平成 24 年 9 月 25 日
香川県ＴＤＭ研究会

薬物解析ソフトＥａｓｙ-ＴＤＭ　投与設計編　ローデングドーズ　テイコプラニン

『半減期の長い薬剤や腎障害患者に対する投与設計のポイントは?』

～テイコプラニン(TEIC)を例にローデングドーズの TDM 解析をしましょう～

テイコプラニン(TEIC)のモニタリングポイント

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**を作成。
2012 年 6 月に神戸で開催された第 29 回日本 TDM 学会・学術大会で発表されました。

今回は、抗 MRSA 薬のテイコプラニンにおける TDM ガイドラインの概要についてお示します。

Ⅲ－2 テイコプラニン

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（TEIC）の血中濃度は予測困難であり、効果発現を目的に 4 日以上のＴＥＩＣ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. ピーク濃度（Cpeak）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（採血ポイントなど）

a. ＴＥＩＣは半減期が長く（分布容積が比較的大きく、クリアランスが小さい）、定常状態への到達が遅れる。

b. 負荷投与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、定常状態に到達していないことを考慮する。

c. 何らかの理由で、前日に 1 日 2 回の負荷投与を行った場合、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。

d. 投与設計を変更した症例、腎機能低下例、重症感染例では 2 回目以降のＴＤＭを実施する。通常は 1 週間に 1 度であるが、病態次第では頻回な実施を考慮。

4. ＴＤＭの目標値

a. 目標トラフ値は 10-30 ug/mL に設定するが、専門家は 15 ug/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 ug/mL 以上に設定する。

c. トラフ値が 30 ug/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 ug/mL 以上で維持することは推奨しない。

d. トラフ値が 40-60 ug/mL 以上では、腎障害、血液毒性、肝障害などの副作用が報告されている。

5. 初期投与設計（投与方法；投与量、投与間隔）

a. 早期に定常状態に達するために負荷投与を行う。

b. 初回のＴＤＭでトラフ値を１５ｕｇ/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、専門家は 400ｍｇ（6ｍｇ/kg）、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も検討されている。

6. 特殊病態、新生児・小児

a. 腎機能低下時：腎機能低下患者においても、初日よりローディングドーズを含め 3 日間は腎機能正常者と同じ投与を行う。その後は投与間隔の延長または 1 回投与量の減量を行う。

b. 血液透析（ＨＤ）

1) 初日より 3 日間は腎機能正常者と同じ投与法を行い、初回のＴＤＭ実施時期も同様とする。ＴＤＭがＨＤ日の場合はＨＤ前に採血するのが実際的である。

2) 維持投与量は透析日のみ投与する。透析除去率は他の抗菌薬と比較し低いことを考慮し、透析後に 3－6ｍｇ/ｋｇを目安として 1 回投与し、ＴＤＭで調節する。

3) 2 回目以降のＴＤＭはコンセンサスが得られていないが、頻度は 1 週間に 1 回を目安とし、一般に透析日に合わせて行う。

c. 持続的血液ろ過透析（CHDF）

1) 初日より 3 日間は腎機能正常者と同じ投与法を行い、初回のＴＤＭ実施時期も同様とする。

2) 維持投与量は 48 時間毎に 3－6ｍｇ/kg 投与（または 1 回 3ｍｇ/kg 連日投与）を目安とし、ＴＤＭで調節する。

3) 2 回目以降のＴＤＭ実施時期に関してコンセンサスは得られていないが、頻度は 1 週間に 1 回を目安とする。

d. 低アルブミン血症：投与量から予想されるよりも血中濃度が低くなることがあるが、その臨床的意義については不明である。

e. 小児：ローディングドーズとして 10ｍｇ/ｋｇを 12 時間ごとに 3 回投与し、維持投与量として 10ｍｇ/ｋｇを 24 時間ごとに投与しＴＤＭで調節する。この標準投与量ではトラフ濃度１５ug/mL 以上を維持できない可能性があるが、小児における高用量投与についてはエビデンスがなく、今後の課題である。

f.　新生児：初回 16mｇ/kg、以後 8mｇ/kｇを 24 時間毎に投与しＴＤＭで調節する。

7．薬物間相互作用

特記すべきことはない。

8．血中濃度測定法

FPIA 法(蛍光偏光免疫測定法)では、ＣＲＰ高値の患者や高コレステロール血症患者における TEIC 測定値への影響が報告されているため、注意して評価する。

患者背景：73 歳　男性、身長 165cm、体重 83kg、血清クレアチニン値 0.71mg/ml

医師は 73 歳を考慮し、テイコプラニン（タゴシッド®）を添付文書に従い 400mg/分 2（7:00、19:00）30 分点滴で初日投与し、翌日より 1 日 200mg/分 1（7:00）30 分点滴の注射指示をオーダーした。そのオーダーを確認した病棟薬剤師は EasyTDM にて、そのレジメンで妥当かどうか解析してみようと思い血中濃度推移をシミュレーションした。

【添付文書】

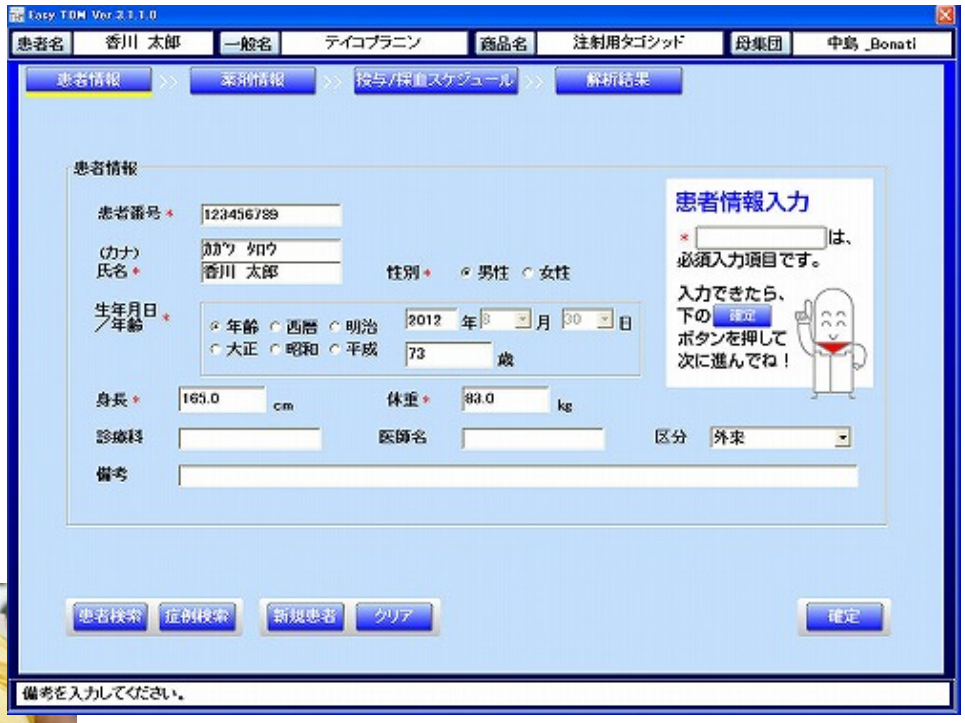
通常、成人にはテイコプラニンとして初日４００mg（力価）又は８００mg（力価）を２回に分け、以後１日１回２００mg（力価）又は４００mg（力価）を３０分以上かけて点滴静注する。

【story①】レジメンの妥当性をシュミレーションで検討する

①患者情報の入力

患者番号；123456789
(適当な番号)
氏　　名；香川　太郎
(適当でいいです)
性　　別；男性
年　　齢；73 歳
身　　長；165cm
体　　重；83kg

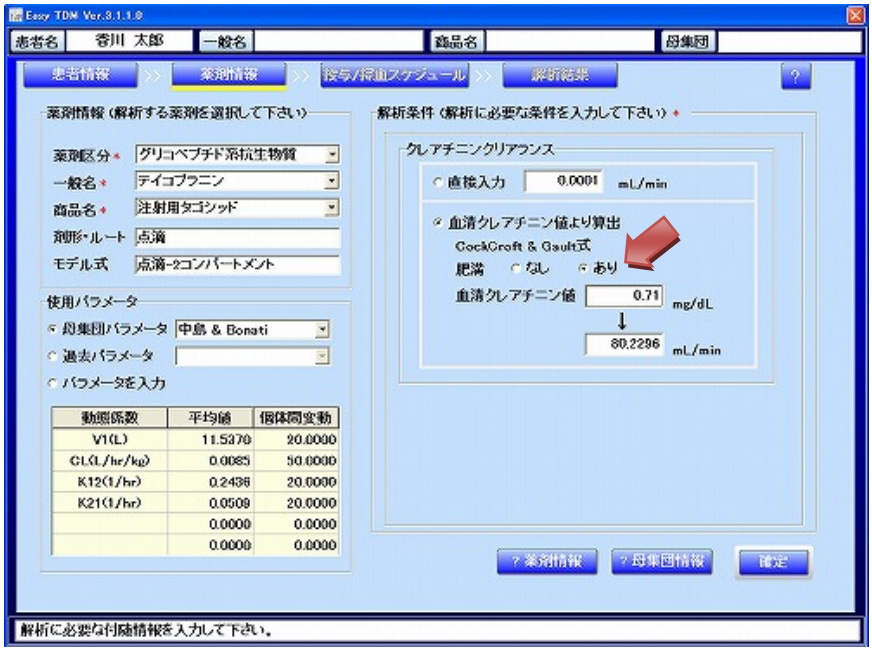
→入力後、確定をクリック



②薬剤情報の入力

薬剤区分　　；グリコペプチド系抗生物質
一般名　　；テイコプラニン
商品名　　；注射用タゴシッド
肥満　　；あり
Scr 値　　；0.71mg/ml

→入力後、確定をクリック



Cockcroft-Gault 式を用いた、Scr(血清クレアチニン)値から CLcr(クレアチニンクリアランス)値を求めるポイント

EasyTDM では、血清 Cr(mg/dL) 値（Scr とも言う）より CLCr(mL/min) 値を算出する際 Cockcroft-Gault 式を用いて推定しています。

Cockcroft-Gault 式

男性の場合：推定 CLCr 値＝(140−年齢)×体重(kg)÷(72×血清 Cr 値)
女性の場合：推定 CLCr 値＝(140−年齢)×体重(kg)×0.85÷(72×血清 Cr 値)
＊女性の場合は筋肉量が少なくクレアチニンの産生量も低いため、0.85 をかけています。男性は 1 をかけます。

ここで注意が必要なのが、肥満患者の場合です。Cockcroft-Gault 式は年齢と体重と Scr 値が変数となっていますが、このうち体重(分布容積を体重で評価している)が推定誤算を大きくすると考えます。
そこで、EasyTDM では、**肥満があるか?ないか?**を聞き「ある」場合は、**除脂肪体重（LBW）を用いて体重補正**を行っています。これは、他の TDM 解析ソフトにはない機能です。

男性の場合：LBW(kg)＝50＋(身長(cm)−152.4)×0.89
女性の場合：LBW(kg)＝45.4＋(身長(cm)−152.4)×0.89

＊ジゴキシンやバンコマイシンやテイコプラニンなどのように、母集団パラメーターの計算に CLcr 値を使用する薬剤で Scr 値より CLcr 値を推定する場合は、「薬剤情報画面」の入力項目に「肥満」の有無を入力するラジオボタンを作りました。肥満ありにチェックを入れた場合は、除脂肪体重（LBW）を Cockcroft-Gault 式の体重(kg)に入力しています。

＊血清 Cr から CLCr を推定する式には、Cockcroft-Gault 法以外にも安田の式や Jelliffe の推定式などいろいろありますが、詳細につきましては今後のテーマとし今回は割愛します。

＊CLcr 値の計算には、体重以外にも大きく誤差を生じさせるファクターがあります。
そのため、Cockcroft-Gault 式で計算すると **90 歳のお年寄りの CLcr 値が 120(mL/min)**とスーパー腎排泄能力を持つ値になったりしませんか?その場合も、補精が必要です。こちらも今後のテーマとし今回は割愛します。

EasyTDM では、年齢が 65 歳以上(高齢者)で、クレアチニンクリアランスが 80ml/min 以上の場合に、左のコーション(注意・警告)メッセージを表示することにしています。(ただ、表示するだけです(-_-;))

③ローディングドーズ投与スケジュールの入力

<1 日目の 400mg/分 2 の入力方法>

1）「①投与開始日」；9 月 17 日

2）「②投与期間」；9 月 17 日
　　Or 設定日のみ

3）「④投与スケジュール」
- 投与時刻；7:00
- 投与量　；200mg
- 点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック

4）19:00 についても同様に入力
- 投与時刻；19:00
- 投与量　；200mg
- 点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック

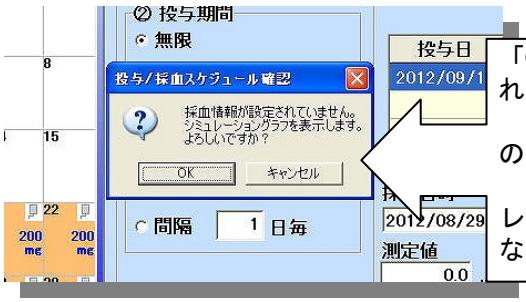
<2 日目からの 200mg/分 1 の入力方法>

1）
「①投与開始日」；9 月 18 日
「②投与期間」　；無限

→その後、解析をクリック

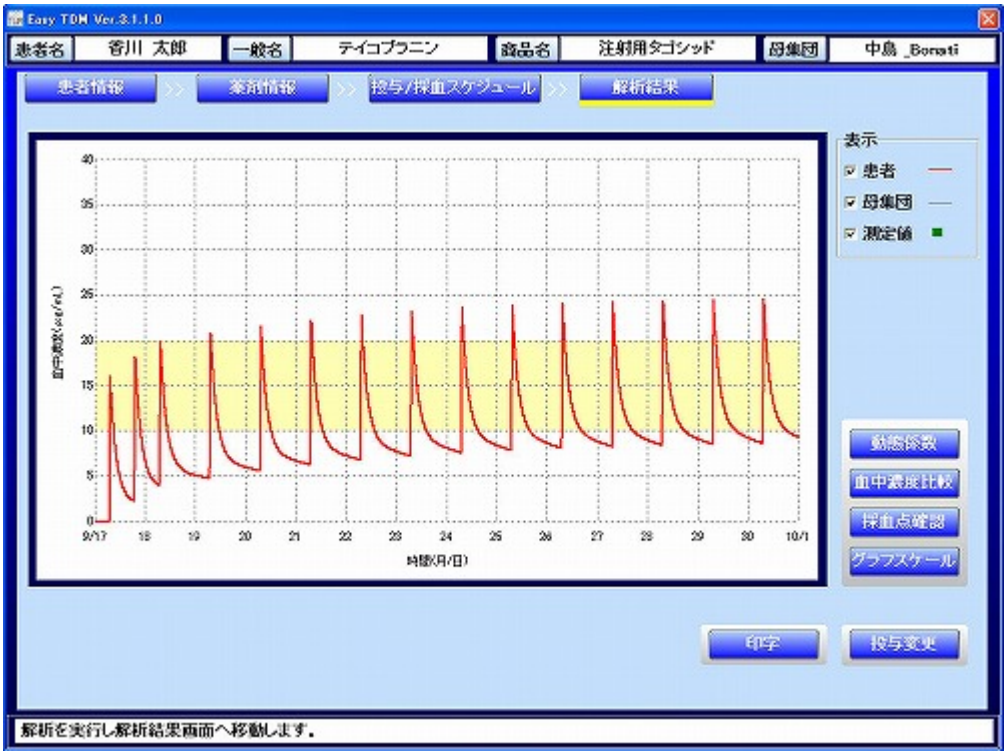
2）「④投与スケジュール」
- 投与時刻；7:00
- 投与量　；200mg
- 点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック



「⑤採血情報」を入力しない場合は、ベイジアン推定は実行されない。
　この場合、患者条件の 82 歳、83kg、男性、CLcr 値 80.22ml/min の母集団値より血中濃度推移グラフを作成します。
　つまり、採血値がない場合の解析は、母集団の平均値（シュミレーション）グラフであり、患者個別の血液濃度推移グラフではない。

④血中濃度推移の確認



高齢者のため、**添付文書の用量のうち少ない方のスケジュール**である、初日４００mg（力価）を１日２回に分け投与、以後１日１回２００mg（力価）を３０分以上かけて点滴静注しても、TDM ガイドラインの「４．目標値」の**トラフ値 10-30 ug/mL(専門家は 15 ug/mL 以上)に到達しない**ことが TDM 解析で分かった。

これは「5. 初期投与設計（投与方法；投与量、投与間隔）」に、**”b.初回のTDMでトラフ値を15ug/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、専門家は 400mg (6mg/kg)を 1 日 2 回の 2 日間連続投与を推奨している。”**と書かれていることから添付文書の低用量では効果が期待できないことは明白である。

今回の例では分布容積が大きい(太い)く腎機能は 73 歳(我々の研究では 70 歳代の CLcr 平均値は 65ml/min)にしては排泄力が優れているので、**年齢だけで判断して投与量を減量してはならないことがわかる。**

(story②に続く)

【story②】目標トラフ値に投与変更する

TDM ガイドラインに従い、800mg/分２（２日間）、以後 400 mg/分１に血中濃度がどのように推移するのかシミュレーションする。

①投与量の変更

<１～2 日目の 800mg/分２の変更入力方法>

１）解析結果画面で、投与変更をクリック

（投与/採血スケジュール画面ですが、画面下に「変更番号」が表示される）

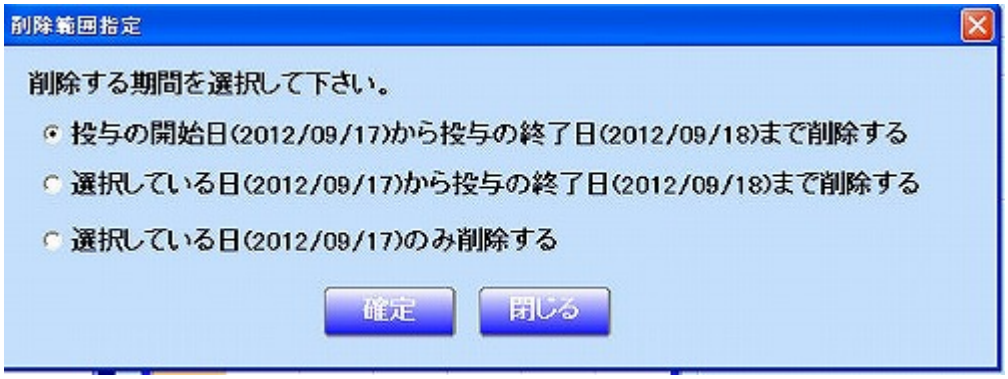
２）「①投与開始日」；9 月 17 日

３）「②投与期間」；9 月 18 日

４）「④処方投与スケジュール」

・処方削除をクリック

・(下図)投与開始日(2012/09/17)から投与終了日(2012/09/18)まで削除→確定をクリック



・投与時刻；7:00

・投与量　；400mg

・点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック

・投与時刻；19:00

・投与量　；400mg

・点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック

<3 日目以降の 400mg/分１の変更入力方法>

５）「①投与開始日」；9 月 19 日

６）「②投与期間」；無限

４）「④処方投与スケジュール」

・処方削除をクリック→投与開始日(2012/09/19)から投与終了日まで削除→確定をクリック

・投与時刻；7:00

・投与量　；400mg

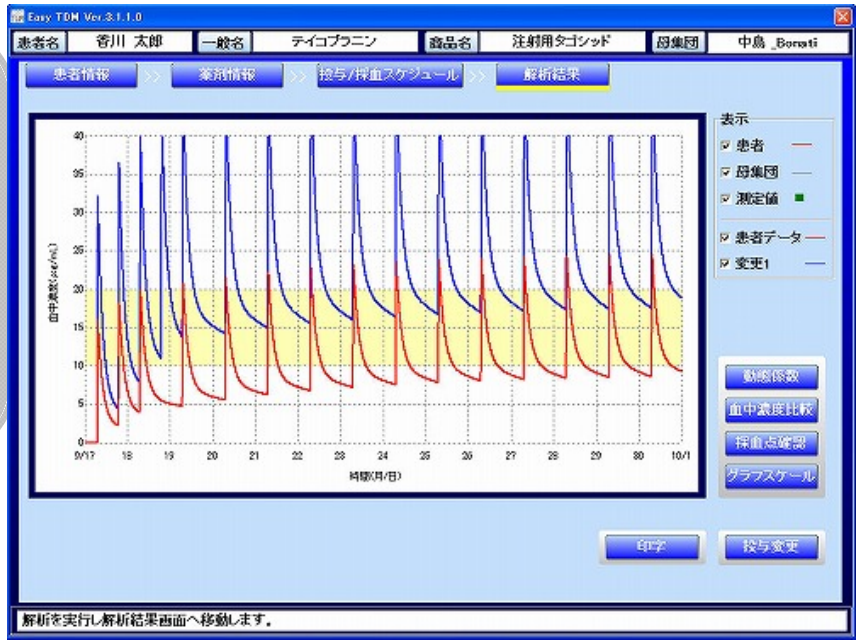
・点滴時間；0.5hr

→入力後、処方入力をクリック

→その後、解析をクリック

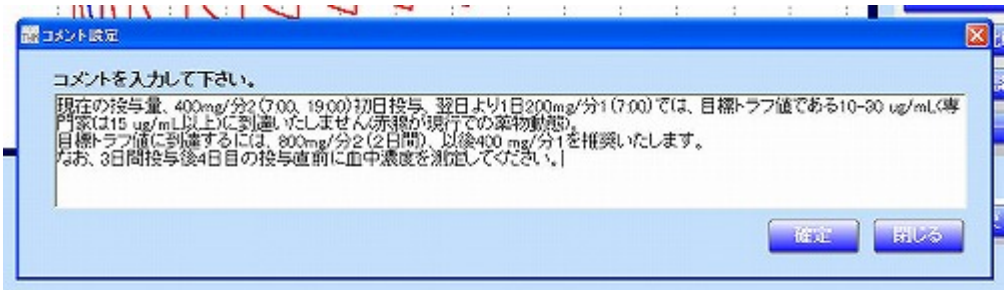
②血中濃度推移の確認

青線が「変更 1」の薬物濃度推移である。
TDM ガイドラインに従い、
投与量を変更したところ、
目標トラフ値 10-30 ug/mL
(専門家は 15 ug/mL 以上)に
達することができた。

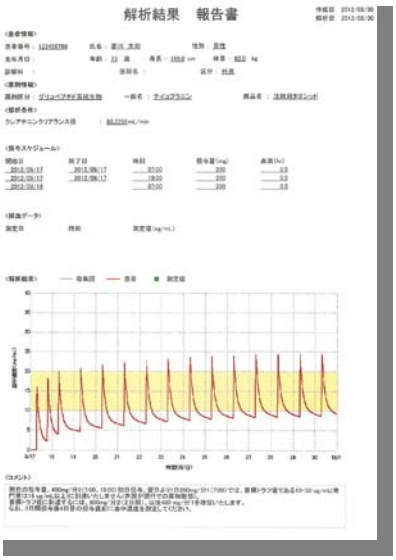


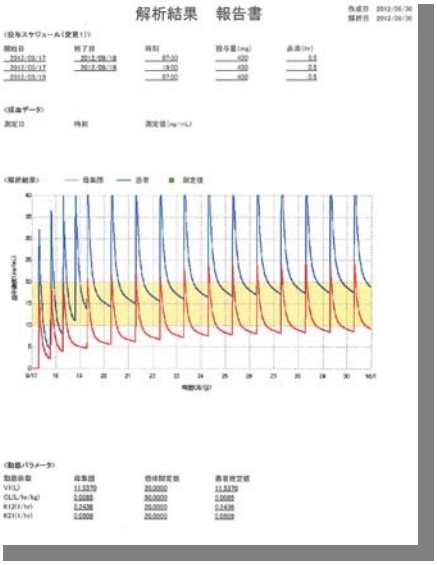
②レポートの出力

・印字をクリック



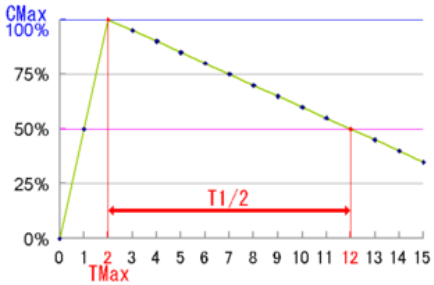
・確定をクリックし印刷する





ローディングドーズについて考える

>>半減期の長い薬剤はローディングドーズを考慮



半減期(T1/2)とは、体内の薬物量が1／2になるのに要する時間です。

非常に早く血液中から消失する場合でも、その物質が脂肪組織に長くとどまって少しずつしか血液中に出て行かないと言う事があれば、半減期は長くなります。つまり、クリアランスと分布容量と言う概念を理解しないといけないのですが、長くなるので別記事にします(本当は今理解していないからです(^.^))。

半減期は「くり返し投与下で薬物動態が定状状態に至るのに要する時間を決定できる」という所に意義があります！　薬剤は連続投与すると、定状状態になります。半減期の 3 倍の時間が経つと定状状態の 88%、5 倍の時間が経つと 97%が定状状態濃度になります。なので、半減期の 3～5 倍が定状状態になる時間と言っています。

よって半減期が短い薬剤は、投与し始めてすぐに定状状態になりますが、長い薬剤は定状状態までに時間がかかります。

半減期が 1 分と言う薬があったとして、その薬を投与し始めて 3 分(可能であれば 5 分)たったら、その効果は定状状態に入っています。イノバン®(ドーパミン)は半減期が 1 分ぐらいだそうです。

ジゴキシンは、半減期が 36 時間です。よって、飲み始めて 3 日後に血中濃度を測定したら低かったからと言って投与量を増やすと1週間後に中毒になる可能性があります(Easy-TDM　アドバイス編(ジゴキシン)・薬物解析ソフトEsay-TDM基礎操作編1ジゴキシンに書いています)。

ミルリーラ®と言う薬は、半減期が 1.5-2 時間だそうです。よって、維持量で開始すると、安定するまでに約 6 時間かかります。しかし、通常は血圧が低いなどの重症な患者さんに使用しますので、維持量よりも多い量をまず投与しローディングドーズを行います。

<半減期>
メロペン　約1時間
バンコマイシン　約5時間
フェニトイン　約 20 時間
タゴシッド　約50時間
プロジフ　約30時間
ジゴキシン　約36時間

今回紹介した、タゴシッドの半減期は約50時間と長いでローディングドーズが必要なのです。

それでは、最後に患者側の影響で半減期が長くなる場合のロードディングドーズを紹介して終わりにします。

http://kekimura.blog.so-net.ne.jp/2009-02-26-1　救急科専門医の独り言(改変)

(story③に続く)

【story③】腎機能が悪い患者でのローディングドーズ

腎機能が悪い患者では、腎臓での排泄能力が落ちているため、バンコマイシンなどの腎臓で排泄される薬のクリアランスが低下し半減期が伸びるため、ローデングドーズを考慮する必要があります。

バンコマイシンの添付文書では腎障害の患者に腎障害患者の腎機能に応じて 1 回投与量を減量する方法である Moellering(モレリング or モーラリング)のノモグラムが載っています(図 6)。

このノモグラムは VCM が時間依存性の抗生物質であるため適しているように思われがちですが、ほとんどが腎から排泄される V CM では半減期が著明に延長し、Moellering の方法では有効治療濃度に達するのに数日を要してしまうため使いづらいのです。いっぽう Matzke(マツケ)のノモグラム(図 6)は、ローディングドーズ (初回負荷投与)を考慮しているため、Moellering のノモグラムより評価が高いのです。

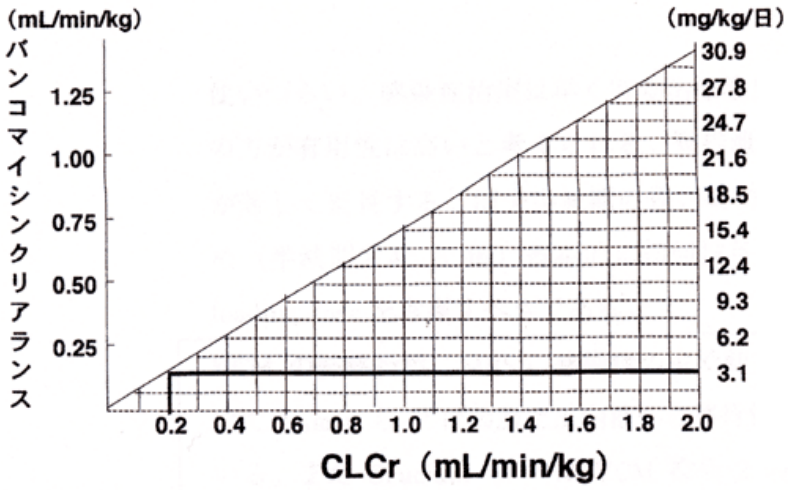


図6.Moelleringのノモグラム

体重50kg、CLCr10mL/minの症例では1回投与量は3.1mg/kg/日と少なくピーク値は2～3μg/mLにしかならない。腎機能が低下するほどこのノモグラムを用いると有効濃度に達するのに長時間を要する。
Moellering RC, et al: Ann Int Med 94: 343, 1981より引用

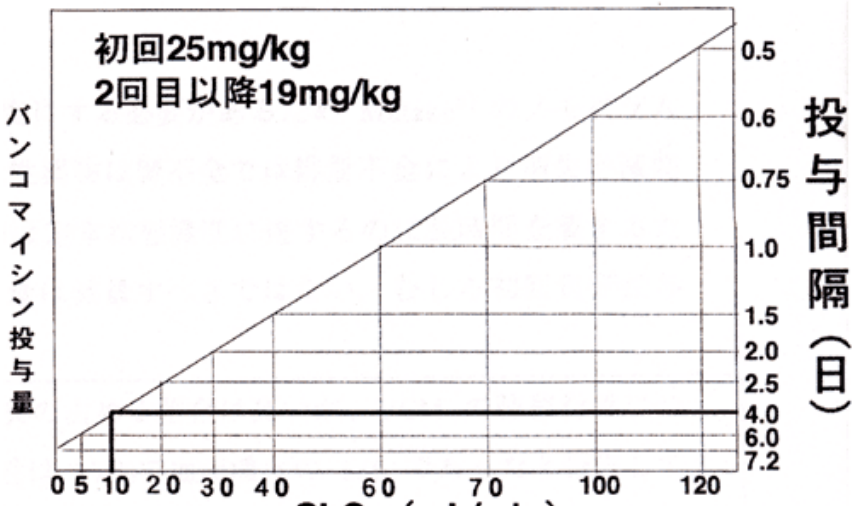


図6.Matzkeのノモグラム

体重50kg、CLCr10mL/minの症例では1回投与量は1250mgでそれ以後、4日おきに950mg投与する。Matzke GR, et al: Antimicrob Agent Chemother 25: 433, 1984より引用

【宿題】

CLcr　30　ml/min、体重 50 kg の患者にバンコマイシン投与する場合の投与量について検討しましょう。

まずは、Moellering のノモグラムで投与量を設定し EasyTDM でシュミレーションし、その妥当性と医師へのアドバイスについて考察してみてください。

さらに、Matzke のノモグラムでも投与量を設定し EasyTDM でシュミレーションし、その妥当性と医師へのアドバイスについて考察してみてください。