

2021 年度 博士学位論文

ダブトマイシンの高齢者における最適投与法の検討
ならびに副作用発現に関する要因解析

慶應義塾大学大学院薬学研究科

講座名 薬効解析学講座

指導教員 松元 一明 教授

担当教員 榎木 裕紀 助教

81855058 佐村 優

目次

緒言.....	6
【第 1 章】ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度を用いた高齢の非肥満慢性腎臓病患者における母集団薬物動態解析と最適投与法の検討.....	12
1. 背景・目的.....	12
2. 方法.....	15
2-1. 対象患者.....	15
2-2. ダプトマイシンの投与と検体採取.....	15
2-3. 総濃度および蛋白非結合型濃度の測定.....	15
2-4. PK に関する評価.....	16
2-5. fu の影響因子に関する評価.....	19
2-6. MCS による目標達成確率の解析.....	19
2-7. ダプトマイシンの最適投与量に関する検証.....	20
2-8. 倫理的配慮.....	21
3. 結果.....	22
3-1. 患者背景.....	22
3-2. HPLC を用いたダプトマイシン測定法のバリデーション評価.....	24
3-3. PPK 解析モデル妥当性の評価.....	24
3-4. fu に影響を与える要因の評価.....	30
3-5. MCS に基づく目標達成確率の評価.....	32
3-6. ダプトマイシンの最適投与量に関する検証.....	32
4. 考察.....	42
【第 2 章】クレアチンホスホキナーゼ上昇に対するダプトマイシン単独およびダプトマイシンとスタチン系薬の併用に関する影響：システマティックレビューおよびメタ解析....	49

1. 背景・目的	49
2. 方法	51
2-1. 本研究における臨床問題の定式化	51
2-2. 検索方法	51
2-3. 研究の選択.....	59
2-4. データの抽出	60
2-5. 解析項目	60
2-6. バイアスリスクの評価.....	60
2-7. 解析手法と統計解析	61
3. 結果.....	62
3.1 論文抽出結果	62
3.2 試験の詳細.....	64
3.3 バイアスリスクの評価.....	69
3.4 CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ とした場合の発症リスク	71
3.5 CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 5\times\text{ULN}$ とした場合の発症リスク	73
3.6 筋痛症と横紋筋融解症に関する発症リスク	74
4. 考察	75
【第 3 章】ダプトマイシンにおけるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子に関する 検討と発症確率に関するリスク予測モデルの構築.....	79
1. 背景・目的	79
2. 方法	81
2-1. 対象患者および試験手順.....	81
2-2. 推定 Cmin の評価.....	81
2-3. CPK 上昇に関連するリスク因子の同定.....	82

2-4. リスク因子の組み合わせによる CPK 上昇率の評価	83
2-5. 統計解析	83
2-6. 倫理的配慮	85
3. 結果	86
3-1. 患者特性および推定 Cmin の評価	86
3-2. CPK 上昇に関連するリスク因子の同定	89
3-3. リスク因子の組み合わせによる CPK 上昇率の評価	93
3-4. CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルの構築とその精度の検証	99
4. 考察	104
総括	113
参考文献	117
謝辞	131

本論文においては以下の略語を用いた。(アルファベット順)

AIC	Akaike information criterion	赤池情報量基準
AMR	antimicrobial resistance	薬剤耐性菌
AS	antimicrobial stewardship	抗菌薬適正使用支援
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指標
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL	total systemic clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	estimated creatinine clearance	推算クレアチニンクリアランス
CL _u	total systemic clearance of unbound concentrations	蛋白非結合型濃度における全身クリアランス
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
C _{min}	minimum drug concentration	総濃度トラフ値 (最低血中濃度)
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
eGFR _{cre}	estimated glomerular filtration rate from creatinine	血清クレアチニン値を用いた推算糸球体ろ過量
eGFR _{cys}	estimated glomerular filtration rate from cystatin C	血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量
fAUC	area under the free concentration-time curve	蛋白非結合型薬物濃度-時間曲線下面積
fAUC ₀₋₂₄	area under the free concentration-time curve at 0 to 24 hours after the initial dose	初回投与から 24 時間における蛋白非結合型薬物濃度-時間曲線下面積
fAUC _{ss}	area under the free concentration-time curve at steady state	定常状態における蛋白非結合型薬物濃度-時間曲線下面積
FBG	fasting blood glucose	空腹時血糖
fC _{min}	free minimum drug concentration	蛋白非結合型最低血中濃度
fC _{ssmin}	free minimum drug concentration at steady state	定常状態における蛋白非結合型最低血中濃度
f _u	unbound fraction rate	蛋白非結合型分率

HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JADER	Japanese adverse drug event report database	日本の有害事象自発報告データベース
MCS	Monte Carlo simulation	モンテカルロ・シミュレーション
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTA	probability of target attainment	目標達成確率
q24h	quaque 24 hora (= every 24 hours)	24 時間間隔
q48h	quaque 48 hora (= every 48 hours)	48 時間間隔
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
RoBANS	risk of bias assessment tool for non-randomized studies	非ランダム化試験用のバイアスのリスク評価ツール
ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性
ROC-AUC	area under an ROC curve	ROC 曲線下面積
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vd	volume of distribution	分布容積
Vcu	volume of distribution of unbound concentrations in the central compartment	蛋白非結合型濃度における中央コンパートメントの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
-2LL	-2 Log-Likelihood	-2 対数尤度
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間

緒言

1928年にアレキサンダー・フレミングがペニシリンを発見し、1940年代以降に実用化されて以降、様々な抗微生物薬が開発・発売されて感染症治療に貢献した。一方で、多くの薬剤耐性菌（AMR）も生み出された。このAMRによる世界的な死者数は2013年が70万人程度であったが、AMR対策を講じなかった場合、2050年には1000万人を超える可能性がある¹⁾と試算されている¹⁾。そのため、日本ではAMR対策アクションプランを策定し、「普及啓発・教育」、「動向調査・監視」、「感染予防・管理」、「抗菌薬の適正使用」、「研究開発・創薬」、「国際協力」の6つの分野で目標が設定されている²⁾。特に、新たな抗菌薬の開発数は1980年代をピークとして減少しており²⁾、既存の抗菌薬の適正使用は非常に重要視されている。医療機関で抗菌薬の適正使用を実践するには抗菌薬適正使用支援チームが中心となって抗菌薬適正使用支援（antimicrobial stewardship; AS）を推進することが重要となる²⁾。日本において8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会が作成した「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス」では、ASの基本戦略として、「介入」、「抗菌薬使用の最適化」、「微生物検査診断の利用」、「ASの評価測定」、「特殊集団の選択とASの集中」、「教育・啓発」の6つを実践することが推奨されている³⁾。このうち、「抗菌薬使用の最適化」では、pharmacokinetics (PK) /pharmacodynamics (PD) 理論に基づいた最適な抗菌薬投与方法で使用することが有効性と安全性を確保するために重要である³⁾。このPK/PD理論

における抗菌薬投与の適正化には、「最高血中濃度(Cmax)/最小発育阻止濃度(MIC)」、
「血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) /MIC」および「time above MIC」の PK/PD 指標
に基づいて得られた最適な投与法を用いることが求められている (Fig. 1) ⁴⁾。

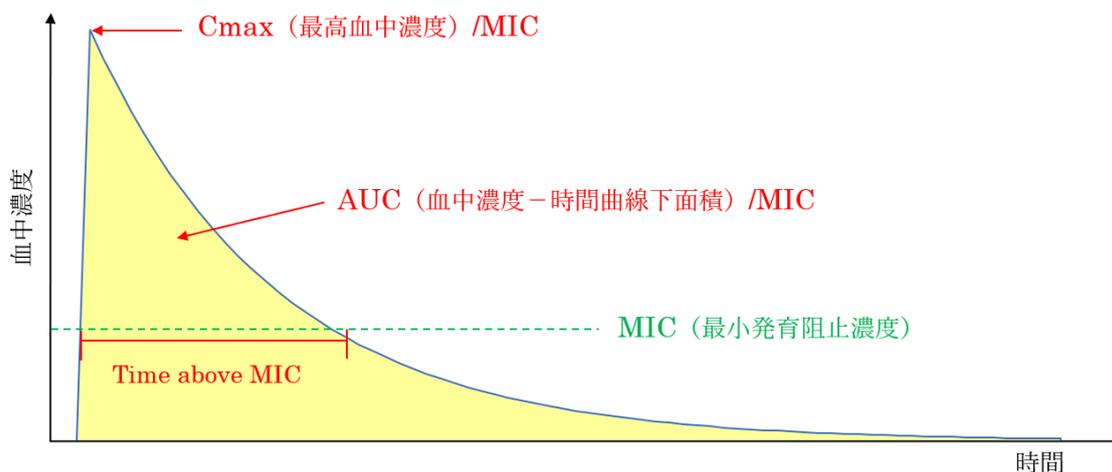


Fig. 1 PK/ PD 理論に基づいた抗菌薬投与の指標 ⁴⁾

一般的に PK/PD 指標の検討には、PK 値の算出として、被験者が属する母集団のパ
ラメータ値を推定する母集団薬物動態 (PPK) 解析を使用し、PD 値として MIC 値を
使用する ⁵⁾。また、血清蛋白 (主に血清アルブミン、 α_1 -産生糖蛋白) に結合していない
薬物が薬効を発揮するため、抗菌薬の PK/PD ガイドラインでは蛋白非結合型薬物濃度
での PK/PD 指標を算出して、検討することが推奨されている ⁶⁾。すなわち、PPK 解析
においては、蛋白非結合型薬物濃度を用いて最適投与法を確立する必要がある。一方で、
発売からの経過年数が短い抗菌薬では、高齢者、小児、臓器障害を有する患者などの特
殊集団に対する最適投与法が確立されていないことが多い。特に、2025 年に団塊の世
代が 75 歳以上となることで未曾有の超高齢社会を迎える日本においては (Fig. 2) ⁷⁾、

高齢者における抗菌薬の最適投与法を確立することは AS を実践する上でも重要となる。

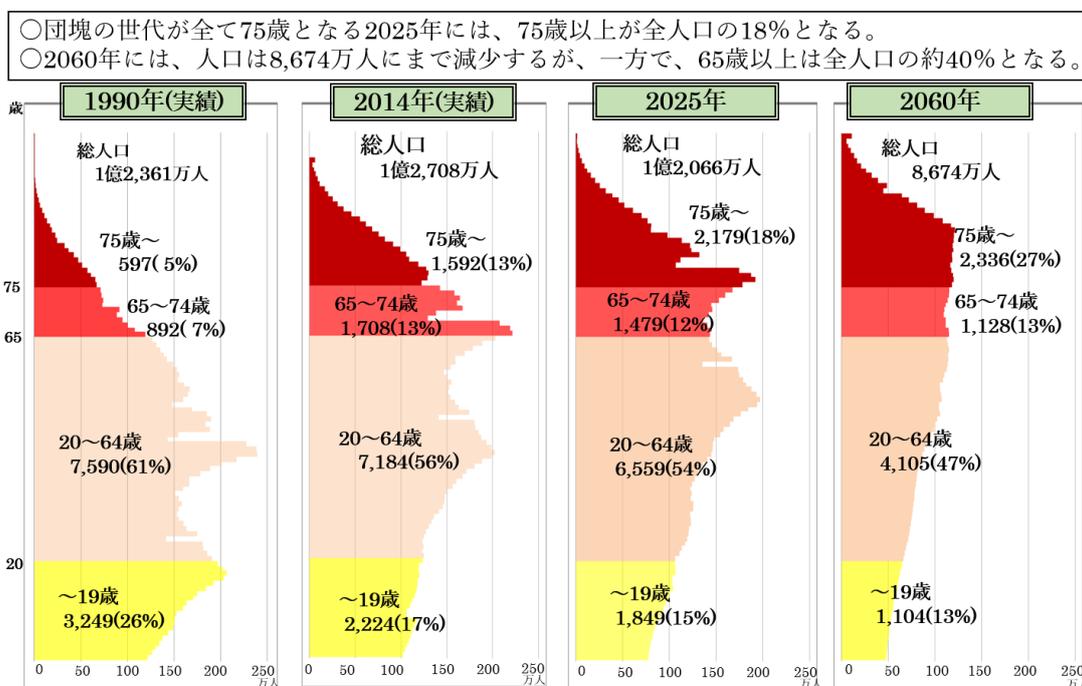


Fig. 2 日本における人口分布の変化⁷⁾

Staphylococcus aureus は、菌血症、感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症、膿瘍、骨髄炎、人工物感染、院内肺炎などの原因となる細菌であり、日本では院内における血液培養分離菌で *S. aureus* は 15% 程度を占める⁸⁾。また、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) は *S. aureus* のうち約 50% を占め、院内感染症を引き起こす代表的な多剤耐性菌である⁸⁾。さらに、MRSA 菌血症による死亡率は 30–50% と高く、methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) の約 2 倍になると報告されている⁹⁾。すなわち、MRSA 感染症においては、早期から適切な抗菌薬を最適な投与法で使用することが AS を推進する上で重要となる。

2022年1月現在、日本で承認されている抗MRSA薬にはバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、テジゾリド、ダプトマイシンがある。このうち、リポペプチド系抗菌薬であるダプトマイシンは、MRSAを含むグラム陽性球菌に対して、速やかに膜電位を脱分極させ、DNA、RNAおよび蛋白質の合成を阻害することで、殺菌的な作用を示す^{8,10)}。また、ダプトマイシンは蛋白結合率が約90%（主にアルブミンに結合）と高く、尿中未変化体排泄率が約73%で主に腎臓から排泄されるという動態特性を有する¹⁰⁾。さらに、健常成人における分布容積（Vd）は0.1 L/kgと小さく、主に細胞外に分布する親水性の高い抗菌薬である¹¹⁾。添付文書における標準投与量は、皮膚軟部組織感染症で4 mg/kgを24時間ごと（q24h）、菌血症、敗血症、感染性心内膜炎で6 mg/kg q24hでの投与とされており、クレアチニンクリアランス（CLcr）≤30 mL/minの患者では48時間ごと（q48h）で投与することが推奨されている¹⁰⁾。ダプトマイシンのPK/PDパラメータは、AUC/MICまたはCmax/MICに依存し¹²⁾、AUC/MIC ≥666が有効性の一つの指標とされている^{12,13)}。また、これまでにダプトマイシンに関するPPK解析はいくつか報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。一方で、高齢者では、加齢によって臓器機能が低下するとともに、血清アルブミンの低下によって蛋白結合率も低下する¹⁹⁾。特に、高齢者では加齢に伴う腎機能の低下によって、慢性腎臓病（CKD）患者の割合が増加する²⁰⁾。そのため、腎臓を主要な排泄経路とし、蛋白結合率の高いダプトマイシンでは、総濃度に基づく評価では過量投与となる危険性がある。しかし、ダプトマイシン

について高齢者を対象とした蛋白非結合型濃度での PK 評価は十分に検討されていないのが現状である。したがって、日本においてダプトマイシンの適正使用を推進するためには、高齢者における蛋白非結合型濃度を用いた PPK 解析から最適投与法を確立することが重要となる。

ダプトマイシンの代表的な副作用にクレアチンホスホキナーゼ (CPK) の上昇がある¹⁰⁾。ダプトマイシンの添付文書では、3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (以下、スタチン系薬) の併用がそのリスクを上昇させると記載されている¹⁰⁾。スタチン系薬は、心血管疾患の治療で重要な位置付けとなっており²¹⁾、2025 年以降に超高齢社会を迎える日本では、両剤の併用率は高まることが予想される。一方で、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用については、スタチン系薬の非併用群と比較して CPK 上昇の発症率が有意に上昇するという報告と上昇しないという報告が混在している²²⁻²⁸⁾。さらに、ダプトマイシンの CPK 上昇のリスク因子として、スタチン系薬の併用以外に、総濃度トラフ値 (Cmin) の上昇、抗ヒスタミン薬の併用、body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ などが報告されている^{22, 28-30)}。一方で、ダプトマイシンの血中濃度とその他のリスク因子が同時に存在した場合のリスクの程度について検証した報告はない。

以上より、本研究ではダプトマイシンの適正使用を目的として、まず、蛋白非結合型薬物濃度を用いた PPK 解析とモンテカルロ・シミュレーション (MCS) から、高齢の

CKD 患者におけるダプトマイシンの最適投与法を明らかにした。また、スタチン系薬の併用がダプトマイシンの CPK 上昇に与える影響をシステマティックレビューおよびメタ解析によって明らかにした。さらに、ダプトマイシンの血中濃度とその他の CPK 上昇リスク因子の関係性を明らかにし、CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルを構築した。以下に本研究で得られた知見を詳述する。

【第1章】ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度を用いた高齢の非肥満慢性腎臓病患者における母集団薬物動態解析と最適投与法の検討

1. 背景・目的

ダプトマイシンの PK/PD パラメータは、AUC/MIC または C_{max}/MIC に依存すると考えられている¹²⁾。Safdar らは、ダプトマイシンが MRSA に対して 1 log kill を達成するための平均蛋白非結合型 AUC (fAUC) /MIC を 66.6、蛋白非結合型分率 (fu) を 10%とした場合の AUC/MIC を 666 と報告している¹²⁾。また、Falcone らは、敗血症患者におけるダプトマイシンの PK パラメータを検証し、AUC/MIC < 666 の患者では死亡率が増加することを報告している¹³⁾。さらに、Bhavnani らは MRSA による複雑性菌血症、感染性心内膜炎では、AUC/MIC > 1081 が必要となる可能性についても報告している³¹⁾。そのため、近年では、複数の MRSA 感染症の診療ガイドラインにおいて目標 PK/PD パラメータ値を達成するために、ダプトマイシンは骨髄炎、感染性心内膜炎、持続的菌血症などの感染症に対して、8–10 mg/kg の高用量投与が推奨されている^{8, 32, 33)}。一方で、C_{min} が 24.3 µg/mL (蛋白結合率を 90%とした場合、蛋白非結合型薬物濃度のトラフ値 (fC_{min}) では 2.43 µg/mL) を超えると CPK 上昇の発症率が有意に高くなることが示されている²⁹⁾。そのため、高用量投与では CPK が上昇して、稀に横紋筋融解症を発症する危険性がある。ダプトマイシンの PK に関する評価では、複数の試験で CL_{cr} がダプトマイシンのクリアランス (CL)、体重が V_d の共変量として

報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。DvorchikらはBMI ≥ 25 kg/m²の肥満者では、非肥満者と比較をして実測体重当たりの投与量が同じ場合、AUCが約1.3倍上昇することを報告している³⁴⁾。本知見は、肥満患者では体重当たりのCLを過小評価するため、PPK解析の結果に影響を与えることを示唆している。したがって、PPK解析の実施に当たっては肥満患者を除外するかもしれない肥満患者のみの母集団で解析したほうが適切である。しかし、既報では、BMI ≥ 25 kg/m²を含めたPPK解析となっているのが現状である。

Grégoireらは低アルブミン血症患者において、ダプトマイシンの総濃度におけるAUCはfuと負の相関を認めるが、*f*AUCは変化しないことを報告している¹⁸⁾。すなわち、低アルブミン血症状態を呈する敗血症患者、高齢者、CKD患者、肝硬変患者などにおける、ダプトマイシンのPK評価は蛋白非結合型濃度に基づいて行う必要がある。また、高齢者では、加齢に伴う水分量の低下によって親水性の高い抗菌薬のVdが低下するとともに、加齢に伴う腎機能の低下によって腎排泄率の高い抗菌薬のCLが低下してAUCが増加することが報告されている^{35, 36)}。さらに、高齢のCKD患者では、血清クレアチニン値に基づく腎機能推算では過大評価となり、副作用のリスクが増加することが指摘されている³⁷⁾。そのため、高齢者における腎機能評価では、もう一つの腎機能指標である血清シスタチンC値による評価の方が優れている可能性が考えられている³⁸⁾。近年、新型コロナウイルス感染症の影響による外出自粛などの要請によって、フレイル、サルコペニアを合併する高齢者が増加していることが指摘されている^{39, 40)}。フレイルなら

びにサルコペニアと腎機能との関連性について、Roshanravan らはフレイルを合併する患者では合併のない患者よりも死亡ならびに透析導入のリスクが 2.5 倍上昇することを報告している⁴¹⁾。また、Wang らは、高齢者におけるフレイルと腎機能低下のリスクを検証して、フレイルが CKD のリスク因子であることを示している⁴²⁾。さらに、サルコペニアと CKD の関連性を検証した Yu らの報告では、加齢や CKD がサルコペニアのリスク因子となることを示している⁴³⁾。加えて、Kusunoki らはサルコペニアの患者では、筋力低下によって血清クレアチニン値に基づく腎機能評価では過大となる危険性があるため、血清シスタチン C 値による評価の方が望ましいことを報告している⁴⁴⁾。

このような背景ならびに今後の日本における超高齢社会を見据えると、高齢者におけるダプトマイシンの薬物動態学的評価は体重当たりの CL を過小評価する可能性のある肥満患者を除外した患者を対象に蛋白非結合型濃度を用いて評価をすること、腎機能の指標としては血清シスタチン C 値を含めて評価することが望ましいと考えられた。しかし、ここに挙げた因子を考慮した高齢者におけるダプトマイシンの最適投与方法における検証をした報告はない。そこで、本研究では、高齢の非肥満 CKD 患者を対象に PPK 解析を行い、その結果に基づいてダプトマイシンの最適投与方法を検証した。

2. 方法

2-1. 対象患者

横浜総合病院において、入院中にダプトマイシンを投与した年齢 ≥ 65 歳で、少なくとも初回投与後 3 日以降の投与直前、投与終了直後、投与後 2–4 時間の 3 点で採血を施行した患者を対象とした。また、PPK 解析には投与後 2 時間以上経過した任意のタイミングで施行した採血ポイントも含めた。なお、年齢 < 65 歳の患者、BMI ≥ 25.0 kg/m² の患者、透析中の患者は除外した。また、連続変数は中央値（最小値–最大値）で記載した。

2-2. ダプトマイシンの投与と検体採取

ダプトマイシンの投与量は主治医の判断によって 4–10 mg/kg q24h または q48h で投与された。採取した血液を、3500 rpm (2730×g) で 4 分間遠心後、血清を採取し、横浜総合病院にて -20°C で保管した。その後に慶應義塾大学薬学部へ搬送して、測定前まで -80°C で保管した。

2-3. 総濃度および蛋白非結合型濃度の測定

血中総濃度の測定は、200 μL の血清検体に除蛋白を行う目的で 500 μL のメタノールを加え、ボルテックスしたのち 12000×g、 4°C で 10 分間の遠心分離を行い、上清を得た。蛋白非結合型濃度の測定は、300 μL の血清検体を Centrifree[®] 限外ろ過デバイス

(membrane pore size 10K, Merck Millipore, Darmstadt, Germany) に入れ、
1000×g、25°Cで30分間遠心分離を行って液を得た。これらの処理を行った後に、高速
液体クロマトグラフィー (HPLC; Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いてダプトマイシンの
血中濃度を測定した。なお、HPLCは、波長214 nm、流速1.5 mL/min、注入量20
μL、カラム温度40°C、分析カラムImtakt Unison UK-C8 3 μm 100×4.6 mm、移動相
50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.55):アセトニトリル:メタノール=115:5:80で測定を実施し
た。

本測定法の正確性、直線性、精度は次の方法で評価した。検量線の作成は、総濃度を
1.0、5.0、10.0、50.0、100.0 μg/mL、蛋白非結合型濃度を 0.1、0.5、1.0、5.0、
10.0 μg/mL の各 5 サンプルから作成して、その精度を評価した。総濃度および蛋白非
結合型濃度の検量線に関する精度は、それぞれ 100%±10%および 100%±15%とした。
また、定量限界はダプトマイシンの総濃度および蛋白非結合型濃度でそれぞれ 1.0 およ
び 0.1 μg/mL とした。日内および日間の精度は、濃度が 5.0 および 50 μg/mL (それぞ
れ n = 4) の 8 つの対象試料を同日に分析し、これらの試料について別日に得られた平
均値を求め、変動係数 (CV%) を用いて評価した。

2-4. PK に関する評価

蛋白結合平衡に達するまでの時間が非常に速いという報告に基づき¹⁸⁾、本研究では
蛋白非結合型濃度のダプトマイシンのみの PPK 解析を、Phoenix NLME™ (Certara,

NJ, USA) を用いて非線形混合効果モデル法にて行った。また、解析アルゴリズムは、 η (個体間変動パラメータ) と ε (個体内変動パラメータ) の相互性を考慮した条件付一次近似法 (FOCE-I) に相当する一次条件付き推定-拡張最小二乗法 (FOCE-ELS) を使用した。コーディングは、PPK モデリングによる Phoenix モデルを用いた (Table 1)。まず、一次消失を伴う 1、2、3 コンパートメントモデルをデータに当てはめて評価した。PK モデルは統計的手法により評価した。残差モデルは「additive model (加法モデル)」、「multiplicative model (乗法モデル)」および「additive plus multiplicative model (加法+乗法モデル)」で評価した。それぞれのモデルにおける個々のパラメータの推定値に関する評価は、母集団平均に対する個々のランダム効果のシュリンクエッジを算出した。

Table 1 本研究で使用した Phoenix コードの式

モデル	コード
Additive model (絶対誤差モデル)	$C_{obs} = C + \varepsilon$
Multiplicative model (比例誤差モデル)	$C_{obs} = C \times (1 + \varepsilon)$
Additive plus multiplicative model (混合誤差モデル)	$C_{obs} = C + \varepsilon \times \sqrt{1 + C^2 \times (C_{multstdev}/\sigma)^2}$

C_{obs} , 観測濃度; C , 予測濃度; ε , 平均 0、分散 σ^2 の誤差; $C_{multstdev}$, 比例誤差の σ ; σ , 標準偏差

次に、最終モデルの構築に際しては、ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度に関する PK パラメータであるクリアランス (CLu) および中心コンパートメントの分布容積 (Vcu) に対して、潜在的に影響を与える可能性のある共変量を含めて評価した。CLu の共変量は、年齢、身長、体重、BMI、血清アルブミン値、CLcr、血清クレアチニン値を用い

た推算糸球体ろ過量 (eGFRcre)、血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量 (eGFRcys)、糖尿病の有無を用いた。CLcr、eGFRcre、eGFRcys は既報に基づき Table 2 の式を用いて算出した⁴⁵⁻⁴⁸⁾。Vcu の共変量は、年齢、身長、体重、BMI、血清アルブミン値、性別、糖尿病の有無で評価した。共変量はステップワイズ法による変数増減法のモデル構築手順で検討した。共変量を組み込んだ最適コンパートメントモデルと最終モデルは、対数尤度の-2 倍 (-2 Log-Likelihood, -2LL) と赤池情報量規準 (AIC) を用いて、統計的有意性を評価した。共変量は臨床的な意義についても考慮した。-2LL の低下 (Δ -2LL) が 5.99 を超えた場合、 $p < 0.05$ と判断した。パラメータ間の共分散は、オメガの分散共分散行列 (block diagonal 構造に設定) を用いて評価した。さらに、共変量の関連性を評価するために、散布図行列と η の散布図を使用した。ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度における最終モデルの適合性は、視覚的事後予測性能評価 (VPC) 法とブートストラップ法 (1000 回の実施) を用いて検証した。

Table 2 本研究で用いた腎機能推算式

No.	算出式
式 1	CLcr (男性) = [(140 - 年齢) × 体重] / (SCr × 72)
式 2	CLcr (女性) = 男性 × 0.85
式 3	eGFRcre (男性) = 194 × SCr ^{1.094} × 年齢 ^{-0.287} × 体表面積 (BSA) / 1.73
式 4	eGFRcre (女性) = 男性 × 0.739
式 5	eGFRcys (男性) = [(104 × Cys-C ^{-1.019} × 0.996 ^{年齢}) - 8] × BSA / 1.73
式 6	eGFRcys (女性) = [(104 × Cys-C ^{-1.019} × 0.996 ^{年齢} × 0.929) - 8] × BSA / 1.73
式 7	BSA = 0.007184 × 身長 (cm) ^{0.725} × 体重 (kg) ^{0.425}

* 血清クレアチニン値は酵素法にて測定

CLcr, 推算クレアチニンクリアランス; SCr, 血清クレアチニン値; eGFRcre, 血清クレアチニン値を用いた推算糸球体ろ過量; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; Cys-C, 血清シスタチン C 値; BSA, 体表面積

2-5. fu の影響因子に関する評価

採血における一般的な血算、生化学項目が fu に与える影響について、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。fu は 3 つの血中濃度測定ポイント（投与直前、投与直後、投与 2-4 時間後）における蛋白非結合型濃度／総濃度の比から平均値を算出した⁴⁹⁾。なお、p < 0.05 で統計的に有意性ありと判断した。

2-6. MCS による目標達成確率の解析

PPK解析における最終モデルをもとに、モンテカルロ法を用いて擬似患者におけるダプトマイシンの蛋白非結合型濃度をシミュレーションした。本シミュレーションは、CLu、投与量、MICから、定常状態における fAUC (fAUCss) / MICを算出した。まず、投与量は本研究の対象患者における体重分布とガイドライン推奨量である6-10

mg/kgから算出し⁸⁾、50 mgごとで割り付けた。投与間隔はq24hまたはq48hで設定した。また、CLu値はPPK解析の最終モデルで組み入れた共変量について対象患者の平均値と標準偏差に基づいて乱数を発生させ、算出した。算出されたCLu値は、0.5 L/h ($-0.25 \leq \text{CLu (L/h)} < 0.25$) ごとで層別化した。MIC値は日本におけるMRSAの治療ガイドライン2019に準じて⁹⁾、0.25 µg/mL; 26.2%、0.5 µg/mL; 59.0%、1.0 µg/mL; 14.0%、2.0 µg/mL; 0.8%の比率を用いて乱数を発生させた。これらは投与量ごとに15000回のシミュレーションを実施した。ダプトマイシンの有効性は目標達成確率 (PTA%) を用いて評価し、 $f\text{AUC}_{\text{ss}}/\text{MIC} \geq 66.6$ を治療に有効な指標として設定した。各シミュレーションにおいて、 $f\text{AUC}_{\text{ss}}/\text{MIC} \geq 66.6$ を満たすPTAが90%以上となる場合、最適なPTAと判断した。PK/PDブレイクポイントは、 $\text{PTA} \geq 90\%$ を満たすMICの最高値で決定した。なお、PTA値はMicrosoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) を用いて、CLuと投与量ごとで算出した。

2-7. ダプトマイシンの最適投与量に関する検証

MCSの結果とCLuの共変量に基づき、 $f\text{AUC}_{\text{ss}} \geq 66.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ における $\text{PTA} \geq 90\%$ を達成可能な推奨投与量を設定した。負荷投与量は投与後24時間で $f\text{AUC}/\text{MIC}$ ($f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) ≥ 66.6 を満たす最小の投与量として算出した。また、安全性の評価として、推奨投与量時の定常状態における $f\text{C}_{\text{min}}$ ($f\text{C}_{\text{ssmin}}$) 値が $< 2.43 \mu\text{g/mL}$ であるかを評価した。負荷投与量および $f\text{C}_{\text{ssmin}}$ はPhoenix Winnonlin™ (Certara, NJ, USA)

を用いて算出した。なお、最適投与法は、有効性と安全性の両基準を用いて評価した。

2-8. 倫理的配慮

本研究は、「ダプトマイシンの最適投与法の検討ならびに副作用発現に関するバイオマーカーの探索」として、横浜総合病院倫理委員会（承認番号: 29-008）および慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会（承認番号: 190704-3）の承認を得て実施した。また、横浜総合病院において、対象期間に書面にて同意の得られた患者 25 例を対象とした。

3. 結果

3-1. 患者背景

対象となった 25 例の患者背景を Table 3 に示す。年齢の中央値は 86 (67-97) 歳であり、75 歳以上の割合は 84.0%であった。また、CLcr、eGFRcre、eGFRcys の中央値はそれぞれ 31.9 (14.3-100.2) mL/min、47.1 (18.8-93.7) mL/min、34.6 (9.4-79.4) mL/min であった。血清アルブミン値の中央値は 2.2 (1.5-3.6) g/dL であり、血清アルブミン値 <3.0g/dL の患者は 24 例 (96.0%)であった。投与量の中央値は 7.1 (2.2-10.0) mg/kg/day であった。

Table 3 解析対象患者の背景

項目	患者数 (%) または 中央値 (最小-最大) (n = 25)
年齢 (歳)	86 (67-97)
年齢 ≥ 75 歳	21 (84.0)
性別 (男性/女性)	14 (56.0) /11 (44.0)
身長 (cm)	155 (138-175)
体重 (kg)	42.9 (30-63)
BMI (kg/m ²)	17.3 (12.9-24.0)
BMI < 18.5 kg/m ²	18 (72.0)
血中尿素窒素 (mg/dL)	15 (8-63)
血清クレアチニン (mg/dL)	0.86 (0.27-2.06)
血清シスタチン C (mg/L)	1.44 (0.63-3.29)
CLcr (mL/min)	31.9 (14.3-100.2)
CLcr < 50 mL/min	18 (72.0)
eGFRcre (mL/min)	47.1 (18.8-93.7)
eGFRcre < 50 mL/min	16 (64.0)
eGFRcys (mL/min)	34.6 (9.4-79.4)
eGFRcys < 50 mL/min	19 (76.0)
血清アルブミン (g/dL)	2.2 (1.5-3.6)
血清アルブミン <3.0 g/dL	24 (96.0)
空腹時血糖 (mg/dL)	123.5 (83-211)
糖尿病合併	5 (20.0)
診断	
CRBSI/DFI/cSSTI/IE/骨髓炎/その他	14 (56.0)/2 (8.0)/1 (4.0)/1 (4.0)/1 (4.0)/1 (4.0)/5 (25.0)
菌血症	16 (64.0)
原因微生物	
MRSA/MSSA/MRCNS/MSCNS/ <i>Streptococcus</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp./その他	6 (22.2)/1 (3.7)/6 (22.2)/1 (3.7)/2 (7.4)/ 2 (7.5)/9 (33.3)
投与量 (mg/day)	350 (125-550)
投与量 (mg/kg/day)	7.1 (2.0-10.0)
ダプトマイシンの治療期間 (日)	14 (4-38)

BMI, body mass index; CLcr, 推算クレアチニンクリアランス; eGFRcre, 血清クレアチニン値を用いた推算糸球体ろ過量; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; CRBSI, カテーテル関連血流感染症; DFI, 糖尿病性足感染症; cSSTI, 複雑性皮膚軟部組織感染症; IE, 感染性心内膜炎; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase negative Staphylococci; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase negative Staphylococci

3-2. HPLC を用いたダプトマイシン測定法のバリデーション評価

ダプトマイシンの総濃度および蛋白非結合型濃度の検量線の相関係数はいずれも 1.0 であった。ダプトマイシンの総濃度および蛋白非結合型濃度の本測定法の真度はそれぞれ 90.7–100.7%、89.5–100.2%であった。4 つのテストサンプルを使用した本測定法における日中および日間の CV は、それぞれ、2.3%および 2.0%未満であった。

3-3. PPK 解析モデル妥当性の評価

組み入れ基準に合致した 25 例、計 137 ポイントを用いて PPK 解析を実施した。検出限界以下の濃度は認めなかった。蛋白非結合型濃度を対象とした PPK 解析について、ステップワイズを用いた蛋白非結合型濃度における最終モデルでの共変量の探索結果を Table 4 に示す。CLu の共変量に eGFR_{cys} と年齢を加えた 2-コンパートメントモデルが-2LL ならびに AIC から最適なモデルであった。また、最終モデル式とパラメータおよびブートストラップ法による検証結果を Table 5 に示す。ブートストラップ法により得られた結果は最終モデルのパラメータと同等の結果を示した。診断プロットのうち、予測値プロットを Fig. 3A、3B に、重み付き残差プロットを Fig. 3C 示す。母集団予測値では $y = x$ を中心に均等に分布しており (Fig. 3A)、個別予測値は $y = x$ 上に収束していた (Fig. 3B)。重み付き残差プロットでは残差が-3 から+3 の範囲内であった (Fig. 3C)。さらに、VPC の結果を Fig. 4 に示す。観測値と予測値は 5、50、95 パーセントタイル値で近似していた。これら結果から、蛋白非結合型濃度

における最終モデルは妥当であると判断した。なお、個々の患者の PK パラメータは CLu が中央値 4.17 (2.40–9.14) L/h、Vcu が中央値 50.94 (13.52–144.98) L であった。

Table 4 ステップワイズを用いた蛋白非結合型濃度における最終モデルでの共変量の探索

モデル	共変量		-2LL	Δ -2LL	AIC	パラメータ数	比較対象
	CLu	Vcu					
1	基本モデル		371.59	—	385.59	7	—
2	+ eGFRcre	—	370.72	0.87	386.72	8	1
3	+ CLcr	—	370.35	1.24	386.35	8	1
4	+年齢	—	361.80	9.79	377.80	8	1
5	+ eGFRcys	—	360.45	11.14	376.45	8	1
6*	+ eGFRcys、年齢	—	355.25	5.20	373.25	9	5

CLu, 蛋白非結合型濃度のクリアランス; Vcu, 中心コンパートメントにおける蛋白非結合型濃度の分布容積; -2LL, -2 log likelihood; AIC, 赤池情報量規準;
eGFRcre, 血清クレアチニン値を用いた推算糸球体ろ過量; CLcr, 推算クレアチニンクリアランス; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量
*本研究で選択した最終モデル

Table 5 最終モデル式とパラメータおよびブートストラップによる検証

パラメータ	最終モデル				ブートストラップ法			
	推定値	SE	CV (%)	95% CI	中央値	SE	CV (%)	95% CI
$CLu \text{ (L/h)} = \theta_1 \times (eGFR_{cys}/2.08)^{\theta_2} \times (Age/86)^{\theta_3} \times \exp(\eta_{CLu})$								
$\theta_1 \text{ (L/h)}$	4.01	0.21	5.23	3.59–4.42	3.93	0.29	7.38	3.41–4.56
θ_2	0.33	0.11	33.82	0.11–0.55	0.33	0.13	38.46	0.14–0.69
θ_3	-1.25	0.45	35.79	-2.13–-0.36	-1.24	0.54	42.50	-2.48–-0.35
$Qu \text{ (L/h)} = \theta_4$								
$\theta_4 \text{ (L/h)}$	10.91	1.32	12.11	8.29–13.52	10.86	1.43	12.99	8.46–13.91
$V_{cu} \text{ (L)} = \theta_5 \times \exp(\eta_{V_{cu}})$								
$\theta_5 \text{ (L)}$	44.96	5.37	11.94	34.34–55.58	44.31	5.56	12.37	34.87–56.80
$V_{pu} \text{ (L)} = \theta_6$								
$\theta_6 \text{ (L)}$	62.12	10.23	16.47	41.87–82.36	62.39	12.90	20.05	45.68–92.92

SE, 標準誤差; CV, 変動係数; CI, 信頼区間; θ , 母集団平均値; θ_1 , クリアランスの代表値; θ_2 , CLu の共変量である eGFR_{cys} の指数; θ_3 , CLu の共変量である年齢の指数; θ_4 , コンパートメント間クリアランスの代表値; θ_5 , 中央コンパートメントにおける分布容積の代表値; θ_6 , 末梢コンパートメントにおける分布容積の代表値; η , 平均 0、分散で正規分布する確率変数 ω^2 ; $\eta_{CLu} = 0.05$, $\eta_{V_{cu}} = 0.30$; CLu, 蛋白非結合型濃度のクリアランス; Qu, 蛋白非結合型濃度におけるコンパートメント間のクリアランス; V_{cu}, 中心コンパートメントにおける蛋白非結合型濃度の分布容積; V_{pu}, 末梢コンパートメントにおける蛋白非結合型濃度の分布容積

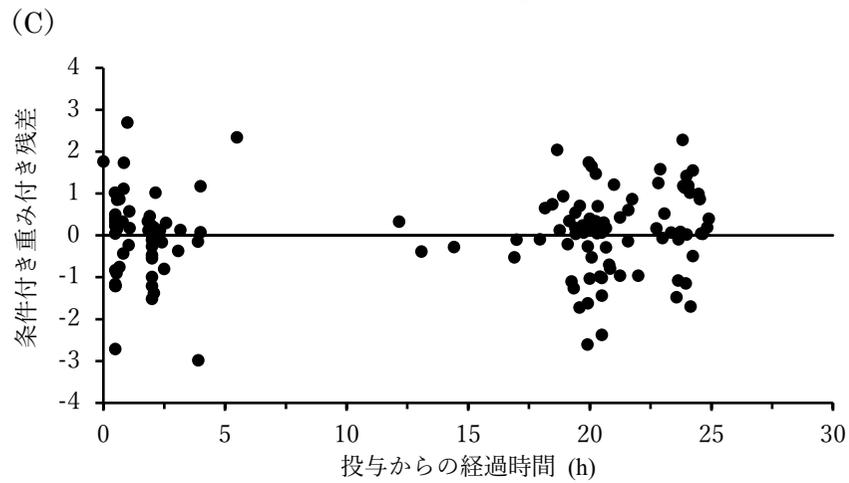
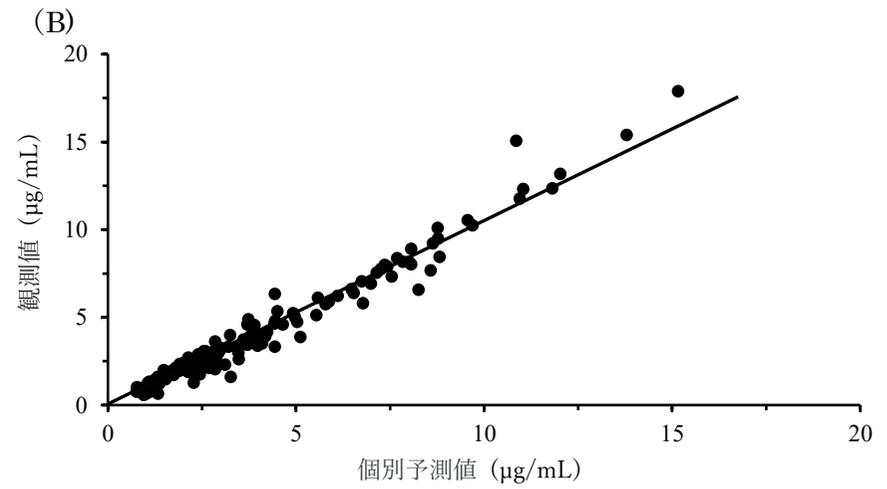
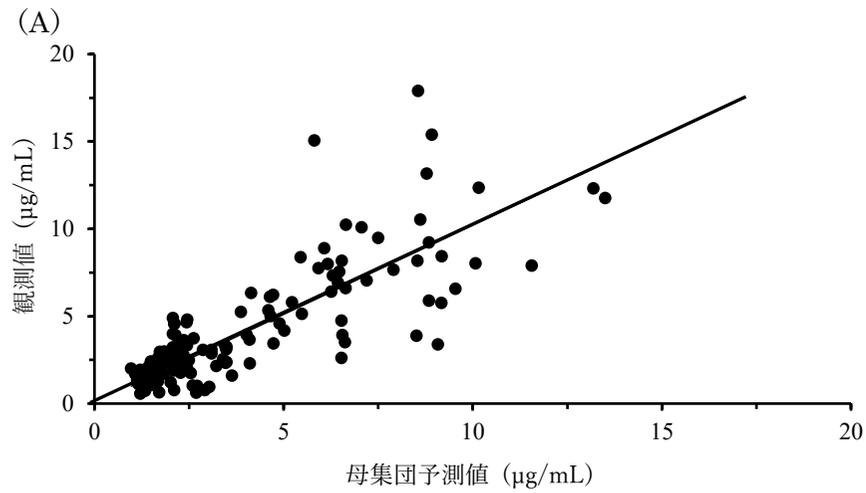


Fig. 3 蛋白非結合型濃度における診断プロット

(A) 観測値と母集団予測値、(B) 観測値と個別予測値、(C) 重み付き残差プロット

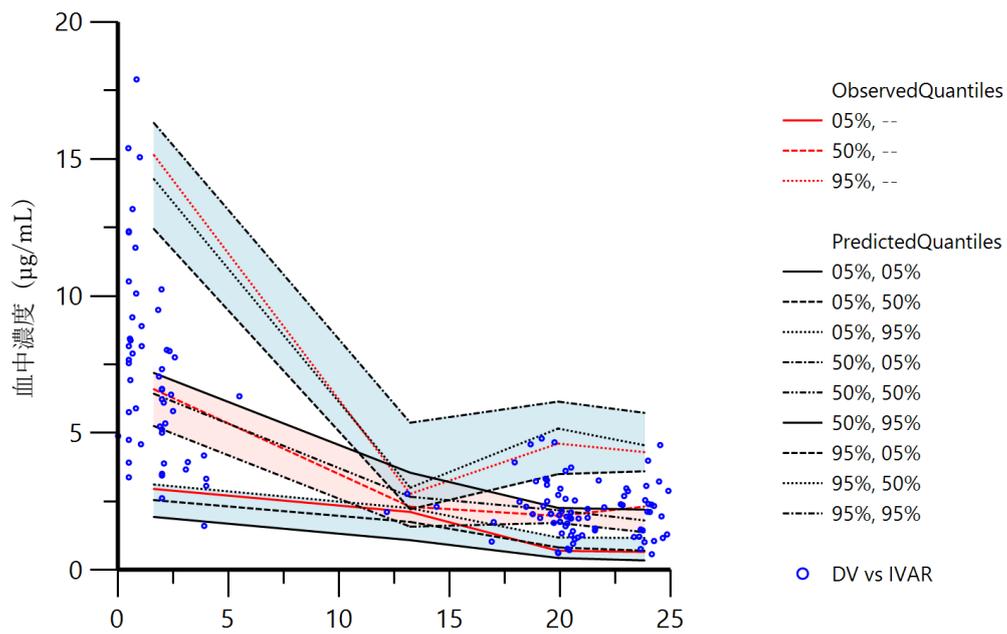


Fig. 4 視覚的事後予測性能評価 (VPC)

DV vs. IVAR; 観測値 vs. 個別予測値

3-4. fuに影響を与える要因の評価

fuの中央値および範囲は0.10 (0.05–0.14)であった。fuの変動に影響を与えた因子を Fig. 5 に示す。空腹時血糖値 (FBG) は fu と有意な正の相関を認めた ($r=0.48$ 、 $p=0.02$)。血清アルブミンは fu と弱い負の相関を認め ($r=0.34$ 、 $p=0.10$ 、血中尿素窒素 (BUN) は fu と弱い正の相関を認めたが ($r=0.31$ 、 $p=0.13$)、統計学的に有意な差はなかった。

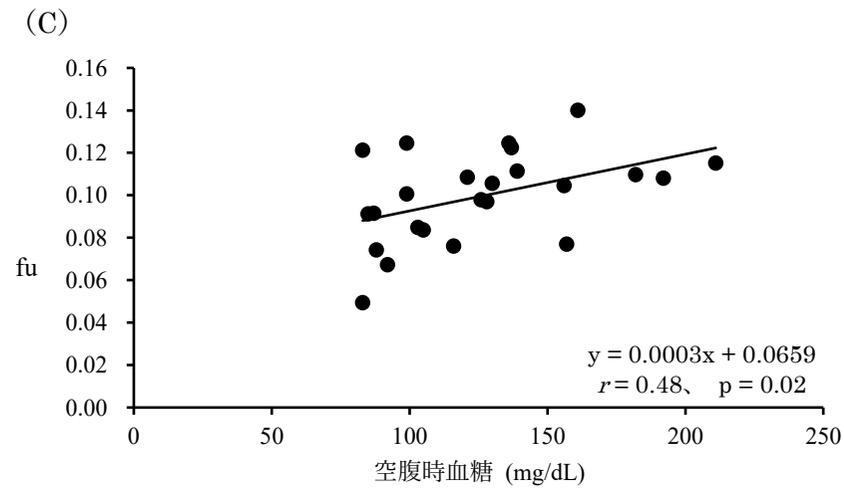
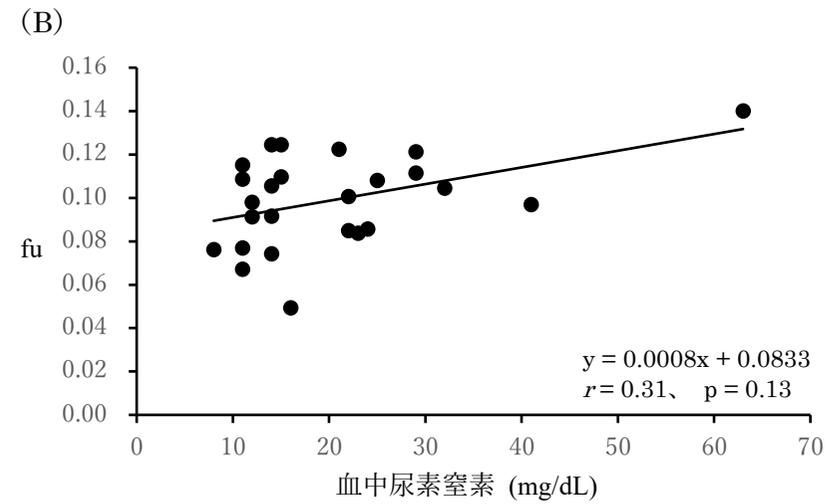
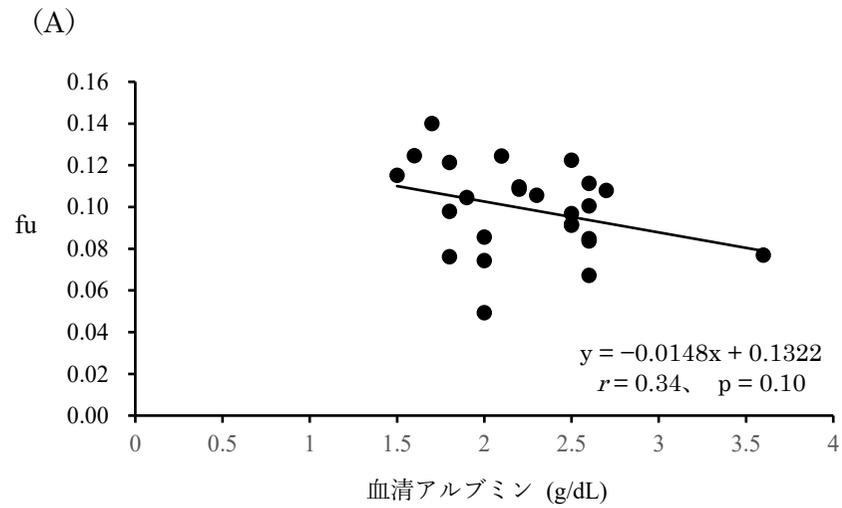


Fig. 5 蛋白非結合型分率 (fu) と血清アルブミン、血中尿素窒素、空腹時血糖値との関連性
 (A) fu と血清アルブミンの相関性、(B) fu と血中尿素窒素の相関性、(C) fu と空腹時血糖値の相関性

3-5. MCSに基づく目標達成確率の評価

最終モデルの CLu における共変量である eGFRcys および年齢と本研究の対象患者における平均値および標準偏差に基づいて算出した CLu は約 2.5–8 L/h であった。また、対象患者の体重に基づく投与量は、200–600 mg (50 mg ごとに設定) で、投与間隔は q24h または q48h であった。CLu 値が約 2.5–8 L/h の場合、PTA \geq 90% を達成するために必要なダプトマイシンの最小投与量は、350 mg q48h および 200–550 mg q24h であった (Table 6)。各 CLu の PK/PD ブレイクポイントを Table 7 に示す。CLu の上昇とともに PK/PD ブレイクポイントは上昇した。

3-6. ダプトマイシンの最適投与量に関する検証

共変量ごとで算出した各 MIC に対するダプトマイシンの PTA を Fig. 6–9 に示す。CLu は eGFRcys の低下および年齢の上昇に伴い低下した。主な対象患者の範囲である eGFRcys 値が 20–60 mL/min、年齢が 65–95 歳から算出した CLu は約 3–7 L/h であった (Table 8)。これらの結果から、eGFRcys 値が 20–60 mL/min の範囲で、 $fAUC_{ss}/MIC \geq 66.6$ を指標として PTA \geq 90% を達成するための最適投与量は年齢 65 歳、75 歳、85 歳、95 歳の患者でそれぞれ 350–500 mg q24h、300–400 mg q24h、250–350 mg q24h、200–300 mg q24h であった (Table 9)。すべての最適投与量の fC_{ssmin} は $< 2.43 \mu\text{g/mL}$ であった。目標とする $fAUC/MIC$ 比を達成するための初回

負荷投与量は 65 歳、75 歳、85 歳、95 歳の患者のそれぞれで、600–700 mg q24h、550–600 mg q24h、500–600 mg q24h、450–550 mg q24h であった (Table 9)。

Table 6 ダプトマイシンの投与量と蛋白非結合型濃度のクリアランスに基づく目標達成確率

ダプトマイシン投与量		fAUC/MIC \geq 66.6 達成確率 (%)											
		CLu (L/h)											
		2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8
200 mg	q24h	99.0	92.7	85.7	85.4	85.3	84.8	83.5	53.5	28.0	26.3	26.0	22.0
	q48h	83.1	50.1	26.9	26.7	26.3	25.5	24.7	15.0	0	0	0	0
250 mg	q24h	99.2	99.0	98.8	85.5	85.4	84.9	84.9	83.9	83.9	83.5	57.7	27.5
	q48h	86.2	83.6	83.6	28.5	26.4	26.3	25.5	24.9	25.5	25.3	0	0
300 mg	q24h	99.5	99.3	99.3	99.1	91.3	85.5	85.4	85.1	84.3	83.9	83.2	79.4
	q48h	86.8	86.4	85.8	83.9	52.8	28.2	27.2	27.1	26.4	25.5	26.1	22.6
350 mg	q24h	100	99.6	99.4	99.2	99.2	98.7	86.7	85.9	85.6	85.1	84.1	83.3
	q48h	96.2	86.2	86.9	84.9	84.8	84.4	27.9	27.0	27.7	26.9	27.2	24.2
400 mg	q24h	100	99.9	99.4	99.3	99.3	98.9	98.7	92.1	86.1	85.7	84.7	84.3
	q48h	98.7	92.6	87	85.2	85.1	84.1	84.7	58.1	28.5	28.6	28.3	25.5
450 mg	q24h	100	100	99.6	99.5	99.4	99.3	99.1	99.0	99.0	86.7	86.2	86.1
	q48h	99.4	98.5	88.3	86.0	84.8	84.5	85.3	85.7	87.3	29.5	28.3	27.8
500 mg	q24h	100	100	100	99.5	99.4	99.4	99.3	99.3	99.2	99.0	92.9	88.3
	q48h	99.4	98.9	98.7	86.3	85.9	84.6	85.5	84.2	86.2	81.3	29.5	27.2
550 mg	q24h	100	100	100	99.7	99.6	99.6	99.6	99.5	99.5	99.4	99.4	98.4
	q48h	99.7	99.3	99	94.5	86.9	84.9	85.7	85.6	85.7	84.5	84.6	84.9
600 mg	q24h	100	100	100	100	100	99.8	99.4	99.2	99.5	99.1	99.2	98.8
	q48h	100	99.5	99.2	99.5	91.9	88.2	88.2	86.1	86.1	86.4	85.6	85.8

fAUC_{ss}, 定常状態における 0–24h の蛋白非結合型濃度-時間曲線下面積; MIC, 最小発育阻止濃度; CLu, 蛋白非結合型濃度のクリアランス

Table 7 ダプトマイシンの投与量と蛋白非結合型濃度のクリアランスに基づく PK-PD ブレイクポイント

ダプトマイシン投与量		PK-PD ブレイクポイント (μg/mL)											
		CLu (L/h)											
		2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8
200 mg	q24h	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	q48h	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
250 mg	q24h	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25
	q48h	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125
300 mg	q24h	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	q48h	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
350 mg	q24h	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	q48h	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
400 mg	q24h	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	q48h	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
450 mg	q24h	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5
	q48h	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25
500 mg	q24h	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5
	q48h	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25
550 mg	q24h	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	q48h	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5
600 mg	q24h	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	q48h	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

fAUC_{ss}/MIC ≥ 66.6 を有効性の目標指標とし、目標達成の割合 ≥ 90%となる最高 MIC をブレイクポイントとして設定した。

PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamic; CLu, 蛋白非結合型濃度のクリアランス; fAUC_{ss}, 定常状態における 0-24h の蛋白非結合型濃度-時間曲線下面積;
MIC, 最小発育阻止濃度

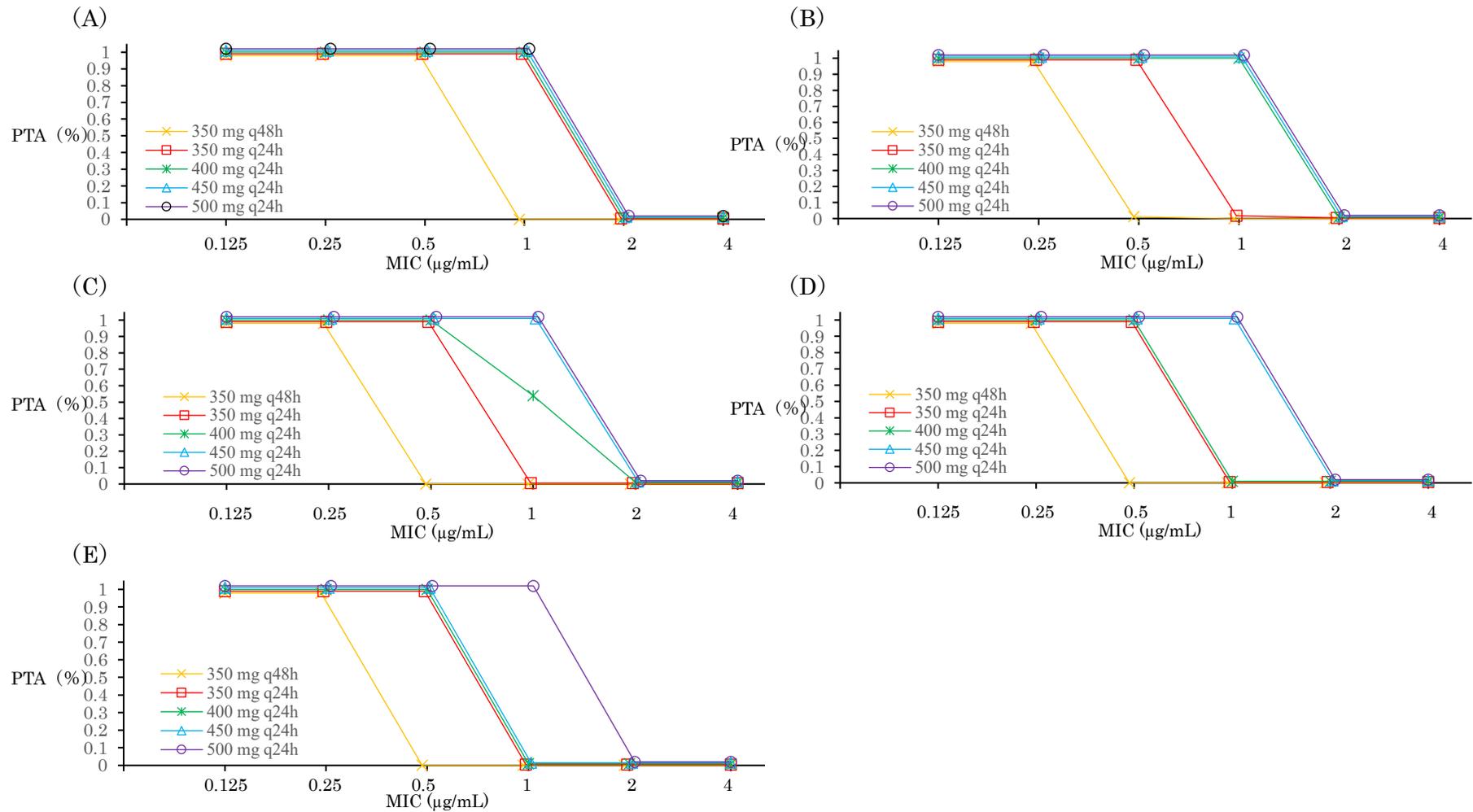


Fig. 6 年齢 65 歳の患者における eGFRcys 別の目標達成確率 (PTA)

(A) eGFRcys = 20 mL/min、(B) eGFRcys = 30 mL/min、(C) eGFRcys = 40 mL/min、(D) eGFRcys = 50 mL/min、
 (E) eGFRcys = 60 mL/min; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; MIC, 最小発育阻止濃度

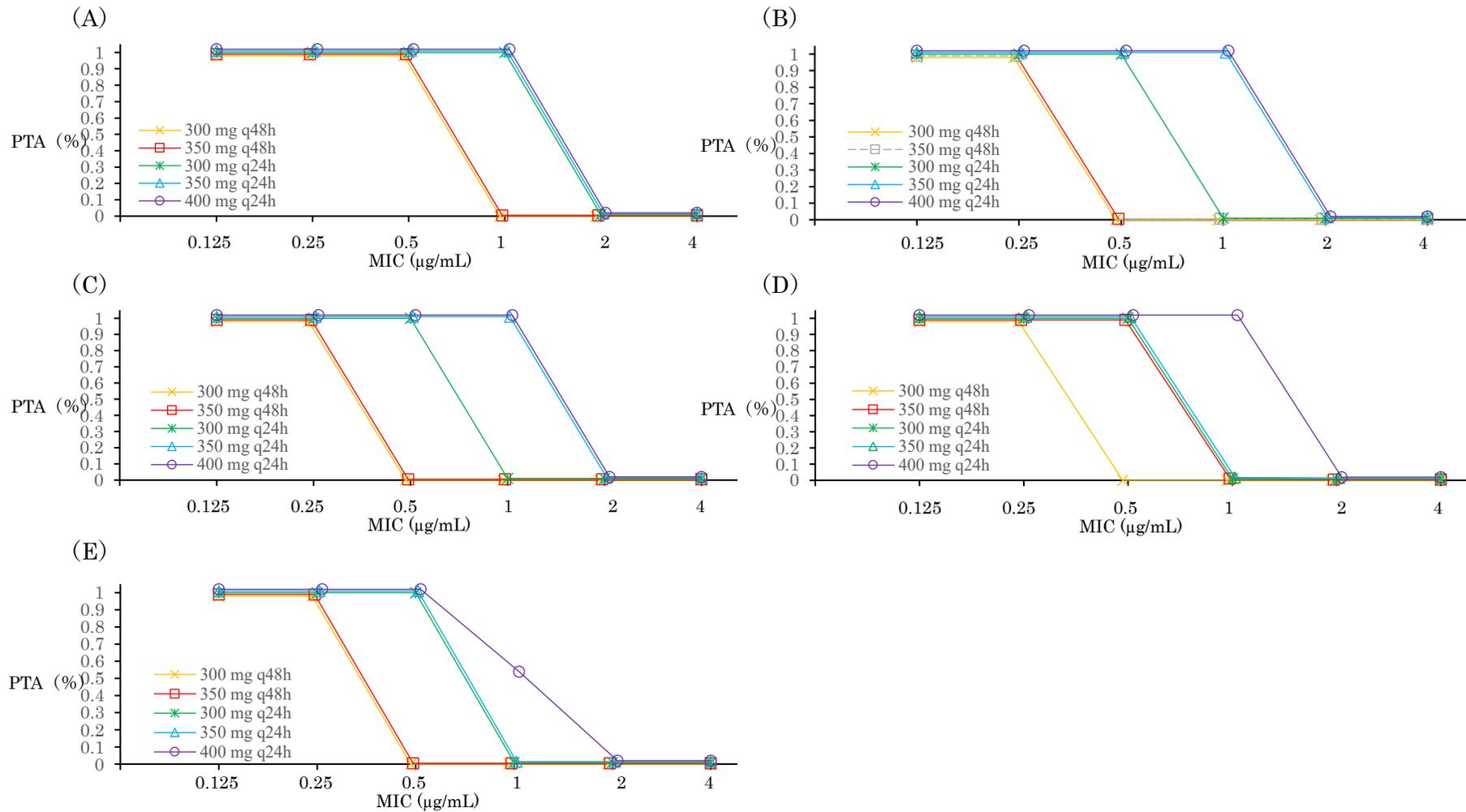


Fig. 7 年齢75歳の患者における eGFRcys 別の目標達成確率 (PTA)

(A) eGFRcys = 20 mL/min、(B) eGFRcys = 30 mL/min、(C) eGFRcys = 40 mL/min、(D) eGFRcys = 50 mL/min、
 (E) eGFRcys = 60 mL/min; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; MIC, 最小発育阻止濃度

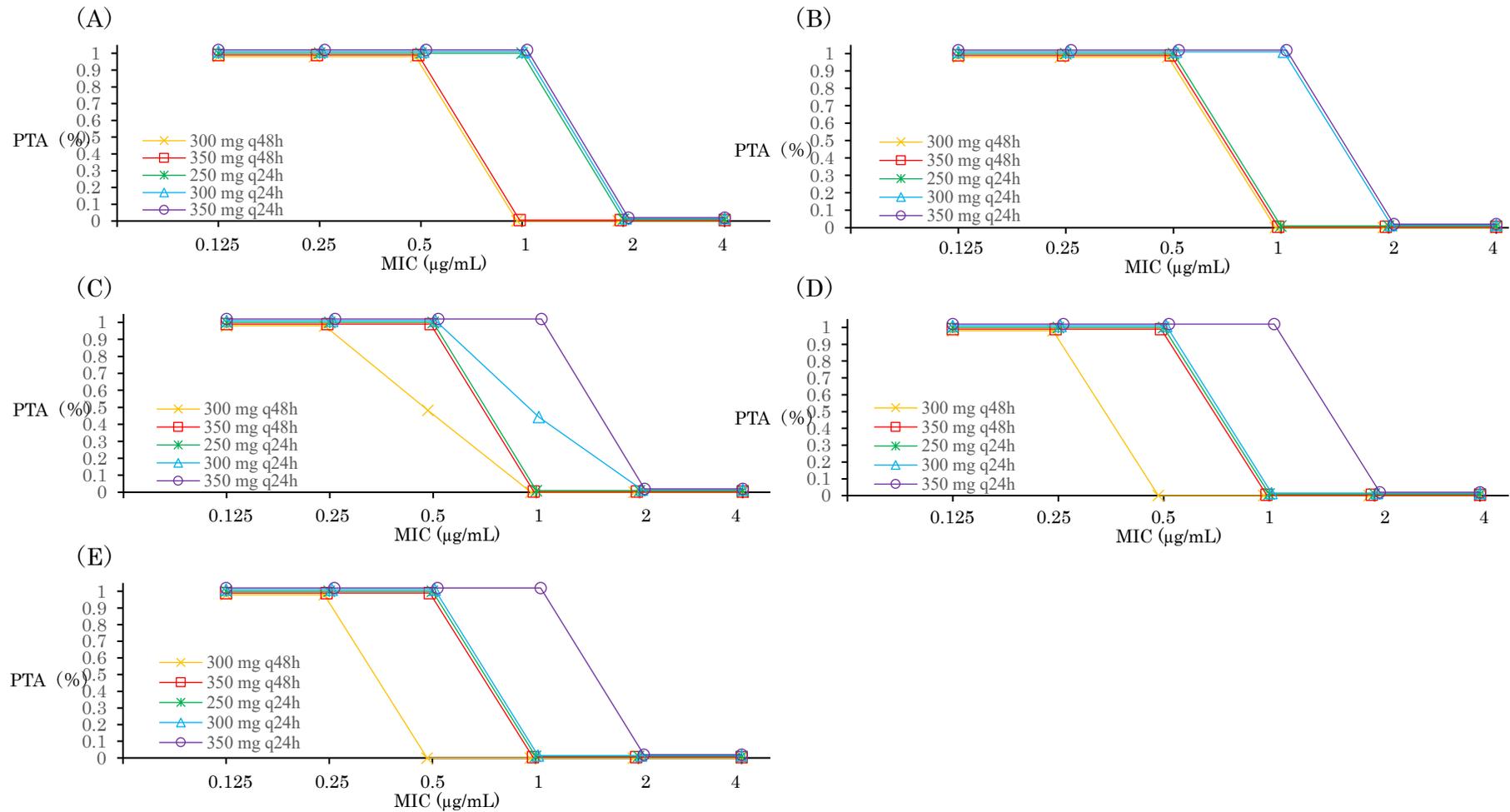


Fig. 8 年齢 85 歳の患者における eGFRcys 別の目標達成確率 (PTA)

(A) eGFRcys = 20 mL/min、(B) eGFRcys = 30 mL/min、(C) eGFRcys = 40 mL/min、(D) eGFRcys = 50 mL/min、(E) eGFRcys = 60 mL/min; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; MIC, 最小発育阻止濃度

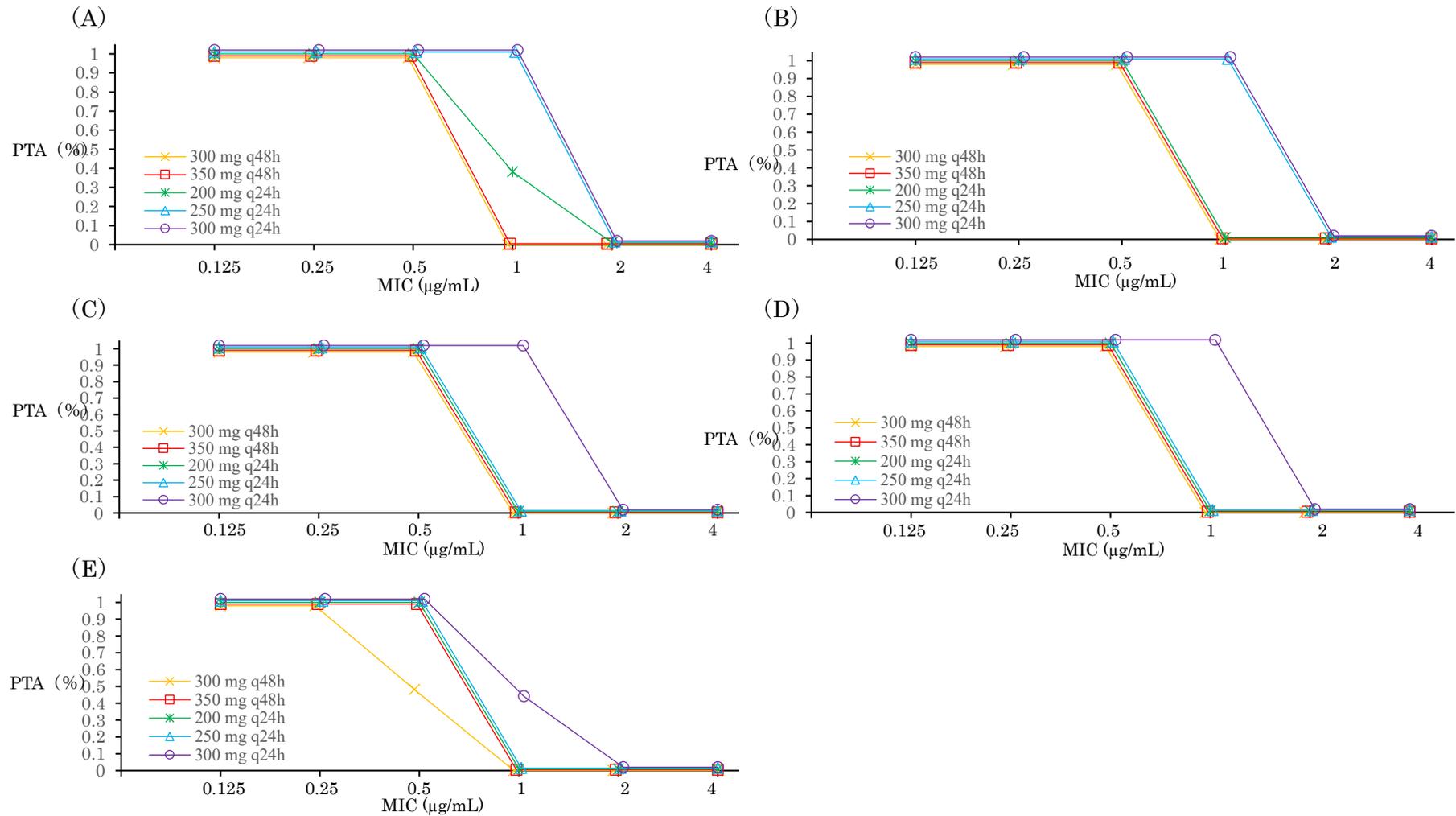


Fig. 9 年齢 95 歳の患者における eGFRcys 別の目標達成確率 (PTA)

(A) eGFRcys = 20 mL/min、(B) eGFRcys = 30 mL/min、(C) eGFRcys = 40 mL/min、(D) eGFRcys = 50 mL/min、
 (E) eGFRcys = 60 mL/min; eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量; MIC, 最小発育阻止濃度

Table 8 eGFR_{cys} と年齢から算出した蛋白非結合型濃度のクリアランス

年齢 (歳)	CL _u (L/h)				
	eGFR _{cys} (mL/min)				
	20	30	40	50	60
65	5.00	5.71	6.27	6.74	7.16
75	4.18	4.77	5.24	5.64	5.99
85	3.58	4.08	4.49	4.83	5.12
95	3.11	3.56	3.91	4.20	4.46

CL_u, 蛋白非結合型濃度のクリアランス; eGFR_{cys}, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量

Table 9 eGFRcys と年齢に基づく最適投与量

年齢 (歳)	維持投与量 (mg) q24h (負荷投与量)				
	eGFRcys (mL/min)				
	20	30	40	50	60
65	350	400	450	450	500
	(600)	(600)	(650)	(650)	(700)
75	300	350	350	400	400
	(550)	(600)	(550)	(600)	(600)
85	250	300	300	350	350
	(500)	(550)	(550)	(600)	(600)
95	200	250	300	300	300
	(450)	(500)	(550)	(550)	(550)

最適維持投与量は定常状態で目標達成確率 $\geq 90\%$ を達成する最小投与量で設定し、最適負荷投与量は初回投与後に $fAUC_{ss}/MIC \geq 66.6$ を達成可能な最小投与量を算出した。

eGFRcys, 血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体ろ過量

4. 考察

本研究は、65歳以上の低アルブミン血症を含む高齢の非肥満CKD患者を対象にPPK解析を行い、eGFRcysおよび年齢がCLuの共変量となることを示した。また、PPK解析の結果に基づいて最適投与法を確立した。さらに、fuに影響を与える因子についても特定した。これらのことは、今後に超高齢社会を迎える日本ならびに高齢化の進んでいる海外において、ダプトマイシンの適正使用を推進する上で、重要かつ新たな知見となる。

PPK解析について、本研究結果では、eGFRcysおよび年齢をCLuの共変量としたモデルが最適であった。本研究における共変量の探索では、eGFRcysと年齢は、それぞれCLcrまたはeGFRcreよりも-2LLが有意に低下していた(Table 4)。また、eGFRcysと年齢を共変量に加えたモデルはeGFRcysまたは年齢よりも-2LLは低かったが有意な差ではなかった(Table 4)。しかし、AIC値および両パラメータの臨床的意義からeGFRcysと年齢を共変量に組み入れた最終モデルが最適であると判断した。ダプトマイシンは腎排泄率が約73%と主に腎排泄型の抗MRSA薬であり、既報でも同様にCLに腎機能指標(CLcr)が組み込まれていたことから^{14-18, 50)}、本研究結果は妥当であると考えられた。一方で、これまでに血清シスタチンC値を腎機能指標として用いたPPK解析は報告されていない。主に腎臓から排泄されるバンコマイシン、テイコプラニンおよびアミノグリコシド系薬のような抗菌薬ではCKDを伴う高齢者を中心とした

PPK 解析において、CLcr よりも eGFRcys が最適な共変量として組み込まれている⁵¹⁻⁵⁷⁾。また、Tan らは、腎排泄の寄与の低いセフトリアキソンにおいても、フレイルの高齢患者を対象とした PPK 解析の場合には eGFRcys が eGFRcre よりも優れていることを示している⁵⁸⁾。本研究では CLu の共変量における腎機能指標として CLcr と eGFRcre は基本モデルと -2LL で有意な差を認めなかったが、eGFRcys は有意な差を認めた。この CLu の腎機能指標として、血清シスタチン C 値が血清クレアチニン値よりも有用であったという結果は、本研究には高齢の非肥満 CKD 患者を多く含まれていること、75 歳以上の患者が 84.0%、BMI < 18.5 kg/m² の患者が 72.0%含まれていることが影響したと考える。また、本研究結果では、共変量に年齢を組み入れた最終モデルが最適であった。ダプトマイシンは 27%が腎外で排泄されることから、加齢に伴う腎外クリアランスの低下が影響していると考えられた。Dvorchik らは、75 歳以上の健常高齢者と若年者において、ダプトマイシンの PK パラメータの変化を検証し、高齢者と若年者の平均 CLcr がそれぞれ 57.6 mL/min、94.8 mL/min と大きな差を認めたこと、ダプトマイシンの腎クリアランスがそれぞれ 4.27 mL/h/kg、7.20 mL/h/kg、CL が 9.86 mL/h/kg、15.09 mL/h/kg と有意な差を認めたことを報告している⁵⁹⁾。これらから算出した腎外クリアランスは高齢者と若年者でそれぞれ 5.59 mL/h/kg、7.89 mL/h/kg となり、高齢者で低下を認めていることから、ダプトマイシンでは加齢に伴って腎外クリアランスが低下する可能性が考えられる。このことから本研究において、CLu の共変量に年齢が加

わった方が最適モデルとなることは妥当であると考え。

ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度に関する各パラメータについて、Grégoireらは、PPK解析におけるCLuおよびVcuの代表値をそれぞれ6.82 L/h、83.60Lと報告している¹⁸⁾。一方で、本研究結果では、それぞれ4.01 L/h、44.96 Lであった。これらの違いの理由として、本研究はCKD患者を70%以上含んでいるためにCLuに影響したことが考えられた。また、Vcuについては、本研究の解析に組み入れた患者全てが65歳以上の肥満を伴わない高齢者であることから、親水性の高いダプトマイシンでは加齢による水分量の低下ならびに体重差が影響したことが考えられた。さらに、一般的に重症患者では血流分布異常や血管透過性の亢進によって親水性抗菌薬のVdが増加するため⁶⁰⁾、Grégoireらの報告が重症患者を対象としていたこともVcuの違いに影響した可能性として考えられた。

fuがPKパラメータに与える影響について、Grégoireらは、ダプトマイシンの総濃度のCLはfuの影響を受けて変化するが、CLuは変化しないことを示している¹⁸⁾。本研究では、fuは0.05–0.14の範囲であり、血清アルブミン、BUN、FBGが変化に影響を与えていた。fuが血清アルブミン、FBGの因子によって変化することは、ダプトマイシンと同様に蛋白結合率の高いテイコプラニンで報告されている^{49, 61)}。テイコプラニンでの検証において、低アルブミン血症の患者では、蛋白結合率の低下によってfuが上昇すると考えられており^{49, 61)}、FBGの上昇は血清アルブミンの結合親和定数の低

下に影響するため、fu が上昇すると考えられている⁶¹⁾。また、BUN が高値となるような腎機能障害患者では、インドキシル硫酸などの尿毒症物質が蓄積することでアルブミンの結合能力が低下するため⁶²⁾、fu が上昇すると考えられた。一方で、これらの因子がダプトマイシンの fu にも影響を与えるという報告はこれまでになく、初めての報告である。本研究結果と前述の Grégoire ら報告を勘案すると¹⁸⁾、血清アルブミン、BUN、FBG が fu の変化に影響を与え、その結果として総濃度の CL が変化することを示唆していることから、総濃度に基づく投与量の設定は過大または過小評価となる可能性を示した。

最適投与量の検証について、本研究結果では、300 mg q48h (体重 50 kg で 6 mg/kg)、350 mg q48h (体重 60 kg で 5.8mg/kg) の場合に PTA < 90% であり、MIC 値が 0.5 µg/mL までの菌株しかカバーできない可能性が考えられた。また、eGFR_{cys} = 20 mL/min の患者では隔日投与よりも 200–350 mg q24h での投与が望ましいという結果であった。Moise らは CL_{cr} < 50 mL/min の *S. aureus* 菌血症患者におけるダプトマイシンの有効性を検証しており、CL_{cr} < 30 mL/min の患者では CL_{cr} 30–< 50 mL/min の患者よりも治療失敗のオッズ比が約 9 倍上昇することを報告している⁶³⁾。Moise らの研究では、CL_{cr} < 30 mL/min の患者群で敗血症の割合が高かったことが交絡因子となる可能性はあるが、CL_{cr} < 30 mL/min の患者に対して 6 mg/kg q48h での投与を実施しており、本研究結果を勘案すると用量不足であることが要因である可能性も考えら

れた。また、Grégoire らが ICU 入室患者を対象に実施した PPK 解析では、 $CL_{cr} < 30$ mL/min の患者でダプトマイシンを 720 mg q48h で投与した場合、 $fAUC_{ss}$ の中央値を $67.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と推定していることから¹⁸⁾、6 mg/kg q48h での投与は用量不足となる可能性が考えられた。本研究結果において同様の傾向は、 $eGFR_{cys} \geq 30$ mL/min で体重 50kg 以上の患者を対象とした場合に 65 歳、75 歳で $eGFR_{cys}$ 30–60 mL/min の患者、85 歳で $eGFR_{cys}$ 50、60 mL/min の患者でも認められた。本研究における対象患者の体重分布は 30–60 kg であるため、 $CL_{cr} \geq 30$ mL/min の患者では 180–360 mg q24h での投与となる。しかし、本研究結果では、これらの患者における最適投与量は 250–500 mg q24h であった。また、これらの推奨投与量は CPK 上昇のリスクとなる $fC_{min} < 2.43 \mu\text{g/mL}$ であることから、血中濃度に依存した CPK 上昇の発症率も低いと考えられた。本研究における推奨投与量の設定は $eGFR_{cys}$ に基づいているため CL_{cr} 値とは若干異なるが、 $eGFR_{cys} \geq 30$ mL/min の患者においても添付文書の投与量では、一部の患者で用量不足となる可能性が考えられた。これらのことから、低アルブミン血症を伴う高齢の非肥満 CKD 患者では、一部の患者において現行の添付文書用量では不足することが示唆された。Falcone らは、MRSA 菌血症に伴う重症患者を対象にダプトマイシンを 6–8 mg/kg/day で投与した際の有効性について PPK 解析および MCS を用いて検証しており、添付文書用量では $AUC/MIC \geq 666$ の達成率が低いことを報告している⁶⁴⁾。また、PK/PD 解析は行われていないが、MRSA 菌血症、感染性心

内膜炎、骨髄炎の合併例などで $> 6 \text{ mg/kg}$ の方が有効性は高かったという報告も複数あることから⁶⁵⁻⁶⁷⁾、特にこのような患者では添付文書の用量では不足する可能性が考えられた。一方で、これらの先行研究では、CKD 患者における高用量投与での PPK 解析を含めた評価は行っていないことから⁶⁵⁻⁶⁷⁾、本研究で行った CKD 患者での蛋白非結合型薬物血中濃度を用いた PPK 解析に基づく最適投与法は臨床的にも重要なエビデンスになり得ると考える。

本研究では、 $fAUC_{ss}/MIC \geq 66.6$ に関する PTA に基づいて最適投与量を設定しており、投与初日に $fAUC_{0-24}/MIC \geq 66.6$ には到達しない。そのため、我々は維持量の 1.5–2 倍程度での負荷投与量を設定した。Kato らは、ダプトマイシンにおける負荷投与量（維持量の 1.5–2 倍程度で設定）の有効性を検証し、早期から有意な臨床経過の改善を認めることを報告している^{68, 69)}。このことから重症患者では、負荷投与についても考慮する必要がある。

本研究にはいくつかの限界点が存在する。まず、本研究では総濃度と蛋白非結合型濃度を同時に解析できていないため、最大結合容量および平衡解離定数を算出できていない。それゆえ、これらが f_u にどのように影響するかについては評価できていない。2 つ目に、本研究で設定した最適投与量は実臨床において有効性および安全性について評価できていない。3 つ目に、感染性心内膜炎の合併や複雑性菌血症を含む MRSA 菌血症患者では、 $AUC/MIC > 1081$ で治療効果が高まるという報告もある³¹⁾。そのため、我々

の推奨用量はこれらの患者では効果不十分な可能性がある。最後に、本研究は日本における MRSA 感染症の MIC 分布を用いており、地域差、MIC ブレイクポイントの異なる *Enterococcus* 属の感染症については考慮していない。

本章の結果より、低アルブミン血症を伴う高齢の非肥満 CKD 患者を対象に蛋白非結合型濃度を用いた PPK 解析の結果、CLu の共変量に eGFR_{cys} および年齢を加えたモデルが最適であった。MCS に基づく最適投与法を検証した結果、年齢および eGFR_{cys} の分布によって推奨投与量は異なり、添付文書用量では不足することが示唆された。本研究結果から、低アルブミン血症を伴う高齢者の非肥満 CKD 患者では、年齢および eGFR_{cys} に基づいて投与設計を行う必要があることが考えられた。

【第2章】クレアチンホスホキナーゼ上昇に対するダプトマイシン単独およびダプトマイシンとスタチン系薬の併用に関する影響：システマティックレビューおよびメタ解析

1. 背景・目的

ダプトマイシンの代表的な副作用に筋障害を含む CPK 上昇があり、稀に横紋筋融解症のような重篤な副作用を認めることがある。ダプトマイシンによる CPK 上昇の頻度は CPK 上昇の定義によって異なるが、5–30%程度と報告されている^{27, 29-31, 63, 67, 70-77}。ダプトマイシンの添付文書では、CPK 値が基準値上限 (ULN) の 5–10 倍または 1000–2000 IU/L に上昇して筋障害を有する場合には中止することが推奨されている¹⁰。また、CPK 値が ULN の 10 倍または 2000 IU/L 以上に上昇した場合には筋障害の有無にかかわらず中止することが推奨されている¹⁰。さらに、CPK 値が ULN の 5–10 倍または 1000–2000 IU/L に上昇して筋障害を認めない場合には CPK 値をモニタリングしながら十分に注意して継続する必要がある¹¹。ダプトマイシンの CPK 上昇は用量依存的に起こると考えられている。Lai らは、後ろ向きコホート研究にてダプトマイシンの投与量を < 8 mg/kg と ≥ 8 mg/kg に分類し、CPK 上昇の発症率を検証した結果、それぞれ 18.9%と 37.5%であったと報告している⁷¹。また、ダプトマイシンの CPK 上昇に関する因子として Cmin が示されている^{29, 30}。さらにダプトマイシンによる CPK 上昇の他のリスク因子として、スタチン系薬の併用、抗ヒスタミン薬の併用、BMI ≥ 30 kg/m²、アフリカ系アメリカ人などがある^{22, 28-30}。このうち、スタチン系薬は心血管疾患の一次

及び二次予防効果が示されている脂質異常症の治療薬である²¹⁾。そのため、心血管疾患およびそのリスクを有する患者で汎用されており、ダプトマイシンと併用される場合も多くある。ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は、添付文書では併用注意となっているが¹⁰⁾、その発症率の変化に関する詳細な記載はない。ダプトマイシンとスタチン系薬の併用が CPK 上昇に与える影響について、Dare らは、ダプトマイシン単独時よりもオッズ比が 2.6 倍上昇すると報告している²²⁾。山田らは Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) を用いた検証の結果、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独時よりも筋障害の発症リスクに関する報告オッズ比が 3.44 と有意に高くなることを示している⁷⁸⁾。一方で、複数の観察研究では、スタチン系薬の併用下でも CPK 上昇の発症率は有意に上昇しないことが報告されている²⁴⁻²⁸⁾。これらの研究には、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群ではダプトマイシン単独群よりも CPK 上昇の割合が高い傾向を示すものの、統計学的に有意な差を示していない報告が複数含まれていた。その理由としては個々の試験の症例数に限界があり、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用による影響を十分に評価できていない可能性がある。そこで、本研究では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用による CPK 上昇のリスクについてシステマティックレビューおよびメタ解析を実施し、ダプトマイシン単独時と比べ併用時における CPK 上昇への影響について検証した。

2. 方法

2-1. 本研究における臨床問題の定式化

本研究では、Table 10 に基づき、問題の抽出および定式化を行った。

Table 10 臨床問題の定式化

項目	評価
P : Patient	ダプトマイシン使用患者
I : Intervention	スタチン系薬併用群
C : Comparison	スタチン系薬非併用群
O : Outcome	CPK 上昇の発症リスク

2-2. 検索方法

文献の検索には電子データベースとして PubMed、Web of Science、The Cochrane Library および ClinicalTrials.gov の 4 つを使用した。2021 年 9 月 1 日時点で、2 人のレビュアー（佐村、高田）が独立して、Table 11–14 に示す検索語句を用いて検索を行った。重複した論文を除いてスクリーニング対象とした。

Table 11 検索語句と検索結果【PubMed】

	検索語句	件数
1	daptomycin	3540
2	hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors	43720
3	statin	60998
4	statins	60998
5	HMG-CoA reductase inhibitor	44187
6	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor	3331
7	creatine kinase elevation	8631
8	elevated creatine kinase	8631
9	creatine kinase increase	14897
10	increased creatine kinase	14897
11	creatine kinase rise	1058
12	raised creatine kinase	869
13	creatine phosphokinase elevation	9399
14	elevated creatine phosphokinase	9399
15	creatine phosphokinase increase	15984
16	increased creatine phosphokinase	15984
17	creatine phosphokinase rise	1128
18	raised creatine phosphokinase	932
19	CPK elevation	1222
20	elevated CPK	1222
21	CPK increase	1772
22	increased CPK	1772
23	CPK rise	176
24	raised CPK	130
25	CK elevation	5046
26	elevated CK	5046
27	CK increase	12815
28	increased CK	12815
29	CK rise	704
30	raised CK	647
31	myopathy	205379
32	myopathia	68

Table 11 (続き) 検索語句と検索結果【PubMed】

33	rhabdomyolysis	10455
34	musculoskeletal toxicity	1351
35	skeletal muscle toxicity	5980
36	muscle toxicity	31337
37	musculoskeletal injury	21824
38	skeletal muscle injury	40660
39	muscle injury	116696
40	musculoskeletal disorder	1144413
41	skeletal muscle disorder	198713
42	muscle disorder	209701
43	musculoskeletal weakness	1778
44	skeletal muscle weakness	11943
45	muscle weakness	48811
46	myositis	24452
47	myalgia	11357
48	#1 AND [(#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6)]	23
49	#1 AND [(#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28) OR (#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47)]	266

Table 12 検索語句と検索結果 【Web of Science】

	検索語句	件数
1	daptomycin	4487
2	hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors	693
3	statin	32836
4	statins	36166
5	HMG-CoA reductase inhibitor	7134
6	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor	3035
7	creatine kinase elevation	3327
8	elevated creatine kinase	3942
9	creatine kinase increase	11619
10	increased creatine kinase	11617
11	creatine kinase rise	1425
12	raised creatine kinase	1422
13	creatine phosphokinase elevation	561
14	elevated creatine phosphokinase	670
15	creatine phosphokinase increase	1636
16	increased creatine phosphokinase	1636
17	creatine phosphokinase rise	212
18	raised creatine phosphokinase	212
19	CPK elevation	374
20	elevated CPK	428
21	CPK increase	1252
22	increased CPK	1253
23	CPK rise	191
24	raised CPK	190
25	CK elevation	3279
26	elevated CK	5594
27	CK increase	43106
28	increased CK	43111
29	CK rise	4835
30	raised CK	4707
31	myopathy	28915
32	myopathia	36

Table 12 (続き) 検索語句と検索結果 【Web of Science】

33	rhabdomyolysis	9799
34	musculoskeletal toxicity	1811
35	skeletal muscle toxicity	2756
36	muscle toxicity	12151
37	musculoskeletal injury	24420
38	skeletal muscle injury	15509
39	muscle injury	75608
40	musculoskeletal disorder	28199
41	skeletal muscle disorder	11910
42	muscle disorder	54043
43	musculoskeletal weakness	2125
44	skeletal muscle weakness	5410
45	muscle weakness	24522
46	myositis	12819
47	myalgia	8579
48	#1 AND [(#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6)]	20
49	#1 AND [(#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28) OR (#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47)]	138

Table 13 検索語句と検索結果【Cochrane Library】

	検索語句	件数
1	daptomycin	201
2	hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors	3617
3	statin	9727
4	statins	9720
5	HMG-CoA reductase inhibitor	940
6	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor	410
7	creatine kinase elevation	1153
8	elevated creatine kinase	1153
9	creatine kinase increase	2133
10	increased creatine kinase	2133
11	creatine kinase rise	164
12	raised creatine kinase	66
13	creatine phosphokinase elevation	160
14	elevated creatine phosphokinase	160
15	creatine phosphokinase increase	289
16	increased creatine phosphokinase	289
17	creatine phosphokinase rise	30
18	raised creatine phosphokinase	13
19	CPK elevation	159
20	elevated CPK	159
21	CPK increase	251
22	increased CPK	251
23	CPK rise	22
24	raised CPK	10
25	CK elevation	826
26	elevated CK	826
27	CK increase	1203
28	increased CK	1203
29	CK rise	104
30	raised CK	46
31	myopathy	966
32	myopathia	0

Table 13 (続き) 検索語句と検索結果【Cochrane Library】

33	rhabdomyolysis	436
34	musculoskeletal toxicity	444
35	skeletal muscle toxicity	125
36	muscle toxicity	40
37	musculoskeletal injury	1998
38	skeletal muscle injury	1360
39	muscle injury	7810
40	musculoskeletal disorder	3630
41	skeletal muscle disorder	744
42	muscle disorder	7626
43	musculoskeletal weakness	389
44	skeletal muscle weakness	548
45	muscle weakness	4383
46	myositis	533
47	myalgia	5176
48	#1 AND [(#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6)]	1
49	#1 AND [(#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28) OR (#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47)]	20

Table 14 検索語句と検索結果【ClinicalTrials.gov】

	検索語句	件数
1	daptomycin	120
2	hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors	2801
3	statin	2800
4	statins	2800
5	HMG-CoA reductase inhibitor	2800
6	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor	174
7	creatine kinase elevation	96
8	elevated creatine kinase	417
9	creatine kinase increase	300
10	increased creatine kinase	242
11	creatine kinase rise	46
12	raised creatine kinase	4
13	creatine phosphokinase elevation	98
14	elevated creatine phosphokinase	483
15	creatine phosphokinase increase	303
16	increased creatine phosphokinase	255
17	creatine phosphokinase rise	46
18	raised creatine phosphokinase	7
19	CPK elevation	98
20	elevated CPK	397
21	CPK increase	210
22	increased CPK	231
23	CPK rise	50
24	raised CPK	7
25	CK elevation	115
26	elevated CK	322
27	CK increase	185
28	increased CK	162
29	CK rise	36
30	raised CK	4
31	myopathy	4541
32	myopathia	0

Table 14 (続き) 検索語句と検索結果【ClinicalTrials.gov】

33	rhabdomyolysis	99
34	musculoskeletal toxicity	283
35	skeletal muscle toxicity	43
36	muscle toxicity	558
37	musculoskeletal injury	1369
38	skeletal muscle injury	162
39	muscle injury	2794
40	musculoskeletal disorder	19567
41	skeletal muscle disorder	4829
42	muscle disorder	11368
43	musculoskeletal weakness	808
44	skeletal muscle weakness	163
45	muscle weakness	1818
46	myositis	303
47	myalgia	1864
48	#1 AND [(#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6)]	0

2-3. 研究の選択

本研究では、組み入れ基準として(1)対象患者が18歳以上であること、(2)ダブトマイシン単独とダブトマイシンとスタチン系薬の併用に関する患者数およびCPK上昇の発症率または発症数が記載されている試験であり、比較対照のない観察研究を含むことを設定した。また、除外基準としては(1)JADER、FDA Adverse Events Reporting System (FAERS)のようなデータベース研究、(2)学会要旨を含む会議録、(3)英語以外の言語により記載された報告を設定した。2人のレビューアー(佐村、高田)がそれぞれ独立してスクリーニングを行い、意見が異なった場合は第三者(廣瀬)を加えて

ディスカッションを行い、決定した。

2-4. データの抽出

2人のレビュアー（佐村、高田）が独立して各試験からデータを抽出した。意見が異なる場合はディスカッションを行い、データを抽出した。各試験からダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群の患者数、試験デザイン、試験期間、感染症のタイプ、投与量、CPK上昇の定義、筋痛症と横紋筋融解症の発症患者数、CPK上昇の割合またはオッズ比（OR）、CPK上昇のリスク因子を抽出した。

2-5. 解析項目

ダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群におけるCPK上昇の発症リスクについて、CPK上昇の定義をCPK値 $\geq 1\sim 3\times ULN$ とCPK値 $\geq 5\times ULN$ の場合に分けそれぞれ解析した。また、CPK上昇の定義がCPK値 $\geq 1000 IU/L$ の場合には、CPK値 $\geq 5\times ULN$ の解析に組み入れた。サブ解析として、CPK値 $\geq 1\sim 3\times ULN$ に組み入れた研究とCPK値 $\geq 5\times ULN$ に組み入れた試験を対象に標準投与量（投与量の平均値または中央値が4–6 mg/kgの試験と定義）と標準投与量以上（平均値または中央値の投与量 $> 6 mg/kg$ の試験と定義）における発症リスクについて解析した。さらに、筋痛症と横紋筋融解症の発症リスクを両群で比較するサブグループ解析も行った。

2-6. バイアスリスクの評価

対象研究の質は、2名の査読者（佐村、高田）が RoBANS（Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies）を用いて評価した⁷⁹⁾。本研究におけるバイアスリスクは、RoBANS の領域ごとのバイアスリスク判定を基準に、参加者の選択（選択バイアス）、交絡変数の考慮（選択バイアス）、曝露の測定（施行バイアス）、結果評価の盲検化（検出バイアス）、不完全な結果データ（症例減少バイアス）、選択的な結果報告（報告バイアス）の6項目について、低い（low）、高い（high）、不明（unclear）で評価した。

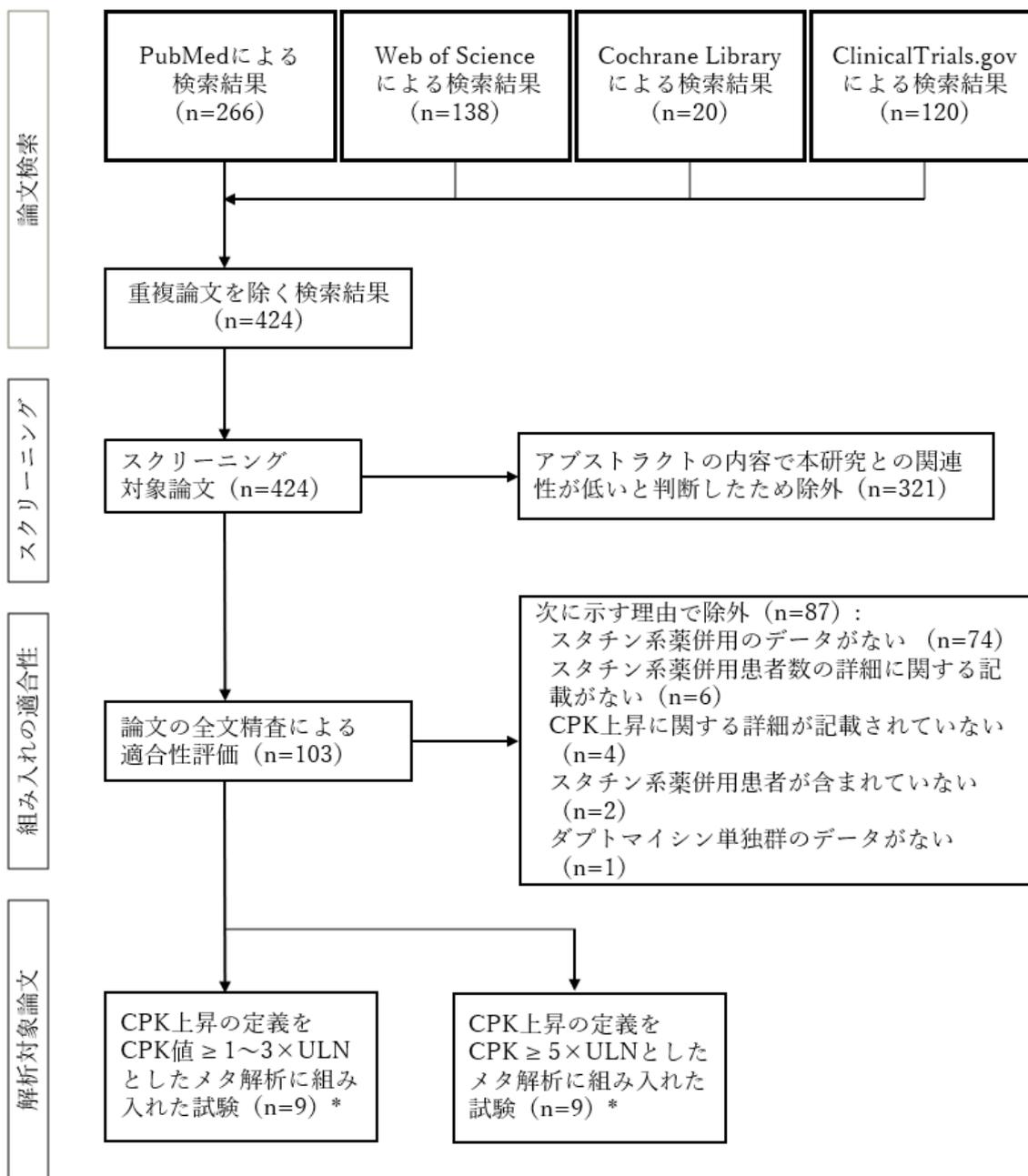
2-7. 解析手法と統計解析

メタ解析には Review Manager for Windows（RevMan, Version 5.4, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020）を使用した。解析では、Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルを用いて、OR および 95%信頼区間（95% CI）を算出した。p < 0.05 で有意差ありと判断し、p = 0.05 の場合、95% CI の上限または下限が 1.00 の場合は EZR（Easy R）version 1.54 を用いて⁸⁰⁾、少数第3位以下の詳細値を算出した。試験間の統計的異質性は I^2 を用いて評価し、 $\geq 50\%$ 、 $25\% < 50\%$ 、 $< 25\%$ をそれぞれ異質性が強い、中程度、なしと判断した。

3. 結果

3.1 論文抽出結果

ダプトマイシン単独とダプトマイシンとスタチン系薬の併用による CPK 上昇に関するデータベースの検索を行った結果、重複論文の 120 報を除いて、スクリーニング対象論文 424 報を得た (Fig. 10)。組み込み基準に該当しない 321 報を除き、残った 103 報を対象に全文を精査した。このうち、スタチン系薬併用のデータがない試験 (74 報)、スタチン系薬併用患者数の詳細がない試験 (6 報)、CPK 上昇の患者数に関する詳細がない試験 (4 報)、スタチン系薬の併用患者がいなかった試験 (2 報)、ダプトマイシン単独群のデータがなかった試験 (1 報) の 87 報を除外した。最終的に 9 試験を CPK 上昇の定義が CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ のメタ解析^{22, 23, 25, 26, 81-85}、9 試験を CPK 上昇の定義が CPK 値 $\geq 5\times\text{ULN}$ のメタ解析の対象試験として組み入れた^{22-24, 27, 28, 71, 86-88}。なお、2 試験は両基準のメタ解析に組み入れた^{22, 23}。



*2 試験は両解析に組み入れた

Fig. 10 文献抽出の流れ

3.2 試験の詳細

本メタ解析に組み入れた 16 試験の特徴を Table 15 に示す。メタ解析に組み込んだ 16 報のうち、1 報のみが前向き観察研究であり、15 報は後ろ向き観察研究であった。投与量の平均値または中央値は 4–6 mg/kg が 3 試験、> 6 mg/kg が 11 試験であり、Lehrman らの報告は投与量が不明であり²⁸⁾、Ando らの報告は平均または中央値の投与量が不明であった⁸⁸⁾。腎機能については、8 つの試験で評価されており、20–50% 程度の CKD 患者が含まれていた。CPK 上昇の定義のうち、Bookstaver ら、Jugun ら、Berg らの試験による CPK 上昇の患者および数例の CPK 値が正常値内の筋痛症が含まれていた^{26, 82, 86)}。Dare らおよび Imai らの試験では、CPK 値 > ULN (200 IU/L) および > 10×ULN または 5×ULN のそれぞれで検証が行われていた^{22, 23)}。Parra-Ruizra ら、Bookstaver ら、Bland らは CPK 上昇の定義を CPK 値 ≥ 1000 IU/L で < 5×ULN または ULN 不明であったため、これらの試験は CPK 値 $\geq 5\times ULN$ の解析に組み入れた^{24, 27, 86)}。筋痛症と横紋筋融解症はそれぞれ 10 試験と 4 試験を組み入れて評価した。Dare らによる研究は、筋障害と横紋筋融解症を CPK 値のみに基づいて定義したため²²⁾、本解析から除外した。

Table 15 メタ解析に組み入れた試験の概要

著者 試験デザイン	試験実施国 試験期間	患者数	感染症の分類	投与量 (mg/kg/day)	腎機能障害	CPK 上昇の 定義	CPK 上昇の発症 率または OR 比	患者数		CPK 上昇の リスク因子
								筋痛症	横紋筋融解症	
Durante-Mangoni 2012 ⁸¹⁾ Retrospective observational study	イタリア 2007-2010	DAP alone: 22 DAP + statins: 3	植込み型心臓電気バ イス感染症	中央値 8.3 mg/kg	CLcr < 50 mL/min: 25%	> ULN ULN: データ なし	DAP alone: 18.1% DAP + statins: 33.3%	データなし	データなし	該当なし
Parra-Ruiz 2012 ²⁴⁾ Retrospective cohort study	スペイン 2009-2011	DAP alone: 68 DAP + statins: 36	PJI, 菌血症、糖尿病性 足感染症、IE	平均 7.8 mg/kg 平均 8.1 mg/kg	データなし	> 1000 IU/L (> 2.5×ULN) ULN: 400 IU/L	DAP alone: 10% DAP + statins: 8% P= 0.746	DAP alone: 0 DAP + statins: 0	データなし	該当なし
Bookstaver 2013 ⁸⁶⁾ Retrospective cohort study (BMI > 30 kg/m ²)	アメリカ 2005-2010	DAP alone: 91 DAP + statins: 35	菌血症、複雑性 SSTI、骨 髄炎	平均投与量 BMI > 30 kg/m ² : 6.5 mg/kg BMI > 35 kg/m ² : 6.5 mg/kg BMI > 40 kg/m ² : 5.8 mg/kg	CLcr < 30 mL/min: 17%	> 1000 IU/L and/or 筋痛症 ULN: データ なし	> 1000 IU/L and/or Myalgias DAP alone: 5.5% DAP + statins: 14.3%	DAP alone: 1 DAP + statins: 4	DAP alone: 0 DAP + statins: 1	該当なし
Lai 2013 ⁷¹⁾ Retrospective cohort study	台湾 2009-2010	DAP alone: 59 DAP + statins: 2	菌血症、IE、CRBSI、 SSTI、骨髄炎	中央値 7.6 mg/kg	データなし	≥ 5 × ULN ULN: 160 IU/L	DAP alone: 6.8% DAP + statins: 0%	DAP alone: 1 DAP + statins: 0	データなし	該当なし
Jugun 2013 ⁸²⁾ Prospective observational study	スイス データなし	DAP alone: 14 DAP + statins: 2	骨関節感染症	中央値 8.15 mg/kg	CLcr < 30 mL/min: 除外	> ULN and/or 筋痛症 ULN: 188 IU/L	DAP alone: 21.4% DAP + statins: 50%	DAP alone: 1 DAP + statins: 0	データなし	該当なし
Kullar 2013 ⁶⁵⁾ Retrospective observational study	アメリカ 2005-2010	DAP alone: 41 DAP + statins: 10	IE	中央値 9.8 mg/kg	ARF or CKD: 24.3%	> 1000 IU/L (> 5 × ULN) ULN: 200 IU/L	DAP alone: 0% DAP + statins: 0%	DAP alone: 0 DAP + statins: 0	データなし	該当なし

Table 15 (続き) メタ解析に組み入れた試験の概要

著者 試験デザイン	試験実施国 試験期間	患者数	感染症の分類	投与量 (mg/kg/day)	腎機能障害	CPK 上昇の 定義	CPK 上昇の発症 率または OR 比	患者数		CPK 上昇の リスク因子
								筋痛症	横紋筋融解症	
Berg 2014 ²⁶⁾ Retrospective cohort study	アメリカ 2005–2010	DAP alone: 384 DAP + statins: 63 DAP + previous statins: 51	骨髄炎、菌血症、発熱性 好中球減少症、IE、 SSTI	平均 5.3 mg/kg	データなし	> 336 IU/L and/or 筋痛 症	DAP alone vs. DAP + statins (CPK > 336): OR = 0.48 (95% CI = 0.23– 1.03) p = 0.06 AOR = 0.51 (95% CI = 0.22– 1.19) p = 0.12	DAP alone: 9 DAP + statins: 3	DAP alone: 0 DAP + statins: 1	該当なし
Bland 2014 ¹⁰⁾ Retrospective cohort study	アメリカ 2005–2010	DAP alone: 171 DAP + statins: 49	菌血症、IE、SSTI、骨 髄炎	平均 6.8 mg/kg	データなし	> 1000 U/L ULN: データ なし	DAP alone: 5.3% DAP + statins: 10.2% p = 0.32	DAP alone: 5 DAP + statins: 3	DAP alone: 0 DAP + statins: 1	アフリカ系ア メリカ人
Legout 2014 ⁸³⁾ Retrospective observational study	フランス 2008–2010	DAP alone: 17 DAP + statins: 9	人工血管感染症	> 8.0 mg/kg	CLcr <50 mL/min: 30.8%	> ULN	DAP alone: 11.8% DAP + statins: 33.3%	DAP alone: 0 DAP + statins: 1	データなし	該当なし
McConnell 2014 ²⁵⁾ Retrospective cohort study	アメリカ 2003–2013	DAP alone: 180 DAP + statins: 53	菌血症、SSTI、骨髄炎、 IE	平均 6.0 mg/kg 平均 5.9 mg/kg	CLcr < 60 mL/min: DAP alone: 43.8% DAP + statins: 62.3%	≥ 3 × ULN ULN: 232 IU/L	DAP alone: 1.1% DAP + statins: 5.7% p = 0.08	データなし	データなし	該当なし

Table 15 (続き) メタ解析に組み入れた試験の概要

著者 試験デザイン	試験実施国 試験期間	患者数	感染症の分類	投与量 (mg/kg/day)	腎機能障害	CPK 上昇の 定義	CPK 上昇の発症 率または OR 比	患者数		CPK 上昇の リスク因子
								筋痛症	横紋筋融解症	
Britt 2017 ⁸⁴⁾ Retrospective cohort study	アメリカ 2004–2014	DAP alone: 454 DAP + statins: 141	生殖器感染症、腹部・消 化器感染症、ライン関連 感染症、IE、創部/骨感 染症	6 mg/kg: 77.8% 8 mg/kg: 15.6% 10 mg/kg: 6.6%	データなし	≥ 3 × ULN ULN: データ なし	DAP alone: 1.3% DAP + statins: 0.7% p = 0.556	データなし	データなし	該当なし
Dare 2018 ²²⁾ Case-control study	アメリカ 2004–2015	DAP alone: 210 DAP + statins: 46	BSI 骨髄炎、PJI、 SSTI、深部膿瘍	平均 6.1 mg/kg 平均 6.3 mg/kg	データなし	> ULN > 2000 IU/L (> 10 × ULN) ULN: 200 IU/L	OR = 2.60, p = 0.03 OR = 4.67, p = 0.03	データなし	データなし	深部膿瘍、抗 ヒスタミン 薬、BMI > 30 kg/m ² 、スタ チン系薬
Lehman 2019 ²⁸⁾ Case-control study	アメリカ 2004–2016	DAP alone: 2787 DAP + statins: 871	データなし	データなし	CKD: DAP alone: 42.2% DAP + statins: 52.1% (定義なし)	> 1000 IU/L (> 5 × ULN) ULN: 200 IU/L	DAP alone: 3.2% DAP + statins: 3.0% p = 0.236	DAP alone: 191 DAP + statins: 56	DAP alone: 0 DAP + statins: 0	アフリカ系ア メリカ人、横 紋筋融解症の 既往歴、BMI ≥ 30 kg/m ²
Ando 2020 ⁸⁸⁾ Retrospective observational study	日本 2011–2015	DAP alone: 46 DAP + statins: 6	発熱性好中球減少症、 手術部位感染症、皮膚膿 瘍、化膿性関節炎、尿路 感染症、SSTI、IE、骨髄 炎、膿胸、心臓・血管系 デバイス感染症	≤ 4.0 mg/kg: 9.6% > 4.0–5.0 mg/kg: 13.5% > 5.0–6.0 mg/kg: 36.5% > 6.0–7.0 mg/kg: 32.7% > 7.0 mg/kg: 7.7%	CLcr < 50 mL/min: 26.9%	≥ 5 × ULN ULN: 男性: 250 IU/L 女性: 170 IU/L	DAP alone: 4.3% DAP + statins: 0%	DAP alone: 0 DAP + statins: 0	データなし	該当なし

Table 15 (続き) メタ解析に組み入れた試験の概要

著者 試験デザイン	試験実施国 試験期間	患者数	感染症の分類	投与量 (mg/kg/day)	腎機能障害	CPK 上昇の 定義	CPK 上昇の発症 率または OR 比	患者数	CPK 上昇の リスク因子
Yamada 2020 ⁸⁵⁾ Retrospective observational study	日本 2011–2017	DAP alone: 33 DAP + statins: 5	CRBSI、菌血症、敗血症、 消化器・腹部感染症、手 術部位感染症	中央値 6.0 mg/kg (CPK 非 上昇群) 中央値 6.1 mg/kg (CPK 上 昇群)	データなし	> 2.5×ULN 男性: 248 IU/L 女性: 153 IU/L	DAP alone: 12.1% DAP + statins: 20%	データなし データなし	該当なし
Imai 2021 ²³⁾ Retrospective cohort study	日本 2011–2020	DAP alone: 575 DAP + statins: 131	BSI、敗血症、肺炎、骨髄 炎、SSTI、IE、尿路感染 症、PJI、腹膜炎、脊髄膿 瘍	中央値 5.98 mg/kg	CLcr < 30 mL/min : 33.7%	> ULN > 1000 IU/L (> 5 × ULN) ULN: 200 IU/L	OR = 3.40, p < 0.001 OR = 6.62, p < 0.001	データなし データなし	脂溶性スタチ ン系薬、投与 前の CPK 値、T-bil 値

DAP, ダブトマイシン; DAP alone, ダブトマイシン単独群; DAP + statins, ダブトマイシンとスタチン系薬の併用群; CPK, クレアチンホスホキナーゼ; PJI, 人工関節感染症; SSTI, 皮膚軟部組織感染症; IE, 感染性心内膜炎; CRBSI, カテーテル関連血流感染症; BSI, 血流感染症; CLcr, クレアチニンクリアランス; CKD, 慢性腎臓病; ULN, 基準値上限; OR, オッズ比; AOR, 補正オッズ比; CI, 信頼区間; BMI, body mass index ; ARF, 急性腎障害; T-bil, 総ビリルビン

3.3 バイアスリスクの評価

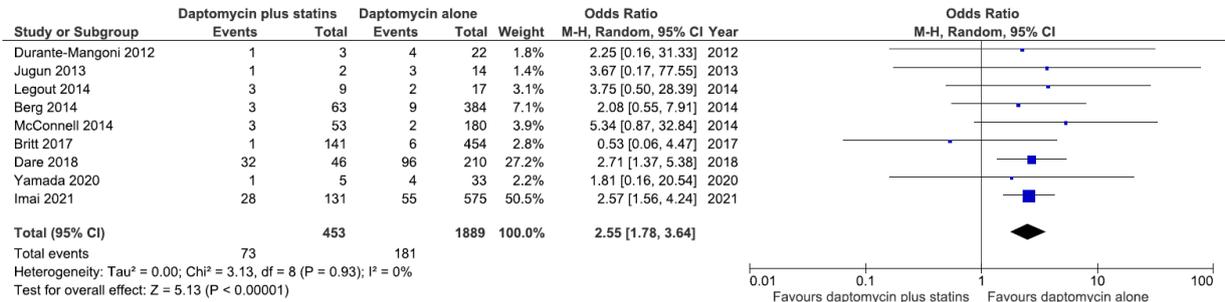
メタ解析に組み入れた各研究のバイアスのリスク評価の結果を Fig. 11 に示す。対象患者の選択については、7つの試験をバイアスリスクが低いと判定し、観察研究において患者の組み入れに偏りを認めるまたは比較対象がないなどの理由が該当した 6 試験をバイアスリスクが高いと判定した。3 試験は、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用とダプトマイシン単独の比較を目的としない後ろ向きコホート研究またはケースコントロール研究であったため、バイアスのリスクが不明と判断した。交絡変数に関連する選択バイアスのリスクは、主要な交絡変数（ダプトマイシンの用量、腎機能、BMI、投与前の CPK 値）に対して適切な調整が行われていないことが主な原因で、全試験をリスクが高いと判断した。曝露量の測定（施行バイアス）については、14 試験が電子診療録からデータを収集したため、リスクは低いと判断した。また、1 試験は面接者による評価のバイアスを考慮し、リスクが高いと判定した。1 試験はデータ収集の手法が不明確であるため、リスクは不明と判定した。検出バイアスのリスクは、主なアウトカムが筋痛症であり、非盲検化の影響を除外できない 2 試験で高いと判断した。症例減少バイアスのリスクは、7 試験を低いと判定し、CPK 値が測定されていないことで除外された患者数が多かった 4 試験をリスクが高いと判定した。CPK 値が測定されておらずに除外された患者数が記載されていなかった 5 試験をリスクが不明と判断した。報告バイアスについては、16 試験すべてがリスクを不明と判定した。

3.4 CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ とした場合の発症リスク

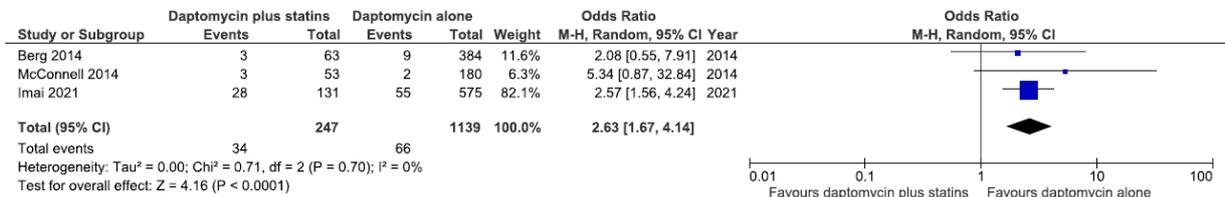
CPK 上昇の定義を CPK $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ として、ダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群における CPK 上昇の発症リスクを比較したところ、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群より有意に CPK 上昇の発症リスクが高かった (OR = 2.55、95% CI 1.78–3.64、 $p < 0.00001$ 、 $I^2 = 0\%$) (Fig. 12A)。

投与量別のサブ解析では、標準投与量においてダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群より有意に CPK 上昇の発症リスクが高かった (OR = 2.63、95% CI 1.67–4.14、 $p < 0.0001$ 、 $I^2 = 0\%$) (Fig. 12B)。また、標準投与量以上においても、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群より有意に CPK 上昇の発症リスクが高かった (OR = 2.42、95% CI 1.36–4.30、 $p = 0.003$ 、 $I^2 = 0\%$) (Fig. 12C)。

(A)



(B)



(C)

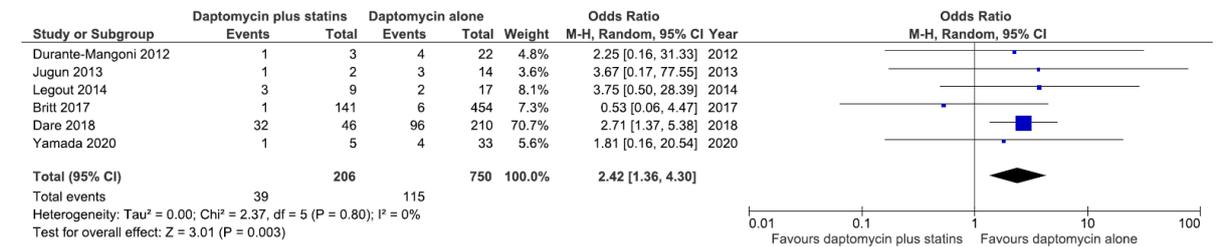


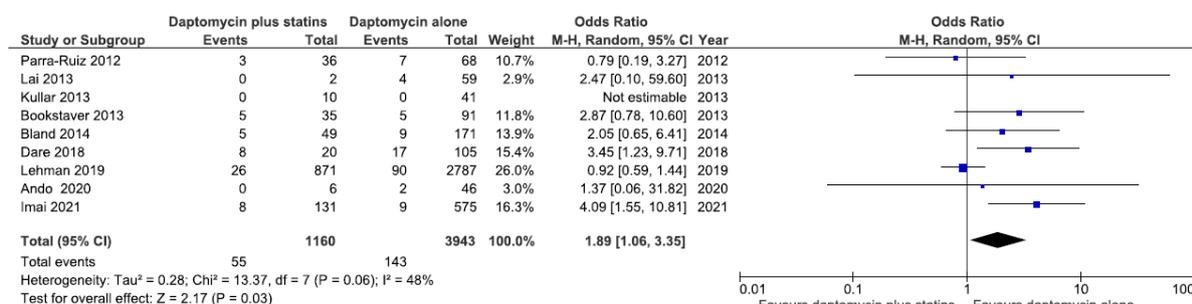
Fig. 12 CPK 値 $\geq 1\sim 3\times ULN$ における CPK 上昇の発症リスク評価

(A) 組み入れた 9 試験における CPK 上昇発症リスク評価、(B) 標準投与量群における CPK 上昇発症リスク評価、(C) 標準投与量以上の群における CPK 上昇発症リスク評価

3.5 CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ とした場合の発症リスク

CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ として、ダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群における CPK 上昇の発症リスクを比較したところ、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群で有意に CPK 上昇の発症リスクが高かった (OR = 1.89、95% CI 1.06–3.35、 $p = 0.03$ 、 $I^2 = 48\%$) (Fig. 13A)。標準投与量以上における CPK 上昇の発症リスクのサブ解析では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群より有意に CPK 上昇の発症リスクが高かった (OR = 2.22、95% CI 1.23–4.00、 $p = 0.008$ 、 $I^2 = 0\%$) (Fig. 13B)。標準投与量については Imai らの報告のみであったため、解析は行わなかった。

(A)



(B)

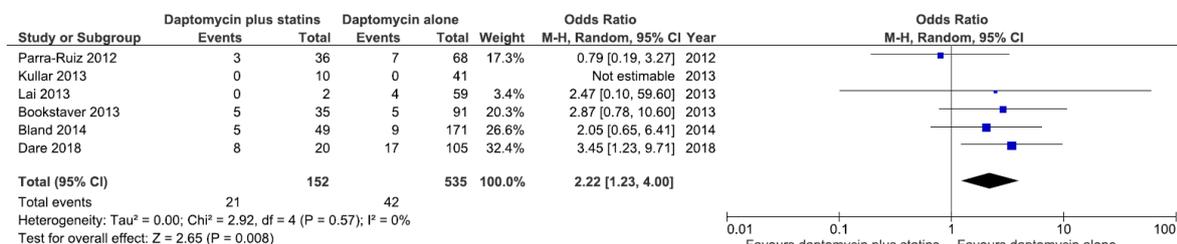


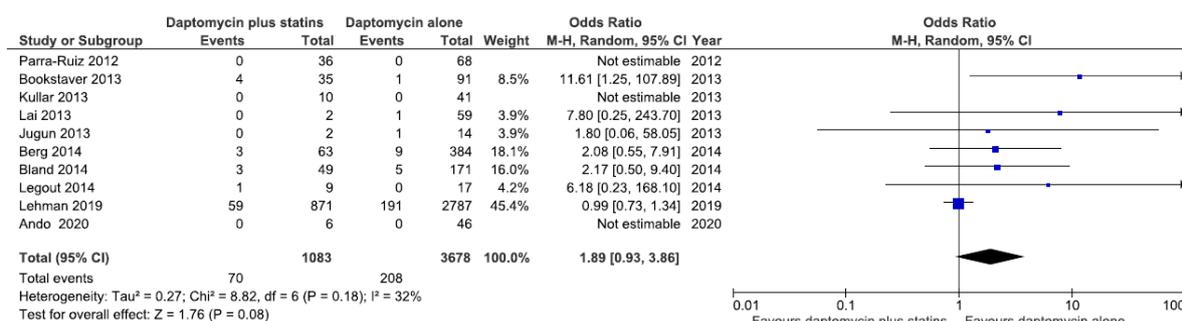
Fig. 13 CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ における CPK 上昇の発症リスク評価

(A) 組み入れた 9 試験における CPK 上昇発症リスク評価、(B) 標準投与量以上の群における CPK 上昇の発症リスク評価

3.6 筋痛症と横紋筋融解症に関する発症リスク

サブグループ解析で筋痛症と横紋筋融解症の発症リスクを検証したところ、筋痛症の発症リスクは、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群とダプトマイシン単独群で有意な差は認めなかった (OR = 1.89、95% CI 0.93–3.86、 $p = 0.08$ 、 $I^2 = 32\%$) (Fig. 14A)。横紋筋融解症の発症リスクは、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群が、ダプトマイシン単独の場合よりも有意に高かった (OR = 11.60、95% CI 1.81–74.37、 $p = 0.01$ 、 $I^2 = 0\%$) (Fig. 14B)。

(A)



(B)

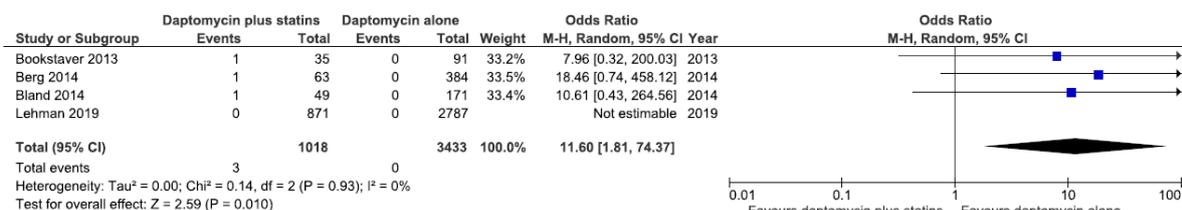


Fig. 14 筋痛症および横紋筋融解症に関する発症リスクの評価

(A) 筋痛症に関する発症リスクの評価、(B) 横紋筋融解症に関する発症リスクの評価

4. 考察

本研究はダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群における CPK 上昇の発症リスクをメタ解析により比較した初めての研究である。本研究では 16 報の観察研究から 18 歳以上の患者 6614 例を対象としてメタ解析を実施した。その結果、CPK 上昇の定義が CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ または $\geq 5\times\text{ULN}$ に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群よりも有意に CPK 上昇の発症リスクを上昇させた。また、CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ では、標準投与量および標準投与量以上においてもダプトマイシンとスタチン系薬の併用群は有意に CPK 上昇の発症リスクを上昇させた。このことから、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は投与量に関わらず CPK 値 $\geq 1\sim 3\times\text{ULN}$ の発症リスクを高めることが示された。標準投与量における CPK 値 $\geq 5\times\text{ULN}$ の発症リスクについては、Imai らの研究のみであったため、解析は行っていない。Imai らの報告では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群で 6.1%、ダプトマイシン単独群で 1.6% の CPK 上昇の発症率であり、OR = 4.09 (95% CI 1.55–10.81) とダプトマイシンとスタチン系薬の併用は有意に CPK 値 $\geq 5\times\text{ULN}$ (> 1000 IU/L) の発症リスクを上昇させた。Berg らは、筋痛症または CPK 上昇の定義を > 336 IU/L として標準用量で検証している²⁶⁾。この研究では、CPK 値 $\geq 5\times\text{ULN}$ の詳細は不明であるが、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用して筋痛症を認めた 3 例のうち、1 例で CPK 値 > 8000 IU/L の上昇を伴う横紋筋融解症を認めてダプトマイシンの投与

が中止に至ったことを報告している²⁶⁾。これらのことから、標準用量群でもスタチン系薬の併用は CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ の発症リスクになる可能性があるため、十分に注意する必要がある。

標準投与量以上では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独群よりも CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ の発症リスクを有意に上昇させた。Bhavnani らは CPK 値 $> 5 \times \text{ULN}$ を CPK 上昇の定義として、 $C_{\text{min}} \geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ で CPK 上昇の発症率が有意に高くなることを報告している²⁹⁾。この報告から、ダプトマイシンにおける CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ の発症には用量 (C_{min}) 依存性も影響していると考えられている。したがって、本研究結果において、標準投与量以上でダプトマイシンとスタチン系薬を併用するとダプトマイシン単独群よりも CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ の発症リスクが有意に高くなった要因の一つに、用量 (C_{min}) 依存性が影響していると考えられた。本研究結果では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシンの重篤な副作用である横紋筋融解症の有意なリスク因子となることも示した。横紋筋融解症として報告された 3 例の患者は、いずれもダプトマイシンを 4–6 mg/kg の標準用量で投与されていた。このように、ダプトマイシンは標準用量でもスタチン系薬の併用によって CPK 上昇ならびに横紋筋融解症が発現することもあり、適正使用に当たっては CPK 上昇のリスク因子について詳細に明らかにすべきである。また、ダプトマイシンの CPK 上昇に関する好発時期は、治療開始後から約 2 週間以内であることが報告されている^{28, 89)}。これらのことから、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用する患者は、用量にかかわらず、治療開始後 2 週間

以内は添付文書に基づいて週 2、3 回程度の頻度で CPK 値をモニタリングする必要があり¹⁰⁾、必要に応じてダプトマイシンとスタチン系薬の併用を避けるなどの対応が必要になると考えられた。

本研究にはいくつかの限界点が存在する。まず、本研究に組み入れた報告には無作為化比較試験 (RCTs) は含まれておらず、我々の結論は全て観察研究のデータに基づいて行った。本研究の目的はダプトマイシンとスタチン系薬の併用が安全性に及ぼす影響を評価することであるため、RCTs は存在しなかったと考えられる。また、本研究の解析では、安全性を評価した既報に基づいて非対照観察研究試験も組み入れた⁹⁰⁻⁹⁴⁾。そのため、本研究結果にはいくつかのバイアスや交絡因子が含まれている可能性がある。例えば、肥満を合併している患者が多くスタチン系薬を使用している可能性などがある。また、本研究ではダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子について、スタチン系薬以外の影響は考慮できていない。ダプトマイシンの CPK 上昇におけるリスク因子には、スタチン系薬の併用以外に抗ヒスタミン薬の併用、BMI \geq 30 kg/m²、アフリカ系アメリカ人などがあるが^{22, 27, 28)}、本研究ではこれらの影響は考慮できていない。さらに、本研究に組み入れたいくつかの試験は CPK 値を欠測した患者が多く除外されており、除外された患者数が記載されていなかった研究も存在した。これらについても本研究結果に影響を与えている可能性は否定できない。2 つ目に、本研究での投与量別の評価は中央値または平均値を用いているため、明確な投与量別の評価はできていない。加えて、

血中濃度との関連性は評価できていない。3つ目に、CPK 上昇を CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ と定義した試験を用いたメタ解析では、有意性は認めていないが、中程度の異質性が認められた ($I^2 = 48\%$ 、 $p = 0.06$)。しかし、本研究は保守的な解析であるランダム効果モデルを用いて解析している。したがって、CPK 上昇を CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ と定義した場合に、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用が有意なリスク因子であることは妥当であると考えられる。最後に本研究では、標準投与量における CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ への影響は評価できておらず、その影響については不明瞭である。

本章の結果より、CPK 上昇の定義が CPK 値 $\geq 1 \sim 3 \times \text{ULN}$ 、 $\geq 5 \times \text{ULN}$ に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独よりも有意に CPK 上昇の発症リスクを高めることが示された。また、CPK 値 $\geq 1 \sim 3 \times \text{ULN}$ では、標準投与量および標準投与量以上においてもダプトマイシンとスタチン系薬の併用群は CPK 上昇の発症リスクを有意に高めることが示された。さらに、投与量に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は横紋筋融解症の発症リスクを有意に上昇させることが示された。本研究結果から、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用する場合には、ダプトマイシンの用量に関わらず週に 2、3 回程度の頻回な CPK 値のモニタリングが必要であり、必要に応じてスタチン系薬の併用を避けるなどの対応を考慮する必要があると考えられた。一方で、本章では、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子について、他の影響は評価できていない。そこで、次章では他のリスク因子を含めた検証を行った。

【第3章】ダプトマイシンにおけるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子に関する検討と発症確率に関するリスク予測モデルの構築

1. 背景・目的

2章において、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独時と比べてCPK上昇ならびに横紋筋融解症で発症リスクの有意な上昇を認めた。また、2章での検証において、スタチン系薬の併用下では用量に関わらずCPKの上昇ならびに横紋筋融解症の発症の有意な増加を認めた。一方で、既報において、スタチン系薬の非併用下ではダプトマイシンによるCPK上昇は用量依存的と考えられている^{29, 30)}。Bhavnaniらはダプトマイシンの使用によるCPK上昇のブレイクポイントを検証し、C_{min}が24.3 µg/mLを超えるとそのリスクが上昇することを報告している²⁹⁾。また、山田らは20例を対象にCPK上昇のブレイクポイントを検証しており、19.5 µg/mLを超えるとそのリスクが増加すると報告している³⁰⁾。さらに、ダプトマイシンによるCPK上昇のリスク因子には、2章で検証したスタチン系薬以外に、抗ヒスタミン薬、BMI ≥ 30kg/m²、アフリカ系アメリカ人、横紋筋融解症の既往歴のある患者などが報告されている^{22, 28-30)}。一般的にダプトマイシンによるCPK上昇の副作用は可逆的であり、CPK上昇時は投与を中止することで改善することが報告されている⁹⁵⁾。添付文書では、CPK値 > 1000 IU/L (約5倍のULN) で筋障害を認める場合またはCPK値 > 2000 IU/L (約10倍のULN) の場合にはダプトマイシンの投与を中止することを推奨している¹⁰⁾。また、

CPK 値 > 1000 IU/L (約 5 倍の ULN) で筋障害を認めない場合には、CPK 値を頻回にモニタリングしながら、十分に注意して使用する必要がある¹¹⁾。特に、CPK 値 > 1000 IU/L は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) のグレード 3 以上に該当する重度の副作用であり、臨床現場では中止に至る場合もある。一方で、MRSA 菌血症の患者に対して安易にダプトマイシンの投与を中止した場合には血液培養の陰性化ならびに治療効果に影響を与えることが考えられる。以上のことから、血中濃度と他のリスク因子を含めた評価ならびに CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルを確立することは、ダプトマイシンの適正使用に繋がる可能性がある。しかし、これまでに、ダプトマイシンの血中濃度とその他のリスク因子が CPK 上昇に与える影響について、同時に検証した報告ならびにリスクを回避するための簡易的な予測指標はない。そこで、本研究では、血中濃度とその他のリスク因子がダプトマイシンによる CPK 上昇に与える影響を同時に評価することにより CPK 上昇のリスク因子を特定し、その結果に基づいて CPK 上昇の発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築することを目的とした。

2. 方法

2-1. 対象患者および試験手順

本研究は 300 床の二次救急病院である横浜総合病院において実施した単施設後ろ向き観察研究である。2017 年 1 月 1 日～2021 年 5 月 15 日に横浜総合病院においてダプトマイシンを 5 日以上投与された患者のうち、ダプトマイシンの投与前および投与中に CPK 値の測定が行われた患者を対象とした。ダプトマイシンの投与期間が 5 日未満、ダプトマイシンの投与前、投与中に CPK 値を測定していない患者は除外した。また、血清クレアチニン値 < 0.4 mg/dL の患者は Cockcroft–Gault 式による CL_{cr} 推算時に過大評価する危険性があるため除外した。

CPK 上昇の定義は、ダプトマイシン治療中の CPK ピーク値が > 1000 IU/L の場合として、CPK 非上昇群 (CPK 値 ≤ 1000 IU/L) または CPK 上昇群 (CPK 値 > 1000 IU/L) に分類した。ダプトマイシン投与前に CPK 値が施設の ULN 以上であった患者は、ダプトマイシン投与中に CPK 値が投与前の値から 1000 IU/L を超えた場合に CPK 上昇群に分類した。ダプトマイシンによる CPK 上昇の診断は、主治医および主治医から相談を受けた抗菌薬適正使用支援チームが協議して確定した。

2-2. 推定 C_{min} の評価

本研究では、CPK 非上昇群と CPK 上昇群について推定 C_{min} を比較した。C_{min} は、既報の PPK パラメータ^{14, 96)} と Phoenix Winnonlin™ (Certara, NJ, USA) を

用いて個々の患者の CL と Vd を算出した (Table 16、17)。

Table 16 非透析患者および透析患者におけるダプトマイシンの Cmin 推定に用いた

PPK パラメータ¹⁴⁾

PPK パラメータ
$CL_{DAP} \text{ (L/h)} = CL_R + 0.14 \times (BT - 37.2) \times y$ $CL_R = 0.807 + 0.00514 \times (CLcr - 91.2)$
$Q \text{ (L/h)} = 3.46 + 0.0593 \times (BW - 75.1)$
$V1 \text{ (L)} = 4.8$
$V2 \text{ (L)} = [3.13 + 0.0458 \times (BW - 75.1)] \times 1.93$

CL_{DAP}, ダプトマイシンのクリアランス (L/h); BT, 体温 (°C); y, 女性は0.8、男性は1、透析患者は0.269; CL_R, ダプトマイシンの腎クリアランス (L/h); CL_{cr}, Cockcroft-Gault式から推算したクレアチニンクリアランス (mL/min); V1, 中央コンパートメントの分布容積 (L); V2, 末梢コンパートメントの分布容積 (L); BW, 体重 (kg); Q, コンパートメント間のクリアランス (mL/hr)

Table 17 持続的血液濾過透析患者におけるダプトマイシンの Cmin 推定に用いた PPK

パラメータ⁹⁶⁾

PPK パラメータ
$CL_{DAP} \text{ (L/h)} = CL_{NR} + CL_R + CL_{EC}$ $CL_R = 0.367 \times (CLcr / 49)$ $CL_{EC} = Q_{ef} \times Sc$
$V \text{ (L)} = 12.3$

CL_{DAP}, ダプトマイシンのクリアランス (L/h); CL_{NR}, 0.16; CL_{cr}, Cockcroft-Gault 式から推算したクレアチニンクリアランス (mL/min); CL_{EC}, 体外のクリアランス; Q_{ef}, 対外クリアランス = 1.2 L/h; Sc, ふるい係数 = 0.1; V, 中央コンパートメントの分布容積 (L)

2-3. CPK 上昇に関連するリスク因子の同定

年齢、性別、腎機能、BMI、体温、検査値、原疾患、病歴、併用薬、原因微生物、

ダプトマイシン投与量を電子診療録から抽出した。これらの因子と第3章 2-2 の方法

で算出した推定 Cmin を用いて単変量および多変量解析によって比較、検証することで、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子を同定した。なお、腎機能は、Cockcroft-Gault 式を用いて推定 CLcr を算出した。

2-4. リスク因子の組み合わせによる CPK 上昇率の評価

多変量解析で特定されたリスク因子ごとにダプトマイシンの CPK 上昇率を Cmin (CPK 値 >1000 IU/L のリスク因子として 24.3 µg/mL をカットオフ値で使用²⁹⁾) で評価した。また、多変量解析で特定された CPK 上昇のリスク因子の有無で患者を分類し、Kaplan-Meier 法を用いてダプトマイシンによる CPK 上昇の発症時期を含めて検証するとともに、各リスク因子群における Cmin の影響も比較した。さらに、Cmin 以外に特定されたリスク因子を持たない患者群において CPK 上昇に影響する Cmin のカットオフ値を ROC (Receiver-Operating Characteristic) 曲線による解析で推定した。

2-5. 統計解析

連続変数は平均値 ± 標準偏差または中央値 (四分位範囲) で、カテゴリー変数は数値 (%) で記述した。連続変数の群間統計比較は、正規性を考慮して、Student の t 検定または Tukey の多重比較検定を用いた。カテゴリー変数については、Fisher の正確検定を用いた。多変量解析は、単変量解析で $p < 0.10$ であった因子を用いてロジス

ティック回帰分析で行った。独立変数間で $r > 0.60$ を超える相関性を認めた場合には、多重共線性を考慮して p 値の低いリスク因子を組み込んだ。Kaplan-Meier 法では log-rank 検定を用いて、最も関連性の高いリスク因子の有無から、ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症時期を含めて評価した。ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症確率のリスクスコアとリスク予測モデルは、多変量解析の結果で特定されたリスク因子とダプトマイシンの Cmin に基づいて、ロジスティック回帰分析を用いて構築した。なお、Cmin は濃度依存性を考慮して、 < 10 、 $10 < 20$ 、 $20 < 30$ 、 $\geq 30 \mu\text{g/mL}$ に層別化した。さらに、既報の手法に従い⁹⁷⁻⁹⁹、ロジスティック回帰分析の偏回帰係数 (β) をもとに、 $\beta = 0.01-0.20$ をリスクスコア 1、 $\beta = 0.21-0.80$ をリスクスコア 2、 $\beta = 0.81-1.20$ をリスクスコア 3、 $\beta = 1.21-2.20$ をリスクスコア 4、 $\beta > 2.20$ をリスクスコア 5 に割り振った。基準となるカテゴリーには各変数のリスクスコア 0 を割り当てた。また、ロジスティック回帰モデル式 (CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデル式) を用いてダプトマイシンによる CPK 上昇の予測確率を算出し、既報に基づき^{100, 101}、低リスク群 ($< 10\%$)、中リスク群 ($10-25\%$)、高リスク群 ($> 25\%$) に分類した。ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルは、ROC 曲線解析から ROC 曲線下面積 (ROC-AUC) を算出して検証した。また、ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルの妥当性は Hosmer-Lemeshow 検定を用いて評価し、ダプトマイシンによる CPK 上昇の予測値

と観測値の妥当性はキャリブレーションプロットを用いて比較した。キャリブレーションプロットの内部検証は、ブートストラップ法（1000回）を使用して妥当性を評価した。統計的有意性は $p < 0.05$ で判断した。3つ以上の群間における統計学的な検証で多重性を考慮できていない検定法を用いる場合には、Bonferroni補正を使用した。統計解析は、Excel 統計 2015（Social Survey Research Information Co., Ltd.）および R（version 4.0.2）を用いて実施した。

2-6. 倫理的配慮

本研究は、「ダプトマイシンによるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子に関する検討と予測ノモグラムの構築」として、横浜総合病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号: 202108）。なお、本研究はオプトアウト方式によって同意を得た。

3. 結果

3-1. 患者特性および推定 Cmin の評価

対象期間中にダプトマイシンの投与を受けた患者は合計 295 例であり、198 例が組み入れ基準を満たした。198 例のうち 181 例 (91.4%) が CPK 非上昇群、17 例 (8.6%) が CPK 上昇群に分類された (Fig. 15)。平均年齢は CPK 上昇群で 70.1 ± 10.7 歳、CPK 非上昇群で 76.3 ± 13.2 歳であった ($p = 0.04$)。CLcr は CPK 上昇群で 25.8 ± 22.5 、CPK 非上昇群で 43.9 ± 30.0 mL/min ($p = 0.005$) であった。CPK 上昇群および CPK 非上昇群におけるダプトマイシンの平均投与量はそれぞれ 6.1 ± 2.3 mg/kg/日と 6.4 ± 1.9 mg/kg/日 ($p = 0.90$) であり、ピーク CPK 値の中央値は 73 IU/L (39–183 IU/L) と 1882 IU/L (1542–3582 IU/L) であった。Cmin は CPK 上昇群が CPK 非上昇群よりも有意に高かった (19.7 ± 9.9 μ g/mL vs. 11.5 ± 7.0 μ g/mL, $p < 0.001$, Fig. 16)。

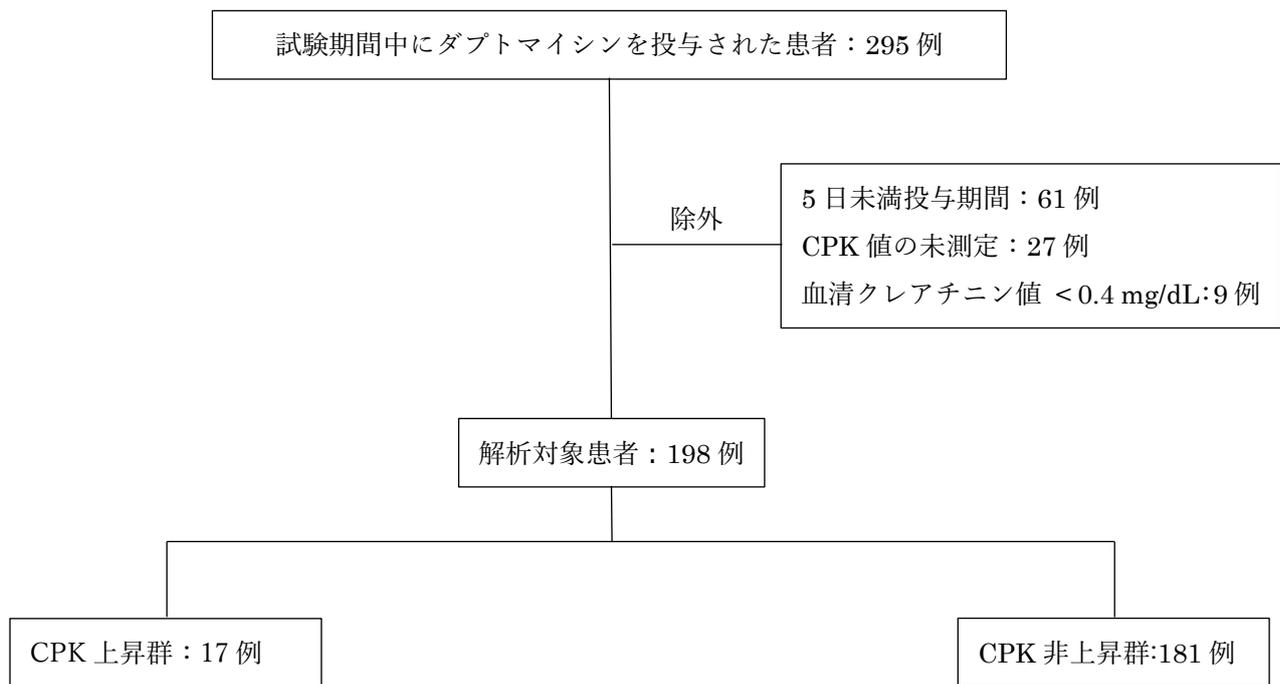


Fig. 15 本研究における対象患者

クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇群は以下の 1 または 2 に該当する患者を組み入れた：

1. ダプトマイシン投与前 CPK 値が正常範囲の患者；投与中の CPK ピーク値が > 1000 IU/L の場合
2. ダプトマイシン投与前 CPK 値が正常以上の患者；投与中の CPK ピーク値が投与前のベースラインから > 1000 IU/L 上昇した場合

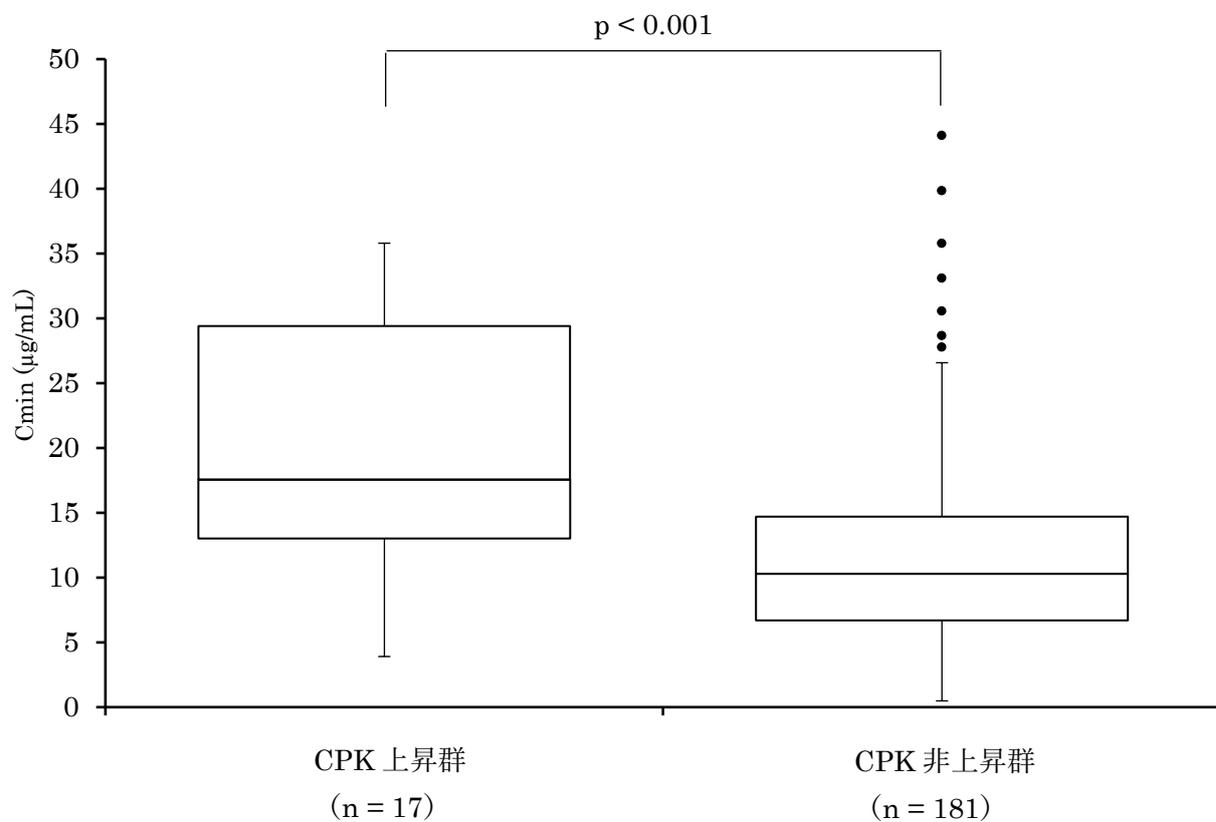


Fig. 16 CPK 上昇群と非上昇群におけるトラフ値 (Cmin) の比較

3-2. CPK 上昇に関連するリスク因子の同定

CPK 上昇のリスク因子の評価に関する単変量解析および多変量解析の結果を Table 18 に示す。単変量解析では、CPK 上昇群は非上昇群に比べて、CLcr < 50 mL/min、手術部位感染症の割合が高い傾向にあった。CLcr < 30 mL/min、急性腎障害、脂質異常症、血液透析（持続的血液濾過透析を含む）の患者、スタチン系薬、抗ヒスタミン薬、鎮静薬、カテコールアミン製剤の併用率、Cmin \geq 24.3 μ g/mL の割合は、CPK 上昇群で非上昇群に比べ有意に高率であった。多変量解析の結果、スタチン系薬併用（OR = 4.24、95% CI 1.09–16.52、p = 0.04）および抗ヒスタミン薬併用（OR = 5.13、95% CI 1.22–21.62、p = 0.03）がダプトマイシンによる CPK 上昇の有意なリスク因子として同定された。Cmin \geq 24.3 μ g/mL（OR = 6.12、95% CI 0.97–38.53、p = 0.05）は CPK 上昇に影響する可能性のある因子であったが、統計的に有意な差はなかった。

Table 18 ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子の探索（単変量解析および多

変量解析）

項目	単変量解析			多変量解析		
	CPK 上昇群 (n = 17)	CPK 非上昇群 (n = 181)	P 値	補正オッズ比	95%信頼区間	P 値
患者背景						
年齢（歳）（平均 ± SD）	70.1 ± 10.7	76.3 ± 13.2	0.04			
年齢 ≥75 歳（n, %）	7 (41.2)	114 (63.0)	0.12			
性別（男性）（n, %）	12 (70.6)	107 (59.1)	0.44			
BMI < 18.5 kg/m ² （n, %）	5 (29.4)	53 (29.3)	1.00			
BMI ≥ 25.0 kg/m ² （n, %）	5 (29.4)	38 (21.0)	0.54			
BMI ≥ 30.0 kg/m ² （n, %）	1 (5.9)	10 (5.5)	1.00			
CLcr（mL/min; 平均値 ± SD）	25.8 ± 22.5	43.9 ± 30.0	0.01			
CLcr < 50 mL/min（n, %）	15 (88.2)	117 (64.6)	0.06	2.97	0.43–20.35	0.27
CLcr < 30 mL/min（n, %）	11 (64.7)	69 (38.1)	0.04	0.44	0.05–3.96	0.46
体温（平均値± SD）	37.5 ± 1.0	37.2 ± 0.8	0.29			
体温 ≥ 37.5°C（n, %）	8 (47.1)	63 (34.8)	0.43			
血清アルブミン ≤ 2.5 g/dL （n, %）	11 (58.8)	103 (56.9)	0.61			
BUN ≥ 25 mg/dL（n, %）	10 (64.7)	76 (42.0)	0.21			
急性腎障害（n, %）	7 (41.2)	27 (14.9)	0.01	1.40	0.25–7.86	0.70
原疾患						
カテーテル関連血流感染症 （n, %）	1 (5.9)	53 (29.3)	0.05	0.27	0.02–3.27	0.30
糖尿病性足部感染症（n, %）	6 (35.3)	47 (26.0)	0.40			
骨髄炎（n, %）	0 (0.0)	9 (5.0)	1.00			
手術部位感染症（n, %）	4 (23.5)	15 (8.3)	0.06	2.17	0.32–14.93	0.43
感染性心内膜炎（n, %）	1 (5.9)	3 (1.7)	0.30			
皮膚軟部組織感染症（n, %）	3 (17.6)	25 (13.8)	0.71			
発熱性好中球減少症（n, %）	0 (0.0)	4 (2.2)	1.00			
尿路感染症（n, %）	1 (5.9)	10 (5.5)	1.00			

Table 18 (続き) ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子の探索 (単変量解析

および多変量解析)

項目	単変量解析			多変量解析		
	CPK 上昇群 (n=17)	CPK 非上昇群 (n=181)	P 値	補正オッズ比	95%信頼区間	P 値
既往歴						
高血圧 (n, %)	9 (52.9)	87 (48.1)	0.80			
糖尿病 (n, %)	9 (52.9)	74 (40.9)	0.44			
脂質異常症 (n, %)	7 (41.2)	58 (32.0)	0.43			
高尿酸血症 (n, %)	0 (0.0)	14 (7.7)	0.62			
心不全 (n, %)	3 (17.6)	29 (16.0)	0.74			
肝障害 (n, %)	0 (0.0)	7 (3.9)	1.00			
慢性腎臓病 (n, %)	12 (70.6)	114 (63.0)	0.61			
透析 (CHDF を含む) (n, %)	9 (52.9)	29 (16.0)	0.001	2.93	0.41–20.72	0.28
がん (n, %)	0 (0.0)	17 (9.4)	0.37			
併用薬						
スタチン系薬 (n, %)	8 (47.1)	31 (17.1)	0.007	4.24	1.09–16.52	0.04
プロトンポンプ阻害薬 (n, %)	8 (47.1)	88 (48.6)	1.00			
抗血小板薬 (n, %)	8 (47.1)	51 (28.2)	0.16			
抗ヒスタミン薬 (n, %)	6 (35.3)	27 (14.9)	0.04	5.13	1.22–21.62	0.03
ビグアナイド系薬 (n, %)	1 (5.9)	7 (3.9)	0.52			
プレガバリン/ミロガバリン (n, %)	1 (5.9)	13 (7.2)	1.00			
トラマドール (n, %)	1 (5.9)	15 (8.3)	1.00			
SSRI/SNRI (n, %)	0 (0.0)	11 (6.1)	0.60			
抗精神病薬 (n, %)	1 (5.9)	8 (4.4)	0.56			
ベンゾジアゼピン系薬 (n, %)	2 (11.8)	26 (14.4)	1.00			
オピオイド受容体拮抗薬 (n, %)	2 (11.8)	3 (1.7)	0.06	9.69	0.78–120.66	0.08
β ブロッカー (n, %)	4 (23.5)	21 (11.6)	0.24			
利尿薬 (n, %)	4 (23.5)	34 (18.8)	0.75			
トルバプタン (n, %)	2 (11.8)	15 (8.3)	0.64			
ナルフラフィン (n, %)	1 (5.9)	7 (3.9)	0.52			
抗アルドステロン薬 (n, %)	2 (11.8)	15 (8.3)	0.64			

Table 18 (続き) ダブトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子の探索 (単変量解析お

よび多変量解析)

項目	単変量解析			多変量解析		
	CPK 上昇群 (n=17)	CPK 非上昇群 (n=181)	P 値	補正オッズ比	95%信頼区間	P 値
併用薬 (続き)						
トロンボモジュリン (n, %)	0 (0.0)	6 (3.3)	1.00			
鎮静薬 (n, %)	3 (17.6)	1 (0.6)	0.002	6.67	0.14–325.85	0.34
カテコラミン製剤 (n, %)	5 (29.4)	19 (10.5)	0.04	1.28	0.15–10.70	0.82
原因微生物						
MRSA (n, %)	8 (47.1)	57 (31.5)	0.28			
MSSA (n, %)	2 (11.8)	14 (7.7)	0.63			
MRCNS (n, %)	0 (0.0)	26 (14.4)	0.14			
<i>Streptococcus</i> spp. (n, %)	1 (5.9)	14 (7.7)	1.00			
<i>Enterococcus</i> spp. (n, %)	3 (17.6)	16 (8.8)	0.21			
<i>Corynebacterium</i> spp. (n, %)	0 (0.0)	20 (11.0)	0.23			
<i>Escherichia coli</i> (n, %)	2 (11.8)	13 (7.2)	0.62			
<i>Klebsiella</i> spp. (n, %)	0 (0.0)	8 (4.4)	1.00			
<i>Enterobacter</i> spp. (n, %)	1 (5.9)	2 (1.1)	0.24			
<i>Citrobacter</i> spp. (n, %)	0 (0.0)	3 (1.7)	1.00			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	1 (5.9)	5 (2.8)	0.42			
<i>Candida</i> spp. (n, %)	0 (0.0)	5 (2.8)	1.00			
投与量/血中濃度						
投与量 (mg/kg/day; 平均値 ± SD)	6.1 ± 2.3	6.4 ± 1.9	0.90			
投与量 > 6 mg/kg (n, %)	14 (82.4)	154 (85.1)	0.73			
投与量 > 6 mg/kg/day (n, %)	9 (52.9)	126 (69.6)	0.18			
Cmin (µg/mL; 平均値 ± SD)	19.7 ± 9.9	11.5 ± 7.0	< 0.001			
Cmin ≥ 24.3 µg/mL (n, %)	6 (35.3)	9 (5.0)	< 0.001	6.12	0.97–38.53	0.05

CPK, クレアチンホスホキナーゼ; SD, 標準偏差; BMI, Body mass index; CLcr, クレアチニンクリアランス (Cockcroft–Gault 式を用いて推算); BUN, 尿素窒素; CHDF, 血液持続濾過透析; SSRI, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬; SNRI, 選択的セロトニンノルアドレナリン取り込み阻害薬; MRSA, methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus*; MRCNS: methicillin - sensitive coagulase-negative staphylococci; Cmin, ダブトマイシンの総濃度トラフ値

3-3. リスク因子の組み合わせによる CPK 上昇率の評価

リスク因子として特定されたスタチン系薬と抗ヒスタミン薬の併用の有無別におけるダプトマイシンの CPK 上昇の発症率を Table 19 および 20 に示す。ダプトマイシンとスタチン系薬または抗ヒスタミン系薬の併用例はいずれもダプトマイシンによる CPK 上昇の発症率が高い傾向にあり、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬を併用した場合は発症率が 50% と高率であった。さらにダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬の併用群 (n = 6)、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群 (n = 33)、ダプトマイシンと抗ヒスタミン薬の併用群 (n = 27)、およびリスク因子を持たない群 (リスク因子薬非併用群、n = 132) に群分けし、解析を実施したダプトマイシンによる CPK 上昇の累積発症率を Fig. 17 に示す。Kaplan-Meier 法による解析の結果、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬の併用群はリスク因子薬非併用群に比べて有意に早期から CPK 上昇を認めた ($p < 0.001$, Fig. 17)。また、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はリスク因子薬非併用群に比べて CPK 上昇を認めたが、Bonferroni 補正 ($p < 0.0083$ で有意差ありと判断) では有意な差を認めなかった ($p = 0.03$, Fig. 17)。一方で、Cmin をこの 4 群間で比較したが、有意差は認めなかった。(Fig. 18)。ROC 曲線に基づいて算出した、リスク因子薬非併用群でのダプトマイシンによる CPK 上昇のリスクとなる Cmin のカットオフは 22.4 $\mu\text{g/mL}$ であった ($p < 0.001$, Fig. 19)。

Table 19 スタチン系薬併用患者における CPK 上昇の内訳

	トランプ値 ($\mu\text{g/mL}$)	患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)	抗ヒスタミン薬の併用あり			抗ヒスタミン薬の併用なし		
					患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)	患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)
スタチン系薬 (全体)	≥ 24.3	4	2	50.0	0	0	0.0	4	2	50.0
	< 24.3	35	6	17.1	6	3	50.0	29	3	10.3
アトルバスタチン	≥ 24.3	2	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0
	< 24.3	14	3	21.4	3	2	66.7	11	1	9.1
ロスバスタチン	≥ 24.3	2	2	100.0	0	0	0.0	2	2	100.0
	< 24.3	14	2	14.3	2	1	50.0	12	1	8.3
ピタバスタチン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	7	1	14.3	1	0	0.0	6	1	16.7

Table 20 抗ヒスタミン薬併用患者におけるCPK上昇の内訳

	トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)	スタチン系薬の併用あり			スタチン系薬の併用なし		
					患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)	患者数	CPK 上昇例	発症率 (%)
抗ヒスタミン薬 (全体)	≥ 24.3	1	1	100.0	0	0	0.0	1	1	100.0
	< 24.3	32	5	15.6	6	3	50.0	26	2	7.7
ファモチジン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	12	2	16.7	3	2	66.7	9	0	0.0
クロルフェニラミン	≥ 24.3	1	1	100.0	0	0	0.0	1	1	100.0
	< 24.3	4	0	0.0	0	0	0.0	4	0	0.0
フェキソフェナジン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	5	1	20.0	1	0	0.0	4	1	25.0
ヒドロキシジン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	4	2	50.0	1	1	100.0	3	1	33.3
オロパタジン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	2	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0
エピナスチン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	2	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0
ベポタスチン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	1	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0
ビラスチン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	1	0	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0
ヒスタリジン	≥ 24.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	< 24.3	1	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0

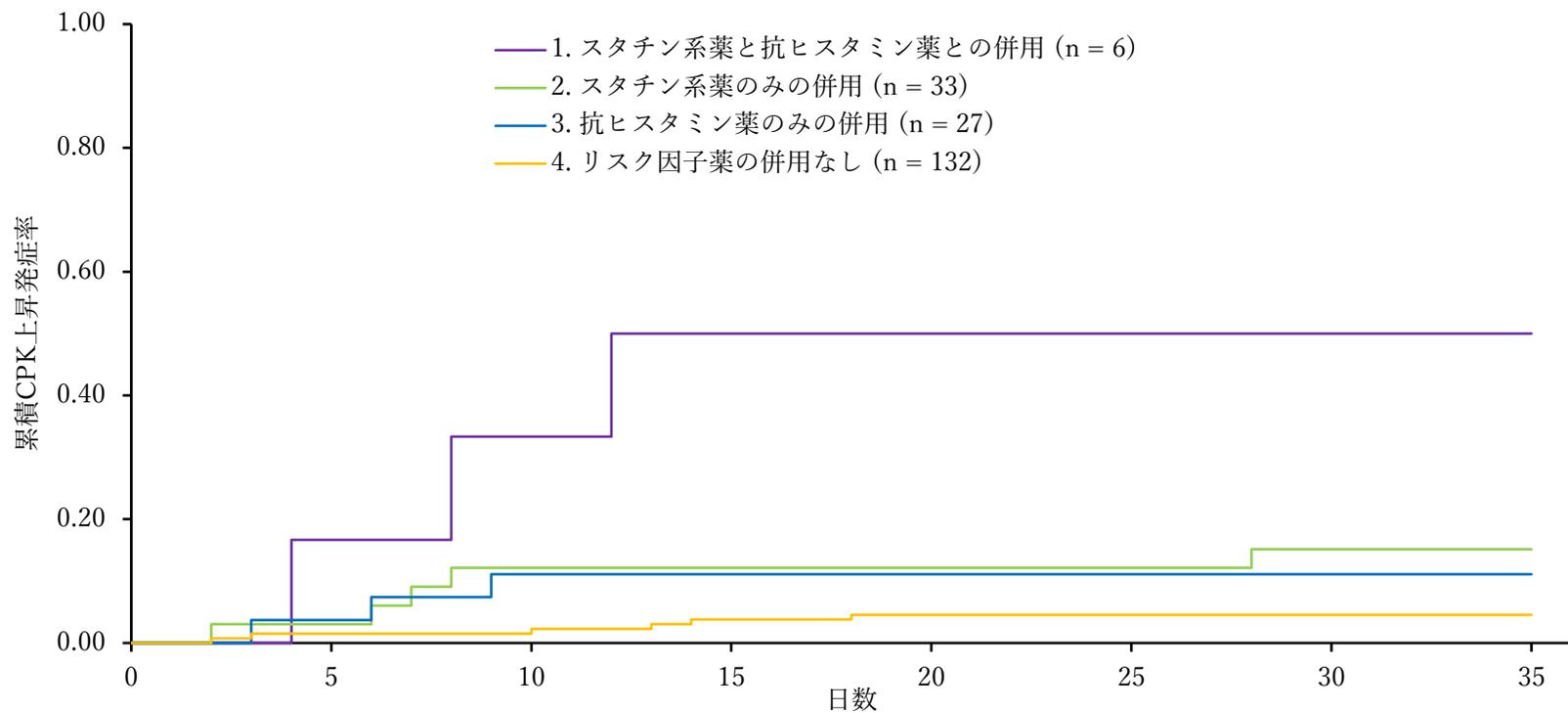


Fig. 17 リスク因子薬併用の有無におけるダプトマイシンの累積 CPK 上昇発症率

Log-rank 検定と Bonferroni 補正による p 値 ($p < 0.0083$ で有意差あり) は次の通りであった。1 vs. 2, $p = 0.048$; 1 vs. 3, $p = 0.03$; 1 vs. 4, $p < 0.001$; 2 vs. 3, $p = 0.66$; 2 vs. 4, $p = 0.03$; 3 vs. 4, $p = 0.17$

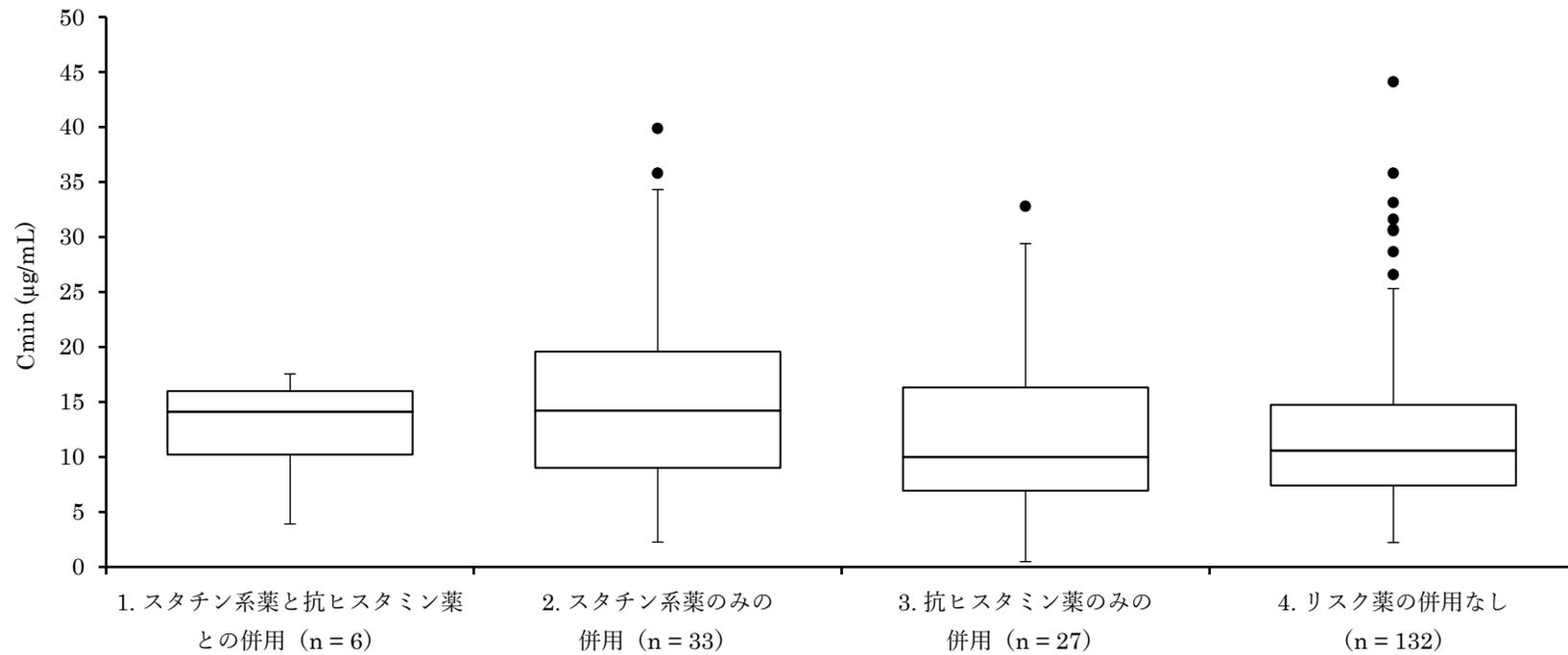


Fig. 18 リスク因子薬併用の有無におけるダプトマイシンの総濃度トラフ値 (Cmin) の比較

Tukey の多重比較検定による p 値は次の通りであった。1 vs. 2, $p = 0.77$; 1 vs. 3, $p = 1.00$; 1 vs. 4, $p = 1.00$; 2 vs. 3, $p = 0.35$; 2 vs. 4, $p = 0.08$; 3 vs. 4, $p = 1.00$ 。

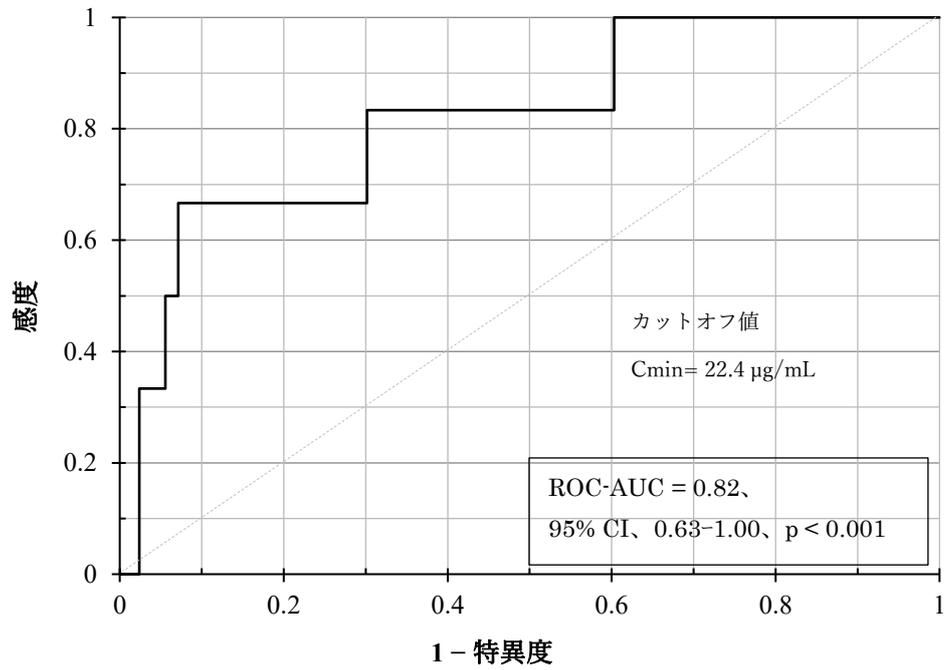


Fig. 19 CPK 上昇のリスク因子薬を併用していない患者における ROC 曲線解析

3-4. CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルの構築とその精度の検証

ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子として特定されたスタチン系薬、抗ヒスタミン薬の併用、Cmin に基づくロジスティック回帰分析の結果を Table 21 に示す。β に基づくリスクスコアは、スタチン系薬が 4 点、抗ヒスタミン薬が 4 点、Cmin < 10 μg/mL が 0 点、10–< 20 μg/mL が 2 点、20–< 30 μg/mL が 5 点、≥ 30μg/mL が 5 点であった。ロジスティック回帰モデルに基づき、ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルは式 8 および 9 のように構築された。

式 8 : $\text{logit}(P) = -4.33 + 1.49 \times \text{スタチン系薬} + 1.73 \times \text{抗ヒスタミン薬} + \beta (\text{Cmin の } \beta \text{ に基づく})$

ただし、スタチン系薬の併用ありは 1、併用なしは 0、抗ヒスタミン薬の併用ありは 1、併用なしは 0 を組み入れる。

式 9 : $\text{CPK 上昇の発症確率} = \frac{\exp(\text{logit}(P))}{1 + \exp(\text{logit}(P))}$

予測値と実測値に基づくリスクスコア別の CPK 上昇の発症確率を Fig. 20 に示す。リスクスコア 0–4 点が低リスク (CPK 上昇の発症確率 < 10%)、リスクスコア 5–6 点が中リスク (CPK 上昇の発症確率 10%–< 25%)、リスクスコア 8 点以上は高リスク (CPK 上昇の発症確率 ≥ 25%) であった。

Table 21 ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子に基づくロジスティック回帰分析およびリスクスコア

因子	偏回帰係数 (β)	標準誤差	Waldχ ²	P 値	オッズ比	95%信頼区間	スコア
定数項	-4.33	0.72	35.65	< 0.001	0.013	0.003–0.045	
スタチン系薬	1.49	0.59	6.45	0.01	4.45	1.40–14.47	4
抗ヒスタミン薬	1.73	0.64	7.23	0.01	5.66	1.58–20.75	4
血中濃度 (Cmin)							
< 10 µg/mL					1.00 (reference)		0
10-< 20 µg/mL	0.76	0.76	1.01	0.31	2.14	0.51–10.95	2
20-< 30 µg/mL	2.67	0.84	10.02	0.002	14.48	2.90–87.13	5
≥ 30 µg/mL	3.20	1.03	9.63	0.002	24.64	3.21–204.53	5

スコア： β = 0.01–0.20; 1, β = 0.21–0.80; 2, β = 0.81–1.20; 3, β = 1.21–2.20; 4, β > 2.20; 5

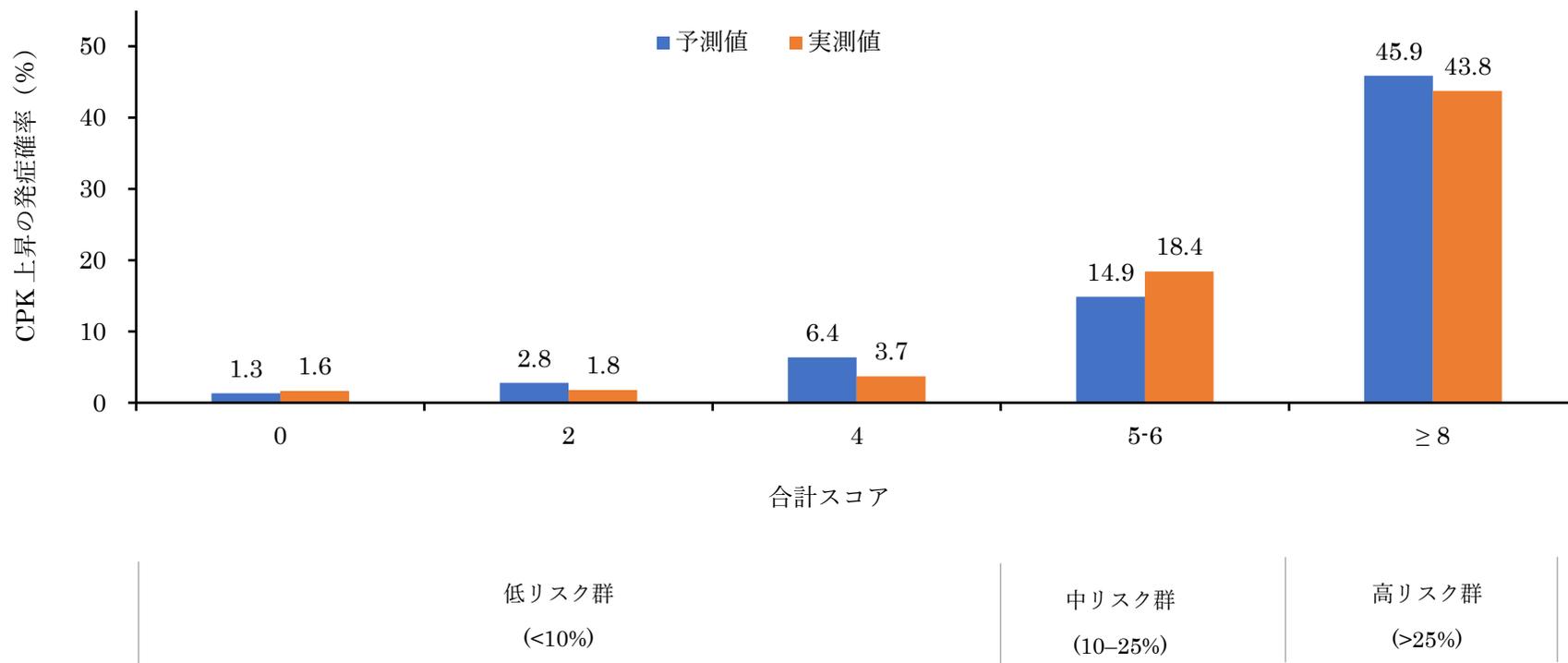


Fig. 20 合計スコア別の CPK 上昇発症確率

CPK 上昇の予測値は各スコアの平均値で算出

ROC 曲線およびキャリブレーションプロットを用いたダプトマイシンの CPK 上昇に関する発症確率について、リスク予測モデルの精度の検証を Fig. 21 および 22 に示す。ROC-AUC は 0.85 (95% CI 0.74–0.95、 $p < 0.001$) であり、発症確率に関するリスク予測モデルは良好な適合性を示した (Fig. 21)。Hosmer-Lemeshow 検定の結果、 χ^2 統計量は 1.176 ($p = 0.997$) であった。キャリブレーションプロットでは、観測確率と予測確率の平均絶対誤差は 0.033 であり、発症確率に関するリスク予測モデルとブートストラップ法のプロットは類似していた (Fig. 22)。

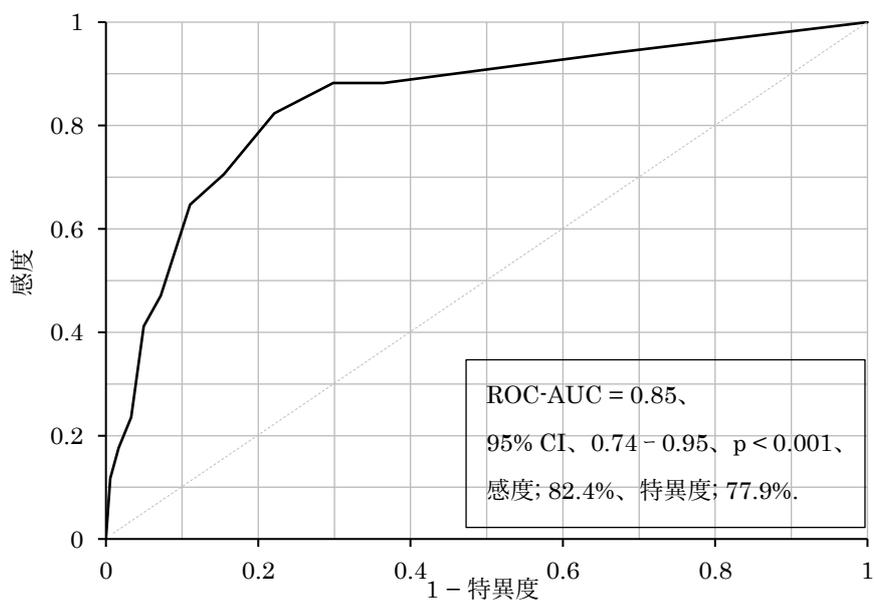


Fig. 21 ROC 曲線を用いた発症確率に関する予測モデルの妥当性に関する評価

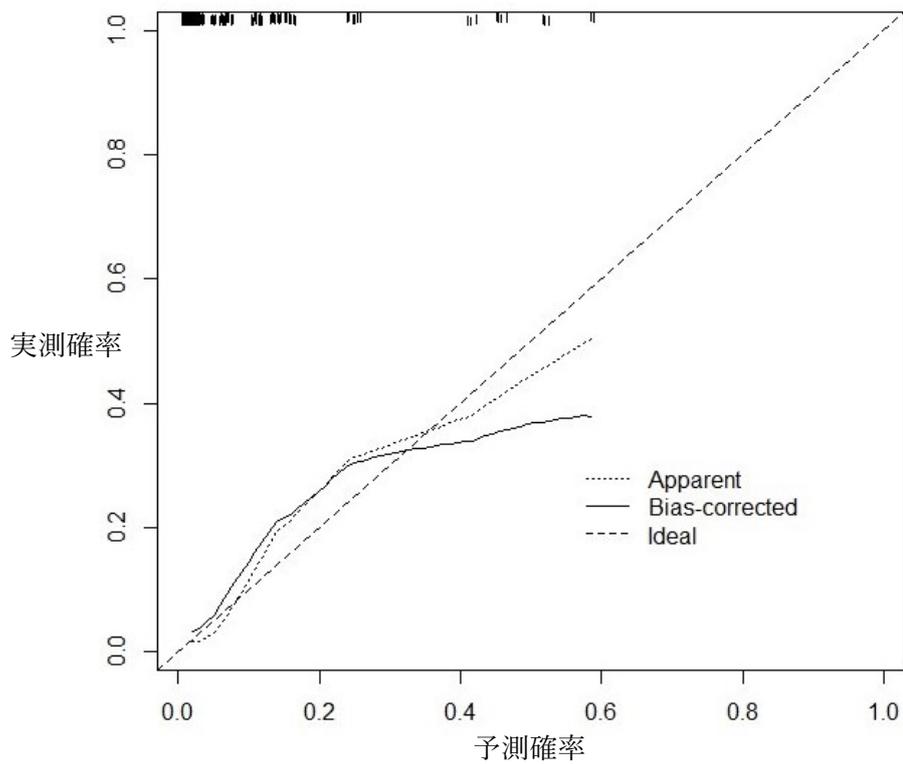


Fig. 22 キャリブレーションによる発症確率予測モデルの評価

理想線は“ideal ($y=x$)”で示した。予測モデルにおける観測確率と予測確率の関係性は細かな縦線の“Apparent”で示した。1000回のブートストラップ反復の後、バイアス補正されたプロットは実線の“Bias-corrected”で示した。予測確率と実測確率における平均絶対誤差=0.033であった。

4. 考察

ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスクとして、先行研究では Cmin、スタチン系薬の併用、抗ヒスタミン薬の併用、BMI \geq 30 kg/m²、アフリカ系アメリカ人、横紋筋融解症の既往などが特定されている^{22,27,28}。一方で、ダプトマイシンの CPK 上昇におけるリスク評価として、Cmin と他のリスク因子との影響を同時に評価した報告はなく、本研究が初めてである。ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症率は、CPK 上昇を \geq 1 \sim 3 \times ULN と定義した研究では 5–30%^{25,30,67,70-75,77,102}、CPK 上昇を \geq 5 \times ULN または \geq 1000 IU/L と定義した研究では 3–10%であり^{24,27-29,73,76,102}、本研究結果（8.6%）と同程度であった。ダプトマイシンの投与量が \geq 8 mg の高用量の試験、または、腎障害患者の割合が高い試験では、CPK 上昇を発症する患者の割合が高いことが報告されている^{67,71,74,75}。本研究におけるダプトマイシンの平均投与量は CPK 上昇群で 6.1 mg/kg/day と標準投与量であったが、CLcr < 50 mL/min の患者の割合は約 90%であったことから、CPK 上昇群では腎機能正常患者の約 2 倍にダプトマイシンの血中濃度が上昇している可能性が考えられた¹⁴。Kaplan-Meier 法による解析の結果、CPK 上昇の好発時期はダプトマイシン投与開始から 5–10 日であることが明らかとなった。Lehman らは、CPK 値上昇の定義を CPK 値 > 1000 IU/L として CPK 上昇の好発時期を Kaplan-Meier 法で評価し、CPK 上昇を認めた患者の約 85%が 1 週間以内に発症したと報告している²⁸。本研究では、CPK 上昇群のうち、70.6%が 10 日以内に発症し

たことから、CPK 上昇の好発時期はダプトマイシン投与から 10 日以内と考えられた。

本研究では、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子として、スタチン系薬の併用と抗ヒスタミン薬の併用を特定した。また、統計的な有意差は認めなかったが、 $C_{min} \geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ もリスク因子であることが示唆された ($p = 0.05$)。本研究において CPK 上昇を予測する C_{min} のカットオフ値は、CPK 上昇に関連するリスク因子薬を併用していない患者において $22.4 \mu\text{g/mL}$ であり (Fig. 19)、既報で特定された $19.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $24.3 \mu\text{g/mL}$ と近似していた^{29,30)}。一方で、ダプトマイシンとスタチン系薬または抗ヒスタミン薬を併用した場合には、 $C_{min} < 24.3 \mu\text{g/mL}$ の患者でも CPK 上昇の発症率が高い傾向にあった (Table 19 および 20)。また、Kaplan-Meier 法の際に分類した 4 群間での検証では、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬を併用した患者において、これらのリスク因子薬を併用しなかった患者よりもダプトマイシンによる CPK 上昇の発症率が有意に高く、スタチン系薬または抗ヒスタミン薬とダプトマイシンを併用した患者よりも CPK 上昇の発症率が高い傾向を示した (Fig. 17)。さらに、ダプトマイシンとスタチン系薬のみを併用した患者は、リスク因子薬を併用しなかった患者に比べて、CPK 上昇の発症率が高い傾向にあった。以上の結果から、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用した場合またはスタチン系薬に加えて抗ヒスタミン薬を併用した場合は、 $C_{min} < 24.3 \mu\text{g/mL}$ においてもダプトマイシンによる CPK 上昇の発症率をより高めることが示唆された。一方で、Kaplan-Meier 法の際に分類した 4 群間に

おける検証では、ダプトマイシンと抗ヒスタミン薬の併用群は、リスク因子薬非併用群と比較して有意な差は認めなかった (Fig. 17)。この原因には、4群間で Cmin 値に統計学的に有意な差はないものの (Fig. 18)、その影響まで考慮できていないことが考えられた。しかし、ダプトマイシンと抗ヒスタミン薬のみの併用群は CPK 上昇の発症率が 11.1%であること (Table 20)、Cmin を 4 つに層別化してリスク因子のみで行った多変量解析で抗ヒスタミン薬は有意な CPK 上昇のリスク因子であったことから (Table 21)、抗ヒスタミン薬もダプトマイシンによる CPK 上昇の発症率を高めることが示唆された。

スタチン系薬による筋障害のリスク因子には、高齢者、女性、アジア人およびアフリカ系アメリカ人、チトクロム p450 阻害薬の使用などがある¹⁰³⁾。ダプトマイシンとスタチン系薬の併用における CPK 上昇のリスク因子を検討した研究では、アフリカ系アメリカ人がダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子として特定されており、スタチン系薬における CPK 上昇のリスク因子に関する知見と同様であった^{27, 28)}。Imai らによって評価された日本人患者を対象とした研究では、スタチン系薬の併用はダプトマイシンによる CPK 上昇の有意なリスク因子として特定されている²³⁾。また、我々の研究においても CPK 上昇を認めた 17 人の患者のうち 8 人が、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用していた。アジア人においてスタチン系薬による CPK 上昇の発症リスクが高くなる要因として、アジア人は欧米人よりもスタチン系薬の血中濃度が増加するこ

とが報告されている¹⁰⁴⁾。また、Birmingham らはアジア人でスタチン系薬の血中濃度が上昇する要因に *ABCG2* および *SLCO1B1* の遺伝多型が関与していること、具体的には小腸における排泄阻害ならびに肝臓における取り込み阻害によってスタチン系薬のバイオアベイラビリティが上昇し、ロスバスタチンやアトルバスタチンの AUC が白人と比べて 1.5-2.0 倍の上昇することを示している¹⁰⁵⁾。さらに、スタチン系薬の CPK 上昇には骨格筋細胞におけるミトコンドリアの機能障害が関与しており、コエンザイム Q10 の低下、酸化ストレスの上昇などが影響すると考えられている¹⁰⁶⁾。一方で、ダプトマイシンの CPK 上昇についても筋細胞におけるミトコンドリアの傷害が影響する可能性が日本の承認審査段階で示唆されている¹⁰⁷⁾。これらのことから、アジア人では、スタチン系薬の血中濃度上昇によって CPK 上昇の発症リスクが潜在的にあり、ダプトマイシンを併用した場合には CPK 上昇の発症リスクが高まる可能性が考えられた。

本研究では、抗ヒスタミン薬の併用もダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子であり、既報と同様の結果であった²²⁾。抗ヒスタミン薬は、過量投与の場合に CPK 上昇のリスクを高めること¹⁰⁸⁾、その機序として骨格筋の炎症が影響することが示唆されている¹⁰⁹⁾。本研究では、スタチン系薬および抗ヒスタミン薬を併用している患者でダプトマイシンの CPK 上昇が高率で発現した。ダプトマイシンの CPK 上昇を認めた患者で使用されていたスタチン系薬はアトルバスタチン、ロスバスタチンであり、それらに併用されていた抗ヒスタミン薬はファモチジン、ヒドロキシジンであった。このうち、

アトルバスタチン、ロスバスタチンは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の基質であり^{103,110}、ヒドロキシジンはOATPを阻害することが示唆されていることから¹¹¹、スタチン系薬の血中濃度または筋肉細胞への取り組み促進などに影響した可能性が考えられた。

本研究で構築したダプトマイシンによるCPK上昇の発症確率に関するリスク予測モデルは、ROC曲線解析によるROC-AUCおよび感度、特異度で良好な適合性を示した（Fig. 21）。また、キャリブレーションプロットでは、実測値と予測値の平均絶対誤差は0.033と小さく、発症確率に関するリスク予測モデルのプロットはブートストラップ法によるプロットと近似していた（Fig. 22）。さらに、各リスクスコアの評価では、リスク予測モデルに基づくCPK上昇の発症確率は実測におけるCPK上昇の発症率と同程度であった（Fig. 20）。これらの結果から、本研究で構築したダプトマイシンによるCPK上昇の発症確率に関するリスク予測モデルは高い精度が保たれたと考えられた。

発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを用いた評価では、ダプトマイシンによるCPK上昇のリスク因子として特定されたスタチン系薬と抗ヒスタミン薬に加えて、C_{min}は濃度依存性を考慮して、< 10、10–< 20、20–< 30、≥ 30 μg/mLに層別化して検証した（Table 21）。その結果、スタチン系薬または抗ヒスタミン薬を併用している患者でC_{min} < 20 μg/mLが予想される場合、または、これらの薬剤を併用せずにC_{min} ≥ 20 μg/mLが予想される場合には、リスクスコアが4–6点であり、低リス

ク（CPK 上昇の発症確率<10%）または中リスク（CPK 上昇の発症確率 10–25%）となることが明らかとなった（Table 21 および Fig. 20）。そのため、これらの患者では、定期的な CPK 値のモニタリングを行うことで副作用のマネジメントが可能になると考えられた。一方、Cmin にかかわらず、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬を併用した場合、または Cmin \geq 20 μ g/mL が予想され、ダプトマイシンとスタチン系薬または抗ヒスタミン薬のいずれかを併用した場合には、リスクスコア \geq 8 点となり、CPK 上昇の発症確率が約 50%になる可能性がある（Table 21 および Fig. 20）。したがって、ダプトマイシン投与時にスタチン系薬と抗ヒスタミン薬を併用することは一時的に避けるべきであることが示唆された。また、添付文書の投与量よりも高用量でダプトマイシンを使用する場合や腎障害のある患者では、Cmin \geq 20 μ g/mL となる可能性があるため、その場合はダプトマイシンとスタチン系薬または抗ヒスタミン薬の併用を一時的に避ける必要があると考えられた。ダプトマイシン投与中の CPK 上昇は可逆的であるが、CPK 値 > 1000 IU/L の場合は、CTCAE のグレード 3 以上に該当する重度の副作用である。そのため、筋障害の有無にかかわらずダプトマイシンの投与が中止される可能性がある。本研究では、CPK 上昇を認めた 17 例中 13 例（76.5%）でダプトマイシンが中止されていたが、後方視的研究のため、これらの患者における筋障害の有無は正確には評価できなかった。CPK 値が上昇した際にダプトマイシンを一時的に中止することまたは減量することは MRSA 感染症の治療に大きな影響を与える可能性

がある。そのため、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子を早期に評価することは MRSA 感染症治療において重要となる。これらのことから、本研究で構築したダプトマイシンによる CPK 上昇の発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルはダプトマイシンの適正使用を推進する上で有益であると考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、1 つ目に本研究では Cmin を実測値ではなく推定値として評価している。本研究の Cmin の推定には、Table 16 および 17 を用いたが、腎機能推定には CLcr を使用している。本研究での CLcr は酵素法に基づく血清クレアチニン値によって算出したため、既報の Jaffe 法^{14,96)}に比べて腎機能を過大評価した可能性がある。さらに、透析患者では、透析条件、ダイアライザー、透析膜の違いが結果に影響している可能性も考えられた。一方で、持続的血液濾過透析を施行された患者の体外クリアランスは、日本の基準に従って 1.2 L/h で設定したこと、ダプトマイシンは蛋白結合率が約 90% と高く、透析による除去はほとんどないこと、本研究において予測した CPK 上昇に影響する Cmin のカットオフ値は既報と同様であったことから、これらの影響は最小限であったと考えられた。また、本研究では Cmin を 4 群に分けて発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築しており、その影響が軽減されたことから、本研究結果は妥当であると考えられる。2 つ目に、本研究では Cmin を総濃度のみで評価した。ダプトマイシンは蛋白結合率の高い抗 MRSA 薬であり、血清アルブミン、BUN、FBG の影響によって fu が変化すること、その結果として

Cmin 値を過大評価または過小評価する可能性があることを第 1 章で明らかにしている¹¹²⁾。一方で、本研究はダプトマイシンの安全性評価を主題としており、発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築する際は 4 群に分けて検証していることから、fu の変化が本研究結果に与える影響は低いと考えられた。3 つ目に、本研究は後方視的な研究であり、CPK 上昇を伴う患者における筋障害の有無を評価することができなかった。最後に、本研究で構築した発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルは、臨床の間では検証されていない。

本章の結果より、スタチン系薬との併用、抗ヒスタミン薬との併用、 $C_{min} \geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ がダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子であることが示された。CPK 上昇の発症率は、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬を併用した患者では、リスク因子薬を併用せずにダプトマイシンを使用した患者よりも高く、早期から発症し、 $C_{min} < 24.3 \mu\text{g/mL}$ でも発症した。本章で構築した発症確率に関するリスクスコアとリスク予測モデルでは、 C_{min} 値に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬の 3 剤を併用した場合と $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ でスタチン系薬または抗ヒスタミン薬のいずれかをダプトマイシンと併用した場合の CPK 上昇の発症確率は約 50%であったことから、これらの条件下でダプトマイシンを使用する場合にはスタチン系薬、抗ヒスタミン薬との併用を回避する必要があると考えられた。以上のことから、本章で特定したダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子とその結果に基づき

構築した発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルはダプトマイシンの
適正使用に貢献できると考えられた。

総括

抗 MRSA 薬であるダプトマイシンは、診療ガイドラインにおいて MRSA 菌血症、感染性心内膜炎、骨髄炎、皮膚軟部組織感染症の第一選択薬に推奨されており、MRSA 感染症治療において重要な役割を担っている。しかしながら、高齢者における PK の情報は不足しており、スタチン系薬の併用がダプトマイシンの CPK 上昇に与える影響および CPK 上昇の発現を回避するための明確な発症予測モデルはないのが現状である。本研究では、高齢の非肥満 CKD 患者における PPK 解析から最適投与法を確立した。また、スタチン系薬の併用がダプトマイシンの CPK 上昇に与える影響を明らかにした。さらに、CPK 上昇を未然に回避するためのリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築した。今回得られた知見を要約し、以下に列記する。

1. 低アルブミン血症を伴う高齢者の非肥満の CKD 患者において、CLu の共変量に影響を与える因子は eGFR_{cys} と年齢であった。したがって、これらの患者に対する最適投与法は年齢および eGFR_{cys} によって調節する必要性が明らかになり、さらに一部の患者では、添付文書用量では不足することが示された。
2. ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独よりも有意に CPK 上昇の発症リスクを上昇させることが示された。また、ダプトマイシンの投与量に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は横紋筋融解症の発症リスクを有意に高めることが示された。

3. スタチン系薬との併用、抗ヒスタミン薬との併用、 $C_{min} \geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ は、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子であった。また、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬の 3 剤を併用した患者では早期から CPK 上昇の発症を認め、 $C_{min} < 24.3 \mu\text{g/mL}$ であっても高率で発症した。本章で構築した発症確率に関するリスクスコアとリスク予測モデルから、 C_{min} 値に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬の 3 剤を併用した場合または $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ でスタチン系薬または抗ヒスタミン薬のいずれかをダプトマイシンと併用した場合は高率で CPK 上昇を発症することが示された。

以上、本研究より、ダプトマイシンを高齢者に投与する場合には $eGFR_{cys}$ と年齢に基づいて投与量を設定する必要があることが明らかとなった。また、ダプトマイシンをスタチン系薬と併用する場合には、CPK 上昇の発症リスクおよび横紋筋融解症の発症リスクが有意に上昇することが示唆された。さらに、ダプトマイシンの CPK 上昇を未然に回避するための発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築した。今後は、高齢の CKD 患者における最適投与量のノモグラム、発症確率に関する CPK 上昇のリスクスコアおよびリスク予測モデルを実臨床で活用、検証して、ダプトマイシンの適正使用ならびに MRSA 感染症治療の最適化に繋げていきたいと考えている。

1. 主論文に関する原著論文

Samura M, Takada K, Yamamoto R, Ito H, Nagumo F, Uchida M, Kurata T, Koshioka S, Enoki Y, Taguchi K, Higashita R, Kunika N, Tanikawa K, Matsumoto K. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization based on unbound daptomycin concentration and cystatin C in nonobese elderly patients with hypoalbuminemia and chronic kidney disease. *Pharm Res.* 2021; 38: 1041-1055.

Samura M, Hirose N, Kurata T, Takada K, Nagumo F, Koshioka S, Ishii J, Uchida M, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Higashita R, Kunika N, Tanikawa K, Matsumoto K. Identification of risk factors for daptomycin-associated creatine phosphokinase elevation and development of a risk prediction model for incidence probability. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8: ofab568.

Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Koshioka S, Ishii J, Uchida M, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Tanikawa K, Matsumoto K. Incidence of elevated creatine phosphokinase between daptomycin alone and concomitant daptomycin and statins: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021. doi.org/10.1111/bcp.15172.

2. 参考論文（申請者が著者である、主論文に関する原著論文以外の論文）

佐村 優, 國島 広之, 倉田 武徳, 廣瀬 直樹, 石井 淳一, 腰岡 桜, 南雲 史雄, 山本 隼也, 國香 則文, 関根 寿一. 血液培養陽性例に対する薬剤師の早期介入体制の構築とその効果. *日化療会誌.* 2015; 63: 544-552.

佐村 優, 柳田 季洋, 廣瀬 直樹, 倉田 武徳, 石井 淳一, 南雲 史雄, 腰岡 桜, 内田 仁樹, 山本 隼也, 井上 純樹, 関根 寿一, 國香 則文, 國島 広之. 外来患者におけるキノロン系薬の使用量・使用期間と尿路系由来 *Escherichia coli* の levofloxacin 耐性率に関する検討. *臨床微生物.* 2017; 27: 149-157.

佐村 優, 廣瀬 直樹, 倉田 武徳, 石井 淳一, 南雲 史雄, 高田 啓介, 腰岡 桜, 内田 仁樹, 山本 隼也, 井上 純樹, 関根 寿一, 石田 明, 國香 則文, 國島 広

之. 薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動を通じた *Staphylococcus aureus* 菌血症に対する診療支援の有用性に関する検討. *日化療会誌*. 2018; 66: 587-599.

Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takada K, Koshioka S, Uchida M, Yamamoto S, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Ishida A, Sekine H, Kunika N, Kunishima H, Matsumoto K. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 272-279.

参考文献

1. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill, December 2014. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf], (2021年12月19日アクセス) .
2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020 (平成 28 年 4 月 5 日) [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>], (2021年12月19日アクセス) .
3. 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス. *感染症誌*. 2017;91:709-46.
4. 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト (第 3 版) . 東京, 日本化学療法学会, 2020.
5. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン 2019 [<https://www.pmda.go.jp/files/000229625.pdf>], (2022年1月3日アクセス) .
6. PK/PD 検討委員会. 抗菌薬の PK/PD ガイドライン (平成 27 年 12 月 25 日付け薬生審査発 1225 第 10 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知) . ㊦

化療会誌. 2016;64:139-51.

7. 総務省. 「国勢調査」及び「人口推計」、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成 24 年 1 月推計）：出生中位・死亡中位推計」（各年 10 月 1 日現在人口） [<https://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/gh2401.pdf>], (2021 年 12 月 19 日アクセス) .
8. Matsumoto T, et al. Practical guidelines for the management and treatment of infections caused by MRSA, 2019 Edition. Tokyo, Japan: Japanese society of chemotherapy / The Japanese association for infectious diseases 2019.
9. van Hal SJ, et al. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:362-86.
10. MSD 株式会社. キュビシン®静注用 350mg 添付文書(2020 年 12 月改訂、第一版) [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6119402D1021_1_10/], (2021 年 12 月 19 日アクセス) .
11. MSD 株式会社. キュビシン静注用 350mg インタビューフォーム (2020 年 12 月改訂、第 8 版) [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6119402D1021_1_10/], (2021 年 12 月 19 日アクセス) .
12. Safdar N, et al. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:63-8.
13. Falcone M, 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. Dvorchik B, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2799-807.
 15. Chaves RL, et al. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:200-10.
 16. Cojutti PG, et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2342-50.
 17. Butterfield-Cowper JM, et al. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* 2018;38:981-5.
 18. Gregoire N, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:117-25.
 19. Huang SM, et al. Atkinson Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology. Fourth ed. Burlington, USA: Academic press; 2021. pp481-3.
 20. 今井圓裕. 高齢者の慢性腎臓病 (CKD) . *日老医誌.* 2014;51:385–400.
 21. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA /ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082-e143.
 22. Dare RK, et al. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1356-63.

23. Imai S, et al. Factors affecting creatine phosphokinase elevation during daptomycin therapy using combination of machine learning and conventional methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2021. doi: 10.1111/bcp.15063.
24. Parra-Ruiz J, et al. Safety analysis of high dose (>6 mg/kg/day) daptomycin in patients with concomitant statin therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:1771-4.
25. McConnell HL, et al. Effect of Concomitant 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitor Therapy on Creatine Phosphokinase Levels and Mortality Among Patients Receiving Daptomycin: Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2014;3:225-33.
26. Berg ML, et al. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48:320-7.
27. Bland CM, et al. Musculoskeletal safety outcomes of patients receiving daptomycin with HMG-CoA reductase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5726-31.
28. Lehman B, et al. A Retrospective Multisite Case-Control Series of Concomitant Use of Daptomycin and Statins and the Effect on Creatine Phosphokinase. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz444.
29. Bhavnani SM, et al. 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.
30. Yamada T, et al. Observational study to determine the optimal dose of daptomycin based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother*. 2020;26:379-84.

31. Bhavnani SM, et al. Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:1600-7.
32. Liu C, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-55.
33. Brown NM, et al. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): updated guidelines from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1377-8.
34. Dvorchik BH, et al. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:48-56.
35. Chin PK, et al. The performances of the Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease study and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in predicting gentamicin clearance. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:546-57.
36. Benson JM. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31:609-17.
37. Dowling TC, et al. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy.* 2013;33:912-21.
38. Fliser D, et al. Serum Cystatin C Concentration as a Marker of Renal Dysfunction in the Elderly. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001;37:79-83.

39. Yamada M, et al. Does the COVID-19 pandemic robustly influence the incidence of frailty? *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21:754-5.
40. 飯島勝矢. フレイル健診 COVID-19 流行の影響と対策:「コロナフレイル」への警鐘. *日老医誌.* 2021;58:228-34.
41. Roshanravan B, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:912-21.
42. Wang M, et al. Frailty and the risk of kidney function decline in the elderly population: the Rugao Longevity and Ageing Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:2274-81.
43. Yu MD, et al. Relationship between chronic kidney disease and sarcopenia. *Sci Rep.* 2021;11:20523.
44. Kusunoki H, et al. Relationships between cystatin C- and creatinine-based eGFR in Japanese rural community- dwelling older adults with sarcopenia. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:231-9.
45. Cockcroft DW, et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
46. Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:982-92.
47. Horio M, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:197-203.
48. Du Bois D, et al. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5:303-11; discussion 12-3.
49. Yano R, et al. Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using

- serum albumin concentrations. *Ther Drug Monit.* 2007;29:399-403.
50. Di Paolo A, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:250-5.
 51. Chen YC, et al. Estimation of safe and effective dose of vancomycin in MRSA-infected patients using serum cystatin C concentrations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:161-9.
 52. Tanaka A, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:778-82.
 53. Okamoto G, et al. Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem.* 2007;40:485-90.
 54. Tanaka A, et al. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit.* 2007;29:261-4.
 55. Kasai H, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function. *J Infect Chemother.* 2018;24:284-91.
 56. Hermida J, et al. Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin. *Ther Drug Monit.* 2006;28:326-31.
 57. Otsuka T, et al. Evaluation of the clinical application of cystatin C, a new marker of the glomerular filtration rate, for the initial dose-setting of arbekacin. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:227-35.

58. Tan SJ, et al. Population Pharmacokinetic Study of Ceftriaxone in Elderly Patients, Using Cystatin C-Based Estimates of Renal Function To Account for Frailty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64.
59. Dvorchik B, et al. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in young and geriatric volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:612-20.
60. Roberts JA, et al. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37:840-51; quiz 59.
61. Enokiya T, et al. Changes in the pharmacokinetics of teicoplanin in patients with hyperglycaemic hypoalbuminaemia: Impact of albumin glycosylation on the binding of teicoplanin to albumin. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:164-8.
62. Klammt S, et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2377-83.
63. Moise PA, et al. Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant beta-lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1192-200.
64. Falcone M, et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1568-76.
65. Kullar R, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2921-6.
66. Crompton JA, et al. Safety and Efficacy of Daptomycin in the Treatment of

- Osteomyelitis: Results from the CORE® Registry. *Journal of Chemotherapy*. 2009;21:414-20.
67. Seaton RA, et al. Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin((R)) Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther*. 2015;32:1192-205.
68. Kato H, et al. Clinical effectiveness of daptomycin loading dose in patients infected with Gram-positive pathogens. *J Infect Chemother*. 2017;23:161-4.
69. Kato H, et al. Retrospective study on clinical efficacy and safety for daptomycin intermittent doses with or without loading dose in renal failure patients. *J Infect Chemother*. 2020;26:215-24.
70. Fowler VG, Jr., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
71. Lai CC, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:66.
72. Katz DE, 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.
73. Seaton RA, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1642-9.
74. Byren I, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision

- arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5626-32.
75. Carugati M, 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.
76. Casapao AM, et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4190-6.
77. Aikawa N, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections. *J Infect Chemother.* 2013;19:447-55.
78. Yamada T, et al. Risk of muscle toxicity events for daptomycin with and without statins: Analysis of the Japanese Adverse Event Report database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;129:268-72.
79. Kim SY, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:408-14.
80. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8.
81. Durante-Mangoni E, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012;54:347-54.
82. Jugun K, et al. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop.* 2013;37:1375-80.
83. Legout L, et al. Tolerability of High Doses of Daptomycin in the Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infection: A Retrospective Study. *Infect Dis Ther.*

2014;3:215-23.

84. Britt NS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64:605-13.
85. Yamada T, et al. Evaluation of Daptomycin-Induced Cellular Membrane Injury in Skeletal Muscle. *Biol Pharm Bull*. 2020;43:1338-45.
86. Bookstaver PB, et al. Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the southeastern United States. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1322-30.
87. Kullar R, et al. Efficacy and safety of daptomycin in patients with renal impairment: a multicenter retrospective analysis. *Pharmacotherapy*. 2014;34:582-9.
88. Ando M, et al. Observational retrospective single-centre study in Japan to assess the clinical significance of serum daptomycin levels in creatinine phosphokinase elevation. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:290-7.
89. Samura M, et al. Identification of risk factors for daptomycin-associated creatine phosphokinase elevation and development of a risk prediction model for incidence probability. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab568.
90. van Hal SJ, et al. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:734-44.
91. Tsutsuura M, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and

- trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021;21:153.
92. Hanai Y, et al. Favorable Effects of Voriconazole Trough Concentrations Exceeding 1 mug/mL on Treatment Success and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:306.
 93. Pereira-Lima K, et al. Association Between Physician Depressive Symptoms and Medical Errors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916097.
 94. He Y, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:285-300.
 95. Burdette SD, et al. Dosing strategy to allow continued therapy with daptomycin after asymptomatic increases in creatine kinase levels. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:1101-7.
 96. Soraluca A, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52:158-65.
 97. Guasch-Ferré M, et al. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7:e33437.
 98. Lindström J, et al. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-31.
 99. Nanri A, et al. Development of Risk Score for Predicting 3-Year Incidence of Type 2 Diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *PLoS One*. 2015;10:e0142779.
 100. Imai S, et al. Usefulness of a decision tree model for the analysis of adverse drug

- reactions: Evaluation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity constructed using a data mining procedure. *J Eval Clin Pract.* 2017;23:1240-6.
101. Miyai T, et al. A Risk Prediction Flowchart of Vancomycin-Induced Acute Kidney Injury to Use When Starting Vancomycin Administration: A Multicenter Retrospective Study. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:920.
102. Seaton RA, et al. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:18.
103. Ward NC, et al. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124:328-50.
104. Newman CB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:e38-e81.
105. Birmingham BK, et al. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:341-55.
106. Mollazadeh H, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12:237-51.
107. MSD 株式会社 . キュビシン 静注用 350 mg 申請資料概要 [https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100126/170050000_22300AMX00604000_B100_1.pdf], (2022年1月12日アクセス) .
108. Khosla U, et al. Antihistamine-induced rhabdomyolysis. *South Med J.*

2003;96:1023-6.

109. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症(平成 18 年 11 月)

[\[https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-4d8.pdf\]](https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-4d8.pdf), (2022 年 1 月 12 日

アクセス) .

110. Yu J, et al. Intestinal Drug Interactions Mediated by OATPs: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Findings. *J Pharm Sci.* 2017;106:2312-25.

111. De Bruyn T, et al. Structure-based identification of OATP1B1/3 inhibitors. *Mol Pharmacol.* 2013;83:1257-67.

112. Samura M, et al. Population Pharmacokinetic Analysis and Dosing Optimization Based on Unbound Daptomycin Concentration and Cystatin C in Nonobese Elderly Patients with Hypoalbuminemia and Chronic Kidney Disease. *Pharm Res.* 2021;38:1041-55.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、御懇篤なる指導を賜りました恩師、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座の松元 一明教授、終始懇切丁寧なご指導を賜りました榎木 裕紀助教に深甚な謝意を表します。

本研究に対して、有益なるご助言を戴きました慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座の田口 和明准教授、特定非営利活動法人 薬学共用試験センターの木津 純子先生、聖マリアンナ医科大学感染症学講座の國島 広之教授に深謝致します。

社会人大学院生として、ともに薬効解析学講座で学んだ坂本 靖宜氏、矢島 領氏、原 量平氏ならびに山本 理紗子氏、伊藤 勇人氏、永井 智也氏、田代 渉氏、北廣 夕貴氏をはじめ、薬効解析学講座の皆様に深く感謝申し上げます。

ご助言、ご教示を賜り、終始温かく見守ってくださった横浜総合病院内部監査室の関根 寿一先生、薬剤部の谷川 浩司先生、内科の國香 則文副院長、創傷ケアセンターの東田 隆治部長に心から感謝の意を表します。また、日々ご協力いただき、終始本研究の維持に多大なるご尽力を賜った横浜総合病院薬剤部の廣瀬 直樹氏、倉田 武徳氏、高田 啓介氏、南雲 史雄氏、石井 淳一氏、腰岡 桜氏、内田 仁樹氏、井上 純樹氏をはじめ、薬剤部の皆様に心から感謝の意を表します。

最後に、これまでの研究活動を支え、温かく見守り支援して下さった両親および家族に対しては深い感謝の意を表して謝辞と致します。