

感染対策，抗菌薬適正使用に携わる薬剤師のための

ICT/AST ラウンドガイド 第3版 追補版 2024 -TDM 関連-

Good Practice Guidebook for Infection Control Ward Rounds aimed at Promoting
Optimal Antimicrobial Usage and Infection Control

- チェックのポイントとその理由 -

編集 私立医科大学病院感染対策協議会/薬剤師専門職部会

更新一覧

IV. 抗菌薬適正使用関連におけるチェック

- 1 6. TDM の必要な抗菌薬（グリコペプチド，アミノグリコシド，ポリコナゾール）に関して，
TDM の実施と適切なタイミングを医師へ助言している……………2
- 1 7. TDM 対象抗菌薬は，薬剤師が初期投与設計を行っている（夜間・休日を除く）……………9
- 1 8. TDM 対象抗菌薬使用患者を把握している……………11

16 TDMの必要な抗菌薬（グリコペプチド、アミノグリコシド、ポリコナゾール）に関して、TDMの実施と適切なタイミングを医師へ助言している

評価対象 病院機能評価 サイトビジット 相互ラウンド 病棟ラウンド

1. チェックの重要ポイント

感染防止対策部門

- ① TDMに関するマニュアルはあるか

病棟・薬剤・臨床検査部門

- ① 推奨される投与方法を担当医にどのように助言しているか
 ② 担当医に血中濃度確認の採血を促すための適切なツールはあるか
 ③ TDM解析結果に基づき、推奨される投与方法を薬剤師が担当医に助言しているか
 ④ 血中濃度確認の採血が実施されない場合、主治医へ採血を促しているか

2. チェックの内容とその理由

➤ 感染防止対策部門でのチェック

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
マニュアル・計画表の作成	TDMに関するマニュアルを薬剤部門もしくは感染制御部門などで可能な限り作成している	自施設や薬剤部の状況を考慮して、血中濃度測定や投与设计に関する情報を共有化可能なマニュアルで整備することが望ましいと考えますが、時間的な制約や労力の観点から困難である施設も多いと予想されます。投与设计フローチャートや参考となる情報を記載した情報提供カードなどの簡便なツールの利用は、治療率向上に寄与したとの報告もあり、これらを代用することも可能と考えます。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 ¹⁾ も状況に応じて活用することが望ましいでしょう。

➤ 病棟・薬剤・臨床検査部門でのチェック

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
現場環境の整備	推奨される投与方法を担当医に助言するための適切なツールがある	薬物動態学的解析を簡便に行うことのできるソフトウェアは有用なツールとなり得ますが、現在、これらのソフトウェアは複数存在します ^{2~6)} 。用いられている母集団やベイジアン法、Sawchuk-Zaske 法などの推定方法は異なるため、それぞれの特徴を理解し、適切なソフトウェアと母集団を理解して使用する必要があります。また、ノモグラム等の作成も一つの方法となります。

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
現場環境の整備	担当医に血中濃度確認の採血を促すための適切なツールがある	TDM 対象抗菌薬を有効かつ安全に使用するためには、TDM の実施が不可欠であり、投与開始時には担当医に血中濃度確認の採血を行うよう働きかける必要があります。担当医に TDM 実施を促す体制の整備として、これまでにオーダーリングシステムの導入 ^{7,8)} 、抗 MRSA 薬処方時の注意喚起 ⁹⁾ 、TDM 実施を促す院内通知 ¹⁰⁾ 、TDM 未実施医師への通知文書 ⁹⁾ 、フローチャートの利用 ¹¹⁾ および TDM クリニカルパスの導入 ¹²⁾ などが報告されています。その他、PBPM (protocol based pharmacotherapy management) の導入による TDM 採血オーダーの入力支援の有用性も報告されています ¹³⁾ 。日本病院薬剤師会では、厚生労働省医政局通知「医療スタッフの共同・連携によるチーム医療の推進について」 ¹⁴⁾ の解釈と実践解説事例 ¹⁵⁾ において、「抗 MRSA 薬処方支援 (TDM) プロトコール」を記載しています。これらを踏まえて、自施設の特徴を考慮して TDM 推進のためのツール運用を整備する必要があります。また、必要に応じて複数の対策を併用し、院内の医師への周知を図る必要があります。TDM 未実施医師への通知文書を配布した結果、実施率は 90%以上に達したとの報告もあります ⁹⁾ 。
現場スタッフの行動	血中濃度測定後の TDM 解析結果に基づき、推奨される投与方法を薬剤師が担当医に助言している	TDM は患者背景や起炎菌の性状、PK/PD 理論などを総合的に勘案した上で実施する事が重要です。VCM 投与患者に対する適切な TDM の施行は、有効性の向上 ¹⁶⁾ 、腎機能障害発症率の軽減 ¹⁷⁾ 、薬剤費の節減 ¹⁸⁾ に寄与することが報告されています。したがって、薬剤師は正確な患者背景の把握と科学的根拠に立脚した TDM を施行し、薬物動態学的解析にて得られた結果に基づき簡潔かつ明確なコメントにて適切な投与方法を推奨する必要があります。患者背景や PK/PD 理論を考慮し、医師と十分協議すること、そして、助言することが重要です。
	血中濃度確認の採血が実施されない場合、主治医へ採血を促している	業務フローチャートを作成し、各部門の介入や医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師など各職種の役割分担を表示しておくことにより、92.9%と高い実施率が得られたとの報告があります ¹¹⁾ 。現場スタッフの行動範囲を明確にしておくことも有用な手段の 1 つです。

3. Question -①

TDMが必要な抗菌薬とその推奨される血中濃度について教えてください。

< 解説 >

現在、本邦の保険診療上の TDM 対象抗微生物薬は、グリコペプチド系抗菌薬のバンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系抗菌薬のアルベカシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、および抗真菌薬のボリコナゾールです。それぞれの薬剤において、推奨血中濃度および採血ポイントが異なります。以下は主に抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾ に基づいた薬剤別に注意事項の概要を示します (表)。

バンコマイシン (VCM)

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では、トラフ値の目標設定はなく、実臨床での目標 AUC は 400~600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を推奨しています。また、AUC-guided TDM を行うためのツールの一つとして、日本化学療法学会よりベイジアン法を用いたソフトウェアが公表されています⁵⁾。AUC 400~600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、トラフ 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とした際の腎障害発現率は各々9.1%、28.8%であり、AUC を指標とした症例で有意に低かったとの報告があります²¹⁾。2020年に改訂された VCM の TDM に関するコンセンサスレビュー²²⁾では、AUC-guided TDM を推奨しており、目標 AUC/MIC を 400~600 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ としています。Men P らは AUC/MIC が高値の方が死亡率並びに治療失敗率が有意に低かったと報告しています²³⁾。さらに Aljefri DM らは、腎障害発現率は AUC 低値の方が有意に低く、腎毒性発現の閾値として平均 AUC 650 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ を提案しています²⁴⁾。トラフ値について、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では、低感受性株を選択するリスクを避けるため 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を維持することが望ましいとされています。腎機能障害発現率は、トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の症例では、それ未満の症例と比較して高く²⁰⁾、その発現率は濃度依存的に上昇すること¹⁹⁾が報告されています。

テイコプラニン (TEIC)

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では、トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ での臨床効果、安全性が確認されていることなどから、目標トラフ値は 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されています。また、重症例^{25~31)}、心内膜炎^{32~35)}、骨関節感染症³⁶⁾などでは、トラフ濃度 < 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ における治療失敗例が報告されており、目標トラフ値は 20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されています。一方で、トラフ濃度が ≥ 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では血小板減少、 ≥ 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では腎機能障害の発現頻度が上昇します^{37, 38)}。しかし、VCM と比較して腎機能障害、レッドネック症候群などの副作用発現率は低いことが知られています¹¹⁾。

アルベカシン (ABK)

臨床効果および細菌学的効果は $C_{\text{peak}}/\text{MIC} \geq 8 \sim 10$ が必要とされています。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では、目標 C_{peak} は ≥ 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されています。目標 $C_{\text{peak}} 15 \sim 20$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ の設定で、治療成績が良好であったとの報告もあります³⁹⁾が、上限値について明確な根拠はありません。また、腎機能障害の観点からトラフ濃度 < 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ での設定が推奨されています。

アミカシン (AMK)

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では MIC \leq 4 μ g/mL では Cpeak41~49 μ g/mL を目標とし、初期投与量としては感染症の重症度や起因菌の MIC から 15 mg/kg または 20 mg/kg を 1 日 1 回投与が推奨されています。またトラフ値は $<$ 4 μ g/mL を目標値としています。Maller ら⁴⁰⁾は、AMK 15 mg/kg を投与した結果、投与開始 1 時間後および 24 時間後の平均血中濃度はそれぞれ 55 μ g/mL および 1.3 μ g/mL であり、有効性、安全性が認められたと報告しています。

ゲンタマイシン (GM)

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁾では MIC \leq 1 μ g/mL では Cpeak \geq 8~10 μ g/mL を目標とし、初期投与量として、感染症の重症度や起因菌の MIC から 5 mg/kg または 7 mg/kg を 1 日 1 回投与が推奨されています。またトラフ値は $<$ 1 μ g/mL を目標値としています。Locksmith ら⁴¹⁾は、GM 5.1 mg/kg を投与した結果、投与開始 30 分後の平均血中濃度が 18.1 μ g/mL であったと報告しています。また、Nicolau ら⁴²⁾は、GM 7 mg/kg で投与した結果、投与開始 1 時間後の平均血中濃度が 18.7 μ g/mL であったと報告しています。

ポリコナゾール (VRCZ)

トラフ値 \geq 2 μ g/mL で有効性が期待できるとの報告⁴³⁾、トラフ値 \geq 1 μ g/mL で治療成功率が向上するとのメタ解析の報告⁴⁴⁾がありこれらを踏まえ、臨床実践ガイドライン 2022^{1, 45)}では、有効性から目標トラフ値 \geq 1 μ g/mL、安全性から、 $<$ 4 μ g/mL を推奨しています。経口薬のバイオアベイラビリティは高い^{46, 47)}ものの、注射薬と同等な PK ではない^{48~50)}ため、注射薬からの切り替えの場合には TDM を考慮する必要があります。小児では、経口薬のバイオアベイラビリティは成人より低率となるため注射薬からの投与が推奨されています^{51~53)}。

表. TDM 対象薬剤の目標血中濃度¹⁾

薬剤名		VCM	TEIC	ABK	AMK	GM ^(注1) , TOB	VRCZ
目標血中濃度	ピーク値 (μ g/mL)	目標 AUC 400~600 (μ g*h/mL)	15~30 複雑・重症例 20~40	15~20	MIC \leq 4 41~49 MIC = 8 50~60	MIC \leq 1 \geq 8~10 MIC = 2 \geq 15~20	-
	トラフ値 (μ g/mL)			1~2 未満	4 未満	1 未満	1 以上 ^{注2)} 4 未満
採血ポイント	ピーク値	点滴終了後 1~2 時間後	-	点滴開始 1 時間後 (30 分で点滴投与し、点滴終了後さらに 30 分後)			-
	トラフ値	投与前 30 分以内					

注 1. グラム陽性球菌に対する併用時はピーク値 3~4 μ g/mL、トラフ値 $<$ 1 μ g/mL を目標

注 2. アスペルギルスによる感染症ではトラフ値 \geq 2 μ g/mL を目標

【引用文献・参考資料】

- 1) 日本化学療法学会／日本 TDM 学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022.
- 2) 澁谷正則, 佐々木 忠徳, 喜古康博, 高尾良洋, 木村利美, 小杉隆祥 PC ソフトウェアを用いた実践的 TDM 症例解析 13: 薬物動態解析ソフトウェアを使う 前編. 薬局 2011; 62 (10) : 150-6
- 3) 澁谷正則, 佐々木 忠徳, 喜古康博, 高尾良洋, 木村利美, 小杉隆祥 PC ソフトウェアを用いた実践的 TDM 症例解析 14: 薬物動態解析ソフトウェアを使う 中編. 薬局 2011; 62 (11) : 170-7
- 4) 澁谷正則, 佐々木 忠徳, 喜古康博, 高尾良洋, 木村利美, 小杉隆祥 PC ソフトウェアを用いた実践的 TDM 症例解析 15: 薬物動態解析ソフトウェアを使う 後編. 薬局 2011; 62 (12) : 164-75
- 5) 日本化学療法学会 TDM ソフトウェア開発ワーキンググループ: パンコマイシン TDM ソフトウェア PAT ver. 3.0
https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=78, 2024 年 8 月 8 日閲覧
- 6) 日本 TDM 学会 HP (ソフトウェアの紹介) <https://jsttm.jp/soft.html>, 2024 年 8 月 8 日閲覧
- 7) 牧野和隆, 末安正典, 園田正信, 手嶋大輔, 千堂年昭, 中尾泰史, 他: TDM オーダリングシステムの概要と評価. 医療薬学 2002; 28 (4) : 379-86
- 8) 山田武宏, 梅津典子, 大滝康一, 綱川智之, 佐藤真由美, 小城香緒里, 他: 処方オーダリングシステムおよび TDM オーダリングシステムと連動した抗 MRSA 薬使用届け出システムは適正使用を推進する. 医療薬学 2008; 34 (5) : 419-25
- 9) 窪田敏夫, 野中敏治, 矢野貴久, 住村智子, 林純, 伊藤善規, 他: 抗 MRSA 薬の適正使用を目指した薬物血中濃度モニタリング実施率向上への取り組み. 日病薬誌 2008; 44 (2) : 277-80
- 10) 奥貞智, 中浴伸二, 山本健児, 喜田勝也, 片岡和三郎, 永井謙一, 他: 神戸市立中央市民病院における勧告実施前後におけるバンコマイシン点滴静注処方の変化. 医療薬学 2005; 31 (12) : 1019-26
- 11) 鹿角昌平, 田中健二, 竹内道子, 若麻績律子, 中島恵利子, 高橋央, 他: 抗菌薬 TDM の導入による適正使用への試み. 日病薬誌 2008; 44 (5) : 759-62
- 12) 鈴木仁志, 貴田岡節子, 阿部達也, 早川幸子, 木皿重樹, 大山美和子, 他: 抗 MRSA 薬 TDM 解析システムにおけるパス導入と治療への影響: 院内全体としての適正使用への取り組み. 医療薬学 2006; 32 (6) : 541-7
- 13) 中居肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成 MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討. 日病薬誌 2015; 51 (3) : 325-9
- 14) 厚生労働省: 医政発 0430001 号 平成 22 年 4 月 30 日 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0512-6h.pdf>, 2024 年 8 月 8 日閲覧
- 15) 日本病院薬剤師会 プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (Ver. 1.0)
<https://www.jshp.or.jp/activity/guideline/20160331-1.pdf>, 2024 年 8 月 8 日閲覧
- 16) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. Biol Pharm Bull 2003; 26 (6) : 876-9
- 17) Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? Ann Pharmacother 1993; 27 (5) : 594-8
- 18) Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, Caballero D, San Miguel JF, Domínguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. Clin Pharmacol Ther 1996; 60 (3) : 332-40
- 19) Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2009; 49: 507-14
- 20) Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J et al. Relationship between vancomycin trough


- concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (12) : 5475-9
- 2 1) Oda K, Jono H, Nosaka K, Saito H. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15-20 $\mu\text{g/mL}$ concentration: *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106109. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106109.
- 2 2) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864
- 2 3) Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Jan 5;11(1):e0146224. doi: 10.1371/journal.pone.0146224
- 2 4) Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(11):1881-7
- 2 5) Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608
- 2 6) Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (6) : 405-15.
- 2 7) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原敬, 関雅文, 高橋佳子, 他 : テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上の臨床的効果, 安全性. *日化療会誌* 2012; 60 (4) : 501-5
- 2 8) Davey P G, Williams A H. Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B) : 43-50
- 2 9) Schaison G, Graninger W, Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl5) : 26-33
- 3 0) Gordts B, Firre E, Jordens P, Legrand JC, Maertens J, Struelens M. Infectious Diseases Advisory Board et al: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (11) : 585-92
- 3 1) Schmit J L. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (2) : 302-6
- 3 2) Wilson A P, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (3) : 507-21
- 3 3) Leport C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 (6) : 871-6
- 3 4) Greenberg R N. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 (12) : 2392-7
- 3 5) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2010; 14 (Suppl4) : S23-38
- 3 6) LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA, Quenzer RW, Haggerty PG, Allen JE et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. *Eur J Surg Suppl*. 1992; 567: 9-13

- 37) Frye RF, Job ML, Dretler RH, Rosenbaum BJ. Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy* 1992; 12 (3) : 240-2
- 38) Wilson A P R. In teicoplanin: The first decade. The Medicine Group, Abingdon 1997; 137-44
- 39) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一玄, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験. *日治療会誌* 2011; 59 (6) : 597-604
- 40) Maller R, Isaksson B, Nilsson L, Sörén L. A study of amikacin given once versus twice daily in serious infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (1) : 75-9
- 41) Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (3) : 473-9
- 42) Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (3) : 650-5
- 43) Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89 (5) : 592-9
- 44) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 2012; 18 (4) : 501-7
- 45) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 VRCZ executive summary 更新版.
- 46) Johnson L B, Kauffman C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (5) : 630-7
- 47) Purkins L, Wood N, Kleinermaans D, Greenhalgh K, Nichols D et al. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 17-23
- 48) Hope W W. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (1) : 526-31.
- 49) Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (3) : 381-90
- 50) Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (2) : 463-70
- 51) Neely M, Margol A, Fu X, van Guilder M, Bayard D, Schumitzky A et al. Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (6) : 3090-7
- 52) Mori M, Fukushima K, Miharu M, Goto H, Yoshida M, Shoji S. A retrospective analysis of voriconazole pharmacokinetics in Japanese pediatric and adolescent patients. *J Infect Chemother* 2013; 19 (1) : 174-9
- 53) Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Takakura S, Fukuda K et al. Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2016; 22 (1) : 27-31


17 TDM 対象抗菌薬は、薬剤師が初期投与設計を行っている（夜間・休日を除く）

評価対象 病院機能評価 サイトビジット 相互ラウンド 病棟ラウンド

1. チェックの重要ポイント

 感染防止対策部門

なし

 病棟・薬剤・臨床検査部門

① 初期投与量設計を能動的に実施しているか

2. チェックの内容とその理由

➤ 感染防止対策部門でのチェック

なし

➤ 病棟・薬剤・臨床検査部門でのチェック

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
現場スタッフの行動	血中濃度測定前の初期投与量設計を能動的に実施し、推奨される投与方法を薬剤師が担当医に助言している	初期投与量の設計は、血中濃度を早期に治療濃度域へ到達させることを可能にします。また、患者の状態や腎機能、体重などのパラメータを正確に反映させた投与設計に努めるべきであると考えます。鈴木らは、VCM 投与患者に初期投与設計を行うことにより、適正濃度範囲内に到達する症例の割合は 87.5%と報告しています ¹⁾ 。同様に、寺町らは、有効率の上昇、総投与日数の短縮を認めたことを報告しています ²⁾ 。したがって、有効かつ安全な治療の遂行および医療経済学的な観点から、薬剤師が積極的に初期投与設計に関わることは重要であると考えます。

3. Question -①

グリコペプチド系薬などの抗菌薬は TDM を行う必要がある理由について教えてください。

< 解説 >

グリコペプチド系薬やアミノグリコシド系薬は、中毒濃度域と治療濃度域が近接しており、中毒濃度域を超えると腎障害の発現率が上昇します^{3,4)}。また、体内動態の個体間および個体内変動が大きいため、厳密な血中濃度コントロールが必要です。したがって、画一的な投与設計ではなく、TDM に基づく個別の投与設計が必要です。これらは治療濃度や副作用など薬剤の性質が異なるため、それぞれの薬剤の特徴を理解しておく必要があります。詳細は、「IV-16 TDM の必要な抗菌薬（グリコペプチド、アミノグリコシド、ポリコナゾール）に関して、TDM の実施と適切なタイミングを医師へ助言している」に記述しています。

【引用文献・参考資料】

- 1) 鈴木仁志, 貴田岡節子: 抗 MRSA 薬の適正使用システムの構築とバンコマイシンにおける初期投与設計の有用性。環境感染誌 2004; 19 (3) : 365-72
- 2) 寺町 ひとみ, 安田 美奈子, 岡田 美智代, 高島 英滋, 窪田 傑文, 今井 幸夫, 土屋 照雄, 他: 薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与設計 TDM システムの評価: 医療機関による評価。医療薬学 2006; 32 (10) : 985-96
- 3) Zasowski E J, Murray K P, Trinh T D, Finch N A, Pogue J M, Mynatt R P, et al: Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2017; 62: e01684-17
- 4) Murry K R, McKinnon P S, Mitrzyk B, Rybak M J: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with oncedaily aminoglycoside. Pharmacotherapy 1999; 19: 1252-60

18 TDM 対象抗菌薬使用患者を把握している

評価対象 病院機能評価 サイトビジット 相互ラウンド 病棟ラウンド

1. チェックの重要ポイント



感染防止対策部門

- ① 診療科別に TDM の実施率を算出しているか
- ② 診療科別の TDM 実施率を感染対策委員会等で報告しているか



病棟・薬剤・臨床検査部門

- ① 日々の TDM 対象患者を把握しているか

2. チェックの内容とその理由

➤ 感染防止対策部門でのチェック

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
モニタリングの実施	診療科別に TDM 実施率を算出している	診療科別の TDM 実施率を把握し、実施率が低い診療科には介入を行う必要があります。
現場へのフィードバック	感染対策委員会等で定期的に診療科別の TDM 実施率を報告している	感染対策委員会などにおいて、各診療科の TDM 実施率の報告後、実施率が大幅に改善したとの報告があります ¹⁾ 。また、実施率を公表することで、診療科に対し TDM 実施を促すだけでなく、院内全体への波及効果も期待できます。また、TDM 実施率と施設の感染制御体制には相関があることが報告されています ²⁾ 。

➤ 病棟・薬剤・臨床検査部門でのチェック

チェックの区分	推奨されるチェック内容	解説
現場スタッフの行動	日々の TDM 対象患者を把握している	TDM 実施率を向上していくために、日々の TDM 対象患者を把握する必要があります。

3. Question -①

TDM 対象抗菌薬使用患者を把握する意義および TDM の実施について教えてください。

< 解説 >

血中濃度と治療効果・副作用の発現が相関する薬物、治療域と副作用発現域に近い薬物、吸収・分布・代謝・排泄に個人差が大きい薬物、および濃度依存的に生じる副作用が重篤な薬物は、TDM 対象薬剤として特定薬剤治療管理料の算定対象であり保険診療上も TDM の実施が望まれています。また、2020 年度の診療報酬改定では VCM において月あたり複数回の TDM による特定薬剤治療管理料の追加算定が新たに認められました³⁾。保険診療上も経時的な TDM の実施が望まれる状況となっています。抗微生物薬でこの TDM 対象薬剤に該当するのは、VCM の他に TEIC, ABK, AMK, GM, TOB, および VRCZ があります。これらの薬剤は、感染症治療における有効性の確保、副作用発現防止の観点から TDM の実施が必要であり、感染制御部門や薬剤部門において、その実施率の把握と向上が治療上の有用性に繋がると考えられることから、これに向けた取り組みが望まれます。

近年では、VCM、TEIC、ABKの使用において感染制御部門の介入によりTDM実施率を上昇させ、これに伴い抗菌薬使用量の減少や長期投与例の割合低下につながった可能性を示唆する報告⁴⁾やVCMの使用において薬剤部門が介入してTDM実施率を上昇させることが、有効率上昇に寄与した可能性がある⁵⁾と示唆する報告⁵⁾があります。また、VCM、TEIC、ABK、AMK、GM、TOBのTDMにおけるアンケート調査でもTDM実施率の向上と感染制御体制に相関があることが報告されています²⁾。VRCZについても薬剤師の介入によるTDMの有用性が報告⁶⁾されており、オーダーリングシステム改修によるVRCZのTDM実施率向上に向けた取り組みも報告されています⁷⁾。

TDM対象薬の抗微生物薬については、感染制御部門や薬剤部門の薬剤師が中心となって、実施率を把握し、その向上に努めることにより、有効率の上昇や有害事象発現率の低減が期待できると考えられます。

TDMの実施については、J-SIPHEでは血中濃度を測定し、かつ、投与量の管理、TDM解析、初期投与設計のうち、いずれかが行われている場合に、「TDM実施」と定義しています。J-SIPHE参加施設における2022年の年報⁸⁾によると、TDM実施率の中央値は、グリコペプチド系；96.4%、アミノグリコシド系；10.0%、ポリコナゾール；46.0%であり、TDM対象抗菌薬の使用に対して血中濃度測定が十分に行われていない現状が浮き彫りになっています。まずは血中濃度測定を定着させる必要がありますので、対象薬剤の血中濃度を測定し、TDMを通じて適切な用量設定を行うことが重要です。

Question -②

VCMの投与量を設定する際の要点を教えてください。

< 解説 >

VCMの投与量を設定する際には、抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022⁹⁾やMRSA感染症の診療ガイドライン2024¹⁰⁾において、AUC評価を行うことが推奨されています（具体的な目標AUCについてはCQ.16を参照）。AUC評価による投与量の設定は、トラフ値の1ポイント採血よりもトラフ値とピーク値からの2ポイント採血の方が、精度が高いですが¹¹⁾、トラフ値の1ポイント採血によるAUC評価でも、AKIの発生率を低下させたとの報告があります¹²⁾。そのため、採血ポイント数に関わらず、積極的にAUC評価による投与量の設定を行うことが推奨されます。ただし、重症/複雑性MRSA感染症や腎機能低下例、利尿剤やTAZ/PIPCの併用などの腎機能低下リスクがある症例では、2ポイント採血が推奨されています。

【引用文献・参考資料】

- 1) 窪田敏夫, 野中敏治, 矢野貴久, 住村智子, 林純, 伊藤善規, 他: 抗MRSA薬の適正使用を目指した薬物血中濃度モニタリング実施率向上への取り組み。日病薬誌 2008; 44 (2); 277-80
- 2) 松元一明, 磯田梨奈, 黒田裕子, 横山雄太, 木津純子 抗菌薬のTDM実施に関する実態調査-TDM実施率と感染制御体制との関連性およびTDMの実施方法の抗菌薬TDMガイドラインとの比較-。日化療会誌 2017; 65(2); 175-82.
- 3) 日本医師会編. 改定診療報酬点数表参考資料(令和2年4月1日実施) 2020; 152-53
- 4) 宮崎元康, 五十嵐保陽, 江藤良典, 永田忍彦, 神村英利 抗MRSA薬適正使用に向けたICTでの薬学的介入効果。九州薬学会会報 2013; Vol.67; 43-47

- 5) 近藤匡慶, 菅谷量俊, 田杭直哉, 長野慎彦, 吉田真人, 丸山弘, 他. プロトコルに基づく薬剤師のバンコマイシン血中濃度測定オーダー介入による適正使用への取り組み。医薬品相互作用研究 2017; Vol. 41, No. 1; 27-33
- 6) Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2012 Oct;55(8):1080-7
- 7) 笹野央, 吉澤寿宏, 青嶋瑞樹, 松本博志, 廣瀬幸子, 佐藤邦義, 他: ポリコナゾール血中濃度測定実施率向上を目的としたオーダーリングシステム改修の有用性の検討。Jpn. J. Drug Inform. 2020; 21(4); 152-8
- 8) AMR 臨床リファレンスセンター編: 感染対策連携共通プラットフォーム J-SIPHE 年報 2022
<https://j-siphe.ncgm.go.jp/files/J-SIPHE%E5%B9%B4%E5%A0%B12022.pdf>, 2024年8月8日閲覧
- 9) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022.
- 10) 日本化学療法学会/日本感染症学会 MRSA 感染症の診療ガイドライン作成委員会編. MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024.
- 11) Oda K., et al. Performance of Area under the Concentration-Time Curve Estimations of Vancomycin with Limited Sampling by a Newly Developed Web Application. Pharm Res. 2021; 38(4):637-646.
- 12) Yamada Y., et al. Comparison of the incidence of vancomycin-associated nephrotoxicity following the change from trough-guided dosing to AUC-guided doing using trough-only data. J Antimicrob Chemother. 2023; 78(12):2933-2937.