

DI 委員会トピックス

クロストリジウム・ディフィシル感染性腸炎治療薬

ジーンプラバ®点滴静注 625mg (一般名:ベズロトクスマブ (遺伝子組換え))

ダフクリア®錠 200mg (一般名:フィダキソマイシン)

院内の下痢の原因には様々なものがあるが、入院48時間後以降の感染性腸炎で治療が必要なものにClostridium difficile腸炎 (C. difficile infection: CDI) がある。これまでのガイドラインでは● CDIの診断は便中トキシン検査によって行う (A)。● 抗菌薬治療の原則は、投与中の抗菌薬を可能な限り中止することと、下記の治療薬を投与することである (A)。● 軽症から中等症までの初発例では、メトロニダゾール(MNZ)内服が推奨される (A I)。● 再発例では、1回目の軽症から中等症までは初回と同じ治療が推奨され、重症例や2回目以降の再発例ではバンコマイシン(VCM)内服が推奨される (A I)。● 発症者に対しては接触感染対策を行う必要がある (A) とされてきた。CDIの治療では、これらの薬剤を使用したとしても、何度か再発を繰り返すこともしばしばあります。海外の報告では、CDIを発症した患者さんのうち約25%が再発し、そのうち45~65%が2回目以降の再発を繰り返すことが知られています。●入院後48時間以上経過した後発症した腸炎では、(C. difficileを対象とする便培養を除く)通常の便培養はルーチンには推奨されない。また、入院患者の下痢では、非感染性的原因として頻度が高いものに浸透圧性や薬剤性などがあり、感染性以外の原因も鑑別する必要がある。

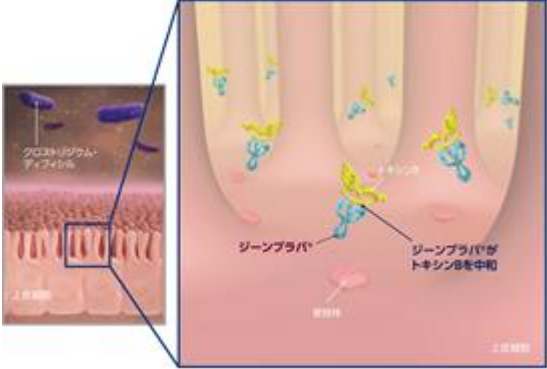
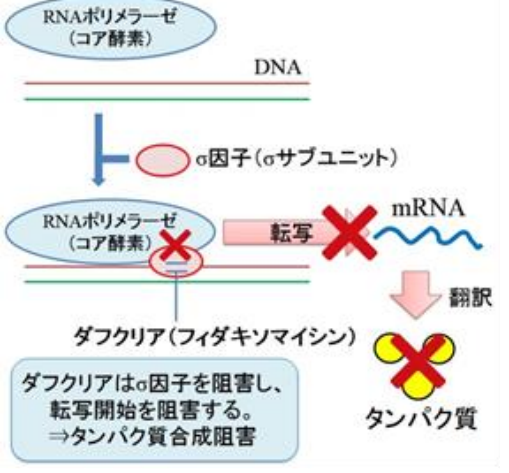
今回、新たなCDI治療薬として、2017年12月にMSD㈱からジーンプラバ点滴静注625mg (一般名:ベズロトクスマブ (遺伝子組換え))が、2018年9月にアステラス製薬からダフクリア錠200mg (一般名:フィダキソマイシン)が、相次いで販売された。

これまでCDIの治療薬にはバンコマイシンやメトロニダゾールしか選択肢がなく、VCMはVREの発生も考慮して投与する必要があった上、しばしば再発することもありました。しかしジーンプラバとダフクリアは上記薬剤とは異なる作用機序を有しているため、新たな治療選択肢として期待されます。

以下、ジーンプラバ®点滴静注625mgとダフクリア®錠200mgのDI情報を紹介する。

《DI情報》

薬剤名	ジーンプラバ®点滴静注 625mg	ダフクリア®錠 200mg
効能・効果	クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制	〈適応菌種〉本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル 〈適応症〉感染性腸炎 (偽膜性大腸炎を含む)
特徴	クロストリジウム・ディフィシルにより産生されるトキシンBに高親和性に結合し、トキシンBを中和するヒトモノクローナル抗体。トキシンBによる腸管壁の傷害を抑え、CDIの再発を抑制する。 ジーンプラバはCDIの「再発リスクの高い患者さん」が投与の対象となる。 また、ジーンプラバ自身には抗菌活性が無いため、メトロニダゾールやバンコマイシンなどのCDIの抗菌薬治療と併用して使用する。 基本的には1回の投与で治療は完了する。	ダフクリアは狭域スペクトラムの抗菌薬でクロストリジウム・ディフィシルに対して選択的に作用するため、バンコマイシン等に比べて腸内細菌への影響が少ない。 また、腸管からはほとんど吸収されないため、全身作用がほとんど無く、腸管内に存在しているクロストリジウム・ディフィシルに対して選択的に作用を示す
用法・用量	10mg/kgを60分かけて単回点滴静注する 【調製時】1) バイアルは冷所 (2~8℃) から取り出した後速やかに調製すること。保存を必要とする場合には、バイアルは常温、遮光条件下で24時間以内に調製する。 2) 調製前に変色、異物がないことを確認する。本剤は、無色~うすい黄色で澄明~うすい乳白色の液である。溶液に変色や異物があった場合は使用しない。 3) バイアルは振盪しないこと。 4) 患者の体重に基づいて必要量を分取し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を含む点滴バッグに加えて希釈し、最終濃度を1~10mg/mLとする。	通常、成人にはフィダキソマイシンとして1回200mgを1日2回経口投与 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。(2)本剤の投与期間は原則として10日間であり、この期間を超えて使用する場合、ベネフィット・リスクを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。 ●透析患者、肝機能障害患者:用法・用量の調節不要

	<p>5) 希釈後は静かに転倒混和する。</p> <p>【希釈時】1) 本剤は保存剤を含まないため、調製後は速やかに使用する。保存を必要とする場合には、調製開始後、常温では16時間以内、冷所(2~8℃)では24時間以内に使用する。冷所保存した場合は、投与前に常温に戻すこと。保存可能時間には、点滴終了までの時間を含む。2) 希釈後は冷凍しない。</p> <p>【投与时】1) 本剤は、無菌処理及び発熱物質に対する処理が行われたタンパク質低吸着性のインラインフィルター(0.2~5μm)を使用し、60分かけて点滴静注する。</p> <p>2) 他の薬剤と同じラインで同時に本剤を投与しない。</p>	<p>●食事の影響：受けない</p> <p>●高齢者：生理機能の低下に応じて、注意して投与</p> <p>●併用薬：併用禁忌、併用注意に該当する薬剤はない</p>
<p>作用機序</p>	<p>クロストリジウム・ディフィシルが産生する外毒素であるトキシンAとトキシンBがヒトの腸管細胞内に取り込まれることで細胞が障害され、腸管上皮のバリアが破壊される。外毒素の中でも、特に「トキシンB」が病原性に重要な役割を担っていることが知られており、トキシンBによって腸管上皮細胞が傷害され、その破綻部位からCDIの再発が引き起こされる。ジーンブラバはこの「トキシンB」を特異的に認識して中和するモノクローナル抗体(中和抗体)である。CDIの再発や腸管細胞障害に関与するトキシンBの働きを抑制することで、CDIの再発を抑えることが期待できる。</p> 	<p>ダフクリアは大環状抗菌薬に分類される薬剤で、構造としてはマクロライド系抗菌薬に似ている。RNAポリメラーゼのコア酵素と結合したσ因子を阻害することで転写の開始を阻害する。</p>  <p>ダフクリア(フィダキシマイシン)</p> <p>ダフクリアはσ因子を阻害し、転写開始を阻害する。⇒タンパク質合成阻害</p>
<p>主な副作用</p>	<p>本剤投与後4週間に、安全性評価の対象となった786例(日本人29例を含む)中59例(7.5%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心8例(1.0%)、頭痛6例(0.8%)及び疲労5例(0.6%)</p>	<p>主な副作用として、嘔吐、腹痛、胃腸出血、貧血、好中球減少症などが報告されています</p>
<p>禁忌</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
<p>薬価</p>	<p>ジーンブラバ®点滴静注625mg：330,500.0円(625mg25mL1瓶)</p>	<p>ダフクリア®錠200mg：3,943.80円(1日薬価：7,887.60円)</p>

参考

- ・ジーンブラバ®ホームページ：<https://www.msdconnect.jp/products/zinplava/>
- ・ダフクリア®ホームページ：<https://amn.astellas.jp/jp/di/pickup/daf/index.html>
- ・ジーンブラバ®点滴静注625mgインタビューフォーム、ダフクリア®錠200mgインタビューフォーム
- ・JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—