

## 審議結果報告書

令和4年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] キュビシン静注用350mg  
[一般名] ダプトマイシン  
[申請者名] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月27日

### [審議結果]

令和4年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和4年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] キュビシン静注用 350 mg  
[一般名] ダプトマイシン  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月27日  
[剤形・含量] 1バイアル中にダプトマイシン 350 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の MRSA による敗血症、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・潰瘍の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

#### <適応菌種>

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

#### <適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

(変更なし)

### [用法及び用量]

#### <成人>

~~〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕~~

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

—[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]—  
通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

<小児>

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢

用法及び用量

12歳以上18歳未満 1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注

7歳以上12歳未満 1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注

1歳以上7歳未満 1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢

用法及び用量

12歳以上18歳未満 1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注

7歳以上12歳未満 1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注

2歳以上7歳未満 1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

1歳以上2歳未満 1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

(取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和4年3月24日

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

## 申請品目

[販売名] キュビシン静注用 350 mg

[一般名] ダプトマイシン

[申請者] MSD 株式会社

[申請年月日] 令和3年1月27日

[剤形・含量] 1 バイアル中にダプトマイシン 350 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果] &lt;適応菌種&gt;

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

&lt;適応症&gt;

&lt;成人・小児共通&gt;

敗血症、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

&lt;成人&gt;

感染性心内膜炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] &lt;成人&gt;

~~〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕~~

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

~~〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕~~

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

&lt;小児&gt;

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢

用法及び用量

12歳以上18歳未満 1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注7歳以上12歳未満 1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注1歳以上7歳未満 1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

<u>年齢</u>	<u>用法及び用量</u>
<u>12歳以上 18歳未満</u>	<u>1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</u>
<u>7歳以上 12歳未満</u>	<u>1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</u>
<u>2歳以上 7歳未満</u>	<u>1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</u>
<u>1歳以上 2歳未満</u>	<u>1日1回 10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</u>

(取消線部削除、下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ダプトマイシン(以下、「本薬」)は、米国 Eli Lilly and Co. によって発見され、米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc. により開発された環状リポペプチド系抗生物質である。本薬は、放線菌 *Streptomyces roseosporus* の発酵産物であり、グラム陽性菌に対し抗菌活性を示す。また、本薬は、細胞膜に結合して膜電位の脱分極を引き起こし、タンパク質、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより、細胞融解を引き起こすことなく細菌を死滅させるとされている。

本邦では、本薬を有効成分として含有する凍結乾燥製剤(販売名: キュビシン静注用 350 mg、以下、「本剤」)が、成人のダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、「MRSA」)による敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染に対して、30分かけて点滴静注する用法で2011年7月に、緩徐に静脈内注射する用法で2013年8月に、それぞれ承認を取得している。

申請者は、今般、複雑性皮膚・軟部組織感染症(以下、「cSSTI」)<sup>1)</sup>又は菌血症の小児患者を対象とした国内外臨床試験の成績等に基づき、MRSAによるcSSTI及び菌血症の日本人小児患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤の小児に対する適応について、2022年2月時点で50以上の国又は地域で承認されており、米国及び欧州では、グラム陽性球菌によるcSSTIに対してそれぞれ2017年3月及び2015年11月に、黄色ブドウ球菌による菌血症に対してそれぞれ2017年9月及び2017年11月に承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、効力を裏付ける試験の成績が提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性(CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2、参考 5.3.5.4.2、参考 5.3.5.4.3、参考 5.3.5.4.4、参考 5.3.5.4.5、参考 5.3.5.4.6)

特定使用成績調査及び国内第Ⅱ相試験(029試験)において収集された MSSA 又は MRSA<sup>2)</sup> の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表1のとおりであった。

<sup>1)</sup> 本報告書では、cSSTI (complicated skin and soft-tissue infection) と cSSSI (complicated skin and skin structure infection) は読替え可能な同義語として、「複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI)」と記載する。

<sup>2)</sup> MIPIC の MIC が 4 µg/mL 以上

表1 国内臨床分離株 (MSSA 又は MRSA) に対する抗菌活性

試験/調査	株	由来	分離年 <sup>a)</sup>	株数	MIC <sub>50/90</sub> (µg/mL) <sup>b)</sup>					
					本薬	VCM	TEIC	LZD	ABK	MPIPC
特定使用成績調査	MRSA	血液	2012	100	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 4	2 / 2	1 / 2	>128 / >128
			2013	100	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	>128 / >128
			2014	100	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	128 / >128
			2015	100	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 1	2 / 2	1 / 2	128 / >128
		2016	100	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	32 / >128	
		皮膚関連組織	2012	200	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	128 / >128
			2013	200	0.25 / 0.5	1 / 1	1 / 1	2 / 2	1 / 2	32 / >128
			2014	200	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 4	32 / >128
2015	200		0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	32 / >128		
2016	200	0.5 / 0.5	1 / 1	1 / 2	2 / 2	1 / 2	32 / >128			
029 試験	MSSA	血液又は皮膚関連組織	2018 - 2020	7	0.25 - 0.5	1 - 1	0.5 - 2	2 - 4	0.5 - 1	0.25 - 2
	MRSA		8	0.5 - 0.5	0.5 - 1	0.5 - 1	2 - 4	0.5 - 4	4 - 128	

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

a) 特定使用成績調査は分離年度

b) 検討株数が 10 株未満の場合は MIC 値の範囲

また、海外の薬剤感受性サーベイランス<sup>3)</sup> 及び海外第IV相試験 (017 試験及び 005 試験) において収集された MSSA 及び MRSA<sup>2)</sup> の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表2 海外臨床分離株 (MSSA 又は MRSA) に対する抗菌活性

試験/調査	分離地域	株	分離年	株数	MIC <sub>50/90</sub> (µg/mL) <sup>d)</sup>					
					本薬	VCM	TEIC	LZD	TZD	MPIPC
薬剤感受性サーベイランス <sup>a)</sup>	米国及び欧州 <sup>e)</sup>	MSSA	2017	3,561	0.25 / 0.25	1 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.25 / 0.25	0.5 / 1
			2018	3,667	0.25 / 0.25	1 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.25 / 0.25	0.5 / 1
			2019	3,628	0.25 / 0.25	0.5 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.25 / 0.25	0.25 / 0.5
		MRSA	2017	1,900	0.25 / 0.25	1 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.12 / 0.25	>2 / >2
			2018	1,805	0.25 / 0.25	1 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.12 / 0.25	>2 / >2
	2019	1,727	0.25 / 0.5	0.5 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.12 / 0.25	>2 / >2		
東ヨーロッパ、アジア太平洋及び中南米 <sup>f)</sup>	MSSA	2019	949	0.25 / 0.25	0.5 / 1	0.5 / 0.5	1 / 2	0.25 / 0.25	0.5 / 0.5	
	MRSA	2019	322	0.25 / 0.5	1 / 1	0.5 / 1	1 / 2	0.25 / 0.25	>2 / >2	
017 試験 <sup>b)</sup>	-	MSSA	2008 - 2013	120	0.25 / 0.5	1 / 1	-	-	-	0.5 / 0.75
		MRSA	132	0.5 / 0.5	1 / 1	-	-	-	8 / 8	
005 試験 <sup>c)</sup>	-	MSSA	2013 - 2015	58 - 63	0.25 / 0.5	1 / 1	0.5 / 0.5	2 / 2	-	0.25 / 0.5
		MRSA	9 - 10	0.25 / 0.5	1 / 1.5	0.25 - 0.5	1 - 2	-	16 / 24	

VCM : パンコマイシン、TEIC : テイコブラニン、LZD : リネゾリド、TZD : テジゾリド、MPIPC : オキサシリン

- : 該当せず

a) 主に菌血症、SSTI、院内肺炎、呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症患者由来

b) cSSTI 患者由来

c) 菌血症患者由来

d) 検討株数が 10 株未満の場合は MIC 値の範囲

e) 米国、アイルランド、イタリア、英国、ギリシャ、スイス、スウェーデン、スペイン、ドイツ、トルコ、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、ロシア

f) スロベニア、チェコ、ハンガリー、ベラルーシ、ルーマニア、オーストラリア、韓国、タイ、台湾、ニュージーランド、フィリピン、ベトナム、マレーシア、アルゼンチン、コスタリカ、チリ、パナマ、ブラジル、メキシコ

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の抗菌活性について

申請者は、本薬は MRSA の国内外臨床分離株に対して抗菌活性を示し、感受性の国内外差及び経年変化は認められず (3.1.1 参照)、本薬の初回承認以降、耐性に係る新たな知見は得られていないと説明している。

<sup>3)</sup> Surveillance of Tedizolid Antimicrobial Activity Tested against Gram-positive Pathogens Isolated in the United States and Europe (JMI Laboratories)

機構は、提出された資料から、MRSA に対する本薬の感受性は国内外で大きく異なること及び経年変化は認められていないことを確認した。なお、本薬の臨床使用時の有効性については、7.R.2 で議論する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、幼若動物を用いた試験並びに本薬のスクロース製剤<sup>4)</sup>を用いた反復投与毒性試験及び溶血性/血液凝集性試験の成績が提出された。

##### 5.1 幼若動物を用いた試験

本薬の新生児イヌを用いた反復投与毒性試験が実施され、主な毒性所見として、一般状態悪化に伴う死亡例、筋攣縮、肢の筋硬直及び機能障害が認められた（表 3）。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の曝露量は  $C_{max}$  : 62.1  $\mu\text{g/mL}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  : 247  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

表 3 幼若動物を用いた試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	生後 4~31 日 (1 回/日) + 回復 28 及び 168 日間	0 <sup>a)</sup> 、10、25、50、75、75/50 <sup>b)</sup>	50 及び 75 : 死亡例 $\geq 25$ : 筋攣縮 (雌雄)、肢筋硬直 (雌) $\geq 50$ : 体重低値、肢機能障害 (雌雄)、肢筋硬直 (雄) 回復性あり	10	4.2.3.5.4.1

a) 0.9% (w/v) 生理食塩液

b) 毒性発現により投与期間中に 75 mg/kg から 50 mg/kg に減量

#### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、幼若動物を用いた反復投与毒性試験において認められた骨格筋及び末梢神経毒性を踏まえ、本申請の対象である 1 歳以上の小児での安全性について以下のように説明している。

新生児イヌを用いた反復投与毒性試験（5.1 参照）における投与時日齢（生後 4 日～31 日齢）はヒトの 1 歳未満の小児に相当することから、当該試験で認められた骨格筋及び末梢神経毒性に関連する毒性所見は、ヒトの 1 歳以上の小児の安全性には関連しない。ヒトの 1~2 歳に相当する幼若イヌ（投与開始週齢が 7 週齢）を用いた反復投与毒性試験 [ キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け） ] において、成熟動物と同様の毒性所見である末梢神経及び脊髄変性が 50 mg/kg/日以上で、筋脱力、体重増加抑制及び骨格筋変性が 150 mg/kg/日 でそれぞれ認められたが、50 mg/kg/日における本薬の曝露量 ( $C_{max}$  : 417  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  : 849  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、1 歳以上 7 歳未満の外国人菌血症患者における本薬の曝露量<sup>5)</sup> ( $C_{max}$  : 106  $\mu\text{g/mL}$  及び  $AUC_{0-24\text{h}}$  : 620  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と比較して、それぞれ約 3.9 倍 ( $C_{max}$ ) 及び約 1.4 倍 (AUC) であった。なお、1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験において、骨格

<sup>4)</sup> 本邦において開発されていない。

<sup>5)</sup> 1 歳以上 7 歳未満の外国人菌血症患者に本薬を申請用法・用量にて反復点滴静脈内投与したときの定常状態における本薬の曝露量の推定値 (6.2.2.2 参照)

筋毒性並びに末梢及び中枢神経系に関連した安全性上の懸念は認められていない(7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照)。

機構は、ヒトの1~2歳に相当する幼若イヌを用いた反復投与毒性試験において、1歳以上7歳未満の外国人菌血症患者における本薬の曝露量と近似する曝露量で末梢神経の組織変性が認められたこと等から、本剤を1歳以上の小児患者へ投与したときの骨格筋及び末梢神経毒性等に対する安全性は、臨床試験成績を踏まえ慎重に検討する必要がある(7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照)。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して提出された小児患者を対象とした臨床試験<sup>6)</sup>では、いずれも本邦で承認されている市販製剤と同じ組成の製剤が用いられた。

ヒト血漿及び尿中の本薬濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出(HPLC/UV)法(定量下限: 3.00 µg/mL)が用いられた。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、外国人小児患者を対象とした海外第I相試験(028試験、023試験及び018試験)及び海外第IV相試験(017試験及び005試験)、並びに日本人小児患者を対象とした国内第II相試験(029試験)における成績、PPK解析結果等が提出された。

本項では、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値で示す。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 海外第I相試験

##### 6.2.1.1.1 2歳以上18歳未満の外国人患者を対象とした第I相試験(CTD 5.3.3.2.1: 028試験<2005年8月~2006年8月>)

2歳以上18歳未満のグラム陽性菌感染症(確定又は疑い)の外国人患者(PK評価例数: 24例)を対象に、本薬4 mg/kgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータは、表4のとおりであった。

表4 外国人患者に本薬4 mg/kgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータ

年齢	2歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	12歳以上18歳未満
例数	8例	8例	8例
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	204±66.2	280±139 <sup>d)</sup>	385±69.7 <sup>d)</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	39.1±6.26	45.8±10.8	50.6±10.6
t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	0.58 [0.58, 0.75]	0.58 [0.58, 0.67]	0.58 [0.58, 0.77]
t <sub>1/2</sub> (h)	5.11±1.89	5.29±1.67 <sup>d)</sup>	7.84±1.22 <sup>d)</sup>
CL/体重 (mL/h/kg)	21.5±7.21	16.5±5.66 <sup>d)</sup>	10.7±2.23 <sup>d)</sup>
CL <sub>r</sub> /体重 (mL/h/kg)	17.4±8.05 <sup>b)</sup>	9.41±2.69 <sup>d)</sup>	7.29±2.03 <sup>d)</sup>
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg)	136±21.4	111±21.1 <sup>d)</sup>	106±19.1 <sup>d)</sup>
投与24時間後までの本薬の尿中排泄率(%)	60.4±13.1 <sup>c)</sup>	59.4±5.54 <sup>d)</sup>	61.8±2.38 <sup>d)</sup>
血清タンパク結合率(%)	91.7±1.80 <sup>d)</sup>	91.5±4.47 <sup>b)</sup>	88.9±1.01 <sup>d)</sup>

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 6例、c) 3例、d) 7例

<sup>6)</sup> 海外第I相試験(028試験、023試験及び018試験)、国内第II相試験(029試験)、海外第IV相試験(017試験及び005試験)

### 6.2.1.1.2 2歳以上7歳未満の外国人患者を対象とした第I相試験（CTD 5.3.3.2.2：023試験<2008年6月～2008年11月>）

2歳以上7歳未満のグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の外国人患者（PK評価例数：12例）を対象に、本薬8mg/kg又は10mg/kgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータは、表5のとおりであった。

表5 外国人小児患者に本薬を60分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータ

用量	8 mg/kg	10 mg/kg
例数	6例	6例
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	429±113	550±139
C <sub>max</sub> (μg/mL)	68.4±9.33	79.2±10.2
t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	1.01 [0.50, 1.08]	1.03 [1.00, 1.08]
t <sub>1/2</sub> (h)	5.35±1.41	5.67±0.62
CL/体重 (mL/h/kg)	19.5±5.01	19.1±4.51
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg)	136±8.69	145±28.3

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.1.1.3 生後3カ月以上25カ月未満の外国人患者を対象とした第I相試験（CTD 5.3.3.2.3：018試験<2010年1月～2012年3月>）

生後3カ月以上25カ月未満の細菌感染症（確定又は疑い）の外国人患者（PK評価例数：19例）を対象に、生後3カ月以上13カ月未満の患者に本薬4mg/kg、生後13カ月以上25カ月未満の患者に本薬6mg/kgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータは、表6のとおりであった。

表6 外国人小児患者に本薬を30分かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータ

年齢	生後3カ月以上7カ月未満	生後7カ月以上13カ月未満	生後13カ月以上25カ月未満
用量	4 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
例数	7例 <sup>b)</sup>	7例 <sup>c)</sup>	5例 <sup>d)</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	215±68.3	219±66.8	282±44.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	38.7±5.2	37.1±12.6	67.0±14.5
t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	0.53 [0.50, 0.55]	0.53 [0.50, 1.03]	0.55 [0.50, 1.12]
t <sub>1/2</sub> (h)	5.10±1.17	5.45±1.13	4.41±0.94
CL/体重 (mL/h/kg)	19.7±5.46	19.6±5.76	21.8±2.99
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg)	128±11.7	135±28.6	122±30.7

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

b) C<sub>max</sub> (15.9 μg/mL) 及び AUC<sub>last</sub> (47.6 μg·h/mL) が著しく低値を示した被験者1例、検体の採取ポイントが不十分（投与終了直後の検体が欠測）であった被験者1例をそれぞれ除外して解析された。

c) C<sub>max</sub> (8.56 μg/mL) が著しく低値を示し、検体の採取ポイントが不十分（検体の最終採取時点が2.2時間後）であった被験者1例を除外して解析された。

d) C<sub>max</sub> (39.1 μg/mL) 及び AUC<sub>last</sub> (62.2 μg·h/mL) が著しく低値を示した被験者1例、C<sub>max</sub> (407 μg/mL) が著しく高値を示した被験者1例をそれぞれ除外して解析された。

### 6.2.1.2 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2：029試験<2018年12月～2020年4月>）

1歳以上18歳未満のグラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症の日本人患者（PK評価例数：18例）を対象に、本薬をQDで反復点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中PKパラメータは、それぞれ表7及び表8のとおりであった。

表7 cSSTIの日本人小児患者に本薬を QD で反復点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中 PK パラメータ

年齢	1歳以上2歳未満	2歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	12歳以上18歳未満
用量	10 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg	5 mg/kg
点滴時間	60分	60分	30分	30分
例数	3例	3例	5例	3例
AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	574±99.1	431±53.6	409±143	316±18.2
C <sub>max</sub> (μg/mL)	91.7±6.66	80.3±4.48	64.4±15.1	49.3±1.33
t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	1.33 [1.33, 1.37]	1.23 [1.12, 1.27]	0.833 [0.783, 1.00]	0.750 [0.750, 0.750]
t <sub>1/2</sub> (h)	4.94±0.460	3.87±0.514	5.07±1.09	5.71±0.942
CL <sub>ss</sub> /体重 (mL/h/kg)	17.8±2.86	21.1±2.69	19.4±8.27	15.8±0.917
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg)	125±8.95	117±4.69	132±24.6	130±26.8

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

表8 菌血症の日本人小児患者に本薬を QD で反復点滴静脈内投与したときの本薬の血漿中 PK パラメータ<sup>a)</sup>

年齢	1歳以上2歳未満	7歳以上12歳未満	12歳以上18歳未満
用量	12 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg
点滴時間	60分	30分	30分
例数	2例	1例	1例
AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	502 <sup>b)</sup>	599	422
C <sub>max</sub> (μg/mL)	97.7, 110	73.1	94.0
t <sub>max</sub> (h)	1.20, 1.33	0.800	0.733
t <sub>1/2</sub> (h)	4.46 <sup>b)</sup>	5.85	3.98
CL <sub>ss</sub> /体重 (mL/h/kg)	23.9 <sup>b)</sup>	15.0	16.6
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg)	149 <sup>b)</sup>	128	92.8

個別値

a) 2歳以上7歳未満の患者は組み入れられなかった。b) 1例

## 6.2.2 PPK 解析及び曝露反応解析

### 6.2.2.1 グラム陽性菌による cSSTI の外国人小児患者における PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.3.1)

グラム陽性菌又は細菌感染 (確定又は疑い) の小児患者を対象とした海外第 I 相試験 (028 試験、023 試験及び 018 試験) 及びグラム陽性菌による cSSTI の小児患者を対象とした海外第 IV 相試験 (017 試験) から得られた本薬の PK データ (101 例、514 測定点) を用いて、PPK 解析 (Phoenix NLME version 1.2) が実施された。最終モデルは、2 コンパートメントモデルとして記述され、全身クリアランス (CL) に対して体重及び成熟関数<sup>7)</sup>、中央コンパートメントの分布容積 (V<sub>c</sub>) に対して体重及び成熟関数<sup>8)</sup>、コンパートメント間クリアランス (CL<sub>2</sub>) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>2</sub>) に対して体重がそれぞれ共変量として選択された<sup>9)</sup>。

最終モデルを用いて、海外第 IV 相試験 (017 試験) のグラム陽性菌による cSSTI の外国人小児患者における本薬の PK パラメータが推定され、結果は表 9 のとおりであった。

<sup>7)</sup> 成熟関数 = (月経後年齢)<sup>γ</sup> / [(月経後年齢)<sup>γ</sup> + (50%まで成熟するまでの月経後年齢)<sup>γ</sup>] γ: Hill 係数

小児の腎機能の成熟度は、50%まで成熟するまでの月経後年齢: 47 及び Hill 係数: 3.4 で表現できることが報告されている (Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76) ことから、報告値に基づき設定された。

<sup>8)</sup> 成熟関数 = (月経後年齢)<sup>γ</sup> / [(月経後年齢)<sup>γ</sup> + (50%まで成熟するまでの月経後年齢)<sup>γ</sup>] γ: Hill 係数

50%まで成熟するまでの月経後年齢及び Hill 係数は、028 試験、023 試験及び 018 試験の PK データに基づき、30 及び -0.247 と設定された。

<sup>9)</sup> 体重、年齢 (出生後年齢、月経後年齢)、CL<sub>cr</sub>、schwartz の推算式による GFR、年齢群 (2 歳未満、2 歳以上 7 歳未満、7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満)、感染症の種別 (cSSTI か否か)、感染症の症状別 (主要な膿瘍、複雑な蜂巣炎、その他)、人種 (白人、黒人及びその他、ただし日本人は含まず) 及び性別が共変量として検討された。

表9 グラム陽性菌による cSSTI の外国人小児患者に本薬を QD で反復点滴静脈内投与したときの定常状態における本薬の血漿中 PK パラメータ (推定値)

年齢	1 歳以上 2 歳未満	2 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
用量	10 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg	5 mg/kg
点滴時間	60 分	60 分	30 分	30 分
例数	27 例	7 例	2 例	6 例
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	462±138	452±93.1	543 <sup>a)</sup>	434±67.9
C <sub>max</sub> (µg/mL)	81.6±20.7	90.3±14.0	92.4 <sup>a)</sup>	76.4±6.75
t <sub>1/2</sub> (h)	4.8±0.6	4.6±0.8	6.8 <sup>a)</sup>	7.1±0.9
CL <sub>ss</sub> /体重 (mL/h/kg)	23.1±5.43	20.8±4.29	13.2 <sup>a)</sup>	11.8±2.15
V <sub>ss</sub> (mL) <sup>b)</sup>	1,670±446	2,750±832	4,470 <sup>a)</sup>	8,200±3,250

平均値±標準偏差

a) 平均値、b) 中央及び末梢コンパートメントの分布容積の合計値

### 6.2.2.2 黄色ブドウ球菌による菌血症の外国人小児患者における PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.3.3)

構築済みの PPK モデル (6.2.2.1 参照) を用いて、海外第IV相試験 (005 試験) の黄色ブドウ球菌による菌血症の小児患者における本薬の PK パラメータが推定され、結果は表 10 のとおりであった。

表 10 黄色ブドウ球菌による菌血症の外国人小児患者に本薬を QD で反復点滴静脈内投与したときの定常状態における本薬の血漿中 PK パラメータ (推定値)

年齢	1 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
用量	12 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg
点滴時間	60 分	30 分	30 分
例数	19 例	19 例	13 例
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	620±109	579±116	656±334
C <sub>max</sub> (µg/mL)	106±12.8	104±14.5	104±35.5
C <sub>min</sub> (µg/mL)	3.46±1.59	4.35±2.24	8.00±8.22
t <sub>1/2</sub> (h)	5.14±0.564	6.01±0.825	7.52±2.26
CL <sub>ss</sub> /体重 (mL/h/kg)	19.9±3.40	15.9±2.82	12.4±3.88
V <sub>ss</sub> /体重 (mL/kg) <sup>a)</sup>	137±12.9	126±9.34	115±16.2

平均値±標準偏差

a) 中央及び末梢コンパートメントの分布容積の合計値

### 6.2.2.3 曝露量と CPK 値との関連 (CTD 5.3.5.2、参考 CTD 5.3.5.3.2、参考 CTD 5.3.5.3.6)

グラム陽性菌による cSSTI の小児患者を対象とした海外第IV相試験 (017 試験) 及び黄色ブドウ球菌による菌血症の小児患者を対象とした海外第IV相試験 (005 試験) から得られたデータを用いて、PPK 解析 (6.2.2.1 及び 6.2.2.2 参照) により推定された本薬の定常状態における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>min</sub>) と CPK 値<sup>10)</sup> との関連が線形回帰分析により検討された。その結果、本薬の定常状態における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>min</sub>) と CPK 値との回帰直線の傾きはほぼ水平であり、明確な関連は認められなかった。また、グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の小児患者を対象とした国内第II相試験 (029 試験) における本薬の定常状態における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub> 及び投与終了 12 時間後の血漿中濃度) と CPK 値<sup>10)</sup> との間にも明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 cSSTI 及び菌血症の小児患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、cSSTI 及び菌血症の小児患者に対する本剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理的観点に基づき、以下のように説明している。

<sup>10)</sup> 実施医療機関の差異による CPK の測定値のばらつきを低減させるため、解析に使用した CPK の測定値は各実施医療機関の ULN で補正され、その後、対数変換された値が使用された。

1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 又は菌血症の外国人患者を対象とした海外第IV相試験（017 試験及び 005 試験）における用法・用量について、実施済みの生後 3 カ月以上 18 歳未満の外国人患者を対象とした海外第 I 相試験（028 試験、023 試験及び 018 試験）から得られた本薬の PK データ（6.2.1.1 参照）に基づき、cSSTI 及び菌血症（感染性心内膜炎を含む）の各適応症での既承認用法・用量を外国人成人患者に投与したときの血漿中本薬曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）と同程度の曝露量が得られるように検討され、表 11 のとおり設定された。

表 11 海外第IV相試験（017 試験及び 005 試験）及び国内第II相試験（029 試験）における本剤の用法・用量

年齢区分	cSSTI	菌血症
12 歳以上 18 歳未満	5 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	7 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与
7 歳以上 12 歳未満	7 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	9 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与
2 歳以上 7 歳未満	9 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	12 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与
1 歳以上 2 歳未満	10 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	12 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与

なお、以下の理由等から、日本人小児患者においても外国人小児患者と同一の用法・用量を設定することは可能と考えられたため、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 又は菌血症の日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（029 試験）においても同様に、表 11 に示す用法・用量が設定された。

- 日本人及び外国人成人患者では本薬の PK に明らかな差異は認められず [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）]、日本人及び外国人成人患者では疾患毎（cSSTI 及び菌血症）に同一の用法・用量が承認されていること
- 本薬に対する MRSA 分離株の感受性に国内外差及び経年変化は認められていないこと（3.R.1 参照）

次に、小児患者を対象とした国内第 II 相試験（029 試験）及び海外第IV相試験（017 試験及び 005 試験）、成人患者を対象とした海外第III相試験（DAP-SST-98-01 試験<sup>11)</sup>、DAP-SST-99-01 試験<sup>12)</sup> 及び DAP-IE-01-02 試験<sup>13)</sup>）において得られた本薬の PK パラメータ（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）を疾患毎（cSSTI 及び菌血症）に比較したところ、図 1 のとおりであった。

<sup>11)</sup> グラム陽性菌による cSSTI の外国人患者（目標例数 500 例）に、本剤（4 mg/kg QD）又は対照薬 [VCM（1 g BID）、NFPC（4～12 g/日を各日同量で分割）、MCIPC（4～12 g/日を各日同量で分割）、MPIPC（4～12 g/日を各日同量で分割）のいずれか] を反復点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化評価者盲検海外第III相試験 [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）]

<sup>12)</sup> グラム陽性菌による cSSTI の外国人患者（目標例数 500 例）に、本剤（4 mg/kg QD）又は対照薬 [VCM（1 g BID）、MFIPC（4～12 g/日を各日同量で分割）、MCIPC（4～12 g/日を各日同量で分割）、MPIPC（4～12 g/日を各日同量で分割）のいずれか] を反復点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化評価者盲検海外第III相試験 [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）]

<sup>13)</sup> 黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎の外国人患者（目標例数 200 例以上）を対象に、本剤（6 mg/kg QD）又は対照薬 [NFPC、MPIPC、MCIPC 又は MFIPC（2 g 4 時間ごと）、又は VCM（1 g BID）] を反復点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化非盲検比較海外第III相試験 [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）]

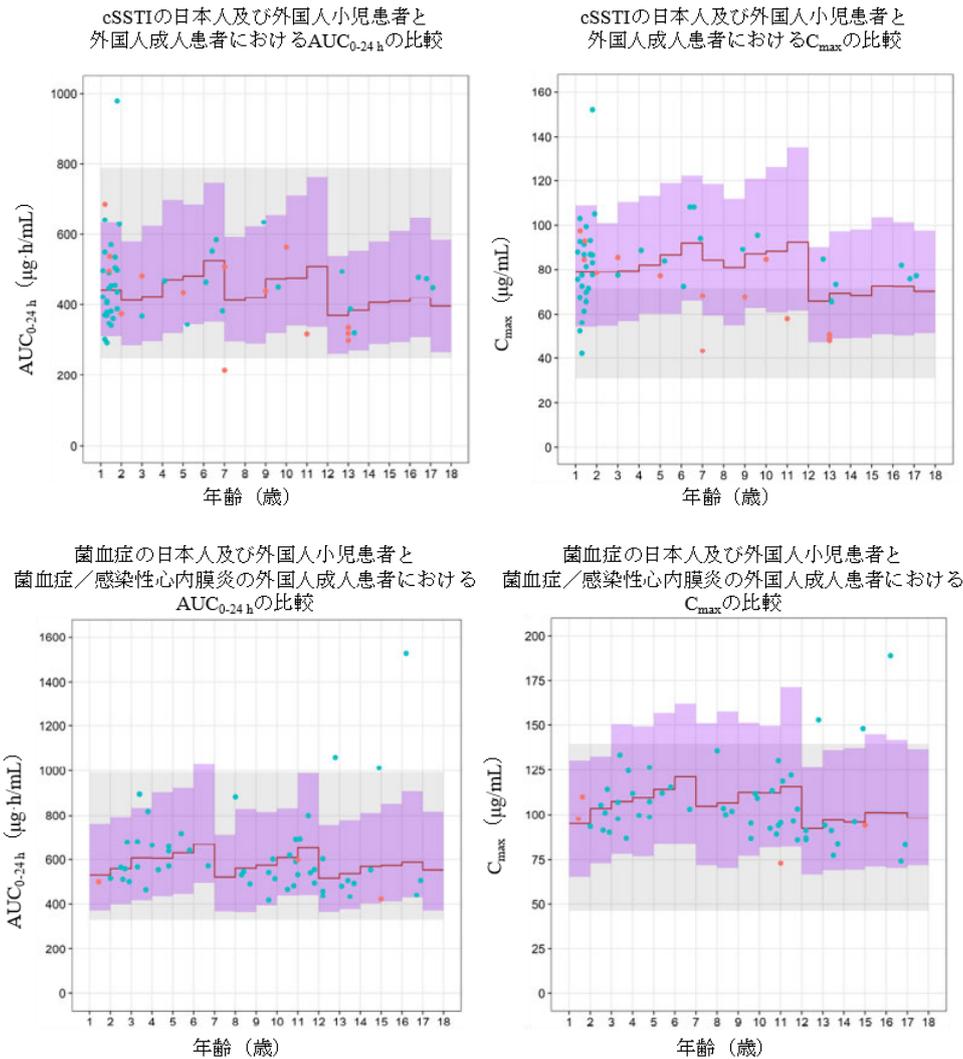


図1 cSSTI (上段図) 及び菌血症 (下段図) における日本人及び外国人小児患者並びに外国人成人患者の本薬のPKパラメータ ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) の比較

青点：外国人小児患者における  $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$  の個別値 (cSSTI：017 試験、菌血症：005 試験)

赤点：日本人小児患者における  $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$  の個別値 (029 試験)

赤紫色の実線：PPKモデル (cSSTI：6.2.2.1 参照、菌血症：6.2.2.2 参照) を用いて予測した外国人小児患者における  $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$  の中央値

紫色の網掛け：PPKモデル (cSSTI：6.2.2.1 参照、菌血症：6.2.2.2 参照) を用いて予測した外国人小児患者における  $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$  の10～90パーセンタイルの予測範囲

灰色の網掛け (cSSTI)：cSSTIの外国人成人患者 (DAP-SST-98-01 試験及び DAP-SST-99-01 試験) における  $AUC_{0-24h}$  (PPKモデル<sup>14)</sup> を用いて予測したバイズ推定値) 又は  $C_{max}$  (実測値) の10～90パーセンタイルの予測範囲

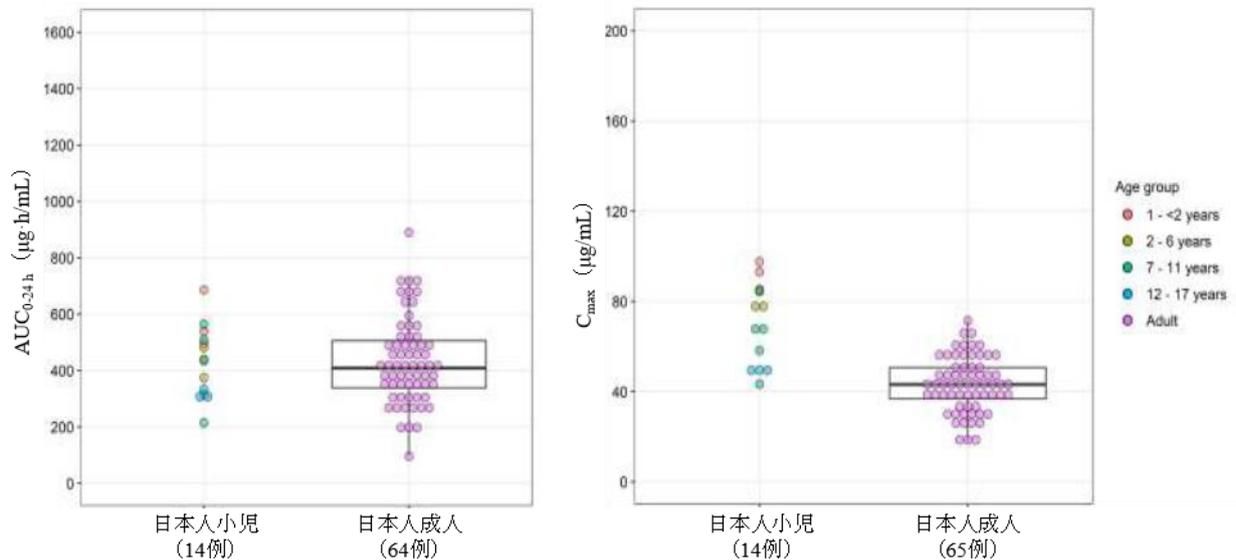
灰色の網掛け (菌血症)：PPKモデル<sup>15)</sup> を用いて予測した菌血症及び感染性心内膜炎の外国人成人患者 (DAP-IE-01-02 試験) における  $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$  の10～90パーセンタイルの予測範囲

<sup>14)</sup> 海外第I相試験 9 試験及び海外第II/III相試験 6 試験から得られた本薬のPKデータ (282 例、3,325 測定点) を用いて、PPK解析 (NONMEM Version 5 Level 1.1) が実施された。最終モデルは、1次消失を伴う2コンパートメントモデルとして記述され、中央コンパートメントの全身クリアランス (CL) に対して透析の有無、体温及び性別、非透析患者における腎クリアランス (CL<sub>r</sub>) に対して CL<sub>r</sub>、コンパートメント間クリアランス (Q) に対して体重、末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>2</sub>) に対して体重及び感染の有無が、それぞれ共変量として選択された (初回承認申請時：参考 CTD 5.3.3.5.2)。

<sup>15)</sup> 海外第I相試験 10 試験、海外第II/III相試験 6 試験及び海外第III相試験 2 試験から得られた本薬のPKデータ (418 例、4,350 測定点) を用いて、PPK解析 (NONMEM Version 5 Level 1.1) が実施された。最終モデルは、1次消失を伴う2コンパートメントモデルとして記述され、非透析患者における全身クリアランス (CL<sub>non-dialysis</sub>) に対して CL<sub>r</sub>、体温、性別及び有効性評価委員会の評価に基づいた最終診断名 (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、SSTI患者)、透析患者における全身クリアランス (CL<sub>dialysis</sub>) に対して体温、性別及び透析膜の種類、末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>2</sub>) に対して感染の有無及び体重、コンパートメント間クリアランス (Q) に対して体重がそれぞれ共変量として選択された (初回承認申請時：参考 CTD 5.3.3.5.3)。

また、国内第Ⅱ相試験（029 試験）における cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者、並びに国内第Ⅲ相試験（002 試験）<sup>16)</sup> における cSSTI、敗血症及び感染性心内膜炎の日本人成人患者から得られた本薬の PK パラメータ（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）を比較した結果は図 2 のとおりであった。

(a) cSSTI の日本人小児及び日本人成人における曝露量（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）の比較



(b) 菌血症の日本人小児及び敗血症／感染性心内膜炎の日本人成人における曝露量（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）の比較

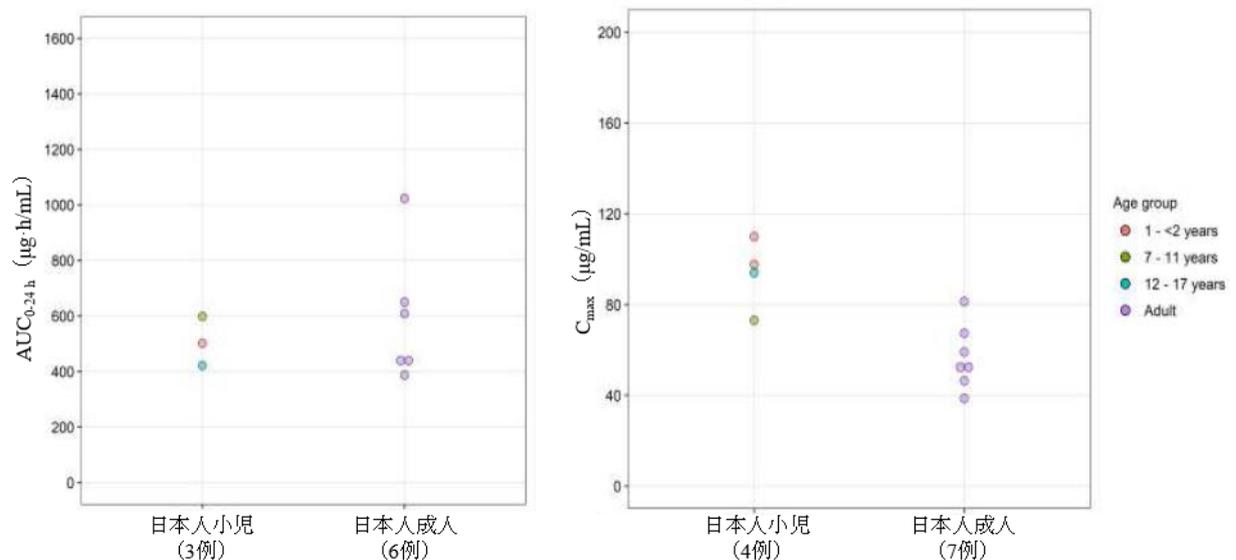


図 2 029 試験の cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者と 002 試験の cSSTI、敗血症及び感染性心内膜炎の日本人成人患者における本薬の PK パラメータ

丸印：本薬の PK パラメータ（ $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{max}$ ）の個別値。なお、本薬の PK パラメータは、日本人小児及び成人患者いずれもノンコンパートメント解析により算出された。

<sup>16)</sup> MRSA による日本人 SSTI 患者 88 例を対象に本剤 4 mg/kg QD を 7～14 日間、又は日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 11 例を対象に本剤 6 mg/kg QD を 30 分かけて 14～42 日間反復点滴静脈内投与したときの PK が検討された [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）]。

図 1 及び図 2 より、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 及び菌血症患者に対して、本剤を表 11 に示す用法・用量で投与したときの本薬の  $C_{max}$  は、日本人及び外国人成人患者と比較して、やや高値を示す傾向が認められたものの、 $AUC_{0-24h}$  は概ね同程度であったこと、外国人小児患者と日本人小児患者において本薬の PK に明らかな差異は認められなかったことから、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 及び菌血症の日本人患者に対する本剤の用法・用量の設定は適切であると考ええる。

機構は、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 又は菌血症の日本人患者における本剤の用法・用量の設定について、申請者の説明に加え、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 又は菌血症患者に本剤を投与したときの本薬の  $C_{max}$  は、成人患者と比較して高値を示す傾向が認められたものの、日本人健康成人男性を対象とした国内臨床試験（003 試験）において本薬 6 mg/kg を 10 秒かけて単回静脈内投与したときの本薬の  $C_{max}$ （133 [122, 143]  $\mu\text{g/mL}$ <sup>17)</sup>）より低値であったこと [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 25 年 7 月 8 日付け）] を踏まえ、臨床薬理学的観点からは受入れ可能と考える。なお、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 又は菌血症患者における本剤の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、7.R.5 で引き続き議論する。

---

<sup>17)</sup> 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した [95%信頼区間]

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際して、本剤の主な有効性及び安全性に関する資料として、表 12 に示す臨床試験成績が提出された。

表 12 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目																											
評価	国内	029	II	1歳以上18歳未満のグラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症患者	①14例 ②4例	<p>①cSSTI患者：本薬を以下の用法・用量でQD点滴静脈内投与。投与期間は5日間以上14日間以下とされた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>用量</th> <th>点滴時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上2歳未満</td> <td>10 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>2歳以上7歳未満</td> <td>9 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>7 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>5 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> </tbody> </table> <p>②菌血症患者：本薬を以下の用法・用量でQD点滴静脈内投与。投与期間は5日間以上42日間以下とされた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>用量</th> <th>点滴時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上7歳未満</td> <td>12 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>9 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>7 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> </tbody> </table>	年齢区分	用量	点滴時間	1歳以上2歳未満	10 mg/kg	60分	2歳以上7歳未満	9 mg/kg	60分	7歳以上12歳未満	7 mg/kg	30分	12歳以上18歳未満	5 mg/kg	30分	年齢区分	用量	点滴時間	1歳以上7歳未満	12 mg/kg	60分	7歳以上12歳未満	9 mg/kg	30分	12歳以上18歳未満	7 mg/kg	30分	有効性 安全性 PK
	年齢区分	用量	点滴時間																															
	1歳以上2歳未満	10 mg/kg	60分																															
2歳以上7歳未満	9 mg/kg	60分																																
7歳以上12歳未満	7 mg/kg	30分																																
12歳以上18歳未満	5 mg/kg	30分																																
年齢区分	用量	点滴時間																																
1歳以上7歳未満	12 mg/kg	60分																																
7歳以上12歳未満	9 mg/kg	30分																																
12歳以上18歳未満	7 mg/kg	30分																																
海外	017	IV	1歳以上18歳未満のグラム陽性球菌によるcSSTI患者	①263例 ②133例	<p>①本薬群：本薬を以下の用法・用量でQD点滴静脈内投与。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>用量</th> <th>点滴時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上2歳未満</td> <td>10 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>2歳以上7歳未満</td> <td>9 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>7 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>5 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> </tbody> </table> <p>②標準治療群：治験担当医師が適切と判断した標準治療薬〔VCM、CLDM又は半合成ペニシリン（NFPC、MPIPC又はMCIPC）〕を静脈内投与。 なお、①及び②ともに静注治験薬の投与期間は最長14日間とされ、盲検下の治験担当医師の判断により、静注治験薬の投与終了後、経口抗菌薬への切替えが可能とされた。</p>	年齢区分	用量	点滴時間	1歳以上2歳未満	10 mg/kg	60分	2歳以上7歳未満	9 mg/kg	60分	7歳以上12歳未満	7 mg/kg	30分	12歳以上18歳未満	5 mg/kg	30分	有効性 安全性 PK													
年齢区分	用量	点滴時間																																
1歳以上2歳未満	10 mg/kg	60分																																
2歳以上7歳未満	9 mg/kg	60分																																
7歳以上12歳未満	7 mg/kg	30分																																
12歳以上18歳未満	5 mg/kg	30分																																
海外	005	IV	1歳以上18歳未満の黄色ブドウ球菌による菌血症患者	①55例 ②27例	<p>①本薬群：本薬を以下の用法・用量でQD点滴静脈内投与。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>用量</th> <th>点滴時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上7歳未満</td> <td>12 mg/kg</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>9 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>7 mg/kg</td> <td>30分</td> </tr> </tbody> </table> <p>②標準治療群：治験担当医師が適切と判断した標準治療薬〔VCM、CLDM、半合成ペニシリン（NFPC、MPIPC又はMCIPC）又は第一世代セファロsporin〕を静脈内投与。 なお、①及び②ともに、静注治験薬の投与期間は非複雑性菌血症の場合5日間以上28日間以下、複雑性菌血症かつ12歳以上の場合7日間以上42日間以下、複雑性菌血症かつ12歳未満の場合7日間以上28日間以下とされ、盲検下の治験担当医師の判断により、静注治験薬の投与終了後、経口抗菌薬への切替えが可能とされた。</p>	年齢区分	用量	点滴時間	1歳以上7歳未満	12 mg/kg	60分	7歳以上12歳未満	9 mg/kg	30分	12歳以上18歳未満	7 mg/kg	30分	有効性 安全性 PK																
年齢区分	用量	点滴時間																																
1歳以上7歳未満	12 mg/kg	60分																																
7歳以上12歳未満	9 mg/kg	30分																																
12歳以上18歳未満	7 mg/kg	30分																																

### 7.1 第II相試験

#### 7.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2：029試験<2018年12月～2020年4月>）

1歳以上18歳未満のグラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症の日本人患者（目標例数20例）を対象に、本薬の安全性、有効性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内12施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表13のとおりであった。

表 13 029 試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の cSSTI<sup>a)</sup> 又は菌血症の診断基準定義に該当し、治療が必要と判断される</li> </ul> <p>&lt;cSSTI&gt;</p> <p>グラム陽性球菌が原因であることが明らか又は疑われる、抗菌薬の静脈内投与が必要な cSSTI 患者であり、cSSTI 関連の臨床徴候及び症状として、以下の項目のうち 3 項目以上を有する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 疼痛</li> <li>▶ 触診に対する圧痛</li> <li>▶ 腋窩体温 &gt;37.0℃、口腔内体温 &gt;37.5℃、又は直腸、前額部若しくは鼓膜体温 &gt;38℃</li> <li>▶ 白血球数 &gt;12,000/mm<sup>3</sup> 又は桿状核球 ≥10%</li> <li>▶ 腫脹又は硬結</li> <li>▶ 創傷又は膿瘍の端から 1 cm を超える紅斑</li> <li>▶ 膿生成</li> <li>▶ CRP &gt; 基準値上限</li> </ul> <p>&lt;菌血症&gt;</p> <p>以下に合致するグラム陽性球菌による菌血症の確定例又は疑い例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 確定例：スクリーニング時の血液培養にて、従来の培養方法又は迅速診断検査によって少なくとも 1 つの血液培養瓶からグラム陽性球菌の菌種が同定される</li> <li>▶ 疑い例：スクリーニング時の血液培養にて、グラム染色によりグラム陽性球菌が検出される</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎（肺以外が感染源である明確な根拠を有する敗血症性肺塞栓症は除く）、膿胸、髄膜炎、心内膜炎又は骨関節感染を有する</li> <li>横紋筋融解症の既往又は合併を有する</li> <li>グラム陽性球菌に対して効果を有する本治療薬以外の全身性抗菌薬の投与が必要となることが予想される</li> <li>腎機能障害（eGFR が 50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）を有する</li> <li>スクリーニング時に CPK が基準値上限の 10 倍以上（臨床症状を伴わない場合）、又は基準値上限の 5 倍以上（筋肉痛、筋硬直、筋力低下のような臨床症状を伴う場合）</li> <li>臨床的に重大な筋肉疾患、神経系疾患又は発作性疾患の既往を有すると治験担当医師により判断される（合併症を伴わない熱性発作の既往を有する場合には組入れ可能）</li> </ul>

a) 深部軟部組織を含む感染症又は重大な外科的介入を必要とする感染症（例：蜂巣炎、丹毒、感染潰瘍、熱傷、大膿瘍）、又は抗菌薬の静脈内投与を必要とする全身性の徴候及び/又は症状を伴う皮膚・軟部組織感染症

本薬の用法・用量及び投与期間は表 14 のとおり設定された。なお、本薬の投与期間の中央値 [範囲] は、cSSTI 患者 6.0 [5, 14] 日、菌血症患者 15.5 [5, 21] 日であった。

表 14 029 試験の本薬の用法・用量

	cSSTI		菌血症	
	用法・用量	投与期間	用法・用量	投与期間
12 歳以上 18 歳未満	5 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	5 日間	7 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	5 日間
7 歳以上 12 歳未満	7 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	以上	9 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与	以上
2 歳以上 7 歳未満	9 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	14 日間	12 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	42 日間
1 歳以上 2 歳未満	10 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	以下	12 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与	以下

治験薬が 1 回以上投与された 18 例が安全性解析対象集団及び MITT 集団であり、このうちベースライン時の検体培養で MRSA が確認された 8 例（cSSTI 患者 7 例及び菌血症患者 1 例）が MITT-MRSA 集団とされ、主な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、MITT-MRSA 集団における TOC 時（治験薬投与終了 7 日後）の臨床効果<sup>18)</sup> 及び被験者別の細菌学的効果<sup>19)</sup> の有効率は、cSSTI 患者でそれぞれ 85.7% (6/7 例) 及び 71.4% (5/7 例)、菌血症患者でいずれも 100% (1/1 例) であった。

安全性について、有害事象は cSSTI 患者 42.9% (6/14 例) [発熱、発疹、血小板数増加、便秘、カテーテル留置部位関連反応、注射部位疼痛、ウイルス性胃腸炎、上咽頭炎及びびびり各 1 例 (重複含む)]、菌血症患者 100% (4/4 例) [発熱、発疹、注入部位腫脹、腸炎、胃腸粘膜障害、悪寒、性器カンジダ症、

<sup>18)</sup> 治験担当医師により治験薬投与開始前の感染症の症状及び徴候と TOC 時の症状及び徴候が比較され、治癒、改善、治癒せず又は評価不能の 4 段階で判定され、治癒及び改善が有効とされた。

<sup>19)</sup> 治験担当医師により被験者のすべてのベースライン時の原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌による重複感染及び新規感染の有無に基づき、有効、無効又は評価不能の 3 段階で判定された。

ALT 増加、体重減少、咳嗽、脱毛症及び高血圧各 1 例（重複含む）に認められ、このうち cSSTI 患者 1 例（血小板数増加）及び菌血症患者 1 例（注入部位腫脹）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第IV相試験

### 7.2.1 海外第IV相試験（CTD 5.3.5.1.1：017 試験<2008 年 9 月～2013 年 10 月>）

1 歳以上 18 歳未満のグラム陽性菌による cSSTI 患者 [目標例数 384 例（本薬群 256 例、標準治療群 128 例）] を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的として、標準治療群を対照とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が、米国及びインドの 30 施設で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は、表 15 のとおりであった。

表 15 017 試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グラム陽性菌が原因であることが明らか又は疑われる、抗菌薬の静脈内投与が必要な cSSTI<sup>a)</sup> 患者であり、cSSTI 関連の臨床徴候及び症状として、以下の項目のうち 3 項目以上を有する <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 疼痛</li> <li>➢ 触診に対する圧痛</li> <li>➢ 口腔内体温 &gt;37.5°C、又は直腸、前額部若しくは鼓膜体温 &gt;38°C</li> <li>➢ 白血球数 &gt;12,000/mm<sup>3</sup> 又は桿状核球 ≥10%</li> <li>➢ 腫脹又は硬結</li> <li>➢ 創傷又は膿瘍の境界から 1 cm を超える紅斑</li> <li>➢ 膿生成</li> </ul> </li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬の投与開始前 48 時間以内に、24 時間を超える全身性抗菌薬の投与が行われた（全身性抗菌薬の投与による臨床的改善が認められなかった場合や、培養結果が前治療の全身性抗菌薬に対し感性を示さなかった場合は組入れ可能）</li> <li>• 肺炎、骨髄炎、髄膜炎、心内膜炎と診断される又は疑われる</li> <li>• 臨床的に重大な心血管系疾患、腎疾患、肝疾患、肺疾患、消化器系疾患、内分泌疾患、血液疾患、自己免疫疾患又は免疫機能の低下に関する既往を有する</li> <li>• 臨床的に重大な筋疾患、神経系疾患又は発作性疾患を有すると治験担当医師により判断される</li> <li>• 腎機能障害（CLcr が 80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）が認められる又は疑われる</li> <li>• 横紋筋融解症の既往又は合併を有する</li> <li>• 筋炎の合併又は既往（治験薬投与開始前 1 年以内）を有する</li> <li>• CPK 上昇が認められる又は疑われる</li> </ul>

a) 深部軟部組織を含む感染症又は重大な外科的介入を必要とする感染症（例：蜂巣炎、丹毒、感染潰瘍、熱傷、大膿瘍）、又は抗菌薬の静脈内投与を必要とする全身性の徴候及び/又は症状を伴う皮膚・軟部組織感染症

用法・用量は表 16 のとおりと設定され、投与期間は最長 14 日間とされた。なお、本薬又は標準治療薬の静脈内投与期間の中央値 [範囲] は、本薬群 3 [1, 10] 日、標準治療群 3 [1, 14] 日であり、経口抗菌薬への切替え後の期間もあわせた総投与期間の中央値 [範囲] は、本薬群 12 [1, 31] 日、標準治療群 12 [1, 35] 日であった。

表 16 017 試験の用法・用量<sup>a)</sup>

本薬群	12 歳以上 18 歳未満	5 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与
	7 歳以上 12 歳未満	7 mg/kg を 30 分かけて QD 点滴静脈内投与
	2 歳以上 7 歳未満	9 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与
	1 歳以上 2 歳未満	10 mg/kg を 60 分かけて QD 点滴静脈内投与
標準治療群	1 歳以上 18 歳未満	標準治療薬 <sup>b)</sup> [VCM、CLDM 又は半合成ペニシリン (NFPC、MPIPC 又は MCIPC)] を静脈内投与

a) 明らかな臨床的改善と病原菌に対する経口抗菌薬の感受性が認められた場合、盲検下の治験担当医師の判断により、治験薬の静脈内投与を終了し、経口抗菌薬への切替えが可能であった。なお、経口抗菌薬の種類は、非盲検下で治験担当医師により選択された。

b) 標準治療薬の種類は非盲検下で治験担当医師により選択された。

無作為化された 396 例（本薬群 263 例、標準治療群 133 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価データを有する 389 例（本薬群 256 例、標準治療群 133 例）<sup>20)</sup> が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 389 例（本薬群 257 例、標準治療群 132 例）が ITT 集団であり、臨床効果についての主な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、ITT 集団における TOC 時の臨床効果<sup>21)</sup> の有効率は、本薬群 88.3%（227/257 例）、標準治療群 86.4%（114/132 例）であった。

安全性について、有害事象は本薬群 38.3%（98/256 例）及び標準治療群 36.1%（48/133 例）、副作用<sup>22)</sup> は本薬群 13.7%（35/256 例）及び標準治療群 16.5%（22/133 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 17 のとおりであった。

表 17 017 試験のいずれかの群で 2%以上に認められた事象

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (256 例)	標準治療群 (133 例)	本薬群 (256 例)	標準治療群 (133 例)
全体	98 (38.3)	48 (36.1)	35 (13.7)	22 (16.5)
下痢	18 (7.0)	7 (5.3)	14 (5.5)	4 (3.0)
血中 CPK 増加	14 (5.5)	7 (5.3)	5 (2.0)	3 (2.3)
発熱	10 (3.9)	4 (3.0)	0	0
そう痒症	8 (3.1)	2 (1.5)	3 (1.2)	2 (1.5)
頭痛	7 (2.7)	3 (2.3)	0	0
嘔吐	7 (2.7)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)
腹痛	5 (2.0)	0	0	0
おむつ皮膚炎	2 (0.8)	3 (2.3)	0	0
紅斑	2 (0.8)	3 (2.3)	0	2 (1.5)
発疹	1 (0.4)	4 (3.0)	1 (0.4)	2 (1.5)
上気道感染	0	3 (2.3)	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群 6 例 [発熱 2 例、胸痛、膿瘍、皮下組織膿瘍、血中 CPK 増加、ミオパチー、喘息発作重積及び創部ドレナージ各 1 例（重複含む）]、標準治療群 3 例（菌血症、骨髄炎及び中毒性ショック症候群各 1 例）に認められ、このうち本薬群 1 例（血中 CPK 増加）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 7 例 [嘔吐及び下痢各 2 例、嚥下障害、発熱、皮下組織膿瘍、単球数増加、そう痒症、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複含む）]、標準治療群 7 例 [嘔吐、口唇腫脹、注入部位血管外漏出、過敏症、菌血症、血中 CPK 増加、脱水及び紅斑各 1 例（重複含む）] に認められ、このうち本薬群 4 例 [嚥下障害、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、下痢及び嘔吐各 1 例（重複含む）] 及び標準治療群 5 例 [嘔吐、口唇腫脹、紅斑、過敏症、蕁麻疹及び注入部位血管外漏出各 1 例（重複含む）] は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は標準治療群の口唇腫脹が未回復、蕁麻疹が不明であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。

<sup>20)</sup> 無作為化割付けの内容に関わらず実際に投与された治験薬に基づき集計された。

<sup>21)</sup> TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）に基づき、盲検治験依頼者医学専門家により有効性評価に影響を及ぼす可能性のある因子（治療的処置、治験薬以外の有効な抗菌薬等）を踏まえて、有効、無効又は評価不能の 3 段階で判定された。

<sup>22)</sup> 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されないと評価された有害事象

## 7.2.2 海外第IV相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 005 試験<2013年3月～2016年1月>）

1歳以上18歳未満の黄色ブドウ球菌による菌血症患者〔目標例数75例（本薬群50例及び標準治療群25例）〕を対象に、本薬のPK、有効性及び安全性を検討することを目的として、標準治療群を対照とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が、米国、ウクライナ等の11カ国25施設で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は、表18のとおりであった。

表18 005試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下に合致する黄色ブドウ球菌による菌血症の確定例又は疑い例 <ul style="list-style-type: none"> <li>確定例：スクリーニング時（治験薬初回投与前72時間以内）の血液培養にて、従来の培養方法又は迅速診断検査によって少なくとも1つの血液培養瓶から黄色ブドウ球菌が同定される</li> <li>疑い例：予備的血液培養にて、グラム染色によりクラスター形成のグラム陽性球菌が検出され、ブドウ球菌感染が示唆される。試験組入れ後の最終血液培養検査で、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（CoNS）のみが認められた場合は、別の日に採取又は同じ微生物が認められた別の部位から採取した複数の培養で持続性菌血症が認められた高リスク患者（免疫不全の小児、癌患者、感染源となる可能性がある抜去予定のない医療機器又は静注用カテーテルを装着した患者等）のみ試験を継続。</li> </ul> </li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>黄色ブドウ球菌に対して効果を有する本治験薬以外の全身性抗菌薬の投与が必要となることが予想される</li> <li>腎機能障害（CLcrが50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満）が認められる</li> <li>スクリーニング時にCPKが基準値上限の10倍以上（臨床症状を伴わない場合）、又は基準値上限の5倍以上（筋肉痛、筋硬直、筋力低下のような臨床症状を伴う場合）</li> <li>臨床的に重大な筋肉疾患、神経系疾患又は発作性疾患の既往を有すると治験担当医師により判断される（合併症を伴わない熱性発作の既往については組入れ可能）</li> <li>横紋筋融解症の既往又は合併を有する</li> <li>黄色ブドウ球菌による肺炎（肺以外の組織からの感染が明確な敗血症性肺塞栓の被験者は除く）、蓄膿症、髄膜炎、心内膜炎と診断又は疑われる</li> </ul>

用法・用量は表19のとおり設定され、投与期間は菌血症の分類（非複雑性菌血症<sup>23)</sup>又は複雑性菌血症<sup>24)</sup>）に応じて表20のとおり設定された。なお、本薬又は標準治療薬の静脈内投与期間の中央値〔範囲〕は、本薬群11〔1,44〕日、標準治療群11.5〔2,31〕日であり、経口抗菌薬への切替え後の期間もあわせた総投与期間の中央値〔範囲〕は、本薬群20〔1,141〕日、標準治療群18〔2,58〕日であった。

表19 005試験の用法・用量<sup>a)</sup>

本薬群	12歳以上18歳未満	7 mg/kgを30分かけてQD点滴静脈内投与
	7歳以上12歳未満	9 mg/kgを30分かけてQD点滴静脈内投与
	1歳以上7歳未満	12 mg/kgを60分かけてQD点滴静脈内投与
標準治療群	1歳以上18歳未満	標準治療薬 <sup>b)</sup> 〔VCM、CLDM又は半合成ペニシリン（NFPC、MPIPC又はMCIPC）又は第一世代セファロsporin〕を静脈内投与

a) 経口抗菌薬への切替えは推奨されなかったが、治験実施医療機関の治療方針により可能な場合は許容された。

b) 標準治療薬の種類は非盲検下治験担当医師により選択された。

<sup>23)</sup> 治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が黄色ブドウ球菌陽性でなく、治験薬投与開始後72時間の発熱なし、かつ感染巣の転移及び心内膜炎が認められず、埋め込み型の人工物を有さない菌血症

<sup>24)</sup> 治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が黄色ブドウ球菌陽性、治験薬投与開始後72時間の発熱、感染巣の転移、心内膜炎、化膿性関節炎又は骨髄炎、深部組織膿瘍、若しくは埋め込み型の人工物に伴う感染のいずれかに該当した菌血症

表 20 005 試験の静注治療薬の投与期間<sup>a)</sup>

	非複雑性菌血症	複雑性菌血症 <sup>b)</sup>
12歳以上	5日間以上28日間以下	7日間以上42日間以下
12歳未満		7日間以上28日間以下 <sup>c)</sup>

a) 米国感染症学会のMRSA感染症診療ガイドライン (Clin Infect Dis 2011; 52: 285-92) では、静注抗菌薬の投与期間として、非複雑性菌血症に対しては少なくとも14日間、複雑性菌血症に対しては28～42日間が推奨されていることから、非複雑性菌血症に対する投与期間は最長28日間、複雑性菌血症に対する投与期間は最長42日間とされたものの、7週齢の幼若イヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬を28日間投与したときの末梢神経及び骨格筋への有害な影響が、成熟イヌよりも低い血中濃度で認められたことから [キュピシン静注用 350 mg 審査報告書 (平成23年5月17日付け)]、成人と比較して幼児では本薬の有害作用に対する感受性が高い可能性があることから、12歳未満の小児に対する投与期間の上限は28日間とされた。

b) 骨髓炎を伴う複雑性菌血症の患者は、治験依頼者医学専門家との相談の上、7日間未満に短縮することも可能とされた。

c) 28日目までに効果が認められたが、追加の静脈内投与が必要である患者は、治療のベネフィットが潜在的な安全性リスクを上回ると判断される場合、本薬又は標準治療薬の静脈内投与を継続することが可能とされた。

無作為化された82例(本薬群55例、標準治療群27例)のうち、治療薬を静脈内投与された81例(本薬群55例、標準治療群26例)が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治療薬が1回以上投与され、ベースライン時に対象感染症に関する臨床基準<sup>25)</sup>に合致した被験者がMITT集団とされ、そのうち、ベースライン時に黄色ブドウ球菌が確認された73例(本薬群51例、標準治療群22例)がmMITT集団とされ、主な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、mMITT集団におけるTOC時(治療薬投与終了7～14日後)の臨床効果<sup>26)</sup>の有効率は本薬群88.2%(45/51例)、標準治療群77.3%(17/22例)、細菌学的効果<sup>27)</sup>の有効率は本薬群76.5%(39/51例)、標準治療群77.3%(17/22例)であった。

安全性について、有害事象は本薬群65.5%(36/55例)、標準治療群76.9%(20/26例)、副作用は本薬群14.5%(8/55例)、標準治療群15.4%(4/26例)に認められ、2例以上に認められた事象は表21のとおりであった。

表 21 005 試験のいずれかの群で2例以上に認められた事象

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (55例)	標準治療群 (26例)	本薬群 (55例)	標準治療群 (26例)
全体	36 (65.5)	20 (76.9)	8 (14.5)	4 (15.4)
下痢	6 (10.9)	5 (19.2)	2 (3.6)	2 (7.7)
嘔吐	6 (10.9)	2 (7.7)	0	0
発熱	5 (9.1)	3 (11.5)	0	0
血中CPK増加	4 (7.3)	0	2 (3.6)	0
菌血症	3 (5.5)	0	0	0
肝酵素上昇	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0
咳嗽	2 (3.6)	1 (3.8)	1 (1.8)	0
蜂巣炎	1 (1.8)	2 (7.7)	0	0
骨髓炎	1 (1.8)	4 (15.4)	0	0
薬物過敏症	0	2 (7.7)	0	0
細菌性関節炎	0	3 (11.5)	0	0
紅斑	0	2 (7.7)	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は認められなかった。

<sup>25)</sup> 血液培養で黄色ブドウ球菌陽性、高リスク患者において血液培養でコアグラール陰性ブドウ球菌 (CoNS) 陽性、又は菌血症の疑い例 (ベースライン時にグラム染色でグラム陽性菌が検出)

<sup>26)</sup> 盲検治験担当医師により治療薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候とTOC時の症状及び徴候が比較され、治癒、改善、治癒せず又は判定不能の4段階で判定され、治癒及び改善が有効とされた。

<sup>27)</sup> 被験者毎にベースライン時に認められたすべての原因菌について、原因菌別に細菌学的効果を評価した上で、投与開始後のグラム陽性菌の重複感染の有無に基づき、有効、無効又は判定不能の3段階で判定された。

重篤な有害事象は、本薬群 13 例〔菌血症 3 例、医療機器破損、骨膿瘍、筋膿瘍、骨髄炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、肝酵素上昇、栄養障害、骨瘻孔、滑膜炎、気胸、呼吸不全及び四肢静脈血栓症各 1 例（重複含む）〕、標準治療群 7 例（細菌性関節炎 2 例、うっ血性心不全、腸管移植拒絶反応、骨髄炎、誤嚥性肺炎及び肺水腫各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 3 例（血中 CPK 増加、骨瘻孔及び肺炎各 1 例）、標準治療群 2 例（細菌性関節炎及び骨髄炎各 1 例）に認められ、このうち本薬群 1 例（血中 CPK 増加）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

MRSA による cSSTI 及び菌血症の小児患者における本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、1 歳以上 18 歳未満のグラム陽性球菌による cSSTI 又は菌血症の日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（029 試験）の成績に加えて、以下の理由から、1 歳以上 18 歳未満のグラム陽性菌による cSSTI の外国人患者を対象とした海外第 IV 相試験（017 試験）及び 1 歳以上 18 歳未満の黄色ブドウ球菌による菌血症の外国人患者を対象とした海外第 IV 相試験（005 試験）の成績を利用した。

- 本薬の作用部位は外来性因子であるグラム陽性菌の細胞膜であり、抗菌作用の発現に民族差は生じないと考えられること。
- MRSA の分離頻度は地域によって異なるものの、MRSA の臨床分離株の本薬に対する感受性について、明らかな国内外差及び経年変化は認められていないこと（3.R.1 参照）。
- 日本人小児患者と外国人小児患者における本薬の PK に明らかな差異は認められていないこと（6.R.1 参照）。なお、成人患者においても日本人と外国人で本薬の PK は概ね類似していた〔キュビシン静注用 350 mg 審査報告書（平成 23 年 5 月 17 日付け）〕。
- 国内第 II 相試験（029 試験）と海外第 IV 相試験（017 及び 005 試験）とで、対象疾患毎の主要な選択基準、除外基準、評価項目等は概ね同様であったこと（7.1.1、7.2.1 及び 7.2.2 参照）。
- 小児の MRSA による cSSTI 及び菌血症の診断基準及び治療について、国内外のガイドライン<sup>28)</sup>に基づくと、以下のとおり国内外で大きな差異はないこと。
  - cSSTI は、皮膚・軟部組織の比較的深層部で生じる感染で、全身性静脈内投与による抗菌薬治療が必要とされる程度の比較的広範囲又は重度の皮膚・軟部組織の感染症という点から国内外で共通していること。また、治療については、国内外ともに原因菌として MRSA の関与が否定できず、静脈内投与の抗菌薬が必要な場合に、VCM 等の抗 MRSA 薬が選択肢として推奨されていること。
  - 菌血症（血流感染）は、国内外ともに菌が血流に侵入し、症状を引き起こした病態とされていること。また、治療については、国内外ともに感染巣及び原因菌の特定を行うとともに、推定される原因菌に対する経験的治療として広域スペクトラムの抗菌薬を速やかに投与し、MRSA

<sup>28)</sup> 日本版敗血症診療ガイドライン 2016（日本集中治療医学会雑誌 2017; 24 Supplement 2: S1-S232）、JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—（日本化学療法学会雑誌 2018; 66: 82-117）、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 日本感染症学会・日本化学療法学会 p183-200、MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019（日本化学療法学会・日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編集）、米国感染症学会の MRSA 感染症診療ガイドライン（Clin Infect Dis 2011; 52: 285-92）、米国感染症学会の cSSTI 治療ガイドライン（Clin Infect Dis 2014; 59: e10-52）等

が否定できない場合は VCM 等の抗 MRSA 薬が推奨されていること。

その他、1 歳以上 18 歳未満のグラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の外国人患者を対象とした海外第 III 相試験 (006 試験)<sup>29)</sup> の成績についても、参考資料として本剤の安全性評価に用いた。

機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能であり、国内第 II 相試験 (029 試験) 及び海外第 IV 相試験 (017 試験及び 005 試験) の成績等に基づき、MRSA による cSSTI 及び菌血症の小児患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 MRSA による cSSTI に対する有効性について

申請者は、MRSA による cSSTI の小児患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外第 IV 相試験 (017 試験) 及び国内第 II 相試験 (029 試験) における 1 歳以上 18 歳未満の MRSA による cSSTI 患者での TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は表 22 のとおりであった。017 試験において臨床効果及び細菌学的効果の有効率は本薬群及び標準治療群で同程度であり、また、029 試験での日本人患者数は限定的であったものの、017 試験と同程度の本薬の臨床効果及び細菌学的効果が認められた。017 試験の標準治療群における MRSA による cSSTI 患者で静脈内投与された薬剤は、CLDM 63.0% (29/46 例)、VCM 32.6% (15/46 例)、AMPC/CVA 4.3% (2/46 例)、ST 合剤、CFZ 及び LZD 各 2.2% (1/46 例) (重複含む) であり、いずれも試験実施国のガイドライン等で推奨されている薬剤であった。また、017 試験の MRSA による cSSTI 患者で、注射剤から経口剤に切り替えた場合に使用された経口剤は、本薬群で CLDM 63.9% (62/97 例)、ST 合剤 23.7% (23/97 例)、CPDX-PR 5.2% (5/97 例)、AMPC/CVA 3.1% (3/97 例) (重複含む)、標準治療群で CLDM 56.5% (26/46 例)、ST 合剤 23.9% (11/46 例)、CPDX-PR 2.2% (1/46 例)、AMPC/CVA 8.7% (4/46 例) (重複含む) であり、本薬群と標準治療群で大きな差異は認められなかった。

<sup>29)</sup> グラム陽性菌による 1 歳以上 18 歳未満の急性血行性骨髄炎の外国人小児患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK の評価を目的として、標準治療群を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用法・用量は、年齢区分に応じて、1 歳以上 7 歳未満は 12 mg/kg、7 歳以上 12 歳未満は 9 mg/kg、12 歳以上 18 歳未満は 7 mg/kg を QD で 60 分間点滴静脈内投与とされた。

表 22 1歳以上18歳未満のMRSAによるcSSTI患者<sup>a)</sup>のTOC時点の有効率

実施地域	試験名		臨床効果 <sup>b)</sup>			細菌学的効果 <sup>c)</sup>		
			本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	群間差 [95%信 頼区間] (%)	本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	群間差 [95%信 頼区間] (%)
海外	017	cSSTI	82.5 (80/97)	91.3 (42/46)	-8.9 [-20.0, 2.2]	84.5 (82/97)	89.1 (41/46)	-4.6 [-16.1, 6.9]
国内	029	cSSTI	85.7 (6/7)	—	—	71.4 (5/7)	—	—
		深在性皮膚感染症 <sup>d)</sup>	100 (3/3)	—	—	100 (3/3)	—	—
		外傷、熱傷及び手術創等の 2次感染 <sup>e)</sup>	100 (1/1)	—	—	100 (1/1)	—	—
		びらん・潰瘍の2次感染 <sup>f)</sup>	50.0 (1/2)	—	—	50.0 (1/2)	—	—
		その他 <sup>g)</sup>	100 (1/1)	—	—	0 (0/1)	—	—

% (例数)、—：該当せず

a) 解析対象集団は、029試験はMITT-MRSA集団、017試験はITT集団のうちベースライン時に原因菌としてMRSAが確認された被験者とされた。

b) 029試験では治験担当医師により、017試験では盲検下の治験依頼者医学専門家により判定された。

c) 029試験：被験者のすべてのベースライン時の原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌による重複感染及び新規感染の有無に基づき、被験者別に判定された細菌学的効果、017試験：ベースライン時に確認されたMRSAに対する細菌学的効果

d) 蜂窩織炎2例、膿瘍1例、e) 熱傷1例、f) 皮膚潰瘍2例、g) 皮膚感染1例

年齢別の有効性は表 23 のとおりであり、本薬の臨床効果及び細菌学的効果に明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 23 1歳以上18歳未満のMRSAによるcSSTI患者<sup>a)</sup>のTOC時点の有効率 (年齢別)

実施地域	試験名		臨床効果 <sup>b)</sup>		細菌学的効果 <sup>c)</sup>	
			本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	本薬群/ 本薬投与例	標準治療群
海外	017	1歳以上2歳未満	78.9 (15/19)	88.9 (8/9)	73.7 (14/19)	88.9 (8/9)
		2歳以上7歳未満	76.2 (32/42)	90.0 (18/20)	81.0 (34/42)	80.0 (16/20)
		7歳以上12歳未満	84.6 (11/13)	100 (6/6)	84.6 (11/13)	100 (6/6)
		12歳以上18歳未満	95.7 (22/23)	90.9 (10/11)	100 (23/23)	100 (11/11)
国内	029	1歳以上2歳未満	100 (2/2)	—	100 (2/2)	—
		2歳以上7歳未満	100 (1/1)	—	0 (0/1)	—
		7歳以上12歳未満	66.7 (2/3)	—	66.7 (2/3)	—
		12歳以上18歳未満	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—

% (例数)、—：該当せず

a) 解析対象集団は、029試験はMITT-MRSA集団、017試験はITT集団のうちベースライン時に原因菌としてMRSAが確認された被験者とされた。

b) 029試験では治験担当医師により、017試験では盲検下の治験依頼者医学専門家により判定された。

c) 029試験：被験者のすべてのベースライン時の原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌による重複感染及び新規感染の有無に基づき、被験者別に判定された細菌学的効果、017試験：ベースライン時に確認されたMRSAに対する細菌学的効果

また、cSSTIの小児患者に申請用法・用量で本薬を投与したときの血漿中本薬曝露量は、成人患者に承認用法・用量で本薬を投与したときと概ね類似しており(6.R.1参照)、小児と成人でcSSTIの診断基準、病態及び治療方法が大きく異なること<sup>28)</sup>等を踏まえると、成人患者を対象とした国内外臨床試験(P002試験、DAP-SST-98-01試験及びDAP-SST-99-01試験)で確認された本薬の有効性[キュビシン静注用350mg 審査報告書(平成23年5月17日付け)]について、小児患者においても同様に期待できるものと考えられる。

### 7.R.2.2 MRSAによる菌血症に対する有効性について

申請者は、MRSAによる菌血症の小児患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外第IV相試験(005試験)及び国内第II相試験(029試験)における1歳以上18歳未満のMRSAに

よる菌血症患者での TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は表 24 のとおりであった。005 試験において臨床効果及び細菌学的効果の有効率は本薬群及び標準治療群で同程度であり、また、029 試験での日本人患者は 1 例のみであったが、臨床効果及び細菌学的効果はいずれも有効と判定された。005 試験の標準治療群における MRSA による菌血症患者で静脈内投与された薬剤は、VCM 100% (3/3 例)、LZD 33.3% (1/3 例) (重複含む) であり、いずれも試験実施国のガイドライン等で推奨されている薬剤であった。また、005 試験の MRSA による菌血症患者で、注射剤から経口剤に切り替えた場合に使用された経口剤は、本薬群で CLDM 57.1% (4/7 例)、ST 合剤 14.3% (1/7 例)、標準治療群で CLDM 33.3% (1/3 例) であった。

表 24 MRSA による菌血症患者<sup>a)</sup>の TOC 時点の有効率

実施地域	試験名		臨床効果 <sup>b)</sup>			細菌学的効果 <sup>c)</sup>		
			本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	群間差 [95%信 頼区間] (%)	本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	群間差 [95%信 頼区間] (%)
海外	005	菌血症	85.7 (6/7)	66.7 (2/3)	19.0 [-47.1, 78.6]	85.7 (6/7)	100 (3/3)	-14.3 [-40.2, 11.6]
		複雑性菌血症	75.0 (3/4)	50.0 (1/2)	—	75.0 (3/4)	100 (2/2)	—
		非複雑性菌血症	100 (3/3)	100 (1/1)	—	100 (3/3)	100 (1/1)	—
国内	029	菌血症	100 (1/1)	—	—	100 (1/1)	—	—

% (例数)、—: 該当せず

a) 解析対象集団は、029 試験は MITT-MRSA 集団、005 試験は mMITT 集団のうちベースライン時に原因菌として MRSA が確認された被験者とされた。

b) 029 試験では治験担当医師により、005 試験では盲検治験担当医師により判定された。

c) 029 試験: 被験者のすべてのベースライン時の原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌による重複感染及び新規感染の有無に基づき、被験者別に判定された細菌学的効果、005 試験: ベースライン時に確認された MRSA に対する細菌学的効果

年齢別の有効性は表 25 のとおりであり、本薬の臨床効果及び細菌学的効果に明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 25 MRSA による菌血症患者<sup>a)</sup>の TOC 時点の有効率 (年齢別)

実施地域	試験名		臨床効果 <sup>b)</sup>		細菌学的効果 <sup>c)</sup>	
			本薬群/ 本薬投与例	標準治療群	本薬群/ 本薬投与例	標準治療群
海外	005	1 歳以上 7 歳未満	100 (3/3)	100 (1/1)	100 (3/3)	100 (1/1)
		7 歳以上 12 歳未満	66.7 (2/3)	100 (1/1)	66.7 (2/3)	100 (1/1)
		12 歳以上 18 歳未満	100 (1/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	100 (1/1)
国内	029	1 歳以上 7 歳未満	—	—	—	—
		7 歳以上 12 歳未満	—	—	—	—
		12 歳以上 18 歳未満	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—

% (例数)、—: 該当せず

a) 解析対象集団は、029 試験は MITT-MRSA 集団、005 試験は mMITT 集団のうちベースライン時に原因菌として MRSA が確認された被験者とされた。

b) 029 試験では治験担当医師により、005 試験では盲検治験担当医師により判定された。

c) 029 試験: 被験者のすべてのベースライン時の原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌による重複感染及び新規感染の有無に基づき、被験者別に判定された細菌学的効果、005 試験: ベースライン時に確認された MRSA に対する細菌学的効果

また、菌血症の小児患者に申請用法・用量で本薬を投与したときの血漿中本薬曝露量は、成人患者に承認用法・用量で本薬を投与したときと概ね類似しており (6.R.1 参照)、小児と成人で菌血症の診断基準、病態及び治療方法が大きく異なること<sup>28)</sup>等を踏まえると、成人患者を対象とした国内外臨床試験 (P002 試験、DAP-IE-01-02 試験) で確認された本薬の有効性 [キュビシン静注用 350 mg 審査報告書 (平成 23 年 5 月 17 日付け)] について、小児患者においても同様に期待できるものとする。

機構は、海外第IV相試験（017 試験及び 005 試験）における 1 歳以上 18 歳未満の MRSA による cSSTI 及び菌血症患者での本薬の有効性は標準治療と同程度であったこと、国内第II相試験（029 試験）は非盲検非対照試験として計画・実施されたが、017 試験及び 005 試験と同程度の有効性が確認されたこと、いずれの年齢区分についても一定の有効性が認められたこと等から、MRSA による cSSTI 及び菌血症の小児患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、cSSTI 及び菌血症の小児患者における本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした本剤の国内外臨床試験における安全性の概要は表 26 のとおりであった。海外第III相又は第IV相試験（017 試験、005 試験及び 006 試験）における本薬群での有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度又は標準治療群で高値を示す傾向が認められた。また、国内第II相試験（029 試験）での日本人患者数は限定的であったものの、有害事象等の発現状況に海外第III相又は第IV相試験の本薬群と大きな差異はなく、いずれの臨床試験でも死亡は認められなかった。さらに、年齢別で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（表 27）。

表 26 国内外臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験名	017 試験		029 試験		005 試験		006 試験	
	海外		国内		海外		海外	
対象患者	cSSTI		cSSTI	菌血症	菌血症		急性血行性骨髄炎	
投与群	本薬群 (256 例)	標準治療群 (133 例)	本薬投与例 (14 例)	本薬投与例 (4 例)	本薬群 (55 例)	標準治療群 (26 例)	本薬群 (74 例)	標準治療群 (72 例)
有害事象	98 (38.3)	48 (36.1)	6 (42.9)	4 (100)	36 (65.5)	20 (76.9)	34 (45.9)	45 (62.5)
副作用	35 (13.7)	22 (16.5)	1 (7.1)	1 (25.0)	8 (14.5)	4 (15.4)	5 (6.8)	13 (18.1)
重篤な有害事象	6 (2.3)	3 (2.3)	0	0	13 (23.6)	7 (26.9)	5 (6.8)	4 (5.6)
投与中止に至った有害事象	7 (2.7)	7 (5.3)	0	0	3 (5.5)	2 (7.7)	1 (1.4)	7 (9.7)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

表 27 国内外臨床試験における年齢別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験名	017 試験		029 試験	005 試験		006 試験		
実施地域	海外		国内	海外		海外		
対象患者	cSSTI		cSSTI/菌血症	菌血症		急性血行性骨髄炎		
投与群	本薬群	標準治療群	本薬投与例	本薬群	標準治療群	本薬群	標準治療群	
有害事象	1 歳以上 2 歳未満	14/30 (46.7)	11/15 (73.3)	4/5 (80.0)	—	—	2/4 (50.0)	1/2 (50.0)
	2 歳以上 7 歳未満	41/81 (50.6)	16/42 (38.1)	2/3 (66.7)	15/22 (68.2)	6/10 (60.0)	10/20 (50.0)	14/23 (60.9)
	7 歳以上 12 歳未満	17/73 (23.3)	7/38 (18.4)	3/6 (50.0)	12/19 (63.2)	9/9 (100)	8/25 (32.0)	17/25 (68.0)
	12 歳以上 18 歳未満	26/72 (36.1)	14/38 (36.8)	1/4 (25.0)	9/14 (64.3)	5/7 (71.4)	14/25 (56.0)	13/22 (59.1)
副作用	1 歳以上 2 歳未満	3/30 (10.0)	5/15 (33.3)	1/5 (20.0)	—	—	1/4 (25.0)	0/2 (0)
	2 歳以上 7 歳未満	18/81 (22.2)	9/42 (21.4)	0/3 (0)	3/22 (13.6)	1/10 (10.0)	3/20 (15.0)	3/23 (13.0)
	7 歳以上 12 歳未満	4/73 (5.5)	4/38 (10.5)	0/6 (0)	5/19 (26.3)	1/9 (11.1)	0/25 (0)	5/25 (20.0)
	12 歳以上 18 歳未満	10/72 (13.9)	4/38 (10.5)	1/4 (25.0)	0/14 (0)	2/7 (28.6)	1/25 (4.0)	5/22 (22.7)
重篤な有害事象	1 歳以上 2 歳未満	0/30 (0)	0/15 (0)	0/5 (0)	—	—	0/4 (0)	0/2 (0)
	2 歳以上 7 歳未満	2/81 (2.5)	1/42 (2.4)	0/3 (0)	6/22 (27.3)	2/10 (20.0)	2/20 (10.0)	4/23 (17.4)
	7 歳以上 12 歳未満	1/73 (1.4)	1/38 (2.6)	0/6 (0)	4/19 (21.1)	3/9 (33.3)	0/25 (0)	0/25 (0)
	12 歳以上 18 歳未満	3/72 (4.2)	1/38 (2.6)	0/4 (0)	3/14 (21.4)	2/7 (28.6)	3/25 (12.0)	0/22 (0)

例数 (%)、—：該当せず

本薬の投与期間と安全性との関係について、国内外臨床試験（029 試験、017 試験、005 試験及び 006 試験）において、28 日間を超えて本薬が投与された症例は 005 試験の 2 例（最長 44 日間）及び 006 試験の 6 例（最長 42 日間）であり、このうち投与 29 日目以降の本薬投与期において有害事象が認められた症例は 005 試験の 1 例（関節可動域低下及び筋力低下）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、005 試験及び 006 試験の本薬群において 2 例以上で発現した副作用は、005 試験における下痢及び血中 CPK 増加各 2 例であったが、これらの事象の発現時期はいずれも治験薬投与開始から 9 日以内であり、投与期間の延長に伴う事象ではなかった。以上より、現時点で本薬の投与期間と関連する安全性上の懸念は認められていない。

また、申請者は、幼若動物を用いた反復投与毒性試験において骨格筋及び末梢神経毒性が認められたこと等を踏まえ（5.R 参照）、骨格筋及び末梢神経障害に関連する有害事象の発現状況について、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 のように説明している。

### 7.R.3.2 骨格筋障害について

小児患者を対象とした国内外臨床試験における骨格筋障害<sup>30)</sup>に関連する有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、海外第Ⅲ相又は第Ⅳ相試験（017 試験、005 試験及び 006 試験）における発現割合は本薬群及び標準治療群で大きな差異はなく、国内第Ⅱ相試験（029 試験）では骨格筋障害に関連する有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 017 試験の本薬群 1 例（血中 CPK 増加、14 歳）及び 006 試験の本薬群 1 例（筋肉痛、16 歳）で認められ、このうち本薬群 1 例（血中 CPK 増加、14 歳）は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

<sup>30)</sup> SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」（広域）に該当する有害事象

表 28 骨格筋障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

試験名	017 試験		029 試験	005 試験		006 試験	
実施地域	海外		国内	海外		海外	
感染症	cSSTI		cSSTI/菌血症	菌血症		急性血行性骨髄炎	
投与群	本薬群 (256 例)	標準治療群 (133 例)	本薬投与例 (18 例)	本薬群 (55 例)	標準治療群 (26 例)	本薬群 (74 例)	標準治療群 (72 例)
骨格筋障害関連の有害事象	15 (5.9)	8 (6.0)	0	5 (9.1)	1 (3.8)	2 (2.7)	2 (2.8)
血中 CPK 増加	14 (5.5)	7 (5.3)	0	4 (7.3)	0	1 (1.4)	0
筋痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0
ミオパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)

例数 (%)

血中 CPK 増加の年齢別の有害事象発現状況は表 29 のとおりであり、例数は限られているが年齢と血中 CPK 増加の発現頻度との間で明確な関連は認められなかった。また、海外第IV相試験（017 試験及び 005 試験）から得られたデータを用いて、年齢と CPK 値<sup>31)</sup>との関連を線形回帰分析により検討した結果、年齢と CPK 値との回帰直線の傾きはほぼ水平であり、明確な関連は認められなかった。また、国内第II相試験（029 試験）及び海外第IV相試験（005 試験）の7歳未満の小児患者において、運動機能の発達<sup>32)</sup>に関して評価した結果においても、本剤投与により臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

表 29 血中 CPK 増加の年齢別の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

試験名	017 試験		029 試験	005 試験		006 試験	
実施地域	海外		国内	海外		海外	
対象患者	cSSTI		cSSTI/菌血症	菌血症		急性血行性骨髄炎	
投与群	本薬群	標準治療群	本薬投与例	本薬群	標準治療群	本薬群	標準治療群
1 歳以上 2 歳未満	1/30 (3.3)	2/15 (13.3)	0/5 (0)	—	—	0/4 (0)	0/2 (0)
2 歳以上 7 歳未満	8/81 (9.9)	2/42 (4.8)	0/3 (0)	1/22 (4.5)	0/10 (0)	1/20 (5.0)	0/23 (0)
7 歳以上 12 歳未満	0/73 (0)	1/38 (2.6)	0/6 (0)	1/19 (5.3)	0/9 (0)	0/25 (0)	0/25 (0)
12 歳以上 18 歳未満	5/72 (6.9)	2/38 (5.3)	0/4 (0)	2/14 (14.3)	0/7 (0)	0/25 (0)	0/22 (0)

例数 (%)、—：該当せず

国内外製造販売後（2003 年 9 月 12 日～2021 年 9 月 11 日、推定曝露患者数 ████████ 人年<sup>33)</sup>）における骨格筋障害<sup>34)</sup>に関連する有害事象の報告件数は表 30 のとおりであった。当該データは自発的な報告に基づいており、報告バイアスの可能性があるため解釈には注意が必要であるが、18 歳以上の成人と 1 歳以上 18 歳未満の小児とで報告状況に大きな差異は認められなかった。

<sup>31)</sup> 実施医療機関の差異による CPK の測定値のばらつきを低減させるため、解析に使用した CPK の測定値は各実施医療機関の ULN で補正され、その後、対数変換された値が使用された。

<sup>32)</sup> 治験担当医師により、運動機能の発達に関する質問項目〔例：手を洗って乾かす、2 秒間片足立ちができる等、出典：「Bright Futures」（米国小児科学会）〕を用いて評価された。

<sup>33)</sup> 2003 年 9 月 12 日～2021 年 8 月 31 日の累積出荷数に基づき推定された。

<sup>34)</sup> SMQ 「横紋筋融解症／ミオパチー」（狭域）に該当する有害事象

表 30 国内外製造販売後における骨格筋障害に関連する有害事象の報告件数

	1 歳以上 18 歳未満		18 歳以上	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
すべての有害事象	2,786	4,150	11,122	10,020
骨格筋障害に関連する有害事象 <sup>a)</sup>	120 (4)	27 (1)	430 (25)	54 (2)
横紋筋融解症	104 (3)	20 (0)	389 (20)	39 (0)
ミオパチー	14 (1)	4 (0)	30 (3)	8 (1)
血中ミオグロビン増加	0	2 (1)	6 (1)	5 (1)
中毒性ミオパチー	2 (0)	0	5 (1)	0
尿中ミオグロビン陽性	0	1 (0)	0	2 (0)

a) 全世界からの報告件数 (日本からの報告件数)

以上を踏まえ、申請者は、成人と比較して小児で骨格筋障害に関連するリスクが高い傾向は認められないこと、添付文書において既に CPK 値の定期的なモニタリングの必要性、本剤の投与継続可否を判断するための臨床検査値異常の目安や臨床症状等について情報提供していることから、新たな注意喚起は不要と考えたと説明している。

### 7.R.3.3 末梢神経障害について

小児患者を対象とした国内外臨床試験 (029 試験、017 試験、005 試験及び 006 試験) において認められた末梢神経障害<sup>35)</sup> に関連する有害事象は、005 試験の本薬群 1 例 (筋力低下、2 歳) 及び 006 試験の本薬群 1 例 (感覚鈍麻、12 歳) であり、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、小児患者を対象とした国内外臨床試験 (029 試験、017 試験、005 試験及び 006 試験) において神経学的検査<sup>36)</sup> を実施した結果、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

国内外製造販売後 (2003 年 9 月 12 日～2021 年 9 月 11 日、推定曝露患者数 ████████ 人年<sup>33)</sup>) における末梢神経障害<sup>37)</sup> に関連する有害事象の報告件数は表 31 のとおりであった。当該データは自発的な報告に基づいており、報告バイアスの可能性があるため解釈には注意が必要であるが、18 歳以上の成人と 1 歳以上 18 歳未満の小児とで報告状況に大きな差異は認められなかった。

<sup>35)</sup> SMQ 「末梢性ニューロパチー」 (広域) に該当する有害事象

<sup>36)</sup> 治験担当医師により、神経学的検査 [筋緊張 (上肢及び下肢)、筋力 (上肢及び下肢)、神経反射 (足首、二頭筋等)、協調運動及び歩行 (指鼻試験)、感覚 (前腕及び脚での軽い触覚)、振戦 (上肢) 等] が実施され、すべての項目について正常又は異常 (該当する場合は、異常の程度等) が評価された。

<sup>37)</sup> SMQ 「末梢性ニューロパチー」 (広域) に該当する有害事象

表 31 国内外製造販売後における末梢神経障害に関連する有害事象の報告件数

	1 歳以上 18 歳未満		18 歳以上	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
すべての有害事象	2,786	4,150	11,122	10,020
末梢神経障害に関連する有害事象 <sup>a)</sup>	25 (1)	41 (5)	80 (2)	111 (13)
筋力低下	5 (1)	12 (1)	20 (1)	38 (5)
末梢性ニューロパチー	17 (0)	5 (1)	36 (1)	9 (2)
感覚鈍麻	0	9 (3)	4 (0)	25 (6)
錯感覚	0	8 (0)	6 (0)	18 (0)
灼熱感	0	5 (0)	1 (0)	7 (0)
歩行障害	0	1 (0)	2 (0)	7 (0)
多発ニューロパチー	0	0	2 (0)	2 (0)
筋萎縮	0	1 (0)	1 (0)	1 (0)
脱髄性多発ニューロパチー	1 (0)	0	1 (0)	0
神経痛	1 (0)	0	1 (0)	0
腓骨神経麻痺	1 (0)	0	1 (0)	0
異常感覚	0	0	0	2 (0)
自律神経ニューロパチー	0	0	1 (0)	0
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0)	0
電気ショック様感覚	0	0	1 (0)	0
神経毒性	0	0	1 (0)	0
中毒性ニューロパチー	0	0	1 (0)	0
運動機能障害	0	0	0	1 (0)
皮膚灼熱感	0	0	0	1 (0)

a) 全世界からの報告件数（日本からの報告件数）

以上を踏まえ、申請者は、成人と比較して小児で末梢神経障害に関連するリスクが高い傾向は認められないこと、添付文書において既に末梢神経障害の発現について注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えたと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、cSSTI 及び菌血症の小児患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、CPK 値の定期的なモニタリングの必要性、本剤の投与継続可否を判断するための臨床検査値異常の目安や臨床症状、末梢神経障害の発現等について、成人患者と同様に適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考える。また、骨格筋障害及び末梢神経障害に関連する有害事象の発現状況等について引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

米国感染症学会の MRSA 感染症診療ガイドライン及び cSSTI 治療ガイドライン（Clin Infect Dis 2011; 52: 285–92、Clin Infect Dis 2014; 59: e10–52）において、本薬は MRSA による SSTI に対する抗菌薬の選択肢の一つとして記載されており、また、小児の MRSA による菌血症に対しては、安全性及び有効性のデータが限られているが本薬も選択肢になり得るとされている。

本邦で小児の MRSA による感染症に対する適応症を有する薬剤は VCM、TEIC、ABK、LZD の 4 剤である。国内の MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019（日本化学療法学会・日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編集）では、これらの薬剤のうち小児の SSTI 及び菌血症に対する第一選択薬として VCM が推奨されており、SSTI の代替薬として LZD が挙げられている。一方で、

MRSA による cSSTI 又は菌血症の小児に対する抗 MRSA 薬として、国内未承認であるものの本薬も併記され、欧米での承認用法・用量<sup>38)</sup> が紹介されている。

以上に加え、MRSA による cSSTI 及び菌血症の小児患者を対象とした国内外臨床試験（029 試験、017 試験及び 005 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等から、本剤は小児の MRSA による感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、MRSA による cSSTI 及び菌血症に対する国内外の医療環境等に大きな差異はなく（7.R.1 参照）、国内外臨床試験（029 試験、017 試験及び 005 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえ、本邦でも米国等と同様に、本剤は小児の MRSA による感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。ただし、臨床現場で本剤が安易に選択され漫然と使用されることによって耐性菌が臨床現場で蔓延しないように、本剤の適正使用に関して引き続き適切に注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.5 用法・用量について

機構は、6.R.1、7.R.2、7.R.3 等の検討の結果、1 歳以上 18 歳未満の cSSTI（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）及び敗血症<sup>39)</sup> 患者における本剤の用法・用量について、表 32 のように設定することは可能と判断した。

表 32 1 歳以上 18 歳未満の cSSTI 及び敗血症患者における本剤の用法・用量（案）

年齢区分	用法・用量	
	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染	敗血症
12 歳以上 18 歳未満	1 日 1 回 5 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
7 歳以上 12 歳未満	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
2 歳以上 7 歳未満	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注	1 日 1 回 12 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注
1 歳以上 2 歳未満	1 日 1 回 10 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注	

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、以下のように考える。

幼若動物を用いた反復投与毒性試験において骨格筋及び末梢神経毒性が認められ、末梢神経の組織変性は本薬の臨床曝露量と近似する曝露量で認められたこと、成人又は小児を対象とした国内外臨床試験及び製造販売後において、重篤な横紋筋融解症、筋炎及び CPK 増加、末梢神経障害等の発現が報告され

<sup>38)</sup> 本邦における申請用法・用量と同様

<sup>39)</sup> 「医療用医薬品再評価結果 平成 16 年度（その 3）について」（平成 16 年 9 月 30 日付け薬食発第 0930002 号）において、注射剤での「菌血症」の適応症は「敗血症」と記載するよう整理されている。

ていること等を踏まえ、日本人小児における骨格筋及び末梢神経障害に関連する有害事象の発現状況等を確認するための製造販売後調査を実施する必要がある。

また、適応菌種である MRSA の本剤に対する感受性等の動向についても、製造販売後調査において引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた際には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の MRSA による敗血症、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・潰瘍の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児の MRSA による敗血症、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・潰瘍の二次感染における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和4年5月10日

### 申請品目

[販売名] キュビシン静注用 350 mg  
[一般名] ダプトマイシン  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員から支持されたことから、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、通常的安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表33に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表34に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、製造販売後調査計画の骨子(案)は表35及び表36のとおり提出された。

表33 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>横紋筋融解症</li><li>末梢神経障害</li><li>ショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症</li><li>好酸球性肺炎</li><li>腎機能障害</li><li>偽膜性大腸炎</li></ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"><li>重度の腎機能障害のある患者への投与</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>使用実態下における有効性</li><li>ダプトマイシンに対する MRSA の感受性低下</li></ul>		

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（小児） ・特定使用成績調査（日本人小児患者への投与時の安全性）	・特定使用成績調査（耐性化状況の確認）	・市販直後調査による情報提供（小児）

表 35 特定使用成績調査（日本人小児患者への投与時の安全性）計画の骨子（案）

目的	日常の診療下において、日本人小児患者に本剤を投与した際の安全性について検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤を投与された 1 歳以上 18 歳未満の日本人小児患者
観察期間	投与開始日から最終投与後 14 日間
予定症例数	60 例
主な調査項目	患者背景及び使用理由、本剤の投与状況、併用薬剤、透析治療の有無、臨床検査値／細菌学的検査、臨床症状、有害事象、最終観察日

表 36 特定使用成績調査（耐性化状況の確認）計画の骨子（案）

目的	本剤に対する MRSA（国内臨床分離株）の耐性化状況を、MIC の測定により経時的に確認する。
調査期間	1 回目：小児適応の追加承認後 1 年目 2 回目：小児適応の追加承認後 3 年目
目標収集菌株数	各回 100 株

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

<適応症>

<成人・小児共通>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

<成人>

感染性心内膜炎

（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

<成人>

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

<小児>

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢 用法及び用量

12歳以上18歳未満 1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注

7歳以上12歳未満 1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注

1歳以上7歳未満 1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢 用法及び用量

12歳以上18歳未満 1日1回5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注

7歳以上12歳未満 1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注

2歳以上7歳未満 1日1回9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

1歳以上2歳未満 1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABK	Arbekacin	アルベカシン
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPC	Amoxicillin	アモキシシリン
AUC	Area under plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	Area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与開始後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under plasma concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration	投与開始後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	Bis in die	1 日 2 回
CFZ	Cefazolin	セファゾリン
CL	Clearance	クリアランス
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLDM	Clindamycin	クリンダマイシン
CL <sub>r</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
CL <sub>ss</sub>	Clearance at steady state	定常状態におけるクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>min</sub>	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
CPDX-PR	Cefpodoxime proxetil	セフポドキシムプロキセチル
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
cSSTI	Complicated skin and soft-tissue infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症 [本報告書では、cSSTI (complicated skin and soft-tissue infection) と cSSSI (complicated skin and skin structure infection) は読替え可能な同義語として扱う]
CVA	Clavulanate acid	クラブラン酸
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ITT	Intent-to-treat	－ (該当なし)
LZD	Linezolid	リネゾリド
MCIPC	Cloxacillin	クロキサシリン
MFIPC	Flucloxacillin	フルクロキサシリン
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% of isolates	50%の株の発育が阻止される濃度
MIC <sub>90</sub>	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates	90%の株の発育が阻止される濃度
MITT	Modified intent-to-treat	－ (該当なし)
mMITT	Microbiological modified intent-to-treat	－ (該当なし)

MPIPC	Oxacillin	オキサシリン
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NFPC	Nafcillin	ナフシリン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Quaque die	1日1回
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SMQ	Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries	ICH 国際医薬用語集標準検索式
SSTI	Skin and soft-tissue infection	皮膚・軟部組織感染症
ST	Sulfamethoxazole and trimethoprim	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEIC	Teicoplanin	テイコプラニン
$t_{max}$	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOC	Test of cure	治癒判定時
TZD	Tedizolid	テジゾリド
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限
VCM	Vancomycin	バンコマイシン
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	キュビシン静注用 350 mg
本薬	－ (該当なし)	ダブトマイシン