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］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.2: P023]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　　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（2～6歳）を対象に、ダプトマイシンを単回投与した際の薬物動態及び安全性の評価／023試験（DAP-PEDS-07-02試験）

治験実施医療機関

米国、4施設

治験期間

2008年6月3日～2008年11月20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（2～6歳）を対象に、ダプトマイシン8 mg/kg を1時間かけて、若しくは10 mg/kg を1時間又は2時間かけて単回静脈内投与した際の薬物動態データを評価する。

【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（2～6歳）を対象に、ダプトマイシン8 mg/kg を1時間かけて、若しくは10 mg/kg を1時間又は2時間かけて単回静脈内投与した際の安全性を評価する。

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2～6歳の小児患者12～24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。2つの群を順に実施した。第1群には6～12例の患者を組み入れ、ダプトマイシン8 mg/kg を1時間かけて投与した。第2群には6～12例の患者を組み入れ、ダプトマイシン10 mg/kg を1時間又は2時間かけて投与することとし、投与時間は第1群（ダプトマイシン

8 mg/kg）の薬物動態データ及び安全性データに基づき決定した。第1群から組入れを開始し［目標例数を2～3歳を2例以上、4～6歳を2例以上とした（第2群でも同様の目標例数とした）］、最初の6例の事後連絡終了後に、治験責任医師及び治験依頼者の医学・薬物動態部門代表者が薬物動態及び安全性データを検討し、12例まで組入れを継続するか否かを判断した。第2群に組み入れた最初の6例の事後連絡終了後に、12例まで組入れを継続するか否かを判断した。

投与後24時間まで、身体所見、バイタルサイン、簡略的な神経学的検査、心電図及び臨床検査等で安全性をモニタリングし、8日目（±2日）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8 mg/kg（第1群）又は10 mg/kg（第2群）を生理食塩液で25 mL の溶液とし、シリンジポンプを用いて1時間かけて単回静脈内投与した。第2群の投与時間は、第1群の薬物動態及び安全性データに基づき1時間に決定した。ダプトマイシン全量を注入するための注入速度は、1時間投与では0.42 mL/min、2時間投与では0.21 mL/min と規定したが、すべての患者が1時間投与であった。

診断／選択基準

2～6歳の男女で、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）を有し、標準的な抗菌薬療法を受けている患者。Schwartz の式で算出した CLcr が80 mL/min/1.73 m^2以上、CPK 値が基準値上限（ULN）の2倍未満とした。

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開始後24時間までの規定した時点で採取した。ダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、Clast、Tlast、AUC0-last、AUC0-∞、Kel、t1/2、Vd/wt、Vss/wt 及び CL/wt 等）を推定した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、簡略的な神経学的検査、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）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。

薬物動態解析はノンコンパートメント法により実施した。個々の患者の濃度対時間プロファイルの解析では実際の検体採取時刻を用いた。薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、Clast、Tlast、AUC0-last、AUC0-∞、Kel、t1/2、Vd/wt、Vss/wt、及び CL/wt）を算出した。

【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について集計した。

2.7.6.2.2.2　　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 2.7.6.2.2-1]及び[表 2.7.6.2.2-2]に示す。

表 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（023 試験）

	第1群 ダプトマイシン8 mg/kg n (%)	第2群 ダプトマイシン10 mg/kg n (%)	合計 n (%)
登録例数	6	6	12
投与完了	6 (100)	6 (100)	12 (100)
試験完了†	6 (100)	6 (100)	12 (100)
† 最終薬物動態検体採取を完了			

Data source: [資料5.3.3.2.2: P023] Table 10.1

表 2.7.6.2.2-2 被験者の背景（023 試験）

	第1群 ダプトマイシン8 mg/kg	第2群 ダプトマイシン10 mg/kg
総被験者数	(N=6)	(N=6)
年齢（歳）		
平均値±標準偏差	3.85 ± 1.880	4.43 ± 1.136
中央値	3.15	4.60
範囲	2.1, 6.5	3.0, 6.2
性別［例数（%）］		
男性	3 (50.0)	4 (66.7)
女性	3 (50.0)	2 (33.3)
人種［例数（%）］		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (83.3)	2 (33.3)
白人	1 (16.7)	3 (50.0)
その他	0	1 (16.7)
BMI (kg/m^2)		
平均値±標準偏差	15.85 ± 1.111	15.72 ± 1.038
中央値	15.75	15.55
範囲	14.6, 17.5	14.1, 17.0
体重（kg）		
平均値±標準偏差	15.87 ± 5.153	17.18 ± 2.796
中央値	14.30	16.00
範囲	11.6, 25.2	14.5, 22.0
身長（cm）		
平均値±標準偏差	99.48 ± 17.540	104.43 ± 8.520
中央値	95.40	103.60
範囲	81.5, 128.2	96.5, 119.3
BMI：体格指数		

Data source: [資料5.3.3.2.2: P023] Table 11.2

2.7.6.2.2.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した患者12例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-3]及び[表 2.7.6.2.2-4]に示す。ダプトマイシンの濃度は、投与開始後急速に上昇し、Cmax の算術平均は、8 mg/kg 及び10 mg/kg でそれぞれ68.42 µg/mL 及び79.18 µg/mL であった。t1/2の算術平均は、2用量間で同程度であり、8 mg/kg 及び10 mg/kg でそれぞれ5.4時間及び5.7時間であった。

同様に、CL/wt と Vd/wt についても2用量間で有意な差はなく、本試験で検討した用量及び年齢群においてダプトマイシンの薬物動態の線形性が示唆された。Cmax 及び AUC は、用量の25%増加（8 mg/kg から10 mg/kg への増加）に伴い、それぞれ約16%及び28%増加した。

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）

薬物動態パラメータ	算術平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数
t1/2 (hr)	5.35	1.41	3.87	4.96	7.51	26.40
Tmax (hr)	0.86	0.27	0.50	1.01	1.08	31.20
Cmax (µg/mL)	68.42	9.33	52.60	72.35	76.60	13.60
Tlast (hr)	16.05	6.17	12.00	12.13	24.03	38.50
Clast (µg/mL)	7.76	2.26	5.03	7.49	10.70	29.10
AUC0-last (µg·hr/mL)	371.43	111.04	269.00	322.87	518.87	29.90
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	429.14	113.01	309.44	396.39	569.70	26.30
Vd/wt (mL/kg)	142.30	12.28	129.22	139.73	157.71	8.60
CL/wt (mL/hr/kg)	19.47	5.01	13.48	19.80	25.85	25.70
Vss/wt (mL/kg)	135.67	8.69	121.90	137.34	144.32	6.40
MRT0-last (hr)	4.98	1.81	3.74	3.86	7.61	36.30
MRT0-∞ (hr)	7.38	2.06	5.58	6.59	10.65	27.90

Data source: [資料5.3.3.2.2: P023] Table 11.3

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）

薬物動態パラメータ	算術平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数
t1/2 (hr)	5.67	0.62	4.42	5.87	6.06	11.00
Tmax (hr)	1.04	0.04	1.00	1.03	1.08	3.50
Cmax (µg/mL)	79.18	10.17	66.00	83.35	88.30	12.80
Tlast (hr)	20.89	5.05	11.53	23.51	24.17	24.20
Clast (µg/mL)	5.68	2.60	3.12	5.15	10.10	45.80
AUC0-last (µg·hr/mL)	504.82	139.27	350.13	461.67	693.13	27.60
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	549.70	139.35	414.48	506.59	740.90	25.40
Vd/wt (mL/kg)	154.80	32.98	118.09	154.05	200.36	21.30
CL/wt (mL/hr/kg)	19.14	4.51	13.50	19.89	24.13	23.60
Vss/wt (mL/kg)	144.62	28.26	114.49	141.89	185.50	19.50
MRT0-last (hr)	5.89	1.16	3.70	6.32	6.84	19.60
MRT0-∞ (hr)	7.68	0.94	5.83	7.96	8.48	12.20

Data source: [資料5.3.3.2.2: P023] Table 11.4

2.7.6.2.2.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全患者12例を安全性解析対象集団に含めた。2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg 又は10 mg/kg を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。第2群の1例で重篤な有害事象（肛径部膿瘍）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。詳細については、[2.7.4.2 項]を参照すること。死亡及び有害事象による中止はなかった。

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及び副作用発現例数を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-5]及び[表 2.7.6.2.2-6]に示す。12例中、第1群の2例及び第2群の4例の合計6例に1件以上の有害事象が報告され、そのうち第2群の2例で副作用が報告された。これらの有害事象はすべて軽度から中等度であった。最も

よくみられた有害事象は扁桃肥大で、第2群の患者6例中2例で報告された。

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。

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）

有害事象	第1群 ダプトマイシン8 mg/kg	第2群 ダプトマイシン10 mg/kg
総被験者数	(N=6)	(N=6)
1件以上の有害事象†を発現した例数	2 (33.3)	4 (66.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3)
咳嗽	0	1 (16.7)
扁桃肥大	0	2 (33.3)
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1 (16.7)
カテーテル合併症	0	1 (16.7)
易刺激性	1 (16.7)	0
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛	0	1 (16.7)
感覚鈍麻	1 (16.7)	0
耳および迷路障害	0	1 (16.7)
耳垢栓塞	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)
肛径部膿瘍	0	1 (16.7)
臨床検査	0	1 (16.7)
体温上昇	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0
四肢痛	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	1 (16.7)
そう痒症	0	1 (16.7)
血管障害	0	1 (16.7)
静脈炎	0	1 (16.7)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.11.0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5.3.3.2.2: P023] Table 12.2

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）

副作用	第1群 ダプトマイシン8 mg/kg	第2群 ダプトマイシン10 mg/kg
総被験者数	(N=6)	(N=6)
1件以上の副作用†を発現した例数	0	2 (33.3)
神経系障害	0	1 (16.7)
頭痛	0	1 (16.7)
血管障害	0	1 (16.7)
静脈炎	0	1 (16.7)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.11.0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5.3.3.2.2: P023] Table 14.3.1.4

2.7.6.2.2.5　結論

1) 2～6歳の小児患者にダプトマイシン8 mg/kg 又は10 mg/kg を単回静脈内投与した際、安全であり、忍容性は良好であった。
2) ダプトマイシンの薬物動態は、本試験で検討した用量範囲において線形であると考えられた。

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］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.3: P018]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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）を受けている小児患者（生後3～24ヵ月）を対象に、ダプトマイシンを単回投与した際の薬物動態及び安全性の評価／018試験（DAP-PEDS-09-01試験）

治験実施医療機関

米国、7施設

治験期間

2010年1月13日～2012年3月20日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

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）を受けている小児患者（生後3～24ヵ月）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薬物動態データを評価する。

【副次目的】

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）を受けている小児患者（生後3～24ヵ月）にダプトマイシンを30分かけて単回静脈内投与した際の安全性を評価する。

試験デザイン

本試験は、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18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。第1群では生後13～24ヵ月の小児患者にダプトマイシン6 mg/kg、第2群では生後7～12ヵ月の小児患者にダプトマイシン4 mg/kg、第3群では生後3～6ヵ月の小児患者に4 mg/kg を30分かけて単回静脈内

投与した。

投与後24時間まで、身体所見、バイタルサイン、簡略的な神経学的評価、心電図及び臨床検査等で安全性をモニタリングし、8日目（±2日）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（第2群及び第3群）又は6 mg/kg（第1群）を生理食塩液で25 mL の溶液とし、30分かけて単回静脈内投与した。注入速度は、約0.83 mL/min とした。

診断／選択基準

生後3～24ヵ月の男女で、細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の予防投与を含む）を受けている患者。Schwartz の式で算出した CLcr が80 mL/min/1.73 m^2以上、CPK 値が ULN の2倍未満とした。

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開始後12時間までの規定した時点で採取した。ダプトマイシンの血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、Clast、Tlast、AUC0-last、AUC0-∞、t1/2、Kel、Vd/wt、Vss/wt 及び CL/wt 等）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、神経学的検査、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。

薬物動態解析は、ノンコンパートメント法により実施した。個々の患者の濃度対時間プロファイルの解析では実際の検体採取時刻を用いた。

薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、Clast、Tlast、AUC0-last、AUC0-∞、Kel、t1/2、Vd/wt、Vss/wt 及び CL/wt 等）を算出した。

【安全性】

安全性解析では、有害事象を要約するとともに、臨床検査データ及びバイタルサイン測定値の

ベースラインからの変化量について集計した。

2.7.6.2.3.2　　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 2.7.6.2.3-1]及び[表 2.7.6.2.3-2]に示す。

表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（018 試験）

	第1群 （生後13～24ヵ月） ダプトマイシン 6 mg/kg	第2群 （生後7～12ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg	第3群 （生後3～6ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg	合計
登録例数	13	9	10	32
安全性解析対象†	7	8	9	24
治験薬投与［n（%）］				
投与完了	7 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	24 (100.0)
試験［n（%）］				
試験中止	0 (0.0)	1 (12.5)‡	0 (0.0)	1 (4.2)
最終薬物動態測定用検体採取完了	7 (100.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	23 (95.8)

† 治験薬の投与を受けたすべての患者
‡ 患者1例が親の判断により治験薬投与後に試験を中止した。

Data source: [資料5.3.3.2.3: P018] Table 10-1

表 2.7.6.2.3-2 被験者の背景（018 試験）

	第1群 （生後13～24ヵ月） ダプトマイシン 6 mg/kg	第2群 （生後7～12ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg	第3群 （生後3～6ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg	合計
治験薬投与例数	(N=7)	(N=8)	(N=9)	(N=24)
年齢（月）				
平均値（標準偏差）	19.46 (1.459)	9.80 (1.708)	4.79 (1.374)	10.74 (6.276)
中央値	19.90	10.65	4.80	9.75
範囲	16.2, 20.4	7.2, 11.2	3.2, 6.7	3.2, 20.4
性別［n（%）］				
女性	3 (42.9)	4 (50.0)	8 (88.9)	15 (62.5)
男性	4 (57.1)	4 (50.0)	1 (11.1)	9 (37.5)
人種［n（%）］				
白人	2 (28.6)	5 (62.5)	7 (77.8)	14 (58.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (57.1)	2 (25.0)	1 (11.1)	7 (29.2)
ハワイ原住民又は その他の太平洋諸島の住民	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
アメリカンインディアン又は アラスカ原住民	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)
その他	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
BMI (kg/m^2)				
平均値（標準偏差）	17.76 (1.813)	17.12 (2.074)	16.43 (1.571)	17.05 (1.826)
中央値	17.85	17.25	16.09	17.53
範囲	14.4, 20.7	13.1, 19.4	14.5, 19.0	13.1, 20.7

BMI：体格指数

Data source: [資料5.3.3.2.3: P018] Table 11-2

2.7.6.2.3.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した患者19例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。第1群及び第3群でそれぞれ患者2例並びに第2群の患者1例が、検体採取ポイントが不十分であった又は異常な薬物動態プロファイルを示したため、記述統計量からは除外した。生後13～24ヵ月、7～12ヵ月及び3～6ヵ月の小児患者にダプトマイシン6 mg/kg 又は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を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-3]、[表 2.7.6.2.3-4]及び[表 2.7.6.2.3-5]に示す。第1群（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 Cmax の算術平均は67.0 µg/mL であった。AUC0-∞の算術平均は281.5 µg·hr/mL で、成人で同じ用量を投与した際の値より顕著に小さかった。CL/wt の算術平均は21.76 mL/hr/kg と高く、正常な腎機能の成人の値の約2倍であった。成人と比べ、t1/2の算術平均は短かったが（4.41時間）、Vss/wt の算術平均は大きかった（121.7 mL/kg）。

第2群（生後7～12ヵ月）及び第3群（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薬物動態は類似していた。Cmax の算術平均はそれぞれ、37.1 µg/mL 及び38.7 µg/mL であった（第2群及び第3群いずれも Tmax の中央値は0.53時間）。また、第2群及び第3群の AUC0-∞の算術平均は類似しており（それぞれ219.3 µg·hr/mL 及び215.0 µg·hr/mL）、成人に同じ用量を投与した際の値よりもかなり小さかった。CL/wt の算術平均は

それぞれ、19.63 mL/hr/kg 及び19.72 mL/hr/kg で、第1群と比べてわずかに低く、成人と比べて高かった。Vss/wt の算術平均は類似していたが（それぞれ134.9 mL/kg 及び127.7 mL/kg）、第1群と比べるとわずかに増加、成人と比べると大きく増加した。第2群及び第3群の t1/2の算術平均は類似しており（それぞれ5.45時間及び 5.10時間）、第1群と比べやや長かったが、成人と比べると短かった。

成人及び年長児と比べ、生後3～24ヵ月の小児患者では CL/wt は高く、t1/2は短く、AUC は小さかった。したがって、適切な曝露量及び十分な有効性を確保するため、用量調整が必要とされる。

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）

薬物動態パラメータ	算術平均	SD	算術平均による%CV	最小値	中央値	最大値	GM	GM による%CV
t1/2 (hr)	4.41	0.94	21.42	3.12	4.31	5.62	4.32	22.52
Tmax (hr)	0.66	0.26	38.94	0.50	0.55	1.12	0.63	33.43
Cmax (µg/mL)	67.0	14.5	21.7	56.3	60.8	92.3	65.9	19.8
Vss/wt (mL/kg)	121.7	30.7	25.2	81.6	123.8	166.7	118.6	26.2
CL/wt (mL/hr/kg)	21.76	2.99	13.72	16.73	23.08	24.11	21.57	14.98
Vd/wt (mL/kg)	138.0	34.7	25.2	96.4	140.3	190.2	134.6	25.4
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	281.5	44.5	15.8	252.6	260.0	358.6	278.9	14.7
AUC0-last (µg·hr/mL)	238.8	25.9	10.8	215.7	223.3	272.8	237.7	10.7
MRT0-∞ (hr)	5.62	1.30	23.06	3.81	5.45	7.10	5.50	24.79
Clast (µg/mL)	6.52	3.11	47.64	4.48	5.30	12.00	6.08	40.95
Tlast (hr)	12.54	2.42	19.26	10.02	12.02	16.57	12.37	18.32
SD：標準偏差、GM：幾何平均、CV：変動係数								

Data source: [資料5.3.3.2.3: P018] Table 11-3

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）

薬物動態パラメータ	算術平均	SD	算術平均による%CV	最小値	中央値	最大値	GM	GM による%CV
t1/2 (hr)	5.45	1.13	20.81	4.45	5.05	7.59	5.36	19.37
Tmax (hr)	0.59	0.20	32.94	0.50	0.53	1.03	0.57	26.77
Cmax (µg/mL)	37.1	12.6	33.9	21.2	35.4	58.1	35.2	36.4
Vss/wt (mL/kg)	134.9	28.6	21.2	99.3	129.5	173.8	132.3	21.6
CL/wt (mL/hr/kg)	19.63	5.76	29.32	11.61	19.38	29.91	18.92	30.22
Vd/wt (mL/kg)	149.5	34.6	23.1	107.0	141.3	203.9	146.2	23.4
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	219.3	66.8	30.5	133.1	206.4	343.6	211.1	30.4
AUC0-last (µg·hr/mL)	170.3	43.3	25.4	111.4	164.6	251.4	165.8	25.2
MRT0-∞ (hr)	7.2	1.9	26.1	5.5	6.7	10.8	7.0	24.2
Clast (µg/mL)	5.94	2.33	39.26	3.18	5.20	10.00	5.57	40.07
Tlast (hr)	11.87	0.35	2.93	11.08	12.00	12.02	11.87	3.01
SD：標準偏差、GM：幾何平均、CV：変動係数								

Data source: [資料5.3.3.2.3: P018] Table 11-4

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）

薬物動態パラメータ	算術平均	SD	算術平均による%CV	最小値	中央値	最大値	GM	GM による%CV
t1/2 (hr)	5.10	1.17	22.99	3.39	5.17	6.60	4.98	24.12
Tmax (hr)	0.53	0.02	3.09	0.50	0.53	0.55	0.53	3.10
Cmax (µg/mL)	38.7	5.2	13.5	33.1	36.8	47.9	38.5	13.0
Vss/wt (mL/kg)	127.7	11.7	9.2	106.0	129.0	142.8	127.2	9.5
CL/wt (mL/hr/kg)	19.72	5.46	27.68	11.51	18.85	29.13	19.06	29.36
Vd/wt (mL/kg)	137.4	13.4	9.8	109.7	138.2	152.4	136.8	10.5
AUC0-∞ (µg·hr/mL)	215.0	68.3	31.8	137.3	210.6	347.5	206.7	30.5
AUC0-last (µg·hr/mL)	166.0	44.9	27.0	97.2	167.0	246.5	160.7	28.6
MRT0-∞ (hr)	6.86	1.71	24.85	4.52	6.96	9.21	6.68	25.88
Clast (µg/mL)	6.44	2.43	37.68	3.54	5.66	10.60	6.06	39.12
Tlast (hr)	11.18	2.27	20.30	6.03	12.00	12.18	10.90	26.55
SD：標準偏差、GM：幾何平均、CV：変動係数								

Data source: [資料5.3.3.2.3: P018] Table 11-5

2.7.6.2.3.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全患者24例を安全性解析対象集団に含めた。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分かけて単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。第2群の患者1例で発熱の重篤な有害事象が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。当該事象は入院により重篤と判定され、処置後回復した。詳細については、[2.7.4.2 項]を参照すること。死亡及び有害事象による中止はなかった。

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及び副作用発現例数を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-6]及び[表 2.7.6.2.3-7]に示す。24例中11例で有害事象が報告された。第2群では6例で報告され、第1群（2例）及び第3群（3例）よりも発現割合が高かったが、各群の被験者数が少ないため、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。最もよくみられた有害事象は、血中 CPK 増加3例、便秘2例、生歯2例及び発熱2例であった。24例中3例で副作用が報告され、その内訳は血中 CPK 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例、血中 CPK 増加が1例、発疹が1例で、いずれも第2群で報告された。

臨床検査値の有害事象を除く臨床検査、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 超及びベースラインの3倍を超える CPK 値を示した患者はいなかった。

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）

有害事象	第1群（生後13～24ヵ月）ダプトマイシン 6 mg/kg (N=7) n (%)	第2群（生後7～12ヵ月）ダプトマイシン 4 mg/kg (N=8) n (%)	第3群（生後3～6ヵ月）ダプトマイシン 4 mg/kg (N=9) n (%)	合計 (N=24) n (%)
1件以上の有害事象†を発現した例数	2 (28.6)	6 (75.0)	3 (33.3)	11 (45.8)
臨床検査	0 (0.0)	4 (50.0)	1 (11.1)	5 (20.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (12.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)
尿量減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.7)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (8.3)
生歯	1 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.3)
下痢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
おむつ皮膚炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
発疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
全身障害および投与局所様態	1 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.3)
発熱	1 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.3)
易刺激性	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
中耳炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
過小食	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.12.0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5.3.3.2.3: P018] Table 12-5

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）

副作用	第1群（生後13～24ヵ月） ダプトマイシン 6 mg/kg (N=7) n (%)	第2群（生後7～12ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg (N=8) n (%)	第3群（生後3～6ヵ月） ダプトマイシン 4 mg/kg (N=9) n (%)	合計 (N=24) n (%)
1件以上の副作用†を発現した例数	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (12.5)
臨床検査	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
発疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)

器官別大分類及び基本語は MedDRA ver.12.0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5.3.3.2.3: P018] Table 12-6

2.7.6.2.3.5　結論

1) 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分かけて単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 成人及び年長児と比べ、生後3～24ヵ月の小児患者では CL/wt は高く、t1/2は短く、AUC は小さかった。したがって、適切な曝露量及び十分な有効性を確保するため、用量調整が必要とされる。

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

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］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1　　試験方法の概要

治験実施計画書標題／番号

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歳の小児患者を対象としたダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態の評価／017試験（DAP-PEDS-07-03試験）

実施医療機関

海外多施設共同（米国及びインドの計30施設）

インドでは、地域の規制要件により7歳以上の被験者（年齢群1及び2）のみを組み入れた。

治験期間

2008年9月3日（第1症例の組入れ日）～2013年10月11日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅳ相

投与期間

最長14日間

目的

【主要目的】

- 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歳の小児患者を対象に、年齢に基づく用量のダプトマイシンを最長14日間静脈内投与した際の安全性を標準治療と比較評価する。

【副次目的】

- グラム陽性菌による cSSTI を有する1～17歳の小児患者を対象に、年齢に基づく用量のダプトマイシンを最長14日間静脈内投与した際の有効性を標準治療と比較評価し、ノンコンパートメント法及び母集団薬物動態解析に基づいて、薬物動態を評価する。

治験デザイン

017試験は、グラム陽性菌による cSSTI を有する1～17歳の小児患者を対象にダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、

評価者盲検†、比較試験である。被験者は年齢群で層別し、ダプトマイシン又は標準治療に2：1の比で無作為に割り付けた。被験者には、年齢群別に指定された用量のダプトマイシン又は標準治療を最長14日間投与した。明らかな臨床的改善と経口抗菌薬に対する病原菌の感受性が示された場合、治験薬の静脈内投与を終了し、経口治験薬投与への切替えが可能であった。経口治験薬の選択は、治験担当医師の判断に基づいた。各年齢層の組入れは、7歳以上の被験者（年齢群1及び2）から開始し、その後、治験実施計画書を改訂し段階的に1～6歳の被験者（年齢群3及び4）を組入れ対象に加えた。7歳以上の小児（年齢群1及び2）で得られた安全性及び臨床データは、1～6歳の被験者（年齢群3及び4）への組入れ拡大を支持していた。さらに組入れ対象年齢の下限を生後3ヵ月以上に拡大するために治験実施計画書を改訂したが、データモニタリング委員会（DMC）は、生後3ヵ月以上の小児の組入れ開始前に新たな非臨床データを評価した結果、ベネフィット／リスク比を鑑み、組入れ対象被験者の年齢の下限は1歳のままとすることを勧告した。この勧告を踏まえ、1歳未満の被験者の組入れを開始しないまま試験を終了する旨を米国食品医薬品局（FDA）に申し出、合意が得られたため、本試験には、生後3ヵ月～1歳未満の被験者は組み入れられなかった。

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

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

<u>用法・用量</u>

- ダプトマイシン群

  ダプトマイシンを生理食塩液（7～17歳：50 mL、1～6歳：25 mL）に溶解し、年齢群に応じて以下の用量を投与した。

年齢群1：12～17歳	5 mg/kg を1日1回30分かけて静脈内投与
年齢群2： 7～11歳	7 mg/kg を1日1回30分かけて静脈内投与
年齢群3： 2～ 6歳	9 mg/kg を1日1回60分かけて静脈内投与
年齢群4： 1～ 2歳未満	10 mg/kg を1日1回60分かけて静脈内投与

- 標準治療群

  推奨される標準治療は、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）とし、治験担当医師が適切と判断した標準治療を対照薬として静脈内投与した。

主な診断／選択基準

グラム陽性菌による cSSTI の診断又は疑いにより、抗菌薬治療の静脈内投与を受けている1～17歳の男性又は女性で、cSSTI 関連の臨床徴候及び症状［疼痛、触診に対する圧痛、口腔内体温>37.5°C（99.5°F）、直腸、前額部若しくは鼓膜体温>38°C（100.4°F）、白血球数>12,000/mm^3若しくは桿状核球≥10%、腫脹若しくは硬結、紅斑（創傷若しくは膿瘍の境界から>1 cm）、又は膿生成のうち、3項目以上］を有し、腎機能障害［推定クレアチニンクリアランス（CLcr）：<80 mL/min/1.73 m^2］がない被験者を対象とした。

評価基準

【有効性】

有効性評価は、臨床効果をベースライン時、投与期間中及び投与後観察期における感染症の臨床所見に基づき評価し、細菌学的効果を培養検査に基づき評価した。また、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果に基づき、総合治療効果を評価した。

- 臨床効果

  臨床効果（盲検治験担当医師判定）（blinded evaluator's assessment of clinical response）

  盲検治験担当医師が治験薬投与開始前の主要感染部位の症状及び徴候を、EOT 及び TOC 時の症状及び徴候と比較し、治癒、改善、治癒せず又は判定不能の4段階で判定した。治癒及び改善を有効とした。

  臨床効果（治験依頼者判定）（Sponsor-defined Clinical Outcome）

  TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）に基づき、盲検治験依頼者医学専門家（blinded medical monitor）†が有効性評価に影響を及ぼす可能性のある因子（治療的処置、治験薬以外の有効な抗菌薬など）因子を踏まえて、有効、無効又は評価不能の3段階で判定した。
- 細菌学的効果

  原因菌別の細菌学的効果

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

  被験者別の細菌学的効果

  被験者のすべてのベースライン時原因菌に対する原因菌別の細菌学的効果及び治験薬投与開始後のグラム陽性菌の重複感染の有無に基づき、有効、無効、判定不能の3段階で判定した。
- 総合治療効果

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

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

【安全性】

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血清 CPK 値を含む）、身体所見及び神経学的所見の変

化、並びにバイタルサインのモニタリングによってダプトマイシンの安全性を、治験薬の初回投与から最終追跡来院までの全試験期間について評価した。盲検治験依頼者医学専門家は、有害事象を示唆するパラメータが正しく評価され、程度及び因果関係が適切に分類されているか安全性パラメータを確認した。

統計計画及び解析

本試験では正式な仮説検定は計画されず、記述統計量を用いて投与群間の差を評価した。

解析対象集団

安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与され、投与後の安全性評価データを有するすべての被験者 無作為割付の内容にかかわらず、実際に投与された治験薬に基づき、集計された
有効性解析対象集団	無作為割付の内容に基づき、集計された
ITT 集団	無作為化され、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
MITT 集団	ITT 集団のうち、ベースライン時の培養によりグラム陽性菌を有する被験者
CE 集団	ITT 集団のうち、以下の基準に合致した被験者 ・試験対象感染症に関する臨床基準に合致した（cSSTI の確定例） ・治験薬を無作為化内容（種類、用量）どおり投与された ・治験薬（静注治験薬＋経口治験薬）を3日間以上投与、または3日未満の投与かつ「無効」と判定された ・TOC 時に臨床効果の評価で「判定不能」と判定されていない ・有効な抗菌薬（治験薬以外）を投与されていない ・主要感染部位に対する根治的外科処置を受けていない
ME 集団	CE 集団のうち、ベースライン時にグラム陽性菌が培養された被験者
PK 集団	ダプトマイシン薬物動態測定用検体を採取した被験者

【有効性】

本試験では、有効性の評価は副次評価項目であった。副次評価項目は、ITT 集団、MITT 集団、CE 集団又は ME 集団を対象に解析したが、臨床効果については ITT 集団における解析結果を、細菌学的効果については MITT 集団における解析結果を主として提示した。

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

【安全性】

本試験の主要目的は、安全性解析対象集団における安全性を評価することであった。すべての安全性パラメータの臨床的検討と解釈により、安全性を評価した。安全性データは、投与群別、年齢群別に集計した。

【薬物動態】

薬物動態解析はノンコンパートメント法により実施し、以下のパラメータを算出した。薬物動態

パラメータのうち、AUC は直線対数台形法（Linear up/Log down 法）を用いた。

2～17歳の被験者（年齢群1～3）では、実測値に基づく Cmax、Cmin、Tmax、AUC0-τ、Day 1に血漿検体が得られた被験者での AUC0-∞、t1/2、CLss、Vss を算出した。1～2歳未満の被験者（年齢群4）では、スパースサンプリングデータしか得られなかったため、時点ごとに被験者から得られた血漿中濃度データの平均値を算出するとともに、別レポートで母集団薬物動態解析を合わせて実施し、薬物動態解析を評価した。

2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.1.2.1　被験者の内訳

017試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

表 2.7.6.3.1-1 被験者の内訳（017 試験）

	全体		1-<2歳		2-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群
無作為割付	263	133	30	15	83	42	75	38	75	38
非投与例 (%)	6 (2 3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (2.6)
投与例	257	132	30	15	81	42	73	38	73	37
IV 投与完了例(%)	247 (96.1)	121 (91.7)	29 (96.7)	14 (93.3)	79 (97 5)	37 (88.1)	69 (94.5)	38 (100.0)	70 (95.9)	32 (86.5)
経口投与切替え例(%)	248 (96.5)	124 (93.9)	30 (100.0)	15 (100.0)	79 (97 5)	38 (90.5)	69 (94.5)	38 (100.0)	70 (95.9)	33 (89.2)
経口投与完了例 (%)	225 (87.5)	116 (87.9)	27 (90.0)	15 (100.0)	67 (82.7)	34 (81.0)	67 (91.8)	37 (97.4)	64 (87.7)	30 (81.1)
TOC 時評価完了例 (%)	236 (91.8)	114 (86.4)	25 (83.3)	13 (86.7)	69 (85 2)	34 (81.0)	69 (94.5)	35 (92.1)	73 (100.0)	32 (86.5)

DAP: daptomycin; SOC: standard of care

2.7.6.3.1.2.2　解析対象集団

017試験の解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

表 2.7.6.3.1-2 解析対象集団の要約（017 試験）

解析対象集団	全体		1-<2歳		2-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群
無作為割付	263	133	30	15	83	42	75	38	75	38
安全性	256	133	30	15	81	42	73	38	72	38
ITT	257	132	30	15	81	42	73	38	73	37
MITT	210	105	27	11	59	32	58	31	66	31
CE	207	99	21	9	60	27	62	34	64	29
ME	167	78	19	7	40	20	50	28	58	23
PK	45	-	30	-	7	-	2	-	6	-

DAP: daptomycin; ITT: intent-to-treat; IV: intravenous; ME: microbiologically evaluable; MITT: modified intent-to-treat; PK: pharmacokinetic; SOC: standard of care

2.7.6.3.1.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 集団において、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。人種別の割合はいずれの投与群でも同様であり（白人：ダプトマイシン群40.5%、標準治療群46.2%、以下同順；アジア人種：32.3%及び31.8%）、男性と女性の被験者が同様に組み入れられた（男性：51.0%及び53.0%）。平均年齢は、ダプトマイシン群8.3歳（範囲：1.1～17.9歳）、標準治療群8.1歳（範囲：1.1～17.7歳）であった。体重、身長及び BMI 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。

cSSTI の診断名の分布は両投与群で同様であった（膿瘍:ダプトマイシン群52.9%、標準治療群54.5%、以下同順、複雑性蜂巣炎： 37.0%及び37.1%、創傷部位の感染：8.2%及び6.8%）。原因菌としてのグラム陽性菌の分布はダプトマイシン群81.7%及び標準治療群79.5%であり、MSSA 及び MRSA の分布も両投与群で同様であった（MSSA：ダプトマイシン群30.4%、標準治療群31.1%、以下同順、MRSA：36.6%及び33.3%）。

2.7.6.3.1.2.4　　曝露期間

ダプトマイシン群の256例、標準治療群の133例が治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬＋経口治験薬）の投与を受けた。ダプトマイシン群の12～17歳（年齢群1）の1例は、割付けどおりに治験薬が投与されず、標準治療（クリンダマイシン）の投与を受けた。標準治療群で使用された主な治療薬は、クリンダマイシン（50.4%）及びバンコマイシン（42.1%）であった。安全性評価集団における曝露期間の中央値は、静注治験薬についてはダプトマイシン群3日（範囲：1～10日）、標準治療群3日（範囲:1～14日）であった。ダプトマイシン群の244/256例（95.3%）、標準治療群の125/133例（94.0%）が、抗菌薬の経口投与に移行した。治験薬の総曝露期間の中央値（静注治験薬＋経口治験薬）は、ダプトマイシン群12日（範囲：1～31日）、標準治療群12日（範囲：1～35日）であった。経口投与された主な抗菌薬は、いずれの投与群でもクリンダマイシンであった。

2.7.6.3.1.3　　有効性の結果

1)　臨床効果

- 主たる解析項目である ITT 集団における TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、ダプトマイシン群88.3%、標準治療群86.4%であり、群間差（95% CI）は2.0%（-5.1, 9.1）であった。この TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。また、TOC 時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は、MITT 集団、CE 集団及び ME 集団でも、各年齢群の投与群間で概して類似していた。
- ITT 集団における TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群91.0%、標準治療群87.0%であり、群間差（95%CI）は4.0%（-2.7, 10.7）であった。この TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。

2)　細菌学的効果

- MITT 集団における TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群90.5%、

標準治療群88.6%であり、群間差（95%CI）は1.9%（-5.4, 9.2）であった。この TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。

- MITT 集団における TOC 時のベースライン時原因菌別の細菌学的効果の有効率は、メチシリン感受性に係わらず、同様であった（MSSA：ダプトマイシン群 95.3%及び標準治療群 91.8 %、MRSA：ダプトマイシン群84.5%及び標準治療群89.1%）。

3)　総合治療効果

ME 集団における TOC 時の総合治療効果の有効率は、ダプトマイシン群97.0%、標準治療群98.7%であり、群間差（95%CI）は-1.7%（-5.3, 1.9）であった。

2.7.6.3.1.4　　薬物動態の結果

ダプトマイシン群の2～17歳の被験者（年齢群1～3）の合計15例及び1～2歳未満の被験者（年齢群4）の30例から少なくとも1つ以上の薬物動態解析用検体が得られ、薬物動態解析対象に含めた。限られたデータから算出したものの、ダプトマイシンの薬物動態パラメータは、これまでの結果と一貫しており、ダプトマイシンのクリアランスは年齢が上がるとともに減少する傾向を示した。例数が少ないため統計学的比較はできないが、t1/2は年齢の高い被験者より年齢の低い被験者で短かった。各年齢群の Cmax の算術平均は62.4～81.9 μg/mL の範囲にあった。t1/2は異なる年齢群で3.8～5.3時間の範囲、定常状態のクリアランスの算術平均は13.3～21.5 mL/hr/kg の範囲にあった。

2.7.6.3.1.5　　安全性の結果

ダプトマイシン群及び標準治療群の有害事象（ダプトマイシン群：38.3%、標準治療群：36.1%）、副作用（ダプトマイシン群：13.7%、標準治療群：16.5%）、重度の有害事象（各投与群2.3%）、重篤な有害事象（各投与群2.3%）、投与中止に至った有害事象（ダプトマイシン群：2.7%、標準治療群：5.3%）の発現割合は同程度であった。本試験の報告期間中に死亡は報告されなかった。

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%）であり[付録 2.7.6.3.1-1]、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[付録 2.7.6.3.1-2]。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。

重篤な副作用は、ダプトマイシン群の12～17歳（年齢群1）の1例で報告された血中 CPK 増加のみであった。当該事象は、治験薬（ダプトマイシン2日間、その後、経口治験薬10日間）投与終了3日後に発現したが、その14日後に回復した[付録 2.7.6.3.1-3]。

MedDRA 標準検索式（SMQ）「横紋筋融解症／ミオパチー」（広域及び狭域）に該当する事象を集計した結果、これらの有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（ダプトマイシン群：5.9%、標準治療群：6.0%）。

臨床検査値のベースラインからの変化量は投与群間で同様であり、各年齢群で明らかな違いは認められなかった。ベースライン後に500 U/L 超又はベースライン時の3倍超の CPK 値を示した被験者の割合は、投与群間で同様であった（ダプトマイシン群：2.0%、標準治療群：1.5%）。バイタルサイ

ン、神経学的検査及び身体検査の所見を評価した結果、安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.3.1.6　　結論

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1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳の小児患者を対象に、ダプトマイシンを年齢に基づく用量（それぞれ、10、9、7、5 mg/kg を1日1回）で最長14日間静脈内投与した結果、以下の結論が得られた。

- ダプトマイシンの投与は、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の治療において標準治療と同様に有効であった。
- 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1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳の小児患者に対するダプトマイシン10、9、7又は5 mg/kg の投与は安全で、忍容性は良好であった。
- 限られたデータから算出したダプトマイシンの薬物動態パラメータは、これまでの結果と一貫しており、ダプトマイシンのクリアランスは年齢とともに減少する傾向を示した。

2.7.6.3.1.7　　付録

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）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
Subjects with At Least One TEAE	**26 (36.1)**	**14 (36.8)**	**17 (23.3)**	**7 (18.4)**	**41 (50.6)**	**16 (38.1)**
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**2 (2.8)**	**0 (0.0)**	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
眼部腫脹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**6 (8.3)**	**4 (10.5)**	**6 (8.2)**	**2 (5.3)**	**14 (17.3)**	**6 (14.3)**
下痢	3 (4.2)	1 (2.6)	3 (4.1)	1 (2.6)	12 (14.8)	4 (9.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (4.9)	1 (2.4)
腹痛	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	**7 (9.7)**	**3 (7.9)**	**7 (9.6)**	**0 (0.0)**	**3 (3.7)**	**1 (2.4)**
発熱	2 (2.8)	0 (0.0)	4 (5.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (2.4)
注入部位疼痛	1 (1.4)	2 (5.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位静脈炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (4.8)**
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	**2 (2.8)**	**3 (7.9)**	**3 (4.1)**	**3 (7.9)**	**5 (6.2)**	**3 (7.1)**
蜂巣炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラリア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
中毒性ショック症候群	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.4)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**7 (8.6)**	**1 (2.4)**
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
擦過傷	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
口腔内損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.2)	1 (2.4)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (8.3)**	**4 (10.5)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**12 (14.8)**	**4 (9.5)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.6)	8 (9.9)	2 (4.8)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
動脈雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中アルブミン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (1.4)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**1 (1.2)**	**1 (2.4)**
高リン酸塩血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
食欲減退	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
高アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (4.2)**	**0 (0.0)**	**3 (4.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.4)**
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
筋痛	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋痙縮	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオパチー	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**7 (9.7)**	**3 (7.9)**	**2 (2.7)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
頭痛	5 (6.9)	3 (7.9)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
蛋白尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**
生殖器病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
月経困難症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (4.2)**	**0 (0.0)**	**2 (2.7)**	**3 (7.9)**	**5 (6.2)**	**1 (2.4)**
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
喘息発作重積	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
喘鳴	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**7 (9.7)**	**2 (5.3)**	**3 (4.1)**	**1 (2.6)**	**9 (11.1)**	**6 (14.3)**
そう痒症	3 (4.2)	1 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.6)	4 (4.9)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (2.5)	2 (4.8)
発疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (4.8)
丘疹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

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）（続き）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
水疱	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
脱毛症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**2 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
Subjects with At Least One TEAE	**14 (46.7)**	**11 (73.3)**	**98 (38.3)**	**48 (36.1)**
血液およびリンパ系障害	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血小板血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	**4 (13.3)**	**2 (13.3)**	**30 (11.7)**	**14 (10.5)**
下痢	0 (0.0)	1 (6.7)	18 (7.0)	7 (5.3)
嘔吐	2 (6.7)	0 (0.0)	7 (2.7)	1 (0.8)
腹痛	1 (3.3)	0 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (1.2)	1 (0.8)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口内炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	**3 (10.0)**	**4 (26.7)**	**20 (7.8)**	**8 (6.0)**
発熱	2 (6.7)	3 (20.0)	10 (3.9)	4 (3.0)
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.5)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.4)	2 (1.5)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
硬結	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
注入部位静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.5)**
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**4 (13.3)**	**6 (40.0)**	**14 (5.5)**	**15 (11.3)**
蜂巣炎	2 (6.7)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (2.3)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (3.3)	1 (6.7)	1 (0.4)	1 (0.8)
真菌感染	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.4)	1 (0.8)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頚部膿瘍	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
性器カンジダ症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
手足口病	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
マラリア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
鼻炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頭部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
中毒性ショック症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**8 (3.1)**	**3 (2.3)**
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
口腔内損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.5)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (3.3)**	**2 (13.3)**	**19 (7.4)**	**11 (8.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3)	2 (13.3)	14 (5.5)	7 (5.3)
血中リン増加	1 (3.3)	1 (6.7)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
動脈雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中アルブミン増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
総蛋白増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿中赤血球	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**	**4 (1.6)**	**3 (2.3)**
高リン酸塩血症	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
高アルブミン血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高蛋白血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**6 (2.3)**	**1 (0.8)**
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**9 (3.5)**	**4 (3.0)**
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.7)	3 (2.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (0.8)**	**0 (0.0)**
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**	**3 (1.2)**	**0 (0.0)**
生殖器病変	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (6.7)**	**1 (6.7)**	**12 (4.7)**	**5 (3.8)**
鼻漏	2 (6.7)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
鼻閉	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
咽頭病変	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
喘息発作重積	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**4 (13.3)**	**3 (20.0)**	**23 (9.0)**	**12 (9.0)**
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.1)	2 (1.5)
おむつ皮膚炎	2 (6.7)	2 (13.3)	2 (0.8)	3 (2.3)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (2.3)
発疹	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.4)	4 (3.0)
丘疹	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)

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）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (0.8)**	**1 (0.8)**
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

Source Data: Listing 16.2.7.1　TEAE: Treatment-Emergent Adverse event
[1] Treatment-Emergent Adverse events that occurred from the time of first dose of study drug through the last study evaluation or pre-existing adverse events that were aggravated in severity or frequency during the dosing period. Adverse events are coded using MedDRA Version 11.0.

Source: [資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.3.1.2

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 ）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
Subjects With At Least One Drug-Related TEAE	**10 (13.9)**	**4 (10.5)**	**4 (5.5)**	**4 (10.5)**	**18 (22.2)**	**9 (21.4)**
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
血小板血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**5 (6.9)**	**1 (2.6)**	**1 (1.4)**	**2 (5.3)**	**11 (13.6)**	**4 (9.5)**
下痢	3 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.6)	10 (12.3)	2 (4.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (2.4)
悪心	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	**1 (1.4)**	**1 (2.6)**	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**
注入部位疼痛	1 (1.4)	1 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.4)**
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**1 (2.4)**
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	**3 (4.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**4 (4.9)**	**2 (4.8)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (2.5)	1 (2.4)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中アルブミン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 ）（続き）

	Age: 12 - 17 yrs		Age: 7 - 11 yrs		Age: 2 - 6 yrs	
	DAP 5 mg/kg (N = 72)	SOC (N = 38)	DAP 7 mg/kg (N = 73)	SOC (N = 38)	DAP 9 mg/kg (N = 81)	SOC (N = 42)
代謝および栄養障害	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**
食欲減退	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
高アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**
生殖器病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (4.2)**	**2 (5.3)**	**1 (1.4)**	**1 (2.6)**	**2 (2.5)**	**3 (7.1)**
そう痒症	2 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (2.4)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
血管障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 ）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
Subjects With At Least One Drug-Related TEAE	**3 (10.0)**	**5 (33.3)**	**35 (13.7)**	**22 (16.5)**
血液およびリンパ系障害	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
血小板血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (6.7)**	**17 (6.6)**	**8 (6.0)**
下痢	0 (0.0)	1 (6.7)	14 (5.5)	4 (3.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.4)	1 (0.8)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**1 (3.3)**	**1 (6.7)**	**4 (1.6)**	**2 (1.5)**
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)
硬結	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**1 (3.3)**	**1 (6.7)**	**1 (0.4)**	**3 (2.3)**
蜂巣炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	**1 (3.3)**	**2 (13.3)**	**8 (3.1)**	**5 (3.8)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3)	1 (6.7)	5 (2.0)	3 (2.3)
血中リン増加	1 (3.3)	1 (6.7)	2 (0.8)	1 (0.8)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
血中アルブミン増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
総蛋白増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

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 ）（続き）

	Age: 1 - <2 yrs		Total	
	DAP 10 mg/kg (N = 30)	SOC (N = 15)	DAP (N = 256)	SOC (N = 133)
代謝および栄養障害	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**	**3 (1.2)**	**1 (0.8)**
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)
高リン酸塩血症	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
高アルブミン血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高蛋白血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
生殖器病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (3.3)**	**1 (6.7)**	**7 (2.7)**	**7 (5.3)**
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.5)
おむつ皮膚炎	1 (3.3)	1 (6.7)	1 (0.4)	1 (0.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血管障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

Source Data: Listing 16.2.7.1　TEAE: Treatment-Emergent Adverse event

[1] Treatment-Emergent Adverse Events that occurred from the time of first dose of study drug through the last study evaluation or pre-existing adverse events that were aggravated in severity or frequency during the dosing period. A drug-related AE is an AE that is deemed by the investigator as possibly related or related to study drug, or if relationship is missing. Adverse events are coded using MedDRA Version 11.0.

Source: [資料5.3.5.1.1: P017] Table 14.3.1.4

付録 2.7.6.3.1-3　　重篤な副作用発現例の叙述（017 試験）

ダプトマイシン群

1)　割付番号[redacted]

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：血中クレアチンホスホキナーゼ増加（たぶんあり）

(1)　患者背景

病歴：なし

併用薬：イブプロフェン、フェキソフェナジン、プロプラノロール、ナプロキセン、オセルタミビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]性、1[redacted]歳）は、下肢の蜂巣炎（ベースラインの原因菌：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌）のため、ダプトマイシン（1日1回、5 mg/kg）を2日間、静脈内投与された。翌日、経口治験薬（セファレキシン500 mg 1日3回）による治療に切り替えた。被験者は経口治験薬を10日間、合計30回投与された。

経口治験薬投与終了3日後、被験者は血中 CPK が6036 U/L、ALT が58 U/L 及び AST が135 U/L にそれぞれ増加した。経口治験薬投与終了5日後、治験担当医の診察を受け、被験者は腕と脚の衰弱を否定した。また、被験者はフットボール選手であり、経口治験薬投与終了2日後にフットボールの試合に参加したことを報告した。経口治験薬投与終了5日後の検査結果では、CPK 1563 U/L、ALT 52 U/L、AST 96 U/L であった。 経口治験薬投与終了8日後、CPK は439 U/L であった。 経口治験薬投与終了13日後、ALT 及び AST の値は正常範囲内に戻った。経口治験薬投与終了17日後、CPK の値は170 U/L であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復と判断された。

治験担当医師は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、重篤で重度の事象であり、治験薬との因果関係はたぶんありと判断した。治験薬に対する処置はなかった。

	基準値	ベースライン	経口治験薬投与終了3日後	経口治験薬投与終了5日後	経口治験薬投与終了8日後	経口治験薬投与終了13日後	経口治験薬投与終了17日後
CPK (U/L)	72-367	73	6036	1563	439	-	170
ALT (U/L)	27-42	-	58	52	-	29	-
AST (U/L)	13-30	-	135	96	-	29	-