

MRSAフォーラム 2019 シンポジウム

**抗MRSA薬の位置づけと使い分け**  
**－Pro-Conシンポ－**  
**対 ダプトマイシン派**

2019年7月6日(土) 京王プラザホテル新宿

# MRSAフォーラム2019

## シンポジウム

### 発表者のCOI開示

#### 花木秀明

本発表に関連し、発表者に開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

「共同研究費：大日本住友製薬株式会社(AMED CiCLE)」

「受託研究費：沖縄県成長分野リーディングプロジェクト創出事業」

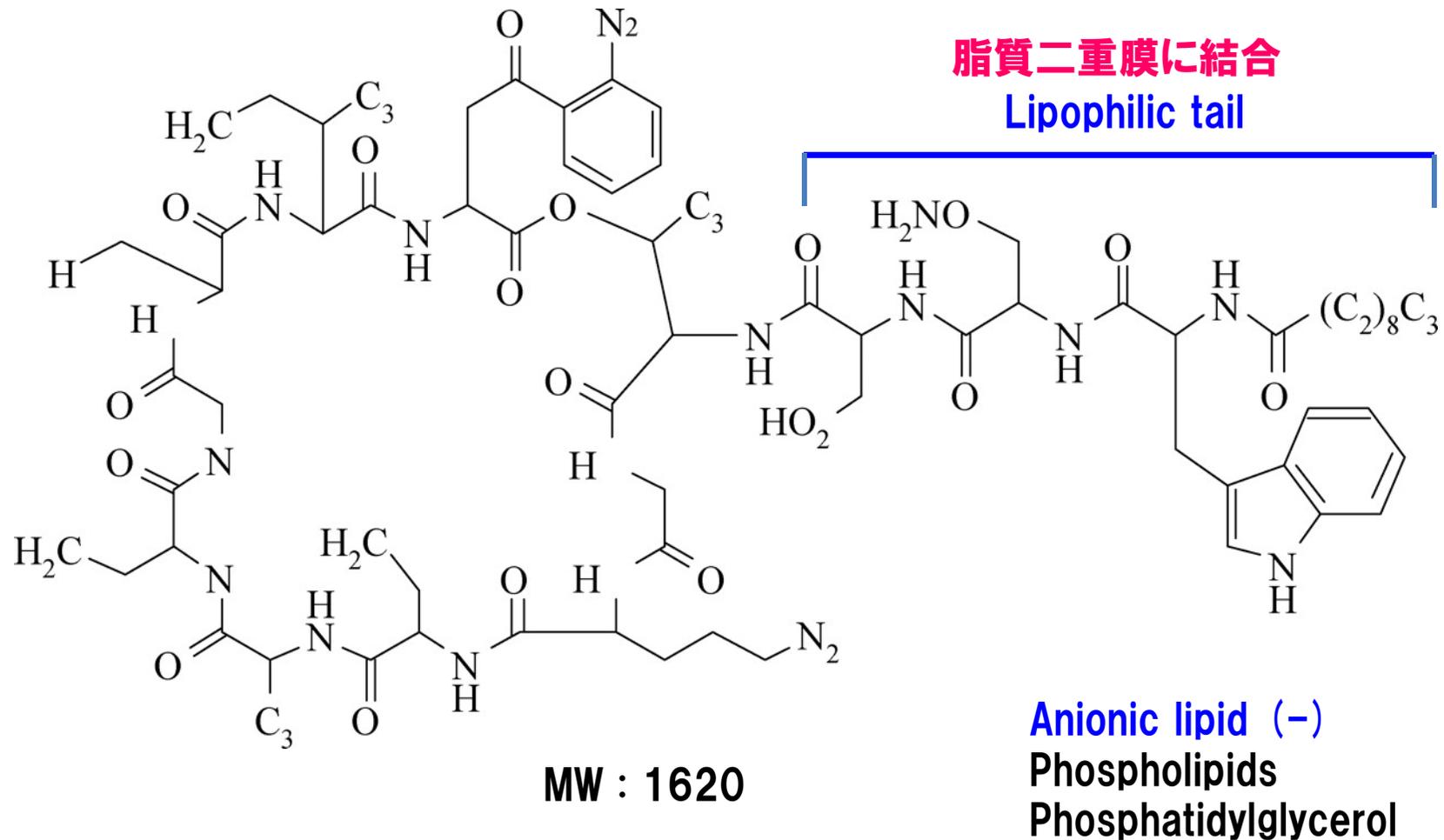
「共同研究費：興和株式会社」

「受託研究費：三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」

# ダプトマイシン : Daptomycin (DAP) キュビシン<sup>®</sup> : Cubicin<sup>®</sup>

- 厚生労働省 2011年7月に承認
- 適応菌種 MRSA
- 適応症 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、  
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染  
敗血症、感染性心内膜炎
- 分類 環状リポペプチド系
- 作用機序 細胞膜阻害  
細胞膜を貫通してK<sup>+</sup>等を放出 特徴的な殺菌作用を有す
- 投与量 6mg/kg x 1/day, or 4mg/kg x 1/day 静注
- 安全性 CPK, (肺サーファクタントで失活)

# Daptomycin is a cyclic lipopeptide antibacterial agent



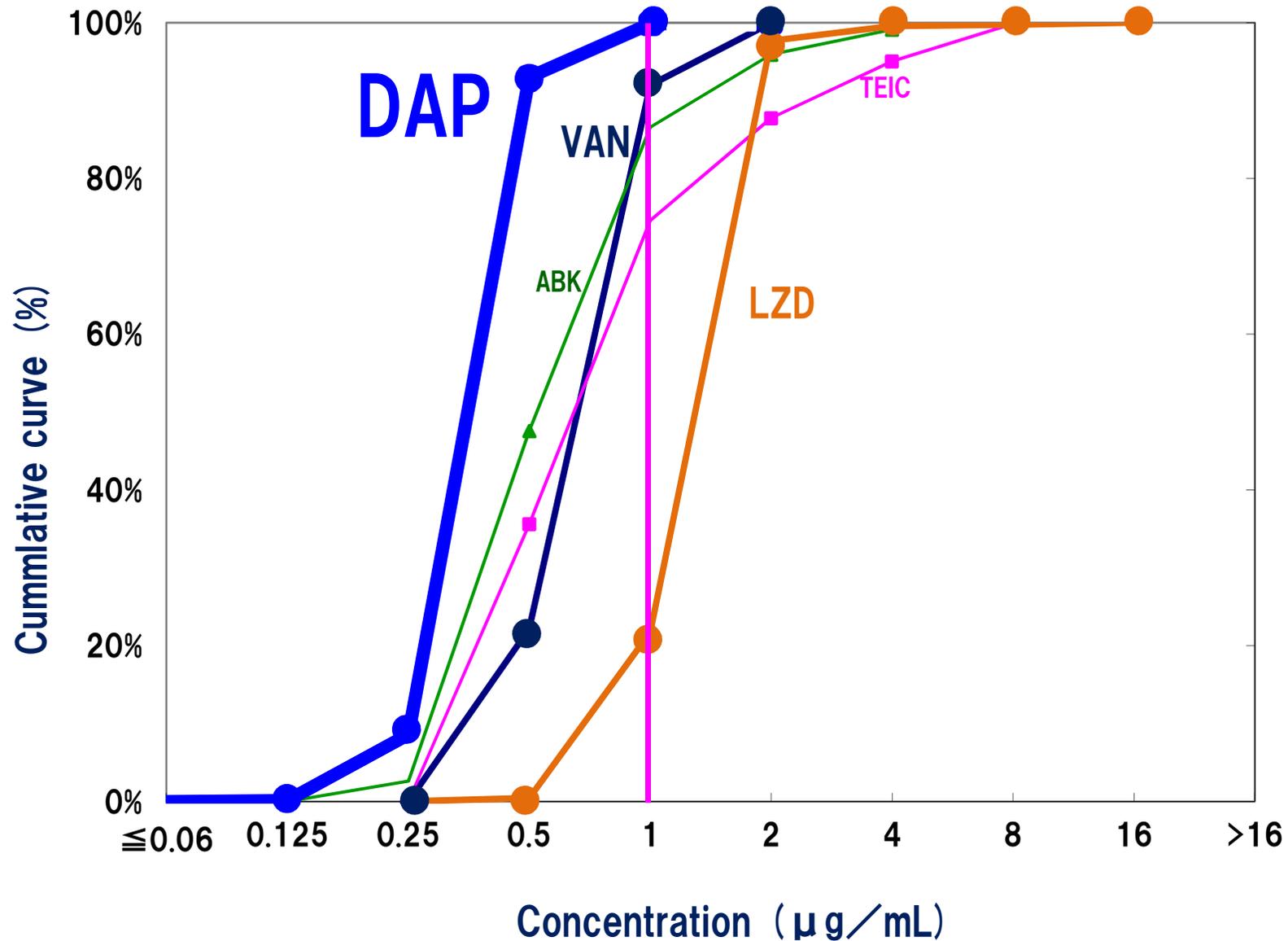
Hawkey P M J. Antimicrob. Chemother. 2008;62:7-14

複写・無断使用を禁じます.花木秀明

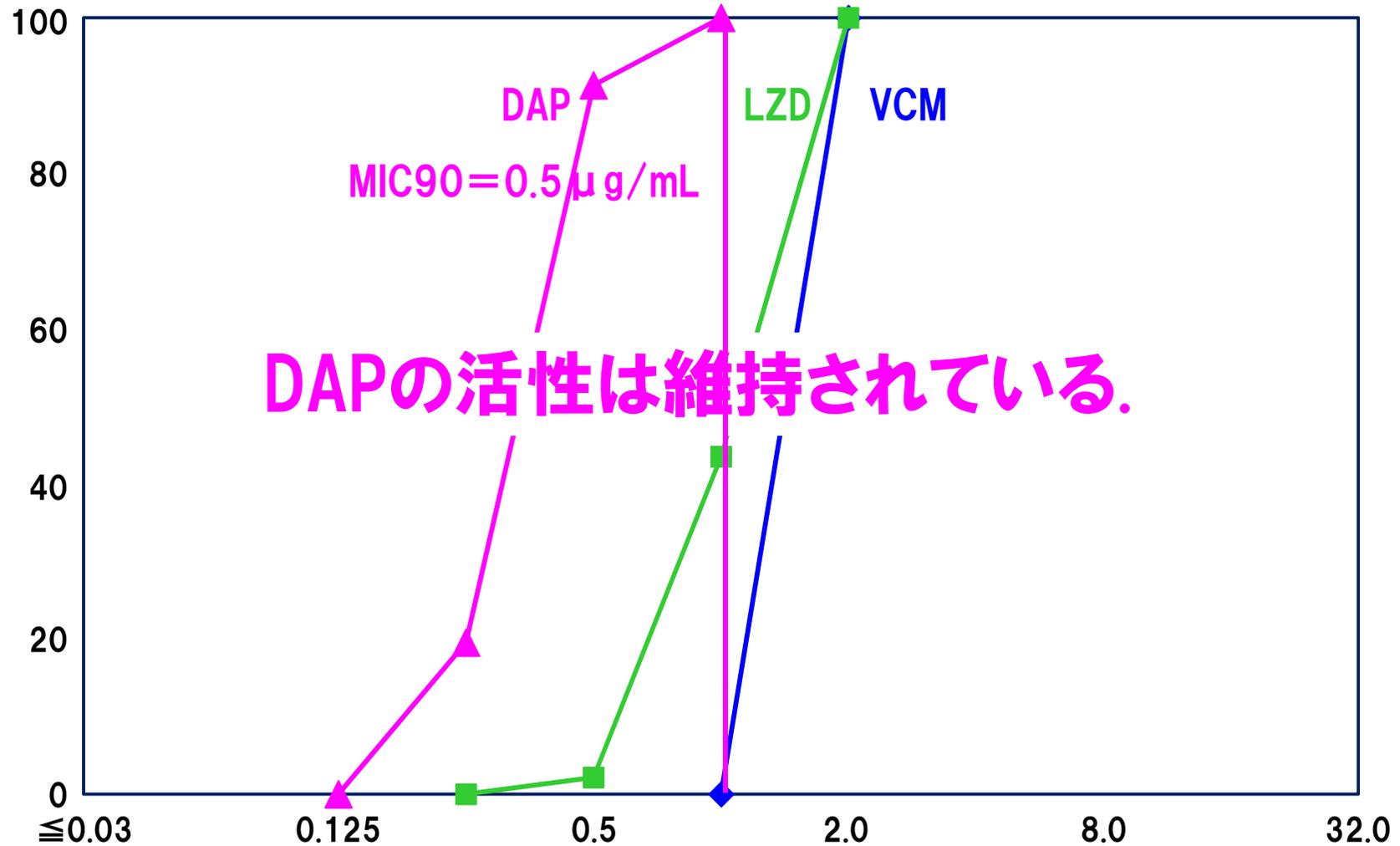
# ダプトマイシン(DAP)

- 最も強い抗MRSA活性
- 強い短時間殺菌作用
- バイオフィルムにも有効
- 良好な組織移行性

# 抗MRSA薬の抗菌力 血液分離685株

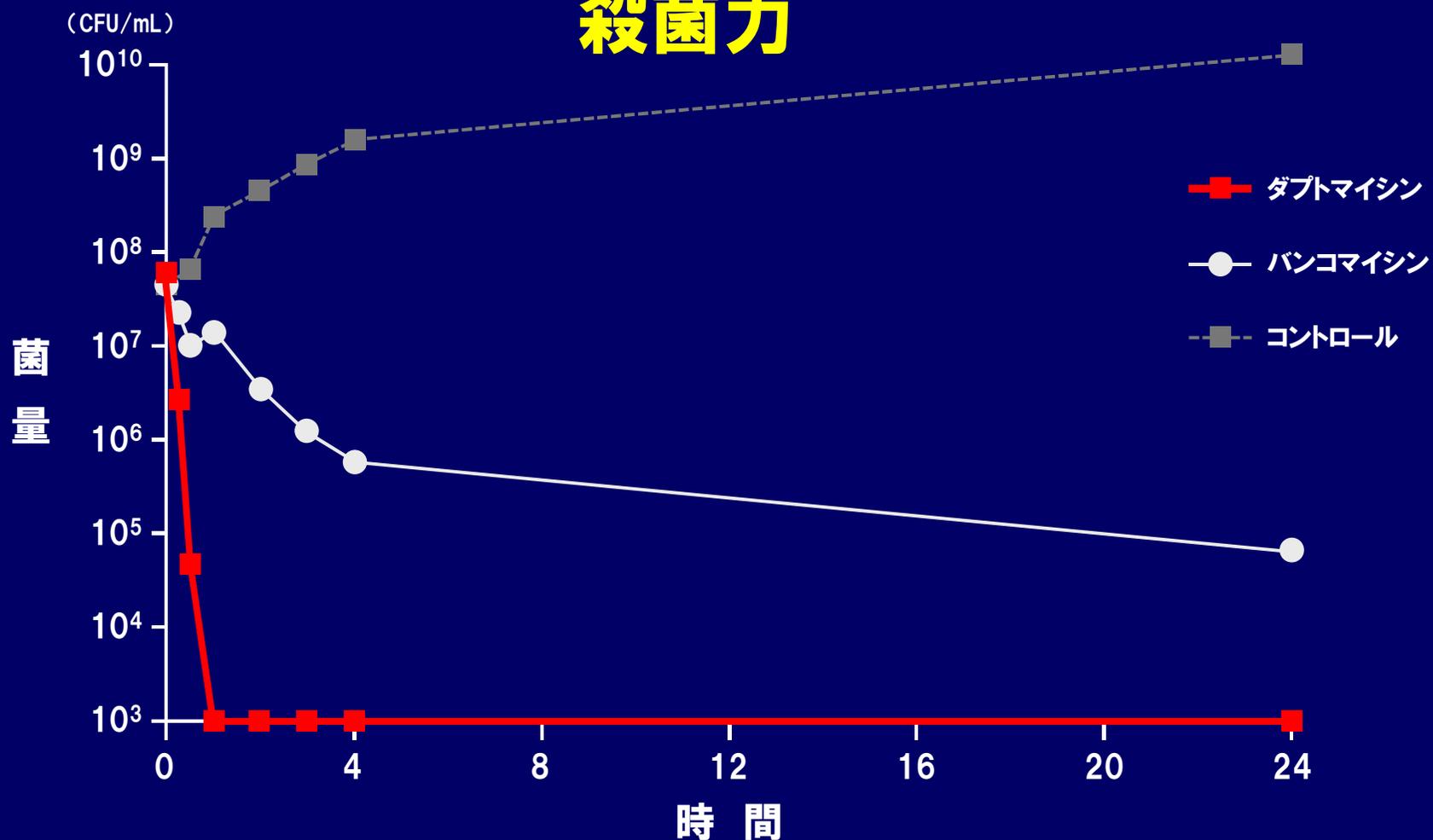


## VCM MICが2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMRSA(46株)に対するDAPの抗菌力



# 複雑性皮膚・軟部組織感染症臨床分離株に対する ダプトマイシンの殺菌活性(MRSA Strain 1410)(*in vitro*)

## 殺菌力

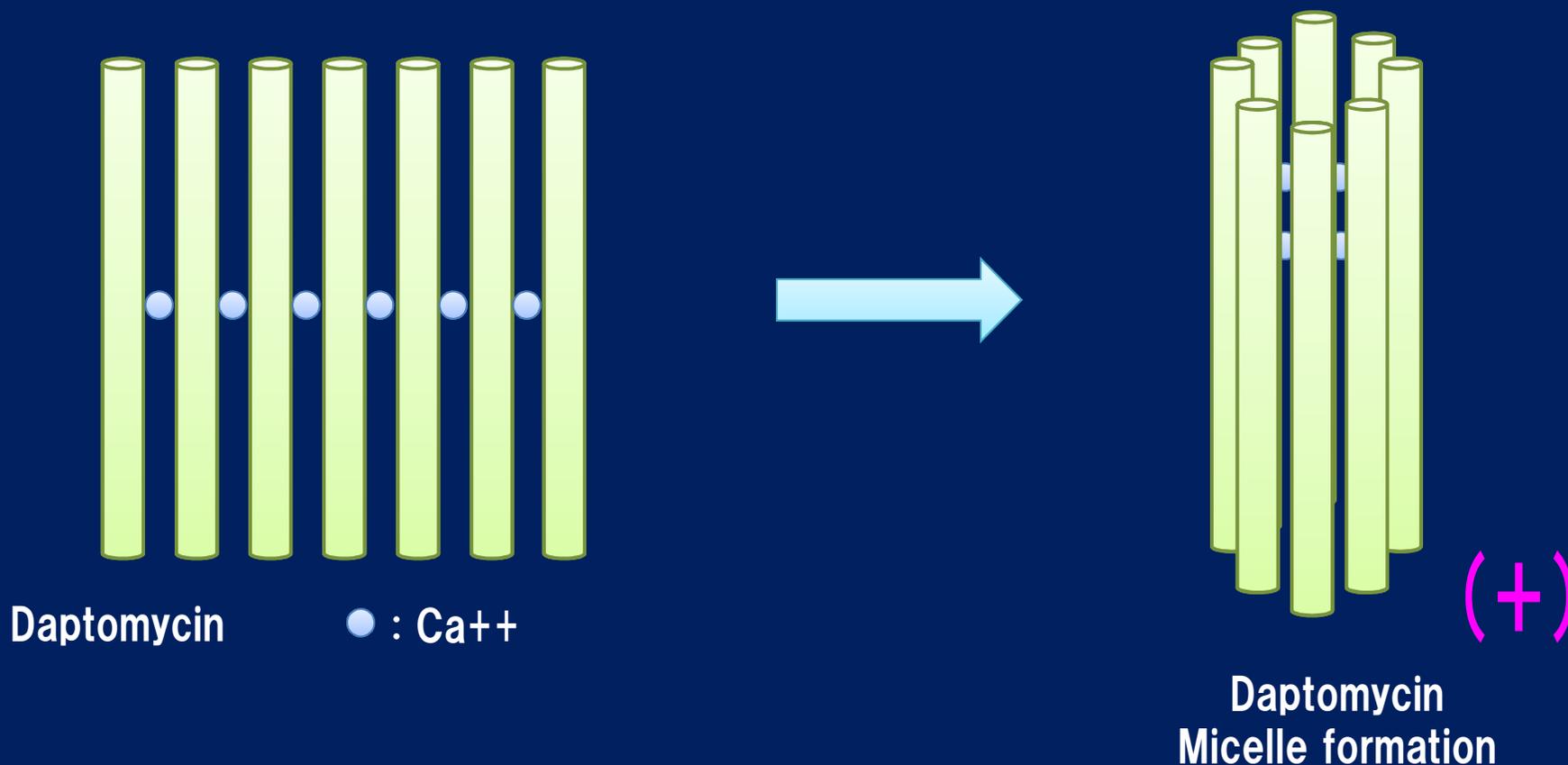


【方法】 複雑性皮膚・軟部組織感染症患者から分離した1株のMRSA (Strain 1410) に対する抗菌薬の効果を *in vitro* で測定した。菌株には、それぞれ4MICの抗菌薬を接触させた。  
ダプトマイシンでは30分程で菌量が1/1,000に減少していた。  
CFU = colony forming unit (コロニー形成単位)

複写・無断使用を禁じます。花木秀明

Eisenstein BI. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(9):1159-1169.

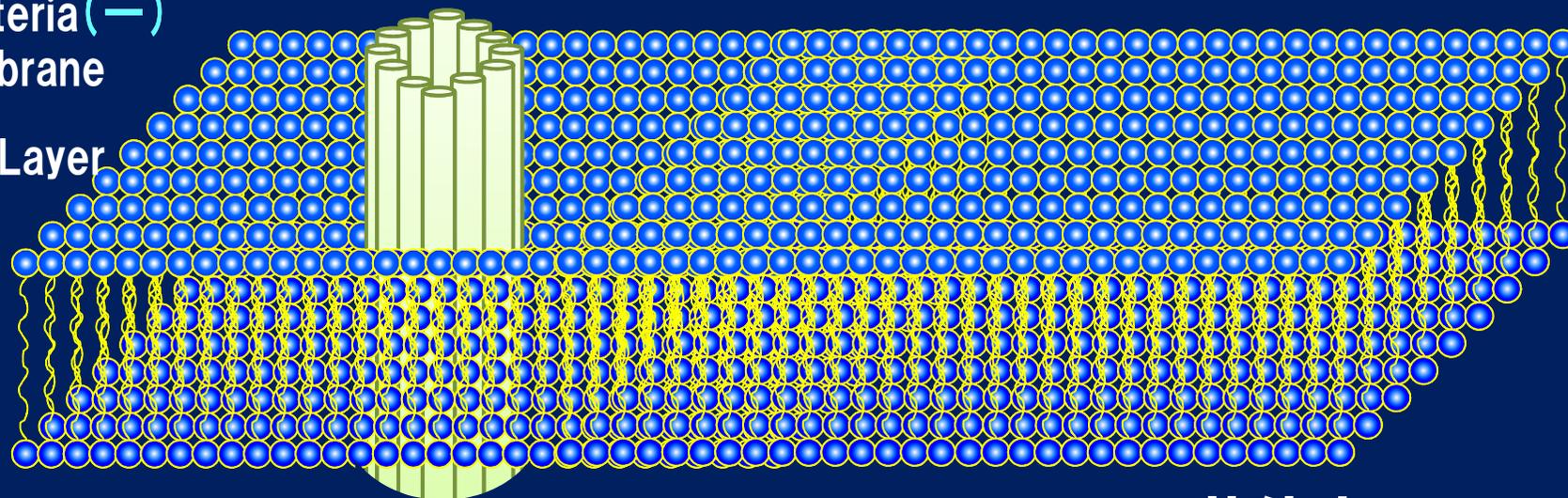
# Mode of Action of Daptomycin (Cubicin) ユニークな作用機序



$K^+$

菌体外

Bacteria (-)  
membrane  
Lipid Layer

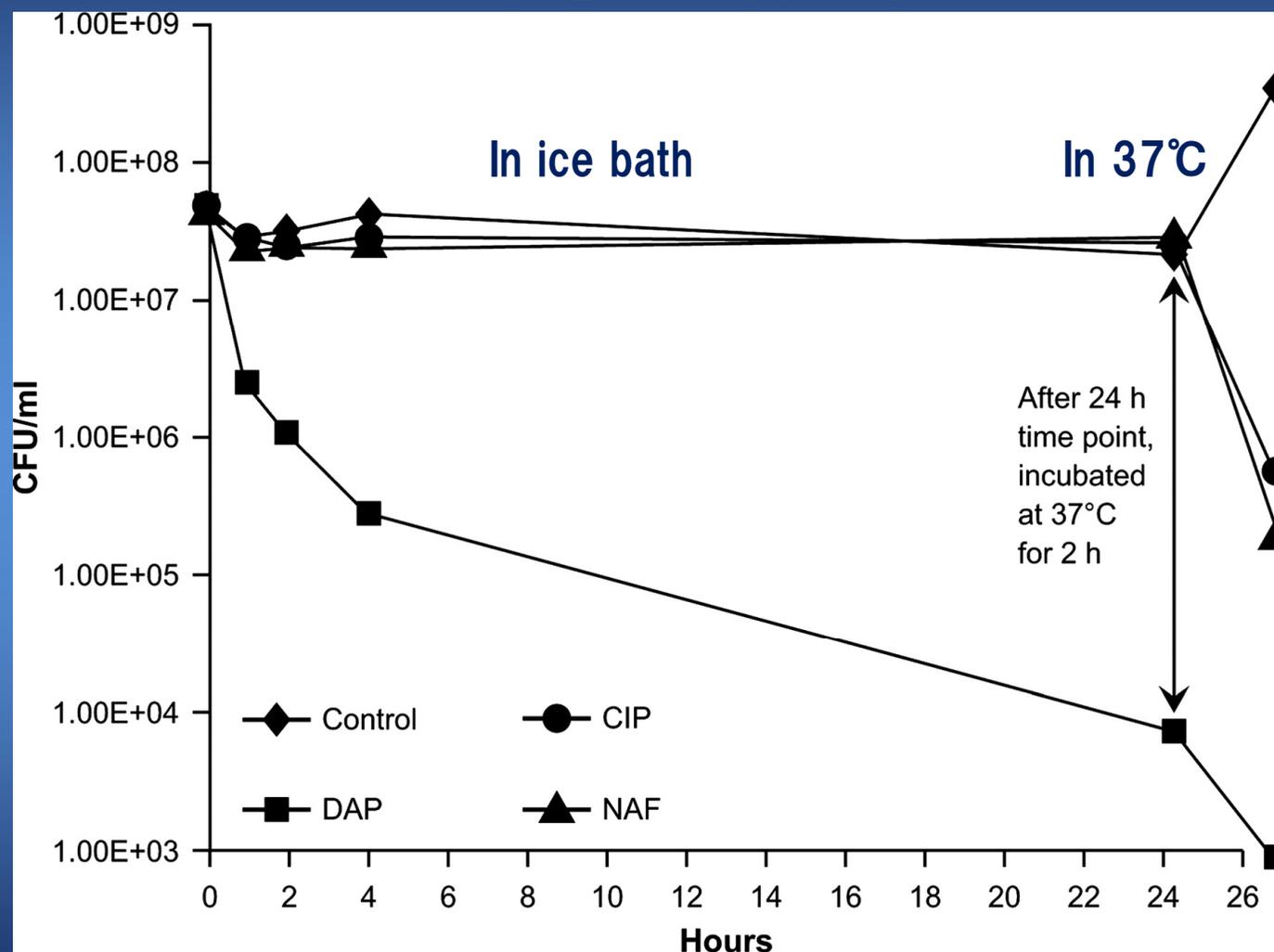


菌体内

$K^+$

# Bactericidal activities of daptomycin, ciprofloxacin, and nafcillin (each at 2 {micro} g/ml) against *S. aureus* that has been growth arrested by ice bath submersion

## 冬眠状態での殺菌効果

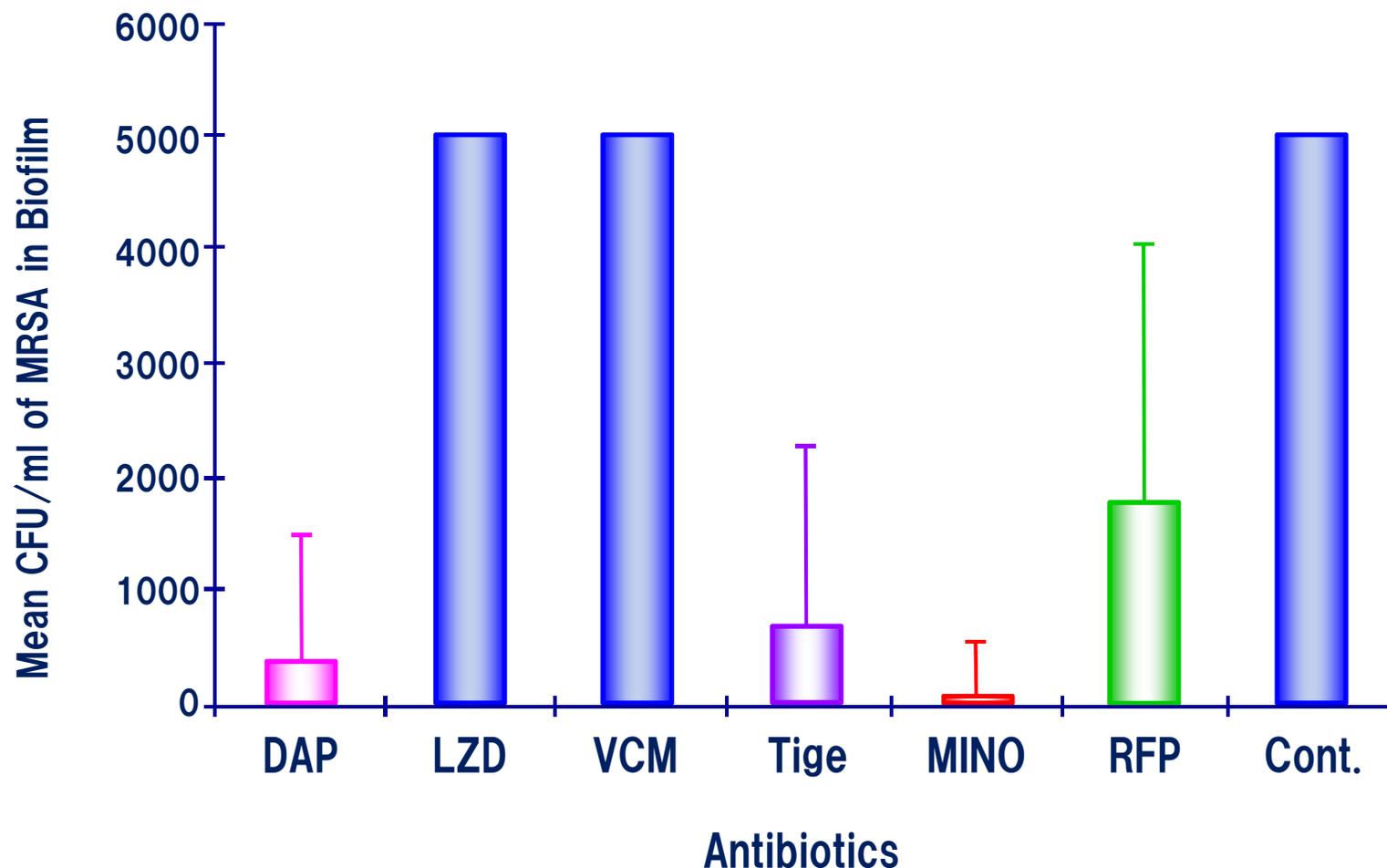


Bactericidal activities of daptomycin, ciprofloxacin, and nafcillin (each at 2  $\mu$ g/ml) against *S. aureus* that has been growth arrested by ice bath submersion. After 24 h, bacteria were warmed to 37° C. DAP, daptomycin; CIP, ciprofloxacin; NAF, nafcillin.

Mascio, C. T. M. et al. 2007. Antimicrob. Agents Chemother. 51 (12) :4255-4260

複写・無断使用を禁じます。花木秀明

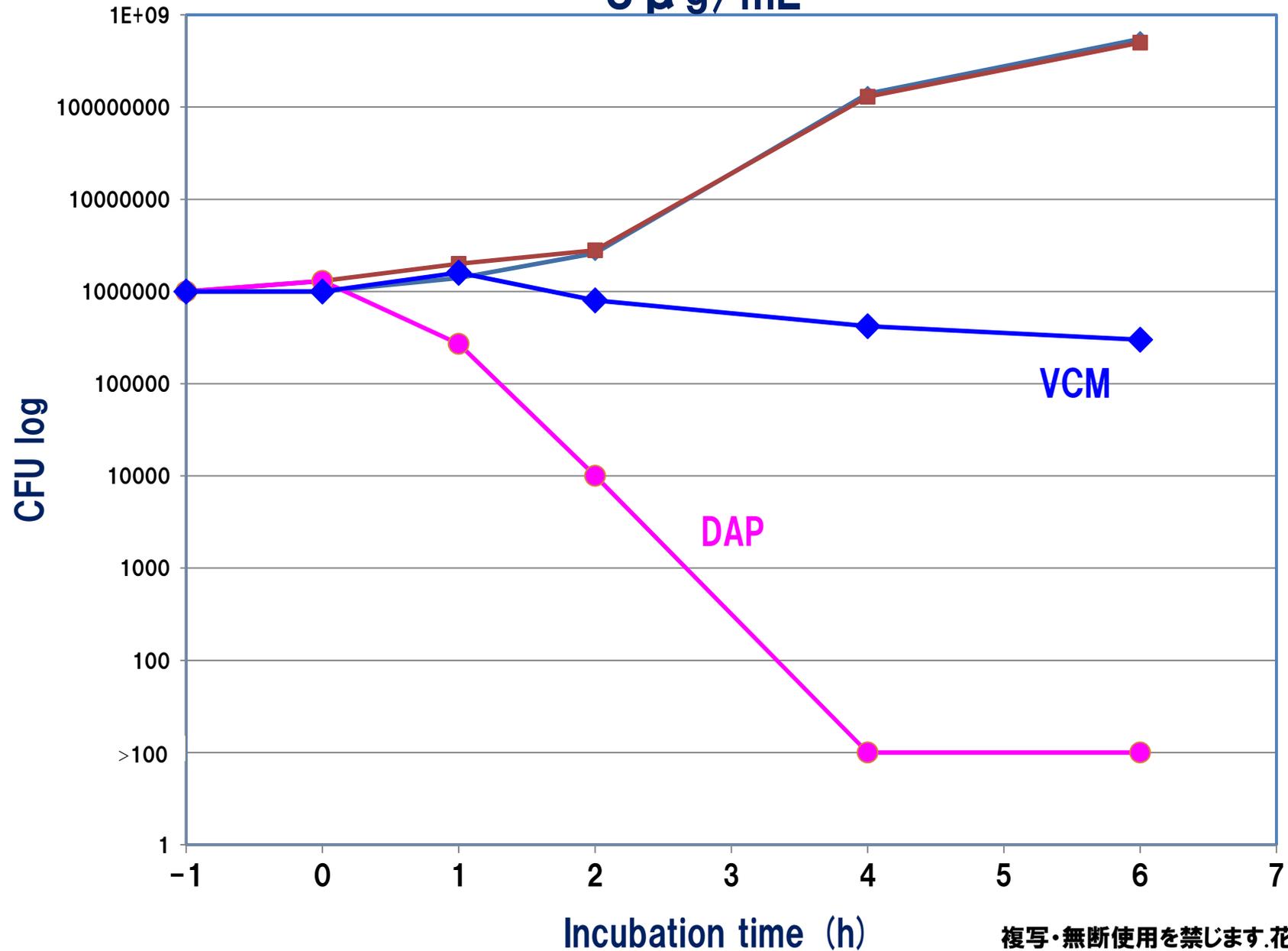
# バイオフィルム中のMRSAに対する殺菌効果



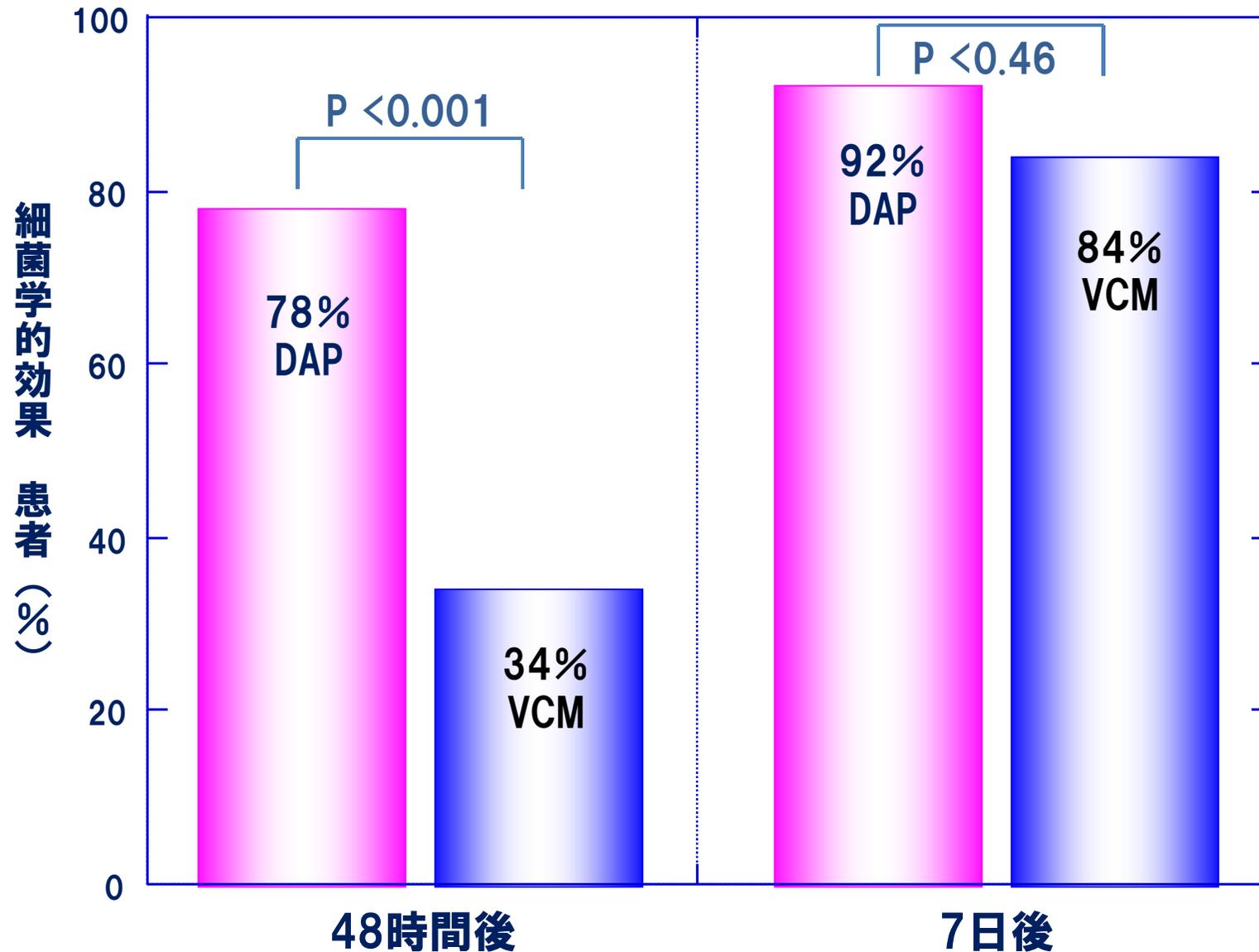
**FIG. 1.** Activities of antibiotics against MRSA bacteria embedded in biofilm after **24 h of exposure**. Dapto, daptomycin; Lzd, linezolid; Vanco, vancomycin; Tige, tigecycline; Mino, minocycline; Rifam, rifampin (2 mg/mL). The standard deviations for linezolid, vancomycin, and the control are 0 because our upper limit of detection was 5,000 CFU/ml, and any value greater than that was considered 5,000 in analysis.

# MRSAに対するDAPの短時間殺菌力

## 8 $\mu$ g/mL



# カテーテル血流感染に対する細菌学的効果



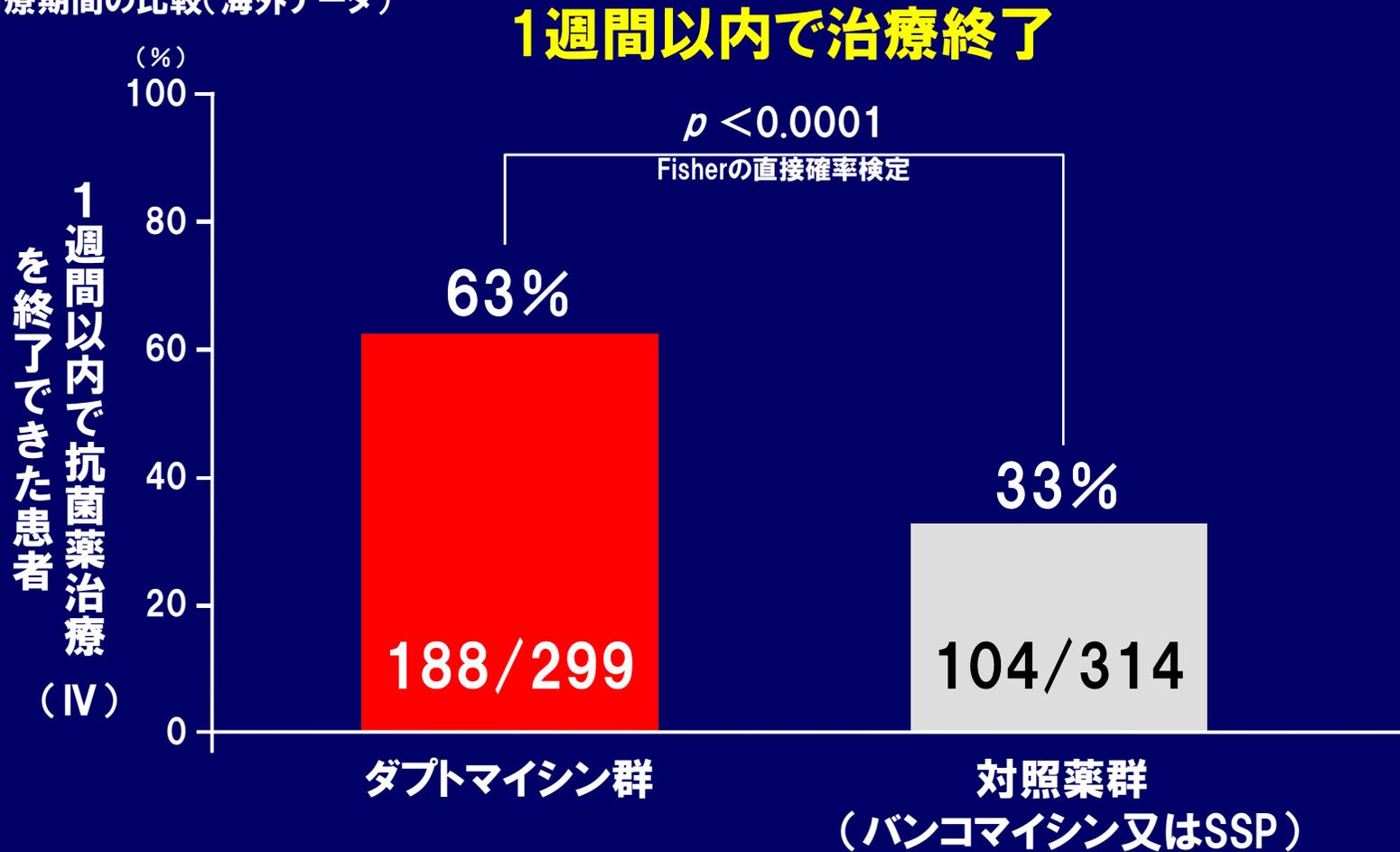
Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients  
International Journal of Antimicrobial Agents V36, 2010, P182-186

複写・無断使用を禁じます.花木秀明

# 海外第Ⅲ相臨床試験成績

## 複雑性皮膚・軟部組織感染症におけるダプトマイシンによる治療期間の比較

### ■治療期間の比較(海外データ)



【対象】 グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者

【方法】 2件の治験責任医師盲検無作為化実薬対照試験の併合解析。ダプトマイシン4mg/kgを1日1回又は対照薬(バンコマイシン1gを1日2回又は半合成ペニシリン4~12g/日)を投与した際、試験薬の静注療法のみで4~7日で治療を終了できた患者の割合を比較。

【安全性】 2件の臨床試験を合わせた副作用は、ダプトマイシン4mg/kg群で18.0% (99例/550例)、対照薬群で21.3% (119例/558例) に認められた。

ダプトマイシン4mg/kg群における主な副作用は、嘔気13例(2.4%)、CK (CPK) 増加12例(2.2%)、嘔吐10例(1.8%)、下痢9例(1.6%)、便秘7例(1.3%)であった。対照薬群における主な副作用は、嘔気20例(3.6%)、下痢10例(1.8%)、注射部位血栓9例(1.6%)、CK (CPK) 増加8例(1.4%)であった。

IV = 静脈内注射 SSP: 半合成ペニシリン

**短時間殺菌力を有す抗菌薬は  
血液中の病原菌を短時間で殺菌できる。**

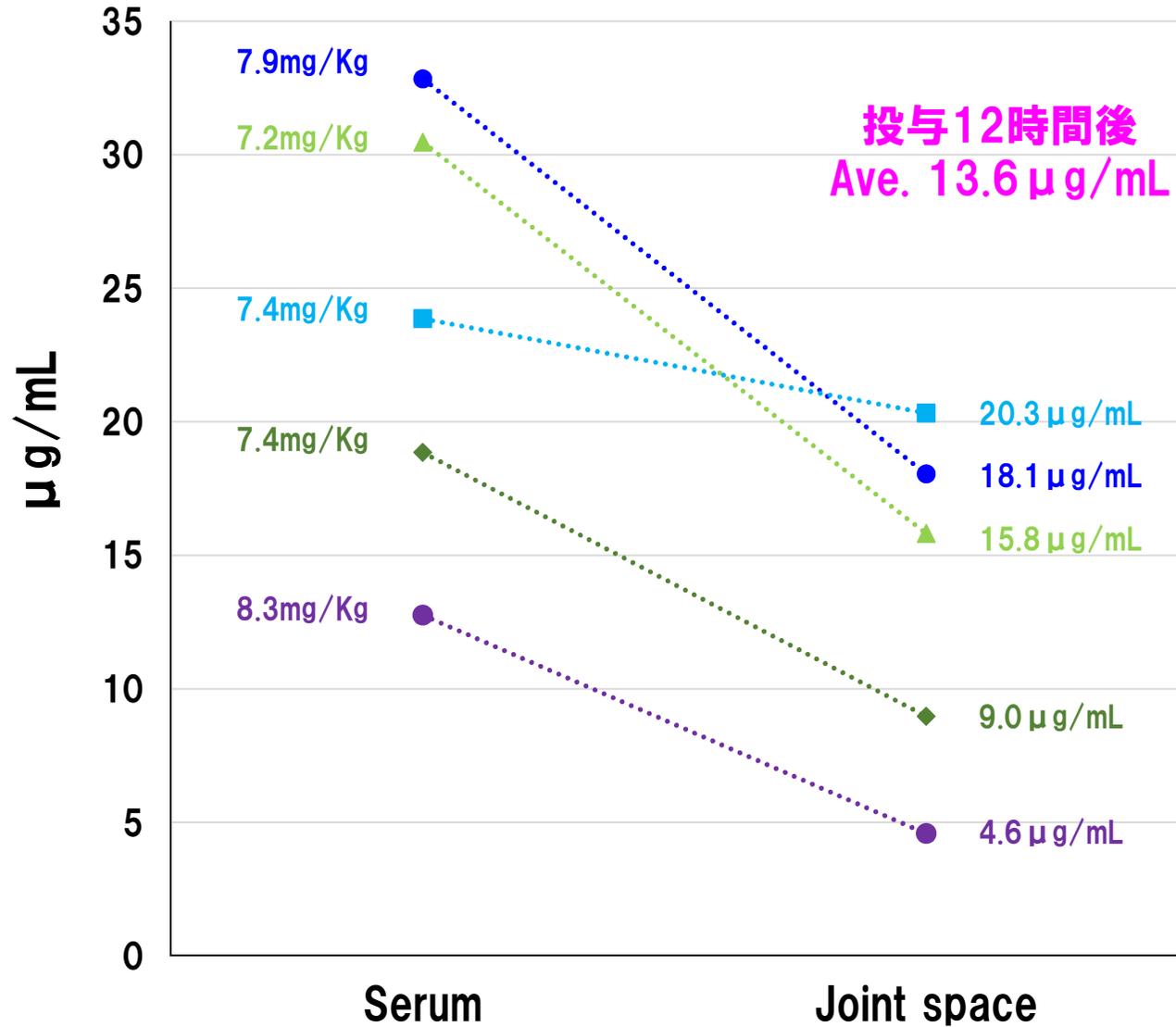
DAP

組織移行性

# 血漿および術後関節内のDAP濃度の関係

(人工股関節置換術後7日目 DAP最終投与から

**12時間後**に血液と関節穿刺液を採取)



Summary of Serum and Joint Level Data (Average  $\pm$  S.D.) from Patients who Received IV Vancomycin as a Prophylactic Agent Prior to Surgery.

## 2時間後

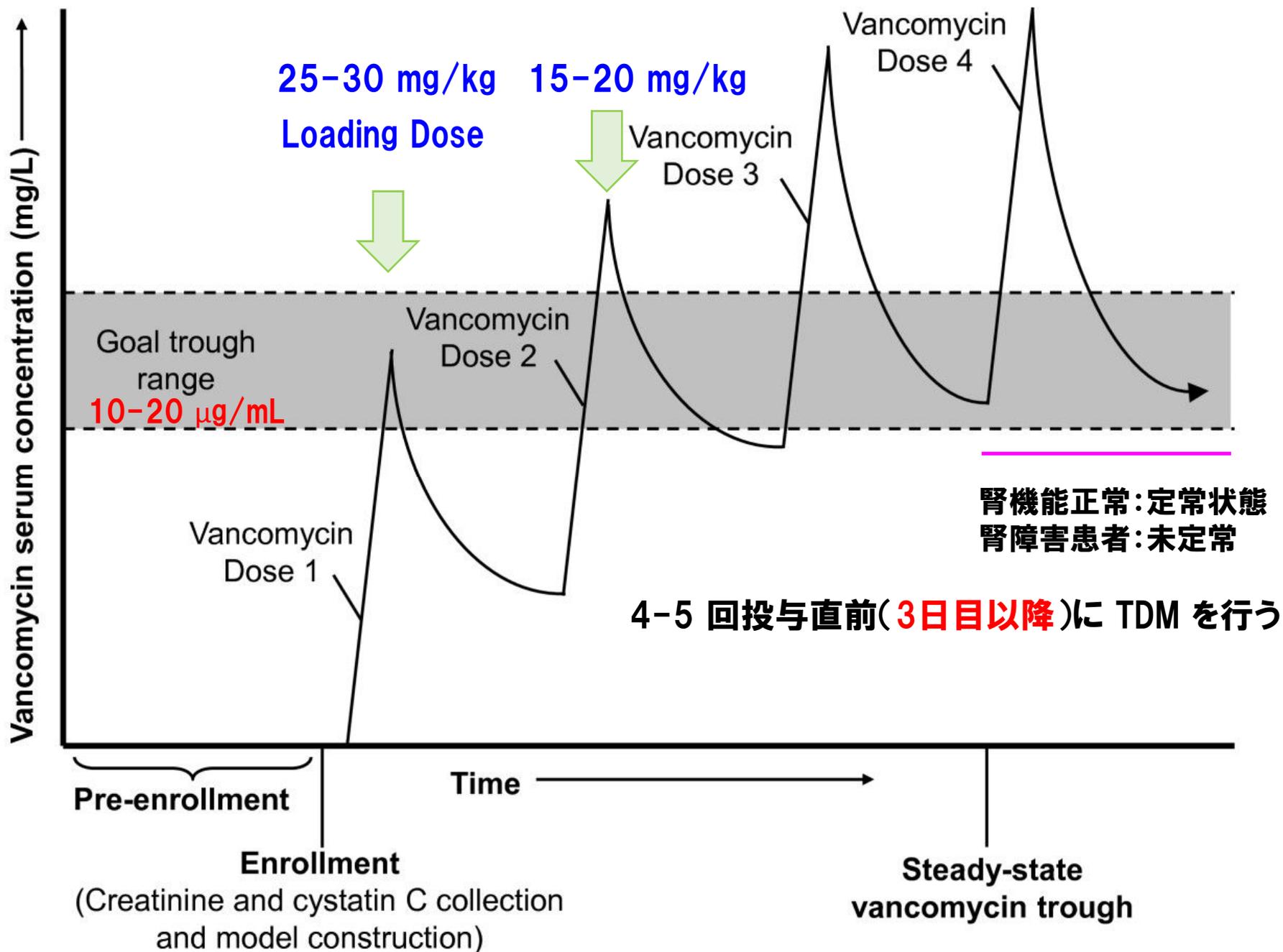
Arthroplasty Type	Vancomycin Dosage (mg)	No. Patients	Serum Level ( $\mu\text{g/mL}$ )	Joint Level ( $\mu\text{g/mL}$ )	Joint/Serum ratio
Primary	500	18	24.8 $\pm$ 14	7.0 $\pm$ 2	0.380
	1000	12	25.7 $\pm$ 20	7.4 $\pm$ 3	0.387
Revision	1000	8	23.9 $\pm$ 5.6	5.6 $\pm$ 1	0.247
All patients	N/A	38	24.9 $\pm$ 14	6.8 $\pm$ 3	0.354

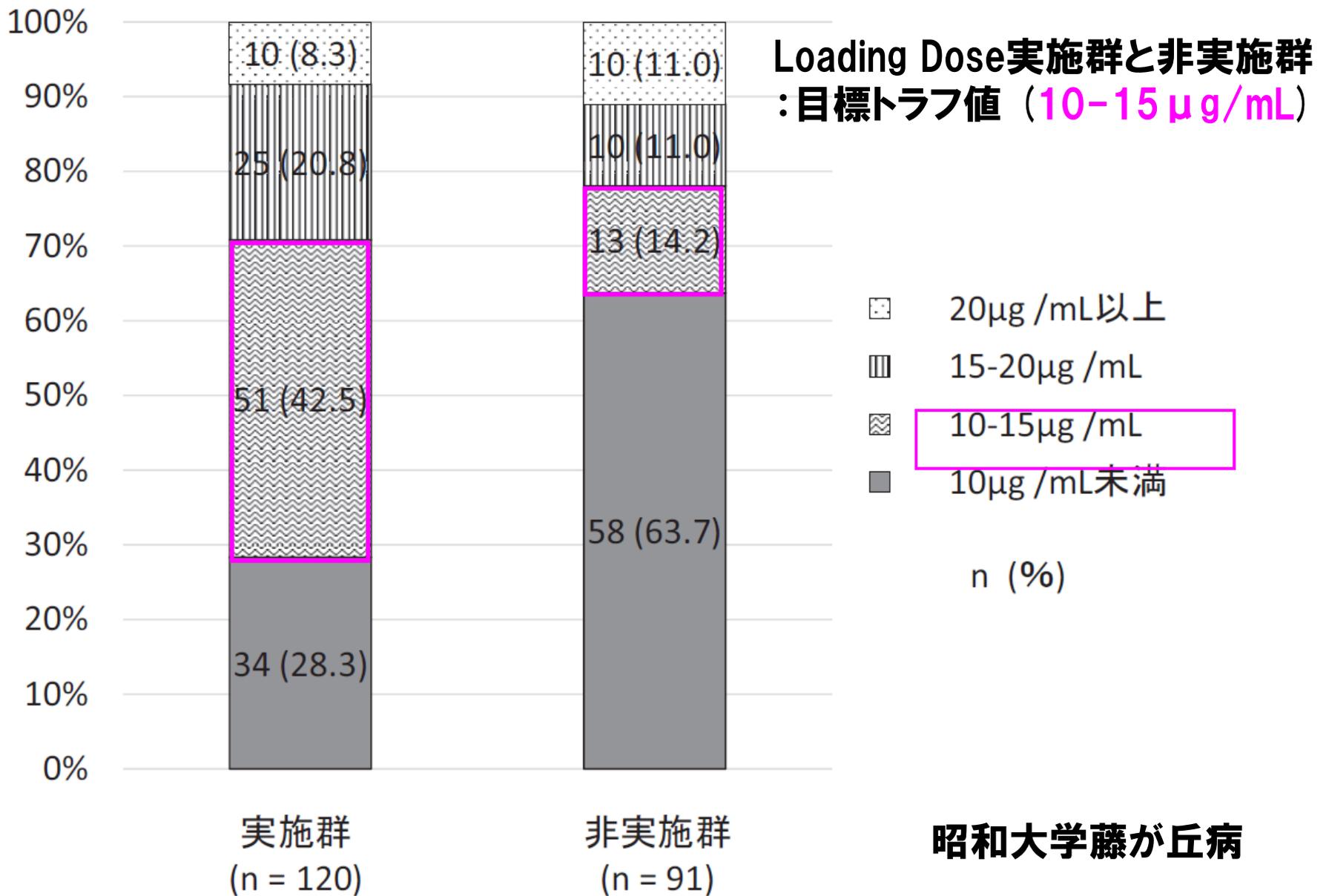
**DAP 12時間後の術後関節内平均13.6  $\mu\text{g/mL}$**

The Journal of Arthroplasty. Volume 29, Issue 3, March 2014, Pages 564–568

# VCM

## Loading Dose 負荷投与量と腎障害





**図 2 初期投与設計実施群, 非実施群の VCM トラフ到達度**  
 環境感染誌 Vol. 32 no. 5, 2017 バンコマイシン塩酸塩の初期投与設計に対する血中濃度の評価

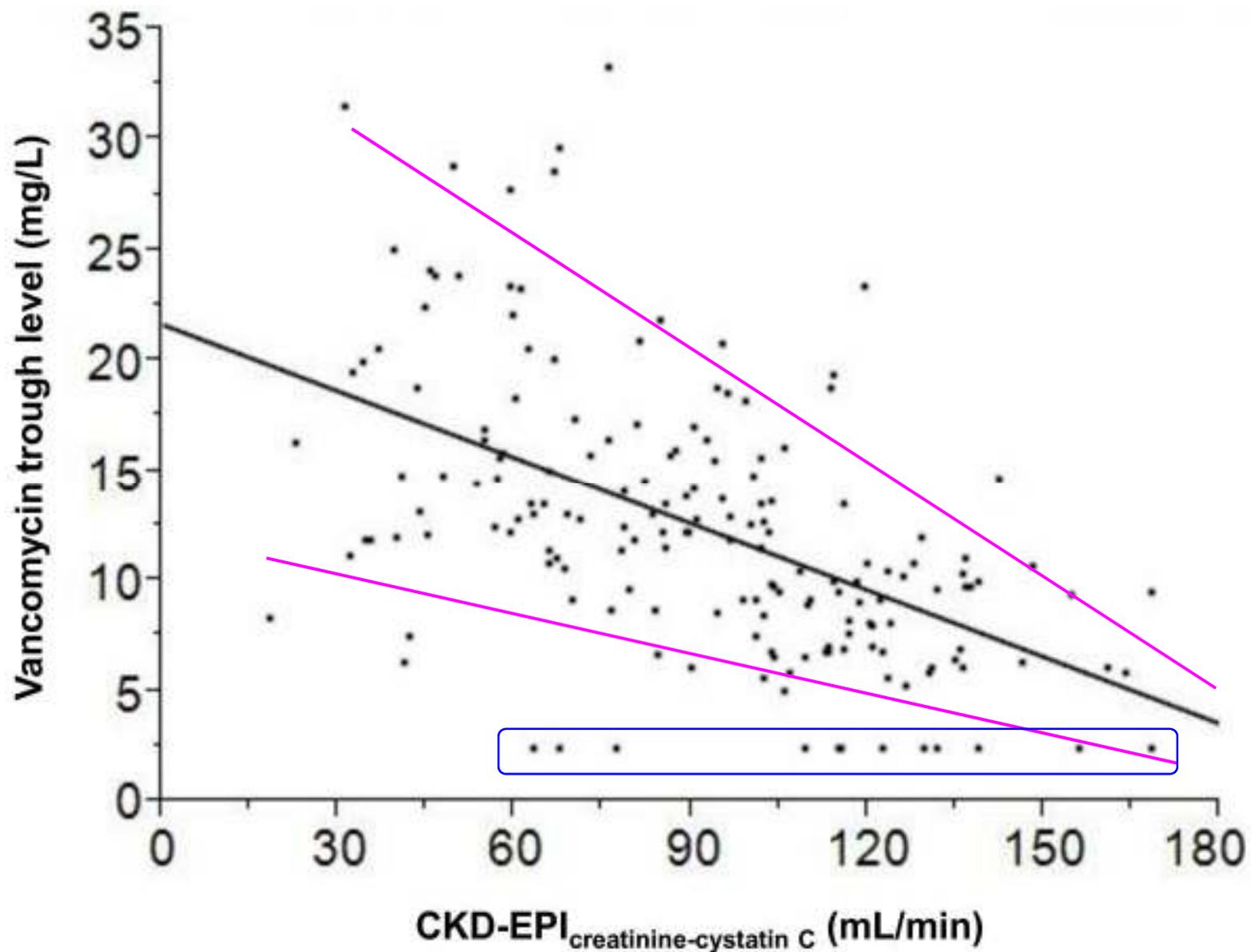
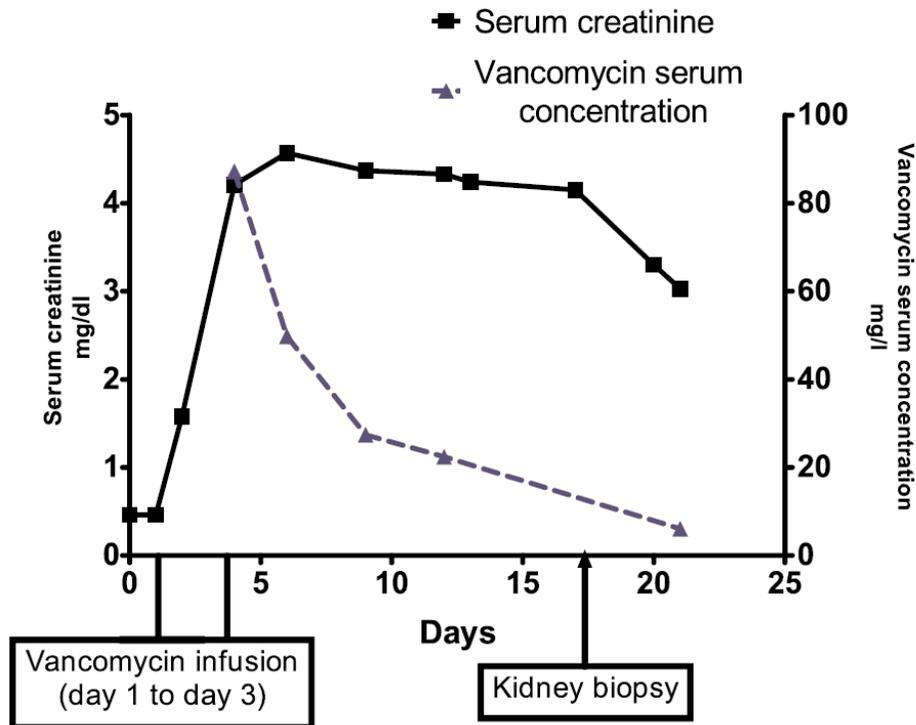


Figure 4 Association between vancomycin trough concentrations and estimated glomerular filtration rate (GFR) with CKD-EPI<sub>creatinine-cystatin C</sub>. A significant inverse relationship exists between GFR and vancomycin troughs ( $P < 0.0001$ ). Patients with a GFR of more than 120 mL/min rarely reached the minimum acceptable trough of 10 mg/L. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaborative.

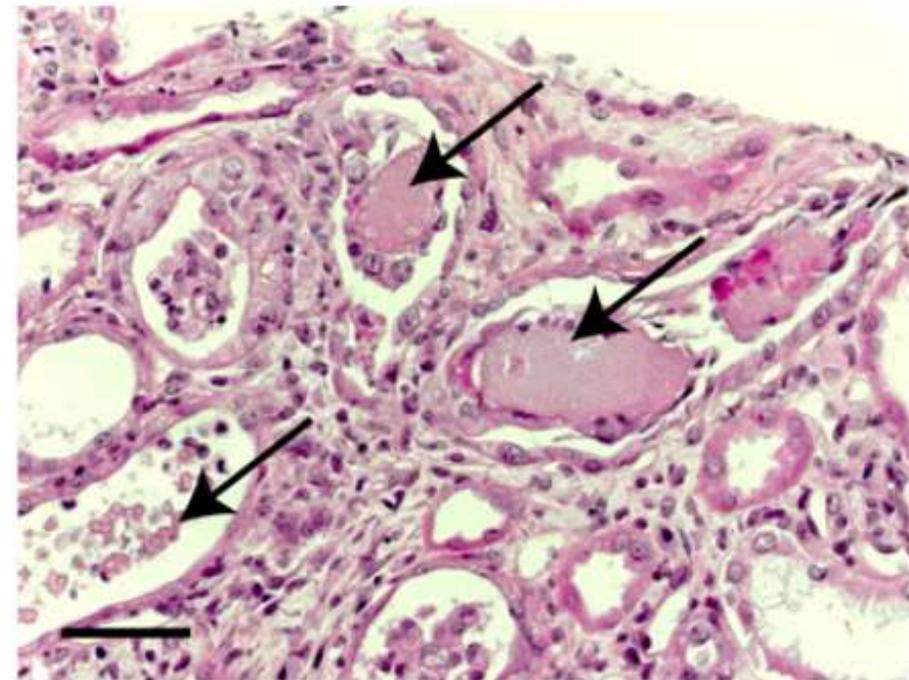
# Vancomycin-Associated Cast Nephropathy.

A



B

Human kidney biopsy



(A) Graph showing the evolution of the patient's renal function with vancomycin plasma concentrations over time.

(B) **Human kidney biopsy** (17 days after vancomycin injection) analysis revealed nonspecific granular tubular and proteinaceous cast formation (arrows) and ATN lesions (hematoxylin and eosin staining). Scale bar, 50 mm.

# Vancomycin-Associated Cast Nephropathy.

we ascertained that obstructive tubular casts composed of **noncrystal nanospheric vancomycin** aggregates entangled with uromodulin explained the **vancomycin-associated acute renal failure (ARF)**.

## Kim-1, NGAL

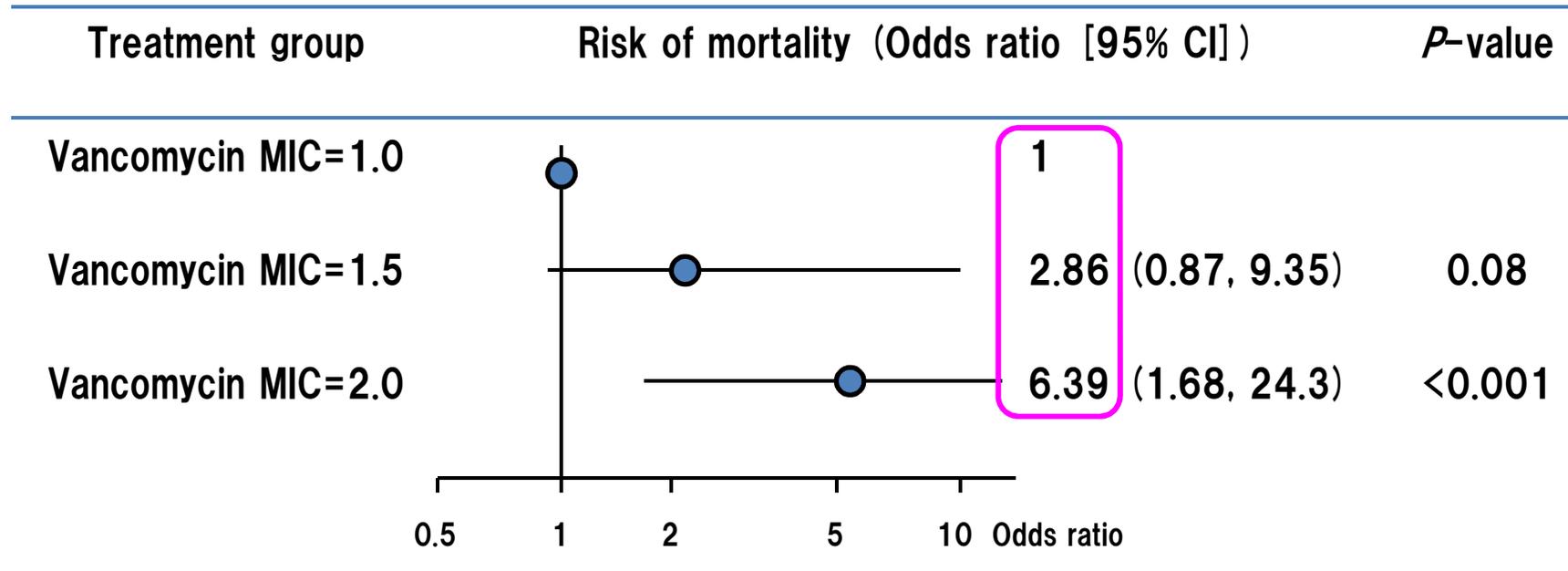
J Am Soc Nephrol 28: 1723-1728, 2017

# VCM

## VCMとMICの関係

## VCM vs 他剤の臨床効果

# Vancomycin MIC and risk of mortality



A figure is based on: *Gould, I.M. /Int' J. Antimicrob. Agents (2008) 31, 1-9*

MIC 1 $\mu\text{g/mL}$	1g/12h	AUC/MIC 598	$\geq 400$
MIC 1.5 $\mu\text{g/mL}$	1.25g/8h	AUC/MIC 621	$\geq 400$
MIC 2 $\mu\text{g/mL}$	1g/6h	AUC/MIC 333	<400

Antimicrob Agents Chemother. 2017 May 24;61 (6).

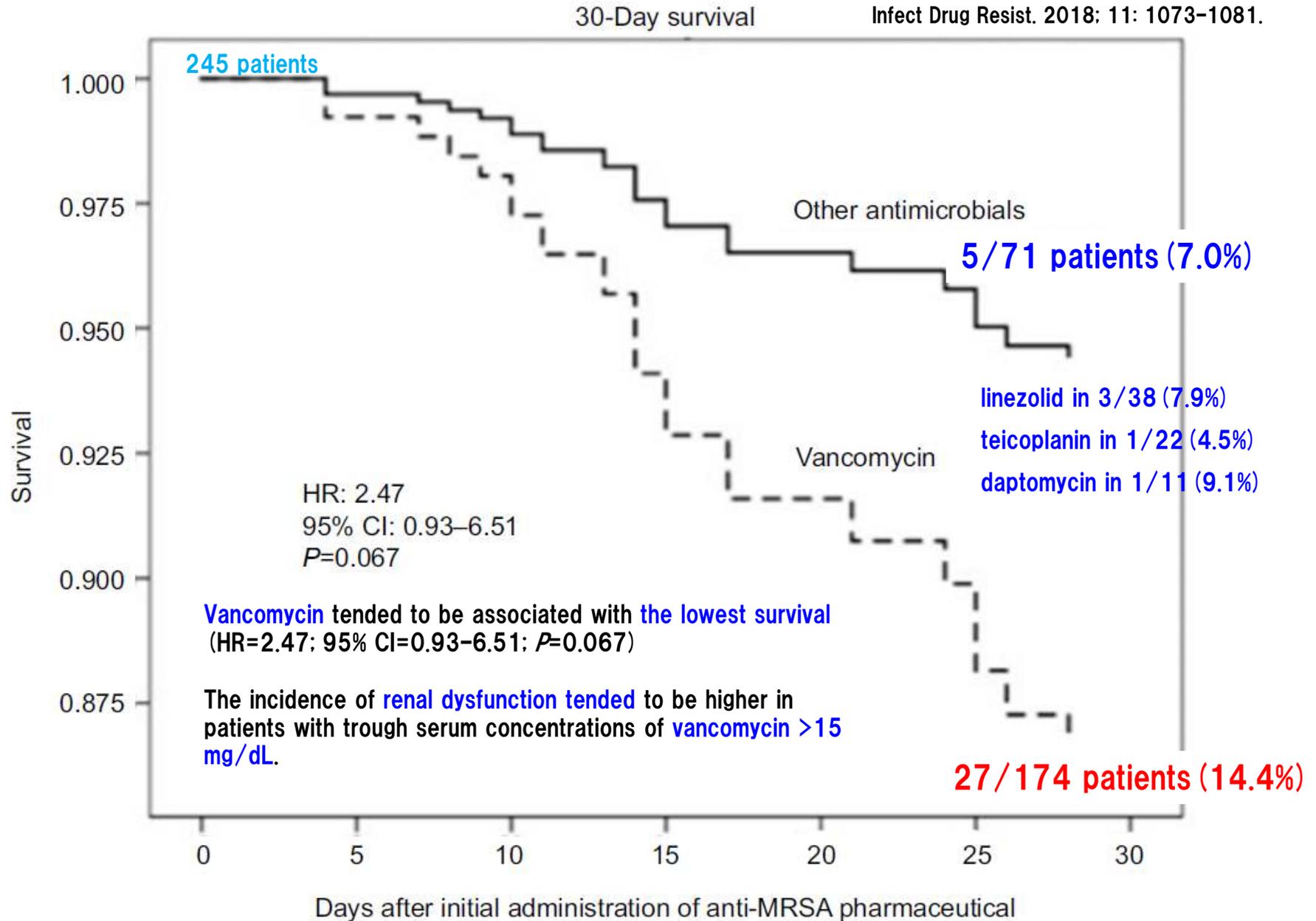
J Infect Chemother (2013) 19:365-380

**トラフ値 20  $\mu\text{g/mL}$  以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しない。**

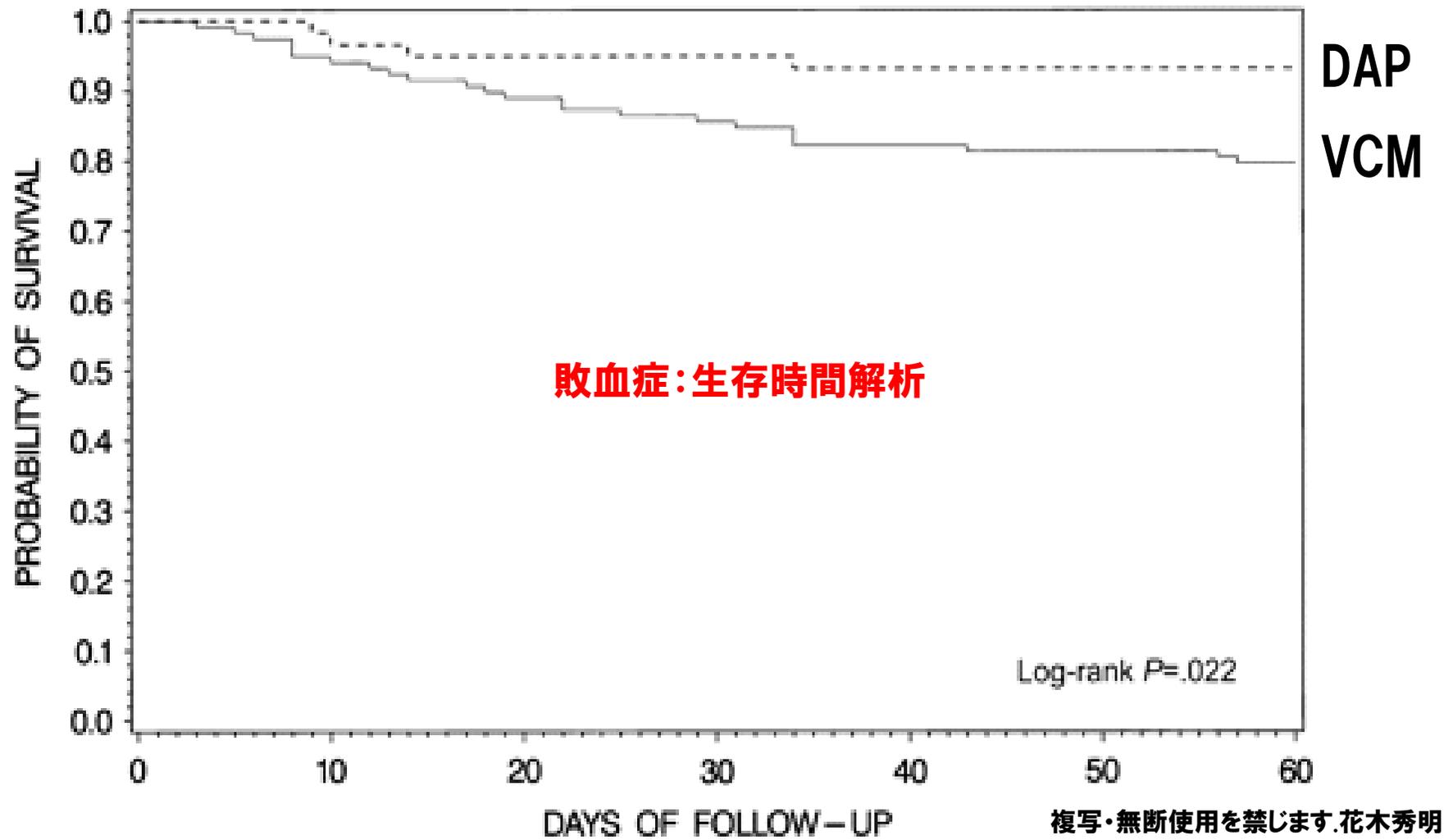
# Survival of vancomycin versus non-vancomycin treatment groups at 30 days in the overall sample.

複製・無断使用を禁じます.花木秀明

Infect Drug Resist. 2018; 11: 1073-1081.



**Figure 1.** Kaplan–Meier estimates of the probability of 60-d mortality, shown here as the probability of survival at 60 d between vancomycin-treated subjects (vanco) and daptomycin-treated subjects (dapto) with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection with a higher vancomycin minimum inhibitory concentration.  $>1 \mu\text{g/mL}$



**とりあえず、なんでもかんでも  
バンコマイシン・テイコプラニンという  
治療方法は患者にとって  
本当に有益なののでしょうか？**