目次

頁

表一覧 3
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.4　臨床的安全性 7
2.7.4.1　医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 9
2.7.4.1.1.3　有害事象の取扱い 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.1.3.1　海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験、018試験） 11
2.7.4.1.3.2　国内029試験（cSSTI及び菌血症） 12
2.7.4.1.3.3　海外017試験（cSSTI） 15
2.7.4.1.3.4　海外005試験（菌血症） 15
2.7.4.1.3.5　海外006試験（急性血行性骨髄炎） 15
2.7.4.2　有害事象 20
2.7.4.2.1　第Ⅰ相試験結果の要約 20
2.7.4.2.1.1　海外028試験 20
2.7.4.2.1.2　海外023試験 20
2.7.4.2.1.3　海外018試験 20
2.7.4.2.2　第II相以降の有害事象の解析 21
2.7.4.2.2.1　有害事象の要約 21
2.7.4.2.2.2　比較的よく見られる有害事象 29
2.7.4.2.2.3　死亡 42
2.7.4.2.2.4　その他の重篤な有害事象 42
2.7.4.2.2.5　その他の重要な有害事象 48
2.7.4.2.2.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析 52
2.7.4.2.2.7　曝露と安全性の関係に関する解析 57
2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明 57
2.7.4.3　臨床検査値の評価 58
2.7.4.3.1　臨床検査値の変動 58
2.7.4.3.1.1　海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験、018試験） 58
2.7.4.3.1.2　国内029試験 58

Confidential
07Z5WX

2.7.4.3.1.3　海外017試験（cSSTI）　58
2.7.4.3.1.4　海外005試験（菌血症）　58
2.7.4.3.1.5　海外006試験（急性血行性骨髄炎）　58
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目　59
2.7.4.4.1　神経学的検査及び運動能力の発達　59
2.7.4.4.2　バイタルサイン、身体的所見　59
2.7.4.4.2.1　国内029試験　59
2.7.4.4.2.2　海外試験　59
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性　59
2.7.4.5.1　内因性要因　59
2.7.4.5.2　外因性要因　59
2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用　60
2.7.4.5.4　過量投与　60
2.7.4.5.5　薬物乱用　60
2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象　60
2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害　60
2.7.4.6　市販後データ　60
2.7.4.6.1　世界における市販後の使用経験　61
2.7.4.6.2　推定使用患者数　61
2.7.4.6.3　重篤な副作用　61
2.7.4.6.4　海外規制当局に報告している重要なリスク　62
2.7.4.6.5　市販後データの結論　63
2.7.4.7　結論　63
2.7.4.8　付録　64

C Confidential
07Z5WX

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.4-2　有害事象の程度の判定基準 10
表 2.7.4-3　治験薬との因果関係の判定基準 10
表 2.7.4-4　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） 13
表 2.7.4-5　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（017試験、安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4-6　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（005試験、安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4-7　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（006試験、安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4-8　有害事象の要約（029試験、安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4-9　年齢群（歳）別、有害事象の要約（017試験、安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4-10　年齢群（歳）別、有害事象の要約（005試験、安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4-11　年齢群（歳）別、有害事象の要約（006試験、安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-12　有害事象の発現割合（疾患別）（0%超）（029試験、安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4-13　副作用（疾患別）（0%超）（029試験、安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4-14　有害事象の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（017試験、安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4-15　副作用の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（017試験、安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4-16　有害事象の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（005試験、安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4-17　副作用の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（005試験、安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4-18　有害事象の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（006試験、安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4-19　副作用の発現割合（いずれかの群で2例以上発現）　（006試験、安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4-20　重篤な有害事象（0%超）（017試験、安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4-21　重篤な有害事象（0%超）（005試験、安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4-22　重篤な有害事象（0%超）（006試験、安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4-23　投与中止に至った有害事象（0%超）（017試験、安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4-24　投与中止に至った有害事象（0%超）（005試験、安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4-25　投与中止に至った有害事象（0%超）（006試験、安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4-26　MedDRA SMQ 横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索に該当する有害事象（0%超）（017試験、安全性解析対象集団） 54
表 2.7.4-27　MedDRA SMQ 横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索に該当する有害事象

Confidential
07Z5WX

（0%超）（005試験、安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.4-28　MedDRA SMQ 横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索に該当する有害事象（0%超）（006試験、安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.4-29　MedDRA SMQ 末梢性ニューロパチーの広域検索に該当する有害事象 （0%超）（005試験、安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4-30　MedDRA SMQ 末梢性ニューロパチーの広域検索に該当する有害事象 （0%超）（006試験、安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4-31　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から2021年9月11日まで）.....62
表 2.7.4-32　安全性検討事項の一覧（2020年9月12日時点）.....63

C Confidential
07Z5WX

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　年齢群（歳）別、曝露状況（017試験、安全性解析対象集団）.....64
付録 2.7.4-2　年齢群（歳）別、曝露状況（005試験、安全性解析対象集団）.....66
付録 2.7.4-3　年齢群（歳）別、曝露状況（006試験、安全性解析対象集団）.....68
付録 2.7.4-4　曝露状況（029試験、安全性解析対象集団）.....70

Confidential
07Z5WX

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All-Participants-as-treated	治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSSTI	Complicated skin and soft-tissue infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン（MK-3009）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	Standard of Care	標準治療

Confidential
07Z5WX

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

本承認事項一部変更承認申請では、小児患者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による敗血症及び深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、並びにびらん・潰瘍の二次感染の適応取得のためのエビデンスとなる、国内外で実施された小児患者を対象とした臨床試験で得られた安全性データを評価した[表2.7.4-1]。これらの試験には、それぞれの適応症の成人患者に承認用量を投与した際に得られる曝露量に小児患者で到達するのに必要な投与量を設定するために実施した3つの海外第Ⅰ相単回投与試験（028試験、023試験及び018試験）、グラム陽性菌による cSSTI 及び菌血症の小児患者を対象とした国内第Ⅱ相非盲検非対照試験（029試験）、グラム陽性菌による cSSTI の小児患者を対象とした海外第Ⅳ相、無作為化、評価者盲検試験（017試験）、及び *Staphylococcus aureus* による菌血症の小児患者を対象とした海外第Ⅳ相、無作為化、評価者盲検試験（005試験）が評価資料として、また、菌血症に対する用量と同一用量のダプトマイシンを投与したグラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の小児患者を対象とした海外第Ⅲ相、無作為化、二重盲検試験（006試験）が参考資料として含まれる。

安全性データは、設定されている投与量が対象疾患により異なること、対照薬の設定が試験により異なることなどから併合しなかった。以下にそれぞれの試験ごとの結果を記載する。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-1　　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	対象（健康被験者又は診断名）	治験薬 用法・用量	投与期間（日）	安全性評価対象被験者数（例）
第Ⅰ相（評価資料）	P028（海外）	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～17歳の非日本人患者	DAP 4 mg/kg を30分かけて点滴静注	単回	第1群（12～17歳）：8 第2群（7～11歳）：8 第3群（2～6歳）：9
第Ⅰ相（評価資料）	P023（海外）	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～6歳の非日本人患者	DAP 8 mg/kg 又は10 mg/kg を1時間かけて点滴静注	単回	第1群（8 mg/kg）：6 第2群（10 mg/kg）：6
第Ⅰ相（評価資料）	P018（海外）	細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の感染予防投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の非日本人患者	DAP 4 mg/kg（第2群及び第3群）又は6 mg/kg（第1群）を30分かけて点滴静注	単回	第1群（生後13～24ヵ月）：7 第2群（生後7～12ヵ月）：8 第3群（生後3～6ヵ月）：9
第Ⅱ相（評価資料）	P029（国内）	グラム陽性球菌による cSSTI の1～17歳の日本人患者	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	5～14	14
		グラム陽性球菌による菌血症の1～17歳の日本人患者	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	5～42	4
第Ⅳ相（評価資料）	P 017（海外）	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）	～14	DAP 群：256 標準治療群：133
第Ⅳ相（評価資料）	P 005（海外）	*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 複雑性菌血症：7～42(1～11歳：7～28)	DAP 群：55 標準治療群：26
第Ⅲ相（参考資料）	P006（海外）	グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の1～17歳の非日本人患者	DAP 群：1日1回点滴静注（点滴時間：60分） 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 1～6歳：12 mg/kg 実薬対照群：バンコマイシン（又は同種・同効薬）又は nafcillin（又は β-ラクタム系の同種・同効薬）	14～42	DAP 群：74 対照群：72

Confidential
07Z5WX

cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP:ダプトマイシン
Note: 海外017試験、海外005試験及び006試験では、基準を満たした場合、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。

なお、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試験の安全性評価には重大な影響はなかった[資料5.3.5.2: P029][9.8項、10.2項]。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

安全性データの収集方法を本項に示した。詳細は各治験総括報告書に示した。

解析対象集団

本項では、各試験で治験薬を1回以上投与されたすべての患者を安全性の評価対象集団とした。

評価項目

ダプトマイシンの安全性を有害事象、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、心電図（第Ⅰ相試験のみ）、及びバイタルサインから評価した。017試験及び029試験では、可能な場合は尿検査を実施した。また、非臨床毒性所見で骨格筋毒性及び末梢神経障害が認められたことから、神経学的検査（028試験を除く）及び運動能力の発達（029試験の6歳以下のみ及び005試験）に関しても評価した。

2.7.4.1.1.3　　有害事象の取扱い

有害事象の定義及び収集期間

有害事象とは、治験薬使用と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない、徴候（臨床検査値の異常など）、症状又は疾患（新規発症又は悪化）身体の構造的（徴候）、機能的（症状）、又は化学的（臨床検査データ）変化を意味し、治験薬との因果関係にはよらない。治験薬投与開始前から存在した状態が、治験薬使用と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合）も、有害事象として扱った。

海外第Ⅰ相試験では、治験期間（028試験：投与終了後7日まで、023試験及び018試験：投与終了後8日目まで）を通して有害事象を収集した。国内試験（029試験）の有害事象の評価期間は、治験薬投与開始から投与終了後14日までであった。海外試験のうち、017試験、 005試験及び006試験では、静注治験薬投与開始から治験薬（静注治験薬又は経口治験薬）の投与終了後7～14 日（017試験）、25～35日（005試験）及び21～35日（006試験）までとした。さらに、006試験では、評価期間以降に発現した重篤な副作用についても6ヵ月後の追跡調査時に報告対象とした。

有害事象の程度

有害事象の程度を軽度、中等度及び重度の3段階で判定した。国内試験及び海外試験における有害事象の程度の判定基準は[表 2.7.4-2]のとおりであった。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-2　　有害事象の程度の判定基準

程度	判定基準	
	国内試験（029試験）	海外試験 （028、023、018、017、005及び006試験）
軽度	被験者が容易に耐えうる、わずかに不快感があるが、日常活動に支障を来さない事象（小児試験の場合は、症状は認められるが容易に耐えられるもの）	被験者及び/又は治験責任医師にとって注目に値するものの、日常活動に支障を来さない事象
中等度	不快感が強く、通常の日常活動に支障を来す事象（小児試験の場合は、明らかに正常でない行動が認められるもの）	通常の活動に支障をきたす程度であるが、対症療法又は休息により改善がみられる事象
重度	通常の日常活動を妨げる事象。重度と評価された有害事象を重篤な有害事象と混同してはならない。重度とは事象の程度を評価するために使用するカテゴリーであり、有害事象、重篤な有害事象ともに重度と評価されることがある（小児試験の場合は、極度に苦痛を訴えるか又は日常活動ができない状態）	対症療法にもかかわらず、通常の活動が不可能な程度の障害をきたす事象

治験薬との因果関係

安全性評価の対象として本資料に含めた各臨床試験では、[表 2.7.4-3]に示す基準に従い治験薬との因果関係が判定された。なお、海外試験（017試験、005試験及び006試験）では、安全性評価におけるバイアス回避のため、有害事象と治験薬との因果関係は、治験開始前に指名された盲検治験担当医師が判断した。

表 2.7.4-3　　治験薬との因果関係の判定基準

	国内試験 （029試験）	海外試験 （028試験）	海外試験 （018試験、023試験及び017試験）	海外試験 （005試験及び006試験）	副作用
治験薬との因果関係	関連あり	Probably Related Possibly Related	Related Possibly Related	Related	該当*
	関連なし	Not Related	Unlikely Related Not Related	Not Related	非該当

*　因果関係が不明を含む

有害事象の読替え

治験責任医師又は治験担当医師が症例報告書で報告した有害事象名は、MedDRA の SOC 及び PT に読み替えた。各試験で用いた MedDRA の version は以下のとおり：ver.8.1: 028試験、ver.11.0: 023及び017試験、ver.12.0: 018試験、ver.17.0: 006試験、ver.17.1: 005試験、ver.23.0: 029試験。

重篤な有害事象の定義

国内試験及び海外試験において、以下の6項目を重篤な有害事象と定義した。

（1）死に至るもの

Confidential
07Z5WX

（2）生命を脅かすもの
（3）入院又は入院期間の延長が必要なもの
（4）永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
（5）先天異常・出生異常
（6）その他の医学的に重要な事象

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

本申請には、ダプトマイシンを投与された海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験及び018試験）の61例並びにダプトマイシンを投与された（安全性評価対象のダプトマイシン群として）国内第Ⅱ相試験（029試験：cSSTI及び菌血症18例）、海外第Ⅲ相試験（006試験：急性血行性骨髄炎 74例）及び海外第Ⅳ相試験（017試験：cSSTI 256例、005試験：菌血症 55例）の403例、計464例の小児患者の安全性データが含まれる。各試験で用いた用法用量は、[表 2.7.4-1]に記載した。

海外第Ⅰ相試験はいずれも単回投与であった。治験薬の総曝露期間（静注治験薬＋経口治験薬）の中央値は、017試験では、ダプトマイシン群12.0日（範囲：1～31日）、標準治療群12.0日（範囲：1～35日）であり[2.7.6.3.1.2.4項]、005試験では、ダプトマイシン群20.0日（範囲：1～141日）、標準治療群18.0日（範囲：2～58日）[2.7.6.3.2.2.4項]、006試験では、ダプトマイシン群28.5日（範囲：1～61日）、対照薬群28.0日（範囲：2～157日）であった[2.7.6.3.4.2.4項]。これらの試験において、投与期間は各年齢群の投与群間で概して類似していた。017試験、005試験及び006試験の年齢別の曝露期間を[付録 2.7.4-1]、[付録 2.7.4-2]及び[付録 2.7.4-3]に示す。029試験では、曝露期間の中央値は、cSSTI患者6.0日（範囲：5～14日）、菌血症患者15.5日（範囲：5～21日）であった[付録 2.7.4-4]。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験、018試験）

海外028試験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の2～17歳の小児患者を対象とした、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を評価する非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験であった。2～6歳が9例、7～11歳が8例、12～17歳が8例の合計25例に治験薬が投与された。試験全体で、男性が44.0%であった[表 2.7.6.2.1-2]。

海外023試験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の2～6歳の小児患者を対象とした、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を評価する、非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験であった。ダプトマイシン8 mg/kgが6例、ダプトマイシン10 mg/kgが6例の合計12例に投与された。男性は、ダプトマイシン8 mg/kgでは50.0%、10 mg/kgでは66.7%であった[表 2.7.6.2.2-2]。

海外018試験は、細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の感染予防投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の小児患者を対象とした、ダプトマイシンの薬物動態及び安全性を評価する、非盲検、非対照、多施設共同、単回投与試験であった。生後3～6ヵ月が9例、生後7～12ヵ月が8例、生後13～24ヵ月が7例の合計24例に治験薬が投与された。試験全体で、男性は37.5%であった[表 2.7.6.2.3-2]。

Confidential
07Z5WX

2.7.4.1.3.2　　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（029試験）の疾患別の背景因子を[表 2.7.4-4]に示す。

cSSTI

治療期に組み入れられ治験薬を投与された14例のうち、男性は64.3%であった。

年齢は、7～11歳が5例、1～2歳未満、2～6歳及び12～17歳が各3例であった。

菌血症

治療期に組み入れられ治験薬を投与された4例のうち、男性は75.0%であった。

年齢は、1～2歳未満が2例、7～11歳及び12～17歳が各1例であった。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-4　　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)

C Confidential
07Z5WX

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)

† Based on the primary diagnosis at screening as entered in the eCRF.

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

Confidential
07Z5WX

2.7.4.1.3.3　　海外017試験（cSSTI）

治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬＋経口治験薬）を投与されたダプトマイシン群の256例、標準治療群の133例において、年齢はそれぞれ、1～2歳未満が30例及び15例、2～6歳が81例及び42例、7～11歳が73例及び38例、12～17歳が72例及び38例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。人種別の割合及び体重の平均値はいずれの年齢群とも投与群間で概して同様であり、男性と女性の被験者が同様に組み入れられた[表 2.7.4-5]。

2.7.4.1.3.4　　海外005試験（菌血症）

治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）を投与されたダプトマイシン群の55例、標準治療群の26例において、年齢はそれぞれ、1～6歳が22例及び10例、7～11歳が19例及び9例、12～17歳が14例及び7例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。いずれの投与群でも男性の割合が高かった。人種別の割合及び体重の平均値は、いずれの年齢群とも投与群間で概して同様であった[表 2.7.4-6]。

2.7.4.1.3.5　　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）を投与されたダプトマイシン群の74例、対照薬群の72例において、年齢はそれぞれ、1～2歳未満が4例及び2例、2～6歳が20例及び23例、7～11歳が25例及び25例、12～17歳が25例及び22例であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体及び各年齢群のいずれも投与群間で概して類似していた。いずれの投与群でも男性の割合が高かった。人種別の割合及び体重の平均値は、いずれの年齢群とも投与群間で概して同様であった[表 2.7.4-7]。

C Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-5　　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（017 試験、安全性解析対象集団）

Subject Characteristics by Age Category (Years)

Protocol 017

(Safety Population)

	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	72	38	256	133
Sex										
Male	9 (30.0)	3 (20.0)	33 (40.7)	22 (52.4)	45 (61.6)	23 (60.5)	43 (59.7)	23 (60.5)	130 (50.8)	71 (53.4)
Female	21 (70.0)	12 (80.0)	48 (59.3)	20 (47.6)	28 (38.4)	15 (39.5)	29 (40.3)	15 (39.5)	126 (49.2)	62 (46.6)
Age (Years) †										
Mean	1.46	1.43	3.92	3.86	9.05	8 98	15.06	14.77	8.23	8.17
SD	0.231	0.299	1.556	1.555	1.443	1.305	1.559	1.764	5.166	5.091
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 (45.8)	16 (42.1)	83 (32.4)	42 (31.6)
Black or African American	12 (40.0)	4 (26.7)	33 (40.7)	10 (23.8)	8 (11.0)	5 (13.2)	11 (15.3)	7 (18.4)	64 (25.0)	26 (19.5)
White	18 (60.0)	9 (60.0)	43 (53.1)	31 (73.8)	15 (20.5)	7 (18.4)	28 (38.9)	14 (36.8)	104 (40.6)	61 (45.9)
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 (2.6)	5 (2.0)	2 (1.5)
Weight (kg)										
N	30	15	81	42	73	38	72	38	256	133
Mean	11.1	11.3	17.9	17.5	27.8	25.9	55.1	56.8	30.4	30.4
SD	1.37	1.87	5.66	5.46	13.73	10.66	19.11	20.24	20.78	21.38
Median	11.1	11.1	16.7	16.0	25.0	23.6	50.8	52.2	21.0	23.0
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

† 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.

C Confidential

表 2.7.4-6　　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（005 試験、安全性解析対象集団）

Subject Characteristics by Age Category (Years)

Protocol 005

(Safety Population)

	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	22		10		19		9		14		7		55		26	
Sex																
Male	12	(54.5)	2	(20.0)	12	(63.2)	8	(88.9)	14	(100.0)	6	(85.7)	38	(69.1)	16	(61.5)
Female	10	(45.5)	8	(80.0)	7	(36.8)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	17	(30.9)	10	(38.5)
Age (Years)																
Participants with data	22		10		19		9		14		7		55		26	
Mean	3.81		4.13		10 25		9.46		14.14		14.56		8.67		8.78	
SD	1.232		1.752		1.217		1.345		1.677		1.868		4.472		4.548	
Median	3.7		4.9		10.6		9.6		13.6		14.5		9.6		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)	2	(20.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(7.7)
Black or African American	2	(9.1)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(10.9)	0	(0.0)
White	19	(86.4)	6	(60.0)	12	(63.2)	6	(66.7)	12	(85.7)	6	(85.7)	43	(78.2)	18	(69.2)
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	(3.8)
Other	1	(4.5)	2	(20.0)	2	(10.5)	2	(22.2)	1	(7.1)	1	(14.3)	4	(7.3)	5	(19.2)
Weight (kg)																
Participants with data	22		10		19		9		14		7		55		26	
Mean	16.2		16.3		35.9		30.1		55.3		59.9		33.0		32.8	
SD	3.84		5.33		11.99		10.43		11.71		9.55		18 28		19.60	
Median	16.1		17.5		33.5		27.0		53.3		58.0		26.6		24.3	
Range	10.0 to 22.8		9.3 to 23.0		20.1 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	

Source: [P005MK3009: adam-adsl]

C Confidential

表 2.7.4-7　　年齢群（歳）別、被験者の背景因子（006 試験、安全性解析対象集団）

Subject Characteristics by Age Category (Years)

Protocol 006

(Safety Analysis Set)

	1 - <2 Daptomycin		1 - <2 Comparator		2 - 6 Daptomycin		2 - 6 Comparator		7 - 11 Daptomycin		7 - 11 Comparator		12 - 17 Daptomycin		12 - 17 Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		2		20		23		25		25		25		22	
Sex																
Male	1	(25.0)	1	(50.0)	9	(45.0)	13	(56.5)	12	(48.0)	16	(64.0)	21	(84.0)	18	(81.8)
Female	3	(75.0)	1	(50.0)	11	(55.0)	10	(43.5)	13	(52.0)	9	(36.0)	4	(16.0)	4	(18.2)
Age (Years)																
Participants with data	4		2		20		23		25		25		25		22	
Mean	1.55		1.65		4.79		4.81		9.66		9.95		14 15		13.58	
SD	0.351		0.071		1.241		1.355		1.352		1.399		1.568		1.276	
Median	1.6		1.7		5 2		5.1		9.7		9.8		13.7		13.4	
Range	1.2 to 1.9		1.6 to 1.7		2.2 to 6.5		2.2 to 6.9		7.2 to 11.8		7.3 to 11.8		12.2 to 17.3		12.1 to 16.9	
Race																
Asian	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Black or African American	1	(25.0)	2	(100.0)	1	(5.0)	4	(17.4)	6	(24.0)	1	(4.0)	2	(8.0)	0	(0.0)
White	2	(50.0)	0	(0.0)	19	(95.0)	15	(65.2)	19	(76.0)	22	(88.0)	22	(88.0)	21	(95.5)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(8.0)	1	(4.0)	1	(4.5)
Weight (kg)																
Participants with data	4		2		20		23		25		25		25		22	
Mean	10.4		11.6		18.8		17.6		32.4		36.4		49.6		50.3	
SD	0.59		0.57		3.95		3.90		10.11		12.78		7.69		10.91	
Median	10.4		11.6		18.9		17.5		31.8		35.0		50.0		49.9	
Range	9.8 to 11.0		11.2 to 12.0		12.5 to 25.0		10.0 to 28.0		15.3 to 61.6		20.0 to 80.0		33.0 to 61.0		31.3 to 82.0	

Confidential

Subject Characteristics by Age Category (Years)
Protocol 006
(Safety Analysis Set)

	Total Daptomycin		Total Comparator	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72	
Sex				
Male	43	(58.1)	48	(66.7)
Female	31	(41.9)	24	(33.3)
Age (Years)				
Participants with data	74		72	
Mean	9.42		9.19	
SD	4.331		3.962	
Median	9.8		9.7	
Range	1.2 to 17.3		1.6 to 16.9	
Race				
Asian	1	(1.4)	2	(2.8)
Black or African American	10	(13.5)	7	(9.7)
White	62	(83.8)	58	(80.6)
Other	1	(1.4)	5	(6.9)
Weight (kg)				
Participants with data	74		72	
Mean	33.3		34.0	
SD	15.32		16.74	
Median	32.3		31.8	
Range	9.8 to 61.6		10.0 to 82.0	

C Confidential

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　第Ⅰ相試験結果の要約

2.7.4.2.1.1　海外028試験

2～6歳（第3群）に9例、7～11歳（第2群）に8例、12～17歳（第1群）に8例、合計25例にダプトマイシン4 mg/kg が投与された。年齢群間で有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差はなかった。25例中、各群2例の合計6例（24.0%）に1件以上の有害事象が報告された。試験全体で2例以上に認められた有害事象は、下痢2例（7～11歳 及び2～6歳：各1例）であった [表 2.7.6.2.1-4]。有害事象はすべて軽度であり、注入部位反応の1件のみが副作用と判定された。重篤な有害事象、死亡及び投与中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の評価では、安全性に関わる問題は認められなかった。臨床的に問題となる CPK 上昇を呈した患者はおらず、筋骨格系又は末梢神経系の有害事象も報告されなかった。

2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を単回点滴静注した際、安全で忍容性は良好であった。

2.7.4.2.1.2　海外023試験

8 mg/kg 投与群及び10 mg/kg 投与群にそれぞれ6例、合計12例の患者が組み入れられた。12例中、8 mg/kg 投与群の2例及び10 mg/kg 投与群の4例の合計6例（50.0%）に1件以上の有害事象が報告された。程度は、いずれの事象も軽度又は中等度であった。試験全体で2例以上に認められた有害事象は、扁桃肥大で、10 mg/kg 投与群の患者6例中2例で報告された[表 2.7.6.2.2-5]。副作用は、10 mg/kg 投与群の2例（頭痛及び静脈炎）に報告された。重篤な有害事象は、10 mg/kg 投与群の1例で1件（鼡径部膿瘍）報告されたが、ダプトマイシンとの因果関係はないと判定された。死亡及び投与中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の評価では、安全性に関わる問題は認められなかった。臨床的に問題となる CPK 上昇を呈した患者はいなかった。

2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg 又は10 mg/kg を単回点滴静注した際、安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.4.2.1.3　海外018試験

生後3～6ヵ月（第3群）の小児患者9例にダプトマイシン4 mg/kg、生後7～12ヵ月（第2群）の小児患者8例にダプトマイシン4 mg/kg、生後13～24ヵ月（第1群）の小児患者7例にダプトマイシン6 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した。24例中11例（45.8%）に1件以上の有害事象が報告された。有害事象は、生後7～12ヵ月の75.0%（6/8例）に報告され、生後13～24ヵ月の28.6%（2/7例）及び生後3～6ヵ月の33.3%（3/9例）よりも発現割合が高かったが、各群の例数が少ないため、この差に意味があるとは考えられない。ほとんどの有害事象が軽度であった。試験全体で2例以上に認められた有害事象は、血中 CPK 増加3例（生後7～12ヵ月：3例）、便秘2例（生後3～6ヵ月：2例））、

Confidential
07Z5WX

生歯2例（生後7～12ヵ月、生後13～24ヵ月：各1例）及び発熱2例（生後7～12ヵ月、生後13～24ヵ月：各1例）であった[表 2.7.6.2.3-6]。24例中3例で副作用が報告され、その内訳は血中 CPK 増加、ALT 増加及び AST 増加が1例、血中 CPK 増加が1例、発疹が1例で、いずれも生後7～12ヵ月の被験者であった。生後7～12ヵ月の1例で重篤な有害事象（発熱）が1件報告されたが、ダプトマイシンとの因果関係はないと判定された。死亡及び投与中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値の有害事象を除き、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、神経学的検査又は心電図に安全性に関わる問題はみられなかった。血中 CPK 増加の有害事象が報告された3例についても、ベースライン後の値が500 U/L 超又はベースラインの3倍を超える CPK 値を示した患者はいなかった。

生後3～12ヵ月及び13～24ヵ月の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を30分かけて単回点滴静注した際、安全で忍容性は良好であった。

2.7.4.2.2　第Ⅱ相以降の有害事象の解析

2.7.4.2.2.1　有害事象の要約

2.7.4.2.2.1.1　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

有害事象の発現割合は、全体で55.6%（10/18例）であり、1～2歳未満の80.0%（4/5例）、2～6歳の66.7%（2/3例）7～11歳の50.0%（3/6例）及び12～17歳の25.0%（1/4例）であった [付録 2.7.6.3.3-2]。cSSTI の1例で報告された中等度の発疹を除き、いずれの有害事象も軽度であった。副作用の発現割合は、全体で11.1%（2/18例）であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

疾患別の有害事象の発現割合は、cSSTI 患者では、42.9%（6/14例）、菌血症患者では100%（4/4例）であった[表 2.7.4-8]。副作用の発現割合は、cSSTI 患者で7.1%（1/14例）、菌血症患者で25.0%（1/4例）であった。cSSTI 患者に比較して菌血症患者で有害事象及び副作用の発現割合が高かった。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-8　　有害事象の要約（029 試験、安全性解析対象集団）
Adverse Event Summary by Infection Type
(APaT population)

	Daptomycin			
	cSSTI		Bacteremia	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4	
with one or more adverse events	6	(42.9)	4	(100.0)
with no adverse event	8	(57.1)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	1	(7.1)	1	(25.0)
with non-serious adverse events	6	(42.9)	4	(100.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with dose modification‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.2.1.2　　海外017試験（cSSTI）

有害事象の発現割合は、ダプトマイシン群で38.3%（98/256例）、標準治療群で36.1%（48/133例）と同程度であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は、ダプトマイシン群で2.3%（6/256例）、標準治療群で2.3%（3/133例）と同程度であった。副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合もダプトマイシン群及び標準治療群で同程度であった。本試験の報告期間中に死亡は報告されなかった。いずれについても各年齢群の投与群間でも概して類似していた[表 2.7.4-9]。

2.7.4.2.2.1.3　　海外005試験（菌血症）

有害事象の発現割合は、ダプトマイシン群で65.5%（36/55例）、標準治療群で76.9%（20/26例）と同程度であった[表 2.7.4-10]。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象の発現割合

Confidential
07Z5WX

は、ダプトマイシン群で9.1%（5/55例）、標準治療群で15.4%（4/26例）と同程度であった。副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合も概してダプトマイシン群及び標準治療群で同程度であった。いずれにおいても各年齢群の投与群間でも概して類似していた。投与中止に至った副作用はダプトマイシン群の1例に認められた。本試験の報告期間中に死亡、重篤な副作用は報告されなかった。

2.7.4.2.2.1.4　　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ、ダプトマイシン群で45.9%（34/74例）、対照薬群で62.5%（45/72例）及びダプトマイシン群で6.8%（5/74例）、対照薬群で18.1%（13/72例）であり、ダプトマイシン群より対照薬群で高かったが、重度の有害事象［ダプトマイシン群：2.7%（2例）、対照薬群：1.4%（1例）］及び重篤な有害事象［ダプトマイシン群：6.8%（5例）、対照薬群：5.6%（4例）］の発現割合は同程度であった。一方、重篤な副作用は、ダプトマイシン群では認められず、対照薬群の3例（4.2%）で認められた。投与中止に至った有害事象は、ダプトマイシン群の1例（1.4%）及び対照薬群の7例（9.7%）に認められたが、投与中止に至った副作用は、対照薬群の6例（8.3%）のみに認められた。また、投与中止に至った重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の1例（1.4%）及び対照薬群の3例（4.2%）に、投与中止に至った重篤な副作用は対照薬群の3例（4.2%）に認められた。本試験の報告期間中に死亡は報告されなかった[表 2.7.4-11]。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-9　　年齢群（歳）別、有害事象の要約（017 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Summary by Age Category (Years)

Protocol 017

(Safety Population)

	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	72	38	256	133
with one or more adverse event	14 (46.7)	11 (73.3)	41 (50.6)	16 (38.1)	17 (23.3)	7 (18.4)	26 (36.1)	14 (36.8)	98 (38.3)	48 (36.1)
with no adverse event	16 (53.3)	4 (26.7)	40 (49.4)	26 (61.9)	56 (76.7)	31 (81.6)	46 (63.9)	24 (63.2)	158 (61.7)	85 (63.9)
with drug-related adverse events	3 (10.0)	5 (33.3)	18 (22.2)	9 (21.4)	4 (5.5)	4 (10.5)	10 (13.9)	4 (10.5)	35 (13.7)	22 (16.5)
with serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (2.6)	3 (4.2)	1 (2.6)	6 (2.3)	3 (2.3)
with serious drug-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
who died	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)
who died due to a drug-related adverse event	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)
discontinued due to an adverse event	1 (3.3)	1 (6.7)	3 (3.7)	6 (14.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (2.7)	7 (5.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (2.5)	4 (9.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	5 (3.8)
discontinued due to a serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	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)

Confidential

表 2.7.4-10　年齢群（歳）別、有害事象の要約（005 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Summary by Age group (Years)

Protocol 005

(Safety Population)

	1 - 6				7 - 11				12 - 17				Total			
	Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	22		10		19		9		14		7		55		26	
with one or more adverse events	15	(68.2)	6	(60.0)	12	(63.2)	9	(100.0)	9	(64.3)	5	(71.4)	36	(65.5)	20	(76.9)
with no adverse event	7	(31.8)	4	(40.0)	7	(36.8)	0	(0.0)	5	(35.7)	2	(28.6)	19	(34.5)	6	(23.1)
with drug-related[a] adverse events	3	(13.6)	1	(10.0)	5	(26.3)	1	(11.1)	0	(0.0)	2	(28.6)	8	(14.5)	4	(15.4)
with serious adverse events	6	(27.3)	2	(20.0)	4	(21.1)	3	(33.3)	3	(21.4)	2	(28.6)	13	(23.6)	7	(26.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(4.5)	1	(10.0)	1	(5.3)	1	(11.1)	1	(7.1)	0	(0.0)	3	(5.5)	2	(7.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.3)	1	(11.1)	1	(7.1)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(7.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Adverse Event Summary by Age group (Years)
Protocol 005
(Safety Population)

	1 - 6				7 - 11				12 - 17				Total			
	Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC		Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
[a] Determined by the investigator to be related to the drug.																

Source: [P005MK3009: adam-adsl; adae]

Confidential

表 2.7.4-11　　年齢群（歳）別、有害事象の要約（006 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Summary by Age group (Years)

Protocol 006

(Safety Population)

	1 - <2				2 - 6				7 - 11				12 - 17			
	Daptomycin		Comparator		Daptomycin		Comparator		Daptomycin		Comparator		Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		2		20		23		25		25		25		22	
with one or more adverse events	2	(50.0)	1	(50.0)	10	(50.0)	14	(60.9)	8	(32.0)	17	(68.0)	14	(56.0)	13	(59.1)
with no adverse event	2	(50.0)	1	(50.0)	10	(50.0)	9	(39.1)	17	(68.0)	8	(32.0)	11	(44.0)	9	(40.9)
with drug-related[a] adverse events	1	(25.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	5	(20.0)	1	(4.0)	5	(22.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	4	(17.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(9.1)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(9.1)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Adverse Event Summary by Age group (Years)
Protocol 006
(Safety Population)

	Total			
	Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72	
with one or more adverse events	34	(45.9)	45	(62.5)
with no adverse event	40	(54.1)	27	(37.5)
with drug-related[a] adverse events	5	(6.8)	13	(18.1)
with serious adverse events	5	(6.8)	4	(5.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	3	(4.2)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(1.4)	7	(9.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	6	(8.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(1.4)	3	(4.2)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(4.2)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

Source: [P006MK3009: adam-adsl; adae]

Confidential
07Z5WX

2.7.4.2.2.2　　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.2.2.1　　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

疾患別の有害事象及び副作用を[表 2.7.4-12]及び[表 2.7.4-13]に示す。試験全体で2例以上に報告された有害事象は、発熱及び発疹の各2例（11.1%）であった。

cSSTI

2例以上に報告された有害事象はなかった。2例以上に報告された器官別大分類は、一般・全身障害および投与部位の状態［3例（21.4%）］、感染症および寄生虫症及び皮膚および皮下組織障害［各2例（14.3%）］であった。副作用は1例（7.1%）に報告された血小板数増加であった。

菌血症

2例以上に報告された有害事象はなかった。2例以上に報告された器官別大分類は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査［各2例（50.0%）］であった。副作用は1例（25.0%）に報告された注入部位腫脹であった。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-12　有害事象の発現割合（疾患別）（0%超）（029 試験、安全性解析対象集団）

Subjects With Adverse Events by Infection Type
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	cSSTI		Bacteremia	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4	
with one or more adverse events	6	(42.9)	4	(100.0)
with no adverse events	8	(57.1)	0	(0.0)
胃腸障害	**1**	**(7.1)**	**2**	**(50.0)**
便秘	1	(7.1)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	1	(25.0)
胃腸粘膜障害	0	(0.0)	1	(25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(21.4)**	**2**	**(50.0)**
カテーテル留置部位関連反応	1	(7.1)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	1	(25.0)
注入部位腫脹	0	(0.0)	1	(25.0)
注射部位疼痛	1	(7.1)	0	(0.0)
発熱	1	(7.1)	1	(25.0)
感染症および寄生虫症	**2**	**(14.3)**	**1**	**(25.0)**
ウイルス性胃腸炎	1	(7.1)	0	(0.0)
性器カンジダ症	0	(0.0)	1	(25.0)
上咽頭炎	1	(7.1)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(7.1)**	**2**	**(50.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(25.0)
血小板数増加	1	(7.1)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	1	(25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
咳嗽	0	(0.0)	1	(25.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(14.3)**	**1**	**(25.0)**
ざ瘡	1	(7.1)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	1	(25.0)
発疹	1	(7.1)	1	(25.0)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**

C Confidential
07Z5WX

Subjects With Adverse Events by Infection Type
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	cSSTI		Bacteremia	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
高血圧	0	(0.0)	1	(25.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.0

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-13　副作用（疾患別）（0%超）（029 試験、安全性解析対象集団）
Subjects With Drug-Related Adverse Events by Infection Type
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	cSSTI		Bacteremia	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4	
with one or more drug-related adverse events	1	(7.1)	1	(25.0)
with no drug-related adverse events	13	(92.9)	3	(75.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
注入部位腫脹	0	(0.0)	1	(25.0)
臨床検査	**1**	**(7.1)**	**0**	**(0.0)**
血小板数増加	1	(7.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.0

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

Confidential
07Z5WX

2.7.4.2.2.2.2　　海外017試験（cSSTI）

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、下痢（ダプトマイシン群：7.0%、標準治療群：5.3%）及び血中 CPK 増加（ダプトマイシン群：5.5%、標準治療群：5.3%）であった[表 2.7.4-14]。各年齢群で高頻度に報告された有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らかな違いは認められなかった。

主な副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）も下痢（ダプトマイシン群：5.5%、標準治療群：3.0%）及び血中 CPK 増加（ダプトマイシン群：2.0%、標準治療群：2.3%）であった[表 2.7.4-15]。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-14　有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（017 試験、安全性解析対象集団）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥2 Subjects in One or More Treatment Groups)
Protocol 017 (Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	256	133
With one or more adverse events	98 (38.3)	48 (36.1)
With no adverse events	158 (61.7)	85 (63.9)
眼障害	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
胃腸障害	**30 (11.7)**	**14 (10.5)**
下痢	18 (7.0)	7 (5.3)
嘔吐	7 (2.7)	1 (0.8)
腹痛	5 (2.0)	0 (0.0)
悪心	3 (1.2)	1 (0.8)
上腹部痛	2 (0.8)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	2 (1.5)
口唇腫脹	0 (0.0)	2 (1.5)
全身障害および投与局所様態	**20 (7.8)**	**8 (6.0)**
発熱	10 (3.9)	4 (3.0)
注入部位疼痛	3 (1.2)	2 (1.5)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	2 (1.5)
胸痛	2 (0.8)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**2 (1.5)**
感染症および寄生虫症	**14 (5.5)**	**15 (11.3)**
蜂巣炎	4 (1.6)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (3.1)**	**3 (2.3)**
節足動物咬傷	3 (1.2)	0 (0.0)
擦過傷	3 (1.2)	0 (0.0)
口腔内損傷	1 (0.4)	2 (1.5)
臨床検査	**19 (7.4)**	**11 (8.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (5.5)	7 (5.3)
血中リン増加	2 (0.8)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)

C Confidential
07Z5WX

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥2 Subjects in One or More Treatment Groups)
Protocol 017
(Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
代謝および栄養障害	**4 (1.6)**	**3 (2.3)**
高リン酸塩血症	3 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (2.3)**	**1 (0.8)**
関節痛	2 (0.8)	0 (0.0)
筋痛	2 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害	**9 (3.5)**	**4 (3.0)**
頭痛	7 (2.7)	3 (2.3)
浮動性めまい	2 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (0.8)**	**0 (0.0)**
生殖系および乳房障害	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
生殖器病変	2 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (4.7)**	**5 (3.8)**
鼻漏	4 (1.6)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**23 (9.0)**	**12 (9.0)**
そう痒症	8 (3.1)	2 (1.5)
おむつ皮膚炎	2 (0.8)	3 (2.3)
紅斑	2 (0.8)	3 (2.3)
発疹	1 (0.4)	4 (3.0)
丘疹	3 (1.2)	1 (0.8)
水疱	2 (0.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.5)
血管障害	**2 (0.8)**	**1 (0.8)**

Every Participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 11.0.

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-15　副作用の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（017 試験、安全性解析対象集団）
Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥2 Subjects in One or More Treatment Groups)
Protocol 017
(Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	256	133
With one or more drug-related adverse events	35 (13.7)	22 (16.5)
With no drug-related adverse events	221 (86.3)	111 (83.5)
胃腸障害	**17 (6.6)**	**8 (6.0)**
下痢	14 (5.5)	4 (3.0)
嘔吐	2 (0.8)	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**4 (1.6)**	**2 (1.5)**
注入部位疼痛	3 (1.2)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**1 (0.4)**	**3 (2.3)**
臨床検査	**8 (3.1)**	**5 (3.8)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0)	3 (2.3)
血中リン増加	2 (0.8)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**3 (1.2)**	**1 (0.8)**
高リン酸塩血症	2 (0.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**7 (2.7)**	**7 (5.3)**
そう痒症	3 (1.2)	2 (1.5)
発疹	1 (0.4)	2 (1.5)
紅斑	0 (0.0)	2 (1.5)

Every Participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 11.0.

2.7.4.2.2.2.3　海外005試験（菌血症）

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、下痢（ダプトマイシン群：10.9%、標準治療群：19.2%、以下同順）、嘔吐（10.9%及び7.7%）、発熱（9.1%及び11.5%）、血中 CPK 増加（7.3%及び0%）、菌血症（5.5%及び0%）、骨髄炎（1.8%及び15.4%）、細菌性関節炎（0%及び11.5%）、蜂巣炎（1.8%及び7.7%）、薬物過敏症（0%及び7.7%）及び紅斑（0%及び7.7%）であった[表 2.7.4-16]。各年齢群で高頻度に報告された有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らか

Confidential
07Z5WX

な違いは認められなかった。

2例以上に報告された副作用は、下痢［ダプトマイシン群：3.6%（2/55例）及び標準治療群：7.7%（2/26例）、以下同順］及び血中 CPK 増加［3.6%（2/55例）及び0%（0/26例）］であった[表 2.7.4-17]。

表 2.7.4-16　有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（005 試験、安全性解析対象集団）
Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	55		26	
with one or more adverse events	36	(65.5)	20	(76.9)
with no adverse events	19	(34.5)	6	(23.1)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(5.5)**	**3**	**(11.5)**
心臓障害	**1**	**(1.8)**	**2**	**(7.7)**
胃腸障害	**10**	**(18.2)**	**7**	**(26.9)**
下痢	6	(10.9)	5	(19.2)
嘔吐	6	(10.9)	2	(7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(12.7)**	**4**	**(15.4)**
発熱	5	(9.1)	3	(11.5)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.7)**
薬物過敏症	0	(0.0)	2	(7.7)
感染症および寄生虫症	**11**	**(20.0)**	**11**	**(42.3)**
細菌性関節炎	0	(0.0)	3	(11.5)
菌血症	3	(5.5)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(1.8)	2	(7.7)
骨髄炎	1	(1.8)	4	(15.4)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(10.9)**	**2**	**(7.7)**
臨床検査	**9**	**(16.4)**	**3**	**(11.5)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(7.3)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(3.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**3**	**(5.5)**	**2**	**(7.7)**
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**(10.9)**	**4**	**(15.4)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.7)**
腎および尿路障害	**3**	**(5.5)**	**1**	**(3.8)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6**	**(10.9)**	**5**	**(19.2)**
咳嗽	2	(3.6)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	**4**	**(7.3)**	**4**	**(15.4)**
紅斑	0	(0.0)	2	(7.7)
血管障害	**2**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 17.1

表 2.7.4-17　副作用の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（005 試験、安全性解析対象集団）
Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	55		26	
with one or more adverse events	8	(14.5)	4	(15.4)
with no adverse events	47	(85.5)	22	(84.6)
胃腸障害	**2**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**
下痢	2	(3.6)	2	(7.7)
臨床検査	**4**	**(7.3)**	**0**	**(0.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.6)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 17.1

C Confidential
07Z5WX

2.7.4.2.2.2.4　　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、嘔吐（ダプトマイシン群：4.1%、対照薬群：8.3%、以下同順）、発熱（2.7%、6.9%）、便秘（1.4%、8.3%）、発疹（1.4%、6.9%）、下痢（1.4%、5.6%）、鼻咽頭炎（0%、5.6%）及び頭痛（0%、5.6%）であった[表 2.7.4-18]。ダプトマイシン群では、5%以上の発現割合の有害事象は報告されなかった。ダプトマイシン群で最も多く報告された有害事象は3例（4.1%）に発現した嘔吐で、その他の有害事象の発現例数は2例以下であった。各年齢群で報告された有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らかな違いは認められなかった（[資料5.3.5.4.1: P006] Table 12-6）。

2例以上に報告された副作用は、ダプトマイシン群にはなく、対照薬群では発熱が3例、注入部位疼痛、血中 CPK 増加、肝酵素上昇及び発疹が各2例に認められた[表 2.7.4-19]。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-18　有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（006 試験、安全性解析対象集団）
Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72	
with one or more adverse events	34	(45.9)	45	(62.5)
with no adverse events	40	(54.1)	27	(37.5)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(4.1)**	**2**	**(2.8)**
胃腸障害	**6**	**(8.1)**	**18**	**(25.0)**
腹痛	1	(1.4)	2	(2.8)
便秘	1	(1.4)	6	(8.3)
下痢	1	(1.4)	4	(5.6)
悪心	1	(1.4)	2	(2.8)
嘔吐	3	(4.1)	6	(8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(2.7)**	**9**	**(12.5)**
注入部位疼痛	0	(0.0)	2	(2.8)
発熱	2	(2.7)	5	(6.9)
感染症および寄生虫症	**11**	**(14.9)**	**13**	**(18.1)**
蜂巣炎	2	(2.7)	2	(2.8)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	4	(5.6)
ウイルス性気道感染	2	(2.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(4.1)**	**6**	**(8.3)**
臨床検査	**8**	**(10.8)**	**9**	**(12.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.7)	1	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.4)	2	(2.8)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(2.8)
肝酵素上昇	1	(1.4)	2	(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**(8.1)**	**4**	**(5.6)**
関節痛	2	(2.7)	2	(2.8)
筋肉痛	2	(2.7)	0	(0.0)
四肢痛	2	(2.7)	1	(1.4)

C Confidential
07Z5WX

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**1**	**(1.4)**	**4**	**(5.6)**
頭痛	0	(0.0)	4	(5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(4.1)**	**2**	**(2.8)**
皮膚および皮下組織障害	**5**	**(6.8)**	**13**	**(18.1)**
アレルギー性皮膚炎	1	(1.4)	3	(4.2)
全身性そう痒症	0	(0.0)	2	(2.8)
発疹	1	(1.4)	5	(6.9)
血管障害	**3**	**(4.1)**	**3**	**(4.2)**
静脈炎	1	(1.4)	2	(2.8)
四肢静脈血栓症	2	(2.7)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 17.0

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-19　副作用の発現割合（いずれかの群で 2 例以上発現）
（006 試験、安全性解析対象集団）
Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 2 Participants with an Adverse Event in One or More Treatment Groups)
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72	
with one or more adverse events	5	(6.8)	13	(18.1)
with no adverse events	69	(93.2)	59	(81.9)
胃腸障害	**1**	**(1.4)**	**3**	**(4.2)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.9)**
注入部位疼痛	0	(0.0)	2	(2.8)
発熱	0	(0.0)	3	(4.2)
臨床検査	**3**	**(4.1)**	**6**	**(8.3)**
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(2.8)
肝酵素上昇	1	(1.4)	2	(2.8)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**6**	**(8.3)**
発疹	0	(0.0)	2	(2.8)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 17.0

C Confidential
07Z5WX

2.7.4.2.2.3　　死亡

国内試験及び海外試験において、事前に規定した有害事象の評価期間中に死亡は報告されなかった。

なお、017試験では、評価期間外（治験薬投与中止後57日～63日の間）に7～11歳の1例が、ダプトマイシンの投与と因果関係のない心停止のため死亡したと報告された[資料5.3.5.1.1: P017]［14.3.3項］。

2.7.4.2.2.4　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.2.4.1　　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.2.4.2　　海外017試験（cSSTI）

重篤な有害事象は、ダプトマイシン群6例（2.3%）及び標準治療群の3例（2.3%）に認められた。[表 2.7.4-20]。年齢別では、ダプトマイシン群の12～17歳の3例、7～11歳の1例、2～6歳の2例、標準治療群の12～17歳の1例、7～11歳の1例、2～6歳の1例に重篤な有害事象が認められた。2例以上報告された重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の発熱（7～11歳、2～6歳の各1例）であった。重篤な副作用は、ダプトマイシン群の12～17歳の1例で報告された血中 CPK 増加であった。この事象は、経口治験薬の最終投与の3日後に発現し、最終投与の17日後の検査で回復が確認され、治験担当医師により因果関係がたぶんありと判定された[付録 2.7.6.3.1-3]。

重篤な有害事象のうち、ダプトマイシン群の2例（発熱及び皮下組織膿瘍の各1例）及び標準治療群の1例（菌血症）は、投与中止に至った事象であった[2.7.4.2.2.5.2 項]。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-20　重篤な有害事象（0%超）（017 試験、安全性解析対象集団）
Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% Subjects in One or More Treatment Groups)
Protocol 017 (Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	256	133
With one or more serious adverse events	6 (2.3)	3 (2.3)
With no serious adverse events	250 (97.7)	130 (97.7)
全身障害および投与局所様態	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
発熱	2 (0.8)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**2 (0.8)**	**3 (2.3)**
膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	1 (0.8)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
中毒性ショック症候群	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
ミオパチー	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
喘息発作重積	1 (0.4)	0 (0.0)
外科および内科処置	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
創部ドレナージ	1 (0.4)	0 (0.0)

Every Participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 11.0.

2.7.4.2.2.4.3　海外005試験（菌血症）

重篤な有害事象は、ダプトマイシン群13例（23.6%）及び標準治療群の7例（26.9%）に認められた[表 2.7.4-21]。年齢別では、ダプトマイシン群では、1～6歳の6例、7～11歳の4例、12～17歳の3例、標準治療群では、1～6歳の2例、7～11歳の3例、12～17歳の2例に重篤な有害事象が認められた。2例以上報告された重篤な有害事象は、ダプトマイシン群の菌血症（1～6歳：2例、12～17

Confidential
07Z5WX

歳：1例）であった。本試験では、重篤な副作用は報告されなかった。

　重篤な有害事象のうち、ダプトマイシン群の2例（骨瘻孔及び肺炎の各1例）及び標準治療群の2例（細菌性関節炎及び骨髄炎の各1例）は、治験薬の投与中止に至った事象であった[2.7.4.2.2.5.3項]。

Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-21　重篤な有害事象（0%超）（005 試験、安全性解析対象集団）

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	55		26	
with one or more adverse events	13	(23.6)	7	(26.9)
with no adverse events	42	(76.4)	19	(73.1)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
医療機器破損	1	(1.8)	0	(0.0)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**
腸管移植拒絶反応	0	(0.0)	1	(3.8)
感染症および寄生虫症	**7**	**(12.7)**	**3**	**(11.5)**
細菌性関節炎	0	(0.0)	2	(7.7)
菌血症	3	(5.5)	0	(0.0)
骨膿瘍	1	(1.8)	0	(0.0)
筋膿瘍	1	(1.8)	0	(0.0)
骨髄炎	1	(1.8)	1	(3.8)
肺炎	1	(1.8)	0	(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	1	(1.8)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
肝酵素上昇	1	(1.8)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
栄養障害	1	(1.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
骨瘻孔	1	(1.8)	0	(0.0)
滑膜炎	1	(1.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(3.8)
気胸	1	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential
07Z5WX

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**
肺水腫	0	(0.0)	1	(3.8)
呼吸不全	1	(1.8)	0	(0.0)
血管障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
四肢静脈血栓症	1	(1.8)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 17.1

2.7.4.2.2.4.4　　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

重篤な有害事象は、ダプトマイシン群5例（6.8%）及び対照薬群の4例（5.6%）に認められた。[表 2.7.4-22]。年齢別では、ダプトマイシン群の2～6歳の2例 、12～17歳の3 例、対照薬群では、2～6歳の4 例に重篤な有害事象が認められた。2例以上報告された重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用は、ダプトマイシン群では認められず、対照薬群の3例（4.2%）に認められた。

重篤な有害事象のうち、ダプトマイシン群の1例（病的骨折）、対照薬群の3例（発熱、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、レッドマン症候群の各1例）が投与中止に至った事象であった[2.7.4.2.2.5.4項]

C Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-22　重篤な有害事象（0%超）（006 試験、安全性解析対象集団）

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72	
with one or more adverse events	5	(6.8)	4	(5.6)
with no adverse events	69	(93.2)	68	(94.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**
発熱	0	(0.0)	1	(1.4)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.8)**
医療機器関連感染	0	(0.0)	1	(1.4)
骨髄炎	1	(1.4)	0	(0.0)
敗血症	1	(1.4)	0	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.4)**
大腿骨骨折	1	(1.4)	0	(0.0)
関節損傷	0	(0.0)	1	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**
筋肉痛	1	(1.4)	0	(0.0)
四肢痛	1	(1.4)	0	(0.0)
病的骨折	1	(1.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0.0)	1	(1.4)
レッドマン症候群	0	(0.0)	1	(1.4)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 17.0

Confidential
07Z5WX