

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年4月18日放送

「抗MRSA薬のTDM」

鹿児島大学病院 薬剤部医薬品情報主任
松元 一明

はじめに

現在、我が国では抗MRSA薬としてバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンが上市され、その中でTDMが推奨されている薬剤には、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンがあります。2006年に英国から、2009年に米国からバンコマイシンについてのTDMガイドラインが発出され、有効血中濃度域、血中濃度測定タイミングやポイントなどが示され、標準的な指針が提示されました。一方、我が国においては、2009年に抗MRSA薬のTDMに関する全国アンケート調査が実施され、有効血中濃度域、採血ポイント数など各施設で異なることが示され、その施設の薬剤師の知識と技量によって、治療方針が変わることが明らかになりました。そこで、日本化学療法学会と日本TDM学会が合同で、抗菌薬TDMガイドラインを現在作成している。

抗MRSA薬
バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン

海外のTDMガイドライン

2006年 英国
「Guidelines for the prophylaxis and treatment of MRSA infections」
2009年 米国
「Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients」

日本では・・・

2009年に行われた抗MRSA薬のTDMに関する全国アンケート調査では、有効血中濃度域、採血ポイント数など各施設で異なることが示され、その施設の薬剤師の知識と技量によって、治療方針が変わることが明らかになった。

小林昌宏、竹末芳生、谷川原祐介、ほか「抗MRSA薬のTDMに関する全国アンケート調査」日本化学療法学会雑誌 2010、58:119-124

そこで、日本化学療法学会と日本TDM学会が合同で、**抗菌薬TDMガイドライン**を現在作成している。

TDMガイドライン — 抗菌薬領域 —

日本TDM学会
担当理事: 谷川原祐介(薬剤師)
委員長: 木村利美(薬剤師)
薬剤師: 五十嵐正博、岡田賢二、木村匡男、小林昌宏、西圭史、浜田幸宏、望月敬浩

日本化学療法学会
担当理事: 三嶋広繁(医師)
委員長: 竹末芳生(医師)
医師: 大曲貴夫、笠原敬、関雅文、高倉俊二、時松一成
薬剤師: 高橋佳子、松元一明

6月16、17日に神戸で開催される第29回日本TDM学会・学術大会で発表される。

しております。そのガイドラインは私を含め作成委員により 6 月 16、17 日に神戸で開催される第 29 回日本 TDM 学会・学術大会で発表されます。今回はその進捗状況を踏まえ、抗 MRSA 薬の TDM ガイドラインの概要についてお示しします。

バンコマイシン

まず、バンコマイシンにおいては、4 日以上バンコマイシン治療を行う場合に TDM を実施します。PK-PD に基づくと臨床および細菌学的効果を得るためには、AUC/MIC は 400 以上必要となります。しかし、一般臨床ではトラフ値を AUC の代替指標とし、ルーチンの AUC 評価は推奨し

バンコマイシンの TDM ガイドライン(案)

① TDM の適応

a. 4 日以上バンコマイシン治療を行う場合に TDM を実施する。

② PK-PD

a. 臨床および細菌学的効果を得るためには、 $AUC/MIC \geq 400$ が必要である。

b. トラフ値を AUC の代替指標とし、一般臨床ではルーチンの AUC 評価は推奨しない。その他の目的で AUC を算出する場合、少なくとも 2 回以上採血する。

③ TDM の方法(採血ポイント等)

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。

b. 腎機能正常で 1 日 2 回投与の場合、定常状態に達していると推定される 4-5 回投与直前(3 日目)に TDM を行う。腎機能低下時には半減期延長により 3 日目でも定常状態に達していない症例があり、トラフ値過小評価の危険性を考慮する。

c. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。

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。

e. 耳毒性発生予防を目的とした TDM の有用性に関しては、コンセンサスは得られていない。アミノグリコシドなど耳毒性を有する薬剤を併用する場合は考慮する。

④ TDM の目標トラフ値

a. 目標トラフ値は 10-20 $\mu\text{g/mL}$ に設定する。

b. MRSA 感染症治療の有効性を高め、VISA 株の発現を避けるために、トラフ値 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上を維持する。

c. トラフ値 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上は腎毒性の発現が高率となる。

d. 菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎(院内肺炎、介護・医療ケア関連肺炎)、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 15-20 $\mu\text{g/mL}$ を推奨する。

⑤ 初期投与設計(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 15-20 mg/kg (実測体重)を 12 時間毎に投与することを推奨する。ただし 1 日 3 g 以上の投与は慎重に行い 1 日 4 g を上限とする。

b. 持続投与は推奨しない。

c. レッドマン症候群を回避するために、1 g では点滴時間は 1 時間を超える必要がある。

d. 通常量使用でも、脱水や全身状態悪化により予想外に高いトラフ値を呈することがあり、患者病態の変化には注意が必要である。

e. トラフ値 15-20 $\mu\text{g/mL}$ 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 10-15 $\mu\text{g/mL}$ を目標とした投与設計で行う。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 15-20 $\mu\text{g/mL}$ を目標とした投与設計を行うことを推奨する。

f. 重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、最初から 15-20 $\mu\text{g/mL}$ を狙った投与設計が必要なこともあるが、患者状態を十分把握し、腎毒性のリスクをふまえて投与量を決定する。

g. 重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、早期に血中濃度を上げるために初回のみローディングドーズ 25-30 mg/kg を考慮する。

h. バンコマイシンの MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$ の MRSA が原因菌の場合は代替療法を考慮する。MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ の場合は中等度感受性(VISA)であり、他の抗 MRSA 薬を選択する。ただし VISA に対する daptomycin の有効性に関しては今後の検討を要する。

ません。TDM の方法といたしましては、トラフ値を測定し、ルーチンでのピーク値測定は推奨しません。腎機能が正常で 1 日 2 回投与の場合、定常状態に達していると推定される 4-5 回投与直前、つまり 3 日目に TDM を行います。腎機能低下時には半減期延長により 3 日目でも定常状態に達していない症例があり、トラフ値過小評価の危険性を考慮します。トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施します。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ます。耳毒性発生予防を目的とした TDM の有用性に関しては、コンセンサスは得られておらず、アミノグリコシド系抗菌薬など耳毒

性を有する薬剤を併用する場合は考慮します。目標トラフ値は 10-20 に設定します。なぜなら、MRSA 感染症治療の有効性を高め、バンコマイシン耐性株の発現を避けるために、トラフ値 10 以上を維持する必要がある、さらに、トラフ値 20 以上では腎毒性の発現が高率となるからです。菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、院内肺炎、介護・医療ケア関連肺炎、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にトラフ値は 15-20 を推奨します。初期投与設計として、腎機能正常例においては 1 回 15-20mg/kg を 12 時間毎に投与することを推奨します。ただし、腎毒性の発現を防止するために、1 日 3g 以上の投与は慎重に行い 1 日 4g を上限とします。持続投与は推奨しません。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 時間を超えるように投与します。通常量使用でも、脱水や全身状態悪化により予想外に高いトラフ値を呈することがあり、患者病態の変化には注意が必要です。トラフ値 15-20 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 10-15 を目標とした投与設計にて行います。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 15-20 を目標とした投与設計を行うことを推奨します。重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、最初から 15-20 を狙った投与設計が必要なこともあります。患者状態を十分把握し、腎毒性のリスクをふまえて投与量を決定します。重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、早期に血中濃度を上げるために初回投与のみローディングドーズ 25-30mg/kg を考慮します。バンコマイシンの MIC が 2 の MRSA が原因菌の場合は代替療法を考慮し、MIC が 4 の場合は中等度感受性、VISA 株であり、他の抗 MRSA 薬を選択します。ただし、VISA 株に対するダプトマイシンの有効性に関しては今後の検討を要します。

テイコプラニン

次に、テイコプラニンにおいては、安全性の面からのルーチンの TDM 実施の必要性はコンセンサスが得られておりません。テイコプラニンの血中濃度は予測困難であり、効果発現を目的として 4 日以上テイコプラニン治療を

テイコプラニンのTDMガイドライン(案)

① TDMの適応

- a. 安全性の面からのルーチンの TDM 実施の必要性はコンセンサスが得られていない。
- b. テイコプラニンの血中濃度は予測困難であり、効果発現を目的として 4 日以上テイコプラニン治療を受ける患者は TDM 実施を考慮する。

② PK-PD

- a. 臨床および細菌学的効果に関する PK-PD パラメータは確立していない。
- b. TDM においてはトラフ値を評価する。C_{peak} の採血の時期は確立されておらず、測定の意義はない。

③ TDMの方法(採血ポイント等)

- a. テイコプラニンは半減期が長く、定常状態に達するのが遅れる。
- b. ローディングドーズを行った症例では腎機能に関わらず 3 日間投与後、4 日目に TDM を行う。早期に有効域を確保する目的で 3 日目に TDM を実施した場合、定常状態に至っていないことを考慮する。
- c. トラフの採血は最終投与から 18 時間以上経過してから行うことが望ましい。

受ける患者はTDM実施を考慮します。臨床および細菌学的効果に関するPK-PDパラメータは確立していません。TDMにおいてはトラフ値を評価し、ピーク値の採血の時期

は確立されておらず、測定の意味はありません。TDMの方法といたしましては、テイコプラニンは半減期が長く、定常状態に達するのが遅れます。そのため負荷投与が必要になります。ローディングドーズを行った症例では腎機能に関わらず3日間投与後、4日目にTDMを行います。早期に有効域を確保する目的で3日目にTDMを実施した場合、定常状態に至っていないことを考慮します。トラフ値の採血は最終投与から18時間以上経過してから行うことが望ましいです。目標トラフ値は10-30に設定します。専門家は15以上を推奨しています。重症例や心内膜炎、骨関節感染症など複雑性感染症では、良好な効果を得るために目標トラフ値を20以上に設定します。トラフ値30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以上で維持することは推奨しません。初期投与設計として、テイコプラニンではより早期に定常状態に達するために負荷投与を行います。腎機能低下患者においても、ローディングドーズは減量しません。初回のTDMでトラフ値を15以上とするためには、初日のみ400mgを2回投与する一般的なローディングドーズでは不十分であり、多くの専門家は400mg、1日2回の2日間連続投与を推奨しています。さらなる高用量レジメンに関しては今後の検討課題です。

④ TDMの目標値

- a. 目標トラフ値は10-30 $\mu\text{g/mL}$ に設定する。一部の専門家は15 $\mu\text{g/mL}$ 以上を推奨している。
- 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 $\mu\text{g/mL}$ 以上に設定する。
- c. トラフ値30 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 以上で維持することは推奨しない。

⑤ 初期投与設計(投与方法;投与量、投与間隔)

- a. テイコプラニンではより早期に定常状態に達するために負荷投与を行う。腎機能低下患者においても、ローディングドーズは減量しない。
- b. 初回のTDMでトラフ値を15 $\mu\text{g/mL}$ 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、多くの専門家は400mg、1日2回の2日間連続投与を推奨している。さらなる高用量レジメンに関しては今後の検討課題である。

アルベカシン

最後に、アルベカシンにおいては、1日1回投与の場合、アルベカシンの治療を受けるすべての患者はTDMを実施します。PK-PDに基づく臨床および細菌学的効果の評価は、ピーク値/MIC

アルベカシンのTDMガイドライン(案)

① TDMの適応

- a. 1日1回投与の場合、アルベカシンの治療を受けるすべての患者はTDMを実施する。

② PK-PD

- a. 臨床および細菌学的効果の評価は、 C_{peak} /MICで行う。

③ TDMの方法(採血ポイント等)

- a. 定常状態に他の抗菌薬よりも早期に達するため、初回のTDMは腎機能正常者においては投与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実施は实际的である。
- b. Septic shockなどの重症感染や腎機能高度障害例では、定常状態前にトラフ値の測定が必要となる場合がある。
- 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、投与開始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。
- 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。
- e. 耳毒性発症とアルベカシン濃度(トラフ値、 C_{peak})および総投与量との関連性は不明である。

で行います。TDMの方法といたしまして、定常状態に早期に達しますので、初回のTDMは腎機能正常者においては投与2日目でも可能です。ただし、初回投与時間や腎機能の影響も考慮し、3日目におけるTDM実施が实际的です。Septic shockなどの重症感染や腎機能高度障害例では、定常状態前にトラフ値の測定が必要となる場合があります。トラフ値は投与前30分以内に採血を実施します。ピーク値の測定は、組織分布が完了した時点における血中濃度である投与開始1時間後、つまり、30分で投与した場合、投与終了30分後に採血を行うことを推奨します。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ます。耳毒性発症とアルベカシンの濃度および総投与量との関連性は不明です。目標ピーク値は9-20、ピーク値/MICは8以上が望ましいです。しかし、上限値に関しては明確なエビデンスはありません。腎機能障害の観点からトラフ値は2未満が望ましいです。初期投与設計として、アルベカシンの初期投与設計では、理想体重に基づいて投与設計を行い、病的肥満患者では補正体重を用います。有効性と安全性の観点から1日1回投与を推奨し、1回投与量200-300mgを推奨します。

④ TDMの目標濃度

- a. 目標C_{peak} 9-20 μg/mL、C_{peak}/MIC ≥ 8が望ましいが、上限値に関しては明確な証拠はない。
- b. 腎機能障害の観点からトラフ値は2 μg/mL未満が望ましい。

⑤ 初期投与設計(投与方法; 投与量, 投与間隔)

- a. アルベカシンの初期投与設計では、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。
- b. 有効性と安全性の観点から1日1回投与を推奨する。
- c. 1回投与量200-300mgを推奨する。

まとめ

バンコマイシンは投与開始3日目にトラフ値を測定し、10-20を目標とし、テイコプラニンは腎機能に関係なくローディングドーズを行い、投与開始4日目にトラフ値を測定し、10-30を目標とし、可能な限り15以上を目指します。アルベカシンは投与開始3日目にピーク値とトラフ値を測定し、ピーク値は9-20、トラフ値は2未満を目標とします。初回TDM後は1週間に1回のTDM実施を推奨します。ただし、TDMにて投与計画を変更した場合、血行動態が不安定な症例、高用量の投与を行っている患者、また、3剤とも腎排泄型の薬物であるため、腎機能低下や腎機能が不安定な患者、腎障害ハイリスク患者では、より頻回の測定が必要になります。

以上、抗MRSA薬のTDMガイドラインの概要についてお示しました。

まとめ
抗MRSA薬の採血時期と有効血中濃度

薬物名	測定日	ピーク値	トラフ値
バンコマイシン	3日目	—	10-20 μg/mL
テイコプラニン	4日目	—	10* - 30 μg/mL
アルベカシン	3日目	9-20	2 μg/mL未満

*15 μg/mL以上が望ましい。 μg/mL

初回TDM後は1週間に1回のTDM実施を推奨する。ただし、TDMにて投与計画を変更した場合、血行動態が不安定な症例、高用量の投与を行っている患者、腎機能低下や不安定な患者、腎障害ハイリスク患者では、より頻回の測定が必要になる。