

研究経過報告書

1. 研究課題名：副作用発現に基づいた小児のダプトマイシン至適投与量に関するビッグデータ解析および多機関共同観察研究

2. 研究代表者氏名：白石 ちひろ

3. 研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

1. Chihiro Shiraishi, Hideo Kato, Toru Ogura, Takuya Iwamoto. Association between age and onset of daptomycin-induced adverse events using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. J Infect Chemother. 2024:S1341-321X(24)00233-2.
2. Chihiro Shiraishi, Hideo Kato, Jun Hirai, Naoya Nishiyama, Takayuki Inagaki, Nobuyuki Ashizawa, Masashi Nakamatsu, Kazuko Yamamoto, Yasuhiro Miyagawa, Hiroyuki Honda, Satoshi Kakiuchi, Ayumi Fujita, Masato Tashiro, Takeshi Tanaka, Koichi Izumikawa, Mao Hagihara, Nobuhiro Asai, Nobuaki Mori, Hiroshige Mikamo, Takuya Iwamoto. Influence of renal function and daptomycin dose on clinical effectiveness and adverse events in Japanese pediatric patients: A multicenter retrospective observational study. (投稿中)

4. 研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

【背景】

ダブトマイシン(DAP)は、2022年6月に皮膚軟部組織感染症および敗血症に対する小児適応が追加された。各年齢層による有害事象の発現状況に関する詳細な評価は行われていない。また、皮膚軟部組織感染症および敗血症に罹患した18歳未満の小児を対象とした多施設共同第Ⅱ相試験(029試験)では、 $eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の児は除外されており、日本人小児における腎機能に応じた投与量調節に関する情報が得られていない。本研究では、FDAが公開している大規模有害事象自発報告データベース(FAERS)を用いて、年齢層別にDAP関連有害事象の発現状況を評価した。さらに、多施設共同後方視的調査を実施し、18歳未満の小児における投与量や腎機能を考慮したDAPの有効性及び副作用発現状況を調査した。

【方法】

1. FAERS

FAERSを用いて、0-28日、>28日-23か月、2-11歳、12-17歳、18-64歳、65-80歳、>80歳におけるDAP関連有害事象の発現状況について調査を行った。調査対象は医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)に記載されている有害事象とした。

2. 多施設共同後方視的調査

三重大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、琉球大学病院、名古屋大学医学部附属病院、長崎大学病院において、2011年9月から2022年12月にDAPが投与された18歳未満の患者を対象とした。DAPの投与期間が3日以内の患者は除外した。過少用量、推奨用量、過大用量の3群におけるDAP投与終了時の治療経過及び死亡率、DAP投与開始から投与終了後30日以内に生じた副作用を評価した。

【承認用量の分類】

過少用量	医薬品添付文書の投与量-1mg/kg未満である場合
推奨用量	医薬品添付文書の投与量 $\pm 1 \text{ mg/kg}$ 内である場合
過大用量	医薬品添付文書の投与量+1mg/kgを超える場合

【結果】

1. FAERS

有害事象報告の件数は、0-28日が9名、>28日-23か月が34名、2-11歳が72名、12-17歳が72名、18-64歳が3,633名、65-80歳が2,781名、>80歳が706名であった(図1)。有害事象報告数は、好酸球性肺炎が1,555名、アナフィラキシー反応が1,038名、偽膜性大腸炎が121名、末梢神経障害が141名、横紋筋融解症及びミオパチーが1,413名、急性腎不全が803名、有効性と効果の欠如が732名であった。好酸球性肺炎の報告は、年齢と有意な正の回帰係数が認められた($y = 4.473x - 4.302$ 、調整決定係数=0.891、 $p = 0.001$)。その他の有害事象については有意な関連は認めなかった(図2)。

The reports with patients receiving daptomycin between January 2011 and June 2023 (n=12,319)

- Duplicate data (n=1,720)
- Absence of information on age (n=2,891)
- Initiation of daptomycin after the onset of adverse events (n=401)

n=7,307

0-28 days n=9	>28 days-23 months n=34	2-11 years n=72	12-17 years n=72	18-64 years n=3,633	65-80 years n=2,781	> 80 years n=706
------------------	----------------------------	--------------------	---------------------	------------------------	------------------------	---------------------

図 1 : フローチャート(FAERS)

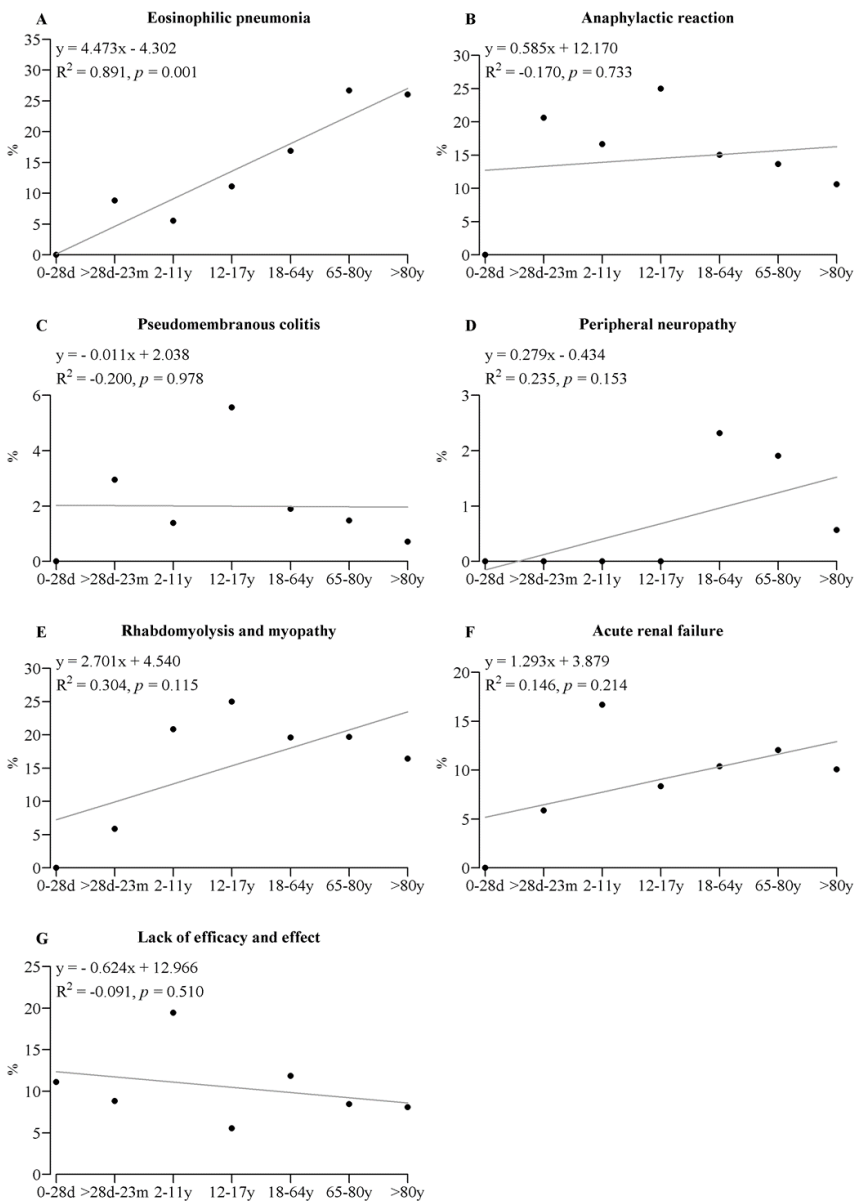


図 2 : 年齢毎の副作用の発現状況(FAERS)

2. 多施設共同後方視的調査

DAPの投与期間が3日以内の患者6名、1歳未満の患者1名、適応外の感染源に対してDAPを使用した17名を除き、56名が抽出された(図3)。過少用量群において、治療不成功および死亡した患者の割合が高かった(表1)。投与群毎に患者特性を評価した結果、過少用量群において、低年齢の割合が高く、GFR15-29 mL/min/1.73 m²が高い割合を示した(データ未記載)。治療効果において、治癒又は改善を示した症例は40名(71.4%)であった。全56名のうち、7名(12.5%)に副作用の発現が認められた。副作用の生じた7名のうち、6名で承認用量が投与されていた。5名は12-18歳、2名は1歳であった。腎機能に関係なく副作用の発現を認めており、腎機能の程度とDAPの有効性及び安全性に有意な関連は認めなかった(データ未記載)。副作用の生じた7名のうち、全例でDAPの治療効果は認められていた。(表2)

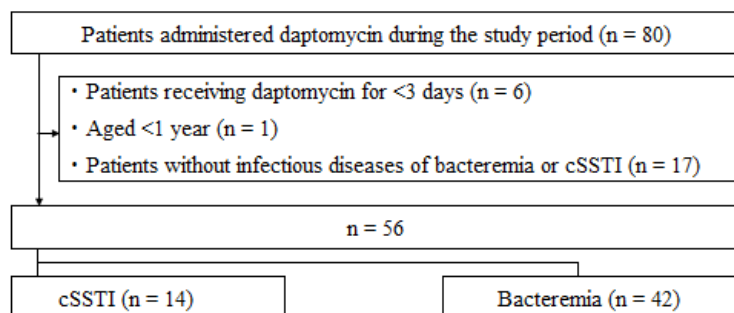


図3：フローチャート(多施設共同後方視的調査)

表1：投与量ごとの治療効果及び死亡率(多施設共同後方視的調査)

	Underdose (n = 6)	Adequate dose (n = 41)	Overdose (n = 9)	p-value
Clinical outcome				
Cured, n (%)	2 (33.3)	17 (41.5)	5 (55.6)	0.655
Improved, n (%)	0 (0.0)	14 (34.1)	2 (22.2)	0.202
Failed, n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.014
Non-evaluated, n (%)	3 (50.0)	10 (24.4)	2 (22.2)	0.394
Death, n (%)	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	<0.001

表2：副作用発現患者の患者背景(多施設共同後方視的調査)

Case	Adverse events	Age, years	GFR, mL/min/1.73 m ²	Dose	Type of Infection	Clinical Response
1	Elevated CPK	18	≥ 90	Adequate dose	Bacteremia	Cured
2	Elevated CPK	12	≥ 90	Adequate dose	cSSSI	Improved
3	Suspected eosinophilic pneumonia	16	≥ 90	Adequate dose	Bacteremia	Improved
4	Rhabdomyolysis	17	≥ 90	Adequate dose	Bacteremia	Non-evaluated
5	Liver failure	16	≥ 90	Overdose	cSSSI	Cured
6	Liver failure	1	≥ 90	Adequate dose	Bacteremia	Improved
7	Drug fever	1	60-89	Adequate dose	Bacteremia	Cured

表2：副作用発現患者の患者背景(多施設共同後方視的調査) 続き

Case	Scr, mg/dL	GFR, mL/min/1.73 m ²	AST, U/L	ALT, U/L	Eosinophil count, / μ L	Concomitant medications	Clinical Response	Bacteriological Effect	Change other anti- MRSA antibiotics
1	0.8	≥ 90	17.0	12.0	–	–	Cured	Eradication	NA
2	0.7	≥ 90	14.0	37.0	0.0	Steroids	Improved	Negative	NA
3	0.7	≥ 90	51.0	112.0	0.0	–	Improved	Eradication	LZD
4	0.6	≥ 90	26.0	100.0	33.0	Steroids	Non- evaluated	Eradication	NA
5	–	≥ 90	12.0	10.0	580.0	–	Cured	Negative	NA
6	0.7	≥ 90	109.0	123.0	–	–	Improved	Nonresponder	LZD
7	0.4	60–89	33.0	15.0	–	Antihistamine	Cured	Eradication	NA

【考察】

治療効果において、治療不成功を示した症例は 1 名、死亡した患者は 5 名であった。過少用量群で治療不成功および死亡の割合が高かった。過少用量群では、低年齢で、腎機能障害のある患者の割合が有意に高いことを示した。小児は成人よりもクリアランスが大きいため、DAP の推奨投与量は低年齢になるに従い増量されている。したがって、腎機能による投与量を調節するのではなく、年齢に応じた推奨用量での投与を検討するべきである。

DAP が投与された小児患者 56 名のうち、7 名(12.5%)で副作用の発現を認め、成人と同程度であった（国内第Ⅲ相試験、002 試験、11.1%）。また、これまでの小児を対象とした臨床研究では、国内第Ⅱ相試験(029 試験)では 11.1%、海外第Ⅳ相試験(005 試験/DAP-PEDBAC-11-02 試験)では 13.7%、海外第Ⅳ相試験(017 試験/DAP-PEDS-07-03 試験)では 14.5%であり、本検討と同程度の発現率を示した。肝障害及び CK 上昇の発現頻度は成人及び小児に対する臨床試験結果と同程度であった。薬剤熱及び好酸球性肺炎疑いについては過去の小児を対象とした臨床試験では報告されておらず、好酸球性肺炎は高齢者において高発現であることが FAERS の結果からも明らかとなったが、小児においても好酸球性肺炎の発現に注意が必要であると考えられた。

副作用の発現は、推奨投与量が投与され、正常腎機能の患者であった。小児において、投与量や腎機能に関係なく、副作用のモニタリングが重要である。

成人では、DAP の代表的な副作用である CK 上昇は投与開始 2 週間以内に生じることが多い。小児を対象とした本調査では、CK 上昇は投与開始 8 日目と 105 日目であり、その翌日には DAP が中止されていた。DAP が投与されている成人における CK 値のモニタリングのタイミングは週に 1 回と推奨されており、腎機能障害患者ではより頻回のモニタリングが推奨されている。したがって、小児患者においても、成人と同様に、DAP 投与期間中は CK 値の十分なモニタリングが必要である。