

表1 健康成人におけるダブトマイシン30分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} [†] (μg·hr/mL)	C _{max} [†] (μg/mL)	t _{1/2} [†] (hr)	V _d [‡] (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 (ジャックナイフ標準偏差)

[§] 算術平均 (標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人にダブトマイシン 4、6及び10mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与した際、ダブ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)非依存的であった。ダブ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10mg/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。

2. 分布

(1) 健康成人におけるダブトマイシンの分布容積は約0.1L/kgで、2~12mg/kgの用量範囲でほぼ一定であった。また、ダブトマイシンは濃度非依的にヒト血漿蛋白に可逆的に結合する(平均値90~93%)。

(2) 著しい腎機能障害患者(外国人、クレアチニンクリアランス30mL/min未満又は透析)においてダブ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。

(3) ラットにおける組織分布試験の結果、ダブトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液-脳関門及び胎盤をごくわずしか通過しなかった。

3. 代謝(外国人データ)

(1) 健康成人(外国人)に¹⁴C-ダブ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) ヒト肝細胞を用いたin vitro試験において、ダブトマイシンは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、ダブ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。ダブトマイシンは、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。

4. 排泄

(1) ダブトマイシンは主に腎臓から排泄される。健康成人にダブトマイシン12mg/kg単回静脈内投与した際、未変化体ダブトマイシンの投与後48時間までの尿中排泄率は73.4%で、腎ク

リアランスは約6mL/hr/kgであった。

(2) 健康成人(外国人)に放射能標識したダブトマイシンを静脈内投与した際、総放射能に基づく、投与量の約78%が尿中に排泄され、このうち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、投与量の約6%が糞中に排泄された。

5. 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患者(複雑性皮膚軟部組織感染症(cSSSI)及び黄色ブドウ球菌菌血症)にダブトマイシン4mg/kg又は6mg/kgを静脈内投与した場合、ダブトマイシンのクリアランスは減少し、AUCは増加した。CL_{cr}(30mL/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ブトマイシン4mg/kgもしくは6mg/kg静脈内投与時の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 腎機能障害患者にダブトマイシン4mg/kg又は6mg/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
4mg/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 _r [†] (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
6mg/kg					
AUC _{0-∞} [†] (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]にダブトマイシン4mg/kgもしくは6mg/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)を表3に示す。

表3 末期腎不全患者にダブトマイシン4mg/kg又は6mg/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)
4mg/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 ¹	48時間 間隔	51.9	723	409	723	4119
6mg/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 ²	72.9~ 80.8 ³	1171	707	434	5756
血液透 析(投 与後) ¹	48時間 -48時間 -72時間 間隔 ²	65.9~ 70.7 ³	743	428	262	3637
血液透 析(投 与前) ¹	48時間 -48時間 -72時間 間隔 ²	67.7~ 72.9 ³	1019	614	369	5052
CAPD ¹	48時間 間隔	77.9	1085	614	1085	6182

¹ 投与終了後0~4時間に実施

² 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

³ 連続携行式腹膜透析

⁴ 定常状態の1回目投与時のC_{max}~3回目投与時のC_{max}

⁵ 週3回投与

6. 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) にダブトマイシン6mg/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。

7. 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者 (75歳以上) 及び健康若年者 (18~30歳) に、ダブトマイシン4mg/kg 単回静脈内投与した際、高齢者では若年者に比べてダブトマイシンの血漿クリアランスは約35%低く、AUC_{0-∞}は約58%高かったが、C_{max}に差はなかった。

8. 小児等 (外国人データ)

本剤4mg/kg を単回静脈内投与した後のダブ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。

9. 肥満 (外国人データ)

ダブトマイシンの薬物動態を中等度肥満 [体格指数 (BMI) 25~39.9kg/m²] の被験者6例、重度肥満 (BMI 40 kg/m²以上) の被験者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。

10. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) トブラマイシンとの併用

健康成人にダブトマイシン2mg/kg とトブラマイシン1mg/kg を併用して静脈内投与した場合、ダブトマイシンの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。臨床量のダブ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

ヒトにおけるダブ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。ダブ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ブ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ブトマイシンの薬物動態にほとんど影響を与えなかった。

【臨床成績】

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症

MRSA 感染症あるいはMRSA 感染症が疑われる成人患者を対象として、ダブトマイシンを敗血症に対しては1日6mg/kg を14~42日間、皮膚・軟部組織感染症に対しては1日4mg/kg を7~14日間投与する実薬対照試験を行った。組入れ時にMRSA 感染が確認された modified intent-to-treat 集団 (MITT-MRSA) 患者における追跡有効性調査時 (敗血症: 投与終了後38~46日目、皮膚・軟部組織感染症: 投与終了後7~14日目) の臨床効果 (「治癒」及び「改善」を「有効」とした)、微生物学的効果 (「消失」及び「推定消失」を「有効」とした) は以下のとおりであった。

	臨床効果		微生物学的効果	
	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

2. 菌血症及び感染性心内膜炎 (外国人における成績)²⁾

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを10~42日間投与する実薬対照比較試験を行った。組入れ時にMRSA 感染が確認された intent-to-treat 集団 (ITT) 患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は44.4% (20/45) であった。

3. 複雑性皮膚・軟部組織感染症 (外国人における成績)³⁾

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを7~14日間投与する2つの実薬対照比較試験を行った。両試験での組入れ時にMRSA 感染が確認された microbiologically evaluable 集団 (ME) 患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は75.0% (21/28) であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

ダブトマイシンは、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、ダブトマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* 動物モデルにおいて、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。

2. 作用機序^{4)~7)}

ダブ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、ダブトマイシンにより、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。

3. 耐性機序

ダブ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、ダブトマイシンによる治療後に、ダブ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。

4. 他の抗菌薬との相互作用^{8)~9)}

ダブ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。ダブトマイシンと、

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との併用により、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダプトマイシン (Daptomycin)

略号：DAP

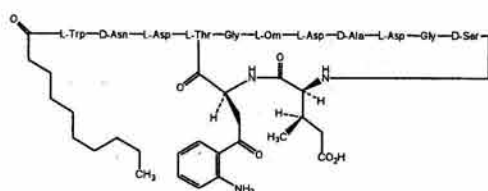
化学名：N-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginyll-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine1.13→3.4-lactone

分子式：C₇₂H₁₀₁N₁₇O₂₆

分子量：1620.67

性状：暗黄色～淡褐色の澄明な液

構造式：



【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。

【包装】

1バイアル 350mg：10バイアル

【主要文献】

- 1) Buitrago MI et al. : *Pharmacotherapy*, 29(3) : 347, 2009
- 2) Fowler VG Jr et al. : *N Engl J Med*, 355(7) : 653, 2006
- 3) Arbeit RD et al. : *Clin Infect Dis*, 38(12) : 1673, 2004
- 4) Silverman JA et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 47(8) : 2538, 2003
- 5) Caneparo P et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 34(6) : 1220, 1990
- 6) Laganas V et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 47(8) : 2682, 2003
- 7) Hobbs JK et al. : *J Antimicrob Chemother*, 62(5) : 1003, 2008
- 8) Snyderman DR et al. : *J Chemother*, 17(6) : 614, 2005
- 9) Rand KH et al. : *J Antimicrob Chemother*, 53(3) : 530, 2004

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土曜日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12