

日本人小児患者におけるダプトマイシンの適切な用法・用量を設定するための検討

Approaches to Determination the Appropriate Dosing Regimen of Daptomycin in Japanese Pediatric Patients

令和 5 年度 論文博士申請者 石井 美樹夫 (Ishii, Mikio)

小児用医薬品を開発するにあたっては、基本的に成人と同程度の臨床試験（第Ⅰ相～第Ⅱ又はⅢ相試験）成績に基づいた有効性と安全性を裏付ける十分な証拠が必要である。さらに、小児を対象とした臨床試験は、成人に比べて患者数が少ないこと、発達状況及び年齢により薬物動態や臨床用量が異なること、採血量に制限があること、主訴による副作用の検出が難しいこと等、実施面に課題が多く、開発がなかなか進まない状況が続いていた。米国では 2002 年、欧州では 2007 年より小児用医薬品の開発及び適正使用を促進するため、成人を対象とした医薬品開発過程において、小児を対象とした開発の検討が義務化されることになった。しかし、日本では、製薬企業などに対し小児用医薬品開発の義務を課す等の制度が設定されておらず、欧米に比べて小児開発が進んでいない。そのため、日本における小児開発を行うにあたり、効率的かつ倫理的に臨床試験を実施することで、日本人小児患者における適切な用法・用量を設定及び検証することが望まれている。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬であるダプトマイシン（DAP）は、2011 年に日本人成人の深在性皮膚感染症及び敗血症等（用法・用量：4 mg/kg 及び 6 mg/kg）に対して、2022 年に日本人小児患

者に対して成人とほぼ同様な効能又は効果にて承認取得している薬剤である。DAP は腎排泄型の薬剤であり、DAP の有効性及び安全性に関する薬物動態(PK)－薬力学(PD)関係については、非臨床試験にて曝露量(AUC)と生菌数の減少との間には有意な関係があること¹⁾、及び臨床試験にて曝露量はクレアチンホスホキナーゼ (CPK、筋骨格系毒性のマーカー) 上昇と関連があること²⁾が報告されており、DAP の曝露量は有効性及び安全性に関する PD の指標になると考えられる。DAP の日本人小児適応については臨床現場からも要望 (小児感染症治療に携わる医療従事者から DAP の承認を望む声) があり、海外では日本より先駆けて承認されていることより、これまでに集積した非日本人小児 (3 つの第 I 相及び 2 つの第 IV 相試験) 及び非日本人成人患者並びに日本人成人患者より得られたデータを活用すること、及び ICH-E11 (小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス) 等のガイダンスに基づき、小児患者の負担を低減しかつ適切な用法・用量設定を目的とした臨床試験の実施を含む臨床開発が可能であると考えた。そこで、曝露量の類似性に基づく効率的かつ倫理的に適切なアプローチで臨床試験を実施し、日本人小児患者における適切な用法・用量を検証した。本研究では、第一部にて、日本人小児患者との比較の観点から日本人成人患者の薬物動態及び PK-PD 関係を評価した。第二部では、日本人小児患者の薬物動態、日本人成人患者及び非日本人小児患者との曝露量比較、並びに安全性に関する PK-PD 関係を評価した。

1. 日本人成人患者における DAP の薬物動態及び PK-PD 関係³⁾

MRSA による日本人成人皮膚・軟部組織感染症 (SSTI) 患者に DAP 4 mg/kg 投与した臨床試験 (002 試験) より得られたデータに基づき、薬物動態並びに有効性 (臨床効果及び細菌学的効果: n=55) 及び安全性 (CPK: n=82) に関する PK-PD 解析を実施した。その結果、日本人成人 SSTI 患者における定常状態時の AUC_{0-24h} 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) は、非日本人成人患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ と類似していた (表 1)。有効性と関連のある AUC_{0-24h} と臨床効果及び細菌学的効果との関係については、本試験にて臨床効果が認められた患者は 55 例中 52 例と良好な有効性を示し、曝露量の増加に伴って有効性が増強されなかった。

表 1 日本人成人 SSTI 患者における DAP の薬物動態パラメータ

| PK parameters | PK-PD analysis population for efficacy (n = 55) | | PK-PD analysis population for safety (n = 82) | |
|--|---|---------------|---|---------------|
| | Median | Min - Max | Median | Min - Max |
| Day 1 AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | 265 | 118 - 592 | 264 | 118 - 592 |
| Steady-state AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | 359 | 164 - 769 | 357 | 86 - 769 |
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 45.3 | 17.8 - 72.1 | 45.3 | 12.8 - 72.1 |
| C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) | 6.6 | 1.2 - 19.5 | 6.2 | 0.3 - 19.5 |
| $t_{1/2}$ (h) | 10.8 | 5.9 - 20.1 | 10.7 | 4.5 - 20.1 |
| CL (mL/h/kg) | 11.1 | 5.2 - 24.4 | 11.3 | 5.2 - 46.8 |
| V_{ss} (L/kg) | 0.165 | 0.103 - 0.418 | 0.165 | 0.095 - 0.418 |

C_{max} 、 C_{min} 、 $t_{1/2}$ 、体重あたりのクリアランス (CL) 及び体重あたりの分布容積 (V_{ss}) は、いずれも定常状態時のデータを示す。

さらに、安全性と関連のある最低血漿中濃度 (C_{min}) と CPK 上昇との関係について検討したところ、安全性を評価した 82 例のうち CPK 上昇基準を満たした患者は 1 例のみで、この患者の C_{min} は $5.4 \mu\text{g/mL}$ であり、 C_{min} の閾値である $24.3 \mu\text{g/mL}$ に比べて低値であった。また、 C_{min} と CPK の最大値の間に有意な関係は認められなかった。以上より、日本人成人 SSTI 患者における薬物動態は非日本人成人患者と類似しており、さらに日本人成人 SSTI 患者における曝露量範囲は、十分に有効性が得られ、CPK にほとんど影響しないことが示唆された。

2. 日本人小児患者における薬物動態、日本人成人患者及び非日本人小児患者との曝露量比較、並びに曝露量と CPK との関係⁴⁾

非日本人小児患者では、年齢が低いほど DAP の体重あたりの全身クリアランス (CL) は大きいため、年齢に基づいて用法・用量が設定されている。日本人小児患者を対象とした臨床試験においても、非日本人小児患者と同じ用法・用量を設定した。これは日本人成人患者と非日本人成人患者、非日本人小児患者と非日本人成人患者における曝露量がいずれも類似していること、並びに DAP は腎排泄型の薬剤であることより小児患者においても薬物動態に人種差はないと想定されること等に基づいている。

グラム陽性球菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症 (cSSTI) 又は菌血症の日本人小児患者 (1 歳以上 17 歳以下) を対象とし、年齢に基づく用法・用量で投与する臨床試験 (029 試験) を実施した。日本人小児 cSSTI 患者にて、 AUC_{0-24h} 、CL 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 316~574 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、15.8~21.1 mL/h/kg 及び 3.87~5.71 h であった (表 2)。日本人小児菌血症患者にて、例数は限られているものの、 AUC_{0-24h} は 422~599 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ で、CL 及び $t_{1/2}$ は cSSTI と同程度であった (表 2)。

表 2 日本人小児 cSSTI 又は菌血症患者における薬物動態パラメータ

| PK parameters | cSSTI | | | | Bacteremia | | |
|---|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | 1 to <2 years | 2-6 years | 7-11 years | 12-17 years | 1 to <2 years | 7-11 years | 12-17 years |
| | 10 mg/kg (n=3) | 9 mg/kg (n=3) | 7 mg/kg (n=5) | 5 mg/kg (n=3) | 12 mg/kg (n=2) | 9 mg/kg (n=1) | 7 mg/kg (n=1) |
| IV infusion (min) | 60 | 60 | 30 | 30 | 60 | 30 | 30 |
| AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | 574 (99.1) | 431 (53.6) | 409 (143) | 316 (18.2) | 502, ND | 599 | 422 |
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 91.7 (6.66) | 80.3 (4.48) | 64.4 (15.1) | 49.3 (1.33) | 97.7, 110 | 73.1 | 94.0 |
| $t_{1/2}$ (h) | 4.94 (0.460) | 3.87 (0.514) | 5.07 (1.09) | 5.71 (0.942) | 4.46, ND | 5.85 | 3.98 |
| CL (mL/h/kg) | 17.8 (2.86) | 21.1 (2.69) | 19.4 (8.27) | 15.8 (0.917) | 23.9, ND | 15.0 | 16.6 |
| V_{ss} (mL/kg) | 125 (8.95) | 117 (4.69) | 132 (24.6) | 130 (26.8) | 149, ND | 128 | 92.8 |

薬物動態パラメータについて、cSSTI は平均 (SD) を、Bacteremia (菌血症) は個別別の値をそれぞれ示す。

cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者（029 試験）と SSTI 及び敗血症等の日本人成人患者（002 試験）における AUC_{0-24h} を比較した結果、いずれの適応においても AUC_{0-24h} の分布は重なっていた（図 1）。さらに、cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者と非日本人小児患者の AUC_{0-24h} を比較した結果、 AUC_{0-24h} の分布は概ね重なっていたことより、小児においても曝露量に人種差は認められなかった。

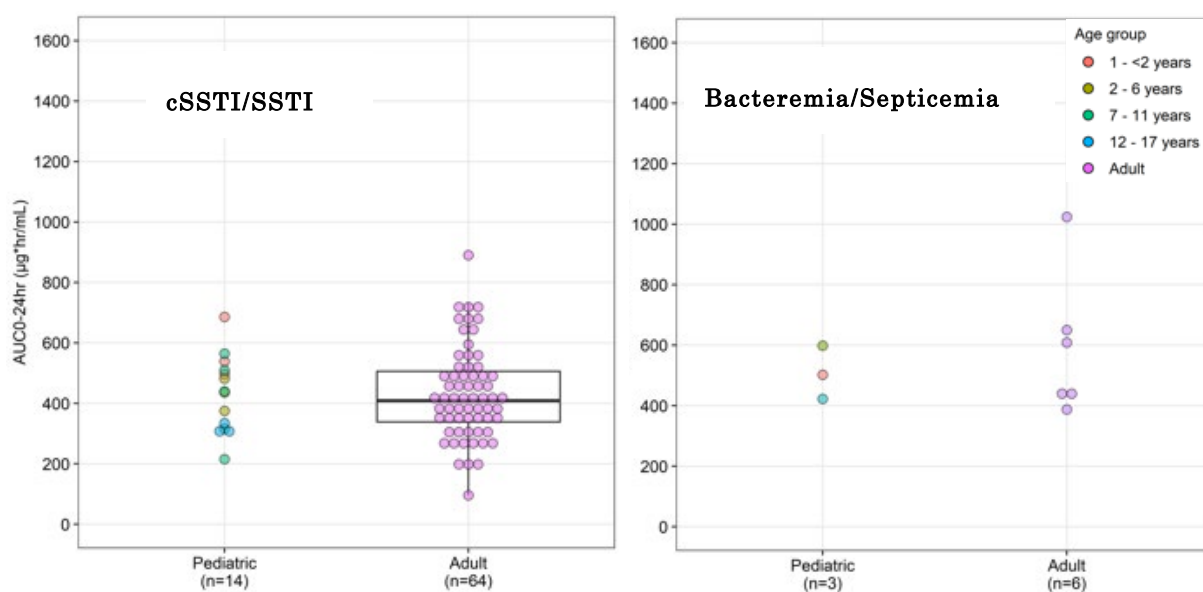


図 1 日本人小児患者と日本人成人患者との曝露量比較

第一部にて示したように、日本人成人 SSTI 患者における DAP 4 mg/kg 投与時の曝露量は、有効性が十分得られる曝露量範囲であることから、日本人成人患者と同程度の曝露量が得られている日本人小児患者においても有効性は十分期待できると考えた。なお、例数は限られているものの、日本人小児患者においても一定の効果が認められたことは確認された⁵⁾。

最後に、cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者（029 試験）における投与後 12 時間の血漿中濃度 (C_{12h}) と CPK の関係を検討した。その結果、日本人小児患者における C_{12h} と CPK の間に明らかな関係は認められず、日本人成人 SSTI 患者から得られた結果と同様であった。なお、本試験にて CPK が高値を示す小児患者が 1 例みられたが、この患者はベースラインに

においても高値を示し、筋骨格系に関連する有害事象は認められなかった。

【総括】日本人成人患者における薬物動態は非日本人成人患者と類似しており、4 mg/kg 投与時の曝露量範囲は有効性が認められ、CPK にほとんど影響しない範囲であった。日本人小児患者における曝露量の分布は、非日本人小児患者及び日本人成人患者の曝露量の分布と類似しており、日本人小児患者において一定の効果が認められ、特段安全性上の懸念もみられなかった。DAP の日本における小児開発では、曝露量の類似性に基づき、他の集団のデータを活用することで（図 2）、1 試験（効率的）かつ限られた例数の日本人小児患者（倫理的）で臨床試験を適切に実施できた。これは、既存の臨床試験データを最大限活用した用法・用量決定が、小児用医薬品

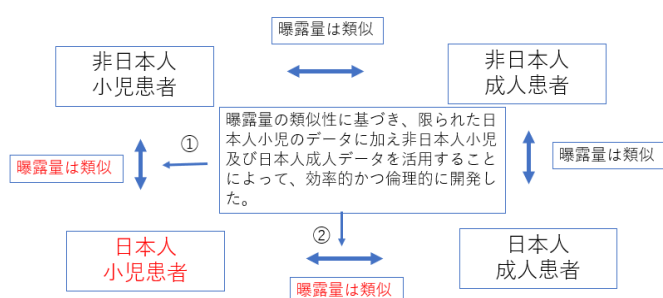


図 2 日本人小児患者における適切な用法・用量を、日本人成人／非日本人小児患者との曝露量の類似性に基づき設定したスキーム

- ① ICH-E5：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について
- ② ICH-E11：小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて

開発に適切であったことを示唆している。さらに、今回検討した小児開発の方策は、他の地域に既存のデータがあり、DAP のように臨床データに人種差が認められず、PK-PD 関係が明らかな薬剤の場合には今後も適応可能であり、ひい

ては日本における小児開発の促進に貢献できるものとする。

【参考文献】

- 1) Safdar N., Andes D., Craig WA., *Antimicrob Agents Chemother.*, **48**, 63-68 (2004).
- 2) Bhavnani SM., Rubino CM., Ambrose PG., Drusano GL., *Clin Infect Dis.*, **50**, 1568-1574 (2010).
- 3) Takesue Y., Mikamo H., Kusachi S., Watanabe S., Takahashi K., Yoshinari T., Ishii M., Aikawa N., *Diagn Microbiol Infect Dis.*, **83**, 77-81 (2015).
- 4) Ishii M., Orito Y., Shiomi M., Wrishko RE., Yoshitsugu H., *J Infect Chemother.*, **29**, 592-598 (2023).
- 5) Iwata S., Koyama H., Murata Y., *J Infect Chemother.*, **28**, 406-412 (2022).