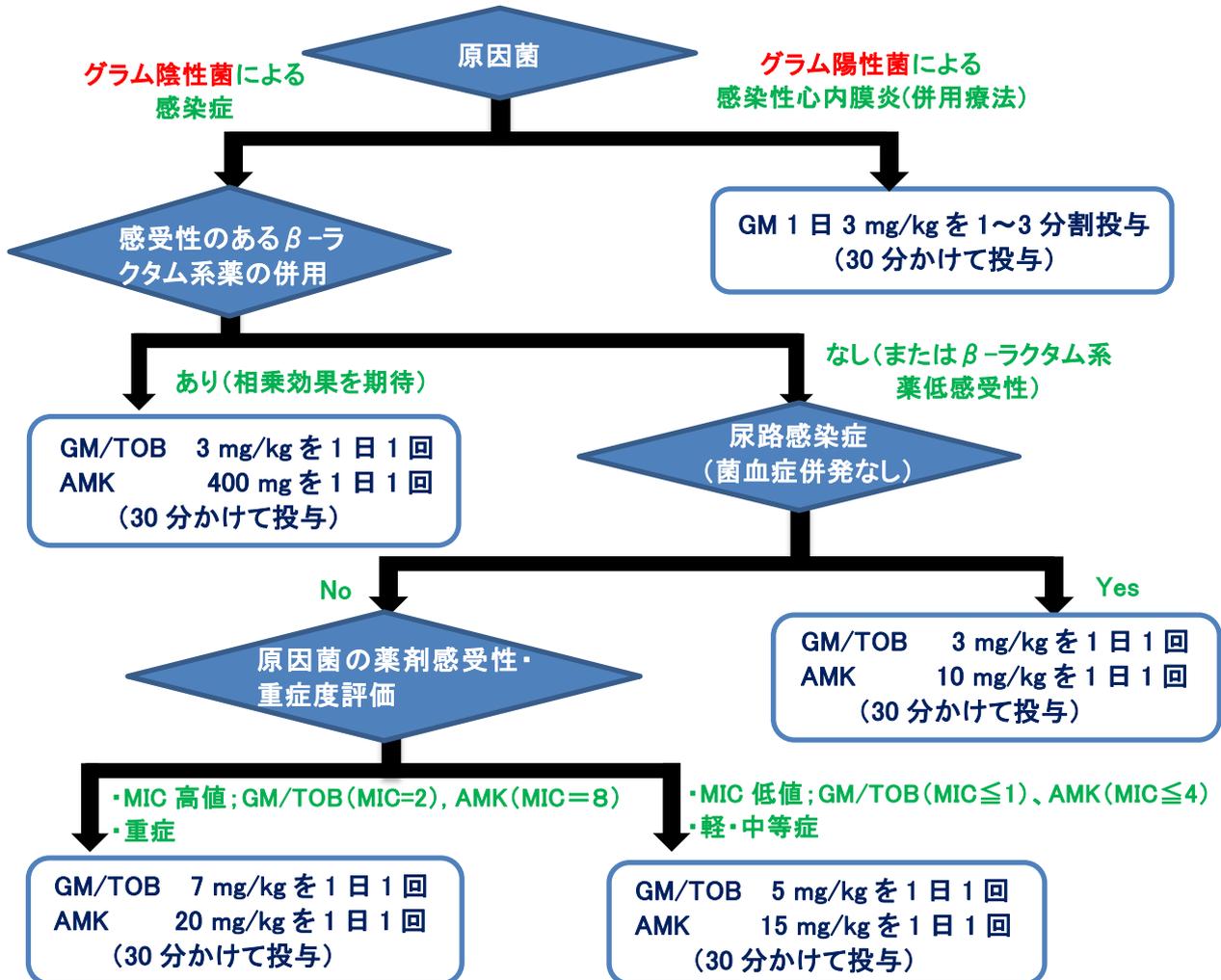


■ TDM が必要な薬剤（抗 MRSA 薬以外）

TDM の検体提出は Think の血液検査・血中濃度から。お電話によるお問い合わせは PHS 8811 へ。

■ アミノグリコシド系薬（概要）

以下に腎機能正常（ $eGFR > 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の成人患者におけるアミノグリコシド系薬の初期投与設計のフローチャートを示す。次項の詳細の該当部分を確認する。



◆ 薬物血中濃度測定 ◆

投与 2 日目にトラフ値（投与前 30 分以内、最終投与から 16 時間以上経過後）とピーク値（点滴終了 30 分後）の 2 点採血での血中濃度測定を行う。（☞ 詳細(1)薬物血中濃度測定の項を参照）

【採血管の種類に注意】

GM/TOB: 院内検査 生化用(ゴム茶)
AMK: 外注検査 生化用(分離剤なし)



※ 初期投与設計時の注意事項

- ① 理想体重 (IBW) を $> 20\%$ を超える肥満患者では、補正体重 (kg) $= \text{IBW} + [0.4 \times (\text{実測体重} - \text{IBW})]$ を用いる
- ② ☞ 詳細(3)用法・用量 ■ 肥満患者の項を参照
- ③ 腎機能低下患者では投与量および投与間隔を調節する
(☞ 詳細(3)用法・用量 ■ 腎機能低下患者の項・表 2 を参照)
- ④ 小児 ☞ 詳細(3)用法・用量 ■ 小児患者の項を参照

■アミノグリコシド系(詳細)

1. 血中濃度測定の意義

アミノグリコシド系薬であるアミカシン(AMK)およびゲンタマイシン(GM)、トブラマイシン(TOB)は濃度依存的な作用を示す抗菌薬で、点滴静注終了後血液-組織間濃度が平衡状態となった時の濃度である血中ピーク濃度(C_{peak})を一定水準以上に高めること、すなわち 1 回投与量を多くして、 C_{peak} と最小発育阻止濃度(MIC)との比($C_{peak}/MIC \geq 8 \sim 10$)を大きくすることが有効性を確保するためには重要である。

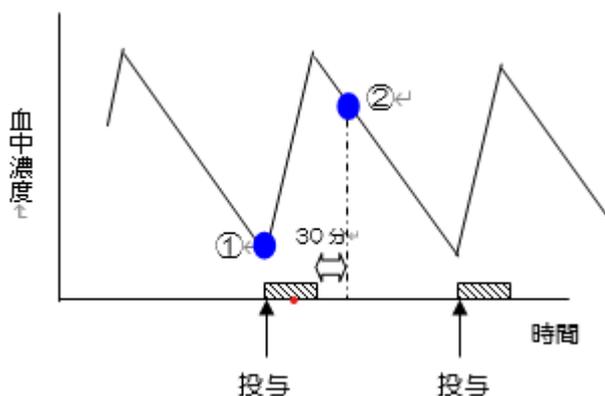
またアミノグリコシド系薬は PAE(Post-antibiotic Effect)を有するためトラフ濃度は MIC 以上に保つ必要はなく、むしろ腎毒性はトラフ値と相関することから副作用を回避するためにできる限り下げることが望ましいとされている。したがって、アミノグリコシド系薬の有効性及び安全性を確認するためには薬物血中濃度モニタリング(TDM)が重要である。

2. 薬物血中濃度測定、治療濃度ならびに用法・用量

(1) 薬物血中濃度測定

アミノグリコシド系薬では初回は投与開始 2~3 日目での血中濃度測定が推奨される。

特に、初回は有効性の評価のためピーク値(C_{peak})として、投与開始 2~3 日目の点滴開始 1 時間後(30 分で投与した場合、終了 30 分後)と投与前 30 分以内のトラフ値の 2 点採血を推奨する。2 回目以降は安全性(腎・耳毒性発現)評価のため、トラフ値のみの採血でよい。



【初回測定】2回投与以降
($CL_{Cr} \geq 60$ mL/min ;
最終投与から16時間以上経過後)
【採血ポイント】2点採血
(トラフ値)・投与前 30 分以内①
(ピーク値)・投与開始 1 時間後②
(30 分で点滴終了 30 分後)

※1. 腎機能低下患者で 1 回量を減量して投与する場合や尿路感染症、グラム陰性菌に対して併用による相乗効果目的に低用量で使用する場合はトラフ値のみの採血でよい。

※2. 間歇的透析(HD)患者の場合は、2 回目の維持量投与の HD 前に採血を行う。

【GM/TOB(院内薬剤部で測定・解析)】

薬物血中濃度測定依頼書と生化用スピッツ(ゴム栓;茶色)に 2mL 以上採血して、薬剤部 1 階の薬物血中濃度測定室へ提出する。薬物血中濃度測定依頼書には、薬物動態解析による投与設計に必要な採血時間、採血する前の最終投与開始時間および点滴時間は必ず記載する。測定日が休日の場合、あらかじめ薬剤部(PHS 8811)へ相談する。

【AMK(外注検査での測定⇒薬剤部での解析)】

Think→オーダー入力画面→検査→外注→薬物検査の順に選択する。アミカシンを選択、フリーコメントに採血時間を入力の上オーダーし、薬剤部(PHS 8811)へ連絡する。

外注検査では平日採血で早くても翌日、金曜日採血では月曜日と結果報告までに時間を要するため、初回は可能な限りピーク値とトラフ値の 2 点採血とし、生化用プレーン(分離剤なし)スピッツに 2mL 以上採血して、臨床検査部外注検査室へ提出する。尚、測定日が休日の場合は、外注検査室(内線 6962)へ相談する。

(2) 治療濃度

表 1. 各アミノグリコシド系薬の目標 C_{peak} と血中トラフ濃度

	抗菌薬	C_{peak}	トラフ濃度
グラム陰性菌に対する標準治療	AMK	(MIC=8) 50~60 $\mu\text{g/mL}$	< 4 $\mu\text{g/mL}$
		(MIC \leq 4) 41~49 $\mu\text{g/mL}$	
	GM/TOB	(MIC=2) \geq 15~20 $\mu\text{g/mL}$	< 1 $\mu\text{g/mL}$
		(MIC \leq 1) \geq 8~10 $\mu\text{g/mL}$	
感染性心内膜炎	GM	3~5 $\mu\text{g/mL}$	< 1 $\mu\text{g/mL}$

※ 持続的血液濾過透析(CHDF)患者; GM/TOB < 2 $\mu\text{g/mL}$ 、AMK < 8 $\mu\text{g/mL}$

(ただし、腎機能回復を期待する症例では上表の目標トラフ濃度に従う)

※ 間歇的透析(HD)患者; HD 前目標濃度 GM/TOB < 3~5 $\mu\text{g/mL}$ 、AMK < 10 $\mu\text{g/mL}$

副作用: 腎障害、聴力障害

(3) 用法・用量

AMK の添付文書には、「通常、成人では 1 回 100~200mg を、1 日 2 回筋肉内注射または点滴静注する。小児では 1 日 4~8mg/kg とし、1 日 2 回筋肉内注射または点滴静注する。また、新生児(未熟児を含む)では、1 回 6mg/kg を、1 日 2 回点滴静注する。」と記載されている。

しかしながらアミノグリコシド系薬は上記用量で投与しても有効血中濃度を得ることはほとんどできず、添付文書よりも高用量での投与が必要となる。腎機能正常患者($e\text{GFR} \geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)における初期投与量としては抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン 2022(日本化学療法学会/日本TDM学会作成)推奨の下記投与量で開始する。

- ① AMK : (MIC=8) 1 回 20 mg/kg、(MIC \leq 4) 1 回 15 mg/kg を 24 時間毎(30 分かけて投与)
- ② GM/TOB : (MIC=2) 1 回 7 mg/kg、(MIC \leq 1) 1 回 5 mg/kg を 24 時間毎(30 分かけて投与)
- ③ GM(感染性心内膜炎) : 1 日 3 mg/kg を 1~3 分割投与(30 分かけて投与)

※ アミノグリコシド系薬は腎臓からほぼ未変化体として排泄され、尿中の濃度は血中濃度をはるかに上回る。そのため、上記の推奨投与量よりも低用量で高い治療効果が期待でき、グラム陰性菌による尿路感染症(菌血症の合併がない)の場合は下記投与量で開始する。

- AMK : 1 回 10 mg/kg を 24 時間毎(30 分かけて投与)
- GM/TOB : 1 回 3 mg/kg を 24 時間毎(30 分かけて投与)

特殊病態における初期投与量は下記を参考とする。

■ 肥満患者; 理想体重(IBW)を >20% を超える場合は、投与量の算出に下式の補正体重を用いる。

$$\text{補正体重(kg)} = \text{IBW} + [0.4 \times (\text{実測体重} - \text{IBW})]$$

■ るいそう(低体重); 実測体重に基づいて投与設計を行う

■ 腎機能低下患者; アミノグリコシド系薬は腎排泄型薬剤であり、腎機能低下患者では抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022(日本化学療法学会/日本TDM学会作成)推奨の腎機能別の推奨レジメン(表 2)を参考に、1 回投与量の減量および投与間隔の延長を行う。

ただし、投与間隔の延長は 48 時間を上限とする。

表 2. 腎機能別の推奨レジメン(抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 引用)

eGFR* mL/min/1.73 m ²	GM/TOB				AMK			
	① MIC = 2 μg/mL, 重症		② MIC ≤ 1 μg/mL, 軽～中等症		① MIC = 8 μg/mL, 重症		② MIC ≤ 4 μg/mL, 軽～中等症	
	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1 回量 (mg/kg)	間隔 (時間)	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)
≥ 80	7		5		20		15	
70 ~ 79	5		4		15		12	
60 ~ 69	5	24	4	24	15	24	7.5	24
50 ~ 59	4		3.5		12		7.5	
40 ~ 49	4		2.5		12		4	
30 ~ 39	5		2.5		15		4	
20 ~ 29	4	48	4	48	12	48	7.5	48
10 ~ 19	3		3		10		4	
血液透析	2.5 (維持 1.7)	透析後	2 (維持 1.7)	透析後	5 ~ 7.5	透析後	5 ~ 7.5	透析後

*: アミノグリコシド系薬のように体重換算 (mg/kg/日) で抗菌薬を使用する場合, Cockcroft-Gault 式による推定 CL_R や標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/分) は適さず, eGFR (mL/分/1.73 m²) を用いる。

** : ①の投与設計での治療期間は 5 日以内とすることが望ましい。

★ 腎機能評価時の注意

- ☞ 筋肉量低下を伴う高齢、るい瘦、長期臥床の方では血清シスタチン C での評価を推奨する。
- ☞ 過体重、肥満の方では補正体重などを用いたクレアチニンクリアランスでの腎機能評価を行う。

■ 持続的血液濾過透析 (CHDF)

; CHDF による薬物クリアランスは血液浄化量に依存するため表 3 を参考に、初回負荷投与後の維持投与量は浄化量 (透析液+濾過液流量の合計) により変更する。

表 3. CHDF 時の投与設計

抗菌薬	初回負荷投与	グラム陰性菌感染症 維持投与量		グラム陽性菌感染症に 対する併用療法 (24~36 時間毎)
		2,000mL/h (米国)	800mL/h (日本)	
GM/TOB	3 mg/kg	2 mg/kg 24~48 時間毎	0.8 mg/kg~ 24 時間毎	0.8 mg/kg~ (GM のみで適応)
AMK	10 mg/kg	7.5 mg/kg 24~48 時間毎	3 mg/kg~ 24 時間毎	適応なし

■ 小児患者

; 若年小児では年長児と比較して分布容積が大きく、更に高用量投与の必要性が示されており、腎機能正常の乳幼児、学童期の重症感染症の患者では右表を参考に開始を検討する。

表 4. 腎機能が正常な乳幼児・学童期における初期投与設計

抗菌薬	乳幼児, 学童期	1 日投与量
GM/TOB	体重別	4.5 ~ 7.5 mg/kg × 1 回
	年齢別 3 カ月 ~ 2 歳未満	9.5 mg/kg × 1 回
	2 ~ 8 歳未満	8.5 mg/kg × 1 回
	8 歳以上	7 mg/kg × 1 回
AMK	体重別	20 mg/kg × 1 回
ABK	体重別	4 ~ 6 mg/kg × 1 回

■ポリコナゾール

1. 血中濃度測定の意味

ポリコナゾール(VRCZ)の有効性はトラフ値を 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にすべきであるといった報告がある。また、主な副作用として視力障害および肝機能障害がある。視力障害は一過性であり問題にならないが、肝機能障害は検査値異常だけを示す無症候性のものから重篤な(死亡例あり)ものまでみられる。添付文書に、「外国人患者において、VRCZ の血中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血中濃度が測定されていた症例の血中濃度トラフ値はいずれも 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。」と記載されている。特に、VRCZ の代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型による poor metabolizer (PM) が高率な日本人では副作用予防のためにも薬物血中濃度モニタリング (TDM) が必要とされている。

2. 薬物血中濃度測定タイミング、治療濃度ならびに用法・用量

(1) 薬物血中濃度測定タイミング

VRCZ の血中濃度測定は投与前採血とする。下記に推奨測定時を示す。

・新規開始時; 定常状態に到達する投与開始 3~5 日目での採血を推奨。

ただし、初日の負荷投与を行わない場合は 5~8 日目での採血を考慮する。

(小児では早期に定常状態に到達するため 2 日目以降でも可)

・肝機能障害・視覚障害発生時や治療不応時

・注射薬⇄経口薬への切り替え後; 変更後 5~8 日目を目安とする。

☞ 測定日に際しては事前に薬剤部 (PHS 8811) へ相談のうえ、薬物血中濃度測定依頼書と末血用スピッツ (写真右: 紫キャップ) に 3mL 以上採血して、薬剤部 1 階の薬物血中濃度測定室へ提出する。薬物血中濃度測定依頼書には、採血時間、採血前の最終投与時間は必ず記載する。



(2) 治療濃度

目標トラフ値 (投与直前) 1~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$

* 有効性の面から $\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ (アスペルギルスによる感染症では $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)

安全性の面から $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Child-Pugh C の重度肝機能低下患者では、 $< 3 \mu\text{g}/\text{mL}$) を考慮する。

副作用: 視覚障害 (一過性)、肝障害、光線過敏症

(3) 用法・用量

成人	注射薬	経口薬
体重 40kg 以上	初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、 2 日目以降は 1 回 3mg/kg または 4mg/kg を 1 日 2 回	初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目 以降 1 回 150mg または 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に投与 (上限量; 2 日目以降 1 回 300mg まで)
体重 40kg 未満		初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目 以降 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に投与 (上限量; 2 日目以降 1 回 150mg まで)

※ 肥満患者の場合は補正体重 (=理想体重 (IBW) + [0.4 × (実測体重 - IBW)]) を用いた用量設定を考慮する。

■ 肝機能低下患者；

- 軽～中等症 (Child-Pugh クラス A および B) では投与初日は通常投与量 (負荷投与) とし、2 日目以降は通常の上記維持量の半量とする。
- 重度肝機能低下のある患者 (Child-Pugh クラス C) では安全性が確認されておらず、維持量の半量投与でも高濃度となる可能性があり、早期の TDM 実施や頻回の肝機能検査を行う。

■ 腎機能低下患者；経口薬は腎臓を介した排泄量はきわめて少なく、用量調整は不要である。一方、注射薬は可溶化剤として添加されているスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) の蓄積による腎障害が報告されており、eGFR 30mL/min の患者 (透析患者含む) では慎重投与とされ、やむを得ず投与する場合は意識レベル、血行動態の安定性、皮膚反応および肝機能検査値など有害事象の発現ないか全身状態のモニタリングを行う。

■ 小児患者；小児では Bioavailability は成人より低率となるため、経口薬よりも注射薬から開始する。

小児	注射薬	経口薬
<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 歳～12 歳 ・ 12 歳以上で 体重 50kg 未満 	初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、 2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注	1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に投与 (上限量；1 回 350mg まで増量可)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上で 体重 50kg 以上 	初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、 2 日目以降は 1 回 3mg/kg また は 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注	1 回 200mg を 1 日 2 回食間に投与 (上限量；1 回 300mg まで増量可)

■ 妊婦・授乳婦；妊婦への投与は避け、授乳婦には有益性が危険性を上回る場合のみ投与する。

■ 薬剤間相互作用；本剤は薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP2C19、2C19 および 3A4) 阻害作用を有しており、併用禁忌薬や併用注意薬が多く、併用薬の確認を行う。カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス) 併用で、カルシニューリン阻害薬の血中濃度が 2-3 倍上昇することが報告されており、カルシニューリン阻害薬の減量または頻回の血中濃度測定を行う。

3. 参考

VRCZ は主に CYP2C19 により代謝される。CYP2C19 には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより血中濃度が大幅に異なる。CYP2C19 non-wild (mutant) type は欧米人では 20～30% だけだが、日本人では 60～70% 存在する。インタビューフォームに「肝・胆道系の副作用は、国内第Ⅲ相試験で 36.0%、外国患者安全性解析対象集団で 12.2% に認められている。」と記載があり、多くの日本人では CYP2C19 が mutant になっているため、ポリコナゾールの代謝が遅延することにより血中濃度が上昇し、肝機能障害が欧米人の 3 倍の頻度で発現したことが推測される。添付文書の用法用量は欧米と同じであるため、**mutant が多い日本人では重篤な感染症でない限り、2 日目以降は 1 回 3mg/kg で開始することを推奨する。**

光線過敏症による色素沈着や日光角化症による皮膚扁平上皮癌などの発現が報告されており、本剤服用中は日光照射を避けるため長袖や帽子等の着用や日焼け止めの使用など患者指導を行う。