2.5.4　　有効性の概括評価

日本人成人患者に対して承認されたダプトマイシンの適応症のうち、感染性心内膜炎を除く、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、並びにびらん・潰瘍の二次感染に対する小児患者でのダプトマイシン点滴静注の適応を裏付ける資料として、[表 2.5-4]に示す国内第 II 相試験（029試験）、海外第 IV 相試験（017試験、005試験）に組み入れられた小児患者（1歳以上17歳以下）から得られたデータに基づき、ダプトマイシンの有効性を評価した。ただし、これらの試験では、有効性評価は主要目的ではなく、正式な仮説検定は計画されていなかった。

これらの試験で用いられた小児患者の各感染症に対するダプトマイシンの用法・用量は、成人患者に対する承認用法・用量（日本人と非日本人で同一の用法・用量）を成人患者に投与した際と同程度のダプトマイシンの曝露量が得られると予測された、年齢に基づく用法・用量であった[表 2.5-4]。なお、日本人と非日本人にかかわらず、この年齢に基づくダプトマイシンの用法・用量を小児患者に投与した際に確認されたダプトマイシンの曝露量は成人患者に承認用法・用量のダプトマイシンを投与した際に観察されるものと概して同程度であった。また、年齢に基づくダプトマイシンの用法・用量を投与した際のダプトマイシンの曝露量は、日本人と非日本人の小児患者の間で概して類似していた[2.7.2.3.5 項] [2.5.3.1 項]。さらに、ダプトマイシンは、ヒトの酵素や受容体等ではなく、グラム陽性菌の細胞膜に結合して膜電位の脱分極を誘導し、DNA、RNA 及び蛋白質の合成を阻害することにより殺菌作用を示すこと[2.6.1 項]、ダプトマイシンに対する薬剤感受性は国内外の MRSA 臨床分離株で同様であり[2.7.2.4.1 項]、更に、MRSA 感染症の診断及び治療の医療環境に国内外並びに成人及び小児患者間で大きな違いがないこと等から[2.5.1.4.2.2 項]、[2.5.1.4.3.2 項]、[2.5.1.4.4.2 項]、日本人小児患者対象の029試験で示された MRSA 感染症に対するダプトマイシンの有効性結果に加え、非日本人の小児患者を対象とした017試験及び005試験で得られた臨床試験結果を本一変申請資料として利用できると考えた。また、日本人の成人患者における適応症の根拠となった臨床試験成績も、ダプトマイシンの有効性を含め、日本人小児患者におけるダプトマイシンの使用を支持するエビデンスになると考えた[2.5.1.6.3 項]。

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

資料の分類 試験番号	試験 デザイン	対象	治験薬の用法・用量／投与期間	被験者数
評価資料 029 [資料 5.3.5.2: P029]	国内第Ⅱ相、 多施設共同、 単群、 非盲検試験	グラム陽性球菌による cSSTI の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回、5～14日間点滴静注 （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	MITT 集団 （そのうち、MRSA 感染患者） 14 (7)
		グラム陽性球菌による菌血症の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回、5～42日間点滴静注 （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 2～6歳：12 mg/kg 1～2歳未満：12 mg/kg	MITT 集団 （そのうち、MRSA 感染患者） 4 (1)
評価資料 017 [資料 5.3.5.1.1: P017]	海外第Ⅳ相、 多施設共同、 無作為化、 評価者盲検、 実薬対照 比較試験	グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の非日本人患者	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： バンコマイシン、クリンダマイシン又は半合成ペニシリン（nafcillin、オキサシリン又はクロキサシリン） ／最長14日間	ITT 集団 （そのうち、MRSA 感染患者） DAP 群：257 (97) 標準治療群：132 (46)
評価資料 005 [資料 5.3.5.1.2: P005]	海外第Ⅳ相、 多施設共同、 無作為化、 評価者盲検、 実薬対照 比較試験	*S. aureus* による菌血症の1～17歳の非日本人患者	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 1～6歳：12 mg/kg 標準治療群： バンコマイシン、クリンダマイシン、半合成ペニシリン（nafcillin、オキサシリン又はクロキサシリン）又は第一世代セファロスポリン 非複雑性菌血症： 5～28日間 複雑性菌血症： 7～42日間（1～11歳では7～28日間）	mMITT 集団 （そのうち、MRSA 感染患者） DAP 群：51 (7) 標準治療群：22 (3)

cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP：ダプトマイシン

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

ダプトマイシンの製造販売承認申請（以下、初回申請）では、成人患者を対象とした国内第III相試験［002試験：MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者］及び海外第III相試験併合［9801及び9901試験の併合解析：MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）患者からなる部分集団］において、cSSTI に対する成人での承認用量（4 mg/kg）を用いた際の TOC 時（追跡調査時）の臨

床効果及び細菌学的効果を評価しており、以下のことが確認されている（[1.13.1.3.1 項] 2.5.4.2.3 項、2.7.3.3.2.1 項）。

- 国内試験（002試験）において確認された TOC 時（追跡調査時）の臨床効果（有効性評価委員会判定）の有効率はダプトマイシン群81.8%（45/55例）、バンコマイシン（VCM）群84.2%（16/19例）（以下、同順）、MRSA に対する細菌学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は56.4%（31/55例）、47.4%（9/19例）であり、いずれも両投与群でおおむね同程度であった。適応症別の臨床効果及び細菌学的効果評価でも、深在性皮膚感染症を除き、VCM 群と大きな違いは認められていない［臨床効果については、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染：ダプトマイシン群81.6%、VCM 群：84.6%（以下、同順）、びらん・潰瘍の二次感染：100.0%、80.0%］［細菌学的効果については、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染：60.5%、53.8%、びらん・潰瘍の二次感染：44.4%、40.0%］。VCM 群に組み入れられた被験者がいなかった深在性皮膚感染症では、臨床効果及び細菌学的効果とも、ダプトマイシン群の4/6例で有効であり、承認審査の結果においても一定の有効性が期待できると判断されている。
- 海外試験（9801及び9901試験の併合解析：MRSA による cSSTI 患者からなる部分集団）において確認された TOC 時（追跡調査時）の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、ダプトマイシン群52.5%（21/40例）、対照薬群55.3%（26/47例）（以下、同順）、MRSA に対する細菌学的効果（治験依頼者判定）の有効率は53.6%（15/28例）、対照薬群58.3%（21/36例）であり、いずれも、両投与群でおおむね同程度であった。この海外試験の結果等に基づき、MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版2019[資料5.4: 004]では、成人患者における MRSA による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、並びにびらん・潰瘍の二次感染の第一選択薬（初期治療に推奨される薬剤）としてダプトマイシンが推奨されている。

今回の効能・効果に係る一変申請では、1～17歳の小児患者を対象とした国内試験（029試験）及び海外試験（017試験）において、MRSA による cSSTI 患者における TOC 時（治癒判定時）の臨床効果及び細菌学的効果を評価した[表 2.5-5]。国内試験（029試験）では、MRSA による cSSTI 患者7例（そのうち6例は、成人で承認されている適応症に感染した患者）にダプトマイシンが投与された。TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は、MRSA による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、あるいはびらん・潰瘍の二次感染と診断された患者（6例）のうち、びらん・潰瘍の二次感染（皮膚潰瘍）と診断された1例を除き、いずれも有効と判定された。また、標準治療を対照群として設定した海外試験（017試験）では、MRSA による cSSTI の小児患者における TOC 時の臨床効果の有効率が、ダプトマイシン群82.5%（80/97例）、標準治療群91.3%（42/46例）（以下、同順）、群間差（その95%信頼区間（CI））-8.9%（-20.0, 2.2）、また、細菌学的効果の有効率は、84.5%（82/97例）、89.1%（41/46例）、群間差（その95% CI）-4.6%（-16.1, 6.9）であり、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも両投与群でおおむね同程度であった。

MRSA による SSTI（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）の日本人小児患者の評価例数は限定的であるものの、ダプトマイシンを投与されたMRSAによるcSSTIの非日本人小児患者におけるTOC時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも標準治療群と同程度であり、また、029試験において、日本人小児患者でもダプトマイシンを投与された多くの患者で効果が認められている。これらのことから、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量のダプトマイシンを小児患者に投与した際には、成人のMRSAによるcSSTI患者において示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、小児のMRSAによるcSSTI患者においても期待できるものと考えられた。

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

試験番号		臨床効果			細菌学的効果†		
		DAP	標準治療	群間差 (95%CI)	DAP	標準治療	群間差 (95%CI)
029	複雑性皮膚・軟部組織感染症	85.7 (6/7)	-	-	71.4 (5/7)	-	-
	深在性皮膚感染症‡	100.0 (3/3)	-	-	100.0 (3/3)	-	-
	外傷、熱傷及び手術創等の2次感染§	100.0 (1/1)	-	-	100.0 (1/1)	-	-
	びらん・潰瘍の2次感染‖	50.0 (1/2)	-	-	50.0 (1/2)	-	-
	その他¶	100.0 (1/1)	-	-	0.0 (0/1)	-	-
017	複雑性皮膚・軟部組織感染症	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)

CI：信頼区間、DAP：ダプトマイシン、TOC：治癒判定時
解析対象集団
029試験（日本人小児対象）：MITT-MRSA集団
017試験（非日本人小児対象）：ITT集団（MITT集団）のうち、ベースライン時原因菌としてMRSAが確認された被験者
臨床効果の判定者
029試験：治験担当医師による判定（非盲検試験）、017試験：盲検下の治験依頼者医学専門家による判定
†029試験：被験者別の細菌学的効果、017試験：ベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果
‡蜂巣炎2例、膿瘍1例
§熱傷1例
‖皮膚潰瘍2例
¶皮膚感染

Source: [表2.7.3-19] [表2.7.3-20] [表2.7.3-25] [表2.7.3-26] [表2.7.3-27] [表2.7.3-28]

2.5.4.2　MRSAによる敗血症に対する有効性評価

ダプトマイシンの初回申請では、成人患者を対象とした国内第III相試験（002試験：MRSAによる敗血症患者）及び海外第III相試験（0102試験：MRSAによる菌血症患者からなる部分集団）において、MRSAによる敗血症に対する成人での承認用量（6 mg/kg）を用いた際のTOC時（追跡調査時）の臨床効果及び細菌学的効果を評価しており、以下のことが確認されている（[1.13.1.3.1項] 2.5.4.2.4項、2.7.3.3.2.2項）。

- 国内試験（002試験）に組み入れられた成人のMRSAによる敗血症患者は4例のみであったものの、TOC時（追跡調査時）の臨床効果（有効性評価委員会判定）及びMRSAに対する細菌学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）の有効率は、いずれも50.0%（2/4例）であった。
- 海外試験（0102試験：成人のMRSAによる菌血症患者からなる部分集団）では、菌血症患

者を組入れ対象としていたものの、国内002試験における敗血症患者とほぼ同様の背景を有する、複雑性菌血症患者において確認された TOC 時（追跡調査時）の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、ダプトマイシン群45.5%（10/22例）、VCM 群27.3%（6/22例）、群間差（その95% CI）18.2%（-9.7, 46.1）であり、両投与群でおおむね同程度であったことから、承認審査の結果においても、本剤の MRSA による敗血症に対して一定以上の有効性が期待できると判断されている。この海外試験の結果等に基づき、MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版2019 [資料5.4: 004]では、成人患者における MRSA による菌血症の第一選択薬（初期治療に推奨される薬剤）としてダプトマイシンが推奨されている。

今回の一変申請では、1～17歳の小児患者を対象とした国内試験（029試験）及び海外試験（005試験）において、MRSA による菌血症患者における TOC 時（治癒判定時）の臨床効果及び細菌学的効果を評価した[表 2.5-6]。国内試験（029試験）では、MRSA による菌血症患者は1例のみであったが、TOC 時の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。標準治療を対照群として設定した海外試験（005試験）では、MRSA による菌血症の小児患者における TOC 時の臨床効果の有効率が、ダプトマイシン群85.7%（6/7例）、標準治療群66.7%（2/3例）（以下、同順）、群間差（その95% CI）19.0%（-47.1, 78.6）、また、細菌学的効果の有効率は、85.7%（6/7例）、100.0%（3/3例）、群間差（その95% CI）-14.3%（-40.2, 11.6）であり、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも両投与群でおおむね同程度であった。さらに、菌血症患者のなかでも、重度の感染症症状を有する複雑性菌血症患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率も、両投与群でおおむね同程度であった。

評価例数が限定的であるため、解釈には注意が必要であるが、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量のダプトマイシンを小児患者に投与した際には、成人の MRSA による敗血症患者において示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、小児の MRSA による敗血症患者においても期待できるものと考えられた。

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

試験番号		臨床効果			細菌学的効果†		
		DAP	標準治療	群間差 (95%CI)	DAP	標準治療	群間差 (95%CI)
029	菌血症	100.0 (1/1)	-	-	100.0 (1/1)	-	-
005	菌血症	85.7 (6/7)	66.7 (2/3)	19.0 (-47.1, 78.6)	85.7 (6/7)	100.0 (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)	100.0 (2/2)	-
	非複雑性菌血症	100.0 (3/3)	100.0 (1/1)	-	100.0 (3/3)	100.0 (1/1)	-

CI：信頼区間、DAP：ダプトマイシン、TOC：治癒判定時
解析対象集団
029試験（日本人小児対象）：MITT-MRSA 集団
005試験（非日本人小児対象）：mMITT 集団のうち、ベースライン時原因菌として MRSA が確認された被験者
臨床効果の判定者
029試験：治験担当医師による判定（非盲検試験）、005試験：盲検下の治験担当医師による判定
†029試験：被験者別の細菌学的効果、005試験：ベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果

Source: [表2.7.3-19] [表2.7.3-20] [表2.7.3-25] [表2.7.3-26] [表2.7.3-29] [表2.7.3-30]

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

MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び敗血症の小児患者に、疾患及び年齢に基づく用法・用量を投与した際の臨床効果及び細菌学的効果は、成人での各疾患に対する承認用法・用量を成人患者に投与した際に認められた臨床効果及び細菌学的効果と矛盾するものではなく、一定の効果が認められた。こうした結果は、ダプトマイシンが、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び敗血症の小児患者においても治療選択肢となりうる治療効果を有することを支持している。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

国内外で実施した小児患者を対象とした臨床試験で得られた安全性データを評価した。これらの試験には、小児患者を対象として単回投与を行った3つの海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験及び018試験）、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）、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 *S. aureus* による菌血症小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（005試験）が評価資料として、また、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小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（006試験）が参考資料として含まれる。

2.5.5.2　全般的な曝露状況

海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験及び018試験）はいずれも単回投与であり、計61例に4～10 mg/kg のダプトマイシンが単回点滴静注された。

また、国内第Ⅱ相試験（029試験：cSSTI 及び菌血症）、海外第Ⅲ相試験（006試験：急性血行性骨髄炎）及び海外第Ⅳ相試験（017試験：cSSTI、005試験：菌血症）では、計403例の小児患者に[表 2.5-3]に示す年齢及び疾患別の用法・用量のダプトマイシンが点滴静注された。治験薬の総曝露期間（静注治験薬+経口治験薬）の中央値は、海外017試験では、ダプトマイシン群12.0日、標準治療群12.0日、海外005試験では、ダプトマイシン群20.0日、標準治療群18.0日、海外006試験では、ダプトマイシン群28.5日、対照薬群28.0日であり、投与期間は各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。なお、静注治験薬の投与期間の中央値は、ダプトマイシン群は、3.0～11.0日であった。国内029試験では、ダプトマイシンの曝露期間の中央値は、cSSTI 患者6.0日、菌血症患者15.5日であった。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　第Ⅰ相試験の有害事象

非日本人の小児患者を対象とした3つの海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験及び018試験）では、ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった[2.7.4.2.1 項]。重篤な有害事象は、海外023試験で10 mg/kg 投与群の1例に1件（肛径部膿瘍）及び海外018試験で生後7～12ヵ月の1例に1件（発熱）認められたが、いずれもダプトマイシンとの因果関係はないと判定された。小児患者へのダプトマイシンの4～10 mg/kg の単回点滴静注は、安全で忍容性は良好であった。

2.5.5.3.2　第Ⅱ相以降の有害事象

国内第Ⅱ相試験（029試験：cSSTI 及び菌血症）、海外第Ⅲ相試験（006試験：急性血行性骨髄炎）及び海外第Ⅳ相試験（017試験：cSSTI、005試験：菌血症）の有害事象の要約を[表 2.5-7]に示す。

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）

	海外017試験		国内029試験		海外005試験		海外006試験	
	cSSTI			菌血症			急性血行性骨髄炎	
	DAP	SOC	DAP	DAP	DAP	SOC	DAP	対照薬群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象例数	256	133	14	4	55	26	74	72
有害事象	98 (38.3)	48 (36.1)	6 (42.9)	4 (100.0)	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 (0.0)	0 (0.0)	13 (23.6)	7 (26.9)	5 (6.8)	4 (5.6)
重篤な副作用	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)
投与中止に至った有害事象	7 (2.7)	7 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (7.7)	1 (1.4)	7 (9.7)
投与中止に至った副作用	4 (1.6)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP:ダプトマイシン、SOC:標準治療
Source:[表2.7.4-8] [表2.7.4-9] [表2.7.4-10] [表2.7.4-11]

2.5.5.3.2.1　　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

cSSTI 患者14例及び菌血症患者4例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。被験者背景は、cSSTI 患者の年齢は、7～11歳が5例、1～2歳未満、2～6歳及び12～17歳が各3例であった。菌血症患者の年齢は、1～2歳未満が2例、7～11歳及び12～17歳が各1例、2～6歳は0例であった。

有害事象の発現割合は、cSSTI 患者では、42.9%（6/14例）、菌血症患者では100%（4/4例）、副作用の発現割合は、cSSTI 患者では、7.1%（1/14例）、菌血症患者では25.0%（1/4例）であった。試験全体として、1件の中等度の発疹以外は、軽度の有害事象であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

全体で2例以上に報告された有害事象は、発熱及び発疹（各2例）であり、cSSTI 及び菌血症の疾患別では2例以上に報告された有害事象はなかった。副作用は、cSSTI 患者の1例に報告された血小板数増加及び菌血症患者の1例に報告された注入部位腫脹であった。

cSSTI 又は菌血症を有する1～17歳の日本人小児患者において、ダプトマイシンの投与による、新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。

2.5.5.3.2.2　　海外017試験（cSSTI）

ダプトマイシン群の256例、標準治療群の133例が治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。年齢は、ダプトマイシン群及び標準治療群でそれぞれ、1～2歳未満が30例及び15例、2～6歳が81例及び42例、7～11歳が73例及び38例、12～17歳が72例及び38例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。

ダプトマイシン群及び標準治療群の有害事象の発現割合（ダプトマイシン群：38.3%、 標準治療群：36.1%）及び副作用の発現割合（ダプトマイシン群：13.7%、 標準治療群：16.5%）は同程度であった。重篤な有害事象（各投与群2.3%）及び投与中止に至った有害事象（ダプトマイシン群：2.7%、標準治療群：5.3%）の発現割合も同程度であった。いずれについても各年齢群の投与群間でも概して類似していた。投与中止に至った副作用は、ダプトマイシン群で1.6%（4例：嚥下障害、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒症、下痢及び嘔吐、各1例）、標準治療群で3.8%（5例：嘔吐、口唇腫脹及び紅斑、過敏症、蕁麻疹、注入部位血管外漏出、各1例）に認められた。いずれも非重篤な事象であった。本試験の報告期間中に死亡は認められなかった。

ダプトマイシン群の主な有害事象（発現割合5%以上）は、下痢（ダプトマイシン群：7.0%、標準治療群：5.3%）及び血中 CPK 増加（ダプトマイシン群：5.5%、標準治療群：5.3%）であった。各年齢群で高頻度に認められた有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らかな違いは認められなかった。ダプトマイシン群の主な副作用（発現割合2%以上）は、下痢（ダプトマイシン群：5.5%、標準治療群：3.0%）及び血中 CPK 増加（ダプトマイシン群：2.0%、標準治療群：2.3%）であった。2例以上に報告された重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の発熱（2例）であった。重篤な副作用は、ダプトマイシン群の1例で経口治験薬（セファレキシン）投与終了後に発現した血中 CPK 増加であった[付録 2.7.6.3.1-3]。

cSSTI の小児患者を対象にダプトマイシンを投与した際の安全性プロファイルは、標準治療群と類似しており、また各年齢群の投与群間でも類似していた。

2.5.5.3.2.3　　海外005試験（菌血症）

ダプトマイシン群の55例、標準治療群の26例が治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。年齢はダプトマイシン群及び標準治療群でそれぞれ、1～6歳が22例及び10例、7～11歳が19例及び9例、12～17歳が14例及び7例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。

有害事象の発現割合（ダプトマイシン群：65.5%、 標準治療群：76.9%）及び副作用の発現割合（ダプトマイシン群：14.5%、標準治療群：15.4%）は、同程度であった。重篤な有害事象（ダプトマイシン群：23.6%、標準治療群： 26.9%）及び投与中止に至った有害事象（ダプトマイシン群：5.5%、標準治療群：7.7%）の発現割合も同程度であった。いずれについても各年齢群の投与群間でも概して類似していた。投与中止に至った副作用はダプトマイシン群の1例（血中 CPK 増加）に認められた。軽度で非重篤な事象で、静注治験薬中止後に回復した。本試験の報告期間中に死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

ダプトマイシン群の主な有害事象（発現割合5%以上）は、下痢（ダプトマイシン群：10.9%、標準治療群：19.2%、以下同順）、嘔吐（10.9%、7.7%）、発熱（9.1%、11.5%）、血中 CPK 増加（7.3%、0%）、菌血症（5.5%、 0%）であった[付録 2.7.6.3.2-1]。各年齢群で高頻度に認められた有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らかな違いは認められなかった。ダプトマイシン群の主な副作用（2例以上に発現）は、下痢（ダプトマイシン群：3.6%、標準治療群：7.7%、

以下同順）及び血中 CPK 増加（3.6%、0%）であった。2例以上に報告された重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の菌血症（3例）であった。

菌血症の小児患者を対象にダプトマイシンを投与した際の安全性プロファイルは、標準治療群と類似しており、また各年齢群の投与群間でも類似していた。

2.5.5.3.2.4　　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

ダプトマイシン群の74例、対照薬群の72例が治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。年齢はダプトマイシン群及び対照薬群でそれぞれ、1～2歳未満が4例及び2例、2～6歳が20例及び23例、7～11歳が25例及び25例、12～17歳が25例及び22例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。

有害事象の発現割合（ダプトマイシン群：45.9%、対照薬群：62.5%）及び副作用の発現割合（ダプトマイシン群：6.8%、対照薬群：18.1%）は、ダプトマイシン群よりも対照薬群で高かったが、重度の有害事象（ダプトマイシン群：2.7%、対照薬群：1.4%）、重篤な有害事象（ダプトマイシン群：6.8%、対照薬群：5.6%）の発現割合は同程度であった。重篤な副作用は、ダプトマイシン群では認められず、対照薬群の4.2%（3例）で認められた。投与中止に至った有害事象は、ダプトマイシン群の1.4%（1例）及び対照薬群の9.7%（7例）に認められたが、投与中止に至った副作用は、対照薬群の8.3%（6例）のみであった。本試験の報告期間中に死亡は認められなかった。ダプトマイシン群の主な有害事象（3例以上に報告）は、3例に報告された嘔吐（ダプトマイシン群：4.1%、対照薬群：8.3%）で、その他の有害事象の発現例数は2例以下であった。2例以上に報告された副作用は、ダプトマイシン群にはなく、対照薬群では、発熱が3例、注入部位疼痛、血中 CPK 増加、肝酵素上昇及び発疹が各2例であった。各年齢群で報告された有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と対照薬群で明らかな違いは認められなかった。2例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

ダプトマイシンの各事象（有害事象、副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象）の発現割合が、対照群と同程度かより低かったことから、グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の小児被験者に対する、菌血症に対する用量と同一用量でのダプトマイシンの投与は、安全で忍容性は良好であった。また、有害事象の発現割合は各年齢群の投与群間で類似していた。

2.5.5.4　　器官別又は症候群別有害事象の解析

定期的安全性最新報告（PSUR）の開始時点で重要な特定されたリスクとして記載され、最新のPSUR（調査単位期間：2020年9月12日～2021年9月11日）で安全性情報を評価している事象のうち、横紋筋融解症を含む骨格筋毒性、末梢性ニューロパチーを含む末梢神経毒性、肺好酸球増多症及び重度の皮膚反応を含む重度の過敏症反応及び好酸球性肺炎について評価した。実施した国内外の小児臨床試験において、ダプトマイシン投与群で過敏症反応及び好酸球性肺炎の有害事象は認められなかった。骨格筋毒性及び末梢神経毒性について、以下に示す。

骨格筋毒性

MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索用語について検討した結果、国内029試験では、該当する事象は認められなかった。海外017試験では、MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーに該当する有害事象は、ダプトマイシン投与群の5.9%、標準治療群の6.0%に認められ、投与群間で同程度の発現割合であった。最も頻度が高かった事象は、血中 CPK 増加であり、ダプトマイシン投与群で5.5%、標準治療群で5.3%に認められた。海外005試験では、MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーに該当する有害事象は、ダプトマイシン群の9.1%、標準治療群の3.8%で認められた。最も頻度が高かった事象は、血中 CPK 増加であり、ダプトマイシン群の7.3%に認められた。海外006試験では、MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーに該当する有害事象は、ダプトマイシン群の2.7%及び対照群の2.8%で認められ、投与群間で同程度の発現割合であった[2.7.4.2.2.6.1 項]。

MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーに該当する有害事象の発現割合は、ダプトマイシン群及び標準治療群又は対照薬群のいずれにおいても低く、投与群間で類似していた。また、ダプトマイシンの定常状態での曝露量と CPK 増加との関係を検討した結果から、小児患者でのダプトマイシンの曝露量の範囲内では、臨床的に意味のある CPK の増加が生じる可能性は低いことが確認された[2.7.2.3.7.1 項]。

以上のようにダプトマイシン投与による重度の骨格筋毒性のエビデンスは認められていない。

末梢神経毒性

国内029試験及び海外017試験では、MedDRA SMQ の末梢性ニューロパチーの広域検索用語に該当する有害事象は認められなかった。MedDRA SMQ の末梢性ニューロパチーに該当する有害事象は、海外005試験では、筋力低下がダプトマイシン群の1例（1.8%）、海外006試験では、感覚鈍麻がダプトマイシン群の1例（1.4%）にみられた。いずれの事象も軽度で治験薬との因果関係はなく、処置なく回復した[2.7.4.2.2.6.2 項]。

MedDRA SMQ の末梢性ニューロパチーに該当する有害事象の発現割合は極めて低かった。また、神経学的検査及び運動能力の発達について臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

以上のことから、ダプトマイシン投与による末梢神経毒性のエビデンスは認められていない。

2.5.5.5　臨床検査値

第Ⅰ相試験

海外028試験及び023試験の臨床検査値の結果から、安全性の問題は認められなかった。海外018試験では、3例（12.5%）の被験者で血中 CPK 増加の有害事象が認められたが、ベースライン後に CPK 値が500 U/L を超える又はベースライン値より3倍以上であった被験者はいなかった。

第Ⅱ相試験以降

国内029試験での臨床検査値の結果から、安全性の問題は認められなかった。また、海外017試験、005試験及び006試験の臨床検査値のベースラインからの変化量は、投与群間で類似しており、

また年齢層による顕著な違いは認められなかった[2.7.4.3.1 項]。

CPK については、国内029試験では、臨床的に問題となるような CPK 値の変化は認められなかった。海外017試験、005試験及び006試験において、臨床的に重要となる CPK のベースラインからの上昇（500 U/L を超える若しくはベースライン値の3倍以上又は基準値の2.5倍以上）の発現割合は、いずれの試験でも投与群間で同程度であった。血中 CPK 増加のうち、海外017試験のダプトマイシン群の1例が重篤な副作用として報告された[付録 2.7.6.3.1-3]。いずれの試験でも血中 CPK 増加の発現割合は、ダプトマイシン群及び標準治療群又は対照薬群のいずれにおいても低かった。

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

実施した国内外いずれの臨床試験においても、臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.4.4.2 項]。

2.5.5.7　市販後の使用経験

ダプトマイシンは、2003年9月12日に米国で初めて承認され、成人におけるグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症、並びに黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による菌血症及び右心系感染性心内膜炎の適応で、2021年9月11日時点で米国及び EU を含む50以上の国又は地域で承認及び販売されている。また、小児においては、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び *S. aureus* による菌血症の適応で使用されている。

国内では、2011年7月に、成人における「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）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」の適応（30分かけて点滴静注の用法）で承認された。その後、2013年8月に、新たな用法「緩徐に静脈内注射」の承認事項一部変更承認を取得した[1.5.1 項]。2021年6月30日に再審査期間を満了し、2022年2月時点で再審査申請中である。

国内外ともに、安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：2020年9月12日から2021年9月11日）に含まれるデータを検討した結果、日本人を含む成人及び小児でのダプトマイシンのベネフィット・リスクプロファイルは、引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

2.5.5.8　安全性評価のまとめ

小児患者を対象とした海外試験において、ダプトマイシンの安全性プロファイルは良好で、標準治療薬又は対照薬と類似しており、年齢によらず忍容性が示された。日本人小児患者を対象とした国内試験において、cSSTI 及び菌血症患者での死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されず、日本人小児患者におけるダプトマイシン投与による新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。また、小児患者を対象とした国内外の試験を通じて、末梢神経毒性

の発現は認められず、ダプトマイシン投与による臨床的に問題となるCPKの上昇や重度の骨格筋毒性のエビデンスは認められないと考えられた。さらに、市販後の使用経験から、大きな懸念は報告されていず、成人及び小児でのダプトマイシンの安全性プロファイルは引き続き良好であることが示されている。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

MRSA 感染症、敗血症及び cSSTI の病態及び疫学の詳細は、それぞれ[2.5.1.4.2.1項] [2.5.1.4.3.1項] [2.5.1.4.4.1項]に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

MRSA による敗血症及び cSSTI の治療の詳細は、それぞれ[2.5.1.4.3.2項] [2.5.1.4.4.2項]に記載した。

2.5.6.2　ベネフィット

国内において、小児患者の抗 MRSA 薬は限られており、安全性及び有効性を示す代替の治療薬が必要とされている。ダプトマイシンは、国内外の成人患者及び海外の小児患者で広く使用されており、日本人小児の MRSA による敗血症及び cSSTI の治療選択肢となり得る。その根拠を以下に記載する。

- 非日本人小児のグラム陽性菌による cSSTI 患者を対象とした海外017試験の結果、年齢に基づく用量のダプトマイシンを投与した際に、ベースライン時の原因菌を MRSA に限定した場合でも、ダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果は、標準治療群と同程度に有効であり、小児患者に対するダプトマイシンの投与は安全で、忍容性は良好であった。また、非日本人を対象として *S. aureus* による菌血症患者を対象とした海外005試験の結果、年齢に基づく用量のダプトマイシンを投与した際に、ベースライン時の原因菌を MRSA に限定した場合でも、ダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果は、標準治療群と同程度に有効であった。また、新たな安全性の懸念となる事象はみられなかった。
- 少数例での検討であるが、日本人小児患者を対象とした029試験でも、年齢に基づく用量のダプトマイシンを投与した際に、MRSA による菌血症及び MRSA による cSSTI に対する TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の評価において有効性が示され、また、忍容性は良好であった。
- 海外の臨床現場では、小児においても1日1回の静注投与可能な利便性の高い MRSA による菌血症及び cSSTI の治療薬の一つとして位置づけられている。また、ダプトマイシンの小児の効能・効果及び用法・用量は国内未承認でありながらも、国内の MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版2019において「菌血症、cSSTI、感染性心内膜炎及び骨・関節感染症」の治療薬として記載されている[資料5.4: 004]。

2.5.6.3　リスク

新生児イヌで筋肉系、神経筋系又は神経系（末梢神経又は中枢神経系）への潜在的なリスクが

認められたため、1歳未満の小児患者にはダプトマイシンを投与しないこととし、添付文書（案）にその旨を明記した。

腎機能障害を有する小児患者でのダプトマイシンの用法・用量は確立していない。

これまでに小児患者を対象とした臨床試験成績でみられた安全性のプロファイルは、成人でみられた安全性プロファイルと同様であり、1歳以上の小児患者にダプトマイシンを投与した際に確認された副作用又は安全性上、大きく懸念となるような事象はみられておらず、ダプトマイシンの良好な忍容性が示されている。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

海外で承認された年齢に基づく用量のダプトマイシンを、MRSA による敗血症又は cSSTI の日本人小児患者に投与した際のベネフィット・リスクについて以下に示す。

海外試験において、非日本人小児患者におけるダプトマイシンの全体的なベネフィット・リスクのバランスは概ね良好であった。また、国内029試験では、日本人小児患者で新たな安全性上のシグナルは認められておらず、小児患者における全体的なベネフィット・リスクのプロファイルは、ダプトマイシンを投与された成人のプロファイルと概ね類似していた。

したがって、予定しているダプトマイシンの小児患者の用法・用量は、ベネフィットがリスクを上回っており、日本人小児患者において、MRSA による敗血症及び cSSTI に対する治療薬の一つになると考える。

2.5.6.5　補遺

該当無し。

2.5.7　　参考文献

参考文献は、モジュール1.12「5.4参考文献」に示した。