

## 論文審査の結果の要旨

日本人小児患者におけるダプトマイシンの適切な用法・用量を設定するための検討

### Approaches to Determination the Appropriate Dosing Regimen of Daptomycin in Japanese Pediatric Patients

論文提出者 石井 美樹夫 (Ishii, Mikio)

小児用医薬品を開発するにあたっては、基本的に成人と同程度の臨床試験（第Ⅰ相～第Ⅱ又はⅢ相試験）成績に基づいた有効性と安全性を裏付ける十分な証拠が必要である。さらに、小児を対象とした臨床試験は、成人に比べて患者数が少ないこと、発達状況及び年齢により薬物動態や臨床用量が異なること、採血量に制限があること、主訴による副作用の検出が難しいこと等、実施面に課題が多く、開発がなかなか進まない状況が続いている。米国では2003年、欧州では2006年より小児用医薬品の開発及び適正使用を促進するため、成人を対象とした医薬品開発過程において、小児を対象とした開発の検討が義務化されることになった。しかし、日本では、製薬企業などに対し小児用医薬品開発の義務を課す等の制度が設定されておらず、欧米に比べて小児開発が進んでいない。そのため、日本における小児開発を行うにあたり、効率的かつ倫理的に臨床試験を実施することで、日本人小児患者における適切な用法・用量を設定及び検証することが望まれている。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬であるダ

プトマイシン（DAP）は、2011年に日本人成人の深在性皮膚感染症及び敗血症等（用法・用量：4 mg/kg 及び 6 mg/kg）に対して、2022年に日本人小児患者に対して成人とほぼ同様な効能又は効果にて承認取得している薬剤である。DAPは腎排泄型の薬剤であり、DAPの有効性及び安全性に関する薬物動態（PK）－薬力学（PD）関係については、非臨床試験にて曝露量（AUC）と生菌数の減少との間には有意な関係があること、及び臨床試験にて曝露量はクレアチンホスホキナーゼ（CPK、骨格筋毒性のマーカー）上昇と関連があることが報告されており、DAPの曝露量是有効性及び安全性に関するPDの指標になると考えられる。DAPの日本人小児適応については臨床現場からも要望（小児感染症治療に携わる医療従事者からDAPの承認を望む声）があり、海外では日本より先駆けて承認されていることより、申請者はこれまでに集積した非日本人小児（3つの第I相及び2つの第IV相試験）及び成人患者並びに日本人成人患者より得られたデータを活用すること及びICH-E11（小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス）等のガイダンスに基づき、小児患者の負担を低減しかつ適切な用法・用量設定臨床試験の実施を含む臨床開発が可能であると考えた。申請者は、第一部にて、日本人小児患者との比較の観点から日本人成人患者の薬物動態及びPK-PD関係を評価した。第二部では、日本人小児患者の薬物動態、日本人成人患者及び非日本人小児患者との曝露量比較、並びに安全性に関するPK-PD関係を評価した。

第一部では日本人成人 SSTI 患者における薬物動態は非日本人成人患者と類似しており、さらに日本人成人 SSTI 患者における曝露量範囲は、十分に有効性が得られ、CPKにほとんど影響しないことを明らかにした。

第二部では、日本人成人患者に4 mg/kg投与した際の曝露量範囲は、有効性が認められる範囲であることから、それと同程度の曝露量が得られて

いる日本人小児患者においても有効性は十分期待でき、一定の効果が認められた。また日本人小児患者における曝露量範囲は CPK に影響しない範囲であり、確認された有害事象も軽度であったことを明らかにした。

本研究では、ダプトマイシンを題材にした既存の臨床試験データを最大限活用した用法・用量決定が、小児用医薬品開発に適切であったことを示した。さらに、今回検討した小児開発の方策は、他の地域に既存のデータがあり、DAP のように臨床データに人種差が認められず、PK-PD 関係が明らかな薬剤の場合には今後も適応可能であり、日本における小児開発の有効な開発方法を提言し、今後の小児開発の促進にも寄与が期待できると考えられた。したがって、博士（薬学）に値するものであると認める。

令和 5 年 11 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授  
前 田 英 紀 印  
副査 明治薬科大学 教授  
森 田 雄 二 印  
副査 明治薬科大学 講師  
宮 嶋 篤 志 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 5 年 11 月 2 日

主査（自署）：