

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

環状リポペプチド系抗生物質製剤
注射用ダプトマイシン

キュビシン® 静注用350mg
CUBICIN® IV 350 mg

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中にダプトマイシン 350 mg を含有
一般名	和名：ダプトマイシン（JAN） 洋名：Daptomycin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 臨床成績	14
6. RMP の概要.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	58
II. 名称に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... 58	
1. 販売名	5	2. 薬理作用	58
2. 一般名	5	VII. 薬物動態に関する項目	68
3. 構造式又は示性式.....	5	1. 血中濃度の推移	68
4. 分子式及び分子量.....	5	2. 薬物速度論的パラメータ	75
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	76
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	4. 吸収	76
III. 有効成分に関する項目	6	5. 分布	77
1. 物理化学的性質.....	6	6. 代謝	80
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	7. 排泄	80
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	8. トランスポーターに関する情報.....	81
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	81
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者	81
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	83
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	84
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由	84
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	84
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 84	
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 84	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	84
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	85
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用	87
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用	88
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	93
		10. 過量投与	93

11. 適用上の注意.....	94	XI. 文献.....	104
12. その他の注意.....	95	1. 引用文献.....	104
IX. 非臨床試験に関する項目.....	97	2. その他の参考文献.....	106
1. 薬理試験.....	97	XII. 参考資料.....	107
2. 毒性試験.....	99	1. 主な外国での発売状況.....	107
X. 管理的事項に関する項目.....	102	2. 海外における臨床支援情報.....	111
1. 規制区分.....	102	XIII. 備考.....	113
2. 有効期間.....	102	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	113
3. 包装状態での貯法.....	102	2. その他の関連資料.....	113
4. 取扱い上の注意.....	102		
5. 患者向け資材.....	102		
6. 同一成分・同効薬.....	102		
7. 国際誕生年月日.....	102		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	102		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	102		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	103		
11. 再審査期間.....	103		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	103		
13. 各種コード.....	103		
14. 保険給付上の注意.....	103		

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
ABK	Arbekacin	アルベカシン
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC _{0-24hr}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与開始後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{24hr}	Plasma concentration at 24 hours after the end of infusion	投与終了後 24 時間の血漿中濃度
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis	連続携行式腹膜透析
CE	Clinically Evaluable	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	—
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CoNS	Coagulase-negative staphylococci	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CYP		
cSSTI/cSSSI	Complicated skin and soft-tissue infection/ Complicated skin and skin structure infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症*
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EOT	End of Therapy	治験薬投与終了時
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GISA	Glycopeptide-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	グリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA	—
INR	International normalized ratio	国際標準比
ITT	Intent-to-Treat	—
LDH		
LZD	Linezolid	リネゾリド
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
ME	Microbiologically Evaluable	—
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms	分離株の 90%を阻害する最小発育阻止濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	—
MPIPC	5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolylpenicillin/ Oxacillin	オキサシリン
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PAE	Post Antibiotic Effect	—
PMA	Post-menstrual age	月経後年齢
PP	Per Protocol	—
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間

略語又は用語	定義	
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SSTI/SSSI	Skin and soft-tissue infection/ Skin and skin structure infection	皮膚・軟部組織感染症*
TEIC	Teicoplanin	テイコプラニン
TOC	Test of Cure	治癒判定時
VCM	Vancomycin	バンコマイシン
VRE	Vancomycin-resistant enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌
VRSA	Vancomycin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

*本文書において、SSTIとSSSI、cSSTIとcSSSIは読替え可能な同義語として扱う

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダプトマイシンは、新規の天然物質として見出された環状リポペプチドであり、*Streptomyces roseosporus* 株の発酵産物に由来する新規クラスの抗生物質として開発されたものである。本薬は他の抗菌薬とは異なる新規作用機序により、グラム陽性菌に対し抗菌活性を示し、増殖期及び静止期にある他抗菌薬感受性株及び耐性株にも活性が認められる。

ダプトマイシンは、当初、1980年代～1990年代に Eli Lilly & Co. (以下、Lilly 社) により海外及び本邦で開発が行われた。しかし、本剤 4 mg/kg、1日2回投与による骨格筋に対する有害事象の発現により、安全性上の懸念からダプトマイシンの開発を一旦中止した。

Cubist Pharmaceuticals, Inc. (以下、Cubist 社) は、1997年に Lilly 社よりライセンスを取得し、引き続きダプトマイシンの非臨床試験及び臨床開発を進めた。Cubist 社は、用法を1日1回投与に変更した結果、非臨床及び臨床試験で有効性及び安全性を確認できたことから、本剤の開発を継続し、米国で承認申請した。そして本剤 4 mg/kg の用量が、本剤感性のグラム陽性菌 [メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) を含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis* (バンコマイシン感受性菌のみ)] による成人の複雑性皮膚・軟部組織感染症 (Complicated skin and skin structure infection : cSSSI) を適応症として、2003年9月に米国で最初に承認され、また成人の複雑性皮膚・軟部組織感染症 (Complicated skin and soft-tissue infection : cSSTI) を適応症として2006年1月にEUで承認された。

さらに本剤 6 mg/kg の用量が、メチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による成人の右心系感染性心内膜炎患者などの血流感染 (菌血症) を適応症として2006年5月に米国で、黄色ブドウ球菌による成人の右心系感染性心内膜炎及び菌血症 (右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴うもの) を適応症として2007年8月にEUで承認された。

2022年6月現在、ダプトマイシンは世界各国で承認されており、臨床試験及び製造販売後データ等により安全性及び有効性に関する多くのエビデンスが集積されている¹⁾。

本邦では、国内第Ⅲ相試験 (002 試験) の結果を受けて成人に対する製造販売承認申請を行い、本剤に感性の MRSA を適応菌種、敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を適応症とし、2011年7月に承認を取得した。

海外では、成人に対する投与方法として、点滴静注の他に2分間の静脈内注射が承認されている。本邦では患者及び医療従事者の負担軽減を考慮し、より利便性の高い用法として、海外で承認されている2分間よりも短い投与時間の静脈内注射 (10秒間投与) の開発を行い、2013年8月に成人について「緩徐に静脈内注射」 (ボラス投与) の追加用法の承認を取得した。

小児に対しても、海外で開発が進められ、成人患者と同程度の曝露量を得られるように設定された用法及び用量を臨床用量として成人と同じ製剤を用いて開発が行われ、小児 (1歳以上18歳未満) についてもグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI/cSSSI) についてはEU及び米国でそれぞれ2015年11月及び2017年3月に、黄色ブドウ球菌による血流感染 (菌血症) については米国及びEUでそれぞれ2017年9月及び2017年11月に承認を取得した。

本邦では、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を対象とした国内臨床試験 (029 試験) とともに、小児のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者及び黄色ブドウ球菌による菌血症患者を対象に実施した2つの海外臨床試験 (017 試験/DAP-PEDS-07-03 試験及び005 試験/DAP-PEDBAC-11-02 試験) の安全性・有効性データが利用可能と考えられた。これは、2つの海外臨床試験における各対象疾患に対する選択・除外基準、評価項目、用法・用量などが、国内臨床試験 (029 試験) と同様であったこと、及び、本薬の作用部位がグラム陽性菌の細胞

I. 概要に関する項目

膜であり、抗菌作用の発現には民族差が生じないこと、MRSA 臨床分離株の感受性について国内外で同様であり経年変化がないこと、MRSA 感染症の診断・治療の医療環境は国内外及び成人と小児患者間で大きな違いがないこと、本薬の薬物動態が日本人と非日本人の小児患者の間で大きな差がなく、また、日本人の小児患者と成人患者の間でも大きな差が認められなかったことに基づく。これらの外国人小児患者対象の臨床試験結果並びに日本人小児患者を対象とした臨床試験（029 試験）の結果を受けて、本剤に感性の MRSA を適応菌種、敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を適応症とした小児（1 歳以上 18 歳未満）の用法及び用量について、2022 年 6 月に承認を取得した。

成人の「用法及び用量」及び「効能又は効果」については、2022 年 9 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない（「用法及び用量」及び「効能又は効果」に変更なし）との再審査結果を得た。

*複雑性皮膚・軟部組織感染症：米国添付文書では cSSSI：Complicated skin and skin structure infection、欧州添付文書では cSSTI：Complicated skin and soft tissue infection が使用される。

2. 製品の治療学的特性

- ・本剤は、既存薬とは異なる新たな作用機序をもち、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する殺菌作用を示す。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- ・本剤はグリコペプチド耐性菌やリネゾリド耐性菌に対しても抗菌活性が認められていることより、他の抗 MRSA 薬に耐性の MRSA による感染症に有効性を示す可能性がある。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- ・本剤は成人の MRSA による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎に優れた臨床効果及び細菌学的効果を示す。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- ・本剤は小児（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした臨床試験に基づいて、小児に対する MRSA による皮膚・軟部組織感染症ならびに敗血症の用法及び用量が設定されている。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- ・本剤は、薬物血中濃度モニタリングを実施しなくとも投与できる。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- ・安全性

成人を対象とした国内試験（001 試験及び 002 試験）及び小児（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした国内試験（029 試験）を併合して算出した「1%以上の副作用」として、下痢、湿疹、発熱、肝機能検査異常（AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇）、血小板数減少、CK 上昇、好酸球数増加が報告されている。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症、横紋筋融解症、好酸球性肺炎、末梢性ニューロパチー、腎不全、偽膜性大腸炎が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

<成人>

本剤は、1バイアルにつき7 mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50 mg/mLの溶液としたのち患者の体重に基づいて必要量を分取し、緩徐に静脈内注射、又は生理食塩液で希釈し点滴静注する。（「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照）

<小児（1歳以上18歳未満）>

本剤は、1バイアルにつき7 mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50 mg/mLの溶液としたのち患者の年齢及び体重に基づいて必要量を分取し、生理食塩液で希釈し点滴静注する。

小児には、年齢に応じて30分又は60分かけて点滴静注し、静脈内注射しないこと。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年11月8日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

注) 承認条件「患者より検出されたMRSAのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。」の削除：

2022年（令和4年）9月16日付再審査結果通知に基づき、当該承認条件が解除となった。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症 ・末梢神経障害 ・ショック、アナフィラキシー、急性汎発性発疹性膿疱症 ・好酸球性肺炎 ・腎機能障害 ・偽膜性大腸炎 	なし	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ダプトマイシンに対する MRSA の感受性低下 		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動		通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動		追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査：日本人小児患者への投与時の安全性 		なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査：耐性化状況の確認 		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

キュビシン®静注用 350 mg

(2) 洋名

CUBICIN® IV 350 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダプトマイシン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

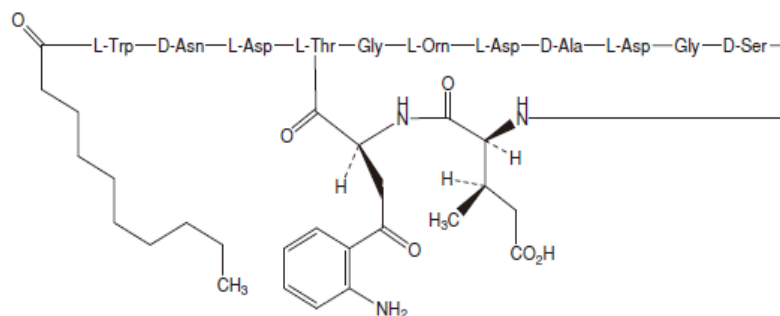
Daptomycin（JAN）

daptomycin（INN）

(3) ステム（stem）

抗生物質（Streptomyces）：-mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇₂H₁₀₁N₁₇O₂₆

分子量：1620.67

5. 化学名（命名法）又は本質

N-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 1.13→3.4-lactone

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

日本化学療法学会略号：DAP

開発記号：MK-3009

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

暗黄色～淡褐色の澄明な液

(2) 溶解性

凍結乾燥品： 水に極めて溶けやすく（1 g/mL 以上）、メタノールにはやや溶けやすく（34.90 mg/mL）、エタノール（99.5）には溶けにくく（1.20 mg/mL）、2-プロパノールには極めて溶けにくく（0.11 mg/mL）、アセトニトリルではほとんど溶けない（<0.05 mg/mL）。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

凍結乾燥品：215 ± 0.5°C（5回測定の平均値。液状化）

(5) 酸塩基解離定数

寄与している官能基	pKa
カルボン酸	2.89
カルボン酸	3.51
カルボン酸	4.34
カルボン酸	4.66
一級アミン（Orn 残基）	10.50

注：カルボン酸は Asp 残基又はメチルグルタミン酸残基のいずれかに由来

(6) 分配係数

有機相／水相	分配係数	Log P（平均 ± SD）
1-オクタノール／水	0.047863	-1.32 ± 0.15
1-オクタノール／トリス緩衝液、pH7.4	0.000549	-3.26 ± 0.06

(7) その他の主な示性値

pH：2.6～3.6

旋光度：本品にメタノールを加え 10 mg/mL の液を調製し、旋光度測定法により試験を行い、層長 100 mm で測定するとき、比旋光度（25°C、589 nm）は +8～+13°である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-20 ± 5°C	50 mL BPC* に充填	36 ヶ月	変化なし
加速試験		5 ± 3°C		2~3 ヶ月	類縁物質は増加傾向にあり、定量値が減少した。
苛酷試験	温度	60°C		24 時間	顕著な定量値の低下及び分解物の増加が認められた。
	光	25°C/60%RH、 総照度 120 万 lux・ hr 以上 及び総近紫外放射 エネルギー200W・ h/m ² 以上	ペトリ皿	—	曝光試料はアルミで覆った 対照試料に比べて明らかに 濃い茶色であり、著しい定 量値の減少が認められた。
			50 mL BPC* に充填		曝光試料はすべての試験項 目に適合したものの、アル ミで覆った対照試料に比べ て定量値の減少が認められ た。

測定項目：性状，pH，濃度，類縁物質，旋光度（長期保存試験・加速試験のみ）

* BPC：バイオプロセスコンテナ

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	キュビシン®静注用 350 mg
剤形	10 mL バイアル (単回用)
性状	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は粉末 (無菌製剤)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	キュビシン®静注用 350 mg
pH ^{注)}	4.0～5.0
浸透圧比 ^{注)}	約 1 (生理食塩液に対する比)

注) 本剤 1 バイアルを 7 mL の生理食塩液で溶解したとき

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	キュビシン®静注用 350 mg
有効成分	ダプトマイシン
分量	350 mg (調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアル中 367.5 mg を含む。)
添加剤	水酸化ナトリウム (pH 調節剤)

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

含量：ダプトマイシン ($C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$) としての量を質量で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

無水ダプトマイシン、 β 異性体、ラクトン加水分解物など

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		包装形態	保存期間	結果
	温度／湿度	光			
長期保存試験	5±3°C	—	ガラスバイアル、 ゴム栓、アルミニウムキャップ	48 ヶ月	規格内
加速試験	25±2°C /60±5%RH	—		36 ヶ月	類縁物質の増加、及び水分含量の増加が認められた。
光安定性試験†	25°C/60%RH	120 万 lux・hr 及び 200W・h/m ² 以上		—	規格内

測定項目：性状、水分、含量、類縁物質、pH、再溶解性、不溶性微粒子、容器の完全性（長期保存試験及び加速試験）

性状、水分、pH、ダプトマイシンの量（無水物換算）、純度（光安定性試験）

† 対照試料は、アルミニウムホイルにて被覆し、光安定性試験装置に保管した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合適性

- 1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。
- 2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。
- 3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

〈参考〉

アズトレオナム、セフトアジジム、セフトリアキソン、ドパミン、ゲンタマイシン、フルコナゾール、ヘパリン、レボフロキサシン、リドカイン、シプロフロキサシン、ミカファンギン、ドリペネム、ピペラシリン、メロペネム、スルバクタム／アンピシリンとの配合変化試験*の結果、いずれも外観の変化及びダプトマイシン含量の変化は認められなかった。イミペネム／シラスチンとの配合変化試験では、外観の変化が認められダプトマイシン含量が著しく低下した。

*本剤を生理食塩液で溶解、生理食塩液で 20 mg/mL に希釈後、薬剤を混合し、室温で目視検査、濁度、含量、pH を 120 分まで評価した。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

生理食塩液により再溶解した本剤と不適合な投与器具は確認されなかった。

(2) 包装

1 バイアル（350 mg）× 10

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

バイアル容量：約 10 mL

(4) 容器の材質

バイアル：10 mL ガラスバイアル

ゴム栓：20 mm ゴム栓

キャップ：20 mm アルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、原則として他の抗菌薬及びダプトマイシンに対する感受性を確認すること。〔18.2 参照〕

5.2 本剤は肺炎に使用しないこと。本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。

〈感染性心内膜炎〉

5.3 成人の右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 感染症治療における抗菌性物質製剤の適正な使用の促進と薬剤耐性菌の発現・蔓延の防止のために、細菌性感染症を効能又は効果とする全ての抗菌性物質製剤に共通の注意事項として、「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について（平成5年1月19日付薬安第5号）」に基づき設定した。

5.2 国内臨床試験では、市中肺炎患者への投与経験はなく、有効性は示されていない。市中肺炎を対象とした海外第Ⅲ相試験（DAP-CAP-00-05試験）では、臨床効果の有効率が対照薬であるセフトリアキソンと比較し、統計学的に非劣性が示されず、本剤よりセフトリアキシンの有効率の方が高い値を示した（ITT 集団）²⁾。また、*in vitro* で、本剤が肺サーファクタントと結合して不活性化されることが確認されている³⁾。

5.3 国内臨床試験では、左心系感染性心内膜炎患者への投与経験はない。海外第Ⅲ相試験（DAP-IE-01-02試験）で、MRSAによる左心系感染性心内膜炎患者5例の組入れがあったが、ダプトマイシン6 mg/kg 群及び対照薬群（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）のいずれにおいても、治癒判定時（最終投与後7～12日目）の評価で有効性が示されていない⁴⁾。

また、臨床データパッケージに含まれる18歳未満の小児を対象に実施した国内外臨床試験では感染性心内膜炎の小児は組み入れておらず、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

V. 治療に関する項目

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

(解説)

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人〉

電子添文に記載されている本剤の用量は、非臨床試験及び承認までに国内外で実施した臨床試験成績に基づき設定した。

なお、本剤の開発試験はすべて、患者の実体重に基づいて投与量を決定した。

また、国内で実施した臨床薬理試験の結果より「緩徐に静脈内注射する」が設定された。

〈敗血症及び右心系感染性心内膜炎〉

国内外で実施された第Ⅲ相試験において、6 mg/kg、1日1回、24時間ごとに30分かけて点滴静注の安全性及び有効性が確認された。

〈深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

国内外で実施された第Ⅲ相試験において、4 mg/kg、1日1回、24時間ごとに30分かけて点滴静注の安全性及び有効性が確認された。

〈小児〉

外国人小児患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（028 試験/DAP-PEDS-05-01 試験及び 018 試験/DAP-PEDS-09-01 試験）では、外国人成人と同用量である 4 mg/kg を点滴静注した際のダプトマイシンの曝露量は、外国人成人と比較して外国人小児患者の方がおおむね低く、体重当たりのクリアランスは低年齢になるほど増加した。このため、海外臨床試験（017 試験/DAP-PEDS-07-03 試験及び 005 試験/DAP-PEDBAC-11-02 試験）の cSSTI 及び菌血症の外国人小児患者で評価した用法及び用量は、既に成人で有効性及び安全性が確認されている用量 [cSSTI : 4 mg/kg、菌血症（日本の適応は敗血症）／感染性心内膜炎 : 6 mg/kg] を外国人成人患者に投与した際に得られる曝露量と同程度になるように年齢ごとに設定した。その結果、年齢に基づく用法及び用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量 [投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-24hr}) 及び最高血漿中濃度] は各年齢群で同程度であることが示された。さらに、cSSTI 及び菌血症の外国人小児患者における曝露量は、cSSTI 及び菌血症／感染性

V. 治療に関する項目

心内膜炎の外国人成人患者の曝露量と同程度であった。このときのダプトマイシンの安全性プロファイルは、cSSTI 及び菌血症のいずれの年齢群でも、対照群である標準治療と概して同様で、年齢に基づく用法及び用量の投与の忍容性は良好であった^{5),6)}。

また、有効性・安全性に関し、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を対象とした国内臨床試験（029 試験）とともに、小児のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者及び黄色ブドウ球菌による菌血症患者を対象に実施した 2 つの海外臨床試験（017 試験/DAP-PEDS-07-03 試験及び 005 試験/DAP-PEDBAC-11-02 試験）のデータが利用可能と考えられた。これは、2 つの海外臨床試験における各対象疾患に対する選択・除外基準、評価項目、用法・用量などが、国内臨床試験（029 試験）と同様であったこと、及び、本薬の作用部位がグラム陽性菌の細胞膜であり、抗菌作用の発現には民族差が生じないこと、MRSA 臨床分離株の感受性について国内外で同様であり経年変化がないこと、MRSA 感染症の診断・治療の医療環境は国内外及び成人と小児患者間で大きな違いがないこと、本薬の薬物動態が日本人と非日本人の小児患者の間で大きな差がなく、また、日本人の小児患者と成人患者の間でも大きな差が認められなかったことに基づく。これらの外国人小児患者対象の臨床試験結果並びに日本人小児患者を対象とした臨床試験（029 試験）の結果を受けて、本邦における本剤の年齢層ごとの用法・用量を決定した。

成人では緩徐に静脈内注射の適応があるが、小児では点滴静注での検討しかしていない。小児には点滴静注のみで投与し、静脈内注射（ボラス投与）はしないこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者を含む腎機能障害の成人患者では、下表を目安に本剤の投与間隔を調節すること。小児の腎機能障害患者に対する検討は行われていない。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果 (成人)	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
≥ 30	1 回 6 mg/kg を 24 時間ごと	1 回 4 mg/kg を 24 時間ごと
< 30 (血液透析 [†] 又は CAPD を 受けている患者を含む)	1 回 6 mg/kg を 48 時間ごと	1 回 4 mg/kg を 48 時間ごと

[†] 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週 3 回でも可。

7.2 本剤は、1 日 2 回以上投与しないこと。海外第 I 相及び第 II 相試験において 1 日 2 回以上投与した場合、血中 CK 値が上昇した。

7.3 グラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 本剤は主に腎臓で排泄されることから、腎機能は本剤の薬物動態に影響する最も重要な因子である。海外添付文書に基づき、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満並びに血液透析又は連続携行式腹膜透析 (Continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD) を要する腎機能障害を合併する成人患者では、本剤の投与間隔を調節して投与することを記載した。なお、海外第 IV 相試験 (DAP-4REN-03-06 試験) では、これらの成人患者にダプトマイシン 4 mg/kg を 48 時間ごとに投

V. 治療に関する項目

与した際の安全性は良好であった⁷⁾。さらに、国内臨床試験（001 試験及び 002 試験）の結果で、日本人の薬物動態は、外国人の薬物動態と類似していたことから、外国人と同様にクレアチニンクリアランスに応じて、本剤の用量を調節することとした⁸⁾⁹⁾。

また、小児では腎機能障害患者での検討を行っていないことを記載した。

7.2 本剤を 1 日 2 回投与した海外第 I 相及び第 II 相試験において、血中 CK (Creatine Kinase) /CPK (Creatine Phosphokinase) 値の上昇が認められており、安全性が懸念されることから、注意喚起として 1 日 2 回以上投与しないことを明記した。

7.3 ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有するため、起炎菌にグラム陰性菌を含む場合、グラム陰性菌に有効な薬剤を併用することを明記した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈成人における敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、感染性心内膜炎〉

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
第 I 相				
評価 001 試験 国内	健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態	日本人健康成人 単回：17 例 反復：24 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	・本剤 2、4、6、9、12 mg/kg、単回投与 [†] ・本剤 4、6、10 mg/kg、1 日 1 回 7 日間反復投与 [†]
評価 003 試験 国内	健康成人における薬物動態	日本人健康成人 20 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	・本剤 6 mg/kg、10 秒間静注又は 30 分間点滴静注で単回投与
参考 DAP-00-04 試験 海外	健康成人における薬物動態及び皮膚水泡中濃度	外国人健康成人 7 例	非盲検、非対照	・本剤 4 mg/kg、単回投与
参考 DAP-00-02 試験 海外	健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態	外国人健康成人 24 例	無作為化、二重盲検、用量漸増	・本剤 4、6 mg/kg、1 日 1 回、7 日間又は 8 mg/kg、1 日 1 回、14 日間反復投与 [†]
参考 DAP-ADT-04-02 試験 海外	健康成人における薬物動態	外国人健康成人 36 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	・本剤 6、8 mg/kg、1 日 1 回、4 日間又は 10、12 mg/kg、1 日 1 回、14 日間反復投与 [†]
参考 B8B-MC-AVAP 試験 海外	健康成人における薬物動態	外国人健康成人 14 例	単盲検、用量漸増	・本剤 3、4 mg/kg、1 日 2 回、14 日反復投与 [†]
参考 DAP-GER-01-11 試験 海外	高齢者における薬物動態	外国人健康成人及び健康高齢者 24 例	非盲検、非対照、並行群間	・本剤 4 mg/kg、単回投与
参考 DAP-OBSE-01-07 試験 海外	肥満者における薬物動態	外国人健康成人及び肥満者 25 例	非盲検、非対照、並行群間	・本剤 4 mg/kg、単回投与

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
参考 DAP-HEP-00-09 試験 海外	肝機能障害患者における薬物動態	外国人健康成人及び肝機能障害患者 19例	非盲検、非対照	・本剤 6 mg/kg、単回投与
参考 DAP-00-01 試験 海外	腎機能障害患者における薬物動態／健康成人におけるプロベネシドとの相互作用	外国人健康成人及び腎機能障害患者（軽度、中等度、重度、透析中の末期腎不全） 29例	非盲検、非対照、相互作用試験のみクロスオーバー	・腎機能障害患者：本剤 4 mg/kg、単回投与 ・健康成人：本剤 4 mg/kg、単回投与 ± プロベネシド
参考 DAP-MDRI-01-09 試験 海外	腎機能障害患者における薬物動態	外国人中等度腎機能障害患者 8例	非盲検、非対照	・本剤 4 mg/kg、1日1回、14日間反復投与、又は 6 mg/kg、1日1回、11日間反復投与
参考 DAP-REN-02-03 試験 海外	腎不全患者における忍容性	外国人血液透析中の末期腎不全患者 25例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	・本剤を以下の投与量で2日に1回、19日間反復投与 [†] 初回：8 mg/kg、3、5、8、10、12、15、17、19日目：6 mg/kg
参考 DAP-REN-07-01 試験 海外	腎不全患者における薬物動態	外国人血液透析又は腹膜透析中の腎不全患者 16例	非無作為化、非盲検	・本剤 6 mg/kg、2日に1回、5日間反復投与
参考 DAP-STAT-01-10 試験 海外	シンバスタチンとの相互作用	シンバスタチン 40 mg/日を3ヵ月以上服用している外国人成人 20例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	・シンバスタチン ± 本剤 4 mg/kg、1日1回、14日間反復投与
参考 DAP-DIW-01-08 試験 海外	ワーファリンとの相互作用	外国人健康成人 16例	無作為化、二重盲検、2期クロスオーバー、プラセボ対照	・本剤 6 mg/kg、1日1回、9日間反復投与 ± ワーファリン
参考 DAP-DI-01-01 試験 海外	アズトレオナムとの相互作用	外国人健康成人 18例	無作為化、二重盲検、3期クロスオーバー	・本剤 6 mg/kg、単回投与 ± アズトレオナム
参考 B8B-LC-AVAJ 試験 海外	トブラマイシンとの相互作用	外国人健康成人 6例	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	・本剤 2 mg/kg、単回投与 [†] ± トブラマイシン
参考 DAP-001 試験 海外	健康成人における薬物動態	外国人健康成人 16例	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	・本剤 6 mg/kg、単回投与（投与時間：2分間又は30分間）
参考 DAP-003 試験 海外	健康成人における薬物動態	外国人健康成人 24例	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	・本剤 4、6 mg/kg、1日1回、7日間反復投与（投与時間：2分間）

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
参考 B8B-LC- AVAC 試験 海外	健康成人における薬物動態	外国人健康成人 5例	非盲検、非対照	・ ¹⁴ C 標識ダプトマイシン 1 mg/kg、単回投与 [†]
参考 DAP-QTNC- 01-06 試験 海外	心血管系及び神経系に対する安全性	外国人健康成人 120例	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照	・本剤 6 mg/kg 1 日 1 回、14 日間 反復投与
参考 DAP-PEDS- 05-01 試験 (028 試験) 海外	小児グラム陽性菌感染症患者における薬物動態、安全性及び忍容性 (2~17 歳)	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている 2~17 歳の外国人小児患者 第 1 群 (12~17 歳) : 8 例 第 2 群 (7~11 歳) : 8 例 第 3 群 (2~6 歳) : 9 例	非盲検、非対照	・本剤 4 mg/kg を 30 分かけて単 回点滴静注 [†]
参考 DAP-PEDS- 07-02 試験 (023 試験) 海外	小児グラム陽性菌感染症患者における薬物動態、安全性及び忍容性 (2~6 歳)	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている 2~6 歳の外国人小児患者 第 1 群 (8 mg/kg) : 6 例 第 2 群 (10 mg/kg) : 6 例	非盲検、非対照	・本剤 8 mg/kg を又は 10 mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静注 [†]

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
第II相				
参考 B8B-MC- AVAE/B8B- EW-AVAG 試験 海外	グラム陽性菌感染症患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人菌血症、感染性心内膜炎、骨・関節感染症、肺炎、尿路感染症及び皮膚・軟部組織感染症患者 161例	無作為化、二重盲検、実薬対照	投与期間：5～28日 ・本剤 2 mg/kg、1日1回反復投与 [†] ・対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド、バンコマイシン又は、リファンピシン）
参考 B8B-MC- AVAM 試験 海外	グラム陽性菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人菌血症及び感染性心内膜炎患者 124例	無作為化、非盲検、並行群間、実薬対照	投与期間：7～42日 ・本剤 3 mg/kg（初回のみ 6 mg/kg）、1日2回反復投与 [†] ・対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド又は、バンコマイシン）
参考 DAP-HDSD- 06-01 試験 海外	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 96例	治験担当医師盲検 [‡] 、実薬対照	投与期間；本剤：4日、対照薬：7～14日 ・本剤 10 mg/kg、1日1回反復投与 [†] ・対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）
第III相				
評価 002 試験 国内	MRSA 感染症患者における有効性、安全性及び薬物動態検討	日本人皮膚・軟部組織感染症患者 110例	無作為化、非盲検、実薬対照	投与期間：7～14日 ・本剤 4 mg/kg、1日1回反復投与 ・対照薬（バンコマイシン）
		日本人敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者 11例	非盲検、実薬対照	投与期間：14～42日 ・本剤 6 mg/kg、1日1回反復投与
参考 DAP-SST-98- 01 試験 海外	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 530例	無作為化、治験担当医師盲検 [‡] 、実薬対照	投与期間：7～14日 ・本剤 4 mg/kg、1日1回反復投与 ・対照薬（バンコマイシン又は、半合成ペニシリン）
参考 DAP-SST-99- 01 試験 海外	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 562例	無作為化、治験担当医師盲検 [‡] 、実薬対照	投与期間：7～14日 ・本剤 4 mg/kg、1日1回反復投与 ・対照薬（バンコマイシン又は、半合成ペニシリン）

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
参考 DAP-SST-98-01-B 試験 海外	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 16例	非盲検、非対照	投与期間：5～14日 ・本剤 4 mg/kg、1日1回反復投与
参考 DAP-IE-01-02 試験 海外	黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人菌血症及び感染性心内膜炎患者 236例	無作為化、非盲検、実薬対照	投与期間：10～42日 ・本剤 6 mg/kg、1日1回反復投与 ・対照薬（バンコマイシン又は、半合成ペニシリン）
参考 DAP-CAP-00-05 試験 海外	肺炎球菌による市中感染性肺炎患者における既存薬との有効性及び安全性の比較	外国人市中感染性肺炎患者 714例	無作為化、二重盲検、実薬対照	投与期間：5～14日 ・本剤 4 mg/kg、1日1回反復投与 [†] ・対照薬（セフトリアキソン）
第IV相				
参考 DAP-4REN-03-06 試験 海外	腎不全の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者における薬物動態	外国人腎不全の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 13例	無作為化、非盲検、実薬対照	下記の用量を14日反復投与 ・本剤 4 mg/kg、1日1回 ・本剤 4 mg/kg、2日に1回 ・本剤 4 mg/kg、週3回 ・対照薬（バンコマイシン又は、半合成ペニシリン）
<p>本剤：ダプトマイシン</p> <p>‡本試験は本剤と対照薬の投与方法が異なるため、患者及び治験責任医師等に対して盲検下で割り付けされている試験である。</p> <p>†成人における本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。</p> <p>〈成人〉</p> <p>敗血症、感染性心内膜炎 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 6 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p> <p>深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 4 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p>				

V. 治療に関する項目

〈小児（1歳以上18歳未満）における敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
第I相				
評価 028 試験 (DAP- PEDS-05-01 試験) 海外	薬物動態、安全性及び忍容性 (2~17歳)	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2~17歳の外国人小児患者 第1群（12~17歳）： 8例 第2群（7~11歳）： 8例 第3群（2~6歳）： 9例	非盲検、非対照	・本剤 4 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注 [†]
評価 023 試験 (DAP- PEDS-07-02 試験) 海外	薬物動態、安全性及び忍容性 (2~6歳)	グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2~6歳の外国人小児患者 第1群（8 mg/kg）： 6例 第2群（10 mg/kg）： 6例	非盲検、非対照	・本剤 8 mg/kg を又は 10 mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静注 [†]
評価 018 試験 (DAP- PEDS-09-01 試験) 海外	薬物動態、安全性及び忍容性 (生後3~24ヵ月)	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ヵ月の外国人小児患者 第1群（生後13~24ヵ月）： 7例 第2群（生後7~12ヵ月）： 8例 第3群（生後3~6ヵ月）： 9例	非盲検、非対照	・本剤 4 mg/kg（第2群及び第3群）又は 6 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注 [†]

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間
第II相				
評価 029 試験 国内	安全性、有効性 及び薬物動態	グラム陽性球菌 による複雑性皮 膚・軟部組織感 染症の 1~17 歳 の日本人患者 14 例	単群、非盲検	投与期間：5~14 日 ・本剤 1 日 1 回点滴静注 12~17 歳：5 mg/kg を 30 分かけて 7~11 歳：7 mg/kg を 30 分かけて 2~6 歳：9 mg/kg を 60 分かけて 1~2 歳未満：10 mg/kg を 60 分か けて
		グラム陽性球菌 による菌血症の 1~17 歳の日本人 患者 4 例	単群、非盲検	投与期間：5~42 日 ・本剤 1 日 1 回点滴静注 12~17 歳：7 mg/kg を 30 分かけて 7~11 歳：9 mg/kg を 30 分かけて 1~6 歳：12 mg/kg を 60 分かけて
第III相				
参考 006 試験 (DAP- PEDOST-11- 03 試験) 海外	安全性、有効性 及び薬物動態	グラム陽性菌に よる急性血行性 骨髄炎の 1~17 歳の外国人患者 149 例	無作為化、二重 盲検、実薬対照	投与期間：14~42 日 ・本剤 1 日 1 回点滴静注 12~17 歳：7 mg/kg を 30 分かけて 7~11 歳：9 mg/kg を 30 分かけて 1~6 歳：12 mg/kg を 60 分かけて ・対照薬：バンコマイシン（又 は同種・同効薬）又はナフシ リン [‡] （又は β-ラクタム系の同 種・同効薬）
第IV相				
評価 017 試験 (DAP-PEDS- 07-03 試験) 海外	安全性、有効性 及び薬物動態	グラム陽性菌に よる複雑性皮 膚・軟部組織感 染症の 1~17 歳 の外国人患者 396 例	無作為化、評価 者盲検 [§] 、実薬 対照	投与期間：最長 14 日間 ・本剤 1 日 1 回点滴静注 12~17 歳：5 mg/kg を 30 分かけて 7~11 歳：7 mg/kg を 30 分かけて 2~6 歳：9 mg/kg を 60 分かけて 1~2 歳未満：10 mg/kg を 60 分か けて ・対照薬：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

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験 デザイン	投与方法・投与期間																		
評価 005 試験 (DAP- PEDBAC-11- 02 試験) 海外	安全性、有効性 及び薬物動態	黄色ブドウ球菌 による菌血症の 1～17歳の外国人 患者 82例	無作為化、評価 者盲検 [§] 、実薬 対照	投与期間 非複雑性菌血症患者： 5～28日 複雑性菌血症患者： 7～42日（1～11歳：7～28日） ・本剤1日1回点滴静注 12～17歳：7 mg/kgを30分かけて 7～11歳：9 mg/kgを30分かけて 1～6歳：12 mg/kgを60分かけて ・対照群：バンコマイシン、ク リンダマイシン、半合成ペニ シリン又は第一世代セファロ スポリン																		
<p>本剤：ダプトマイシン</p> <p>§ 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。</p> <p>‡ 国内未承認</p> <p>† 小児における本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。</p> <p>敗血症 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上7歳未満</td> <td>1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table> <p>深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td> <td>1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td> <td>1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>2歳以上7歳未満</td> <td>1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> <tr> <td>1歳以上2歳未満</td> <td>1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table>					年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注	1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注	2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注	1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
年齢	用法及び用量																					
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注																					
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注																					
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注																					
年齢	用法及び用量																					
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注																					
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注																					
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注																					
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注																					

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与（30分間点滴静注）（001試験）⁸⁾

日本人健康成人男性における本剤2、4、6、9及び12 mg/kgを30分間単回点滴静脈内投与時の忍容性は全般的に良好であった。

単回点滴静脈内投与時には、臨床症状の有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象は17名中3名に8件報告された。このうち副作用は、プラセボ投与時に尿中 β_2 ミクログロブリン増加が1名に1件、ダプトマイシン12 mg/kg投与時に β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が2名に2件、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が2名に2件、尿沈渣陽性が1名に2件報告され、いずれも無処置にて発現から10日以内に回復した。重篤な有害事象の報告はなく、有害事象のために試験を中止した被験者もなかった。

2) 単回投与（10秒間静注又は30分間点滴静注）（003試験）

日本人健康成人男性における本剤6 mg/kgを10秒間静注又は30分間点滴静注時の忍容性は全般的に良好であった。4例の被験者において計6件の臨床検査の有害事象（2件は本剤を10秒間静脈内ボラス投与した際、4件は本剤を30分間静脈内投与した際）がみられた。このうち、本剤を10秒間静脈内ボラス投与した際にみられた血中ビリルビン増加については因果関係が否定されなかった。重篤な臨床症状及び臨床検査の有害事象はなく、臨床症状又は臨床検査の有害事象により治験を中止した被験者はみられなかった。バイタルサインに本剤投与に伴う一貫した変動はみられなかった。

3) 反復投与（30分間点滴静注）（001試験）⁸⁾

日本人健康成人男性における本剤4、6及び10 mg/kgの1日1回7日間30分間反復点滴静脈内投与時の忍容性は全般的に良好であった。反復点滴静脈内投与時には、臨床症状の有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象は24名中2名に2件（血中ブドウ糖増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加）報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の報告はなく、有害事象のために試験を中止した被験者もなかった。

4) 小児における単回投与：外国人データ（028試験/DAP-PEDS-05-01試験、023試験/DAP-PEDS-07-02試験、018試験/DAP-PEDS-09-01）^{5),6),10)}

外国人小児患者を対象とした3つの海外第I相試験において、本剤4 mg/kgを30分かけて単回静脈内投与〔028試験/DAP-PEDS-05-01試験：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（2～17歳）〕、本剤8 mg/kg又は10 mg/kgを60分かけて単回静脈内投与〔023試験/DAP-PEDS-07-02試験：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）〕、あるいは本剤4 mg/kg又は6 mg/kgを30分かけて単回静脈内投与〔018試験/DAP-PEDS-09-01試験：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）〕した。ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。副作用は、028試験/DAP-PEDS-05-01試験でみられた注入部位反応（静脈カテーテルによる浸潤）1例、023試験/DAP-PEDS-07-02試験でみられた頭痛及び静脈炎がそれぞれ1例、018試験/DAP-PEDS-09-01試験でみられた血中CK増加、ALT増加及びAST増加（1例に発現）、血中CK増加、発疹がそれぞれ1例であった。

V. 治療に関する項目

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

(3) 用量反応探索試験

国内において用量反応探索試験は行っていない。

〈参考：海外データ〉

第Ⅱ相試験として Lilly 社が実施した B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験は、成人のグラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症、菌血症、骨関節感染症、感染性心内膜炎、肺炎又は上部尿路感染症患者を対象とした実薬対照第Ⅱ相試験である。本剤 2 mg/kg を1日1回、30分間投与した結果、皮膚・軟部組織感染症患者では有効性を示したが、菌血症など重症患者に対する有効性は、対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系、バンコマイシン又はリファンピシン）と比べ、低いことが示された¹¹⁾。

また、非臨床及び臨床試験の結果から、分割投与と比べ、1日1回投与では、筋骨格系の毒性が低減することが示唆された。

これらの結果から、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する第Ⅲ相試験の用法及び用量は、B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験 (2 mg/kg) より高用量での治療が望ましいと考え、4 mg/kg を1日1回30分間点滴静脈内投与とした。

一方、B8B-MC-AVAM 試験は、成人のグラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者を対象とした実薬対照第Ⅱ相試験である。この結果、本剤 3 mg/kg の1日2回、30分間投与による有効性は、対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系又はバンコマイシン）と同程度であることが確認された¹²⁾。

V. 治療に関する項目

また、菌血症及び感染性心内膜炎には、疾患の重症度を考慮し、皮膚・軟部組織感染症（4 mg/kg）より高用量での治療が望ましいと考え、菌血症及び心内膜炎患者に対する第Ⅲ相試験の用法及び用量は、本剤 6 mg/kg を 1 日 1 回 30 分間点滴静脈内投与とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12 歳以上 18 歳未満	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
7 歳以上 12 歳未満	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
1 歳以上 7 歳未満	1 日 1 回 12 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12 歳以上 18 歳未満	1 日 1 回 5 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
7 歳以上 12 歳未満	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
2 歳以上 7 歳未満	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注
1 歳以上 2 歳未満	1 日 1 回 10 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈成人における敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、感染性心内膜炎〉

①国内第Ⅲ相臨床試験—皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎—（002試験）⁹⁾

対象	20歳以上のMRSAによる皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者121例
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験
目的	i) MRSAによる皮膚・軟部組織感染症患者に対する、本剤4mg/kg、1日1回投与の有効性を検討する。 ii) MRSAによる敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する、本剤6mg/kg、1日1回投与の有効性を検討する。
主な選択基準	<p><u>皮膚・軟部組織感染症の選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始前3日以内に採取した検体において、MRSAが分離同定された患者、若しくはグラム陽性球菌が検出され、MRSAによる感染症が強く疑われる患者 ・抗菌剤の全身投与による入院治療が必要と考えられる皮膚・軟部組織感染症患者 ・以下のうち、3項目以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・排膿又は滲出液 ・発赤 ・波動 ・局所熱感 ・自発痛又は圧痛 ・腫脹又は硬結 ・発熱：>37.0℃（腋窩）（口腔で>37.5℃、深部体温で>37.8℃） ・白血球数：基準値範囲外 ・桿状核球>15% ・脈拍数>90回/分 ・呼吸数>20回/分 ・CRP陽性 <p><u>敗血症及び右心系感染性心内膜炎</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始前3日以内に採取した血液検体においてMRSAが分離同定された患者、若しくは臨床的にMRSAによる血流感染症が強く疑われる患者 ・重篤な全身の感染症状を伴い、抗菌剤の全身投与による入院治療が必要と考えられる患者 <p>* 本試験では、スクリーニング時の血液培養検査でMRSAが検出された右心系感染性心内膜炎患者はいなかったため、右心系感染性心内膜炎患者は該当なしとなった。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始前3日以内に、全身投与による抗菌剤の投与時間が24時間を超える患者（ただし、投与時間が72時間以上で、かつ無効又は耐性を示した患者は組入れ可） ・骨髓炎又は感染性関節炎患者 ・肺炎と診断された又は肺炎が疑われる患者 ・重度の好中球減少症と診断されている（500/μL未満）又は治験中に重度の好中球減少症となる可能性の高い患者 ・ショック又はコントロール不能な低血圧患者 ・乏尿症、血液透析又は腹膜透析を行っている患者 ・臨床検査結果が以下いずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> ・CKが実施医療機関の基準値上限の2倍以上 ・クレアチニンクリアランスが30mL/min未満 ・AST又はALTが実施医療機関の基準値上限の5倍以上 ・総ビリルビンが3.0mg/dL以上

V. 治療に関する項目

試験方法	<p><u>皮膚・軟部組織感染症</u> 本剤群：バンコマイシン群の割合が 4:1 となるように無作為割付し、7~14 日間の範囲で必要と考えられる期間、非盲検下で静脈内投与した。なお、バンコマイシンについては、年齢、腎機能、治療薬物モニタリングの結果に基づき、適宜投与量又は投与間隔を調整した。 本剤群：本剤 4 mg/kg を 1 日 1 回 バンコマイシン群：バンコマイシン 1 g を 1 日 2 回</p> <p><u>敗血症及び右心系感染性心内膜炎</u> 本剤 6 mg/kg を 1 日 1 回、14~42 日間の範囲で必要と考えられる期間、静脈内投与した。 (敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者は対象となる患者数が少ないため、全例を本剤群に割り付けることとし、バンコマイシン群を設けなかった。)</p>
解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・MITT (modified intent-to-treat) -MRSA 集団：スクリーニング時に MRSA が検出された患者のうち、以下に該当する患者を除いた集団 ・治験薬を 1 回も投与されていない ・少なくとも 1 回治験薬が投与されたが、割付け後のすべての主要及び副次評価項目のデータがない <p>・安全性解析対象集団：治験薬が割り付けられ、少なくとも 1 回投与された患者</p>
評価項目	<p>【有効性】 主要評価項目 ・治癒判定時[†]の臨床効果（有効性評価委員会判定） ・治癒判定時[†]の細菌学的効果 [†] 治癒判定時の評価は皮膚・軟部組織感染症では最終投与後 7~14 日目、敗血症及び右心系感染性心内膜炎では最終投与後 38~46 日目に実施する。</p> <p>副次評価項目 ・投与終了時（治験薬の最終投与後 3 日以内）調査時の臨床効果 ・投与終了時調査時の細菌学的効果</p> <p>【安全性】 有害事象、臨床検査値等</p>
評価方法	<p>主要な有効性評価は、治験薬を 1 回以上投与され、スクリーニング時に採取された検体より MRSA による感染症であることが確定された患者（MITT-MRSA 集団）を対象とした。</p> <p>主要評価項目の有効率及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。この 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間を算出した。臨床効果（治験責任医師判定）では、「治癒」及び「改善」を「有効」と定義した。細菌学的効果では、「消失」及び「推定消失」を「有効」と定義した。</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目：

治癒判定時の臨床効果及び細菌学的効果（有効率）（MITT-MRSA 集団）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	本剤 4 mg/kg 群 (N = 55)			バンコマイシン群 [†] (N = 19)			本剤 6 mg/kg 群 (N = 4)		
	n	%	95%信頼区間 [‡]	n	%	95%信頼区間 [‡]	n	%	95%信頼区間 [‡]
臨床効果（有効性評価委員会判定）									
有効	45	81.8	(69.1, 90.9)	16	84.2	(60.4, 96.6)	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	8	14.5	-	1	5.3	-	2	50.0	-
判定不能	2	3.6	-	2	10.5	-	0	0.0	-
細菌学的効果									
有効	31	56.4	(42.3, 69.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)	2	50.0	(6.8, 93.2)
無効	18	32.7	-	9	47.4	-	1	25.0	-
判定不能	6	10.9	-	1	5.3	-	1	25.0	-

[†]バンコマイシン 1g、1日2回投与（年齢、腎機能、血中濃度モニタリングの結果に基づき、適宜投与量又は投与間隔を調整）
[‡] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

副次評価項目：

投与終了時調査時の臨床効果及び細菌学的効果（有効率）（MITT-MRSA 集団）

	皮膚・軟部組織感染症						敗血症		
	本剤 4 mg/kg 群 (N = 55)			バンコマイシン群 [†] (N = 19)			本剤 6 mg/kg 群 (N = 4)		
	n	%	95%信頼区間 [‡]	n	%	95%信頼区間 [‡]	n	%	95%信頼区間 [‡]
臨床効果（有効性評価委員会判定）									
有効	46	85.2	(72.9, 93.4)	16	84.2	(60.4, 96.6)	3	75.0	(19.4, 99.4)
無効	7	13.0	-	1	5.3	-	1	25.0	-
判定不能	1	1.9	-	2	10.5	-	0	0.0	-
細菌学的効果									
有効	24	43.6	(30.3, 57.7)	9	47.4	(24.4, 71.1)	4	100.0	(39.8, 100.0)
無効	26	47.3	-	9	47.4	-	0	0.0	-
判定不能	5	9.1	-	1	5.3	-	0	0.0	-

[†]バンコマイシン 1g、1日2回投与（年齢、腎機能、血中濃度モニタリングの結果に基づき、適宜投与量又は投与間隔を調整）
[‡] Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

本剤の疾患別有効率（MITT-MRSA 集団）

	臨床効果		細菌学的効果	
	n/N	%	n/N	%
皮膚・軟部組織感染症	45/55	81.8	31/55	56.4
深在性皮膚感染症	4/6	66.7	4/6	66.7
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/38	81.6	23/38	60.5
びらん・潰瘍の二次感染	9/9	100.0	4/9	44.4
その他の皮膚関連疾患（伝染性膿痂疹、乾癬の二次感染）	1/2	50.0	0/2	0.0
敗血症	2/4	50.0	2/4	50.0

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

安全性解析対象例 99 例中 11 例 (11.1%) に副作用が認められ、16 例 (16.2%) に臨床検査値の副作用が認められた。主なものは AST 上昇 7 例 (7.1%)、ALT 上昇 7 例 (7.1%)、湿疹 2 例 (2.0%)、発熱 2 例 (2.0%)、下痢 2 例 (2.0%)、血小板数減少 2 例 (2.0%)、Al-P 上昇 2 例 (2.0%)、CK 上昇 2 例 (2.0%)、好酸球数増加 2 例 (2.0%) であった。

重篤な副作用として、アナフィラキシーショックが本剤 4 mg/kg 群に 1 例発現したが、投与中止後 4 日目に回復した。本剤 4 mg/kg 群の 1 例が敗血症で、6 mg/kg 群の 1 例が大動脈瘤破裂で死亡した (いずれも治験薬との因果関係は否定された)。

臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率は、本剤全投与群とバンコマイシン群で同程度であった。臨床検査値の重篤な有害事象はなかった。

臨床症状の有害事象要約 (安全性解析対象集団)

臨床症状の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤 合計 (N = 99)	
	本剤 4 mg/kg 群 (N = 88)		バンコマイシン 1 g 1 日 2 回 (N = 22)		本剤 6 mg/kg 群 (N = 11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象あり	51	(58.0)	17	(77.3)	9	(81.8)	60	(60.6)
有害事象なし	37	(42.0)	5	(22.7)	2	(18.2)	39	(39.4)
副作用†	9	(10.2)	4	(18.2)	2	(18.2)	11	(11.1)
重篤な有害事象	6	(6.8)	4	(18.2)	4	(36.4)	10	(10.1)
重篤な副作用†	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
死亡	1	(1.1)	2	(9.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
有害事象による中止	3	(3.4)	1	(4.5)	2	(18.2)	5	(5.1)
副作用†による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
重篤な有害事象による中止	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	4	(4.0)
重篤な副作用†による中止	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

† 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

臨床検査値の有害事象要約 (安全性解析対象集団)

臨床検査値の有害事象の集計	皮膚・軟部組織感染症				敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		本剤 合計 (N = 99)	
	本剤 4 mg/kg (N = 88)		バンコマイシン 1 g 1 日 2 回 (N = 22)		本剤 6 mg/kg (N = 11)			
	n/m†	(%)	n/m†	(%)	n/m†	(%)	n/m†	(%)
治験薬投与前後の臨床検査値 を有する患者数	88		22		11		99	
有害事象あり	26/88	(29.5)	7/22	(31.8)	6/11	(54.5)	32/99	(32.3)
有害事象なし	62/88	(70.5)	15/22	(68.2)	5/11	(45.5)	67/99	(67.7)
副作用†	13/88	(14.8)	4/22	(18.2)	3/11	(27.3)	16/99	(16.2)
重篤な有害事象	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用†	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
死亡	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
有害事象による中止	3/88	(3.4)	3/22	(13.6)	0/11	(0.0)	3/99	(3.0)
副作用†による中止	2/88	(2.3)	2/22	(9.1)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
重篤な有害事象による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)
重篤な副作用†による中止	0/88	(0.0)	0/22	(0.0)	0/11	(0.0)	0/99	(0.0)

† 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

‡ n/m = 発現例数 / 治験薬投与前後の値を有する患者数

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相臨床試験—菌血症及び感染性心内膜炎—（DAP-IE-01-02 試験）：外国人データ⁴⁾

対象	黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎が疑われる成人患者 236 例
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験
目的	黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎が疑われる成人患者に対する本剤の安全性及び有効性を既存療法（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と比較する
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬初回投与 2 日前又は前日に 1 回以上の血液培養検査で黄色ブドウ球菌が検出され、黄色ブドウ球菌による菌血症が確定した 18 歳以上の男性及び女性患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血液培養検査陽性時点で血管内異物を認め、試験 1 日目から 4 日以内に除去予定でない患者 ・ 人工心臓移植済み例、心不全又は心臓弁障害があり、無作為割付け前 3 日以内に弁置換術を必要とする患者 ・ 瀕死の状態又はショック、低血圧、乏尿のいずれかを認める患者 ・ 複数菌血液感染症、肺炎、骨髄炎のいずれかを認める患者
試験方法	<p>黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎が疑われる成人患者を 1：1 の比率で本剤 6 mg/kg を 24 時間ごと、又は既存療法 [バンコマイシン 1 g を 12 時間ごと、又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン又はフルクロキサシリン） 2 g を 4 時間ごと] のいずれかに無作為に割り付け、非盲検下で 10～42 日間投与した。なお、バンコマイシンの投与量は薬物モニタリングに基づいて調節した。</p> <p>既存療法群の患者と本剤群の左心系感染性心内膜炎が疑われる患者では、相乗効果を期待してゲンタマイシンを併用できることとした。ゲンタマイシンの投与量は腎機能に基づいて調節した。</p> <p>無作為割付け時点で感受性検査結果が不明の場合、既存療法群に割り付けた患者にはバンコマイシンを投与した。起炎菌が MSSA と判明した場合、ペニシリン又は β-ラクタムに対する薬物アレルギーの既往歴から禁忌でない限り、投与薬を半合成ペニシリンへ変更した。</p> <p>治験薬投与期間は、治験責任医師による診断名と黄色ブドウ球菌分離株の感受性に基づいて決定した。</p> <p>本剤群：本剤 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与 既存療法群：バンコマイシン 1 g を 12 時間ごとに静脈内投与、又は半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、又はフルクロキサシリン） 2 g を 4 時間ごとに投与</p>
解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・ ITT 集団（intent-to-treat）：無作為割付けし、治験薬を 1 回以上投与した全例 [治験実施計画書改訂以前に組み入れた左心系感染性心内膜炎リスクが高い患者を除く] ・ PP 集団（Per Protocol）：ITT 集団の対象中、治験実施計画書を遵守した患者 ・ 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上静脈内投与した患者
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>主要評価項目：ITT 集団及び PP 集団における治験薬最終投与終了後 42 日目の治療判定時の臨床効果（有効性評価委員会判定）</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象、副作用等</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目：ITT 集団及び PP 集団における治験薬最終投与終了後 42 日目の治癒判定時の臨床効果（有効性評価委員会判定）

ITT 集団での臨床効果は、本剤 6 mg/kg 群 44.2%（53/120 例）、既存療法群 41.7%（48/115 例）で有効であり、本剤 6 mg/kg 群の既存療法群に対する非劣性が示された。PP 集団では、本剤 6 mg/kg 群 54.4%（43/79 例）、既存療法群 53.3%（32/60 例）で有効であり、本剤 6 mg/kg 群の既存療法群に対する非劣性が示された。

治癒判定時の臨床効果（有効性評価委員会判定、ITT、PP 集団）

解析対象集団名及び診断名（有効性評価委員会判定）	本剤 6 mg/kg n/N (%)	既存療法薬 n/N (%)	有効率の差 (95% CI)
ITT 集団全体	53/120 (44.2%)	48/116 (41.7%)	2.4% (-10.2, 15.1)
右心系感染性心内膜炎（複雑性 + 非複雑性） + 複雑性菌血症	34/79 (43.0%)	30/77 (39.0%)	4.1% (-11.3, 19.5)
複雑性菌血症	26/60 (43.3%)	23/61 (37.7%)	5.6% (-11.8, 23.1)
非複雑性菌血症	18/32 (56.3%)	16/29 (55.2%)	1.1% (-23.9, 26.0)
左心系感染性心内膜炎	1/9 (11.1%)	2/9 (22.2%)	-11.1% (-45.2, 22.9)
PP 集団全体	43/79 (54.4%)	32/60 (53.3%)	1.1% (-15.6, 17.8)
右心系感染性心内膜炎（複雑性 + 非複雑性） + 複雑性菌血症	25/51 (49.0%)	18/37 (48.6%)	0.4% (-20.8, 21.5)
複雑性菌血症	19/39 (48.7%)	14/29 (48.3%)	0.4% (-23.6, 24.5)
非複雑性菌血症	17/21 (81.0%)	12/17 (70.6%)	10.4% (-17.0, 37.8)
左心系感染性心内膜炎	1/7 (14.3%)	2/6 (33.3%)	-19.0% (-64.8, 26.7)

また、MRSA 感染症患者での ITT 集団の治癒判定時の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、本剤 6 mg/kg 群で 44.4%（20/45 例）、既存療法群で 31.8%（14/44 例）であった。

MRSA 感染症患者での治癒判定時の臨床効果（有効性評価委員会判定、ITT 集団）

解析対象集団名及び診断名（有効性評価委員会判定）	本剤 6 mg/kg n/N (%)	既存療法薬 n/N (%)	有効率の差 (95% CI)
MRSA 感染症患者	20/45 (44.4%)	14/44 [†] (31.8)	12.6% (-7.4, 32.6)
右心系感染性心内膜炎及び複雑性菌血症	14/30 (46.7%)	9/29 (31.0%)	15.6% (-8.9, 40.2)
右心系感染性心内膜炎	4/8 (50.0%)	3/7 (42.9%)	7.1% (-43.3, 57.6)
複雑性菌血症	10/22 (45.5%)	6/22 (27.3%)	18.2% (-9.7, 46.1)
非複雑性菌血症	6/10 (60.0%)	5/11 (45.5%)	14.5% (-27.7, 56.8)
左心系感染性心内膜炎	0/5 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0.0% (0.0, 0.0)

[†] 44 例中 43 例がバンコマイシンを、1 例がバンコマイシンの初期投与後半合成ペニシリンを投与

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

副作用は、本剤群で 42/120 例（35.0%）、既存療法群で 49/116 例（42.2%）に認められた。本剤群で認められた主な副作用は、CK 上昇 6 例（5.0%）、軟便 4 例（3.3%）、消化不良 3 例（2.5%）、発疹 3 例（2.5%）、血中リン増加 3 例（2.5%）であった。

本剤群の投与中止に至った副作用は、血中 CK 増加 3 件、発疹 NOS 2 件、嘔吐 NOS、小水疱性皮疹、腎不全 NOS、血小板減少症及び心停止各 1 件であった。重篤な副作用として本剤群で血中 CK 増加、心房細動、心房粗動、腎不全 NOS 及び心停止各 1 件がみられた。

死亡例は、本剤群の 18 例（心肺停止、心不全 NOS 及び多臓器不全各 2 例、全身性カンジダ、肺塞栓症、心筋梗塞、呼吸停止、敗血症性ショック、敗血症 NOS、低酸素症、悪性新生物進行、心停止、うつ病、菌血症及び血小板減少各 1 例）に認められ、心停止の 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定されている。

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈感染性心内膜炎〉

- 5.3 成人の右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

半合成ペニシリン：ナフシリンは国内未承認、オキサシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリンは国内販売中止

V. 治療に関する項目

③海外第Ⅲ相臨床試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症—（DAP-SST-98-01 試験）：外国人データ¹³⁾

対象	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定した、又は疑われる患者 547 例
試験 デザイン	多施設共同、治験担当医師盲検、無作為化、実薬対照試験
目的	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する、本剤静脈内投与時の安全性をバンコマイシン又は半合成ペニシリン静脈内投与と比較し、有効性の非劣性を示す。
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・複雑性細菌性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見により入院を要する 18～85 歳の男性及び女性患者 ・グラム染色に基づいて起炎菌がグラム陽性菌、若しくは起炎菌にグラム陽性菌が含まれる確定例又は疑い例
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時にせつ、単純な膿瘍など軽度の表在性感染症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3 度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症 ・菌血症の確定診断
試験方法	<p>グラム陽性菌による細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定した、又は疑われる患者を 1：1 の比率で本剤 4 mg/kg を 24 時間ごとに投与、又は対照薬（バンコマイシン、ナフシリン、クロキサシリン、又はオキサシリン）を投与のいずれかに無作為に割り付けた。患者は感染症による糖尿病性潰瘍の有無により層別化した。治験責任医師の判断により、アズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助療法をそれぞれグラム陰性菌と嫌気性菌による感染症に対して実施可能とした。補助的な外科手術（創面切除術など）も実施可能とした。また、バンコマイシンの投与量は薬物モニタリングに基づいて調節した。</p> <p>治験薬投与は治験責任医師盲検下で実施した。</p> <p>本剤群：本剤 4 mg/kg を 24 時間ごとに 7～14 日間静脈内投与 対照薬群：バンコマイシン 1 g を 12 時間ごとに 7～14 日間静脈内投与、又は以下の半合成ペニシリンを投与 ナフシリン 4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14 日間静脈内投与 クロキサシリン 4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14 日間静脈内投与 オキサシリン 4～12 g/日を各回同量で分割し、7～14 日間静脈内投与</p>
解析対象 集団	<ul style="list-style-type: none"> ・ITT 集団（Intent-to-Treat）：対象とする感染症を認め、治験薬を 1 回以上投与した全患者 ・MITT 集団（Modified Intent-to-Treat）：ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者 ・CE 集団（Clinically Evaluable）：ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者 ・安全性解析対象集団：治験薬が割り付けられ、少なくとも 1 回投与された患者
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>有効性は、ベースライン時、投与期間中、投与後の患者の臨床所見に基づき臨床効果を評価し、細菌学的効果を培養検査により併せて評価した。主要評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、治癒判定時の治験責任医師判定による臨床効果に基づき評価した。有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）が治癒又は改善と判定された患者の割合とした。</p> <p>主要評価項目の解析は、MITT 集団及び CE 集団における有効率を投与群間で比較し、有効率の差（対照薬群-本剤群）の 95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出した。有効率の差の 95%信頼区間の上限が 10%未満の場合、本試験の目的（本剤と対照薬の臨床効果の同等性の証明）が達成されたものとした。有効性の評価は治験薬の最終投与後 3 日以内（投与終了時調査）及び治癒判定時（最終投与後 7～12 日目）に実施した。</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象、副作用等</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目：臨床効果（治験依頼者判定）

治癒判定時の臨床効果（治験依頼者判定、MITT、CE集団）

	MITT 集団			CE 集団		
	本剤群 (N = 209)	対照薬群 (N = 212)	95%CI†	本剤群 (N = 223)	対照薬群 (N = 222)	95%CI†
有効	140 (67.0%)	142 (67.0%)	(-9.0, 9.0)	167 (74.9%)	166 (74.8%)	(-8.2, 8.0)
無効	69 (33.0%)	70 (33.0%)		56 (25.1%)	56 (25.2%)	
治癒判定：最終投与後 7～12 日目						
†有効率の差（対照薬群-本剤群）の 95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出						

なお、組入れ時に MRSA 感染が確認された microbiologically evaluable (ME) 集団患者における、治癒判定時の臨床効果の有効率は本剤群で 65.4% (17/26)、対照薬群で 60.0% (18/30) であった。

〔安全性〕

副作用は、本剤群で 24.2% (64/265 例)、対照薬群で 34.0% (90/265 例) に認められ、本剤群で認められた主な副作用は、悪心 9 例 (3.4%)、下痢 7 例 (2.6%)、嘔吐 7 例 (2.6%)、CK 上昇 6 例 (2.3%) であった。本剤群の投与中止に至った副作用は、貧血 NOS、血小板減少症、過敏症 NOS、腹痛増悪、関節痛増悪及び血中 CK 増加（各 1 件）であった。重篤な副作用として本剤群で下痢増悪及び過敏症 NOS（各 1 件）がみられたが、いずれも回復した。

死亡例は、本剤群 2 例（肺塞栓症及び肺癌）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈感染性心内膜炎〉

- 5.3 成人の右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

半合成ペニシリン：ナフシリンは国内未承認、クロキサシリン、オキサシリンは国内販売中止

V. 治療に関する項目

④海外第三相臨床試験—複雑性皮膚・軟部組織感染症—（DAP-SST-99-01 試験）：外国人データ¹⁴⁾

対象	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定した、又は疑われる患者 571 例
試験 デザイン	多施設共同、治験担当医師盲検、無作為化、実薬対照試験
目的	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する、本剤静脈内投与時の安全性をバンコマイシン又は半合成ペニシリン静脈内投与と比較し、有効性の同等性を証明する。
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・複雑性細菌性皮膚・軟部組織感染症の臨床所見により入院を要する 18～85 歳の男性及び女性患者 ・グラム染色に基づいて起炎菌がグラム陽性菌、若しくは起炎菌にグラム陽性菌が含まれる確定例又は疑い例
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時にせつ、単純な膿瘍など軽度の表在性感症、複雑性要因を伴わない蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、化膿性汗腺炎、遠位部位に複数の感染性潰瘍、3 度熱傷部位の感染症、筋炎、緊急手術や除去手術による治療を要する感染症 ・菌血症の確定診断
試験方法	<p>グラム陽性菌による細菌性複雑性皮膚・軟部組織感染症が確定した、又は疑われる患者を 1：1 の比率で本剤 4 mg/kg を 24 時間ごとに投与、又は対照薬（バンコマイシン、ナフシリン、クロキサシリン、又はオキサシリン）を投与のいずれかに無作為に割り付けた。患者は感染症性糖尿病性潰瘍の有無により層別に割り付けた。治験責任医師の判断により、アズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助療法をそれぞれグラム陰性菌と嫌気性菌による感染症に対して実施可能とした。補助的な外科手術（創面切除術など）も実施可能とした。また、バンコマイシンの投与量は薬物モニタリングに基づいて調節した。</p> <p>治験薬投与は治験責任医師盲検下で実施した。</p> <p>本剤群：本剤 4 mg/kg を 24 時間ごとに 7～14 日間静脈内投与 対照薬群：バンコマイシン 1 g を 12 時間ごとに 7～14 日間静脈内投与、又は以下の半合成ペニシリンを投与 オキサシリン 4～12 g/日を各回同量で分割 7～14 日間静脈内投与 クロキサシリン 4～12 g/日を各回同量で分割 7～14 日間静脈内投与 フルクロキサシリン 4～12 g/日を各回同量で分割 7～14 日間静脈内投与</p>
解析対象 集団	<ul style="list-style-type: none"> ・ITT 集団（Intent-to-Treat）：対象とする感染症を認め、治験薬を 1 回以上投与した全患者 ・MITT 集団（Modified Intent-to-Treat）：ITT 集団のうち、ベースラインでグラム陽性菌が検出された患者 ・CE 集団（Clinically Evaluable）：ITT 集団のうち、治験薬による臨床効果が評価可能な患者 ・安全性解析対象集団：治験薬が割り付けられ、少なくとも 1 回投与された患者
評価項目	<p>【有効性】 有効性は、ベースライン時、投与期間中、投与後の患者の臨床所見に基づき臨床効果を評価し、細菌学的効果を培養検査により併せて評価した。 主要評価項目は、臨床効果（治験依頼者判定）とし、治癒判定時の治験責任医師判定による臨床効果に基づき評価した。 有効率は、臨床効果（治験依頼者判定）が治癒又は改善と判定された患者の割合とした。 主要評価項目の解析は、MITT 集団及び CE 集団における有効率を投与群間で比較し、有効率の差（対照薬群-本剤群）の 95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出した。有効率の差の 95%信頼区間の上限が 10%未満の場合、本試験の目的（本剤と対照薬の臨床効果の同等性の証明）が達成されたものとした。 有効性の評価は治験薬の最終投与後 3 日以内（投与終了時調査）及び治癒判定時（最終投与後 7～12 日目）に実施した。</p> <p>【安全性】 有害事象、副作用等</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目：

治癒判定時の臨床効果（治験依頼者判定、MITT、CE 集団）

	MITT 集団			CE 集団		
	本剤群 (N = 213)	対照薬群 (N = 255)	95%CI†	本剤群 (N = 245)	対照薬群 (N = 262)	95%CI†
有効	180 (84.5%)	214 (83.9%)	(-7.2, 6.0)	217 (88.6%)	235 (89.7%)	(-4.3, 6.5)
無効	33 (15.5%)	41 (16.1%)		28 (11.4%)	27 (10.3%)	
追跡有効性調査：最終投与後 7～12 日目						
†有効率の差（対照薬群-本剤群）の 95%信頼区間を、二項分布の正規近似に基づき算出						

組入れ時に MRSA 感染が確認された microbiologically evaluable 集団（ME）患者における、治癒判定時の臨床効果の有効率は本剤群で 100%（4/4）、対照薬群で 100%（9/9）であった。

〔安全性〕

副作用は、本剤群で 30/269 例（11.2%）、対照薬群で 29/293 例（9.9%）に認められ、本剤群で認められた主な副作用は、CK 上昇 5 例（1.9%）、皮膚炎 4 例（1.5%）、悪心 3 例（1.1%）であった。本剤群の投与中止に至った副作用は、皮膚炎 NOS（2 件）、発熱（1 件）であり、重篤な副作用として本剤群で好酸球数増加がみられた。

死亡例は、本剤群 6 例（脳血管発作 NOS、糖尿病増悪及び敗血症 NOS、肺水腫 NOS、肺塞栓症、心筋梗塞、心肺不全）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

注）本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈感染性心内膜炎〉

- 5.3 成人の右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

半合成ペニシリン：ナフシリンは国内未承認、クロキサシリン、オキサシリンは国内販売中止

V. 治療に関する項目

〈小児（1歳以上18歳未満）における敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

⑤海外小児第IV相臨床試験－菌血症－（005試験/DAP-PEDBAC-11-02試験：外国人データ）¹⁵⁾

対象	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) による菌血症を有する 1～17 歳の小児患者 82 例
試験デザイン	多施設共同、非盲検（評価者盲検）、無作為化、実薬対照試験
目的	<p>〈主要目的〉 黄色ブドウ球菌による菌血症を有する 1～17 歳の小児患者を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性を治験担当医師が適切と判断した標準治療による治療群（バンコマイシン、クリンダマイシン、半合成ペニシリン（ナフシリン、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）と比較評価する。</p> <p>〈重要な副次目的〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・黄色ブドウ球菌による菌血症を有する 1～17 歳の小児患者を対象に、本剤を静脈内投与した際の有効性を標準治療薬と比較する。 ・黄色ブドウ球菌による菌血症を有する 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 (C_{trough}) 及び投与後 (C_{max}) 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。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下に合致する 1～17 歳の黄色ブドウ球菌による菌血症の確定例又は疑い例 <ul style="list-style-type: none"> ・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 つの血液培養瓶から黄色ブドウ球菌が同定される ・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、ブドウ球菌感染が示唆される。試験組入れ後の最終血液培養検査で、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（coagulase-negative staphylococci : CoNS）のみが認められた場合は、別の日に採取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又は静注用カテーテルを装着した患者等）のみ試験を継続。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・黄色ブドウ球菌に対して効果を有する本治験薬以外の全身性抗菌薬の投与が必要となることが予想される ・腎機能障害 (CL_{cr} が 50 mL/分/1.73 m² 未満) が認められる ・スクリーニング時に CK が基準値上限の 10 倍以上（臨床症状を伴わない場合）、又は基準値上限の 5 倍以上（筋肉痛、筋硬直、筋力低下のような臨床症状を伴う場合） ・臨床的に重大な筋肉疾患、神経系疾患又は発作性疾患の既往を有すると治験担当医師により判断される（合併症を伴わない熱性発作の既往については組入れ可能） ・横紋筋融解症の既往又は合併を有する ・黄色ブドウ球菌による肺炎（肺以外の組織からの感染が明確な敗血症性肺塞栓の被験者は除く）、蓄膿症、髄膜炎、心内膜炎と診断又は疑われる

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>黄色ブドウ球菌による菌血症を有する1～17歳の小児患者を年齢群で層別し、本剤群又は標準治療群に2：1の比で無作為に割り付けた。</p> <p>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、菌血症の分類に応じて治験薬を5～42日間投与した。</p> <p>[†]菌血症の分類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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黄色ブドウ球菌陽性、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髓炎、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黄色ブドウ球菌陽性でなく、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 <p>治験薬</p> <p>本治験では経口抗菌薬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。経口抗菌薬についても「経口治験薬」とし、有効性及び安全性評価期間に含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群：本剤を年齢群に応じ以下の用量で投与 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>投与液量</th> <th>点滴時間</th> <th>Infusion rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12～17歳</td> <td>7 mg/kgを1日 1回点滴静注</td> <td>生理食塩液 50 mL</td> <td>30分</td> <td>1.67 mL/ minute</td> </tr> <tr> <td>7～11歳</td> <td>9 mg/kgを1日 1回点滴静注</td> <td>生理食塩液 50 mL</td> <td>30分</td> <td>1.67 mL/ minute</td> </tr> <tr> <td>1～6歳</td> <td>12 mg/kgを1日1 回点滴静注</td> <td>生理食塩液 25 mL</td> <td>60分</td> <td>0.42 mL/ minute</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・標準治療群：無作為割付前に治験担当医師が適切と判断した標準治療薬を静脈内投与 推奨される標準治療：バンコマイシン、クリンダマイシン、半合成ペニシリン（ナフシリン、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 <p>投与期間</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>非複雑性菌血症[†]</th> <th>複雑性菌血症[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳～17歳</td> <td>最長：28日間 最短：5日間</td> <td>最長：42日間 最短：7日間</td> </tr> <tr> <td>1～11歳</td> <td>最長：28日間 最短：5日間</td> <td>最長：28日間[‡] 最短：7日間</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]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。</p> <p>[‡]12歳未満の小児患者で、点滴静注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、追加の点滴静注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本剤又は標準治療薬の点滴静注を継続することができた。</p> <p>治験期間中、黄色ブドウ球菌に抗菌活性を有さないグラム陰性菌若しくは嫌気性菌に対する治療薬の投与は医師判断で許容された。</p>		投与量	投与液量	点滴時間	Infusion rate	12～17歳	7 mg/kgを1日 1回点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute	7～11歳	9 mg/kgを1日 1回点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute	1～6歳	12 mg/kgを1日1 回点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute	年齢	非複雑性菌血症 [†]	複雑性菌血症 [†]	12歳～17歳	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
	投与量	投与液量	点滴時間	Infusion rate																										
12～17歳	7 mg/kgを1日 1回点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute																										
7～11歳	9 mg/kgを1日 1回点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute																										
1～6歳	12 mg/kgを1日1 回点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute																										
年齢	非複雑性菌血症 [†]	複雑性菌血症 [†]																												
12歳～17歳	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																												

V. 治療に関する項目

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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並びに治癒判定時（TOC）〕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）
<p>解析対象集団</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・mMITT（microbiological Modified intent-to-treat）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〔血液培養で黄色ブドウ球菌陽性、高リスク患者において血液培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌陽性、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患者のうち、ベースライン時に黄色ブドウ球菌による菌血症が確認された患者 ・安全性解析対象集団：治験薬（本剤又は標準治療薬）を少なくとも1回静脈内投与されたすべての患者。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。
<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目</u>：安全性 安全性解析対象集団における有害事象等</p> <p><u>副次評価項目</u>：有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・mMITT集団のTOC時点の臨床効果 ・mMITT集団のTOC時点の細菌学的効果 ・mMITT集団のTOC時点の総合治療効果 * 群間差の95%CIを算出した。 <p><u>臨床効果判定の定義（EOT及びTOC時点）</u></p> <p>以下定義にて「治癒」及び「改善」と判定された場合を「有効」とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治癒：ベースライン時の感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失し（感染前の状態に回復）、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された ・改善：感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。静注治験薬から経口治験薬への移行例では、静注治験薬投与終了時（End of IV therapy：EOIV）の「改善」は、感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる静注抗菌薬の投与は不要と判断された ・治癒せず：治療に対する臨床反応が不十分；治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された ・評価不能：患者の検査・評価が実施できなかった Day 3より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。非複雑性菌血症ではDay 5以降に、複雑性菌血症ではDay 7以降に治験薬（静注治験薬から経口治験薬への移行例では、静注治験薬及び経口治験薬）を投与中止した患者（安全性及び患者希望などの治験薬の有効性以外の理由による）において、治験薬の継続投与により治療効果が期待できる場合は「改善」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。

V. 治療に関する項目

	<p><u>細菌学的効果判定の定義 (TOC 時点)</u></p> <p>原因菌別の細菌学的効果：</p> <p>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、「消失」及び「推定消失」を「有効」とした。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 消失：評価直前の別々の日に採取した 2 つの血液検体の培養でベースライン時原因菌が存在しない・ 推定消失：最後に採取した血液検体の培養でのみ、ベースライン時原因菌が存在しない・ 推定存続：治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）で最後に採取した血液検体の培養でのみ、ベースライン時原因菌が存在する・ 存続：ベースライン時原因菌が治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）の最後に採取した血液検体の培養で存在し、かつ、静注治験薬の EOT 時点（経口治験薬へ移行しなかった患者）又は経口治験薬の EOT 時（経口治験薬へ移行した患者）と TOC までの間に採取した血液検体の培養で存在する・ 判定不能：治験薬投与期間中（静注治験薬又は経口治験薬）に採取した血液培養用検体がない <p>患者別の細菌学的効果：</p> <p>患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」又は「判定不能」の 3 段階で判定した。</p> <p>[†] ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性菌、グラム陰性菌又は真菌を治療期から TOC 時点までに新たに検出し、盲検治験依頼者医学専門家が原因菌と判定した</p> <ul style="list-style-type: none">・ 有効：感染源が存在しない非複雑性菌血症では治験薬投与開始から 7 日以内に、複雑性菌血症又は感染源が除去されていない場合では治験薬投与開始から 10 日以内に、ベースライン時のすべての感染の原因菌が消失する（消失又は推定消失）・ 無効：感染源が存在しない非複雑性菌血症では感染源に対する感受性がある治験薬投与開始から 7 日目より後に、複雑性菌血症又は感染源が除去されていない場合では治験薬投与開始から 10 日目より後に、ベースライン時の感染のいずれかの原因菌が存在する（存続又は推定存続） <p>又は</p> <p>治験薬投与開始後に血液培養の結果、グラム陽性菌による重複感染がある</p> <ul style="list-style-type: none">・ 判定不能：ベースライン時のいずれかの原因菌について原因菌別の細菌学的効果が判定不能 <p>又は</p> <p>ベースライン時の培養結果が陽性でなかった（黄色ブドウ球菌による菌血症の疑い例として組み入れられたが、治験薬投与開始前の血液培養で陰性）</p> <p><u>総合治療効果判定の定義 (TOC 時点)</u></p> <p>TOC 時点の患者の臨床効果（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。</p>
--	--

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性：副次評価項目〕

・黄色ブドウ球菌による菌血症を有する1～17歳の小児における mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果

TOC 時点の臨床効果の有効率 (mMITT 集団) (盲検治験担当医師判定)

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI [†])
有効	45/51 (88.2)	17/22 (77.3)	11.0 (-8.7, 30.6)
治癒	43/51 (84.3)	17/22 (77.3)	
改善	2/51 (3.9)	0/22 (0.0)	
無効	6/51 (11.8)	5/22 (22.7)	
治癒せず	5/51 (9.8)	3/22 (13.6)	
評価不能	1/51 (2.0)	2/22 (9.1)	

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後 7～14 日)、CI : 信頼区間
[†] 有効率の差 (本剤群-標準治療群) の 95%CI を Wilson スコア法に基づき算出

TOC 時点の臨床効果の有効率 (mMITT 集団) (盲検治験担当医師判定) [年齢群 (歳) 別]

年齢	1～6歳		7～11歳		12～17歳		合計	
	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)
有効	17/20 (85.0)	7/8 (87.5)	16/17 (94.1)	7/9 (77.8)	12/14 (85.7)	3/5 (60.0)	45/51 (88.2)	17/22 (77.3)
治癒	16/20 (80.0)	7/8 (87.5)	16/17 (94.1)	7/9 (77.8)	11/14 (78.6)	3/5 (60.0)	43/51 (84.3)	17/22 (77.3)
改善	1/20 (5.0)	0/8 (0.0)	0/17 (0.0)	0/9 (0.0)	1/14 (7.1)	0/5 (0.0)	2/51 (3.9)	0/22 (0.0)
無効	3/20 (15.0)	1/8 (12.5)	1/17 (5.9)	2/9 (22.2)	2/14 (14.3)	2/5 (40.0)	6/51 (11.8)	5/22 (22.7)
治癒せず	3/20 (15.0)	1/8 (12.5)	1/17 (5.9)	1/9 (11.1)	1/14 (7.1)	1/5 (20.0)	5/51 (9.8)	3/22 (13.6)
評価不能	0/20 (0.0)	0/8 (0.0)	0/17 (0.0)	1/9 (11.1)	1/14 (7.1)	1/5 (20.0)	1/51 (2.0)	2/22 (9.1)
%Difference (95%CI [†])	-2.5 (-30.3, 25.3)		16.3 (-13.0, 45.7)		25.7 (-21.0, 72.4)		11.0 (-8.7, 30.6)	

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後 7～14 日)、CI : 信頼区間
[†] 有効率の差 (本剤群-標準治療群) の 95%CI を Wilson スコア法に基づき算出

V. 治療に関する項目

- ・黄色ブドウ球菌による菌血症を有する1～17歳の小児におけるmMITT集団でのTOC時点の細菌学的効果

TOC時点の細菌学的効果の有効率（mMITT集団）〔患者別〕

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI) [†]
有効	39/51 (76.5)	17/22 (77.3)	-0.8 (-21.8, 20.2)
無効 (判定不能を含む)	12/51 (23.5)	5/22 (22.7)	
無効	6/51 (11.8)	2/22 (9.1)	
判定不能	6/51 (11.8)	3/22 (13.6)	

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後7～14日)、CI : 信頼区間
[†]有効率の差 (本剤群-標準治療群) の95%CIをWilsonスコア法に基づき算出

TOC時点の細菌学的効果の有効率（mMITT集団）〔患者別〕〔年齢群（歳）別〕

年齢	1～6歳		7～11歳		12～17歳		合計	
	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	本剤群 (%)	標準治療群 (%)
有効	18/20 (90.0)	7/8 (87.5)	14/17 (82.4)	5/9 (55.6)	7/14 (50.0)	5/5 (100.0)	39/51 (76.5)	17/22 (77.3)
無効 (判定不能を含む)	2/20 (10.0)	1/8 (12.5)	3/17 (17.6)	4/9 (44.4)	7/14 (50.0)	0/5 (0.0)	12/51 (23.5)	5/22 (22.7)
無効	2/20 (10.0)	1/8 (12.5)	1/17 (5.9)	1/9 (11.1)	3/14 (21.4)	0/5 (0.0)	6/51 (11.8)	2/22 (9.1)
判定不能	0/20 (0.0)	0/8 (0.0)	2/17 (11.8)	3/9 (33.3)	4/14 (28.6)	0/5 (0.0)	6/51 (11.8)	3/22 (13.6)
% Difference (95% CI) [†]	2.5 (-23.9, 28.9)		26.8 (-10.4, 64.0)		-50.0 (-76.2, -23.8)		-0.8 (-21.8, 20.2)	

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後7～14日)、CI : 信頼区間
[†]有効率の差 (本剤群-標準治療群) の95%CIをWilsonスコア法に基づき算出

- ・黄色ブドウ球菌による菌血症を有する1～17歳の小児におけるmMITT集団でのTOC時点の総合治療効果

TOC時点の総合治療効果の有効率（mMITT集団）

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI) [†]
有効	37/51 (72.5)	13/22 (59.1)	13.5 (-10.5, 37.4)

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後7～14日)、CI : 信頼区間
[†]有効率の差 (本剤群-標準治療群) の95%CIをWilsonスコア法に基づき算出

V. 治療に関する項目

・ベースライン時原因菌別の結果

黄色ブドウ球菌による菌血症を有する 1～17 歳の小児のうち、組入れ時に MRSA 感染が確認された mMITT 集団における治癒判定時の臨床効果の有効率は本剤群 85.7%、標準治療群 66.7%、治癒判定時の細菌学的効果の有効率は本剤群 85.7%、標準治療群 100%であった。

TOC 時点の臨床効果の有効率 (mMITT 集団) [ベースライン時原因菌別]

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)
MRSA	6/7 (85.7)	2/3 (66.7)
<u>MSSA</u>	39/44 (88.6)	15/19 (78.9)

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後 7～14 日)

TOC 時点の細菌学的効果の有効率 (mMITT 集団) [ベースライン時原因菌別]

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)
MRSA	6/7 (85.7)	3/3 (100)
<u>MSSA</u>	43/44 (97.7)	19/19 (100)

mMITT : microbiological Modified intent-to-treat、TOC : Test of cure (最終投与後 7～14 日)

本試験では、mMITT 集団の 73 例中 47 例 (64.4%) [本剤群 : 32/51 例 (62.7%)、標準治療群 : 15/22 例 (68.2%)] が静注治験薬から経口治験薬の投与に切り替えた。静注治験薬の投与期間の中央値は、本剤群で 11.0 日、標準治療群で 12.0 日、経口治験薬の投与期間の中央値はそれぞれ 15.0 日及び 17.0 日であり、いずれも投与群間で同様であった。静注治験薬から経口治験薬の投与に切り替えた被験者の部分集団における TOC 時の臨床効果の有効率は、本剤群で 96.9%、標準治療群で 80.0%であった。

静注治験薬及び経口治験薬の両方を投与された被験者は、静注治験薬の投与のみを受けた被験者に比べて良好な結果を示した (本剤群 : 73.7%、標準治療群 : 71.4%) が、これは静注治験薬による臨床的改善が確認された被験者の大部分が経口治験薬に切り替えられたためであった。

[安全性 : 主要評価項目]

本試験では、静注治験薬投与開始から治験薬 (静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬) の投与終了後 25～35 日までを有害事象の収集期間とした。

治験薬の曝露状況

黄色ブドウ球菌による菌血症を有する 1～17 歳の小児のうち、ダプトマイシン群の 55 例、標準治療群の 26 例が治験薬の投与を受けた。年齢はダプトマイシン群及び標準治療群でそれぞれ、1～6 歳が 22 例及び 10 例、7～11 歳が 19 例及び 9 例、12～17 歳が 14 例及び 7 例であった。

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sporin (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本剤群 11 日 (範囲 : 1～44 日)、標準治療群 11.5 日 (範囲 : 2～31 日)、経口治験薬への切替え後の期間もあわせた総投与期間の中央値は、本剤群 20 日 (範囲 : 1～141 日)、標準治療群 18 日 (範囲 : 2～58 日) であった。本剤群の 32/55 例 (58.2%)、標準治療群の 16/26 例 (61.5%) が、経口治験薬に移行した。

治験薬の総曝露期間 (静注治験薬+経口治験薬) の中央値は、本剤群 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・クラバン酸及びセファレキシシンであった。

V. 治療に関する項目

副作用

副作用発現割合は本剤群及び標準治療群でそれぞれ 14.5%及び 15.4%であった。

主な副作用は、下痢 [本剤群：3.6% (2/55 例) 及び標準治療群：7.7% (2/26 例)] 及び血中 CK 増加 [本剤群 3.6% (2/55 例) 及び標準治療群 0% (0/26 例)] であった。

本試験では、重篤な副作用は報告されなかった。

投与中止に至った副作用は、本剤群の 1 例で認められた軽度で非重篤の血中 CK 増加で、本剤投与中止後に回復した。本試験において、事前に規定した有害事象の評価期間中に死亡は報告されなかった。

有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	本剤群 発現割合 (%)	標準治療群 発現割合 (%)
有害事象	36/55 (65.5)	20/26 (76.9)
副作用 [†]	8/55 (14.5)	4/26 (15.4)
重篤な有害事象	13/55 (23.6)	7/26 (26.9)
重篤な副作用	0/55 (0.0)	0/26 (0.0)
死亡	0/55 (0.0)	0/26 (0.0)
死亡に至った副作用	0/55 (0.0)	0/26 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3/55 (5.5)	2/26 (7.7)
投与中止に至った副作用	1/55 (1.8)	0/26 (0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	2/55 (3.6)	2/26 (7.7)
投与中止に至った重篤な副作用	0/55 (0.0)	0/26 (0.0)

[†] 治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

半合成ペニシリン：ナフシリンは国内未承認、クロキサシリン、オキサシリンは国内販売中止

V. 治療に関する項目

⑥海外第IV相臨床試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（017試験/DAP-PEDS-07-03試験：外国人データ）¹⁶⁾

対象	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396例
試験デザイン	多施設共同、非盲検（評価者盲検）、無作為化、実薬対照試験
目的	<p>i) 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本剤を最長14日間静脈内投与した際の安全性を標準治療薬（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（ナフシリン、オキサシリン又はクロキサシリン））と比較評価する。</p> <p>ii) 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本剤を最長14日間静脈内投与した際の有効性を標準治療薬と比較評価し、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。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・グラム陽性菌が原因であることが明らか又は疑われる、抗菌薬の静脈内投与が必要な1～17歳のcSSTI[†]患者であり、cSSTI関連の臨床徴候及び症状として、以下の項目のうち3項目以上を有する <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛 ・触診に対する圧痛 ・口腔内体温>37.5℃、又は直腸、前額部若しくは鼓膜体温>38℃ ・白血球数>12,000/mm³又は桿状核球≥10% ・腫脹又は硬結 ・創傷又は膿瘍の境界から1 cmを超える紅斑 ・膿生成 <p>[†]cSSTI：深部軟部組織を含む感染症又は重大な外科的介入を必要とする感染症（例：蜂巣炎、丹毒、感染潰瘍、熱傷、大膿瘍）、又は抗菌薬の静脈内投与を必要とする全身性の徴候及び/又は症状を伴う皮膚・軟部組織感染症</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・試験薬の投与開始前48時間以内に、24時間を超える全身性抗菌薬の投与が行われた（全身性抗菌薬の投与による臨床的改善が認められなかった場合や、培養結果が前治療の全身性抗菌薬に対し感性を示さなかった場合は組入れ可能） ・肺炎、骨髄炎、髄膜炎、心内膜炎と診断される又は疑われる ・臨床的に重大な心血管系疾患、腎疾患、肝疾患、肺疾患、消化器系疾患、内分泌疾患、血液疾患、自己免疫疾患又は免疫機能の低下に関する既往を有する ・臨床的に重大な筋疾患、神経系疾患又は発作性疾患を有すると試験担当医師により判断される ・腎機能障害（CL_{cr}が80 mL/分/1.73 m²未満）が認められる又は疑われる ・横紋筋融解症の既往又は合併を有する ・筋炎の合併又は既往（試験薬投与開始前1年以内）を有する ・CK上昇が認められる又は疑われる

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>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歳の小児患者を年齢群で層別し、本剤群又は標準治療群に2：1の比で無作為に割り付けた。</p> <p><u>治験薬</u> 本治験では、明らかな臨床的改善と経口抗菌薬（経口治験薬）に対する病原菌の感受性が示された場合、盲検下の治験担当医師の判断により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。 経口治験薬投与についても、有効性及び安全性評価期間に含めた。</p> <p>・本剤群：本剤を年齢群に応じ以下の用量で投与</p> <table border="1" data-bbox="464 658 1390 954"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>投与液量</th> <th>点滴時間</th> <th>Infusion rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12～17歳</td> <td>5 mg/kg を1日1回 点滴静注</td> <td>生理食塩液 50 mL</td> <td>30分</td> <td>1.67 mL/ minute</td> </tr> <tr> <td>7～11歳</td> <td>7 mg/kg を1日1回 点滴静注</td> <td>生理食塩液 50 mL</td> <td>30分</td> <td>1.67 mL/ minute</td> </tr> <tr> <td>2～6歳</td> <td>9 mg/kg を1日1回 点滴静注</td> <td>生理食塩液 25 mL</td> <td>60分</td> <td>0.42 mL/ minute</td> </tr> <tr> <td>1～2歳未満</td> <td>10 mg/kg を1日1 回点滴静注</td> <td>生理食塩液 25 mL</td> <td>60分</td> <td>0.42 mL/ minute</td> </tr> </tbody> </table> <p>・標準治療群：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推奨される標準治療：バンコマイシン、クリンダマイシン、半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン又はクロキサシリン）</p> <p><u>投与期間</u> 最長14日間</p> <p>治験期間中、グラム陰性菌に対する治療薬としてのアズトレオナム及び嫌気性菌に対する治療薬としてのメトロニダゾール投与は医師判断で許容された。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> *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） 		投与量	投与液量	点滴時間	Infusion rate	12～17歳	5 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute	7～11歳	7 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute	2～6歳	9 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute	1～2歳未満	10 mg/kg を1日1 回点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute
	投与量	投与液量	点滴時間	Infusion rate																						
12～17歳	5 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute																						
7～11歳	7 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 50 mL	30分	1.67 mL/ minute																						
2～6歳	9 mg/kg を1日1回 点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute																						
1～2歳未満	10 mg/kg を1日1 回点滴静注	生理食塩液 25 mL	60分	0.42 mL/ minute																						

V. 治療に関する項目

<p>解析対象 集団</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ITT (Intent-to-treat) 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患者 ・ MITT (Modified intent-to-treat) 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患者 ・ CE (Clinically evaluable) 集団：ITT 集団のうち、以下の基準に合致した患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験対象感染症に関する臨床基準に合致した（複雑性皮膚・軟部組織感染症の確定例） ・ 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、又は 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 (Microbiologically evaluable) 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患者 ・ 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患者。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。
<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目：安全性</u> 安全性解析対象集団における有害事象、臨床検査値（血清 CK 値を含む）等</p> <p><u>副次評価項目：有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ITT 集団の TOC 時点の臨床効果 ・ MITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果 ・ ME 集団の TOC 時点の総合治療効果 <p>*群間差の 95%CI を算出した。</p> <p><u>臨床効果（盲検治験担当医師判定）の定義（EOT 及び TOC 時点）</u> 以下定義にて「治癒」及び「改善」と判定された場合を「有効」とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒：ベースライン時の皮膚感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失した ・ 改善：皮膚感染症の徴候・症状が部分的に消失した ・ 治癒せず：治療に対する臨床反応が不十分；治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された ・ 評価不能：患者の追跡調査が実施できなかった <p>Day 3 より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。Day 3 以降に治験薬（静注治験薬から経口治験薬への移行例では、静注治験薬及び経口治験薬）を投与中止した患者（安全性及び患者希望などの治験薬の有効性以外の理由による）において、治験薬の継続投与により治療効果が期待できる場合は「改善」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。</p> <p><u>臨床効果（治験依頼者判定）の定義（TOC 時点）</u> 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[†]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）を踏まえて、有効、無効又は評価不能の 3 段階で判定した。</p> <p>[†]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。</p>

V. 治療に関する項目

	<p><u>細菌学的効果判定の定義（TOC時点）</u></p> <p>原因菌別の細菌学的効果：</p> <p>盲検治験依頼者医学専門家がベースライン時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段階に分類し、「消失」及び「推定消失」を「有効」とした。</p> <ul style="list-style-type: none">・消失：治験薬投与終了後（EOTからTOC）に採取された血液又は感染部位検体の培養でベースライン時原因菌が存在しない（発育せず等）・推定消失：治験薬投与終了後に、治験担当医師が培養の対象となる検体がないと判断し、培養検査が未実施であった・推定存続：治験薬投与終了後に、治験担当医師が培養の対象となる検体がないと判断せず、培養検査が未実施であった・存続：治験薬投与終了後（EOTからTOC）に血液培養又は感染部位でベースライン時原因菌が存在した・判定不能：TOC評価が欠測・該当せず：試験対象外のベースライン時原因菌に分類される <p>患者別の細菌学的効果：</p> <p>患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[†]有無に基づき、「有効」、「無効」又は「判定不能」の3段階で判定した。</p> <p>[†] ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性菌、グラム陰性菌又は真菌を治療期からTOC時まで新たに検出し、盲検治験依頼者医学専門家が原因菌と判定した</p> <ul style="list-style-type: none">・有効：ベースライン時のすべての感染の原因菌が消失又は推定消失かつ 治験薬投与終了後（EOTからTOC）にグラム陽性菌による重複感染がない・無効：ベースライン時原因菌が存続又は推定存続する あるいは 治験薬投与終了後（EOTからTOC）にグラム陽性菌による重複感染がある・判定不能：ベースライン時のすべての原因菌について原因菌別の細菌学的効果が判定不能 <p><u>総合治療効果判定の定義（TOC時点）</u></p> <p>TOC時点の患者の臨床効果（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を「有効」とした。</p>
--	--

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性：副次評価項目〕

- ・ 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 歳の小児における ITT 集団での TOC 時点の臨床効果（治験依頼者判定）

TOC 時点の臨床効果の有効率（ITT 集団）（治験依頼者判定）

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI†)
有効	227/257 (88.3)	114/132 (86.4)	2.0 (-5.1, 9.1)
無効	3/257 (1.2)	1/132 (0.8)	
評価不能	27/257 (10.5)	17/132 (12.9)	

CI：信頼区間、TOC：Test of cure（最終投与後 7～14 日）、ITT：Intent-to-treat

† 有効率の差（本剤群-標準治療群）の 95%CI を正規近似に基づき算出

- ・ ITT 集団の TOC 時点の臨床効果（盲検治験担当医師判定）

ITT 集団における TOC 時点の臨床効果（盲検治験担当医師判定）の有効率は、本剤群 91.0%（233/256 例）、標準治療群 87.0%（114/131 例）であり、群間差（95%CI）は 4.0%（-2.7, 10.7）であった。

- ・ 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 歳の小児における MITT 集団での TOC 時点の細菌学的効果（患者別）

TOC 時点の細菌学的効果の有効率（MITT 集団）

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI†)
有効	190/210 (90.5)	93/105 (88.6)	1.9 (-5.4, 9.2)
無効	2/210 (1.0)	0/105 (0.0)	
判定不能	18/210 (8.6)	12/105 (11.4)	

CI：信頼区間、TOC：Test of cure（最終投与後 7～14 日）、MITT：Modified intent-to-treat

† 有効率の差（本剤群-標準治療群）の 95%CI を正規近似に基づき算出

- ・ ME 集団の TOC 時点の総合治療効果

ME 集団の TOC 時点の総合治療効果の有効率は、本剤群 97.0%（162/167 例）、標準治療群 98.7%（77/78 例）、群間差（95%CI）は -1.7%（-5.3, 1.9）であった。

V. 治療に関する項目

・ベースライン時原因菌別の結果

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歳の小児のうち、組入れ時にMRSA感染が確認されたMITT集団患者における治癒判定時の臨床効果（治験依頼者判定）の有効率は82.5%（80/97例）、治癒判定時の細菌学的効果の有効率は84.5%（82/97例）であった。

TOC時点の臨床効果の有効率（組入れ時にMRSA感染が確認されたMITT集団）（治験依頼者判定）

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)	% Difference (95%CI [†])
有効	80/97 (82.5)	42/46 (91.3)	-8.9 (-20.0, 2.2)
無効	1/97 (1.0)	1/46 (2.2)	
評価不能	16/97 (16.5)	3/46 (6.5)	

CI：信頼区間、TOC：Test of cure（最終投与後7～14日）、ITT：intent-to-treat

† 有効率の差（本剤群-標準治療群）の95%CIを正規近似に基づき算出

TOC時点の細菌学的効果の有効率（組入れ時にMRSA感染が確認されたMITT集団） （ベースライン時原因菌別）

	本剤群 (%)	標準治療群 (%)
MRSA	82/97 (84.5)	41/46 (89.1)
MSSA	81/85 (95.3)	45/49 (91.8)
<i>S. pyogenes</i>	24/24 (100.0)	7/10 (70.0)

TOC：Test of cure（最終投与後7～14日）、ITT：intent-to-treat

本試験では、ほぼすべての被験者〔本剤群：244/256例（95.3%）、標準治療群：125/133例（94.0%）〕が静注治験薬から経口治験薬の投与に切り替えた。安全性解析対象集団における静注治験薬及び経口投与期間の中央値は、本剤群及び標準治療群でそれぞれ3.0日及び9.0日であった。静注治験薬から経口治験薬の投与に切り替えた被験者の部分集団では、TOC時のITT集団における臨床効果の有効率は本剤群（91.4%）、標準治療群（90.3%）であった。

〔安全性〕

治験薬の曝露状況

本試験では、静注治験薬投与開始から治験薬（静注治験薬のみ、静注治験薬+経口治験薬）の投与終了後7～14日までを有害事象の収集期間とした。

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1～17歳の小児のうち、本剤群の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。年齢は、本剤群及び標準治療群でそれぞれ、1～2歳未満が30例及び15例、2～6歳が81例及び42例、7～11歳が73例及び38例、12～17歳が72例及び38例であった。

本剤群の12～17歳の1例は、割付けどおりに治験薬が投与されず、標準治療（クリンダマイシン）の投与を受けた。標準治療群で使用された主な治療薬は、クリンダマイシン（50.4%）及びバンコマイシン（42.1%）であった。

安全性解析対象集団における静注治験薬の曝露期間の中央値は、本剤群3日（範囲：1～10日）、標準治療群3日（範囲：1～14日）であり、経口治験薬への切替え後の期間もあわせた総投与期間の中央値（範囲）は、本剤群12日（範囲：1～31日）、標準治療群12日（範囲：1～35日）であった。本剤群の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。経口投与された主な抗菌薬（経口治験薬）は、いずれの投与群でもクリンダマイシンであった。

V. 治療に関する項目

副作用

副作用発現割合は本剤群及び対照薬群でそれぞれ 13.7%及び 16.5%であった。主な副作用は、下痢 [本剤群：5.5% (14/256 例) 及び標準治療群：3.0% (4/133 例)]、血中 CK 増加 [本剤群 2.0% (5/256 例) 及び標準治療群 2.3% (3/133 例)]、注入部位疼痛 [本剤群：1.2% (3/256 例) 及び標準治療群：0.8% (1/133 例)] 及びそう痒症 [本剤群：1.2% (3/256 例) 及び標準治療群：1.5% (2/133 例)] であった。

重篤な有害事象が本剤群 2.3%及び標準治療群の 2.3%に認められ、このうち治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は、血中 CK 増加 (本剤群の 1 例) 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。

投与中止に至った副作用は本剤群の 4 例 (嚥下障害、全身性皮疹斑状丘疹状皮疹及びそう痒症、下痢及び嘔吐それぞれ 1 例)、及び標準治療群の 5 例 (嘔吐、口唇腫脹及び紅斑、過敏症、蕁麻疹、注入部位血管外漏出それぞれ 1 例) であった。

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

有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

	本剤群 発現割合 (%)	標準治療群 発現割合 (%)
有害事象	98/256 (38.3)	48/133 (36.1)
副作用	35/256 (13.7)	22/133 (16.5)
重篤な有害事象	6/256 (2.3)	3/133 (2.3)
重篤な副作用	1/256 (0.4)	0/133 (0.0)
死亡	0/256 (0.0)	0/133 (0.0)
死亡に至った副作用	0/256 (0.0)	0/133 (0.0)
投与中止に至った有害事象	7/256 (2.7)	7/133 (5.3)
投与中止に至った副作用	4/256 (1.6)	5/133 (3.8)
投与中止に至った重篤な有害事象	2/256 (0.8)	1/133 (0.8)
投与中止に至った重篤な副作用	0/256 (0.0)	0/133 (0.0)

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

半合成ペニシリン：ナフシリンは国内未承認、クロキサシリン、オキサシリンは国内販売中止

2) 安全性試験

該当試験なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

国内第Ⅱ相臨床試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症及び敗血症－（029 試験）^{17),18)}

対象	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 1～17 歳の日本人小児患者 18 例
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
目的	<p>i) 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）において、本剤の安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>ii) MRSA による感染を有する患者における本剤の有効性（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。</p> <p>iii) 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。</p>
主な選択基準	<p>・以下の cSSTI[†]又は菌血症の診断基準定義に該当し、治療が必要と判断される</p> <p><cSSTI> グラム陽性球菌が原因であることが明らか又は疑われる、抗菌薬の静脈内投与が必要な 1 歳以上 17 歳以下の cSSTI 患者であり、cSSTI 関連の臨床徴候及び症状として、以下の項目のうち 3 項目以上を有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛 ・触診に対する圧痛 ・腋窩体温>37.0℃、口腔内体温>37.5℃、又は直腸、前額部若しくは鼓膜体温>38℃ ・白血球数>12,000/mm³又は桿状核球≥10% ・腫脹又は硬結 ・創傷又は膿瘍の端から 1 cm を超える紅斑 ・膿生成 ・CRP>基準値上限 <p><菌血症> 以下に合致するグラム陽性球菌による菌血症の確定例又は疑い例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・確定例：スクリーニング時の血液培養にて、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 つの血液培養瓶からグラム陽性球菌の菌種が同定される ・疑い例：スクリーニング時の血液培養にて、グラム染色によりグラム陽性球菌が検出される <p>[†] cSSTI：深部軟部組織を含む感染症又は重大な外科的介入を必要とする感染症（例：蜂巣炎、丹毒、感染潰瘍、熱傷、大膿瘍）、又は抗菌薬の静脈内投与を必要とする全身性の徴候及び／又は症状を伴う皮膚・軟部組織感染症</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎（肺以外が感染源である明確な根拠を有する敗血症性肺塞栓症は除く）、膿胸、髄膜炎、心内膜炎又は骨関節感染を有する ・横紋筋融解症の既往又は合併を有する ・グラム陽性球菌に対して効果を有する本治験薬以外の全身性抗菌薬の投与が必要となることが予想される ・腎機能障害（eGFR が 50 mL/分/1.73 m²未満）を有する ・スクリーニング時に CK が基準値上限の 10 倍以上（臨床症状を伴わない場合）、又は基準値上限の 5 倍以上（筋肉痛、筋硬直、筋力低下のような臨床症状を伴う場合） ・臨床的に重大な筋肉疾患、神経系疾患又は発作性疾患の既往を有すると治験担当医師により判断される（合併症を伴わない熱性発作の既往を有する場合には組入れ可能）

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>本剤を溶解後、生理食塩液（7～17 歳：50 mL、1～6 歳：25 mL）で希釈し、年齢群及び疾患に応じて以下の用量で投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 <ul style="list-style-type: none"> 12～17 歳：5 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 2～6 歳：9 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 ・菌血症患者 <ul style="list-style-type: none"> 12～17 歳：7 mg/kg を 1 日 1 回 30 分かけて静脈内投与 7～11 歳：9 mg/kg を 1 日 1 回 30 分かけて静脈内投与 2～6 歳：12 mg/kg を 1 日 1 回 60 分かけて静脈内投与 1～2 歳未満：12 mg/kg を 1 日 1 回 60 分かけて静脈内投与 <p><u>投与期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・複雑性皮膚・軟部組織感染症患者：5～14 日間 ・菌血症患者：5～42 日間 <p>治験期間中（治験薬投与開始から TOC まで）、グラム陰性好気性菌に対する補助的な抗菌薬治療としてのアズトレオナムの併用投与は治験担当医師が必要と判断した場合許容された。治験期間中の治験薬以外のスクリーニング時に原因菌とされたグラム陽性球菌に対して適応を有する全身性抗菌薬（経口、静脈内又は経直腸）、筋肉内に投与するすべての薬剤の投与は禁止された。</p>
<p>解析対象集団</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・MITT（Modified intent-to-treat）集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者 ・MITT-MRSA 集団：MITT 集団のうち、組み入れ時（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患者 ・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患者 <p>[†]中央検査施設での同定結果に基づく</p>
<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目</u>：安全性 有害事象、臨床検査値（血清 CK 値を含む）等</p> <p><u>副次評価項目</u>：有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MITT-MRSA 集団の EOT（End of Therapy：治験薬投与終了時）及び治癒判定時（TOC 時点）の臨床効果（治験担当医師判定） ・MITT-MRSA 集団の EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率 <p><u>臨床効果判定の定義（EOT 及び TOC 時点）</u></p> <p>以下定義にて「治癒」及び「改善」と判定された場合を「有効」とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治癒：ベースライン時の感染症の徴候・症状が臨床的に有意に消失（感染前の状態に回復）し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。 ・改善：感染症の徴候・症状が部分的に消失し、治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与は不要と判断された。 ・治癒せず：治療に対する臨床反応が不十分；治験対象となる感染症に対し更なる抗菌薬の投与が必要と判断された。 ・評価不能：上記以外（例：患者の検査・評価が実施できなかった等） Day 3 より前に治験薬の投与を中止した場合、臨床的に「治癒せず」を否定できない限り、「評価不能」とした。臨床効果の評価が「治癒せず」であった場合、臨床効果は「無効」とし、その後の評価に引き継いだ。

V. 治療に関する項目

	<p><u>細菌学的効果判定の定義（EOT 及び TOC 時点）</u></p> <p>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評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 消失：ベースライン時の原因菌が消失 ・ 推定消失：臨床的に「治癒」と判定された被験者で、培養検体が存在しない。（cSSTI の被験者のみ） ・ 存続：ベースライン時の原因菌が持続的に存在 ・ 推定存続：臨床的に「治癒せず」と判定された被験者で、培養検体が存在しない。（cSSTI の被験者のみ） ・ 判定不能：上記以外（例：評価可能なデータがない等） <p>患者別の細菌学的効果： 患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[†]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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効：ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なる、新たなグラム陽性の原因菌が治療期に検出された ・ 無効：ベースライン時の感染のいずれかの原因菌が存在する 又は グラム陽性菌による重複感染（EOT）又は新規感染（TOC）がある ・ 判定不能：上記以外（例：評価可能なデータがない等） <p>[†] ベースライン時に検出された感染の原因菌とは異なるグラム陽性の原因菌を治療期に新たに検出</p> <p>[‡] ベースライン時に検出された感染の原因菌又は重複感染の原因菌とは異なるグラム陽性の原因菌を EOT 時以降に新たに検出</p>
--	---

【結果】

・ 有効性

・ MITT-MRSA 集団の EOT 時点及び治癒判定時（TOC 時点）の臨床効果（治験担当医師判定）

組入れ時に MRSA 感染が確認された MITT-MRSA 集団の EOT 時点及び治癒判定時（TOC 時点）の臨床効果（治験担当医師判定）の疾患別の有効率は、EOT 時点で複雑性皮膚・軟部組織感染症患者では 100.0%（7/7 例）、菌血症患者では 100.0%（1/1 例）、TOC 時点で複雑性皮膚・軟部組織感染症患者では 85.7%（6/7 例）、菌血症患者では 100.0%（1/1 例）であった。

EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果の有効率（MITT-MRSA 集団）（疾患別）

	有効率 (%)	95%CI [†]
EOT 時点		
複雑性皮膚・軟部組織感染症	7/7 (100.0)	(59.0, 100.0)
菌血症	1/1 (100.0)	(2.5, 100.0)
治癒判定時（TOC 時点）		
複雑性皮膚・軟部組織感染症	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
菌血症	1/1 (100.0)	(2.5, 100.0)

治験担当医師による判定

[†] Clopper-Pearson 法

EOT：End of Therapy（治験薬投与終了時（+1 日））

TOC：Test of cure（最終投与 7 日後（±3 日））、MITT-MRSA：Modified intent-to-treat-MRSA

V. 治療に関する項目

MITT-MRSA 集団における治癒判定時（TOC 時点）の臨床効果の有効率（疾患別）は下表のとおりであった。

治癒判定時（TOC 時点）の臨床効果の有効率（MITT-MRSA 集団）（疾患別）

	有効率 (%)
複雑性皮膚・軟部組織感染症	6/7 (85.7)
深在性皮膚感染症†	3/3 (100.0)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染‡	1/1 (100.0)
びらん・潰瘍の二次感染§	1/2 (50.0)
その他の皮膚関連疾患（皮膚感染）	1/1 (100.0)
菌血症	1/1 (100.0)

治験担当医師による判定

TOC：Test of cure（最終投与 7 日後（±3 日））、MITT-MRSA：Modified intent-to-treat-MRSA

† 蜂巣炎 2 例、膿瘍 1 例

‡ 熱傷 1 例

§ 皮膚潰瘍 2 例

・ MITT-MRSA 集団の EOT 時点及び治癒判定時（TOC 時点）の細菌学的効果

組入れ時に MRSA 感染が確認された MITT-MRSA 集団における疾患別の細菌学的効果の有効率は、EOT 時点、治癒判定時（TOC 時点）ともに複雑性皮膚・軟部組織感染症患者では 71.4%（5/7 例）、菌血症患者では 100.0%（1/1 例）であった。

EOT 時点及び治癒判定時（TOC 時点）の細菌学的効果の有効率（MITT-MRSA 集団）（疾患別）

	有効率 (%)	95%CI†
EOT 時点		
複雑性皮膚・軟部組織感染症	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
菌血症	1/1 (100.0)	(2.5, 100.0)
治癒判定時（TOC 時点）		
複雑性皮膚・軟部組織感染症	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
菌血症	1/1 (100.0)	(2.5, 100.0)

† Clopper-Pearson 法

EOT：End of Therapy（治験薬投与終了時（+1 日））

TOC：Test of cure（最終投与 7 日後（±3 日））、MITT-MRSA：Modified intent-to-treat-MRSA

MITT-MRSA 集団における TOC 時点の疾患別の細菌学的効果の有効率は下表のとおりであった。

治癒判定時（TOC 時点）の患者別の細菌学的効果の有効率（MITT-MRSA 集団）（疾患別）

	有効率 (%)
複雑性皮膚・軟部組織感染症	5/7 (71.4)
深在性皮膚感染症†	3/3 (100.0)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染‡	1/1 (100.0)
びらん・潰瘍の二次感染§	1/2 (50.0)
その他の皮膚関連疾患（皮膚感染）	0/1 (0.0)
菌血症	1/1 (100.0)

治験担当医師による判定

TOC：Test of cure（最終投与 7 日後（±3 日））、MITT-MRSA：Modified intent-to-treat-MRSA

† 蜂巣炎 2 例、膿瘍 1 例

‡ 熱傷 1 例

§ 皮膚潰瘍 2 例

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 14 例及び菌血症患者 4 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。被験者背景は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者の年齢は、7～11 歳が 5 例、1～2 歳未満、2～6 歳及び 12～17 歳が各 3 例であった。菌血症患者の年齢は、1～2 歳未満が 2 例、7～11 歳及び 12～17 歳が各 1 例、2～6 歳は 0 例であった。

治験薬の曝露状況

曝露期間の中央値は、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者 6.0 日間（14 例、範囲：5～14 日間）、菌血症患者 15.5 日間（4 例、範囲：5～21 日間）であった。

副作用

副作用の発現割合は、安全性解析対象例 18 例中 2 例（11.1%）であり、本試験で認められた副作用は、複雑性皮膚・軟部組織感染症の 1 例に認められた血小板数増加及び菌血症の 1 例に認められた注入部位腫脹であった。

複雑性皮膚・軟部組織感染症の 1 例に認められた中等度の発疹以外は軽度の有害事象であり、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。

有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	複雑性皮膚・軟部組織感染症 発現割合 (%)	菌血症 発現割合 (%)
有害事象	6/14 (42.9)	4/4 (100.0)
副作用 [†]	1/14 (7.1)	1/4 (25.0)
非重篤な有害事象	6/14 (42.9)	4/4 (100.0)
重篤な有害事象	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
重篤な副作用	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
用量調節に至った副作用 [‡]	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
死亡	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
死亡に至った副作用	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
投与中止に至った副作用	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0/14 (0.0)	0/4 (0.0)

[†] 治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。

[‡] 治験薬の減量、中断又は休薬に至った副作用

腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者、肥満の被験者に関しては「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<実施中>

小児：特定使用成績調査

日常の診療下において、日本人小児患者に本剤を投与した際の安全性について検討する。

特定使用成績調査：耐性化状況の確認

MRSA 国内臨床分離株の耐性化状況を、MIC の測定により経時的に確認する。

<終了>

成人：使用成績調査

目的	日常診療下において、本剤の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行う。また、腎機能障害を有する患者での有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行うとともに、1) 敗血症、感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症における有効性、2) 併用抗菌薬（局所処置・局所抗菌薬を含む）投与時の有効性、3) 本剤 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 投与時の安全性、4) 好酸球性肺炎の発現状況、5) 長期投与時の安全性、6) 高齢者への投与時の安全性及び 7) 静脈内注射時の安全性と有効性についても情報収集する。
重点調査項目	CK（投与開始前、有害事象発現時、投与終了時）、末梢神経障害
調査方式	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当し、本剤を初めて使用する患者
実施期間	2012年（平成24年）6月から2018年（平成30年）5月
目標症例数	1,000例（収集症例数：1,038例、安全性解析対象症例数：999例、有効性解析対象症例数：479例）
観察期間	原則として、本剤投与開始日から最終投与日までを投与期間とし、最終投与日から7日間を有害事象の追跡調査期間とし、投与期間から追跡調査期間までを観察期間とする。なお、転院等の理由により追跡が困難になった症例は、最終観察日までとする。また、追跡調査期間中に本剤の再投与が行われた場合は、再投与前日までを観察する。最終投与日又は最終観察日に有効性評価を行う。
副作用発現状況	安全性解析対象症例における副作用発現割合は 15.3%（153/999例）、副作用発現件数は 229 件であった。承認時までの国内第 III 相試験（002 試験）における副作用発現割合 23.2%（23/99例）を上回ることはなく、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかった。 本剤の初回 1 日投与量別の副作用発現割合は、4 mg/kg 未満が 15.0%（3/20例）、4 mg/kg が 9.5%（23/243例）、4 mg/kg 超 6 mg/kg 未満が 16.0%（29/181例）、6 mg/kg が 16.5%（70/425例）、6 mg/kg 超が 21.5%（28/130例）であり、用量依存的な発現割合の増加が認められた。
重点調査項目	CK 増加を含む筋骨格系障害 [†] 2.8%（28/999例） 末梢神経障害 [‡] 0例 [†] ：SOC「筋骨格系および結合組織障害」、HLT「骨格筋および心筋検査」、HLGT「筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）」のいずれかに該当する事象 [‡] ：SMQ「末梢性ニューロパチー」（広域）に該当する事象
有効性	有効性解析対象症例 479 例において、調査担当医師判定による本剤の全般改善度を指標とした有効割合 [§] は 88.5%（407/460例、判定不能の 19 例を除く）であり、使用理由別では、敗血症で 84.0%（173/206例）、皮膚・軟部組織感染症で 92.5%（233/252例）であり、感染性心内膜炎の解析対象症例が少ない

V. 治療に関する項目

	<p>が 50.0% (1/2 例) であった。</p> <p>§本調査における全般改善度は、調査担当医師が本剤の投与前後の症状から総合的に有効（治癒又は改善）、無効又は判定不能の 3 段階で判定し、有効（治癒又は改善）と判定した場合を有効症例とし、有効割合は有効性解析対象症例（転院等の判定不能例を含まず）における有効症例の割合（%）とした。</p>
--	--

注) 本剤の承認された適応菌種は、「ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

特定使用成績調査 (薬剤感受性調査)

目的	5 年間にわたり、臨床分離した MRSA 株の本剤及びその他の抗菌薬に対する薬剤感受性推移を年次ごとに確認する。
有効性に関する検討事項	本剤を含む抗生剤に対する感受性 (MIC)
調査方法	調査対象の MRSA は、年次ごとに全国の医療機関から集められた血液由来及び皮膚関連組織由来の検体より分離する。薬剤感受性測定は、CLSI に準じた微量液体希釈法にて実施する。
対象検体	血液又は皮膚関連組織由来検体より分離、同定した MRSA 臨床分離株
実施期間	2012 年 (平成 24 年) 4 月から 2017 年 (平成 29 年) 4 月
目標検体数	1,500 検体 (年間 300 検体を 5 年間)
収集検体数	MRSA として、血液由来：計 500 株、皮膚関連組織由来：計 1,000 株 (1 年ごとに血液由来 100 株、皮膚関連組織由来 200 株)
概要	「VI. 2. (2) 4) 臨床分離株に対する抗菌力〈日本で分離された MRSA に対するダプトマイシンの <i>in vitro</i> 抗菌活性〉」項のうち、「2012 年から 2017 年に日本で実施された <i>in vitro</i> のサーベイランス」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

実施した調査：特定使用成績調査 (薬剤感受性調査)

概要については「VI. 2. (2) 4) 臨床分離株に対する抗菌力〈日本で分離された MRSA に対するダプトマイシンの *in vitro* 抗菌活性〉」項のうち、「2012 年から 2017 年に日本で実施された *in vitro* のサーベイランス」参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

環状リポペプチド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

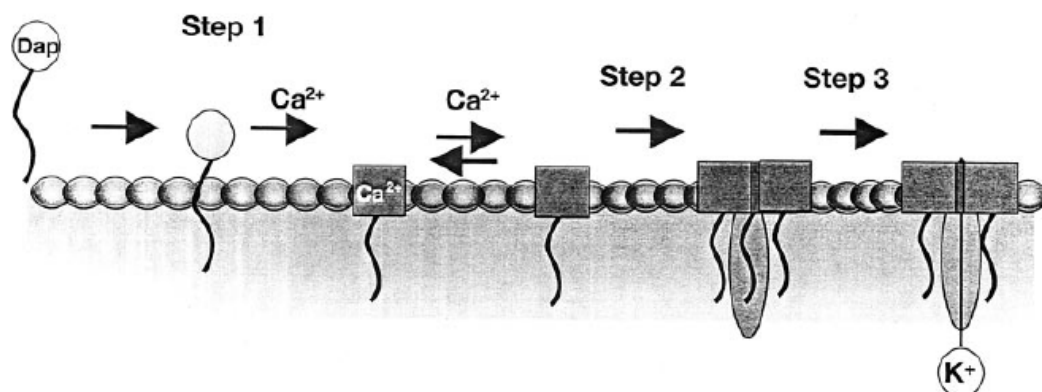
(1) 作用部位・作用機序^{19),20),21),22),23)}

ダプトマイシンは菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる。また、ダプトマイシンにより、DNA、RNA及び蛋白質の合成阻害が生じることが示されている。これら膜電位の消失、並びにDNA、RNA及び蛋白質の合成阻害により細菌が死滅する。

作用機序モデル

一連の試験により、ダプトマイシンが菌の細胞膜に結合した後、速やかに膜の脱分極、 K^+ の放出、殺菌作用が起こることが示されている。これらのデータに基づき、ダプトマイシンの作用機序として、次の3段階モデルが提唱されている。

- Step 1：ダプトマイシンがカルシウム濃度依存的に菌の細胞膜に結合し膜中に挿入される。
- Step 2：膜に挿入されたダプトマイシンがオリゴマーを形成することにより、イオン透過性の構造（例：チャネル、孔、あるいは凝集体）が生じる。このstepは仮説の域をでないが、物理化学的な検討により、ダプトマイシン分子がかかわるイオン透過経路の形成には、複数の分子からなる格子様構造が必要と考えられる。
- Step 3：このイオン透過性の構造が細胞膜機能に障害を与え、細胞内 K^+ の流出をもたらす。



ダプトマイシンの作用機序に関する仮説モデル

耐性機序

ダプトマイシンに対する耐性機序は明らかにされていない。耐性をもたらす伝達性因子は知られていない。他クラスの抗菌薬に対する特異的な耐性機序による交差耐性はみられていない。臨床において、ダプトマイシンによる治療後に、ダプトマイシン感受性が低下した黄色ブドウ球菌及び腸球菌の出現が報告されている。

〈効果は殺菌的〉

海外での *in vitro* 試験の結果、本剤は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* : MRSE）、バンコマイシン耐性腸球菌（Vancomycin-resistant enterococci : VRE）、グリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌（Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* : GISA）、バンコマイシン耐性

VI. 薬効薬理に関する項目

黄色ブドウ球菌（Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* : VRSA）及びコアグラゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase-negative staphylococci : CoNS）などの薬剤耐性菌を含む、臨床的に重要なほとんどのグラム陽性菌に対して速やかな殺菌作用を有する。北米の黄色ブドウ球菌（MRSAを含む）の臨床分離株に対する MIC₉₀は 0.5 µg/mLで、バンコマイシンと同程度の抗菌活性を示した。本邦での MRSA 臨床分離株でも、海外と同程度の抗菌活性を示した。なお、本剤は、グラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない。

〈交差耐性〉

本剤は新規の作用機序をもつため、既存の抗菌薬との交差耐性は認められておらず、本剤に対する耐性の伝達因子も知られていない。さらに、本剤感受性のグラム陽性菌から自然耐性株が出現するのはまれであり、*in vitro* で実験的に耐性株を作成することも困難であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²³⁾

1) 抗菌スペクトル

ダプトマイシンは、MRSA を含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属等、臨床的に最も重要な好気性グラム陽性菌に対して、*in vitro* で抗菌力を示す。メチシリン、バンコマイシン及びリネゾリド耐性を含む薬剤耐性グラム陽性菌にも抗菌力を示す。また、ダプトマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* 動物モデル（マウス、ハムスター、ウサギ、ラット）において、グラム陽性菌に対して速やかかつ用量依存的な殺菌作用を示す。

〈ダプトマイシンの *in vitro* 抗菌スペクトル〉

2008 年に北米で得られた種々のグラム陽性臨床分離株 [*S. aureus*、コアグラゼ陰性 *Staphylococci*、*E. faecalis* 及び *E. faecium* を含む *Enterococcus* 属、β溶血性 streptococci、緑色レンサ球菌群] に対するダプトマイシンの MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を表に示す。ダプトマイシンは、メチシリン耐性及びバンコマイシン耐性菌を含む臨床的重要なグラム陽性菌に対し、強力な抗菌作用をもつことが示された。

2008 年に北米で得られた臨床分離株に対するダプトマイシンの抗菌活性

菌名 耐性又は感受性	N	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>S. aureus</i>	4124	≤ 0.06~4	0.25	0.5
メチシリン感受性	1761	≤ 0.06~1	0.25	0.5
メチシリン耐性	2363	0.12~4	0.25	0.5
コアグラゼ陰性 <i>Staphylococci</i>	643	≤ 0.06~4	0.25	0.5
メチシリン感受性	188	≤ 0.06~4	0.25	0.5
メチシリン耐性	455	≤ 0.06~2	0.25	0.5
<i>Enterococcus</i> 属	1205	≤ 0.06~8	1	2
バンコマイシン感受性	817	≤ 0.06~8	1	2
バンコマイシン耐性	388	≤ 0.06~8	2	2
<i>E. faecalis</i>	734	≤ 0.06~4	1	2
バンコマイシン感受性	687	≤ 0.06~4	1	2
バンコマイシン耐性	47	≤ 0.06~2	1	1
<i>E. faecium</i>	433	≤ 0.06~8	2	2
バンコマイシン感受性	97	0.25~8	2	4
バンコマイシン耐性	336	≤ 0.06~8	2	2
β溶血性 Streptococci	327	≤ 0.06~0.5	0.12	0.25
緑色レンサ球菌群	112	≤ 0.06~2	0.25	0.5

VI. 薬効薬理に関する項目

2) グラム陽性菌に対する他抗菌薬との抗菌活性比較

2008年に北米で分離された *S. aureus*、コアグラウゼ陰性 staphylococci、*E. faecalis*、*E. faecium*、 β 溶血性 Streptococci に対して、ダプトマイシンと、これらグラム陽性菌感染症の治療に用いられる他の抗菌薬であるリネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチン (Q/D)、バンコマイシン、レボフロキサシン、あるいはアンピシリン及びペニシリンとの抗菌活性を比較した。ほとんどの好気性グラム陽性菌に対して、ダプトマイシンは、他の抗菌薬と同等か、それらを上回る抗菌活性を示した。

ダプトマイシン及び他抗菌薬の *in vitro* 抗菌活性—2008年北米

菌名	抗菌薬	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			%S [‡]	
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>S. aureus</i> メチシリン感受性 (N = 1761)	ダプトマイシン	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	0.5	100	
	リネゾリド	0.25 ~ 2	2	2	100	
	Q/D [†]	$\leq 0.25 \sim 2$	0.5	0.5	99.9	
	バンコマイシン	$\leq 0.12 \sim 2$	1	1	100	
	レボフロキサシン	$\leq 0.5 \sim > 4$	≤ 0.5	4	88.5	
	メチシリン耐性 (N = 2363)	ダプトマイシン	0.12 ~ 4	0.25	0.5	99.7
		リネゾリド	0.25 $\sim > 8$	2	2	99.9
		Q/D [†]	$\leq 0.25 \sim > 2$	0.5	0.5	99.7
		バンコマイシン	0.25 ~ 2	1	1	100
		レボフロキサシン	$\leq 0.5 \sim > 4$	> 4	> 4	29.4
コアグラウゼ陰性 Staphylococci メチシリン感受性 (N = 188)	ダプトマイシン	$\leq 0.06 \sim 4$	0.25	0.5	98.9	
	リネゾリド	0.25 $\sim > 8$	1	1	99.5	
	Q/D [†]	$\leq 0.25 \sim 1$	≤ 0.25	≤ 0.25	100	
	バンコマイシン	0.25 ~ 4	1	2	100	
	レボフロキサシン	$\leq 0.5 \sim > 4$	≤ 0.5	> 4	80.3	
	メチシリン耐性 (N = 455)	ダプトマイシン	$\leq 0.06 \sim 2$	0.25	0.5	99.8
		リネゾリド	0.25 $\sim > 8$	1	1	97.8
		Q/D [†]	$\leq 0.25 \sim 1$	≤ 0.25	0.5	100
		バンコマイシン	0.25 ~ 4	2	2	100
		レボフロキサシン	$\leq 0.5 \sim > 4$	> 4	> 4	28.8

[†] Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン
[‡] %S : 感受性を示す菌の割合。CLSI (2008) の基準に従い算出。

VI. 薬効薬理に関する項目

ダプトマイシン及び他抗菌薬の *in vitro* 抗菌活性－2008年北米（続き）

菌名	抗菌薬	MIC (µg/mL)			%S [‡]	
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>E. faecalis</i> バンコマイシン感受性 (N = 687)	ダプトマイシン	≤ 0.06～4	1	2	100	
	リネゾリド	0.25～2	1	2	100	
	Q/D [†]	≤ 0.25～> 2	> 2	> 2	1.3	
	バンコマイシン	0.5～4	1	2	100	
	アンピシリン	≤ 1～8	≤ 1	2	100	
	レボフロキサシン	≤ 0.5～> 4	1	> 4	67.1	
	バンコマイシン耐性 (N = 47)	ダプトマイシン	≤ 0.06～2	1	1	100
		リネゾリド	0.5～2	1	2	100
		Q/D [†]	2～> 2	> 2	> 2	0.0
		バンコマイシン	8～> 16	> 16	> 16	0.0
		アンピシリン	≤ 1～2	≤ 1	2	100
		レボフロキサシン	1～> 4	> 4	> 4	2.1
		<i>E. faecium</i> バンコマイシン感受性 (N = 97)	ダプトマイシン	0.25～8	2	4
	リネゾリド		1～2	2	2	100
Q/D [†]	≤ 0.25～> 2		1	> 2	74.2	
バンコマイシン	0.25～4		1	1	100	
アンピシリン	≤ 1～> 16		> 16	> 16	26.8	
レボフロキサシン	1～> 4		> 4	> 4	19.6	
バンコマイシン耐性 (N = 336)	ダプトマイシン		≤ 0.06～8	2	2	99.4
	リネゾリド		0.5～> 8	1	2	98.5
	Q/D [†]		≤ 0.25～> 2	1	1	97.9
	バンコマイシン		8～> 16	> 16	> 16	0.0
	アンピシリン		> 16	> 16	> 16	0.0
	レボフロキサシン		> 4	> 4	> 4	0.0
	β 溶血性 Streptococci (N = 327)		ダプトマイシン	≤ 0.06～0.5	0.12	0.25
リネゾリド			0.12～2	1	1	100
Q/D [†]		≤ 0.25～0.5	≤ 0.25	≤ 0.25	100	
バンコマイシン		0.25～1	0.5	0.5	100	
ペニシリン		≤ 0.015～0.12	≤ 0.015	0.06	100	
レボフロキサシン		≤ 0.5～> 4	≤ 0.5	1	98.8	

† Q/D : キヌプリスチン/ダルホプリスチン
‡ %S : 感受性を示す菌の割合。CLSI (2008) の基準に従い算出。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 薬剤耐性遺伝子を有する菌に対するダプトマイシンの *in vitro* 抗菌活性

ダプトマイシンと他クラス抗菌薬との高度な交差耐性は、現状では報告されていない。ダプトマイシンは他の抗菌薬とは作用機序が異なる新規薬剤であることがその一因と推測される。既存の抗菌薬に対して耐性遺伝子を有する分離株に対して、ダプトマイシンの抗菌活性が認められた。

抗菌薬耐性遺伝子を有する分離株に対するダプトマイシンの *in vitro* 活性

菌名	耐性薬剤	N	耐性遺伝子/酵素	ダプトマイシン MIC (µg/mL)		
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	メチシリン	38	<i>mecA</i>	0.03~0.5	0.25	0.5
	キノロン	49	変異: <i>grrA/gyrA</i>	0.06~0.5	0.12	0.25~0.5
	リネゾリド	10	変異: 23S rRNA、 <i>cfp</i>	0.25~0.5	0.25	0.5
	テトラサイクリン	18	<i>tetK</i>	0.06~1	0.12	0.5
		18	<i>tetM</i>	0.06~0.25	0.12	0.25
7	<i>tetK + tetM</i>	0.12~0.5	0.25	0.5		
<i>E. faecalis</i>	バンコマイシン	7	<i>vanA</i>	0.5~4	0.5	4
	リネゾリド	15	変異: 23S rRNA	0.5~2	0.5	1
	HL ゲンタマイシン†	32	AAC(6)/APH(2)、APH(3)	0.5~8	2	2
<i>E. faecium</i>	バンコマイシン	27	<i>vanA</i>	0.25~8	4	4
	リネゾリド	53	変異: 23S rRNA	0.12~4	2	2
	HL ゲンタマイシン†	16	AAC(6)/APH(2)、APH(3)	0.5~8	4	8

† HL: 高レベル

注) 本剤の承認された適応菌種は、「ダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

4) 臨床分離株に対する抗菌力

〈日本で分離された MRSA に対するダプトマイシンの *in vitro* 抗菌活性〉

- 2009 年に日本で分離された MRSA に対するダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン及びオキサシリンの *in vitro* 抗菌活性を比較した。MRSA は、感染症患者の血液 (100 株) 及び皮膚関連組織 (200 株) より分離同定されたものを用い、微量液体希釈法にて各薬物の MIC を測定した。血液由来、皮膚関連組織由来のいずれの MRSA に対しても、ダプトマイシンは、他の抗菌薬より強い抗菌活性を示し、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 0.5 及び 1 µg/mL であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

2009年に日本で分離された血液由来 MRSA（100株）及び
皮膚関連組織由来 MRSA（200株）に対するダプトマイシンの MIC 範囲

菌名（株数）	抗菌薬	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> （MRSA）血液由来 （100株）	ダプトマイシン	0.25～1	0.5	1	1
	VCM	0.5～2	1	1	1
	TEIC	0.25～8	1	1	2
	LZD	1～2	2	2	2
	ABK	0.25～4	1	1	2
	MPIPC	16～> 128	> 128	> 128	> 128
<i>S. aureus</i> （MRSA）皮膚関連組織由来 （200株）	ダプトマイシン	0.25～1	0.5	1	1
	VCM	0.5～2	1	1	1
	TEIC	0.25～8	1	1	2
	LZD	2～4	2	2	2
	ABK	0.25～4	1	2	2
	MPIPC	4～> 128	128	> 128	> 128
MIC : µg/mL VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、MPIPC : オキサシリン					

- ・2008年から2010年に実施した国内第Ⅲ相試験（002試験）で、スクリーニング時に分離した MRSA78株における、ダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン及びオキサシリンの MIC を微量液体希釈法にて測定した。ダプトマイシンは、他の抗菌薬より強い抗菌活性を示し、MIC₅₀及び MIC₉₀は、いずれも 0.5 µg/mL であった。

国内第Ⅲ相試験（002試験）で分離された MRSA に対するダプトマイシンの MIC 範囲

菌名（株数）	抗菌薬	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> （MRSA） （78株）	ダプトマイシン	0.25～1	0.5	0.5	0.5
	VCM	0.5～2	1	1	1
	TEIC	0.25～8	1	2	4
	LZD	1～4	2	2	2
	ABK	0.25～4	1	2	2
	MPIPC	16～> 128	128	> 128	> 128
MIC : µg/mL VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン、MPIPC : オキサシリン					

- ・2012年から2017年に日本で実施された *in vitro* のサーベイランス^{24), 25), 26)}では、血液由来又は皮膚関連組織由来の MRSA が5年で1,500株分離同定された。分離されたすべての血液由来 MRSA（500株）及び皮膚関連組織由来 MRSA（1,000株）に対する MIC を基に算出されたダプトマイシンの MIC₉₀は 0.5 µg/mL であった。ダプトマイシンに対する MRSA の感受性は5年間の調査期間にわたり一貫しており、変化がみられなかった。血液由来 MRSA 及び皮膚関連組織由来 MRSA に対するダプトマイシンの MIC（幾何平均値）は、測定した他の抗菌薬（バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン）と比較して最も低かった。血液由来 MRSA に対するダプトマイシンの MIC 幾何平均値（0.37～0.48）は、他の抗菌薬の 0.21～0.54 倍であり、皮膚関連組織由来 MRSA に対するダプトマイシンの MIC 幾何平均値（0.34～0.44）は、他の抗菌薬の 0.20～0.48 倍であった。さらに、アルベカシンを除き測定したすべての抗菌薬の感性率は 100%であり、非感性、中等度耐性又は耐性に分類されるものはなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

日本国内の医療機関において患者より分離された血液及び皮膚関連組織由来 MRSA 株の感受性

組織 (分離数)	分離 年 [†]	薬剤	MIC: µg/mL				感受性 [‡] (CLSI)
			range	50%	90%	Geometric mean	
血液 (n=100/year)	2012	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.48	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.89	100
		TEIC	0.25-8	1	4	1.2	100
		LZD	1-2	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.91	-
	2013	ダプトマイシン	0.25-0.5	0.5	0.5	0.37	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.72	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.86	100
		LZD	0.5-2	2	2	1.6	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.86	-
	2014	ダプトマイシン	0.25-0.5	0.5	0.5	0.39	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.86	100
		TEIC	0.5-8	1	2	0.92	100
		LZD	1-4	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.88	-
	2015	ダプトマイシン	0.25-0.5	0.5	0.5	0.42	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.83	100
		TEIC	0.5-8	1	1	0.90	100
		LZD	1-2	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-4	1	2	0.88	-
2016	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.43	100	
	VCM	0.5-2	1	1	0.99	100	
	TEIC	0.5-8	1	2	1.1	100	
	LZD	1-2	2	2	1.8	100	
	ABK	0.25-8	1	2	0.91	-	
皮膚関連組 織 (n=200/year)	2012	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.40	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.86	100
		TEIC	0.25-8	1	2	1.1	100
		LZD	1-4	2	2	2.0	100
		ABK	0.25-8	1	2	1.0	-
	2013	ダプトマイシン	0.25-0.5	0.25	0.5	0.34	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.78	100
		TEIC	0.25-8	1	1	0.78	100
		LZD	1-2	2	2	1.7	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.89	-
	2014	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.42	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.89	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.98	100
		LZD	1-4	2	2	2.0	100
		ABK	0.5-8	1	4	1.1	-
	2015	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.43	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.90	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.98	100
		LZD	1-4	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	1.0	-
2016	ダプトマイシン	0.25-1	0.5	0.5	0.44	100	
	VCM	0.5-2	1	1	0.97	100	
	TEIC	0.25-8	1	2	0.93	100	
	LZD	1-2	2	2	1.8	100	
	ABK	0.25-8	1	2	1.0	-	
VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコブラニン、LZD : リネゾリド、ABK : アルベカシン [†] 2012; April 27, 2012-April 26, 2013 2013; April 27, 2013-April 26, 2014 2014; April 27, 2014-April 26, 2015 2015; April 27, 2015-April 26, 2016 2016; April 27, 2016-April 26, 2017 [‡] MIC interpretive criteria (µg/mL) for ダプトマイシン (S; ≤ 1), VCM (S; ≤ 2), TEIC (S; ≤ 8), LZD (S; ≤ 4), ABK (not applicable)							

VI. 薬効薬理に関する項目

〈MRSA 臨床分離株の感受性における国内外の比較〉

海外で実施されたサーベイランス^{24), 27), 28)}では、種々の臨床的に重要なグラム陽性菌に対する *in vitro* 活性が評価された。臨床分離株は菌血症、皮膚・軟部組織感染症、入院中の肺炎、尿路感染症、腹腔内感染症、市中感染性気道感染症、及びその他の感染症患者より収集した。分離株の収集に患者の年齢の条件は設定されず、小児及び成人患者由来の分離株が収集された。感受性は CLSI M07 ガイドラインに従い微量液体希釈法により測定した。本サーベイランスにおいて、米国及びヨーロッパで収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する MIC_{50/90} は、2017 年 (1,900 株)、2018 年 (1,805 株) 及び 2019 年 (1,726 株) でそれぞれ 0.25/0.25、0.25/0.25 及び 0.25/0.5 µg/mL であった。東ヨーロッパ、アジアパシフィック及びラテンアメリカで 2019 年に収集された MRSA 臨床分離株 (322 株) のダプトマイシンに対する MIC_{50/90} は、0.25/0.5 µg/mL であった。

2012 年から 2017 年に実施された国内サーベイランスにおける MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する年度及び由来検体ごとの MIC₅₀ は、0.25~0.5 µg/mL、MIC₉₀ は 0.5 µg/mL であった。

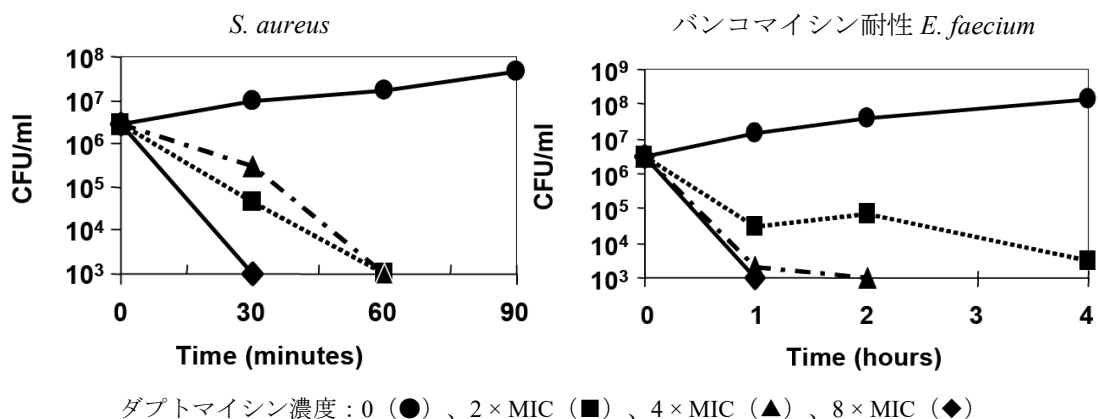
以上の結果から、MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性に国内外で大きな差は認められず、経年的な変化も認められなかった。また、小児に対する国内第Ⅱ相試験 (029 試験) で収集された MRSA を含む *S. aureus* 臨床分離株のダプトマイシンに対する MIC は 0.5 µg/mL 以下であり、これらのサーベイランス試験成績と大きな差は認められなかった。

5) ダプトマイシンの殺菌作用

以下に述べるように、殺菌曲線及び MBC (最小殺菌濃度) /MIC 比の検討により、ダプトマイシンはグラム陽性菌に対して濃度依存的で速やかな殺菌活性を示した。

〈*S. aureus* 及び *E. faecium* に対する殺菌作用〉

S. aureus 及びバンコマイシン耐性 *E. faecium* に 2、4 又は 8 × MIC の濃度のダプトマイシンを添加後、経時的に生菌数を測定することにより殺菌活性を検討した。その殺菌曲線を図に示す。*S. aureus* に対して、ダプトマイシンは 2 及び 4 × MIC の濃度では 1 時間以内に、8 × MIC の濃度では 30 分以内に生菌数を 1/10³ に減少させた。また、バンコマイシン耐性 *E. faecium* に対して、ダプトマイシンは 4 × MIC の濃度で 2 時間以内に生菌数を 1/10³ に減少させ、殺菌作用が認められた。



ダプトマイシンの *S. aureus* 及びバンコマイシン耐性 *E. faecium* に対する殺菌作用

VI. 薬効薬理に関する項目

〈*Staphylococcus* 属に対する殺菌作用〉

108 株の *Staphylococcus* 属に対するダプトマイシンの殺菌活性をバンコマイシン、キヌプリスチン／ダルホプリスチン及びリネゾリドと比較した。本試験では、MSSA25 株、MRSA25 株、グリコペプチド低感受性 *S. aureus* (glycopeptide intermedite *Staphylococcus aureus* : GISA) 3 株、メチシリン感受性 *S. epidermidis* (methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* : MSSE) 4 株、メチシリン耐性 *S. epidermidis* (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* : MRSE) 40 株及び *Staphylococcus haemolyticus* 11 株の臨床分離株を用いた。この試験で得られた MIC 範囲、MBC 範囲及び MBC₅₀/MIC₅₀ 比を表に示す。ダプトマイシンは、*Staphylococcus* 属の 108 株すべて (100%) に対し、菌種や他抗菌薬の耐性、感受性にかかわらず殺菌活性を示し、かつ MBC₅₀/MIC₅₀ 比は 1~2 であり、MIC 付近で殺菌活性を示すことが示唆された。

Staphylococcus 属 108 株に対するダプトマイシンの MIC 及び MBC

菌名 (耐性/感受性表現型)	株数	抗菌薬	MIC 範囲 (µg/mL)	MBC 範囲 (µg/mL)	MBC ₅₀ /MIC ₅₀ 比 [†]
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	25	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.25~1.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~2.0	1
		リネゾリド	1.0~4.0	> 64	> 32
		Q/D	0.12~0.5	0.25~> 4.0	> 16
<i>S. aureus</i> (メチシリン耐性)	25	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.25~2.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.2~2.0	1
		リネゾリド	2.0~8.0	> 64	> 32
		Q/D	0.25~1.0	> 4.0	> 4
<i>S. aureus</i> (グリコペプチド低感受性 : GISA)	3	ダプトマイシン	1.0~2.0	2.0~8.0	1
		バンコマイシン	8.0~8.0	8.0~> 32	2
		リネゾリド	0.5~2.0	8.0~> 64	16
		Q/D	0.5~0.5	0.5~> 4.0	1
<i>S. epidermidis</i> (メチシリン感受性)	4	ダプトマイシン	0.25~1.0	0.5~2.0	2
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~2.0	1
		リネゾリド	0.5~2.0	> 64	> 32
		Q/D	0.12~0.5	0.5~2.0	4
<i>S. epidermidis</i> (メチシリン耐性)	40	ダプトマイシン	0.12~1.0	0.25~2.0	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	0.5~4.0	1
		リネゾリド	0.5~2.0	2.0~> 64	> 64
		Q/D	0.12~0.25	0.12~> 4.0	> 16
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11	ダプトマイシン	0.25~0.5	0.25~0.5	1
		バンコマイシン	0.5~2.0	1.0~4.0	2
		リネゾリド	1.0~2.0	2.0~> 64	4
		Q/D	0.25~0.5	0.25~> 4.0	2

[†] MBC₅₀/MIC₅₀ ≤ 4 で殺菌活性あり、MBC₅₀/MIC₅₀ > 4 で殺菌活性なしと判定した。
Q/D : キヌプリスチン／ダルホプリスチン

注) 本剤の承認された適応菌種は、「ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

6) Post Antibiotic Effect (PAE)

〈*in vitro*〉

ダプトマイシンはグラム陽性菌に対し、濃度依存的に Post-Antibiotic Effect (PAE) を数時間にわたり発揮することが報告されている。

E. faecalis 及び *S. aureus* に、15 µg/mL のダプトマイシンを 2 時間曝露し、経時的に生菌数を測定したところ、*S. aureus* の臨床分離株 4 株に対して PAE は 2.4~5.3 時間、*E. faecalis* の臨床分離株 2 株に対して PAE は 3.5~3.9 時間であった。

また、*E. faecalis* 及び *S. aureus* を、0.25~16 µg/mL のダプトマイシンで 2 時間処理し、バイオルミネセンス法により測定した菌中 ATP 量を指標として PAE を評価したところ、PAE はダプトマイシン濃度に依存して増加し、8~16 µg/mL の濃度で 6.3~6.7 時間の PAE を示した。

〈*in vivo*〉

軟部組織感染症モデルとして *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *E. faecium* によるマウスの大腿部感染モデルを用い、ダプトマイシンの *in vivo* 抗菌活性を検討した。*in vivo* PAE についても検討し、ダプトマイシンは用量依存的な殺菌作用及び *in vivo* PAE を示した。10 mg/kg のダプトマイシンを投与したときの *in vivo* PAE は、蛋白非結合型薬物濃度を基にした場合、*S. aureus* 及び *S. pneumoniae* に対して、それぞれ 4.8 時間及び 10.8 時間であった。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「ダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

7) 他の抗菌薬との相互作用^{29), 30)}

ダプトマイシンと他抗菌薬との *in vitro* 相互作用試験では、殺菌曲線の検討において拮抗作用はみられていない。ダプトマイシンと、アミノグリコシド系薬剤、β-ラクタム系薬剤又はリファンピシンの併用により、メチシリン耐性株を含む黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性株を含む腸球菌属に対し *in vitro* において、相乗作用が示されている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

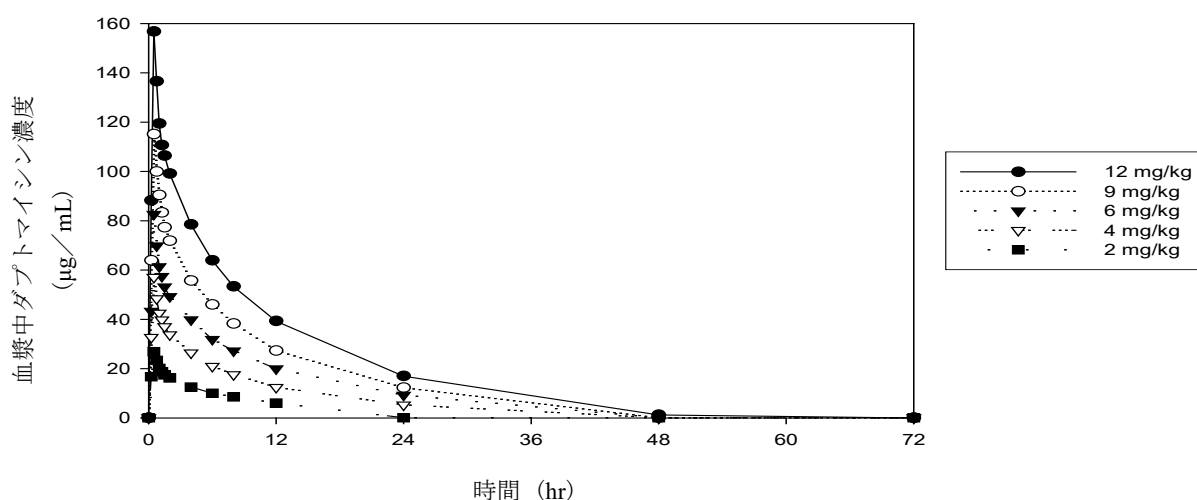
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回投与（30分間点滴静注）（001試験）⁸⁾

日本人健康成人男性にダプトマイシン 2、4、6、9及び12 mg/kg を30分間単回点滴静脈内投与した際、ダプトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）及び最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）、血漿クリアランス（CL）及び分布容積（ V_d ）は、用量によらずほぼ一定であった。



日本人健康成人男性におけるダプトマイシン 30分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移（平均、n=6）

日本人健康成人男性におけるダプトマイシン 30分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max}^{\dagger} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)	V_d^{\S} (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
2	202.8 (188.0,218.9)	26.4 (23.8,29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	457.4 (423.4,494.1)	58.0 (52.2,64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	728.1 (674.7,785.6)	83.8 (75.5,93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	998.8 (924.6,1079.0)	113.5 (102.0,126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	1434.8 (1329.7,1548.3)	155.4 (140.0,172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

n = 6

[†] パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均（95%信頼区間）

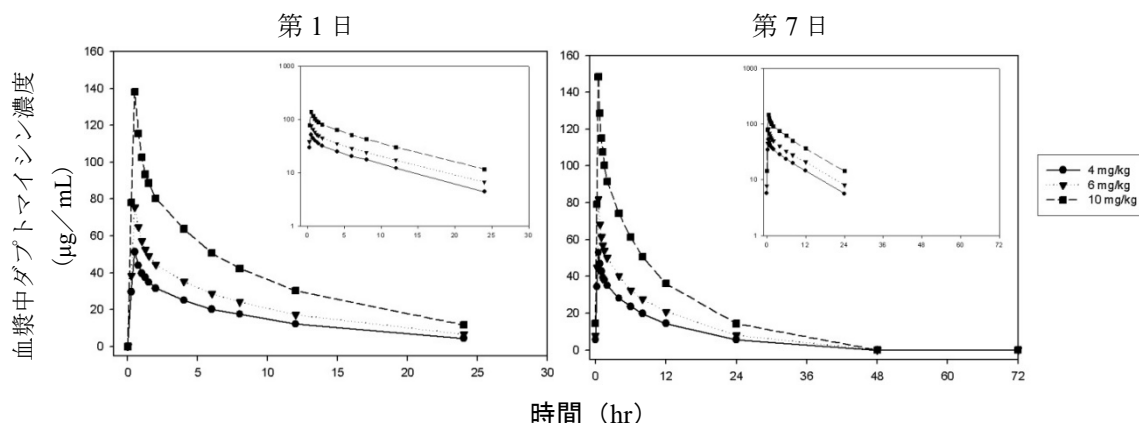
[‡] 調和平均（ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差）

[§] 算術平均（標準偏差）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人における反復投与（30分間点滴静注）（001試験）⁸⁾

日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6及び10 mg/kgを1日1回7日間30分かけて反復点滴静脈内投与した際の第1日及び第7日のダプトマイシンの血漿中濃度推移を図に、第1日及び第7日の薬物動態パラメータを表に示す。ダプトマイシンの薬物動態はおおむね線形（用量比例）で、時間（投与日数）に非依存的であった。ダプトマイシンの血漿中濃度は、おおむね3～5日目で定常状態に達した。反復投与による蓄積性はほとんど認められず、4、6及び10 mg/kg投与によるAUC_{0-24hr}及びC_{max}の累積係数（7日目/1日目）はそれぞれ1.15～1.17及び1.03～1.08であった。



日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6及び10 mg/kgを1日1回7日間30分かけて反復点滴静脈内投与した際の第1日及び第7日の算術平均血漿中濃度推移（n=6）

日本人健康成人男性にダプトマイシン 4、6及び10 mg/kgを1日1回7日間30分かけて反復点滴静脈内投与した際の第1日及び第7日の薬物動態パラメータ（001試験）

用量 (mg/kg)	AUC _{0-24 hr} [†] (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} [†] (µg·hr/mL)	C _{max} [†] (µg/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d /wt [§] (L/kg)	CL/wt [§] (mL/hr/kg)
第1日						
4	370.4 (342.3, 400.8)	422.4 (383.9, 464.9)	51.1 (47.3, 55.2)	8.1 (0.5)	0.111 (0.009)	9.5 (0.8)
6	521.5 (482.0, 564.3)	603.5 (548.4, 664.1)	75.3 (69.7, 81.3)	8.5 (0.8)	0.123 (0.009)	10.0 (1.5)
10	933.0 (862.3, 1009.5)	1079.9 (981.3, 1188.3)	137.9 (127.7, 148.9)	8.6 (0.6)	0.116 (0.006)	9.3 (0.7)
第7日						
4	424.7 (392.5, 459.5)	496.2 (450.9, 546.0)	52.8 (48.9, 57.0)	8.7 (0.8)	0.119 (0.012)	9.4 (0.4)
6	601.4 (555.8, 650.7)	702.4 (638.3, 772.9)	81.6 (75.6, 88.1)	8.8 (0.9)	0.127 (0.007)	10.0 (1.3)
10	1094.6 (1011.6, 1184.4)	1275.5 (1159.1, 1403.6)	148.0 (137.0, 159.8)	8.7 (0.6)	0.116 (0.005)	9.2 (0.7)

n=6

[†] 用量、投与日数、用量と投与日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均（95%信頼区間）

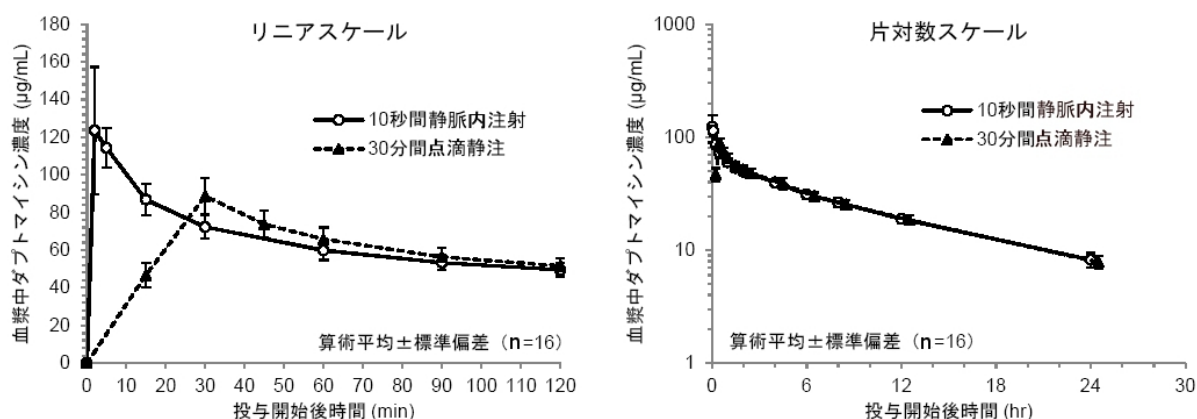
[‡] 調和平均（ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差）

[§] 算術平均（標準偏差）

3) 健康成人における単回投与（10 秒間静脈内注射又は 30 分間点滴静注）（003 試験）

日本人健康成人男性にダプトマイシン 6 mg/kg を 10 秒間静脈内注射又は 30 分間点滴静注でそれぞれ単回投与したクロスオーバー試験を実施した際の血中濃度推移を図に、また薬物動態パラメータを表に示す。

10 秒間静脈内注射及び 30 分間点滴静注での C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 133 及び 88.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、静脈内注射の C_{max} は、30 分間点滴静注に比べ約 1.5 倍高かったが、AUC、 C_{24hr} 及び $t_{1/2}$ 等の他の薬物動態パラメータは同程度であった。



日本人健康成人男性被験者にダプトマイシンの 6 mg/kg を 10 秒間静脈内注射又は 30 分間点滴静注でそれぞれ単回投与した際の血漿中ダプトマイシン濃度推移（算術平均 ± 標準偏差）（n=16）（003 試験）

日本人健康成人男性被験者にダプトマイシンの 6 mg/kg を 10 秒間静脈内注射又は 30 分間点滴静注にてそれぞれ単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの比較（003 試験）

	n	AUC _{0-∞} [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} [†] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{24hr} [†] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ [‡] (hr)	V_d [§] (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
10 秒間 静脈内投与	16	700 (671, 729)	133 (122, 143)	8.14 (7.51, 8.83)	9.22 (0.586)	0.115 (0.0103)	8.60 (0.690)
30 分間 静脈内投与	16	690 (660, 721)	88.2 (83.6, 93.1)	7.76 (7.23, 8.32)	9.25 (0.630)	0.117 (0.0115)	8.72 (0.758)

[†] 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した。（95%信頼区間）

[‡] 調和平均（ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差）

[§] 算術平均（標準偏差）

4) MRSA による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎の成人患者に投与した際の血中濃度（002 試験）³¹⁾

MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者並びに敗血症及び右心系感染性心内膜炎の成人患者に、それぞれ本剤 1 日 1 回 4 mg/kg 及び 6 mg/kg を投与した際の投与 4 日目の薬物動態パラメータを表に示す。

本剤 4 mg/kg 及び 6 mg/kg 群の AUC_{0-24hr}、 C_{max} 及び C_{24hr} の平均はそれぞれ 433.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び 591.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、43.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 56.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 並びに 6.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、おおむね用量依存性であった。

VII. 薬物動態に関する項目

MRSAによる日本人皮膚・軟部組織感染症の成人患者に本剤 4 mg/kg を、敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者に本剤 6 mg/kg を投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量 (002 試験)

	4 mg/kg (N=65) †	6 mg/kg (N=7) ‡
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	581.45 (217.59)	836.37 (528.68)
AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	433.37 (151.22)	591.58 (236.04)
CL/wt (mL/hr/kg)	10.66 (5.29)	11.29 (3.60)
C _{max} (µg/mL)	43.49 (12.07)	56.86 (14.11)
C _{24hr} (µg/mL)	6.53 (4.10)	11.76 (8.77)
t _{1/2} (hr)	10.83 (2.91)	12.42 (4.26)
V _{dss} /wt (L/kg)	0.15 (0.05)	0.19 (0.05)

算術平均 (標準偏差)

† AUC_{0-∞} : N=48、AUC_{0-24hr}、CL/wt : N=64、t_{1/2}、V_{dss}/wt : N=48

‡ AUC_{0-∞} : N=5、AUC_{0-24hr}、CL/wt : N=6、t_{1/2}、V_{dss}/wt : N=5

5) 小児患者における反復投与 (点滴静注) (029 試験)³²⁾

グラム陽性球菌による皮膚・軟部組織感染症の 1~17 歳の小児患者を対象に実施した国内第 II 相試験において、ダプトマイシン 5~10 mg/kg を 1 日 1 回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。その結果、日本人小児患者においてダプトマイシンの平均の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は、それぞれ 316~574 µg·hr/mL 及び 49.3~91.7 µg/mL であった。ダプトマイシンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は低年齢になるに伴ってわずかに高い値を示したものの、日本人小児患者の例数が少ないため、その解釈には注意が必要である。

日本人小児患者にダプトマイシン 5~10 mg/kg を 1 日 1 回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ

年齢	n	薬物動態パラメータ						
		用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (mL)	CL _{ss} /wt (mL/hr/kg)
12 歳から 17 歳	3	5	30	316 (18.2)	49.3 (1.33)	5.71 (0.942)	6410 (1090)	15.8 (0.917)
7 歳から 11 歳	5	7	30	409 (143)	64.4 (15.1)	5.07 (1.09)	3930 (2030)	19.4 (8.27)
2 歳から 6 歳	3	9	60	431 (53.6)	80.3 (4.48)	3.87 (0.514)	1750 (486)	21.1 (2.69)
1 歳から 2 歳未満	3	10	60	574 (99.1)	91.7 (6.66)	4.94 (0.460)	1150 (299)	17.8 (2.86)

算術平均 (標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

6) 小児患者における反復投与（点滴静注）（DAP-PEDS-07-03/017 試験）（外国人データ）³³⁾

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の1～17歳の小児患者を対象に実施した海外第IV相試験において、ダプトマイシン5～10 mg/kgを1日1回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。ダプトマイシンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

外国人小児患者にダプトマイシン5～10 mg/kgを1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

年齢	n	薬物動態パラメータ						
		用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (mL)	CL _{ss} /wt (mL/hr/kg)
12歳から17歳	6	5	30	434 (67.9)	76.4 (6.75)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)
7歳から11歳	2 [†]	7	30	543	92.4	6.8	4470	13.2
2歳から6歳	7	9	60	452 (93.1)	90.3 (14.0)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)
1歳から2歳未満	27	10	60	462 (138)	81.6 (20.7)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)

算術平均（標準偏差）

[†] n=2の算術平均

7) 小児患者における反復投与（点滴静注）（029 試験）³²⁾

黄色ブドウ球菌による菌血症の1～17歳の小児患者を対象に実施した国内第II相試験において、ダプトマイシン7～12 mg/kgを1日1回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。その結果、日本人小児患者においてダプトマイシンの個別のAUC_{0-24hr}及びC_{max}は、それぞれ422～599 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び73.1～110 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

日本人小児患者にダプトマイシン7～12 mg/kgを1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ

年齢	n	薬物動態パラメータ						
		用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (mL)	CL _{ss} /wt (mL/hr/kg)
12歳から17歳	1	7	30	422	94.0	3.98	5110	16.6
7歳から11歳	1	9	30	599	73.1	5.85	4010	15.0
1歳から2歳未満	2	12	60	502 [†]	97.7,110	4.46 [†]	1920 [†]	23.9 [†]

[†] n=1

VII. 薬物動態に関する項目

8) 小児患者における反復投与（点滴静注）（DAP-PEDBAC-11-02/005 試験）（外国人データ）³⁴⁾

黄色ブドウ球菌による菌血症の 2～17 歳の小児患者を対象に実施した海外第IV相試験において、ダプトマイシン 7～12 mg/kg を 1 日 1 回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。ダプトマイシンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

外国人小児患者にダプトマイシン 7～12 mg/kg を 1 日 1 回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

年齢	n	薬物動態パラメータ						
		用量 (mg/kg)	点滴時間 (min)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (mL)	CL _{ss} /wt (mL/hr/kg)
12 歳から 17 歳	13	7	30	656 (334)	104 (35.5)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)
7 歳から 11 歳	19	9	30	579 (116)	104 (14.5)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)
2 歳から 6 歳	19	12	60	620 (109)	106 (12.8)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)

算術平均（標準偏差）

9) 小児患者における単回投与（30 分間点滴静注）（DAP-PEDS-05-01/028 試験：外国人データ）³⁵⁾

本剤 4 mg/kg を単回点滴静注した後のダプトマイシンの薬物動態を、グラム陽性菌に感染した小児患者 3 群において評価した。12 歳から 17 歳の小児患者での曝露量は低かったが、薬物動態プロファイルは健康成人と類似していた。12 歳未満の小児患者（7～11 歳及び 2～6 歳）では、12 歳から 17 歳の小児患者と比較するとクリアランスが高く、曝露量（AUC_{0-∞}及び C_{max}）が低下し、消失半減期が短くなった。本試験において有効性は評価されなかった。

外国人小児患者にダプトマイシン 4 mg/kg を 30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

年齢	n	薬物動態パラメータ				
		AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} /wt (mL/kg)	CL/wt (mL/hr/kg)
12 歳から 17 歳	8	385.09 [†] (69.69)	50.55 (10.56)	7.84 [†] (1.22)	106.31 [†] (19.12)	10.72 [†] (2.23)
7 歳から 11 歳	8	279.91 [†] (138.5)	45.78 (10.78)	5.29 [†] (1.67)	110.91 [†] (21.10)	16.51 [†] (5.66)
2 歳から 6 歳	8	204.33 (66.24)	39.09 (6.26)	5.11 (1.89)	136.25 (21.41)	21.54 (7.21)

算術平均（標準偏差）

[†]n=7

注) 本剤の承認された適応菌種、用法及び用量は以下のとおりである。

〈適応菌種〉ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

VII. 薬物動態に関する項目

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

(3) 中毒域

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

「IX. 2. 毒性試験」の項参照。

(4) 食事・併用薬の影響

薬物相互作用（外国人データ）

1) トブラマイシンとの併用³⁶⁾

健康成人にダプトマイシン2 mg/kgとトブラマイシン1 mg/kgを併用して静脈内投与した際、ダプトマイシンのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ8.7%及び12.7%上昇し、トブラマイシンのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ6.6%及び10.7%低下した。臨床用量のダプトマイシンとトブラマイシンの相互作用は不明である。

2) その他の薬剤との併用^{37), 38), 39)}

健康成人におけるダプトマイシンとアズトレオナム、ワルファリン及びプロベネシドとの薬物相互作用が検討された。ダプトマイシンはワルファリン及びプロベネシドの薬物動態に影響を及ぼさず、またこれらの薬剤もダプトマイシンの薬物動態に影響を与えなかった。アズトレオナムはダプトマイシンの薬物動態にほとんど影響を与えなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

VII. 薬物動態に関する項目

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上 7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ダプトマイシンを単回静脈内投与後の血漿中濃度推移は、2-コンパートメントモデルに当てはまり、速やかな分布相 ($t_{1/2\alpha} = 7$ 分) 及び緩徐な消失相を示した (イヌ、サル)⁴⁰⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CLr: 日本人健康成人にダプトマイシン 12 mg/kg 単回静脈内投与した際、未変化体ダプトマイシンの投与後 48 時間までの腎クリアランスは約 6 mL/hr/kg であった⁴¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

VII. 薬物動態に関する項目

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上 7歳未満	1日1回 12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上 2歳未満	1日1回 10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

(5) 分布容積

健康成人におけるダプトマイシンの分布容積は約 0.1 L/kg で、2～12 mg/kg の用量範囲でほぼ一定であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル^{42), 43), 44), 45)}

(2) パラメータ変動要因

〈成人〉^{46), 47)}

軽度から中等度の腎機能障害患者（ CL_{cr} ：30～80 mL/min）での AUC_{0-24hr} は、正常腎機能患者と比べて大きな差はみられなかった。一方、重度腎機能障害（ CL_{cr} ：30 mL/min 未満）、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎機能障害を合併する患者では、本剤の AUC_{0-24hr} が、正常腎機能患者と比べ約 2 倍高かった。よって、腎機能に関しては、 CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者において用量調整が必要であることが示唆された。また、年齢、性別、肝機能又は肥満に関して用量調整の必要はないと考えられた（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照）。

〈小児〉⁴⁵⁾

体重と成熟関数（月経後年齢、Post-menstrual age：PMA）が有意な共変量であることが示された。

4. 吸収

該当しない

5. 分布⁴⁸⁾

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットにおける組織分布試験の結果、ダプトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液－脳関門をごくわずかしか通過しなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットにおける組織分布試験の結果、ダプトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液－胎盤をごくわずかしか通過しなかった。

(3) 乳汁への移行性⁴⁹⁾

症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度（0.045 µg/mL、乳汁中濃度／血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告された。

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

サルにおいて、ダプトマイシン 10 mg/kg を静脈内投与後 2 時間に採取した脳脊髄液に抗菌活性は認められなかった。ウサギにダプトマイシン 10 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与した結果、ダプトマイシンの脳脊髄液への移行は低く（血清中濃度の 5% 未満）、特にバンコマイシン（血清中濃度の 10～25%）と比べて低かった。同様に、脳室炎ウサギにダプトマイシンを脳室内投与後 0.25 又は 8 時間後の脳脊髄液中濃度はいずれも測定可能な濃度であったが、投与後 0.25 又は 8 時間後の血清中への移行及び投与 8 時間後の脳室周囲白質への移行は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考：ラット>^{48), 50)}

ラットに ¹⁴C-ダプトマイシン 10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与後の組織分布は以下のとおりであり、腎臓及び肺を除き、大部分の組織で反復投与後に明確な C_{max} の上昇はみられなかったが、AUCは反復投与により4~29倍増加した。AUCの増加が顕著であった組織は、脳幹、小脳及び眼など、血管分布が乏しい組織であった。

ラットに ¹⁴C-ダプトマイシン 10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与後の組織分布

組織	単回投与		反復投与 (24 時間間隔)		反復投与/単回投与の比	
	C _{max} (µg-eq/g)	AUC (µg-eq-hr/g)	C _{max} (µg-eq/g)	AUC (µg-eq-hr/g)	C _{max} (µg-eq/g)	AUC (µg-eq-hr/g)
血液	50.81	173.79	40.74	722.38	0.80	4.16
骨	3.66	68.79	3.93	346.78	1.07	5.04
脳幹	0.95	10.62	1.20	310.51	1.26	29.24
小脳	1.01	17.48	1.13	291.41	1.12	16.67
大脳	3.01	41.26	1.09	301.92	0.36	7.32
眼	2.95	19.14	2.91	338.19	0.99	17.67
心臓	13.08	125.09	11.08	534.61	0.85	4.27
腎臓	82.86	5345.32	170.35	19,530.41	2.06	3.65
肝臓	11.90	287.94	13.50	1191.42	1.13	4.14
肺	19.75	208.80	39.01	826.05	1.98	3.96
血漿	89.28	240.38	70.70	345.46	0.79	1.44
骨格筋	3.75	66.66	3.88	517.81	1.03	7.77
脊髄	0.71	46.06	0.90	369.39	1.27	8.02
白色脂肪	4.03	188.47	5.01	1171.28	1.24	6.21

ラットに ¹⁴C-ダプトマイシン 10 mg/kg を単回投与後の組織分布は以下のとおりであり、0.25 時間以内に体内に広く速やかに分布した。血漿中での半減期である 1.54 時間と比して、大部分の組織中の半減期は 1.57~4.42 時間であり、投与後 24 時間までにそれらの濃度は 1 µg-eq/g (ダプトマイシン換算の放射能当量：µg-eq/g 組織) 未満となった。

腎臓を除き、単回投与後の組織中濃度は主に血管分布の程度に関連しており、時間の経過とともに低下した。ダプトマイシンは毒性の標的臓器である骨格筋及び末梢神経に特に多く分布することではなく、血管が少ない組織 (骨、眼及び白色脂肪) にはほとんど分布しなかった。さらに、小脳、大脳、脳幹及び脊髄の放射能濃度が低かったことから、ダプトマイシンの血液脳関門の通過性は低いと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに ^{14}C -ダプトマイシン 10 mg/kg を単回静脈内投与後の組織分布 ⁵⁰⁾

	15分	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	Tissue $t_{1/2}$ (時間) †
腹部脂肪	2.97	2.39	1.65	1.27	0.54	0.34	0.13	0.22	3.27
副腎	9.14	7.73	5.30	2.82	1.41	1.10	0.28	0.57	2.83
上腕神経	4.72	3.02	2.26	1.62	0.81	0.76	0.32	0.41	3.31
脳	0.74	0.45	0.30	0.18	0.13	0.10	0.06	0.10	3.41
大腿骨	4.88	3.85	3.02	1.31	0.90	0.64	0.25	0.34	3.09
線胃	6.43	5.12	3.58	1.32	0.76	0.54	0.26	0.30	2.42
心臓	11.42	8.16	4.70	1.78	0.77	0.38	0.16	0.22	1.98
腎臓	25.78	33.58	27.51	43.62	34.10	39.22	20.12	10.90	18.70 ‡
眼の水晶体	0	0.06	0.16	0.08	0.12	0.08	0.02	0.11	8.50 ‡
肝臓	8.98	6.99	12.25	4.68	2.88	2.50	1.12	0.67	4.42
肺	67.93	27.03	17.07	15.55	2.65	1.49	0.89	0.62	1.89
筋肉	3.67	2.44	1.66	0.81	0.41	0.21	0.12	0.16	2.52
膝臓	4.51	3.19	2.40	1.53	1.76	1.34	0.69	0.82	6.20
末梢リンパ節	12.37	9.95	7.67	4.18	1.42	1.07	0.21	0.36	2.48
血漿	75.45	55.73	33.08	10.80	2.46	0.83	0.36	0.22	1.54
唾液腺	11.27	5.20	3.57	1.47	1.05	0.77	0.34	0.31	2.46
坐骨神経	4.17	2.21	2.06	1.51	0.86	0.88	0.29	0.57	3.97
皮膚	10.49	8.56	7.06	1.88	1.10	0.51	0.20	0.30	2.23
小腸	7.30	7.06	4.98	1.49	1.10	0.69	0.32	0.33	2.57
脊髄	1.43	0.67	0.70	0.34	0.23	0.15	0.06	0.14	3.32
脾臓	5.75	3.88	3.14	2.24	1.28	1.05	0.46	0.51	3.87
胃扁平上皮	7.39	4.63	3.28	1.36	0.84	0.68	0.20	0.42	2.53
精巣	1.96	4.18	3.52	2.16	0.73	0.50	0.22	0.26	3.84
胸腺	6.31	5.24	4.81	1.60	0.84	0.59	0.30	0.36	2.52
甲状腺	10.38	6.71	6.15	2.09	1.50	0.72	0	0.31	2.77
血液	36.98	26.81	17.28	3.99	1.35	0.95	0.18	0.18	1.57

† Calculated from 0.25 to 8 hours.

‡ Calculated from 4 to 24 hours.

(6) 血漿蛋白結合率

ダプトマイシンの蛋白結合率は外国人小児患者のすべての年齢群でほぼ同様に、さらに、外国人健康成人の蛋白結合率と同程度であった。

外国人健康成人及び外国人小児患者におけるダプトマイシンの尿中排泄率 ^{51), 52)}

	健康成人	2~6歳 n=7 平均 (標準偏差)	7~11歳 n=6 平均 (標準偏差)	12~17歳 n=7 平均 (標準偏差)
結合率 (%)	90~93	91.72 (1.80) †	91.52 (4.47) †	88.85 (1.01) †

† 028 試験/DAP-PEDS-05-01 試験

ダプトマイシンは濃度非依存的にヒト血漿蛋白に可逆的に結合する。

著しい腎機能障害の成人患者（外国人、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満又は透析）においてダプトマイシンの血清蛋白結合率（83.5~87.6%）が低下する傾向を示した。

軽度から中等度肝機能障害の成人患者（外国人、Child-Pugh 分類 B）における蛋白結合率は健康成人と同様であった（DAP-HEP-00-09 試験：外国人データ）⁵³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝⁵⁴⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人（外国人）に¹⁴C-ダプトマイシン静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、微生物学的分析で測定した濃度と類似していた。総放射能濃度と微生物学的活性濃度の差より、不活性代謝物が尿中に認められた。別試験において、血漿中に代謝物は認められず、微量の3種類の酸化代謝物及び1種類の構造未知な代謝物が尿中に検出された。代謝部位は特定されていない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ダプトマイシンは CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の活性を阻害せず、さらにそれらの活性を誘導しないことが示された。また、*in vitro* 試験において、ダプトマイシンはヒト肝ミクロソームにより代謝されなかった。ダプトマイシンは、P450 を介して代謝される薬物の代謝を阻害又は誘導する可能性は低い。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物（同定されていない）には抗菌活性がない。

7. 排泄⁵⁵⁾

(1) 排泄部位及び経路

ダプトマイシンは主に腎臓から排泄される。

健康成人（外国人）に放射能標識したダプトマイシンを 1 mg/kg 静脈内投与した際、総放射能に基づくと、投与量の約 78% が尿中に排泄され、このうち微生物学測定法で評価した投与後 54 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約 52% であった。また総放射能に基づくと、投与量の約 6% が糞中に排泄された。

(2) 排泄率

日本人健康成人にダプトマイシン 12 mg/kg 単回静脈内投与した際、HPLC 法で評価した未変化体ダプトマイシンの投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は 73.4% で、体重で補正した腎クリアランスは約 6 mL/hr/kg であった（001 試験）⁴¹⁾。

外国人小児患者における投与後 24 時間のダプトマイシンの尿中排泄率は、3 群で 59～62% であった（028 試験/DAP-PEDS-05-01 試験：外国人データ）⁵⁶⁾。

外国人小児患者におけるダプトマイシンの尿中排泄率

	2～6 歳 n=3 平均（標準偏差）	7～11 歳 n=7 平均（標準偏差）	12～17 歳 n=7 平均（標準偏差）
Fe (%)	60.44 (13.08) [†]	59.35 (5.54) [†]	61.78 (2.38) [†]

Fe (%)：尿中排泄率

[†] ダプトマイシンの未変化体

(3) 排泄速度

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

8. トランスポートに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析により48時間で投与量の約11%除去される。

(2) 血液透析

血液透析により4時間で投与量の約15%除去される。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者（外国人データ）

腎機能障害の程度がさまざまな成人患者〔複雑性皮膚軟部組織感染症及び黄色ブドウ球菌菌血症〕にダプトマイシン4 mg/kg又は6 mg/kgを静脈内投与した場合、ダプトマイシンのクリアランスは減少し、AUCは増加した。CL_{cr}（30 mL/min未満）の患者及び透析患者〔連続携行式腹膜透析（CAPD）又は血液透析後に投与〕におけるAUCは、腎機能正常の患者に比べてそれぞれ約2倍及び3倍高かった。腎機能障害患者にダプトマイシン4 mg/kg若しくは6 mg/kg静脈内投与時の薬物動態パラメータを示す。

VII. 薬物動態に関する項目

腎機能障害成人患者にダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	正常	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	重度 腎機能障害	血液透析、 CAPD
4 mg/kg					
AUC _{0-∞} [†] (μg·hr/mL)	417 ± 155 N = 165	466 ± 177 N = 64	560 ± 258 N = 24	925 ± 467 N = 8	1244 ± 374 N = 21
t _{1/2} [†] (hr)	9.39 ± 4.74 N = 165	10.75 ± 8.36 N = 64	14.70 ± 10.50 N = 24	27.83 ± 14.85 N = 8	29.81 ± 6.13 N = 21
CL [†] (mL/hr/kg)	10.9 ± 4.0 N = 165	9.9 ± 4.0 N = 64	8.5 ± 3.4 N = 24	5.9 ± 3.9 N = 8	3.7 ± 1.9 N = 21
6 mg/kg					
AUC _{ss} [‡] (μg·hr/mL)	545 ± 296 N = 62	637 ± 215 N = 29	868 ± 349 N = 15	1050, 892 N = 2	NA
平均 ± 標準偏差 腎機能の程度 [CL _{cr} (mL/min)] : 正常 (> 80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~< 50)、重度 (< 30) [†] cSSSI 患者及び健康被験者より得られた単回投与後の薬物動態パラメータ [‡] 黄色ブドウ球菌菌血症患者より得られた定常状態での薬物動態パラメータ					

また、末期腎不全患者〔血液透析実施患者及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 実施患者含む〕にダプトマイシン 4 mg/kg 若しくは 6 mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での推定曝露量 (シミュレーションにより算出) を示す。

末期腎不全成人患者にダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での曝露量の推定値

	用法	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	AUC _{24-48hr} (μg·hr/mL)	AUC _{48-72hr} (μg·hr/mL)	AUC _{0-168hr} (μg·hr/mL)
4 mg/kg						
血液透析未実施	48 時間間隔	54.8	798	482	798	4638
血液透析未実施	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	48.6~53.9	781	471	289	3838
血液透析 (投与後) [†]	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	43.9~47.1	496	285	175	2425
血液透析 (投与前) [‡]	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	45.1~48.6	680	409	246	3368
CAPD [§]	48 時間間隔	51.9	723	409	723	4119
6 mg/kg						
血液透析未実施	48 時間間隔	82.1	1196	722	1196	6950
血液透析未実施	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	72.9~80.8	1171	707	434	5756
血液透析 (投与後) [†]	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	65.9~70.7	743	428	262	3637
血液透析 (投与前) [‡]	48 時間-48 時間- 72 時間間隔 [¶]	67.7~72.9	1019	614	369	5052
CAPD [§]	48 時間間隔	77.9	1085	614	1085	6182
[†] 投与終了後 0~4 時間に実施 [‡] 1 回目及び 2 回目投与時は投与終了後 44~48 時間に、3 回目投与時は投与終了後 68~72 時間に実施 [§] 連続携行式腹膜透析 定常状態の 1 回目投与時の C _{max} ~3 回目投与時の C _{max} [¶] 週 3 回投与						

VII. 薬物動態に関する項目

本剤は主に腎臓で排泄されることから、腎機能は本剤の薬物動態に影響する最も重要な因子である。海外第 I 相試験の結果から、重度腎機能障害 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満)、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全を合併する患者では、クリアランスの低下により、本剤の血漿中濃度が増加し CK 増加などの副作用のリスクが増加する可能性が考えられるため、本剤の用法及び用量を調整して本剤を投与する必要がある。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

肝機能障害患者（DAP-HEP-00-09 試験：外国人データ）⁵⁷⁾

中等度肝機能障害成人患者（Child-Pugh 分類 B）にダプトマイシン 6 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態は、健康成人と変わらなかった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）での薬物動態は検討していない。

高齢者（DAP-GER-01-11 試験：外国人データ）⁵⁸⁾

健康高齢者（75 歳以上）及び健康若年成人（18～30 歳）に、ダプトマイシン 4 mg/kg 単回静脈内投与した際、高齢者では若年成人に比べてダプトマイシンの血漿クリアランスは約 35%低く、 $AUC_{0-\infty}$ は約 58%高かったが、 C_{max} に差はなかった。（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

肥満（DAP-OBSE-01-07 試験：外国人データ）⁵⁹⁾

ダプトマイシンの薬物動態を中等度肥満 [体格指数 (BMI) 25～39.9 kg/m²] の成人被験者 6 例、重度肥満 (BMI 40 kg/m² 以上) の成人被験者 6 例において検討した。 AUC は、非肥満対照被験者と比較して中等度の肥満被験者では約 30%、重度肥満の被験者では 31%高かった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12 歳以上 18 歳未満	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
7 歳以上 12 歳未満	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
1 歳以上 7 歳未満	1 日 1 回 12 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12 歳以上 18 歳未満	1 日 1 回 5 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
7 歳以上 12 歳未満	1 日 1 回 7 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注
2 歳以上 7 歳未満	1 日 1 回 9 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注
1 歳以上 2 歳未満	1 日 1 回 10 mg/kg を 24 時間ごとに 60 分かけて点滴静注

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を引き起こす可能性が高いため、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。

8.1.1 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。

8.1.2 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1-17.1.7参照]

8.2 本剤投与中に、CK 上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。
[9.1.1、9.2.1、9.2.2、10.2、17.1.1-17.1.4、17.1.6、17.1.7参照]

8.2.1 CK 値を投与期間中は定期的に（週 1 回以上）モニタリングすること。原因不明の CK 上昇を発現した患者では、CK 値を更に頻回にモニタリングすること。

8.2.2 CK 値が 1,000 U/L（基準値上限の約 5 倍）を超え原因不明のミオパチーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CK 値が 2,000 U/L（基準値上限の約 10 倍）を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。

8.3 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]

8.3.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.3.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.3.3 点滴静注の場合は投与開始から投与終了後まで、また、静脈内注射の場合は投与終了後もしばらくの間、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 耐性菌の発現を防ぐため、専門医による指導のもと、使用する抗菌薬（本剤を含む）に対する感受性を確認した上で使用すること。

8.2 CK 増加による投与中止例は、成人を対象とした国内臨床試験（001 試験及び 002 試験）ではみられなかった。002 試験では、CK に関する中止基準 [2,000 U/L を超える CK 増加、筋障害を示す臨床症状（筋肉痛、脱力等）を伴う 1,000 U/L を超える CK 増加] を規定していたが、本基準で中止した患者はなかった⁶⁰⁾。本剤 4 mg/kg 投与群の 1 例が最終投与日に CK 増加を発現し、最終投与の 1 日後に最高値（2,545 U/L）に達した後、最終投与の 6 日後に基準値内まで回復した。治験薬との因果関係は「あり」と判定された⁶¹⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

002 試験ではミオパシーに関連する臨床症状（筋痛、筋炎、横紋筋融解症）はみられなかった。なお、臨床試験では、本剤の投与により CK 増加が報告されている。これらを踏まえ本剤投与中は CK 値を定期的に（週 1 回以上）モニタリングすること。また、原因不明の CK 上昇を発現した患者に対しては、更に頻回に CK 値をモニタリングし、十分注意すること。

8.3 ショック又はアナフィラキシーは、成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（002 試験）で 1 例にみられており、成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（DAP-SSI-98-01 試験及び DAP-SSI-99-01 試験）でも少数例みられた。本剤のショック又はアナフィラキシーの発現頻度は、対照薬と同程度のものであった。一般にショック又はアナフィラキシーは薬剤投与により発現しうる重大な症状であり、発生を確実に予知できる方法がないため、類薬の使用上の注意を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前治療に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を用いた患者

CK 値を投与期間中は通常（週 1 回以上）より更に頻回にモニタリングすること。 [8.2 参照]

（解説）

CK 増加による投与中止例は、成人を対象とした国内臨床試験（001 試験及び 002 試験）ではみられなかった。2,000 U/L を超える CK 増加は、成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（002 試験）で 1 例にみられた。

臨床試験では、本剤の投与により CK 増加が報告されている。これらを踏まえ本剤投与中は CK 値を定期的に（週 1 回以上）モニタリングすること。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者に対しては、更に頻回に CK 値をモニタリングし、十分注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈CL_{cr} 30 mL/min 未満の成人患者（血液透析又は CAPD を受けている患者を含む）〉

9.2.1 本剤の投与間隔を調節すること。投与間隔を調節する必要があるため、腎機能を頻回にモニタリングすること。CK 値を投与期間中は通常（週 1 回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。 [7.1、8.2、16.6.1 参照]

〈CL_{cr} 30 mL/min 以上の成人患者〉

9.2.2 腎機能を頻回にモニタリングすること。CK 値を投与期間中は通常（週 1 回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。 [7.1、8.2、16.6.1 参照]

（解説）

ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者を含む腎機能障害の成人患者では、下表を目安に本剤の投与間隔調節を行うこと。詳細は電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」の項参照。

クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果（成人）	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
≥ 30	1 回 6 mg/kg を 24 時間ごと	1 回 4 mg/kg を 24 時間ごと
< 30 (血液透析 [†] 又は CAPD を 受けている患者を含む)	1 回 6 mg/kg を 48 時間ごと	1 回 4 mg/kg を 48 時間ごと

[†] 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週 3 回でも可。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、腎機能障害がある成人患者では、本剤の投与間隔を変更する必要があるため、血清クレアチニン値等の腎機能を頻回にモニタリングすることを設定した。（「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

なお、小児の腎機能障害患者に対する検討は行われていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。

（解説）

本剤は、妊婦、産婦、授乳婦を対象として、適切な対照薬を設定し、十分管理された臨床試験を実施しておらず、妊婦、産婦、授乳婦への本剤投与による安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、海外市販後では、20例の妊産婦への投与経験があるが、安全性上の特別な懸念事項は報告されていない。

非臨床薬物動態試験では、妊娠ラットでダプトマイシンが胎盤を通過することが認められているが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児の発生毒性試験では、胚・胎児に対する発生毒性は認められていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度（0.045 µg/mL、乳汁中濃度／血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告された⁴⁹⁾。

（解説）

本剤を投与された授乳婦において、ダプトマイシンはヒト母乳中にわずか（0.045 µg/mL）に移行することが報告されている。

授乳中の女性に投与する場合には、授乳を避けさせるよう十分説明を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

1歳未満の小児患者への投与は推奨されない。1歳未満の小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。1歳未満の小児に相当する日齢の新生児イヌを用いた試験では、1歳未満の小児において予想される血中濃度の範囲内で回復性のある筋攣縮及び筋硬直がみられた。[15.2 参照]

(解説)

1歳未満の小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。ヒトの1歳未満の乳幼児に相当する日齢の新生児イヌを対象とした試験において、骨格筋あるいは神経への影響（中枢神経系又は末梢神経系）に起因する可能性のある臨床症状が幼若イヌ又は成熟イヌと比較してより低い投与量及び曝露量で認められ、これらの臨床症状が幼若イヌ又は成熟イヌでみられた所見とは異なっていたため、1歳未満の小児患者に対する潜在的リスクが存在する。したがって、1歳未満の小児患者には、本剤を投与しないこととした。（「IX. 2. (5)4) 出生児（幼若及び新生児動物）に関する試験」の項参照）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。CL_{cr} ≥ 30 mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。

(解説)

海外臨床試験（DAP-GER-01-11 試験）の結果から高齢者（75歳以上）での安全性及び忍容性は良好であったが、高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、投与する場合は患者の状態に十分注意しながら行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 [8.2 参照]	本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合 CK が上昇するおそれがあることから、本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。これらの薬剤を前治療又は併用した患者では、CK 値を頻回にモニタリングすること。	機序不明

(解説)

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と本剤を併用投与した海外臨床試験（DAP-STAT-01-10 試験）では薬物相互作用はみられなかったものの、いずれも CK 増加が認められる薬剤であるため、本剤の投与中は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の休薬を考慮すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.9%）

[8.3 参照]

11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 好酸球性肺炎（頻度不明）

本剤投与 2～4 週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 末梢性ニューロパチー（頻度不明）

本剤投与中は末梢性ニューロパチーの徴候及び症状に注意すること。

11.1.6 腎不全（頻度不明）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.7 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 11.1.1 アナフィラキシーの頻度は成人を対象とした国内試験（001 試験及び 002 試験）及び小児を対象とした国内試験（029 試験）を併合して算出した。ショック・アナフィラキシーとしては、国内第Ⅲ相試験（002 試験）でアナフィラキシーショックが 1 例、海外第Ⅲ相試験で重度のアレルギー反応が 1 例（DAP-SSI-98-01 試験）、重度の好酸球増加症が 1 例（DAP-SSI-99-01 試験）報告されている。アナフィラキシーショック、アレルギー反応及び好中球増加症を含む過敏症の発現頻度は低く、投与中止により回復がみられているが、重大な事象であることから「11.1 重大な副作用」の項に記載した。アレルギー反応や徴候が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（電子添文の「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」の項参照。）
- 11.1.2 海外及び国内で急性汎発性発疹性膿疱症が疑われる症例が報告されている。急性汎発性発疹性膿疱症は、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群と並ぶ重症型の薬疹である。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 本剤の主な毒性所見が骨格筋障害であり、横紋筋融解症は、国内の成人及び小児、並びに海外の小児を対象とした臨床試験では認められなかったが、海外の成人を対象とした臨床試験で少数例ながら報告があること、国内外の市販後においても、副作用として重篤な横紋筋融解症が報告されていることから、横紋筋融解症を「11.1 重大な副作用」の項に記載した。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（電子添文の「8.重要な基本的注意」の項参照。）
- 11.1.4 海外で市販後に発現した好酸球性肺炎の有害事象に関する情報に基づき「11.1 重大な副作用」の項に記載した。本剤投与 2～4 週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

- 11.1.5 国内臨床試験（001 試験及び 002 試験）ではみられなかったものの、海外第Ⅲ相試験（DAP-SSI-98-01 試験、DAP-SSI-99-01 試験及び DAP-IE-01-02 試験）ではダプトマイシン投与により約 10%に「神経系障害」の有害事象がみられた。すべての事象が軽度から中等度であり、大半は治験薬投与期間中に回復又は、治験薬との因果関係が否定された。末梢神経機能を評価した海外第Ⅰ相試験（DAP-QTNC-01-06 試験）では、末梢性ニューロパチーに関連する機能障害が誘発されることはなかった。また、非臨床安全性試験では、末梢神経ニューロパチーが認められている。これらの結果から、海外添付文書を参考に、末梢性ニューロパチーを「11.1 重大な副作用」の項に記載した。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 国内外の市販後において、重篤な副作用として、腎不全、急性腎障害等の腎機能障害に関する事象が報告されている。また、海外の市販後において、重篤な副作用として尿細管間質性腎炎が報告されている。発見が遅れた場合や適切な処置が行われなかった場合に重篤な予後をもたらす可能性があるため、頻度に関わらず、より高いレベルでの注意喚起が必要と考え、「11.1 重大な副作用」の項に記載した。血清 BUN や血清クレアチニンの上昇等、異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されており、国内臨床試験（001 試験、002 試験及び 029 試験）ではみられなかったが、海外の市販後において、重篤な副作用として、偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシル感染が報告されていること、国内市販後において、非重篤な副作用として偽膜性大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシル感染が報告されていることから、「11.1 重大な副作用」の項に記載した。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には本剤の投与中止など適切な処置を考慮すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～10%	頻度不明
感染症及び寄生虫症		尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛／腹痛、嘔吐、鼓腸／腹部膨満感／腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	そう痒症、発疹、蕁麻疹、小水疱水疱性皮疹（粘膜性又は非粘膜性）
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛
腎及び尿路障害		腎障害
生殖系及び乳房障害		膣炎
全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労、血管性浮腫
臨床検査	肝機能検査異常（AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇）、血小板数減少、CK 上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

(解説)

発現割合は、成人を対象とした国内試験（001 試験及び 002 試験）及び小児を対象とした国内試験（029 試験）を併合して算出し、「1%以上の副作用」を電子添文に記載した。また、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の「1%以上の副作用」以外で、海外添付文書に記載されている副作用を、頻度不明の副作用として電子添文に記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（002試験）における副作用（臨床症状）

	皮膚・軟部組織 感染症		敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N = 99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N = 88)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N = 11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用 [†] あり	9	(10.2)	2	(18.2)	11	(11.1)
皮膚および皮下組織障害	2	(2.3)	2	(18.2)	4	(4.0)
湿疹	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
慢性蕁麻疹	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
全身障害および投与局所様態	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.0)
発熱	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胃腸障害	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
下痢	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
血液およびリンパ系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
貧血	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
低アルブミン血症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
免疫系障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
アナフィラキシーショック	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
臨床検査	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
心電図 ST-T 変化	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

[†] 治験責任医師等により、因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（002試験）における副作用（臨床検査値）

	皮膚・軟部組織感染症		敗血症及び右心系 感染性心内膜炎		ダプトマイシン 合計 (N = 99)	
	ダプトマイシン 4 mg/kg (N = 88)		ダプトマイシン 6 mg/kg (N = 11)			
	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)	n/m [‡]	(%)
副作用 [†] あり	13/88	(14.8)	3/11	(27.3)	16/99	(16.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6/88	(6.8)	1/11	(9.1)	7/99	(7.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6/88	(6.8)	1/11	(9.1)	7/99	(7.1)
血小板数減少	1/88	(1.1)	1/11	(9.1)	2/99	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2/88	(2.3)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2/88	(2.3)	0/11	(0.0)	2/99	(2.0)
好酸球数増加	1/88	(1.1)	1/11	(9.1)	2/99	(2.0)
血小板数増加	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
尿中ブドウ糖陽性	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
尿中血陽性	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)
白血球数増加	1/88	(1.1)	0/11	(0.0)	1/99	(1.0)

[†] 治験責任医師等により、治験薬との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象
[‡] n/m = 発現例数/治験薬投与前後の値を有する又は治験薬投与前値がなく投与後の値が治験責任医師等により有害事象と判断された患者数

小児（1～17歳）を対象とした国内第Ⅱ相試験（029試験）における副作用

	複雑性皮膚・軟部 組織感染症		菌血症		合計	
	(N = 14)		(N = 4)		(N = 18)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用 [†] あり	1	(7.1)	1	(25.0)	2	(11.1)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
注入部位腫脹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(5.6)
臨床検査	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)
血小板数増加	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(5.6)

[†] 治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

12.1.1 2 回目以降の本剤投与直前（トラフ時）に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。

12.1.2 PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

12.2 本剤とワルファリンを併用する場合には、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

12.1 本剤の投与中に、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（prothrombin time : PT）延長及び国際標準比（international normalized ratio : INR）増加がみられることがある⁶²⁾ため、PT 又は INR の異常高値がみられた場合の注意事項を記載した。本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、2 回目以降の本剤投与直前（トラフ時）に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返したり、PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価するなどの確認を行うこと。

12.2 ワルファリンと本剤の間には薬物動態学的・薬力学的相互作用は認められなかった。しかしながら、本剤は、見かけ上プロトロンビン時間（PT）延長又は国際標準比（INR）増加を発現することがあるため、本剤とワルファリンを併用する場合は、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は、血液透析（4 時間で投与量の約 15%除去）又は腹膜透析（48 時間で約 11%除去）により体内から緩やかに除去される。

（解説）

外国人患者において、本剤 8 mg/kg 及び 10 mg/kg、1 日 1 回 4 日間投与時の安全性及び忍容性が確認されているが、海外でも 6 mg/kg、1 日 1 回投与を超える用量は承認されていない。このため、本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うこと。また、過量投与時の対処方法及び外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-00-01 試験）及び外国人健康成人を対象としたプロベネシドとの相互作用試験（DAP-00-01 試験）での血液透析又は腹膜透析での除去率を参考として電子添文に記載した。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上 7歳未満	1日1回 12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上 18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上 12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上 2歳未満	1日1回 10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルにつき7 mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50 mg/mLの溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせず、以下の手順に従って調製する。

- ・ゴム栓の中央部に針を刺す。
- ・生理食塩液7 mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
- ・バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
- ・溶解するまで約10分間静置する。
- ・数分間ゆっくりとバイアルを回す。
- ・完全に溶解したことを確認する。

14.1.2 成人に静脈内注射する場合、14.1.1の溶液をそのまま使用する。

14.1.3 点滴静注する場合、14.1.1の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。

14.1.4 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温（25℃）では12時間以内、冷所（2～8℃）では48時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与前の注意

不溶物がないことを目視で確認すること。

14.3 薬剤投与時の注意

小児には、年齢に応じて30分又は60分かけて点滴静注し、静脈内注射しないこと。

14.4 配合適性

14.4.1 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。

14.4.2 ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。

14.4.3 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.1 本剤は、ブドウ糖を含む溶液で溶解又は希釈するとダプトマイシン濃度が低下するので、生理食塩液を用いて溶解又は希釈すること。また、調製の際の参考として溶解後の濃度を記載した。なお本剤は、発泡性があるため、溶解時に激しく振とうしない等、薬液調製手順に従い調製すること。

14.1.2 成人を対象とした注意喚起であることを明記した。

14.1.3 点滴静注する場合、14.1.1の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用することを明記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.1.4 生理食塩液により溶解した液は、少なくとも室温では 12 時間、冷所（2～8℃）では 48 時間、安定であることが確認されている。

14.2 溶解液中に不溶物がないことを目視で確認の上投与すること。

14.3 小児では、点滴静注の時間が年齢によって異なること、また、静脈内注射について検討をしていないことから、薬剤投与時の注意を設定した。成人では緩徐に静脈内投与の適応があるが、小児では点滴静注での検討しかしていない。小児には年齢に応じて 30 分又は 60 分かけての点滴静注のみで投与し、静脈内注射（ボラス投与）はしないこと。

14.4 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能であるが、ブドウ糖を含む溶液で溶解又は希釈するとダプトマイシン濃度が低下することが確認されている。

なお、配合適性についてはデータが限られるため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通じて同時に注入しないこと。

他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する際には、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を本剤の投与前後に流し、混注を避けること。

（参考）

「Ⅳ. 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」の項参照。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌにおいて、ダプトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後 4 週以内及びイヌにおいて休薬後 11 週以内に完全に回復した。

ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化（軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった）がみられ、この変化はミオパチーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後 6 ヶ月以内に回復した。

7 週齢の幼若イヌ（神経及び筋等の発達段階が乳幼児に相当）にダプトマイシンを 28 日間静脈内投与した試験において、成熟イヌと比較して低い血漿中曝露量（50 mg/kg/日：C_{max} の比較で約 1/2）から末梢神経の変性がみられた。また、成熟イヌと同様の所見に加えて脊髄の変性がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後に回復傾向が認められた。

4 日齢新生児イヌにダプトマイシンを 28 日間（生後 4～31 日）静脈内投与した試験において、幼若イヌと比較して低い血漿中曝露量（25 mg/kg/日：C_{max} の比較で約 1/3）から筋攣縮及び筋硬直がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後には回復した。なお、25 mg/kg/日投与時の血中濃度は、ヒトの乳児において予想される血中濃度の範囲内であった。[9.7 参照]

（解説）

非臨床毒性試験の結果に基づき、本剤で予想される毒性とその特徴について注意喚起をしている。骨格筋への影響については、Tox 34 試験において、ラットにダプトマイシンを 0、5、20、40 又は 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、1～3 ヶ月間静脈内投与した。投与後 1 及び 3 ヶ月の計画解剖時の病理組織学的変化として、40 及び 80 mg/kg/日群で臨床症状や CK の上昇を伴わない骨格筋の変性及び再生像が認められた。しかしながら、4 週間の休薬後、病理組織学的に骨格筋は完全に回復した。また、Tox 52 試験において、イヌにダプトマイシンを 0、25、50、75 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、14 日間静脈内投与した。投与に関連した骨格筋への影響として、これらのダプトマイシン投与群に CK の約 2～約 10 倍の上昇及び病理組織学的な骨格筋の変性／再生像が認め

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

られ、75 及び 100 mg/kg/日の高用量群では臨床症状として震えが観察された。しかしながら、11 週間の休薬後、骨格筋への影響は完全に回復した。したがって、ラット及びイヌにダプトマイシンを反復静脈内投与後、投与に関連した骨格筋への影響が認められたが、それぞれ 4 及び 11 週間の休薬後完全に回復した。

神経への影響については、Tox 52 試験において、ダプトマイシン投与に関連した神経への影響の可逆性を、イヌを用いて評価した。イヌにダプトマイシンを 0、25、50、75 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、14 日間静脈内投与した。50 mg/kg/日群では、病理組織学的変化として臨床症状や機能障害を伴わないごく軽度の軸索変性が認められた。75 及び 100 mg/kg/日の高用量群では軸索変性に臨床症状（異常歩行）及び電気生理学的な機能障害を伴っていた。神経に対する影響の回復速度はその症状の重症度に依存していた。ほとんどの臨床症状は休薬後 2 週間以内に回復した。また、電気生理学的な測定値も約 2 ヶ月以内に正常範囲内に戻った。末梢神経の軸索変性も投与終了 6 ヶ月以内に完全に回復した。後根における変化（極めて軽度なミエリンの腫大）は投与終了 6 ヶ月後にもみられたが、残存しているこのわずかな変化に臨床的な意義はないと判断した。したがって、休薬後 6 ヶ月以内にこれらの変化はほぼ完全に回復した。

ダプトマイシンを 7 週齢の幼若イヌに 0、20、50 及び 150 mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与した Tox 51 試験において、ダプトマイシンに関連した病理所見が、50 mg/kg/日群以上の神経系及び 150 mg/kg/日群の骨格筋で認められた。神経系の所見は末梢神経線維及び脊髄のごく軽度な変性であり、剖検前にみられた筋力低下に相関していた。4 週間の休薬期間終了時には、本神経所見に関して尺骨神経では完全な回復性が、そして坐骨神経及び脊髄では部分的な回復性が認められた。骨格筋の所見は、ごく軽度から軽度の変性であり、4 週間の休薬期間終了時には完全に回復していた。神経系の変性が認められた 50 mg/kg/日群の C_{max} (417 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、成熟イヌで軸索変性の認められた 75 mg/kg/日群の C_{max} (708 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の約 1/2 であった。

投与開始時に 4 日齢である新生児イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験 [DA.032.TX.002 試験：10、25 及び 75 (ダプトマイシンの毒性により、試験途中で 50 mg/kg/日に変更した) mg/kg/日で 1 日 1 回静脈内投与] を実施した。本試験の投与期間に該当するイヌの日齢（生後 4 日～31 日）は、ヒトの新生児期から 12 ヶ月齢未満の乳幼児期に相当する。50 mg/kg/日以上の投与では、筋攣縮並びに肢の筋硬直及び機能障害からなる重度の臨床症状がみられ、これらの症状による体重減少及び体調の悪化が認められたため、一部の動物を生後 19 日目に安楽殺した。25 mg/kg/日 ($C_{max} = 147 \mu\text{g}/\text{mL}$ ：幼若イヌで神経系の変性が認められた C_{max} の約 1/3) の投与では、体重減少を伴わない筋攣縮及び筋硬直からなる軽度の臨床症状がみられたが、これらの所見は 28 日間の休薬期間後には回復した。病理組織学的検査では、すべての用量において、末梢及び中枢神経系、筋又は他の組織に、ダプトマイシンに関連した所見はみられなかった。本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日であった。25 mg/kg/日投与時の血中濃度 ($C_{max} = 147 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{inf} = 717 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、ヒトの乳児において予想される血中濃度（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）の範囲内であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶³⁾

in vivo 及び *in vitro* 安全性薬理試験一覧

試験系	動物・試料	投与経路	用量・濃度	特記すべき所見
心血管系				
	イヌ (麻酔下)	単回静脈内投与	0、50 [†] mg/kg	心機能 (心拍数、心拍出量、仕事係数) 及び末梢血管 (平均動脈圧、血管抵抗)、心電図 (PR 間隔、QRS 持続時間、QTc 間隔) に影響なし。
	イヌ (覚醒下)	単回静脈内投与	0、5、50 [†] mg/kg	投与開始後 30~40 分に肺動脈圧、肺血管抵抗及び肺毛細管楔入圧が低下 (34~40%)。心拍数、血圧 (拡張期、収縮期、平均動脈圧)、呼吸数に変化なし。
	摘出モルモット心房標本	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ ~ 10 ⁻⁴ M (0.16 µg/mL ~ 162 [†] µg/mL) 蛋白質不含緩衝液	10 ⁻⁴ M (162 µg/mL) まで、変力性及び変時性の影響、並びにアンタゴニスト様作用なし。
	hERG チャンネル発現細胞 (HEK-293)	<i>in vitro</i>	最高 300 [†] µM (486 [†] µg/mL) 蛋白質不含緩衝液	hERG 電流に影響なし。
	イヌ心筋小胞体	<i>in vitro</i>	最高 128 [†] µg/mL 蛋白質不含緩衝液	心筋小胞体標本における Ca ²⁺ の取込み・放出に影響なし。
中枢神経系				
	マウス	単回静脈内投与	0、25、50 [†] 、70、100、200、400、800、1000、1600 mg/kg	25 mg/kg で影響なし。 50 mg/kg 以上で用量依存的な変化 (活動性低下、筋力低下、振戦等)。 50 mg/kg で軽微変化。100 mg/kg 以上で活動性低下、刺激反応性低下、脚力低下、立毛及び握力低下。200 mg/kg 以上で、歩行異常、振戦、腹部緊張低下。 400 mg/kg 以上で、間代性痙攣、位置感覚の消失。800 mg/kg 以上で、逃避行動の消失、耳介反射の消失、カタレプシー、皮膚の紅潮。1000 mg/kg 以上で死亡。
	ラット	単回静脈内投与	0、15、50 [†] 、150 mg/kg	15 mg/kg : 影響なし。 50 mg/kg : 軽微な活動性低下及び異常姿勢。 150 mg/kg : 活動性低下、異常姿勢、異常歩行、眼瞼下垂、四肢緊張低下、排便数増加、摂餌量減少、体重減少。 ほとんどの変化は一過性 (投与後 24 時間以内に回復)。
	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50 [†] mg/kg	睡眠・覚醒サイクル及び脳波パターンに影響なし。
体温				
	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、15、50 [†] mg/kg	体温に影響なし。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

神経筋				
	イヌ (麻酔下)	静脈内投与 (累積投与)	0、1、3、10、30 [†] mg/kg	腓骨神経刺激による前脛骨筋収縮力に影響なし。
	摘出ラット横隔膜神経/筋標本	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~ 10 ^{-4†} M(1.6 ng/mL ~162 [†] µg/mL) 10 ⁻⁹ ~ 10 ^{-2‡} M(1.6 ng/mL ~16.2 mg/mL) いずれも蛋白不含緩衝液	横隔膜筋又は横隔膜神経の直接刺激による筋収縮に影響なし。 横隔膜筋の直接刺激による筋収縮に影響なし。 横隔膜神経の直接刺激による筋収縮に対して、10 ⁻³ M まで影響なし、10 ⁻² M (16.2 mg/mL)で有意に阻害(46.8%)。
呼吸器系				
	イヌ	単回静脈内投与	0、50 [†] mg/kg	呼吸機能(呼吸数、分時換気量、動脈血 pH、PCO ₂ 、PO ₂ 、HCO ₃ 濃度)に影響なし。
	イヌ	単回静脈内投与	0、5、50 [†] mg/kg	心拍数、血圧(拡張期、収縮期、平均動脈圧)、呼吸数に変化なし。
腎臓				
	ラット	単回静脈内投与	0、1、5、10 [†] mg/kg	尿量、浸透圧、電解質(ナトリウム、カリウム、塩素)、クレアチニンに影響なし。
平滑筋				
	摘出平滑筋標本 (モルモット回腸、ウサギ空腸、ラット大動脈/子宮/輸精管)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ ~ 10 ^{-4§} (0.16 µg/mL ~162 µg/mL) 蛋白質不含緩衝液	10 ⁻⁴ M (162 µg/mL) までいずれの筋標本に対してもアゴニスト作用なし。 回腸、大動脈に対し、10 ⁻⁴ M (162 µg/mL) でアンタゴニスト様作用なし。 エストロゲンを前投与したラット子宮の、オキシトシン及びセロトニン刺激による収縮を 10 ⁻⁴ M (162 µg/mL) で抑制。KClによる収縮は阻害せず。 輸精管の電気刺激による収縮を 10 ⁻⁴ M で抑制。
消化管				
	マウス	単回静脈内投与	0、15、50、150 [†] mg/kg	小腸の炭末輸送能に影響なし。
	ウサギ	単回静脈内投与	0、5、50 [†] mg/kg	覚醒ウサギの胃及び回腸の自発運動に影響なし。
免疫系 (抗体反応)				
	マウス	反復静脈内投与 (1日1回、10日間)	0、1、5、10 [†] mg/kg	ヒツジ赤血球に対する一次抗体産生能に影響なし。 死亡なし。一般状態、体重に影響なし。
溶血性				
	ウサギ洗浄赤血球	<i>in vitro</i>	25、50 [†] mg/mL	溶血作用及び赤血球懸濁液の浸透圧に対する影響なし。
[†] 無毒性量 [‡] 無毒性量は 10 ⁻³ M (1.62 mg/mL) [§] 無毒性量は 10 ⁻⁵ M (16.2 µg/mL)				

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

区. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験⁶⁴⁾

(1) 単回投与毒性試験

急性 LD₅₀

動物種	性別	静脈内 (mg/kg)	皮下 (mg/kg)
マウス	♂ ♀	♂:866, ♀:703	—
ラット	♂ ♀	♂:142, ♀:159	♀:> 700
イヌ	♂ ♀	♂ ♀:> 200	—
サル	♂ ♀	♂ ♀:200	—

(2) 反復投与毒性試験

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	3 ヶ月	静脈内	1、5、20、40、 80	♂ ♀ : 20	腎重量増加及び近位尿管上皮の空胞化、骨格筋の変性/再生
イヌ	3 ヶ月	静脈内	1、5、20	♂ ♀ : 5	CK 上昇、骨格筋変性/再生
サル	1 ヶ月	静脈内	1、5、10	♂ ♀ : > 10	所見なし

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 ヶ月	静脈内	2、10、50	♂ ♀ : 10	骨格筋変性/再生
イヌ	6 ヶ月	静脈内	2、10、40	♂ ♀ : 10	膝蓋反射の異常、知覚及び運動神経伝導速度の減少、CK、AST 及び ALT 上昇、骨格筋の変性/再生、末梢神経の軸索変性

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びげっ歯類を用いる小核試験を実施し、ダプトマイシンは遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

予定されている治療期間が2~6週間と短期間であることを考慮すると、本抗菌薬使用において担保する試験としてがん原性試験は不要であると判断した。また、通常認められている一連の遺伝毒性試験でダプトマイシンは陰性であった。さらに、ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験において、いずれの臓器又は組織においても増殖性変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにおける受胎能に関する2試験を実施した。両試験ともに、親動物に毒性を引き起こす用量でも、ダプトマイシンは受胎能又は生殖能に影響しないことが示された。150 mg/kg までの用量のダプトマイシンを1日1回静脈内投与しても、雌雄ラットの受胎能又は生殖能に対して影響を及ぼさなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生及び催奇形性についてラットを用いた 2 試験、及びウサギを用いた 1 試験で評価した。ラット及びウサギともに、母動物毒性量である 75 mg/kg/日のダプトマイシンを妊娠動物に 1 日 1 回静脈内投与しても、胚・胎児に対する毒性又は催奇形性はみられなかった。これらの試験の成績は、胎盤通過によるダプトマイシンの胎児への移行は極めて少ないとのオートラジオグラフィ検査のデータと一致する。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

150 mg/kg/日までのダプトマイシンをラットに 1 日 1 回静脈内投与したが、親動物である F0 ラットでの妊娠又は F1 以降の世代の発生若しくは生殖行動に対して毒性は認められなかった。

生殖発生毒性試験結果の要約

生殖毒性	
受胎能	雌雄のいずれにおいても生殖器の変性又は壊死はみられなかった。交配行動、交配能又は受胎能には、雌雄のいずれにおいても影響はみられなかった。
分娩	平均妊娠期間に対して影響はみられなかった。分娩での影響はみられなかった。
授乳	産児の哺育に対する母動物の行動に影響はみられなかった。離乳前産児の体重増加量に変化はなく、乳汁の量又は質への影響は示唆されなかった。
発生毒性	
死亡	発生毒性に起因する死亡はみられなかった。
形態異常	外形、内臓又は骨格に変化はみられなかった。
成長変化	母動物に著しい毒性がみられる用量での一過性の体重減少を除いて、発育遅延を示す所見はみられなかった。
機能毒性	聴覚器機能、自発運動量、交配行動又は受胎能に変化はみられなかった。

4) 出生児（幼若及び新生児動物）に関する試験⁶⁵⁾

ダプトマイシンの小児適応を支持するために、幼若イヌ（投与開始時に 7 週齢）を用いた 14 日間反復投与用量設定試験及び 28 日間反復投与毒性試験並びに新生児イヌを用いた 28 日間反復投与（生後 4 日から 31 日まで投与）毒性試験を実施した。

ダプトマイシンを 7 週齢の幼若イヌに 0、5、25 及び 75 mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与した結果、ダプトマイシンに関連した変化はみられなかった。

ダプトマイシンを 7 週齢の幼若イヌに 0、20、50 及び 150 mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与した。対照群及び 150 mg/kg/日群には、4 週間にわたる休薬期間後の所見の回復性を評価するために回復群を設定した。本試験の結果、幼若イヌにおけるダプトマイシンと関連した毒性の標的器官は、成熟イヌと同様に、骨格筋及び末梢神経であることが示された。末梢神経への影響の無毒性量は 20 mg/kg/日であった。50 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日の 28 日間投与後に、末梢神経及び脊髄でごく軽度の変性がみられた。骨格筋への影響（ごく軽度から軽度の骨格筋の変性）の無毒性量は 50 mg/kg/日であり、投与終了後 28 日で完全に回復した。一方で、神経への影響は、投与終了後 28 日では完全には回復しなかった。

投与開始時に 4 日齢である新生児イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（10、25、50 及び 75 mg/kg/日で 1 日 1 回静脈内投与）を実施した。本試験の投与期間に該当するイヌの日齢（生後 4 日～31 日）は、ヒトの新生児期から 12 ヶ月齢未満の乳幼児期に相当する。50 mg/kg/日以上投与では、筋攣縮並びに肢の筋硬直及び機能障害からなる重度の臨床症状がみられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

25 mg/kg/日の投与では、体重減少を伴わない筋攣縮及び筋硬直からなる軽度の臨床症状がみられたが、これらの所見は 28 日間の休薬期間後には回復した。病理組織学的検査では、すべての用量において、末梢及び中枢神経系、骨格筋又は他の組織にダプトマイシンに関連した所見はみられなかった。本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

ダプトマイシンを臨床投与経路である静脈内に反復投与しても、投与部位局所に対する刺激性はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

マウス、ウサギ及びヤギに対しダプトマイシンによる抗原性試験を実施したが、有意な抗体反応は誘発されなかった。

免疫毒性

ラット、イヌ及びサルにおける反復投与試験で、ダプトマイシンは免疫系組織に対して毒性を示さなかった。

溶血性及び凝集性

ダプトマイシンに、*in vitro* 又は *in vivo* 溶血性又は凝集性はみられなかった。

皮膚及び眼刺激性

ダプトマイシンをニューージーランドホワイトウサギの皮膚に直接塗布又は結膜に点眼したが、軽度な刺激性がみられるのみであった。

聴覚器毒性

ダプトマイシンはモルモットを用いた聴覚器毒性試験で聴覚器に毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：キュビシン®静注用 350 mg 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ダプトマイシン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド、テジゾリド、テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩

7. 国際誕生年月日

2003年9月12日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
キュビシン®静注用 350 mg	2011年7月1日	22300AMX00604000	2011年9月12日	2011年9月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年8月20日 成人に対する用法の追加承認 「緩徐に静脈内注射する。」

2022年6月20日 小児における用法及び用量の追加承認

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

X. 管理的事項に関する項目

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈成人における敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

再審査結果公表年月日：2022年9月16日

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

11. 再審査期間

〈成人における敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

10年[†]：2011年7月1日～2021年6月30日

〈小児における敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

4年：2022年6月20日～2026年6月19日

[†]：初回承認時の再審査期間は8年であったが、小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、2018年（平成30年）9月4日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
キュビシン® 静注用 350 mg	6119402D1021	6119402D1021	120855901	622085501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Seaton RA, et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016; 15:18.(PMID:26976128)
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験－市中肺炎－（DAP-CAP-00-05試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) Silverman JA, et al. *J Infect Dis.* 2005; 191: 2149-2152.(PMID:15898002)
- 4) Fowler VG Jr, et al. *N Engl J Med.* 2006; 355: 653-665.(PMID:16914701)
- 5) 承認時評価資料：2～17歳の外国人小児患者を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験（028試験/DAP-PEDS-05-01試験）（2022年6月20日承認、CTD2.5.5.3、CTD2.7.6.2）
- 6) 承認時評価資料：生後3～24ヵ月の外国人小児患者を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験（018試験/DAP-PEDS-09-01試験）（2022年6月20日承認、CTD2.5.5.3、CTD2.7.6.2）
- 7) 社内資料：外国人末期腎不全患者を対象とした製造販売後試験（DAP-4REN-03-06試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 8) 承認時評価資料：日本人第Ⅰ相単回及び反復投与試験（001試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) Aikawa N, et al. *J Infect Chemother.* 2013; 19: 447-455.(PMID:23085743)
- 10) 承認時評価資料：2～6歳の外国人小児患者を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験（023試験/DAP-PEDS-07-02試験）（2022年6月20日承認、CTD2.5.5.3、CTD2.7.6.2）
- 11) 社内資料：海外第Ⅱ相試験－グラム陽性菌感染症－（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.3）
- 12) 社内資料：海外第Ⅱ相試験－菌血症及び感染性心内膜炎－（B8B-MC-AVAM試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.3）
- 13) 社内資料：海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（DAP-SST-98-01試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.3）
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相試験－複雑性皮膚・軟部組織感染症－（DAP-SST-99-01試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.3）
- 15) 承認時評価資料：*S. aureus*による菌血症を有する1～17歳の外国人小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（005試験/DAP-PEDBAC-11-02試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3）
- 16) 承認時評価資料：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歳の外国人小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（017試験/DAP-PEDS-07-03試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3）
- 17) Iwata S, et al. *J Infect Chemother.* 2022; 28: 406-412.(PMID:34920946)
- 18) 承認時評価資料：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国内第Ⅱ相試験（029試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3）
- 19) Silverman JA, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 2538-2544.(PMID:12878516)
- 20) Caneparo P, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 1220-1226.(PMID:2168145)
- 21) Laganas V, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 2682-2684.(PMID:12878541)
- 22) Hobbs JK, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 1003-1008.(PMID:18669516)
- 23) 社内資料：効力を裏付ける試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.2）
- 24) 社内資料：2012年から2017年の日本におけるサーベイランス（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.4）
- 25) 宮崎 真 他. 日本化学療法学会雑誌. 2017; 65(6): 821-824.
- 26) 近藤 孝行 他. 日本化学療法学会雑誌. 2019; 67(4): 488-492.
- 27) 社内資料：MRSA臨床分離株の感受性における国内外の比較（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.4）
- 28) Carvalhaes CG et al., *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Sep 5;4(5)(PMID: 36072303)
- 29) Snyderman DR, et al. *J Chemother.* 2005; 17: 614-621.(PMID:16433191)

X I. 文献

- 30) Rand KH, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 530-532.(PMID:14963062)
- 31) 承認時評価資料：日本人患者第Ⅲ相試験（002試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
- 32) 承認時評価資料：日本人小児患者の薬物動態（029試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.2）
- 33) 承認時評価資料：外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症小児患者の薬物動態（017試験/DAP-PEDS-07-03試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3）
- 34) 承認時評価資料：外国人菌血症小児患者の薬物動態（005試験/DAP-PEDBAC-11-02試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3）
- 35) 社内資料：外国人小児患者を対象とした単回投与試験（DAP-PEDS-05-01試験/028試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 36) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたトブラマイシンの薬物相互作用試験（B8B-LC-AVAJ試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 37) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたアズトレオナムとの薬物相互作用試験（DAP-DI-01-01試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 38) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験（DAP-DIW-01-08試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 39) 社内資料：外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験及び外国人健康成人を対象としたプロベネシドとの相互作用試験（DAP-00-01試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 40) 社内資料：静脈内投与後のダプトマイシンの薬物動態（2011年7月1日承認、CTD2.6.4.3）
- 41) 承認時評価資料：日本人第Ⅰ相単回投与試験（001試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
- 42) 承認時評価資料：母集団薬物動態解析（2011年7月1日承認、CTD2.5.3.8）
- 43) 社内資料：患者での薬物動態（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
- 44) 承認時評価資料：外国人小児患者の薬物動態（2022年6月20日承認、CTD2.5.3.1）
- 45) 承認時評価資料：日本人小児患者の薬物動態（2022年6月20日承認、CTD2.5.3.1）
- 46) 社内資料：ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理学的プロファイル（2011年7月1日承認、CTD2.5.3.1）
- 47) 社内資料：ダプトマイシンの薬物動態及び臨床薬理学的プロファイル（2011年7月1日承認、CTD2.5.3.3）
- 48) 社内資料：分布（2011年7月1日承認、CTD2.6.4.4）
- 49) Buitrago MI, et al. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 347-351.(PMID:19249952)
- 50) 社内資料：組織分布（2011年7月1日承認、CTD2.6.5.5）
- 51) Benvenuto M, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3245-3249.(PMID:17005801)
- 52) 承認時評価資料：分布及び蛋白結合（2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.3）
- 53) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-HEP-00-09試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2.5.3）
- 54) 社内資料：代謝（2011年7月1日承認、CTD2.6.4.5）
- 55) 社内資料：排泄（2011年7月1日承認、CTD2.6.4.6）
- 56) 承認時評価資料：外国人菌血症小児患者の薬物動態（028試験/DAP-PEDS-05-01試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3）
- 57) 社内資料：外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（DAP-HEP-00-09試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 58) 社内資料：外国人高齢被験者を対象とした薬物動態試験（DAP-GER-01-11試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 59) 社内資料：外国人肥満被験者を対象とした薬物動態試験（DAP-OBSE-01-07試験）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 60) 承認時評価資料：国内臨床試験成績（2011年7月1日承認、CTD2.5.5.2）

X I. 文献

- 61) 承認時評価資料：臨床検査値の評価（2011年7月1日承認、CTD2.7.4.3）
- 62) Webster PS, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19: 32-38.(PMID:18180613)
- 63) 社内資料：安全性薬理試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.4）
- 64) 社内資料：毒性試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6）
- 65) 社内資料：出生児（幼若及び新生児動物）に関する非臨床試験（2022年6月20日承認、CTD2.6.6.6、CTD2.6.6.9）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2003年9月12日に米国で初めて承認され、成人におけるグラム陽性菌*による複雑性皮膚・軟部組織感染症、並びに黄色ブドウ球菌による菌血症及び右心系感染性心内膜炎の適応で、2021年9月11日時点で米国**及びEUを含む50以上の国又は地域で承認及び販売されていた。また、小児（1-17歳）においては、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び*S. aureus*による菌血症の適応で使用されている。

*米国での複雑性皮膚・軟部組織感染症における菌種：MRSAを含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感性菌のみ）

**米国では2023年に発売中止

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

6. 用法及び用量

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注

X II. 参考資料

海外での承認状況

国名	EU
販売名	Cubicin® 350 mg powder for solution for injection or infusion Cubicin® 500 mg powder for solution for injection or infusion
会社名	Merck Sharp & Dohme B.V.
承認年月	2006年1月：複雑性皮膚・軟部組織感染症 2007年8月：黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症（右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う） 2015年11月：小児（1-17歳）のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 2017年11月：小児（1-17歳）の黄色ブドウ球菌による菌血症
剤型・含量	ダプトマイシン 350 mg 又 500 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤（使い切りバイアル）
効能又は効果	本剤は、以下の感染症に適応される。 ・成人及び小児（1～17歳）の複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI） ・成人の黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎（本剤の使用の決定に当たっては、起因菌の感受性を考慮し、専門家の助言に従うこと。） ・成人及び小児（1～17歳）の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）（成人では、右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う場合に用いること。小児では、複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う場合に用いること。） 本剤はグラム陽性菌に対してのみに抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌又はある種の嫌気性菌との混合感染が疑われる場合には、適切な薬剤を併用して治療を行うこと。 抗菌剤の適正使用に関する公式なガイダンスを考慮すること。
用法及び用量	患者を対象とした臨床試験では、本剤は最低 30 分かけて点滴静注された。本剤の 2 分かけて静脈内注射は健康成人でのみ評価されており、患者での臨床経験はない。しかしながら、本剤の 2 分かけて静脈内注射時及び 30 分かけて点滴静注時の比較では、薬物動態及び安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

1) 用量

<成人>

- ・黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴わない複雑性皮膚・軟部組織感染症：24時間ごとに4 mg/kgを7～14日間又は感染症が回復するまで投与する。
- ・黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症：24時間ごとに6 mg/kgを投与する。腎機能障害患者における用法及び用量は下表に示す。投与期間は、個々の患者の合併症リスクに応じて、14日間を超える投与が必要となりうる。
- ・黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎又はその疑いがある場合：24時間ごとに6 mg/kgを投与する。腎機能障害患者における用法及び用量は下表に示す。投与期間は、各国当局の指示に従うこと。

本剤は生理食塩液に溶解後、静脈内投与すること。本剤を1日2回以上投与しないこと。

クレアチニンホスホキナーゼ（CK）値をベースライン時及び投与期間中は定期的（週1回以上）に測定すること。

<腎機能障害患者>

本剤は主に腎臓で排泄される。

臨床経験が限られているため（下表の注釈を参照）、腎機能障害成人患者（クレアチニンクリアランスが80 mL/min未満）へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き使用しないこと。腎機能障害患者に投与後は、腎障害の程度にかかわらず、すべての患者で治療効果、腎機能及びCK値を慎重にモニタリングすること。腎機能障害を有する小児患者での本剤の用法及び用量は確立していない。

腎機能障害を有する成人患者での適応症別の
クレアチニンクリアランス値による推奨用法及び用量

適応症	クレアチニンクリアランス [†]	推奨用法及び用量 [†]	備考
黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴わない複雑性皮膚・軟部組織感染症	30 mL/min 以上	4 mg/kg 1日1回	
	30 mL/min 未満	4 mg/kg 48時間ごと	脚注 ^{†‡} 参照
右心系感染性心内膜炎又は黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症	30 mL/min 以上	6 mg/kg 1日1回	
	30 mL/min 未満	6 mg/kg 48時間ごと	脚注 ^{†‡} 参照

[†] 投与間隔の調整は薬物動態試験並びにモデルに基づき推奨されたものであり、臨床での安全性、有効性は検証されていない。

[‡] 血液透析患者又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者にも薬物動態モデリングを含む健康被験者の薬物動態成績に基づき、同様の用量調節を推奨する。可能であれば、透析日には血液透析を受けた後に本剤を投与すること。

<肝機能障害患者>

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）に対しては本剤の用量調節の必要はない。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）でのデータはないので、投与の際には細心の注意を要する。

<高齢者>

重度の腎機能障害患者以外の高齢者には通常の推奨用量を投与する。

X II. 参考資料

<小児（1～17歳）>
 年齢及び適応症による推奨用法及び用量を下表に示す。
 年齢及び適応症による推奨用法及び用量

年齢	適応症			
	黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴わない 複雑性皮膚・軟部組織感染症		黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴う 複雑性皮膚・軟部組織感染症	
	用法及び用量	投与期間	用法及び用量	投与期間
12～17歳	5 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注	最長 14日 間	7 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注	脚注 [†] 参照
7～11歳	7 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注		9 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注	
2～6歳	9 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注		12 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注	
1～2歳未満	10 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注		12 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注	

[†]小児の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）に対する本剤の最短投与期間は、個々の患者の合併症のリスクを踏まえ検討すること。個々の患者の合併症リスクにより、14日間より長い投与期間を要する場合がある。小児の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の試験における本剤の平均投与期間は12日間、範囲は1～44日間であった。投与期間は、各国当局の指示に従うこと。

本剤は生理食塩液に溶解後、静脈内投与すること。本剤を1日2回以上投与しないこと。
 クレアチニンホスホキナーゼ（CK）値をベースライン時及び投与期間中は定期的（週1回以上）に測定すること。

新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的リスクあるため、1歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

2) 投与方法
 成人では、30分かけて点滴静注又は2分かけて静脈内注射すること。
 7～17歳の小児では、30分かけて点滴静注すること。1～6歳の小児では、60分かけて点滴静注すること。

EU 添付文書の記載内容（2024年2月現在）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度（0.045 µg/mL、乳汁中濃度／血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告された⁴⁹⁾。

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし。

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

EU 添付文書の記載内容（2024 年 2 月現在）

妊婦及び授乳婦

1) 妊婦

妊婦での本剤の臨床データはない。非臨床試験では妊娠、胚／胎児の発育、分娩、出生後の発育への直接的又は間接的な悪影響は示されなかった。

本剤は、有益性が危険性を上回る場合を除き、妊娠中には使用しないこと。

2) 授乳婦

症例報告において、授乳婦に対して本剤 500 mg/kg が 1 日 1 回 28 日間静脈内投与され、投与 27 日目に、24 時間にわたり母乳が採取された。乳汁中の本剤の最高濃度は、低濃度（0.045 µg/mL）であった。より多くの使用経験が得られるまで、授乳婦に本剤を投与する場合は授乳を中止すること。

3) 受胎能

本剤の受胎能に関する臨床データはない。非臨床試験では、受胎能に関して直接的又は間接的な悪影響は示されなかった。

<参考>

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1（2022 年 11 月 TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.7 小児等

1歳未満の小児患者への投与は推奨されない。1歳未満の小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。1歳未満の小児に相当する日齢の新生児イヌを用いた試験では、1歳未満の小児において予想される血中濃度の範囲内で回復性のある筋攣縮及び筋硬直がみられた。 [15.2 参照]

EU 添付文書の記載内容 (2024年2月現在)
新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的なリスクがあるため、1歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://www.msconnect.jp/products/cubicin/>

