



2022年8月1日放送

## 「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインのポイント」

常滑市民病院 感染症科部長 竹末 芳生

### はじめに

Therapeutic drug monitoring、TDM は、薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより安全で有効な治療を行うことと定義されます。2022年2月に抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 が発表されました。本日はその改定のポイントについて解説いたします。

### 抗菌薬 TDM ガイドライン

抗菌薬 TDM ガイドラインは3冊目になります。2010年に委員会を立ち上げ手探りで作成を開始しました。当時は、各施設それぞれの方法で TDM が行われており、まず基本となる考え方が必要でした。そのため初版のテーマは標準化としました。

改訂版は初版で今後の課題とした諸問題を解決させ、臨床における実用化を目指しました。そして2022年の再改訂版は委員みずからが本ガイドラインのため研究し、発表した15の論文を引用しながら作成するといった、エビデンスの創出をテーマといたしました。

### バンコマイシン TDM 目標値

まず、バンコマイシンですが、古

#### 抗菌薬 TDM ガイドライン

Therapeutic drug monitoring: 薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより安全で有効な治療を行う

- 初版 2012 “標準化”  
Systematic reviewで高い評価  
Ye ZK, Li C, Zhai SD. PLoS One. 2014
- 改定 2016 “実用”
- 再改定 2022  
“エビデンスの創出”

#### バンコマイシン TDM 目標値

- 治療成功:  $AUC/MIC \geq 400$   
Area under the time-concentration curve/minimum inhibitory concentration
- AUCは数ポイント採血必要
- トランプ値を代替指標
- 目標値 15-20  $\mu\text{g/mL}$

図 01

Matsumoto K, Takase Y, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of TDM. J Infect Chemother 2013; 19:365-80

くから慣れ親しんできたトラフ測定からの脱却を目指しました。バンコマイシンでの治療成功の PK/PD 指標は area under the time concentration curve AUC/最小発育阻止濃度 MIC であることは以前からわかっていました。しかし時間濃度曲線下面積である AUC を求めることは当時できず、臨床での簡便な代替指標としてトラフ値を使用し、15-20 を目標とすることが推奨されてきました。

しかし目標 AUC400-600 を達成した症例におけるトラフ値は 15 より低値を示す症例が多くを占めていることが示され、もしトラフガイドで用量調節を行えば、過量投与になることが報告されました。

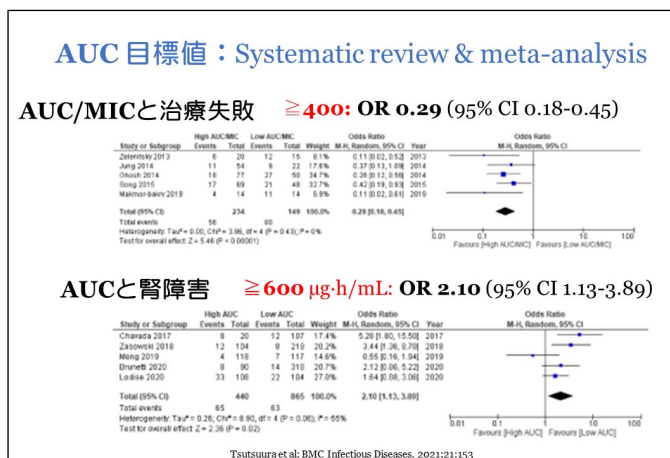
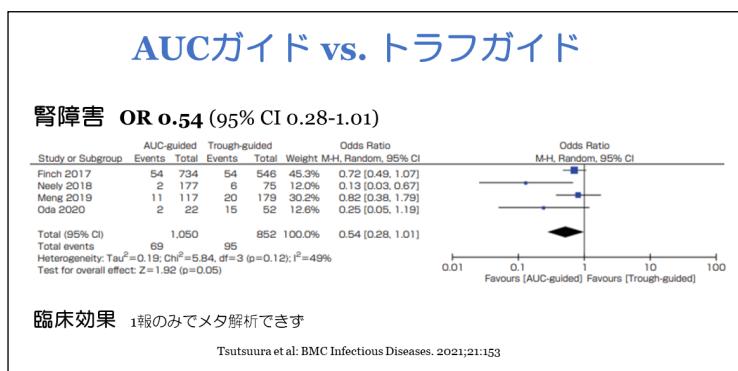
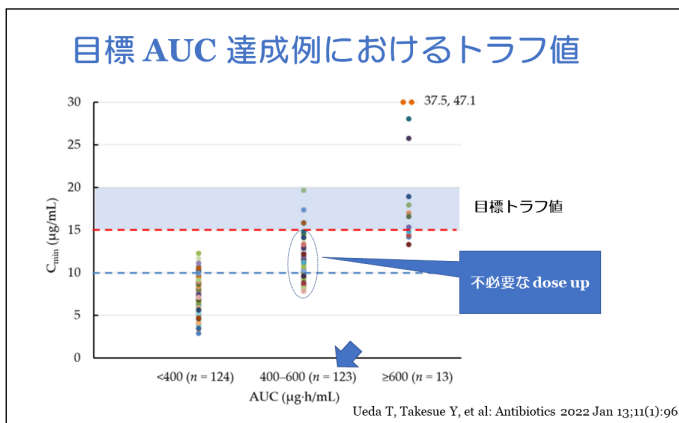
AUC を指標として用量調節を行う AUC ガイドと、トラフガイドを比較した臨床試験の

meta-解析では、AUC ガイドで腎障害のオッズ比が 0.54 と、副作用リスク低減効果の傾向が示されました。

AUC 目標値も検討し、AUC/MIC400 以上は以下と比較し、治療失敗のオッズ比は 0.29 と良好な治療成績が示されました。VCM の MIC は不明のまま治療開始されることも多く、また MRSA では MIC 1 が最も高率であることから、MIC を一律に 1 として、AUC の目標値は 400 以上といたしました。

また AUC >600 において、腎障害のオッズ比は 2.1 と副作用が高率となることが示されました。以上より AUC 目標値は 400-600 といたしました。

日本で AUC による投与設計を推奨するのであれば、日本人に適したソフトウェアを開発する必要があります。そのため TDM ソフトウェア開発ワーキングを立ち上げ、ガイド



ラインに先行してソフトウェアを発表し、その検証もすでに論文化いたしました。化学療法学会ホームページから会員はソフトウェアにアクセスできるようにしており、現在では1週間に2000件以上利用されています。せっかくの膨大なデータですので、今後は、調査研究に賛同いただける場合に限り、データを活用し母集団解析を行う予定です。これによりさらに予測精度をあげることが可能となります。また小児にも活用できるようにソフトウェアをupdateする予定です。

バンコマイシン：AUCソフトウェア

公認社団法人 日本化学療法学会  
Japanese Society of Chemotherapy

バンコマイシンTDMソフトウェア PAT NEW 【会員限定】 PATダウンロード版 NEW

年齢性別 年齢性別 年齢性別 年齢性別  
性別性別 性別性別 性別性別 性別性別

実測濃度1(mg/L) 採血タイミング ○回投与後  
12 C 9.5 5

グラフ描画/ベイス推定 初期化

○母集団平均 PK 値: CL= 3.98 L/h, Vd= 60.7 L, 半減期= 13.06 hr, AUC= 502.29 mg h/L  
●ベイス推定 PK 値: CL= 4.14 L/h, Vd= 60.3 L, 半減期= 12.61 hr, AUC= 483.04 mg h/L

Oda K, et al: Pharm Res 2021;38:637-646.

通常バンコマイシンでは治療開始3日目にTDMを行います。しかし重症MRSA感染例ではもう少し早くTDM結果を得、用量調節を行いたいところです。また定常状態に達する時間は抗菌薬の半減期と相関しますので、腎機能低下患者では4日目以降になります。といっても腎機能低下患者でこそ、そこまでTDMを待つことはできません。ソフトウェアを使用すれば治療開始翌日でもTDM実施可能となります。

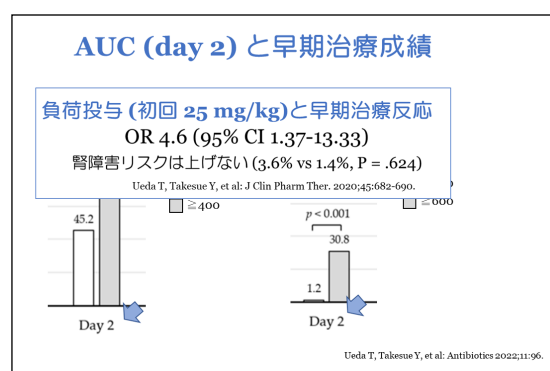
### ソフトウェアの長所

- 通常：定常状態に達し血中濃度が安定する3日目(48h後)
- 腎機能低下例：4日目以降
- ソフトウェア：治療開始翌日に実施し用量調節も可能

Takahashi Y, Takesue Y, et al: JIC 2013;19:709-16.

Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanaï Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y: Pharmaceutics 2022; 14, 489

ソフトウェアでは定常状態のAUCだけでなく、1日目、2日目のAUCも併せて評価可能です。2日目のAUCと48-72時間目の治療反応や腎障害との関係を検討したところ、早期治療反応は2日目のAUC>400、早期腎障害は2日目のAUC≥600で高率となることも確認いたしました。また、初回のみ増量した負荷投与を行うことにより、早期治療反応のオッズ比が4.6とよい成績がえられ、また負荷投与により腎障害は高率とならないことも確認いたしました。



通常、AUCはトラフのみでも評価可能です

### 2ポイント採血(トラフ、ピーク)が必要な症例

- 1日1回投与が行われる腎機能低下例
- AKIリスクのある症例
- 重症/複雑性MRSA感染
- 治療翌日TDMを行う場合

ICUでは2日目朝の投与前(トラフ)、後(ピーク)の2 point採血

Oda K, et al: Pharm Res. 2021;38:637-646  
Matsumoto K, et al: Pharmaceutics 2022; 14, 489

が、2ポイント採血（トラフ、ピーク）が必要な症例は1日1回投与が行われる腎機能低下例、急性腎障害 AKI リスク症例、重症/複雑性 MRSA 感染例、治療翌日 TDM を行う場合があげられます。とくに ICU では2日目朝の投与前（トラフ）、後（ピーク）の2 point 採血が推奨されます

目標 AUC を達成するレジメンを示します。ここで、初期投与設計では安全性の面から2日目の AUC の目標上限値を500までとします。初回負荷投与30mg/kgを行い、維持投与量は20mg/kg12h ごととすることにより2日目の AUC 目標値達成が可能となります。

レジメン	負荷投与量	維持投与量 (q12h)	n	2日目AUC 中央値
A-1	なし	15 mg/kg	69	390.4*
A-2	なし	20 mg/kg	20	429.8
B-1	25 mg/kg	15 mg/kg	64	407.0*
<b>B-2</b>	<b>30 mg/kg</b>	<b>20 mg/kg</b>	71	<b>459.9</b>

\*: vs. B-2, P < 0.01; \*\*: vs. B-2, P = 0.01  
Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y. Pharmaceutics 2022; 14, 489

ここで、ソフトウェアによる投与設計は2段階で行います。まずガイドラインで推奨した初期投与設計と、患者データをソフトウェアに入力し、母集団 PK 平均から第1段階の個別化した投与設計を行います。その後 TDM 結果が得られれば、血中濃度を入力し、ベイズ推定で、患者個別化した投与設計を行います。

**ソフトウェアによる個別化投与設計**

1. 母集団PKモデル：推奨レジメン見直し
2. ベイズ推定：TDM後の用量調節

抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン 2022

### 抗 MRSA 薬のテイコプラニンにおける TDM

次に、抗 MRSA 薬のテイコプラニンにおける TDM について解説します。開発当初、トラフ値 10 以上を目標とし、それを達成するレジメンが推奨されていました。一方、心内膜炎などの複雑性 MRSA 感染症では 20 以上が必要とされました。しかしこの大きなギャップは実臨床では受け入れがたいところがあります。そこでまずは 10 から 15 にカットオフ値を上げることから開始いたしました。兵庫医大で 1216 例の検討を行い6つの paper を発表いたしました。その他の日本の多くの施設からトラフ 15 以上を目標とした論文が世界に発信され、徐々に欧米も 15 以上を認めてきました。

**テイコプラニン**

トラフ 目標値 (µg/mL)

≥ 10      15-30      ≥ 20

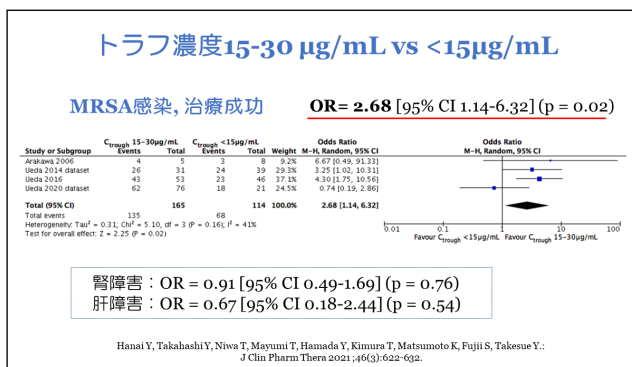
**Loading dose:**  
400 mg  
(6 mg/kg) q12h  
for 3 doses  
**Maintenance:**  
400 mg q24h

**For serious infections:** 800 mg  
(up to 12 mg/kg)  
q12h for 3 times  
and then q24h

Principle and Practice of Infectious Disease (ed. Mandell et al)

15 以上の有用性を明確な根拠をもって推奨するためにはメタ解析で証明する必要があります。その結果 15-30 は副作用リスクを上げることなく、<15 よりオッズ比 2.68 と高い治療成功率が得られることを証明しました。このようなエビデンスをもって、テイコプラニンガイドライン international version を英国抗菌化学療法学会の office

journal に発表いたしました。通常の MRSA 感染でのトラフ目標値は 15-30 を推奨し、心内膜炎などの複雑性 MRSA 感染においては、20-40 が必要といたしました。また各々の目標トラフ値を達成するレジメンも示しました。



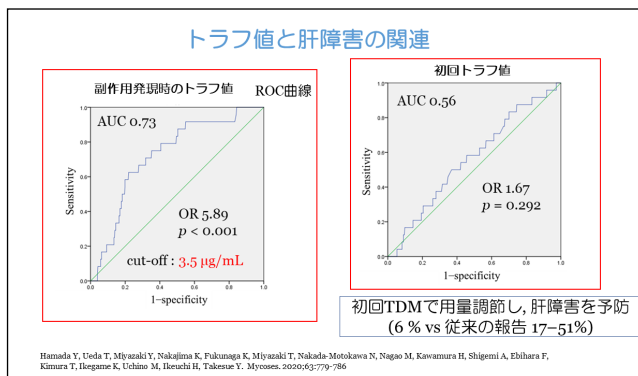
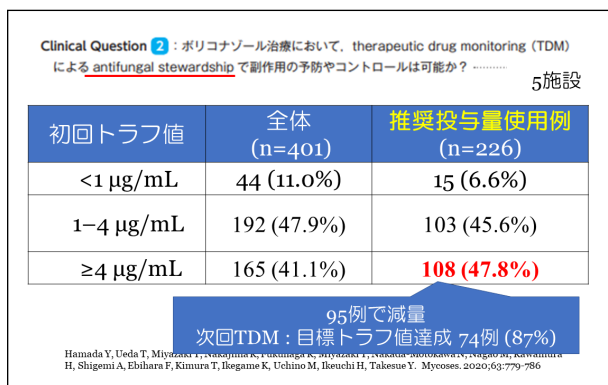
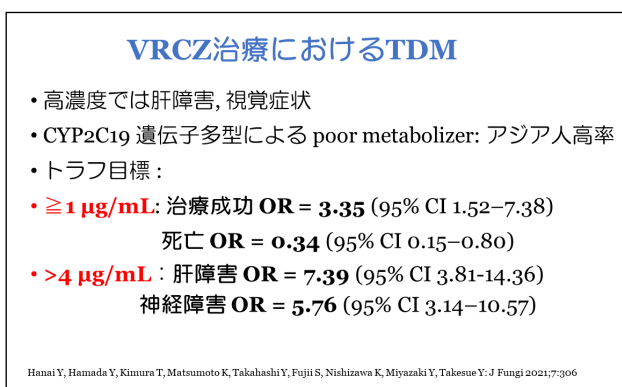
## 抗真菌薬のポリコナゾールにおける TDM の必要性

最後に、抗真菌薬のポリコナゾールにおける TDM の必要性について述べさせていただきます。ポリコナゾールは高濃度になると、肝障害や視覚症状の副作用が問題となります。本薬剤は肝で代謝されます。CYP2C19 遺伝子多型による poor metabolizer はアジア人で多く、高濃度になる症例が欧米人より高率です。委員会はトラフ目標値を、メタ解析で検討し、 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  は、治療成功 OR = 3.35、死亡 OR = 0.34 と治療成績を上げるために必要で、一方  $> 4 \mu\text{g/mL}$  は肝障害の OR = 7.39、視覚症状などの神経障害の OR = 5.76 と、副作用のリスクとなることが示されました。この結果からトラフ目標値 1~4 を推奨しました。

ポリコナゾール治療において、TDM を用いた、antifungal stewardship で副作用の予防が可能かについて検討しました。添付文書にある推奨投与量を使用した場合、約半数でトラフ値が副作用のリスクとなる  $> 4$  になっていました。このことから日本人では TDM が必須であることがわかります。

このうち 95 例で減量が行われ、次の TDM で目標トラフ値達成が 87% に得られました。

トラフ値と肝障害の相関を示し



たスライドです。副作用発現時のトラフ値は有意の相関が認められましたが、初回トラフ値は相関を示しませんでした。これは初回 TDM で用量調節し、肝障害を未然に予防した結果で、従来報告と比較し、わずか6%と低率な肝障害発生率でした。

いつのまにか TDM ガイドラインが life work となり、多くのエビデンスを世界に発信してきました。兵庫医大退任後も、今度は利用者の立場で、このガイドラインを活用しています。

---

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。  
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。