目次

頁
表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　分析方法の概要 5
2.7.1.1.1.1　分析方法 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7

表一覧

頁

表 2.7.1-1　小児患者を対象としたダプトマイシンの臨床試験の概要.....5
表 2.7.1-2　生体試料中ダプトマイシン濃度測定に用いた分析法及び測定機関.....6
表 2.7.1-3　小児患者を対象とした臨床試験の薬物濃度分析報告書.....6

略号及び用語の定義

略語	定義	
cSSTI	Complicated skin and soft tissue infections	複雑性皮膚・軟部組織感染症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
QC	Quality control	品質管理
UV	Ultraviolet	紫外

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ダプトマイシンの小児患者へのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）及び敗血症に対する適応取得のため、日本人患者を対象とした試験（029試験）を含む7つの小児患者対象試験を実施した。小児患者を対象としたダプトマイシンの臨床試験の概要を[表 2.7.1-1]に示す。

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せず、本承認事項一部変更承認申請（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。

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法は確立されており、その分析法の概要を[2.7.1.1.1 項]に要約する。

表 2.7.1-1　　小児患者を対象としたダプトマイシンの臨床試験の概要

試験番号	治験実施時の試験番号	対象とした被験者の年齢（計画）	臨床試験の概要
028試験 [資料5.3.3.2.1: P028]	DAP-PEDS-05-01試験	2～17歳	グラム陽性菌感染（確定又は疑い）の小児患者を対象にダプトマイシン（4 mg/kg）を単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第 I 相試験
023試験 [資料5.3.3.2.2: P023]	DAP-PEDS-07-02試験	2～6歳	グラム陽性菌感染（確定又は疑い）の小児患者を対象にダプトマイシン（8 mg/kg 又は 10 mg/kg）を単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第 I 相試験
018試験 [資料5.3.3.2.3: P018]	DAP-PEDS-09-01試験	生後3～24ヵ月	細菌感染（確定又は疑い）の小児患者を対象にダプトマイシン（4 mg/kg 又は6 mg/kg）を単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第 I 相試験
017試験 [資料5.3.5.1.1: P017]	DAP-PEDS-07-03試験	1～17歳	グラム陽性菌による cSSTI の小児患者を対象としたダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価した第Ⅳ相試験
005試験 [資料5.3.5.1.2: P005]	DAP-PEDBAC-11-02試験	1～17歳	*S. aureus* による菌血症の小児患者を対象としたダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価した第Ⅳ相試験
006試験 [資料5.3.5.4.1: P006]	DAP-PEDOST-11-03試験	1～17歳	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ダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価した第Ⅲ相試験
029試験 [資料5.3.5.2: P029]	N/A	1～17歳	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ダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価した第Ⅱ相試験
N/A：該当なし			

2.7.1.1.1　　分析方法の概要

ヒト血漿及び尿中のダプトマイシン濃度測定には、規制ガイダンスに則して確立された高速液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出（HPLC/UV）法を用いた。

本一変申請資料で提出した臨床試験の生体試料中ダプトマイシン濃度測定に用いた分析法の開発及びバリデーション並びに臨床試験より得られた検体の測定は[表 2.7.1-2]に示す測定機関にて実施した。

表 2.7.1-2　　生体試料中ダプトマイシン濃度測定に用いた分析法及び測定機関

測定機関	分析法番号	試料	対象臨床試験	分析対象化合物	測定機関の所在地
[redacted]	LC309.7法	血漿	028（DAP-PEDS-05-01）試験 023（DAP-PEDS-07-02）試験 018（DAP-PEDS-09-01）試験 017（DAP-PEDS-07-03）試験 005（DAP-PEDBAC-11-02）試験 006（DAP-PEDOST-11-03）試験 029試験	ダプトマイシン	[redacted] 米国
[redacted]	LC309.1法	尿	028（DAP-PEDS-05-01）試験	ダプトマイシン	[redacted] 米国

2.7.1.1.1.1　　分析方法

小児患者を対象とした臨床開発で使用した血漿中ダプトマイシン濃度測定法は、成人での臨床開発で使用した血漿中ダプトマイシン濃度測定法（LC309法）（[1.13.1.3.1] 2.7.1.1.2 項）に変更を加え開発した。小児患者の採血の負担を減らすため、分析に用いる試料量は300 µL から50 µL とした。試料量変更のためのバリデーション評価項目として、4濃度の品質管理（QC）用試料による日内変動の精度及び真度評価、並びに6個体から得られた個別のヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）を用いた特異性を検討した（LC309.7法）。日内変動の精度（変動係数%）は1.27%～12.3%の範囲内であり、真度は QC 用試料の理論値の0.63%～6.1%の範囲内であった。本測定法の定量下限は、3.00 µg/mL であった[資料5.3.1.4.1: 04FQSB]。

各分析法の詳細、バリデーション結果及び生体試料中の安定性は、[表 2.7.1-3]に示した薬物濃度分析報告書及び分析法のバリデーション報告書（[資料5.3.1.4.1: 04FQSB]、[資料5.3.1.4.2: 04FQS9]、[資料5.3.1.4.3: 05L47R]及び[資料5.3.1.4.4: 04FQS8]）にそれぞれ示す。本一変申請において生体試料中薬物濃度測定に用いた血漿中ダプトマイシン濃度測定法（LC309.7法）を以下に要約する。なお、尿中ダプトマイシン濃度測定については、成人の臨床開発で使用した測定法（LC309.1法）（[1.13.1.3.1] 2.7.1.1.2 項）を用いた。

表 2.7.1-3　　小児患者を対象とした臨床試験の薬物濃度分析報告書

試験番号	試料	薬物濃度分析報告書
028（DAP-PEDS-05-01）試験	血漿	[資料5.3.1.4.5: 04FQQV]
	尿	[資料5.3.1.4.6: 04FQQW]
023（DAP-PEDS-07-02）試験	血漿	[資料5.3.1.4.7: 04FQQX]
018（DAP-PEDS-09-01）試験	血漿	[資料5.3.1.4.8: 04FQQZ]
017（DAP-PEDS-07-03）試験	血漿	[資料5.3.1.4.9: 04FQQY]
005（DAP-PEDBAC-11-02）試験	血漿	[資料5.3.1.4.10: 04JC7N]
006（DAP-PEDOST-11-03）試験	血漿	[資料5.3.1.4.11: 04PC3D]
029試験	血漿	[資料5.3.1.4.12: 05LP3W]

治験実施医療機関での試料採取

すべてのダプトマイシン濃度測定用血漿試料は、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを用いて採取し、分注した血漿試料は分析を行うまで-20°C で保存した。

分析手順及び条件

ダプトマイシン及び内部標準物質（エチルパラベン）をメタノールによる除蛋白で血漿から抽出し、HPLC/UV 法により分離分析した。ダプトマイシン及び内部標準物質の保持時間は、それぞれ約15及び約7分であり、測定波長は214 nm に設定した。

以上、小児患者におけるダプトマイシンの薬物動態を評価するため、ヒト血漿中ダプトマイシン濃度測定に十分な感度を有する適切な分析法が開発及び確立された。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.2　臨床薬理試験 7
2.7.2.1　背景及び概観 7
2.7.2.1.1　概要 7
2.7.2.1.2　ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理の要約 8
2.7.2.1.2.1　成人 8
2.7.2.1.2.2　小児患者 9
2.7.2.1.3　ダプトマイシンの用法・用量設定根拠 9
2.7.2.1.3.1　cSSTI の非日本人小児患者を対象とした017試験における用法・用量設定根拠 9
2.7.2.1.3.2　菌血症の非日本人小児患者を対象とした005試験における用法・用量設定根拠 10
2.7.2.1.3.3　グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を対象とした029試験における用法・用量設定根拠 11
2.7.2.1.3.4　ダプトマイシンに感性の MRSA による cSSTI 及び敗血症の日本人小児患者における用法・用量の妥当性 11
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1　2～17歳の非日本人小児患者を対象とした第 I 相試験（028試験） 13
2.7.2.2.2　2～6歳の非日本人小児患者を対象とした第 I 相試験（023試験） 14
2.7.2.2.3　生後3～24ヵ月の非日本人小児患者を対象とした第 I 相試験（018試験） 15
2.7.2.2.4　1～17歳の cSSTI の非日本人小児患者を対象とした第Ⅳ相試験（017試験） 16
2.7.2.2.5　1～17歳の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） 17
2.7.2.2.6　1～17歳の cSSTI 及び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） 17
2.7.2.2.6.1　cSSTI 18
2.7.2.2.6.2　菌血症 18
2.7.2.2.6.3　CPK と曝露量との関係 19
2.7.2.2.7　複数試験を統合した結果の要約 19
2.7.2.2.7.1　母集団薬物動態解析 19
2.7.2.2.7.2　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 20
2.7.2.2.7.3　成人及び小児を含む様々な集団における曝露量の比較 20

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.2.3.1　ダプトマイシンの薬物動態／ADME 21
2.7.2.3.1.1　吸収及び絶対バイオアベイラビリティ 21
2.7.2.3.1.2　分布及び蛋白結合 21
2.7.2.3.1.3　代謝 21
2.7.2.3.1.4　排泄 22
2.7.2.3.2　用量比例性／線形性 23
2.7.2.3.3　反復投与時の薬物動態 23
2.7.2.3.4　母集団薬物動態解析 24
2.7.2.3.4.1　cSSTI の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析 24
2.7.2.3.4.2　菌血症の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析 24
2.7.2.3.5　成人及び小児を含む様々な集団における曝露量の比較 29
2.7.2.3.5.1　cSSTI 29
2.7.2.3.5.2　菌血症 34
2.7.2.3.6　内因性／外因性要因 40
2.7.2.3.6.1　年齢／体重 40
2.7.2.3.6.2　性別 40
2.7.2.3.6.3　人種 40
2.7.2.3.6.4　腎機能障害 40
2.7.2.3.6.5　肝機能障害 40
2.7.2.3.6.6　外因性要因（薬物相互作用） 40
2.7.2.3.7　小児患者における曝露－応答解析 41
2.7.2.3.7.1　非日本人小児患者における曝露量と CPK との関係 41
2.7.2.3.7.2　日本人小児患者における曝露量と CPK との関係 43
2.7.2.4　特別な試験 45
2.7.2.4.1　MRSA 臨床分離株に対するダプトマイシンのサーベイランス研究 45
2.7.2.4.1.1　2012年から2017年の日本におけるサーベイランス 45
2.7.2.4.1.2　MRSA 臨床分離株の感受性における国内外の比較 46
2.7.2.5　結論 46
2.7.2.5.1　非日本人小児 46
2.7.2.5.2　日本人小児 47
2.7.2.5.3　サーベイランス研究 47
2.7.2.6　付録 48

表一覧

頁

表 2.7.2-1　日本人小児患者に対するダプトマイシンの推奨用法・用量.....11
表 2.7.2-2　2～17歳の非日本人小児患者にダプトマイシンの4 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（028試験）.....14
表 2.7.2-3　2～6歳の非日本人小児患者にダプトマイシンの8又は10 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（023試験）.....15
表 2.7.2-4　生後3～24ヵ月の非日本人小児患者にダプトマイシンの4又は6 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（018試験）....16
表 2.7.2-5　1～17歳の cSSTI の非日本人小児患者にダプトマイシンの5～10 mg/kg を30又は60分かけて点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（017試験）.....17
表 2.7.2-6　1～17歳の cSSTI の日本人小児患者にダプトマイシンの5～10 mg/kg を30又は60分かけて点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（029試験）.....18
表 2.7.2-7　1～17歳の菌血症の日本人小児患者にダプトマイシンの7～12 mg/kg を30又は60分かけて点滴静注した際の各患者の薬物動態パラメータ（029試験）.....19
表 2.7.2-8　非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの蛋白結合率.....21
表 2.7.2-9　非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの尿中排泄率.....22
表 2.7.2-10　1～17歳の非日本人小児患者にダプトマイシンを単回及び反復点滴静注した際の用量で補正した薬物動態パラメータの比較.....23
表 2.7.2-11　cSSTI の非日本人小児患者にダプトマイシンの5～10 mg/kg を点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（母集団薬物動態解析：017試験）.....24
表 2.7.2-12　菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンの7～12 mg/kg を点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（母集団薬物動態解析：005試験）.....25

図一覧

頁

図 2.7.2-1　菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量（12～17歳：7 mg/kg、7～11歳：9 mg/kg、1～6歳：12 mg/kg）で点滴静注した際、年齢群で層別したシミュレーションに基づいた定常状態時におけるダプトマイシンの平均血漿中濃度推移（005試験）.....27
図 2.7.2-2　菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量（12～17歳：7 mg/kg、7～11歳：9 mg/kg、1～6歳：12 mg/kg）で点滴静注した際のシミュレーションに基づいた定常状態における AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin 予測値の分布と同用法・用量で投与した際の実測値の分布（005試験）.....28
図 2.7.2-3　cSSTI の非日本人小児患者（1～17歳）と非日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC 及び Cmax の比較.....30
図 2.7.2-4　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.....31
図 2.7.2-5　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.....33
図 2.7.2-6　菌血症の非日本人小児患者（1～17歳）と菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr、Cmin 及び Cmax の比較.....35
図 2.7.2-7　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.....37
図 2.7.2-8　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.....39
図 2.7.2-9　cSSTI の非日本人小児患者（017試験）又は菌血症の非日本人小児患者（005試験）におけるダプトマイシンの定常状態における AUC0-24hr 及び Cmin と CPK（ULN で補正後に対数変換）の関係.....42
図 2.7.2-10　cSSTI（017試験）及び菌血症の非日本人小児患者（005試験）における CPK（ULN で補正後に対数変換）と年齢の関係.....43
図 2.7.2-11　cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者における AUC0-24hr と CPK（ULN で補正後に対数変換）との関係（029試験）.....44
図 2.7.2-12　cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者における C12hr と CPK（ULN で補正後に対数変換）との関係（029試験）.....45

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　非日本人小児患者（2～17歳）にダプトマイシンの4 mg/kg を単回点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（028試験）.....48
付録 2.7.2-2　非日本人小児患者（2～6歳）にダプトマイシンの8又は10 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（023試験）.....49
付録 2.7.2-3　非日本人小児患者（生後3～24ヵ月）にダプトマイシンの4又は6 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（018試験）.....50
付録 2.7.2-4　cSSTI の非日本人小児患者（1～17歳）にダプトマイシンの5～10 mg/kg を点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（017試験）.....51
付録 2.7.2-5　cSSTI の日本人小児患者（1～17歳）にダプトマイシンの5～10 mg/kg を点滴静静注した際の薬物動態パラメータの要約（029試験）.....52
付録 2.7.2-6　菌血症の日本人小児患者（1～17歳）にダプトマイシンの7～12 mg/kg を点滴静注した際の個別の薬物動態パラメータ（029試験）.....53
付録 2.7.2-7　母集団薬物動態モデルより得られたダプトマイシン の推定薬物動態パラメータ（cSSTI の非日本人小児患者）.....54
付録 2.7.2-8　母集団薬物動態モデルより得られたダプトマイシン の推定薬物動態パラメータ（菌血症の非日本人小児患者）.....55

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/wt	Clearance normalized by weight	体重当たりのクリアランス
CLr/wt	Renal clearance normalized by weight	体重当たりの腎クリアランス
CLss/wt	Clearance at steady state normalized by weight	定常状態における体重当たりのクリアランス
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
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSSTI	Complicated skin and soft-tissue infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms	分離株の50%を阻害する最小発育阻止濃度
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
MK-3009	Daptomycin	ダプトマイシン（MK-3009)
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NCPKULN	CPK values normalized to upper limit of normal	基準値上限で補正した CPK
PMA	Post-menstrual age	月経後年齢
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌
SOC	Standard of care	標準治療
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOC	Test of Cure	治癒判定
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
Vss/wt	Volume of distribution normalized by weight at steady state	体重当たりの定常状態分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　概要

ダプトマイシンは、環状リポペプチド系抗生物質であり、他の抗菌薬とは異なる作用機序により、グラム陽性菌に対して抗菌活性を示す。成人については、欧米をはじめ世界各国で承認されている。本邦では2011年に成人を対象に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・潰瘍の二次感染に対する適応を取得している。成人におけるダプトマイシンの用法･用量を以下に示す。なお、点滴静注（30分）に加え、緩徐に静脈内注射する用法を2013年追加取得している。

- 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。

- 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。

小児については、欧米にて主に複雑性皮膚・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、本文書では同義として cSSTI を用いる）及び黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による菌血症について年齢に基づく用法・用量にてそれぞれ承認されている。

本邦での小児適応取得のための本承認事項一部変更承認申請にあたり、cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者に対して、それぞれ承認されている年齢に基づく用法・用量にて、日本人小児患者に投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。なお、非日本人小児患者における用法・用量は、非日本人成人患者に承認用法・用量を投与した際の曝露量と同程度の曝露量が得られ、安全性／忍容性に問題がなく、有効性も確認された年齢に基づく用法・用量である。

本項では、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（028試験[資料5.3.3.2.1: P028]、023試験[資料5.3.3.2.2: P023]及び018試験[資料5.3.3.2.3: P018]）、グラム陽性菌による cSSTI 及び *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（017試験[資料5.3.5.1.1: P017]及び005試験[資料5.3.5.1.2: P005]）並びにグラム陽性球菌による cSSTI 及び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[資料5.3.5.2: P029]）より得た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を評価した[2.7.2.2項]。さらに、母集団薬物動態解析より、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特徴付け、共変量

の影響を検討した[2.7.2.3.4項]。また、非日本人小児患者及び日本人小児患者における曝露量と骨格筋毒性のマーカーであるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）との関係を探索的に評価した[2.7.2.3.7項]。日本人小児患者の曝露量と日本人成人患者の曝露量[2.7.2.3.5.1.2項] [2.7.2.3.5.2.2項]、及び日本人小児患者の曝露量と非日本人小児患者の曝露量[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項]を視覚的に比較し、日本人小児患者における用法・用量の妥当性を考察した[2.7.2.1.3.4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[資料5.3.5.4.1: P006]）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]。

2.7.2.1.2　　ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理の要約

2.7.2.1.2.1　　成人

本項では、まず成人におけるダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理の概要について述べる（[1.13.1.3.1項]2.6.4項、2.7.2項）。

健康成人にダプトマイシンの4～12 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した際、ダプトマイシンの薬物動態はおおむね線形性を示した。ダプトマイシンを1日1回14日間30分かけて点滴静注した際、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り、定常状態にはおおむね投与後3日までに達した。ダプトマイシンの消失半減期（t1/2）は8～9時間であった。ダプトマイシンの体重当たりの分布容積（約0.1L/kg）は小さく、主として血漿及び間質液中に分布していることを示唆している[資料5.4: 035]。ダプトマイシンのヒト蛋白結合率は約90%～93%で、その結合は濃度に依存せず、主に血清アルブミンに結合している。ダプトマイシンは主に尿中に排泄され（投与量の78%）、未変化体として52%が回収された。ダプトマイシンの糞中排泄はわずかである（5%程度）。代謝はダプトマイシンの主要な消失経路ではなく、ダプトマイシンはチトクロム P450を阻害及び誘導もしないことから、臨床的に問題となる薬物相互作用は報告されていない。

ダプトマイシンの主な排泄経路は腎排泄であるため、腎機能障害成人患者では、腎機能の低下に伴ってダプトマイシンのクリアランスが低下し、t1/2が延長する。特に、クレアチニンクリアランス（CLcr）が30 mL/min 未満の成人患者及び透析患者（持続的携帯型腹膜透析及び血液透析後に投与）の投与開始後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-∞）は、腎機能正常患者と比較してそれぞれ約2及び3倍高いことから、ダプトマイシンの投与間隔の延長が推奨される。

中等度肝機能障害成人患者（Child-Pugh 分類 B）におけるダプトマイシンの薬物動態は、健康成人と変わらなかったことから、軽度から中等度肝機能障害成人患者にダプトマイシンを投与する際に、用量調整は不要と考えた。重度肝機能障害成人患者における薬物動態は評価していない。特殊集団として性別、年齢（18歳以上）及び肥満はダプトマイシンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことから、これら患者集団にて用量調整は必要ないと判断した。

次の項で述べる小児患者におけるダプトマイシンの体内動態が成人と比較して臨床的に違いが

認められず、また年齢に基づく用法・用量で投与した際の小児患者と成人患者におけるダプトマイシンの曝露量が同程度であれば、本項で述べたダプトマイシンの薬物動態及び内因性又は外因性要因に関する成績は、おおむね小児患者にも適用可能であると考えた。

2.7.2.1.2.2　　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30分かけて点滴静注した際の AUC0-∞は[2.7.2.2.1項] [2.7.2.2.3項]、非日本人成人に同用量を投与した際と比べておおむね低かった。体重当たりのクリアランス（CL/wt）及び定常状態分布容積（Vss/wt）は、年齢が高くなるとともに低下し、その結果、t1/2は年齢とともに延長した[2.7.2.2.1項]。ダプトマイシンの主要な消失経路は、非日本人小児患者においても腎排泄であった[2.7.2.3.1.4項]。非日本人小児患者におけるダプトマイシンの蛋白結合率及び尿中排泄率は、いずれの年齢群においても同様であり、さらに、非日本人健康成人とも同程度であった[2.7.2.3.1.2項] [2.7.2.3.1.4項]。母集団薬物動態解析の結果、成熟関数（月経後年齢：PMA）を含む体重に基づくアロメトリックスケーリングにより、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できた[2.7.2.2.7.1.1項]。本解析にて、人種（白人、黒人及びその他、ただし日本人は含まず）はダプトマイシンの薬物動態に影響を及ぼす因子ではなかった[2.7.2.2.7.1.1項]。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、年齢に基づく用法・用量で投与した際の非日本人小児患者と非日本人成人患者におけるダプトマイシンの曝露量は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]、非日本人成人で得られた成績を非日本人小児患者に適用することは妥当と考えた。また、ダプトマイシンの投与により、成人にて 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てダプトマイシンの曝露量と CPK との関係を探索的に評価するために、母集団薬物動態モデル[2.7.2.2.7.1項]から推定した曝露量を用い、曝露―応答解析を実施した。その結果、曝露量の増加に伴って CPK のわずかな増加傾向が見られたものの、ダプトマイシンの曝露量の上限付近でも CPK の値が基準値の正常範囲内であることから、臨床的な意味はないと考えた[2.7.2.3.7.1項]。

日本人小児患者に非日本人小児患者と同じ年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量は、日本人成人患者に承認用法・用量で投与した際の曝露量と類似しており[2.7.2.3.5.1.2項] [2.7.2.3.5.2.2項]、さらに非日本人小児患者における曝露量とも類似していた[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項]。日本人小児患者における曝露量と CPK の関係を探索的に検討した結果、029試験で認められた曝露量範囲内にて、明らかな関係はみられなかった[2.7.2.3.7.2項]。

2.7.2.1.3　　ダプトマイシンの用法・用量設定根拠

2.7.2.1.3.1　　cSSTI の非日本人小児患者を対象とした017試験における用法・用量設定根拠

グラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者に対するダプトマイシンの用量・用量は、非日本人成人から得られた薬物動態データ及び非日本人小児患者を対象とした第I相試験の成績に基づいて設定した。非日本人健康成人にダプトマイシンの4 mg/kg を30分かけて点滴静注した際の投

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）の平均値は、それぞれ494 μg·hr/mL 及び57.8 μg/mL であった[1.6.2項]。非日本人小児患者を対象とした第I相試験（028試験及び018試験）では、非日本人成人と同用量である4 mg/kg を投与した際のダプトマイシンの曝露量は、非日本人健康成人と比べておおむね低く、CL/wt は低年齢になるほど増加した。このため、第IV相試験（017試験）の cSSTI の非日本人小児患者で評価した年齢に基づく用法・用量は、既に有効性及び安全性が確認されている用量である4 mg/kg を非日本人成人患者に投与した際に得られる曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］が同程度となるように設定した。その結果、cSSTI の非日本人小児患者における AUC は、4 mg/kg を点滴静注した際の cSSTI の非日本人成人患者の AUC と同程度であった[2.7.2.3.5.1.1項]。このときのダプトマイシンの安全性プロファイルは、いずれの年齢群でも、対照群である標準治療（SOC）とおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.2項] [2.7.4.7項]。さらに、017試験の小児患者のうち MRSA による cSSTI に対するダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果は、各年齢群の投与群間でも、SOC とおおむね類似していた[2.7.3.6項]。

2.7.2.1.3.2　　菌血症の非日本人小児患者を対象とした005試験における用法・用量設定根拠

S. aureus による菌血症の非日本人小児患者に対するダプトマイシンの用量・用量は、非日本人成人から得られた薬物動態データ及び非日本人小児患者を対象とした第I相試験（028試験、023試験及び018試験）の成績に基づいて選択した。非日本人健康成人にダプトマイシンの6 mg/kg を30分かけて点滴静注した際の AUC0-24hr 及び Cmax の平均値は、それぞれ632 μg·hr/mL 及び93.9 μg/mL であった[1.6.2項]。[2.7.2.1.3.1項]に示したとおり、非日本人小児患者に非日本人成人と同用量である4 mg/kg を投与した際のダプトマイシンの曝露量は、非日本人健康成人と比べて非日本人小児患者の方がおおむね低かった。このため、第IV相試験（005試験）の菌血症の非日本人小児患者で評価した年齢に基づく用法・用量は、既に有効性及び安全性が確認されている用量である6 mg/kg を非日本人成人患者に投与した際に得られる AUC が同程度となるように設定した。その結果、菌血症の非日本人小児患者における AUC は、6 mg/kg を点滴静注した際の菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者の AUC と同程度であった[2.7.2.3.5.2.1項]。このときのダプトマイシンの安全性プロファイルも、各年齢群の投与群間でおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.3項] [2.7.4.7項]。また、005試験の小児患者のうち MRSA による菌血症に対するダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果は、SOC とおおむね同様であった[2.7.3.6項]。

005試験にて、1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者は組み入れられなかった。そこで、1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者に12 mg/kg で60分かけて点滴静注した際の曝露量をシミュレーションした。その結果、曝露量の分布は、2～6歳の菌血症の非日本人小児患者に同用法・用量を投与した際の予測曝露量の分布とおおむね同様であった[2.7.2.3.4.2.1項]。曝露量と CPK との関係を探索的に検討した結果、cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で投与した際に得られた曝露量で臨床的に意味のある CPK 増加はみられなかった[2.7.2.3.7.1項]。さらに、CPK と年齢との間に明らかな関係は認められなかったことは[2.7.2.3.7.1項]、1～2歳未満の

菌血症の非日本人小児患者に12 mg/kg を60分かけて点滴静注した際、臨床的に意味のある CPK の増加はないという推測を支持している。

2.7.2.1.3.3　グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を対象とした029試験における用法・用量設定根拠

cSSTI 及び菌血症／感染性心内膜炎（日本の適応は敗血症／感染性心内膜炎）の成人患者に対する承認用法･用量である4及び6 mg/kg は、日本人及び非日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性及び有効性が既に確認されている（[1.13.1.3.1項] 2.5項）。また、日本人成人患者と非日本人成人患者の間で有効性及び安全性プロファイルはおおむね類似しており（[1.13.1.3.1項] 2.5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は認められなかった（[1.13.1.3.1項] 2.5項）。また、ダプトマイシンの感受性が国内外の MRSA 分離株で同様であり、経年変化が認められず[2.7.2.4.1項]、MRSA 感染症の診断・治療に関する医療環境に国内外並びに成人及び小児間で大きな違いはない[2.5.1.4.2.2 項] [2.5.1.4.3.2 項] [2.5.1.4.4.2 項]。さらにダプトマイシンの作用機序はグラム陽性菌に直接作用する[2.6.1項]。cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンを年齢に基づく用法・用量で投与した際の曝露量は、cSSTI 及び菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者にダプトマイシンをそれぞれ承認用法・用量で投与した際の曝露量と類似していた[2.7.2.3.5.1.1項] [2.7.2.3.5.2.1項]。以上より、日本人小児患者に、非日本人小児患者と同じ年齢に基づく用法・用量で投与した際の曝露量は、日本人成人患者及び非日本人小児患者の曝露量に類似すると想定されたことから、029試験では年齢に基づく用法・用量を選択した。

2.7.2.1.3.4　ダプトマイシンに感性の MRSA による cSSTI 及び敗血症の日本人小児患者における用法・用量の妥当性

日本人小児患者におけるダプトマイシンの用法・用量[表 2.7.2-1]の妥当性は、[2.7.2.1.3.3項]で示した点並びに日本人と非日本人及び小児と成人における曝露量の類似性を考慮すると、非日本人小児患者及び成人患者のデータも含めて説明することは可能と考える。

表 2.7.2-1　日本人小児患者に対するダプトマイシンの推奨用法・用量

年齢	点滴時間（分）	用量（mg/kg、1日1回）	
		cSSTI†	敗血症
12歳以上18歳未満	30	5	7
7歳以上12歳未満	30	7	9
2歳以上7歳未満	60	9	12
1歳以上2歳未満	60	10	12

†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

2.7.2.1.3.4.1　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）

グラム陽性球菌による cSSTI の日本人小児患者にダプトマイシンの5～10 mg/kg を点滴静注した際の AUC0-24hr は、SSTI の日本人成人患者にダプトマイシンを4 mg/kg で点滴静注した際の AUC0-24hr[2.7.2.3.5.1.2項]及び cSSTI の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際の AUC0-24hr の分布[2.7.2.3.5.1.3項]とおおむね類似していた。

cSSTI の非日本人小児患者を対象とした017試験では、ダプトマイシンの安全性プロファイルは、対照群である SOC とおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.2項] [2.7.4.7項]。cSSTI の日本人小児患者を対象とした029試験でも、死亡、重篤な有害事象、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いて新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。さらに、非日本人小児患者を対象とした臨床試験及び市販後の使用経験でも、新たな安全上の懸念やシグナルは認められていない[2.5.5.8項]。

[2.7.3.3.1.1項] [2.7.3.3.2.1項]に記載したとおり、MRSA による cSSTI の非日本人小児患者おける治癒判定（TOC）時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、SOC を対照群とした017試験では、いずれも、ダプトマイシン群と SOC 群でおおむね同程度であった。029試験では、MRSA による cSSTI の日本人小児患者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が、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。MRSA による cSSTI 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 SOC の対照群と同程度であり、また、日本人小児患者でもダプトマイシンを投与された患者で効果が認められている。これらのことから、日本人及び非日本人にかかわらず、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・用量でダプトマイシンを小児患者に投与した際には、MRSA による cSSTI の成人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、MRSA による cSSTI の小児患者においても期待できるものと考えられた[2.5.4項]。

以上、これまでに得られているデータに基づき総合的に判断すると、029試験で検討した年齢に基づく用法・用量は、MRSA による cSSTI の日本人小児患者に対して適切な用法・用量であると考える。

2.7.2.1.3.4.2　敗血症

グラム陽性球菌による菌血症の日本人小児患者にダプトマイシンの7～12 mg/kg を点滴静注した際の AUC0-24hr は、日本人成人患者（敗血症等）にダプトマイシンを6 mg/kg で点滴静注した際の AUC0-24hr[2.7.2.3.5.2.2項]及び菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際の AUC0-24hr[2.7.2.3.5.2.3項]とおおむね類似した。

非日本人小児の菌血症患者を対象とした005試験では、ダプトマイシンの安全性プロファイルは、対照群である SOC とおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.3項] [2.7.4.7項]。また、非日本人小児の菌血症患者と同じ年齢に基づく用量を投与した、非日本人小児の急性血行性骨髄炎患者を対象とした006試験では、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など）の発現割合が、対照群と同程度かより低かった[2.7.4.2.2.1.4項] [2.7.4.7項]。前述のとおり、日本人小児の菌血症患者を含む029試験では、死亡、重篤な有害事象、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いて新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。日本人及び非日本人の小児患者で確認された安全性プロファイルは、これまでに臨床試験及び市販後使用経験で確認されているものであり、小児患者において新たな安全上の懸念やシグナルは認められていない[2.5.5.8項]。

[2.7.3.3.1.2項] [2.7.3.3.2.1項]に記載したとおり、MRSA による菌血症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、SOC を対照群とした005試験では、いずれも両投与群でおおむね同程度であり、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での 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。また、029試験では、MRSA による菌血症の日本人小児患者は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。有効性の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 による敗血症患者で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 による敗血症患者でも期待できると考えられた[2.5.4項]。

以上、これまでに得られているデータに基づき総合的に判断すると、029試験で検討した年齢に基づく用法・用量は、MRSA による敗血症の日本人小児患者に対して適切な用法・用量であると考える。

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

非日本人小児患者を対象として、3つの第I相試験（028試験、023試験及び018試験）を実施し、薬物動態を評価した。これらの試験では、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）又は細菌感染症（確定又は疑い）のために SOC として抗菌薬を投与している非日本人小児患者にダプトマイシンを投与した。また、グラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者を対象にした第IV相試験（017試験）及び *S. aureus* による菌血症の非日本人患者を対象とした第IV相試験（005試験）をそれぞれ実施し、薬物動態を評価した。さらに、グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を対象にした第II相試験（029試験）を実施し、薬物動態を評価した。得られた結果を本項に要約する。

2.7.2.2.1　　2～17歳の非日本人小児患者を対象とした第 I 相試験（028試験）

028試験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のために治療を受けている2～17歳の非日本

人小児患者を対象にダプトマイシンの薬物動態及び安全性を検討する、非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験である。SOC として抗菌薬を投与されている患者を、年齢に基づいて3群（2～6歳、7～11歳及び12～17歳）に分け、それぞれダプトマイシンの4 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2-2]に要約する。本試験の結果から、低年齢になるにしたがってダプトマイシンの AUC0-∞及び Cmax は低下し、CL/wt、体重当たりの腎クリアランス（CLr/wt）及び Vss/wt は増加した。一方、蛋白結合率[2.7.2.3.1.2項]及び尿中排泄率[2.7.2.3.1.4項]は年齢によって明らかな差は認められなかった。

表 2.7.2-2　　2～17 歳の非日本人小児患者にダプトマイシンの 4 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（028 試験）

薬物動態パラメータ		2～6歳		7～11歳		12～17歳
		n=8		n=8		n=8
	N†	平均（標準偏差）	N‖	平均（標準偏差）	N‖	平均（標準偏差）
点滴時間（分）	8	30	8	30	8	30
AUC0-∞ (μg·hr/mL)	8	204.33 (66.24)	7	279.91 (138.5)	7	385.09 (69.69)
Cmax (μg/mL)	8	39.09 (6.26)	8	45.78 (10.78)	8	50.55 (10.56)
Tmax (hr)	8	0.62 (0.07)	8	0.61 (0.04)	8	0.61 (0.07)
t1/2 (hr)	8	5.11 (1.89)	7	5.29 (1.67)	7	7.84 (1.22)
CL/wt (mL/hr/kg)	8	21.54 (7.21)	7	16.51 (5.66)	7	10.72 (2.23)
CLr/wt (mL/hr/kg)	6	17.42 (8.05)	7	9.41 (2.69)	7	7.29 (2.03)
Vss/wt (mL/kg)	8	136.25 (21.41)	7	110.91 (21.10)	7	106.31 (19.12)

AUC0-∞：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、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CL/wt：体重当たりのクリアランス、CLr/wt：体重当たりの腎クリアランス、Vss/wt：体重当たりの定常状態分布容積
†：4 mg/kg を投与した患者8例中2例の患者の CLr/wt は算出できなかった。
‖：4 mg/kg を投与した患者8例中1例の患者の AUC0-∞、t1/2、CL/wt、CLr/wt 及び Vss/wt は算出できなかった。
Source：[資料5.3.3.2.1: P028] Table 11-4 and Appendix 16.5［1.5 Listing Of The Individual Pharmacokinetic Parameters For Daptomycin（p.1018～）］

2.7.2.2.2　　2～6歳の非日本人小児患者を対象とした第Ⅰ相試験（023試験）

023試験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）のために SOC を受けている2～6歳の非日本人小児患者を対象に、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を検討する、非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験である。患者を2群（8 mg/kg 及び10 mg/kg）に組み入れ、これらの患者にダプトマイシンをそれぞれ60分かけて単回点滴静注した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2-3]に要約する。本試験の結果から、ダプトマイシンの CL/wt、Vss/wt 及び t1/2は用量によらず、8及び10 mg/kg 投与群で、ほぼ同様であった。よって、ダプトマイシンの薬物動態は検討した用量範囲及び年齢群で線形性を示すことが示唆された。ダプトマイシンの Cmax 及び AUC0-∞は、投与量が8から10 mg/kg に25%増加した際、約16%

及び約28%それぞれ増加した。

表 2.7.2-3　　2～6 歳の非日本人小児患者にダプトマイシンの 8 又は 10 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（023 試験）

薬物動態パラメータ	2～6歳	2～6歳
	8 mg/kg	10 mg/kg
	n=6	n=6
	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）
点滴時間（分）	60	60
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	429.14 (113.01)	549.70 (139.35)
Cmax (µg/mL)	68.42 (9.33)	79.18 (10.17)
Tmax (hr)	0.86 (0.27)	1.04 (0.04)
t1/2 (hr)	5.35 (1.41)	5.67 (0.62)
CL/wt (mL/hr/kg)	19.47 (5.01)	19.14 (4.51)
Vss/wt (mL/kg)	135.67 (8.69)	144.62 (28.26)

AUC0-∞：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、Cmax：最高血漿中濃度、
Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CL/wt：体重当たりのクリアランス、
Vss/wt：体重当たりの定常状態分布容積
Source：[資料5.3.3.2.2: P023] Table 11.3 and Table 11.4

2.7.2.2.3　　生後3～24ヵ月の非日本人小児患者を対象とした第 I 相試験（018試験）

018試験は、細菌感染症（確定又は疑い）のために SOC（抗菌薬の手術前後投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の非日本人小児患者を対象に、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を検討する、非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験である。年齢に基づき患者を3群（生後3～6ヵ月：4 mg/kg、生後7～12ヵ月：4 mg/kg、生後13～24ヵ月：6 mg/kg）に分け、これらの患者にダプトマイシンを30分かけて単回点滴静注した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

ダプトマイシンの薬物動態パラメータを[表 2.7.2-4]に示す。生後3～6ヵ月と生後7～12ヵ月の非日本人小児患者にダプトマイシンの4 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態は、年齢群間で類似していた。CL/wt は、生後3～6ヵ月及び生後7～12ヵ月で19.72及び19.63 mL/hr/kg と、生後13～24ヵ月の21.76 mL/hr/kg に比べてわずかに低い値を示した。Vss/wt は、生後3～6ヵ月の127.7 mL/kg と生後7～12ヵ月の134.9 mL/kg で類似していたが、生後13～24ヵ月の121.7 ml/kg に比べてわずかに高い値であった。t1/2は、生後3～6ヵ月の5.10時間と生後7～12ヵ月の5.45時間で類似していたが、生後13～24ヵ月の4.41時間に比べてわずかに長い傾向が示された。

表 2.7.2-4　　生後 3～24 ヵ月の非日本人小児患者にダプトマイシンの 4 又は 6 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（018 試験）

薬物動態パラメータ	生後3～6ヵ月	生後7～12ヵ月	生後13～24ヵ月
	4 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
	n=7	n=7	n=5
	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）
点滴時間（分）	30	30	30
AUC0-∞ (μg·hr/mL)	215.0 (68.3)	219.3 (66.8)	281.5 (44.5)
Cmax (μg/mL)	38.7 (5.2)	37.1 (12.6)	67.0 (14.5)
Tmax (hr)	0.53 (0.02)	0.59 (0.20)	0.66 (0.26)
t1/2 (hr)	5.10 (1.17)	5.45 (1.13)	4.41 (0.94)
CL/wt (mL/hr/kg)	19.72 (5.46)	19.63 (5.76)	21.76 (2.99)
Vss/wt (mL/kg)	127.7 (11.7)	134.9 (28.6)	121.7 (30.7)

AUC0-∞：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、Cmax：最高血漿中濃度、
Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CL/wt：体重当たりのクリアランス、
Vss/wt：体重当たりの定常状態分布容積
Source：[資料5.3.3.2.3: P018] Table 11-3, Table 11-4 and Table 11-5

2.7.2.2.4　　1～17歳の cSSTI の非日本人小児患者を対象とした第Ⅳ相試験（017試験）

017試験は、グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の非日本人小児患者を対象に、ダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設共同、無作為化、評価者盲検、比較試験である。本試験では、非日本人小児患者396例を年齢に基づき4群（1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳）に組み入れ、ダプトマイシンの投与又は SOC［バンコマイシンの静脈内投与、クリンダマイシンの静脈内投与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）の静脈内投与］のいずれかをそれぞれ2：1の割合で、年齢で層別し無作為に割り付けた。ダプトマイシンは、非日本人小児患者256例に、1～2歳未満には10 mg/kg を60分、2～6歳には9 mg/kg を60分、7～11歳には7 mg/kg を30分及び12～17歳には5 mg/kg を30分かけて、1日1回最長14日間点滴静注した。血漿中濃度測定用検体は、ダプトマイシン群に割り付けられ、検体採取の同意が取得できた患者のみから採取した。小児患者45例から血漿中濃度測定用検体を1検体以上採取した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

ダプトマイシンを点滴静注した際の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-5]に示す。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 AUC0-24hr は各年齢群でおおむね同程度であることが示された。

表 2.7.2-5　　1～17 歳の cSSTI の非日本人小児患者にダプトマイシンの 5～10 mg/kg を 30 又は 60 分かけて点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（017 試験）

薬物動態パラメータ	1～2歳未満	2～6歳	7～11歳	12～17歳
	10 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg	5 mg/kg
	n=30	n=7	n=2	n=6
	平均†	平均（標準偏差）‡	各患者の値§	平均（標準偏差）‡
点滴時間（分）	60	60	30	30
AUC0-24hr (μg·hr/mL)	466	439 (102)	438, ND	387 (81)
Cmax (μg/mL)	79.2	81.9 (21.6)	64.9, 74.4	62.4 (10.4)
Tmax (hr)	1.0	1.4 (0.4)	0.3, 0.8	0.9 (0.1)
t1/2 (hr)	5.04	3.8 (0.3)	4.6, ND	5.3 (1.6)
CLss/wt (mL/hr/kg)	21.5	21.4 (5.0)	16.0, ND	13.3 (2.9)
Vss/wt (mL/kg)	159	116 (19.9)	104, ND	98.1 (12.2)

ND：該当なし
AUC0-24hr：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、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CLss/wt：定常状態における体重当たりのクリアランス、Vss/wt：体重当たりの定常状態分布容積
†：各患者から採取した血漿中濃度測定用検体が少なかったため、薬物動態パラメータは各検体採取時点における平均濃度を用いて算出し、各患者の薬物動態パラメータは算出しなかった。このため、ばらつきは算出できなかった。
‡：AUC0-24hr、t1/2、CLss/wt 及び Vss/wt は、2～6歳の7例中4例及び12～17歳の6例中3例のみから算出することができた。これらの薬物動態パラメータの平均（標準偏差）は、2～6歳及び12～17歳についてそれぞれ n=4及び n=3 を用いて算出した。
§：表に示す数字は各患者の値を示す（2例の患者から血漿検体が得られ、薬物動態パラメータの算出に使用した）。
Source：[資料5.3.5.1.1: P017] Table 11-14

2.7.2.2.5　　1～17歳の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）

005試験は、*S. aureus* による菌血症を有する非日本人小児患者を対象に、ダプトマイシンの1日1回点滴静注の安全性及び有効性を SOC と比較する、多施設共同、無作為化、評価者盲検、比較試験である。菌血症の非日本人小児患者82例を年齢に基づき3群（1～6歳：12 mg/kg を60分かけて点滴静注、7～11歳：9 mg/kg を30分かけて点滴静注、12～17歳：7 mg/kg を30分かけて点滴静注）に組み入れ、ダプトマイシン群又は SOC の対照群に年齢群で層別して無作為に割り付けた。1～2歳未満の非日本人小児患者は組み入れられなかった。ダプトマイシンを投与した小児患者55例のうち、51例から血漿中濃度測定用検体を採取した。薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析により算出した。

本試験の結果、年齢に基づく用法・用量で投与した際の AUC0-24hr は、いずれの年齢群においても類似していた[2.7.2.3.4.2項]。また、低年齢群（1～6歳）に対して12 mg/kg 投与の点滴時間を30分から60分に延長したことにより、年齢群間で類似した定常状態の Cmax が得られた[2.7.2.3.4.2項]。

2.7.2.2.6　　1～17歳の cSSTI 及び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）

029試験は、グラム陽性球菌による cSSTI 又は菌血症の1～17歳の日本人小児患者を対象とした、ダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設共同、単群、非盲検試験であ

る。cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を年齢に基づき4群に組み入れ（1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳）、18例にダプトマイシンを年齢及び疾患に基づく用法・用量で投与した。cSSTI の患者における点滴時間は、1～2歳未満（10 mg/kg）及び2～6歳（9 mg/kg）で60分、7～11歳（7 mg/kg）及び12～17歳（5 mg/kg）で30分であった。一方、菌血症の患者における点滴時間は、1～2歳未満（12 mg/kg）及び2～6歳（12 mg/kg）で60分、7～11歳（9 mg/kg）及び12～17歳（7 mg/kg）で30分であった。血漿中濃度測定用検体は投与終了後12時間まで採取した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。また、曝露量と CPK との関係を探索的に検討した[2.7.2.3.7.2項]。なお、2～6歳の菌血症の日本人小児患者は組み入れられなかった。

2.7.2.2.6.1　cSSTI

cSSTI の日本人小児患者にダプトマイシンを点滴静注した際の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-6]に示す。ダプトマイシンの AUC0-24hr 及び Cmax は低年齢になるに伴ってわずかに高い値を示したものの、日本人小児患者の例数が限定的であるため、その解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-6　1～17 歳の cSSTI の日本人小児患者にダプトマイシンの 5～10 mg/kg を 30 又は 60 分かけて点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（029 試験）

薬物動態パラメータ	1～2歳未満	2～6歳	7～11歳	12～17歳
	10 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg	5 mg/kg
	n=3	n=3	n=5	n=3
	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）
点滴時間（分）	60	60	30	30
AUC0-24hr (μg·hr/mL)	574 (99.1)	431 (53.6)	409 (143)	316 (18.2)
Cmax (μg/mL)	91.7 (6.66)	80.3 (4.48)	64.4 (15.1)	49.3 (1.33)
Tmax (hr)	1.34 (0.0193)	1.21 (0.0788)	0.863 (0.0939)	0.750 (0.00)
t1/2 (hr)	4.94 (0.460)	3.87 (0.514)	5.07 (1.09)	5.71 (0.942)
CLss/wt (mL/hr/kg)	17.8 (2.86)	21.1 (2.69)	19.4 (8.27)	15.8 (0.917)
Vss (mL)	1150 (299)	1750 (486)	3930 (2030)	6410 (1090)

AUC0-24hr：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、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CLss/wt：定常状態における体重当たりのクリアランス、Vss：定常状態分布容積
Source: [資料5.3.5.2: P029] Tables 14.2-38、14.2-39、14.2-40、14.2-41

2.7.2.2.6.2　菌血症

菌血症の日本人小児患者にダプトマイシンを点滴静注した際の各患者の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-7]に示す。

表 2.7.2-7　　1～17 歳の菌血症の日本人小児患者にダプトマイシンの 7～12 mg/kg を 30 又は 60 分かけて点滴静注した際の各患者の薬物動態パラメータ（029 試験）

薬物動態パラメータ	1～2歳未満	7～11歳	12～17歳
	12 mg/kg	9 mg/kg	7 mg/kg
	n=2†	n=1	n=1
	各患者の値	各患者の値	各患者の値
点滴時間（分）	60	30	30
AUC0-24hr (μg·hr/mL)	502, ND	599	422
Cmax (μg/mL)	97.7, 110	73.1	94.0
Tmax (hr)	1.20, 1.33	0.800	0.733
t1/2 (hr)	4.46, ND	5.85	3.98
CLss/wt (mL/hr/kg)	23.9, ND	15.0	16.6
Vss (mL)	1920, ND	4010	5110

ND：該当なし
AUC0-24hr：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、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、t1/2：消失半減期、CLss/wt：定常状態における体重当たりのクリアランス、Vss：定常状態分布容積
†：1～2歳未満の菌血症の1例の患者にて、AUC0-24hr、t1/2、CLss/wt 及び Vss を算出可能な血漿中濃度データが得られなかった。
Source：[資料5.3.5.2: P029] Table 14.2-42

2.7.2.2.6.3　　CPK と曝露量との関係

日本人小児患者で曝露量と CPK に明らかな関係はみられなかった[2.7.2.3.7.2項]。

2.7.2.2.7　　複数試験を統合した結果の要約

2.7.2.2.7.1　　母集団薬物動態解析

本項では、cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析について述べる。

2.7.2.2.7.1.1　　cSSTI の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析

028試験、023試験、018試験及び017試験データを統合して、非日本人小児患者のみを対象とした母集団薬物動態モデルを構築した[資料5.3.5.3.1: 058SJP]。解析には、感染の程度が異なる cSSTI 患者から cSSTI の基準を満たさない比較的軽度の局所感染患者を含めた。

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 PMA を組み込んだ2-コンパートメントモデルにて行った。本モデルでは、腎成熟を PMA の関数として表し、中央コンパートメントのクリアランス及び分布容積の腎排泄に組み込んだ。患者背景が薬物動態パラメータの個体間変動に及ぼす影響を検討した。検討した共変量は、連続変数として体重、年齢及び CLcr、離散変数として年齢群、cSSTI か否か、感染症のタイプ（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）及び性別とした。その結果、体重と PMA が有意な共変量であった。最終モデルにおけるダプトマイシンの母集団薬物動態

パラメータを[付録2.7.2-7]に要約する。最終モデルの信頼性は、prediction-corrected visual predictive checkにより確認し、構築した母集団薬物動態モデルは小児患者におけるダプトマイシンの薬物動態を適切に表現することが示された。

2.7.2.2.7.1.2　菌血症の非日本人患者における母集団薬物動態解析

S. aureus による菌血症の非日本人小児患者（005試験）のクリアランス及び分布容積は、主にcSSTI の非日本人小児患者のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルを用い[2.7.2.2.7.1.1項]、ベイジアン法によって算出した。本解析では母集団薬物動態パラメータは再推定せず[付録2.7.2-8]、005試験の非日本人小児患者の患者背景、実投与量及び血漿中濃度を用いて、各患者のクリアランス及び分布容積をベイズ推定し、これらのパラメータを用いて各患者の定常状態におけるダプトマイシンの血漿中濃度－時間推移を予測した[資料5.3.5.3.3: 04HXDZ]。ベイズ推定により得られたダプトマイシンの血漿中濃度－時間推移から各患者の定常状態での AUC0-24hr、Cmax及び最低血漿中濃度（Cmin）を算出した。この解析の妥当性を確認するため、母集団薬物動態解析よりベイズ推定で得た血漿中濃度の分布と005試験で得られた菌血症の非日本人小児患者の実測値を比較した。その結果、Cmax の予測値の分布と実測値の分布はほぼ重なっており、Cmin の中央値は実測値と予測値で同程度であった。したがって、主に cSSTI の非日本人小児患者にて確立した母集団薬物動態解析モデルは、菌血症の非日本人小児患者（005試験）にも適用可能であり、得られた実測値の血漿中濃度を適切に表現していた。

2.7.2.2.7.2　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

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 との関係を検討するため、グラム陽性菌による cSSTI（017試験）及び *S. aureus* による菌血症（005試験）の非日本人小児患者のデータを統合し、線形回帰モデルを用いて探索的な解析を実施した。本解析のデータセットには、曝露量（定常状態での AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin）、患者の背景情報、CPK 及び基準値上限（ULN）で補正した CPK（NCPKULN）を含む。定常状態での曝露量は非日本人小児患者における母集団薬物動態モデル[2.7.2.2.7.1.1項]から算出し、CPK はダプトマイシン投与時（ダプトマイシン初回投与時から最終投与24時間後まで）に各小児患者から採取した血清 CPK 評価用検体より得た。各実施医療機関にて CPK を測定したため、報告された測定値及び CPK の基準範囲は医療機関によって異なっていた。このため、CPK は各医療機関で定められた ULN で補正し、実施医療機関の相違によって生じるばらつきの低減を試みた。本解析の結果は、[2.7.2.3.7項]に示す。

2.7.2.2.7.3　成人及び小児を含む様々な集団における曝露量の比較

グラム陽性菌による cSSTI 及び *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者（017試験及び005試験）における曝露量（AUC 及び Cmax）と、グラム陽性菌による cSSTI 及び *S. aureus* による菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者における曝露量を視覚的に比較した[2.7.2.3.5.1.1項][2.7.2.3.5.2.1項]。さらに、グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症を対象とした日本人小児患者

（029試験）の曝露量（AUC0-24hr 及び Cmax）を、MRSA による SSTI 及び敗血症等を対象とした日本人成人患者［002試験：製造販売承認申請（以下、初回申請）時に提出済み］と比較するとともに[2.7.2.3.5.1.2項] [2.7.2.3.5.2.2項]、小児同士の曝露量の類似性を確認するために、グラム陽性菌による cSSTI 及び *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者（017試験及び005試験）における曝露量とも視覚的に比較した[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項]。なお、日本人小児患者を対象とした029試験は、症例数が限られていることから、曝露量を比較する際には統計的手法は使用せずに、薬物動態パラメータの分布を示した視覚的に比較する方法を用いた。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、小児患者におけるダプトマイシンの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）、用量比例性／線形性、反復投与時の薬物動態、母集団薬物動態解析、成人及び小児を含む様々な集団における曝露量の比較、内因性及び外因性要因並びに曝露－応答関係の概要を示す。

2.7.2.3.1　ダプトマイシンの薬物動態／ADME

2.7.2.3.1.1　吸収及び絶対バイオアベイラビリティ

ダプトマイシンは静脈内投与するため、バイオアベイラビリティは100%である。

2.7.2.3.1.2　分布及び蛋白結合

ダプトマイシンの蛋白結合は、非日本人小児患者を対象とした028試験にて検討した。[表 2.7.2-8]に非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの蛋白結合率を要約する。ダプトマイシンの蛋白結合率はほぼ90%と高く、蛋白結合率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。

グラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者における Vss/wt は98.1～159 mL/kg であり[2.7.2.2.4項]、成人とほぼ同様であった[2.7.2.1.2.1項]。

表 2.7.2-8　非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの蛋白結合率

	健康成人 平均	2～6歳 n=7 平均（標準偏差）	7～11歳 n=6 平均（標準偏差）	12～17歳 n=7 平均（標準偏差）
結合率（%）	90～93	91.72 (1.80)	91.52 (4.47)	88.85 (1.01)
Source：非日本人健康成人 [資料5.4: 036]、非日本人小児患者 [資料5.3.3.2.1: P028] Table 11-4				

2.7.2.3.1.3　代謝

小児患者を対象としたダプトマイシンの代謝試験は実施していない。

2.7.2.3.1.4　　排泄

ダプトマイシンの腎排泄は、非日本人小児患者を対象とした028試験にて検討した。[表 2.7.2-9]に非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの尿中排泄率を要約する。その結果、腎排泄は非日本人健康成人と同様に非日本人小児患者においてもダプトマイシンの主要な排泄経路であり、ダプトマイシンの尿中排泄率は、各年齢群でおおむね類似していた。

非日本人小児患者における投与後24時間のダプトマイシンの尿中排泄率は、3群で59%～62%であった（028試験）。一方、非日本人健康成人を対象としたヒト ADME 試験（B8B-LC-AVAC 試験、初回申請時に提出済み）では、投与後24時間以降も放射活性がバックグラウンドレベルに低下するまで検体を採取し、投与量の約78%が尿中から回収された[表 2.7.2-9]。この結果を解釈する上で重要な点としては、採尿の期間に加え、これら2試験の測定法が異なっている点がある。特に、ヒト ADME 試験では、放射能濃度を測定しているため、尿中排泄率には未変化体のみならず、代謝物等の放射性関連物質も含まれている。非日本人小児患者を対象とした028試験では、薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用い、未変化体のみを測定している。

小児と成人におけるダプトマイシンの尿中排泄率を直接比較するために、非日本人成人を対象とした11の第I相試験より24時間間隔で採取した試料で尿中排泄率を評価したデータを用いた。これらの試験では、HPLC 法（未変化体を測定）又は微生物学的測定法（活性代謝物は検出されなかったため、未変化体に相当）のいずれかによってダプトマイシン濃度を測定した。これらの非日本人成人の各試験において、ダプトマイシンの尿中排泄率の平均は36%～60%であり、全データにおけるダプトマイシンの尿中排泄率の平均は約50%であった。蓄尿時の尿量のばらつきを考慮すると、これらの結果は、24時間蓄尿時におけるダプトマイシンの尿中排泄率は、成人と小児でおおむね同程度であることを示している。ヒト ADME 試験では尿の採取期間が長いこと及び放射性標識体を用いたこと（代謝物を含む放射性関連物質をすべて定量している可能性があること）が、高い尿中排泄率に寄与していると考えられる。小児と成人との間で24時間の採取期間におけるダプトマイシンの尿中排泄率に明らかな差が認められなかったこと、両集団における血漿中ダプトマイシンの薬物動態が類似していたことから、成人と小児との間でダプトマイシンの排泄に差が生じる可能性はほとんどないことが示唆される。

表 2.7.2-9　　非日本人健康成人及び非日本人小児患者におけるダプトマイシンの尿中排泄率

薬物動態パラメータ	健康成人 n=5 平均	2～6歳 n=3 平均（標準偏差）	7～11歳 n=7 平均（標準偏差）	12～17歳 n=7 平均（標準偏差）
Fe (%)	78†	60.44 (13.08)‡	59.35 (5.54)‡	61.78 (2.38)‡

Fe (%)：尿中排泄率
†: 放射性標識体、‡: ダプトマイシンの未変化体
Source：非日本人健康成人 [1.13.1.3.1項] 2.7.2.2.4.1項、非日本人小児患者 [資料5.3.3.2.1: P028] Table 11-4

2.7.2.3.2　　用量比例性／線形性

028試験及び023試験にて、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[表 2.7.2-2][表 2.7.2-3]。これら試験における平均の t1/2（約5時間）、CL/wt（約20 mL/hr/kg）及び Vss/wt（約140 mL/kg）は、用量増加にかかわらずおおむね同様であった。018試験にて、非日本人小児患者（1～2歳）にダプトマイシンの6 mg/kg を単回点滴静注した際の CL/wt（22 mL/hr/kg）及び t1/2（4.4時間）は、非日本人小児患者（2～6歳）に4～10 mg/kg を単回点滴静注した際とおおむね同様であった（028試験及び023試験）。よって、非日本人小児患者を対象とした3つの第I相試験の結果、非日本人小児患者の曝露量（AUC）はいずれの用量においても同用量を投与した成人に比べておおむね低いものの、ダプトマイシンの薬物動態は検討した用量範囲内にて線形性を示した。

2.7.2.3.3　　反復投与時の薬物動態

3つの第I相試験（028試験、023試験及び018試験）にて、単回点滴静注した際の用量補正（mg/kg 当たり）した平均 AUC0-∞は、12～17歳の非日本人小児患者で96.3 μg·hr/mL、7～11歳の非日本人小児患者で70.0 μg·hr/mL 及び1～6歳の非日本人小児患者で46.9～55.0 μg·hr/mL であった。一方、第IV相試験（017試験）にて、反復点滴静注した際の用量補正した平均 AUC0-24hr は、12～17歳の非日本人小児患者で77.4 μg·hr/mL、7～11歳の非日本人小児患者で62.6 μg·hr/mL 及び1～6歳の非日本人小児患者で46.6～48.8 μg·hr/mL であった[表 2.7.2-10]。

ダプトマイシンの曝露量は単回投与後（AUC0-∞）と反復投与後（AUC0-24hr）でほぼ同様であることから、反復投与した際の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った。また、ダプトマイシンの t1/2は短く（約4～8時間）、さらに1日1回投与（24時間間隔）であることから、反復投与による蓄積はほとんどないと考えられる[表 2.7.2-10]。

表 2.7.2-10　1～17 歳の非日本人小児患者にダプトマイシンを単回及び反復点滴静注した際の用量で補正した薬物動態パラメータの比較

年齢群	単回投与 用量補正した AUC0-∞ (μg·hr/mL)/(mg/kg)			反復投与 用量補正した AUC0-24hr (μg·hr/mL)/(mg/kg)
	028試験	023試験	018試験	017試験
12～17歳	96.3	-	-	77.4
7～11歳	70.0	-	-	62.6
2～6歳	51.1	53.6～55.0	-	48.8
1～2歳未満	-	-	46.9	46.6

-：該当なし
AUC0-∞：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、AUC0-24hr：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
Source：[資料5.3.3.2.1: P028]、[資料5.3.3.2.2: P023]、[資料5.3.3.2.3: P018]、[資料5.3.5.1.1: P017]

2.7.2.3.4　　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.4.1　　cSSTI の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析

017試験は、グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の非日本人小児患者を対象に、ダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を検討した第IV相試験であった。本試験では、患者を年齢に応じて4群［1～2歳未満（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）］に組み入れた。cSSTI の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析より算出された薬物動態パラメータを[表 2.7.2-11]に示す。その結果、ダプトマイシンの AUC0-24hr は各年齢群でおおむね同程度であることが示された。

表 2.7.2-11　cSSTIの非日本人小児患者にダプトマイシンの5～10 mg/kg を点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（母集団薬物動態解析：017 試験）

薬物動態パラメータ	平均（標準偏差）			
	1～2歳未満（10 mg/kg）n=27	2～6歳（9 mg/kg）n=7	7～11歳†（7 mg/kg）n=2	12～17歳（5 mg/kg）n=6
点滴時間（分）	60	60	30	30
Cmax (µg/mL)	81.6 (20.7)	90.3 (14.0)	92.4	76.4 (6.75)
AUC0-24hr (µg·hr/mL)	462 (138)	452 (93.1)	543	434 (67.9)
CLss/wt (mL/hr/kg)	23.1 (5.43)	20.8 (4.29)	13.2	11.8 (2.15)
Vss (mL)‡	1670 (446)	2750 (832)	4470	8200 (3250)
t1/2 (hr)	4.8 (0.6)	4.6 (0.8)	6.8	7.1 (0.9)

†: 平均値（n=2）
Cmax：最高血漿中濃度、AUC0-24hr：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、CLss/wt：定常状態における体重当たりのクリアランス、Vss：定常状態分布容積、t1/2：消失半減期
‡：Vss は、中央及び末梢コンパートメント分布容積の合計として推定
Source：[資料5.3.5.3.1: 058SJP]

2.7.2.3.4.2　　菌血症の非日本人小児患者における母集団薬物動態解析

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相試験である005試験は、1～17歳の菌血症の非日本人小児患者におけるダプトマイシンの1日1回点滴静注の安全性及び有効性を SOC と比較する試験であった。菌血症の非日本人小児患者を年齢に応じて3群［1～6歳（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）］に組み入れた。1～2歳未満の非日本人小児患者は組み入れられなかった。

菌血症の非日本人小児患者（005試験）のクリアランス及び分布容積は、主にグラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者のデータに基づいて構築した母集団薬物動態モデルを用い、ベイズ推定によって算出した[2.7.2.2.7.1.2項]。すなわち母集団薬物動態パラメータは再推定せず、005試験の非日本人小児患者の患者背景、実投与量及び血漿中濃度を用いて、各患者のクリアランス及び分布容積をベイズ推定し、これらのパラメータを用いて各患者の定常状態におけるダプトマイ

シンの血漿中濃度－時間推移を予測した[資料5.3.5.3.3: 04HXDZ]。

上述の方法により算出した005試験における菌血症の非日本人小児患者における薬物動態パラメータを[表 2.7.2-12]に要約する。005試験の3群すべての年齢群で、年齢に基づく用法・用量で投与した際の定常状態での平均 AUC0-24hr は同程度であった。さらに、低年齢群（1～6歳）の患者に対して12 mg/kg 投与の点滴時間を30分から60分に延長したことにより、年齢群間で類似した定常状態の Cmax が得られた。定常状態での AUC0-24hr が同程度であり Cmax がほぼ同様であるため、定常状態での平均 Cmin は、予想どおり低年齢になるにしたがって低くなる傾向がみられた。

表 2.7.2-12　菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンの 7～12 mg/kg を点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（母集団薬物動態解析：005 試験）

薬物動態パラメータ	平均（標準偏差）		
	1～6歳 （12 mg/kg） n=19	7～11歳 （9 mg/kg） n=19	12～17歳 （7 mg/kg） n=13
点滴時間（分）	60	30	30
Cmax (µg/mL)	106 (12.8)	104 (14.5)	104 (35.5)
Cmin (µg/mL)	3.46 (1.59)	4.35 (2.24)	8.00 (8.22)
AUC0-24hr (µg·hr/mL)	620 (109)	579 (116)	656 (334)
CLss/wt (mL/hr/kg)	19.9 (3.40)	15.9 (2.82)	12.4 (3.88)
Vss (mL)†	2200 (570)	4510 (1470)	6420 (1980)
t1/2 (hr)	5.14 (0.564)	6.01 (0.825)	7.52 (2.26)

Cmax：最高血漿中濃度、Cmin：最低血漿中濃度、AUC0-24hr：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、CLss/wt：定常状態における体重当たりのクリアランス、Vss：定常状態分布容積、t1/2：消失半減期
†：Vss は、中央及び末梢コンパートメント分布容積の合計として推定。
Source：[資料5.3.5.3.3: 04HXDZ] Appendix 11 (Section 11.3)

2.7.2.3.4.2.1　1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者における薬物動態の予測

005試験で、1～2歳未満の *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者は組み入れられていない。よって、1～2歳未満の年齢群における非日本人小児患者にダプトマイシンを12 mg/kg で1日1回60分かけて点滴静注した際の定常状態時における曝露量（AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin）を母集団薬物動態モデルより1,000回シミュレーションして予測した。シミュレーションの妥当性を確認するため、臨床試験から実測値の得られている2～6歳の非日本人小児患者（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の非日本人小児患者（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）及び12～17歳の非日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）においても1,000回シミュレーションを実施し、ベイズ推定値と比較した。

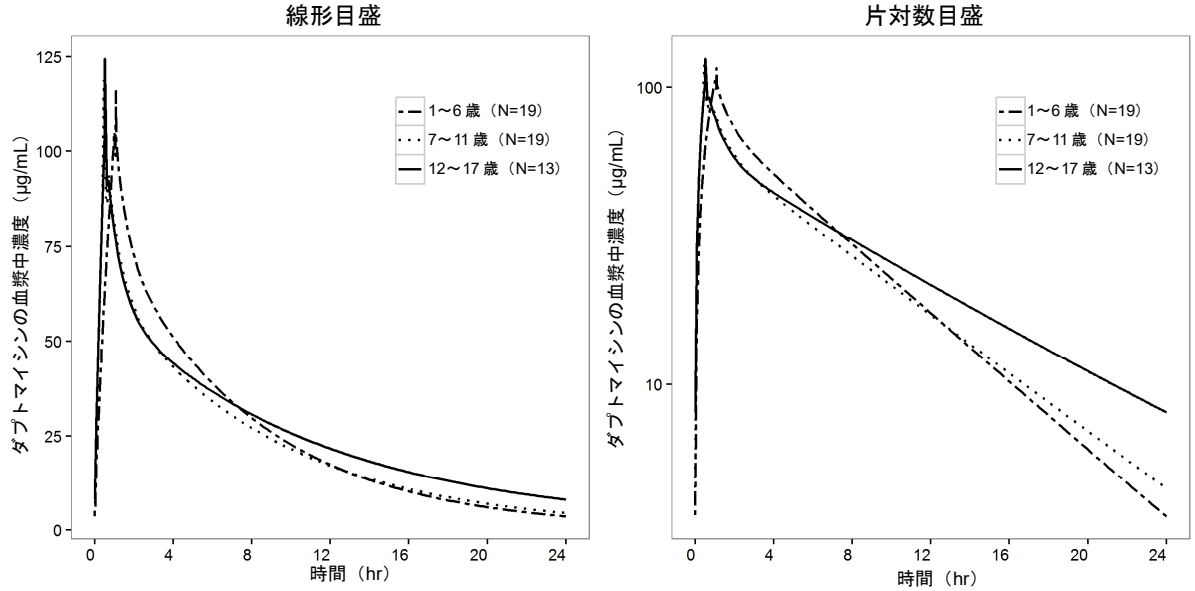
シミュレーションに用いた仮想小児集団の背景は、米国疾病予防管理センターの成長チャートに基づいて、男児及び女児の年齢データに対して一般化加法モデルにて、年齢及び体重分布から発生した[資料5.3.5.3.5: 04PR8B]。本シミュレーションには母集団薬物動態モデル[2.7.2.2.7.1.1項]

を用い、シミュレーションに基づいた定常状態時における平均血漿中濃度－時間推移は[図 2.7.2-1]に示す。

[図 2.7.2-2]に示すように、菌血症の非日本人小児患者（2～17歳）に年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの定常状態時におけるシミュレーションに基づいた曝露量（AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin）予測値の分布は、005試験より得られた薬物動態パラメータのベイズ推定値の分布とほぼ重なった。このことは、薬物動態データが得られなかった1～2歳未満の患者群を含め、小児集団全体にわたってシミュレーションに基づいたデータを用いることの妥当性を支持する。菌血症の非日本人小児患者（1～2歳未満）にダプトマイシンを12 mg/kg で60分かけて点滴静注した際のシミュレーションに基づいた AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin 予測値の分布は、他の年齢群の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薬物動態パラメータ予測値の分布とおおむね重なっており、AUC0-24hr 又は Cmax 予測値について年齢群間で明らかな傾向は認められなかった。CLss/wt は低年齢となるにしたがって増加することと一貫して、低年齢群の非日本人小児患者における Cmin 予測値の中央値は高年齢群の非日本人小児患者に比べてわずかに低い傾向を示した。

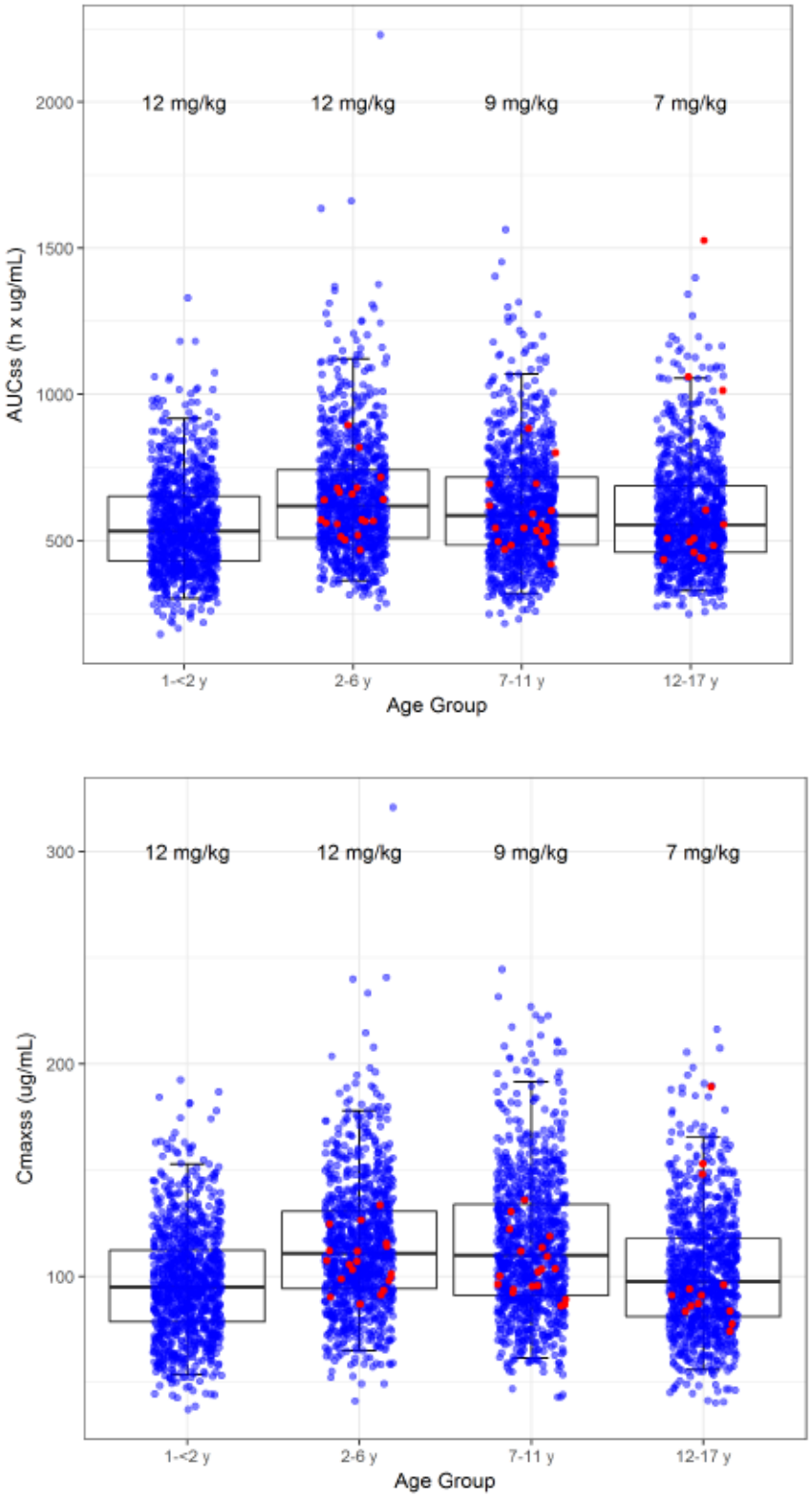
よって、1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者における曝露量の予測値は、他の年齢群の非日本人小児患者と比べてわずかに低くなる可能性があるものの、1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンの12 mg/kg を60分かけて点滴静注した際の AUC0-24hr 予測値の平均（標準偏差）は551（161）μg·hr/mL であり[資料5.3.5.3.5: 04PR8B]、有効性及び安全性が確立されている *S. aureus* による菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者に承認用量である6 mg/kg 投与した際の AUC0-24hr の平均（標準偏差）である545（296）μg·hr/mL（[1.13.1.3.1項] 2.7.2項）と同程度であると考える。

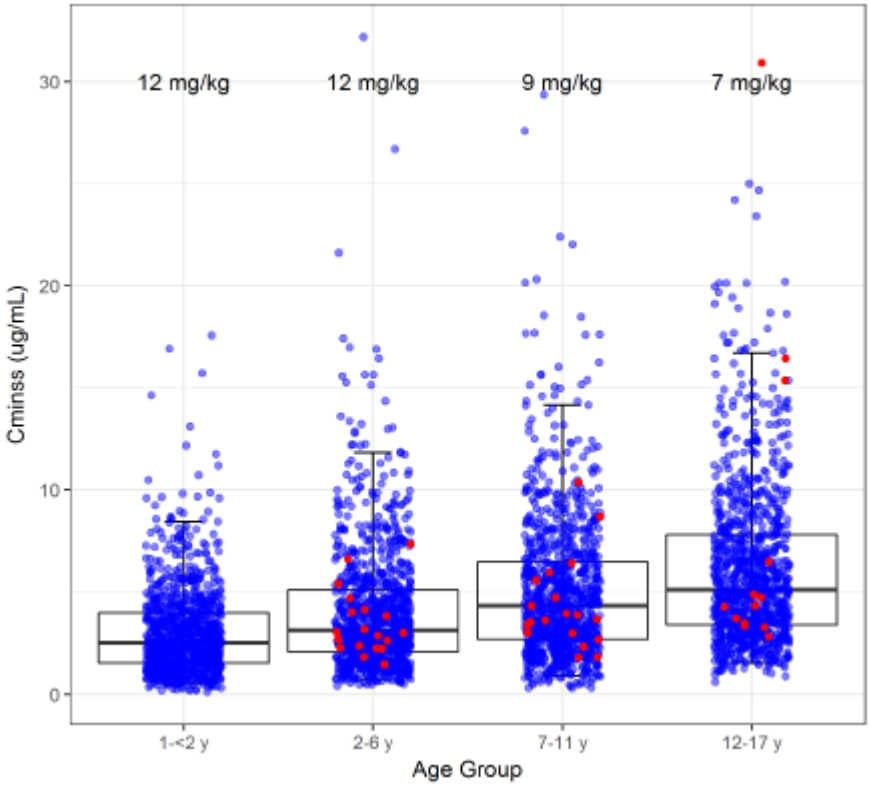
図 2.7.2-1　　菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量（12～17 歳：7 mg/kg、7～11 歳：9 mg/kg、1～6 歳：12 mg/kg）で点滴静注した際、年齢群で層別したシミュレーションに基づいた定常状態時におけるダプトマイシンの平均血漿中濃度推移（005 試験）



Source：[資料5.3.5.3.4: 04JH78] Figure 1

図 2.7.2-2　　菌血症の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量（12～17 歳：7 mg/kg、7～11 歳：9 mg/kg、1～6 歳：12 mg/kg）で点滴静注した際のシミュレーションに基づいた定常状態における AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin 予測値の分布と同用法・用量で投与した際の実測値の分布（005 試験）





青丸：予測値、赤丸：実測値（005試験）
箱の実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：2.5及び97.5パーセンタイル
AUCss（本文中では AUC0-24hr と示す）：定常状態における投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmaxss（本文中では Cmax と示す）：定常状態における最高血漿中濃度、Cminss（本文中では Cmin と示す）：定常状態における最低血漿中濃度
Source：[資料5.3.5.3.5: 04PR8B] Figures 2、3、4

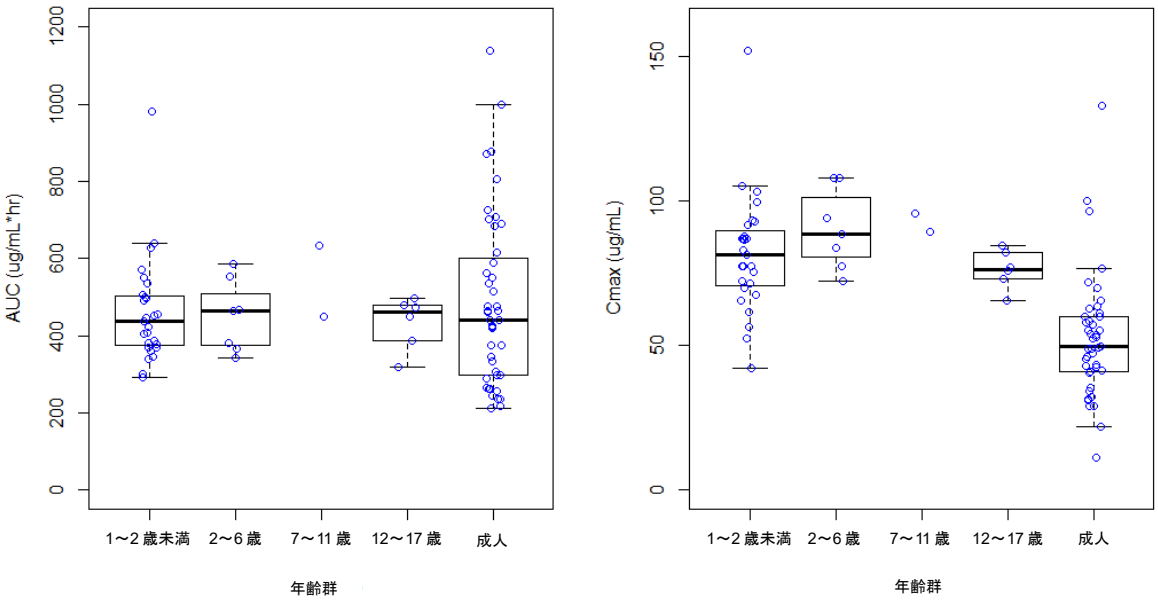
2.7.2.3.5　成人及び小児を含む様々な集団における曝露量の比較

2.7.2.3.5.1　cSSTI

2.7.2.3.5.1.1　非日本人小児患者と非日本人成人患者の曝露量比較

017試験のグラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者における AUC0-24hr 及び Cmax と、9801試験（DAP-SST-98-01試験）及び9901試験（DAP-SST-99-01試験）（いずれの試験も初回申請時に提出済み）のグラム陽性菌による cSSTI の非日本人成人患者における AUC 及び Cmax を視覚的に比較した[図 2.7.2-3]。非日本人小児患者及び非日本人成人患者のいずれのパラメータも、母集団薬物動態解析により算出した。その結果、年齢に基づく用法・用量で投与した各年齢群の cSSTI の非日本人小児患者の曝露量（AUC0-24hr 及び Cmax）は同程度であることが示された。さらに、cSSTI の非日本人小児患者の Cmax は、cSSTI の非日本人成人患者よりもわずかに高い傾向がみられたものの、cSSTI の非日本人小児患者における AUC は、承認用量である4 mg/kg を投与した cSSTI の非日本人成人患者と同程度であった。

図 2.7.2-3　　cSSTI の非日本人小児患者（1～17 歳）と非日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC 及び Cmax の比較

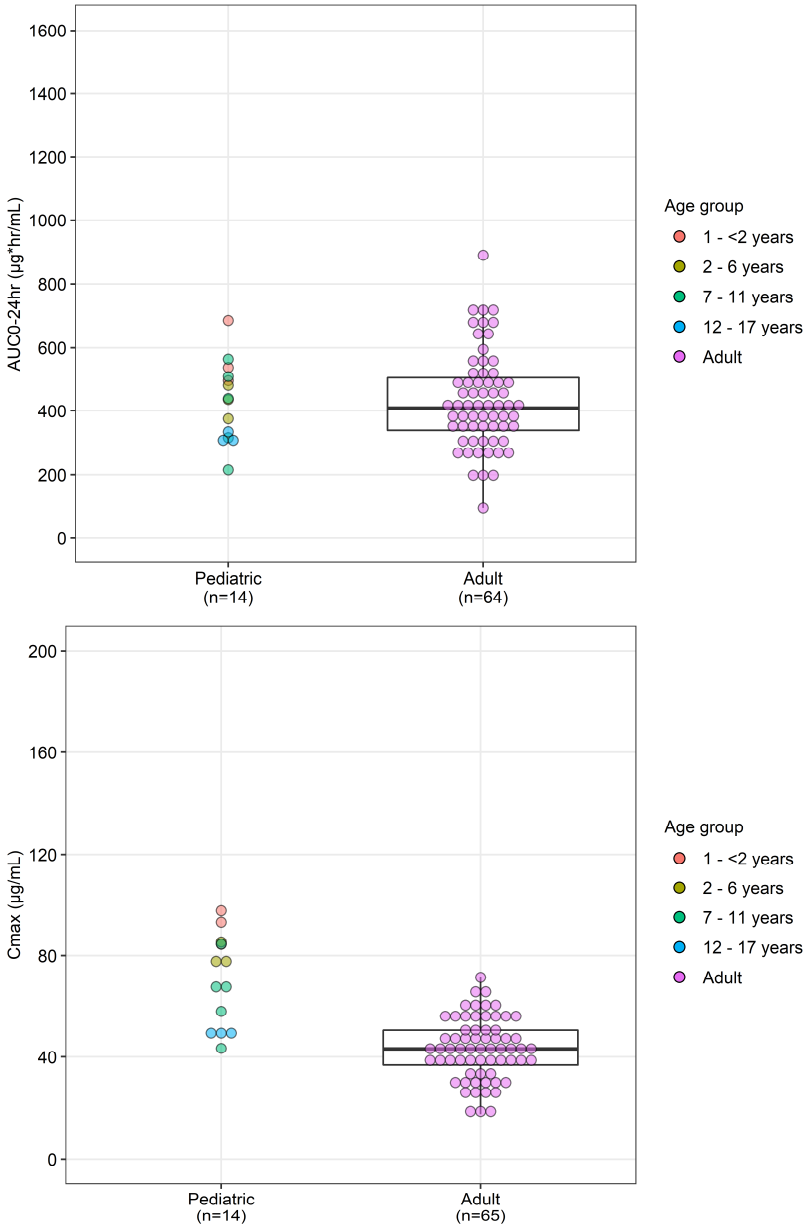


丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～2歳未満の非日本人小児患者（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳の非日本人小児患者（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の非日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の非日本人小児患者（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）、非日本人成人患者（4 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、非日本人小児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

2.7.2.3.5.1.2　　cSSTI の日本人小児患者と日本人成人患者の曝露量比較

029試験のグラム陽性球菌による cSSTI の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax と、002試験（初回申請時に提出済み）の MRSA による SSTI の日本人成人患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax を視覚的に比較した[図 2.7.2-4]。その結果、数例の cSSTI の日本人小児患者より得られた Cmax は、日本人成人患者に比べてわずかに高い傾向がみられたものの、両者の AUC0-24hr の分布はおおむね重なっていた。

図 2.7.2-4　　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

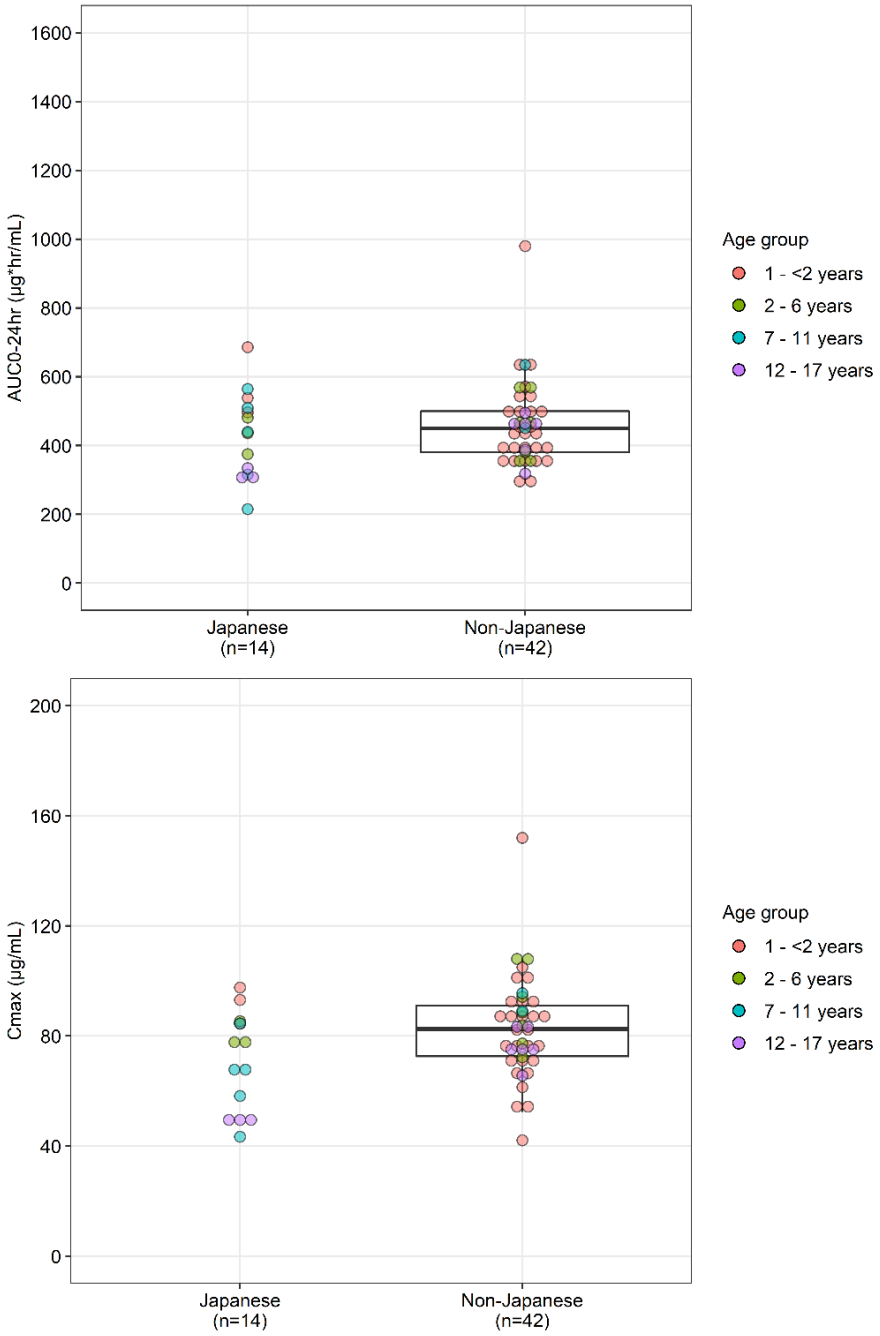


丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～2歳未満の日本人小児患者（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳の日本人小児患者（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の日本人小児患者（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）、日本人成人患者（4 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、日本人小児及び日本人成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

2.7.2.3.5.1.3　　cSSTI の日本人小児患者と非日本人小児患者の曝露量比較

029試験のグラム陽性球菌による cSSTI の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax と、017試験のグラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax を視覚的に比較した[図 2.7.2-5]。その結果、cSSTI の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax は、いずれも cSSTI の非日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax の分布におおむね重なっていた。よって、ダプトマイシンの薬物動態は、cSSTI の日本人小児患者と非日本人小児患者の間でおおむね類似していることが示唆された。

図 2.7.2-5　　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



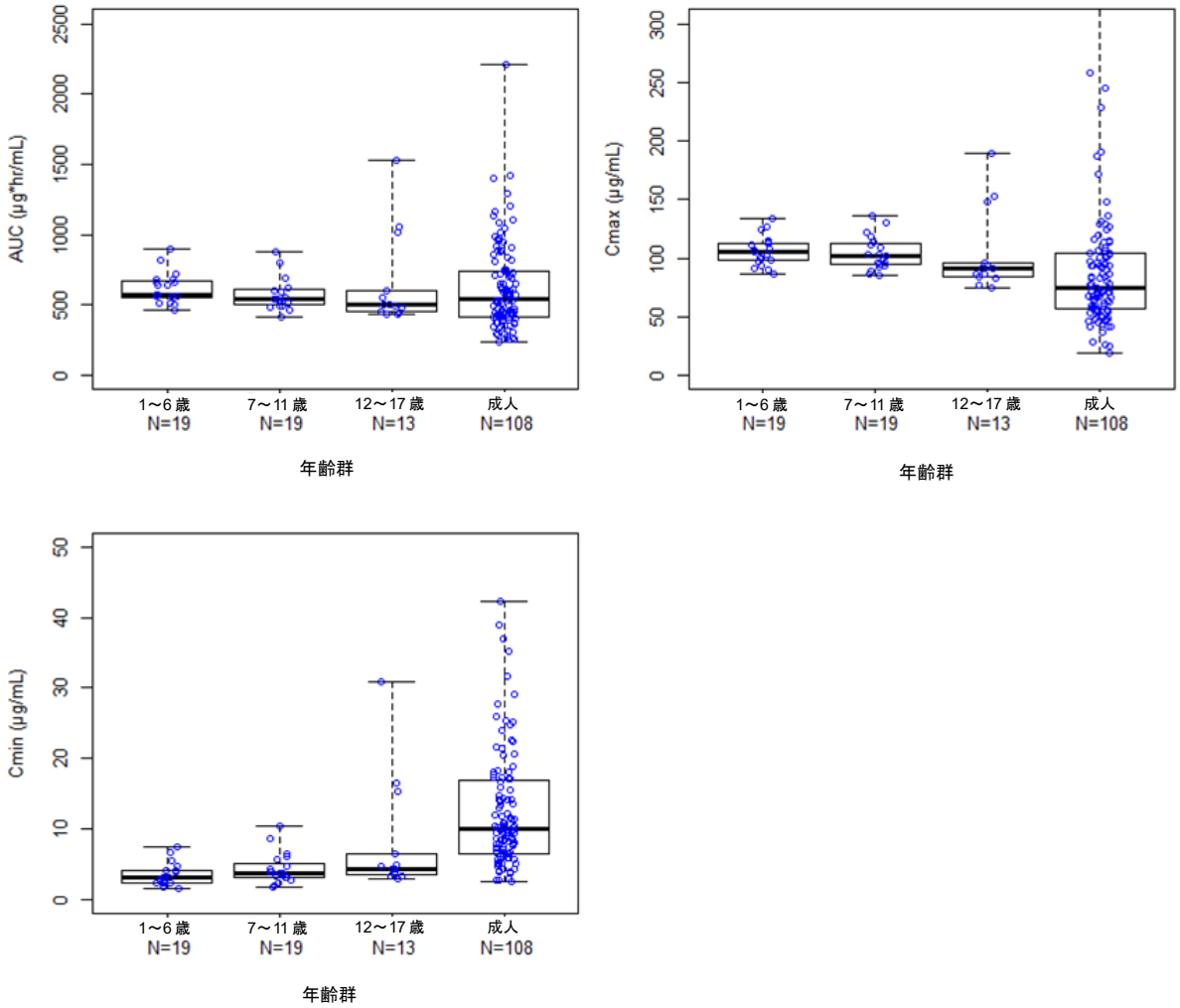
丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分位範囲（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値。
用法・用量：1～2歳未満の小児患者（10 mg/kg で60分かけて点滴静注）、2～6歳の小児患者（9 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の小児患者（5 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは日本人及び非日本人小児患者で、それぞれノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析より算出した。
Source：[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

2.7.2.3.5.2　　菌血症

2.7.2.3.5.2.1　　非日本人小児患者と非日本人成人患者の曝露量比較

005試験にて母集団薬物動態モデルから推定した *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者における AUC0-24hr、Cmax 及び Cmin を、0102試験（DAP-IE-01-02試験：初回申請時に提出済み）にて *S. aureus* による菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者より得られた曝露量を視覚的に比較した[図 2.7.2-6]。その結果、菌血症の非日本人小児患者における AUC0-24hr の中央値及び分布は、菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者に承認用量である6 mg/kg で投与した際の AUC0-24hr と同程度であったが、菌血症の非日本人小児患者における Cmax の中央値は菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者と比べてやや高く、Cmin の中央値はやや低い傾向がみられた。よって、菌血症の非日本人小児患者のすべての年齢群で、3つの薬物動態パラメータの分布の大部分が、菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者における薬物動態パラメータの分布の範囲内であった。

図 2.7.2-6　　菌血症の非日本人小児患者（1～17 歳）と菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者におけるダプトマイシンの AUC0-24hr、Cmin 及び Cmax の比較



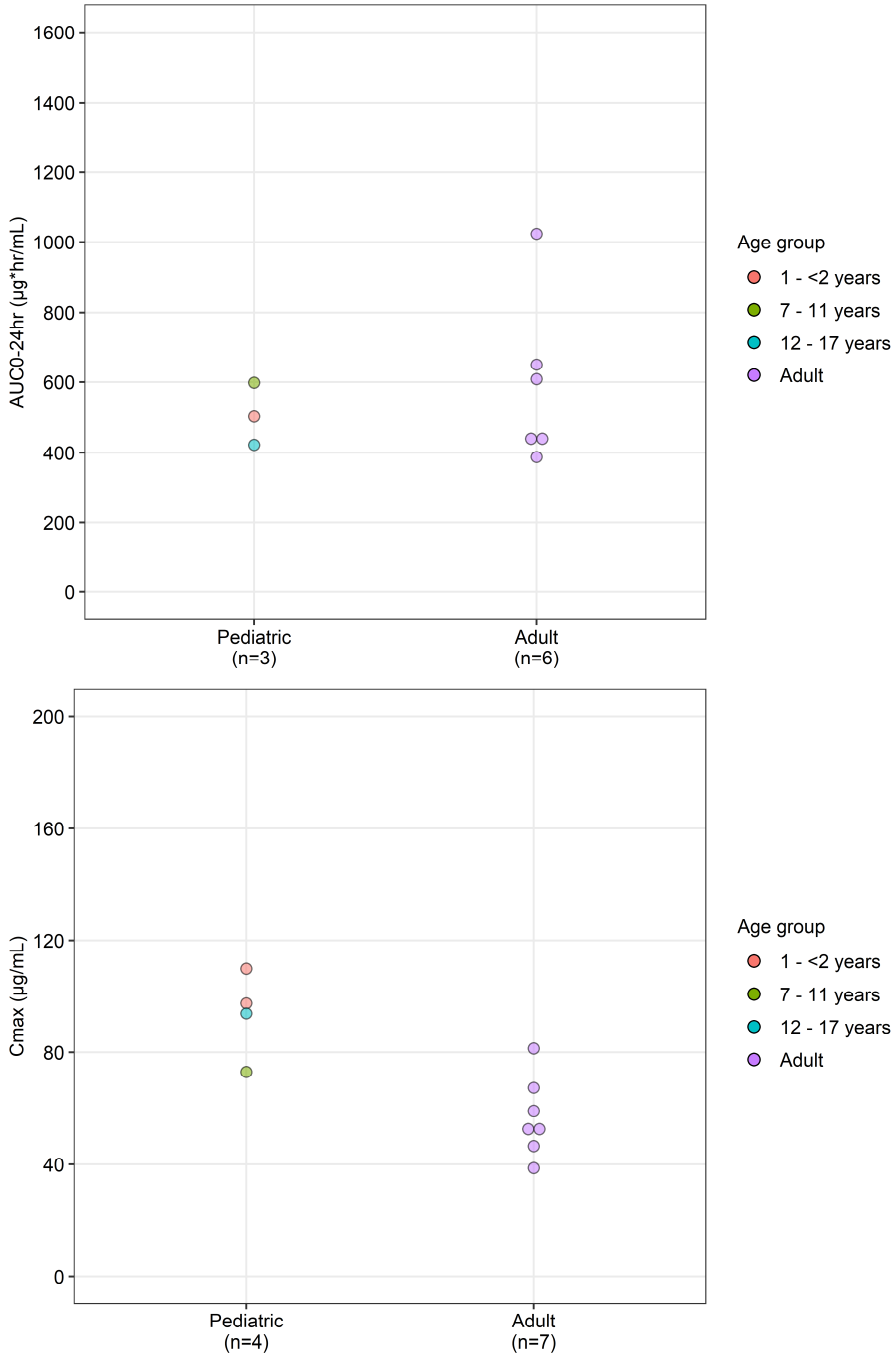
Cmax のグラフについては、4例の成人患者の Cmax が300 μg/mL を超えていたが、グラフを見やすくするため縦軸のスケールは300 μg/mL までとした。
丸印は個別値を示す。
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：上端と下端は最大値及び最小値。
用法・用量：1～6歳の非日本人小児患者（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の非日本人小児患者（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の非日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、非日本人成人患者（6 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、非日本人小児及び非日本人成人患者のいずれも母集団薬物動態解析より算出した。
Source ：[資料5.3.5.3.2: 04HLQN] Figure 1

2.7.2.3.5.2.2　　菌血症の日本人小児患者と敗血症等の日本人成人患者の曝露量比較

029試験のグラム陽性球菌による菌血症の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax と、002試験の MRSA による敗血症等の日本人成人患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax を視覚的に比較した[図 2.7.2-7]。その結果、数例の菌血症の日本人小児患者より得られた Cmax は、敗血症等の日本人成人患者より得られた Cmax に比べてわずかに高い傾向がみられたものの、両者

の AUC0-24hr はおおむね類似していた。

図 2.7.2-7　　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

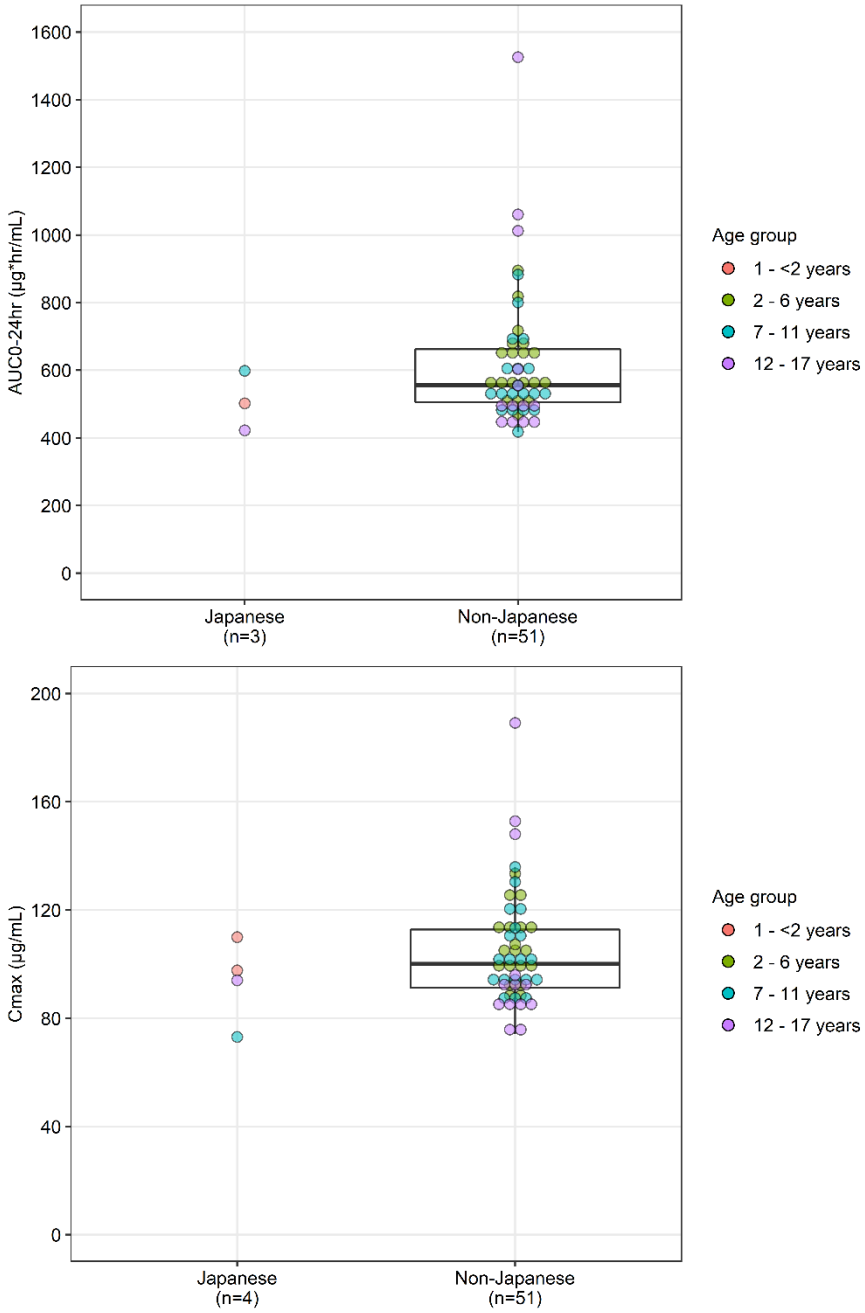


丸印は個別値を示す。
用法・用量：1～2歳未満の日本人小児患者（12 mg/kg で60分かけて点滴静注）、7～11歳の日本人小児患者（9 mg/kg で30分かけて点滴静注）、12～17歳の日本人小児患者（7 mg/kg で30分かけて点滴静注）、日本人成人患者（6 mg/kg で30分かけて点滴静注）
ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、日本人小児及び日本人成人患者のいずれもノンコンパートメント解析より算出した。
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Figure 2

2.7.2.3.5.2.3　　菌血症の日本人小児患者と非日本人小児患者の曝露量比較

029試験のグラム陽性球菌による菌血症の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax と、005試験の *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax を視覚的に比較した[図 2.7.2-8]。その結果、菌血症の日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax は、いずれも菌血症の非日本人小児患者より得られた AUC0-24hr 及び Cmax の分布の範囲内におおむね含まれた。よって、ダプトマイシンの薬物動態は、菌血症の日本人小児患者と非日本人小児患者の間でおおむね類似していることが示唆された。

図 2.7.2-8　　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

2.7.2.3.6　　内因性／外因性要因

本項には、非日本人小児患者の薬物動態に及ぼす年齢／体重、性別、人種、腎機能障害及び肝機能障害の影響、並びに外因性要因（薬物相互作用）について述べる。

内因性／外因性要因に関する非日本人成人、非日本人小児及び日本人成人から得られた成績は、以下の薬物動態の類似性により日本人小児にも適応可能と考える。

- 日本人成人と非日本人成人
- 日本人小児と日本人成人
- 日本人小児と非日本人小児

2.7.2.3.6.1　　年齢／体重

非日本人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: 058SJP]にて、体重及び PMA がクリアランス及び分布容積に対して有意な共変量であった[2.7.2.2.7.1.1項]。

2.7.2.3.6.2　　性別

非日本人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: 058SJP]にて、ダプトマイシンの薬物動態に性差は認められなかった。

2.7.2.3.6.3　　人種

非日本人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: 058SJP]にて、ダプトマイシンの薬物動態に人種差（白人、黒人及びその他、ただし日本人は含まず）は認められなかった。日本人小児患者と非日本人小児患者の曝露量は類似していた[2.7.2.3.5.1.3項] [2.7.2.3.5.2.3項]。

2.7.2.3.6.4　　腎機能障害

腎機能障害を有する小児患者を対象とした臨床試験は実施していない。腎機能障害を有する小児患者の用法・用量は確立していない。

2.7.2.3.6.5　　肝機能障害

肝機能障害を有する小児患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.6.6　　外因性要因（薬物相互作用）

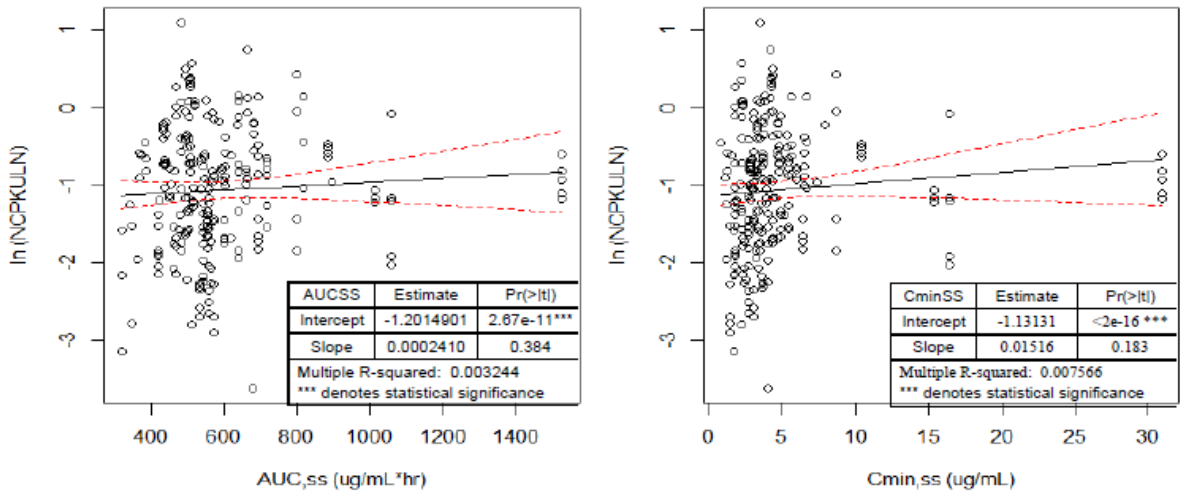
小児患者を対象とした薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.7　　小児患者における曝露－応答解析

2.7.2.3.7.1　　非日本人小児患者における曝露量と CPK との関係

成人ではダプトマイシン投与時に CPK の増加が報告されている（[1.13.1.3.1項]2.7.2項）。成人にて、ダプトマイシンの定常状態における AUC0-24hr の97.5パーセンタイル値（2630 μg·hr/mL）にて予測される CPK の平均値は216 U/L で、その95%信頼区間は180～259 U/L であった（初回申請時に提出済み、薬物動態報告書 PPK1）。成人での CPK の ULN が約200 U/L であることに基づくと、予測される CPK は ULN の2倍未満であり、臨床的に重要ではないと考えられる。成人と同様な線形回帰分析を実施し、グラム陽性菌による cSSTI（017試験）又は *S. aureus* による菌血症（005試験）の非日本人小児患者におけるダプトマイシンの定常状態での曝露量と CPK との関係を探索的に検討した[資料5.3.5.3.2: 04HLQN]。本解析では、CPK の測定値を各実施医療機関の ULN で補正し（NCPKULN）、実施医療機関の違いによる CPK の測定値のばらつきを低減した。NCPKULN が対数正規分布に従っていたため、NCPKULN を対数変換して回帰分析を行った。線形回帰分析の結果を[図 2.7.2-9]に示す。本解析より、回帰直線にはごくわずかな右上がりの傾きが認められたが、ダプトマイシンの定常状態での AUC0-24hr 及び Cmin（P 値は AUC で0.38、Cmin で0.18）と CPK との間に相関は認められなかった[図 2.7.2-9]。これらの傾きから予測した CPK の平均の増加は、小児患者におけるダプトマイシンの定常状態における AUC0-24hr の97.5パーセンタイル（1060 μg·hr/mL）で ULN の0.6倍未満であった。よって、非日本人小児患者を対象とした第IV相試験で認められたダプトマイシンの曝露量の範囲内では、臨床的に重要となる CPK の増加が生じる可能性は低く、これは、成人を対象とした解析結果と一貫していた。

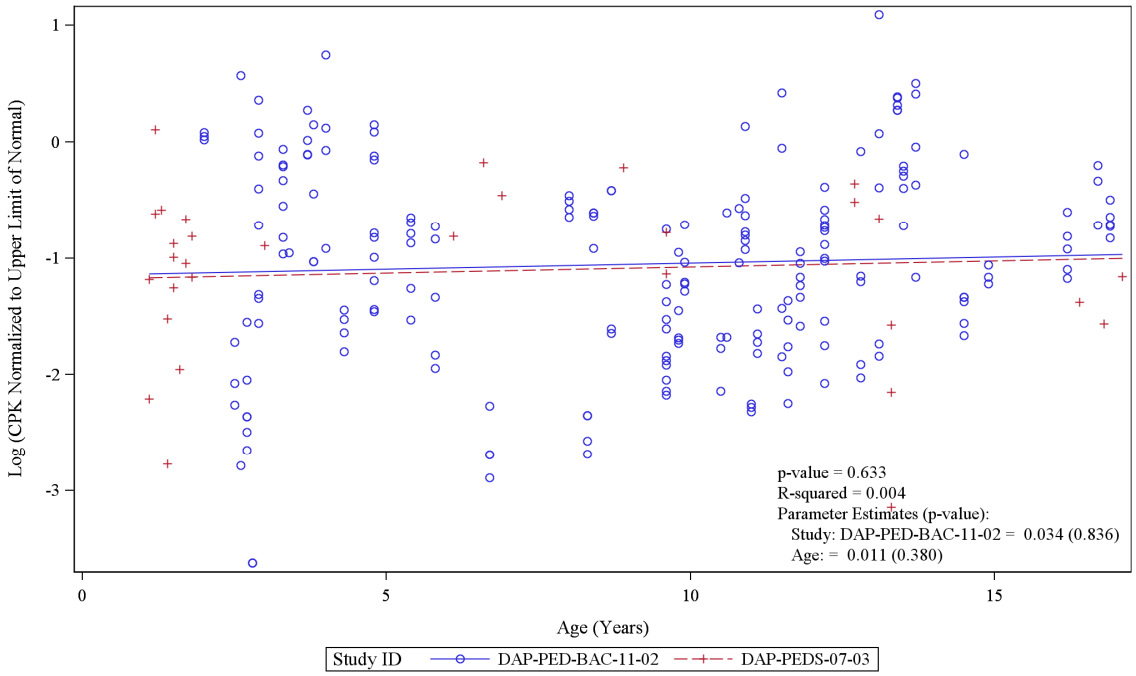
図 2.7.2-9　　cSSTI の非日本人小児患者（017 試験）又は菌血症の非日本人小児患者（005 試験）におけるダプトマイシンの定常状態における AUC0-24hr 及び Cmin と CPK（ULN で補正後に対数変換）の関係



丸印：個別値、実線：線形回帰直線、点線：95%信頼区間。
AUC,ss（本文中では AUC0-24hr と示す）：定常状態における投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmin,ss（本文中では Cmin と示す）：定常状態における最低血漿中濃度
Source：[資料5.3.5.3.2: 04HLQN] Table 2、Figure 6

005試験では、菌血症の非日本人小児患者（1～2歳未満）にダプトマイシンは投与していないことから、2つの非日本人小児試験（cSSTI：017試験、菌血症：005試験）より得られたデータを用いて CPK（ULN で補正し対数変換した）と年齢との関係を評価するため追加の探索的解析を実施した。[図 2.7.2-10]に示すとおり、cSSTI 及び菌血症のいずれの非日本人小児患者においても CPK と年齢との相関は認められず、2試験間で差は認められなかった。この結果は、2試験の CPK データを統合して解析することが可能であり、CPK と年齢との間に関係がないことは1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者にも適応できることを示唆した。なお、回帰直線の傾きはほぼ水平であった（年齢に対するパラメータ推定値の P 値は0.380）。

図 2.7.2-10　cSSTI（017 試験）及び菌血症の非日本人小児患者（005 試験）における CPK（ULN で補正後に対数変換）と年齢の関係



017 試験：DAP-PEDS-07-03、005 試験：DAP-PED-BAC-11-02
Source：[資料5.3.5.3.6: 05ML6B] Appendix 2

以上、(1) 1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンの12 mg/kg を60分かけて点滴静注した際のシミュレーションに基づく曝露量の分布は、同用法・用量で投与した2～6歳の菌血症の非日本人小児患者と同程度であること[2.7.2.3.4.2.1項]、(2) 曝露量と CPK に関する曝露―応答解析結果、cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者に対する用法・用量で投与した際の曝露量にて、CPK に臨床的に意味のある増加が認められなかったことの2つの結果を踏まえると、CPK と年齢の解析結果は、1～2歳未満の菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンの12 mg/kg を60分かけて点滴静注した際、CPK は臨床的に意味のある増加は示さないという推測を支持している。

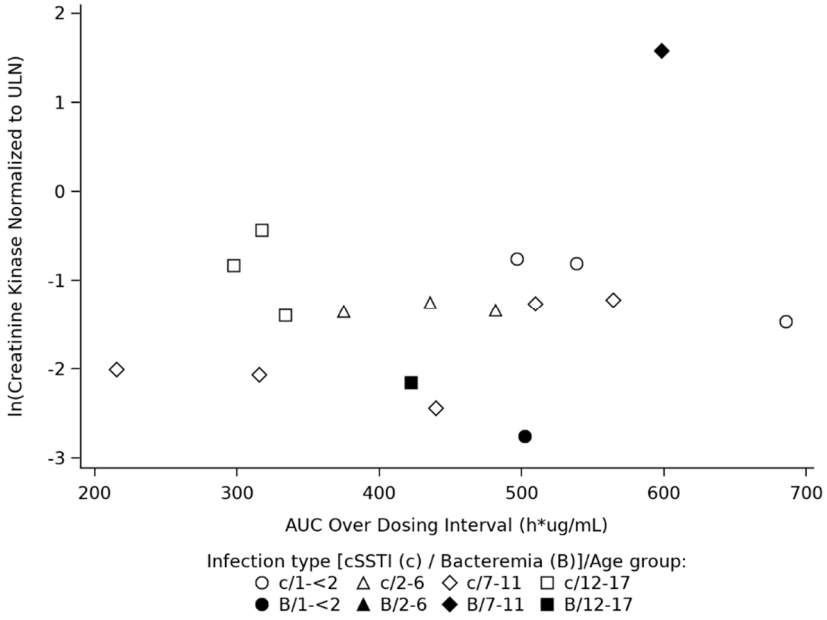
2.7.2.3.7.2　日本人小児患者における曝露量と CPK との関係

グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者（029試験）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）］と CPK の関係を検討した[図 2.7.2-11][図 2.7.2-12]。本解析では、他の解析と同様に、ULN で補正した NCPKULN を用いた。その結果、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。したがって、例数は限られているものの、本試験で認められたダプトマイシンの曝露量範囲内では、臨床的に重要となる CPK の増加はないと考えられる。

なお、1例の患者で投与3日目に CPK の高値（1265 IU/L）が認められた。この患者におけるダプ

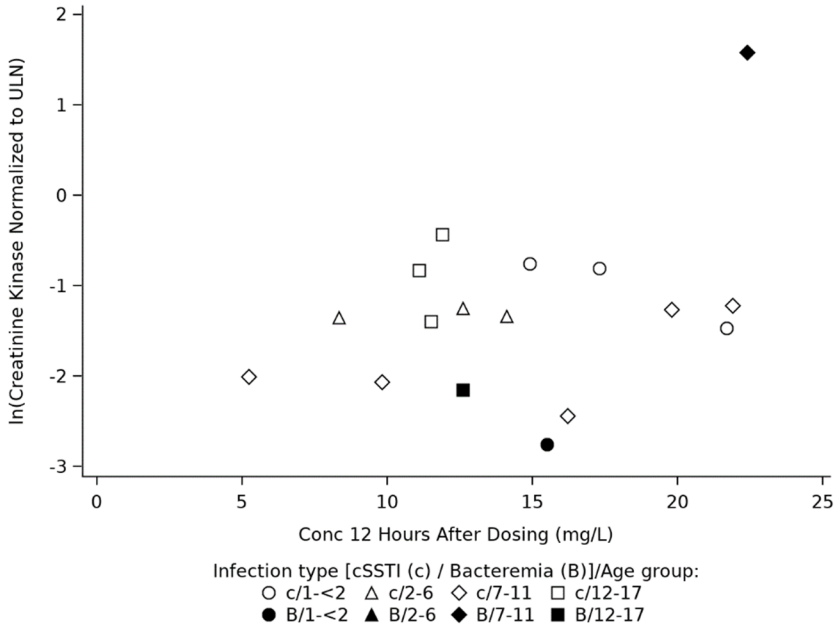
トマイシンのAUC0-24hrは599 μg·hr/mLであり、他の菌血症患者の曝露量と大きな差はなかった。本患者の合併症は、B細胞リンパ腫、骨髄機能不全及び腫瘍崩壊症候群であり、CPK（1026 IU/L）、その他の組織由来酵素及び電解質のベースライン値は基準値外であったが、治験実施計画書の選択基準の規定内であった。これらの値はダプトマイシン投与中に回復し始め、投与終了後の来院時までに基準値に近い値まで回復した。

図 2.7.2-11　cSSTI及び菌血症の日本人小児患者におけるAUC0-24hrとCPK（ULNで補正後に対数変換）との関係（029試験）



ULN：CPKの基準値上限
Source：[資料5.3.5.2: P029] Figure 14.3-2

図 2.7.2-12　cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者における C12hr と CPK（ULN で補正後に対数変換）との関係（029 試験）



ULN：CPK の基準値上限
Source：[資料5.3.5.2: P029] Figure 14.3-4

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　MRSA 臨床分離株に対するダプトマイシンのサーベイランス研究

2.7.2.4.1.1　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。本サーベイランスは2012年4月27日から2017年4月26日まで実施された。血液由来又は皮膚関連組織由来の MRSA が年間300株、5年で1,500株分離同定され、微量液体希釈法で検査後 CLSI ブレイクポイント基準により感受性が評価された。分離株の収集に患者の年齢の条件は設定されなかった。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 MIC を基に算出されたダプトマイシンの 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。血液由来 MRSA に対するダプトマイシンの MIC 幾何平均値（0.37～0.48）は、他の抗菌薬の0.21～0.54倍であり、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（0.34～0.44）は、他の抗菌薬の0.20～0.48倍であった。さらに、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]。

2.7.2.4.1.2　　MRSA 臨床分離株の感受性における国内外の比較

STAR surveillance program（JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA）では、種々の臨床的に重要なグラム陽性菌に対するテジゾリド及びダプトマイシンを含む他の抗菌薬の *in vitro* 活性が評価された。臨床分離株は菌血症、皮膚・軟部組織感染症、入院中の肺炎、尿路感染症、腹腔内感染症、市中感染性気道感染症、及びその他の感染症患者より収集した。分離株の収集に患者の年齢の条件は設定されず、小児及び成人患者由来の分離株が収集された。感受性は CLSI M07ガイドラインに従い微量液体希釈法により測定した。本サーベイランスにおいて、米国及びヨーロッパで収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する $MIC_{50/90}$は、2017年（1,900株）、2018年（1,805株）及び2019年（1,726株）でそれぞれ0.25/0.25、0.25/0.25及び0.25/0.5 µg/mL 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]。東ヨーロッパ、アジアパシフィック及びラテンアメリカで2019年に収集された MRSA 臨床分離株（322株）のダプトマイシンに対する $MIC_{50/90}$は、0.25/0.5 µg/mL であった[資料5.3.5.4.6: 05HCVZ]。

2012年から2017年に実施された国内サーベイランスにおける MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する年度及び由来ごとの MIC_{50}は、0.25～0.5 µg/mL、MIC_{90}は0.5 µg/mL であった[資料5.3.5.4.2: 04TVYN]。

以上の結果から、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差は認められず、経年的な変化も認められなかった。また、029試験で収集された MRSA を含む *S. aureus* 臨床分離株のダプトマイシンに対する MIC は0.5 µg/mL 以下であり、これらのサーベイランス試験成績と大きな差は認められなかった[資料5.3.5.2: P029]。

2.7.2.5　　結論

2.7.2.5.1　　非日本人小児

- 小児患者におけるダプトマイシンの薬物動態は、検討された用量範囲（4～10 mg/kg）にて線形及び用量比例性を示した。
- 小児患者にダプトマイシンの4 mg/kg を30分かけて点滴静注した際の AUC0-∞は、同用量投与した際の成人と比べておおむね低かった。
- 成人と同様に、小児患者におけるダプトマイシンの主要な消失経路は腎排泄であった。
- 小児患者におけるダプトマイシンの蛋白結合率及び尿中排泄率は、各年齢群間で類似しており、さらに成人とも同程度であった。
- cSSTI の小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際、ダプトマイシンの曝露量は、各年齢群間で同様であった。
- cSSTI の小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際のダプトマイシンの曝露量は、有効性及び安全性が確認されている4 mg/kg を投与した際の cSSTI の成人患者における曝露

量と同程度であった。

- 菌血症の小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際、ダプトマイシンの曝露量は各年齢群間で同程度であった。
- 菌血症の小児患者に年齢に基づく用法・用量で点滴静注した際、ダプトマイシンの曝露量は、有効性及び安全性が確認されている6 mg/kg を投与した際の菌血症／感染性心内膜炎の成人患者における曝露量と同程度であった。1～2歳未満の菌血症の小児患者に12 mg/kg を点滴静注した際のシミュレーションに基づく曝露量は、成人患者に6 mg/kg を点滴静注した際の曝露量と同程度であった。
- 母集団薬物動態解析の結果、PMA を含む体重に基づくアロメトリックスケーリングは、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。
- 曝露－応答解析の結果、cSSTI 又は菌血症の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範囲内では、ダプトマイシン曝露量と CPK との間に関連は認められなかった。

2.7.2.5.2　　日本人小児

- cSSTI 及び菌血症の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は、おおむね SSTI 及び敗血症等の日本人成人患者、並びに cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者の曝露量と類似していた。
- 日本人小児患者と非日本人小児患者における薬物動態の類似性を考慮すると、非日本人小児患者より得られた成績は日本人小児患者にも適用可能と考える。
- 曝露－応答解析の結果、日本人小児患者におけるダプトマイシン曝露量と CPK との間に明らかな関係は認められなかった。

2.7.2.5.3　　サーベイランス研究

- 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差は認められず、経年的な変化も認められなかった。また、029試験で収集された MRSA を含む *S. aureus* 臨床分離株のダプトマイシンに対する MIC は0.5 μg/mL 以下であり、これらのサーベイランス試験成績と大きな差は認められなかった。

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　非日本人小児患者（2～17 歳）にダプトマイシンの 4 mg/kg を単回点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（028 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-∞ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CL/wt (mL/hr/kg)	Vss/wt (mL/kg)	t1/2 (hr)	
028	The primary objective was to evaluate the single-dose PK of daptomycin after a single IV dose of 4 mg/kg in pediatric subjects with proven or suspected gram-positive bacterial infections who were also receiving standard antibacterial therapy	3 age groups Single dose	8 Ages 12 to 17 years	4 mg/kg as 30-minute infusion	385.09 (69.69)[a]	50.55 (10.56)	10.72 (2.23)[a]	106.31 (19.12)[a]	7.84 (1.22)[a]	[資料 5.3.3.2.1: P028]
			8 Ages 7 to 11 years		279.91 (138.5)[a]	45.78 (10.78)	16.51 (5.66)[a]	110.91 (21.10)[a]	5.29 (1.67)[a]	
			8 Ages 2 to 6 years		204.33 (66.24)	39.09 (6.26)	21.54 (7.21)	136.25 (21.41)	5.11 (1.89)	

[a] N=7

Source：[資料 5.3.3.2.1: P028] Table 11-4

付録 2.7.2-2　非日本人小児患者（2～6 歳）にダプトマイシンの 8 又は 10 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（023 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-∞ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CL/wt (mL/hr/kg)	Vss/wt (mL/kg)	t1/2 (hr)	
023	The primary objective of this study was to evaluate single-dose PK data on IV daptomycin administered at 8 mg/kg or 10 mg/kg either as 1 hour or 2 hours infusion in pediatric subjects aged 2 to 6 years with proven or suspected gram-positive bacterial infection who were receiving standard antibacterial therapy.	2 groups 8 or 10 mg/kg Single dose	6 Ages 2 to 6 years	8 mg/kg as 60-minute infusion	429.14 (113.01)	68.42 (9.33)	19.47 (5.01)	135.67 (8.69)	5.35 (1.41)	[資料 5.3.3.2.2: P023]
			6 Ages 2 to 6 years	10 mg/kg as 60-minute infusion	549.70 (139.35)	79.18 (10.17)	19.14 (4.51)	144.62 (28.26)	5.67 (0.62)	

Source：[資料 5.3.3.2.2: P023] Tables 11.3 and Table 11.4

付録 2.7.2-3　非日本人小児患者（生後 3～24 ヵ月）にダプトマイシンの 4 又は 6 mg/kg を単回点滴静注した際のダプトマイシンの薬物動態パラメータの要約（018 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-∞ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CL/wt (mL/hr/kg)	Vss/wt (mL/kg)	t1/2 (hr)	
018	The primary objective of this study was to evaluate single dose PK data of IV daptomycin administered at 4 mg/kg or 6 mg/kg as a 30 minutes infusion in pediatric subject aged 3 months to 24 months, inclusive, with proven or suspected bacterial infection who was receiving standard antibacterial therapy, including subjects who were receiving prophylactic antibacterial peri-operatively.	3 age groups Single dose	5 Ages 13 to 24 months	6 mg/kg as 30-minute infusion	281.5 (44.5)	67.0 (14.5)	21.76 (2.99)	121.7 (30.7)	4.41 (0.94)	[資料 5.3.3.2.3: P018]
			7 Ages 7 to 12 months	4 mg/kg as 30-minute infusion	219.3 (66.8)	37.1 (12.6)	19.63 (5.76)	134.9 (28.6)	5.45 (1.13)	
			7 Ages 3 to 6 months	4 mg/kg as 30-minute infusion	215.0 (68.3)	38.7 (5.2)	19.72 (5.46)	127.7 (11.7)	5.10 (1.17)	

Source：[資料 5.3.3.2.3: P018] Table 11-3, Table 11-4 and Table 11-5

付録 2.7.2-4　cSSTI の非日本人小児患者（1～17 歳）にダプトマイシンの 5～10 mg/kg を点滴静注した際の薬物動態パラメータの要約（017 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-24hr (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CLss/wt (mL/hr/kg)	Vss/wt (mL/kg)	t1/2 (hr)	
017	The primary objective of this study was to assess the safety of age-dependent doses of IV daptomycin administered for up to 14 days in comparison with SOC therapy in pediatric subjects aged 1 to 17 years with cSSTI caused by gram-positive pathogens.	4 age groups Multiple dose	6 Ages 12 to 17 years	5 mg/kg (30-minute infusion)	387 (81)[a]	62.4 (10.4)	13.3 (2.9)[a]	98.1 (12.2)[a]	5.3 (1.6)[a]	[資料 5.3.5.1.1: P017]
			2 Ages 7 to 11 years	7 mg/kg (30-minute infusion)	438[b], ND[b]	64.9[b], 74.4[b]	16.0[b], ND[b]	104[b], ND[b]	4.6[b], ND[b]	
			7 Ages 2 to 6 years	9 mg/kg (60-minute infusion)	439 (102)[c]	81.9 (21.6)	21.4 (5.0)[c]	116 (19.9)[c]	3.8 (0.3)[c]	
			30 Ages 1 to <2 years	10 mg/kg (60-minute infusion)	466[d]	79.2[d]	21.5[d]	159[d]	5.04[d]	

ND = not determined; SOC = standard of care
[a] N=3
[b] The numbers provided here indicate individual values (two patients provided plasma samples that were used to determine PK)
[c] N=4
[d] Due to limited PK samples from each patient, PK parameters were computed using the mean concentration-time profile during a sampling interval (no variability could be calculated).
Source：[資料 5.3.5.1.1: P017] Table 11-14

付録 2.7.2-5　cSSTI の日本人小児患者（1～17 歳）にダプトマイシンの 5～10 mg/kg を点滴静静注した際の薬物動態パラメータの要約（029 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-24hr (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CLss/wt (mL/hr/kg)	Vss (mL)	t1/2 (hr)	
029	The primary objective of this study was to assess the safety of age-dependent doses of IV daptomycin administered for up to 14 days in Japanese pediatric subjects aged 1 to 17 years with cSSTI caused by gram-positive pathogens.	4 age groups Multiple dose	3 Ages 12 to 17 years	5 mg/kg (30-minute infusion)	316 (18.2)	49.3 (1.33)	15.8 (0.917)	6410 (1090)	5.71 (0.942)	[資料 5.3.5.2: P029]
			5 Ages 7 to 11 years	7 mg/kg (30-minute infusion)	409 (143)	64.4 (15.1)	19.4 (8.27)	3930 (2030)	5.07 (1.09)	
			3 Ages 2 to 6 years	9 mg/kg (60-minute infusion)	431 (53.6)	80.3 (4.48)	21.1 (2.69)	1750 (486)	3.87 (0.514)	
			3 Ages 1 to <2 years	10 mg/kg (60-minute infusion)	574 (99.1)	91.7 (6.66)	17.8 (2.86)	1150 (299)	4.94 (0.460)	

Source：[資料 5.3.5.2: P029] Table 14.2-38, Table 14.2-39, Table 14.2-40 and Table 14.2-41

付録 2.7.2-6　菌血症の日本人小児患者（1～17 歳）にダプトマイシンの 7～12 mg/kg を点滴静注した際の個別の薬物動態パラメータ（029 試験）

Study Ref. No	Study Objective	Study Design	No. of Subjects Age range	Treatment Daptomycin IV Dosage	Individual Daptomycin Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
					AUC0-24hr (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	CLss/wt (mL/hr/kg)	Vss (mL)	t1/2 (hr)	
029	The primary objective of this study was to assess the safety of age-dependent doses of IV daptomycin administered for up to 42 days in Japanese pediatric subjects aged 1 to 17 years with bacteremia caused by gram-positive pathogens.	3 age groups Multiple dose	1 Ages 12 to 17 years	7 mg/kg (30-minute infusion)	422	94.0	16.6	5110	3.98	[資料 5.3.5.2: P029]
			1 Ages 7 to 11 years	9 mg/kg (30-minute infusion)	599	73.1	15.0	4010	5.85	
			2 Ages 1 to <2 years	12 mg/kg (60-minute infusion)	502 ND[a]	97.7 110	23.9 ND[a]	1920 ND[a]	4.46 ND[a]	

ND = not determined
[a] Due to limited PK samples from one patient, PK parameters (AUC0-24hr, CLss/wt, Vss and t1/2) were not calculated.
Source：[資料 5.3.5.2: P029] Table 14.2-42

付録 2.7.2-7　　母集団薬物動態モデルより得られたダプトマイシン の推定薬物動態パラメータ（cSSTI の非日本人小児患者）

Report Ref. No	CUBI-PCS-106
Report Title	Population PK Modeling Analysis of Daptomycin (MK-3009) in Pediatric Patients
Number of Patients	101
Number of Observations	514
Covariance Step	Achieved
PK Parameters	**Final Model**
Vc (L)	$16.7 \times (WT/70) \times (PMA^{-0.299}/(PMA^{-0.299}+30^{-0.299}))$
V2 (L)	$3.53 \times (WT/70)$
CL (L/h)	$0.829 \times (WT/70)^{0.635}$
CLnr (L/h)	$0.4 \times CL$
CLr (L/h)	$0.6 \times CL \times (PMA^{3.4}/(PMA^{3.4}+47.7^{3.4}))$
CL2 (L/h)	$2.36 \times (WT/70)^{0.75}$
BSV Vc (%)	33.0
BSV V2 (%)	0 Fixed
BSV CL (%)	28.3
BSV CL2 (%)	0 Fixed
Error Prop (%)	15.3
Error Additive (μg/mL)	0.025

BSV: Between-subject variability; CL: Total systemic clearance; CL2: Peripheral clearance; CLnr: Non-renal clearance; CLr: Renal clearance; PMA: Post-menstrual age (week); Vc: Central volume of distribution; V2: Peripheral volume of distribution; WT: Body weight (kg). Note: the fractions of CLr and CLnr were fixed at 0.6 and 0.4 of total systemic clearance, respectively.
Shrinkage: BSV Vc= 11.0%; BSV CL= 7.0%. Correlation between BSV Vc and BSV CL: 0.725
Source: [資料5.3.5.3.1: 058SJP] Table 8.4

付録 2.7.2-8　母集団薬物動態モデルより得られたダプトマイシン の推定薬物動態パラメータ（菌血症の非日本人小児患者）

Report Ref. No	MERC-PCS-121
Report Title	Bayesian Analysis of Daptomycin in Pediatric Patients from One to Seventeen Years of Age With Bacteremia Caused by *Staphylococcus aureus*
PK Parameters	**Final Model**
Vc (L)	$16.7 \times (WT/70) \times (PMA^{-0.299}/(PMA^{-0.299}+30^{-0.299}))$
V2 (L)	$3.53 \times (WT/70)$
CL (L/h)	$0.829 \times (WT/70)^{0.635}$
CLnr (L/h)	$0.4 \times CL$
CLr (L/h)	$0.6 \times CL \times (PMA^{3.4}/(PMA^{3.4}+47.7^{3.4}))$
CL2 (L/h)	$2.36 \times (WT/70)^{0.75}$
BSV Vc (%)	33.0
BSV CL (%)	28.3
BSV V2 (%)	0 Fixed
BSV CL2 (%)	0 Fixed
Error Proportional (%)	15.3
Error Additive (μg/mL)	0.025

Note: Fractions of CLr and CLnr were fixed at 0.6 and 0.4 of total systemic clearance, respectively.
BSV: Between-subject variability; CL: Total systemic clearance; CL2: Peripheral clearance; CLnr: Non-renal clearance; CLr: Renal clearance; PMA: Post-menstrual age (week); Vc: Central volume of distribution; V2: Peripheral volume of distribution; WT: Body weight (kg).
Source: [資料5.3.5.3.3: 04HXDZ] Table 7-1

目次

頁
表一覧 2
付録一覧 4
略号及び用語の定義 6
2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　有効性評価試験 7
2.7.3.1.2　試験デザイン 9
2.7.3.1.2.1　国内029試験（cSSTI及び菌血症） 9
2.7.3.1.2.2　海外017試験（cSSTI） 11
2.7.3.1.2.3　海外005試験（菌血症） 15
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1　国内029試験（cSSTI及び菌血症） 19
2.7.3.2.2　海外017試験（cSSTI） 21
2.7.3.2.3　海外005試験（菌血症） 26
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1　試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1　MRSAによるcSSTI 32
2.7.3.3.1.2　MRSAによる菌血症 32
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 33
2.7.3.3.2.1　MRSAによるcSSTI 33
2.7.3.3.2.2　MRSAによる菌血症 41
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 45
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 46
2.7.3.6　有効性のまとめ 46
2.7.3.7　付録 48

表一覧

頁

表 2.7.3-1　有効性評価対象試験 8
表 2.7.3-2　治験薬（ダプトマイシン）の用法・用量（029試験、cSSTI及び菌血症） 9
表 2.7.3-3　臨床効果の判定基準（029試験、cSSTI及び菌血症） 10
表 2.7.3-4　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（029試験、cSSTI及び菌血症） 10
表 2.7.3-5　被験者別の細菌学的効果の判定基準（029試験、cSSTI及び菌血症） 10
表 2.7.3-6　有効性解析対象集団の定義（029試験、cSSTI及び菌血症） 11
表 2.7.3-7　有効性解析に関する解析方針（029試験、cSSTI及び菌血症） 11
表 2.7.3-8　治験薬の用法・用量（017試験、cSSTI） 12
表 2.7.3-9　臨床効果の判定基準（017試験、cSSTI） 13
表 2.7.3-10　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（017試験、cSSTI） 13
表 2.7.3-11　被験者別の細菌学的効果の判定基準（017試験、cSSTI） 14
表 2.7.3-12　有効性解析対象集団の定義（017試験、cSSTI） 14
表 2.7.3-13　治験薬の用法・用量（005試験、菌血症） 15
表 2.7.3-14　治験薬の投与期間の定義（005試験、菌血症） 15
表 2.7.3-15　臨床効果の判定基準（005試験、菌血症） 16
表 2.7.3-16　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（005試験、菌血症） 17
表 2.7.3-17　被験者別の細菌学的効果の判定基準（005試験、菌血症） 17
表 2.7.3-18　有効性解析対象集団の定義（005試験、菌血症） 18
表 2.7.3-19　疾患別及び評価時点別、臨床効果の有効率（029試験、MITT-MRSA集団） 20
表 2.7.3-20　疾患別及び評価時点別、細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-MRSA集団） 20
表 2.7.3-21　年齢群（歳）別、TOC時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率（017試験、ITT集団、グラム陽性菌によるcSSTIの診断又は疑い例） 23
表 2.7.3-22　年齢群（歳）別、TOC時の被験者別の細菌学的効果の有効率（017試験、MITT集団、グラム陽性菌によるcSSTI） 25
表 2.7.3-23　年齢群（歳）別、TOC時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率（005試験、mMITT集団、*S. aureus*による菌血症） 28
表 2.7.3-24　年齢群（歳）別、TOC時の被験者別の細菌学的効果の有効率（005試験、mMITT集団、*S. aureus*による菌血症） 30
表 2.7.3-25　適応症別、TOC時の臨床効果の有効率（029試験、MITT-MRSA集団） 34
表 2.7.3-26　適応症別、TOC時の被験者別の細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-MRSA集団） 36
表 2.7.3-27　年齢群（歳）別、TOC時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率（017試験、ITT集団、MRSAによるcSSTI） 38

表 2.7.3-28　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果の有効率 （017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 40
表 2.7.3-29　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率（005試験、mMITT 集団、MRSA による菌血症） 42
表 2.7.3-30　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果の有効率 （005試験、mMITT 集団、MRSA による菌血症） 44

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　疾患別、被験者の背景因子（029試験、組み入れられたすべての被験者）.....48
付録 2.7.3-2　疾患別、被験者の背景因子（029試験、MITT-MRSA 集団）.....52
付録 2.7.3-3　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（017試験、ITT 集団、グラム陽性菌による cSSTI の診断又は疑い例）.....55
付録 2.7.3-4　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI）.....58
付録 2.7.3-5　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（005試験、mMITT 集団、*S. aureus* による菌血症）.....61
付録 2.7.3-6　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（005試験、mMITT 集団、MRSA による菌血症）.....63
付録 2.7.3-7　疾患別及び評価時点別、臨床効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....65
付録 2.7.3-8　疾患別及び評価時点別、細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....65
付録 2.7.3-9　適応症別、TOC 時の臨床効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....66
付録 2.7.3-10　適応症別、EOT 時の臨床効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....68
付録 2.7.3-11　適応症別、TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....70
付録 2.7.3-12　適応症別、EOT 時の被験者別の細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-Gram Positive 集団）.....72
付録 2.7.3-13　適応症別、EOT 時の臨床効果の有効率（029試験、MITT-MRSA 集団）.....74
付録 2.7.3-14　適応症別、EOT 時の被験者別の細菌学的効果の有効率（029試験、MITT-MRSA 集団）.....76
付録 2.7.3-15　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）　経口治験薬への切替えなし（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI）.....78
付録 2.7.3-16　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）　経口治験薬への切替えあり（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI）.....79
付録 2.7.3-17　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）　静注投与期間7日間以下（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI）.....80
付録 2.7.3-18　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）　静注投与期間7日間以下、経口治験薬への切替えなし（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI）.....81

付録 2.7.3-19　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定） 静注投与期間7日間以下、経口治験薬への切替えあり（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI） 82
付録 2.7.3-20　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定） 静注投与期間7日間超（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI） 83
付録 2.7.3-21　年齢群（歳）別、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定） 静注投与期間7日間超、経口治験薬への切替えあり（017試験、ITT 集団、MRSA による cSSTI） 84
付録 2.7.3-22　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果　経口治験薬への切替えなし（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 85
付録 2.7.3-23　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果　経口治験薬への切替えあり（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 86
付録 2.7.3-24　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果 静注投与期間7日間以下（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 87
付録 2.7.3-25　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果　静注投与期間7日間以下、経口治験薬への切替えなし（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 88
付録 2.7.3-26　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果　静注投与期間7日間以下、経口治験薬への切替えあり（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 89
付録 2.7.3-27　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果 静注投与期間7日間超（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 90
付録 2.7.3-28　年齢群（歳）別、ベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の細菌学的効果 静注投与期間7日間超、経口治験薬への切替えあり（017試験、MITT 集団、MRSA による cSSTI） 91
付録 2.7.3-29　有効性一覧（005試験、MITT 集団、MRSA による菌血症） 92

略号及び用語の定義

略号	定義	
CE	Clinically Evaluable	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/wt	Clearance normalized by weight	体重当たりのクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	—
CoNS	Coagulase-negative Staphylococci	コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
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］
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン（MK-3009）
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOIV	End of IV Therapy	静注治験薬投与終了時
EOT	End of Therapy、End of treatment	治験薬投与終了時
EU	European Union	欧州連合
ITT	Intent-to-Treat	—
ME	Microbiologically Evaluable	—
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration of 90% of specific organisms	90%以上の株の発育を阻止する濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	—
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
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌
SOC	Standard of care	標準治療
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
TOC	Test of Cure	治癒判定時
Vss/wt	Volume of distribution normalized by weight at steady state	体重当たりの定常状態分布容積

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価試験

ダプトマイシンは、環状リポペプチド系抗生物質であり、他の抗菌薬とは異なる作用機序により、グラム陽性菌に対して抗菌活性を示す。ダプトマイシンは、米国及び欧州連合（EU）では、成人及び小児（1歳以上17歳以下）のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）を適応症として承認されている。米国では、成人の黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）による右心系感染性心内膜炎等の血流感染（菌血症）、小児（1歳以上17歳以下）の *S. aureus* による血流感染（菌血症）も適応症として承認されている。EU でも、成人及び小児（1歳以上17歳以下）の *S. aureus* による菌血症（成人では、右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴うもの、小児では複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴うもの）、成人の *S. aureus* による右心系感染性心内膜炎が適応症として承認されている。一方、本邦では、薬剤耐性菌に対する懸念から、対象となる適応菌種はグラム陽性球菌全般ではなく、メチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA）に限定されたが、国内外の非臨床試験及び臨床試験データに基づき、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、並びにびらん・潰瘍の二次感染に対する成人患者への点滴静注の適応が、2011年7月1日に承認されている。

この2.7.3 項では、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へ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 2.7.3-1]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。これらの試験は、MRSA による感染症患者のみを対象とした試験ではなかったことから、各試験で評価対象とした疾患に対する有効性を評価するとともに、MRSA による感染症に限定したダプトマイシンの有効性を評価した。

なお、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ること[2.7.2.4.1 項]、年齢に基づく用量のダプトマイシンを点滴静注した際に、本剤の薬物動態が日本人及び非日本人の小児患者の間で大きな差がなく[2.7.2.3.5 項]、日本人の小児患者と日本人の成人患者の間でも大きな差が認められなかったこと[2.7.2.3.5 項]、更に、MRSA 感染症の診断及び治療の医療環境は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承認事項一部変更承認申請（以下、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、日本人小児患者におけるダプトマイシンの有効性を支持するエビデンスになると考えた[2.5.1.6.3 項]。なお、日

本人の成人患者における有効性評価結果は、本剤の製造販売承認申請（以下、初回申請）時資料（[1.13.1.3.1 項] 2.7.3 項）を参照のこと。

表 2.7.3-1　　有効性評価対象試験

資料の分類 試験番号	試験 デザイン	対象	治験薬 用法・用量／投与期間	主な有効性 評価項目	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	臨床効果 細菌学的効果	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	臨床効果 細菌学的効果	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	臨床効果 細菌学的効果 総合治療効果	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：7～28日間)	臨床効果 細菌学的効果 総合治療効果	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
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試験の有効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］。

2.7.3.1.2　　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　　国内029試験（cSSTI及び菌血症）

029試験は、グラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症の1～17歳の日本人小児患者を対象にダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的とした、多施設共同、単群、非盲検試験である。被験者には、疾患及び年齢に基づく用法・用量[表2.7.3-2]のダプトマイシンを5～14日間（cSSTI）又は5～42日間（菌血症）点滴静注した。

表2.7.3-2　　治験薬（ダプトマイシン）の用法・用量（029試験、cSSTI及び菌血症）

年齢群	cSSTI	菌血症
12～17歳	5 mg/kgを1日1回30分かけて点滴静注	7 mg/kgを1日1回30分かけて点滴静注
7～11歳	7 mg/kgを1日1回30分かけて点滴静注	9 mg/kgを1日1回30分かけて点滴静注
2～ 6歳	9 mg/kgを1日1回60分かけて点滴静注	12 mg/kgを1日1回60分かけて点滴静注
1～2歳未満	10 mg/kgを1日1回60分かけて点滴静注	12 mg/kgを1日1回60分かけて点滴静注

主な診断／選択基準

グラム陽性球菌によるcSSTI†又は菌血症のいずれかの診断又は疑いにより、抗菌薬の静脈内投与を受けている1～17歳の男性又は女性で、腎機能障害（eGFR <50 mL/min/1.73 m^2）がない被験者を対象とした。なお、cSSTIでは、cSSTI関連の臨床徴候及び症状［疼痛、触診に対する圧痛、腋窩体温>37.0°C、口腔内体温>37.5°C、直腸、額部又は鼓膜体温>38°C、白血球数>12,000/mm^3又は桿状核球≥10%、腫脹又は硬結、紅斑（創傷又は膿瘍の境界から>1 cm）、膿形成、CRP >基準値上限のうち、3項目以上］を有していることも、試験への組入れ条件であった。

菌血症については、スクリーニング時の血液培養で、1つ以上の血液培養用ボトルからグラム陽性球菌の菌種が同定された被験者を菌血症の診断例、グラム染色によりグラム陽性球菌が検出された被験者を菌血症の疑い例とした。

† 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

評価基準

有効性評価は、臨床効果をベースライン時、投与開始後における感染症の臨床所見に基づき評価し、細菌学的効果を培養検査に基づき評価した。

- 臨床効果

  臨床効果（治験担当医師判定）として、治験担当医師が治験薬投与開始前の感染症の症状及び徴候を、治験薬投与終了時（EOT時）及び治癒判定時（TOC時）の症状及び徴候と比較し、治癒、改善、治癒せず又は評価不能の4段階で判定した[表2.7.3-3]。治癒及び改善を有効とした。

  治験薬投与終了時（EOT時）：治験薬の最終投与日（+1日）
  治癒判定時（TOC時）　　：治験薬投与終了7日後（±3日）

表 2.7.3-3　　臨床効果の判定基準（029 試験、cSSTI 及び菌血症）

治癒	ベースライン時の感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失（感染前の状態に回復）し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。
改善	感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。
治癒せず	治療に対する臨床反応が不十分：治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された。
評価不能	上記以外（例：被験者の検査・評価が実施できなかった等）

Day 3より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。

- 細菌学的効果

原因菌別の細菌学的効果

治験担当医師がベースライン時原因菌について、EOT 時及び TOC 時に原因菌別の細菌学的効果を消失、推定消失、推定存続、存続又は評価不能の5段階で判定した[表 2.7.3-4]。消失及び推定消失を細菌学的有効とした。

表 2.7.3-4　　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（029 試験、cSSTI 及び菌血症）

消失	ベースライン時原因菌が消失した。
推定消失	臨床的に「治癒」したと判定された被験者で、培養検体が存在しない。（cSSTI の被験者のみ）
推定存続	臨床的に「治癒せず」と判定された被験者で、培養検体が存在しない。（cSSTI の被験者のみ）
存続	ベースライン時原因菌が持続的に存在する。
評価不能	上記以外（例：評価可能なデータがない等）

EOT 時の細菌学的効果の判定が「存続」の場合、TOC 時の判定に引き継いだ。

被験者別の細菌学的効果

被験者のすべてのベースライン時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の重複感染†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段階で判定した[表 2.7.3-5]。

† ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性の原因菌を治療期に新たに検出
‡ ベースライン時に検出された感染の原因菌又は重複感染の原因菌とは異なるグラム陽性の原因菌を EOT 時以降に新たに検出

表 2.7.3-5　　被験者別の細菌学的効果の判定基準（029 試験、cSSTI 及び菌血症）

有効	ベースライン時のすべての感染の原因菌が消失又は推定消失（cSSTI の被験者のみ） かつ グラム陽性菌による重複感染又は新規感染がない
無効	ベースライン時の感染のいずれかの原因菌が存在する　又は グラム陽性菌による重複感染又は新規感染がある
評価不能	上記以外（例：評価可能なデータがない等）

統計計画及び解析

029試験では、安全性の評価が主要評価項目であり、有効性の評価は副次評価項目であった。正式な仮説検定は計画されず、記述統計量を用いて評価した。副次評価項目は、MITT 集団、MITT-Gram Positive 集団又は MITT-MRSA 集団を対象に解析したが[表 2.7.3-6]、臨床効果及び細菌学的効果についての主たる解析対象集団は MITT-MRSA 集団とした。また、臨床効果及び細菌学的効果の主たる評価時点は TOC 時とした。

表 2.7.3-6　　有効性解析対象集団の定義（029 試験、cSSTI 及び菌血症）

MITT 集団	治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
MITT-Gram Positive 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時の検体の培養でグラム陽性球菌†を有することが確認された被験者
MITT-MRSA 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時の検体の培養で MRSA†を有することが確認された被験者

†中央検査施設での同定結果に基づく

臨床効果（担当医師判定）、被験者別の細菌学的効果の有効率について疾患別及び評価時点（TOC 時、EOT 時）別に解析し、95%信頼区間（CI）を算出した[表 2.7.3-7]。

表 2.7.3-7　　有効性解析に関する解析方針（029 試験、cSSTI 及び菌血症）

評価項目 / 変数（説明 / 時点）	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
副次目的			
TOC 時の臨床効果	Clopper-Pearson CI	MITT-MRSA	欠測＝無効
TOC 時の被験者別の細菌学的効果			
探索目的			
EOT 時の臨床効果	Clopper-Pearson CI	MITT-MRSA	欠測＝無効
EOT 時の被験者別の細菌学的効果			
EOT 時及び TOC 時の臨床効果		MITT Gram-Positive MITT	
EOT 時及び TOC 時の被験者別の細菌学的効果			
EOT 時及び TOC 時の原因菌別の細菌学的効果	記述統計量（有効例数、有効率）	MITT-MRSA MITT Gram-Positive MITT	

2.7.3.1.2.2　　海外017試験（cSSTI）

017試験は、グラム陽性菌による cSSTI†を有する1～17歳の小児患者を対象にダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的としてデザインされた多施設共同、無作為化、評価者盲検‡、比較試験である。被験者は年齢群で層別し、ダプトマイシン又は標準治療（SOC）に2：1の比で無作為に割り付けた。被験者には、年齢に基づく用量のダプトマイシン又は標準治療を最長14日間投与した[表 2.7.3-8]。明らかな臨床的改善と経口抗菌薬（経口治験薬）に対する病原菌の感受性が示された場合、治験薬の点滴静注を終了し、経口治験薬投与への切替えが可能であった。経口治験薬の選択は、治験担当医師の判断に基づいた。

表 2.7.3-8　　治験薬の用法・用量（017 試験、cSSTI）

ダプトマイシン群	
年齢群1：12～17歳 年齢群2： 7～11歳 年齢群3： 2～ 6歳 年齢群4： 1～ 2歳未満	5 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注 7 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注 9 mg/kg を1日1回60分かけて点滴静注 10 mg/kg を1日1回60分かけて点滴静注
標準治療群	治験担当医師が適切と判断した標準治療を対照薬として点滴静注 推奨される標準治療：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）

† 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：感染潰瘍、熱傷、大膿瘍）、又は抗菌薬の点滴静注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
‡ 有効性及び安全性評価におけるバイアス回避のため、各医療機関では、治験開始前に盲検治験担当医師（blinded evaluator; Evaluator）が指名された。盲検治験担当医師は、治験に関する以下の項目について対応し、その他の治験関連項目は、非盲検の治験担当医師が対応した。

- 有害事象と治験薬との因果関係判定
- 試験期間中［治験薬の投与開始前、静注治験薬の投与期間中は毎日、治験薬投与終了時（EOT）（静注治験薬の EOT 及び経口治験薬の EOT）及び治癒判定時（TOC）］の主要感染部位の症状及び徴候の評価
  EOT 時：治験薬（静注治験薬及び経口治験薬）の最終投与後3日以内
  TOC 時：治験薬（静注治験薬及び経口治験薬）の最終投与後7～14日
- 静注治験薬の投与期間の決定（当該被験者の臨床効果に基づき、静注治験薬の投与終了の判断）
- 静注治験薬から経口治験薬への移行に関する判断（必要な場合）
- 当該被験者の臨床効果の判定（治験薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候を、EOT 及び TOC 時の症状及び徴候と比較し、判定する）

主な診断／選択基準

グラム陽性菌による cSSTI の診断又は疑いにより、抗菌薬の点滴静注を受けている1～17歳の男性又は女性で、cSSTI 関連の臨床徴候及び症状［疼痛、触診に対する圧痛、口腔内体温>37.5°C（99.5°F）、直腸、前額部又は鼓膜体温>38°C（100.4°F）、白血球数>12,000/mm^3又は桿状核球≥10%、腫脹又は硬結、紅斑（創傷又は膿瘍の境界から>1 cm）、膿形成のうち、3項目以上］ を有し、腎機能障害（CLcr <80 mL/min/1.73 m^2）がない被験者を対象とした。

評価基準

有効性評価は、臨床効果をベースライン時、投与期間中及び投与後観察期における感染症の臨床所見に基づき評価し、細菌学的効果を培養検査に基づき評価した。また、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果に基づき、総合治療効果を評価した。なお、017試験では、臨床効果（治験依頼者判定）を、有効性の主たる評価項目とした。

1)　臨床効果（017試験：cSSTI）

臨床効果（盲検治験担当医師判定）（blinded evaluator's assessment of clinical response）として、盲検治験担当医師が治験薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候を、EOT 及び TOC 時の症状及び徴候と比較し、治癒、改善、治癒せず又は判定不能の4段階で判定した[表 2.7.3-9]。治癒及び改善を有効とした。

表 2.7.3-9　　臨床効果の判定基準（017 試験、cSSTI）

治癒	ベースライン時の皮膚感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失した
改善	皮膚感染症の徴候・症状が部分的に消失した
治癒せず	治療に対する臨床反応が不十分：治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された
評価不能	被験者の追跡調査が実施できなかった

Day 3より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。Day 3以降に治験薬（静注治験薬から経口治験薬への移行例では、静注治験薬及び経口治験薬）を投与中止した被験者（安全性及び被験者希望などの治験薬の有効性以外の理由による）において、治験薬の継続投与により治療効果が期待できる場合は「改善」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。

臨床効果（治験依頼者判定）（Sponsor-defined Clinical Outcome）として、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（blinded medical monitor）†が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など）を踏まえて、有効、無効又は評価不能の3段階で判定した。

† 盲検治験依頼者医学専門家は、試験期間を通じて盲検性が維持された。被験者の割付け内容が盲検化された資料を基に判定した。

2)　細菌学的効果（017試験：cSSTI）

原因菌別の細菌学的効果として、盲検治験依頼者医学専門家がベースライン時原因菌の評価に基づき、TOC 時に原因菌別の細菌学的効果を消失、推定消失、推定存続、存続、判定不能又は該当せずの6段階で判定した[表 2.7.3-10]。消失及び推定消失を細菌学的有効とした。

表 2.7.3-10　　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（017 試験、cSSTI）

消失	治験薬投与終了後（EOT から TOC）に採取された血液又は感染部位検体の培養でベースライン時原因菌が存在しない（発育せず等）
推定消失	治験薬投与終了後に、治験担当医師が培養の対象となる検体がないと判断し、培養検査が未実施であった
推定存続	治験薬投与終了後に、治験担当医師が培養の対象となる検体がないと判断せず、培養検査が未実施であった
存続	治験薬投与終了後（EOT から TOC）に血液培養又は感染部位でベースライン時原因菌が存在した
判定不能	TOC 評価が欠測
該当せず	試験対象外のベースライン時原因菌に分類される

被験者別の細菌学的効果として、被験者のすべてのベースライン時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段階で判定した[表 2.7.3-11]。

† ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性菌、グラム陰性菌又は真菌を治療期から TOC 時までに新たに検出し、盲検治験依頼者医学専門家が原因菌と判定した

表 2.7.3-11　被験者別の細菌学的効果の判定基準（017 試験、cSSTI）

有効	ベースライン時のすべての感染の原因菌が消失又は推定消失　かつ 治験薬投与終了後（EOT から TOC）にグラム陽性菌による重複感染がない
無効	ベースライン時原因菌が存続又は推定存続する　あるいは 治験薬投与終了後（EOT から TOC）にグラム陽性菌による重複感染がある
判定不能	ベースライン時のすべての原因菌について原因菌別の細菌学的効果が判定不能

3)　総合治療効果（017試験：cSSTI）

TOC 時の被験者の臨床効果（治験依頼者判定）及び細菌学的効果がいずれも有効であった場合、総合治療効果が有効とした。

統計計画及び解析

017試験では、安全性の評価が主要評価項目であり、有効性の評価は副次評価項目であった。正式な仮説検定は計画されず、記述統計量を用いて投与群間の差を評価した。副次評価項目は、ITT 集団、MITT 集団、CE 集団又は ME 集団を対象に解析したが[表 2.7.3-12]、臨床効果については ITT 集団における解析結果を、細菌学的効果については MITT 集団における解析結果を主として提示した。有効性解析では、無作為割付された投与群に基づき、集計した。

表 2.7.3-12　有効性解析対象集団の定義（017 試験、cSSTI）

ITT 集団	無作為化され、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
MITT 集団	ITT 集団のうち、ベースライン時の培養によりグラム陽性菌を有する被験者
CE 集団	ITT 集団のうち、以下の基準に合致した被験者 ・試験対象感染症に関する臨床基準に合致した（cSSTI の診断例） ・治験薬を無作為化内容（種類、用量）どおり投与された ・治験薬（静注治験薬＋経口治験薬）を3日間以上投与、または3日未満の投与かつ「無効」と判定された ・TOC 時に臨床効果の評価で「判定不能」と判定されていない ・有効な抗菌薬（治験薬以外）を投与されていない ・主要感染部位に対する根治的外科処置を受けていない
ME 集団	CE 集団のうち、ベースライン時にグラム陽性菌が培養された被験者

TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）、臨床効果（盲検治験担当医師判定）、被験者別の細菌学的効果、原因菌別の細菌学的効果及び総合治療効果の有効率について、群間差の95% CI を算出した。副次評価項目は、投与群別、年齢群別に解析した。なお、副次評価項目のうち、臨床効果（治験依頼者判定）を主たる解析項目とした。また、ベースライン時原因菌（MSSA、MRSA、*Streptococcus pyogenes*）別、及び静注治験薬の投与期間（≤7日間、>7日間）別、投与経路［経口治験薬切替えなし（静注治験薬のみ）、切替えあり（静注治験薬+経口治験薬）］別の部分集団解析を実施した。

2.7.3.1.2.3　　海外005試験（菌血症）

005試験は、*S. aureus* による菌血症を有する1～17歳の小児患者を対象にダプトマイシンの点滴静注の安全性及び有効性を標準治療と比較することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、評価者盲検[#1]、比較試験である。被験者を年齢群で層別し、ダプトマイシン又は標準治療に2：1の比で無作為に割り付けた。また、Day 5～7までに被験者を複雑性菌血症[#2]又は非複雑性菌血症[#2]に分類し、年齢に基づく用量のダプトマイシン又は標準治療を、菌血症の分類に応じて5～42日間投与した[表 2.7.3-13] [表 2.7.3-14]。

表 2.7.3-13　　治験薬の用法・用量（005 試験、菌血症）

ダプトマイシン群	
年齢群1：12～17歳 年齢群2： 7～11歳 年齢群3： 1～ 6歳	7 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注 9 mg/kg を1日1回30分かけて点滴静注 12 mg/kg を1日1回60分かけて点滴静注
標準治療群	治験担当医師が適切と判断した標準治療を点滴静注 推奨される標準治療：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

表 2.7.3-14　　治験薬の投与期間の定義（005 試験、菌血症）

年齢	非複雑性菌血症†	複雑性菌血症†,‡
12歳以上	最長：28日間 最短：5日間	最長：42日間 最短：7日間
1～11歳	最長：28日間 最短：5日間	最長：28日間§ 最短：7日間

† 各地域の事情に応じて、自宅での投与も一部可能であった。経口投与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した。
‡ 骨髄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、点滴静注の投与期間を短縮する（7日間未満）ことも可能であった。
§ 12歳未満の小児患者で、点滴静注を開始後に複雑性菌血症に分類された患者、及び Day 28までに効果が認められたが、追加の点滴静注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場合はダプトマイシン又は標準治療薬の点滴静注を継続することができた。

[#1] 有効性及び安全性評価におけるバイアス回避のため、各医療機関では、治験開始前に盲検治験担当医師（blinded evaluator; Evaluator）が指名された。盲検治験担当医師は、治験に関する以下の項目について対応し、その他の治験関連項目は、非盲検の治験担当医師が対応した。

- 有害事象と治験薬との因果関係判定
- 試験期間中［治験薬の投与開始前、静注治験薬の投与期間中は毎日、治験薬投与終了時（EOT）（静注治験薬の EOT 及び経口治験薬の EOT 並びに治癒判定時（TOC）］主要感染部位の症状及び徴候の評価
  EOT 時：治験薬（静注治験薬及び経口治験薬）の最終投与後2日以内又は早期中止時
  TOC 時：治験薬（静注治験薬及び経口治験薬）の最終投与後7～14日
- 静注治験薬の投与期間の決定（当該被験者の臨床効果に基づき、静注治験薬の投与を中止すべきか判断）
- 静注治験薬から経口治験薬への移行に関する判断（必要な場合）
- 当該被験者の臨床効果の判定（治験薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候を、EOT 及び TOC 時の症状及び徴候と比較し、判定する）
- 当該被験者の細菌学的効果の判定（治験薬投与開始前の原因菌と治験薬投与後の培養結果を比較し、判定する）

[#2] 菌血症の分類
- 複雑性菌血症：治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が *S. aureus* 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、化膿性関節炎若しくは骨髄炎、深部組織膿瘍、又は埋込み型機器に伴

う感染のいずれかに該当した菌血症
- 非複雑性菌血症：治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が *S. aureus* 陽性でなく、治験薬投与開始後72時間の発熱なし、並びに感染巣の転移及び心内膜炎が認められず、埋込み型機器を有さない菌血症

主な診断／選択基準

1～17歳の男性又は女性の *S.aureus* による菌血症の診断例又は疑い例で、腎機能障害（CLcr <50 mL/min/1.73 m^2）がない被験者を対象とした。

- 診断例：
  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、少なくとも1つの血液培養用ボトルから *S. aureus* が同定された被験者。
- 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たことから、ブドウ球菌感染が示唆された被験者。試験組入れ後の最終血液培養検査で、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CoNS）のみが認められた場合は、同じ微生物が別の日に採取した又は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／静注用カテーテルを装着した患者など）のみ、試験を継続した。

評価基準

有効性は、臨床効果をベースライン時、投与期間中及び投与後観察期における感染症の臨床所見に基づき評価し、細菌学的効果を培養検査に基づき評価した。

1)　臨床効果（005試験：菌血症）

臨床効果（盲検治験担当医師判定）（a blinded evaluator's assessment of clinical response）として、盲検治験担当医師が治験薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候を、EOT 及び TOC 時の症状及び徴候と比較し、治癒、改善、治癒せず又は判定不能の4段階で判定した[表 2.7.3-15]。治癒及び改善を有効とした。

表 2.7.3-15　臨床効果の判定基準（005 試験、菌血症）

治癒	ベースライン時の感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失し（感染前の状態に回復）、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された
改善	感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。 静注治験薬から経口治験薬への移行例では、EOIV 時の「改善」は、感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる静注抗菌薬の投与は不要と判断された。
治癒せず	治療に対する臨床反応が不十分：治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された。
評価不能	被験者の検査・評価が実施できなかった

Day 3より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。非複雑性菌血症では Day 5以降に、複雑性菌血症では Day 7以降に治験薬（静注治験薬から経口治験薬への移行例では、静注治験薬及び経口治験薬）を投与中止した被験者（安全性及び被験者希望などの治験薬の有効性以外の理由による）において、治験薬の継続投与により治療効果が期待できる場合は「改善」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。

2)　細菌学的効果（005試験：菌血症）

原因菌別の細菌学的効果として、治験依頼者がベースライン時原因菌の評価に基づき、

TOC 時に原因菌別の細菌学的効果を消失、推定消失、推定存続、存続又は判定不能の5段階に分類した[表 2.7.3-16]。消失及び推定消失を細菌学的有効とした。

表 2.7.3-16　原因菌別の細菌学的効果の判定基準（005 試験、菌血症）

消失	評価直前の別々の日に採取した2つの血液検体の培養でベースライン時原因菌が存在しない
推定消失	最後に採取した血液検体の培養でのみ、ベースライン時原因菌が存在しない
推定存続	治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）で最後に採取した血液検体の培養でのみ、ベースライン時原因菌が存在する
存続	ベースライン時原因菌が治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）の最後に採取した血液検体の培養で存在し、かつ、静注治験薬の EOT 時（経口治験薬へ移行しなかった被験者）又は経口治験薬の EOT 時（経口治験薬へ移行した被験者）と TOC までの間に採取した血液検体の培養で存在する
判定不能	治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）に採取した血液培養用検体がない

被験者別の細菌学的効果として、被験者のすべてのベースライン時原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び投与開始後のグラム陽性菌の重複感染†有無に基づき、有効、無効又は判定不能の3段階で判定した[表 2.7.3-17]。

† ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性菌、グラム陰性菌又は真菌を治療期から TOC 時までに新たに検出し、盲検治験依頼者医学専門家が原因菌と判定した

表 2.7.3-17　被験者別の細菌学的効果の判定基準（005 試験、菌血症）

有効	感染源が存在しない非複雑性菌血症では治験薬投与開始から7日以内に、複雑性菌血症又は感染源が除去されていない場合では治験薬投与開始から10日以内に、ベースライン時のすべての感染の原因菌が消失する（消失又は推定消失）
無効	感染源が存在しない非複雑性菌血症では感染源に対する感受性がある治験薬投与開始から7日目より後に、複雑性菌血症又は感染源が除去されていない場合では治験薬投与開始から10日目より後に、ベースライン時の感染のいずれかの原因菌が存在する（存続又は推定存続） 又は 治験薬投与開始後に血液培養の結果、グラム陽性菌による重複感染がある
判定不能	ベースライン時のいずれかの原因菌について原因菌別の細菌学的効果が判定不能 又は ベースライン時の培養結果が陽性でなかった（*S. aureus* による菌血症の疑い例として組み入れられたが、治験薬投与開始前の血液培養で陰性）

3)　総合治療効果（005試験：菌血症）

TOC 時の被験者の臨床効果（盲検治験担当医師判定）及び細菌学的効果がいずれも有効であった場合、総合治療効果を有効とした。

統計計画及び解析

005試験では、安全性の評価が主要評価項目であり、有効性の評価は副次評価項目であった。正式な仮説検定は計画されず、記述統計量を用いて投与群間の差を評価した。副次評価項目はMITT集団、mMITT集団及びCE集団を対象に解析したが[表 2.7.3-18]、mMITT集団における解析結果を主として提示した。有効性解析では、無作為割付された投与群に基づき、集計された。

表 2.7.3-18　有効性解析対象集団の定義（005試験、菌血症）

ITT集団	治験薬の投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての被験者
MITT集団	無作為化され、治験薬の投与を1回以上受け、かつ、ベースライン時に対象感染症に関する臨床基準［血液培養で *S. aureus* 陽性、高リスク患者において血液培養で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）］に合致したすべての被験者
mMITT集団	MITT集団のうち、ベースライン時に *S. aureus* 菌血症が確認された被験者
CE集団	mMITT集団のうち、評価に関連する特定の基準に合致した被験者 ・治験薬を無作為化内容どおり投与された ・治験薬を適切な期間投与された ・TOC時に臨床効果の評価で「判定不能」と判定されていない ・有効な全身性抗菌薬（治験薬以外）をベースライン時に（治験薬の初回投与前96時間以内に72時間超）投与されていない ・有効な全身性抗菌薬（治験薬以外）を治験薬の初回投与からTOC時まで投与されていない

TOC時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）、被験者別の細菌学的効果、原因菌別の細菌学的効果及び総合治療効果の有効率について、群間差の95% CIを算出した。副次評価項目は、投与群別、年齢群別に解析した。また、ベースライン時原因菌（MSSA、MRSA）別、菌血症の分類（複雑性、非複雑性）別及び投与経路［経口治験薬切替えなし（静注治験薬のみ）、切替えあり（静注治験薬＋経口治験薬）］別の部分集団解析を実施した。