2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

- 被験者の内訳及び背景 [2.7.6.3.3.2 項]

  029試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.3-1]に、解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.3-2]に示す。029試験では、試験に組み入れられたすべての被験者（18例）が、治験薬を1回以上投与され、また、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ため、MITT 集団と MITT-Gram Positive 集団は同一となった。その内訳は、cSSTI 患者が14例、菌血症患者が4例であり、cSSTI と菌血症の両方を有する患者は組み入れられなかった。cSSTI 患者及び菌血症患者とも、男性被験者の割合が高かった（それぞれ、64.3%、75.0%）。平均年齢は、cSSTI 患者6.9歳（範囲：1～13歳）、菌血症患者7.0歳（範囲：1～15歳）であった[付録 2.7.3-1]。cSSTI の診断名は、深在性皮膚感染症6例（蜂巣炎4例、膿瘍2例）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染2例（外傷1例、熱傷1例）、びらん・潰瘍の二次感染5例（皮膚潰瘍4例、皮膚感染1例）並びにその他1例（皮膚感染1例）であった。原因菌としての MRSA 感染例（MITT-MRSA 集団）は、cSSTI 患者7例［深在性皮膚感染症3例（蜂巣炎2例、膿瘍1例）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染1例（熱傷1例）、びらん・潰瘍の二次感染2例（皮膚潰瘍2例）並びにその他1例（皮膚感染1例）］、菌血症患者1例であった[付録 2.7.3-2]。

- 治験薬の曝露期間

  cSSTI の14例、菌血症の4例が、治験実施計画書で規定された用量[表 2.7.3-2]のダプトマイシンの点滴静注を受けた。安全性解析対象集団におけるダプトマイシンの曝露期間の中央値は、cSSTI 患者では6.0日間（範囲：5～14日間）、菌血症患者では15.5日間（範囲：5～21日間）であった[2.7.6.3.3.2.4 項]。

- 臨床効果

  主たる解析項目である MITT-MRSA 集団における TOC 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率は、cSSTI 患者では85.7%（6/7例）、菌血症患者では100.0%（1/1例）であった[表 2.7.3-19]。EOT 時の臨床効果（治験担当医師判定）の評価では、MRSA による cSSTI 及び菌血症の患者の全例で、臨床効果が有効と判定された[表 2.7.3-19]。MITT-MRSA 集団における cSSTI についての適応症別の TOC 時及び EOT 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率については、[2.7.3.3.2.1.1項]に示す。

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）
Proportion of Subjects With Clinical Success by Visit
(MITT-MRSA Population)

	cSSTI			Bacteremia		
Visit	n/m	(%)	95% CI†	n/m	(%)	95% CI†
EOT	7/7	(100.0)	(59.0, 100.0)	1/1	(100.0)	(2.5, 100.0)
TOC	6/7	(85.7)	(42.1, 99.6)	1/1	(100.0)	(2.5, 100.0)

† Based on Clopper-Pearson method.
n = number of subjects with clinical success.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

MRSA を含むグラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症患者からなる MITT-Gram Positive 集団における TOC 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率は、cSSTI 患者では92.9%（13/14例）、菌血症患者では50.0%（2/4例）であった[付録 2.7.3-7]。EOT 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率は、cSSTI 患者では100.0%（14/14例）、菌血症患者では50.0%（2/4例）であった[付録 2.7.3-7]。MITT-Gram Positive 集団における適応症別の TOC 時及び EOT 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率については、それぞれ、[付録 2.7.3-9]及び[付録 2.7.3-10]に示す。

- 細菌学的効果

  MITT-MRSA 集団における被験者別の細菌学的効果の有効率は、TOC 時及び EOT 時のいずれの時点でも、cSSTI 患者では71.4%（5/7例）、菌血症患者では100.0%（1/1例）であった[表 2.7.3-20]。

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）
Proportion of Subjects With Microbiological Success by Visit
(MITT-MRSA Population)

	cSSTI			Bacteremia		
Visit	n/m	(%)	95% CI†	n/m	(%)	95% CI†
EOT	5/7	(71.4)	(29.0, 96.3)	1/1	(100.0)	(2.5, 100.0)
TOC	5/7	(71.4)	(29.0, 96.3)	1/1	(100.0)	(2.5, 100.0)

† Based on Clopper-Pearson method.
n = number of subjects with microbiological success.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

MRSA を含むグラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症患者からなる MITT-Gram Positive 集団における TOC 時の細菌学的効果の有効率は、cSSTI 患者では71.4%（10/14例）、菌血症患者では100.0%（4/4例）であった[付録 2.7.3-8]。また、EOT 時の細菌学的効果の有効率は、cSSTI 患者では64.3%（9/14例）、菌血症患者では100.0%（4/4例）であった[付録 2.7.3-8]。MITT-Gram Positive 集団における適応症別の TOC 時及び EOT 時の細菌学的効果の有効率については、それぞれ、[付録 2.7.3-11]及び[付録 2.7.3-12]に示す。

2.7.3.2.2　　海外017試験（cSSTI）

- 被験者の内訳及び背景 [2.7.6.3.1.2 項]

017試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に、解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。017試験（ITT 集団）の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[付録 2.7.3-3]。人種別の割合はいずれの投与群でも同様であり（白人：ダプトマイシン群40.5%、標準治療群46.2%、以下同順、アジア人種：32.3%、31.8%）、男性と女性の被験者が同様に両投与群に組み入れられた（男性：51.0%及び53.0%）。平均年齢は、ダプトマイシン群8.3歳（範囲：1.1～17.9歳）、標準治療群8.1歳（範囲：1.1～17.7歳）であった。平均体重は、ダプトマイシン群30.5 kg（範囲：8.7～134.0 kg）、標準治療群30.2 kg（範囲：9.3～118.5 kg）であり、いずれの年齢群とも投与群間で概して同様であった[付録 2.7.3-3]。cSSTI の診断名の分布は両投与群で同様であった（膿瘍：ダプトマイシン群52.9%、標準治療群54.5%、以下同順、複雑性蜂巣炎：37.0%、37.1%、創傷部位の感染：8.2%、6.8%）。原因菌としてグラム陽性菌が分離された被験者の分布はダプトマイシン群81.7%及び標準治療群79.5%であり、分離された主なグラム陽性菌（いずれかの投与群で1.0%以上の被験者で分離）の分布も両投与群で同様であった（MSSA：ダプトマイシン群33.1%、標準治療群37.1%、以下同順、MRSA：37.7%、34.8%、*S. pyogenes*：9.3%、7.6%）[付録 2.7.3-3]。

- 治験薬の曝露期間[2.7.6.3.1.2.4 項]

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）の投与を受けた。ダプトマイシン群の12～17歳（年齢群1）の1例は、割付けどおりに治験薬が投与されず、標準治療（クリンダマイシン）の投与を受けた。標準治療群で使用された主な治療薬は、クリンダマイシン（50.4%）及びバンコマイシン（42.1%）であった。安全性解析対象集団における曝露期間の中央値は、静注治験薬についてはダプトマイシン群3日間（範囲：1～10日間）、標準治療群3日間（範囲：1～14日間）であった。治験実施計画書では、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と規定しており、ダプトマイシン群の244/256例（95.3%）、標準治療群の125/133例（94.0%）が、抗菌薬（経口治験薬）の経口投与に移行した。治験薬の総曝露期間（静注治験薬＋経口治験薬）の中央値は、ダプトマイシン群12日間（範囲：1～31日間）、標準治療群12日間

（範囲：1～35日間）であった。経口投与された主な抗菌薬（経口治験薬）は、いずれの投与群でもクリンダマイシンであった。

1)　臨床効果（グラム陽性菌による cSSTI の診断又は疑い例）

臨床効果（治験依頼者判定）

主たる解析項目である ITT 集団における TOC 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88.3%（227/257例）、標準治療群86.4%（114/132例）であり、群間差（95% CI）は2.0%（-5.1, 9.1）であった。この TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた[表 2.7.3-21]。なお、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）が有効と判定されなかった被験者のうち、無効と判定された被験者は少数（ダプトマイシン群の3/257例、標準治療群の1/132例）で、多くの被験者は判定不能と判定された（ダプトマイシン群の27/257例、標準治療群の17/132例）。また、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、MITT 集団、CE 集団及び ME 集団でも、各年齢群の投与群間で概して類似していた（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 11-5）。

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI known or suspected to be caused by Gram Positive Pathogens

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	30	15	81	42	73	38	73	37	257	132
Clinical Success	24 (80.0)	13 (86.7)	67 (82.7)	32 (76.2)	66 (90.4)	35 (92.1)	70 (95.9)	34 (91.9)	227 (88.3)	114 (86.4)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (1.2)	1 (0.8)
Unable to Evaluate	6 (20.0)	2 (13.3)	13 (16.0)	10 (23.8)	5 (6.8)	3 (7.9)	3 (4.1)	2 (5.4)	27 (10.5)	17 (12.9)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-6.7 (-38.0,25.5)		6.6 (-8.7,21.9)		-1.7 (-12.6,9.2)		4.0 (-6.0,14.0)		2.0 (-5.1,9.1)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

経口治験薬への切替えなしの被験者（静注治験薬のみの投与被験者）では、いずれの投与群でも、静注治験薬の投与期間が7日間以下であった（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2）。その TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の評価では、判定不能（追跡調査が実施できず）と判定された被験者の割合が大部分を占め［ダプトマイシン群8/12例（66.7%）、標準治療群6/8例（75.0%）］、いずれの投与群でも有効率は低かった［3/12例（25.0%）、2/8例（25.0%）］（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.2.1.1）。一方、経口治験薬への切替えありの被験者では、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、静注治験薬の投与期間（7日間以下、7日間超）にかかわらず、両投与群とも高かった［全期間：ダプトマイシン群224/245例（91.4%）、標準治療群112/124例（90.3%）、以下同順、7日間以下：206/227例（90.8%）、99/110例（90.0%）、7日間超：18/18例（100.0%）、13/14例（92.9%）］（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2）。

<u>臨床効果（盲検治験担当医師判定）</u>

ITT 集団における TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群91.0%（233/256例）、標準治療群87.0%（114/131例）であり、群間差（95% CI）は4.0%（-2.7, 10.7）であった。この TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 11-6）。また、ITT 集団における EOT 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群92.6%（237/256例）、標準治療群90.0%（117/130例）であり、群間差（95% CI）は2.6%（-3.5, 8.7）であり、各年齢群の投与群間でも概して類似していた（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.1.1）。

2)　細菌学的効果（グラム陽性菌による cSSTI）

MITT 集団における TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群90.5%（190/210例）、標準治療群88.6%（93/105例）であり、群間差（95% CI）は1.9%（-5.4, 9.2）であった[表 2.7.3-22]。この TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。また、TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ME 集団でも各年齢群の投与群間で概して類似していた（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.3.2）。

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）

Summary of Subject Level Microbiologic Response at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by Gram Positive Pathogens

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	27	11	59	32	58	31	66	31	210	105
Microbiologic Success	20 (74.1)	10 (90.9)	50 (84.7)	24 (75.0)	54 (93.1)	29 (93.5)	66 (100.0)	30 (96.8)	190 (90.5)	93 (88.6)
Microbiologic Failure	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	6 (22.2)	1 (9.1)	9 (15.3)	8 (25.0)	3 (5.2)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	18 (8.6)	12 (11.4)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-16.8 (-49.3, 18.6)		9.7 (-7.9, 27.3)		-0.4 (-11.3, 10.5)		3.3 (-3.0, 9.6)		1.9 (-5.4, 9.2)	

† Normal Approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1- <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and Comparator. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

経口治験薬への切替えなしの被験者（静注治験薬のみの投与被験者）では、いずれの投与群でも、静注治験薬の投与期間が7日間以下であった（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2）。その TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群77.8%（7/9例）、標準治療群80.0%（4/5例）であった（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.1.1）。経口治験薬への切替えありの被験者では、TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、静注治験薬の投与期間（7日間以下、7日間超）にかかわらず、両投与群とも高い有効率が認められた［全期間：ダプトマイシン群91.0%（183/201例）、標準治療群89.0%（89/100例）、以下同順、7日間以下：90.3%（168/186例）、88.6%（78/88例）、7日間超：100.0%（15/15例）、91.7%（11/12例）］（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2）。

MITT 集団における TOC 時の原因菌別の細菌学的効果の有効率は、メチシリン感受性にかかわらず、同様であった［MSSA：ダプトマイシン群95.3%（81/85例）、標準治療群91.8 %（45/49例）、以下同順、MRSA：84.5%（82/97例）、89.1%（41/46例）、*S. pyogenes*：100.0%（24/24例）、70.0%（7/10例）］[2.7.3.3.2.1.2 項]（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.5.1）。

3)　総合治療効果（グラム陽性菌による cSSTI）

ME 集団における TOC 時の総合治療効果の有効率は、ダプトマイシン群97.0%（162/167例）、標準治療群98.7%（77/78例）、群間差（95% CI）は-1.7%（-5.3, 1.9）であり、また、各年齢群の投与群間でも概して類似していた（[資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.2.4）。

2.7.3.2.3　　海外005試験（菌血症）

- 被験者の内訳及び背景 [2.7.6.3.2.2 項]

005試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-1]に、解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。005試験（mMITT 集団：*S. aureus* 菌血症の診断例）では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、両投与群間で概して類似していた[付録 2.7.3-5]。いずれの投与群でも被験者の大半は白人（ダプトマイシン群：80.4%、標準治療群：68.2%、以下同順）で、男性の割合が高かった（68.6%、59.1%）。平均年齢は、ダプトマイシン群8.8歳（範囲：2.0～16.9歳）、標準治療群8.6歳（範囲：2.0～17.6歳）であった。平均体重は、ダプトマイシン群34.0 kg（範囲：10.0～83.3 kg）、標準治療群31.2 kg（範囲：9.3～72.0 kg）で、いずれの年齢群とも投与群間で概して同様であった。原因菌としての MSSA 及び MRSA が分離された被験者の分布は両投与群で同様であった（MSSA：ダプトマイシン群86.3%、標準治療群86.4%、以下同順、MRSA：13.7%、13.6%）。菌血症分類における複雑性菌血症患者の割合は、ダプトマイシン群51.0%、標準治療群63.6%であった。

- 治験薬の曝露期間[2.7.6.3.2.2.4 項]

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）の投与を受けた。標準治療群で使用された主な治療薬は、バンコマイシン

（57.7%）及びセファロスポリン（23.1%）であった。安全性解析対象集団における曝露期間の中央値は、静注治験薬についてはダプトマイシン群11日間（範囲：1～44日間）、標準治療群11.5日間（範囲：2～31日間）であった。ダプトマイシン群の58.2%（32/55例）、標準治療群の61.5%（16/26例）が、抗菌薬（経口治験薬）の経口投与に移行した。治験薬の総曝露期間（静注治験薬＋経口治験薬）の中央値は、ダプトマイシン群20日間（範囲：1～141日間）、標準治療群18日間（範囲：2～58日間）であった。経口投与された主な抗菌薬（経口治験薬）は、両投与群ともアモキシシリン・クラブラン酸及びセファレキシンであった。

1)　臨床効果（*S. aureus* による菌血症）

mMITT 集団における TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群88.2%（45/51例）、標準治療群77.3%（17/22例）であり、群間差（95% CI）は11.0%（-8.7, 30.6）であった。この TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた[表 2.7.3-23]。また、TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、CE 集団及び MITT 集団でも、各年齢群の投与群間で概して類似していた（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 11-6）。

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）

Summary of Investigator's Assessment of Clinical Outcome at TOC
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus

	1-6		7-11		12-17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Number of subjects with responses	20	8	17	9	14	5	51	22
Clinical Success (Satisfactory Response)	17 (85.0)	7 (87.5)	16 (94.1)	7 (77.8)	12 (85.7)	3 (60.0)	45 (88.2)	17 (77.3)
Cure	16 (80.0)	7 (87.5)	16 (94.1)	7 (77.8)	11 (78.6)	3 (60.0)	43 (84.3)	17 (77.3)
Improved	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Clinical Failure (Unsatisfactory Responses)	3 (15.0)	1 (12.5)	1 (5.9)	2 (22.2)	2 (14.3)	2 (40.0)	6 (11.8)	5 (22.7)
Failure	3 (15.0)	1 (12.5)	1 (5.9)	1 (11.1)	1 (7.1)	1 (20.0)	5 (9.8)	3 (13.6)
Non-evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (7.1)	1 (20.0)	1 (2.0)	2 (9.1)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-2.5 (-30.3, 25.3)		16.3 (-13.0, 45.7)		25.7 (-21.0, 72.4)		11.0 (-8.7, 30.6)	

† Difference was calculated as Daptomycin – SOC. 95% CI of the difference in percent of subjects with a satisfactory response between the two treatment arms, constructed based on the Wilson score method.

mMITT 集団における EOIV 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群94.1%（48/51例）、標準治療群86.4%（19/22例）であり、群間差（95% CI）は7.8%（-8.0, 23.5）であった（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.1.2a/b）。また、EOT 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群91.7%（44/48例）、標準治療群77.3%（17/22例）であり、群間差（95% CI）は14.4%（-4.8, 33.6）であった（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.1.2a/b）。EOIV 時及び EOT 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していたが、各年齢群の評価例数が少ないため、その解釈には注意が必要である。

また、mMITT 集団における TOC 時のベースライン時原因菌別の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、メチシリン感受性にかかわらず、両投与群で同様であった［MSSA：ダプトマイシン群 88.6%（39/44例）、標準治療群78.9%（15/19例）、以下同順、MRSA：85.7%（6/7例）、66.7%（2/3例）］（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.1.4a/b）[2.7.3.3.2.2.2 項]。mMITT 集団における TOC 時の菌血症の分類（複雑性、非複雑性）別の臨床効果の有効率は、両投与群で同様であった［複雑性菌血症：ダプトマイシン群 88.5%（23/26例）、標準治療群71.4%（10/14例）、以下同順、非複雑性菌血症：91.7%（22/24例）、100.0%（7/7例）］（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.1.4a/b）。

2)　細菌学的効果（*S. aureus* による菌血症）：

mMITT 集団における TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群76.5%（39/51例）、標準治療群77.3%（17/22例）であり、群間差（95% CI）は-0.8%（-21.8, 20.2）であった。この TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、1～6歳群では投与群間で概して類似していたが、7～11歳群ではダプトマイシン群の方が高く、12～17歳群では標準治療群の方が高かった[表 2.7.3-24]。各年齢群の評価例数が少ないため、その解釈には注意が必要である。なお、CE 集団及び MITT 集団における TOC 時の被験者別の細菌学的効果の評価結果も、mMITT 集団における評価結果と同様の傾向を示した（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.3.3a/b、Table 14.2.3.1a/b）。

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）

Summary of Subject Level Microbiologic Response at TOC
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus

	1-6		7-11		12-17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Number of subjects with responses	20	8	17	9	14	5	51	22
Microbiologic Success	18 (90.0)	7 (87.5)	14 (82.4)	5 (55.6)	7 (50.0)	5 (100.0)	39 (76.5)	17 (77.3)
Microbiologic Failure (including non-evaluable)	2 (10.0)	1 (12.5)	3 (17.6)	4 (44.4)	7 (50.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	5 (22.7)
Microbiologic Failure	2 (10.0)	1 (12.5)	1 (5 9)	1 (11.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	6 (11.8)	2 (9.1)
Microbiologic Non-Evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (33.3)	4 (28.6)	0 (0.0)	6 (11.8)	3 (13.6)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	2 5 (-23.9, 28.9)		26.8 (-10.4, 64.0)		-50.0 (-76.2, -23.8)		-0.8 (-21.8, 20.2)	

† Difference was calculated as Daptomycin – Comparator. 95% CI of the difference in percent of subjects with a satisfactory response between the two treatment arms, constructed based on the Wilson score method.

mMITT 集団における TOC 時の原因菌別の細菌学的効果の有効率は、メチシリン感受性にかかわらず、同様であった［MSSA：ダプトマイシン群 97.7%（43/44例）、標準治療群100%（19/19例）、以下同順、MRSA：85.7%（6/7例）、100%（3/3例）］（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.2.2a/b） [2.7.3.3.2.2.2 項]。

3)　総合治療効果：

mMITT 集団における TOC 時の総合治療効果の有効率は、ダプトマイシン群72.5%（37/51例）、標準治療群59.1%（13/22例）であり、群間差（95% CI）は13.5%（-10.5, 37.4）であった（[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.2.4.2a/b）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　MRSA による cSSTI

小児患者における MRSA による cSSTI に対するダプトマイシンの有効性は、国内029試験及び海外017試験で評価した。cSSTI 患者に関する組入れ基準は、日本人小児患者を対象とした029試験[2.7.3.1.2.1 項]と非日本人小児患者を対象とした017試験[2.7.3.1.2.2 項]で同様であった。

017試験に組み入れられた cSSTI 患者はダプトマイシン群257例、標準治療群132例であり[付録2.7.3-3]、このうち、MRSA による cSSTI 患者はダプトマイシン群97例、標準治療群46例（それぞれ、1～<2歳：19例、9例、2～6歳：42例、20例、7～11歳：13例、6例、12～17歳：23例、11例）であった [付録 2.7.3-4]。一方、029試験（ダプトマイシン投与のみ）に組み入れられた cSSTI 患者数は14例であるが[付録 2.7.3-1]、MRSA による cSSTI 患者は7例のみ（それぞれ、1～<2歳：2例、2～6歳：1例、7～11歳：3例、12～17歳：1例）であった[付録 2.7.3-2]。被験者背景の比較対象を MRSA による cSSTI 患者に限定した場合、029試験の評価例数が少なく、017試験との意味のある比較は困難と考えられるが、試験対象であるグラム陽性菌又はグラム陽性球菌による cSSTI 患者で比較した場合には、ダプトマイシン投与例の背景因子は両試験で概して類似していた[付録2.7.3-1] [付録 2.7.3-3]。すなわち、被験者の年齢は、017試験のダプトマイシン群では平均8.3歳（中央値：7.6歳、範囲：1.1～17.9歳）であり、029試験に組み入れられた cSSTI 患者では平均6.9歳（中央値：7.0歳、範囲：1～13歳）であった。また、被験者の体重は、それぞれ、平均30.5 kg（中央値：21.0 kg、範囲：8.7～134.0 kg）、平均26.6 kg（中央値：19.2 kg、範囲：7.1～55.9 kg）であった。

2.7.3.3.1.2　MRSA による菌血症

小児患者における MRSA による菌血症に対するダプトマイシンの有効性は、国内029試験及び海外005試験で評価した。菌血症患者に関する組入れ基準は、日本人小児患者を対象とした029試験[2.7.3.1.2.1 項]と非日本人小児患者を対象とした005試験[2.7.3.1.2.3 項]で同様であった。

005試験に組み入れられた菌血症患者はダプトマイシン群51例、標準治療群22例であり[付録2.7.3-5]、このうち、MRSA による菌血症患者はダプトマイシン群7例、標準治療群3例であった（それぞれ、1～6歳：3例、1例、7～11歳：3例、1例、12～17歳：1例、1例）[付録 2.7.3-6]。一方、029試験に組み入れられた菌血症患者数は4例であるが[付録 2.7.3-1]、MRSA による菌血症患者は1例のみ（12～17歳）であった[付録 2.7.3-2]。被験者背景の比較対象を MRSA による菌血症患者に限定した場合には、029試験の評価例数が少なく、005試験との意味のある比較は困難と考えられるが、試験対象とした *S. aureus* 又はグラム陽性球菌による菌血症患者で比較した場合には、029試験のダプトマイシン投与例の背景因子は005試験の背景因子の範囲にあった[付録 2.7.3-1] [付録2.7.3-5]。被験者の年齢は、005試験のダプトマイシン群では平均8.8歳（中央値：9.8歳、範囲：2.0～16.9歳）であり、029試験に組み入れられた菌血症患者では平均7.0歳（中央値：6.0歳、範囲：1～15歳）であった。また、被験者の体重は、それぞれ、平均34.0 kg（中央値：28.8 kg、範囲：10.0～83.3 kg）、平均26.3 kg（中央値：22.1 kg、範囲：6.1～55.0 kg）であった。

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　　MRSA による cSSTI

2.7.3.3.2.1.1　　国内029試験

臨床効果

国内029試験に組み入れられ、ダプトマイシンの投与を受けた MRSA による cSSTI の日本人小児患者（MITT-MRSA 集団）は7例［深在性皮膚感染症3例（蜂巣炎2例、膿瘍1例）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染1例（熱傷1例）、びらん・潰瘍の二次感染2例（皮膚潰瘍2例）、並びにその他　1例（皮膚感染1例）］であり、TOC 時の臨床効果は、皮膚潰瘍部位の感染の1例を除き、有効（治癒又は改善）と判定された[表 2.7.3-25] [表 2.7.3-19]。なお、EOT 時の臨床効果は、7例全例が有効と判定された[付録 2.7.3-13] [表 2.7.3-19]。

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）

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Cure	3/3	(100.0)	-	-
	Improvement	0/3	(0.0)	-	-
	Failure	0/3	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/3	(0.0)	-	-
Abscess	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Cellulitis	Cure	2/2	(100.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Burn infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Cure	1/2	(50.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Cure	1/2	(50.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Cure	-	-	1/1	(100.0)
	Improvement	-	-	0/1	(0.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at TOC
by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan
(MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Bacteremia (sepsis)	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Bacteraemia	Cure	-	-	1/1	(100.0)
	Improvement	-	-	0/1	(0.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Other	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

細菌学的効果

MRSA による cSSTI の日本人小児患者（MITT-MRSA 集団）における被験者別の細菌学的効果の有効率は、TOC 時及び EOT 時のいずれの時点でも、71.4%（5/7例）であった[表 2.7.3-20]。なお、重複感染及び新規感染はなかった。

適応症別に評価した場合、深在性皮膚感染症3例（蜂巣炎2例、膿瘍1例）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染1例（熱傷1例）、びらん・潰瘍の二次感染2例（皮膚潰瘍2例）、並びにその他1例（皮膚感染1例）の被験者のうち、TOC 時及び EOT 時の被験者別の細菌学的効果は、びらん・潰瘍の二次感染の1例（皮膚潰瘍部位の感染）及びその他の1例（皮膚感染）を除き、有効と判定された [表 2.7.3-26] [付録 2.7.3-14]。

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）

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan
(MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Success	3/3	(100.0)	-	-
	Failure	0/3	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/3	(0.0)	-	-
Abscess	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Cellulitis	Success	2/2	(100.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Burn infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Success	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Success	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Success	-	-	1/1	(100.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Bacteraemia	Success	-	-	1/1	(100.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Other	Success	0/1	(0.0)	-	-

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Other	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

2.7.3.3.2.1.2　　海外017試験

臨床効果

ITT 集団の MRSA による cSSTI 患者における TOC 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82.5%（80/97例）及び標準治療群91.3%（42/46例）であり、群間差（95% CI）は-8.9% （-20.0, 2.2）であった[表 2.7.3-27]。この TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	9	42	20	13	6	23	11	97	46
Clinical Success	15 (78.9)	8 (88.9)	32 (76.2)	18 (90.0)	11 (84.6)	6 (100.0)	22 (95.7)	10 (90.9)	80 (82.5)	42 (91.3)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.0)	1 (2.2)
Unable to Evaluate	4 (21.1)	1 (11.1)	9 (21.4)	2 (10.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	16 (16.5)	3 (6.5)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-9.9 (-47.2,27.9)		-13.9 (-32.3,4.5)		-15.4 (-35.0,4.2)		4.7 (-14.3,23.7)		-8.9 (-20.0,2.2)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

経口治験薬への切替えなしの被験者（静注治験薬のみの投与被験者）は、標準治療群にはおらず、ダプトマイシン群でも、静注治験薬の投与期間が7日間以下の4例のみであった[付録 2.7.3-15] [付録 2.7.3-18]。TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の評価では、評価不能とされた被験者が大部分を占め［3/4例（75.0%）］、有効率は低かった［1/4例（25.0%）］。一方、経口治験薬への切替えありの被験者では、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、静注治験薬の投与期間（7日間以下、7日間超）にかかわらず、両投与群とも高い有効率が認められた［全期間：ダプトマイシン群79/93例（84.9%）、標準治療群42/46例（91.3%）、以下同順、7日間以下：76/90例（84.4%）、38/42例（90.5%）、7日間超：3/3例（100.0%）、4/4例（100.0%）］[付録 2.7.3-16] [付録 2.7.3-19] [付録 2.7.3-21]。

細菌学的効果

MITT 集団における TOC 時のベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群84.5%（82/97例）及び標準治療群89.1%（41/46例）であり、群間差（95% CI）は-4.6%（-16.1, 6.9）であった[表 2.7.3-28]。この TOC 時の細菌学的効果の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	9	42	20	13	6	23	11	97	46
Microbiologic Success	14 (73.7)	8 (88.9)	34 (81.0)	16 (80.0)	11 (84.6)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	82 (84.5)	41 (89.1)
Eradicated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	14 (73.7)	8 (88.9)	34 (81.0)	16 (80.0)	11 (84.6)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	82 (84.5)	41 (89.1)
Microbiologic Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	5 (26.3)	1 (11.1)	8 (19.0)	4 (20.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (15.5)	5 (10.9)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-15.2 (-51.8, 22.9)		0.9 (-20.3, 22.1)		-15.4 (-35.0, 4.2)		0.0 (-, -)		-4.6 (-16.1, 6 9)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

経口治験薬への切替えなしの被験者（静注治験薬のみの投与被験者）は、標準治療群にはおらず、ダプトマイシン群でも、静注治験薬の投与期間が7日間以下の4例のみであった[付録 2.7.3-22] [付録 2.7.3-25]。当該4例での TOC 時のベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果の有効率は75.0%（3/4例）であった[付録 2.7.3-25]。一方、経口治験薬への切替えありの被験者では、TOC 時のベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果の有効率は、静注治験薬の投与期間（7日間以下、7日間超）にかかわらず、両投与群とも高い有効率が認められた［全期間：ダプトマイシン群84.9%（79/93例）、標準治療群89.1%（41/46例）、以下同順、7日間以下：84.4%（76/90例）、88.1%（37/42例）、7日間超：100.0%（3/3例）、100.0%（4/4例）］ [付録 2.7.3-23] [付録 2.7.3-26] [付録 2.7.3-28]。

2.7.3.3.2.2　　MRSA による菌血症

2.7.3.3.2.2.1　　国内029試験

029試験に組み入れられ、ダプトマイシンの投与を受けた MRSA による菌血症の日本人小児患者は1例のみ（12～17歳群）であった。治験担当医師により、臨床効果は TOC 時及び EOT 時のいずれの時点でも有効（治癒）と判定され[表 2.7.3-19] [表 2.7.3-25] [付録 2.7.3-13]、細菌学的効果も TOC 時及び EOT 時のいずれの時点でも有効（消失）と判定された[表 2.7.3-20] [表 2.7.3-26] [付録 2.7.3-14] 。なお、当該症例の有効性評価に係わる臨床経過の簡単な叙述は、([資料5.3.5.2: P029] 16.2.6.5 項）に示す。

2.7.3.3.2.2.2　　海外005試験

<u>臨床効果</u>

005試験には、MRSA による菌血症患者がダプトマイシン群7例、標準治療群3例（全例、バンコマイシンを投与）組み入れられ、いずれの投与群でも1～6歳群、7～11歳群及び12～17歳群での評価データが得られた。mMITT 集団における TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群85.7%（6/7例）、標準治療群66.7%（2/3例）であり、群間差（95% CI）は19.0%（-47.1, 78.6）であった[表 2.7.3-29]。臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、EOIV 時ではダプトマイシン群の方が高かったが［ダプトマイシン群85.7%（6/7例）、標準治療群33.3%（1/3例）、以下同順］、EOT 時では両投与群で類似していた［100.0%（5/5例）、100.0%（1/1例）］ [付録 2.7.3-29]。

mMITT 集団の MRSA による菌血症患者における TOC 時の菌血症の分類（複雑性、非複雑性）別の臨床効果の有効率は、複雑性菌血症ではダプトマイシン群 75.0%（3/4例）、標準治療群50.0%（1/2例）、非複雑性菌血症ではダプトマイシン群100.0%（3/3例）、標準治療群100.0%（1/1例）であった[付録 2.7.3-29]。

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）

Summary of Investigator's Assessment of Clinical Outcome at TOC
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by MRSA

	1-6		7-11		12-17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Number of subjects with responses	3	1	3	1	1	1	7	3
Clinical Success (Satisfactory Response)	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (66.7)
Cure	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (66.7)
Improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clinical Failure (Unsatisfactory Responses)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (14.3)	1 (33.3)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Non-evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	0.0 (-, -)		-33.3 (-97 5, 80 9)		100.0 (-68.4, 100.0)		19.0 (-47.1, 78.6)	

† Difference was calculated as Daptomycin – SOC. 95% CI of the difference in percent of subjects with a satisfactory response between the two treatment arms, constructed based on the exact score method.

細菌学的効果

mMITT 集団における TOC 時のベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群85.7%（6/7例）、標準治療群100.0%（3/3例）であり、群間差（95% CI）は-14.3%（-40.2, 11.6）であった[表 2.7.3-30]。mMITT 集団のベースライン時原因菌（MRSA）に対する TOC 時の菌血症の分類（複雑性、非複雑性）別の細菌学的効果の有効率は、複雑性菌血症ではダプトマイシン群 75.0%（3/4例）、標準治療群100.0%（2/2例）、非複雑性菌血症ではダプトマイシン群100.0%（3/3例）、標準治療群100.0%（1/1例）であった[付録 2.7.3-29]。

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by MRSA

	1-6		7-11		12-17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Number of subjects with the pathogen at baseline	3	1	3	1	1	1	7	3
Microbiologic Success	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)
Documented eradicated	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)
Presumed eradicated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Failure (including non-evaluable)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Documented persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Presumed persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	0.0 (-, -)		-33.3 (-86.7, 20.0)		0.0 (-, -)		-14 3 (-40.2, 11.6)	

† Difference was calculated as Daptomycin – SOC. 95% CI of the difference in percent of subjects with a satisfactory response between the two treatment arms, constructed based on the Wilson score method.

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

国内外の小児試験では、MRSA による cSSTI 及び菌血症の評価例数が少なかったため、MRSA による cSSTI 及び菌血症患者における正式な部分集団解析は実施しなかった。

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

細菌感染症又はグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の非日本人小児患者を対象とした試験（018試験及び028試験）において、4 mg/kg を30分間かけて単回点滴静注した際のダプトマイシンの AUC は、非日本人成人患者に同用量を投与した際と比べて小児患者ではおおむね低かった。体重当たりのクリアランス（CL/wt）及び分布容積（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[2.7.2.1.2.2 項]。そこで、非日本人小児患者における用法・用量は、非日本人成人に承認用法・用量を投与した際に得られる曝露量と同程度になると想定された年齢に基づく用法・用量とし、その用法・用量を用いて第Ⅳ相試験のグラム陽性菌による cSSTI の非日本人小児患者を対象とした017試験及び*S.aureus* による菌血症の非日本人小児患者を対象とした005試験を実施した。その結果、非日本人小児患者の曝露量は、非日本人成人患者の曝露量と同程度であり、非日本人小児患者で有効性及び安全性が確認された[2.7.2.3.5.1.1 項] [2.7.2.3.5.2.1 項] [2.7.3.2.2 項] [2.7.3.2.3 項] [2.7.4.2.2.1.2 項] [2.7.4.2.2.1.3 項]。

これらの結果を踏まえ、非日本人小児患者で有効性及び安全性が確認され、海外で承認されていた年齢に基づく小児患者の用法・用量を用いて日本人小児患者を対象に臨床試験（029試験）を実施した。なお、15歳を超える日本人小児患者に推奨される用法・用量は、非日本人小児患者を対象とした試験（005試験及び017試験）で安全性及び有効性が確認された用法・用量と同じであると予想された。日本人小児患者を対象とした029試験において、年齢に基づく用法・用量は、良好な有効性及び安全性プロファイルが確認された[2.7.3.2.1 項] [2.7.4.2.2.1.1 項]。また、cSSTI 又は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は、国内で承認用量4 mg/kg（cSSTI）及び6 mg/kg（敗血症等）を投与した日本人成人患者の曝露量並びに非日本人小児患者の曝露量のおおむね範囲内の分布であり、この薬物動態の結果から用法・用量が補完／支持された[2.7.2.3.5 項]。

以上の結果から、日本人小児患者を対象に029試験で検討された年齢に基づく用法・用量は適切であると考える。なお、日本人小児患者を対象としたダプトマイシンの薬物動態及び推奨用法・用量に関する詳細な検討は、[2.7.2 項]に記載した。

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

本剤はMRSA感染症に対する抗菌薬であり、対象疾患の性質上、長期投与は行わないため、効果の持続性は検討していない。また、国内外の小児試験では、耐薬性の評価は実施しなかった。

国内製造販売後において、MRSA 臨床分離株のダプトマイシン及びその他の抗菌薬に対する薬剤感受性推移を5年間にわたり年次ごとに確認する目的で、使用成績調査を実施した。2012年4月27日から2017年4月26日までに、血液又は皮膚関連組織由来検体より分離、同定された MRSA を年間300株、5年間で1500株収集し、CLSI に準拠して薬剤感受性測定（微量液体希釈法）及び薬剤感受性判定を実施した。

ダプトマイシンの MIC_{90}は、血液、皮膚関連組織由来株とも、いずれの年度でも0.5 μg/mL となり、すべての分離株がダプトマイシンに感受性であった。各年度における幾何平均 MIC は、血液由来 MRSA（100株／年）に対し0.48、0.37、0.39、0.42、0.43 μg/mL、皮膚関連組織由来 MRSA（200株／年）に対し0.40、0.34、0.42、0.43、0.44 μg/mL で、いずれの検体においても経年的な変化は認められなかった[資料5.3.5.4.2: 04TVYN]。

2.7.3.6　　有効性のまとめ

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、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、本剤の薬物動態に日本人及び非日本人の小児患者の間で大きな差がなく、また、MRSA 感染症の診断及び治療に関する医療環境は国内外で大きな違いがないことから、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は、日本人小児患者における MRSA 感染症に対するダプトマイシンの有効性評価に利用可能であると考えられる。MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び菌血症にダプトマイシン（適応症及び年齢に基づく用法・用量；国内外の試験で同一の用法・用量）を点滴静注した際の有効性（臨床効果及び細菌学的効果）について、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を評価した結果、以下の結論が得られた。

- MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症を有する1～<2歳、2～6歳、7～11歳、12～17歳の非日本人小児患者へダプトマイシンを年齢に基づく用量（それぞれ、10、9、7又は5 mg/kg を1日1回）を最長14日間点滴静注した際（017試験）に、標準治療と同様の臨床効果（治験依頼者判定）及び細菌学的効果が認められた。この TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）及び細菌学的効果の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。
- MRSA による菌血症を有する1～6歳、7～11歳、12～17歳の非日本人小児患者へダプトマイシンを年齢に基づく用量（それぞれ、12、9又は7 mg/kg を1日1回）を最長44日間点滴静注した際（005試験）に、標準治療と同様の臨床効果（盲検治験担当医師判定）及び細菌学的効果が認められた。各年齢群の評価例数は限られているが、複雑性菌血症及び非複雑性菌血症のいずれの診断を受けた被験者でも、ダプトマイシンの TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）及び細菌学的効果は良好であった。

- 少数例での検討であるが、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症を有する1～<2歳、2～6歳、7～11歳、12～17歳の日本人小児患者へダプトマイシンを年齢に基づく用量（それぞれ、10、9、7又は5 mg/kg を1日1回）を最長14日間点滴静注した際（029試験）に、非日本人小児患者へのダプトマイシン投与時（017試験）と同様、TOC 時の臨床効果（治験担当医師判定）及び細菌学的効果が認められた。また、MRSA による菌血症を有する12～17歳の日本人小児患者へダプトマイシンを年齢に基づく用量を点滴静注した際（029試験）に、非日本人小児患者へのダプトマイシン投与時（005試験）と同様、TOC 時の臨床効果（治験担当医師判定）及び細菌学的効果が認められた。

2.7.3.7　　付録

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）

Subject Characteristics
(All Participants Enrolled)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4		18	
Gender						
Male	9	(64.3)	3	(75.0)	12	(66.7)
Female	5	(35.7)	1	(25.0)	6	(33.3)
Age (Years)						
1 - < 2	3	(21.4)	2	(50.0)	5	(27.8)
2 - 6	3	(21.4)	0	(0.0)	3	(16.7)
7 - 11	5	(35.7)	1	(25.0)	6	(33.3)
12 - 17	3	(21.4)	1	(25.0)	4	(22.2)
Mean	6.9		7.0		6.9	
SD	4.7		7.1		5.1	
Median	7.0		6.0		7.0	
Range	1 to 13		1 to 15		1 to 15	
Race						
Asian	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	14		4		18	
Mean	26.6		26.3		26.6	
SD	17.4		21.9		17.8	
Median	19.2		22.1		19.2	
Range	7.1 to 55.9		6.1 to 55.0		6.1 to 55.9	
Infection Type †						
cSSTI	14	(100.0)	0	(0.0)	14	(77.8)
Bacteremia	0	(0.0)	4	(100.0)	4	(22.2)
Primary Diagnosis†						
Abscess	2	(14.3)	0	(0.0)	2	(11.1)
Burn infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Cellulitis	4	(28.6)	0	(0.0)	4	(22.2)
Infected skin ulcer	4	(28.6)	0	(0.0)	4	(22.2)

Subject Characteristics
(All Participants Enrolled)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin infection	2	(14.3)	0	(0.0)	2	(11.1)
Wound infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Bacteraemia	0	(0.0)	4	(100.0)	4	(22.2)
Primary Diagnosis Based on Indications in Japan						
Deep skin infection	6	(42.9)	0	(0.0)	6	(33.3)
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	2	(14.3)	0	(0.0)	2	(11.1)
Secondary infection of erosion or ulcer	5	(35.7)	0	(0.0)	5	(27.8)
Bacteremia (sepsis)	0	(0.0)	4	(100.0)	4	(22.2)
Other	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Deep skin infection						
Abscess	2	(14.3)	0	(0.0)	2	(11.1)
Cellulitis	4	(28.6)	0	(0.0)	4	(22.2)
Not Applicable	8	(57.1)	4	(100.0)	12	(66.7)
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.						
Burn infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Wound infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Not Applicable	12	(85.7)	4	(100.0)	16	(88.9)
Secondary infection of erosion or ulcer						
Infected skin ulcer	4	(28.6)	0	(0.0)	4	(22.2)
Skin infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Not Applicable	9	(64.3)	4	(100.0)	13	(72.2)
Bacteremia (sepsis)						
Bacteraemia	0	(0.0)	4	(100.0)	4	(22.2)
Not Applicable	14	(100.0)	0	(0.0)	14	(77.8)
Other						
Skin infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Not Applicable	13	(92.9)	4	(100.0)	17	(94.4)
Bacteremia (Secondary Diagnosis) ‡						
No	14	(100.0)	0	(0.0)	14	(77.8)

Subject Characteristics
(All Participants Enrolled)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Applicable	0	(0.0)	4	(100.0)	4	(22.2)
Monomicrobial / Polymicrobial Infection[§]						
Monomicrobial infection	13	(92.9)	4	(100.0)	17	(94.4)
Polymicrobial infection	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
Baseline Pathogens ‖						
METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS	6	(42.9)	1	(25.0)	7	(38.9)
METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS + PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
METHICILLIN SUSCEPTIBLE STAPHYLOCOCCUS AUREUS	4	(28.6)	1	(25.0)	5	(27.8)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS + STREPTOCOCCUS PYOGENES	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE SUBSP. EQUISIMILIS	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
STREPTOCOCCUS ORALIS	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
Gram-Negative Pathogens at Screening ‖						
Yes	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)

Subject Characteristics
(All Participants Enrolled)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	13	(92.9)	4	(100.0)	17	(94.4)

† Based on the primary diagnosis at screening as entered in the eCRF.
‡ Applicable only to the subjects in the cSSTI group.
§ Gram-positive pathogens.
‖ Pathogens as identified at the investigational sites.

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

付録 2.7.3-2　疾患別、被験者の背景因子（029 試験、MITT-MRSA 集団）
Subject Characteristics (MITT-MRSA Population)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		1		8	
Gender						
Male	4	(57.1)	1	(100.0)	5	(62.5)
Female	3	(42.9)	0	(0.0)	3	(37.5)
Age (Years)						
1 - < 2	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)
2 - 6	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
7 - 11	3	(42.9)	0	(0.0)	3	(37.5)
12 - 17	1	(14.3)	1	(100.0)	2	(25.0)
Mean	5.9		15.0		7.0	
SD	4.5				5.2	
Median	7.0		15.0		7.0	
Range	1 to 13		15 to 15		1 to 15	
Race						
Asian	7	(100.0)	1	(100.0)	8	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)	1	(100.0)	8	(100.0)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	7		1		8	
Mean	20.0		55.0		24.4	
SD	12.4				16.9	
Median	14.4		55.0		17.0	
Range	9.2 to 44.6		55.0 to 55.0		9.2 to 55.0	
Infection Type[†]						
cSSTI	7	(100.0)	0	(0.0)	7	(87.5)
Bacteremia	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(12.5)
Primary Diagnosis[†]						
Abscess	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Burn infection	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Cellulitis	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)
Infected skin ulcer	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)

Subject Characteristics
(MITT-MRSA Population)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin infection	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Bacteraemia	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(12.5)
Primary Diagnosis Based on Indications in Japan						
Deep skin infection	3	(42.9)	0	(0.0)	3	(37.5)
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Secondary infection of erosion or ulcer	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)
Bacteremia (sepsis)	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(12.5)
Other	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Deep skin infection						
Abscess	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Cellulitis	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)
Not Applicable	4	(57.1)	1	(100.0)	5	(62.5)
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.						
Burn infection	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Not Applicable	6	(85.7)	1	(100.0)	7	(87.5)
Secondary infection of erosion or ulcer						
Infected skin ulcer	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(25.0)
Not Applicable	5	(71.4)	1	(100.0)	6	(75.0)
Bacteremia (sepsis)						
Bacteraemia	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(12.5)
Not Applicable	7	(100.0)	0	(0.0)	7	(87.5)
Other						
Skin infection	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Not Applicable	6	(85.7)	1	(100.0)	7	(87.5)
Bacteremia (Secondary Diagnosis)‡						
No	7	(100.0)	0	(0.0)	7	(87.5)
Not Applicable	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(12.5)
Monomicrobial / Polymicrobial Infection§						

Subject Characteristics
(MITT-MRSA Population)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Monomicrobial infection	7	(100.0)	1	(100.0)	8	(100.0)
Baseline Pathogens‖						
METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS	6	(85.7)	1	(100.0)	7	(87.5)
METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS + PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
Gram-Negative Pathogens at Screening‖						
Yes	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
No	6	(85.7)	1	(100.0)	7	(87.5)

† Based on the primary diagnosis at screening as entered in the eCRF.
‡ Applicable only to the subjects in the cSSTI group.
§ Gram-positive pathogens.
‖ Pathogens as identified at the investigational sites.

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

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）

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI known or suspected to be caused by Gram Positive Pathogens

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	30	15	81	42	73	38	73	37	257	132
Sex										
Male	9 (30.0)	3 (20.0)	33 (40.7)	22 (52.4)	45 (61.6)	23 (60.5)	44 (60.3)	22 (59.5)	131 (51.0)	70 (53.0)
Female	21 (70.0)	12 (80.0)	48 (59.3)	20 (47.6)	28 (38.4)	15 (39.5)	29 (39.7)	15 (40.5)	126 (49.0)	62 (47.0)
Age (Years) †										
Mean	1.46	1.43	3.92	3.86	9.05	8 98	15.02	14.84	8.25	8.14
SD	0.231	0.299	1.556	1.555	1.443	1.305	1.584	1.735	5.162	5.098
Median	1.5	1.3	3.3	3.5	9.2	9.0	15.2	14.8	7.6	7.7
Range	1.1 to 1.9	1.1 to 1.9	2.1 to 6.9	2.0 to 7.0	7.1 to 11.8	7.1 to 11.8	12.1 to 17.9	12.1 to 17.7	1.1 to 17.9	1.1 to 17.7
Race										
Asian	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	49 (67.1)	25 (65.8)	33 (45.2)	16 (43.2)	83 (32.3)	42 (31.8)
Black or African American	12 (40.0)	4 (26.7)	33 (40.7)	10 (23.8)	8 (11.0)	5 (13 2)	12 (16.4)	6 (16.2)	65 (25.3)	25 (18.9)
White	18 (60.0)	9 (60.0)	43 (53.1)	31 (73.8)	15 (20.5)	7 (18.4)	28 (38.4)	14 (37.8)	104 (40.5)	61 (46.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Other	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	5 (1.9)	2 (1.5)
Weight (kg)										
N	30	15	81	42	73	38	73	37	257	132
Mean	11.1	11.3	17.9	17.5	27.8	25.9	55.1	56.8	30.5	30 2
SD	1.37	1.87	5.66	5.46	13.73	10.66	18.98	20.52	20.81	21.34
Median	11.1	11.1	16.7	16.0	25.0	23.6	51.0	52.0	21.0	23.0

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI known or suspected to be caused by Gram Positive Pathogens

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Weight (kg)										
Range	8.7 to 14.0	9.3 to 17.0	10.8 to 40.5	10.2 to 30.0	9.0 to 73.9	13.0 to 60.6	28.0 to 134.0	25.0 to 118 5	8.7 to 134.0	9.3 to 118 5
Any Gram Negative Pathogen										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (5.5)	0 (0.0)	5 (6.8)	3 (8 1)	10 (3.9)	3 (2 3)
No	30 (100.0)	15 (100.0)	80 (98.8)	42 (100.0)	69 (94.5)	38 (100.0)	68 (93.2)	34 (91.9)	247 (96.1)	129 (97.7)
Baseline Infecting Pathogen – Gram Positive Pathogen‡										
Yes	27 (90.0)	11 (73.3)	59 (72.8)	32 (76.2)	58 (79.5)	31 (81.6)	66 (90.4)	31 (83.8)	210 (81.7)	105 (79 5)
No	3 (10.0)	4 (26.7)	22 (27.2)	10 (23.8)	15 (20.5)	7 (18.4)	7 (9.6)	6 (16.2)	47 (18.3)	27 (20.5)
Baseline Infecting Pathogen – Staphylococcus spp.										
Yes	27 (90.0)	11 (73.3)	54 (66.7)	31 (73.8)	43 (58.9)	25 (65.8)	59 (80.8)	29 (78.4)	183 (71.2)	96 (72.7)
No	3 (10.0)	4 (26.7)	27 (33.3)	11 (26.2)	30 (41.1)	13 (34.2)	14 (19.2)	8 (21.6)	74 (28.8)	36 (27.3)
Baseline Infecting Pathogen – Staphylococcus aureus‡										
Yes	27 (90.0)	11 (73.3)	53 (65.4)	29 (69.0)	43 (58.9)	25 (65.8)	58 (79.5)	29 (78.4)	181 (70.4)	94 (71.2)
No	3 (10.0)	4 (26.7)	28 (34.6)	13 (31.0)	30 (41.1)	13 (34.2)	15 (20.5)	8 (21.6)	76 (29.6)	38 (28.8)
Baseline Infecting Pathogen – MSSA‡										
Yes	8 (26.7)	2 (13.3)	11 (13.6)	9 (21.4)	30 (41.1)	19 (50.0)	36 (49.3)	19 (51.4)	85 (33.1)	49 (37.1)
No	22 (73 3)	13 (86.7)	70 (86.4)	33 (78.6)	43 (58.9)	19 (50.0)	37 (50.7)	18 (48.6)	172 (66.9)	83 (62.9)
Baseline Infecting Pathogen – MRSA‡										

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI known or suspected to be caused by Gram Positive Pathogens

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Baseline Infecting Pathogen – MRSA‡										
Yes	19 (63 3)	9 (60.0)	42 (51.9)	20 (47.6)	13 (17.8)	6 (15.8)	23 (31.5)	11 (29.7)	97 (37.7)	46 (34.8)
No	11 (36.7)	6 (40.0)	39 (48.1)	22 (52.4)	60 (82.2)	32 (84.2)	50 (68.5)	26 (70.3)	160 (62.3)	86 (65.2)
Baseline Infecting Pathogen – S. pyogenes‡										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	2 (4.8)	14 (19.2)	6 (15.8)	5 (6.8)	2 (5.4)	24 (9.3)	10 (7.6)
No	30 (100.0)	15 (100.0)	76 (93.8)	40 (95.2)	59 (80.8)	32 (84.2)	68 (93.2)	35 (94.6)	233 (90.7)	122 (92.4)
Type of cSSSI										
Major Abcess	18 (60.0)	9 (60.0)	42 (51.9)	18 (42.9)	44 (60.3)	20 (52.6)	32 (43.8)	25 (67.6)	136 (52.9)	72 (54 5)
Wound Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (2.4)	8 (11.0)	3 (7.9)	10 (13.7)	5 (13.5)	21 (8.2)	9 (6.8)
Complicated Cellulitis	12 (40.0)	6 (40.0)	36 (44.4)	22 (52.4)	19 (26.0)	14 (36.8)	28 (38.4)	7 (18.9)	95 (37.0)	49 (37.1)
Diabetic Ulcer Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infected Ulcer Other than Diabetic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1 5)

† Age is presented in years, calculated as: (First Dose Date – Birthdate + 1) / 365.25, or provided on the eCRF as: Age in Years + Age in Months / 12, if no birthdate was provided.

‡ Subjects may have more than one baseline pathogen.

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）

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	19	9	42	20	13	6	23	11	97	46
Sex										
Male	4 (21.1)	1 (11.1)	17 (40.5)	11 (55.0)	8 (61.5)	4 (66.7)	16 (69.6)	7 (63.6)	45 (46.4)	23 (50.0)
Female	15 (78 9)	8 (88.9)	25 (59.5)	9 (45.0)	5 (38.5)	2 (33 3)	7 (30.4)	4 (36.4)	52 (53.6)	23 (50.0)
Age (Years) †										
Mean	1.44	1.39	3.31	3.23	9.05	9.05	15.07	15.22	6.50	6.50
SD	0.227	0.314	1.312	1.285	1.566	1.171	1.714	1.880	5.452	5.575
Median	1.4	1.3	2.8	3.1	9.5	9.3	15.4	14.5	3.3	3.4
Range	1.1 to 1.8	1.1 to 1.9	2.1 to 6.5	2.0 to 6.8	7.1 to 11.1	7.2 to 10.5	12.2 to 17.6	12.3 to 17.7	1.1 to 17.6	1.1 to 17.7
Race										
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (38.5)	4 (66.7)	5 (21.7)	3 (27.3)	10 (10.3)	7 (15.2)
Black or African American	8 (42.1)	1 (11.1)	15 (35.7)	3 (15.0)	3 (23.1)	2 (33 3)	6 (26.1)	3 (27.3)	32 (33.0)	9 (19.6)
White	11 (57 9)	7 (77.8)	25 (59.5)	16 (80.0)	5 (38.5)	0 (0.0)	12 (52.2)	5 (45.5)	53 (54.6)	28 (60.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Other	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.2)
Weight (kg)										
N	19	9	42	20	13	6	23	11	97	46
Mean	11.2	11.8	16.4	15.7	30.6	28.7	63.5	58.6	28.4	26 9
SD	1.58	2.13	3.80	4.20	15.52	17.26	19.19	15.21	23.21	20.96
Median	11.1	11.6	15.9	15.0	29.0	24.5	59.1	59.0	17.0	16.0

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Weight (kg)										
Range	8.7 to 14.0	9.3 to 17.0	10.8 to 28.0	10.9 to 29.1	15.0 to 73.9	14.8 to 60.6	32.0 to 111.5	40.6 to 85.2	8.7 to 111.5	9.3 to 85.2
Any Gram Negative Pathogen										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
No	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	22 (95.7)	11 (100.0)	96 (99.0)	46 (100.0)
Baseline Infecting Pathogen – Gram Positive Pathogen‡										
Yes	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	97 (100.0)	46 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline Infecting Pathogen – Staphylococcus spp.										
Yes	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	97 (100.0)	46 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline Infecting Pathogen – Staphylococcus aureus‡										
Yes	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	97 (100.0)	46 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline Infecting Pathogen – MSSA‡										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (9 1)	1 (1.0)	1 (2 2)
No	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	22 (95.7)	10 (90.9)	96 (99.0)	45 (97.8)
Baseline Infecting Pathogen – MRSA‡										

Subject Characteristics
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Baseline Infecting Pathogen – MRSA‡										
Yes	19 (100.0)	9 (100.0)	42 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	97 (100.0)	46 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline Infecting Pathogen – S. pyogenes‡										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
No	19 (100.0)	9 (100.0)	41 (97.6)	20 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	96 (99.0)	46 (100.0)
Type of cSSSI										
Major Abcess	12 (63 2)	7 (77.8)	32 (76.2)	15 (75.0)	9 (69.2)	4 (66.7)	12 (52.2)	7 (63.6)	65 (67.0)	33 (71.7)
Wound Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (18 2)	2 (2.1)	3 (6 5)
Complicated Cellulitis	7 (36.8)	2 (22.2)	9 (21.4)	5 (25.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	10 (43.5)	2 (18.2)	28 (28.9)	9 (19.6)
Diabetic Ulcer Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infected Ulcer Other than Diabetic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (16.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2 2)

† Age is presented in years, calculated as: (First Dose Date – Birthdate + 1) / 365.25, or provided on the eCRF as: Age in Years + Age in Months / 12, if no birthdate was provided.

‡ Subjects may have more than one baseline pathogen.

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）

Subject Characteristics
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus

	1 - 6 Daptomycin		1 - 6 SOC		7 - 11 Daptomycin		7 - 11 SOC		12 - 17 Daptomycin		12 - 17 SOC		Total Daptomycin		Total SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		8		17		9		14		5		51		22	
Sex																
Male	11	(55.0)	1	(12.5)	10	(58.8)	8	(88.9)	14	(100.0)	4	(80.0)	35	(68.6)	13	(59.1)
Female	9	(45.0)	7	(87.5)	7	(41.2)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(20.0)	16	(31.4)	9	(40.9)
Age (Years)																
Participants with data	20		8		17		9		14		5		51		22	
Mean	3.8		3.9		10.2		9.5		14.1		14.8		8.8		8.6	
SD	1.28		1.89		1.27		1.35		1.68		2.07		4.54		4.53	
Median	3.7		3.6		10.6		9.6		13.6		14.5		9.8		8.8	
Range	2.0 to 6.7		2.0 to 6 5		8.0 to 11.8		7.6 to 11.4		12.2 to 16.9		12.6 to 17.6		2.0 to 16.9		2.0 to 17.6	
Race																
Asian	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(7 1)	0	(0.0)	2	(3.9)	1	(4.5)
Black or African American	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(23.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(9.8)	0	(0.0)
White	18	(90.0)	5	(62.5)	11	(64.7)	6	(66.7)	12	(85.7)	4	(80.0)	41	(80.4)	15	(68.2)
American Indian or Alaska Native	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Other	1	(5.0)	2	(25.0)	1	(5.9)	2	(22.2)	1	(7 1)	1	(20.0)	3	(5.9)	5	(22.7)
Weight (kg)																
Participants with data	20		8		17		9		14		5		51		22	
Mean	16.1		15.2		37.4		30.1		55.3		58.7		34.0		31.2	

Subject Characteristics
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus

	1 - 6 Daptomycin		1 - 6 SOC		7 - 11 Daptomycin		7 - 11 SOC		12 - 17 Daptomycin		12 - 17 SOC		Total Daptomycin		Total SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SD	3.99		5.44		11.69		10.43		11.71		10.57		18.59		18.74	
Median	15.4		13.5		37.0		27.0		53.3		58.0		28.8		24.3	
Range	10.0 to 22.8		9.3 to 23.0		24.0 to 65.0		16.8 to 50.0		33.0 to 83.3		48.0 to 72.0		10.0 to 83.3		9.3 to 72.0	
Gram Positive Baseline Infecting Pathogen[†]																
MSSA	17	(85.0)	7	(87.5)	14	(82.4)	8	(88.9)	13	(92 9)	4	(80.0)	44	(86.3)	19	(86.4)
MRSA	3	(15.0)	1	(12.5)	3	(17.6)	1	(11.1)	1	(7 1)	1	(20.0)	7	(13.7)	3	(13.6)
Diagnosis of Staphylococcus aureus bacteremia																
Proven	20	(100.0)	8	(100.0)	17	(100.0)	9	(100.0)	14	(100.0)	5	(100.0)	51	(100.0)	22	(100.0)
Bacteremia Classification																
Complicated	10	(50.0)	5	(62.5)	7	(41.2)	5	(55.6)	9	(64 3)	4	(80.0)	26	(51.0)	14	(63.6)
Uncomplicated	10	(50.0)	3	(37.5)	10	(58.8)	3	(33.3)	4	(28.6)	1	(20.0)	24	(47.1)	7	(31.8)
Not Done	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(7 1)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(4.5)

[†] Baseline infecting pathogen is determined programmatically based on eCRF data and confirmed by a blinded review of the data.

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）

Subject Characteristics
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by MRSA

	1 - 6 Daptomycin		1 - 6 SOC		7 - 11 Daptomycin		7 - 11 SOC		12 - 17 Daptomycin		12 - 17 SOC		Total Daptomycin		Total SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	3		1		3		1		1		1		7		3	
Sex																
Male	1	(33 3)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	3	(42.9)	2	(66.7)
Female	2	(66.7)	1	(100.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(57.1)	1	(33.3)
Age (Years)																
Participants with data	3		1		3		1		1		1		7		3	
Mean	4.7		5.2		11.0		7.6		13.5		12.6		8.7		8.5	
SD	1.57				0.68								3.94		3.78	
Median	5.4		5.2		10.8		7.6		13.5		12.6		10.5		7.6	
Range	2.9 to 5.8		5.2 to 5 2		10.5 to 11.8		7.6 to 7.6		13.5 to 13.5		12.6 to 12.6		2.9 to 13.5		5.2 to 12.6	
Race																
Asian	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)
Black or African American	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
White	3	(100.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	5	(71.4)	1	(33.3)
American Indian or Alaska Native	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)
Weight (kg)																
Participants with data	3		1		3		1		1		1		7		3	
Mean	18.9		23.0		32.5		22.4		51.8		58.0		29.4		34.5	
SD	4.50				6.78								12.85		20.38	

Subject Characteristics
Protocol 005
(mMITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by MRSA

	1 - 6 Daptomycin		1 - 6 SOC		7 - 11 Daptomycin		7 - 11 SOC		12 - 17 Daptomycin		12 - 17 SOC		Total Daptomycin		Total SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Median	20.0		23.0		31.0		22.4		51.8		58.0		26.6		23.0	
Range	14.0 to 22.8		23.0 to 23.0		26.6 to 39.9		22.4 to 22.4		51.8 to 51.8		58.0 to 58.0		14.0 to 51.8		22.4 to 58.0	
Gram Positive Baseline Infecting Pathogen[†]																
MRSA	3	(100.0)	1	(100.0)	3	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	7	(100.0)	3	(100.0)
Diagnosis of Staphylococcus aureus bacteremia																
Proven	3	(100.0)	1	(100.0)	3	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	7	(100.0)	3	(100.0)
Bacteremia Classification																
Complicated	2	(66.7)	1	(100.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	4	(57.1)	2	(66.7)
Uncomplicated	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(66.7)	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	1	(33.3)

[†] Baseline infecting pathogen is determined programmatically based on eCRF data and confirmed by a blinded review of the data.

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）

Proportion of Subjects With Clinical Success by Visit
(MITT Gram-Positive Population)

	cSSTI			Bacteremia		
Visit	n/m	(%)	95% CI†	n/m	(%)	95% CI†
EOT	14/14	(100.0)	(76.8, 100.0)	2/4	(50.0)	(6.8, 93.2)
TOC	13/14	(92.9)	(66.1, 99.8)	2/4	(50.0)	(6.8, 93.2)

† Based on Clopper-Pearson method.
n = number of subjects with clinical success.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Microbiological Success by Visit
(MITT Gram-Positive Population)

	cSSTI			Bacteremia		
Visit	n/m	(%)	95% CI†	n/m	(%)	95% CI†
EOT	9/14	(64.3)	(35.1, 87.2)	4/4	(100.0)	(39.8, 100.0)
TOC	10/14	(71.4)	(41.9, 91.6)	4/4	(100.0)	(39.8, 100.0)

† Based on Clopper-Pearson method.
n = number of subjects with microbiological success.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Cure	5/6	(83.3)	-	-
	Improvement	1/6	(16.7)	-	-
	Failure	0/6	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/6	(0.0)	-	-
Abscess	Cure	2/2	(100.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Cellulitis	Cure	3/4	(75.0)	-	-
	Improvement	1/4	(25.0)	-	-
	Failure	0/4	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Cure	2/2	(100.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Burn infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Wound infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Cure	3/5	(60.0)	-	-
	Improvement	1/5	(20.0)	-	-
	Failure	1/5	(20.0)	-	-
	Not evaluable	0/5	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Cure	2/4	(50.0)	-	-
	Improvement	1/4	(25.0)	-	-
	Failure	1/4	(25.0)	-	-

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Infected skin ulcer	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Cure	-	-	2/4	(50.0)
	Improvement	-	-	0/4	(0.0)
	Failure	-	-	1/4	(25.0)
	Not evaluable	-	-	1/4	(25.0)
Bacteraemia	Cure	-	-	2/4	(50.0)
	Improvement	-	-	0/4	(0.0)
	Failure	-	-	1/4	(25.0)
	Not evaluable	-	-	1/4	(25.0)
Other	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Cure	5/6	(83.3)	-	-
	Improvement	1/6	(16.7)	-	-
	Failure	0/6	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/6	(0.0)	-	-
Abscess	Cure	2/2	(100.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Cellulitis	Cure	3/4	(75.0)	-	-
	Improvement	1/4	(25.0)	-	-
	Failure	0/4	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Cure	1/2	(50.0)	-	-
	Improvement	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Burn infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Wound infection	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Cure	3/5	(60.0)	-	-
	Improvement	2/5	(40.0)	-	-
	Failure	0/5	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/5	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Cure	2/4	(50.0)	-	-
	Improvement	2/4	(50.0)	-	-
	Failure	0/4	(0.0)	-	-

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Infected skin ulcer	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Cure	-	-	2/4	(50.0)
	Improvement	-	-	0/4	(0.0)
	Failure	-	-	1/4	(25.0)
	Not evaluable	-	-	1/4	(25.0)
Bacteraemia	Cure	-	-	2/4	(50.0)
	Improvement	-	-	0/4	(0.0)
	Failure	-	-	1/4	(25.0)
	Not evaluable	-	-	1/4	(25.0)
Other	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Success	5/6	(83.3)	-	-
	Failure	1/6	(16.7)	-	-
	Not evaluable	0/6	(0.0)	-	-
Abscess	Success	2/2	(100.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Cellulitis	Success	3/4	(75.0)	-	-
	Failure	1/4	(25.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Success	2/2	(100.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Burn infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Wound infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Success	3/5	(60.0)	-	-
	Failure	2/5	(40.0)	-	-
	Not evaluable	0/5	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Success	2/4	(50.0)	-	-
	Failure	2/4	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Success	-	-	4/4	(100.0)

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at TOC by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Bacteremia (sepsis)	Failure	-	-	0/4	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/4	(0.0)
Bacteraemia	Success	-	-	4/4	(100.0)
	Failure	-	-	0/4	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/4	(0.0)
Other	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Success	5/6	(83.3)	-	-
	Failure	1/6	(16.7)	-	-
	Not evaluable	0/6	(0.0)	-	-
Abscess	Success	2/2	(100.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Cellulitis	Success	3/4	(75.0)	-	-
	Failure	1/4	(25.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Success	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Burn infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Wound infection	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Success	3/5	(60.0)	-	-
	Failure	2/5	(40.0)	-	-
	Not evaluable	0/5	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Success	2/4	(50.0)	-	-
	Failure	2/4	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/4	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Success	-	-	4/4	(100.0)
	Failure	-	-	0/4	(0.0)

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at EOT
by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan
(MITT Gram-Positive Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Bacteremia (sepsis)	Not evaluable	-	-	0/4	(0.0)
Bacteraemia	Success	-	-	4/4	(100.0)
	Failure	-	-	0/4	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/4	(0.0)
Other	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at EOT
by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan
(MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Cure	3/3	(100.0)	-	-
	Improvement	0/3	(0.0)	-	-
	Failure	0/3	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/3	(0.0)	-	-
Abscess	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Cellulitis	Cure	2/2	(100.0)	-	-
	Improvement	0/2	(0.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Burn infection	Cure	1/1	(100.0)	-	-
	Improvement	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Cure	1/2	(50.0)	-	-
	Improvement	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Cure	1/2	(50.0)	-	-
	Improvement	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Cure	-	-	1/1	(100.0)
	Improvement	-	-	0/1	(0.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)

Proportion of Subjects With Individual Clinical Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Bacteremia (sepsis)	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Bacteraemia	Cure	-	-	1/1	(100.0)
	Improvement	-	-	0/1	(0.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Other	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Cure	0/1	(0.0)	-	-
	Improvement	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan
(MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Deep skin infection	Success	3/3	(100.0)	-	-
	Failure	0/3	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/3	(0.0)	-	-
Abscess	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Cellulitis	Success	2/2	(100.0)	-	-
	Failure	0/2	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Secondary infection of trauma, burn, operative wound, etc.	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Burn infection	Success	1/1	(100.0)	-	-
	Failure	0/1	(0.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Secondary infection of erosion or ulcer	Success	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Infected skin ulcer	Success	1/2	(50.0)	-	-
	Failure	1/2	(50.0)	-	-
	Not evaluable	0/2	(0.0)	-	-
Bacteremia (sepsis)	Success	-	-	1/1	(100.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Bacteraemia	Success	-	-	1/1	(100.0)
	Failure	-	-	0/1	(0.0)
	Not evaluable	-	-	0/1	(0.0)
Other	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-

Proportion of Subjects With Individual Microbiological Response Categories at EOT by Primary Diagnosis Based on Indications in Japan (MITT-MRSA Population)

Primary diagnosis	Response Category	cSSTI n/m	cSSTI (%)	Bacteremia n/m	Bacteremia (%)
Other	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-
Skin infection	Success	0/1	(0.0)	-	-
	Failure	1/1	(100.0)	-	-
	Not evaluable	0/1	(0.0)	-	-

n = number of subjects with each response category.
m = number of subjects in population

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adeff]

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
No Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	0	3	0	1	0	0	0	4	0
Clinical Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unable to Evaluate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	NA		NA		NA		NA		NA	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	9	39	20	12	6	23	11	93	46
Clinical Success	15 (78.9)	8 (88.9)	32 (82.1)	18 (90.0)	10 (83.3)	6 (100.0)	22 (95.7)	10 (90.9)	79 (84.9)	42 (91.3)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.1)	1 (2.2)
Unable to Evaluate	4 (21.1)	1 (11.1)	6 (15.4)	2 (10.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	13 (14.0)	3 (6.5)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-9.9 (-47.2,27.9)		-8.0 (-25.8,9.8)		-16.7 (-37.8,4.4)		4.7 (-14.3,23.7)		-6.4 (-17.3,4.5)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
<=7 Days of IV Therapy

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	8	42	19	12	5	21	10	94	42
Clinical Success	15 (78.9)	7 (87.5)	32 (76.2)	17 (89.5)	10 (83.3)	5 (100.0)	20 (95.2)	9 (90.0)	77 (81.9)	38 (90.5)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.1)	1 (2.4)
Unable to Evaluate	4 (21.1)	1 (12.5)	9 (21.4)	2 (10.5)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	16 (17.0)	3 (7.1)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-8.6 (-47.7,32.2)		-13.3 (-32.2,5.6)		-16.7 (-37.8,4.4)		5.2 (-15.5,25.9)		-8.5 (-20.3,3.3)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
<=7 Days of IV Therapy, No Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	0	3	0	1	0	0	0	4	0
Clinical Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unable to Evaluate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	NA		NA		NA		NA		NA	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
<=7 Days of IV Therapy, Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	8	39	19	11	5	21	10	90	42
Clinical Success	15 (78.9)	7 (87.5)	32 (82.1)	17 (89.5)	9 (81.8)	5 (100.0)	20 (95.2)	9 (90.0)	76 (84.4)	38 (90.5)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.1)	1 (2.4)
Unable to Evaluate	4 (21.1)	1 (12.5)	6 (15.4)	2 (10.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	13 (14.4)	3 (7.1)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-8.6 (-47.7,32.2)		-7.4 (-25.8,11.0)		-18.2 (-41.0,4.6)		5.2 (-15.5,25.9)		-6.0 (-17.6,5.6)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
>7 Days of IV Therapy

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	1	0	1	1	1	2	1	3	4
Clinical Success	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unable to Evaluate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	NA		NA		0.0 (0.0,0.0)		0.0 (0.0,0.0)		0.0 (0.0,0.0)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Sponsor-Defined Clinical Outcome at TOC
Protocol 017
(ITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
>7 Days of IV Therapy, Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	1	0	1	1	1	2	1	3	4
Clinical Success	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Clinical Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unable to Evaluate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	NA		NA		0.0 (0.0,0.0)		0.0 (0.0,0.0)		0.0 (0.0,0.0)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with clinical success at each visit divided by the total number of subjects with outcome at that visit. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
No Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	0	3	0	1	0	0	0	4	0
Microbiologic Success	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (75.0)	0 (-)
Eradicated	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Presumed Eradicated	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (75.0)	0 (-)
Microbiologic Failure	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Persisted	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Presumed Persisted	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Microbiologic Non-Evaluate	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (25.0)	0 (-)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	9	39	20	12	6	23	11	93	46
Microbiologic Success	14 (73.7)	8 (88.9)	32 (82.1)	16 (80.0)	10 (83.3)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	79 (84.9)	41 (89.1)
Eradicated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	14 (73.7)	8 (88.9)	32 (82.1)	16 (80.0)	10 (83.3)	6 (100.0)	23 (100.0)	11 (100.0)	79 (84.9)	41 (89.1)
Microbiologic Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	5 (26.3)	1 (11.1)	7 (17.9)	4 (20.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (15.1)	5 (10.9)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-15.2 (-51.8, 22.9)		2.0 (-19.3, 23.3)		-16.7 (-37.8, 4.4)		0.0 (-, -)		-4.2 (-15.8, 7.4)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
≤7 Days of IV Therapy

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	8	42	19	12	5	21	10	94	42
Microbiologic Success	14 (73.7)	7 (87.5)	34 (81.0)	15 (78.9)	10 (83.3)	5 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	79 (84.0)	37 (88.1)
Eradicated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	14 (73.7)	7 (87.5)	34 (81.0)	15 (78.9)	10 (83.3)	5 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	79 (84.0)	37 (88.1)
Microbiologic Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	5 (26.3)	1 (12.5)	8 (19.0)	4 (21.1)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (16.0)	5 (11.9)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-13.8 (-52.7, 27.4)		2.0 (-19.9, 23.9)		-16.7 (-37.8, 4.4)		0.0 (-, -)		-4.1 (-16.4, 8 2)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

C Confidential

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
≤7 Days of IV Therapy, No Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	0	3	0	1	0	0	0	4	0
Microbiologic Success	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (75.0)	0 (-)
Eradicated	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Presumed Eradicated	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (75.0)	0 (-)
Microbiologic Failure	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Persisted	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Presumed Persisted	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)
Microbiologic Non-Evaluate	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (25.0)	0 (-)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)		- (-, -)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

Confidential

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
≤7 Days of IV Therapy, Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	19	8	39	19	11	5	21	10	90	42
Microbiologic Success	14 (73.7)	7 (87.5)	32 (82.1)	15 (78.9)	9 (81.8)	5 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	76 (84.4)	37 (88.1)
Eradicated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	14 (73.7)	7 (87.5)	32 (82.1)	15 (78.9)	9 (81.8)	5 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	76 (84.4)	37 (88.1)
Microbiologic Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	5 (26.3)	1 (12.5)	7 (17.9)	4 (21.1)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (15.6)	5 (11.9)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	-13.8 (-52.7, 27.4)		3.1 (-18.9, 25.1)		-18.2 (-41.0, 4.6)		0.0 (-, -)		-3.7 (-16.0, 8.6)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
>7 Days of IV Therapy

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	1	0	1	1	1	2	1	3	4
Microbiologic Success	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Eradicated	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Microbiologic Failure	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	- (-, -)		- (-, -)		0.0 (-, -)		0.0 (-, -)		0.0 (-, -)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

Confidential

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）

Summary of Pathogen Level Microbiologic Response to MRSA at TOC
Protocol 017
(MITT Population)
Subjects With cSSSI Caused by MRSA
>7 Days of IV Therapy, Oral Switch

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17		Total	
	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in analysis	0	1	0	1	1	1	2	1	3	4
Microbiologic Success	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Eradicated	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Eradicated	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Microbiologic Failure	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persisted	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presumed Persisted	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microbiologic Non-Evaluate	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
% Diff in Success Rate (95% CI) †	- (-, -)		- (-, -)		0.0 (-, -)		0.0 (-, -)		0.0 (-, -)	

† Normal approximation 95% CI (2 – 6, 7 – 11, 12 – 17 years and Total) and Exact 95% CI (1 - <2 years) around the difference in the proportion of success between Daptomycin and SOC. Success rate was calculated as the number of subjects with microbiological success in the sub-population divided by the total number of subjects with outcome in the sub-population. The difference in success rate was calculated as success rate for daptomycin - success rate for SOC.

付録 2.7.3-29 有効性一覧（005 試験、MITT 集団、MRSA による菌血症）

Subject Level Clinical and Microbiological Outcomes
Protocol 005
(MITT Population)
Subjects With Bacteremia Caused by MRSA

Age Group	Treatment Group	Subject Number	Classification of Bacteremia	Duration of Treatment		Oral Treatment Administered	Blinded Evaluator's Assessment of Clinical Outcome			Microbiologic Outcome†
				IV	Oral		EOIV	EOT	TOC	TOC
1 - 6	Daptomycin	[redacted]	Complicated	44	15	Clindamycin	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
			Complicated	28	15	Clindamycin	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
			Uncomplicated	15			Cure		Cure	Documented Eradicated
	SOC		Complicated	16	27	Clindamycin	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
7 - 11	Daptomycin		Uncomplicated	5	34	Clindamycin	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
			Uncomplicated	5	7	Clindamycin	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
			Complicated	6			Failure		Failure	Documented Persisted
	SOC		Uncomplicated	15			Not Evaluable		Cure	Documented Eradicated
12 - 17	Daptomycin		Complicated	15	26	BACTRIM DS	Improvement	Cure	Cure	Documented Eradicated
	SOC		Complicated	9			Not Evaluable		Not Evaluable	Documented Eradicated

† Per-pathogen response to MRSA by central blinded review

IV：静注治験薬、Oral ：経口治験薬
Blinded Evaluator's Assessment of Clinical Outcome：臨床効果（盲検治験担当医師判定）
EOIV：静注治験薬の最終投与後2日以内又は早期中止時、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
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。
[資料5.3.5.1.2: P005] Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.5.3、Listing 16.2.6.2、Listing 16.2.6.5