2.7.4.2.2.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象について以下に示す。

2.7.4.2.2.5.1　国内029試験（cSSTI 及び菌血症）

投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.2.5.2　海外017試験（cSSTI）

投与中止に至った有害事象は、ダプトマイシン群の7例（2.7%）、標準治療群の7例（5.3%）に認められた[表 2.7.4-23]。投与中止に至った副作用はダプトマイシン群の4例（12～17歳：嚥下障害の1例、7～11歳：全身性皮疹1例、2～6歳：斑状丘疹状皮疹及びそう痒症、下痢及び嘔吐の計2例）、及び標準治療群の5例（2～6歳：嘔吐、口唇腫脹及び紅斑、過敏症、蕁麻疹の計4例、1～2歳未満：注入部位血管外漏出の1例）で認められた。

投与中止に至った有害事象のうち、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）は重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Confidential
07Z5WX

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）

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(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 adverse events resulting in treatment discontinuation	7 (2.7)	7 (5.3)
With no adverse events resulting in treatment discontinuation	249 (97.3)	126 (94.7)
胃腸障害	**4 (1.6)**	**2 (1.5)**
嘔吐	2 (0.8)	1 (0.8)
下痢	2 (0.8)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (0.8)
発熱	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
過敏症	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**
菌血症	0 (0.0)	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)
単球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
脱水	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.8)**	**2 (1.5)**
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)

C Confidential
07Z5WX

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence >0% Subjects in One or More Treatment Groups)
Protocol 017 (Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.8)
Every Participant is counted a single time for each applicable row and column. MedDRA version 11.0.		

2.7.4.2.2.5.3　　海外005試験（菌血症）

投与中止に至った有害事象は、ダプトマイシン群の3例（5.5%）、標準治療群の2例（7.7%）に認められた[表 2.7.4-24]。投与中止に至った副作用はダプトマイシン群の1～6歳の1例で認められた血中 CPK 増加で、治験薬投与3日目に発現した非重篤な事象であり、治験薬中止後に回復した。

投与中止に至った有害事象のうち、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、重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

Confidential
07Z5WX

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）
Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(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	3	(5.5)	2	(7.7)
with no adverse events	52	(94.5)	24	(92.3)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.8)**	**2**	**(7.7)**
細菌性関節炎	0	(0.0)	1	(3.8)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(3.8)
肺炎	1	(1.8)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
骨瘻孔	1	(1.8)	0	(0.0)

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

2.7.4.2.2.5.4　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

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%）、対照薬群の7例（9.7%）に認められた[表 2.7.4-25]。投与中止に至った副作用は対照薬群の6例（8.3%）でのみ認められた。

投与中止に至った有害事象のうち、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）は、重篤な有害事象であった。ダプトマイシン群の事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判定されたが、対照薬群の事象はいずれも治験薬との因果関係ありと判定された。

Confidential
07Z5WX

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）
Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(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	1	(1.4)	7	(9.7)
with no adverse events	73	(98.6)	65	(90.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**
発熱	0	(0.0)	2	(2.8)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	**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)**	**4**	**(5.6)**
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.4)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0.0)	1	(1.4)
発疹	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

2.7.4.2.2.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析

定期的安全性最新報告の開始時点で重要な特定されたリスクとして記載され、最新の定期的安全性最新報告（調査単位期間：2020年9月12日～2021年9月11日）で安全性情報を評価している事象のうち、横紋筋融解症を含む骨格筋毒性、末梢性ニューロパチーを含む末梢神経毒性、肺好酸球増多症及び重度の皮膚反応を含む重度の過敏症反応及び好酸球性肺炎について評価した。なお、*S. aureus* のダプトマイシンに対する感受性については、[2.7.3.5 項]に薬剤感受性推移の結果を記載した。

2.7.4.2.2.6.1　骨格筋毒性

非臨床試験での主な毒性所見は、骨格筋ミオパチー及び CPK 増加であった。骨格筋毒性について検討するため、MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索の結果を以下に示す。

Confidential
07Z5WX

国内029試験

該当する有害事象の報告はなかった。

海外017試験

該当する有害事象は、ダプトマイシン群の15例（5.9%）、標準治療群の8例（6.0%）に認められ、両投与群で同程度の発現割合であった[表 2.7.4-26]。最も頻度が高かった事象は、血中 CPK 増加であり、ダプトマイシン群で14例（5.5%）、標準治療群で7例（5.3%）であった。ダプトマイシン群の1例を除き、いずれも非重篤であった。これらの事象の大半は、12～17歳［ダプトマイシン群：5例（6.9%）、標準治療群：2例（5.3%）］及び2～6歳［8例（9.9%）及び2例（4.8%）］に発現していた。その他ダプトマイシン群で該当した事象は、12～17歳群の筋肉痛2例（2.8%）及びミオパチー1例（1.4%）であった。

海外005試験

該当する有害事象は、ダプトマイシン群の5例（9.1%）及び標準治療群の1例（3.8%）に認められた[表 2.7.4-27]。血中 CPK 増加の1例（ダプトマイシン群の1～6歳）で治験薬投与が中止されたが、この事象を含め、いずれも非重篤の事象であった。最も頻度が高かった事象は、血中 CPK 増加であり、ダプトマイシン群で1～6歳に1例、7～11歳に1例、12～17歳に2例の計4例（7.3%）に報告された。このうち因果関係がありとされたのは2例で、そのうちの1例は、軽度であったが治験薬の投与を中止し、1例は、治験薬の投与を継続し、血中 CPK 増加を発現した3日後に治験薬と因果関係がない急性腎不全を発現した。ダプトマイシン群で血中 CPK 増加以外の該当する事象は、末梢性ニューロパチーの SMQ にも該当する筋力低下であり、1～6歳の1例で発現し、治験薬との関連はなく、軽度で処置なく回復した。標準治療群で該当する事象を発現した1例は、1～6歳であり、筋炎であった。

海外006試験

該当する有害事象は、ダプトマイシン群2例（2.7%）及び対照群 2例（2.8%）に認められた[表 2.7.4-28]。ダプトマイシン群の1例は、2～6歳で、軽度の血中 CPK 増加及び軽度の筋肉痛を発現した。いずれの事象も無処置で回復した。治験薬との因果関係ありと判定された。ダプトマイシン群のもう1例は、12～17歳で、経口治験薬投与終了後に発現した筋肉痛であり、重篤であるが、治験薬との因果関係は否定された。対照群の2例は、いずれも7～12歳で、血中 CPK 増加であった。

Confidential
07Z5WX

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）

Subjects With Adverse Events (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
SMQ of Rhabdomyolysis/Myopathy With a Narrow or Broad Relationship by Preferred Term
Protocol 017 (Safety Population)

	Daptomycin n (%)	SOC n (%)
Subjects in population	256	133
With one or more adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	15 (5.9)	8 (6.0)
With no adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	241 (94.1)	125 (94.0)
臨床検査	**14 (5.5)**	**7 (5.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (5.5)	7 (5.3)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
筋痛	2 (0.8)	0 (0.0)
ミオパチー	1 (0.4)	0 (0.0)

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

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（0%超）（005 試験、安全性解析対象集団）

Participants With Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
SMQ of Rhabdomyolysis/Myopathy With a Narrow or Broad Relationship by Preferred Term
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	55		26	
with one or more adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	5	(9.1)	1	(3.8)
with no adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	50	(90.9)	25	(96.2)
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	4	(7.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.8)**	**1**	**(3.8)**
筋力低下	1	(1.8)	0	(0.0)
筋炎	0	(0.0)	1	(3.8)
腎および尿路障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
急性腎不全	1	(1.8)	0	(0.0)

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

C Confidential
07Z5WX

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）
Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
SMQ of Rhabdomyolysis/Myopathy With a Narrow or Broad Relationship by Preferred Term
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72		146	
with one or more adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	2	(2.7)	2	(2.8)	4	(2.7)
with no adverse events under SMQ of rhabdomyolysis/myopathy	72	(97.3)	70	(97.2)	142	(97.3)
臨床検査	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.8)**	**3**	**(2.1)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.4)**
筋肉痛	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)

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

2.7.4.2.2.6.2　末梢神経毒性

非臨床試験では、ラット及びイヌにダプトマイシンを投与すると、骨格筋ミオパチーがみられた用量よりもかなり高い用量で末梢神経に対する影響がみられた。末梢神経毒性について検討するため、MedDRA SMQ の末梢性ニューロパチーの広域検索の結果を以下に示す。

国内029試験及び海外017試験

該当する有害事象の報告はなかった。

海外005試験

該当する有害事象は、ダプトマイシン群の1～6歳の1例（1.8%）の筋力低下であった[表 2.7.4-29]。この事象は、横紋筋融解症／ミオパチーの広域検索にも該当する。軽度の事象であり、治験薬との因果関係はなく、処置なく回復した。

海外006試験

該当する有害事象は、ダプトマイシン群の12～17歳の1例（1.4%）の感覚鈍麻であった[表 2.7.4-30]。この事象は、軽度で治験薬との因果関係はなく、処置なく事象発現の翌日に回復した。

Confidential
07Z5WX

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）
Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
SMQ of Peripheral Neuropathy With a Narrow or Broad Relationship by Preferred Term
Protocol 005 (Safety Population)

	Daptomycin		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	55		26	
with one or more adverse events under SMQ of peripheral neuropathy	1	(1.8)	0	(0.0)
with no adverse events under SMQ of peripheral neuropathy	54	(98.2)	26	(100.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
筋力低下	1	(1.8)	0	(0.0)

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

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）
Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
SMQ of Peripheral Neuropathy With a Narrow or Broad Relationship by Preferred Term
Protocol 006 (Safety Analysis Set)

	Daptomycin		Comparator		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		72		146	
with one or more adverse events under SMQ of peripheral neuropathy	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
with no adverse events under SMQ of peripheral neuropathy	73	(98.6)	72	(100.0)	145	(99.3)
神経系障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**
感覚鈍麻	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)

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

2.7.4.2.2.6.3　重度の過敏症反応及び好酸球性肺炎

実施した国内外の小児臨床試験において、ダプトマイシン投与群での重度の過敏症反応及び好酸球性肺炎の有害事象の報告はない。

Confidential
07Z5WX

2.7.4.2.2.7　　曝露と安全性の関係に関する解析

成人患者及び成人被験者におけるCPK増加とダプトマイシンの曝露量との間に正の相関が認められていることから、菌血症又はcSSTIの小児患者におけるダプトマイシンの定常状態での曝露量とCPK増加との関係を検討した。その結果、小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（017試験及び005試験）で認められたダプトマイシンの曝露量の範囲内では、臨床的に重要となるCPKの増加が生じる可能性は低いことが確認された[2.7.2.3.7.1項]。また、国内試験（029試験）においてCPK増加とダプトマイシン曝露量の間に明らかな関係は認められなかった[2.7.2.3.7.2項]。

2.7.4.2.3　　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別症例の叙述は各治験総括報告書に示す。

Confidential
07Z5WX

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　臨床検査値の変動

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

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

2.7.4.3.1.2　国内029試験

臨床的に問題となるような臨床検査値の変動は認められなかった[資料5.3.5.2: P029]。

CPK の値に関しては、治験薬投与後の CPK 値が基準値の2.5~5倍であった被験者が1例認められたが、この被験者は、治験開始前から CPK 値が基準値の2.5~5倍であった。

2.7.4.3.1.3　海外017試験（cSSTI）

臨床検査値のベースラインからの変化量は、投与群間で類似しており、また年齢層による顕著な違いは認められなかった。

臨床的に重要な CPK のベースラインからの上昇（500 U/L を超える又はベースライン値の3倍以上）の発現割合は、ダプトマイシン群で2.0%（5例）、標準治療群で1.5%（2例）であり、投与群間で同程度であった。これらの被験者は、ダプトマイシン群の2～6歳の1例を除き、すべて12～17歳であった。これらの被験者のうち、ダプトマイシン群の12～17歳の1例の血中 CPK 増加は、重篤な副作用として報告された[2.7.4.2.2.4.2 項]。

2.7.4.3.1.4　海外005試験（菌血症）

臨床検査値のベースラインからの変化量は、投与群間で類似しており、また年齢層による臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

CPK の値に関しては、基準値上限～2.5倍以下の CPK の値が、ダプトマイシン群で13例（24.1%）、標準治療群で5例（19.2%）に認められた。年齢群ごとに発現割合は異なるものの、ダプトマイシン群及び標準治療群ではそれぞれ、1～6歳では、9 例（42.9%）及び4例（40.0%）、7 ～11歳では、2 例（10.5%）及び0例、12 ～17歳 では、2 例（14.3%）及び 1例（14.3%）であり、 いずれの年齢群においても投与群間で大きな違いはなかった。基準値上限の2.5倍以上の CPK 値は、12ー17歳のダプトマイシン群の2例（3.6%）のみに認められた。そのうちの1例は、基準値上限の5～10倍の値であったが、これら2例の CPK 上昇は、盲検下の評価者によって治験薬と因果関係なしと判断された。ベースライン後の CPK の継続的な上昇は、ダプトマイシン群8例（14.5%）及び標準治療群3例（11.5%）に認められ、発現割合は投与群間で類似していた。

2.7.4.3.1.5　海外006試験（急性血行性骨髄炎）

臨床検査値のベースラインからの変化量は、投与群間で類似していた。

Confidential
07Z5WX

CPK 値に関しては、基準値上限～2.5倍以下の CPK の値は、ダプトマイシン群で7例（11.1%）、対照群3例（4.7%）に認められた。基準値上限の2.5倍以上は、対照群の1例（1.6%）に認められた。

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

非臨床毒性所見では、骨格筋毒性及び末梢神経障害が認められたことから、バイタルサイン、身体的所見に加えて、神経学的検査を実施した（028試験を除く）。また、005試験及び029試験では、6歳以下の小児を対象として運動能力の発達に関して評価した。

2.7.4.4.1　　神経学的検査及び運動能力の発達

国内試験（029試験）及び海外試験（028試験を除く）において、神経学的検査及び運動能力の発達について、本剤の投与による臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2.7.4.4.2　　バイタルサイン、身体的所見

2.7.4.4.2.1　　国内029試験

国内試験（029試験）において、バイタルサイン及び身体所見等については、本剤の投与によって臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2.7.4.4.2.2　　海外試験

海外で実施した小児患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（028試験、023試験及び018試験）、海外第Ⅲ相試験（006試験）、及び海外第Ⅳ相試験（017試験及び005試験）において、心電図、バイタルサイン及び身体所見等については、本剤の投与によって臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因

国内試験（029試験）及び海外試験（017試験、005試験及び006試験）において、安全性プロファイルに年齢及び疾患（cSSTI 及び菌血症）による臨床的に意味のある違いはなかった。

肥満及び肝機能障害の安全性への影響の評価は、小児集団では実施していない。成人において、肥満と安全性との明確な関係性は認められておらず、肝機能障害はダプトマイシンの安全性に影響を与えないものと考えられた。腎機能障害はダプトマイシンの安全性及び薬物動態に影響を与えるため、成人では用量調節の必要性が添付文書に記載されているが、国内及び海外で実施した小児臨床試験では、除外基準として腎機能障害を設定しているため、小児腎機能障害患者での安全性の評価は実施していない。

2.7.4.5.2　　外因性要因

外因性要因についての検討は、小児集団では実施していない。ダプトマイシンは、医療専門家の監視下で点滴静注される抗菌薬であるため、投与の際の環境的な要因が安全性に影響を及ぼす

C Confidential
07Z5WX

可能性は低いと考えられる。ダプトマイシンは点滴静注されるので、食事の影響を受けないと考えられる。

なお、小児患者では、薬物相互作用の評価は実施していない。成人において、臨床的に問題となる薬物相互作用は報告されていない[2.7.2.1.2.1 項]。

2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用

ダプトマイシンの妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。小児試験において妊娠の報告はない。

2.7.4.5.4　過量投与

国内029試験では、1日1回を超える回数の投与、1日1回であっても投与間隔が12時間未満の場合又は治験実施計画書で規定する投与量を超えた場合、海外005試験では、年齢群ごとに規定された投与量の2倍以上の用量が投与された場合を過量投与と定義した。なお、海外017試験及び006試験での過量投与の明確な定義はなかった。これらの国内及び海外で実施した小児臨床試験で過量投与の報告はなかった。

国内外で報告されている市販後の過量投与に関しては、[資料5.3.6.1:06G2PN]を参照のこと。

2.7.4.5.5　薬物乱用

ダプトマイシンには、乱用・依存性が生じる薬物との構造的・薬理学的類似点はなく、一般に抗生物質で乱用や依存性の可能性が知られているものはない。ダプトマイシンは、主に重症患者に対して医療機関で限られた期間のみ投与される薬剤である。さらに、国内外の臨床試験で、乱用や依存性の可能性を示唆する有害事象は認められていないため、ダプトマイシンの乱用・依存性リスクは低いと考えられる。

2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象

ダプトマイシンの離脱症状や反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。ダプトマイシンは急性期に投与する非経口抗菌薬であるため、離脱症状や反跳現象は予想されない。

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

臨床試験及び市販後の累積データにおいて、ダプトマイシンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能への影響を示唆する安全性シグナルは認められていない。

2.7.4.6　市販後データ

国内外における市販後データについて、定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：2020年9月12日から2021年9月11日）を基に記載する[資料5.3.6.1: 06G2PN]。

C Confidential
07Z5WX

2.7.4.6.1　　世界における市販後の使用経験

ダプトマイシンは、2003年9月12日に米国で初めて承認され、成人におけるグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症、並びに黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による菌血症及び右心系感染性心内膜炎の適応で、2021年9月11日時点で米国及びEUを含む50以上の国又は地域で承認及び販売されている。また、小児においては、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び*S. aureus*による菌血症の適応で使用されている。外国の添付文書における効能又は効果の詳細は、[1.6.2項]に示したとおりである。

国内では、2011年7月に、成人における「ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染」の適応（30分かけて点滴静注の用法）で承認された。その後、2013年8月に、新たな用法「緩徐に静脈内注射」の承認事項一部変更承認を取得した[1.5.1項]。2021年6月30日に再審査期間を満了し、2022年2月時点で再審査申請中である。

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

2.7.4.6.2　　推定使用患者数

ダプトマイシンが世界で初めて承認されてから2021年8月31日†までの推定出荷バイアル数は[redacted]バイアル（350 mg：[redacted]バイアル及び500 mg：[redacted]バイアル）であった（小数点以下は四捨五入）。日本での販売は350 mgバイアルのみであり、2021年8月31日†までの推定出荷バイアル数は[redacted]バイアルであった。

†出荷数の推定値は月末時点の流通データを利用しているため、PSURのデータロック日（2021年9月11日）までではなく、2021年8月31日までの出荷数に基づき算出されている。

ダプトマイシンの用量は1日1回で、バイアルは1回ごとの使い切り製剤であるため、患者ごとの使用バイアル数を1日1バイアルと仮定すると、2021年8月31日までの延べ投与年数（patient-treatment years）は[redacted]人年、そのうち日本での延べ投与年数（patient-treatment years）は[redacted]人年と推定される。

ただし、患者ごとの推定使用バイアル数は、適応症、患者ごとの体重及び腎機能障害の程度等によって異なるため、ダプトマイシンに曝露された患者数を正確に推定することは困難である。

2.7.4.6.3　　重篤な副作用

ダプトマイシンが世界で初めて承認されてから、国内外で2021年9月11日までに自発報告された重篤な副作用は8,470件であった。器官別大分類別の重篤な副作用の発現件数を[表2.7.4-31]に示す。個々の副作用はPSURに記載されている[資料5.3.6.1:06G2PN]。

Confidential
07Z5WX

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）

器官別大分類	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
総件数	7,866	604	8,470
血液およびリンパ系障害	405	33	438
心臓障害	221	34	255
先天性、家族性および遺伝性障害	3	1	4
耳および迷路障害	15	0	15
内分泌障害	6	1	7
眼障害	25	0	25
胃腸障害	156	24	180
一般・全身障害および投与部位の状態	1,013	81	1,094
肝胆道系障害	177	18	195
免疫系障害	137	8	145
感染症および寄生虫症	1,222	99	1,321
傷害、中毒および処置合併症	116	16	132
臨床検査	1,088	69	1,157
代謝および栄養障害	110	8	118
筋骨格系および結合組織障害	599	32	631
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	40	6	46
神経系障害	287	23	310
妊娠、産褥および周産期の状態	5	0	5
製品の問題	5	0	5
精神障害	66	9	75
腎および尿路障害	383	52	435
生殖系および乳房障害	3	0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1,167	41	1,208
皮膚および皮下組織障害	468	28	496
社会環境	0	0	0
外科および内科処置	36	8	44
血管障害	113	13	126

2.7.4.6.4　海外規制当局に報告している重要なリスク

ダプトマイシンは、2003年に世界で初めて承認されてから長期間にわたり臨床で使用されており、そのリスクはよく特徴づけられているため、当該 PSUR の調査単位期間の終了時点（2021年9月11日）の企業中核の医薬品リスク管理計画書（Core RMP）において、重要なリスクは「なし」と記載されている。一方で、米国本社は、2017年3月に欧州 GVP Module V が「Rev 2」に改訂される前の基準に基づき設定した安全性検討事項を PSUR に記載し、関連する安全性情報を欧州医薬品庁（EMA）に対して継続的に報告している。当該 PSUR の調査単位期間の開始時点の安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-32]に示す。

当該 PSUR の調査単位期間中に得られたダプトマイシンの特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報に関する情報を検討した結果、日本人を含む成人及び小児のいずれにおいても、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

C Confidential
07Z5WX

表 2.7.4-32　安全性検討事項の一覧（2020 年 9 月 12 日時点）

分類	安全性検討事項
重要な特定されたリスク	• 重度の骨格筋毒性 • *Staphylococcus aureus* のダプトマイシンへの感受性低下 • 末梢神経障害 • 重度の過敏症反応（肺好酸球増多症及び重度の皮膚反応を含む） • 好酸球性肺炎
重要な潜在的リスク	• 骨髄毒性 • 重度の肝毒性 • 生体内の凝固調節障害
不足情報	• 肝機能障害のある患者への投与 • 妊婦への投与、授乳婦への投与

2.7.4.6.5　市販後データの結論

当該 PSUR に含まれるデータを検討した結果、日本人を含む成人及び小児でのダプトマイシンのベネフィット・リスクプロファイルは、引き続き良好であることが示された。米国本社及び申請者は、今後もダプトマイシンの安全性プロファイルのモニタリングを継続していく。

2.7.4.7　結論

本項に示したダプトマイシンの安全性データから、cSSTI に対しては、1～2歳未満、2～6歳、7～11歳及び12～17歳の小児被験者に対するダプトマイシン10、9、7又は5 mg/kg、菌血症に対しては、1～6歳、7～11歳及び12～17歳の小児被験者に対するダプトマイシン12、9又は7 mg/kg の投与について、以下の結論が得られた。

- 海外017試験において、グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の小児被験者に対するダプトマイシンの最長14日間の投与は、安全で、忍容性は良好であった。
- 海外005試験において、*S. aureus* による菌血症の1～17歳の小児被験者に対するダプトマイシンの最長42日間の投与は安全で、忍容性は良好であった。
- 海外006試験において、グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎の1～17歳の小児被験者に対するダプトマイシンの最長42日間の投与は安全で、忍容性は良好であった。
- 国内029試験において、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されず、日本人小児患者においてダプトマイシンの投与による新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。
- 小児患者を対象とした臨床試験及び市販後の使用経験から、成人での臨床試験結果と比較して新しい安全上の懸念やシグナルは認められていない。

Confidential
07Z5WX

2.7.4.8　　付録

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）

Summary of Duration of Treatment by Age Category (Years)
Protocol 017
(Safety Population)

	1 - <2 Daptomycin		1 - <2 SOC		2 - 6 Daptomycin		2 - 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	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	30		15		81		42		73		38		72		38		256		133	
Duration of IV treatment (days)																				
<3 days	18	(60.0)	7	(46.7)	61	(75.3)	29	(69.0)	16	(21.9)	4	(10.5)	25	(34.7)	7	(18.4)	120	(46.9)	47	(35.3)
3 to 7 days	12	(40.0)	7	(46.7)	20	(24.7)	12	(28.6)	48	(65.8)	28	(73.7)	38	(52.8)	25	(65.8)	118	(46.1)	72	(54.1)
>7 days	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(2.4)	9	(12.3)	6	(15.8)	9	(12.5)	6	(15.8)	18	(7.0)	14	(10.5)
Subjects with data	30		15		81		42		73		38		72		38		256		133	
Mean	2.1		3.5		2.1		2.6		4.9		5.5		4.4		4.6		3.6		4.1	
SD	1.04		2.10		0.97		1.58		2.47		2.54		2.50		2.52		2.36		2.49	
Median	2.0		3.0		2.0		2.0		5.0		6.0		4.0		4.0		3.0		3.0	
Range	1 to 4		2 to 9		1 to 6		1 to 8		1 to 10		1 to 14		1 to 10		1 to 10		1 to 10		1 to 14	
Duration of oral treatment (days) †																				
<3 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.8)
3 to 7 days	1	(3.4)	3	(20.0)	12	(15.6)	4	(10 5)	34	(49.3)	18	(47.4)	30	(43.5)	13	(38.2)	77	(31.6)	38	(30.4)
>7 days	27	(93 1)	12	(80.0)	60	(77.9)	32	(84 2)	34	(49.3)	19	(50.0)	37	(53.6)	21	(61.8)	158	(64.8)	84	(67.2)
Unknown	1	(3.4)	0	(0.0)	4	(5.2)	2	(5.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.5)	2	(1.6)
Subjects with data	28		15		73		36		68		38		69		34		238		123	
Mean	9.9		10.5		10.2		10.5		7.8		8.0		8.6		10.3		9.0		9.7	
SD	2.05		3.56		3.19		4.02		2.93		3.37		4.14		6.63		3.45		4.76	
Median	9.0		10.0		10.0		10.0		7.5		7.5		8.0		8.0		9.0		9.0	
Range	7 to 16		7 to 20		2 to 21		3 to 25		3 to 22		2 to 21		2 to 24		3 to 33		2 to 24		2 to 33	

Confidential
07Z5WX

Summary of Duration of Treatment by Age Category (Years)
Protocol 017
(Safety Population)

	1 - <2 Daptomycin		1 - <2 SOC		2 - 6 Daptomycin		2 - 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	(%)	n	(%)	n	(%)
Duration of IV + oral treatment (days)																				
<3 days	1	(3.3)	0	(0.0)	4	(4.9)	4	(9.5)	4	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(5.3)	11	(4.3)	6	(4.5)
3 to 7 days	2	(6.7)	0	(0.0)	5	(6.2)	4	(9.5)	0	(0.0)	1	(2.6)	5	(6.9)	2	(5.3)	12	(4.7)	7	(5.3)
>7 days	26	(86.7)	15	(100.0)	68	(84.0)	31	(73.8)	68	(93.2)	37	(97.4)	65	(90.3)	34	(89.5)	227	(88.7)	117	(88.0)
Unknown	1	(3.3)	0	(0.0)	4	(4.9)	3	(7.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	3	(2.3)
Subjects with data	29		15		77		39		72		38		72		38		250		130	
Mean	11.0		13.1		11.3		11.4		12.3		13.0		12.5		13.2		11.9		12.6	
SD	3.57		3.84		3.93		5.47		3.38		4.35		4.48		6.70		3.93		5.42	
Median	11.0		12.0		11.0		12.0		13.0		13.0		12.0		13.0		12.0		12.0	
Range	1 to 17		9 to 23		1 to 23		1 to 28		1 to 24		4 to 35		2 to 31		1 to 35		1 to 31		1 to 35	

The duration of treatment was calculated using the following formula: Day of the last treatment – Day of the first treatment + 1.

† Based on the number of subjects in each Age / Treatment Group for the specified population who converted to oral therapy.

Confidential

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）
Summary of Duration of Treatment 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	(%)
Subjects in population	22		10		19		9		14		7		55		26	
Duration of IV treatment (days)																
<3 days	2	(9 1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(7 1)	1	(14.3)	3	(5.5)	2	(7.7)
3 to 7 days	6	(27 3)	4	(40.0)	9	(47.4)	1	(11.1)	3	(21.4)	0	(0.0)	18	(32.7)	5	(19.2)
8 to 14 days	5	(22.7)	4	(40.0)	5	(26.3)	2	(22.2)	6	(42 9)	5	(71.4)	16	(29.1)	11	(42.3)
15 to 21 days	6	(27 3)	1	(10.0)	4	(21.1)	4	(44.4)	2	(14 3)	1	(14.3)	12	(21.8)	6	(23.1)
22 to 28 days	1	(4 5)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	2	(14 3)	0	(0.0)	4	(7.3)	0	(0.0)
29 to 35 days	1	(4 5)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(7.7)
36 to 42 days	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
>42 days	1	(4 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
Subjects with data	22		10		19		9		14		7		55		26	
Mean	13.1		11.7		10.8		14.1		12.7		10.9		12.2		12.3	
SD	10.20		7.63		5.78		8.43		6.57		5.64		7.94		7.30	
Median	10.5		11.0		10.0		15.0		12.0		11.0		11.0		11.5	
Range	1 to 44		5 to 31		5 to 26		2 to 31		2 to 27		2 to 21		1 to 44		2 to 31	
Duration of oral treatment (days) †																
<3 days	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
3 to 7 days	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	4	(40.0)	0	(0.0)	5	(15.6)	2	(12.5)
8 to 14 days	3	(27 3)	3	(37.5)	3	(27.3)	0	(0.0)	2	(20.0)	1	(33.3)	8	(25.0)	4	(25.0)
15 to 21 days	7	(63.6)	1	(12.5)	2	(18.2)	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	9	(28.1)	5	(31.3)
22 to 28 days	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(9.1)	1	(20.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	3	(18.8)
29 to 35 days	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(18.2)	2	(40.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(12.5)
36 to 42 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	3	(9.4)	0	(0.0)

C Confidential

Summary of Duration of Treatment 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	(%)
>42 days	1	(9 1)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	3	(9.4)	0	(0.0)
Subjects with data	11		8		11		5		10		3		32		16	
Mean	23.8		13.5		23.0		25.4		21.1		16.0		22.7		17.7	
SD	33.70		8.09		14.80		8.02		18.03		5.57		23.08		9.03	
Median	15.0		11.0		21.0		28.0		12.0		17.0		15.0		16.0	
Range	8 to 125		6 to 27		7 to 56		15 to 33		5 to 55		10 to 21		5 to 125		6 to 33	
Duration of IV + oral treatment (days)																
<3 days	2	(9 1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(7 1)	1	(14.3)	3	(5.5)	2	(7.7)
3 to 7 days	2	(9 1)	1	(10.0)	3	(15.8)	0	(0.0)	1	(7 1)	0	(0.0)	6	(10.9)	1	(3.8)
8 to 14 days	1	(4 5)	3	(30.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	3	(21.4)	3	(42.9)	6	(10.9)	6	(23.1)
15 to 21 days	9	(40 9)	2	(20.0)	5	(26.3)	4	(44.4)	1	(7 1)	1	(14.3)	15	(27.3)	7	(26.9)
22 to 28 days	4	(18 2)	1	(10.0)	4	(21.1)	0	(0.0)	3	(21.4)	1	(14.3)	11	(20.0)	2	(7.7)
29 to 35 days	1	(4 5)	1	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7 1)	0	(0.0)	2	(3.6)	1	(3.8)
36 to 42 days	0	(0.0)	2	(20.0)	3	(15.8)	2	(22.2)	1	(7 1)	1	(14.3)	4	(7.3)	5	(19.2)
>42 days	3	(13.6)	0	(0.0)	2	(10.5)	2	(22.2)	3	(21.4)	0	(0.0)	8	(14.5)	2	(7.7)
Subjects with data	22		10		19		9		14		7		55		26	
Mean	24.8		21.7		24.2		27.8		27.8		17.3		25.3		22.6	
SD	29.09		12.98		16.04		18.01		21.46		12.94		22.98		14.92	
Median	17.5		18.0		18.0		21.0		22.0		12.0		20.0		18.0	
Range	1 to 141		7 to 42		5 to 66		2 to 58		2 to 82		2 to 41		1 to 141		2 to 58	

The duration of treatment was calculated using the following formula: Day of the last treatment – Day of the first treatment + 1.

† Based on the number of subjects in each Age / Treatment Group for the specified population who converted to oral therapy.

Confidential

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）
Summary of Duration of Treatment 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		Total Daptomycin		Total Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	4		2		20		23		25		25		25		22		74		72	
Duration of IV treatment (days)																				
<8 days	3	(75.0)	1	(50.0)	10	(50.0)	11	(47.8)	11	(44.0)	8	(32.0)	6	(24.0)	8	(36.4)	30	(40.5)	28	(38.9)
8 to 14 days	1	(25.0)	1	(50.0)	7	(35.0)	7	(30.4)	10	(40.0)	11	(44.0)	10	(40.0)	8	(36.4)	28	(37.8)	27	(37.5)
15 to 21 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(13.0)	2	(8.0)	4	(16.0)	4	(16.0)	5	(22.7)	7	(9.5)	12	(16.7)
22 to 28 days	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(8.0)	3	(12.0)	1	(4.5)	3	(4.1)	5	(6.9)
29 to 35 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)
36 to 42 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	4	(5.4)	0	(0.0)
>42 days	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)
Subjects with data	4		2		20		23		25		25		25		22		74		72	
Mean	6.3		7.0		10.7		10.3		10.6		11.0		13.6		11.0		11.4		10.6	
SD	1.71		2.83		10.09		6.13		9.99		6.18		9.45		6.03		9.61		5.99	
Median	6.5		7.0		7.5		8.0		8.0		9.0		10.0		9.5		8.0		8.5	
Range	4 to 8		5 to 9		3 to 42		2 to 27		1 to 41		4 to 27		3 to 42		4 to 27		1 to 42		2 to 27	
Duration of oral treatment (days) †																				
<8 days	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	2	(11.8)	2	(10.0)	6	(25.0)	1	(4.2)	3	(15.8)	6	(9.2)	11	(17.7)
8 to 14 days	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(23.5)	3	(17.6)	5	(25.0)	2	(8.3)	7	(29.2)	6	(31.6)	16	(24.6)	11	(17.7)
15 to 21 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(11.8)	3	(15.0)	4	(16.7)	4	(16.7)	4	(21.1)	8	(12.3)	10	(16.1)
22 to 28 days	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(47.1)	5	(29.4)	4	(20.0)	5	(20.8)	6	(25.0)	4	(21.1)	18	(27.7)	14	(22.6)
29 to 35 days	2	(50.0)	1	(50.0)	2	(11.8)	2	(11.8)	3	(15.0)	2	(8.3)	3	(12.5)	1	(5.3)	10	(15.4)	6	(9.7)
36 to 42 days	1	(25.0)	1	(50.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	3	(15.0)	5	(20.8)	3	(12.5)	1	(5.3)	7	(10.8)	9	(14.5)
>42 days	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Confidential

Summary of Duration of Treatment 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		Total Daptomycin		Total Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with data	4		2		17		17		20		24		24		19		65		62	
Mean	26.5		36.5		19.8		28.6		21.3		20.8		20.9		17.2		21.0		22.3	
SD	13.40		2.12		8.38		33.43		12.48		11.47		10.59		8.78		10.72		19.81	
Median	31.0		36.5		22.0		26.0		19.5		21.0		21.5		16.0		22.0		21.0	
Range	7 to 37		35 to 38		7 to 35		4 to 151		4 to 42		7 to 39		6 to 41		7 to 36		4 to 42		4 to 151	
Duration of IV + oral treatment (days)																				
<8 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)	4	(16.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	5	(6.8)	3	(4.2)
8 to 14 days	1	(25.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	4	(17.4)	2	(8.0)	3	(12.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	7	(9.5)	7	(9.7)
15 to 21 days	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	6	(26 1)	5	(20.0)	5	(20.0)	4	(16.0)	6	(27.3)	10	(13.5)	17	(23.6)
22 to 28 days	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(30.0)	1	(4.3)	4	(16.0)	4	(16.0)	5	(20.0)	7	(31.8)	15	(20.3)	12	(16.7)
29 to 35 days	1	(25.0)	0	(0.0)	5	(25.0)	4	(17.4)	1	(4.0)	4	(16.0)	5	(20.0)	3	(13.6)	12	(16.2)	11	(15.3)
36 to 42 days	2	(50.0)	1	(50.0)	3	(15.0)	5	(21.7)	5	(20.0)	4	(16.0)	5	(20.0)	4	(18.2)	15	(20.3)	14	(19.4)
>42 days	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(5.0)	2	(8.7)	4	(16.0)	5	(20.0)	5	(20.0)	0	(0.0)	10	(13.5)	8	(11.1)
Subjects with data	4		2		20		23		25		25		25		22		74		72	
Mean	32.0		42.5		26.8		30.7		26.8		30.0		32.9		25.1		29.1		29.1	
SD	12.57		0.71		11.91		30.26		16.57		12.04		11.73		9.85		13.69		19.30	
Median	36.0		42.5		28.0		28.0		24.0		30.0		33.0		27.0		28.5		28.0	
Range	14 to 42		42 to 43		3 to 53		2 to 157		1 to 61		10 to 52		12 to 58		4 to 42		1 to 61		2 to 157	

The duration of treatment was calculated using the following formula: Day of the last treatment – Day of the first treatment + 1.

† Based on the number of subjects in each Age / Treatment Group for the specified population who converted to oral therapy.

Confidential
07Z5WX

付録 2.7.4-4　曝露状況（029 試験、安全性解析対象集団）

Extent of Exposure to Daptomycin
(APaT Population)

Infection Type	<=4 days	5 to 7 days	8 to 14 days	15 to 28 days	Total Subjects	Duration (Days)			
						Mean	(SD)	Median	Range
Total	0	12	3	3	18	8.6	(4.8)	6.5	5 to 21
cSSTI	0	11	3	0	14	6.9	(2.6)	6.0	5 to 14
Bacteremia	0	1	0	3	4	14.3	(6.7)	15.5	5 to 21

The exposure refers to the duration of study treatment, calculated using the following formula:

Day of the last IV infusion - Day of the first IV infusion + 1.

Each subject who received daptomycin is counted once on the Total row in the column that reflects the duration of exposure to daptomycin. Each subject is counted again on the specific infection type row (cSSTI, bacteremia).

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adex]

C Confidential

2.7.5　参考文献

参考文献は、モジュール1.12「5.4参考文献」に示した。

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.6　個々の試験のまとめ 8
2.7.6.1　臨床試験一覧表 8
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 11
2.7.6.2.1　2～17歳の非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（028試験）［評価資料］ 11
2.7.6.2.1.1　試験方法 11
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 13
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 14
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 15
2.7.6.2.1.5　結論 16
2.7.6.2.2　2～6歳の非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（023試験）［評価資料］ 18
2.7.6.2.2.1　試験方法 18
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 20
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 21
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 22
2.7.6.2.2.5　結論 24
2.7.6.2.3　生後3～24ヵ月の非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（018試験）［評価資料］ 25
2.7.6.2.3.1　試験方法 25
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 27
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 28
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 30
2.7.6.2.3.5　結論 32
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 33
2.7.6.3.1　グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症を有する1～17歳の非日本人小児患者を対象とした第IV相試験（017試験）［評価資料］ 33
2.7.6.3.1.1　試験方法の概要 33
2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景 37
2.7.6.3.1.3　有効性の結果 38
2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果 39

2.7.6.3.1.5　安全性の結果 39
2.7.6.3.1.6　結論 40
2.7.6.3.1.7　付録 41
2.7.6.3.2　*S. aureus* による菌血症を有する1～17歳の非日本人小児患者を対象とした第IV相試験（005試験）［評価資料］ 56
2.7.6.3.2.1　試験方法の概要 56
2.7.6.3.2.2　被験者の内訳及び背景 60
2.7.6.3.2.3　有効性の結果 61
2.7.6.3.2.4　薬物動態／曝露—応答解析の結果 62
2.7.6.3.2.5　安全性の結果 62
2.7.6.3.2.6　結論 62
2.7.6.3.2.7　付録 63
2.7.6.3.3　グラム陽性球菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症又は菌血症を有する1～17歳の日本人小児患者を対象とした第II相試験（029試験）［評価資料］ 86
2.7.6.3.3.1　試験方法の概要 86
2.7.6.3.3.2　被験者の内訳及び背景 88
2.7.6.3.3.3　有効性の結果 90
2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果 90
2.7.6.3.3.5　安全性の結果 91
2.7.6.3.3.6　結論 91
2.7.6.3.3.7　付録 92
2.7.6.3.4　グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎を有する1～17歳の非日本人小児患者を対象とした第III相試験（006試験）［参考資料］ 97
2.7.6.3.4.1　試験方法の概要 97
2.7.6.3.4.2　被験者の内訳及び背景 101
2.7.6.3.4.3　有効性の結果 103
2.7.6.3.4.4　薬物動態の結果 103
2.7.6.3.4.5　安全性の結果 103
2.7.6.3.4.6　結論 104

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 9
表 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（028試験） 13
表 2.7.6.2.1-2　被験者の背景（028試験） 14
表 2.7.6.2.1-3　2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約［算術平均（標準偏差)］（028試験） 15
表 2.7.6.2.1-4　2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（028試験） 16
表 2.7.6.2.1-5　2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（028試験） 16
表 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（023試験） 20
表 2.7.6.2.2-2　被験者の背景（023試験） 21
表 2.7.6.2.2-3　2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg を1時間かけて 単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（6例）（023試験） 22
表 2.7.6.2.2-4　2～6歳の小児患者にダプトマイシン10 mg/kg を1時間かけて 単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（6例）（023試験） 22
表 2.7.6.2.2-5　2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg 及び10 mg/kg を1時間かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（023試験） 23
表 2.7.6.2.2-6　2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg 及び10 mg/kg を1時間かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（023試験） 24
表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（018試験） 27
表 2.7.6.2.3-2　被験者の背景（018試験） 28
表 2.7.6.2.3-3　生後13～24ヵ月の小児患者にダプトマイシン6 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（5例）（018試験） 29
表 2.7.6.2.3-4　生後7～12ヵ月の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（7例）（018試験） 29
表 2.7.6.2.3-5　生後3～6ヵ月の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて 単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（7例）（018試験） 30
表 2.7.6.2.3-6　生後3～24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分かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（018試験） 31
表 2.7.6.2.3-7　生後3～24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分かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（018試

験）.....32
表 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（017試験）.....37
表 2.7.6.3.1-2　解析対象集団の要約（017試験）.....37
表 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳（005試験）.....60
表 2.7.6.3.2-2　解析対象集団の要約（005試験）.....60
表 2.7.6.3.3-1　被験者の内訳（All Participants Enrolled）（029試験）.....89
表 2.7.6.3.3-2　解析対象集団の要約（All Participants Enrolled）（029試験）.....89
表 2.7.6.3.3-3　被験者の年齢別の内訳（All Participants Enrolled）（029試験）.....90
表 2.7.6.3.4-1　被験者の内訳（006試験）.....101
表 2.7.6.3.4-2　解析対象集団の要約（006試験）.....102

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（017試験）.....41
付録 2.7.6.3.1-2　副作用発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（017試験 ）.....51
付録 2.7.6.3.1-3　重篤な副作用発現例の叙述（017試験）.....55
付録 2.7.6.3.2-1　有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（005試験）.....63
付録 2.7.6.3.2-2　年齢群ごとの有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（005試験）.....67
付録 2.7.6.3.2-3　副作用発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（005試験）.....74
付録 2.7.6.3.2-4　年齢群ごとの副作用発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（005試験）.....79
付録 2.7.6.3.3-1　疾患別の有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（029試験）.....92
付録 2.7.6.3.3-2　年齢群ごとの有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（029試験）.....94
付録 2.7.6.3.3-3　疾患別の副作用発現例数 (%)（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（029試験）.....96
付録 2.7.6.3.3-4　年齢群ごとの副作用発現例数 (%)（発現割合0%超）（安全性解析対象集団）（029試験）.....96

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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-24hr	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-∞	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与開始後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-last	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration	投与開始後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-τ	Area under the plasma concentration-time curve for dosing interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
C24hr	Plasma concentration at 24 hours after the end of infusion	投与終了後24時間の血漿中濃度
CE	Clinically evaluable	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
Clast	Plasma concentration at time of last quantifiable concentration	最終測定可能時点の血漿中濃度
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLr/wt	Renal clearance normalized by weight	体重当たりの腎クリアランス
CLss	Clearance at steady state	定常状態のクリアランス
CL/wt	Clearance normalized by weight	体重当たりのクリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CoNS	Coagulase-negative Staphylococci	コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
cSSTI	Complicated skin and soft-tissue infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
Ctrough	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
EOIV	End of IV Therapy	静注治験薬投与終了時
EOT	End of treatment	治験薬投与終了時
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe	Fraction excreted unchanged in the urine	尿中排泄率
GM	Geometric mean	幾何平均
ITT	Intent-to-Treat	—
IV	intravenous	静脈内
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
ME	Microbiologically Evaluable	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	—
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
q6 (8, 12, 24) hr	every 6 (8, 12, 24) hour	6 (8, 12, 24) 時間毎
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌

略号	定義	
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	Standard of Care	標準治療
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
Tlast	Time to last quantifiable concentration	最終測定可能時間
Tmax	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOC	Test of Cure	治癒判定時
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限
Vd/wt	Volume of distribution normalized by weight	体重当たりの分布容積
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
Vss/wt	Volume of distribution normalized by weight at steady state	体重当たりの定常状態分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象 （健康被験者又は診断名）	治験薬 投与方法 投与経路	投与期間 （日）	被験者数 （例）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相 （評価資料）	028 （海外）	[資料 5 3 3 2 1: P028]	薬物動態、安全性及び忍容性（2～17歳）	非盲検、非対照、多施設共同	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～17歳の非日本人小児患者	DAP 4 mg/kg を30分かけて静脈内投与	単回	第1群（12～17歳）：8 第2群（7～11歳）：8 第3群（2～6歳）：9	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （評価資料）	023 （海外）	[資料 5 3 3 2 2: P023]	薬物動態、安全性及び忍容性（2～6歳）	非盲検、非対照、多施設共同	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～6歳の非日本人小児患者	DAP 8 mg/kg 又は 10 mg/kg を1時間かけて静脈内投与	単回	第1群（8 mg/kg）：6 第2群（10 mg/kg）：6	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （評価資料）	018 （海外）	[資料 5 3 3 2 3: P018]	薬物動態、安全性及び忍容性（生後3～24ヵ月）	非盲検、非対照、多施設共同	細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の感染予防投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の非日本人小児患者	DAP 4 mg/kg（第2群及び第3群）又は6 mg/kg（第1群）を30分かけて静脈内投与	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	完了 完全な報告書

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （国内／ 海外）	報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象 （健康被験者 又は診断名）	治験薬 投与方法 投与経路	投与期間 （日）	被験者数 （無作為割 付例）	試験の進行 状況・報告 書の種類
第Ⅳ相 （評価資料）	017 (DAP-PE DS-07-03) （海外）	[資料 5 3 5 1 1: P017]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照比較試験	グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の非日本人患者	DAP 群：1日1回静脈内投与 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：263 標準治療群： 133	完了 完全な報告書
第Ⅳ相 （評価資料）	005 (DAP-PE DBAC-11- 02) （海外）	[資料 5 3 5 1 2: P005]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照比較試験	*S. aureus* による菌血症の1～17歳の非日本人患者	DAP 群：1日1回静脈内投与 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： 27	完了 完全な報告書
第Ⅱ相 （評価資料）	029 （国内）	[資料5.3.5.2: P029]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、単群、非盲検試験	グラム陽性球菌による cSSTI の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回静脈内投与 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	18 cSSTI：14 菌血症：4	完了 完全な報告書
					グラム陽性球菌による菌血症の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回静脈内投与 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 2～6歳：12 mg/kg 1～2歳未満：12mg/kg	5～42		
第Ⅲ相 （参考資料）	006 (DAP-PE DOST-11- 03) （海外）	[資料 5 3 5.4 1: P006]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照比較試験	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回静脈内投与 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 2～6歳：12 mg/kg 1～2歳未満：12 mg/kg 実薬対照群： 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：75 対照群：74	完了 完全な報告書

DAP：ダプトマイシン、cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　　2～17歳の非日本人小児患者を対象とした単回投与試験（028試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.1: P028]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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小児患者（2～17歳）を対象に、ダプトマイシン4 mg/kg を単回投与した際の薬物動態の評価／028試験（DAP-PEDS-05-01試験）

治験実施医療機関

米国、3施設

治験期間

2005年8月25日～2006年8月9日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

標準的な抗菌薬療法を受けているグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の小児患者3群（2～6歳、7～11歳及び12～17歳）を対象に、ダプトマイシンを単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する。

【副次目的】

標準的な抗菌薬療法を受けているグラム陽性菌感染症（確定又は疑い）の小児患者3群（2～6歳、7～11歳及び12～17歳）にダプトマイシンを静脈内単回投与した際の忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）治療中の2～17歳の小児患者最大30例（計画例数）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。患者を年齢に基づき第1群（12～17歳）、第2群（7～11歳）、第3群（2～6歳）に分けて順次組み入れた。第1群の最初の4例の投与及び臨床検査実施後、治験依頼者及び治験責任医師は患者の忍容性を検討し、第2群の組入れ開始の可否を判断した。同様に、第2群の最初の4例の忍容性を検討した後に第3群への組入れを開始した。

グラム陽性菌感染症の標準治療として投与されていた抗菌薬に加え、1日目にダプトマイシン4 mg/kg（30分かけて静脈内投与）を単回投与した。投与後24時間まで、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査等で患者をモニタリングし、8日目に電話連絡により、有害事象、併用薬及び併用処置について聴取した。

投与期間

単回

用法・用量

ダプトマイシン4 mg/kg を生理食塩液で25 mL（2～6歳）又は50 mL（7～17歳）の溶液とし、シリンジポンプを用いて30分かけて単回静脈内投与した。なお、注入速度を2～6歳では0.83 mL/min、7～17歳では1.67 mL/min とした。

診断／選択基準

2～17歳の男女で、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）を有し、治療のため標準的な抗菌薬療法を受けている患者。Schwartz の式により算出した CLcr は80 mL/min/1.73 m^2以上、CPK 値は基準値範囲内、BMI は各年齢の5～95パーセンタイル以内とした。

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物動態測定用検体を投与開始前及び投与終了後24時間の規定した時点、血清中蛋白結合率測定用検体は投与後2時間、尿中薬物動態測定用検体を投与開始前及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取した。ダプトマイシンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（Cmax、C24hr、AUC0-∞、Tmax、CL/wt、CLr/wt、Fe、Vss/wt 及び t1/2等）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

統計学的手法は主に記述統計量を用いた。

薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、C24hr、AUC0-∞、AUC0-last、CL/wt、CLr/wt、Fe、Vd/wt、Vss/wt 及び t1/2）をノンコンパートメント法により算出し、血清蛋白結合率も求めた。尿中に排泄された代謝物の割合を算出した。CL/wt、CLr/wt、t1/2及び Vss/wt について、ベースライン因子［年齢、BMI 及び体表面積（BSA）］との関連性を評価するため回帰分析を実施し、CL/wt と CLcr との間でも回帰分析を実施した。さらに、追加の回帰分析を実施した[2.7.6.2.1.3 項]。

【安全性】

安全性解析では、有害事象を要約するとともに、臨床検査データ、バイタルサイン測定値及び心電図所見のベースラインからの変化量を集計した。

2.7.6.2.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-1]及び[表 2.7.6.2.1-2]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（028 試験）

	第1群	第2群	第3群	合計
	12～17歳	7～11歳	2～6歳	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録例数	13	9	11	33
投与した例数†	8 (61.5)	8 (88.9)	9 (81.8)	25 (75.8)
完了‡§	8 (100)	8 (100)	9 (100)	25 (100)
中止	0	0	0	0
事後検査完了‡	8 (100)	8 (100)	8 (88.9)	24 (96.0)

† 登録例数に対する割合
‡ 投与した例数に対する割合
§ 2日目までの試験完了例

Data source: [資料5.3.3.2.1: P028] Table 10-1

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の背景（028 試験）

	第1群	第2群	第3群	合計
	12～17歳	7～11歳	2～6歳	
治験薬投与例数	(N=8)	(N=8)	(N=9)	(N=25)
年齢（歳）				
平均値±標準偏差	15.29 ± 0.717	10.16 ± 0.879	4.54 ± 1.716	9.78 ± 4.670
中央値	15.53	9.88	4.52	9.66
範囲	14.1, 16.0	9.2, 11.4	2.0, 6.6	2.0, 16.0
性別［例数（%）］				
男性	5 (62.5)	4 (50.0)	2 (22.2)	11 (44.0)
女性	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (77.8)	14 (56.0)
人種［例数（%）］				
白人	8 (100)	6 (75.0)	5 (55.6)	19 (76.0)
アフリカ系アメリカ人	0	1 (12.5)	3 (33.3)	4 (16.0)
ヒスパニック系又はラテン系	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)
アメリカンインディアン	0	1 (12.5)	0	1 (4.0)
BMI (kg/m^2)				
平均値±標準偏差	23.06 ± 3.652	18.93 ± 3.692	15.91 ± 2.125	19.16 ± 4.292
中央値	24.35	17.60	14.80	18.10
範囲	17.7, 27.7	14.5, 23.8	13.8, 18.9	13.8, 27.7
体重（kg）				
平均値±標準偏差	70.34 ± 11.966	39.68 ± 10.051	17.39 ± 3.548	41.46 ± 23.911
中央値	68.30	39.55	17.20	34.00
範囲	55.0, 88.4	24.8, 51.6	12.7, 25.1	12.7, 88.4
身長（cm）				
平均値±標準偏差	174.71 ± 10.059	144.10 ± 9.499	104.84 ± 13.643	139.76 ± 31.441
中央値	174.90	144.00	108.90	143.00
範囲	158.5, 189.0	131.0, 162.4	82.0, 123.0	82.0, 189.0
CLcr ($mL/min/1.73\ m^2$)				
平均値±標準偏差	134.82 ± 28.889	151.67 ± 25.869	163.58 ± 34.313	150.56 ± 31.269
中央値	135.99	149.89	153.31	148.87
範囲	96.9, 189.0	116.3, 196.6	128.6, 225.5	96.9, 225.5

BMI：体格指数、CLcr：クレアチニンクリアランス

Data source: [資料5.3.3.2.1: P028] Table 11-2

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した患者24例から得られた薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。第3群の患者1例は、点滴ポンプの故障により25 mL のうち3 mL（0.5 mg/kg 未満）しか投与されなかったため解析から除外した。2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。年齢の高い群（第1群）と比較してより低年齢の群ではダプトマイシンの平均濃度が低値で推移した。このため Cmax と AUC は第1群と比較して第2群と第3群ではより低値であった。CL/wt 及び CLr/wt は、低年齢である第2群及び第3群と比較して第1群で低く、t1/2の算術平均は、第2群及び第3群と比較して第1群で最も長かった。投与開始後24時間以内にダプトマイシンの約60%が未変化体で排泄された。ダプトマイシンの Fe（59%～62%）は3群すべてで同程度であった。さらに、尿中に排泄された代謝物の割合（代謝物 M-1、M-2、M-3、M-4の合計）は3群すべてで同程度であった（第1、2及び3群で

それぞれ5.4%、5.0%及び7.2%)。

ダプトマイシンの血清蛋白結合率は高く（約90%)、3群すべてで同程度であった。Vss/wt の算術平均は140 mL/kg 未満で、高い血清蛋白結合率を反映していた。Vss/wt は、より高年齢である第1群及び第2群と比較して最低年齢群（第3群）で最も高かった。

表 2.7.6.2.1-3　　2～17 歳の小児患者にダプトマイシン 4 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの要約［算術平均（標準偏差)］(028 試験)

薬物動態パラメータ	第1群 12～17歳 (N=8†)	第2群 7～11歳 (N=8†)	第3群 2～6歳 (N=8†)
AUC0-∞ (μg·hr/mL)	385.09 (69.69)	279.91 (138.5)	204.33 (66.24)
Cmax (μg/mL)	50.55 (10.56)	45.78 (10.78)	39.09 (6.26)
Tmax‡ (hr)	0.58 (0.58, 0.77)	0.58 (0.58, 0.67)	0.58 (0.58, 0.75)
t1/2 (hr)	7.84 (1.22)	5.29 (1.67)	5.11 (1.89)
CL/wt (mL/hr/kg)	10.72 (2.23)	16.51 (5.66)	21.54 (7.21)
CLr/wt (mL/hr/kg)	7.29 (2.03)	9.41 (2.69)	17.42 (8.05)
Fe (%)	61.78 (2.38)	59.35 (5.54)	60.44 (13.08)
血清蛋白結合率（%)	88.85 (1.01)	91.52 (4.47)	91.72 (1.80)
Vss/wt (mL/kg)	106.31 (19.12)	110.91 (21.10)	136.25 (21.41)

† 薬物動態評価対象例数
‡ 中央値（範囲)

Data source: [資料5.3.3.2.1: P028] Table 11-4

当初予定していた回帰分析に加え、被験者背景（年齢、体重、BMI、BSA 及び CLcr）と薬物動態パラメータ（AUC0-∞、Cmax、CL、t1/2、Vss 及び CLr）との関連性を検討するため個々の回帰分析を追加で実施した。CL 及び Vss は、年齢、体重及び BSA との間に、AUC は、体重及び BMI との間に、さらに Cmax は BMI との間に正の関連が認められた。

2.7.6.2.1.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全患者25例を安全性解析対象集団に含めた。2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡、妊娠及び有害事象による中止はなかった。

2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象及び副作用発現例数を、ぞれぞれ[表 2.7.6.2.1-4]及び[表 2.7.6.2.1-5]に示す。年齢群間で有害事象の発現割合又はプロファイル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例で1件以上の有害事象が報告された。有害事象はすべて軽度であった。このうち注入部位反応（静脈カテーテルによる浸潤）のみ、副作用と判定された。

最も多く報告された胃腸障害に分類される事象の発現割合も同程度で、第1群及び第2群で各1例、第3群で2例であった。

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。

表 2.7.6.2.1-4　2～17 歳の小児患者にダプトマイシン 4 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（028 試験）

有害事象	第1群 12～17歳	第2群 7～11歳	第3群 2～6歳	合計
総被験者数	(N=8)	(N=8)	(N=9)	(N=25)
1件以上の有害事象†を発現した例数	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	6 (24.0)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.0)
下痢	0	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (8.0)
上腹部痛	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)
悪心	0	1 (12.5)	0	1 (4.0)
舌障害	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
全身障害および投与局所様態	0	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (8.0)
注入部位反応	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)
注射部位反応	0	1 (12.5)	0	1 (4.0)
神経系障害	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
頭痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.8.1を用いた。
同一患者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1例とし、異なる分類であれば、それぞれ1例として集計した。
† 治験薬投与時から最終評価までに発現した有害事象又は重症度及び頻度が投与期中に悪化した治験開始前から存在していた病態

Data source: [資料5.3.3.2.1: P028] Table 12-2

表 2.7.6.2.1-5　2～17 歳の小児患者にダプトマイシン 4 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（028 試験）

副作用	第1群 12～17歳	第2群 7～11歳	第3群 2～6歳	合計
総被験者数	(N=8)	(N=8)	(N=9)	(N=25)
1件以上の副作用†を発現した例数	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)
注入部位反応	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.8.1を用いた。
同一患者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1例とし、異なる分類であれば、それぞれ1例として集計した。
† 治験薬投与時から最終評価までに発現した副作用又は重症度及び頻度が投与期中に悪化した治験開始前から存在していた病態

Data source: [資料5.3.3.2.1: P028] Table 14.3.4.2

2.7.6.2.1.5　結論

1) 2～17歳の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。

2)　第1群（12～17歳）の薬物動態プロファイルは、健康成人の薬物動態プロファイルと概して類似していた。しかし、より低年齢の群では、第1群と比較して CL/wt が上昇した一方で、曝露量（Cmax 及び AUC）及び t1/2が減少した。これらの結果から、最も低い年齢群（2～6歳）の小児患者では、用量変更が必要であるかどうかを判断するため、さらなる試験の実施が必要であると考えられた。