目次

頁
表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 4
2.4.4　毒性試験 4
2.4.4.1　生殖発生毒性試験 5
2.4.4.1.1　出生児（幼若及び新生児動物）への投与あるいは更なる評価を行った試験 5
2.4.4.1.1.1　幼若イヌを用いた用量設定試験（試験番号：TOX 50） 5
2.4.4.1.1.2　幼若イヌを用いた28日間反復投与毒性試験（試験番号：TOX 51） 5
2.4.4.1.1.3　新生児イヌを用いた28日間反復投与毒性試験（試験番号：DA.032.TX.002） 6
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.5.1　毒性プロファイルの概括 7
2.4.5.2　幼若及び新生児イヌにおける毒性プロファイル 7
2.4.6　参考文献 9

表一覧

頁

表 2.4-1　最長1ヵ月間投与における骨格筋及び末梢神経への影響に関する無毒性量及び曝露量比 8

略号及び用語の定義

略号／頭字語	定義	
AUC	Area Under the Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area Under the Curve from 0 to infinity	投与開始後0から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t\ hr}$	Area Under the Curve from 0 to t hours	投与開始後0からt時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Observed Maximum Concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hr	Hour	時間
IV	Intravenous	静脈内
NA	Not Applicable	該当なし
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
qd	Once daily dosing	1日1回投与
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ダプトマイシンの小児適応（1歳以上）を支持するために実施した非臨床試験について、本資料に要約した。ダプトマイシンの非臨床薬理、薬物動態及び毒性プロファイルは、包括的な一連の試験により評価され、毒性の標的器官、毒性の回復性及び臨床におけるモニタリング時の重要な観察指標を初回製造販売承認申請（以下、初回申請）時に報告した（[1.13.1.3.1 項] 2.6.6 項）。

本資料では、ダプトマイシンの小児適応を支持するために実施した幼若イヌを用いた試験（2試験）及び新生児イヌを用いた試験（1試験）について記載する。幼若イヌを用いた試験（試験番号：TOX 50及び TOX 51）は初回申請時に提出済みである（[1.13.1.3.1 項] 2.6.6 項）。これらに加えて、新生児イヌを用いた試験（試験番号：DA.032.TX.002）を[redacted]年から[redacted]年に医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。本試験の結果は、すでに医薬品医療機器総合機構に報告のうえ、添付文書にも反映済みである。これら3試験の結果を[2.4.4.1.1 項]及び[2.6.6.6.1 項]に記載する。これらすべての試験においてトキシコキネティクス（TK）評価を実施した。

2.4.2 薬理試験

ダプトマイシンの効力を裏付ける試験成績（作用機序、in vitro 抗菌活性、耐性及び感染動物を用いた試験等）及び安全性薬理試験成績については成人適応のための初回申請時に提出済み（[1.13.1.3.1 項] 2.6.2 項）であり、小児適応（1歳以上）を追加するための本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）に際し新たな試験は実施しなかった。臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性については[2.7.2.4 項]に記載した。

2.4.3 薬物動態試験

ダプトマイシンの非臨床薬物動態に関する試験成績は、初回申請時に提出済みであり（[1.13.1.3.1 項] 2.6.4 項）、小児（1歳以上）の適応取得のための一変申請に際し新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

ダプトマイシンを用いて実施した広範な一連の毒性試験の結果は、成人適応のための初回申請時に報告済みである（[1.13.1.3.1 項] 2.6.6 項）。本章では、初回申請時にすでに提出した幼若イヌを用いた試験（試験番号：TOX 50及び TOX 51）及び[redacted]年から[redacted]年に GLP を遵守して実施した新生児イヌを用いた試験（試験番号：DA.032.TX.002）に関して考察する。これらすべての試験において TK 評価を実施した。

海外ではダプトマイシンの新規スクロース製剤の製造販売承認を取得しており、その申請を支持するために、複数の試験（ラットを用いた毒性試験又は in vitro 試験）を実施した。新規スクロース製剤の追加承認取得は本邦では予定していない。本一変申請において、ダプトマイシンの新

規スクロース製剤を用いて実施した試験は重要ではなかったが、参考として今回の一変申請資料に含めた。本資料の考察では、今回申請するダプトマイシンの小児適応に関する安全性評価にこれら試験の結果を加味しなかった。

2.4.4.1 生殖発生毒性試験

2.4.4.1.1 出生児（幼若及び新生児動物）への投与あるいは更なる評価を行った試験

2.4.4.1.1.1 幼若イヌを用いた用量設定試験（試験番号：TOX 50）

本試験では、ダプトマイシンを7週齢の幼若イヌに0、5、25及び75 mg/kg/日の用量で14日間静脈内（IV）投与した。毒性は、死亡、症状観察、体重、血液学的及び血清生化学的検査（血清クレアチンキナーゼ活性の評価を含む）、腎重量並びに病理学的検査（剖検及び病理組織学的検査）により評価した。血漿中薬物濃度も測定した。

計画外の死亡及び被験物質に関連した変化はみられなかった。

TK 分析では、用量に相関した最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与開始後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の増加が認められた。最終投与後（試験13日）の半減期及びクリアランスはそれぞれ1.8～1.9時間及び52.7～76.7 mL/hr/kg であった。

本試験における無影響量又は無毒性量は75 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 1250.5 μg·hr/mL、C_{max} = 705 μg/mL）以上であった。

2.4.4.1.1.2 幼若イヌを用いた28日間反復投与毒性試験（試験番号：TOX 51）

本試験では、ダプトマイシンを7週齢の幼若イヌに0、20、50及び150 mg/kg/日の用量で28日間 IV 投与した。毒性は、死亡、症状観察、体重、血液学的及び血清生化学的検査（血清クレアチンキナーゼ活性の評価を含む）、尿検査並びに病理学的検査（剖検及び病理組織学的検査）により評価した。血漿中薬物濃度も測定し、ダプトマイシンの腎クリアランス及びクレアチニンクリアランスを解析するための尿サンプルを採取した。

150 mg/kg/日群の雌1匹において、被験物質に関連した計画外の死亡が発生した。試験17日に、この雌1匹を、被験物質に関連した重度の筋力低下、側臥位、運動不能及び食欲不振を含む重篤な症状により安楽殺した。

150 mg/kg/日群において被験物質に関連した生前所見がみられた。筋力低下が150 mg/kg/日群の12匹中10匹で観察されたが、この所見は4週間の休薬期間で回復性が認められた。対照群と比較して、摂餌量の減少が雌雄各1匹で観察された。本所見は食欲に対する直接的な影響ではなく、これらの動物でみられた筋力低下及び運動不能による二次的な変化であると考えられた。雌雄のイヌで、被験物質に関連した平均体重増加量の軽度の減少も認められた。体重でみられた変化の回復性は、回復群の動物数が限定的であったため、評価できなかった。

臨床病理学的検査値に、毒性所見はみられなかった。

被験物質に関連した病理所見が、50 mg/kg/日群以上の神経系及び150 mg/kg/日群の骨格筋で認められた。神経系の所見は末梢神経線維及び脊髄のごく軽度な変性であり、剖検前にみられた筋力

低下に相関していた。4週間の休薬期間終了時には、本神経所見に関して尺骨神経では完全な回復性が、そして坐骨神経及び脊髄では部分的な回復性が認められた。骨格筋の所見は、ごく軽度から軽度の変性であり、4週間の休薬期間終了時には完全に回復していた。

TK 分析では、投与開始後0から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び C_{max} は用量に比例して増加したが、全身クリアランスは一定であった[表 2.6.6-3]。血漿中曝露量は、単回投与後と比較して反復投与後で高かった。各用量間で、薬物動態パラメータ（全身クリアランス、分布容積及び腎クリアランス）に大きな違いはみられなかった。

以上の結果から、本試験の無影響量及び無毒性量は20 mg/kg/日（AUC_{inf} = 343.31 μg·hr/mL、C_{max} = 155.75 μg/mL）であった。

2.4.4.1.1.3　　新生児イヌを用いた28日間反復投与毒性試験（試験番号：DA.032.TX.002）

本試験は、新生児イヌにダプトマイシンを生後4日から31日（28日間）まで IV 投与したときの全身及び発達毒性並びに TK プロファイルを評価するために実施した。また、約1ヵ月間（28日間）及び6ヵ月間（168日間）の休薬期間後の回復性も評価した。

投与量は10、25及び75 mg/kg/日とした。ダプトマイシンの毒性により、75 mg/kg/日の投与量を50 mg/kg/日に減量した。投与量を75 mg/kg/日から50 mg/kg/日に変更した群を75/50 mg/kg/日と示し、75又は50 mg/kg/日のみを投与した群をそれぞれ70又は50 mg/kg/日とする。

0、10及び25 mg/kg/日群において、毒性は死亡／瀕死状態、症状観察、体重、摂餌量、発達指標（開眼及び歯牙萌出）、神経行動学的評価、眼科学的検査、神経伝達評価、臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）並びに病理学的検査（剖検、器官重量及び病理組織学的検査）により評価した。病理組織学的検査は、末梢及び中枢神経組織において重点的に実施した。75/50及び50 mg/kg/日群でみられた毒性所見及びこれらの投与群で発生した早期の安楽殺により、本投与群の毒性評価は、死亡、症状観察、体重、発達指標（開眼及び歯牙萌出）、剖検並びに末梢神経及び中枢神経組織の広範な病理組織学的検査に限定された。血漿中薬物濃度測定は、対照群及びダプトマイシン投与群で実施した。

75 mg/kg/日群において、筋攣縮並びに肢の筋硬直及び機能障害といった症状がみられた。症状の程度が重かったため、75 mg/kg/日の TK 評価用動物の2匹を8日間投与した後の生後12日に安楽殺した。75 mg/kg/日で投与を開始していた残りの動物では、投与量を50 mg/kg/日に減量した。しかしながら、50 mg/kg/日においても体重増加量の減少あるいは体調の悪化に加えて筋攣縮、肢の筋硬直及び機能障害といった重度の症状が観察されたため、生後18日に投与を中止し、一部の動物は生後19日に安楽殺した。その他の動物は5から11日間の休薬期間を設定した。

25 mg/kg/日群では、28日間の投与期間中に、雌雄の全動物でダプトマイシンに関連した軽度の筋攣縮が認められたが、28日間の休薬期間中に回復した。また同群の雌1匹で、肢の筋硬直が一度のみ認められた（12日間の投与後）。

10 mg/kg/日群では、ダプトマイシンに関連した所見は認められなかった。10及び25 mg/kg/日群において、平均体重、体重増加量及び摂餌量に変化はみられなかった。

発達指標（開眼、歯牙萌出及び神経行動学的な発達）の達成、臨床病理学的パラメータ（血液

学的検査、血液凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査値)、電気生理学的評価並びに眼科学的検査において、検査したすべて用量で、ダプトマイシンの影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、すべての用量においてダプトマイシンに関連した所見はみられなかった。また、すべての計画剖検において、ダプトマイシン投与群（10及び25 mg/kg/日群）の器官重量に、対照群と比較して、ダプトマイシンに関連した変化は認められなかった。

最長28日間までのダプトマイシンの反復 IV 投与における全身曝露量は、用量に比例して増加した。すべての投与群で各測定日における C_{max} 及び AUC_{inf} に性差はみられなかった。

本試験の無毒性量は、雌雄ともに10 mg/kg/日（生後31日の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ62.1 µg/mL及び247 µg·hr/mL）であった。

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　毒性プロファイルの概括

成熟動物を用いたダプトマイシンの毒性試験により、ダプトマイシンの主要な毒性の標的器官は骨格筋であることが明らかとなり、初回申請時に報告した（[1.13.1.3.1 項] 2.6.6 項)。ダプトマイシンはごく少数（0.1%未満）の筋線維に筋原線維変性／再生を特徴とした用量依存的なミオパチーを引き起こした。この変化の程度は、概して極めて軽微から軽微であり、血清中のクレアチンキナーゼ値によりモニター可能であった。ダプトマイシンの投与を1ヵ月から6ヵ月間に延長した場合でも、クレアチンキナーゼの上昇及び病理組織学的なミオパチーの程度に増悪がみられなかったため、これらの毒性所見は蓄積性の変化ではないことが示唆された。また、休薬開始後4週間以内に傷害部位の完全な回復が確認された。イヌを用いた分割投与試験によって、骨格筋への影響は、主に投与間の時間、次いで AUC に依存して生じることがあきらかとなった。ラット及びイヌにおいて、ミオパチーがみられた用量よりもかなり高い用量（4～6倍）で末梢神経への影響も認められた。末梢神経の変化は、軽微から軽度の軸索変性を特徴としており、時折、機能障害及び臨床症状を伴っていた。ニューロパチーの程度に依存して、休薬開始後3から6ヵ月間以内に回復が確認された。ダプトマイシンの血液脳関門の透過性は限られており、試験したいずれの投与量での反復投与においても、動物に中枢神経毒性はみられなかった。骨格筋への影響と異なり、神経への影響は AUC ではなく、主に C_{max} に関連すると思われた。

2.4.5.2　幼若及び新生児イヌにおける毒性プロファイル

ダプトマイシンの非臨床毒性プロファイルは、初回申請を支持するために実施した包括的な一連の毒性試験により評価され、毒性の標的器官、毒性の回復性及び臨床におけるモニタリング時の重要な観察指標が明らかにされている。

ダプトマイシンの小児適応を支持するために、幼若イヌ（投与開始時に7週齢）を用いた14日間反復投与用量設定試験（試験番号：TOX 50）及び28日間反復投与毒性試験（試験番号：TOX 51）並びに新生児イヌを用いた28日間反復投与（生後4日から31日まで投与）毒性試験（試験番号：DA.032.TX.002）を実施した。幼若イヌを用いた2試験（TOX 50及び51）は、初回申請時に提出済

みである。

ダプトマイシンに関連した骨格筋又は末梢神経への影響における無毒性量は、動物において毒性学的に意義のある所見が認められなかった用量である。骨格筋及び末梢神経への影響がみられた用量における曝露量の算出は、臨床での投与期間を反映した短期間投与試験（14日から1ヵ月間投与）を基にした[表 2.4-1]。

表 2.4-1　最長 1 ヵ月間投与における骨格筋及び末梢神経への影響に関する無毒性量及び曝露量比

	Dose (qd)[a] mg/kg	C_{max} µg/mL	Approx. multiple of human C_{max}[b]	AUC µg·hr/mL	Approx. multiple of human AUC[b]
Adult dog 1-month[c]					
NOAEL muscle/nerve	25	560	8.1	1196[d]	1.9
Juvenile dog 14 days					
NOAEL muscle/nerve	75	705	10	1251[e]	2.0
Juvenile dog 28 days					
NOAEL nerve	20	156	2.3	343[d]	0.6
NOAEL muscle	50	417	6.0	849[d]	1.4
Neonatal dog study 28 days					
NOAEL nerve/ muscle	10	62	0.9	247[d]	0.4
Human[f]	6	69	NA	619[e]	NA

qd = once daily dosing; NA = not applicable; IV = intravenous; NOAEL = No-observed-adverse-effect level; C_{max} = Observed Maximum Concentration; $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ = Area Under the Curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf} = Area Under the Curve from 0 to infinity.

a: Route of administration was IV bolus in dogs and ~30 minute IV in man.
b: The exposure in pediatric patients receiving the appropriate pediatric regimens for the indications in this application is comparable to adult patients receiving a 4 or 6 mg/kg dose. These calculations were based on exposure in adult patients receiving 6 mg/kg (the highest dose).
c: The exposure values of adult dogs are based on the data in the repeated-dose toxicity study (TOX 14).
d: AUC_{inf}
e: $AUC_{0\text{-}24\,hr}$
f: From the clinical study submitted for the original application (Study number: P002)（[1.13.1.3.1 項] 2.6.6.10.7 項）

これらの試験の結果から、幼若イヌにおけるダプトマイシンと関連した毒性の標的器官は、成熟イヌと同様に、骨格筋及び末梢神経であることが示された。末梢神経への影響の無毒性量は20 mg/kg/日（AUC_{inf} = 343 µg·hr/mL）であった。50 mg/kg/日及び150 mg/kg/日の28日間投与後に、末梢神経及び脊髄でごく軽度の変性がみられた。骨格筋への影響（ごく軽度から軽度の骨格筋の変性）の無毒性量は50 mg/kg/日（AUC_{inf} = 849 µg·hr/mL）であり、投与終了後28日で完全に回復し

た。一方で、神経への影響は、投与終了後28日では完全には回復しなかった。[表 2.4-1]に示すとおり、成熟イヌに1ヵ月間反復投与したときの神経への影響に関する無毒性量において、その曝露量の臨床曝露量との比は、幼若イヌと比較してわずかに高かった（成熟イヌでは1.9倍、幼若イヌでは0.6倍）ことから、幼若イヌの神経への影響に対する感受性は、成熟イヌよりわずかに高いことが示唆された。しかしながら、全体的な毒性プロファイルは同様であり、短期間の治療における安全域に大きな違いがあるとは考えられない。

より低年齢の小児に対するダプトマイシンの毒性を予測するため、投与開始時に4日齢である新生児イヌを用いた28日間反復投与毒性試験［10、25及び75（ダプトマイシンの毒性により、試験途中で50 mg/kg/日に変更した）mg/kg/日で1日1回 IV 投与］を GLP に準拠して実施した。本試験の投与期間に該当するイヌの日齢（生後4日～31日）は、ヒトの新生児期から12ヵ月齢未満の乳幼児期に相当する。

50 mg/kg/日（AUC_{inf} = 1470 µg·hr/mL）以上の投与では、筋攣縮並びに肢の筋硬直及び機能障害からなる重度の臨床症状がみられ、これらの症状による体重減少及び体調の悪化が認められたため、一部の動物を生後19日目に安楽殺した。

25 mg/kg/日（AUC_{inf} = 717 µg·hr/mL）の投与では、体重減少を伴わない筋攣縮及び筋硬直からなる軽度の臨床症状がみられたが、これらの所見は28日間の休薬期間後には回復した。以上より、新生児イヌにおいて、軽度と重度の臨床症状がみられた用量における曝露量の差は小さかった（約2倍）。病理組織学的検査では、すべての用量において、末梢及び中枢神経系、筋又は他の組織に、ダプトマイシンに関連した所見はみられなかった。本試験の無毒性量は10 mg/kg/日（AUC_{inf} = 247 µg·hr/mL）であった。

結論として、ヒトでは1歳未満の乳幼児に相当する日齢の新生児イヌにおいて、骨格筋あるいは神経への影響（中枢神経系又は末梢神経系）に起因する可能性のある臨床症状が、幼若イヌ又は成熟イヌと比較してより低い投与量及び曝露量で認められた。これらの臨床症状は、幼若イヌ又は成熟イヌでみられた所見とは異なっていた。このように非臨床毒性試験では、新生児イヌにおいて、筋、神経筋あるいは神経系（末梢若しくは中枢神経系）に毒性所見（重度の臨床症状及び一般状態の悪化を含む）が、幼若又は成熟イヌより低い曝露でみられた。これらのデータ及び瀕死状態が認められなかった最高用量、すなわち25 mg/kg/日における曝露量比が狭かった（推定臨床用量における曝露量の1.2倍）ことから、1歳未満の乳児へのダプトマイシンの投与は推奨されない。

以上、幼若イヌ及び新生児イヌにおけるダプトマイシンの毒性プロファイルによって、今回申請するダプトマイシンの小児適応において1歳以上の患者にダプトマイシンを投与する際の安全性が支持される。

2.4.6　参考文献

該当なし。