

薬物解析ソフト Easy-TDM アドバイス編

『Easy-TDMをつかってバンコマイシンをシミュレーションしてみましょ
う』
～バンコマイシンをモニタリングしていくポイントは？～

【story①】(母集団パラメータからの推定)

香川 花子さん:何回も肺炎で入・退院を繰り返している方で、7月初旬に再び誤嚥性肺炎で入院してきた。抗生剤治療により一旦は解熱していたが、再び発熱するようになった。喀痰培養よりMRSAが同定され、7月15日から「バンコマイシン250mg×1回、9時」により治療開始となった。

医師からは、「本患者の腎機能は良くないので、これを考慮して1日1回250mgとした。明日採血予定しているので、投与量が適切か検討してください」とのこと。7月15日にEasy-TDMのシミュレーション機能で確認することにする。

バンコマイシンのモニタリングに関するポイント

◆ 吸収・分布・代謝・排泄

- ・経口ではほとんど吸収されない
- ・点滴静注された薬物の大部分(約85%)が、投与後24時間までに、ほとんど代謝を受けず、腎から排泄される。
- ・消失半減期($t_{1/2}$); 成人: 4~6時間 高齢者: 7~10時間 腎障害者: 10時間以上

◆ 組織移行性

・胸水、腹水への移行は良好である。肺組織への移行は1/3~1/5程度、炎症のある髄液へは15%、骨組織へは10%未満などである。

◆ その他

- ・作用機序は細胞壁合成を阻害して、抗菌作用を示す。
- ・時間依存性であり、PK/PDパラメーターは、AUC/MIC、Time above MICである。また、トラフ値が重要な指標として用いられる。
- ・最小発育阻止濃度(MIC) = 1 μ g/mLの場合、有効性の指標であるArea under the curve (AUC)/MICを400以上とするためには理論的にはトラフ値15~20 μ g/mLが必要となる。しかし腎機能正常患者では通常量の使用では達成が困難である。現在多くの施設でMIC = 1 μ g/mL株が最も高率に分離されており、そのような施設ではルーチンに初回から常用量を超える投与が必要となってしまう。
- ・高投与量(≥ 4 g/日)での安全性は十分臨床的に確認されているとはいいがたく、腎障害などの副作用が高率となることを認識したうえで、期待する臨床効果と天秤にかけて使用する。
- ・MIC = 2 μ g/mLの場合は、感受性試験はSであるが、理論的にはトラフ濃度 > 20 μ g/mLが必要となり、副作用の面で実際的ではない。特にVCM移行性の不良な肺などの感染症では代替療法を考慮する。
- ・副作用は腎障害、第8脳神経障害(眩暈、耳鳴、聴力低下等)、red neck (red man)症候群などがある。

①患者情報の入力

患者：香川 花子

生年月日：1929年7月10日

身長：147センチ

体重：60キロ

病名：MRSA肺炎

→入力後、**確定**ボタンをクリック。

②薬剤情報の入力

対象薬剤：グリコペプチド系抗生物質

一般名：バンコマイシン

商品名：塩酸バンコマイシン静注用
クレアチニンクリアランス（直接入力）

：30 mL/min

→入力後、**確定**ボタンをクリック。

③投与スケジュールの入力

1) 「①投与開始日」で7月15日を選択する。

2) 「②投与期間」で「無限」を選択する。

3) 「③投与間隔」で「連続」を選択する。）

4) 「④投与スケジュール」で

「投与時刻：9時」

「投与量：250mg」を入力し、

処方入力ボタンをクリックする。

→入力後、**解析**をクリック。

※ 「⑤採血情報」が空欄のままでも解析できる。

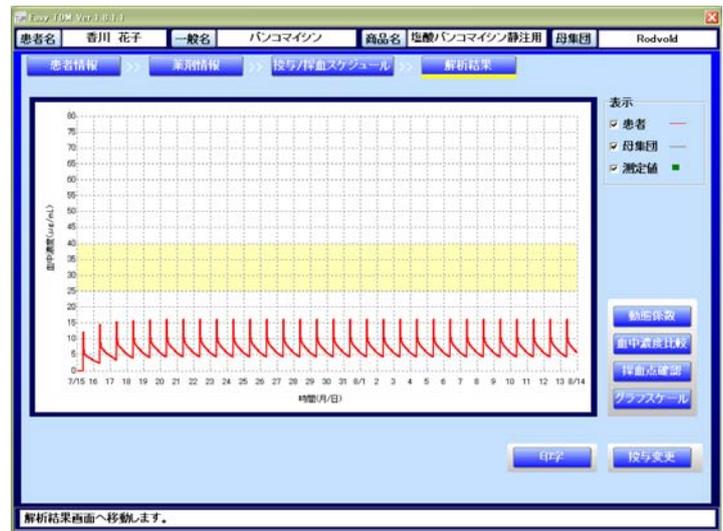
④解析結果と考察

1) 「血中濃度比較」をクリックして、日時を指定してある時点での血中濃度を推定できるが、明らかに投与量・投与間隔を調節する必要があると判断した。

(story②に続く)

【ポイント】

- ① 腎機能障害の程度により、個々に投与量設定が必要である。
- ② 腎機能正常者であれば、定常状態到達時間は2日～3日程度である。



バンコマイシンの有効治療域に関するポイント

- ・MRSA における VCM 低感受性化を避けるために、トラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を維持する。
- ・トラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上は腎機能障害が高率となる。
- ・腎毒性のある薬物の同時投与や高投与量でなければ、通常量の使用 (1 g [$15\sim 20\text{mg/kg}$] $\times 2$ 回/日) では腎、耳毒性の可能性はきわめて少ないが、まれに脱水や全身状態悪化により予想外に高いトラフ値を呈することがあり、患者病態の変化に注意が必要である。
- ・菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、院内肺炎では、良好な臨床効果を得るためにはトラフ値 $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ が必要となることが多い。ただし臨床的重症度を考慮して目標トラフ値を決定する。

解析結果の評価に関するポイント

- ・TDMでより正確なシミュレーションを行う場合には1点の測定結果は原則必要であるが、体重および腎機能の入力だけでも母集団パラメータからのシミュレーションを行うことができる。ここで注意すべきことは患者の血中濃度の測定値が不明なことから、患者=母集団となっていることである。
- ・医師への治療投与量の妥当性をフィードバックするためには、現在の投与量で症状をコントロールできているか、副作用の発現は見られないかなどの情報を患者やスタッフから得ることが必要で、シミュレーション結果のみで薬効および副作用を判断しないことが重要である。

【story②】（測定結果からの解析）

シミュレーション結果から、母集団パラメータからの推定では明らかに低値で血中濃度が推移することが予想された。医師からの依頼どおり、実際に採血して実測値を用いて解析をおこなう。

7月16日9時0分に採血した結果、バンコマイシン濃度は5.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。

バンコマイシンの採血タイミングに関するポイント

- ・投与時刻、投与量と点滴時間、採血時刻は正確に把握する。
- ・血中濃度は、原則として定常状態で採血する。トラフ値は投与前30分以内に採血を実施する。ピーク値は、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴終了後1～2時間で採血を行う。

通常、1回のTDMで必要とする採血ポイントは、2ポイント以下とする。原則としてトラフ値を測定し、必要に応じてピーク値を測定する。

- ・定常状態に達するためには、最低3回投与が必要（4回投与直前のトラフ値）で、通常2～3日間使用後にTDMを行う。その後は1週間に1回のTDM実施が推奨されている。ただし1回目のTDMにて投与計画を変更した場合や血行動態が不安定な症例では、より頻回の測定が必要である。

①採血情報の入力

1) 画面上部の「投与／採血スケジュール」をクリックする。

2) 「⑤採血情報」で
「採血日時：7月16日 9時00分」および
「測定値：5.6 $\mu\text{g/mL}$ 」を入力し、
採血追加ボタンをクリックする。

→ 解析 ボタンをクリック。

The screenshot shows the 'TDM' software interface for patient '香川 花子'. The '投与/採血スケジュール' (Dosing/Sampling Schedule) tab is active, displaying a calendar for July 2011. The '採血情報' (Blood Sampling Information) section is highlighted, showing the following data:

採血日時	測定値
2011/07/16 09:00	5.6 $\mu\text{g/mL}$

The interface also includes fields for dosing start date (2011/07/15), dosing time (00:00), and dosing amount (0 mg). The '解析' (Analysis) button is visible at the bottom right.

②解析結果

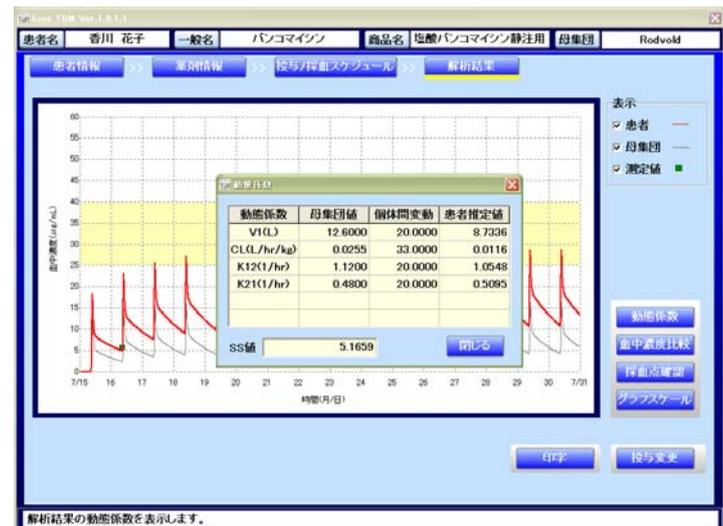
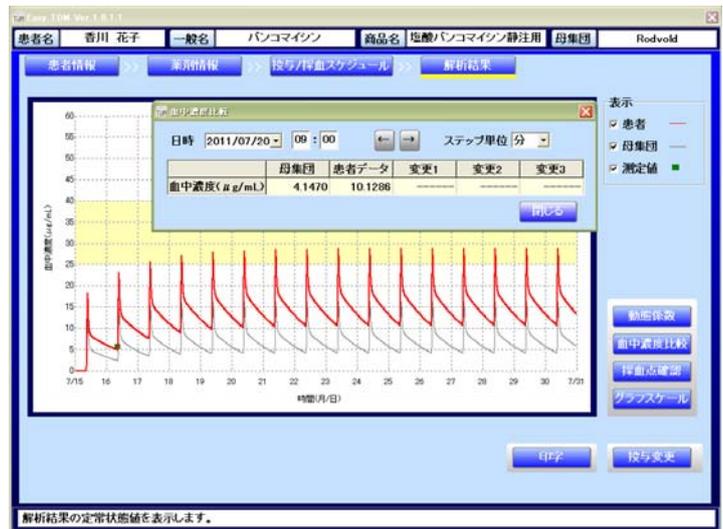
1) 「血中濃度比較」をクリックし、「7月16日9時00分」の血中濃度を確認すると、「患者データ：4.8219 $\mu\text{g/mL}$ 」と推定される。推定値：4.8219 $\mu\text{g/mL}$ に対し実測値：5.6 $\mu\text{g/mL}$ ということは、実測値が測定誤差を含んでいることを意味している。

2) 同様に 2~3 日後の日時を入力すると、定常状態における血中濃度を確認することができる。今回の場合は、4 日後（7月20日）のトラフ値：10.1286 $\mu\text{g/mL}$ と推定される。

【ポイント】腎機能障害の程度により、個々に投与量設定が必要である。

③個人パラメータの確認

1) 解析結果の画面で「動態係数」をクリックすると、個人パラメータと母集団パラメータを比較することができる。



今回の症例は MRSA 肺炎であり、血中濃度が治療域より低く推移するため、効果増強を目的に患者パラメータをもとに投与量を変更し、変更後の血中濃度をシミュレーションしてみる。(s t o r y ③に続く)

【story③】（投与スケジュールの変更）

実測値を用いた再シミュレーションの結果から有効治療域低値で推移することがわかった。そこで7月16日から500mgに増量して変更後の血中濃度の推移を再解析する。

①投与スケジュールの変更

1) 先ほどの解析結果の画面右下の

投与変更ボタンをクリックする。

2) カレンダーの7月16日を選択する。

3) 「④投与処方スケジュール」の「処方削除」をクリックし、7月16日以降の処方を削除する

4) 「①投与開始日」を7月16日に設定し、「④処方投与スケジュール」で500mgの処方を入力し、**処方入力**ボタンをクリックする。



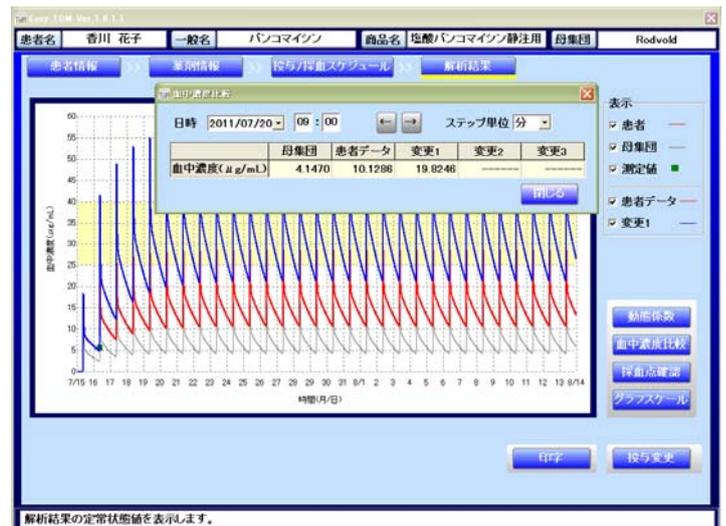
→ **解析**ボタンをクリック。

②解析結果

1) 変更前と変更後の投与スケジュールのグラフが表示される。

2) 「血中濃度比較」をクリックし、10日後の「日時: 7月20日 9時00分」を入力すると、変更後の血中濃度は19.8246 $\mu\text{g/mL}$ と推定される。

※投与量の変更は3回まで追加することができ、まとめてシミュレーションできる。



③報告書の作成

1) 「表示」エリアで必要なグラフ以外はチェックを外して表示を消すことができる。

2) 「印字」ボタンをクリックすると、コメント作成欄が表示され、コメントを入力し「確定」ボタンをクリックすると報告書が作成される。

