

■抗 MRSA 薬の適正使用と TDM

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

参考資料: 日本感染症学会/日本化学療法学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン

■抗 MRSA 薬の使用にあたって

MRSA が検出された際は、感染症か、保菌かを区別することが重要である。原則として保菌状態に抗菌薬を使用してはならず、感染症の場合にのみ抗 MRSA 薬を投与する。他の薬剤に感受性がある場合にはその薬剤を含めて考慮する。さらに、MRSA を想定して、抗 MRSA 薬を使用している際に、起炎菌が MSSA と判明した場合は、セファゾリンを使用する(髄膜炎以外)。MSSA 菌血症に対する臨床効果を比較した試験において、セファゾリンはバンコマイシンに比べ、有意に治療の失敗、死亡率、再発率が少ないことが報告されている。また、菌の耐性化を極力回避し、有効かつ副作用を生じない投与量及び投与方法で必要最小限に止めるためには薬物血中濃度モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)が重要である。

TDM には 2 つの意義がある。1 つは菌を減少させるのに有効な濃度に達しているかを確認すること(offensive TDM)。もう 1 つは副作用を招くような濃度で推移していないかを確認すること(defensive TDM)である。

また、当院では、抗 MRSA 薬が使用された場合は各担当の抗菌薬適正使用支援チーム(AST)メンバーが使用された患者の背景・使用状況などについてチェックすることとなっている。

基本指針

- 1) バンコマイシン、テイコプラニン及びアルベカシンを投与する場合は必ず血中濃度測定を行い、至適濃度の得られた条件下で効果判定を行う。
- 2) バンコマイシン、テイコプラニン及びアルベカシンの投与で、至適血中濃度が得られているにもかかわらず効果が得られない場合、又は何らかの理由によりその薬剤の継続投与が困難な場合は、他方の薬剤の投与を考慮する。
- 3) 抗 MRSA 薬の投与患者、投与量、投与期間については、処方データベースによりそれをモニターし、毎月 ICT 会議へ報告し、同会議でその適正使用を監視する。

■抗 MRSA 薬の特徴

a. 塩酸バンコマイシン(VCM)

グリコペプチド系の殺菌的に作用する抗 MRSA 薬で、豊富な実績があり且つ各臓器への移行性も良好である。髄液へ移行するのは本薬剤とリネゾリドのみである(ただし移行性は高くはない)。腎機能障害者への投与は慎重に行う必要があるが、しっかりした TDM を行えば投与は十分可能である。筋肉など皮下組織への移行はテイコプラニン、リネゾリドに劣る。腎障害、聴神経障害の可能性が高くなるため、アミノグリコシド系薬との併用は避ける。また、急速なワンショット静注や短時間での点滴静注を行うと、ヒスタミン放出による投与時間関連反応(顔・首・上肢のピリピリ感や紅潮が特徴)や血圧低下等の副作用が発現することがあるので、点滴時間は 1 時間を超える必要があり、1g を超える場合は 500mg あたり 30 分以上を目安に点滴時間を延長する。

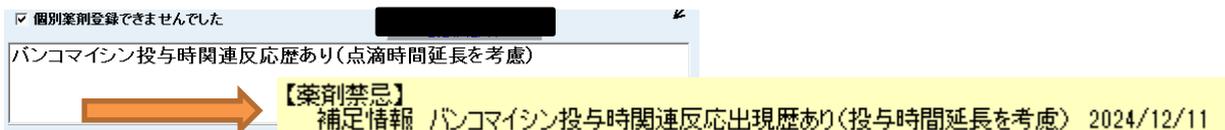
※ バンコマイシン投与中または投与終了後に投与時間関連反応が出現した場合は、原則下記の対応を考慮する。

- ① バンコマイシンの点滴を直ちに中止し、発疹と掻痒感が消失したら点滴速度を遅くし再開する。必要時は抗ヒスタミン薬投与も考慮する。

- ② 次回投与は初回投与よりもさらに 30 分以上点滴時間を延長する。
- ③ 再投与でも再度同様の症状が出現した場合に、他の抗 MRSA 薬への変更を検討する。また、アレルギーが強く疑われる場合は、患者基本情報 → 薬剤禁忌情報から個別登録を行う。

薬剤禁忌	更新日付
(後)バンコマイシン塩酸塩点滴静注用0.5g明治届出	2024/12/11

- ④ 再投与しない場合またはアレルギーが強く疑われない場合は、『個別薬剤登録できませんでした』をチェックのうえ、その他にコメントで投与時間関連反応出現歴があることを記載する。



b. テイコプラニン(TEIC)

グリコペプチド系の殺菌的に作用する抗 MRSA 薬で、心臓・肺組織・骨への移行が良好である。特に筋肉など皮下組織への移行はリネゾリドと並んで高い。ただし髄液への移行は良くない。一般に血液透析で除去されないののでしっかりした TDM は必須である。VCM と TEIC の効果および安全性に関するメタ解析によると、治療効果はほぼ同等であるが、TEIC の方が有意に腎障害、ヒスタミン放出による投与時間関連反応の発現率が低いことが示されている。一方、肝障害については TEIC の方が発現しやすい傾向にある。

c. 硫酸アルベカシン(ABK)

アミノグリコシド系の殺菌的に作用する抗 MRSA 薬で、唯一グラム陰性菌にも効果があり、他の抗 MRSA 薬との交差耐性が少ない。胸水・腹水・心嚢液・滑膜液への移行は良好であるが髄液・皮下組織・骨への移行は良くない。神経筋接合部に作用するので重症筋無力症患者では慎重投与。

d. リネゾリド(LZD)

オキサゾリジノン系の抗 MRSA・抗 VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)薬で、抗 MRSA 薬の中では唯一静菌的に作用し他の抗 MRSA 薬と交差耐性が少ない。保険適応があるのは MRSA 感染症及び VRE 感染症のみである。筋肉などの皮下組織・骨・肺への移行が特に良好である。また、体重 40kg 未満、授乳婦などでは慎重に投与する必要がある。とくに副作用としては骨髄抑制(血小板減少など)に注意が必要である。本薬剤とキヌプリスチン・ダルホプリスチンだけが、国内で承認された抗 VRE 薬であるため、その使用に当たっては、しっかりした根拠が必要である。

血小板減少は添付文書では 14 日を越えて投与される場合には注意が必要とされている。さらに、腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べ、LZD 投与により有意に血小板を減少させることが報告されている。腎機能障害患者に投与する際は、血小板減少のリスクが高くなることを考慮する必要がある。

e. テジゾリド(TZD)

皮膚軟部組織感染に適用を有する第 2 世代のオキサゾリジノン系である。プロドラッグであるテジゾリドリン酸エステルは投与後急速に脱リン酸化され、94.5~98.2%が抗菌活性を有する TZD に変換され静菌的作用を示す。その効果は AUC/MIC に相関し、経口、注射ともに 1 日 1 回 200 mg 投与となっている。タンパク結合率は約 80%と LZD に比べて高く、皮下脂肪組織や骨格筋組織など組織移行性は良好である。

また、TZD は骨髄抑制として血小板減少症の発現頻度が LZD に比べ低いと考えられ、主な副作用として、肝逸脱酵素上昇、注射部位紅斑などが報告されている。

f. ダプトマイシン(DAP)

環状リポペプチド系の殺菌的に作用する抗 MRSA 薬であり、敗血症、感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症に使用される。一方、肺サーファクタントに結合し、不活化されるため肺炎には使用しない。濃度依存的に効果を示す薬剤であり 1 日 1 回投与が推奨されるが、腎排泄型の薬剤であるためクレアチニンクリアランス

スが 30 mL/min 未満の場合は、2 日に 1 回投与する。また、1 日 2 回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ(CK)値の上昇が認められ、さらに、トラフ濃度が 24.3 $\mu\text{g/mL}$ 以上で CK 上昇が示されているので、DAP 投与中は週 1 回程度の定期的な CK 値の確認が必要である。

■ 治療濃度, 用法, 用量

(1) バンコマイシン(VCM)

① 治療濃度

AUC 400~600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (従来用いてきたトラフ値は AUC の代替指標とはいえない)

副作用: 腎障害、投与時間関連反応

② 用法・用量

【成人】初回のみ 25~30 mg/kg(実測体重)を負荷投与とし、以降は維持量として腎機能正常例($\text{eGFR}\geq 90\text{mL/min/1.73m}^2$)では 1 回 20 mg/kg(実測体重)を 12 時間毎に投与する。下表は抗菌薬 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)で提唱されたノモグラムであり、AUC_{24-48h} 400~500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を狙った投与スケジュールとなっており、体重、クレアチンクリアランス(体表面積未補正 eGFR(mL/min)または CG 式)を基に初回負荷量と 1 日維持量を決定する。正確に初期投与設計をしたい場合は薬剤部(内線 8811)に相談する。

一方、MRSA 感染症の有効性を高めるためには AUC/MIC $\geq 400\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が必要とされ、VCM の MIC が 2 $\mu\text{g/mL}$ の株では AUC/MIC に基づいた維持量の設計では腎障害のリスクを伴い、継続投与するか他剤へ変更するか臨床的判断を行う。MIC=4 の株では他の抗 MRSA 薬を選択する。

表 1 成人における初期投与量の目安

CL _{cr} (mL/min)	1 日維持量	体重別初回負荷量 (g/回)				
		80 kg	70kg	60kg	50kg	40kg
100	1.25g×2	2g	2g	1.75g	—	—
90	1.0g×2	2g	2g	1.75g	1.5g	—
80	1.0g×2	1.75g	1.75g	1.75g	1.5g	1.25 g
70	0.75g×2	1.75g	1.75g	1.75g	1.5g	1.25 g
60	0.75g×2	1.75g	1.75g	1.75g	1.5g	1.25 g
50	0.5g×2	1.75g	1.75g	1.75g	1.5g	1.25 g
40	0.5g×2	1.75g	1.5g	1.5g	1.5g	1.25 g
30	0.75g×1	1.75g	1.5g	1.5g	1.5g	1.25 g

★ 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ンクリアランスでの腎機能評価を行う。

その他の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(>100kg); 初回 20-25 mg/kg(実測体重; 3g を上限)
腎機能正常(>100mL/min)の場合、以降は 10-15mg/kg(4g/日を上限)を 12 時間毎
- 持続的血液ろ過透析(CHDF); 初日 20-30mg/kg(実測体重)、以降は 7.5-10mg/kg を 24 時間毎
- 血液透析(HD); 初日 25-30mg/kg(ドライウエイト)、以降は HD 日に 7.5-10mg/kg を透析後投与
- 腹膜透析(PD); 無尿の患者では持続投与の場合、初回 30mg/kg、以降は 1.5mg/kg/bag、間歇投与の場合は 15-30mg/kg を 5-7 日毎に腹腔内投与(無尿でない患者には 25%の増量を考慮する。)

【小児】腎機能正常患児においては、『1回 15 mg/kg を 6 時間毎(60 mg/kg/日)』を基本とし、週齢・年齢によって右表を参考に初期投与量を決定する。ただし、腎機能低下患者では減量を考慮する必要がある、2 日目の TDM では定常状態に達していないことがあるためトラフ値過小評価の可能性を考慮する。

表 2 小児における初期投与量の目安

年齢	推奨 1 日投与量
新生児 (PMA* < 35 週)	1 回 15mg/kg を 1 日 2 回 (30mg/kg/日)
新生児 (PMA* ≥ 35 週)	1 回 15mg/kg を 1 日 3 回 (45mg/kg/日)
生後 1** - 3 ヶ月	1 回 15mg/kg を 1 日 3-4 回 (45-60mg/kg/日)
生後 3 ヶ月 - 1 歳未満	1 回 15mg/kg を 1 日 4 回 (60mg/kg/日)
1 - 6 歳	1 回 20mg/kg を 1 日 4 回 (80mg/kg/日)
7 - 12 歳	1 回 15mg/kg を 1 日 4 回 (60mg/kg/日)
13 - 17 歳	1 回 15-20mg/kg を 1 日 3 回 (45-60mg/kg/日)
腹膜透析 (透析液注入)	初回は 30mg/kg、以後、3-5 日ごとに 15mg/kg
持続的血液ろ過透析	1 回 15mg/kg を 1 日 2-3 回 (30-45 mg/kg/日)

(2) テイコプラニン(TEIC)

① 治療濃度

トラフ値 15~30 µg/mL (複雑性感染症では 20~40 µg/mL を考慮)

副作用: 肝障害

② 用法・用量

テイコプラニンは添付文書通りに投与しても有効血中濃度を得ることはほとんどできない。そのため投与早期から有効血中濃度を得るために、投与 3 日間は下記の初期投与量での開始が推奨される。

【成人】1 回 12mg/kg で 12 時間毎に 3 回投与し、3 日目に最終投与から 18 時間以上経過後の血中濃度を確認し維持量を決定する。腎機能正常患者 (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²) において複雑性感染症 (心内膜炎、骨関節感染症など) や重症感染例ではトラフ値 20-40 µg/mL を目標に 1、2 日目は 1 回 12mg/kg を 12 時間毎に 5 回投与を考慮し、4 日投与前 (最終投与から 18 時間以上経過後) の血中濃度を確認し維持量を決定する。テイコプラニンは腎排泄型薬剤であるため維持量は腎機能に応じて減量する必要がある、eGFR < 30 mL/min/1.73m² の腎機能低下患者では 3 日目以降は 6.7mg/kg/回への減量を考慮する。

【小児】1 回 10 mg/kg を 12 時間毎に 3 回投与し、その後は 1 回 10mg/kg を 24 時間毎とし、TDM で調整する。ただし腎機能正常の重症感染症症例では幼児で 1 回 18mg/kg, 小児で 1 回 14mg/kg, 青年で 1 回 12mg/kg への増量を考慮する。一方、腎機能が未発達な新生児においては 1 回 8mg/kg を 12 時間毎に 2 回投与し、その後は 1 回 8mg/kg を 24 時間毎とし TDM で維持量を調整する。。

(3) アルベカシン(ABK)(ハベカシン®)

① 治療濃度

ピーク値 ≥ 15 µg/mL

トラフ値 < 1~2 µg/mL

副作用: 腎障害、聴力障害

② 用法・用量

アルベカシンの PK-PD パラメータは C_{peak}/MIC が $\geq 8-10$ で有効とされており、目標ピーク濃度 (C_{peak}) ≥ 15 µg/mL が必要である。初期投与量として腎機能正常患者 (eGFR > 60 mL/min/1.73m²) では 5~6 mg/kg

(小児で 4-6 mg/kg)を 24 時間毎(30 分かけて投与)での開始を考慮する。理想体重から $\geq 20\%$ を超える症例では、補正体重(=理想体重+[0.4×(実測体重-理想体重)])を用いる。アルベカシンは腎排泄薬剤であるため、腎機能に応じて 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 時間を上限とし、2 日以上間隔をあけないと投与できない場合は効果が期待できず、腎障害のある患者への投与は推奨されない。

■ 血中濃度測定

(1)測定依頼方法

①THINK→オーダー指示画面→検査の順に選択する。

【VCM/TEIC(院内薬剤部で測定・解析)】薬物血中から測定対象薬物を選択し、出力された薬物血中濃度測定・解析依頼書(依頼書の再発行は帳票出力から行う)に正確に最終投与時間と採血時間を記載する。

【ABK(外注検査で測定・薬剤部で解析)】外注→薬物検査からアルベカシンを選択し、フリーコメントに採血時間を入力の上オーダーし、薬剤部血中濃度測定室(PHS 8811)へ連絡する。

②依頼書発行と同時に、日付、採血管、診療科、氏名、薬物名の入ったシールが出力される。そのシールを採血管に貼付し、患者から全血で 2mL、小児の場合は小児用のスピッツに 1mL 採血する。採血管は**生化学スピッツ【VCM/TEIC(院内)はゴム茶のフタ、ABK(外注)はプレイン・分離剤なし】**を用いる。

③依頼書と採血管を VCM/TEIC は薬剤部、ABK は外注検査室にメッセージ便で送付するか、もしくは直接提出する。

★ 採血管の種類に注意 ★

VCM・TEIC; 院内検査
生化学(ゴム茶)



ABK; 外注検査
生化学(分離剤なし)

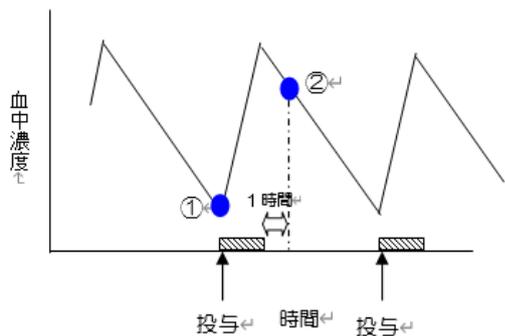


(2)初回の血中濃度測定のタイミング

VCM、ABK は投与開始 2~3 日目(ただし VCM は成人で初日 2 回投与の場合、2 日目でも測定可)

TEIC は投与開始 3~4 日目以降に採血、測定を行う。

(測定日が休日の場合、あらかじめ薬剤部へ相談する。)



★ バンコマイシン

【初回測定】(成人) 3回投与、(小児) 4回投与以降

【採血ポイント】1点(トラフ値)または2点採血

(トラフ値)・投与前30分以内①

(ピーク値)・点滴終了1時間後②

【初回測定時に2点採血を考慮すべき症例】

ICU入室、重症・複雑性感染症症例

発熱性好中球減少症、熱傷、心不全、浮腫、脱水状態

肥満、るいそう、腎機能低下(特に1日1回投与例)

腎毒性を有する薬剤の併用(TAZ/PIPC、利尿剤等)

★ ティコプラニン・【初回測定】投与3日目以降(最終投与から18時間以上経過後)

【測定ポイント】1点採血 (トラフ値)・投与前30分以内①

★ アルベカシン・【初回測定】2回投与時(C_{Cr}≥50 mL/min;最終投与から18時間以上経過後)

【採血ポイント】1点(トラフ値)または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分点滴終了30分後)

(3) 血中濃度測定 of 診療報酬, 算定点数

(令和2年4月改訂)特定薬剤治療管理料 470点 月に1回算定できる。

同一暦月に血中濃度を複数回測定し、その測定結果に基づき投与量を精密に管理した場合は初回月のみバンコマイシンは570点、上記に該当しない場合は280点が所定点数に加算される。

■ 血中濃度測定を依頼する際の注意点

- (1) 投与時間、採血時間を正確に記入すること。
- (2) 投与量、投与間隔、点滴時間を記入すること。もし透析ならびに腹膜灌流を施行している時はその旨も記入すること。
- (3) 血中濃度の結果に基づき評価し、薬剤の血中濃度、治療計画の要点を診療録に記載する。

※ 特定薬剤治療管理料の算定要件を満たすために、担当医は、e-kanja サマリの薬剤師記載の【特定薬剤治療管理料】を右クリックして“引用”での入力も活用し、今後の投与方針を記載する。

医師は【測定・解析結果を受けての治療計画】として、①対象疾患名、②目標濃度、③治療方針

【測定・解析結果を受けての治療計画】

対象疾患名:

目標濃度: トラフ(投与前) ピーク値 その他

共通の治療方針: 現在の投与方法を継続する。
 投与量を以下のように増量する。
 投与量を以下のように減量する。
 投与量を以下のように変更する。
 一時休薬する。
 投与を中止する。
 引き続き血中濃度・症状・副作用を見ながら投与量を調整する。
 その他

— 現在の投与方法を継続する。
 投与量:

— 投与量を以下のように増量する。
 投与量:

— 投与量を以下のように減量する。
 投与量:

— 投与量を以下のように変更する。
 投与量:

— その他
 (詳細に)

外注サマリの治療方針: ロイコボルン等の投与を継続する。
 ロイコボルン等の投与を中止する。
 ロイコボルンの増量、尿のアルカリ化、水負荷などを追加する。
 その他

— その他
 (詳細に)

診療内容: 疾患について説明した。
 投与薬剤についての説明と副作用について説明した。
 薬剤長期処方に関しては残薬がなく、他医療機関からの処方はないことを確認した。
 その他

— その他
 (詳細に)

再診予定日:

治療計画作成日: 診療科: 医師名: