



2016年8月31日放送

「新しい抗菌薬 TDM ガイドライン—グリコペプチド系薬を中心に—」

兵庫医科大学病院 薬剤部副主任
高橋 佳子

抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 改訂の理由

以前 TDM の領域においては、ディスカッションの基本となる指針がなく、個々に TDM を行う現状がありました。そこで、2012 年に発刊された初版の抗菌薬 TDM ガイドラインは、TDM の「標準化」が目標でした。その点においては一定の役割を果たしたと考えます。そして、今回のガイドラインの目的は「実用化」で、改訂が必要となった大きな理由が 2 つあります。1 つ目は、近年、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の分離頻度の増加や、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の国内での拡がりに伴い、それらに良好な抗菌活性を示すアミノグリコシド系薬の使用機会が増えてきていることから、実用的なアミノグリコシド系薬の TDM ガイドラインが必要になったこと、2 つ目は、抗菌薬投与設計を行う際の腎機能評価として、Cockcroft-Gault 式で算出する推定クレアチニンクリアランスを使用している施設が多く見られますが、これにはいくつかの問題があり、その問題点を認識した上での評価を行わなければ、投与設計に支障が生じる可能性があること、が挙げられます。今回は、特に使用頻度の高いグリコペプチド系薬のバンコマイシンとテイコプラニンにおける改訂のポイントについて解説させていただきます。

バンコマイシンにおける改訂のポイント

1 つ目のポイントは、初回目標トラフ値と投与設計です。初回目標トラフ値は $10\sim 15\ \mu\text{g/mL}$ に設定することが推奨されていますが、本ガイドラインで腎機能正常例 ($\text{eGFR} \geq 90\text{mL/min/1.73m}^2$) に推奨されている 1 回 $15\sim 20\text{mg/kg}$ 1 日 2 回の投与では、初回トラフ値は複雑性感染症で推奨されているトラフ値 $15\sim 20\ \mu\text{g/mL}$ に達しませんし、それどころか、トラフ値 $10\ \mu\text{g/mL}$ に達しない割合が 6 割との報告もあります。腎機能正常例において負荷投与について検討したランダム化比較試験の報告では、投与後 12 時間後、

24 時間後までは、負荷投与を行わなかった群と比較し、負荷投与を行った群で血中濃度が有意に高かったとし、それ以降 36 時間後では差がないとしています。このことから、初回の負荷投与は、初日から高い血中濃度を得る目的ならびに定常状態における目標トラフ値達成の可能性を少しでも高めるために、腎機能正常例に対して初回のみ 25~30mg/kg の負荷投与を行うとしています。

2 つ目のポイントは、小児における TDM です。欧米のガイドラインでは、小児は一律に 1 回 15mg/kg 1 日 4 回投与が推奨されています。しかし、半減期は分布容積とクリアランスから計算されますが、成長とともに分布容積とクリアランスは変化していくため、小児期における半減期は一定ではありません。それを小児期全ての年齢層で一律に体重あたりの投与量を設定することはできません。今回のガイドラインでは、特に 1 回 15mg/kg 1 日 4 回投与では足りていないとされる 1~6 歳に対して 1 回 20mg/kg 1 日 4 回投与が推奨されています。

3 つ目のポイントは、腎機能低下時の投与設計です。以前より腎機能低下例に対しては、投与間隔を 3 日、4 日・・・と延長する投与方法がありましたが、投与間隔を 48 時間以上に設定した報告は実はありません。今回のガイドラインでは、1 回量は標準量または減量し、投与間隔は 48

バンコマイシン-腎機能別投与設計-

腎機能	eGFR (mL/min/1.73m ²)	負荷投与 (初回のみ)	1日投与量
正常	≥120	30 mg/kg	20 mg/kg×2回
	90-120	25 mg/kg	15 mg/kg×2回
低下	80-90	15 mg/kg	12.5 mg/kg×2回
	60-80	—	20 mg/kg×1回
	50-60		15 mg/kg×1回
	30-50		12.5 mg/kg×1回
	<30	適応としない	
	HD	20-25 mg/kg	透析後に7.5-10 mg/kg
CHDF	20-25 mg/kg	7.5-10 mg/kg×1回	

抗菌薬TDMガイドライン2016.日化療誌2016;64(3):387-477

バンコマイシン-小児投与設計-

年齢	1日投与量
1か月-12か月	15 mg/kg 6 時間毎
1-6 歳	20 mg/kg 6 時間毎
7-12 歳	15 mg/kg 6 時間毎
13-17 歳	15 mg/kg 8 時間毎
18歳以上	15-20 mg/kg 12 時間毎

新生児：新生児期においてクリアランスや分布容積は在胎週数や体重による変化が大きい。そのため新生児期を通した一律な投与設計を推奨することは避け、本ガイドラインでは新生児の勧告は行わない

抗菌薬TDMガイドライン2016.日化療誌2016;64(3):387-477

抗菌薬TDMガイドライン2016 腎機能の評価と投与設計

- eGFR (mL/min/1.73m²) に応じて、体重換算 (mg/kg/日) による投与量を調節するノモグラムを示す。
- 固定用量 (g/日) を用いる場合、eGFR (mL/min/1.73m²) は適さず、標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR(mL/min)やCockcroft-Gault式による推定CLcrを用いる。

時間を上限に延長して調節するとしています。また、算出に体重が加味されていない eGFR (mL/min/1.73m²) に応じて、体重換算により投与量を調節するノモグラムを示し推奨しています。固定用量を用いる場合の腎機能評価には、eGFR (mL/min/1.73m²) を用いることは適しておらず、標準体表面積から患者体表面積に換算した eGFR (mL/min) や Cockcroft-Gault 式により算出する推定クレアチニンクリアランスを用います。

テイコプラニンにおける改訂のポイント

1 つ目のポイントは、TDM のタイミングについてです。一般的にトラフ値は定常状態で評価しますが、テイコプラニンは半減期が非常に長く、投与 14 日目で定常状態に達する割合が 93%との報告もあります。したがって、定常状態に入るタイミングを待って TDM をしていたのでは、臨床的判断が遅れてしまいます。そこで、今回のガイドラインでは、実臨床では定常状態を待つことなく、4 日目の TDM にて評価し、4 日目のトラフ値をもって目標血中濃度を設定するとしています。早期評価のために 3 日目までに TDM を実施する施設もありますが、近年、1 日 2 回投与を 2 日間行うケースが増えています。その場合、3 日目に TDM を行うと最終投与から 12 時間程度しか経っておらず、正確な血中濃度の評価が行えません。ガイドラインでは、前回投与から 18 時間以上経過してから TDM を行うことを推奨しています。

2 つ目のポイントは、TDM の目標値についてです。バンコマイシンの初回目標トラフ値は先程にも述べたとおり 10~15 μg/mL で、トラフ値が 20 μg/mL を超えると腎機能障害などの有害事象が発現するため、必要であればその後、徐々にトラフ値を 15~20 μg/mL に上げていくとしています。テイコプラニンは有害事象の発現濃度が 40~60 μg/mL と高いこと、初回血中濃度 15 μg/mL 以上で有意に臨床効果が高いこと、また 20 μg/mL 以上の安全性が確認されていることから、初回の目標血中濃度をバンコマイシンよりも高い 15~30 μg/mL としており、さらに初回からこの値を目標とすることも強調しています。

3 つ目のポイントは、その高い血中濃度を得るために初期投与設計が重要となることです。添付文書で推奨されている初日のみ 1 回 400mg 1 日 2 回投与では不十分であるため、1 回 400mg 1 日 2 回投与の 2 日間連続投与が行われていますが、さらに高用量負荷投与が必要とされています。そこで本ガイドラインでは、高用量レジメンとして 1 回投与量を 600mg または 800mg の高用量にするレジメンと 1 回 400mg 1 日 2 回投与を 3 日間延長

テイコプラニン-体重換算での1回投与量-

- 本ガイドラインでは体重換算での投与設計を行った
- 欧州では固定用量である**400mg**は**体重換算で6mg/kg**として報告
- 日本人と欧州人の体重の差があるにもかかわらず、日本でも同様に標準投与量が400mgとされてきた
- 日本人に対して標準固定用量**400mg**を投与した際の TDMに関する報告を重視し勧告
- **60kg**の症例の1回投与量：**6.7mg/kg** 402mg, **10mg/kg** 600mg, **3.3mg/kg** 198mg
- 標準体重の日本人患者に対し、今まで推奨されてきた投与量を変更することなく治療が可能

するレジメンを示しています。また、バンコマイシンと同様、体重換算でレジメンを推奨しています。欧州では6mg/kgが一般的ですが、日本での報告を重視して勧告を行い、固定用量である400mgを日本人の平均的な体重である60kgで除した6.7mg/kgという表記とし、臨床的には使用しやすい数字にしています。

最後のポイントとして、腎機能低下時の投与設計です。今回、「ローディング」という言葉の使い方が委員会の中で問題になりました。本来、ローディングという用語は、初期において通常量より高用量投与することを言いますが、テイコプラニンでは、通常1日2回投与することを意味しています。しかし、腎機能低下例では4日目以降は減量するため、投与開始3日間がローディングと言えます。そこで、混乱を避けるため本ガイドラインでは、負荷投与やローディングという言葉は避け、初日から3日目までの初期投与設計とそれ以降の維持投与設計に分けて勧告を行うことにしました。したがって、初回に行うTDMは初期投与の評価に、2回目に行うTDMは維持投与の評価として行う必要があります。実臨床では、腎機能低下時においてテイコプラニンが適応となることが多く、それゆえ、腎機能低下

例における投与設計は重要になります。腎機能低下例においても、投与開始3日間は減量することなく腎機能正常例と同様に投与しますが、ここでも添付文書用量より高用量レジメンが提案されています。しかし、腎機能低下例における4日目以降の維持投与設計に関しては今後さらなる検討が必要としています。

テイコプラニン-腎機能低下時における投与設計- (本委員会が作成、今後の臨床的検証が必要)

eGFR* (mL/min/1.73m ²)		初期投与設計			維持投与設計						
		初日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目
40-60	レジメン 1	6.7 mg/kg × 2回	6.7 mg/kg × 2回	6.7 mg/kg × 1回	3.3 mg/kg × 1回	TDMの結果で再評価					
	レジメン 2	10 mg/kg × 2回	10 mg/kg × 1回	10 mg/kg × 1回							
	TDM				○				○		
10-40	レジメン 1	6.7 mg/kg × 2回	6.7 mg/kg × 1-2回	6.7 mg/kg × 1回	-	5.0 mg/kg × 1回	-	5.0 mg/kg × 1回	-	5.0 mg/kg × 1回	TDMの結果で再評価
	レジメン 2	10 mg/kg × 2回	6.7 mg/kg × 1回	6.7 mg/kg × 1回							
	TDM				○					○	

抗菌薬TDMガイドライン2016.日化療誌2016;64(3):387-477

今回は、改訂された抗菌薬 TDM ガイドラインについて、グリコペプチド系薬を中心に解説させていただきました。