

## 2013 年度薬物治療塾 D コース 後期第 2 回勉強会要旨

開催日時：2013 年 6 月 30 日 13:10~16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：ダプトマイシン（商品名：キュビシン静注用 350mg）

参考資料：ダプトマイシン承認審査報告書（H23.6.3）、医薬品 IF（キュビシン静注用 350mg 第 3 版）、  
文献（N Engl J Med. 2006 Aug 17;355(7):653-65）

### ① ダプトマイシンの PK 特徴づけ

#### ダプトマイシンの PK パラメータ

F	Ae (%)	fuB (%)	CLtot	Vd	B/P 比
該当しない	73.4	7~10	8.2mL/hr/kg	0.1L/Kg	記載なし

Ae=73.4%（IF、P33 より）

fuB：血漿蛋白結合率 90~93% 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（IF、P31 より）。  
主にアルブミンと結合すると考えられている（審議結果報告書 p33 より）。

CLtot≒8.2mL/hr/kg（IF、P27 6mg/Kg 単回静脈内投与のデータより）

Vd≒0.1L/Kg 2~12mg/Kg の用量範囲でほぼ一定（IF、P31 より）。

B/P 比：ヒトにおける B/P 比の記載はない。

#### 【特徴づけ】

Ae=73.4% >0.7 より 腎排泄型薬物

fuB=0.07~0.1<0.2 より binding sensitive 主にアルブミンと結合

CLtot 60Kg 換算で CLtot=8.2mL/min

健康成人にダプトマイシン 12mg/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 6mL/hr/kg であった（IF、P31より）。60Kg換算でCLR=6mL/min、CLeR = CLH≒8.2-6=2.2mL/min  
CLtot値とAe(%)の値からCLR値を算出した場合、CLR = 6 mL/min。妥当である。

B/P 比は 0.5 以上の値をとる。B/P 比を 0.5 の値を用いて得られる CLR,CLH の値は取り得る最大値を示す事になる。

B/P =0.5 として補正した値：

$$CLR=6/0.5=12\text{mL}/\text{min}$$

$$CLH=2.2/0.5=4.4\text{mL}/\text{min}$$

最大値がこれらの値である。最大値を用いて Ex を推定する。

$$E_R = 12/1200 = 0.01 < 0.3 \text{ より capacity limited}$$

$$E_H = 4.4/1600 \div 0.0028 < 0.3 \text{ より capacity limited}$$

CLR、CLH はそれぞれ、消失能依存性であることが推定出来る。

Vd 60Kg 換算で Vd=6L

$$B/P = 0.5 \text{ として補正した値: } Vd=6/0.5=12$$

薬物治療塾 D コース

最大値がこの値であり、最大値でも 20L より小さい。

70%以上細胞外に分布すると考えられる。

$$K_{el} = 0.98 / 12 \approx 0.08 / h$$

$T_{1/2} \approx 0.693 / 0.08 \approx 8.7h$  これは IF、P26~28 の健康成人における単回投与および反復投与のデータとほぼ一致する。

【各パラメーターの決定因子】

$$V_d = V_p$$

$$V_{df} = V_p / f_uB$$

$$CL_{tot} = f_uB \cdot CL_{intR} + f_uB \cdot CL_{intH}$$

$$CL_{tot} f = CL_{intR} + CL_{intH}$$

$$AUC = D / (f_uB \cdot CL_{intR} + f_uB \cdot CL_{intH})$$

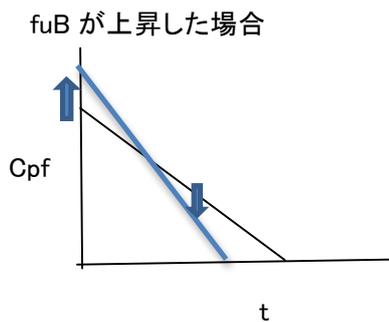
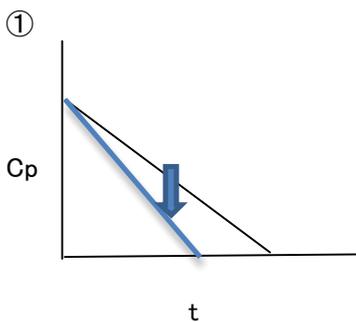
$$AUC f = D / (CL_{intR} + CL_{intH})$$

$$K_{el} = (f_uB \cdot CL_{intR} + f_uB \cdot CL_{intH}) / (V_p)$$

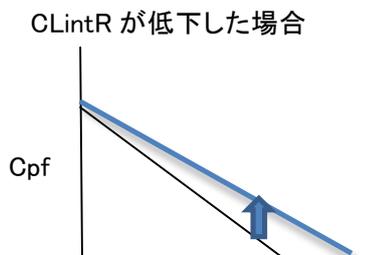
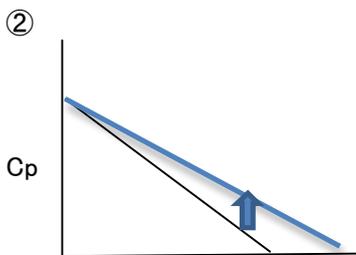
【蓄積率】

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \rightarrow 24h = n \times 8.7 \text{ より } n \approx 2.76 \quad 1 / \{1 - (1/2)^{2.76}\} \approx 1.17$$

蓄積率はほぼ 1 になり蓄積しない。これは IF、P27~28 の健康成人における反復投与のデータとほぼ一致する。



	Vd	CLtot	AUC	Kel
Cp	⇔	↑	↓	↑
Cpf	↓	⇔	⇔	↑



	Vd	CLtot	AUC	Kel
Cp	⇔	↓	↑	↓
Cpf	⇔	↓	↑	↓

【病態変化に伴う影響の検討】

腎機能障害患者(外国人データ) IF P28 より

腎機能障害の程度がさまざまな患者にダプトマイシン 4mg/kg 又は 6mg/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。

これは CLintR の低下が起こった場合の変化と一致する(上記の②の図とグラフ参照)。AUC の増加により CK 増加の可能性があるので(審議結果報告書 P52 参照)、用量調節の検討が必要になると考えられる。

腎機能障害が大きいほど半減期の延長が認められており、中等、高度腎機能障害患者の半減期は 14.7hr、27.8hr と報告されている。この時に一日一回投与を行った場合の蓄積率はそれぞれ約 1.5 と 2.2 となることが予想され、中等度以上の腎機能障害の患者への繰り返し投与を行う場合には血中濃度上昇による副作用の発現に注意が必要と考えられ

る。

CLintR が低下した場合の総濃度と遊離形濃度の動きは同じであると予想される。しかし、タンパク結合率の低下が同時に生じている場合には血漿総濃度の増加より遊離形濃度が大きいと考えられ、総濃度で判断する場合には注意が必要となると思われる(上記の①の図とグラフ参照)。IF にはこのことの言及はない。

腎機能正常の時:  $t_{1/2} = 9.4 \text{ hr}$ 、 $CL_{tot} = 10.9 \text{ mL/min}$

腎機能中等度障害時:  $t_{1/2} = 14.7 \text{ hr}$ 、 $CL_{tot} = 8.5 \text{ mL/min}$

$t_{1/2}$  の変化率: 1.56 倍、 $CL_{tot}$  の変化率: 1.3 倍 このことから  $V_d$  が大きくなっていることが推定出来る。

$t_{1/2}$  値と  $CL_{tot}$  値から  $V_d$  を計算:  $V_d = t_{1/2} \cdot CL_{tot} / 0.7$

$V_d(L)$ : 正常時: 8.8 中度障害: 10.7 重篤度障害: 14.1 :third space の増大が推定される

$CL_{tot} = fuB(CL_{intR} + CL_{intH})$

正常時:  $CL_R = 6 \text{ mL/min}$   $fuB = 0.08$ (平均値)とすると、 $CL_{intR} = 75 \text{ mL/min}$ 、

$CL_{eR} = 2.2 \text{ mL/min}$ 、 $CL_{intH} = 27.5 \text{ mL/min}$

腎障害時には  $fuB$  の上昇、 $CL_{intH}$  は取りあえず不変、 $CL_{intR}$  は  $CL_{cr}$  に比例すると推定する

$CL_{tot} = 8.5 = fuB(75 \times 0.5 + 27.5)$   $fuB = 0.13$  1.6 倍程度大きくなっている。

この計算では  $CL_{intH}$  が不変を仮定。 $CL_{intH}$  が小さくなっていると、更に  $fuB$  の増大率が大きくなる。

#### 肝機能障害患者(外国人データ)

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)にダプトマイシン  $6\text{mg/kg}$  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。

肝機能低下時にはアルブミン低下による  $fuB$  上昇が考えられるが、中等度肝機能障害まででは特にその影響は認められなかったと考えられる。しかし、 $fuB$  上昇を認めた場合には血漿中濃度の低下と AUC 低下の変化がみられるが、遊離形の AUC には変化が起こらない現象が起こるため(上記の①の図とグラフ参照)血漿中総濃度の変化は注意して解釈する必要があると考えられる。

J Clin Pharmacol 44, 715-722 (2004):肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)において、 $fuB$  は 0.07(正常被験者)から 0.086 に上昇(123%)、遊離形の全身クリアランスは  $97\text{mL/min}$  から  $86\text{mL/min}$  に低下(89%)。  $CL_{Rf}$  は  $41 \text{ mL/min}$  から  $45 \text{ mL/min}$  とやや上昇しているが、変化なし、 $CL_{Hf}$  は  $56 \text{ mL/min}$  から  $41\text{mL/min}$  と低下(73%)している。肝クリアランスは低下しているが全身クリアランスに対する寄与が小さく、肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)においては  $AUC_f$  は 11% 程度の上昇に留まる。

これらの結果より肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)においては、肝クリアランスは 73%にまで低下していると推定されるが、遊離形の全身クリアランスとしての変化率は小さく、用法用量の変更は必要ないと考えられる。

## ②基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

対象論文: Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus (N Engl J Med. 2006 Aug 17;355(7):653-65 )

研究者(論文著者)は以下の項目について述べているか。

薬物治療塾 D コース

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P654 序論の一番下 標準治療を対照にダプトマイシンの有効性と安全性の評価
2. 主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について明瞭に述べているか  定義が明確にされているか  定義の記載:(以下の項目 本文参照) P654 ・Uncomplicated bacteremia ・Complicated bacteremia ・Uncomplicated right-sided endocarditis ・Complicated right-sided endocarditis ・left-sided endocarditis P655 ・Failure at this visit ・clinical failure ・microbiologic failure	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P655 CLINICAL OUTCOMES primary endpoint のみ記載あり 治療終了後 42 日目の visit での臨床的成功率 secondary endpoints としての記載はないが、治療の失敗について(failure at this point)の評価、安全性の評価はあり 安全性は特に CK、CLcr
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか  年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	P656 Table1 に記載あり 罹患期間、疾患重症度、予後の記載がない アジア人種が少ない
4. 臨床的に意味のある(研究結果の)最低限の差異や変化値を具体的に述べているか(最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定しているか)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA 記載があるという意味では Y 設定の妥当性については NA (不明)	P655 STATISTICAL ANALYSIS 非劣性試験:95%信頼区間の下限をもとに設定 成功率の絶対値の差(ダプトマイシンー標準治療)が-20%(非劣性マージン) 上限は 0%と設定 -20%の設定理由は記載されていない。
5. 目標症例数とその根拠が記載されているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P655 目標症例数:各 90 人 非劣性マージン:成功率の差 20% 両群で有効性 65%と仮定
6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか  用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	オープンラベル、RCT P655 TREATMENT ・ダプトマイシン 6mg/kg/日(iv) ・標準薬:VCM 1g/ 12h or 抗ブドウ球菌 PG(nafcillin, oxacillin, flucloxacillin) 2g /4h毎(iv) ゲンタマイシンの併用 左心内膜炎の患者には両群ともに最初の4日間 GM 1mg/kg /8h 毎(iv) ・治療期間:疾患別に定義(10~42 日間)第三者の判定委員の診断に基づいて決定
7. 組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)について述べているか  除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p654 STUDY DESIGN 組み入れ基準:18 歳以上、治療開始の 2 日以内に血液培養から 1 セット以上の S.aureus+ が検出、 除外基準:CLcr30mL/min 未満、骨髄炎、多生物性の敗血症、肺炎など  骨髄炎除外はなぜか?→本剤の髄液移行性が低いこと等が既に知られており、全体的な評価のバイアスになると考えて

<p>8、ブラインド(患者、介入者、評価者、データ解析者)の方法等について述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>あえて除外したのか？ P654 open-label, RCT 【ランダム方法】block randomization 【患者、介入者】ブラインドなし 【評価者】 診断、転帰を判定するため患者データをレビュー 患者の治療割り付けはブラインド 【経食道的心エコー】 独立した専門家によるレビュー 専門家は患者の治療割り付けはブラインド</p>
<p>9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P656 Cubist Pharmaceuticals の記載 研究デザイン、データ管理、解析に関わりあり</p>
<p><b>方法</b></p>		
<p>10、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法:(例)部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか データ収集:(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源(電子カルテ、各種データベース)は適切か</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p655 Monitoring 【測定法】具体的な記載ない 【データ収集】 ・ベースライン、治療後、治療終了 42 日経過時に医師の評価 ・血液培養は陰性化するまで毎日と治療終了 42 日後 ・治療開始後 5 日以内に経食道的心エコーを実施 血培:陰性化するまで毎日測定とあるが、採血部位、回数など詳細は不明 ・Supplementary Appendix の参照が必要</p>
<p>11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか</p> <p>指標例)死亡率:粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。腎機能:体重補正後の腎機能か? 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P655 Statistical Analysis 非劣性試験 成功率の絶対差(信頼区間の下限が 20%以内、上限が 0 を含む) 安全性:フィッシャー直接検定</p>
<p>12、<math>\alpha</math> 値を特定しているか:「統計的有意差」の基準となる確率閾値</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P655 <math>\alpha = 0.025</math>、片側検定</p>
<p>13、統計的検出率(power)について述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P655 80% mITTpopulation で各 90 例</p>
<p>14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。</p> <p>統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連(間隔、順序、分類尺度) それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか(マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定)。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P655 Primary outcome は mITTpopulation  非劣性:信頼区間の計算を正規近似 2 項分布 安全性:有害事象の比較にフィッシャー直接検定</p>
<p><b>結果</b></p>		
<p>15、研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P657 OUTCOME 主要評価項目の非劣性について記載</p>
<p>16、主要評価項目「全て」について、絶対的(望ましいなら相対的)変化や差異などとして結果を報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table.2, Fig.1 に誤記あり</p>
<p>17、信頼区間の上限値と下限値を報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>18、解析で得られるP値全てを報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>全てではないが、P 値または 95%CI の記載があるため判断できる</p>
<p>19、平均値(中央値)を報告する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table.1</p>

薬物治療塾 D コース

20. 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)についてその理由と人数を述べているか  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものととの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P656、Supplementary Appendix 10人(ダブトマイシン4人、標準薬6人)本文の記載は誤記
21. 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)の人数は結果に影響を与えていないか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P656 10%以内の人数なので影響なし
22. 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P663 Table.5 Supplementary Appendix
<b>ディスカッション/結論</b>		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	本試験の Primary endpoint は信頼区間で設定しており、検定を行っていないため、該当しない
24. 結果の一般化についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	従来治療との非劣性をもって、ダブトマイシンは菌血症と右心内膜炎の代替薬となりうると記載されている
25. 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・P664 厳格な定義ゆえに、多くのケースで有効性の欠如以外の理由の失敗があったことが記載されている ・左心内膜炎の症例数の少なさや両治療群の患者の不十分な臨床的アウトカムは研究の限界と記載 ・オープンラベルにより生じるバイアスに客観的評価のできる微生物学的評価を組み入れることで対処した。
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	心内膜炎の確定診断された例数はごく少ないのに、特にその考察もなく菌血症と心内膜炎に効果ありと結論づけている

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	A 67	B 53	(a+b) 120
対照群	C 67	D 48	(c+d) 115
	(a+c) 134	(b+d) 101	235

<結果の評価>

介入群の発生率:  $a/(a+b) = 55.8\% = EER$   
 対照群の発生率:  $c/(c+d) = 58.3\% = CER$   
 $RR(\text{相対リスク}) = EER/CER = 0.96$   
 $RR < 1$ : 介入群の方が効果大  $RR > 1$ : 介入群の方が効果が劣る(害がある)  
 $RRR(\text{相対リスク減少率}) = 1 - RR = -0.04$   
 $ARR(\text{絶対リスク減少率}) = CER - EER = 0.025$   
 $NNT(\text{治療必要数}) = 1/ARR = 40$  (小数点以下を切り上げて整数値で表す)  
 ⑨NNT は必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため)

臨床試験の限界点(上記のチェック項目を参考にして抽出)＞

ベースラインでの診断時は(definite と possible を合わせて)約 75%が心内膜炎であったが、確定診断では(complicated と uncomplicated を合わせて)約 15%しかおらず、対象患者の多くは菌血症であったと考えられる。また、心内膜炎では必ずしも血培(+)にはならないが、本試験では血培(+)でのエントリーである。菌血症と心内膜炎の其々の治療成功率を複合エンドポイントにすることで、心内膜炎についても非劣性となっているようにも解釈できる。

### ③ 医薬品の採用検討：承認審査報告書、検討論文をもとに

#### ＜承認審査の評価＞

##### 1、審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

- 現時点で類薬と比べて使用しやすいと結論付けるのは尚早であり、第一選択として位置づけであるかどうかは明確には判断できないとしている(P99)
- 既存の抗 MRSA 薬と異なる作用機序を有していることから、MRSA 感染症治療薬の選択肢のひとつとした位置づけ(審査概要 P111)

##### 2、その位置づけをふまえ、審査医薬品を評価するために承認審査報告書に引用されている試験の種類は十分か

- 十分と考えられる。

有効性・安全性の検討資料として：日本人 MRSA 感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(002 試験)

安全性の検討資料として：日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相単回及び反復投与試験(001 試験)

及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験(DAP-001 試験)及び反復投与試験(DAP-003 試験)

敗血症及び右心内膜炎については国内第Ⅲ相試験だけでは不十分であることより、外国人 MRSA 感染による敗血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(DAP-IE-01-02 試験)を用いている。

##### 3、承認審査時の、機構と申請者間の有効性・安全性評価において問題と思われる点はなかったか。

(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等)

(不足と思われる点)

- 治療域(安全域)の検討
- 耐性獲得についての議論 (バンコマイシンは血中濃度を治療域に合わせる難しさがあるのでそれに比べて安全域が広いとされる、一日 1 回投与で良いなどによりダプトマイシンの必要以上の使用による耐性獲得などに対する注意喚起の議論)

#### ＜実臨床・自施設における治療薬の適応＞

臨床試験：今回採用論文や承認審査報告書に記載されているものについて

##### 1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か

参考：患者背景(人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など)、治療背景(マンパワー、技

## 薬物治療塾 D コース

術、設備)、疾患的背景など

- 調製に手間がかかる。
2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか(予測の可能性、対処法など)、また臨床試験では問題とされなかった副作用で注意しなければならないものはないか。
    - CK のモニタリング、筋症状(筋肉痛・脱力)、末梢神経障害(しびれ)、重篤なアレルギー反応の発現観察について注意が必要と考えられるが、実臨床施設でコントロール可能と思われる。
  3. 既存治療薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)  
VCM 0.5g/V 2,899 円/V BW60kg とすると 0.5g x4V = 11,596 円(但し後発品アリ)  
DAP 350mg/V 13,154/V BW60kg とすると 1V/day = 13,154 円
  4. 新しい治療法を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。

### Risk

- ・肺炎、左心内膜炎に適応がないことから、使用可能例かどうかの判別を確実に行う必要性。
- ・グラム陽性菌にしか効かないので、MRSA 以外の菌種も考えられる場合は併用薬が必要(実臨床ではこのケースが多いのでは?)
- ・ブドウ糖との配合変化があるようなので、注意必要。

### Benefit

- ・ MIC 値2以上の、通常量のバンコマイシンでは治療効果が望めない MRSA の症例で且つ腎機能の問題で投与量の調節が困難な場合に選択肢として考えられる。
  - ・リネゾリド(サイボックス)は MRSA 及び VRE に有効とされるが、副作用で2週間以上の投与で骨髄抑制の発現が顕著になる。感染性心内膜炎の2週間以上の長期投与が考えられる場合に選択肢として考えられる。
  - ・TDM が必要ない
5. 新しい治療法を自施設で採用するか。その理由について。

### 採用とする意見

上記の Benefit より治療に行き詰った時の選択肢として採用の価値は大きい。一方耐性獲得菌の発現を極力抑えるための使用の基準づくりとその徹底が必要と思われる。

### 採用としない意見

(患者限定:緊急購入で対応)

- 国内第Ⅲ相における有効性・安全性評価が不十分。
- 海外第Ⅲ相における DAP の治療失敗は Persistent、relapsing に起因している(VCM の治療失敗とは対照的と記載)。
- DAP 使用時に MIC 上昇の記載もあり、Microbiologic failure が問題である。さらに、DAP はルーチンで MIC の測定を行わないので治療失敗の指標が前もって分らない。
- Limitation で海外第Ⅲ相は OPEN だが、評価項目が客観的と記載がある(P664)。確かに血液培養陽性か否かは主観的な要素が入らない評価項目だが、血液培養を何セット採取しているか明確でない。手技不良でコンタミである表皮ブドウ球菌を血培養陽性としてないか疑問。

《MRSA感染症の治療ガイドライン (公益社団法人 日本化学療法学会と一般社団法人 日本感染症学会が出しているガイドライン)を見ての疑義点》

P14 表5 疾患別MRSA薬の選択から一部を抜粋したもの(\*印は保険適応を有する)

疾患	第一選択薬	代替薬
菌血症	*DAP(A- I ) *VCM(A- II )	*ABK(B- II ) *TEIC(B- II ) *LZD(B- II )
感染性心内膜炎	*DAP(A- I ) *VCM(A- II )	TEIC(B- II ) ABK(B- II )

(推奨基準) A: 行うよう強く奨められる B: 行うよう奨められる

(エビデンスの評価基準) I : 複数のランダム化比較試験のメタアナリシス

II : ランダム化比較試験またはよくデザインされた非ランダム化比較試験

疑義点: ガイドラインのこの表をみるとバンコマイシンよりもダプトマイシンの方が質の高いエビデンスがあるかのようにとれるが、ダプトマイシンはバンコマイシンに比べて非劣性が証明できただけである。

また審議結果報告書 P99 に、現時点の情報で類薬と比べて使用しやすいと結論付けるのは尚早であること、と本剤が第一選択薬としての位置づけであるかどうかは明確には判断できない、記載されている。

以上のことを踏まえると、ガイドラインの第一選択として位置づけられ、バンコマイシンよりも上に書かれていることには疑問が残る。