

抗菌薬 TDM ガイドライン

岡崎昌利, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Guidelines for the management of antibiotics by therapeutic drug monitoring

Masatoshi Okazaki, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

薬物血中濃度をはじめ、治療効果や副作用に関するさまざまな因子をモニタリングしながら、それぞれの患者に個別化した薬物投与を行う薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) は、感染症治療に貢献するうえできわめて重要な技能であるが、これまで標準化がなされていない状況にあった。しかし、2011年に日本化学療法学会と日本 TDM 学会が「抗菌薬 TDM ガイドライン」¹⁾ を合同で作成し、公表した。本ガイドラインは医師と薬剤師が協力し、医学と薬学の専門性が融合し作成された²⁾。本稿では抗菌薬 TDM ガイドラインのポイントについて概説する。

ガイドラインの構成

本ガイドラインは欧米などのエビデンスと日本での現状を考慮し勧告を行っている。勧告の要点を箇条書きにしたサマリー (executive summary) とその根拠となる論文をまとめたレビュー (literature review) で構成されている。

全体構成は総論と各論に分かれて

おり、通常のガイドラインにはない薬物動態の基礎知識を医師や薬剤師が理解しやすいように総論を設けて解説している。また各論では、① TDM の適応、②薬物動態・薬物力学 pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)、③ TDM の方法 (採血ポイントなど)、④ TDM の目標値、⑤初期投与設計 (投与方法; 投与量, 投与間隔)、⑥特殊病態, 小児、⑦薬物間相互作用、⑧血中濃度測定法が記載されている^{1,2)}。

TDM の対象抗菌薬

TDM の対象となる抗菌薬は、血中濃度が有効性や副作用と関連性があり、治療域と副作用発現域が接近している場合や、薬物動態に個体差や固体内変動が大きい場合などである³⁾。本ガイドラインに掲載されたのは、グリコペプチド系抗菌薬のバンコマイシン (VCM)・テイコプラニン (TEIC)、アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) のアルベカシン (ABK)・アミカシン (AMK)・ゲンタマイシン (GM)・トブラマイシン (TOB)、抗真菌薬のポリコナゾール (VRCZ) である。

推奨度の設定とエビデンスレベルの評価

ガイドライン作成に重要な推奨度の設定には医療情報サービス Minds (マインズ)、エビデンスレベ

ルの評価には Canadian Task Force が用いられている。推奨度に関しては、「十分なエビデンスはないが推奨する事項」が多い TDM においては、C1 (科学的根拠はないが行うよう勧められる) のグレードのある Minds の分類を用いて評価すること、またエビデンスレベルの記載に関しては、既存の欧米のガイドラインとの整合性を取るため、3段階の Canadian Task Force を用いて評価することが選択の理由である^{1,2)}。

注意点

本ガイドラインは実臨床で使用できるようなプラクティカルな内容の作成に努めたため、添付文書の記載内容とは異なっていることに留意していただきたい。PK-PD 理論に即しない不十分な抗菌薬投与は治療効果を低下させるばかりではなく、耐性化を助長することとなり、薬理的にも十分な裏付けがある用法・用量となっている²⁾。

総論の要点 (図1)

原則 TDM は定常状態で行うことが支持されている。定常状態では、投与間隔が変わらない場合、投与量と血中濃度は単純な比例関係にあること、蓄積性を考慮しなくて良いため採血点も少なく、推定性が高いことからである。また、半減期の4倍の経過時間で定常状態における血中

平成25年9月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7640

FAX: 086-235-7794

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

濃度の93.7%，5倍の経過時間で96.9%のレベルに達しており，原則としてこのタイミングで採血することが推奨される。ただし，TEICの半減期は健康成人で約40時間の消失半減期を示すことは報告されており，定常状態を待たず（非定常状態）に有効性指標のための確認採血を行う^{1,3)}。

実際の投与における採血のタイミングとしては，原則として投与直前値（トラフ値）であり，AGsについてはトラフ値とピーク値（Cpeak）の両方である。これまで点滴終了時の採血について，採血ポイントが標準化されていなかった⁴⁾。点滴終了時の採血には，最高血中濃度（Cmax）とピーク値が存在する。点滴を終了

した直後のCmaxは，組織への薬物分布が十分に終了していないことが多く，必ずしも組織濃度を反映していない。急激な血中濃度低下を示すCmax付近における採血はバラツキが大きく，臨床的にはより効果を反映すると考えられるピーク値の採血が推奨される³⁾。

各 論

1. VCM (図2)

臨床および細菌学的効果はarea under the time-concentration curve (AUC) / 最小発育阻止濃度 (MIC) ≥ 400 であるが (2-a)，正確なAUCの測定には2ポイント以上の血中濃度採血が必要であり，臨床的にはAUCと良く相関するトラフ値

が代替指標として推奨されている (2-b, 3-a)。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) に対するVCMの低濃度曝露による低感受性株の選択が懸念されるため，トラフ値として $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度を維持する必要がある (4-b)。実際の目標トラフ値は $10\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ である (4-a)。副作用の発現はトラフ値が上昇するにつれて高くなり， $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないことが望ましい (4-c)。ピーク値と副作用との因果関係は明らかではなく，ルーチンでのピーク値の採血は推奨されていない (3-a)。

米国のコンセンサスレビューでは，VCMのMICが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合

1. 薬物動態一般概論

- a. 定常状態 (steady state) とは，投与量と排泄量が等しくなり，血中濃度の蓄積がなくなった状態である。
- b. 原則 TDM は定常状態で行う。
- c. 点滴終了直後の最も高い血中濃度を最高血中濃度 (Cmax) と呼ぶ。採血による血中濃度のバラツキを小さくし，より臨床効果を反映する濃度を得るために，組織への分布が完了し血液-組織間濃度が平衡状態となった時点の濃度であるピーク値 (Cpeak) での評価を推奨する。点滴終了から Cpeak となる時間は，抗菌薬によって異なり，点滴時間も影響する。

図1 Executive summary の薬物動態一般概論 (文献1より抜粋)

2. PK-PD

- a. $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$ は臨床および細菌学的効果を予測する指標となるが，一般臨床ではルーチンのAUC評価は推奨しない。
- b. 実臨床ではトラフ値をAUCの代替指標とする。ただし，1日3回以上投与，腎機能低下例，小児において，トラフ値が $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$ 達成の指標にならないことも多いので注意が必要である。

3. TDMの方法 (採血ポイントなど)

- a. トラフ値を測定する。ルーチンでのピーク値測定は推奨しない。

4. TDMの目標値

- a. 目標トラフ値は $10\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- b. MRSA感染症治療の有効性を高め，また低感受性株を選択するリスクを避けるために，トラフ値 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持する。
- c. トラフ値 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しない。
- d. 菌血症，心内膜炎，骨髄炎，髄膜炎，肺炎 (院内肺炎，医療・介護関連肺炎)，重症皮膚軟部組織感染において，良好な臨床効果を得るためのトラフ値は $15\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する。

5. 初期投与设计 (投与方法；投与量，投与間隔)

- a. 腎機能正常例においては1回 $15\sim 20\text{mg}/\text{kg}$ (実測体重)を12時間ごとに投与することを推奨する。ただし，1日3g以上の投与は慎重に行い，1日4gを上限とする。
- c. レッドマン症候群を回避するために，1gでは点滴時間は1時間を超える必要があり，それ以上使用時には500mgあたり30分以上を目安に投与時間を延長する。
- e. トラフ値 $15\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標値とした場合の安全性に関する報告は限られており，初回投与は，通常投与量，またはトラフ値 $10\sim 15\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とした投与设计にて行う。その後，初回TDMの結果が得られた段階で，トラフ実測値，臨床経過や感染病巣の変化，分離MRSAのMIC値を参考に，必要と判断すれば，その段階で $15\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とした投与设计を行う。

図2 VCMにおけるTDMの要点 (文献1より抜粋)

はトラフ値は15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が必要とされているが⁵⁾、この治療域では腎機能障害の発生率が上昇するために、第一段階として10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標トラフ値と考え、重症度(菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎(院内肺炎、医療・介護関連肺炎)、重症皮膚軟部組織感染など)や感染病巣の変化などの臨床経過、分離 MRSA の MIC 値を参考に15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することを考慮することがポイントとなる(5-e)¹⁻³⁾。

2. TEIC (図3)

TEIC の投与設計に関して採血時期など確立されたものは現在なく、これまでの臨床報告などを評価し作

成されている²⁾。トラフ値60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した症例に、血清クレアチニン上昇の発現頻度が高いことが報告されており(4-d)、一般的な投与量では到達しにくいことから安全性は高いとされている。有効性の指標となる PK-PD パラメータは確立されておらず、現在、標準化された TDM の手法はない³⁾。

本ガイドラインでは、「専門家は15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を推奨」と記載している(4-a)。30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のトラフ値において有効性が高まる報告はなく(4-c)、基本的にはトラフ値15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が目標値と考えられる。また、そのために十分な初期投与量が

必要であるため、添付文書の記載用量を超えた用量が記載されている(5-b)^{2,3)}。

3. AGs (ABK・AMK・GM・TOB) (図4)

1日1回投与における PK-PD パラメータは $C_{\text{peak}}/\text{MIC} \geq 8 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ が有効性の指標とされ、感染性心内膜炎を除き、1日1回投与が推奨されている(5-b)。また、副作用の発現はトラフ値との関連性が示唆されることから、ピーク値とトラフ値の2ポイント採血が推奨される(3-c, d)²⁾。表1に AMK・GM・TOB の投与量と目標血中濃度を示した。

- | |
|---|
| <p>3. TDM の方法 (採血ポイントなど)</p> <p>b. 負荷投与を行った症例では腎機能にかかわらず3日間投与後、4日目に TDM を行う。</p> <p>4. TDM の目標値</p> <p>a. 目標トラフ値は10~30$\mu\text{g}/\text{mL}$に設定するが、専門家は15$\mu\text{g}/\text{mL}$以上を推奨している。</p> <p>b. 重症例や複雑性感染症(心内膜炎、骨関節感染症など)では、良好な効果を得るために目標トラフ値を20$\mu\text{g}/\text{mL}$以上に設定する。</p> <p>c. トラフ値が30$\mu\text{g}/\text{mL}$以上での高い有効率に関する報告はなく、またコストの面を考慮し、本剤を30$\mu\text{g}/\text{mL}$以上で維持することは推奨しない。</p> <p>d. トラフ値が40~60$\mu\text{g}/\text{mL}$以上では、腎障害、血液毒性、肝障害などの副作用が報告されている。</p> <p>5. 初期投与設計 (投与方法; 投与量, 投与間隔)</p> <p>a. より早期に定常状態に達するために負荷投与を行う。</p> <p>b. 初回の TDM でトラフ値を15$\mu\text{g}/\text{mL}$以上とするためには、一般的なローディングドーズ(初日のみ400mgを2回)では不十分であり、専門家は400mg (6mg/kg)、1日2回の2日間連続投与を推奨している。</p> |
|---|

図3 TEIC における TDM の要点 (文献1より抜粋)

- | |
|--|
| <p>2. PK-PD</p> <p>臨床および細菌学的効果の評価は、$C_{\text{peak}}/\text{MIC}$で行うことが望ましい。</p> <p>3. TDM の方法 (採血ポイントなど)</p> <p>a. 定常状態に早期に達するため、腎機能正常者において初回 TDM は投与2日目でも可能である。ただし、初回投与時間や腎機能の影響も考慮し、3日目(1日1回投与では3回目投与時)における TDM 実施は実際的である。</p> <p>c. トラフ値は投与前30分以内に採血を実施する。C_{peak}を測定する場合には、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴開始1時間後(30分で投与した場合、終了30分後)に採血を行うことを推奨する。</p> <p>d. 腎毒性発生予防を目的としたモニタリングには、トラフ値が推奨される。</p> <p>4. TDM の目標値</p> <p>a. 臨床効果と $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 8$ が相関し、目標 C_{max} 9~20$\mu\text{g}/\text{mL}$が報告されているが、専門家は、C_{peak}で評価し、15~20$\mu\text{g}/\text{mL}$を推奨している。</p> <p>b. 腎機能障害の観点からトラフ値は2$\mu\text{g}/\text{mL}$未満とする。</p> <p>5. 初期投与設計 (投与方法; 投与量, 投与間隔)</p> <p>a. 理想体重に基づいて投与設計を行う。病的肥満患者では補正体重を用いる。</p> <p>b. 有効性と安全性の観点から1日1回投与を推奨する。</p> <p>c. 1回投与量200mgが承認されている。腎機能正常者における重症感染症では、目標濃度を達成するために専門家は300mg (5.5~6.0mg/kg)を必要としているが、その安全性に関する証拠は限られている。</p> |
|--|

図4 ABK における TDM の要点 (文献1より抜粋)

4. VRCZ (図5)

臨床現場におけるVRCZのTDMは広く普及するまでには至っておらず、TDMの適応が不明確であった。ガイドラインには具体的なTDMの適応が記載されており、参考にしていただきたい。また目標血中濃度の

根拠となる明確な指標は得られていないが、現在提供できる妥当性の高い内容であると考え²⁾。

おわりに

まとめとして、表2に各抗菌薬の採血時期と採血ポイント、表3に抗

MRSA薬における投与量と目標血中濃度およびPK-PDパラメータについて整理した。現時点における抗菌薬のTDMがかなり標準化されたものと考えられる。本ガイドラインが有効活用され、今後新しい知見や医療現場での妥当性の評価により、

4. TDMの目標値
a. 有効性の面から目標トラフ値を $\geq 1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ とする。
b. 安全性の面からトラフ値が $4 \sim 5 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える場合には肝障害に注意する。
5. 初期投与設計 (投与方法: 投与量, 投与間隔)
VRCZは投与初日に $6 \text{ mg}/\text{kg}$ を1日2回, 2日目以降は維持用量として $3 \sim 4 \text{ mg}/\text{kg}$ を1日2回静脈内投与する。経口投与では投与初日に1回 300 mg を1日2回, 2日目以降は維持用量として1回 $150 \sim 200 \text{ mg}$ を1日2回食間を考慮する。体重が 40 kg 未満の患者には、経口投与では、投与初日に1回 150 mg を1日2回, 2日目以降は維持用量として1回 100 mg を1日2回食間とし効果不十分の場合 150 mg まで増量を考慮する。

図5 VRCZにおけるTDMの要点 (文献1より抜粋)

表1 AGs (AMK・GM・TOB)における投与量と目標血中濃度 (文献1, 2を参考に作成)

	抗菌薬	腎機能正常時の初期投与量	Cpeak ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
			1日1回投与	1日分割投与	1日1回投与	1日分割投与
一般感染症	AMK	1回 $15 \text{ mg}/\text{kg}$ を24時間ごと	56~64	—	< 1	< 10
	GM TOB	1回 $5 \sim 7 \text{ mg}/\text{kg}$ を24時間ごと	20 (15~25)*	—	< 1	< 2
細菌性 心内膜炎	GM	$1 \text{ mg}/\text{kg}$ を12時間ごとまたは8時間ごと	—	3-5	—	< 1

* : $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標に $5 \sim 7 \text{ mg}/\text{kg}$ を投与した結果から、 $15 \sim 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲を治療域の目安とした。

表2 各抗菌薬の採血時期と採血ポイント (文献1を参考に作成)

VCM	腎機能正常で1日2回投与の場合, 3日目にトラフ値の採血を行う。
TEIC	腎機能に関わらず3日間投与後, 4日目にトラフ値の採血を行う。
AGs	腎機能正常の場合, 投与2日目でも可能だが, 3日目が実際の。ピーク値とトラフ値の採血を行う。
VRCZ	通常投与では5~7日目以降に, トラフ値の採血を行う。

表3 抗MRSA薬における投与量と目標血中濃度およびPK-PDパラメータ (文献1を参考に作成)

抗菌薬	腎機能正常時の初期投与量	ピーク濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	PK-PD
VCM	1回 $15 \sim 20 \text{ mg}/\text{kg}$ (実測体重)を12時間ごと, 1日4gを上限。	—	10~20 重症感染症: 15~20	$\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$
TEIC	負荷投与; 400 mg ($6 \text{ mg}/\text{kg}$), 1日2回の2日間連続 (1日では不十分)。	—	10~30 (15以上を推奨) 重症感染症: 20以上	未確立
ABK	理想体重で1日1回投与。1回投与量 200 mg 。重症感染症: 300 mg ($5.5 \sim 6.0 \text{ mg}/\text{kg}$)	$C_{\text{max}} 9 \sim 20$ $C_{\text{peak}} 15 \sim 20$	2未満	$C_{\text{peak}}/\text{MIC} \geq 8$

さらなる有用なものへと改訂されることが期待される。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—: 抗菌薬 TDM ガイドライン. 日化療会誌 (2012) 60, 393-445.
- 2) 木村利美: 抗菌薬 TDM ガイドライン活用のポイント. 日病薬剤会誌 (2013) 49, 621-626.
- 3) 木村利美: 特集 実践! 感染症の治療と制御 4. 抗菌薬の TDM ~ ガイドラインを中心として ~. 医薬ジャーナル (2013) 49, 1685-1688.
- 4) 小林昌弘, 竹末芳生, 谷川原祐介, 三鴨廣繁, 木村利美, 平田純生, 白石正, 栄田敏之, 高倉俊二: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国アンケート調査. 日化療会誌 (2010) 58, 119-124.
- 5) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craiq W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm (2009) 66, 82-98.