目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　本剤の起原及び発見の経緯 7
2.5.1.2　薬理学的分類及び作用機序 7
2.5.1.3　海外におけるダプトマイシンの効能・効果及び用法・用量 7
2.5.1.4　目標適応症及びその臨床的背景 7
2.5.1.4.1　目標とする小児の効能・効果及び用法・用量 7
2.5.1.4.2　MRSA 感染症 9
2.5.1.4.3　敗血症 11
2.5.1.4.4　複雑性皮膚・軟部組織感染症 13
2.5.1.5　本剤の開発意義 15
2.5.1.6　臨床開発計画 16
2.5.1.6.1　海外の開発計画・承認状況 16
2.5.1.6.2　国内の開発計画 16
2.5.1.6.3　臨床データパッケージ 18
2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 20
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1　ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理学的プロファイル 22
2.5.3.1.1　非日本人小児患者 22
2.5.3.1.2　日本人小児患者 22
2.5.3.2　ダプトマイシンの MRSA 臨床分離株に対する国内外のサーベイランス研究 28
2.5.3.2.1　2012年から2017年の日本におけるサーベイランス 28
2.5.3.2.2　MRSA 臨床分離株の感受性における国内外の比較 28
2.5.4　有効性の概括評価 29
2.5.4.1　MRSA による複雑性皮膚・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、並びにびらん・潰瘍の二次感染）に対する有効性評価 30
2.5.4.2　MRSA による敗血症に対する有効性評価 32
2.5.4.3　MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び敗血症に対する有効性評価のまとめ 34

2.5.5　安全性の概括評価 35
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験 35
2.5.5.2　全般的な曝露状況 35
2.5.5.3　有害事象 35
2.5.5.3.1　第I相試験の有害事象 35
2.5.5.3.2　第II相以降の有害事象 35
2.5.5.4　器官別又は症候群別有害事象の解析 38
2.5.5.5　臨床検査値 39
2.5.5.6　バイタルサイン、心電図検査、その他の安全性観察項目 40
2.5.5.7　市販後の使用経験 40
2.5.5.8　安全性評価のまとめ 40
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1　治療の背景 42
2.5.6.1.1　疾患又は症状 42
2.5.6.1.2　現行の治療 42
2.5.6.2　ベネフィット 42
2.5.6.3　リスク 42
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 43
2.5.6.5　補遺 43
2.5.7　参考文献 44

表一覧

頁

表 2.5-1　国内小児（0～15歳未満）の敗血症・菌血症又は SSTI の推定実患者数と抗 MRSA 薬の投与を受けた推定実投与患者数 10
表 2.5-2　国内で承認されている抗 MRSA 薬の効能・効果 （敗血症、cSSTI のみ） 11
表 2.5-3　臨床データパッケージ 19
表 2.5-4　MRSA 感染小児患者におけるダプトマイシンの有効性評価試験..... 30
表 2.5-5　MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における TOC 時の有効性評価 32
表 2.5-6　MRSA による菌血症の小児患者における TOC 時の有効性評価..... 33
表 2.5-7　第II相以降の小児患者における有害事象の要約（安全性解析対象集団） 36

図一覧

頁

図 2.5-1　cSSTI の日本人小児患者（1～17歳）と日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較 24

図 2.5-2　菌血症の日本人小児患者（1～17歳）と敗血症等の日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較 25

図 2.5-3　cSSTI の日本人小児患者（1～17歳）と非日本人小児患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較 26

図 2.5-4　菌血症の日本人小児患者（1～17歳）と非日本人小児患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較 27

略号及び用語の定義

略号	定義	
ABK	Arbekacin	アルベカシン
ABSSSI	Acute bacterial skin and skin structure infections	急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症
AUC0-24hr	Area under the 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
AUC0-∞	Area under the 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
C12hr	Plasma concentration at 12 hours after the end of infusion	投与終了後12時間の血漿中濃度
CFX	Cefoxitin	セフォキシチン
CI	Confidence interval	信頼区間
CLDM	Clindamycin	クリンダマイシン
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	—
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
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
cSSTI（cSSSI）	Complicated skin and soft-tissue infection (Complicated skin and skin structure infection)	複雑性皮膚・軟部組織感染症 ［本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）資料中、cSSTIとcSSSIは読替え可能な同義語として扱う］
CT	Computed tomography	コンピュータ断層診断装置
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン（MK-3009）
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDSA	Infectious Disease Society of America	米国感染症学会
ITT	Intent-to-Treat	—
JAID	The Japanese Association for Infectious Diseases	一般社団法人　日本感染症学会
JANIS	Japan Nosocomial Infection Surveillance	厚生労働省院内感染対策サーベイランス
JSC	Japanese Society of Chemotherapy	公益社団法人　日本化学療法学会
J-SSCG2016	The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016	日本版敗血症診療ガイドライン2016
LZD	Linezolid	リネゾリド
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析
ME	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
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms	分離株の90%を阻害する最小発育阻止濃度
MINO	Minocycline	ミノサイクリン
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	—
MPIPC	Oxacillin	オキサシリン
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断装置
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PMA	Post-menstrual age	月経後年齢

略号	定義	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	Standard of care	標準治療
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	—
SSTI	Skin and soft-tissue infection	皮膚・軟部組織感染症 （本一変申請資料中、SSTI と SSSI は読替え可能な同義語として扱う）
ST	Sulfamethoxazole-trimethoprim	スルファメトキサゾール－トリメトプリム
TDM	Therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
TEIC	Teicoplanin	テイコプラニン
TOC	Test of Cure	治癒判定時又は追跡調査時 （本一変申請資料中、治癒判定時と追跡調査時は読替え可能な同義語として扱う）
TZD	Tedizolid	テジゾリド
uSSSI	Uncomplicated skin and skin structure infection	非複雑性皮膚・軟部組織感染症
VCM	Vancomycin	バンコマイシン

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　本剤の起原及び発見の経緯

ダプトマイシンは、米国の Eli Lilly and Co.（Lilly 社）によって発見された新規環状リポペプチド系抗生物質であり、放線菌 *Streptomyces roseosporus* の発酵産物である。

Lilly 社は、1985年に米国においてダプトマイシンの臨床開発を開始したが、ダプトマイシンを12時間ごとに4 mg/kg の用量で点滴静注した際の安全性の懸念（潜在的なミオパチー）がみられたことから、第Ⅱ相で開発を終了した。Cubist Pharmaceuticals LLC［Merck Sharp & Dohme Corp.（MSD）の間接保有の完全子会社であり、当時の社名は Cubist Pharmaceuticals, Inc（Cubist 社）］は、1997年に Lilly 社からダプトマイシンのライセンス供与を受け、非臨床及び臨床開発を引き継ぎ、抗菌薬として有効で、潜在的な毒性が最小限に抑えられる用法・用量として1日1回による投与方法の開発を進めた。

2.5.1.2　薬理学的分類及び作用機序

ダプトマイシンは、カルシウムイオン濃度依存的に菌の細胞膜へ結合し、細胞膜中へ取り込まれた後は、膜電位の脱分極により、細胞内カリウムイオンの流出を引き起こす。その結果、蛋白質、デオキシリボ核酸（DNA） 及びリボ核酸（RNA ）の合成阻害により細菌を死滅させる。そのためダプトマイシンは、グラム陽性菌に対して、他の抗菌薬に耐性を示すものを含め、増殖期、定常期の細菌に対しても殺菌的な抗菌活性を示す。

2.5.1.3　海外におけるダプトマイシンの効能・効果及び用法・用量

米国及び欧州連合（EU） では、成人及び小児（1～17歳）の複雑性皮膚・軟部組織感染症（米国添付文書では cSSSI : Complicated skin and skin structure infection、欧州添付文書では cSSTI : Complicated skin and soft tissue infection が使用されるが、本文書では同義語として扱う）を適応症として承認されている。また、米国では成人の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による右心系感染性心内膜炎を含む血流感染症（菌血症）、小児（1～17歳）の *S. aureus* による血流感染症（菌血症）を適応症として承認されている。EU では成人及び小児（1～17歳）の *S. aureus* による菌血症を適応症として承認されている。さらに EU では、成人の右心系感染性心内膜炎又は cSSTI を伴う菌血症、小児の cSSTI を伴う菌血症が承認されている。ダプトマイシンは、成人小児ともに全世界的に承認されている。米国及び EU で承認されたダプトマイシンの添付文書を[1.6 項]に示す。

2.5.1.4　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.4.1　目標とする小児の効能・効果及び用法・用量

国内における小児の効能・効果（案）及び用法・用量（案）は以下のとおり設定した。感染性心内膜炎を除き、成人と同じ以下の効能・効果とした。用法・用量については、それぞれの適応

症に対して成人患者に承認用量を投与した際に達成する曝露量を各年齢区分の小児患者で達成するのに必要な用法・用量を設定した。なお、小児の効能・効果として「感染性心内膜炎」及び成人で承認されている用法である「緩徐に静脈内注射」については、小児の臨床試験では検討を行なわなかった。

＜効能又は効果（案）＞

＜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、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

＜用法及び用量（案）＞

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

2.5.1.4.1.1　　国内における成人の効能・効果及び用法・用量について

国内におけるダプトマイシンの開発は、薬剤耐性菌の出現に対する懸念から、適応菌種をグラム陽性菌全般ではなく MRSA に限定して進められ、2011年7月に成人患者でのダプトマイシンに感性の 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・潰瘍の二次感染の効能・効果及び点滴静注での用法・用量が承認された。また、2013年8月には、入院のみならず外来治療でも安全かつ利便性が高い投与方法として「緩徐に静脈内注射」の追加用法が承認された。

2.5.1.4.2　　MRSA 感染症

2.5.1.4.2.1　　疾患及び疫学

MRSA は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）の β-ラクタム系抗菌薬が作用する細胞壁合成酵素に変異が起こることにより耐性化したものである。MRSA を含む耐性菌の治療では、標準的な抗菌薬による治療が困難となる場合があり、特に MRSA による菌血症は、MSSA の場合よりも死亡率が高いことが報告されている[資料5.4: 001] [資料5.4: 002] [資料5.4: 003]。MRSA は医療関連感染の主な原因菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。各医療機関によってその頻度は異なるが、入院患者から分離される *S. aureus* の 50%～70%を MRSA が占めているとされている。市中感染においても MRSA は、分離される耐性菌として最も分離頻度が高く、特に小児、若年者によくみられる[資料5.4: 004] [資料5.4: 005]。国内の MRSA 感染症の疫学は、2019年に厚生労働省が実施した院内感染対策サーベイランス（JANIS）の報告によると、全調査対象総入院患者約297万人中、約19万人（6.5%）が MRSA 分離患者数（疾患、検体由来に限定せず）であった。*S. aureus* が分離された被験者のうち、MRSA がみられた割合は2008年の60%から2018年の47.5%まで低下したものの、ここ数年では低下率の鈍化がみられている[資料5.4: 006] [資料5.4: 007]。一方、海外では *S. aureus* による菌血症患者から MRSA が分離された割合は、地域により異なっている[資料5.4: 008]。2018年の欧州諸国［EU／EEA（欧州経済領域）］の30ヵ国における侵襲性検体（血液又は髄液）の臨床分離株のうち、人口加重平均した MRSA の分離株の割合（population-weighted mean percentage）は、16.4%であった。MRSA 分離株の割合は、地域により0% から43.0%と異なっており、欧州北部と比較し、南部では MRSA 分離株の割合が高かった。また、欧州諸国30ヵ国における MRSA 分離株の割合は、2015年の19.0%から2018年の16.4%へと低下傾向を示した[資料5.4: 009]。米国でも侵襲性の MRSA 感染症及び MRSA による血流感染症の割合は、2005年から2016年にかけて年々減少している[資料5.4: 010] [資料5.4: 011]。以上より *S. aureus* に対する MRSA 分離株の割合が減少している傾向は、国内外とも同様である。

敗血症及び皮膚・軟部組織感染症（SSTI）の疫学については[2.5.1.4.3.1項][2.5.1.4.4.1項]に示したが、国内小児の MRSA 患者数に関する疫学データが限られているのが現状である。このことから、国内小児（0～15歳未満）の敗血症・菌血症又は SSTI の推定実患者数及び抗 MRSA 薬の投与を受けた推定実投与患者数を把握するため、株式会社 JMDC が所有する健康保険組合より二次利用許諾を得て受領したレセプトデータ及び健診データの匿名加工データ（合計600万人規模の医療ビッグデータ）に基づき、2019年5月～2020年4月までの1年間の推計実患者数及び後発医薬品を含む抗 MRSA 薬の投与を受けた推定実投与患者数を算出した[表 2.5-1]。なお、詳細は [資料5.4: 012] に示す。敗血症・菌血症のうち、抗 MRSA 薬の投与を受けた患者は5.6%であり、SSTI は、特にデータの抽出の限界により、極めて少なかった。

表 2.5-1　国内小児（0～15 歳未満）の敗血症・菌血症又は SSTI の推定実患者数と抗 MRSA 薬の投与を受けた推定実投与患者数

	敗血症・菌血症	SSTI
推定実患者数	14,885	1,461,385
抗 MRSA 薬の投与を受けた推定実投与患者数	835	339

MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、SSTI：皮膚・軟部組織感染症
注）皮膚・軟部組織感染症の疾患データの抽出においては、JAID/JSC 感染症治療ガイド2019及び抗菌薬臨床評価方法に関するガイドラインを参照し、データベースから傷病名の検索・抽出を行なった。なお、傷病名の表記は医師により様々であることから、特定疾患のデータ抽出には限界がある。

Source:[資料5.4: 012]

2.5.1.4.2.2　　診断・治療

国内における MRSA の診断基準（判定基準）は、JANIS の薬剤耐性菌 判定基準（Ver.3.2）に示されている[資料5.4: 013]。当該基準に基づくと、微量液体希釈法でオキサシリン（MPIPC）又はセフォキシチン（CFX）に耐性と判定された *S. aureus*、あるいは、選択培地で MRSA と確認された場合となっている。この基準は、米国の Clinical and Laboratory Standards Institute の CLSI 2012（M100-S22）に準拠している。なお、最近では、迅速な診断ツールとして、マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析（MALDI-TOF MS）が、実臨床における MRSA の同定と診断に使用され始めている[資料5.4: 014] [資料5.4: 015] [資料5.4: 016]。以上、MRSA の診断基準に関しては、国内外で大きな違いはない。

国内における MRSA 感染症の治療は、MRSA 感染症の治療ガイドライン 改訂版2019に示されている[資料5.4: 004]。現在、国内で承認されている抗 MRSA 薬は、グリコペプチド系［バンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）］、アミノグリコシド系［アルベカシン（ABK）］、オキサゾリジノン系［リネゾリド（LZD）、テジゾリド（TZD）］、環状ポリペプチド系（ダプトマイシン）の6種類である。一般に、MRSA 感染症の治療は、これらの薬剤が有している適応疾患に基づき薬剤が選択されている。しかし、これらの患者では、さまざまな基礎疾患や合併症を有することが多く、患者の状態、感染巣への薬剤の組織移行性、薬物動態／薬力学パラメータ並びに個々の抗 MRSA 薬の副作用及び薬物相互作用などを考慮して薬剤が選択される場合もある。

国内で小児に対する適応が承認されている抗 MRSA 薬は、VCM、TEIC、ABK、LZD の4 剤である。国内の治療ガイドラインでは、十分な有効性と安全性を確保するために、小児においても成人と同様に VCM、TEIC、ABK を投与した際には必ず治療薬物モニタリング（TDM）を実施し、用法・用量を調節することが重要であり、特に小児では分布容積や薬物代謝の関係から、より慎重に用法・用量の調節を行う必要があるとされている。以下に、国内で敗血症又は cSSTI の適応症を有する抗 MRSA 薬の小児の適応症の有無について[表 2.5-2]に示した。

表 2.5-2　国内で承認されている抗 MRSA 薬の効能・効果
（敗血症、cSSTI のみ）

薬剤	敗血症		cSSTI		
	成人	小児	成人	小児	添付文書に記載された疾患名
VCM	○	○	○	○	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
TEIC	○	○	○	○	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
ABK	○	○			
LZD	○	○	○	○	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
DAP	○		○		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
TZD			○		深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、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

○：添付文書に効能・効果及び用法・用量の記載あり
ABK：アルベカシン、cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP：ダプトマイシン、LZD：リネゾリド、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、TEIC：テイコプラニン、TZD：テジゾリド、VCM：バンコマイシン

海外における MRSA 感染症を対象としたガイドラインは、2011年に米国感染症学会（IDSA）の「成人及び小児の MRSA 感染症患者の治療に関する臨床ガイドライン」が公表され、成人の菌血症においては、VCM 又はダプトマイシンが推奨されている[資料5.4: 017]。小児の菌血症では、VCM が推奨されており、その代替の選択肢としてダプトマイシンが記載されている。cSSTI において抗菌薬による治療が推奨される際には、成人の選択肢として VCM、LZD、ダプトマイシン、テラバンシン、クリンダマイシン（CLDM）があり、小児の cSSTI では VCM が推奨されており、CLDM、LZD が代替の選択肢となっている。2014年に IDSA が「皮膚・軟部組織感染症の診断・治療に関する診療ガイドライン」を改訂し、重度の化膿性の SSTI 患者には VCM、LZD、ダプトマイシン、テラバンシン、又はセフタロリンを推奨している。非化膿性 SSTI の場合、軽度又は中等度の場合にはβ-ラクタム系抗菌薬を推奨しているが、重度の非化膿性 SSTI への empiric therapy として VCM を推奨している。最近では、ダルババンシン、TZD、及びオリタバンシンが成人の急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から承認を受けている[資料5.4: 008]。なお、現在、CLDM、VCM 及び LZD が小児の MRSA による cSSTI の治療薬として FDA に承認されている[資料5.4: 018]。

以上のように、国内の MRSA の診断方法並びに国内で承認されている小児の敗血症／菌血症及び cSSTI の抗 MRSA 薬に関しては、海外と概して同様の臨床的位置づけになっており、国内外の MRSA 治療に関する医療環境に大きな違いはみられないが、国内の抗 MRSA 薬の選択肢は、海外に比して限られている。

2.5.1.4.3　敗血症

2.5.1.4.3.1　疾患及び疫学

S. aureus による菌血症は、死亡率が高いことが懸念されており、敗血症又は感染性心内膜炎等

の転移性又は複雑性の感染症を引き起こす可能性がある[資料5.4: 008]。国内の 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―において、敗血症は一般に原発の感染部位があり、その重症化した病態を指す場合がその定義でもあるとされている[資料5.4: 019]。国内では、2016年に「日本版敗血症診療ガイドライン2016（J-SSCG2016）」で、敗血症の新たな定義と診断基準が提唱され、「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義している。しかし、小児の敗血症領域においては、推奨あるいは意見の根拠となる知見集積が十分ではないことから、「小児敗血症の定義は、2005 年の Goldstein らによる基準及び定義による『感染症により惹起された全身性炎症反応症候群 （SIRS）』とし、そのうち『臓器機能障害を伴うもの』を重症敗血症とするが、後者を Sepsis-3の用語変更に沿って“敗血症”と読み替えることを許容する。」とされた[資料5.4: 020] [資料5.4: 022]。海外では、成人の敗血症の診療に関する国際ガイドラインとして「The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock（Sepsis-3）」があり、国内のガイドラインと同様に、「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」を敗血症と定義しているが、小児の敗血症に関して特別なガイダンス等は述べられていなかった[資料5.4: 023]。

国内小児の敗血症に関する疫学は、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―に示されている。敗血症の原因微生物の傾向は患者背景によって異なり、一般に海外における成人の市中感染の敗血症の原因微生物では、*Escherichia coli*、*S. aureus*、*Streptococcus pneumoniae* の順に頻度が高いとされている[資料5.4: 019] [資料5.4: 021]。国内小児の敗血症に関して、単一病院の菌血症に関する成績報告はあるものの、疫学調査としてまとめられた報告は無く、いずれも *S. aureus* による菌血症の報告例は極めて限られていた[資料5.4: 024] [資料5.4: 025] [資料5.4: 026]。最近、論文報告された米国での大規模調査によると、市中感染の敗血症の原因菌は、*S. aureus*（9.4%：MRSA 3.8%、それ以外5.6%）、*Streptococcus* species（7.9%）、*Escherichia coli*（7.1%）の順であり、慢性疾患をもつ小児では、敗血症の原因菌として MRSA が4.2%を占めていた[資料5.4: 027]。

以上のように、小児敗血症の疫学の違いについては評価できなかったが、小児敗血症の定義は、感染症による臓器障害という点から、国内外で同様であった。

2.5.1.4.3.2　　診断・治療

一般的に、敗血症における感染の原因微生物と感染部位の特定を行うため、病歴、身体所見、画像診断等を行い、血液培養、推定感染部位から適切に培養検体を採取し、特に菌血症を引き起こしている微生物を同定する[資料5.4: 020]。J-SSCG2016では、成人の敗血症は、臓器障害を評価するために Sequential Organ Failure Assessment（SOFA） スコアによる診断を新たに導入しているが、小児の敗血症は、Goldstein 定義を参考に SIRS の診断基準（脈拍、徐脈、呼吸回数、白血球数、収縮期血圧）を用いて診断を行うことを推奨している[資料5.4: 022]。

海外の小児の敗血症の診断基準についても国内と同様に、小児患者における定義及び年齢に応じた正常範囲における生理学的変動や病態生理学的反応などを考慮した臨床基準が必要であることから、小児患者における新しい診断基準等は定められていない[資料5.4: 023]。なお、2001 年に

米国及び欧州の集中治療学会が共同で作成した敗血症の旧定義には小児の診断基準が記載されており、「炎症の症状や所見＋高／低体温（直腸温＞38.5℃ または＜35℃）、頻脈（低体温では認められないことあり）＋以下の1つ以上の臓器機能障害を示す徴候（意識の変調、低酸素、乳酸値の上昇、反跳脈）」としている[資料5.4: 028]。

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―では、原発巣が不明又は不確定な状況下での初期の抗菌薬治療を行うことが示されている[資料5.4: 019]。敗血症は、患者背景（年齢、基礎疾患、地域、発症場所）を考慮し、原因菌を推定し、速やかに empiric therapy を行う。empiric therapy の第一選択としては、原因菌判明までは *S. aureus* とグラム陰性菌を広くカバーするβ-ラクタム系抗菌薬と MRSA が否定できない場合の抗 MRSA 薬の投与が推奨されており、原発巣、原因菌が明らかになった後に臨床的に効果の高い抗菌薬に変更する（de-escalation）としている。

海外の治療に関しては、敗血症の診療に関する国際ガイドライン「Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016」に示されており、感染の原因微生物と感染部位の特定を行うために、抗菌薬治療を開始する前に適切な微生物学的培養を行うこととし、抗菌薬の治療は、1種類以上の広域スペクトラム抗菌薬による empiric therapy を推奨している。また、empiric therapy の選択は、患者の病歴、臨床状態、及び地域の疫学的因子を考慮すること、カルバペネム又はβ-ラクタム系抗菌薬が用いられており MRSA の危険因子が存在する場合に、VCM、TEIC 等の抗 MRSA 薬を選択することとしている[資料5.4: 029]。なお、本ガイドラインでも小児患者特有の診断や治療については述べられていない。

以上のように、小児の敗血症の診断方法も含めて、国内と海外の医療環境に大きな違いはみられなかった。また、敗血症の抗菌薬治療では、患者背景等を考慮し empiric therapy として広域スペクトラムのβ-ラクタム系抗菌薬に加えて、抗 MRSA 薬の投与は必要な場合に選択されていることから、国内と海外で診断、治療に大きな違いはみられなかった。

2.5.1.4.4　　複雑性皮膚・軟部組織感染症

2.5.1.4.4.1　　疾患及び疫学

SSTI は、皮膚及びその下の皮下組織又は筋膜を含む様々な病理学的状態を包含しており、単純な表在性感染症から重度の壊死性感染症まで様々な病態が含まれる。国内における SSTI の分類は、MRSA 感染症の治療ガイドライン 改訂版2019に示されている[資料5.4: 004]。SSTI は、直接皮膚に細菌が感染したもので、化膿球菌によるものが多いことから単純性皮膚・軟部組織感染症とされるが、このほか、創傷、熱傷、褥瘡などすでに皮膚損傷があった部位に細菌感染を起こしたものを cSSTI とした。また、治療の観点から経口又は外用の抗菌薬で治療可能な表在性、抗菌薬の点滴が必要となる深在性とに区別することも可能とされている。例えば、単純性皮膚・軟部組織感染症は、原因菌、病変部位とその深さといった臨床像に基づき、毛包炎、膿痂疹、よう、せつ、丹毒、蜂窩織炎等の病態に分類されている。cSSTI は、合併症や感染症の程度等が混在した定義であるが、感染部位が比較的深層部で生じる感染で、皮膚組織深部に広がる膿瘍、皮膚潰瘍の感染、

外傷に伴う感染、褥瘡感染、熱傷部感染、糖尿病性足感染、手術部位感染等があるとされている。

海外における SSTI の分類は、FDA の「皮膚・軟部組織感染症の抗菌薬に対する臨床評価ガイドライン」及び IDSA の「MRSA 感染症の診療ガイドライン」に示されている。1998年に公開された FDA の「皮膚・軟部組織感染症の抗菌薬に対する臨床評価ガイドライン」では、臨床試験において新規抗菌薬の有効性を評価する目的で、SSTI を cSSSI と非複雑性皮膚・軟部組織感染症（uSSSI）の2つに分類・定義した。なお、本ガイドラインでは、Skin and skin structure infections（SSSI）は SSTI と同義語であることが述べられている。uSSSI には、蜂窩織炎、単純性膿瘍、膿痂疹、せつ等の表在性感染症及び外科的処置のみで処置可能な感染症としている。一方、cSSTI は、壊死性感染症、感染性潰瘍、感染性熱傷、膿瘍等の深部軟部組織感染症及び大きな外科的処置を必要とする広範囲の感染症としている[資料5.4: 030]。さらに2013年に FDA は、cSSSI に対する臨床開発をより促進させるために、蜂窩織炎／丹毒、創傷感染、及び広範囲の皮膚膿瘍を ABSSSI として新たに定義した[資料5.4: 031]。また、2011年に IDSA が公表した「MRSA 感染症の診療ガイドライン」では、cSSTI を深在性軟部組織感染症、外傷及び手術創の感染、広範囲の膿瘍、蜂窩織炎並びに感染性潰瘍及び熱傷としている[資料5.4: 017]。一方、uSSSI に関しては、明確な記載はない。

国内の SSTI の起炎菌については、半数近くを *S. aureus* が占めており、このうち20～40%が MRSA である。世界的に市中感染型の MRSA による SSTI がみられるようになったことに伴い、国内の皮膚科領域の SSTI から分離される MRSA は、入院、外来を問わず、ほとんどが市中感染型の MRSA である可能性があるとされている[資料5.4: 004]。しかし、国内小児の cSSTI に関して、疫学調査としてまとめられた報告は無かった。一方、海外の SSTI の起炎菌については、2008年から2013年の米国の複数の医療機関における SSTI から分離された検体のうち、MRSA は 50.5% であった[資料5.4: 032]。

このように、小児 cSSTI の疫学の違いについては評価できなかったが、国内と海外のいずれも小児において SSTI に特有の疾患の定義はなく、各疾患の分類・定義については、国内と海外で大きな違いはないと考えられる。

2.5.1.4.4.2　　診断・治療

国内における SSTI の診断は、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン（2017年）、JAID/JSC 感染症治療ガイド2019、及び MRSA 感染症の治療ガイドライン 改訂版2019に示されている[資料5.4: 033] [資料5.4: 034] [資料5.4: 004]。いずれのガイドラインにおいても、診断及び評価方法は、病変の深さと病変部の感染症状（発赤、水疱、硬結、腫脹、疼痛、熱感等）、cSSTI の場合には感染局所の炎症所見のほかに、発熱（あるいは低体温）、血圧低下、白血球数増加、C 反応性タンパク（CRP）増加等の全身所見の評価も行う。起炎菌の同定を行う場合には、膿瘍があれば、膿、浸出液の培養、膿瘍が無ければ、生検組織片や吸引組織液の培養を行う。また、蜂窩織炎や丹毒の際には血液培養を行う場合もある。感染部位の深さや広がりを把握する上でコンピュータ断層

診断装置（CT）、磁気共鳴画像診断装置（MRI）等の画像診断も有用とされている。海外では、IDSAにより「皮膚・軟部組織感染症の診断・治療に関する診療ガイドライン」が示されており、診断及び評価方法は国内と概して同様であった[資料5.4: 018]。なお、小児に特化した診断基準は、国内及び海外のガイドラインのいずれにおいても示されていない。

国内における SSTI の一般的な治療については、JAID/JSC 感染症治療ガイド2019、特に MRSA 感染症については、MRSA 感染症の治療ガイドライン 改訂版2019に示されている[資料5.4: 034] [資料5.4: 004]。浅在性皮膚・軟部組織感染症は、抗菌薬の外用又は内服で十分のことが多く、 重症でない限り、SSTI に抗 MRSA 薬を投与する必要はあまりない。褥瘡や皮膚潰瘍では、外科的デブリドマンや抗菌作用を有する抗潰瘍薬で創面の清浄化を行う。SSTI の患者で、MRSA が分離された場合は、入院、外来を問わず市中感染型の MRSA の可能性が高いため、中等症以下であれば、スルファメトキサゾールートリメトプリム（ST） 合剤、ミノサイクリン（MINO）を投与する。またカルバペネム系薬、ファロペネム、キノロン系薬が有効なことも少なくない。膿瘍を形成している場合は、切開やドレナージが必要で、重症化と遷延化の防止及び治療期間の短縮、手術創瘢痕の軽減の目的で抗菌薬の全身投与が勧められる。 重症例、全身症状を伴う SSTI で MRSA 感染症が疑われる場合は、ただちに抗 MRSA 薬の投与を行うこととしている。その場合の治療選択肢として、VCM、LZD、ダプトマイシン が推奨されており、代替の選択肢は TEIC 又は ABK とされている。

cSSTI の治療には、ドレナージ・デブリドマン等の外科的な治療も考慮し、MRSA が検出された場合に抗菌薬は VCM、LZD、TZD、ダプトマイシン を選択する。また、手術部位感染では発熱、創部の紅斑、硬結がみられる際には縫合創を開放し、ドレナージを行い、手術部位感染に対する抗菌薬投与の適応と判断される臨床症状（体温≧38°C、白血球数≧12,000 μ/mL、発赤、硬結、腫脹が≧75 cm^2、紅斑や硬結の広がりが創縁より≧5 cm、皮膚の壊死）がみられた場合に抗菌薬を投与することとしている。

海外における治療は、2014年に IDSA は「皮膚・軟部組織感染症の診断・治療に関する診療ガイドライン」を更新し、非化膿性（壊死性感染、蜂窩織炎、丹毒）と化膿性（せつ、よう、膿瘍）、重症度（軽度、中等度、重度）による分類とそれに基づく推奨される治療方法と手術部位感染の治療方法について示している[資料5.4: 018]。

以上のように、症状や重症度に応じた治療介入を行うこと、及び MRSA による SSTI に対する抗 MRSA 薬の治療介入の考え方は、国内外で概ね同様であった。以上より SSTI の診断方法も含めて、国内外の医療環境に大きな違いはみられない。

2.5.1.5　　本剤の開発意義

MRSA 感染症の治療選択肢は、成人に比べて小児では限定されている。VCM は、使用経験が豊富であり、国内の MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019年では、菌血症及び SSTI の小児に対する第一選択薬として VCM を推奨しているが、VCM は有効性を確保し、腎毒性の副作用の発現を避けるために TDM を実施し、用法・用量の調節を行う必要がある。また、VCM に対して

耐性を示すMRSAが希に報告されている。LZDはSSTIの代替薬として位置づけられているが、長期投与に伴い血小板減少の頻度が増加することが報告されている[資料5.4: 004]。

これらのことから、小児の用法・用量が確立した新たな作用機序に基づくMRSA感染症に対する抗菌薬が新たな選択肢として必要とされている。ダプトマイシンは、小児の*S. aureus*による菌血症及びcSSTIに対する治療薬として、米国及びEUで承認されており、安全かつ利便性の高い治療薬として臨床現場で用いられている。さらに、MRSA感染症の治療ガイドラインでは、未承認であるものの既に小児へのダプトマイシンの投与が推奨されており、医療上のニーズが高いと考えられる。

ダプトマイシンの小児に対する適応を国内でも取得することにより、MRSA感染症に対する治療選択肢を広げることが可能となる。また、ダプトマイシンは、TDMが不要で1日1回の点滴静注で投与可能であることから、小児の身体的負担及び医療従事者の労働負担軽減といったベネフィットが期待される。

以上のように、日本人小児患者に対する適応を有する新たな抗MRSA薬としてダプトマイシンに対する医療上の必要性は高い。

2.5.1.6　　臨床開発計画

国内及び海外におけるダプトマイシンの小児の効能・効果及び用法・用量を支持する臨床開発計画の概要を以下に示す。また、国内での製造販売承認申請のために利用した臨床試験の一覧を[表 2.5-3]に示す。

2.5.1.6.1　　海外の開発計画・承認状況

2.5.1.6.1.1　　海外の小児に対する効能・効果及び用法・用量に関する開発計画・承認状況

海外で非日本人小児（1歳以上17歳以下）適応の開発は、Cubist社により進められ、非日本人成人における承認用量投与時と同程度の曝露量が得られる各年齢区分別の至適用量を推定し、その用量における安全性、薬物動態及び有効性を検討することを目的として進められた。グラム陽性菌に感染した又は疑われた非日本人小児患者を対象とした3つの第I相臨床試験（028試験、023試験、018試験）及びグラム陽性菌によるcSSTIの非日本人小児患者を対象とした第IV相臨床試験（017試験）の成績は、小児のcSSTIの効能・効果及び用法・用量の承認のために海外規制当局へ提出され、EU及び米国にてそれぞれ2015年11月及び2017年3月に承認された。その後、小児の菌血症の効能・効果及び用法・用量の承認のために*S. aureus*による菌血症を有する1～17歳の非日本人小児患者を対象とした第IV相試験（005試験）の成績を提出し、小児患者（1～17歳）を対象とした*S. aureus*による菌血症の効能・効果及び用法・用量は、米国及びEUにてそれぞれ2017年9月及び2017年11月に承認された。

2.5.1.6.2　　国内の開発計画

海外ではこれまでに非日本人小児患者で実施した試験結果より、非日本人成人における承認用

量投与時と同程度の曝露量が得られる小児の疾患別・年齢層別の臨床用量が設定されていることから、それらの用法・用量を用いて日本人小児患者におけるダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を確認する第Ⅱ相試験（029試験）を計画し、医薬品相談を踏まえて試験を開始した。

2.5.1.6.2.1　規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.6.2.1.1　国内規制当局（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の助言

[redacted]を示した上で、[redacted]について助言を得るために、20[redacted]年（平成[redacted]年）[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を実施した。

機構側の意見として、「[redacted]は受入れ可能であること」及び「[redacted]」との助言を受けた。

029試験開始後、目標例数の20例を組み入れるために、治験実施医療機関16施設で18例まで組み入れてきた。しかし、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が急速に拡大したことより、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]において[redacted]。

2.5.1.6.2.2　海外データの利用可能性

臨床データパッケージを構築するにあたり、海外データの利用に関して、以下のように検討・評価した。

- 国内外のサーベイランス研究において、MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性に国内外で大きな違いはみられず、経年的な変化も見られなかった。029試験で収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性についても、これらのサーベイランスデータと大きな違いはみられなかった[2.7.2.4項]。
- 小児の敗血症及び cSSTI の診断並びに MRSA の抗菌薬治療など、国内外で医療環境に大きな差はみられなかった[2.5.1.4.2項] [2.5.1.4.3項] [2.5.1.4.4項]。
- 日本人成人患者と非日本人成人患者で薬物動態に明らかな差が無く、ダプトマイシンの作用機序からも人種、民族の影響は無いことが想定される。
- 非日本人小児患者の用法・用量は、非日本人成人患者に承認用量を投与した時と同程度の曝露が得られるように各年齢区分の至適用量を推定し、臨床試験でその用量における安全性、薬物動態及び有効性が確認されている。
- グラム陽性球菌による菌血症又は cSSTI の日本人小児患者に、海外で承認済みの年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量の分布は、非日本人小児患者でみ

られた曝露量の分布及び日本人成人患者における曝露量の分布のいずれの範囲内にも概ね含まれていた[2.7.2.3.5項]。

- 評価資料とした国内029試験は、非盲検、非対照試験として、また、海外017試験及び005試験は評価者盲検、実薬対照並行群間比較試験としてそれぞれ実施したが、主な選択基準（対象菌種は除く）、除外基準、評価項目等は概ね同様であり、試験で用いられたダプトマイシンの 用法・用量も同じであった。

以上、ダプトマイシンの日本人小児患者の薬物動態、有効性及び安全性は非日本人小児患者と特に差異はないと考えられ、海外の小児臨床試験成績の利用を支持していると考えている。

2.5.1.6.3　　臨床データパッケージ

国内における MRSA による「菌血症、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」を申請効能・効果として、日本人小児患者に対するダプトマイシンの新用法・用量の開発の臨床データパッケージを[表 2.5-3]に示す。

臨床データパッケージは、日本人小児患者の安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的に日本人小児患者を対象として実施した第II相試験（029試験）、非日本人小児患者を対象とした3つの海外第 I 相試験及び2つの海外第IV相試験を評価資料とした。また、小児患者の安全性評価のために、非日本人の1～17歳のグラム陽性菌による急性血行性骨髄炎患者を対象とした海外006試験を、本申請での参考資料とした。なお、臨床データパッケージの構築においては、海外の小児臨床試験の利用についての検討・評価を踏まえ、小児の用法・用量及び有効性を支持する試験を評価資料とした[2.5.1.6.2.2項]。

海外の小児患者を対象とした試験では、各感染症疾患の原因菌を MRSA に限定せず、グラム陽性菌又は *S. aureus* を対象菌種として実施した。国内におけるダプトマイシンの効能・効果の適応菌種は MRSA であること、[2.5.1.4.2項]、[2.5.1.4.3項]、[2.5.1.4.4項]に述べたように、成人と小児で各適応疾患の病態及び治療等が大きく異ならないこと、並びに MRSA による敗血症及び cSSTI の有効性を支持していることから、成人の適応症で評価済みの日本人成人患者を対象とした試験成績（002試験）も参照した [1.13.1.3.1項]。

表 2.5-3　臨床データパッケージ

試験の種類	試験デザイン	対象	主な目的	治験薬 用法・用量	被験者数 （投与群ごとの割付例数）
評価資料（国内）					
第Ⅱ相 029試験	単群、非盲検	グラム陽性球菌による1～17歳の菌血症又はcSSTIの日本人小児患者	安全性、有効性及び薬物動態の評価	DAP群：1日1回点滴静注 菌血症 （点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分） 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳： 9 mg/kg 1～6歳：12 mg/kg cSSTI （点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分） 12～17歳：5 mg/kg 7～11歳：7 mg/kg 2～6歳：9 mg/kg 1～2歳未満：10 mg/kg	DAP群：18 （菌血症：4、cSSTI：14）
評価資料（海外）					
第Ⅰ相 028試験	非盲検	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～17歳の非日本人小児患者	単回投与における薬物動態、安全性及び忍容性の検討	DAP 4 mg/kgを30分かけて点滴静注	第1群（12～17歳）：8 第2群（7～11歳）：8 第3群（2～6歳）：9
第Ⅰ相 023試験	非盲検	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～6歳の非日本人小児患者	単回投与における薬物動態、安全性及び忍容性の検討	DAP 8 mg/kg又は10 mg/kgを1時間かけて点滴静注	第1群 （8 mg/kg）：6 第2群 （10 mg/kg）：6
第Ⅰ相 018試験	非盲検	細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の感染予防投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の非日本人小児患者	単回投与における薬物動態、安全性及び忍容性の検討	DAP 4 mg/kg（第2群及び第3群）又は6 mg/kg（第1群）を30分かけて点滴静注	第1群（生後13～24ヵ月）：7 第2群（生後7～12ヵ月）：8 第3群（生後3～6ヵ月）：9
第Ⅳ相 017試験	非盲検 （評価者盲検） 実薬対照 無作為化	グラム陽性菌によるcSSTIの1～17歳の非日本人小児患者	安全性、有効性及び薬物動態の評価	DAP群： 1日1回点滴静注（点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分）12～17歳：5 mg/kg 7～11歳：7 mg/kg 2～6歳：9 mg/kg 1～2歳未満：10 mg/kg 標準治療群： VCM、CLDM又は半合成ペニシリン（nafcillin、MPIPC又はクロキサシリン）	DAP群：263 標準治療群：133
第Ⅳ相 005試験	非盲検 （評価者盲検） 実薬対照 無作為化	*S. aureus*による菌血症の1～17歳の非日本人小児患者	安全性、有効性及び薬物動態の評価	DAP群： 1日1回点滴静注（点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分） 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg	DAP群：55 標準治療群：27

試験の種類	試験デザイン	対象	主な目的	治験薬 用法・用量	被験者数 （投与群ごとの割付例数）
				1～6歳：12 mg/kg 標準治療群： VCM、CLDM、半合成ペニシリン（nafcillin、MPIPC又はクロキサシリン）又は第一世代セファロスポリン	
参考資料					
第Ⅲ相 006試験	二重盲検 実薬対照 無作為化	グラム陽性菌による1～17歳の急性血行性骨髄炎の非日本人小児患者	安全性、有効性及び薬物動態の評価	DAP群： 1日1回点滴静注（点滴時間：60分） 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 2～6歳：12 mg/kg 1～2歳未満：12 mg/kg 実薬対照群： VCM（又は同種・同効薬）又はnafcillin（又はβ-ラクタム系の同種・同効薬）	DAP群：75 実薬対照群：74
CLDM：クリンダマイシン、cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP：ダプトマイシン、MPIPC：オキサシリン、VCM：バンコマイシン					

2.5.1.7　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

なお、国内029試験の試験実施期間（最終症例の試験参加期間のみ）に COVID-19のパンデミックが発生したが、029試験の薬物動態、有効性及び安全性評価には重大な影響はなかった[資料5.3.5.2: P029]［9.8 項、10.2 項］。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

ダプトマイシンの小児患者への適応取得のための新規製剤は開発していない。日本人を含む小児患者を対象とした臨床試験では、有効成分として1バイアル中にダプトマイシンを500 mg（表示量）含有する凍結乾燥製剤を用いた。本剤は成人患者に対して現在本邦で承認されているキュビシン®静注用350mg と同じ組成である。したがって、一変申請にあたり生物薬剤学的な特性を検証する試験は実施しなかった。

小児患者を対象とした臨床試験7試験の生体試料中ダプトマイシン濃度測定には確立された測定法を用いた。その分析法の背景及び概観を[2.7.1.1 項]に要約する。

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

小児患者におけるダプトマイシンの臨床薬理は、グラム陽性菌又は細菌感染症（確定又は疑い）の非日本人小児患者を対象とした第I相試験（3試験）（028試験、023試験及び018試験）、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）の非日本人小児患者を対象とした第IV相試験（017試験）、*S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者を対象とした第IV相試験（005試験）並びにグラム陽性球菌による cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者を対象とした第II相試験（029試験）より得られたデータに基づき評価した。非日本人小児患者より得られた薬物動態データに基づき母集団薬物動態解析を実施し、ダプトマイシンを投与した際の薬物動態の特性及び薬物動態に及ぼす内因性要因の影響を検討した[2.7.2.2.7.1項]。また、ダプトマイシンの投与により、成人にて血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の増加傾向がみられたことから（[1.13.1.3.1項] 2.7.2項）、非日本人小児患者における曝露量と CPK の関係を評価するため、曝露－応答解析を実施した[2.7.2.3.7.1項]。なお、菌血症に対する用量と同一用量のダプトマイシンを投与したグラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の非日本人小児患者を対象とした第III相試験（006試験）にて、臨床薬理学的評価は実施しなかったが、ダプトマイシンの安全性を評価した[2.7.4.7項]。

cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者を対象とした第 II 相試験（029試験）の用法・用量には、海外で承認されていた年齢に基づく小児患者の用法・用量を用い、本試験にて日本人小児患者における薬物動態を評価した。非日本人小児患者における用法・用量が日本人小児患者にも適応可能であることを確認するために、cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者及び非日本人小児患者を対象とした2試験（017及び005試験）より得られた曝露量［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（AUC0-24hr）及び最高血漿中濃度（Cmax）］を統合解析し、日本人と非日本人小児患者における曝露量の類似性を視覚的に評価した[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項]。さらに、cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者と日本人成人患者の曝露量の類似性も視覚的に評価した[2.7.2.3.5.1.2項] [2.7.2.3.5.2.2項]。また、日本人小児患者における曝露量と CPK の関係を探索的に評価した[2.7.2.3.7.2項]。029試験で検討した日本人小児患者の例数は両適応症及びいずれの年齢群においても限られていることから、日本人小児患者における用法・用量の適切性は、これまでの成人及び小児患者より得られている薬物動態、有効性及び安全性データも含め総合的に判断した[2.7.2.1.3.4項]。

2.5.3.1　ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理学的プロファイル

2.5.3.1.1　非日本人小児患者

非日本人小児患者に、ダプトマイシンの4 mg/kg を投与した際の曝露量[2.7.2.2.1項] [2.7.2.2.3項]は、非日本人健康成人と比べておおむね低かった。このため、非日本人小児患者における用法・用量は、成人患者にて有効性及び安全性が確認されている曝露量と同程度の曝露量が得られると想定された年齢に基づく用法・用量を設定した。

非日本人小児患者（2～6歳）にダプトマイシンの4～10 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの曝露量は、おおむね用量に比例して増加した[2.7.2.3.2項]。ダプトマイシンの曝露量は単回点滴静注［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（AUC0-∞）］と反復点滴静注（AUC0-24hr）でほぼ同様であることから、ダプトマイシンの薬物動態は時間依存性を示さず線形であることが示唆される[2.7.2.3.3項]。ダプトマイシンの蛋白結合率は高く、その値は非日本人小児患者のすべての年齢群でほぼ同様であった。さらに、非日本人健康成人の蛋白結合率と同程度であることから、蛋白結合率は年齢に依存しないことが示された[2.7.2.3.1.2項]。非日本人小児患者におけるダプトマイシンの主要な排泄経路は腎排泄であり、尿中排泄率は各年齢群でおおむね類似していた。さらに、ダプトマイシンの尿中排泄率は、非日本人健康成人と非日本人小児でおおむね同程度であった[2.7.2.3.1.4項]。

このように、非日本人小児患者と非日本人成人におけるダプトマイシンの体内動態に臨床的な違いは認められず、非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で投与した際の曝露量と非日本人成人患者における曝露量はおおむね同程度であったことから[2.7.2.3.5.1.1項] [2.7.2.3.5.2.1項]、非日本人成人より得られたダプトマイシンの薬物動態並びに内因性及び外因性要因に関する成績は非日本人小児患者にも適応可能と考える。

第I相試験（028試験、023試験及び018試験）並びに第IV相試験（017試験）から得られたデータに基づき、非日本人小児患者を対象とした母集団薬物動態モデルを構築した（日本人データは含まず）。ダプトマイシンの母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルを用い、中央コンパートメントのクリアランス及び分布容積に対して体重に基づくアロメトリックスケーリング及び成熟関数（月経後年齢：PMA）を組み込んだ2-コンパートメントモデルにて行った[2.7.2.2.7.1.1項]。その結果、体重と PMA が有意な共変量であり、PMA を含む体重に基づくアロメトリックスケーリングは、非日本人小児患者におけるダプトマイシンの薬物動態を適切に記述することが示された。

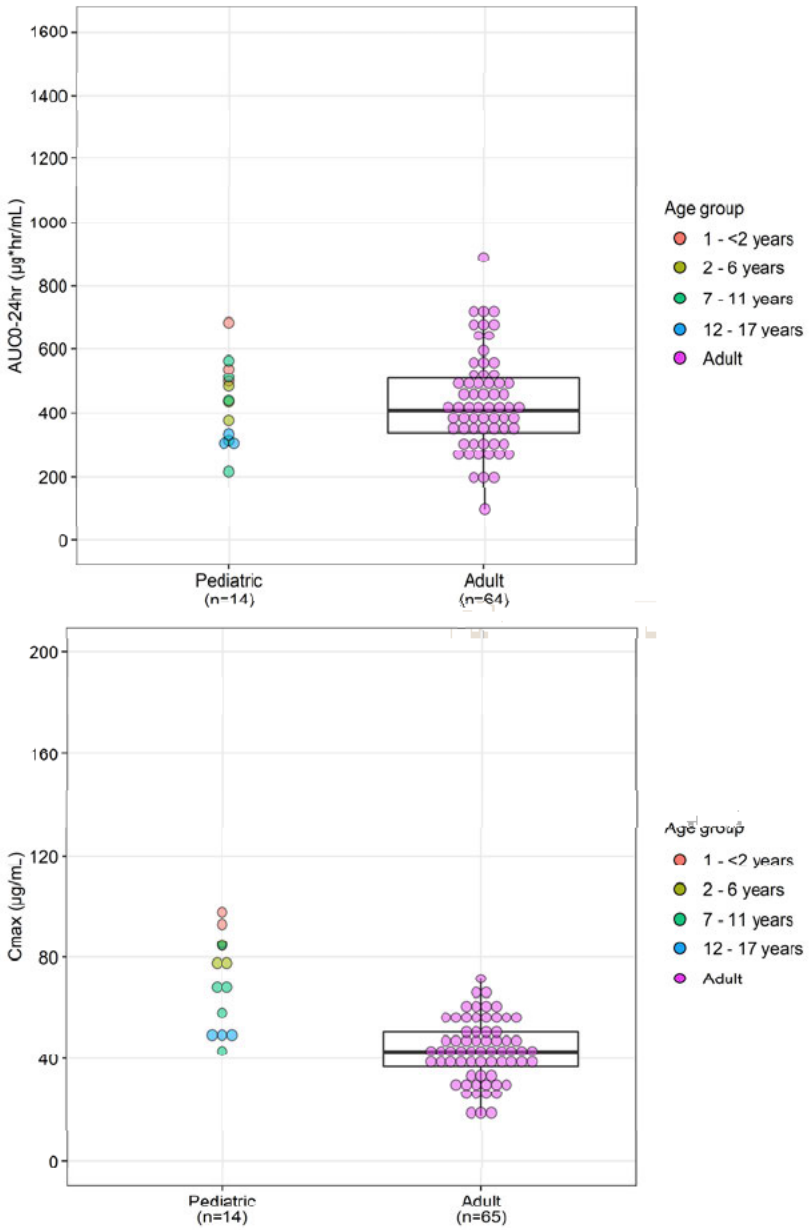
非日本人小児患者におけるダプトマイシンの曝露量と CPK との関係は、線形回帰モデルを用い、cSSTI（017試験）及び菌血症（005試験）の非日本人小児患者の統合データに基づき、探索的に評価した。その結果、ダプトマイシンの定常状態での AUC0-24hr 及び最低血漿中濃度（Cmin）と CPK との間に相関は認められなかった[2.7.2.3.7.1項]。

2.5.3.1.2　日本人小児患者

cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者（029試験）における用法・用量は、非日本人小児患者における用法・用量と同じであるが、これは海外で承認された年齢に基づく小児患者の用法・用量を

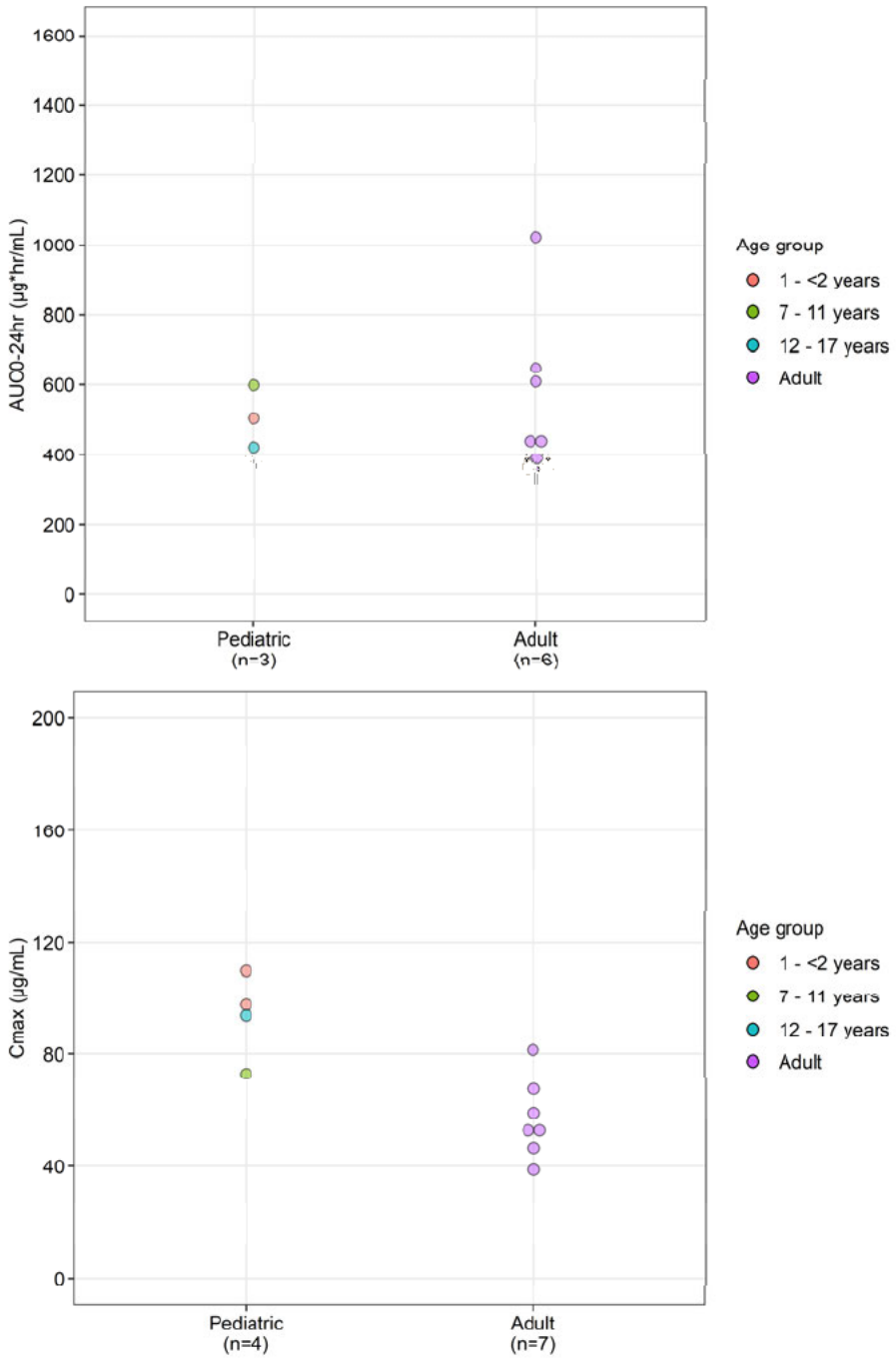
日本人小児患者に投与した際の曝露量が日本人成人患者及び非日本人小児患者の曝露量と類似すると想定されたことから、選択した[2.7.2.1.3.3項]。日本人小児患者を対象とした029試験の結果、日本人小児患者における曝露量は、日本人成人患者における曝露量とおおむね類似しており[2.7.2.3.5.1.2項] [2.7.2.3.5.2.2項] [図 2.5-1][図 2.5-2]、さらに非日本人小児患者とも同様であった[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項][図 2.5-3][図 2.5-4]。また、日本人小児患者における曝露量は、日本人成人患者及び非日本人小児患者における曝露量とおおむね類似していたことより、日本人成人患者及び非日本人小児患者より得られたダプトマイシンの薬物動態並びに内因性及び外因性要因に関する成績は日本人小児患者にも適応可能と考える。さらに、cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者におけるダプトマイシン曝露量［AUC0-24hr 及び投与終了後12時間の血漿中濃度（C12hr）、029試験では C12hr のデータが利用可能であった］と CPK との関係を検討した結果、cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者におけるダプトマイシン曝露量と CPK の間に明らかな関係は認められなかった[2.7.2.3.7.2項]。

図 2.5-1　cSSTI の日本人小児患者（1～17 歳）と日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較



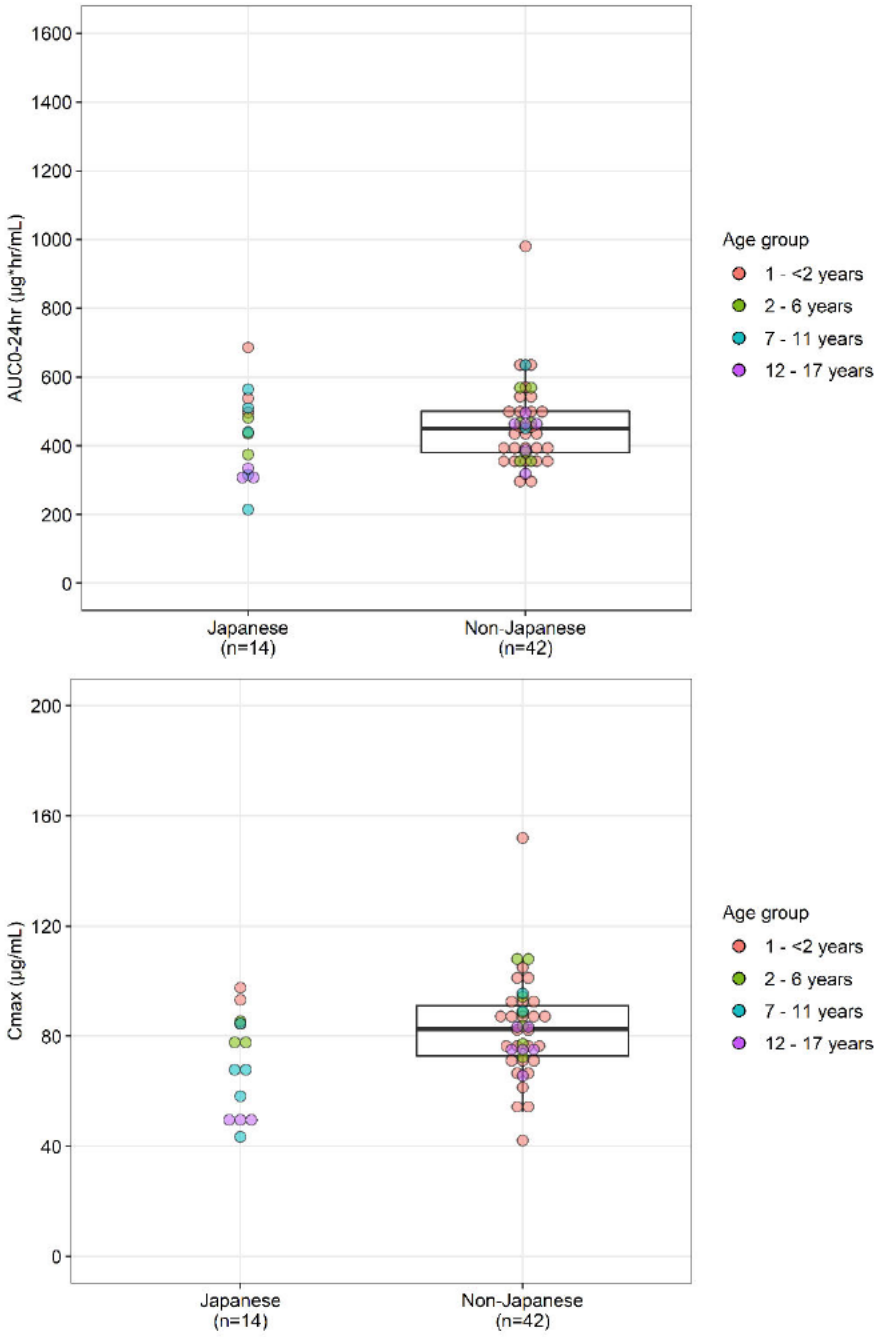
丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～2歳未満の日本人小児患者（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳の日本人小児患者（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の日本人小児患者（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）、日本人成人患者（4 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、日本人小児患者及び日本人成人患者のいずれもノンコンパートメント解析より算出した。
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Figure 1

図 2.5-2　菌血症の日本人小児患者（1～17 歳）と敗血症等の日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較



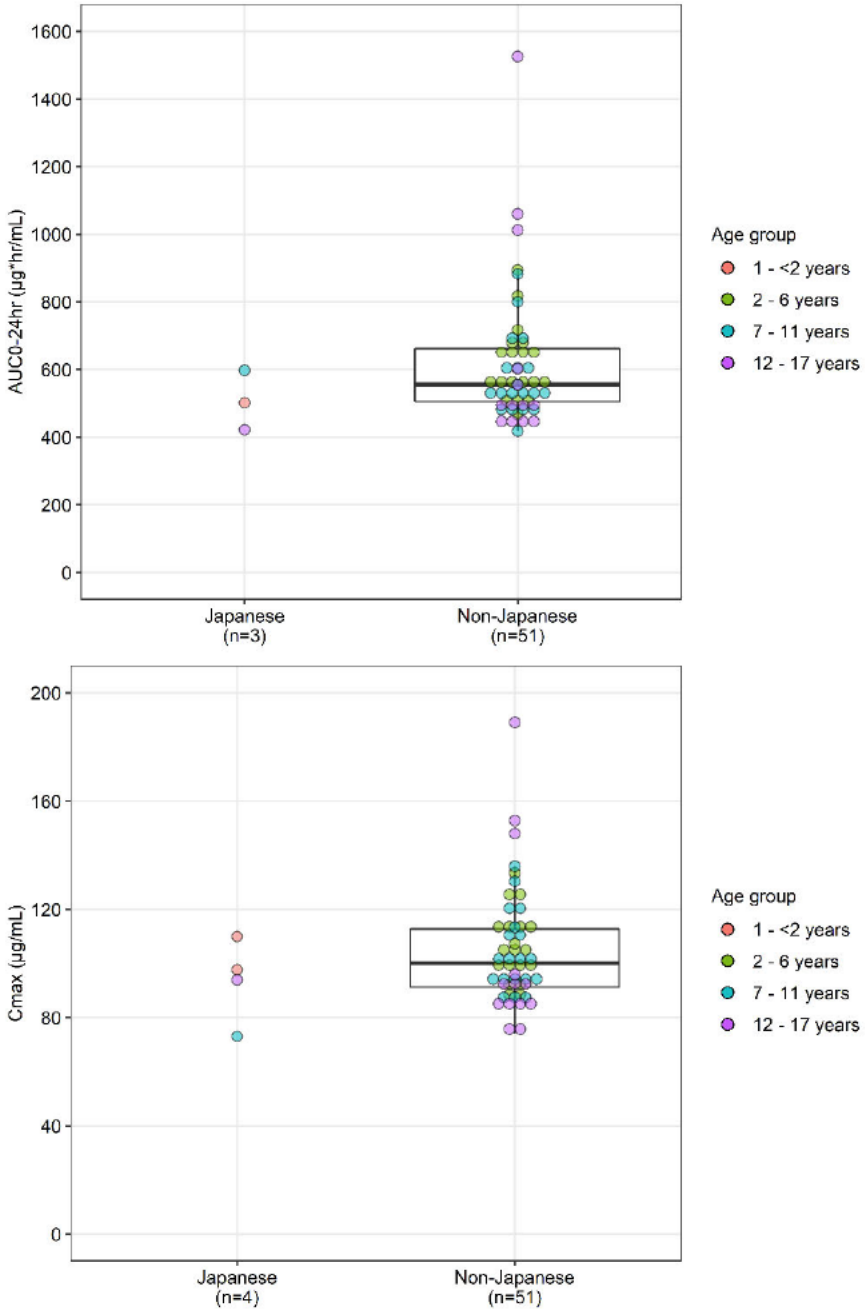
丸印は個別値を示す。
用法・用量：1～2歳未満の日本人小児患者（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の日本人小児患者（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、日本人成人患者（6 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、日本人小児及び日本人成人患者のいずれもノンコンパートメント解析より算出した。
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Figure 2

図 2.5-3　cSSTI の日本人小児患者（1～17 歳）と非日本人小児患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較



丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～2歳未満の小児患者（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳の小児患者（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の小児患者（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは日本人及び非日本人小児患者で、それぞれノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析より算出した。
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Figure 3

図 2.5-4　菌血症の日本人小児患者（1～17 歳）と非日本人小児患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax の比較



丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～6歳の小児患者（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の小児患者（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは日本人及び非日本人小児患者で、それぞれノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析より算出した。
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Figure 4

2.5.3.2　ダプトマイシンの MRSA 臨床分離株に対する国内外のサーベイランス研究

2.5.3.2.1　2012年から2017年の日本におけるサーベイランス

日本で実施された *in vitro* のサーベイランスでは、ダプトマイシン及び他の抗菌薬に対する MRSA 臨床分離株の5年にわたる感受性変化の動向が報告された。

2012年から2017年に分離されたすべての血液由来 MRSA（500株）及び皮膚関連組織由来 MRSA（1,000株）に対する最小発育阻止濃度（MIC）を基に算出されたダプトマイシンの分離株の90%を阻害する最小発育阻止濃度（MIC_{90}）は0.5 µg/mL であった。ダプトマイシンに対する MRSA の感受性は5年間の調査期間にわたり一貫しており、変化がみられなかった。血液由来 MRSA 及び皮膚関連組織由来 MRSA に対するダプトマイシンの MIC（幾何平均値）は、測定した他の抗菌薬（バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン）と比較して最も低かった。アルベカシンを除き測定したすべての抗菌薬の感性率は100%であり、非感性、中等度耐性又は耐性に分類されるものはなかった[資料5.3.5.4.2: 04TVYN]。

2.5.3.2.2　MRSA 臨床分離株の感受性における国内外の比較

2017年から2019年に海外で収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性が STAR surveillance program で評価された。その結果、年ごと及び地域ごとに集計した MRSA 臨床分離株に対するダプトマイシンの MIC_{90}は0.5 µg/mL 以下であった[資料5.3.5.4.3: 04WJVJ] [資料5.3.5.4.4: 056MDY] [資料5.3.5.4.5: 05HCVY] [資料5.3.5.4.6: 05HCVZ]。

国内外のサーベイランス研究において、MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性に国内外で大きな違いはみられず、経年的な変化もみられなかった。029試験[資料5.3.5.2: P029]で収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性についても、これらのサーベイランスデータと大きな違いはみられなかった。