象は1例に大動脈不全、1例が収縮期駆出性雑音、1例に無症候性 CPK 増加 (回復)、1例に感染性心内膜炎 (*Candida parapsilosis* による)、1例に腎不全 (回復)、1例が (血管迷走神経反応による) 潮紅、頭痛及び悪心、1例が硬膜外膿瘍、1例が胸腔穿刺で黄色ブドウ球菌検出であった。また、対照薬群の死亡例以外での重篤な有害事象についての情報は無い。

有害事象による投与中止例はダプトマイシン群で7.9% (7/89例) 及び対照薬群で5.7% (2/35例) に認められた ($p=0.896$)。ダプトマイシン群での有害事象による投与中止例での事象は1例に片足ピリピリ感 (回復)、1例に CPK 増加 (中止理由)、誤嚥性肺炎 (死亡) 及び脾臓吸引、1例にそう痒性斑状皮疹、1例にリンパ増殖性障害、1例に腫脹 (ダプトマイシンに起因)、1例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加 (回復)、1例に非症候性 CPK 増加 (重篤な有害事象、回復) が認められた。また、対照薬群での有害事象による投与中止例での事象は1例に悪心、血小板増加症及び倦怠感、1例に発疹が認められた。

臨床検査値の変動は投与群間で統計学的な有意差がなかった。

結論

ダプトマイシン3 mg/kg を12時間ごとに投与する場合、グラム陽性菌による菌血症には有効だが、黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎への効果は限定的である。アミノグリコシド系と本剤を併用すると、腸球菌による感染性心内膜炎患者3例で臨床効果及び微生物学的効果が有効と判定された。本剤単独投与では、腸球菌による感染性心内膜炎患者1例は治癒しなかった。

本剤の安全性は、対照薬と同程度と考えられる。

2.7.6.3.3 海外第Ⅱ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（DAP-HDSD-06-01試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: HSDS]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン高用量短期間投与の安全性及び有効性を既存療法と比較する多施設共同無作為化半単盲検試験／DAP-HDSD-06-01

治験責任医師／実施医療機関

本試験は、多施設共同試験として米国18施設で開始し、合計11施設で患者を組み入れた。

公表文献

- DE Katz, K.C. Lindfield, J.N. Steenbergen, D.P. Benziger, K.J. Blackerby, A.G. Knapp, W.J. Martone. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. IJCP 2008; 62 (9): 1455-64.[資料5.4: 56]

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

ダプトマイシンは4日間、対照薬は7～14日間投与することとした。対照薬は、投与5日目以降、治験責任医師の判断により、経口抗菌薬への変更を可能とした。

目的

【主要目的】

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン高用量（10 mg/kg）短期間（4日間）静脈内投与の臨床効果を対照薬と比較する。

【副次目的】

- ダプトマイシン高用量短期間静脈内投与の微生物学的効果の有効率（患者ごと及び起炎菌ごと）を対照薬と比較する。
- ダプトマイシン高用量短期間静脈内投与の全般的治療効果（臨床効果及び微生物学的効果）を対照薬と比較する。
- グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対するダプトマイシン高用量短期

間静脈内投与の安全性を対照薬と比較する。

- ・ ダプトマイシン高用量短期間静脈内投与及び対照薬における投与5日目の臨床効果を評価する。
- ・ ダプトマイシン高用量（10 mg/kg）短期間（4日間）静脈内投与の薬物動態を検討する。

治験デザイン

本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とする多施設共同無作為化半単盲検試験として実施した。患者を1：1の比率でダプトマイシン高用量（10 mg/kg 24時間ごと）4日間投与、又は対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）を7～14日間投与のいずれかに無作為に割り付け、有効性及び安全性を比較した。

深刻化しつつある MRSA 検出率増加という公衆衛生上の懸念に答える選択肢となりうるかを調査するため、本試験では MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者の組入れ率を高く設定した。そのため、主に MRSA 検出率が高い地域（50%以上）の治験実施医療機関を選定し、施設選定の過程では各医療機関での MRSA 検出率を調査した。

グラム染色及び培養検査を行い、少なくとも起炎菌にグラム陽性菌を含むことを確認し、治験責任医師が初期療法としてバンコマイシン又は MRSA に対して有効な他の薬剤の使用を判断後、治験薬を無作為に割り付けた。対照薬群に割り付けられた患者はすべて、バンコマイシンを初期療法とするが、ベースライン時の起炎菌が半合成ペニシリンに感受性を示した場合には、治験責任医師の判断で、半合成ペニシリンへ変更できることとした。

ベースライン時には、既往歴、前治療薬（抗菌薬の使用を含む）、バイタルサインを含む身体所見、感染症の臨床所見、感染創のグラム染色及び培養検査、血液培養検査、臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、CPK、妊娠検査）により評価し、患者の組入れの適格性を決定する。治療薬投与期間中は、感染症の臨床所見、有害事象及び併用薬のモニタリングを含む評価を毎日実施することとした。

投与終了時調査は、治験薬投与終了日又は1日後、又は中止日の当日に実施することとした。さらに、ダプトマイシン群の患者の投与終了時調査に合わせて、対照薬群の投与5日目調査も実施することとした。いずれの投与群でも、患者が治験実施計画書で定めた経口抗菌薬への変更の基準を満たした場合、治験責任医師の判断により、経口抗菌薬を投与できることとした。

複雑性皮膚・軟部組織感染症のすべての患者は、最終投与後7～14日目に追跡有効性調査又は安全性評価を実施することとした（経口抗菌剤への変更の有無を問わない）。評価には、感染症の臨床所見評価、臨床効果の評価、感染創の培養検査（該当する場合）、バイタルサインを含む身体所見、及び有害事象及び併用薬のモニタリングを含めた。

患者の内訳

目標組入れ例数として1群20例以上の MRSA 患者を確保するため、各投与群に最低40例以上の患者を組み入れることとした。

合計100例（各群50例）を無作為に割り付け、96例（各群48例）に治験薬を投与した。各解析対

象集団に含まれた患者の割合に、投与群間で大きな差はなかった[表2.7.6:29]。

表 2.7.6:29 患者の内訳 (DAP-HDSD-06-01 試験)

解析対象集団	ダプトマイシン n (%)	対照薬 n (%)	合計 n (%)
無作為化例	50	50	100
ITT 集団／安全性解析対象集団	48 (96.0%)	48 (96.0%)	96 (96.0%)
MITT 集団	44 (88.0%)	48 (96.0%)	92 (92.0%)
CE 集団	39 (78.0%)	39 (78.0%)	78 (78.0%)
ME 集団	37 (74.0%)	39 (78.0%)	76 (76.0%)

ITT=Intent-to-Treat、MITT=Modified ITT、CE=臨床効果が評価可能、ME=微生物学的効果が評価可能

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン10 mg/kg を生理食塩水 (0.9 % Sodium Chloride Injection USP) 50 mL に溶解し、24時間ごとに30分間かけて4日間静脈内投与

ロット番号：340303A

バンコマイシン 1 g を12時間ごとに、又は半合成ペニシリン (ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン) 2 g を4時間ごとに7～14日間静脈内投与 (バンコマイシンを初期療法とし、ベースライン時の起炎菌が半合成ペニシリンに感受性であった場合、治験責任医師の判断で、半合成ペニシリンへ変更可能)

診断／選択基準

18歳以上の男性及び女性で、深在性軟部組織感染を伴う又は重大な外科手術 (感染性潰瘍、熱傷、及び膿瘍等) を要する、又は治療効果を複雑化する重大な基礎疾患のある複雑性皮膚・軟部組織感染症の患者。皮膚感染創から治験薬投与開始前48時間以内にグラム染色で起炎菌としてグラム陽性菌が確認されるか、又は培養検査の結果が陽性でなければならない。ただし MSSA 感染が判明した患者、菌血症、骨髄炎又は感染性心内膜炎又はそれらの疑いのある患者、壊死性感染症又は壊疽を併発した患者、及び、筋炎が認められる患者は、本試験の組入れから除外した。

評価基準

【臨床効果】

臨床効果は、治験責任医師が、投与終了時調査及び追跡有効性調査に、患者の臨床所見により「治癒」、「改善」、「治癒せず」、「評価不能」のいずれかに判定した。この判定は、ベースライン時の感染症の消失を基に、連続的に評価した。

微生物学的効果 (消失、推定消失、存続、推定存続、判定不能) は、創部培養によるベースライン時の起炎菌の有無、及び投与終了時調査から追跡有効性調査におけるグラム陽性菌の混合感

染の有無に基づき評価した。微生物学的効果は、患者ごと及びベースライン時に同定されたグラム陽性菌ごとに評価した。

有効性解析集団として、以下の4集団を設定した。

- ・ ITT 集団 : 治験薬を1回以上投与した全患者。割り付けた治験薬投与群に従って、解析した。
- ・ MITT 集団 : ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者
- ・ CE 集団 : ITT 集団のうち、必要な評価のための基準を満たす患者
- ・ ME 集団 : CE 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者

無作為化されたが投与されなかった患者の影響を検討するため、主要評価項目は、無作為化された全患者を対象とした感度分析も実施した。

【薬物動態】

血中ダプトマイシン濃度測定用の血液検体は、規定した時点で採取した。検体は、追加の血液採取に同意したダプトマイシン群の患者からのみ採取した。

【医療経済学】

患者の治療状況（入院、ICU、自宅）及び状況の変更日の情報は医療経済学的データの解析の一環として収集した。

【安全性】

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、併用薬、並びに臨床検査値、身体所見、及びバイタルサインのベースラインからの変動をモニタリングし、評価した。治験薬を1回以上投与されたすべての患者を安全性解析集団とし、患者は投与された治験薬の投与群として解析された（安全性解析対象集団）。

統計計画及び解析

有効性の主要評価項目は、ITT 及び CE 集団における追跡有効性調査の臨床効果（複合主要評価項目）とした。追跡有効性調査に、患者は、治験責任医師により「治癒」、「改善」、「治癒せず」又は「評価不能」のいずれかに分類され、「治癒」及び「改善」であった場合、臨床効果が有効とした。投与終了時調査の臨床効果が「治癒せず」（又は早期中止）と判定された患者は、追跡有効性調査の臨床効果も「治癒せず」と判定することとした。臨床効果の有効率は、有効と判定された患者数を分子とし、解析対象集団の合計例数を分母として求めた。有効率の分母は、ITT 集団及び MITT 集団では、「有効」、「無効」、「評価不能」の合計例数、CE 集団及び ME 集団では、「有効」、「無効」の合計例数とした。

臨床所見については、投与終了時調査のダプトマイシン群と投与5日目及び投与終了時調査の対照薬群における重症度の推移表を作成し、比較した。

微生物学的効果の有効率は、盲検下でのデータに基づき、追跡有効性調査に治験依頼者が判定

し、ベースラインの各起炎菌に対するの結果を患者ごとに示した。

薬物動態については、要約することとし、薬物動態パラメータは、 C_{max} 、AUC、 $C_{24\text{ hr}}$ 、CL 及び V_d とした。線形回帰分析を実施し、ベースラインの CL_{cr} がダプトマイシン10 mg/kg の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

有害事象（有害事象、副作用、重度の有害事象、重篤な有害事象）は、MedDRA の器官別大分類及び基本語により要約した。臨床検査は、投与終了時調査及び最終評価時までのベースラインからの変化量を要約した。CPK 値については、試験期間中のベースラインから最大値までの変動の解析を示した。

医療経済学については、一覧に要約することとした。

結果

【患者背景】

患者背景及びその他のベースライン特性は、投与群間で類似していた。平均年齢はダプトマイシン群が43.7歳、対照薬群が42.0歳で、ITT 集団の全96例の年齢範囲は18～86歳であった。両群とも男性患者の比率が高く、男性比はダプトマイシン群が64.6%、対照薬群が72.9%であった。

ダプトマイシン群及び対照薬群ともほとんどの患者は、膿瘍の治療を受けており（60.4%及び58.3%）、うち各投与群の約27%が複雑性蜂巣炎であった。感染症の主要な部位は、大半の患者で上肢又は下肢であった（ダプトマイシン群で64.6%、対照薬群で60.4%）。

MITT 集団の75%超に、MRSA 感染が認められ、ダプトマイシン群では44例中37例（84.1%）、対照薬群では48例中35例（72.9%）であった。なお MITT 集団では、MSSA はダプトマイシン群の6例（13.6%）及び対照薬群の10例中（20.8%）でベースライン時に検出され、その他のグラム陽性菌はそれぞれの投与群で7例（15.9%）及び8例（16.7%）で検出された。

【有効性】

臨床効果の有効率は、ITT 集団では、高用量短期間ダプトマイシン投与（10 mg/kg、4日間）後で75.0%（48例中36例）、7～14日間の対照薬投与後で87.5%（48例中42例）であった。

同様の結果は、CE 集団（ダプトマイシン群で82.1%、対照薬群で94.9%）、MITT 集団（ダプトマイシン群で75.0%、対照薬群で87.5%）及び ME 集団（ダプトマイシン群で81.1%、対照薬群で94.9%）でもみられた。

外来のみで治療を受けた患者集団における追跡有効性調査の臨床効果の有効率は、ダプトマイシン群及び対照薬群で同様であった（それぞれ79.4%及び82.8%）。

投与終了時調査の臨床効果の有効率は、どちらの投与群でも追跡有効性調査と比べ高かった。ITT 集団では、投与終了時調査の臨床効果の有効率はダプトマイシン群及び対照薬群で、それぞれ83.3%及び91.7%であり、CE 集団では、それぞれ89.7%及び97.4%であった。

ベースラインから投与5日目又は6日目までの、圧痛、潰瘍、ドレナージ、紅斑、波動、硬結、浮腫及び壊死性組織の評価を含む、感染症の臨床所見を評価（ダプトマイシン群の投与終了時調査）は、どちらの投与群でもほとんどの患者で改善が認められた。

MITT 集団での微生物学的効果の有効率（消失及び推定消失）は、ダプトマイシン群で63.6%（44例中28例）、対照薬群で81.3%（48例中39例）であった。ME 集団でのダプトマイシン群における微生物学的効果の有効率は、MITT 集団と比べ約10%高かった（73.0%、37例中27例）。

起炎菌ごとの微生物学的効果の有効率は、全体での微生物学的効果の有効率を反映したものとなった。検出されたすべての黄色ブドウ球菌の微生物学的効果の有効率はダプトマイシン群で62.8%（43例中27例）、対照薬群で84.4%（45例中38例）であった。ベースライン時に MRSA が検出された72例のうち、ダプトマイシン群の37例中23例（62.2%）で微生物学的効果が有効であったのに対し、対照薬群では35例中29例（82.9%）であった。

【薬物動態】

ダプトマイシン10 mg/kg の24時間ごとの投与により、3日目までに定常状態に到達し、 $C_{24\text{ hr}}$ は、投与前2、3及び4日目でそれぞれ10.19、13.81及び11.73 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与3日目の薬物動態パラメータは、 C_{max} が112.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ が894.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 CL が1096 mL/hr、 V_d が11594 mL、及び $t_{1/2}$ が8時間であった。回帰直線解析では、 $\text{CL}/\text{体重}$ 、 $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ 、 $\text{AUC}_{0\text{-24 hr}}$ 、 $C_{24\text{ hr}}$ （投与2、3及び4日目）と CLcr との関連性は弱く、 R_2 は測定したすべてのパラメータで0.25未満であった。

【安全性】

治験薬を投与された96例（ダプトマイシン10 mg/kg群48例、対照薬群48例）のうち、有害事象、副作用、重度の有害事象、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象の発現率に、投与群間で統計学的な有意差はなかった[表2.7.6:30]。

表 2.7.6:30 有害事象の要約（安全性解析対象集団、DAP-HDSD-06-01 試験）

患者	ダプトマイシン (N=48) n (%)	対照薬 (N=48) n (%)
有害事象	27 (56.3%)	25 (52.1%)
副作用	20 (41.7%)	11 (22.9%)
重度の有害事象	3 (6.3%)	1 (2.1%)
重度の副作用	1 (2.1%)	1 (2.1%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	2 (4.2%)	3 (6.3%)
重篤な副作用	0	2 (4.2%)
有害事象による治験薬投与中止	1 (2.1%)	0

高頻度に報告された有害事象（いずれかの投与群で発現率 $\geq 5\%$ ）は、悪心（ダプトマイシン群12.5%、対照薬群10.4%）、嘔吐（ダプトマイシン群4.2%、対照薬群10.4%）、便秘（ダプトマイシン群6.3%、対照薬群6.3%）、浮動性めまい（ダプトマイシン群4.2%、対照薬群6.3%）、血中クレア

チンホスホキナーゼ増加（ダプトマイシン群8.3%、対照薬群0%）及びそう痒症（ダプトマイシン群0%、対照薬群8.3%）であった。その他の有害事象の発現率は、いずれの投与群でも5%未満であった。

治験責任医師により重度と判断された有害事象は、ダプトマイシン群の3例（腱鞘炎、CPK 増加、創合併症）、対照薬群の1例（腎不全）で報告された。重度の副作用は、各投与群1例（ダプトマイシン群の1例で CPK 増加、対照薬群の1例で腎不全）であった。

死亡例はなかった。その他の重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の2例及び対照薬群の3例に認められ、このうち白血球数減少の1例は軽快し、他の重篤な有害事象は最終投与後20日以内に回復した[表2.7.6:31]。腎不全及び白血球減少症は、対照薬と因果関係があると判定され、ダプトマイシン群では重篤な副作用はなかった。投与中止に至る重篤な有害事象は1例（四肢膿瘍）であった。その他の投与を中止した有害事象はなかった。

表 2.7.6:31 重篤な有害事象一覧（DAP-HDSD-06-01 試験）

割付番号	性別	年齢 (歳)	相対発現日 [†] (日)	有害事象名 (PT)	相対回復日 [†] (日)	程度	治験薬に 対する処置	転帰	治験薬との 因果関係
ダプトマイシン 10 mg/kg 群									
003-0051	男	49	03L	四肢膿瘍	10P	中等度	中止	回復	なし
005-0012	男	57	01P	腱鞘炎	20P	重度	NA	回復	なし
対照薬群									
001-0056	女	41	5	腎不全	10P	重度	NA	回復	否定できない
005-0001	男	86	07L	胸痛	02P	中等度	NA	回復	なし
012-0047	男	38	12	白血球減少		軽度	なし	軽快	あり
			12	発熱	13	軽度	なし	回復	あり

[†] 治験薬の投与開始を1日目とした日数。L が付記されているものは最終投与日、P が付記されているものは、最終投与日からの相対日数（最終投与日の翌日=1P）

MedDRA ver. 10.0

ベースライン時に CPK 値が正常であった患者のうち、ダプトマイシン群14.0%、対照薬群13.9%で投与期間中に CPK 値が基準値上限以上となった。ダプトマイシン群の1例で CPK 値が基準値上限の10倍を超え、CPK 増加に伴う筋痙縮を発現した。さらにダプトマイシン群の2例で500 U/L を超える CPK 増加が発現し、うち1例では同時に筋骨格系の手の痛みを併発し、他の1例では腕に重感を伴った。

血液一般検査又は血液生化学検査のベースラインから投与終了時調査又は追跡有効性調査にかけての変動には、臨床的に有意な群間差は認められなかった。

結論

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン高用量（10 mg/kg 24時間間隔）の短期間（4日間）投与は、安全で忍容性が高いことが示された。また、本検証試験では、高用量短期間ダプトマイシン投与は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者（その大半が MRSA 感染患者）の75%（ITT 集団）に臨床効果が有効であった。これらの結果は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシンの主要試験の知見と同様であった。外来のみで治療を受けた患者集団を除き、ダプトマイシン高用量短期間投与群の有効性は対照薬群と比べて低かった。本試験の限界点として、ダプトマイシンの投与期間が4日間しかなかったことや交絡因子が制御されなかった可能性が考えられる。

2.7.6.3.4 本邦第Ⅲ相試験—皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎—（002試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: P002]^{評価資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者を対象とした、MK-3009及びバンコマイシンの有効性並びに安全性を評価するための、第Ⅲ相非盲検無作為化試験／002

治験責任医師／実施医療機関

多施設共同治験（61施設）

公表文献

なし

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の治験薬投与開始日）～20■■年■■月■■日（最終症例の治験実施計画書で定めた最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

皮膚・軟部組織感染症 : 7～14日間

敗血症及び右心系感染性心内膜炎 : 14～42日間

目的

【主要目的】

- 4) MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者に対する、ダプトマイシン4 mg/kg、1日1回投与の有効性を検討する。
- 5) MRSA による敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する、ダプトマイシン6 mg/kg、1日1回投与の有効性を検討する。

【副次目的】

- 1) ダプトマイシン4 mg/kg 及び6 mg/kg、1日1回投与の安全性及び忍容性を検討する。
- 2) ダプトマイシンの薬物動態を検討する。

治験デザイン

非盲検無作為化バンコマイシン対照群間比較多施設共同静脈内投与試験

患者の内訳

患者の内訳を[表2.7.6:32]に示す。

表 2.7.6:32 患者の内訳 (002 試験)

	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び 右心系感染性 心内膜炎		合計	
	ダプトマイシン 4 mg/kg		バンコマイシン		ダプトマイシン 6 mg/kg			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
同意取得例	-	-	-	-	-	-	129	-
スクリーニング時脱落例	-	-	-	-	-	-	7	-
無作為化症例	89	(100.0)	22	(100.0)	11	(100.0)	122	(100.0)
治験薬の投与例数	88	(98.9)	22	(100.0)	11	(100.0)	121	(99.2)
治験薬の投与完了例	77	(86.5)	17	(77.3)	8	(72.7)	102	(83.6)
治験薬の投与中止例	11	(12.4)	5	(22.7)	3	(27.3)	19	(15.6)
選択基準に抵触する、若しくは除外基準に該当する	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
当該施設での組入れ終了	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
当該施設での治験終了	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験への参加を中止されたため	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
有害事象（臨床症状）が発現したため	3	(3.4)	1	(4.5)	2	(18.2)	6	(4.9)
有害事象（臨床検査値異常）が発現したため	3	(3.4)	3	(13.6)	0	(0.0)	6	(4.9)
効果不十分	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(3.3)
治験実施計画書逸脱が発生（判明）したため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
来院せず	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転居のため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他 [†]	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

[†] グラム陽性球菌が検出されなかった

用法・用量／ロット番号

- ・ 皮膚・軟部組織感染症：ダプトマイシン4 mg/kg を1日1回30分かけて又はバンコマイシン1 g を1日2回60分以上かけて、7～14日間静脈内投与した。なお、バンコマイシンについては、年齢、腎機能、治療薬物モニタリングの結果に基づき、適宜投与量又は投与間隔を調整した。
- ・ 敗血症及び右心系感染性心内膜炎：ダプトマイシン6 mg/kg を1日1回、14～42日間30分間静脈内投与した。

治験薬の内容を、[表2.7.6:33]に示す。

表 2.7.6:33 治験薬の内容 (002 試験)

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号	有効期限
ダプトマイシン	凍結乾燥製剤	250 mg	620303F	BN-0029	2011年2月19日
バンコマイシン	粉末注射剤	0.5 g	WM18101	BN-0030	2010年3月31日

診断／選択基準

スクリーニング時に、下記の基準1)～3)並びに、原疾患により4)～6)若しくは7)及び8)をすべて満たす患者を対象とした。

【疾患共通の選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の男女
- 2) 投与終了時調査及び追跡有効性調査を含め、本試験に継続参加可能と考えられる患者
- 3) 本試験の実施手順を理解し、文書によって治験への参加に同意した患者。ただし、患者本人から同意を得ることが困難である場合には、代諾者による同意で治験への参加を可能とする。

【皮膚・軟部組織感染症の選択基準】

- 4) 投与開始前3日以内に採取した検体において、MRSA が分離同定された患者、若しくはグラム陽性球菌が検出され、MRSA による感染症が強く疑われる患者
- 5) 抗菌剤の全身投与による入院治療が必要と考えられる皮膚・軟部組織感染症患者
- 6) 以下のうち、3項目以上に該当する患者
 - ・ 排膿又は滲出液
 - ・ 発赤
 - ・ 波動
 - ・ 局所熱感
 - ・ 自発痛又は圧痛
 - ・ 腫脹又は硬結
 - ・ 発熱：>37.0℃（腋窩）（口腔で>37.5℃、深部体温で>37.8℃）
 - ・ 白血球数：基準値範囲外
 - ・ 桿状核球>15%
 - ・ 脈拍数>90回／分
 - ・ 呼吸数>20回／分
 - ・ CRP 陽性

【敗血症及び右心系感染性心内膜炎の選択基準】

- 7) 投与開始前3日以内に採取した血液検体において MRSA が分離同定された患者、若しくは臨床的に MRSA による血流感染症が強く疑われる患者

- 8) 重篤な全身の感染症状を伴い、抗菌剤の全身投与による入院治療が必要と考えられる患者

評価基準

【有効性】

1) 主要評価項目

- ・ 追跡有効性調査[†]の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 追跡有効性調査[†]の微生物学的効果

[†] 追跡有効性調査は皮膚・軟部組織感染症では最終投与後7～14日目、敗血症及び右心系感染性心内膜炎では最終投与後38～46日目に実施する。

2) 副次評価項目

- ・ 投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
- ・ 投与終了時調査の微生物学的効果
- ・ 投与終了時調査及び追跡有効性調査の治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」とする）による臨床効果

【薬物動態】

ダプトマイシン血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-24 hr}、C_{max}、C_{24 hr}等）

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）

統計計画及び解析

【有効性】

主要及び副次評価項目の有効率及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。この95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間を算出した。臨床効果（治験責任医師判定）では、「治癒」及び「改善」を「有効」と定義した。微生物学的効果では、「消失」及び「推定消失」を「有効」と定義した。

主要解析集団は MITT-MRSA 集団とした。

【薬物動態】

ダプトマイシン血漿中薬物動態パラメータを算出した。本試験で得られた薬物動態データを、これまでに実施された試験（海外及び本邦）で得られたデータと探索的に比較した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。

結果

【有効性】

1) 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）

・皮膚・軟部組織感染症

MITT-MRSA集団での皮膚・軟部組織感染症患者の追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg群が81.8%（45/55例）、バンコマイシン群が84.2%（16/19例）であり、投与群間で同程度であった[表2.7.6:34]。

・敗血症

MITT-MRSA集団での敗血症患者の追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg群で50%（2/4例）であった[表2.7.6:34]。

2) 追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）

・皮膚・軟部組織感染症

MITT-MRSA 集団での MRSA に対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、ダプトマイシン4 mg/kg 群及びバンコマイシン群で、それぞれ56.4%（31/55例）及び47.4%（9/19例）であり、投与群間で同程度だった。

・敗血症

MITT-MRSA集団でのMRSAに対する追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、ダプトマイシン6 mg/kg群で50%（2/4例）であった[表2.7.6:34]。

表 2.7.6:34 追跡有効性調査の有効率（MITT-MRSA 集団、002 試験）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=55)			バンコマイシン (N=19)			ダプトマイシン 6 mg/kg (N=4)		
	n	%	95% 信頼区間 †	n	%	95% 信頼区間 †	n	%	95% 信頼区間 †
臨床効果（有効性評価委員会判定）									
有効	45	81.8	(69.1, 90.9)	16	84.2	(60.4, 96.6)	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	8	14.5	-	1	5.3	-	2	50.0	-
判定不能	2	3.6	-	2	10.5	-	0	0.0	-
微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）									
有効	31	56.4	(42.3, 69.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	18	32.7	-	9	47.4	-	1	25.0	-
判定不能	6	10.9	-	1	5.3	-	1	25.0	-
† Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間									

【薬物動態】

ダプトマイシン4 mg/kg及び6 mg/kg群の投与4日目の主な薬物動態パラメータはおおむね用量依存的に増加した[表2.7.6:35]。

表 2.7.6:35 ダプトマイシン 4 mg/kg 及び 6 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ (002 試験)

平均 (SD)	AUC _{0-last} (µg hr/mL)	AUC _{0-24hr} (µg hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{24 hr} (µg/mL)
ダプトマイシン4 mg/kg(N=65)	414.82 (176.18)	433.37 (151.22) [†]	43.49 (12.07)	6.53 (4.10)
ダプトマイシン6 mg/kg (N=7)	541.37 (253.14)	591.58 (236.04) [‡]	56.86 (14.11)	11.76 (8.77)
[†] N=64				
[‡] N=6				

【安全性】

ダプトマイシンの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。臨床症状の有害事象、副作用及び重篤な有害事象は、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg及び6 mg/kg群の合計）に比べてバンコマイシン群で発現率が数値的にやや高かった。重篤な副作用は、アナフィラキシーショックがダプトマイシン4 mg/kg群に1例発現したが、投与中止後4日目に回復した[表2.7.6:36]。

表 2.7.6:36 臨床症状の有害事象の要約（安全性解析対象例、002 試験）

臨床症状の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	51	(58.0)	17	(77.3)	9	(81.8)	60	(60.6)
有害事象なし	37	(42.0)	5	(22.7)	2	(18.2)	39	(39.4)
副作用 [†]	9	(10.2)	4	(18.2)	2	(18.2)	11	(11.1)
重篤な有害事象	6	(6.8)	4	(18.2)	4	(36.4)	10	(10.1)
重篤な副作用 [†]	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
死亡	1	(1.1)	2	(9.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
有害事象による中止	3	(3.4)	1	(4.5)	2	(18.2)	5	(5.1)
副作用 [†] による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
重篤な有害事象による中止	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(4.0)
重篤な副作用 [†] による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

[†] 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率は、ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg及び6 mg/kg群の合計）とバンコマイシン群で同程度であった。臨床検査値の重篤な有害事象はなかった[表2.7.6:37]。

表 2.7.6:37 臨床検査値の有害事象の要約（安全性解析対象例、002 試験）

臨床検査値の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N=99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=88)		バンコマイシン (N=22)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N=11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
臨床検査の投与後値のある患者数	88		22		11		99	
有害事象あり	26/88	(29.5)	7/22	(31.8)	6/11	(54.5)	32/99	(32.3)
有害事象なし	62/88	(70.5)	15/22	(68.2)	5/11	(45.5)	67/99	(67.7)
副作用 [†]	13/88	(14.8)	4/22	(18.2)	3/11	(27.3)	16/99	(16.2)
重篤な有害事象	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用 [†]	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
死亡	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
有害事象による中止	3/88	(3.4)	3/22	(13.6)	0/11	(0.0)	3/99	(3.0)
副作用 [†] による中止	2/88	(2.3)	2/22	(9.1)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
重篤な有害事象による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用 [†] による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)

[†] 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象
[‡] n/m = 発現例数 / 治験薬投与前後の値を有する又は治験責任医師等により有害事象と判断された患者数

結論

- 1) ダプトマイシン4 mg/kg の1日1回投与は、MRSA による皮膚・軟部組織感染症に対して有効性を示した。
- 2) ダプトマイシン6 mg/kg の1日1回投与は、MRSA による敗血症に対して4例中2例が臨床効果及び微生物学的効果が有効であった。
- 3) ダプトマイシン4 mg/kg 及び6 mg/kg の1日1回投与の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.3.5 海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（DAP-SST-98-01試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.5: 9801]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌による細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン静脈内投与の安全性及び有効性をバンコマイシン又は半合成ペニシリンと比較する多施設共同無作為化治験責任医師盲検試験／DAP-SST-98-01

治験責任医師／実施医療機関

本試験は69施設で実施し、その内訳は米国64施設、南アフリカ5施設であった。

公表文献

- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. Clin Infect Dis 2004; 38 (12): 1673-81.[資料5.4: 57]
- Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55, 240–5.[資料5.4: 58]
- Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE, Tally F. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. Curr Med Res Opin 2007;23(9):2147-56.[資料5.4: 59]

治験期間

19■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

試験期間（ベースライン検査から試験終了後検査）は最長44日間とした。治験薬は7～14日間投与することとした。追跡有効性調査を治験薬最終投与後7～12日目に実施し、試験後来院を21～28日目とした。治験薬は、治験依頼者の医学専門家の承認を得た場合に限り、14日を超えて投与できることとした。

目的

【主要目的】

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する、ダプトマイシン静脈内投与時の安全性をバンコマイシン又は半合成ペニシリン静脈内投与と比較し、有効性の非劣性を示す。

治験デザイン

本試験は、グラム陽性菌による細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定した、又は疑われる患者を対象とする多施設共同国際治験責任医師盲検試験として実施した。患者を1:1の比率でダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに投与、又は対照薬（バンコマイシン、ナフシリン、クロキサシリン、又はオキサシリン）を投与のいずれかに無作為に割り付けた。治験責任医師の判断により、アズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助療法をそれぞれグラム陰性菌と嫌気性菌による感染症に対して実施可能とした。補助的な外科手術（創面切除術など）も実施可能とした。

ベースライン時検査を治験薬投与開始前48時間以内に実施することとし、治験責任医師が盲検下で、関連する既往歴、身体所見及び臨床所見を評価し、さらに感染創のグラム染色及び培養検査、血液培養検査、臨床検査、抗菌薬を含む前治療薬・併用薬の確認などを実施した。

投与期間中、有害事象の発現を1日1回評価し、体温を1日2回測定した。CPK 値などの血液生化学検査を7日目までは2日に1回、その後は1日1回実施した。ベースライン時に菌血症と診断された患者は、血液培養検査を投与期間中又は投与後に必要に応じて再実施した。投与期間中の感染症に関連する臨床評価は、盲検下の治験責任医師により3又は4日目に実施することとした。一部の実施医療機関では、薬物動態評価を5日目に実施した。

投与後の来院は、投与終了時調査を（治験実施計画書に規定した投与終了例、早期中止例ともに）治験薬最終投与後3日以内、追跡有効性調査来院を最終投与後7～12日目、試験終了後来院を最終投与後21～28日目とした。無効と判断された患者は、試験終了後の来院を不要とした。投与後の検査・評価として有害事象モニタリング、盲検下の治験責任医師による感染症に関連する臨床所見評価、感染創のグラム染色・培養検査（臨床的に重要な病変又はドレナージが持続した場合）、血液培養再検査（ベースライン時に血液培養検査陽性又は臨床的に悪化が認められた患者）、投与後に使用した抗菌薬の確認、臨床検査（CPK を含む）用血液検体採取などを実施した。

患者の内訳

本試験では、評価可能例として400例（各群200例）を確保するために、500例を組み入れることとした。患者は感染症による糖尿病性潰瘍の有無により層別化した。

本試験では、合計547例を無作為に割り付け、530例に対して治験薬を1回以上投与した。[\[表 2.7.6:38\]](#)に、各解析対象集団の例数を投与群別に示す。

表 2.7.6:38 患者の内訳（DAP-SST-98-01 試験）

集団	ダプトマイシン4 mg/kg (%)	対照薬 (%)
無作為化例 [†]	272	275
安全性解析対象集団（治験薬投与例） [‡]	265	265
ITT (Intent-to-Treat)集団（無作為化例） [§]	256 (100%)	261 (100%)
MITT (Modified Intent-to-Treat)集団	209 (81.6%)	212 (81.2%)
CE (Clinically Evaluable)集団	223 (87.1%)	222 (85.1%)
ME (Microbiologically Evaluable)集団	187 (73.0%)	189 (72.4%)

[†] 施設番号076では、ダプトマイシン群又は対照薬への仮無作為化（実際に患者は組み入れない）を各1回行った。これらは本表に含まれる。

[‡] 1例が対照薬群に割り付けられたが、ダプトマイシンを1回投与された。本患者のデータは、すべての有効性解析対象集団（無作為化例）で対照薬群に含めたが、安全性解析対象集団（治験薬投与例）ではダプトマイシン群に含めた。

[§] このうち13例は、組入れ時に複雑性皮膚・軟部組織感染症ではなかったと、治験依頼者が開鍵前に判定した。これらの患者はITT集団から除外し、安全性解析対象集団に含めた。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに7～14日間静脈内投与

ロット番号：680303A、680313A、680413A、800425、800653、800655、800702、801310、801361

バンコマイシン1 g を12時間ごとに7～14日間静脈内投与、又は以下の半合成ペニシリンを投与

ナフシリン4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14日間静脈内投与

クロキサシリン4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14日間静脈内投与

オキサシリン4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14日間静脈内投与

対照薬のロット番号は治験総括報告書[資料5.3.5.1.5: 9801]の9.4.2項に記載した。

診断／選択基準

複雑性細菌性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見により入院を要する18～85歳の男性及び女性患者を本試験の組入れ対象とした。また、グラム染色に基づいて起炎菌がグラム陽性菌、若しくは起炎菌にグラム陽性菌が含まれる確定例又は疑い例を対象とした。

ベースライン時にせつ、単純な膿瘍など軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症、菌血症の確定診断歴が認められた患者は、本試験から除外した。

評価基準

【有効性】

有効性は、ベースライン時、投与期間中、投与後の患者の臨床所見に基づき臨床効果を評価し、微生物学的効果を培養検査により併せて評価した。

有効性解析集団として、以下の4集団を設定した。

- ・ ITT 集団 : 対象とする感染症を認め、治験薬を1回以上投与した全患者

- ・ MITT 集団 : ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者
- ・ CE 集団 : ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者
- ・ ME 集団 : CE 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者

【安全性】

安全性は、有害事象、併用薬使用状況、バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変動により評価した。治験薬を1回以上投与した全例を安全性解析対象とした。

統計解析計画及び解析

主要評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、追跡有効性調査の治験責任医師判定による臨床効果に基づき、特定の事象（除去手術など）の調整を行い、評価可能基準により評価した。

有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）が治癒又は改善と判定された患者の割合とした。

主要評価項目の解析は、MITT 集団及び CE 集団における有効率を投与群間で比較し、有効率の差（対照薬群-ダプトマイシン群）の95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出した。

有効率の差の95%信頼区間の上限が10%未満の場合、本試験の目的（ダプトマイシンと対照薬の臨床効果の同等性の証明）が達成されたものとした。

結果

【有効性】

本試験では、主要目的が達成され、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対するダプトマイシンの有効性が、既存療法と臨床的及び統計学的に同等であることが証明された。

本試験では、重度の感染症患者を対象とした。組入れ時に50%を超える患者が臨床的に、又は臨床検査データに基づく重度の感染症の基準を満たした。約40%に糖尿病が認められた。65%を上回る患者に創感染又は深部膿瘍が認められた。13.7%に感染性糖尿病性潰瘍がみられ、80%を上回る患者に培養検査によりグラム陽性菌が起炎菌として検出された。培養検査で陽性となった421例中、約70%に黄色ブドウ球菌が検出され、*Streptococcus pyogenes* が16.2%、*Streptococcus agalactiae* が9.3%、*Enterococcus faecalis* が13.8%に検出された。全体では培養検査陽性例の13%に黄色ブドウ球菌及び *Streptococcus agalactiae* の混合感染が確認された。

本試験の実施状況に問題はなかった。治験薬が投与された患者のうち、85%超が臨床的評価可能例（CE 集団）に含まれ、約81%に培養検査で1種類以上のグラム陽性菌が検出された（MITT 集団）。ベースライン時の人口統計学的特性、合併症、バイタルサイン、感染症の種類又は重症度、感染症起炎菌、血液一般検査又は血液生化学検査データなど広範な特性は、投与群間で類似していた。投与期間中、約32%の患者に治験実施計画書で使用可能とされたグラム陰性菌・嫌気性菌に対する抗菌薬を投与した。約40%の患者に感染症に対する補助外科手術（主に切開、ドレナージ、創面切除）を実施した。これらの併用療法の分布状況は投与群間で同様であった。

複数の臨床効果解析で、ダプトマイシンと対照薬は臨床的・統計学的に同等であった。

- ・ MITT 集団では、ダプトマイシン群及び対照薬群とも67.0%で臨床効果が有効となった [群間差の95%信頼区間 (対照薬群-ダプトマイシン群) : -9.0, 9.0]。
- ・ CE 集団では、ダプトマイシン群の74.9%、対照薬群の74.8%で臨床効果が有効となった (95%信頼区間 : -8.2, 8.0)。
- ・ 複数の要因 (性別、人種、感染症重症度、外科手術) による部分集団の感度解析では、臨床的に問題となる臨床効果の違いはなく、主要有効性解析に基づく結論の頑健性が示された。一部の部分集団では、一方の投与群の有効率がもう一方の投与群の有効率を5%以上上回った。このような差は両群に分布しており、確率的変動の範囲内であった。
- ・ 黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Enterococcus faecalis* などの特定の感染症起炎菌に対する有効率は、臨床的・統計学的に同等であった。

また、微生物学的効果に関しても、ダプトマイシンと対照薬は臨床的・統計学的に同等であった。

- ・ ME 集団で臨床効果が有効となった患者のうち、微生物学的効果が有効となった患者は、ダプトマイシン群の87.9%、対照薬群の86.6%であった (差の95%信頼区間 : -9.0, 6.5)。
- ・ 微生物学的効果の有効率は、すべての主要グラム陽性菌に対して臨床的に類似していた。特に、黄色ブドウ球菌に対する微生物学的効果の有効率は、ダプトマイシン群85.0%、対照薬群87.5%であった。*Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus agalactiae* に対してはダプトマイシン群で92%を上回り、対照薬群が85~88%であった。*Enterococcus faecalis* に対してはダプトマイシン群92.3%、対照薬群89.5%であった。
- ・ 追跡調査期間の後半 (最終投与後21日目以降) では、臨床的再発率は低く、臨床的・統計学的に投与群間で同等であった (ダプトマイシン群4.2%、対照薬群6.9%)。

臨床効果 (治験依頼者判定) 及び微生物学的効果を合わせた全般的治療効果を、各患者について検討した。全般的治療効果の有効率はダプトマイシン群と対照薬群は臨床的にも、統計学的にも類似しており、ダプトマイシン群58.9%、対照薬群58.0%であった (95%信頼区間 : -10.2, 8.6)。

【安全性】

試験期間中、ダプトマイシン群で有害事象が発現した患者の割合は265例中171例、64.5%であり、対照薬群 (265例中193例、72.8%) よりも低かった [群間差の95%信頼区間 (対照薬群-ダプトマイシン群) : 0.4, 16.2]。ほとんどの有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」とされた有害事象は、ダプトマイシン群64例 (24.2%)、対照薬群90例 (34.0%) に発現した。

最も高頻度に有害事象が報告された器官別大分類は「胃腸障害」で、これに分類される有害事象が発現した患者の割合は、ダプトマイシン群27.5%、対照薬群37.0%であった。いずれかの投与群で発現率が20%を超えた器官別大分類は、「神経系障害」(ダプトマイシン群20.8%、対照薬群21.9%)、「全身障害および投与局所様態」(18.9%、21.5%)、「感染症および寄生虫症」(15.8%、20.4%)

であった。

最も高頻度に報告された有害事象は嘔気、ダプトマイシン群の8.7%、対照薬群の15.5%で発現した。その他、いずれかの投与群で5%を上回る患者で報告された有害事象は、便秘（ダプトマイシン群8.3%、対照薬群10.6%）、下痢 NOS（5.3%、5.7%）、嘔吐 NOS（4.9%、5.3%）、不眠症 NEC（7.9%、9.1%）、頭痛 NOS（6.4%、7.5%）、そう痒症 NOS（4.2%、7.5%）、皮膚炎 NOS（4.2%、6.0%）であった。

ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象はダプトマイシン群の12.8%、対照薬群の13.6%の患者で報告された。発現率が1%以上の重度の有害事象は、ダプトマイシン群の壊疽（3例、1.1%）、CPK 増加（4例、1.5%）のみで、いずれも異なる患者で発現した事象であった。

重篤な有害事象の発現率は、投与群間で差はなかった。全体の12.1%の患者で、試験期間中に重篤な有害事象が発現した。発現率が1%以上の重篤な有害事象は、蜂巣炎（ダプトマイシン群1.5%）と尿路性敗血症（ダプトマイシン群1.1%）のみであった。計8例が試験期間中に死亡し、内訳はダプトマイシン群2例、対照薬群6例であった。同8例の死因は、試験前からの基礎疾患に直接起因すると考えられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による中止率は低く、ダプトマイシン群3.4%、対照薬群4.5%であった。ダプトマイシン群の3例（1.1%）、対照薬群の9例（3.4%）で中止に至った有害事象の治験薬との因果関係は「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と判定された。

血液一般検査、血液生化学検査、バイタルサインのいずれの項目においても、投与期間中（3日目～最終投与日の5日後）及び投与終了後（最終投与日の6～20日後）で、ベースライン時からの変動には臨床的に問題となる群間差はなかった。

CPK について詳細に検討したところ、ベースライン時から投与期間中又は投与終了後にかけての変動や、CPK 増加の頻度に、解析対象集団間で統計学的な有意差や臨床的に問題となる差は認められなかった。ベースライン時、両群の約10%の患者に皮膚・軟部組織感染症に伴う CPK 増加が認められた。

ダプトマイシン群でベースライン時に CPK 値が500 U/L を超えた6例中5例は、組入れ後に CPK 値は徐々に低下し、4例は投与期間中に基準値内へ回復した。これらの患者は、主感染症の臨床効果が有効となっており、急性の物理的な筋肉損傷を有する患者でも本剤により安全に治療可能であることが示された。

15例（ダプトマイシン群8例、対照薬群7例）に CPK 異常が有害事象として報告された。さらに3例にベースライン後に1000 U/L を超える CPK 増加が認められたが、有害事象としての報告ではなかった。治験薬の投与期間中に発現した CPK 増加が認められた同18例について、詳細なレビューを実施した。両群ともに、これらの CPK 増加は、主として最近の手術、外傷、筋肉内注射に伴っていた。

ダプトマイシン群の1例（割付番号：0131100041）は、9日目に CPK 増加により治験薬投与を中止した。同例では症状は報告されず、外科手術及び筋肉内注射と CPK 増加に時間的関連が認めら

れた。

ダプトマイシン群の別の1例（割付番号：0169100002）は、CPK 異常と筋痛又は脱力の症状が認められた。同例では、投与2週目に CPK 増加が発現し、上肢痛と脱力を併発した。CPK の最高値は10320 IU/L であった。この患者は治験薬をダプトマイシンからレボフロキサシンに変更した。治験薬投与終了後、すべての臨床検査値異常と臨床症状が速やかに回復した。同様のパターンは Eli Lilly 社が実施した第 I 相試験で認められた本剤投与に伴うミオパシーでも観察された。

結論

本試験では、主要目的が達成され、黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Enterococcus faecalis* による複雑性皮膚・軟部組織感染症（糖尿病患者の感染性潰瘍を含む）の治療でダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに7～14日間静脈内投与した場合、安全性及び有効性は臨床的・統計学的に既存療法（バンコマイシン又は半合成ペニシリン静脈内投与）と同等であることが証明された。

2.7.6.3.6 海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（DAP-SST-99-01試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.6: 9901]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象としたダプトマイシン静脈内投与の安全性及び有効性をバンコマイシン又は半合成ペニシリンと比較する第Ⅲ相多施設共同無作為化治験責任医師盲検試験／DAP-SST-99-01

治験責任医師／実施医療機関

本試験は67施設で実施し、その内訳は欧州42施設、南アフリカ20施設、オーストラリア5施設であった。

公表文献

- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. Clin Infect Dis 2004; 38 (12): 1673-81.[資料5.4: 57]
- Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55, 240–5.[資料5.4: 58]
- Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE, Tally F. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. Curr Med Res Opin 2007;23(9):2147-56.[資料5.4: 59]

治験期間

20 年 月 日（第1症例の組入れ日）～20 年 月 日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

試験期間（ベースライン検査から事後検査）は最長44日間とした。治験薬は7～14日間投与することとした。追跡有効性調査を治験薬投与終了後7～12日目に、試験後来院を投与終了後21～28日目に実施した。治験薬は、治験依頼者の医学専門家の承認を得た場合に限り、14日を超えて投与できることとした。

目的

【主要目的】

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する、ダプトマイシン静脈内投与時の安全性をバンコマイシン又は半合成ペニシリン静脈内投与と比較し、有効性の同等性を証明する。

治験デザイン

本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定又は疑われる患者を対象とする多施設共同国際治験責任医師盲検試験として実施した。患者を1:1の比率でダプトマイシン 4 mg/kg の24時間ごと投与、又は対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）投与のいずれかに無作為に割り付けた。治験責任医師の判断により、アズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助療法をそれぞれグラム陰性菌と嫌気性菌による感染症に対して実施可能とした。補助的な外科手術（創面切除術など）も実施可能とした。

ベースライン時には、関連する既往歴、身体所見及び治験責任医師による盲検下での感染症の臨床所見、感染創のグラム染色法・培養検査、血液培養検査、臨床検査、抗菌薬などの前治療薬・併用薬の確認により、投与開始前48時間以内に評価することとした。

投与期間中、有害事象の発現を1日1回評価し、体温を1日2回測定した。投与期間中、CPK 値などの血清化学検査を7日目までは2日に1回、その後は1日1回実施した。ベースライン時に菌血症を認めた患者は、血液培養検査を検査結果が2日続けて陰性となるまで繰り返すこととした。投与期間中、盲検下の治験責任医師による感染症の関連臨床所見評価を試験3又は4日目に実施することとした。一部の実施医療機関では、薬物動態評価を5日目に実施した。

投与終了時調査を治験薬最終投与後（又は早期中止時）3日間以内、追跡有効性調査来院を投与後7～12日目、事後検査来院を投与後21～28日目に実施することとした。無効と判断された患者は、事後検査の来院を不要とした。投与後の検査・評価として有害事象モニタリング、治験責任医師による盲検下での感染症の関連臨床所見評価、感染創のグラム染色法・培養検査（臨床的に問題となる病巣又はドレナージが持続した場合）、血液培養再検査（ベースライン時に血液培養検査陽性又は臨床的に悪化が認められた患者）、投与後に使用した抗菌薬の確認、臨床検査（CPK を含む）用血液検体採取などを実施した。

患者の内訳

本試験では、臨床的評価可能例として400例（各群200例）を確保するために、500例を組み入れることとした。患者は感染症性糖尿病性潰瘍の有無により層別に割り付けた。

本試験では、合計571例を無作為に割り付け、562例に対して治験薬を1回以上投与した。[表 2.7.6:39]に、各解析集団の対象例数を投与群別に示す。

表 2.7.6:39 患者の内訳（DAP-SST-99-01 試験）

集団	ダプトマイシン4 mg/kg (%)	対照薬 (%)
無作為化例	276	295
安全性解析対象集団（治験薬投与例） [†]	269	293
ITT 集団（無作為化例） [†]	270 (100.0%)	292 (100.0%)
MITT 集団	213 (78.9%)	255 (87.3%)
CE 集団	245 (90.7%)	262 (89.7%)
ME 集団	196 (72.6%)	231 (79.1%)

[†] 1例はダプトマイシン群に無作為に割り付けたが、治験薬として対照薬のみ投与された。この患者のデータは、全有効性解析対象集団（無作為化例）としてはダプトマイシン群に、安全性解析対象集団（治験薬投与例）としては対照薬群に含めた。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに7～14日間静脈内投与

ロット番号：800652、800654、800759、801310

- ・ 対照薬群

バンコマイシン1 g を12時間ごとに7～14日間静脈内投与、又は以下の半合成ペニシリンを投与：

オキサシリン4～12 g/日を各回同量で分割7～14日間静脈内投与

クロキサシリン4～12 g/日を各回同量で分割7～14日間静脈内投与

フルクロキサシリン4～12 g/日を各回同量で分割7～14日間静脈内投与

対照薬のロットは治験総括報告書[資料5.3.5.1.6: 9901]の9.4.2項に示す。

診断／選択基準

複雑性細菌性皮膚・軟部組織感染症と診断された18～85歳の男性及び女性患者を本試験の組入れ対象とした。また、起炎菌がグラム陽性菌か、グラム陽性菌が含まれる確定例又は疑い例（グラム染色法に基づく）であり、重症度は非経口抗菌薬投与による4日以上入院加療を要することとした。

ベースライン時にせつ、単純な膿瘍など軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、壊疽、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症、菌血症の確定診断歴が認められた患者は、本試験から除外した。

評価基準**【有効性】**

有効性は、ベースライン時、投与期間中、投与終了後に、感染症の臨床所見に基づき臨床効果を評価し、培養検査により微生物学的効果を併せて評価した。

本試験における有効性解析集団として以下の4集団を設定した。

ITT 集団 ：対象とする感染症を認め、治験薬を1回以上投与した全患者

- MITT 集団 : ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者
CE 集団 : ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者
ME 集団 : CE 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者

【安全性】

安全性は、有害事象、併用薬使用状況、バイタルサイン及び臨床検査値のベースライン時からの変動により評価した。治験薬を1回以上投与した全例を安全性解析の対象とした。

統計計画及び解析

主要評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、追跡有効性調査の治験責任医師判定による臨床効果に基づき、特定の事象（除去手術など）の調整を行い、評価可能基準により評価した。

有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）が治癒又は改善と判定された患者の割合とした。

主要評価項目の解析は、MITT 集団及び CE 集団における有効率を投与群間で比較し、有効率の差（対照薬群-ダプトマイシン群）の95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出した。

有効率の差の95%信頼区間の上限が10%未満の場合、本試験の目的（ダプトマイシンと対照薬の臨床効果の同等性の証明）が達成されたものとした。

結果

【有効性】

本試験では、主要目的が達成され、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対するダプトマイシンの有効性が、既存療法と臨床的及び統計学的に同等であることが証明された。

本試験では、重度の感染症患者を対象とした。70%近くの患者に創感染又は深部膿瘍が認められ、さらに20%の患者に感染性潰瘍がみられた。約20%の患者が糖尿病の確定例で、このうち約半数で感染性糖尿病性潰瘍が主な感染巣であった。組入れ時に63%を超える患者が臨床的に、又は臨床検査データに基づいて重度の感染症の基準を満たした。80%を上回る患者で培養検査により起炎菌としてグラム陽性菌が確認された。培養検査で陽性となった患者では、約70%に黄色ブドウ球菌が検出され、*Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus agalactiae* が約33%で検出された。20%を上回る患者に黄色ブドウ球菌及び *Streptococcus agalactiae* の混合感染が確認された。

本試験の実施状況に問題はなかった。治験薬が投与された患者のうち、90%超が臨床的評価可能例で（CE 集団）に含まれ、約83%が培養検査で1種類以上のグラム陽性菌が検出された（MITT 集団）。ベースライン時の人口統計学的特性、合併症、バイタルサイン、感染症の種類又は重症度、感染症起炎菌、血液一般検査又は血液生化学検査データなど広範な特性は投与群間で統計学的に同程度であった。投与期間中に約20%の患者に対して、治験実施計画書で使用可能とされたグラム陰性菌・嫌気性菌に対する抗菌薬を投与した。約20%の患者に感染症に対する補助的外科手術（主に切開、ドレナージ、創面切除）を実施した。これらの併用治療の分布状況は投与群間で同等であった。

複数の臨床効果解析で、ダプトマイシンと対照薬は臨床的・統計学的に同等であった。

- ・ CE 集団では、ダプトマイシン群の88.6%、対照薬群の89.7%の患者で臨床効果が有効となった [群間差の95%信頼区間 (対照薬群-ダプトマイシン群) : -4.3, 6.5]。
- ・ MITT 集団では、ダプトマイシン群の84.5%、対照薬群の83.9%の患者で臨床効果が有効となった (差の95%信頼区間 : -7.2, 6.0)。
- ・ 複数の因子 (年齢、性別、人種、感染症重症度、外科手術) による部分集団の感度解析では、臨床的に問題となる臨床効果の違いはなく、主要有効性解析に基づく結論の頑健性が示された。
- ・ 黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes* など特定の起炎菌に対する有効率は、臨床的・統計学的に同等であった。

微生物学的効果に関しても、ダプトマイシンと対照薬は同等であった。

- ・ 両群で、黄色ブドウ球菌に対する微生物学的有効率は *Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus agalactiae* よりも若干低かった。黄色ブドウ球菌属の有効率は、ダプトマイシン群 (67.8%) が対照薬群 (74.0%) よりも若干低く、*Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus agalactiae* の有効率はダプトマイシン群 (86%) が対照薬群 (70%) よりも高かった。
- ・ 黄色ブドウ球菌による感染症患者の詳細な解析により、臨床効果が認められた患者の起炎菌の消長は、追跡調査期間の初期来院時の結果と相関し、未回復の感染症よりも回復期創傷のコロニー形成と一致することが示された。生存解析により黄色ブドウ球菌の消失について検討したところ、両群に違いはなかった。
- ・ 追跡調査期間の後半 (最終投与後21日目以降) の臨床的再発率は低く、両群で臨床的・統計学的に同等であった (ダプトマイシン群4.5%、対照薬群5.4%)。

【安全性】

有害事象の発現率にはダプトマイシン群と対照薬群の間に差はなかった。ダプトマイシン群の103例 (38.3%)、対照薬群の100例 (34.1%) に有害事象が報告された。有害事象の大部分で、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。副作用は、ダプトマイシン群30例 (11.2%)、対照薬群29例 (9.9%) に発現した。

最も高頻度に有害事象が報告された器官別大分類は「胃腸障害」で、これに分類される有害事象が発現した患者の割合は、ダプトマイシン群11.2%、対照薬群8.5%であった。その他の器官別大分類に分類される有害事象の発現率は、両群とも10%未満であった。

最も高頻度に報告された有害事象は頭痛 NOS で、ダプトマイシン群の4.1%、対照薬群の2.7%の患者に発現した。その他、いずれかの投与群の2%を上回る患者で報告された有害事象は、便秘 (ダプトマイシン群2.6%、対照薬群2.7%)、嘔気 (2.2%、3.1%)、注射部位血栓 (2.2%、2.7%)、注射部位静脈炎 (1.9%、2.0%)、CPK 増加 (2.6%、1.0%)、不眠症 NEC (1.1%、2.0%)、下痢 NOS (2.6%、<1.0%)、皮膚炎 (2.6%、<1.0%) であった。いずれの投与群でも発現率が2%を超える副作用は認められなかった。

ほとんどの有害事象が軽度又は中等度の事象であった。重度の有害事象はダプトマイシン群の

9.7%、対照薬群の4.4%の患者に発現した。発現率が1%以上の重度の有害事象は敗血症 NOS で、ダプトマイシン群の3例 (1.1%) で報告され、対照薬群では報告されなかった。

重篤な有害事象の全般的発現率には、両群間に差はなかった。試験期間中にダプトマイシン群の9.7%、対照薬群の5.8%の患者に重篤な有害事象が発現した。発現率が1%以上の重篤な有害事象は蜂巣炎でダプトマイシン群の1.1%の患者に発現したが、対照薬群では報告されなかった。計8例が試験期間中に死亡した。同8例の死因は、試験前からの基礎疾患に直接起因すると考えられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による中止率は低く、両群とも約2%であった。ダプトマイシン群の3例 (1.1% : 2例の発疹、1例の発熱反応)、対照薬群の2例 (<1% : いずれも発疹) で中止に至った有害事象の治験薬との因果関係は「どちらともいえない」又は「たぶんあり」とされた。

血液一般検査、血液生化学検査、バイタルサインのいずれの項目においても、ベースライン時から投与終了時調査又は追跡有効性調査にかけての変動には臨床的に問題となる群間差はなかった。

CPK について詳細に検討したところ、CPK 値のベースライン時からの経時的変化や、500 U/L を上回る CPK 増加の頻度は、両群間に統計学的な有意差や臨床的に問題となる差は認められなかった。CPK 増加による中止例はなかった。

臨床的に問題となりうる CPK 増加、又は有害事象として CPK 増加を報告したすべての患者を対象に詳細な解析を実施した。CPK 増加に伴う臨床所見はいずれの患者でも認められず、筋骨格系や神経系、あるいは脱力に関連する有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中に発現した有意な CPK 増加は、大部分が最近の手術、外傷、筋肉内注射に伴うものであった。アイソザイム解析では、すべての CPK 増加が MM 分画で、骨格筋由来であることが明らかとなった。

結論

本試験では主要目的が達成され、複雑性皮膚・軟部組織感染症にダプトマイシン4 mg/kg を24時ごとに7~14日間静脈内投与した場合の安全性及び有効性は臨床的・統計学的に既存療法と同等であることが証明された。

2.7.6.3.7 海外第Ⅲ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－（DAP-IE-01-02試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.1.7: 0102]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象としたダプトマイシンの安全性及び有効性を既存療法と比較する第Ⅲ相多施設共同無作為化非盲検比較試験／DAP-IE-01-02

治験責任医師／実施医療機関

本試験は、多施設共同試験として米国及び欧州で実施した。76施設で試験を開始し、米国、ベルギー、フランス、ドイツの合計48施設で患者を組み入れた。

公表文献

- ・ Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006;355(7):653-65.[資料5.4: 60]

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治験薬投与期間は、投与終了時調査の治験責任医師による診断名と、黄色ブドウ球菌分離株の感受性に基づいて決定した。治験実施計画書では、投与期間を10日以上、42日以下と定めた。

目的

【主要目的】

ITT 集団の黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に対する、ダプトマイシンの追跡有効性調査の有効性評価委員会による臨床効果の対照薬との非劣性を示す。

【副次目的】

- 1) ITT (Intent To Treat) 集団を対象として、ダプトマイシン群の黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に対する、投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を対照薬群と比較する。

- 2) PP (Per Protocol) 集団において、ダプトマイシン群の黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に対する、投与終了時調査及び追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を対照薬群と比較する。
- 3) ITT 集団において、ダプトマイシン群の黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に対する、投与終了時調査に有効性評価委員会が判断した診断名ごとの臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を対照薬群と比較する。
- 4) ITT 集団において、ダプトマイシン群の黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に対する、投与終了時調査に治験責任医師が判断した診断名ごとの臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率を対照薬群と比較する。
- 5) ダプトマイシンの微生物学的効果の有効率を対照薬群と比較する。
- 6) ITT 集団におけるダプトマイシン群での生存率が対照薬群と同程度であることを示す。
- 7) 安全性解析対象集団におけるダプトマイシンの安全性を対照薬と比較する。
- 8) ダプトマイシンの薬物動態を検討する。
- 9) ダプトマイシンの医療経済学的影響を対照薬と比較する。

試験終了後、本試験の盲検解除前に実施した FDA との協議に基づき、ITT 集団及び PP 集団を対象とした解析とともに主要解析とし、起炎菌の消失までの時間を副次的有効性評価項目とした。

治験デザイン

本試験は、黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎又は菌血症患者においてダプトマイシンの静脈内投与（6 mg/kg 24時間ごと）と既存療法の投与〔半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、又はフルクロキサシリン）2 g 4時間ごと、又はバンコマイシン1 g 12時間ごと〕を比較する多施設共同無作為化（1：1）非盲検試験として実施した。対照薬群の患者とダプトマイシン群の左心系感染性心内膜炎患者では、相乗効果を期待してゲンタマイシンを初期投与した。バンコマイシン及びゲンタマイシンの投与量は腎機能に基づいて調節した。治験薬投与期間は、投与終了時調査の治験責任医師が確定した最終診断名と黄色ブドウ球菌の感受性に基づいて決定した。

1回の末梢血の培養検査で黄色ブドウ球菌陽性となった場合、患者の無作為化と治験薬投与開始を許可した。治験実施計画書の改訂（4A 版）後、治験責任医師により左心系感染性心内膜炎の可能性が大きいと考えられた患者は、2群への分布が等しくなるよう、別途無作為に割り付けた。

無作為割付け時点で感受性検査結果が不明の場合、対照薬群へ割り付けた患者にはバンコマイシンを投与することとした。起炎菌が MSSA と判明した場合、ペニシリン又はβ-ラクタムに対する薬物アレルギーの既往歴から禁忌でない限り、投与薬を半合成ペニシリンへ変更することとした。

ベースライン時には、既往歴、前治療抗菌薬、前治療薬、身体所見、血液培養検査、胸部 X 線検査、心電図検査及び臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査、妊娠

検査、CPK)を、治験薬初回投与前48時間以内に評価することとした。全例で、5日目終了時までには経食道心エコー検査により感染性心内膜炎の有無を検討することとした。治験薬投与期間中には、血液培養検査、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査などを1日1回又は週1回実施することとした。投与終了時調査には、治験薬投与終了日又は投与中止日、あるいは終了又は早期中止後3日以内に実施することとした。

治験薬を規定する最短期間以上投与終了し、投与終了時調査に治験責任医師判定による臨床効果が有効(治癒、改善)と判定された患者は、治験薬投与終了後42日目に追跡調査を実施した(追跡有効性調査)。同様に、最短期間の治験薬投与を終了し、追跡有効性調査に臨床効果が有効(治癒、改善)と判定された患者では、遅発性再発の有無を確認する追跡調査を治験薬投与終了後84日目に実施した。治験薬投与を終了し、投与終了時調査に臨床効果が不良(「治癒せず」等)と確認された患者のほぼ全例、さらに治験薬投与を早期中止した全例で、治験薬投与終了・中止後42日目を追跡安全性来院日とした。治験薬投与を早期中止し、代替療法で試験を継続した患者は、当該代替療法終了時まで、又は中止後最長12週間、週1回追跡調査を実施することとした。

データモニタリング委員会を設置して、安全性及び有効性データ(患者の安全性に関わる部分)の定期的なレビューを実施した。

患者の内訳

ITT 集団の各群の患者数が90例となるよう、200例以上を組み入れることとした。

本試験では、合計236例が無作為に割り付けられ、組入れ後、治験薬を投与された。このうち、ダプトマイシン群は120例、対照薬群は116例であった。治験実施計画書の改訂(4A版)以前に左心系感染性心内膜炎が疑われ、本試験に組み入れた対照薬群の1例をITT集団から除外した。PP集団では合計139例を対象とした。解析対象となった患者集団を[表2.7.6:40]に示す。

表 2.7.6:40 患者の内訳 (DAP-IE-01-02 試験)

集団	ダプトマイシン6 mg/kg n (%)	対照薬 n (%)	合計 n (%)
安全性解析対象集団	120 (100%)	116 (100%)	236 (100%)
ITT 集団	120 (100%)	115 (99.1%)	235 (99.6%)
PP 集団	79 (65.8%)	60 (51.7%)	139 (58.9%)

PP 集団の対象となった患者の割合は、ダプトマイシン群(120例中79例、65.8%)が対照薬群(116例中60例、51.7%)よりも高かった。最も大きな群間差が認められた PP 集団からの除外理由は、治験薬投与スケジュールの不遵守であった(ダプトマイシン群0%、対照薬群6.9%)。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン6 mg/kg を生理食塩水（0.9% Sodium Chloride Injection USP）に溶解し、24時間ごとに30分間かけて静脈内投与した。

ロット番号：680413A、701703A、010853A

バンコマイシン1 g を12時間ごとに静脈内投与、又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、又はフルクロキサシリン）2 g を4時間ごとに静脈内投与した。

バンコマイシンの投与量は、治験責任医師の日常診療及び製薬会社のガイドラインに従って、腎機能及び血漿中濃度に基づいて調整した。

診断／選択基準

治験薬初回投与2日前又は前日に1回以上の血液培養検査で黄色ブドウ球菌が検出され、黄色ブドウ球菌による菌血症が確定した18歳以上の男性及び女性患者を本試験の組入れ対象とした。血液培養検査陽性時点で血管内異物を認め、試験1日目から4日以内に除去予定でない患者、人工心臓移植込み例、心不全又は心臓弁障害があり、無作為割付け前3日以内に弁置換術を必要とする患者、瀕死の状態又はショック、低血圧、乏尿のいずれかを認める患者、さらに複数菌血液感染症、肺炎、骨髄炎のいずれかを認める患者は本試験から除外した。

評価基準

【有効性】

有効性について、感染症の臨床所見の逐次的評価と血液培養検査に基づいて評価した。有効性評価委員会を招集し、投与した薬剤の盲検性を維持したまま、固定後の最終データの包括的レビューを実施した。

- ・ 改変 Duke 診断基準に基づく試験参加時の診断名（感染性心内膜炎の確定例、疑い例、否定例）
- ・ 投与終了時調査の診断名及び最終診断名（左心系感染性心内膜炎、複雑性右心系感染性心内膜炎、非複雑性右心系感染性心内膜炎、複雑性菌血症、非複雑性菌血症）
- ・ 投与終了時調査の臨床効果（有効、無効、評価不能）
- ・ 追跡有効性調査の臨床効果 [有効、無効、評価不能（投与終了時調査からの繰越し）]
- ・ 多菌性菌血症の有無

有効性解析は、ITT 集団及び PP 集団を対象とした。ITT 集団は、無作為割付けし、治験薬を1回以上投与した全例を対象とした [治験実施計画書の改訂（4A 版）以前に組み入れた左心系感染性心内膜炎リスクが高い患者を除く]。PP 集団は、ITT 集団の対象中、治験実施計画書を遵守した患者を対象とした。

【薬物動態】

ダプトマイシンの薬物動態プロファイルを、投与1～5日目に採取した血液検体に基づき検討した。

【安全性】

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、併用薬使用、臨床検査、身体所見、心電図所見、バイタルサインにより評価した。

安全性解析は、治験薬を1回以上静脈内投与した全例のデータを対象とした。

【医療経済学】

医療経済学的効果を、妥当性を確認した健康関連 QOL 測定用スクリプトを使用する SF-12v2™ Health Survey を用いて評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

主要有効性評価項目は、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）とした。主要評価項目は、ITT 集団及び PP 集団における2群間の有効率の比較とした。有効率の差（ダプトマイシン群 – 対照薬群）の95%信頼区間は、二項分布の正規近似に基づき連続修正項を用いる場合と用いない場合について算出した。非劣性の検定は、ITT 集団における20%マージンと95%信頼区間の下限の比較に基づいて実施した。FDA との協議・相談に基づき、ITT 集団及び PP 集団を対象とした解析とともに主要解析とした。ITT 集団及び PP 集団における全体の併合解析に加えて、有効性評価委員会による試験開始時又は最終疾患名ごとの解析、及び以下に示す併合解析に対して、連続修正項を用いない有効率の差の95%信頼区間を計算した。

- ・ 有効性評価委員会による試験開始時の疾患ごと：感染性心内膜炎（「確定例」及び「疑い例」）
- ・ 有効性評価委員会による最終疾患の併合：右心系感染性心内膜炎（「複雑性」及び「非複雑性」）
- ・ 有効性評価委員会による最終疾患の併合：「複雑性菌血症」＋「右心系感染性心内膜炎」

有効率の差の未調整95%信頼区間に加えて、疾患ごとの分布の群間差について調整するために、有効性評価委員会による試験開始時及び最終疾患の部分集団で重み付けした併合データについて95%信頼区間を記載した。

副次有効性評価項目は、 Kaplan-Meier 法により評価する菌血症治癒までの時間とした。その他にも、微生物学的効果の有効率、解熱までの時間、治験責任医師による臨床効果、生存率及び再発率を有効性解析で検討した。

【薬物動態】

薬物動態パラメータ、並びに薬物動態と有効性及び安全性の関連について要約した。

【安全性】

有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止例について、MedDRA 器官別大分類、高位語、基本語により分類した。有害事象及び重篤な有害事象の器官別大分類ごとの発現率を、Fisher の正確検定により群間比較した。臨床検査値及びバイタルサインのベースライン時からの変化量は、ベースライン値を共変量とする ANCOVA により群間比較した。臨床的に問題となる臨床検査値異常を認めた患者の割合を要約した。最高 CPK 値のベースライン時から投与2日目～最終投与後3日目の推移を記載した。さらに、ベースライン時から最終投与後3日目までの CPK 増加の最高値のカテゴリーについて、投与期間別に要約した。CLcr については、シフト解析も実施した。ベースライン時から各時点にかけての変動を含む心電図所見について記載した。

【医療経済学】

収集したすべての医療経済学的データは、治験総括報告書に記載する。医療経済学的データの解析については、医療経済学報告書で別途考察した。

結果**【患者背景】**

患者背景及びその他のベースライン特性に関して、投与群間に大きな差はみられなかった。平均年齢はダプトマイシン群が52.6歳、対照薬群が56.4歳で、ITT 集団の全235例の年齢範囲は21～91歳であった。両群とも過半数の患者が男性であり、男性比はダプトマイシン群が58.3%、対照薬群が61.7%であった。ダプトマイシン群では62.5%が白人、26.7%が黒人、10.8%が他人種で、対照薬群では70.4%が白人、20.0%が黒人、9.6%がその他の人種であった。

ベースライン時、全身性炎症反応症候群 (SIRS) がダプトマイシン群の74.2%、対照薬群の75.7%の患者に認められた。また、各群の1/3以上の患者で糖尿病が認められた(ダプトマイシン群36.7%、対照薬群36.5%)。注射剤使用率はダプトマイシン群20.8%、対照薬群21.7%であった。血管外異物はダプトマイシン群の23.3%、対照薬群の25.2%の患者で認められ、主に整形外科用装具であった。植込み型ペースメーカーや血管内グラフトなど永久血管内装具は、ダプトマイシン群の11.7%、対照薬群の15.7%の患者に認められた。

[表2.7.6:41]に示すITT集団における有効性評価委員会が決定した試験開始時診断名及び最終診断名に関して、両投与群に大きな違いはなかった。

表 2.7.6:41 患者背景：試験開始時診断名及び最終診断名（有効性評価委員会判定）
（ITT 集団、DAP-IE-01-02 試験）

有効性評価委員会による診断名 [N (%)]	ダプトマイシン6mg/kg (N=120)	対照薬 (N=115)	合計 (N=235)
試験開始時診断名			
感染性心内膜炎確定例	17 (14.2%)	20 (17.4%)	37 (15.7%)
感染性心内膜炎疑い例	73 (60.8%)	71 (61.7%)	144 (61.3%)
感染性心内膜炎否定例	30 (25.0%)	24 (20.9%)	54 (23.0%)
最終診断名			
複雑性右心系感染性心内膜炎	13 (10.8%)	12 (10.4%)	25 (10.6%)
非複雑性右心系感染性心内膜炎	6 (5.0%)	4 (3.5%)	10 (4.3%)
複雑性菌血症	60 (50.0%)	61 (53.0%)	121 (51.5%)
非複雑性菌血症	32 (26.7%)	29 (25.2%)	61 (26.0%)
左心系感染性心内膜炎	9 (7.5%)	9 (7.8%)	18 (7.7%)

ITT 集団の235例中144例に MSSA 菌血症が認められ、各群の割合はダプトマイシン群の61.7%、対照薬群の60.9%であった。MRSA は、ダプトマイシン群の37.5%、対照薬群の38.3%の患者の血液検体から検出された。ITT 集団では、両群の1例ずつにベースライン時の血液培養検査で黄色ブドウ球菌が認められなかった。65歳以上の患者でベースライン時に MRSA が検出された患者の割合は、ダプトマイシン群（30例中18例、60.0%）の方が対照薬群（37例中13例、35.1%）よりも高かった（ χ^2 検定、 $p=0.042$ ）。

PP 集団でも、患者背景とベースライン時の疾患特性は ITT 集団と同様であった。

【有効性】

主要有効性評価項目、補助解析

ダプトマイシンは、MSSA及びMRSAによる感染性心内膜炎（確定例、疑い例を問わず）を含む黄色ブドウ球菌菌血症患者に対して、既存療法と同等の有効性を示した。[表2.7.6:42]に、ITT 集団及びPP集団における有効率と95%信頼区間を、両集団全体及び有効性評価委員会の試験開始時診断名及び最終診断名部分集団別に要約する。追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率の差の点推定値及びその95%信頼区間を、ITT集団全体及び有効性評価委員会の試験開始時診断名及び最終診断名部分集団別に示す[図2.7.6:1]。

ITT 集団全体、PP 集団全体ともに、ダプトマイシン群の結果は、非劣性の統計学的基準を満たした。ITT 集団では、有効性評価委員会判定による臨床効果が有効となった患者の割合は、ダプトマイシン群の全120例で44.2%、対照薬群の全115例で41.7%であった。同様に、PP 集団では、追跡有効性調査の臨床効果が有効となった患者の割合は、ダプトマイシン群79例で54.4%、対照薬群60例で53.3%であった。両群ともに、有効率の差の95%信頼区間下限は、全体の併合解析で、連続修正項の使用の有無にかかわらず、事前に設定した $\delta=-20\%$ 以内であり、結果を有効性評価委員会の試験開始時診断名及び最終診断名部分集団について調整した場合も同様であった。

表 2.7.6:42 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率
（ITT 集団及び PP 集団、DAP-IE-01-02 試験）

解析対象集団名及び診断名（有効性評価委員会判定）	ダプトマイシン 6 mg/kg n/N (%)	対照薬 n/N (%)	有効率の差 (95% CI)
ITT 集団全体	53/120 (44.2%)	48/116 (41.7%)	2.4% (-10.2, 15.1)
有効性評価委員会の試験開始時診断名			
感染性心内膜炎（確定 + 疑い例）	41/90 (45.6%)	37/91 (40.7%)	4.9% (-9.5, 19.3)
感染性心内膜炎否定例	12/30 (40.0%)	11/24 (45.8%)	-5.8% (-32.4, 20.7)
有効性評価委員会の最終診断名			
右心系感染性心内膜炎（複雑性+非複雑性）+複雑性菌血症	34/79 (43.0%)	30/77 (39.0%)	4.1% (-11.3, 19.5)
複雑性菌血症	26/60 (43.3%)	23/61 (37.7%)	5.6% (-11.8, 23.1)
非複雑性菌血症	18/32 (56.3%)	16/29 (55.2%)	1.1% (-23.9, 26.0)
左心系感染性心内膜炎	1/9 (11.1%)	2/9 (22.2%)	-11.1% (-45.2, 22.9)
PP 集団全体	43/79 (54.4%)	32/60 (53.3%)	1.1% (-15.6, 17.8)
有効性評価委員会の試験開始時診断名			
感染性心内膜炎（確定 + 疑い例）	32/62 (51.6%)	24/44 (54.5%)	-2.9% (-22.2, 16.3)
感染性心内膜炎否定例	11/17 (64.7%)	8/16 (50.0%)	14.7% (-18.7, 48.1)
有効性評価委員会の最終診断名			
右心系感染性心内膜炎（複雑性+非複雑性）+複雑性菌血症	25/51 (49.0%)	18/37 (48.6%)	0.4% (-20.8, 21.5)
複雑性菌血症	19/39 (48.7%)	14/29 (48.3%)	0.4% (-23.6, 24.5)
非複雑性菌血症	17/21 (81.0%)	12/17 (70.6%)	10.4% (-17.0, 37.8)
左心系感染性心内膜炎	1/7 (14.3%)	2/6 (33.3%)	-19.0% (-64.8, 26.7)

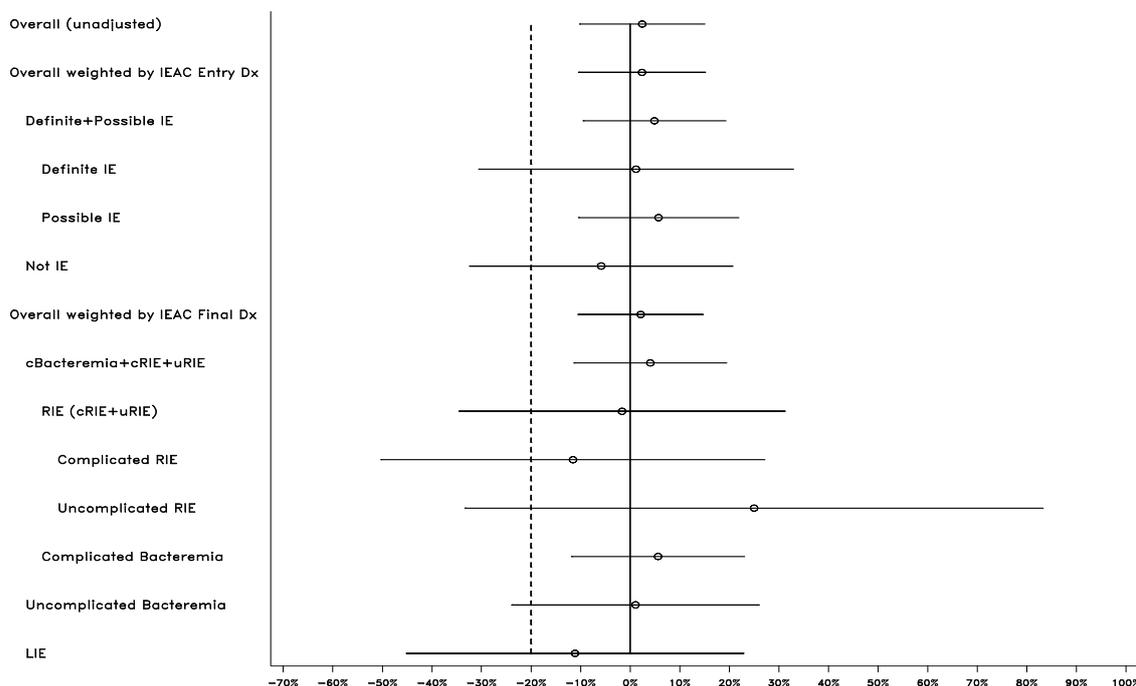


図 2.7.6:1 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率の差の点推定値及びその 95%信頼区間（ITT 集団、DAP-IE-01-02 試験）

さらに、ITT 集団での有効性評価委員会最終診断名が右心系感染性心内膜炎（複雑性又は非複

雑性)又は複雑性菌血症の患者へのダプトマイシン投与は、既存療法と同等に有効で、有効率はそれぞれ43.0%、39.0%であった。PP 集団では、右心系感染性心内膜炎患者及び複雑性菌血症患者に対する有効率は、ダプトマイシン群で49.0%、対照薬群で48.6%であった。有効性評価委員会最終診断名が非複雑性菌血症の患者では、ITT 集団の有効率はダプトマイシン群で56.3%、対照薬群で55.2%、PP 集団の有効率はそれぞれ81.0%、70.6%であった。ITT 集団の合計18例中、各群9例で有効性評価委員会最終診断名が左心系感染性心内膜炎であった。また、18例中3例(ダプトマイシン群1例、対照薬群2例)で、有効性評価委員会判定による追跡有効性調査の臨床効果が有効であった。

ITT 集団における追跡有効性調査のダプトマイシンの有効率は、MSSA 感染例(44.6%)と MRSA 感染例(44.4%)でほぼ同じであった。対照薬群の有効率は、MSSA 感染例で48.6%、MRSA 感染例が31.8%であった。PP 集団でも同様の結果が得られた。追跡有効性調査の PP 集団における有効性評価委員会有効率は、ダプトマイシン群の MSSA 感染例が55.6%、MRSA 感染例で52.9%であり、対照薬群ではそれぞれ57.1%、44.4%であった。

投与終了時調査にも臨床効果(有効性評価委員会判定)を実施した。投与終了時調査の ITT 集団における有効率は、ダプトマイシン群で61.7%、対照薬群で60.9%であった。同様に、投与終了時調査、PP 集団における有効率はダプトマイシン群が67.1%、対照薬群が66.7%であった。

副次有効性評価項目

ITT 集団における菌消失までの時間に有意な群間差はなく、患者全体、及び MSSA 又は MRSA 感染症患者でも同様の結果であった。ITT 集団全体における菌消失までの時間(中央値)はダプトマイシン群で5日、対照薬群で4日であった。このうち MSSA 感染症患者での菌消失までの時間(中央値)は、ダプトマイシン群で4日、対照薬群で3日であった。一方、MRSA 感染症患者での菌消失までの時間(中央値)は、ダプトマイシン群で8日、対照薬群で9日であった。PP 集団全体における黄色ブドウ球菌消失までの時間(中央値)は、ダプトマイシン群で6日、対照薬群で3日であった。 Kaplan-Meier 曲線の前半部分は、ダプトマイシン群と対照薬群の菌消失までの時間に有意な群間差があり、Wilcoxon 検定の p 値は0.012であった。ログランク検定では有意な結果は得られなかった(p=0.068)。

追加有効性解析

血液培養検査による黄色ブドウ球菌への微生物学的効果については、ダプトマイシンが既存療法と同程度の効果を示した。追跡有効性調査の黄色ブドウ球菌の有効率は、ダプトマイシン群52.1%、対照薬群50.0%であった。MSSA 感染症患者の有効率は、ダプトマイシン群52.7%、対照薬群57.1%であった。MRSA 感染症患者の有効率は、ダプトマイシン群51.1%、対照薬群38.6%であった。PP 集団では、追跡有効性調査の黄色ブドウ球菌の有効率は、ダプトマイシン群65.8%、対照薬群61.7%であった。PP 集団の MSSA 感染症患者の有効率は、ダプトマイシン群68.9%、対照薬群69.0%、MRSA 感染症患者の有効率は、それぞれ61.8%、44.4%であった。

ITT 集団における解熱までの時間(中央値)は、両群とも、集団全体、MSSA 感染症、MRSA

感染症いずれの解析でも3日であった。同様に、PP 集団における解熱までの時間（中央値）は、集団全体ではダプトマイシン群で2日、対照薬群で3日であった。いずれの解析でも、解熱までの時間に有意な群間差はなかった。

治験責任医師等による臨床効果の判定によると、黄色ブドウ球菌菌血症患者のダプトマイシンの有効率は、感染性心内膜炎の確定例、疑い例を問わず、既存療法と同程度であった。追跡有効性調査の有効率（治癒又は改善）は、ダプトマイシン群53.3%、対照薬群50.4%であった。有効率の差の95%信頼区間下限は-9.9%となり、ダプトマイシンの対照薬に対する非劣性が認められた。PP 集団では、追跡有効性調査に同様の結果が確認され、有効率はダプトマイシン群63.3%、対照薬群58.3%、有効率の差の95%信頼区間下限は-11.4%であった。判定結果の一致について検討可能であった患者の大部分で、追跡有効性調査、有効性評価委員会と治験責任医師の臨床効果判定が一致した（157例中130例）。判定が一致しなかった27例中、26例で有効性評価委員会の判定がより慎重で、治験責任医師の判定が有効であったのに対して、有効性評価委員会は無効と判定していた。

追跡有効性調査では、有効性評価委員会により微生物学的無効又は臨床的無効と判定される割合がダプトマイシン群で高く（ダプトマイシン群19.2%、対照薬群13.0%）、有害事象による早期中止のため無効とされる割合は対照薬群で高かった（ダプトマイシン群6.7%、対照薬群14.8%）ことが判明した。無効例の特徴について確認したが、顕著な群間差は認められなかった。微生物学的及び臨床的無効例の大部分で、有効性評価委員会最終診断名は複雑性菌血症で、MRSA 感染症が認められ、ほとんどでリスク因子と他の合併症により感染症治療が困難であった。

ダプトマイシン群120例中7例（5.8%）で投与期間中に本剤の MIC が増加した。同7例中5例がMRSA 感染例で、同7例中6例に菌血症が持続又は再発して無効となった。これら患者の薬物動態データを確認したところ、当該患者間の比較、及び集団全体とのいずれの比較においても、本剤の曝露状況や $C_{24\text{ hr}}$ に差違はなかった。

全般的生存率（ $p=0.976$ ）や最終投与日の42日目までの生存率（ $p=0.634$ ）に、有意な群間差はなかった。最終追跡調査時点で、ダプトマイシン群120例中18例（15.0%）、対照薬群116例中19例（16.4%）が死亡した。42日目までには、ダプトマイシン群15例（12.5%）、対照薬群13例（11.2%）が死亡した。

【薬物動態】

健康成人及び高齢者、中等度から高度の肥満被験者、様々な腎機能障害患者、肝機能障害患者、グラム陽性菌感染症患者を対象とした17試験のデータを本試験のデータと合わせて、母集団薬物動態モデルを構築した。ダプトマイシンの薬物動態は2コンパートメントモデルにあてはまり、感染性心内膜炎又は菌血症患者での本剤の薬物動態は、他のグラム陽性菌感染症（複雑性皮膚・軟部組織感染症など）患者での本剤の薬物動態とほぼ同様であった。感染症患者では、健康被験者と比較して V_{dss} が著明に増加し、CL が高値であった。しかし、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $C_{24\text{ hr}}$ は、健康被験者とおおむね同程度であった。

【薬力学】

母集団薬物動態モデルから、ダプトマイシンの定常状態での薬物動態パラメータ、特に C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の推定値が得られ、ベースライン時の感受性検査により本剤の黄色ブドウ球菌に対する MIC 値が得られた。これらのデータを利用して、本剤の薬物動態/薬力学的パラメータと有効性の関係について検討した。ダプトマイシンの薬物動態/薬力学的パラメータと投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）の間、あるいは薬物動態/薬力学的パラメータと投与終了時調査の微生物学的効果の間に関係性は認められなかった。母集団薬物動態モデルによる C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ に基づく C_{max}/MIC 、 $AUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ は、投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が有効な患者群及び無効な患者群で同程度であった。

【安全性】

有害事象の発現率は、ダプトマイシン群と対照薬群で同程度であった[表2.7.6:43]。重篤な患者集団で予想されるとおり、試験期間中に両群とも大多数の患者で有害事象が発現した。ほとんどの有害事象で、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定され、軽度から中等度の事象として報告された。

表 2.7.6:43 有害事象の要約（安全性解析対象集団、DAP-IE-01-02 試験）

患者	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120) n (%)	対照薬 (N=116) n (%)
有害事象	115 (95.8%)	110 (94.8%)
副作用	42 (35.0%)	49 (42.2%)
重度又は重要な有害事象	55 (45.8%)	53 (45.7%)
死亡	18 (15.0%)	19 (16.4%)
重篤な有害事象	62 (51.7%)	52 (44.8%)
重篤な副作用	3 (2.5%)	6 (5.2%)
有害事象による治験薬投与中止	20 (16.7%)	21 (18.1%)
副作用による治験薬投与中止	10 (8.3%)	13 (11.2%)

有害事象の器官別大分類集計は、「全身障害および投与局所様態」を除き、発現率に有意な群間差はなかった。「全身障害および投与局所様態」は、対照薬群（59.5%）でダプトマイシン群（44.2%）よりも高値であった（ $p=0.020$ ）。「全身障害および投与局所様態」で最も高頻度に報告された有害事象の種類（高位語）は、浮腫 NEC、疼痛及び不快感 NEC、発熱異常、無力症、注射及び注入部位反応であった。有害事象のいずれの種類も、対照薬群の発現率はダプトマイシン群よりも高かった。

高頻度に報告された有害事象（いずれかの投与群で発現率 $\geq 10\%$ ）は、貧血 NOS（ダプトマイシン群12.5%、対照薬群15.5%）、下痢 NOS（それぞれ11.7%、18.1%）、嘔吐 NOS（それぞれ11.7%、

12.9%)、便秘 (それぞれ10.8%、12.1%)、悪心 (それぞれ10.0%、19.8%)、末梢性浮腫 (それぞれ6.7%、13.8%)、低カリウム血症 (それぞれ9.2%、12.9%)、関節痛 (それぞれ3.3%、11.2%)、頭痛 (それぞれ6.7%、10.3%) であった。これら高頻度に報告された有害事象は、いずれも発現率は両群で同等かダプトマイシン群よりも対照薬群で高かった。

治験責任医師により重度又は重要と判断された有害事象は、ダプトマイシン群の45.8%、対照薬群の45.7%の患者で報告された。最も高頻度に報告された重度の有害事象は敗血症で、ダプトマイシン群の5.0%、対照薬群の2.6%の患者で報告された。その他、重度の有害事象では、発現率は両群とも5%未満であった。

ダプトマイシン群18例 (15.0%)、対照薬群19例 (16.4%) が試験期間中又は試験後追跡調査期間中に死亡した。治験責任医師により治験薬との因果関係は、1例で「どちらともいえない」と判定された。同例 (患者番号084-130) は、ダプトマイシンを投与した87歳女性であり、糖尿病、心不全、心房細動、高血圧といった重度の既往歴があり、脱力、浮動性めまい、平衡障害により入院した患者であった。本試験には、MSSA 菌血症の治療により参加した。同例は、臨床効果が認められ、8日目に長期ケア施設へ移送した。10日目、急性呼吸困難及び虚脱状態が発現し、蘇生措置を施したが、死亡した。

重篤な有害事象はダプトマイシン群51.7%、対照薬群44.8%の患者で報告された。対照薬群の「重篤な腎および尿路障害」の発現率は (116例中9例、7.8%)、ダプトマイシン群 (120例中1例、<1%) よりも有意に高かった ($p=0.009$)。最も高頻度に報告された重篤な有害事象が分類される器官別大分類は、両群とも「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象の発現率はダプトマイシン群 (31.7%) の方が対照薬群 (19.8%) よりも高かった ($p=0.053$)。高頻度に報告された重篤な有害事象は骨髄炎 NOS で、ダプトマイシン群5.8%、対照薬群3.4%の患者で発現した。その他の重篤な有害事象は、いずれも発現率は両群で5%未満であった。ほとんどの重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。ダプトマイシン群3例、対照薬群6例、合計9例に治験責任医師により副作用とされた重篤な有害事象が発現した。

黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎に起因する可能性がある重篤な感染症についてさらに詳細に考察し、これら報告された有害事象と臨床効果の関係性について検討した。黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎による重篤な有害事象が発現した患者での有効率には、有意な群間差はなかった (追跡有効性調査のダプトマイシン群19.4%、対照薬群10.5%)。

ダプトマイシン群10例 (8.3%)、対照薬群13例 (11.2%) が副作用により投与を中止した。ダプトマイシン群で投与中止原因となった副作用は、3件報告された CPK 増加 (2.5%)、3例で発現した発疹 NOS (2.5%)、1件ずつ (<1%) 報告された嘔吐 NOS、腎不全 NOS、血小板減少症、心停止であった。対照薬群で投与中止原因となった副作用は、7例 (6.0%) で発現した発疹 NOS 及び過敏症 (1件ずつ報告されたレッドマン症候群、アナフィラキシー反応を含む)、4例 (3.4%) に発現した腎毒性 (3.4%)、2例 (1.7%) に発現した発熱であった。

ベースライン時に CPK 値が正常であった患者のうち、ダプトマイシン群25.0%、対照薬群12.5% で投与期間中又は投与後3日目までに CPK が基準値上限以上となった。ダプトマイシン群24例中

18例（75.0%）は、ベースライン時に CPK 値が基準値上限以上であり、投与期間中に正常値へ回復した。2例は追跡調査期間中に基準値内へ回復し、3例はわずかな上昇が試験期間を通じて認められた。1例は追加データが入手できなかった。

ダプトマイシン群11例に500 U/L を上回る CPK 増加が、投与2日目から最終投与の3日後に認められ、このうち3例はベースライン時に CPK 値が基準値上限以上であった。

ダプトマイシン群でベースライン時及びベースライン後に CPK 値を測定した116例では、3例（2.6%）に500 U/L を超える CPK 増加が筋骨格又は無力症の有害事象を伴って認められ、このうち2例は、当該事象が他の原因によるものであった。対照薬群でベースライン時とベースライン後に CPK 値を測定した111例は、CPK が500 U/L を超えて、かつ筋骨格系有害事象又は無力症を伴った患者は認められなかった。

その他、試験期間中に安全性に関する事項として肺炎発現率、潜在的末梢神経毒性、クロストリジウム性大腸炎などについて検討した。肺炎や黄色ブドウ球菌と潜在的な関連がある他の下気道感染の全般的発現率は、ダプトマイシン群（9.2%）と対照薬群（11.2%）で同程度であった。末梢神経系の有害事象がダプトマイシン群の11例（9.2%）、対照薬群の2例（1.7%）で発現した。いずれも軽度又は中等度の事象であり、持続期間も短く、治験薬投与期間中に軽快したか、他の原因によるものと考えられた。クロストリジウム性大腸炎はダプトマイシン群1例（<1%）、対照薬群3例（2.6%）で報告された。1例は試験1日目、2例は投与後（1例はダプトマイシン群）に発現したもので、治験薬投与前あるいは投与後に使用した抗菌薬に起因する可能性が高かった。対照薬群で、ナフシリン投与後にバンコマイシンを使用した1例で、試験期間中に重篤な副作用としてクロストリジウム性大腸炎が報告された。

血液一般検査、血液生化学検査、血液凝固検査、バイタルサインのいずれの項目でも、ベースライン時から投与終了時調査にかけての変動には、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。心電図異常を伴う有害事象の発現率は、明らかな群間差がみられなかった。

結論

本試験は、黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎及び菌血症の患者を対象として、厳密な計画に基づいて実施した比較試験である。

MRSA 感染症を含む黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎又は菌血症の重症患者に、ダプトマイシンを6 mg/kg で単剤投与（24時間ごとに静脈内投与）する場合、有効性は既存療法（バンコマイシン1日2回投与又は半合成ペニシリン1日最大6回投与、いずれも相乗効果を期待するゲンタマイシンの初期投与と併用）と同等であった。本試験では、ITT 集団及び PP 集団において、主要有効性評価項目である追跡有効性調査の有効率はともに基準を満たす結果となった。追跡有効性調査、投与終了時調査ともに、有効性評価委員会及び治験責任医師の判定で、感染性心内膜炎患者（確定例及び疑い例）の臨床的に問題となる診断名ごとの部分集団すべてで有効性が証明された。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、ダプトマイシン投与例と対照薬投与例で同程度であ

った。CPK 関連有害事象と CPK 増加による中止例の報告はダプトマイシン群の方が多く、腎毒性は、種類にかかわらず対照薬群の方が多かった。

結論として、本試験データは、MSSA 及び MRSA による感染性心内膜炎（確定例及び疑い例）を含む黄色ブドウ球菌による菌血症患者に、ダプトマイシン6 mg/kg を24時間ごとに2～6週間以上投与することは、安全かつ有効な代替療法であることを支持するものである。

治験デザイン

本試験は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の患者を対象として、主に、ダプトマイシンの薬物動態を評価することを目的とした単一施設非盲検非対照試験であった。

患者にはダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに投与した。治験責任医師の判断により、アズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助療法をそれぞれグラム陰性菌又は嫌気性菌による感染症に対して実施可能とした。

ベースライン時には、関連する既往歴、身体所見、感染症の臨床所見、感染創のグラム染色法・培養検査、血液培養検査、臨床検査、抗菌薬などの前治療薬・併用薬の確認を、投与開始前48時間以内に実施することとした。

投与期間中は、有害事象を1日1回評価し、体温を1日2回測定した。投与期間中、CPK 値などの血液生化学検査を7日目までは2日ごとに、その後は1日1回実施した。投与期間中の当該感染症の臨床所見の評価を、試験3日目又は4日目に実施した。

母集団薬物動態モデルの評価のため、本患者集団では少ない回数での検体採取によりダプトマイシンの濃度データを収集した。本剤の血中濃度測定用の血液検体は、1日目の治験薬初回投与前、4日目の投与開始前30分以内、投与終了時、投与終了後15分、30分、3.5時間、7.5時間、23.5時間に採取した。

最終投与後の来院は、投与終了時調査を治験薬最終投与後（又は早期中止時）3日以内、追跡有効性調査を投与後7～12日目、事後検査を投与後21～28日目とした。既に臨床効果が無効と判定された患者では、追跡有効性調査は不要とした。投与後の検査として、有害事象の確認、感染症の臨床所見評価、感染創のグラム染色及び培養検査（臨床的に重要な病巣又はドレナージが持続した場合）、血液培養再検査（ベースライン時に血液培養検査陽性又は臨床的に悪化が認められた場合）、投与後に使用した抗菌剤の確認、臨床検査（CPK を含む）などを実施した。

患者の内訳

目標組入れ数は合計12～16例であった。

本試験で16例を組み入れた。16例全例にダプトマイシンを1回以上投与し、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含めた。臨床的評価可能集団（CE 集団）には16例全例を含めた。MITT 集団及びME 集団はともに14例であった。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに5～14日間静脈内投与

ロット番号：680413A 及び701703A

診断／選択基準

起炎菌がグラム陽性菌であることが（グラム染色法に基づき）確定又は疑われる皮膚・軟部組織感染症の臨床所見を有し、皮膚感染症に複雑性要因（既存の皮膚病変、基礎疾患）が認められる18～85歳の男性及び女性患者。

ベースライン時に菌血症の確定診断、せつ、単純な膿瘍など軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、筋炎、骨髄炎、遠位部位に複数の感染性潰瘍、及び3度熱傷部位の感染症が認められた患者は、本試験から除外した。

評価基準

【有効性】

有効性評価は、臨床効果をベースライン時、投与期間中、投与後観察期における感染症の臨床所見に基づき評価し、微生物学的効果を培養検査で評価した。

有効性解析は、以下に定義する4集団を解析対象とした。

- ・ ITT 集団 : 対象とする感染症を認め、治験薬を1回以上投与した全患者
- ・ MITT 集団 : ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者
- ・ CE 集団 : ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者
- ・ ME 集団 : CE 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者

【安全性】

安全性は、有害事象、併用薬使用状況、バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変動により評価した。治験薬を1回以上投与した全例を安全性解析対象とした。

統計解析計画及び解析

主要有効性評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、追跡有効性調査の治験責任医師の評価による臨床評価に基づき、特定の事象（有効な抗菌薬療法の併用など）を調整し、評価可能基準により評価した。有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）により治癒又は改善と判定された患者の割合とした。有効性データに関する正式な統計的検定は実施しなかった。

結果

【患者背景】

本試験では、16例の皮膚・軟部組織感染症（主に複雑性蜂巣炎）患者を組み入れた。患者の過半数は女性（62.5%）及び黒人（81.3%）であり、平均年齢は41.8歳（24～74歳）であった。重度の感染症は16例中5例（31.3%）で報告された。ベースラインの起炎菌は組み入れられた16例中14例で検出された。このうち7例では1種類、残りの7例では2種類の起炎菌が検出された。全16例中、*Streptococcus pyogenes* が11例（68.8%）、黄色ブドウ球菌が10例（62.5%）で検出された。全16例中、7例（43.8%）は組入れ時に *Streptococcus agalactiae* 及び黄色ブドウ球菌の混合感染が認められた。

【薬物動態】

ダプトマイシンの薬物動態（4日目）を15例の皮膚・軟部組織感染症患者において測定した。15例中7例では $C_{24\text{ hr}}$ が定量下限濃度未満であり、定量可能な最終時点は投与後8時間であった。これらの患者で、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ を算出するために投与後8～24時間の AUC を外挿した結果、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は $AUC_{0-8\text{ hr}}$ に比べて25%以上大きくなった。したがって、これらの患者の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及びこれを用いて算出したパラメータ（CL、MRT、 V_d 、 V_{dss} など）については、解釈する際には注意が必要である。平均 C_{max} （61 $\mu\text{g/mL}$ ）及び平均 $t_{1/2}$ （8時間）は、他の本剤投与試験（正常な腎機能の患者）の定常状態で得られた平均 C_{max} 及び平均 $t_{1/2}$ と同程度であった。

【有効性】

臨床効果（治験依頼者判定）は、追跡有効性調査に、MITT 集団14例中12例（85.7%）、及び CE 集団16例中14例（87.5%）が有効と判定された。

治験責任医師の判定による追跡有効性調査の有効率は、治験依頼者による有効率と同値となり、MITT 集団で85.7%、CE 集団で87.5%であった。

追跡有効性調査の MITT 集団の有効例12例中9例（75%）は、試験後來院でも治癒が持続していると判定された。下肢の複雑性蜂巣炎の患者1例は臨床的再発を来し、2例のデータは評価不可能であった。

微生物学的有効率は91.7%であった。MITT 集団の有効例12例中11例では、ベースライン時に認められたすべての起炎菌が消失した。

全般的治療効果、すなわち臨床効果及び起炎菌消失は、MITT 集団14例のうち11例（78.6%）で認められた。

【安全性】

試験期間中、16例にダプトマイシン4 mg/kgが投与され、有害事象の発現率は38%（6/16例）、副作用の発現率は31%（5/16例）であった。本試験でのすべての有害事象を[表2.7.6:44]に示す。最も高頻度に報告された有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加で、2例（13%）で報告された。その他の有害事象はすべて、各1例のみに報告された。すべての有害事象が軽度又は中等度で、投与期間中又は投与後の追跡期間中に回復した。

表 2.7.6:44 有害事象及び副作用の器官別大分類 (9801B 試験)

	ダプトマイシン4 mg/kg (N=16)	
	有害事象 n (%)	副作用 [†] n (%)
有害事象あり	6 (38)	5 (31)
血液およびリンパ系障害	1 (6)	0
貧血 NOS	1 (6)	0
胃腸障害	3 (19)	3 (19)
便秘	1 (6)	1 (6)
嘔気	1 (6)	1 (6)
嘔吐 NOS	1 (6)	1 (6)
全身障害および投与局所様態	1 (6)	0
注射部位静脈炎	1 (6)	0
臨床検査	2 (13)	2 (13)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13)	2 (13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6)	1 (6)
血中アルカリホスファターゼNOS増加	1 (6)	1 (6)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	1 (6)	1 (6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6)	1 (6)
精神障害	1 (6)	0
激越	1 (6)	0
落ち着きのなさ	1 (6)	0
腎および尿路障害	1 (6)	1 (6)
排尿障害	1 (6)	1 (6)

[†] 治験責任医師等により、治験薬との因果関係が、「あり」又は「否定できない」と判定された有害事象
MedDRA ver. 3.3

死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。本試験での有害事象による投与中止例は1例のみであり、軽度から中等度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、及び血中乳酸脱水素酵素増加のために試験を中止した。これらの増加はすべて最終投与後8日以内に回復した[表2.7.6:45]。

表 2.7.6:45 有害事象による投与中止例の一覧 (9801B 試験)

割付番号	性別	年齢 (歳)	相対 発現日 [‡] (日)	有害事象名 (PT)	相対 回復日 [‡] (日)	程度	転帰	治験薬 との 因果関係	死 亡 [§]	重 篤 [§]
9801B-201-05	男	55	3	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	血中アルカリ性ホスファターゼ NOS 増加	8P	中等度	回復	あり	N	N
			3	血中乳酸脱水素酵素増加	1P	軽度	回復	あり	N	N

[‡] 治験薬の投与開始を1日目とした日数。Pが付記されているものは、最終投与日からの相対日数 (最終投与日の翌日=1P)
MedDRA ver. 3.3

ベースラインから投与期間中及び追跡有効性調査までに、血液一般検査、血液生化学検査、バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。2例で副作用と判定された臨床検査値異常が認められた。この2例の有害事象は、軽度又は中等度と報告され、投与終了後2週間以内に回復した。

結論

【薬物動態】

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者15例のダプトマイシンの薬物動態は、母集団薬物動態モデルによる評価のために測定した。血漿検体数が限られているため、これら15例の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ に基づく薬物動態パラメータの解釈には注意が必要である。また、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ を用いて算出したパラメータ (CL、MRT、 V_d 、 V_{dss} など) の解釈にも注意が必要である。平均 C_{max} (61 $\mu\text{g/mL}$) 及び平均 $t_{1/2}$ (8時間) は、他の本剤投与試験 (正常な腎機能を有する患者) の定常状態で得られた平均 C_{max} 及び平均 $t_{1/2}$ と同程度であった。

【安全性・有効性】

追加的な薬物動態データ収集を主要目的とする小規模な本試験で得られた安全性及び有効性の結果は、より大規模な本剤の第Ⅲ相試験でグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に4 mg/kg を24時間ごとに投与したときに得られた結果と一致した。報告されたすべての有害事象は軽度又は中等度であり、重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。臨床効果と微生物学的効果は、それぞれ85%及び90%を超える有効率が認められた。

2.7.6.3.9 海外第Ⅲ相試験－市中肺炎－（DAP-00-05試験）

治験総括報告書[資料5.3.5.4.1: CAP]^{参考資料}の概要を以下に示す。

治験実施計画書標題／番号

Streptococcus pneumoniae（以下、*S. pneumoniae*）による中等度から重度の市中感染性急性細菌性肺炎患者を対象とした、ダプトマイシン及びピロセフィン[®]（セフトリアキソン）の第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験／DAP-00-05

治験責任医師／実施医療機関

本試験は、欧州（59施設）、米国及びカナダ（43施設）、オーストラリア及びニュージーランド（8施設）、南アフリカ（7施設）の合計117施設で実施した。

公表文献

- ・ Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, Thorne GM, Luperchio SA, Arbeit RD, Alder J. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008 Apr 15;46(8):1142-51.[資料5.4: 61]

治験期間

20■■年■■月■■日（第1症例の組入れ日）～20■■年■■月■■日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治験薬を5～14日間投与した後、治験薬の最終投与後7～14日目及び21～28日目に追跡有効性調査来院及び試験後來院を実施することとした。治験薬は、治験依頼者の医学専門家の承認を得た場合に限り、14日を超えて投与可能とした。

目的

【主要目的】

S. pneumoniae による18歳以上の市中感染性細菌性肺炎患者に対するダプトマイシンの有効性及び安全性を検討する。

【副次目的】

ダプトマイシンの微生物学的効果を評価し、全般的効果（臨床効果及び微生物学的効果により評価）を評価するとともに、本剤の安全性プロファイルをさらに検討する。

治験デザイン

本治験は、市中感染性肺炎患者に対してダプトマイシンとセフトリアキソンを比較する多施設共同国際二重盲検試験であった。患者を1:1の比率で、ダプトマイシン4 mg/kg、又はセフトリアキソン2 g の24時間ごとの投与に無作為に割り付けられた。治験責任医師の判断により、アズトレオナムによる補助療法をグラム陰性菌感染の疑い例に対して実施できることとした。

ベースライン時には、投与開始前24時間以内に実施することとし、Fine スコアによる肺炎関連のリスク、身体所見、胸部 X 線検査、12誘導心電図、動脈血液ガス又はパルスオキシメトリー、既往歴、肺炎の臨床所見、感染創のグラム染色検査及び培養検査（可能な場合）、血液培養検査、臨床検査、抗菌剤などの前治療薬及び併用薬を確認し、評価した。

臨床的に適切な場合は、投与期間を通して患者を入院させた。臨床効果が認められる場合は、外来での非経口投与を継続可能とした。投与期間中、肺炎の臨床所見、有害事象、併用薬、問題となる併用治療を毎日モニタリングするとともに、バイタルサインも毎日測定した。ベースライン時に血液培養検査の結果が陽性であった患者は、当該結果が報告された時点で血液培養検査を再度実施し、その後は毎日、検査結果が2日続けて陰性となるまで繰り返すこととした。投与期間中は、身体所見、グラム染色検査、喀痰培養検査、臨床検査、動脈血液ガス測定、パルスオキシメトリーなどを評価した。

投与終了後の来院としては、投与終了時の来院を治験薬最終投与後（又は早期中止時）3日以内、追跡有効性調査の来院を投与後7～14日目、試験後來院を投与後21～28日目とした。既に臨床効果が無効と判定された患者では、試験後來院は不要とした。投与後の検査として、有害事象モニタリング、治験責任医師による盲検下での感染症の関連臨床所見評価、グラム染色検査及び喀痰培養検査（可能な場合）、血液培養再検査（ベースライン時に血液培養陽性又は臨床的に悪化が認められた患者）、投与後に使用した抗菌剤の確認、臨床検査（CPK を含む）用血液検体採取などを実施した。

患者の内訳

臨床的評価可能例として504例（各群約252例）を確保するために、本試験では合計700例を組み入れることとした。本試験では合計734例を無作為に割り付け、714例に対して治験薬を1回以上投与した。[表2.7.6:46]に各解析集団の対象例数を投与群別に示す。

表 2.7.6:46 患者の内訳 (DAP-00-05 試験)

集団	ダプトマイシン 4 mg/kg	セフトリアキソン
無作為化例	366	368
無作為化後の非投与例	13	7
無作為化後の投与例	353	361
非盲検ダプトマイシン投与例 [†]	1	1
無作為化後誤投与 [‡]	1	2
安全性解析対象集団 (投与例)	355	359
有効性解析除外例 (市中感染性肺炎の誤診断による) [§]	26	25
ITT 集団 (無作為化例)	326 (100%)	335 (100%)
MITT 集団	111 (34.0%)	99 (29.6%)
CE 集団	293 (89.9%)	298 (89.0%)
ME 集団	106 (32.5%)	89 (26.6%)

[†] この2例 (各群1例) は治験実施計画書の改訂 (2版) 以前に組み入れられており、喀痰から黄色ブドウ球菌が検出されたため非盲検でダプトマイシンを投与された。この2例は、安全性解析集団としてはダプトマイシン群に含め、すべての有効性解析集団からは除外した。

[‡] ITT 集団の2例はセフトリアキソン群に割り付けられたが、ダプトマイシンを1回以上投与された。この2例のデータは、安全性解析集団としてはダプトマイシン群に含めた。また、1例 (誤診断) はダプトマイシン群に割り付けられたが、セフトリアキソンのみを投与されたため、安全性解析集団としてはセフトリアキソン群に含めた。

[§] 治験依頼者による盲検下での評価で、組入れ時には市中感染性肺炎ではなかったと51例が判定され、ITT 集団及びすべての有効性解析から除外された。

用法・用量／ロット番号

ダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに5～14日間静脈内投与

ロット番号：680303A、680313A、680403A、740153A、801310、801319

セフトリアキソン2 g を24時間ごとに5～14日間静脈内投与

ロット番号：B109601

診断／選択基準

18歳以上の男性及び女性で、体重150 kg 以下、静脈内投与による入院治療を5日間以上要する肺炎患者を本試験の対象とした。また、治験薬初回投与前48時間以内の胸部 X 線検査で新たな肺浸潤が認められ、以下の肺炎臨床症状のうち2つ以上が認められる患者とした。咳嗽、膿性痰又は喀痰変化、ラ音又は明らかな肺硬化の聴診所見、呼吸困難又は頻呼吸、発熱又は低体温、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 超又は白血球数 $4,500/\text{mm}^3$ 未満、好中球桿状核球15%超、低酸素血症。少なくとも起炎菌にグラム陽性菌が含まれることが確定又は疑われる感染症患者を対象とした。

ベースライン時にレジオネラ属尿中抗原検査陽性、グレード5の肺炎、呼吸不全、嚢胞性線維症、肺癌、気管支閉塞又は閉塞後の肺炎既往、活動性結核 (確定又は疑い)、重度のショック、臨床的に明らかな細菌性髄膜炎、重度の腎機能障害、臨死状態、セフトリアキソン不耐性、院内肺炎、重度の好中球減少症が認められた患者は、本試験から除外した。また、組入れ前72時間以内に24時間 (又は1日分投与) を超えて有効と考えられる抗菌薬を投与された患者も除外した。

評価基準

【有効性】

有効性評価ではベースライン時、投与期間中、投与終了後に、肺炎の臨床所見に基づいた臨床効果を評価し、喀痰培養検査及び血液培養検査により微生物学的効果を評価した。

有効性解析対象集団として、以下の4集団を設定した。

- ・ ITT 集団 : 対象とする感染症を認め、治験薬を1回以上投与した全患者
- ・ MITT 集団 : ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者
- ・ CE 集団 : ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者
- ・ ME 集団 : CE 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者

【安全性】

安全性は、有害事象、併用薬使用状況、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変動により評価した。治験薬を1回以上投与した全例を安全性解析対象とした。

統計解析計画及び解析

主要評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、追跡有効性調査の臨床効果（治験責任医師判定）に基づき、治験依頼者が特定の事象（有効な抗菌薬の併用など）を調整し、評価可能基準により判定した。

有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）による治癒と判定された患者の割合とした。

主要評価項目の評価方法は、ITT 集団及び CE 集団における両投与群間の有効率の比較とした。有効率の差（セフトリアキソン群-ダプトマイシン群）の95%信頼区間は、二項分布の正規近似に基づき算出した。

有効率の群間差の95%信頼区間の上限が10%未満の場合、本試験の目的（セフトリアキソンに対するダプトマイシンの非劣性の証明）が達成されたものとした。

結果

【有効性】

本治験の主要目的は、入院による抗菌薬静脈内投与を要する中等度から重度の市中感染性肺炎患者に対してダプトマイシンの有効性をセフトリアキソン(既承認薬)と比較することであった。主要有効性解析では、追跡有効性調査の治験責任医師の評価に基づく、治験依頼者が定めた臨床効果を用いた。ITT 集団と CE 集団、及び MITT 集団と ME 集団において、有効率の差（セフトリアキソン群-ダプトマイシン群）の95%信頼区間の上限は10%を超え、本治験において本剤の非劣性は証明されなかった。CE 集団及び ME 集団では95%信頼区間の下限が0より大きく、観察された有効率の差は統計学的に有意で、有効率はセフトリアキソン群の方が高かった。

本試験では重度の感染症患者を対象とした。ベースライン時に、25%超の患者が Fine スコアのグレード4であり、それをやや上回る割合の患者がグレード3であった。菌血症の8.3%の患者を含め、30%超の患者が *S. pneumoniae* 又は黄色ブドウ球菌の培養検査で陽性であった。ITT 集団の全例に、2つ以上の臨床所見、及び急性細菌性肺炎と一致する胸部 X 線異常が認められた。

本試験の実施状況で、問題はなかった。ITT 集団のうち89%超が臨床的評価可能例 (CE 集団) であった。ベースライン時に両投与群は、臨床パラメータ及び臨床検査パラメータの広い範囲で臨床的及び統計学的に類似していた。投与期間中、25%未満の患者に対して、治験実施計画書で許可されたグラム陰性菌に対する抗菌薬が補助的に投与された。治験薬投与の遵守状況は良好であった。

異なる転帰評価項目、及び異なる集団を用いた複数の解析全般で、ダプトマイシン群の有効率はセフトリアキソンより低かった。本剤-セフトリアキシソンの有効率の差を[表2.7.6: 47]、[表2.7.6: 48]及び[表2.7.6: 49]に示す。

表 2.7.6: 47 追跡有効性調査の臨床効果 (治験依頼者判定) の有効率
(DAP-00-05 試験)

対象集団	ダプトマイシン 4 mg/kg	セフトリアキソン	差の 95%信頼区間
ITT 集団	70.9%	77.0%	(-0.5, 12.8)
CE 集団	78.8%	86.6%	(1.7, 13.8)
ME 集団	80.2%	91.0%	(1.2, 20.5)
ME 集団 (起炎菌が <i>S. pneumoniae</i>)	80.4%	92.2%	(1.7, 21.9)

表 2.7.6: 48 追跡有効性調査の臨床効果と微生物学的効果を合わせた全般的治療効果の
有効率 (DAP-00-05 試験)

対象集団	ダプトマイシン 4 mg/kg	セフトリアキソン	差の 95%信頼区間
ITT 集団	70.2%	77.0%	(0.1, 13.5)
CE 集団	78.2%	86.6%	(2.3, 14.5)

表 2.7.6: 49 追跡有効性調査の臨床効果 (治験責任医師判定) の有効率 (DAP-00-05 試験)

対象集団	ダプトマイシン 4 mg/kg	セフトリアキソン	差の 95%信頼区間
ITT 集団	74.2%	82.1%	(1.6, 14.1)

有効率の群間差（絶対値）は、感染症重症度により分類された部分集団で全般的に大きかった。有効率の差は、特に Fine スコアによるグレード4の患者で最も大きく、次いでグレード3の患者、グレード2の患者の順であった。同様に、有効率の差は、ベースライン時に菌血症であった患者の方が菌血症でなかった患者より大きく、また、治験責任医師により補助療法としてアズトレオナムの追加投与が選択された患者の方が、治験薬のみを投与された患者より大きかった。

全体的に、これらの解析では、本試験におけるダプトマイシンの有効率はセフトリアキソンの有効率より低く、これは臨床的に意義があり、統計学的にも有意であると考えられる。

また有効率の群間差は、人口統計学的特性による2つの部分集団（男性及び65歳未満の患者）で大きかった[表2.7.6: 50]。

表 2.7.6: 50 人口統計学的特性による部分集団での
追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率（DAP-00-05 試験）

対象集団 (CE 集団)	ダプトマイシン 4 mg/kg	セフトリアキソン	差の 95%信頼区間
男性	76.3%	86.3%	(2.1, 17.9)
女性	83.2%	87.0%	(-5.6, 13.2)
65歳未満	75.4%	86.4%	(3.1, 18.8)
65歳以上	84.5%	87.0%	(-7.0, 11.9)

計画された解析では、このばらつきを説明する生物学的又は試験実施要因は特定されなかった。

本試験は、入院及び抗菌薬による静脈内投与を要する中等度から重度の市中感染性肺炎患者を対象として、ダプトマイシンとセフトリアキソンを比較する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験であり、有効性の主要目的を達成できなかった。本試験の結果は、本剤の非劣性を証明する既定の統計的基準には合致しなかった。さらに、CE 集団でのいくつかの異なる評価項目を用いた解析でも、ダプトマイシン群の有効率はセフトリアキソン群の有効率より統計学的に有意に低かった。群間差（絶対値）は、感染症がより重度である部分集団ほど大きかった。以上の結果から、市中感染性肺炎患者に対するダプトマイシンの有効率はセフトリアキソンの有効率より低く、これは臨床的に意味のある差であると考えられる。

【安全性】

入院を要する市中感染性肺炎患者にダプトマイシン4 mg/kg を24時間ごとに5～10日間静脈内投与したときの安全性は、全般的にセフトリアキソン2 g を24時間ごとに静脈内投与したときと同程度であった。以下に具体的に示す。

- ・ 有害事象の頻度と分布は、全体的に、あるいは MedDRA 器官別大分類別に評価した場合も、ダプトマイシン群とセフトリアキソン群の間で類似していた。
- ・ 最も高頻度に報告された有害事象は嘔気で、ダプトマイシン群3.7%及びセフトリアキソン群の6.1%で認められた。いずれかの投与群で2.5%超かつ5%以下の患者で報告された他の事象は、頭痛 NOS (ダプトマイシン群3.4%、セフトリアキソン群5.6%)、下痢 NOS (2.8%、5.0%)、便秘 (3.4%、2.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (2.8%、2.8%)、注射部位静脈炎 (3.7%、1.7%) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2.0%、2.8%) であった。
- ・ 治験責任医師により副作用と判定された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が2%を超えたのは、下痢 NOS (ダプトマイシン群1.7%、セフトリアキソン群2.2%) 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (2.8%、1.9%) であった。
- ・ ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。発現率が1%以上であった重度の事象は慢性閉塞性気道疾患増悪のみで、ダプトマイシン群の1.7%、対照薬群の1%未満で報告された。
- ・ いずれの重篤な有害事象の全般的発現率にも群間差は認められなかった。発現率が1%以上の重篤な有害事象は慢性閉塞性気道疾患増悪のみで、ダプトマイシン群の5例 (1.4%)、セフトリアキソン群の1例 (1%未満) で発現した。
- ・ 試験期間中に合計25例が死亡した。このうち、ダプトマイシン群が15例 (4.2%)、セフトリアキソン群が10例 (2.8%) であった。これらの患者の死因は、既存の基礎疾患に直接関係するものと考えられた。治験責任医師により副作用と判定された死亡例はなかった。
- ・ 有害事象により治験責任医師の判断で投与中止に至った割合は低く、ダプトマイシン群では2.3%、セフトリアキソン群では2.8%であった。投与中止に至った有害事象で、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と報告された有害事象は、ダプトマイシン群1例 (1%未満) 及びセフトリアキソン2例 (1%未満) であった。
- ・ 血液一般検査、血液生化学検査のいずれの項目も、ベースライン時から投与期間中及び投与終了後観察期の変動に、臨床的に問題となる差は認められなかった。
- ・ CPK データを詳細に検討したところ、ベースライン時から投与期間中及び投与終了後観察期の変動に、統計学的に有意な群間差及び臨床的に問題となる群間差は認められなかった。有害事象として報告された CPK 増加又は1,000 U/L を超える CPK 増加がみられた患者に、筋骨格系、神経系、及び脱力に関連する臨床所見は報告されなかった。
- ・ バイタルサインのいずれの項目も、ベースライン時から投与終了時調査又は追跡有効性調査の変動に群間差は認められなかった。

効果不十分に関連すると考えられる事象は、有害事象としてではなく、臨床効果無効例として報告することとした (重篤な有害事象でない場合)。しかし、肺炎に対する臨床効果が無効の場合は、様々な心肺事象や宿主反応事象が発現又は随伴するため、効果不十分と容易には認識されない可能性がある。例えば、低酸素症は種々の上室性不整脈と関連する。

以上の有効性の解析により、ダプトマイシン群の有効率はセフトリアキソン群の有効率より低

いこと、及びその差は統計学的に有意であり臨床的にも意義があることが明らかにされた。有害事象を解析したところ、急性細菌性肺炎に伴うことが知られている、呼吸器系や心血管系あるいは宿主反応関連の有害事象の発現率が、ダプトマイシン群ではセフトリアキソン群より高かった。このような事象が治験責任医師等により副作用と判定されることはまれだったが、それらは効果不十分に関連する事象であったと考えられる。具体例を以下に示す。

- ・ ダプトマイシン群11例が投与期間中、治験薬を1～8日間投与された後に死亡した。この11例中、9例は、感染症や心肺不全による死亡であり、1例は、感染症による糖尿病性ケトアシドーシスの典型的な増悪による死亡であった。残りの1例は、脳卒中（感染症との関連は否定された）により死亡した。したがって、ダプトマイシン群の死亡例15例のうち10例（67%）の死亡は、効果不十分に関連すると考えられる。セフトリアキソン群では3例が投与期間中に死亡した。1例は感染症による死亡、1例は心肺不全による死亡、1例は肺塞栓症による死亡（感染症との関連は否定された）であった。したがって、セフトリアキソン群の死亡例10例のうち2例（20%）の死亡は、効果不十分に関連すると考えられる。
- ・ 器官別大分類が「心臓障害」に分類される重篤な有害事象は、ダプトマイシン群でセフトリアキソン群より高頻度に発現した（13例対4例、3.7%対1.1%、95%信頼区間： -4.8, -0.3）。ダプトマイシン群では8例で重篤な心血管系の有害事象（心肺機能窮迫、不全、停止、肺水腫）が発現した。これらは投与期間中から発現し、効果不十分に関連すると考えられる。セフトリアキソン群では投与期間中に3例が心不全を発現した。
- ・ 器官別大分類が「呼吸器系」に分類される重篤な有害事象は、ダプトマイシン群では、投与期間中に6例に発現した。内訳は呼吸不全が3例、COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪が2例、胸水が1例であった。これらの重篤な有害事象は効果不十分に関連すると考えられる。セフトリアキソンでは投与期間中に1例で呼吸不全が発現した。
- ・ 全体的に、性別及び年齢による部分集団での有害事象発現率の投与群間差は、有効率の群間差と類似していた。例えば、ダプトマイシン群とセフトリアキソン群との有害事象発現率の差は、女性より男性で大きかった。また、この群間差は65歳未満の患者にも認められたが、65歳以上では認められなかった。
- ・ 器官別大分類が「感染症および寄生虫症」に分類される事象で最も高頻度に認められた事象は、単純ヘルペス感染であり、ダプトマイシン群の9例（2.5%）、セフトリアキソン群2例（1%未満）で発現した（95%信頼区間： -3.8, -0.2）。単純ヘルペスの感染再燃は、急性の発熱に対する典型的な宿主反応であり、急性細菌性肺炎に併発することが多い。これらの事象のうち2件（各群1件）以外はすべて投与期間中に発現しているため、有効性の欠如に関連している可能性があった。
- ・ 器官別大分類が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象で最も高頻度に認められた事象は、慢性閉塞性気道疾患増悪であり、ダプトマイシン群の6例（1.7%）、セフトリアキソン群の1例（1%未満）で発現した。これらの事象のうち3例（すべてダプトマイシン群）は、投与期間中に発現しており、効果不十分に関連すると考えられる。

- ・ 器官別大分類が「心臓障害」に分類される有害事象で最も高頻度に認められた事象は、うつ血性心不全増悪であり、ダプトマイシン群及びセフトリアキソン群でそれぞれ1.1%及び1%未満に発現した。このうち、4例（ダプトマイシン群3例、セフトリアキソン群1例）は、投与期間中に発現しているため、効果不十分に関連すると考えられる基準に合致した。同様に、投与期間中に期外収縮（心室性又はNOS）がダプトマイシン群4例及びセフトリアキソン1例で発現した。
- ・ 器官別大分類が「精神障害」に分類される事象では、機能的事象（不安、錯乱、激越など）がダプトマイシン群17例及びセフトリアキソン群5例で投与期間中に発現した。急性肺炎では、このような事象は、低酸素血症を反映している場合があるため、効果不十分に関連すると考えられる。

結論

本試験では、市中感染性肺炎患者を対象として、ダプトマイシン4 mg/kg とセフトリアキソン2 g を24時間ごとに5～10日間静脈内に投与して比較した。全体的に、本剤の有効性はセフトリアキソンより劣っていた。有効率の投与群間の差は、多くの副次的解析対象集団及び部分集団でも統計学的に有意であり、臨床的にも意義のあるものであった。

本剤の安全性は、有害事象及び臨床検査値の変動では、セフトリアキソンと全体的に同様であった。ダプトマイシン群では効果不十分に関連すると考えられる有害事象（治験薬投与中に発現した心肺事象など）の割合が多かったが、これは有効性所見と一致していた。