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］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題／番号

S. aureus による菌血症を有する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及び有効性の標準治療との比較評価／005試験（DAP-PEDBAC-11-02試験）

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計11ヵ国の計25施設）

治験期間

2013年3月6日（第1症例の組入れ日）～2016年1月20日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅳ相

投与期間

治験実施計画書に定められた特別な状況§を除き、最長42日間

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

† 各地域の事情に応じて、自宅での投与も一部可能であった。経口投与への切替えは推奨されなかったが、治験実施医療機関の治療方針により可能な場合は許容した。
‡ 骨髄炎を伴う複雑性菌血症の患者は、治験依頼者医学専門家との相談の上、静脈内投与の投与期間を短縮する（7日間未満）ことも可能であった。
§ 12歳未満の小児患者で、静脈内投与を開始後に複雑性菌血症に分類された患者、及びDay 28までに効果が認められたが、追加の静脈内投与が必要である患者は、治療のベネフィットが潜在的な安全性リスクを上回る場合はダプトマイシン又は標準治療薬の静脈内投与を継続することができた。

目的

【主要目的】

- 菌血症を有する1～17歳の小児患者を対象に、ダプトマイシンを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】

- *S. aureus* による菌血症を有する1～17歳の小児患者を対象に、ダプトマイシンを静脈内投与した際の有効性を標準治療と比較する。
- 菌血症を有する1～17歳の小児患者を対象に、曝露-応答関係について探索するため、投与前

（Ctrough）及び投与後（Cmax）のダプトマイシンの血漿中濃度を測定し、曝露量を決定する。

治験デザイン

005試験は、*S. aureus* による菌血症を有する1～17歳の小児患者を対象にダプトマイシンの静脈内投与の安全性及び有効性を標準治療と比較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。被験者を年齢群で層別し、ダプトマイシン又は標準治療に2：1の比で無作為に割り付けた。また、Day 5～7までに被験者を複雑性菌血症‡又は非複雑性菌血症‡に分類し、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薬を、菌血症の分類に応じて5～42日間投与した。4歳以上の被験者から組入れを開始し、データモニタリング委員会（DMC）による安全性データの検討後、2～3歳の被験者を組入れ対象に加えた。DMC からの勧告から治験実施計画書の改訂を行い、組入れ可能な年齢を1歳まで引き下げた。

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

‡ 菌血症の分類
- 複雑性菌血症：治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が *S. aureus* 陽性、治験薬投与開始後72時間の発熱、感染巣の転移、心内膜炎、化膿性関節炎若しくは骨髄炎、深部組織膿瘍、又は埋め込み型の人工物に伴う感染のいずれかに該当した菌血症
- 非複雑性菌血症：治験薬投与開始後2～4日に採取した検体の培養結果が *S. aureus* 陽性でなく、治験薬投与開始後72時間の発熱なし、かつ感染巣の転移及び心内膜炎が認められず、埋め込み型の人工物を有さない菌血症

用法・用量

- 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）で溶解し、年齢群に応じて以下の用量で投与した。

年齢群1：12～17歳	7 mg/kg を1日1回30分かけて静脈内投与
年齢群2： 7～11歳	9 mg/kg を1日1回30分かけて静脈内投与
年齢群3： 1～ 6歳	12 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、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とし、治験担当医師が適

切と判断した標準治療を静脈内投与した。

主な診断／選択基準

1～17歳の男性又は女性の *S.aureus* による菌血症の確定例又は疑い例で、腎機能障害［推定クレアチニンクリアランス（CLcr）：<50 mL/min/1.73 m^2］がない被験者を対象とした。

- 確定例：
  スクリーニング時（治験薬初回投与前72時間以内）の血液培養にて、従来の培養方法又は迅速診断検査によって少なくとも1つの血液培養用ボトルから *S. aureus* が同定された被験者。
- 疑い例：
  予備的血液培養にて、グラム染色によりクラスター形成のグラム陽性球菌が検出されたことから、ブドウ球菌感染が示唆された被験者。試験組入れ後の最終血液培養検査で、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CoNS）のみが認められた場合は、別の日に採取した、又は同じ微生物が認められた別の部位から採取した複数の培養で持続性菌血症が認められた高リスク患者（免疫不全の小児、癌患者、感染源となる可能性がある抜去予定のない医療機器／静注用カテーテルを装着した患者など）のみ試験を継続した。

評価基準

【有効性】

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

- 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。
- 細菌学的効果

  原因菌別の細菌学的効果：治験依頼者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、判定不能の5段階に分類した。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：被験者ごとにベースライン時に認められたすべての原因菌について、原因菌別に細菌学的効果を評価した上で、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（盲検治験担当医師判定）及び細菌学的効果がいずれも有効であった場合、総合治療効果を有効とした。

【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。

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（ダプトマイシン又は標準治療）を静脈内投与されたすべての被験者 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
ITT 集団	治験薬の投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての被験者 無作為割付の内容に基づき、集計された
MITT 集団	無作為化され、治験薬の投与を1回以上受け、かつ、ベースライン時に対象感染症に関する臨床基準［血液培養で *S. aureus* 陽性、高リスク患者において血液培養で CoNS 陽性、又は菌血症の疑い例（ベースライン時にグラム染色でグラム陽性菌が検出）］に合致したすべての被験者
mMITT 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時に *S. aureus* 菌血症が確認された被験者
CE 集団	mMITT 集団のうち、評価に関連する特定の基準に合致した被験者 ・治験薬を無作為化内容どおり投与された ・治験薬を適切な期間投与された ・TOC 時に臨床効果及び細菌学的効果の評価で「判定不能」と判定されていない ・有効な全身性抗菌薬（治験薬以外）をベースライン時に（治験薬の初回投与前96時間以内に72時間超）投与されていない ・有効な全身性抗菌薬（治験薬以外）を治験薬の初回投与から TOC 時まで投与されていない
曝露応答集団	ダプトマイシンの血漿中濃度のピーク値又はトラフ値データがあるすべての被験者

【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 MITT 集団、mMITT 集団及び CE 集団を対象に解析したが、mMITT 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（盲検治験担当医師判定）、被験者別の細菌学的効果、原因菌別の細菌学的効果及び総合治療効果の有効率について、群間差の95%CI を算出した。副次評価項目は、投与群別、年齢群別に解析した。また、ベースライン時の原因菌（MSSA、MRSA）別、菌血症の分類（複雑性、非複雑性）別及び投与方法（静注治験薬のみ、静注治験薬＋経口治験薬）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評価であった。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／曝露―応答解析】

ダプトマイシンを投与した被験者の Day3、4、5及び6のダプトマイシンの静脈内投与前［投与直前（Ctrough）］及び投与終了時（Cmax）の血漿中濃度を測定した。すべての年齢群での曝露－応答安全性解析を探索的に行うため、Day 3～6に測定した Cmax 及び Ctrough をダプトマイシンの曝露量とした。各被験者の Cmax 及び Ctrough と CPK 値との関係をグラフで評価した。SMQ「末梢性ニューロパチー」及び SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー」が認められた全被験者の Cmax 及び Ctrough を評価した。

2.7.6.3.2.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.2.2.1　　被験者の内訳

005試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

表 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳（005 試験）

	全体		1-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群
無作為割付	55	27	22	11	19	9	14	7
非投与例	0	1	0	1	0	0	0	0
投与例	55	26	22	10	19	9	14	7
IV 投与完了例	47 (85.5%)	23 (88.5%)	18 (81.8%)	10 (100.0%)	17 (89.5%)	8 (88.9%)	12 (85.7%)	5 (71.4%)
経口投与切替え例	32 (58.2%)	16 (61.5%)	11 (50.0%)	8 (80.0%)	11 (57.9%)	5 (55.6%)	10 (71.4%)	3 (42.9%)
経口投与完了例	32 (100.0%)	14 (87.5%)	11 (100.0%)	7 (87.5%)	11 (100.0%)	4 (80.0%)	10 (100.0%)	3 (100.0%)
TOC 時評価完了例	54 (98.2%)	24 (92.3%)	21 (95.5%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)	8 (88.9%)	14 (100.0%)	6 (85.7%)

DAP: daptomycin; SOC: standard of care

2.7.6.3.2.2.2　　解析対象集団

005試験の解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。

表 2.7.6.3.2-2 解析対象集団の要約（005 試験）

解析対象集団	全体		1-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群	DAP 群	SOC 群
ITT	55	27	22	11	19	9	14	7
安全性	55	26	22	10	19	9	14	7
MITT	52	24	20	9	18	9	14	6
mMITT	51	22	20	8	17	9	14	5
CE	40	12	18	6	14	3	8	3
曝露応答	51	0	19	0	19	0	13	0

DAP: daptomycin; SOC: standard of care, ITT: intent-to-treat; IV: intravenous; MITT: modified intent-to-treat; mMITT: microbiological modified intent-to-treat

2.7.6.3.2.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団において、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群間で概して類似していた。いずれの投与群でも被験者の大半は白人（ダプトマイシン群：78.2%、標準治療群：69.2%）で、男性の割合が高かった（ダプトマイシン群：69.1%、標準治療群：61.5%）。平均年齢は、ダプトマイシン群8.7歳（範囲：2.0～16.9歳）、標準治療群8.8歳（範囲：2.0～17.6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。

無作為化例の大部分（73例）は *S. aureus* 菌血症の確定例（ダプトマイシン群：51/55例、標準治療群：22/26例）であり、原因菌としての MRSA 及び MSSA の分布は両投与群で同様であった（MSSA：

ダプトマイシン群80.0%、標準治療群73.1%、MRSA：ダプトマイシン群12.7%、標準治療群11.5%)。菌血症分類における複雑性菌血症患者の割合は、ダプトマイシン群51.9%、標準治療群66.7%であった。

2.7.6.3.2.2.4　　曝露期間

ダプトマイシン群の55例、標準治療群の26例が治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬＋経口治験薬）の投与を受けた。標準治療群で使用された主な治療薬は、バンコマイシン（57.7%）及びセファロスポリン（23.1%）であった。安全性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11日（範囲：1～44日)、標準治療群11.5日（範囲：2～31日）であった。ダプトマイシン群の32/55例（58.2%)、標準治療群の16/26例（61.5%）が、抗菌薬の経口投与に移行した。治験薬の総曝露期間（静注治験薬＋経口治験薬）の中央値は、ダプトマイシン群20日（範囲：1～141日)、標準治療群18日（範囲：2～58日）であった。経口治験薬として投与された主な抗菌薬は、両投与群ともアモキシシリン・クラブラン酸及びセファレキシンであった。

2.7.6.3.2.3　　有効性の結果

1)　臨床効果

- mMITT 集団における TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、ダプトマイシン群88.2%、標準治療群77.3%であり、群間差（95%CI）は11.0%（-8.7, 30.6）であった。この TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、各年齢群の投与群間で概して類似していた。また、TOC 時の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、CE 集団及び MITT 集団でも、各年齢群の投与群間で概して類似していた。
- mMITT 集団における TOC 時のベースライン時原因菌別の臨床効果は、メチシリン感受性にかかわらず、同様であった（MSSA：ダプトマイシン群 88.6%、標準治療群：78.9%、MRSA：ダプトマイシン群85.7%、標準治療群：66.7%)。

2)　細菌学的効果

- mMITT 集団における TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、ダプトマイシン群76.5%、標準治療群77.3%であり、群間差（95%CI）は-0.8%（-21.8, 20.2）であった。この TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、1～6歳群では投与群間で類似していたが、7～11歳群ではダプトマイシン群の方が高く、12～17歳群では標準治療群の方が高かった。各年齢群の評価例数が少ないため、その解釈には注意が必要である。なお、TOC 時の被験者別の細菌学的効果の有効率は、CE 集団及び MITT 集団でも、投与群間で概して類似していた。
- mMITT 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 97.7%及び標準治療群100%、MRSA：ダプトマイシン群85.7%及び標準治療群100%)。

3)　総合治療効果

- mMITT 集団における TOC 時の総合治療効果の有効率は、ダプトマイシン群72.5%、標準治療群59.1%であり、群間差（95%CI）は13.5%（-10.5, 37.4）であった。

2.7.6.3.2.4　　薬物動態／曝露—応答解析の結果

少なくとも1回以上の薬物動態測定用検体を採取したダプトマイシン群の被験者51例を薬物動態／曝露—応答解析の対象に含めた。年齢に基づく用量を投与した際の Cmax の中央値は73～95 μg/mL、Ctrough の中央値は4.3～5.6 μg/mL であった。Cmax の中央値は7～17歳の被験者より1～6歳の被験者で高かったが、Ctrough の中央値は各年齢群で類似していた。

曝露－応答解析の結果、ダプトマイシンの Cmax 値と SMQ「末梢性ニューロパチー」及び SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー」の有害事象の発現又は CPK 増加との間には明らかな相関は認められなかった。

2.7.6.3.2.5　　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：65.5%（36/55例）、標準治療群：76.9%（20/26例）、以下同順］、副作用［14.5%（8/55例）及び15.4%（4/26例）］、重度の有害事象［9.1%（5/55例）及び15.4%（4/26例）］、重篤な有害事象［23.6%（13/55例）及び26.9%（7/26例）］及び投与中止に至った有害事象［5.5%（3/55例）及び7.7%（2/26例）］の発現割合は概して同程度であった。本試験の報告期間中に死亡、重篤な副作用は報告されず、投与中止に至った副作用はダプトマイシン群の1例でのみ認められた。

主な有害事象（いずれかの投与群で3例以上に発現）は、下痢［ダプトマイシン群：10.9%（6/55例）、標準治療群：19.2%（5/26例）、以下同順］、嘔吐［10.9%（6/55例）及び7.7%（2/26例）］、発熱［9.1%（5/55例）及び11.5%（3/26例）］、血中 CPK 増加［7.3%（4/55例）及び0%（0/26例）］、菌血症［5.5%（3/55例）及び0%（0/26例）］、骨髄炎［1.8%（1/55例）及び15.4%（4/26例）］及び細菌性関節炎［0%（0/55例）及び11.5%（3/26例）］であった[付録 2.7.6.3.2-1]。主な副作用（いずれかの投与群で2例以上に発現）は、下痢［ダプトマイシン群：3.6%（2/55例）及び標準治療群：7.7%（2/26例）、以下同順］及び血中 CPK 増加［3.6%（2/55例）及び0%（0/26例）］であった[付録 2.7.6.3.2-3]。ダプトマイシン群の1例で認められた投与中止に至った副作用は、軽度で非重篤の血中 CPK 増加で、静注治験薬中止後に回復した。

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。

2.7.6.3.2.6　　結論

S. aureus による菌血症を有する1～6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、12、9、7mg/kg を1日1回）を最長42日間静脈内投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を、標準治療を対照に評価した、第Ⅳ相、無作為化、評価者盲検、実薬対照、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

- ダプトマイシンは、*S. aureus* による菌血症の治療において標準治療と同様に有効であった。
- *S. aureus* による菌血症を有する1～6歳、7～11歳、12～17歳の小児患者に対するダプトマイシン12、9又は7mg/kg の投与は安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2.7　　付録

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）

System Organ Class Preferred Term	All Ages		
	Daptomycin (N = 55)	SOC (N = 26)	Overall (N = 81)
Subjects with at least one TEAE	**36 (65.5%)**	**20 (76.9%)**	**56 (69.1%)**
血液およびリンパ系障害	**3 (5.5%)**	**3 (11.5%)**	**6 (7.4%)**
腹部リンパ節腫脹	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
貧血	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
リンパ節症	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
好中球減少症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
血小板減少症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
血小板増加症	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
心臓障害	**1 (1.8%)**	**2 (7.7%)**	**3 (3.7%)**
うっ血性心不全	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
心室性期外収縮	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
眼障害	**0**	**1 (3.8%)**	**1 (1.2%)**
霧視	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
胃腸障害	**10 (18.2%)**	**7 (26.9%)**	**17 (21.0%)**
腹部膨満	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
腹痛	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
便秘	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
下痢	6 (10.9%)	5 (19.2%)	11 (13.6%)
悪心	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
嘔吐	6 (10.9%)	2 (7.7%)	8 (9.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (12.7%)**	**4 (15.4%)**	**11 (13.6%)**
カテーテル留置部位分泌物	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
医療機器破損	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
注入部位疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
発熱	5 (9.1%)	3 (11.5%)	8 (9.9%)
免疫系障害	**0**	**2 (7.7%)**	**2 (2.5%)**
薬物過敏症	0	2 (7.7%)	2 (2.5%)
腸管移植拒絶反応	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
感染症および寄生虫症	**11 (20.0%)**	**11 (42.3%)**	**22 (27.2%)**
腹部膿瘍	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages		
	Daptomycin (N = 55)	SOC (N = 26)	Overall (N = 81)
膿瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
細菌性関節炎	0	3 (11.5%)	3 (3.7%)
菌血症	3 (5.5%)	0	3 (3.7%)
骨膿瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
カンジダ感染	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
蜂巣炎	1 (1.8%)	2 (7.7%)	3 (3.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
耳感染	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
肺膿瘍	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
筋膿瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
鼻咽頭炎	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
骨髄炎	1 (1.8%)	4 (15.4%)	5 (6.2%)
急性骨髄炎	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
肺炎	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
術後創感染	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
ライノウイルス感染	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
全身性カンジダ	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
水痘	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
ウイルス感染	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**6 (10.9%)**	**2 (7.7%)**	**8 (9.9%)**
術後貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
節足動物咬傷	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
挫傷	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
擦過傷	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
裂傷	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
創傷	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
創離開	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
創部分泌	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
臨床検査	**9 (16.4%)**	**3 (11.5%)**	**12 (14.8%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages		
	Daptomycin (N = 55)	SOC (N = 26)	Overall (N = 81)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (7.3%)	0	4 (4.9%)
血中カリウム減少	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
血中ナトリウム減少	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
体温上昇	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
肝酵素上昇	2 (3.6%)	0	2 (2.5%)
ロゼオロウイルス検査陽性	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
代謝および栄養障害	**3 (5.5%)**	**2 (7.7%)**	**5 (6.2%)**
水分過負荷	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
高ナトリウム血症	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
高リン酸塩血症	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
低リン酸血症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
栄養障害	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (10.9%)**	**4 (15.4%)**	**10 (12.3%)**
関節痛	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
骨瘻孔	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
出血性関節症	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
関節可動域低下	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
筋痙縮	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
筋力低下	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
筋炎	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
頚部痛	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
四肢痛	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
滑膜炎	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
神経系障害	**0**	**2 (7.7%)**	**2 (2.5%)**
頭痛	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
嗜眠	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
精神障害	**1 (1.8%)**	**0**	**1 (1.2%)**
異常行動	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
腎および尿路障害	**3 (5.5%)**	**1 (3.8%)**	**4 (4.9%)**
排尿困難	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
頻尿	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
膿尿	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
急性腎不全	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
腎臓壊死	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages Daptomycin (N = 55)	All Ages SOC (N = 26)	All Ages Overall (N = 81)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (3.8%)**	**1 (1.2%)**
精巣上体嚢胞	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (10.9%)**	**5 (19.2%)**	**11 (13.6%)**
無気肺	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
咳嗽	2 (3.6%)	1 (3.8%)	3 (3.7%)
低酸素症	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
咽頭潰瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
誤嚥性肺炎	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
気胸	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
肺腫瘤	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
肺水腫	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
呼吸不全	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
鼻漏	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
喘鳴	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	**4 (7.3%)**	**4 (15.4%)**	**8 (9.9%)**
ざ瘡	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.8%)	1 (3.8%)	2 (2.5%)
接触性皮膚炎	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
紅斑	0	2 (7.7%)	2 (2.5%)
そう痒症	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
発疹	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
紅斑性皮疹	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
斑状皮疹	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
皮膚剥脱	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
血管障害	**2 (3.6%)**	**2 (7.7%)**	**4 (4.9%)**
低血圧	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
静脈炎	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
血栓性静脈炎	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)
四肢静脈血栓症	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)

Note: Adverse events (AEs) are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1.
Note: Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are AEs occurring with an onset date on or after the first administration of study drug (including Day 1) through the last study evaluation.
Note: Subjects experiencing more than one AE with the same system organ class (SOC) and preferred term (PT) are counted only once at the corresponding SOC or PT level.

Source:[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.3.1.2.1a

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）

System Organ Class Preferred Term	Age: 1 - 6 yrs		
	Daptomycin (N = 22)	SOC (N = 10)	Overall (N = 32)
Subjects with at least one TEAE	**15 (68.2%)**	**6 (60.0%)**	**21 (65.6%)**
血液およびリンパ系障害	**2 (9.1%)**	**0**	**2 (6.3%)**
好中球減少症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
血小板減少症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
心臓障害	**1 (4.5%)**	**1 (10.0%)**	**2 (6.3%)**
うっ血性心不全	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
心室性期外収縮	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
胃腸障害	**6 (27.3%)**	**3 (30.0%)**	**9 (28.1%)**
腹部膨満	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
便秘	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
下痢	4 (18.2%)	1 (10.0%)	5 (15.6%)
悪心	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
嘔吐	2 (9.1%)	2 (20.0%)	4 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (13.6%)**	**1 (10.0%)**	**4 (12.5%)**
医療機器破損	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
発熱	2 (9.1%)	1 (10.0%)	3 (9.4%)
感染症および寄生虫症	**5 (22.7%)**	**4 (40.0%)**	**9 (28.1%)**
細菌性関節炎	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
菌血症	2 (9.1%)	0	2 (6.3%)
蜂巣炎	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
耳感染	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
骨髄炎	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
肺炎	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
ウイルス感染	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (13.6%)**	**1 (10.0%)**	**4 (12.5%)**
術後貧血	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
裂傷	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
創傷	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 1 - 6 yrs		
	Daptomycin (N = 22)	SOC (N = 10)	Overall (N = 32)
創部分泌	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
臨床検査	**2 (9.1%)**	**1 (10.0%)**	**3 (9.4%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
体温上昇	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
肝酵素上昇	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
ロゼオロウイルス検査陽性	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
代謝および栄養障害	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (3.1%)**
高リン酸塩血症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
低リン酸血症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (4.5%)**	**1 (10.0%)**	**2 (6.3%)**
関節可動域低下	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
筋力低下	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
筋炎	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
腎および尿路障害	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (3.1%)**
膿尿	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (4.5%)**	**1 (10.0%)**	**2 (6.3%)**
無気肺	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
咳嗽	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
鼻漏	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2 (20.0%)**	**2 (6.3%)**
褥瘡性潰瘍	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
紅斑性皮疹	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
斑状皮疹	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)
血管障害	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (3.1%)**
四肢静脈血栓症	1 (4.5%)	0	1 (3.1%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs		
	Daptomycin (N = 19)	SOC (N = 9)	Overall (N = 28)
Subjects with at least one TEAE	**12 (63.2%)**	**9 (100.0%)**	**21 (75.0%)**
血液およびリンパ系障害	**1 (5.3%)**	**2 (22.2%)**	**3 (10.7%)**
腹部リンパ節腫脹	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
貧血	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
血小板増加症	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
心臓障害	**0**	**1 (11.1%)**	**1 (3.6%)**
心室性期外収縮	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
眼障害	**0**	**1 (11.1%)**	**1 (3.6%)**
霧視	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
胃腸障害	**2 (10.5%)**	**3 (33.3%)**	**5 (17.9%)**
腹痛	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
下痢	1 (5.3%)	3 (33.3%)	4 (14.3%)
悪心	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
嘔吐	2 (10.5%)	0	2 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (10.5%)**	**3 (33.3%)**	**5 (17.9%)**
カテーテル留置部位分泌物	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
カテーテル留置部位浮腫	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
医療機器破損	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
注入部位疼痛	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
発熱	1 (5.3%)	2 (22.2%)	3 (10.7%)
免疫系障害	**0**	**1 (11.1%)**	**1 (3.6%)**
薬物過敏症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
腸管移植拒絶反応	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	**4 (21.1%)**	**4 (44.4%)**	**8 (28.6%)**
腹部膿瘍	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
細菌性関節炎	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
骨膿瘍	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
カンジダ感染	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
蜂巣炎	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
肺膿瘍	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
鼻咽頭炎	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs		
	Daptomycin (N = 19)	SOC (N = 9)	Overall (N = 28)
骨髄炎	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
術後創感染	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
ライノウイルス感染	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
水痘	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (10.5%)**	**1 (11.1%)**	**3 (10.7%)**
挫傷	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
擦過傷	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
創離開	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
臨床検査	**5 (26.3%)**	**1 (11.1%)**	**6 (21.4%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
血中カリウム減少	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
血中ナトリウム減少	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
肝酵素上昇	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
代謝および栄養障害	**2 (10.5%)**	**1 (11.1%)**	**3 (10.7%)**
水分過負荷	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
高ナトリウム血症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
高リン酸塩血症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
栄養障害	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (10.5%)**	**2 (22.2%)**	**4 (14.3%)**
関節痛	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
骨瘻孔	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
出血性関節症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
頚部痛	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
神経系障害	**0**	**1 (11.1%)**	**1 (3.6%)**
嗜眠	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
精神障害	**1 (5.3%)**	**0**	**1 (3.6%)**
異常行動	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
腎および尿路障害	**2 (10.5%)**	**0**	**2 (7.1%)**
排尿困難	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
頻尿	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
急性腎不全	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs		
	Daptomycin (N = 19)	SOC (N = 9)	Overall (N = 28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (21.1%)**	**3 (33.3%)**	**7 (25.0%)**
咳嗽	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
低酸素症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
気胸	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
肺腫瘤	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)
肺水腫	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
呼吸不全	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
喘鳴	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	**3 (15.8%)**	**2 (22.2%)**	**5 (17.9%)**
ざ瘡	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
褥瘡性潰瘍	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
紅斑	0	2 (22.2%)	2 (7.1%)
そう痒症	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
発疹	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)
皮膚剥脱	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
血管障害	**1 (5.3%)**	**1 (11.1%)**	**2 (7.1%)**
低血圧	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)
静脈炎	1 (5.3%)	0	1 (3.6%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 12 - 17 yrs		
	Daptomycin (N = 14)	SOC (N = 7)	Overall (N = 21)
Subjects with at least one TEAE	**9 (64.3%)**	**5 (71.4%)**	**14 (66.7%)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
リンパ節症	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
胃腸障害	**2 (14.3%)**	**1 (14.3%)**	**3 (14.3%)**
下痢	1 (7.1%)	1 (14.3%)	2 (9.5%)
嘔吐	2 (14.3%)	0	2 (9.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (14.3%)**	**0**	**2 (9.5%)**
発熱	2 (14.3%)	0	2 (9.5%)
免疫系障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
薬物過敏症	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
感染症および寄生虫症	**2 (14.3%)**	**3 (42.9%)**	**5 (23.8%)**
膿瘍	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
細菌性関節炎	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
菌血症	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
筋膿瘍	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
骨髄炎	0	2 (28.6%)	2 (9.5%)
急性骨髄炎	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
肺炎	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
膿疱性皮疹	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
全身性カンジダ	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (7.1%)**	**0**	**1 (4.8%)**
節足動物咬傷	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
臨床検査	**2 (14.3%)**	**1 (14.3%)**	**3 (14.3%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (14.3%)	0	2 (9.5%)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
水分過負荷	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (21.4%)**	**1 (14.3%)**	**4 (19.0%)**
筋痙縮	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
四肢痛	1 (7.1%)	1 (14.3%)	2 (9.5%)
滑膜炎	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 12 - 17 yrs		
	Daptomycin (N = 14)	SOC (N = 7)	Overall (N = 21)
神経系障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
頭痛	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
腎および尿路障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
腎臓壊死	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
精巣上体嚢胞	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (7.1%)**	**1 (14.3%)**	**2 (9.5%)**
咽頭潰瘍	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
誤嚥性肺炎	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (7.1%)**	**0**	**1 (4.8%)**
接触性皮膚炎	1 (7.1%)	0	1 (4.8%)
血管障害	**0**	**1 (14.3%)**	**1 (4.8%)**
血栓性静脈炎	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)

Note: Adverse events (AEs) are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1.
Note: Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are AEs occurring with an onset date on or after the first administration of study drug (including Day 1) through the last study evaluation.
Note: Subjects experiencing more than one AE with the same system organ class (SOC) and preferred term (PT) are counted only once at the corresponding SOC or PT level.

Source:[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.3.1.2.1b

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）

System Organ Class Preferred Term	All Ages					
	Daptomycin (N = 55)		SOC (N = 26)		Overall (N = 81)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Subjects with at least one TEAE	**8 (14.5%)**	**28 (50.9%)**	**4 (15.4%)**	**16 (61.5%)**	**12 (14.8%)**	**44 (54.3%)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**3 (5.5%)**	**0**	**3 (11.5%)**	**0**	**6 (7.4%)**
腹部リンパ節腫脹	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
貧血	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
リンパ節症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
好中球減少症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
血小板減少症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
血小板増加症	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
心臓障害	**0**	**1 (1.8%)**	**0**	**2 (7.7%)**	**0**	**3 (3.7%)**
うっ血性心不全	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
心室性期外収縮	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (1.2%)**
霧視	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
胃腸障害	**2 (3.6%)**	**8 (14.5%)**	**2 (7.7%)**	**5 (19.2%)**	**4 (4.9%)**	**13 (16.0%)**
腹部膨満	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
腹痛	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
便秘	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
下痢	2 (3.6%)	4 (7.3%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)	4 (4.9%)	7 (8.6%)
悪心	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
嘔吐	0	6 (10.9%)	0	2 (7.7%)	0	8 (9.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**7 (12.7%)**	**0**	**4 (15.4%)**	**0**	**11 (13.6%)**
カテーテル留置部位分泌物	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
カテーテル留置部位浮腫	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
医療機器破損	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
注入部位疼痛	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
発熱	0	5 (9.1%)	0	3 (11.5%)	0	8 (9.9%)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (7.7%)**	**0**	**2 (2.5%)**
薬物過敏症	0	0	0	2 (7.7%)	0	2 (2.5%)
腸管移植拒絶反応	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages					
	Daptomycin (N = 55)		SOC (N = 26)		Overall (N = 81)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
感染症および寄生虫症	**1 (1.8%)**	**10 (18.2%)**	**0**	**11 (42.3%)**	**1 (1.2%)**	**21 (25.9%)**
腹部膿瘍	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
膿瘍	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
細菌性関節炎	0	0	0	3 (11.5%)	0	3 (3.7%)
菌血症	0	3 (5.5%)	0	0	0	3 (3.7%)
骨膿瘍	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
カンジダ感染	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	0
蜂巣炎	0	1 (1.8%)	0	2 (7.7%)	0	3 (3.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
耳感染	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
エプスタイン・バーウイルス血症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
肺膿瘍	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
筋膿瘍	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
骨髄炎	0	1 (1.8%)	0	4 (15.4%)	0	5 (6.2%)
急性骨髄炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
肺炎	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
術後創感染	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
ライノウイルス感染	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
全身性カンジダ	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
水痘	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
ウイルス感染	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**6 (10.9%)**	**0**	**2 (7.7%)**	**0**	**8 (9.9%)**
術後貧血	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
節足動物咬傷	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
挫傷	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
擦過傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
裂傷	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages					
	Daptomycin (N = 55)		SOC (N = 26)		Overall (N = 81)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
創傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
創離開	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
創部分泌	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
臨床検査	**4 (7.3%)**	**5 (9.1%)**	**0**	**3 (11.5%)**	**4 (4.9%)**	**8 (9.9%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
血中カリウム減少	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
血中ナトリウム減少	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
体温上昇	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
肝酵素上昇	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
ロゼオロウイルス検査陽性	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.8%)	0	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	**0**	**3 (5.5%)**	**1 (3.8%)**	**1 (3.8%)**	**1 (1.2%)**	**4 (4.9%)**
水分過負荷	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
高ナトリウム血症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0
高リン酸塩血症	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
低リン酸血症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
栄養障害	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**6 (10.9%)**	**0**	**4 (15.4%)**	**0**	**10 (12.3%)**
関節痛	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
骨瘻孔	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
出血性関節症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
関節可動域低下	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
筋痙縮	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
筋力低下	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
筋炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
頚部痛	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
四肢痛	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
滑膜炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages					
	Daptomycin (N = 55)		SOC (N = 26)		Overall (N = 81)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (7.7%)**	**0**	**2 (2.5%)**
頭痛	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
嗜眠	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
精神障害	**0**	**1 (1.8%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2%)**
異常行動	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
腎および尿路障害	**0**	**3 (5.5%)**	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**4 (4.9%)**
排尿困難	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
頻尿	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
膿尿	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
急性腎不全	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
腎臓壊死	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (1.2%)**
精巣上体嚢胞	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.8%)**	**5 (9.1%)**	**0**	**5 (19.2%)**	**1 (1.2%)**	**10 (12.3%)**
無気肺	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
咳嗽	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)
低酸素症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
咽頭潰瘍	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
気胸	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
肺腫瘤	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
肺水腫	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
呼吸不全	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
鼻漏	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
喘鳴	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**4 (7.3%)**	**1 (3.8%)**	**3 (11.5%)**	**1 (1.2%)**	**7 (8.6%)**
ざ瘡	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
接触性皮膚炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
紅斑	0	0	0	2 (7.7%)	0	2 (2.5%)
そう痒症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Ages					
	Daptomycin (N = 55)		SOC (N = 26)		Overall (N = 81)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
発疹	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
斑状皮疹	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
血管障害	**0**	**2 (3.6%)**	**1 (3.8%)**	**1 (3.8%)**	**1 (1.2%)**	**3 (3.7%)**
低血圧	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)
静脈炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)
血栓性静脈炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0
四肢静脈血栓症	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.2%)

Note: Adverse events (AEs) are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1.
Note: Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are AEs occurring with an onset date on or after the first administration of study drug (including Day 1) through the last study evaluation.
Note: Subjects counted under “Related” are those with at least one related AE at the stated system organ class (SOC) or preferred term (PT) level. Subjects counted under “Not Related” are those with only unrelated AEs at the stated SOC or PT level.
Note: AEs with missing relationship are considered as related.

Source:[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.3.1.2.3a

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）

System Organ Class Preferred Term	Age: 1 - 6 yrs					
	Daptomycin (N = 22)		SOC (N = 10)		Overall (N = 32)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Subjects with at least one TEAE	**3 (13.6%)**	**12 (54.5%)**	**1 (10.0%)**	**5 (50.0%)**	**4 (12.5%)**	**17 (53.1%)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (9.1%)**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3%)**
好中球減少症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
血小板減少症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
心臓障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**2 (6.3%)**
うっ血性心不全	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
心室性期外収縮	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
胃腸障害	**2 (9.1%)**	**4 (18.2%)**	**0**	**3 (30.0%)**	**2 (6.3%)**	**7 (21.9%)**
腹部膨満	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
便秘	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
下痢	2 (9.1%)	2 (9.1%)	0	1 (10.0%)	2 (6.3%)	3 (9.4%)
悪心	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
嘔吐	0	2 (9.1%)	0	2 (20.0%)	0	4 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**3 (13.6%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**4 (12.5%)**
医療機器破損	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
発熱	0	2 (9.1%)	0	1 (10.0%)	0	3 (9.4%)
感染症および寄生虫症	**0**	**5 (22.7%)**	**0**	**4 (40.0%)**	**0**	**9 (28.1%)**
細菌性関節炎	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
菌血症	0	2 (9.1%)	0	0	0	2 (6.3%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
耳感染	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
エプスタイン・バーウイルス血症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
骨髄炎	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
肺炎	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
ウイルス感染	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 1 - 6 yrs					
	Daptomycin (N = 22)		SOC (N = 10)		Overall (N = 32)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3 (13.6%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**4 (12.5%)**
術後貧血	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
裂傷	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
創傷	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
創部分泌	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
臨床検査	**1 (4.5%)**	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**1 (3.1%)**	**2 (6.3%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)	0
体温上昇	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
肝酵素上昇	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
ロゼオロウイルス検査陽性	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1%)**
高リン酸塩血症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
低リン酸血症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**2 (6.3%)**
関節可動域低下	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
筋力低下	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
筋炎	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
腎および尿路障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1%)**
膿尿	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**2 (6.3%)**
無気肺	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
咳嗽	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
鼻漏	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (10.0%)**	**1 (10.0%)**	**1 (3.1%)**	**1 (3.1%)**
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)
斑状皮疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.1%)	0
血管障害	**0**	**1 (4.5%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1%)**
四肢静脈血栓症	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (3.1%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs					
	Daptomycin (N = 19)		SOC (N = 9)		Overall (N = 28)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Subjects with at least one TEAE	**5 (26.3%)**	**7 (36.8%)**	**1 (11.1%)**	**8 (88.9%)**	**6 (21.4%)**	**15 (53.6%)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (5.3%)**	**0**	**2 (22.2%)**	**0**	**3 (10.7%)**
腹部リンパ節腫脹	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
貧血	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
血小板増加症	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (3.6%)**
心室性期外収縮	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (3.6%)**
霧視	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
胃腸障害	**0**	**2 (10.5%)**	**1 (11.1%)**	**2 (22.2%)**	**1 (3.6%)**	**4 (14.3%)**
腹痛	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
下痢	0	1 (5.3%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
悪心	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
嘔吐	0	2 (10.5%)	0	0	0	2 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (10.5%)**	**0**	**3 (33.3%)**	**0**	**5 (17.9%)**
カテーテル留置部位分泌物	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
カテーテル留置部位浮腫	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
医療機器破損	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
注入部位疼痛	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
発熱	0	1 (5.3%)	0	2 (22.2%)	0	3 (10.7%)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (3.6%)**
薬物過敏症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
腸管移植拒絶反応	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	**1 (5.3%)**	**3 (15.8%)**	**0**	**4 (44.4%)**	**1 (3.6%)**	**7 (25.0%)**
腹部膿瘍	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
細菌性関節炎	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
骨膿瘍	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
カンジダ感染	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs					
	Daptomycin (N = 19)		SOC (N = 9)		Overall (N = 28)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
蜂巣炎	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
肺膿瘍	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
骨髄炎	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
術後創感染	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
ライノウイルス感染	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
水痘	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**2 (10.5%)**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**3 (10.7%)**
挫傷	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
擦過傷	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
創離開	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
臨床検査	**3 (15.8%)**	**2 (10.5%)**	**0**	**1 (11.1%)**	**3 (10.7%)**	**3 (10.7%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	0
血中カリウム減少	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
血中ナトリウム減少	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
肝酵素上昇	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.3%)	0	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
代謝および栄養障害	**0**	**2 (10.5%)**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (3.6%)**	**2 (7.1%)**
水分過負荷	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
高ナトリウム血症	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
栄養障害	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2 (10.5%)**	**0**	**2 (22.2%)**	**0**	**4 (14.3%)**
関節痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
骨瘻孔	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
出血性関節症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
頚部痛	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (3.6%)**
嗜眠	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 7 - 11 yrs					
	Daptomycin (N = 19)		SOC (N = 9)		Overall (N = 28)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
精神障害	**0**	**1 (5.3%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.6%)**
異常行動	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
腎および尿路障害	**0**	**2 (10.5%)**	**0**	**0**	**0**	**2 (7.1%)**
排尿困難	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
頻尿	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
急性腎不全	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (5.3%)**	**3 (15.8%)**	**0**	**3 (33.3%)**	**1 (3.6%)**	**6 (21.4%)**
咳嗽	1 (5.3%)	0	0	1 (11.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
低酸素症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
気胸	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
肺腫瘤	0	1 (5.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.1%)
肺水腫	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
呼吸不全	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
喘鳴	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**3 (15.8%)**	**0**	**2 (22.2%)**	**0**	**5 (17.9%)**
ざ瘡	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
紅斑	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (7.1%)
そう痒症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
発疹	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
血管障害	**0**	**1 (5.3%)**	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**2 (7.1%)**
低血圧	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.6%)
静脈炎	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (3.6%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 12 - 17 yrs					
	Daptomycin (N = 14)		SOC (N = 7)		Overall (N = 21)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Subjects with at least one TEAE	**0**	**9 (64.3%)**	**2 (28.6%)**	**3 (42.9%)**	**2 (9.5%)**	**12 (57.1%)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
リンパ節症	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
胃腸障害	**0**	**2 (14.3%)**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**	**2 (9.5%)**
下痢	0	1 (7.1%)	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
嘔吐	0	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (14.3%)**	**0**	**0**	**0**	**2 (9.5%)**
発熱	0	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
薬物過敏症	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (14.3%)**	**0**	**3 (42.9%)**	**0**	**5 (23.8%)**
膿瘍	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
細菌性関節炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
菌血症	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
筋膿瘍	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
骨髄炎	0	0	0	2 (28.6%)	0	2 (9.5%)
急性骨髄炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
肺炎	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
全身性カンジダ	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (7.1%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.8%)**
節足動物咬傷	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
臨床検査	**0**	**2 (14.3%)**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**3 (14.3%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
水分過負荷	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**3 (21.4%)**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**4 (19.0%)**
筋痙縮	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Age: 12 - 17 yrs					
	Daptomycin (N = 14)		SOC (N = 7)		Overall (N = 21)	
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
四肢痛	0	1 (7.1%)	0	1 (14.3%)	0	2 (9.5%)
滑膜炎	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
頭痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
腎臓壊死	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**
精巣上体嚢胞	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (7.1%)**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**2 (9.5%)**
咽頭潰瘍	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (7.1%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.8%)**
接触性皮膚炎	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.8%)
血管障害	**0**	**0**	**1 (14.3%)**	**0**	**1 (4.8%)**	**0**
血栓性静脈炎	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)	0

Note: Adverse events (AEs) are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1.
Note: Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are AEs occurring with an onset date on or after the first administration of study drug (including Day 1) through the last study evaluation.
Note: Subjects counted under “Related” are those with at least one related AE at the stated system organ class (SOC) or preferred term (PT) level. Subjects counted under “Not Related” are those with only unrelated AEs at the stated SOC or PT level.
Note: AEs with missing relationship are considered as related.

Source:[資料5.3.5.1.2: P005] Table 14.3.1.2.3b

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］

治験総括報告書[資料5.3.5.2: P029]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題／番号

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の日本人小児患者（1歳以上17歳以下）を対象とした、MK-3009（ダプトマイシン）の安全性、有効性及び薬物動態を検討する単群非盲検第Ⅱ相試験／029試験

実施医療機関

国内多施設共同（12施設）

治験期間

2018年12月6日（第1症例の組入れ日）～2020年4月7日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

治験薬は、少なくとも5日間投与する。治験薬の総投与期間（治療期）は、14日間（cSSTIの被験者）又は42日間（菌血症の被験者）を超えてはならない。

目的

【主要目的】

- グラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症の日本人小児患者（1歳以上17歳以下）において、ダプトマイシンの安全性及び忍容性を検討する。

【副次目的】

- MRSAによる感染を有する患者におけるダプトマイシンの有効性（TOC時の臨床効果及び被験者ごとの細菌学的効果）を検討する。
- ダプトマイシンの定常状態における薬物動態を検討する。

治験デザイン

029試験は、グラム陽性球菌によるcSSTI又は菌血症の1～17歳の日本人小児患者を対象にダプトマイシンの安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的とした、多施設共同、単群、非

盲検試験である。被験者には、疾患別及び年齢群別に指定された用法・用量のダプトマイシンを5～14日間（cSSTI）又は5～42日間（菌血症）静脈内投与した。

用法・用量

年齢群及び疾患に応じて以下の用量で投与した。

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

主な診断／選択基準

1～17歳の男性又は女性の cSSTI 又は菌血症の治療を必要とする日本人被験者を対象とした。

- cSSTI：グラム陽性球菌が原因であることが明らかな又は疑われる、抗菌薬の静脈内投与が必要な被験者
- 菌血症：グラム陽性球菌による菌血症と診断された被験者、又は疑われる被験者

評価基準

【有効性】

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

- 臨床効果

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

  原因菌別の細菌学的効果：治験担当医師がベースライン時の原因菌について、EOT 時及び TOC 時に原因菌別の細菌学的効果を消失、推定消失、推定存続、存続又は評価不能の5段階で判定した。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による重複感染及び新規感染の有無に基づき、有効、無効又は評価不能の3段階で判定した。

【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、神経学的検査及び運動能力の発達に関する評価（6歳以下）、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。

統計計画及び解析

正式な仮説検定は計画されず、記述統計量を用いて評価した。

解析対象集団

安全性解析対象集団	治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
MITT 集団	治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
MITT-Gram Positive 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時の検体の培養でグラム陽性球菌†を有することが確認された被験者
MITT-MRSA 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時の検体の培養で MRSA †を有することが確認された被験者
PK 集団	以下を満たすすべての被験者 ・治験薬の静脈内投与を少なくとも3 回連続して受けた ・薬物動態評価用の検体採取日に、治験薬投与後に得られた検体を少なくとも1 時点で有する ・薬物動態プロファイルに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない

†中央検査施設での同定結果に基づく

【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。有効性の主な解析集団は、MITT-MRSA 集団とした。臨床効果及び細菌学的効果の主たる評価時点は TOC 時とした。臨床効果及び細菌学的効果が「有効」と判定された被験者の割合、及び Clopper-Pearson の方法に基づく95%CI を時点ごとに計算した。解析は感染症の種類（cSSTI、菌血症）ごとに行った。

【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評価であった。有害事象の要約（有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、有害事象による治験薬投与の中止など）、並びに個別の有害事象（器官別大分類及び基本語）について、発現した被験者の割合を計算した。臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量を要約した。また、感染症の種類ごとの解析も補足的に行った。

【薬物動態】

本試験では、薬物動態の評価は副次評価項目であった。薬物動態評価項目は AUC0-24hr、Cmax、Tmax、CLss、Vss 及び t1/2等（評価可能なデータが得られた場合に算出する）を含む薬物動態パラメータとし、これらの要約統計量を算出した。

2.7.6.3.3.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.3.2.1　被験者の内訳

029試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.3-1]に示す。本剤を投与した18例の被験者のうち、14例がcSSTI、4例が菌血症の患者であり、すべての被験者が試験を完了した。菌血症の1例が効果不十分

のため治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.3.3-1 被験者の内訳（All Participants Enrolled）（029 試験）

Disposition of Subjects
(All Participants Enrolled)

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4		18	
Status for Trial						
Completed	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)
Status for Study Medication in Trial						
Started	14		4		18	
Completed	14	(100.0)	3	(75.0)	17	(94.4)
Discontinued	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

2.7.6.3.3.2.2　解析対象集団

029試験の解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.3-2]に示す。cSSTI 患者の7例及び菌血症患者の1例がMITT-MRSA 集団に含まれた。

表 2.7.6.3.3-2 解析対象集団の要約（All Participants Enrolled）（029 試験）

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4		18	
Efficacy Analysis Populations						
Included in the MITT population	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)
Included in the MITT-Gram Positive population	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)
Included in the MITT-MRSA population	7	(50.0)	1	(25.0)	8	(44.4)
Pharmacokinetic Analysis Population						
Included in the PK population	14	(100.0)	4	(100.0)	18	(100.0)

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

2.7.6.3.3.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者はすべて日本人であり、cSSTI 患者 の64.3%、菌血症患者の75.0%、全体では66.7%が男性であった。各年齢群には、cSSTI では3ー5例が組み入れられ、菌血症では2ー6歳を除く各年齢層に被験者が組み入れられた[表 2.7.6.3.3-3]。平均年齢は、cSSTI 患者で6.9歳（範囲：1 ～13歳）、

菌血症患者で7.0歳（範囲：1～15歳）であった。

表 2.7.6.3.3-3 被験者の年齢別の内訳（All Participants Enrolled）（029 試験）

	cSSTI		Bacteremia		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		4		18	
Age (Years)						
1 - < 2	3	(21.4)	2	(50.0)	5	(27.8)
2 - 6	3	(21.4)	0	(0.0)	3	(16.7)
7 - 11	5	(35.7)	1	(25.0)	6	(33.3)
12 - 17	3	(21.4)	1	(25.0)	4	(22.2)

Source: [P029MK3009: adam-adsl]

2.7.6.3.3.2.4　曝露期間

安全性解析対象集団における曝露期間の中央値は、cSSTI 患者　6.0日間（範囲：5～14日間）、菌血症患者15.5日間（範囲：5～21日間）であった。

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

1)　臨床効果

- MITT-MRSA集団における TOC 時の臨床効果（治験担当医師判定）の有効率は、cSSTI 患者では85.7%（6/7例）、菌血症患者では100.0%（1/1例）であった。

2)　細菌学的効果

- MITT-MRSA集団における TOC 時の細菌学的効果の有効率は、cSSTI 患者では71.4%（5/7例）、菌血症患者では100.0%（1/1例）であった

2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果

cSSTI 患者（全年齢群の合計：14例）にて、ダプトマイシンの AUC0-24hr の算術平均値（標準偏差）は、1～2歳未満（3例）で574 (99.1) µg·hr/mL、2～6歳（3例）で431 (53.6) µg·hr/mL、7～11歳（5例）で409 (143) µg·hr/mL 及び12～17歳（3例）で316 (18.2) µg·hr/mL であった。Cmax の算術平均値（標準偏差）は、1～2歳未満で91.7 (6.66) µg/mL、2～6歳で80.3 (4.48) µg/mL、7～11歳で64.4 (15.1) µg/mL 及び12～17歳で49.3 (1.33) µg/mL であった。

菌血症患者（全年齢群の合計：4例）にて、ダプトマイシンの AUC0-24hr の個別値は、1～2歳未満で502 µg·hr/mL、7～11歳で599 µg·hr/mL 及び12～17歳で422 µg·hr/mL であった。Cmax の個別値は、1～2歳未満で97.7及び110 µg/mL、7～11歳で73.1 µg/mL 及び12～17歳で94.0 µg/mL であった。なお、菌血症の1例の患者にて、AUC0-24hr、CLss、Vss 及び t1/2を算出可能な血漿中濃度データ

が得られなかったため、Cmax 及び Tmax のみを報告した。

2.7.6.3.3.5　　安全性の結果

安全性評価対象集団での有害事象の発現割合は、全体で55.6%［cSSTI：42.9%（6/14例）、菌血症：100%（4/4例）］であった。有害事象は、cSSTI の1例で発現した中等度の発疹を除きすべて軽度であった。全体で2例以上に報告された有害事象は、発熱及び発疹（各2例）であり、cSSTI 及び菌血症のいずれかの疾患のみで2例以上に報告された有害事象はなかった[付録 2.7.6.3.3-1]。副作用の発現割合は、全体で11.1%［cSSTI：7.1%（1/14例）、菌血症：25.0%（1/4例）］であった。副作用は、cSSTI の1例に報告された血小板数増加及び菌血症の1例に報告された注入部位腫脹の計2例であった[付録 2.7.6.3.3-3]。試験全体として、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なかった。

2.7.6.3.3.6　　結論

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日本人小児患者（1歳以上17歳以下）を対象に、ダプトマイシンを疾患別及び年齢群別に指定された用法・用量で静脈内投与した結果、以下の結論が得られた。

- ダプトマイシンの静脈内投与は、忍容性が良好であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。
- ダプトマイシンの静脈内投与は、MRSA による cSSTI 又は菌血症の治療において、ほとんどの被験者で TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果が有効であった。
- cSSTI 及び菌血症における1歳から17歳までの日本人小児被験者での薬物動態が評価できた。

2.7.6.3.3.7　　付録

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

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

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

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

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 23.0

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

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

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	5		3		6		4	
with one or more adverse events	4	(80.0)	2	(66.7)	3	(50.0)	1	(25.0)
with no adverse events	1	(20.0)	1	(33.3)	3	(50.0)	3	(75.0)
胃腸障害	**1**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
腸炎	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸粘膜障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**
カテーテル留置部位関連反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
注入部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
発熱	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(20.0)**	**1**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
ウイルス性胃腸炎	1	(20.0)	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)	1	(25.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(25.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
血小板数増加	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(20.0)**	**1**	**(33.3)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
ざ瘡	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	0	(0.0)

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

	1 - < 2		2 - 6		7 - 11		12 - 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 23.0

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

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

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

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

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

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）
Subjects With Drug-Related Adverse Events by Age Category
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	1 - <2		2 - 6		7 - 11		12 - 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	5		3		6		4	
with one or more drug-related adverse events	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
with no drug-related adverse events	4	(80.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	3	(75.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
注入部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
臨床検査	**1**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
血小板数増加	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P029MK3009: adam-adsl; adae]

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］

治験総括報告書[資料5.3.5.4.1: P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1　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急性血行性骨髄炎を有する小児患者を対象としてダプトマイシンの有効性、安全性及び薬物動態を実対照薬と比較評価する第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、比較試験／006試験（DAP-PEDOST-11-03試験）

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計20ヵ国の計44施設）

治験期間

2014年3月19日（第1症例の組入れ日）～2016年12月20日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第III相

投与期間

14～28日間（静脈内投与のみ、又は静脈内投与及び任意の経口投与）

広範な外科的介入を要する患者やMRSAによる急性血行性骨髄炎の患者などでは、医師の判断により、42日間まで延長可能

目的

【主要目的】

- 急性血行性骨髄炎を有する小児患者のMITT集団において、Day 5までの全般的項目（疼痛、炎症及び四肢機能）の臨床的改善に関して、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）に対するダプトマイシンの非劣性を証明する。

【副次目的】

- 急性血行性骨髄炎を有する小児患者を対象に、以下についてダプトマイシンの有効性を対照薬と比較評価する。
  - MITT集団における複合評価項目［1）全般的項目（疼痛、炎症及び四肢機能）の臨床的改善、2）過去24時間の体温が38°C（100.4°F）以下、及び3）CRP［ベースライン時に基準値上限（ULN）を超えていた場合］がDay 5までにベースラインから30%以上減

少（その4～7日以内に追跡検査を実施）］

- MITT 集団及び CE 集団における治験薬の静脈内投与終了時（EOIV 時）†、EOT 時‡及び TOC 時§の臨床効果
- mMITT 及び ME 集団における TOC 時のベースライン時原因菌別の臨床効果
- mMITT 及び ME 集団における TOC 時の細菌学的効果
- mMITT 及び ME 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
- MITT 集団における EOT 時及び TOC 時の持続的臨床効果

- 急性血行性骨髄炎の小児患者におけるダプトマイシンの安全性及び忍容性を対照薬と比較評価する。
- 急性血行性骨髄炎の小児患者におけるダプトマイシンの薬物動態を評価する。

†EOIV 時：静注治験薬の最終投与後24時間以内かつ経口治験薬投与への移行前
‡EOT 時：経口治験薬の最終投与後48時間以内
§TOC 時：静注治験薬（経口治験薬に移行しなかった場合）又は経口治験薬の最終投与後21～35日後

治験デザイン

006試験は、グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎と診断された又は疑われた1～17歳の小児患者を対象にダプトマイシンの静脈内投与を実対照薬の静脈内投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験である。被験者は地理的地域ごとに年齢群で層別し、ダプトマイシン又はバンコマイシン（又は同種・同効薬）若しくは nafcillin（又は β-ラクタム系の同種・同効薬）に1：1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実対象薬を静脈内投与した。EOIV 時の評価完了後、経口投与への切替え基準を満たした場合、非盲検の経口投与への切替えが可能であった。2歳以上の被験者から組入れを開始し、1～2歳未満の被験者を組入れ対象に加えた。

用法・用量

- ダプトマイシン群

ダプトマイシンを生理食塩液に溶解し、年齢群に応じて以下の用量で投与した。盲検性を維持するため、当該医療機関の実薬対照レジメンと1日投与回数及び投与時刻が同じになるようにダミーの注入を実施した。

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

- 対照薬群

各医療機関の MRSA 及び MSSA の検出状況並びに当該患者の臨床所見に応じて、無作為化時に対照薬群の薬剤［バンコマイシン（バンコマイシン濃度が測定できない場合はテイコプラニン）又は nafcillin（又は β-ラクタム系の同種・同効薬）］を選択し、下表の用量で

60分かけて静脈内投与した。培養でMSSAが確認された場合、適切な薬剤［nafcillin（又はβ-ラクタム系の同種・同効薬）］に切替えることができた。一方で、nafcillin（又はβ-ラクタム系の同種・同効薬）を投与し、培養でMRSAが確認された場合は、治療失敗（treatment failure）とした。

MRSA感染症（確定例及び疑い例）及びクリンダマイシン耐性MRSAによる骨髄炎	バンコマイシン10～15 mg/kg q6hr投与
MRSA感染症（確定例及び疑い例）でバンコマイシンの血中濃度が測定できず、テイコプラニンが承認されている場合	テイコプラニン10 mg/kg q12hrを3回、その後10 mg/kg q24hr投与
MSSA感染症（確定例及び疑い例）	nafcillin（又はβ-ラクタム系の同種・同効薬）100～200 mg/kg/dayをq6hr投与

EOIV時の評価を完了し、経口治験薬への切替え基準［過去24時間にわたり、体温が38℃以下、CRPがベースラインから30%以上減少（入手可能な場合）、経口投与に対する忍容性あり、臨床的改善あり］に合致した被験者は、以下の非盲検の経口治験薬へ切り替えることができた。

MRSA感染症（確定例及び疑い例）リネゾリドが小児で使用可能な場合	リネゾリド10 mg/kg/doseをq8hr経口投与
クリンダマイシン感受性MRSA感染症（及びD-zone test陰性）	クリンダマイシン最大20～40 mg/kg/dayを分割（q6hr又はq8hr）経口投与
MSSA感染症（確定例及び疑い例）	セファレキシン又は同種・同効薬の経口投与［25～50 mg/kg/day分割（q6hr）経口投与（最大4 g/day）
実施医療機関での使用基準に従う場合	・スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの経口投与［感受性がある場合、トリメトプリム6～12 mg/kg/dayを分割（q12hr）経口投与］ ・アモキシシリン／クラブラン酸の経口投与［可能であればアモキシシリン45～90 mg/kg/dayを分割（q12hr）投与］

主な診断／選択基準

入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とするグラム陽性菌による急性血行性骨髄炎と診断された又は疑われた1～17歳の男性又は女性被験者を対象とした。化膿性関節炎のみを有する、脊椎の急性血行性骨髄炎を有する、無作為化前96時間以内に急性血行性骨髄炎の治療のために有効な抗菌薬の静脈内投与を24時間以上受けた、又はCLcr <50 mL/min/1.73 m^2の被験者は除外した。

評価基準

【有効性】

- 全般的項目（疼痛、炎症及び四肢機能）の臨床的改善
  盲検治験担当医師が、急性血行性骨髄炎の3つの全般的項目の7つの臨床症状パラメータ［疼痛（局所疼痛、触診箇所の圧痛）、炎症（患部の局所温感、患部の腫脹、硬結部位の領域）及び四肢機能（患肢に体重をかけることが困難、患肢の行動制限又は機能喪失）］を評価した。

ベースライン時に症状ありの全般的項目数	臨床的改善
3	2項目以上の全般的項目で1段階以上の症状改善（例：重度から中等度、中等度から軽度、軽度からなし）かつ残りの全般的項目で症状悪化なし
2	1項目以上の全般的項目で2段階以上の症状改善（例：重度から軽度、中等度からなし）かつ残りの全般的項目で症状悪化及び新たな所見なし、又は、2項目の全般的項目で1段階以上の症状改善かつ残りの全般的項目で新たな所見なし
1	当該全般的項目で2段階以上の症状改善（例：重度から軽度、中等度からなし）かつ残りの全般的項目で新たな所見なし

- 複合評価項目

  Day 5時点までに全般的項目（疼痛、炎症及び四肢機能）の臨床的改善、過去24時間の体温が38℃（100.4°F）以下、及びCRPがベースラインから減少［ベースライン時に基準値上限（ULN）超えであった被験者］又はCRPがDay 5時点までULN以下を維持［ベースライン時にULN未満であった被験者］の3項目すべてに合致した場合、有効とした。
- 臨床効果

  盲検治験担当医師が、臨床効果をEOIV時は治癒、改善、治癒せず又は判定不能の4段階で、EOT時及びTOC時は治癒、治癒せず又は判定不能の3段階で判定した。治癒及び改善を有効とした。

  EOIV時の臨床効果の「治癒せず」判定はEOT時及びTOC時の効果判定に、EOT時の「治癒せず」判定はTOC時の効果判定に持ち越された。

- 細菌学的効果

  盲検細菌学者及び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時に細菌学的効果を消失、推定消失、推定存続、存続、判定不能の5段階で判定した。消失及び推定消失を有効とした。
- 持続的臨床効果

  Day 5時点までに全般的項目（疼痛、炎症及び四肢機能）が臨床的改善し、かつEOT時／TOC時の臨床効果において治癒判定された患者割合を評価した。

【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追跡来院（TOC時）までの全試験期間について評価した。TOC時以降に発現した重篤な副作用については、6ヵ月後の追跡調査時に治験依頼者に報告することとされた。

<u>統計計画及び解析</u>

解析対象集団

安全性解析対象集団	無作為化され、治験薬の静脈内投与を受けたすべての被験者
ITT集団	無作為化されたすべての被験者
MITT集団	無作為化され、治験薬の静脈内投与を受け、かつ、急性血行性骨髄炎と確定診断されたすべての被験者。ベースライン検体の培養でグラム陰性菌が確認された被験者は除外した

mMITT 集団	MITT 集団のうち、ベースライン時にグラム陽性菌が確認された被験者
CE 集団	MITT 集団のうち、治験薬の投与期間、効果の評価時期、抗菌薬（治験薬以外）投与に関する追加の基準を満たしたすべての被験者
ME 集団	CE 集団及び mMITT 集団の両方の基準を満たしたすべての被験者
PK 集団	無作為化され、既知量のダプトマイシンを投与され、かつ、PK 用検体が1回以上採取されたたすべての被験者

【有効性】

有効性の主要評価項目は、MITT 集団における Day 5時点までに全般的項目の臨床的改善が認められた患者割合であった。その割合の層で調整した2群間の差（ダプトマイシン群－対照薬群）における95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージン（-15%）以上であった場合、非劣性を宣言することとした。

有効性の副次評価項目は、複合評価項目（臨床的改善、体温及び CRP）の有効率、EOIV 時、EOT 時、TOC 時の臨床効果及び TOC 時の細菌学的効果の有効率、TOC 時の被験者別及びベースライン時原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果の有効率、並びに EOT 時及び TOC 時の持続的臨床効果であった。

【安全性】

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、全集団及び投与群別、年齢群別に集計した。

【薬物動態】

検体採取時点別及び年齢群別にダプトマイシンの血漿中濃度を集計した。

2.7.6.3.4.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.4.2.1　被験者の内訳

006試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.4-1]に示す。

表 2.7.6.3.4-1 被験者の内訳（006 試験）

	全体		1-<2歳		2-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群
無作為割付	75	74	5	3	21	23	25	25	24	23
非投与例	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
投与例	73 (97.3%)	73 (98.6%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	20 (95.2%)	23 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	24 (100.0%)	23 (100.0%)
IV 投与完了例	68 (93.2%)	66 (90.4%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	19 (95.0%)	20 (87.0%)	21 (84.0%)	24 (96.0%)	24 (100.0%)	20 (87.0%)
経口投与切替え例	64 (87.7%)	63 (86.3%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	17 (85.0%)	17 (73.9%)	20 (80.0%)	24 (96.0%)	23 (95.8%)	20 (87.0%)
経口投与完了例	61 (95.3%)	60 (95.2%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (88.2%)	16 (94.1%)	20 (100.0%)	23 (95.8%)	22 (95.7%)	19 (95.0%)
TOC時評価完了例	69 (92.0%)	69 (93.2%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	19 (90.5%)	21 (91.3%)	22 (88.0%)	23 (92.0%)	24 (100.0%)	23 (100.0%)
追跡調査完了例	68 (90.7%)	70 (94.6%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	19 (90.5%)	22 (95.7%)	21 (84.0%)	24 (96.0%)	24 (100.0%)	22 (95.7%)

2.7.6.3.4.2.2　　解析対象集団

006試験の解析対象集団の要約を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。

表 2.7.6.3.4-2 解析対象集団の要約（006 試験）

解析対象集団	全体		1-<2歳		2-6歳		7-11歳		12-17歳	
	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群	DAP 群	対照薬群
ITT	75	74	5	3	21	23	25	25	24	23
安全性*	74	72	4	2	20	23	25	25	25	22
MITT	71	70	4	1	19	22	24	24	24	23
mMITT	45	47	1	0	10	12	15	16	19	19
CE	58	56	4	1	13	16	18	21	23	18
ME	37	36	1	0	6	9	12	13	18	14
PK*	64	0	4	0	17	0	21	0	22	0

CE = clinically evaluable; DAP = Daptomycin; ITT = intent-to-treat, ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat
* One subject in the age cohort of 12 to 17 years was randomized to receive comparator but actually received Daptomycin during the study and is included in the Safety analysis set and PK analysis set as Daptomycin arm.

2.7.6.3.4.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団において、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群間で概して類似していた。いずれの投与群でも被験者の大半は白人（ダプトマイシン群：83.8%、対照薬群：80.6%）で、男性の割合が高かった（ダプトマイシン群：58.1%、対照薬群：66.7%）。平均年齢は、ダプトマイシン群9.4歳（範囲：1.2～17.3歳）、対照薬群9.7歳（範囲：1.6～16.9歳）であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各年齢群の投与群間でも概して類似していた。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。

急性血行性骨髄炎のみの診断を受けた被験者が両投与群とも多数を占めたが（ダプトマイシン群：89.2%、対照薬群：86.1%）、急性血行性骨髄炎及び化膿性関節炎の診断を受けた被験者もいた（ダプトマイシン群：10.8%、対照薬群：13.9%）。急性血行性骨髄炎の主な感染部位は、大腿骨（ダプトマイシン群：36.5%、対照薬群：29.2%、以下同順）、脛骨（21.6%及び37.5%）及び腓骨（12.2%及び9.7%）であった。急性血行性骨髄炎の発症から治験薬初回投与までの期間が4日超の被験者は、ダプトマイシン群68.9%、対照薬群79.2%であり、ダプトマイシン群の83.8%、対照薬群の77.8%には抗菌薬の前治療歴があった。

2.7.6.3.4.2.4　　曝露期間

ダプトマイシン群の74例、対照薬群の72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。対照薬群で使用された主な治療薬は、バンコマイシン（51.4%）、セファゾリン（15.3%）、クロキサシリン又はnafcillin（各12.5%）であった。安全性解析対象集団における曝露期間の中央値は、静注治験薬についてはダプトマイシン群8日（範囲：1～42日）、対照薬群8.5日（範囲：2～27日）であった。ダプトマイシン群の65/74例（87.8%）、対照薬群の62/72例（86.1%）

が、抗菌薬の経口投与に移行した。治験薬の総曝露期間（静注治験薬＋経口治験薬）の中央値は、ダプトマイシン群28.5日（範囲：1～61日）、対照薬群28日（範囲：2～157日）であった。経口治験薬として投与された主な抗菌薬は、両投与群ともクリンダマイシン及びセファレキシンであった。

2.7.6.3.4.3　　有効性の結果

主要評価項目であるMITT集団におけるDay 5時点までに全般的項目の臨床的改善が認められた患者割合は、ダプトマイシン群77.5%（55/71例）、対照薬群82.9%（58/70例）であり、層で調整した2群間の差（95% CI）は対照薬群を優位とする-6.1%（-19.4, 7.4）であった。層で調整した2群間の差における95% CIの下限が事前に規定した非劣性マージン（-15%）を下回ったことから、対照薬に対するダプトマイシンの非劣性は検証されなかった。Day 5時点までに全般的項目の臨床的改善が認められた患者割合（95% CI）は、12～17歳群ではダプトマイシン群［18/24例、75%（57.7, 92.3）］では対照薬群［21/23例、91.3%（79.8, 100）］より低かったが、その他の年齢群では両投与群で概して同様であった。副次評価項目である MITT 集団における複合評価項目の有効率は、ダプトマイシン群71.0%、対照薬群76.5%であった。また、MITT集団における臨床効果の有効率は、EOIV時では、ダプトマイシン群で85.9%及び対照薬群で91.3%、EOT時では各々83.1%及び89.9%、TOC時では各々81.7%及び87.1%であった。mMITT集団における TOC時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、両投与群で概して同様であった。

2.7.6.3.4.4　　薬物動態の結果

ダプトマイシン群の被験者から得られた129検体のうち、121検体でダプトマイシンの血漿中濃度が定量可能であった。ダプトマイシンの血漿中濃度は、概してこれまでの試験から予測された濃度であり、年齢群間で同様であった。

2.7.6.3.4.5　　安全性の結果

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

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、嘔吐（ダプトマイシン群：4.1%、対照薬群：8.3%、以下同順）、発熱（2.7%、6.9%）、便秘（1.4%、8.3%）、発疹（1.4%、6.9%）、下痢

（1.4%、5.6%）、鼻咽頭炎（0%、5.6%）及び頭痛（0%、5.6%）であった。2例以上に報告された副作用は、ダプトマイシン群にはなく、対照薬群では発熱が3例、注入部位疼痛、血中 CPK 増加、肝酵素上昇及び発疹が各2例に認められた。

各年齢群で報告された有害事象の発現割合に、ダプトマイシン群と標準治療群で明らかな違いは認められなかった。

血中 CPK 増加の発現割合は、ダプトマイシン群及び対照薬群のいずれにおいても低く、ダプトマイシン投与による重度の骨格筋毒性のエビデンスは認められなかった。

2.7.6.3.4.6　　結論

グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎を有する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、12、12、9、7mg/kg 1日1回）で最長42日間静脈内投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を、実対照薬と比較した第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

- MITT 集団のダプトマイシン群の患者の大部分では、主要評価項目である Day 5時点までの全般的項目の臨床的改善が認められたが、事前に規定した非劣性マージンを下回ったことから、対照薬に対するダプトマイシンの非劣性は検証されなかった。
- グラム陽性菌による急性血行性骨髄炎を有する1～6歳、7～11歳、12～17歳の小児患者に対するダプトマイシン12、9又は7 mg/kg の最長42日間の投与は安全で、忍容性は良好であった。