

# ダプトマイシンの治療薬物モニタリング (TDM) の必要性

尾上 知佳<sup>1)</sup>・辻 泰弘<sup>1)</sup>・山本 善裕<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 医療薬学研究室\*

<sup>2)</sup> 富山大学感染予防医学講座/感染症科

受付日: 2018年6月11日 受理日: 2018年9月4日

ダプトマイシン (DAP) は、多剤耐性菌を含む幅広いグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す環状リポペプチド系抗菌薬である。現在、DAP の治療薬物モニタリング (TDM) の実施は必要ないとされており、皮膚・軟部組織感染に対しては1回4 mg/kg が、敗血症および右心系感染性心内膜炎に対しては1回6 mg/kg が24時間ごと (腎機能低下患者は48時間ごと) に、静脈内投与されている。In vivo 研究において、DAP の有効性は、血中濃度—時間曲線下面積 (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC) と強く相関することが報告されたことから、DAP の有効性は薬物血中濃度依存적であると考えられている。一方で、臨床研究においては、1回4 mg/kg および1回6 mg/kg の投与では、AUC/MIC と治療効果および微生物学的有効性との相関は認められていない。DAP の代表的な副作用として、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 値の上昇が挙げられる。特に、最小血中濃度が24.3 mg/L 以上の場合、CPK 値上昇のリスクが高まることが知られている。一方で、高用量投与における安全性および忍容性も報告されており、CPK 値の上昇と用量および薬物血中濃度との相関には、議論の余地がある。DAP の薬物血中濃度は、患者ごとにバラツキが大きく、その変動要因としては、腎機能、血液透析、アルブミン濃度および体温等が挙げられる。また、血液 (血清) 中の DAP は、温度によりその安定性が変動するため、検体の保存環境および取り扱いにより測定誤差が大きくなる可能性があることに注意が必要である。DAP の有効性・副作用発現と薬物血中濃度との相関を結論づけるには、現段階ではエビデンスが不十分であり、DAP の TDM の実施を積極的に推奨することは困難である。DAP の TDM の必要性は、今後、さらなるデータを集積し、慎重に検討すべきである。

**Key words:** daptomycin, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, pharmacodynamics

## I. 薬剤の概要

ダプトマイシン (DAP) は、*Streptomyces roseosporus* から分離された、環状リポペプチド系抗菌薬である<sup>1)</sup>。DAP は、カルシウム濃度依存的に細菌の細胞膜へ挿入され、脱分極を引き起こすことにより、多剤耐性菌を含むグラム陽性菌に対して、幅広い抗菌活性を示す<sup>2-5)</sup>。DAP の開発は、1980年代から1990年代にかけて、海外および本邦で行われた。しかし、臨床試験において、1回4 mg/kg

を1日2回投与した際に骨格筋に対する有害事象が発生したことから、開発が一時中止となった。その後、投与を1日1回に変更し、臨床試験を再開後、非臨床および臨床における有効性・安全性が確認されたことから、複雑性皮膚・軟部組織感染症を適応症として、2003年に米国で承認された<sup>1)</sup>。日本では、2011年7月に製造販売が承認され、現在は、皮膚・軟部組織感染に対して1回4 mg/kg、敗血症および右心系感染性心内膜炎に対して1回6 mg/kg が

\*富山県富山市杉谷 2630 番地

Table 1. Conditional dosing regimen

Creatinine clearance (mL/min)	Dosing regimen	
	Sepsis, endocarditis	Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs), wound infections
≥30	6 mg/kg every 24 hour	4 mg/kg every 24 hour
<30 (including patients undergoing hemodialysis or CAPD)	6 mg/kg every 48 hour or after dialysis	4 mg/kg every 48 hour or after dialysis

Data was adopted from the package insert of CUBICIN®IV 350 mg (revised as of October 2016), MSD Co.

Table 2. Correlation between clinical benefit of daptomycin and PKPD indices

PKPD indices	Clinical response		Microbiological response	
	Odds ratio (95% CI) for 100 units	P value	Odds ratio (95% CI) for 100 units	P value
AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	1.09 (0.44-2.68)	0.852	0.77 (0.51-1.17)	0.217
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC	1.02 (0.82-1.27)	0.872	0.91 (0.82-1.01)	0.071

AUC<sub>0-24h</sub>: area under the curve within 24 hours after administration, MIC: minimum inhibitory concentration, 95% CI: 95% confidence interval.

Data was adopted from Takesue Y et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* (2015)<sup>8)</sup>.

24時間ごとに静脈内投与されている (Table 1)。また、DAP の治療薬物モニタリング (TDM) の実施は必要ないとされている。添付文書上の適応菌種は、DAP に感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌である。DAP の半減期は 10 時間程度と比較的長く<sup>6-8)</sup>、主に腎臓から体外へ排泄され、シトクロム P450 による代謝は受けない<sup>9,10)</sup>。したがって、重度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下もしくは透析を要する患者) においては、投与を 48 時間ごともしくは透析後に実施することとされている<sup>9)</sup>。また、DAP は、血漿中タンパクへ可逆的に結合し、約 90% と高いタンパク結合率を示す<sup>9)</sup>。

## II. 有効性と PK/PD

DAP の有効性は、血中濃度—時間曲線下面積 (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC) と強い相関があると知られている<sup>11,12)</sup>。好中球減少症マウス (易感染状態マウス) の大腿部に *Staphylococcus aureus* を感染後、DAP により 24 時間治療を行い、大腿部における細菌数を計測した *in vivo* 研究において、最高血中濃度/MIC および AUC/MIC と細菌数の減少との強い相関が示唆された<sup>11)</sup>。また、この研究において報告された AUC/MIC 値 666 は、DAP の有効性のカットオフ値とされている。DAP の 6 mg/kg および 8 mg/kg を投与されたグラム陽性菌感染症患者を対象とした臨床研究では、死亡したすべて

の症例 (n=4) において、AUC/MIC は 666 を下回っていた<sup>13)</sup>。加えて、AUC/MIC 値 666 未満は、予後不良による死亡率との有意な相関が認められた。一方、DAP の 4 mg/kg を投与された MRSA 皮膚・軟部組織感染症患者 55 名を対象に、臨床効果および微生物学的有効性と薬物動態・薬力学 (PK/PD) パラメータとの相関を評価した研究においては、AUC/MIC と臨床効果および微生物学的有効性との間に有意な相関は認められなかった (Table 2)<sup>8)</sup>。また、DAP の 6 mg/kg を投与された MRSA 敗血症患者 78 名を対象とした研究では、AUC/MIC 中間群 (1,480~1,970) における治療成功率が、AUC/MIC 低値群 (<1,480) および高値群 (<1,970) と比較して低値を示しており、AUC/MIC と治療成功率の間に有意な相関も認められなかった<sup>14)</sup>。

## III. 副作用発現と PK/PD

DAP の主要な副作用の一つとして、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 値の上昇およびそれに伴う筋障害の発現が挙げられる<sup>15-17)</sup>。CPK 値の急激な上昇は、横紋筋融解症が惹起される危険性を示しており、投与中止を余儀なくされる場合もある。2010 年に、Bhavnani らによって、DAP の最小血中濃度 (C<sub>min</sub>) と CPK 値の上昇との有意な相関が報告され、C<sub>min</sub> のカットオフ値 24.3 mg/L が提唱された<sup>15)</sup>。当該研究では、DAP の PK パラメータと CPK 値上昇との相関が、ロジスティック回帰分析により評価さ

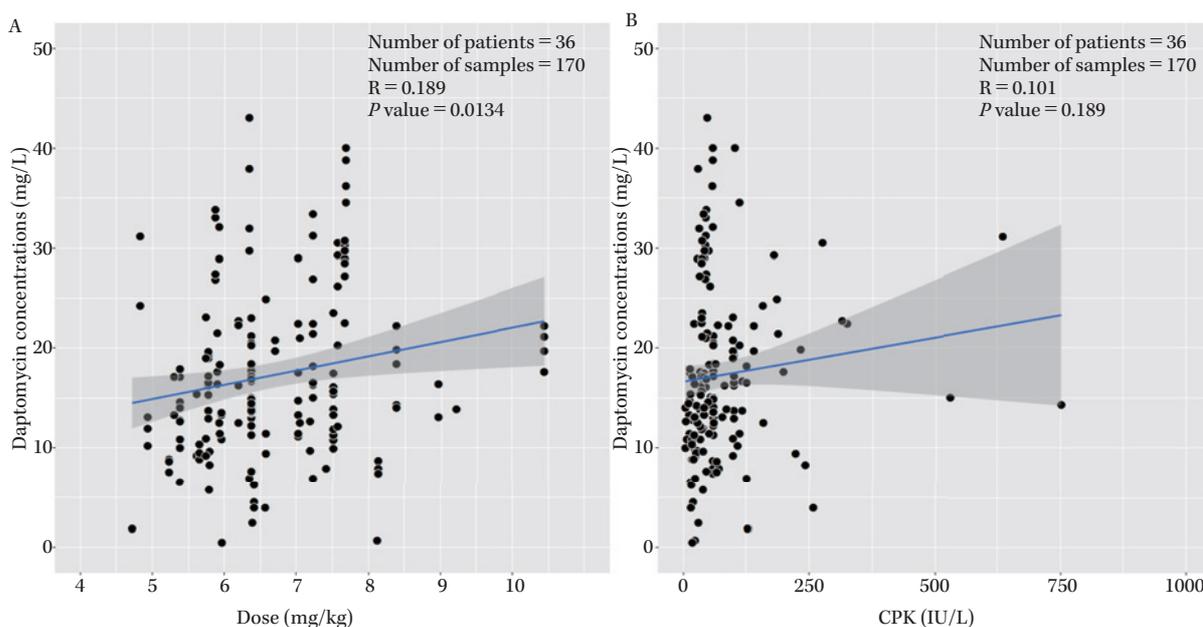


Fig. 1. Single dose, minimum serum concentrations of daptomycin and creatine phosphokinase levels in cases from Toyama University Hospital.

A: Single dose (mg/kg) of daptomycin versus daptomycin serum concentrations and a simple regression line. B: Creatine phosphokinase levels versus daptomycin serum concentrations and a simple regression line.

れた。回帰曲線は、 $C_{\min}$ の上昇に伴い、CPK値上昇の発現確率が上昇することを示しているが、 $C_{\min}$ が25 mg/L以上の患者数は、それ未満の患者数と比較して約1/20と非常に少ない。また、CPK値が上昇した症例の約半数は、カットオフ値24.3 mg/Lの1/2以下の濃度を示していた。ここで、Fig. 1に自験例を示す。 $C_{\min}$ （投与後20時間目以降）を縦軸に、体重当たりの投与量およびCPK値をそれぞれ横軸にとり、プロットした。自験例において、薬物血中濃度とCPK値との間に有意な相関は認められなかった（ $P$ 値：0.189, Pearson's product-moment correlation test）。CPK値上昇の他に、DAPの重大な副作用として、好酸球性肺炎の発現が挙げられるが、好酸球性肺炎発現のリスクとPKパラメータとの相関を評価した研究は報告されていない<sup>18)</sup>。すなわち、DAPの副作用発現とPKパラメータとの相関を明確に述べた研究は、Bhavnaniらによる一報のみであり、エビデンスが十分であるとはいえない。

#### IV. 高用量投与

近年、高用量投与（>6 mg/kg/day）に注目が集まっている。疑似心内膜炎モデルを用い、*in vivo*においてDAPの6 mg/kgおよび10 mg/kg投与に

よる抗菌活性を比較した研究において、10 mg/kg投与、すなわち高用量投与は、6 mg/kg投与と比較して、有意に高い殺菌作用を示した<sup>19)</sup>。現在、臨床においても、DAPの高用量投与による高い治療成功率や忍容性の報告が散見される<sup>20-23)</sup>。Seatonらの報告では、8 mg/kg/dayの高用量投与群は、<6 mg/kg/day投与群と比較して、心内膜炎および異物・人工関節感染において10%以上の治療成功率の改善が認められた<sup>21)</sup>。副作用であるCPK値上昇についても、副作用判定基準が各研究において異なるため一概に比較することはできないが（CPK値上昇発現あり：正常値上限の3倍もしくは5倍以上<sup>15)</sup>、500 U/L以上<sup>20)</sup>等）、Table 3に示したとおり、高用量投与におけるCPK値の上昇の発現率は6 mg/kg/day投与時と比較して同程度であり、忍容性が認められた。

#### V. 薬物血中濃度の変動と測定

DAPの薬物血中濃度は、患者間のバラツキ、すなわち個体間変動が大きく、その変動要因として、病態、腎機能、血液透析、アルブミン濃度、性差、年齢、体重および体温等が報告されている<sup>6,7,24)</sup>。また、Goutelleらによって、DAPの一日投与量が等しいのにもかかわらず、治療期間中におけるAUC

Table 3. Comparison of the creatine phosphokinase elevation rate in patients on high-dose daptomycin

	Author	Year	Dose	Type of infection	CPK elevation rate, n/N (%)
Conventional dose	Bhavnani et al.	2010	6 mg/kg/day	<i>S. aureus</i> bacteremia	6/108 (5.6)
High-dose	Katz et al.	2008	10 mg/kg/day	cSSSI	3/48 (6.3)
High-dose	Seaton et al.	2015	>6 mg/kg/day	Osteomyelitis, foreign body infection or endocarditis	27/1,097 (2.5)
High-dose	Carugati et al.	2013	7.7–10.0 mg/kg/day	Endocarditis	1/28 (3.6)
High-dose	Casapao et al.	2013	7.7–9.7 mg/kg/day	Enterococcal infections	7/220 (3.2)

Data was adopted from Bhavnani SM et al. Clin Infect Dis (2010)<sup>15</sup>, Katz DE et al. Int J Clin Pract (2008)<sup>20</sup>, Seaton RA et al. Adv Ther (2015)<sup>21</sup>, Carugati M et al. Antimicrob Agents Chemother (2013)<sup>22</sup>, Casapao AM et al. Antimicrob Agents Chemother (2013)<sup>23</sup>.

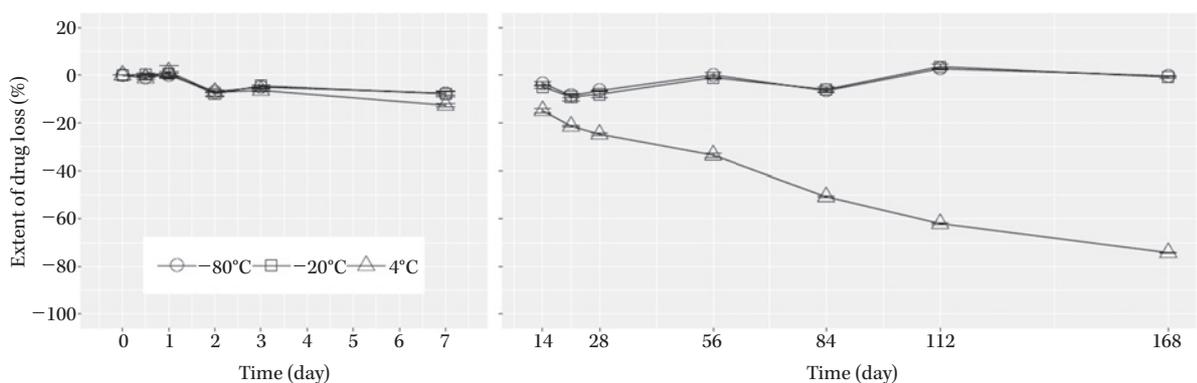


Fig. 2. Stability of daptomycin in serum samples stored at a range of temperatures (initial value of daptomycin concentration: 10 mg/L) [mean (SD)].

の個体内変動が大きいと報告された<sup>24</sup>。したがって、DAPの薬物血中濃度の変動を精度よく予測することは容易ではなく、個別化投与設計を実施するためには、実際に測定を行い薬物血中濃度を得ることが望ましい。しかし、DAPの薬物血中濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー等の高価な機器が必要であり、多くの医療施設において実施することは困難である。また、血液（血清）中のDAPは、保存環境の温度条件によりその安定性が変動することが明らかとなっているため（Fig. 2）<sup>25</sup>、患者から採血後のDAP検体の保存環境および取り扱いに注意が必要である。

## VI. DAPのTDMの必要性

In vivo 研究から、DAPの有効性は、AUC/MICと相関があることが明らかとなっており、また、AUC/MICの低値 (<666) は、予後不良による死亡の有意な危険因子であった<sup>11~13</sup>。したがって、DAPのTDMの実施は、DAPによる有効性が得られていない場合に、投与量や抗菌薬の変更等、治療方針

を検討するうえで有用であると考えられる。しかし、DAPのTDMの実施には、2つの大きな問題がある。1つ目は、臨床におけるDAPの有効性および副作用発現とPK/PDパラメータとの相関を結論づけるには、エビデンスが不十分であり、目標とする薬物血中濃度を定めることが困難であることである。2つ目は、DAPの薬物血中濃度測定が、多くの医療施設において実施できないことである。TDMの実施が推奨されている他の多くの薬剤とは異なり、簡便に測定可能なキット等はなく、高速液体クロマトグラフィー等の高価な機器が必要である。したがって、DAPのTDMの実施を積極的に推奨することは、現段階では困難である。DAPのTDMの必要性は、さらなるデータを集積し、慎重に検討していくべきである。

利益相反自己申告：著者 山本善裕はMSD株式会社より講演料を受けている。

## 文献

- 1) Gonzalez-Ruiz A, Seaton R A, Hamed K: Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 47-58
- 2) Akins R L, Rybak M J: Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 454-9
- 3) Critchley I A, Draghi D C, Sahn D F, Thornsberrry C, Jones M E, Karlowsky J A: Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 639-49
- 4) Fuchs P C, Barry A L, Brown S D: *In vitro* bactericidal activity of daptomycin against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 467-70
- 5) Flandrois J P, Fardel G, Carret G: Early Stages of *In Vitro* Killing Curve of LY146032 and Vancomycin for *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 454-7
- 6) Dvorchik B H, Brazier D, DeBruin M F, Arbeit R D: Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1318-23
- 7) Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen E I, Bocci G, et al: Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 250-5
- 8) Takesue Y, Mikamo H, Kusachi S, Watanabe S, Takahashi K, Yoshinari T, et al: Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic indices and clinical outcomes in Japanese patients with skin and soft tissue infections treated with daptomycin: analysis of a phase III study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83: 77-81
- 9) Hawkey P M: Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 3): iii7-14
- 10) Oleson F B, Berman C L, Li A P: An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chem Biol Interact* 2004; 150: 137-47
- 11) Safdar N, Andes D, Craig W A: *In Vivo* Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 63-8
- 12) Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller M H, Drusano G L: Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 845-51
- 13) Falcone M, Russo A, Cassetta M I, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettore G, et al: Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother* 2013; 19: 732-9
- 14) Bhavnani S M, Ambrose P G, Hammel J P, Rubino C M, Drusano G L: Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1600-7
- 15) Bhavnani S M, Rubino C M, Ambrose P G, Drusano G L: Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1568-74
- 16) Kostrominova T Y, Coleman S, Oleson F B, Faulkner J A, Larkin L M: Effect of daptomycin on primary rat muscle cell cultures *in vitro*. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2010; 46: 613-8
- 17) Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, Seaton R A, Loeffler J, Chaves R L: Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 912-9
- 18) Higashi Y, Nakamura S, Tsuji Y, Ogami C, Matsumoto K, Kawago K, et al: Daptomycin-induced Eosinophilic Pneumonia and a Review of the Published Literature. *Intern Med* 2018; 57: 253-8
- 19) Rose W E, Rybak M J, Kaatz G W: Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an *in vitro* and *in vivo* simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 334-40
- 20) Katz D E, Lindfield K C, Steenbergen J N, Benziger D P, Blackerby K J, Knapp A G, et al: A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1455-64
- 21) Seaton R A, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al: Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-205
- 22) Carugati M, Bayer A S, Miró J M, Park L P, Guimarães A C, Skoutelis A, et al: High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6213-22
- 23) Casapao A M, Kullar R, Davis S L, Levine D P, Zhao J J, Potoski B A, et al: Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4190-6
- 24) Goutelle S, Roux S, Gagnieu M C, Valour F, Lustig S, Ader F, et al: Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Ther-

apy for Bone and Joint Infections. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 3148-51  
25) Ogami C, Tsuji Y, Kasai H, Hiraki Y, Yamamoto Y, Matsunaga K, et al: Evaluation of

pharmacokinetics and the stability of daptomycin in serum at various temperatures. Int J Infect Dis 2017; 57: 38-43

## Development of therapeutic drug monitoring for daptomycin

Chika Ogami<sup>1)</sup>, Yasuhiro Tsuji<sup>1)</sup> and Yoshihiro Yamamoto<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama

Daptomycin is an antibiotic agent exhibiting antibacterial activity against a broad range of Gram-positive bacteria including those associated with multi-drug resistance. Therapeutic drug monitoring (TDM) of daptomycin is unnecessary and 4 mg/kg of daptomycin is administered to patients with skin and soft tissue infections and 6 mg/kg of daptomycin is administered to patients with sepsis and endocarditis. Good correlations between the antibacterial activity of daptomycin and the area under the curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) have been reported in *in vivo* studies. However, no significant correlations have been shown between clinical benefit and the AUC/MIC in patients who are taking 4 mg/kg/day or 6 mg/kg/day of daptomycin. The elevation of creatine phosphokinase (CPK) and myopathy are major side effects of daptomycin and the risk of CPK elevation is increased in patients with minimum blood concentrations greater than 24.3 mg/L. On the other hand, the safety and tolerability of high-dose daptomycin have been reported in recent years. The concentrations of daptomycin are variable between patients and influenced by several factors such as renal function, hemodialysis, concentrations of albumin and body temperatures. Additionally, we should be careful in handling and storing daptomycin serum samples because the stability of daptomycin in serum is variable depending on the ambient temperature. To recommend initiating studies on TDM for daptomycin is difficult due to the lack of evidence establishing the correlation between the efficacy, or risk of side effects, and drug concentrations. We need to accumulate more data for the PKPD of daptomycin and continue to consider the necessity of TDM.